(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.
A61K 31/4245 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0049688
(43) 공개일자 2007년05월11일

(21) 출원번호 10-2007-7008998(분할)
(22) 출원일자 2007년04월20일
심사청구일자 2007년04월23일
번역문 제출일자 2007년04월20일
(62) 원출원 특허10-2002-7007983
원출원일자 : 2002년06월20일 심사청구일자 2005년11월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2000/034457 (87) 국제공개번호 WO 2001/46183
국제출원일자 2000년12월19일 국제공개일자 2001년06월28일

(30) 우선권주장 09/470,203 1999년12월21일 미국(US)

(71) 출원인 셀진 코포레이션
미합중국 뉴저지주 07901 써미트 모리스 애비뉴 86

(72) 발명자 만 혼와
미합중국 뉴저지 08853 네샤닉 스테이션 버무다 드라이브 102
뮬러 조지
미합중국 뉴저지 08807 브리지워터 윈드밀 코트 250

(74) 대리인 김성기

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 치환된 1,3,4-옥사디아졸과 ＴＮＦ-α농도를 감소시키는방법

(57) 요약

치환된 1,3,4-옥사디아졸 화합물은 TNFα농도를 감소시킨다. 대표적인 화합물은 2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온과, 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아이소인돌린-1,3-디온이다.

특허청구의 범위

청구항 1.

1,3,4-옥사디아졸 화합물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하여 포유동물에서 TNFα의 농도를 감소시키거나 저해하며; 화합물은 카이랄 순수(R)-이성체, 카이랄 순수(S)-이성체 또는 그들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 2.

담체와 결합하여 포유동물에서의 TNFα의 농도를 감소 또는 저해하기 위하여 1,3,4-옥사디아졸 화합물을 포함하며 화합물은 카이랄 순수(R)-이성체, 카이랄 순수(S)-이성체 또는 그들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 3.

1,3,4-옥사디아졸 화합물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하여 포유동물에서 포스포디에스테라아제 4형을 저해하며, 화합물은 카이랄 순수(R)-이성체, 카이랄 순수(S)-이성체 또는 그들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4.

1,3,4-옥사디아졸 화합물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하여 포유동물에서 관절염, 류마티스성 관절염, 염증성 대장질환, 크론병, 아프타스성 궤양, 악액질, 다발성 경화증, 이식편대숙주질환, 천식, 성인호흡곤란증후군 및 면역결핍증후군으로 구성된 그룹으로부터 선택되나 이에 한정하지 않는 염증성 질환 및 자가면역질환으로 이루어진 그룹에서 선택되는 질병을 치료하며 화합물은 카이랄 순수(R)-이성체, 카이랄 순수(S)-이성체 또는 그들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5.

1,3,4-옥사디아졸 화합물 또는 이 화합물들의 조합물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하여 포유동물에서 암을 치료하며 화합물은 카이랄 순수(R)-이성체, 카이랄 순수(S)-이성체 또는 그들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6.

1,3,4-옥사디아졸 화합물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하여 포유동물에서 혈관형성증을 치료하며 상기 화합물은 카이랄 순수(R)-이성체, 카이랄 순수(S)-이성체 또는 그들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7.

제1항에 있어서, 상기 화합물은 카이랄 순수(R)-이성체, 카이랄 순수(S)-이성체 또는 그들의 혼합물임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8.

담체와 결합하여 포유동물에서 TNFα 또는 메탈로프로테네이즈의 농도를 감소 또는 저해하기 위하여 1,3,4-옥사디아졸 화합물을 포함하며 유도체는 카이랄 순수(R)-이성체, 카이랄 순수(S)-이성체 또는 그들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 치환된 1,3,4-옥사디아졸 화합물에 관한 것으로, 상기 화합물의 투여를 통하여 포유동물에서 종양괴사인자α(tumor necrosis factor α)의 농도를 감소시키며 염증성 질병 및 자가면역질환을 치료하는 방법 및 상기 유도체들의 약학적 조성물에 관한 것이다.

종양괴사인자α(TNFα)는 일정한 면역자극제들에 대한 반응에서 면역체계의 세포에 의하여 최초로 방출되는 사이토카인(cytokine)이다. 상기 물질은 동물이나 인간에게 투여될 때, 급성감염, 염증성 질병 및 쇼크상태에서 나타나는 것과 유사한 염증, 고열, 심장혈관의 변화, 출혈, 응고, 악액질(cachexia) 및 급성반응들을 일으킨다. 과도하거나 조절되지 않는 TNFα 생성은 다수의 질병상태와 연관되어 왔다. 이러한 질병들에는 내독혈증(endotoxemia) 및/또는 중독성 쇼크증후군{Tracey et al., Nature 330, 662-664(1987) 및 Hinshaw et al., Circ. Shock 30, 279-292(1990)}, 류머티즘성 관절염, 염증성 장 질환, 악액질{Dezube et al., Lancet, 335 (8690), 662 (1990)} 및 낭창(lupus)이 포함된다. 성인호흡곤란증후군(ARDS) 환자들의 폐흡기에서 12,000pg/mL을 초과하는 TNFα농도가 검출되었다{Millar et al., Lancet 2(8665), 712-714 (1989)}. 재조합 TNFα의 전신성 주입은 ARDS에서 전형적으로 나타나는 변화들을 일으켰다{Ferrai-Baliviera et al., Arch. Surg. 124(12), 1400-1405(1989)}.

TNFα는 관절염을 포함하는 다수의 골흡수성 질환들과 관련되는 것으로 보인다. 활성화되었을 때 백혈구는 골흡수를 일으킬 것이다. TNFα는 분명히 이 메커니즘에 관여한다{Bertolini et al., Nature 319, 516-518 (1986) 및 Johnson et al., Endocrinology 124(3), 1424-1427(1989)}. 또한 TNFα는 용골세포(osteoblast)의 기능저해와 관련된 활성화와 용골세포 형성을 자극하여 실험실내 및 생체내 골형성을 저해하고 골흡수를 자극하는 것으로 나타나고 있다. 또다른 질병과의 밀접한 관련은 종양이나 숙주 조직에 의한 TNFα의 생산과 과칼슘혈증(hypercalcemia)에 관련된 악성종양간의 관계이다{Calci. Tissue Int. (US) 46(Suppl.), S3-10 (1990)}. 이식편대숙주반응에 있어서, 혈청 TNFα의 농도증가는 급성 이종골수이식에 따르는 주요한 합병증과 관련되어 있다{Holler et al., Blood, 75(4), 1011-1016(1990)}.

임상 요법으로써 TNF-α 저해의 확인은 TNF-α 항체와 가용성 TNF-α 수용체를 이용한 치료법에 의해서 증명되었다. 단일클론성 항-TNFα 항체들을 이용한 TNFα의 저해는 류머티즘성 관절염에 있어서 이로운 것으로 나타났다{Elliot, et al., Int. J. Pharmac. 1995 17(2), 141-145}. 고농도의 TNFα는 임상적으로 이익을 가져오는 가용성 TNFα 수용체 치료를 통한 크론병{von Dullemen, et al., Gastroenterology, 1995 109(1), 129-135}의 치료와 관련되어 있다.

뇌말라리아는 TNFα의 높은 혈중 농도와 관련된 치명적인 초급성 신경계 증후군이며 말라리아 환자들에게서 발생하는 가장 심각한 합병증이다. 혈청내 TNFα의 높은 농도는 급성 말리리아에 감염된 환자의 예후와 질병의 심각성에 직접적으로 관련되어 있다{Grau et al., N. Engl. J. Med. 320(24), 1586-1591(1989)}.

TNFα는 만성 폐렴성 질환들에 있어서도 역할을 한다. 실리카 입자들의 침전은 섬유 반응에 의해서 야기되는 진행성 호흡기 부전 질환인 규폐증을 유도한다. TNFα에 대한 항체는 쥐에서 실리카에 의해 유도되는 폐섬유증(lung fibrosis)을 완전히 차단하였다{Pignet et al., Nature, 344, 245-247 (1990)}. 고농도의 TNFα의 생성(혈청과 분리된 대식세포들에서)은 실리카와 석면에 의하여 유도된 섬유증의 동물모델들에서 증명되었다{Bissonnette et al., Inflammation 13(3), 329-339 (1989)}. 또한 폐유육종증(pulmonary sarcoidosis) 환자들의 폐포에 있는 대식세포는 정상적인 공여체의 대식세포와 비교할 때 과량의 TNFα를 자발적으로 배출하는 것으로 밝혀졌다{Baughman et al., J. Lab. Clin. Med. 115(1), 36-42 (1990)}.

높은 농도의 TNFα는 혈액 공급의 손실 후에 발생하는 조직 손상의 주된 원인이며 리퍼퓨젼(reperfusion)에 의한 염증 반응인 리퍼퓨젼 손상과 관련되어 있다{Vedder et al., PNAS 87, 2643-2646 (1990)}. 또한 TNFα는 내피세포의 특성을 변화시키고 트롬보모듈린(thrombomodulin) 발현의 감소조절과 항응고성 단백질 C 경로의 억제와 조직인자의 응고전구체 활성을 증가시키는 것과 같은 다양한 응고전구체 활성을 가진다{Sherry et al., J. Cell Biol. 107, 1269-1277 (1988)}. TNFα는 (염증 반응의 초기단계 동안) 초기 생성과 함께 심근경색, 졸중 및 순환성 쇼크를 포함하되 이에 한정되지 않는 여러 중요한 질병들에서 조직손상의 유사매개체로 만드는 염증활성의 전활성을 가진다. 내피세포의 내피백혈구유착분자(ELAM, endothelial leukocyte adhesion molecule) 또는 세포간 유착분자(ICAM, intercellular adhesion molecule)와 같은 TNFα에 의해 유도된 유착분자의 발현이 특히 중요할 것이다{Munro et al., Am. J. Path. 135(1), 121-132 (1989)}.

TNFα는 HIV-1의 활성화를 포함하여 레트로바이러스 복제의 강력한 활성인자임이 보고되었다{Duh et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 86, 5974-5978 (1989);Poll et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 87, 782-785 (1990); Monto et al., Blood 79,

2670(1990); Clouse et al., J. Immunol. 142, 431-438 (1989); Poll et al., AIDS Res. Hum. Retrovirus, 191-197 (1992)}. 적어도 세가지 타입 또는 변종의 HIV(즉 HIV-1, HIV-2와 HIV-3)가 동정되었다. HIV 감염의 결과로서 T-세포를 매개로 한 면역성이 손상되고 감염된 개체들은 심각한 기회감염 및/또는 특이적 종양(neoplasm)을 나타낸다. T 림프구에 HIV가 감염되기 위해서는 T 림프구의 활성화가 필요하다. T-세포가 활성화된 후 HIV-1, HIV-2와 같은 다른 바이러스들은 T 림프구에 감염된다. 이러한 바이러스의 단백질 발현 및/또는 복제는 상기 T-세포 활성화에 의하여 매개되거나 유지된다. 일단 활성화된 T 림프구가 HIV에 감염되면, T 림프구는 HIV 유전자 발현 및/또는 HIV 복제를 허용하기 위하여 활성화된 상태를 계속 유지해야만 한다. 사이토카인, 특히 TNFα는 T 림프구 활성화를 유지하는 역할을 함으로써 활성화된 T세포에 의하여 매개되는 HIV 단백질의 발현 및/또는 바이러스 복제와 관련되어 있다. 그러므로 HIV에 감염된 개체에서 사이토카인, 특히 TNFα의 생성의 억제 또는 저해와 같은 사이토카인 활성의 방해는 HIV 감염에 의해서 일어나는 T 림프구의 유지를 제한하는 것을 돕는다.

또한 단핵구, 대식세포 및 쿠퍼 세포(kupffer cell)와 글리얼 세포(glial cell)와 같은 관련 세포들도 HIV 감염의 유지에 관련되어 있다. T-세포와 마찬가지로 상기 세포들은 바이러스 복제의 표적이며 바이러스 복제의 정도는 그 세포들의 활성화 상태에 의존한다{Rosenberg et al., The Immunopathogenesis of HIV Infection, Advances in Immunology, 57 (1989)}. TNFα와 같은 사이토카인은 단핵구 및/또는 대식세포에서 HIV 복제를 활성화시키는 것으로 나타났으며{Poli et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 87, 782-784 (1990)}, 따라서 사이토카인의 생산이나 활성을 억제 또는 저해하는 것은 T 세포들에 대한 HIV 진행을 제한하는 것을 돕는다. 추가적인 연구의 결과, TNFα가 시험관내 HIV의 활성화에서 공통된 인자로 확인되었고 세포의 세포질에서 발견되는 핵내 조절 단백질을 통한 명확한 활성 메카니즘이 제시되었다(Osborn, et al., PNAS 86 2336-2340). 이러한 증거는 TNFα합성의 감소가 HIV 감염에서 전사 및 그에 따른 바이러스 생산을 감소시킴으로써 항바이러스 효과를 가질 수 있음을 제시한다.

T 세포와 대식세포주의 잠복성 HIV의 AIDS 바이러스 복제는 TNFα에 의하여 유도될 수 있다{Folks et al., PNAS 86, 2365-2368 (1989)}. 바이러스의 조절유전자서열(LTR)에 결합하여 HIV 복제를 촉진하며 세포내 세포질에서 발견되는 유전자조절단백질(전사 인자, NFκB)을 활성화하는 TNFα의 능력에 의하여 바이러스 유도 활성에 대한 분자 메카니즘이 제시된다{Osborn et al., PNAS 86, 2336-2340 (1989)}. 악액질과 관련된 AIDS에서의 TNFα는 환자의 말초혈액 단핵구에서 높은 혈청 TNFα 및 고농도의 자발적인 TNFα의 생산에 의해서 제시되었다{Wright et al., J. Immunol. 141(1), 99-104 (1988)}. TNFα는 거세포 바이러스(CMV), 인플루엔자 바이러스, 아데노바이러스 및 헤르페스족(herpes family) 바이러스와 같은 다른 바이러스 감염에 대해 기재된 바와 비슷한 이유로 다양한 작용에 관련되어 왔다.

핵내 인자 κB(NFκB)는 다상유전의 전사활성인자이다{Lenardo, et al., Cell 1989, 58, 227-29). NFκB는 다양한 질병과 염증상태에서 전사활성인자로서 관련되어 왔으며 TNFα 뿐만 아니라 활성적인 HIV 전사를 포함하여 사이토카인의 농도를 조절하는 것으로 생각된다[Dbaibo, et al., J. Biol. Chem. 1993, 17762-66, Duh, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 1989, 86, 5974-78; Bachelerie, et al., Nature 1991, 350, 709-12; Boswas, et al., J. Acquired Immune Deficiency Syndrome 1993, 6, 778-786; Suzuki, et al., Biochem. 및 Biophys. Res. Comm. 1993, 193, 277-83; Suzuki, et al., Biochem 및 Biophys. Res. Comm. 1992, 189, 1709-15; Suzuki, et al., Biochem. Mol. Bio. Int. 1993, 31(4), 693-700; Shakhov, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 171, 35-47; 및 Staal, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 87, 9943-47]. 그러므로 NFκB 활성, 핵내 전사 또는 결합의 저해는 사이토카인 유전자(들)의 전사를 조절할 수 있고 이러한 조절과 다른 메카니즘을 통하여 다양한 질병상태의 저해에 유용할 수 있다.

많은 세포의 기능들은 아데노신 3',5'-사이클릭 모노포스페이트(3',5'-cyclic monophosphate, cAMP)의 농도에 의하여 매개된다. 그러한 세포의 기능들은 천식, 염증 및 다른 상태를 포함하는 질병과 염증성 상태의 한 원인이 될 수 있다{Lowe 및 Cheng, Drugs of the Future, 17(9) 799-807, 1992}. 염증성 백혈구에서 cAMP의 증가는 TNFα와 NFκB를 포함하여 그들의 활성과 그에 따른 염증성 매개체들의 방출을 저해하는 것으로 나타나왔다. 또한 cAMP의 농도 증가는 평활근의 이완을 유도한다.

cAMP의 불활성화에 대한 주된 세포 메커니즘은 사이클릭 뉴클레오타이드 포스포다이에스테라아제(PDE)로 언급된 동질효소들에 의한 cAMP의 파손이다{Beavo and Reitnyder, Trends in pharm., 11, 150-155, 1990}. PDEs 족은 10가지가 알려져 있다. PDE Ⅳ형(PDE 4) 효소의 저해는 특히 염증성 매개체의 방출의 저해 및 평활근의 이완에 있어서 효과적이라는 것은 잘 공지되어 있다{Verghese, et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 272(3), 1313-1320, 1995}.

그러므로 TNFα 농도의 감소 및/또는 cAMP 농도의 증가는 많은 염증성 질환, 감염성 질환, 면역학적 질환 및 악성 질환들의 치료에 대한 가치있는 치료전략을 구성한다. 이러한 질환에는 패혈증 쇼크, 패혈증, 내독소 쇼크, 혈액투석쇼크 및 패혈증 증후군, 후 간헐성 재주입 손상, 말라리아, 미코박테리아 감염, 뇌막염 및 다른 피부 질환, 울혈성 심장마비, 섬유성질환,

악액질, 이식거부반응, 암, 종양 증식, 불완전 혈관형성증(undesirable angiogenesis), 자가면역질환, AIDS의 기회성 감염, 류마티스성 관절염, 류마티스성 척추염, 골관절염, 다른 관절질환, 염증성 장질환, 크론병, 궤양성 대장염, 다발성 경화증, 전신홍반성 낭창, 나병의 ENL, 방사능증 및 과산소에 의한 폐포손상 등이 포함된다. TNFα의 효과를 억제하기 위하여 이전에는 덱사메타손(dexamethasone)과 프레드니솔론(prednisolone)과 같은 스테로이드를 이용하는 것에서부터 다클론성 및 단일클론성 항체를 사용하는 것에까지 노력을 기울여 왔다{Beutler et al., Science 234, 470-474 (1985); WO 92/11383}.

새로운 혈관의 발달 및 형성 과정인 혈관형성증은 수많은 정상적인 생리 상태와 병리학적 생리 상태에 있어서 중요한 역할을 한다. 혈관형성증은 특이 신호들에 응하여 발생하며 혈관생성 성장 신호(들)에 반응하는 혈관의 내피 세포와 그 신호(들)의 출처를 향한 내피 세포의 이동과 그 다음 수반되는 모세관의 형성 및 증식에 의한 기저층(basal lamina)의 침투에 의하여 특징화되는 복잡한 과정을 수반한다. 새로 형성된 모세관을 통한 혈액의 순환은 내피 세포가 선재하는 모세관에 접촉한 후에 시작된다. 혈관형성증은 일정한 크기 이상의 종양의 성장을 위하여 필요하다.

혈관생성의 저해제와 내생의 자극제 사이에서 자연적으로 발생하는 균형은 저해제의 영향이 우세하다{Rastinejad, et al., 1989, Cell 56:345-355}. 상처의 치료, 기관의 재생, 태아의 발달 및 여성의 생식 과정과 같은 정상적인 생리 상태에서 신혈관형성이 발생하는 상기의 드문 경우에 있어서 혈관생성증은 엄중하게 조절되며 공간적 및 시간적으로 범위가 정해진다. 고형체의 종양의 성장과 같은 병리상의 혈관생성의 조건 하에서는 상기 조절이 제어되지 않는다.

조절되지 않는 혈관생성증은 병원이 되며 많은 종양 질환 및 비종양 질환의 진전을 가져온다. 고형체 종양의 성장과 전이, 관절염, 여러 형태의 시각 장애 및 건선을 포함하여 다수의 심각한 질환들은 비정상적인 신혈관형성에 의해서 지배된다{Moses, et al., 1991, Biotech. 9:630-634; Folkman, et al., 1995, N. Engl. J. Med., 333:1757-1763; Auerbach, et al., 1985, J. Microvasc. Res. 29:401-411; Folkman, 1985, Advances in Cancer Research, eds. Klein and Weinhouse, Academic Press, New York, pp. 175-203; Parz, 1982, Am. J. Optalmol. 94:715-743; 및 Folkman, et al., 1983, Science 221;719-725}. 다수의 병리적 상태에서 혈관형성의 진행은 질병 상태에 영향을 미친다. 예를 들어, 고형체의 종양의 성장이 혈관형성에 의존한다는 것을 제시하는 중요한 자료가 있다{Folkman and Klagsbrun, 1987, Science 235:442-447}

각막, 수정체 및 결체망(trabecular meshwork)의 무혈관상태의 유지는 눈의 생리 기능 뿐만 아니라 시력에 대하여 매우 결정적이다{Waltman, et al., 1978, Am. J. Ophthal. 85:704-710 and Gartner, et al., 1978, Surv. Ophthal. 22:291-312}. 일반적으로 이러한 질병, 특히 신혈관형성이 발생한 질병의 치료는 종종 불충분하고 무분별한 결과를 가져온다.

혈관형성의 저해제는 병인학 연구에 매우 유용한 수단을 제공하는 것 뿐만 아니라 잠재적인 질병 상태의 병리적 진전에 대하여 이러한 과정을 제한함으로서 치료상의 중요한 역할을 가질 수 있다. 예를 들어 종양의 신혈관형성을 저해하는 작용제는 고형체 종양의 성장과 전이를 저해하는데 있어서 중요한 역할을 할 수 있다.

여러 가지 종류의 화합물들이 혈관형성을 방해하는데 이용되어 왔다. 테일러 등은 혈관형성을 저해하기 위하여 프로타민을 사용하였다{Taylor, et al., Nature 297:307 (1982)}. 프로타민의 독성 때문에 치료제로써 실질적으로 사용하는 것이 제한되었다. 포크만 등은 혈관형성을 조절하기 위하여 헤파린과 스테로이드를 사용하였다{Folkman, et al., Science 221:719 (1983) 및 U.S Pat. Nos. 5,001,116 and 4,994, 443}. 글루코 및 미네랄 코티코이드 활성이 결여된 테트라하이드로코티솔과 같은 스테로이드는 혈관생성의 저해제이다. 또한 인터페론 β는 동종이인자형 비장 세포에 의해서 유도되는 혈관형성 저해제이다{Sidky, et al., Cancer Research 47:5155-5161 (1987)}. 인간 재조합 인터페론α는 혈관형성에 의해 유발되는 질병인 폐 혈관종(hemangiomatosis)의 치료에 성공적으로 사용된 것이 알려져 있다{White, et al., New England J. Med. 320:197-1200 (1987)}.

혈관형성을 저해하는데 이용해온 다른 작용제는 아스코르브산 에테르와 관련된 화합물을 포함한다{Japanese Kokai Tokkyo Koho No. 58-131978}. 또한 황산화된 다당류 DS 4152도 혈관형성 저해를 나타낸다{Japanese Kokal Tokkyo Koho No. 63-119500}. 균질 생성물인 퓨마질린(fumagillin)은 시험관내 혈관형성 저해제이다. 상기 화합물은 생체내 독성이 있으나 합성 유도체인 AGM 12470은 콜라겐 Ⅱ 관절염을 치료하기 위하여 생체내에서 사용되어왔다. 퓨마질린과 *o*-치환된 퓨마질린 유도체들은 EPO 공보 제 0325199A2 및 0357061A1에 발표되어 있다.

미국 특허 제 5,874,081에서 파리쉬(Parish)는 혈관형성증을 저해하기 위하여 단클론 항체를 사용하였다. WO 92/12717에서 브렘(Brem) 등은 테트라사이클린에서도 특히 미노사이클린(Minocycline), 클로르테트라사이클린, 디메클로사이클린(Demeclocycline) 및 라임사이클린(Lymecycline)이 혈관형성증의 저해제로써 유용하다는 것을 제시한다. 브렘 등은 미노사이클린이 헤파린과 코티존을 조합한 치료법을 이용했을 때와 유사한 정도로 혈관형성증을 저해한다는 것을 제시한

다{Cancer Research, 51, 672-675, Jan, 15, 1991}. 테이처(Teicher) 등은 항-혈관형성 작용제인 미노사이클린을 암의 화학요법이나 방사선 치료법과 함께 사용하였을 때 전이의 항-혈관형성 작용제가 감소하면서 종양의 성장이 저하되고 전이의 수가 감소됨을 제시한다{Cancer Research, 52, 6702-6704, Dec. 1, 1992}.

대식세포에 의해 유도되는 혈관형성증은 TNFα에 의해서 활성화된다는 것이 알려져 있다. 레이보비치(Leibovich) 등은 TNFα가 쥐 코미아(comea)와 발달중인 병아리의 코리오알란토인 막(chorioallantoic membranes)에서 아주 적은 양의 생체내 모세혈관 형성을 유도하며 상기 TNFα가 염증, 상처 회복 및 종양 성장에서 혈관형성을 유도하는 것을 지원한다는 것을 보고하였다{Nature, 329, 630-632 (1987)}.

인체의 모든 다양한 세포는 양성 또는 악성 종양 세포내로 형질전환될 수 있다. 가장 빈번한 종양 부위는 폐이며 그 다음으로 직장결장, 유방, 전립선, 방광, 췌장 및 난소이다. 또다른 일반적인 암의 종류는 백혈병, 중추 신경계 종양, 뇌종양, 흑색종, 적백혈병, 자궁암, 골 암 및 두부와 목 암을 포함한다.

현재 암은 주로 수술, 방사선 및 화학요법인 세 종류의 치료법을 병합하거나 한가지 방법으로 치료한다. 수술은 대부분의 발병된 조직의 제거를 요한다. 때때로 수술은 일정 부위(예를 들면 유방, 결장 및 피부)에 위치한 종양을 제거하는데 있어서는 효과적인 반면에, 수술은 다른 부위(예를 들어, 등뼈)에 위치한 종양의 치료나 종양이 퍼진 상태(예를 들면, 백혈병)를 치료하는데는 이용할 수 없다. 화학요법은 세포 복제 또는 세포 대사의 중단시키는 것과 관련된다. 화학요법은 대부분 유방암, 폐암, 고환암 뿐만 아니라 백혈병을 치료하는데 이용된다.

화학요법의 약품은 주로 항종양성의 약품으로 알려져 있다. 알킬화 약품은 알킬화 및 교차 결합한 구아닌과 세포분열을 저지하는 DNA내 다른 염기들에 의해서 작용한다고 여겨진다. 대표적인 알킬화 약품은 질소 겨자, 에틸렌이민 화합물, 알킬 황산염, 시스플래틴(cisplatin) 및 여러 가지의 니트로수레아스(nitrosoureas)를 포함한다. 이러한 화합물들이 가지는 단점은 그들이 악성 종양만 공격하는 것이 아니라 골수, 피부, 위장 점막 및 태아의 조직의 세포와 같이 자연적으로 분열하는 다른 세포들을 공격하게 되는 것이다. 대표적인 대사길항물질은 가역 또는 비가역 효소 저해제, 또는 핵산의 복제, 번역이나 전사를 방해하는 화합물들이다. 그러므로 암 치료를 위하여 독성이 적은 화합물을 찾는 것이 바람직할 것이다.

매트릭스 메탈로프로테이네이스(Matrix metalloproteinase, MMP) 저해는 TNFα의 저해{Mohler, et al., Nature, 370, 218-220 (1994)} 및 혈관형성의 저해를 포함하는 여러 가지 활성과 연관되어 왔다. MMP는 생리학적 조직의 분해 및 병리학적 조직의 분해에서 중요한 역할을 하는 피분비 및 막-결합된 아연 엔도펩티데이스 족이다{Yu, et al., Drugs & Aging, 1997, (3):229-224; Wojtowicz-Praga, et al., Int. New Drugs, 16:61~75 (1997)}. 이러한 효소들은 섬유 및 비섬유의 콜라겐, 피브로넥틴, 라미닌 및 막 당단백질을 포함하는 세포외 매트릭스의 구성물을 분해하는 능력이 있다. 보통, 세포 분열, 매트릭스 합성, 매트릭스 분해(사이토카인의 조절 하에서), 성장 인자와 세포 매트릭스 상호작용 사이에는 섬세한 균형이 있다. 그러나 병리적 상태에서는 이 균형이 깨질 수 있다. 바람직하지 않은 MMP 농도와 관련된 가벼운 병 및 질병은 종양 전이 침해 및 성장, 혈관형성증, 류마티스성 관절염, 골관절염, 골다공증과 같은 오스테오페니아스(osteopenias), 치주염, 치은염, 크론병, 염증성 장 질환 및 상피 또는 위 궤양 등을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

증가된 MMP 활성은 넓은 범위의 암에서 검출되었다{Denis, et al., Invest. New Drugs, 15: 175-185 (1987)}. TNFα와 같이 MMP는 종양의 전이와 혈관형성증이 침입하는 과정에 관련되어 있다고 여겨진다.

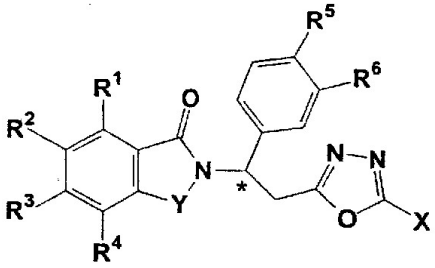
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명은 여기에서 보다 충분히 설명되는 어떤 종류의 비폴리펩타이드화합물들이 TNFα의 농도를 감소시키고 및/또는 PDEs 특히 PDE 4를 저해하고 및/또는 혈관형성증을 저해하고 및/또는 암, 염증성 질환 및 자가면역 질환의 치료에 유용하다는 발견에 근거한다. 예를 들면, 특히 선택적으로 PDE 4를 저해하는 화합물은 심장혈관의 영향 또는 항-혈소판 영향과 같은 최소한의 바람직하지 못한 부작용을 수반하면서 적어도 부분적으로 염증 및 평활근의 이완을 저해한다. 본 발명의 화합물들은 포스포디에스테라아제, 특히 PDE 4의 저해와 그들에 의해 매개되는 질병상태의 치료에 있어서 유용하다.

발명의 구성

본 명세서에 기재된 화합물들은 핵내에서 NFκB의 작용을 저해할 수 있으며, 그러므로 류마티스성 관절염, 류마티스성 척추염, 골관절염, 다른 관절 질환, 패혈증 쇼크, 폐혈증, 내독성 쇼크, 이식편대숙주질환, 수척, 염증성 내장질환, 크론병, 궤양성 대장염, 다발성 경화증, 전신 홍반성 낭창, 나병의 ENL, HIV, AIDS 및 AIDS의 기회감염 등을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 질병의 치료에 유용하다. TNFα와 NFκB의 농도는 상호간의 피드백 루프에 의해서 영향을 받는다. 상기 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 TNFα와 NFκB의 농도에 영향을 미친다.

화학식 1



특히 본 발명은 (a) 화학식 1의 1,3,4-옥사디아졸 화합물에 관한 것이다:

상기 화학식 1에서 *로 표시된 탄소 원자는 카이랄리티의 중심을 구성하며;

Y는 C=O, CH_2, SO_2 또는 $CH_2C=O$이고;

X는 수소, 또는 1-4개 탄소원자의 알킬이고;

다른 것들과 독립적으로 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 수소, 할로, 트리플루오로메틸, 아세틸, 1-8개 탄소원자의 알킬, 1-4개 탄소원자의 알콕시 또는 니트로, 시아노, 하이드록시, tert-부틸, $-CH_2NR^8R^9$, $-(CH_2)_2NR^8R^9$ 또는 $-NR^8R^9$이고;

또는 기재된 페닐린 링과 함께 인접한 탄소 원자에 대하여 R^1, R^2, R^3 및 R^4 중의 두 개는 나프틸리덴, 퀴놀린, 퀴놀자린, 벤지미다졸, 벤조디오졸 또는 2-하이드록시벤지미다졸이고;

다른 것과 독립적으로 각각의 R^5 및 R^6는 수소, 1-4개 탄소원자의 알킬, 1-6개 탄소원자의 알콕시, 시아노, 벤조사이클로알콕시, 18개 이하 탄소원자의 사이클로알콕시, 18개 이하의 탄소원자의 바이사이클로알콕시, 18개 이하 탄소원자의 트리사이클로알콕시 또는 18개 이하 탄소 원자의 사이클로알킬알콕시이고;

다른 것과 독립적으로 각각의 R^8 및 R^9는 수소, 1-8개 탄소원자의 일직선의 알킬, 1-8개 탄소원자의 가지가 있는 알킬, 페닐, 벤질, 피리딜, 피리딜메틸,

또는 R^8 또는 R^9 중의 하나는 수소이고 다른 하나는 $-COR^{10}$ 또는 SO_2R^{10},

또는 R^8 및 R^9는 함께 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, -CHNCHCH-, 헥사메틸렌, 또는 $-CH_2CH_2X^1{}_2CH_2CH_2-$

상기 X^1은 -O-, -S-, 또는 -NH-이고;

R^{10}는 수소, 1-8개 탄소원자의 알킬, 사이클로알킬, 6개 이하 탄소원자의 사이클로알킬메틸, 페닐, 피리딜, 벤질, 이미다졸일메틸, 피리딜메틸, $NR^{11}R^{12}$, $CH_2NR^7R^0$ 또는 $NR^{11}R^{12}$

상기 R^7 및 R^0는 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 또는 프로필이고

상기 R^{11} 및 R^{12}는 서로 독립적으로 수소, 1-8개 탄소원자의 알킬, 페닐, 또는 벤질이며;

(b) 양자화될 수 있는 질소원자를 가진 상기 화학식 1의 화합물들의 염에 관한 것이다.

상기 화학식 1의 화합물이 편리하게 1,3,4-옥사다이아졸과 동일하게 되면 좋을 것이다. 알킬기는 1-8개 탄소원자를 포함하는 일가의 포화된 또는 불포화된 가지를 가지거나 직선상, 환식 또는 이들이 혼합된 탄화수소 사슬을 나타낸다. 그러한

알킬그룹으로서 대표적인 것은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, 아이소뷰틸, sec-뷰틸, tert-뷰틸, 사이클로펜틸 및 사이클로프로필메틸이다. 알콕시는 에테르성 산소원자를 통하여 분자의 잔기에 결합된 알킬그룹을 말한다. 그러한 알콕시그룹의 대표적인 것은 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 뷰톡시, 아이소뷰톡시, sec-뷰톡시, tert-뷰톡시, 사이클로헥실메톡시 및 사이클로펜틸메톡시이다.

본 발명에서 이용된 사이클로알킬기는 포화 또는 불포화된 일가의 환식 탄화수소사슬을 나타낸다. 다르게 규정하지 않는다면, 상기 사슬은 탄소원자를 18개까지 포함할 수 있으며 모노사이클로알킬, 다이사이클로알킬, 폴리사이클로알킬 및 벤조사이클로알킬 구조를 포함할 수 있다. 모노사이클로알킬은 1개의 환기(ring group)를 가지는 기를 나타낸다. 폴리사이클로알킬은 보통 한 개 또는 그 이상의 환식 탄소 원자를 가지는 두 개 또는 그 이상의 환 시스템을 포함하는; 즉, 나선, 퓨즈 또는 교상 구조의 탄화수소계를 나타낸다. 벤조사이클로알킬은 벤조기에 융합된 모노사이클릭 알킬기를 나타낸다. 대표적인 모노사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클로운데실, 사이클로두데실, 사이클로트리데실, 사이클로테트라데실, 사이클로펜타데실, 사이클로헥사데실, 사이클로헵타데실 및 사이클로옥타데실이다. 대표적인 폴리사이클로알킬은 데카하이드로나프탈렌, 스피로[4.5]데실, 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 바이사이클로[3.2.1]옥틸, 피나닐, 노르보닐 및 바이사이클로[2.2.2]옥틸을 포함한다. 대표적인 벤조사이클로알킬은 테트라하이드로나프틸, 인다닐 및 1,2-벤조사이클로헵타닐이다. 사이클로알콕시는 상기에 기재된 바와 같이 모노사이클로알킬, 폴리사이클로알킬 또는 벤조사이클로알킬 구조이며 에테르성 산소원자를 통하여 분자의 잔기에 결합된 사이클로알킬기를 나타낸다.

첫 번째 바람직한 그룹의 화합물들은 Y가 C=O인 상기 화학식 1의 화합물이다.

그 다음으로 바람직한 그룹의 화합물들은 Y가 CH_2인 상기 화학식 1의 화합물이다.

그 다음으로 바람직한 그룹의 화합물들은 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4이 다른 것들과는 독립적으로 수소, 할로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 니트로, 시아노, 하이드록시, 또는 $-NR^8R^9$이고 R^8 및 R^9는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸이거나 또는 R^8 및 R^9중의 하나는 수소이고 다른 하나는 $-COCH_3$, 또는 COR이며, 여기서 R은 알킬, 벤질, 피리딜, 또는 피리딜메틸인 상기 화학식 1의 화합물이다.

그 다음으로 바람직한 그룹의 화합물은 R^1, R^2, R^3 및 R^4중의 하나가 $-NH_2$ 또는 $-CH_3$이고 R^1, R^2, R^3 및 R^4중의 나머지는 수소인 상기 화학식 1의 화합물이다.

그 다음으로 바람직한 그룹의 화합물은 R^1, R^2, R^3 및 R^4중의 하나가 $-NHCOCH_3$, $NHSO_2R^{10}$ 또는 $NHCOR^{10}$이고 R^1, R^2, R^3 및 R^4중의 나머지는 수소인 상기 화학식 1의 화합물이다.

그 다음으로 바람직한 그룹의 화합물은 R^1, R^2, R^3 및 R^4중의 하나가 $-N(CH_3)_2$이고 R^1, R^2, R^3 및 R^4중의 나머지는 수소인 상기 화학식 1의 화합물이다.

그 다음으로 바람직한 그룹의 화합물은 R^1, R^2, R^3 및 R^4중의 하나가 메틸 또는 에틸이고 R^1, R^2, R^3 및 R^4중의 나머지는 수소인 상기 화학식 1의 화합물이다.

그 다음으로 바람직한 그룹의 화합물은 각각의 R^5 및 R^6이 서로 독립적으로 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 사이클로펜톡시 또는 사이클로헥소시인 상기 화학식 1의 화합물이다.

그 다음으로 바람직한 그룹의 화합물은 R^5이 메톡시이고 R^6는 알콕시, 모노사이클로알콕시, 폴리사이클로알콕시 또는 벤조사이클로알콕시인 상기 화학식 1의 화합물이다.

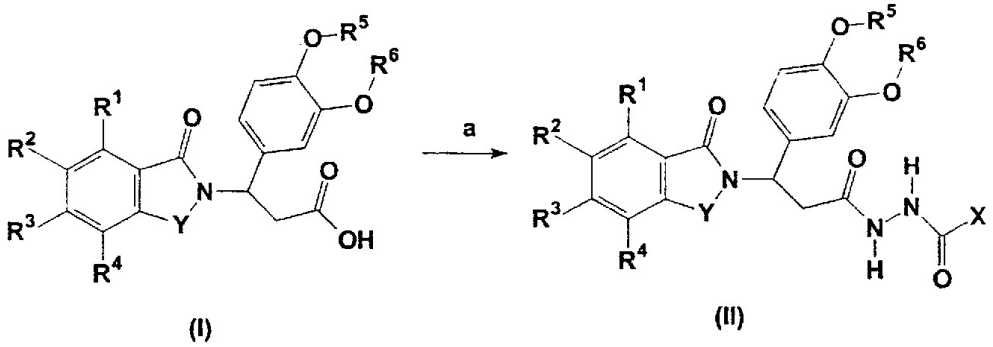
그 다음으로 바람직한 그룹의 화합물은 R^5이 메톡시이고 R^6는 에톡시 또는 사이클로펜톡시인 상기 화학식 1의 화합물이다.

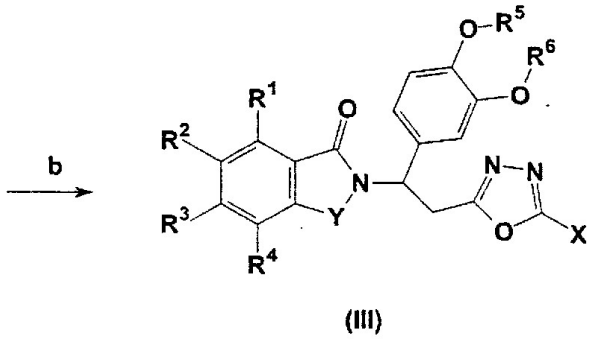
화학식 1의 화합물들은 자격이 있는 전문가의 감독하에서, TNFα와 PDE4의 바람직하지 못한 영향들을 저해하기 위하여 사용된다. 또한 상기 화합물들은 암 질환, 바람직하지 못한 혈관형성증, 염증, 피부 질환 등을 치료하는데 사용해도 된다. 상기 화합물들은 단독으로 또는 항생제, 스테로이드 등을 포함하는 다른 치료제와 함께 경구, 직장, 또는 비경구적으로 치료가 필요한 포유동물에 투여될 수 있다. PDE Ⅳ와 PDE 4는 같은 용어로 간주한다.

또한 본 발명의 화합물들은 아토피성 피부염, 건선, 낭창, 헤르페스 바이러스에 의한 감염과 같은 바이러스성 감염 또는 바이러스성 결막염, 건선, 암을 포함하나 이에 한정되지 않는 국부성 질환의 치료 또는 예방에 국소적으로 사용될 수 있다. PDE 4의 저해가 바람직한 실시예지만, 다른 포스포디에스테라아제의 저해에 대해 구상되어 있다.

또한 상기 화합물들은 TNFα생성의 방지나 저해 또는 PDE 4의 저해를 필요로 하는 사람 이외의 포유동물들의 수의학적 치료에도 사용될 수 있다. 동물에서 치료적 또는 예방적으로 치료를 요하는 TNFα에 의하여 매개된 질병에는 상기에 기재된 질병들과 같은 질환들이 포함된다. 예를 들어 바이러스성 감염은 다른 렌티바이러스(lentivirus)들 뿐만 아니라 고양이과의 면역결핍바이러스, 말의 감염성 빈혈증 바이러스, 염소의 관절염 바이러스, 비스나 바이러스(visna virus) 및 매디 바이러스(maedi virus)가 포함된다.

산(Ⅰ)의 제조방법은 본 명세서의 참조문헌으로 기재된 미국 특허 제 5,605,914호에 설명되어 있다. 옥사다이아졸(Ⅲ)의 제조는 투-스텝 방식과 싱글-팟 방식으로 실시할 수 있다. 카르보닐디이미다졸(CDI) 또는 또다른 활성화제를 이용한 산(Ⅰ)의 반응에 아실 하이드라자이드(NH_2NHCXO, 상기 X는 수소 또는 알킬임)를 첨가하면 화학식(Ⅱ)의 화합물이 제공된다. 상기 반응("a")을 위하여 바람직한 용매는 아세토니트릴(CH_3CN), 테트라하이드로퓨란(THF) 및 에틸 아세테이트(EtOAc)를 포함하는 비양자성 극성 용매이다. 화학식(Ⅱ)의 화합물은 이러한 조건에서 분리될 수 있다. 선택적으로, 화학식(Ⅱ)의 화합물은 분리하지 않고(바람직한 용매는 아세토니트릴임) 다음 반응("b")에서 사용될 수 있다. 포스포로우스 옥시클로라이드($POCl_3$) 또는 포스포로우스 펜톡사이드(P_2O_5)와 같은 디하이드레이팅 시약을 사용한 화학식(Ⅱ)의 화합물의 탈수 반응 "b"에서 화학식(Ⅲ)의 화합물이 제공된다. 반응 "b"에서는 열처리를 할 수 있다.





최종 1,3,4-옥사디아졸에서 R^1, R^2, R^3 및 R^4중의 하나가 아미노일 때, 상응하는 니트로 화합물(Ⅰ)을 이용하고 그 결과물인 니트로아이소인돌리논을 아미노이소인돌리논으로 변형시키는 것이 바람직하다. 선택적으로, 반응할 수 있는 아미노기와 다른 기들은 적절하게 보호된 기로 전환될 수 있다.

본 발명에서 사용된 보호기는 일반적으로 최종 치료 화합물에서 발견되지 않지만 기를 보호하기 위하여 합성의 몇 단계에서 계획적으로 삽입되는 반면에 화학적 조작의 과정에서 변경될 수 있는 기를 나타낸다. 상기 보호기는 합성의 말기 단계

에서 제거되며 그러므로 이러한 보호기를 지닌 화합물은 주로 화학적 매개체로써 중요하다(어떤 유도체들은 생물학적 활성 또한 나타내기도 하지만). 따라서 보호기의 정확한 구조는 중요하지 않다. 그러한 보호기들을 형성하고 제거하기 위한 많은 반응들은 본 명세서에 인용된 간행물들, 예를 들어 "유기화학에서의 보호기(Protective Groups in Organic Chemistry)", Plenum Press, 런던 및 뉴욕, 1973; Greene, Th. W. "유기합성에서의 보호기(Protective Groups in Organic Synthesis)", Wiley, 뉴욕, 1981; "펩티드(The Peptides)", Vol. I, Schroder 및 Lubke Academic Press, 런던 및 뉴욕, 1965; "유기화학의 방법(Methoden der organischen Chemie)", Houben-Weyl, 4th Edition, Vol.15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974와 같은 다수의 권위 있는 저서들에 기재되어 있다.

화학식 1의 화합물들은 카이랄리티(chirality)의 중심을 가지며 광학적 이성체로서 존재할 수 있다. 두 개의 카이랄 중심을 가진 다이아스테레오 이성체(diastereomer)뿐만 아니라 이성체들의 라세메이트(racemate)들과 개별적인 이성체들 자체도 본 발명의 범위에 속한다. 라세메이트들은 그대로 사용되거나 카이랄 흡착제를 사용한 크로마토그래피에 의하여 기계적으로 개별적인 이성체들로 분리될 수 있다. 선택적으로 개별적인 이성체들은 실질적으로 서로 독립되기 위하여, 즉 광학적 순도가 95% 이상인 형태로 되기 위해서, 카이랄 형태로 제조되거나 10-장뇌설폰산, 장뇌산, α-브로모장뇌산, 메톡시아세트산, 탈타산(tartaric acid), 다이아세틸탈타산, 사과산, 피롤리드온-5-카복시산 등의 개별적인 이형질체(enantiomer)와 같이 카이랄산 또는 염기를 가진 염을 형성한 후 용해된 염기들의 하나 또는 둘 다를 제거하고 그 과정을 선택적으로 반복함으로써 혼합물로부터 화학적으로 분리될 수 있다.

바람직한 실시예는 실질적으로 카이랄 순수(R)-이성체, 실질상 카이랄 순수(s)-이성체, 또는 이들의 혼합물을 포함하며, 상기 이성체는 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아이소인돌린-1,3-디온, 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]벤조[e]아이소인돌린-1,3-디온, 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-4-메틸아이소인돌린-1,3-디온, 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온, 2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온, 2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-4-메틸아이소인돌린-1,3-디온, N-[2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일]아세트아미드, N-[2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일]아세트아미드, 5-(tert-부틸)-2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아이소인돌린-1,3-디온, 2-[1-(3,4-다이메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아이소인돌린-1,3-디온, 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아이소인돌린-1-온, 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(5-메틸(1,3,4-옥사디아졸-2-일))에틸]아이소인돌린-1-온 및 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-3-피롤리노[3,4-]퀴놀린-1,3-디온이다.

또한 본 발명은 화학식 1의 화합물들의 생리학적으로 허용가능한 비독성산 추가염을 포함한다. 상기 염에는 과염소산, 과브롬산, 인산, 황산, 메탄설폰산, 아세트산, 탈타산, 락트산, 숙신산, 시트르산, 사과산, 말레산, 솔브산, 아코니트산, 살리실산, 프탈산, 엠본산, 에난트산 등과 같은 유기산 및 무기산들로부터 유도된 염들이 포함되나 이에 제한되지는 않는다.

경구투약형태는 단위투약당 1-100㎎의 약을 포함하는 정제, 캡슐, 당의정 및 유사한 형태의 압축된 약학적 형태들을 포함한다. 20-100㎎/㎖를 포함하는 혼합약은 근육내, 포막내(intrathecal), 정맥내 및 동맥내 투여경로를 포함하는 비경구투여에 사용될 수 있다. 직장투여는 코코아버터와 같은 종래의 담체로부터 조성된 좌약의 사용을 통하여 효과를 낼 수 있다.

그러므로 약학적 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 결합된 본 발명의 하나 또는 그 이상의 화합물을 포함한다. 그러한 조성물을 제조함에 있어서, 활성성분들은 일반적으로 부형제와 혼합되거나 부형제에 의하여 희석되거나 캡슐이나 작은 주머니의 형태로 있을 수 있는 그러한 담체내에 둘러싸인다. 부형제가 희석제로 작용할 때, 부형제는 활성성분을 위한 비이클, 담체 또는 매개체로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체물질일 수 있다. 그러므로 조성물들은 정제, 알약, 가루, 엘릭시르, 현탁액, 유제, 용액, 시럽, 부드럽고 단단한 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균 주사액 및 멸균포장분말의 형태로 될 수 있다. 적절한 부형제의 예에는 락토오즈, 덱스트로즈, 슈크로즈, 솔비톨, 만니톨, 스타치, 아카시아고무, 규산화 칼슘, 미세결정성 셀룰로오즈, 폴리비닐피롤리딘온, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오즈, 물, 시럽 및 메틸셀룰로오즈가 포함되고, 조성물들은 추가적으로 활석, 스테알산 마그네슘 및 미네랄 오일과 같은 윤활제, 습윤제, 유화 및 현탁제, 메틸 및 프로필하이드록시벤조에이트와 같은 보존제, 감미제 또는 향미제를 포함할 수 있다.

바람직하게는 조성물들은 한 번 투약에 적합한 물리적으로 분리된 단위들을 의미하는 단위투약형태(unit dosage form) 또는 사람이나 다른 포유동물에 대하여 한 번 또는 여러 번 투약으로 투여되도록 미리 정해진 부분의 단위투약량으로 조성되고, 각 단위는 적절한 약학적 부형제와 결합되어 원하는 치료효과를 내도록 계산된 미리 정해진 양의 활성물질을 포함한다. 조성물들은 당해 기술분야에서 공지된 절차를 적용하여 환자에게 투여된 후 활성성분이 즉각적, 지속적 또는 지연되어 배출되도록 하기 위하여 조성된다.

다음의 실시예들은 본 발명의 특징을 더 예시하기 위한 것으로 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석될 수 없고, 그 범위는 첨부된 특허청구범위에 의해서만 한정된다.

(실시예 1)

2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아이소인돌린-1,3-디온

테트라하이드로퓨란(15mL)에 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로파노산(3.0g, 8.1mmol)과 카르보닐디이미다졸(1.45g, 8.94mmol)을 혼합하여 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 용액에 포르믹 하이드라자이드(644mg, 10.7mmol)를 첨가하였다. 그 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 그 결과물인 현탁액을 여과하고 에테르로 세척하였다. 분리된 고체물을 에틸 아세테이트(40mL)와 물(10mL)의 혼합물에서 1시간동안 교반하였다. 그 현탁액을 여과하고 물과 에테르로 세척하여 미가공 산물 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-N-카르보닐아미노-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로판아미드(1.3g, 39%의 수율)를 얻었다. 아세토니트릴(20mL)에 3-(1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-N-카르보닐아미노-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로판아미드(600mg, 1.46mmol)과 포스포러스 옥시클로라이드($POCL_3$, 0.54mL, 5.8mmol)를 첨가한 용액을 2시간 동안 가열하면서 역류시켰다. 이 용액에 물(10mL)을 부었다. 에틸 아세테이트(2×50mL)를 이용하여 수용층을 추출해냈다. 화합된 유기층은 소듐 하이드로겐 카르보네이트(50mL, sat), 소금물(50mL)로 세척한 다음 황산 마그네슘으로 건조하였다. 용매를 제거하고 크로마토그래피를 이용해 기름을 얻었다. 그 기름을 에테르(10mL)에 현탁하였다. 그 현탁액을 여과하여 흰색 고체물(250mg, 43%의 수율)로 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아이소인돌린-1,3-디온을 산출하였다: mp, 132.0-134.0 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$); δ 1.46(t, j=6.9Hz, 3H, CH_3), 2.82(dd, j=6.0, 15.6Hz, 1H, CHH), 3.84(s, 3H, CH_3), 4.11(q, j=7.0Hz, 2H, CH_2), 4.37(dd, j=10.3, 15.7Hz, 1H, CHH), 5.81(dd, j=6.0, 10.3Hz, 1H, NCH), 6.62(d, j=7.9Hz, 1H, Ar), 7.13-7.17 (m, 2H, Ar), 7.67-7.72(m, 2H, Ar), 7.75-7.62(m, 2H, Ar), 8.29(s, 1H, Ar); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 14.69, 27.70, 51.85, 55.90, 64.42, 111.32, 112.51, 120.32, 123.44, 130.14, 131.63, 134.13, 148.39, 143.43, 153.03, 163.99, 167.93; $C_{21}H_{29}N_3O_5$에 대하여 계산된 분석: C, 64.12; H, 4.87; N, 10.68. 실제 분석: C, 63.84; H, 4.90; N, 10.48.

(실시예 2)

2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]벤조[e]아이소인돌린-1,3-디온

실시예 1에서 이용한 방법에 의하여 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]벤조[e]아이소인돌린-1,3-디온을 조제하였다. 그러므로 테트라하이드로퓨란(20mL)에 3-(1,3-다이옥소벤조[e]아이소인돌린-2-일)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로파노산(1.50g, 3.58mmol)과 카르보닐디이미다졸(0.70g, 4.3mmol)과 포르믹 하이드라자이드(310mg, 5.16mmol)을 반응시켜서 미가공 산물 3-(1,3-다이옥소벤조[e]아이소인돌린-2-일)-N-카르보닐아미노-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로판아미드(1.0g, 2.2mmol)를 얻어낸 다음, 아세토니트릴(20mL)에서 포스포러스 옥시클로라이드($POCL_3$, 0.4mL, 4.3mmol)로 처리하였다. 생성물은 노란색 고체물로 얻었다(135mg, 8%의 전체수율): mp, 139.0-141.5 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$); δ 1.47(t, j=7.2Hz, 3H, CH_3), 3.85(s, 3H, CH_3), 3.87(dd, j=6.0, 15.6Hz, 1H, CHH), 4.13(q, j=6.9Hz, 2H, CH_2), 4.42(dd, j=10.2, 15.6Hz, 1H, CHH), 5.87(t, j=5.9, 10.4Hz, 1H, NCH), 6.84(d, j=8.7Hz, 1H, Ar), 7.18-7.27(m, 2H, Ar), 7.64-7.75(m, 2H, Ar), 7.81(d, j=8.3Hz, 1H, Ar), 7.94(d, j=7.6Hz, 1H, Ar), 8.14(d, j=8.2Hz, 1H, Ar), 8.29(s, 1H, CH), 8.90(d, j=7.5Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 14.63, 27.79, 51.69, 55.84, 64.39, 111.34, 112.53, 118.41, 121.22, 124.83, 126.88, 127.93, 128.62, 128.74, 129.44, 130.31, 130.87, 135.06, 136.59, 148.37, 149.36, 152.95, 164.04, 168.51, 169.07; $C_{25}H_{21}N_3O_5$에 대하여 계산된 분석: C, 67.71; H, 4.77; N, 9.48. 실제 분석: C, 67.80; H, 4.95; N, 9.20.

(실시예 3)

2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-4-메틸아이소인돌린-1,3-디온

실시예 1에서 이용한 방법에 의하여 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-4-메틸아이소인돌린-1,3-디온을 조제하였다. 테트라하이드로퓨란(20mL)에 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(4-메틸-1,3-다이옥소

아이소인돌린-2-일)프로파노산(2.03g, 5.29mmol)과 카르보닐디이미다졸(1.03g, 6.35mmol)과 포르믹 하이드라자이드(420mg, 6.99mmol)을 반응시켜서 미가공 산물 N-카보닐아미노-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(4-메틸-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)프로판아미드(610mg, 1.43mmol)를 얻어낸 다음, 아세토니트릴(6mL)에서 포스포러스 옥시클로라이드(0.4mL, 4.3mmol)로 처리하였다. 생성물은 흰색 고체물로 얻었다(311mg, 14%의 전체수율): mp, 96.0-98.0 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$); δ 1.47(t, j=6.9Hz, 3H, CH_3), 2.67(s, 3H, CH_3), 3.81(dd, j=6.0, 15.7Hz, 1H, CHH), 3.85(s, 3H, CH_3), 4.12(q, j=6.9Hz, 2H, CH_2), 4.37(dd, j=10.2, 15.6Hz, 1H, CHH), 5.81(t, j=6.0, 10.3Hz, 1H, NCH), 6.83(d, j=8.7Hz, 1H, Ar), 7.14-7.17(m, 2H, Ar), 7.43(d, j=7.6Hz, 1H, Ar), 7.54(t, j=7.3Hz, 1H, Ar), 7.63(d, j=7.1Hz, 1H, Ar), 8.30(s, 1H, CH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.69, 17.52, 27.71, 51.62, 55.92, 64.46, 111.37, 112.63, 120.33, 121.06, 128.31, 130.33, 132.07, 133.59, 136.55, 138.18, 148.39, 149.42, 153.02, 164.08, 168.04, 168.53; $C_{22}H_{21}N_3O_5$ + 0.2 H_20에 대하여 계산된 분석: C, 64.29; H, 5.25; N, 10.22; H_20, 0.90. 실제 분석: C, 64.62; H, 5.30; N, 9.83; H_20, 0.71.

(실시예 4)

2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온

실시예 1에서 이용한 방법에 의하여 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온을 조제하였다. 에틸 아세테이트(20mL)에 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(5-메틸-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)프로파노산(1.81g, 4.72mmol)과 카르보닐디이미다졸(0.92g, 5.7mmol)과 포르믹 하이드라자이드(375mg, 6.2mmol)을 반응시켜서 미가공 산물 N-카보닐아미노-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(5-메틸-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)프로판아미드(0.93g, 2.2mmol)를 얻어낸 다음, 아세토니트릴(12mL)에서 포스포러스 옥시클로라이드(0.4mL, 4.3mmol)로 처리하였다. 생성물은 흰색 고체물로 얻었다(371mg, 19%의 전체수율): mp, 122.0-124.0 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$); δ 1.45(t, j=6.9Hz, 3H, CH_3), 2.48(s, 3H, CH_3), 3.80(dd, j=6.0, 15.6Hz, 1H, CHH), 3.84(s, 3H, CH_3), 4.10(q, j=6.9Hz, 2H, CH_2), 4.35(dd, j=10.3, 15.6Hz, 1H, CHH), 5.79(dd, j=6.0, 10.2Hz, 1H, NCH), 6.82(d, j=8.1Hz, 1H, Ar), 7.12-7.17(m, 2H, Ar), 7.47(d, j=7.5Hz, 1H, Ar), 7.59(s, 1H, Ar), 7.68(d, j=7.6Hz, 1H, Ar), 8.28(s, 1H, Ar); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.61, 21.86, 27.67, 51.71, 55.83, 64.36, 111.29, 112.49, 120.22, 123.27, 123.88, 128.97, 130.23, 131.95, 134.58, 145.39, 148.33, 149.34, 152.93, 163.97, 167.91, 168.04; $C_{22}H_{21}N_3O_5$에 대하여 계산된 분석: C, 64.86; H, 5.20; N, 10.31. 실제 분석: C, 64.77; H, 5.07; N, 10.30.

(실시예 5)

2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온

실시예 1에서 이용한 방법에 의하여 2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온을 조제하였다. 에틸 아세테이트(20mL)에 3-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-3-(5-메틸-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)프로파노산(2.33g, 5.5mmol)과 카르보닐디이미다졸 (1.07g, 6.59mmol)과 포르믹 하이드라자이드(436mg, 7.26mmol)을 반응시켜서 미가공 산물 N-카보닐아미노-3-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-3-(5-메틸-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)프로판아미드(2.24g, 4.8mmol)를 얻어낸 다음, 아세토니트릴(10mL)에서 포스포러스 옥시클로라이드(0.9mL, 9.6mmol)로 처리하였다. 생성물은 흰색 고체물로 얻었다(728mg, 32%의 전체수율): mp, 184.0-186.5 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$); δ 1.55-2.00(m, 8H, C_5H_8), 2.48(s, 3H, CH_3), 3.81(s, 3H, CH_3), 3.82(dd, j=6.1, 15.7Hz, 1H, CHH), 4.36(dd, j=10.3, 15.7Hz, 1H, CHH), 4.74-4.81(m, 1H, OCH), 5.79(dd, j=5.9, 10.3Hz, 1H, NCH), 6.80(d, j=8.4Hz, 1H, Ar), 7.10(dd, j=2.0, 8.3Hz, 1H, Ar), 7.18(d, j=2.0Hz, 1H, Ar), 7.47(d, j=7.5Hz, 1H, Ar), 7.59(s, 1H, Ar), 7.67(d, j=7.6Hz, 1H, Ar), 8.28(s, 1H, CH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 21.95, 24.09, 27.75, 32.77, 51.79, 56.00, 80.48, 111.73, 114.51, 120.16, 123.34, 123.95, 129.05, 130.22, 132.03, 134.65, 145.44, 147.75, 150.03, 153.00, 164.08, 167.98, 168.11; $C_{25}H_{25}N_3O_5$ + 0.13 Et_20에 대하여 계산된 분석: C, 67.05; H, 5.80; N, 9.19. 실제 분석: C, 66.95; H, 5.88; N, 8.97. (HNMR은 0.13 equiv.의 에테르를 포함한 샘플을 나타낸다).

(실시예 6)

2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-4-메틸아이소인돌린-1,3-디온

실시예 1에서 이용한 방법에 의하여 2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-4-메틸아이소인돌린-1,3-디온을 조제하였다. 에틸 아세테이트(20mL)에 3-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-3-(4-메틸-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)프로파노산(2.23g, 5.27mmol)과 카르보닐디이미다졸 (0.94g, 5.8mmol)과 포르믹 하이드라자이드(382mg, 6.36mmol)을 반응시켜서 미가공 산물 N-카보닐아미노-3-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-3-(4-메틸-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)프로판아미드(1.71g, 3.67mmol)를 얻어낸 다음, 아세토니트릴(10mL)에서 포스포러스 옥시클로라이드(0.8mL, 8.6mmol)로 처리하였다. 생성물은 흰색 고체물로 얻었다(368mg, 16%의 전체수율): mp, 126.0-128.5 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$); δ 1.21-1.99(m, 8H, C_5H_8), 2.66(s, 3H, CH_3), 3.81(s, 3H, CH_3), 3.82(dd, j=6.1, 15.8Hz, 1H, CHH), 4.37(dd, j=10.3, 15.6Hz, 1H, CHH), 4.76-4.83(m, 1H, OCH), 5.80(dd, j=5.9, 10.3Hz, 1H, NCH), 6.81(d, j=8.4Hz, 1H, Ar), 7.09-7.18(m, 2H, Ar), 7.43(d, j=7.6Hz, 1H, Ar), 7.54(t, j=7.4Hz, 1H, Ar), 7.62(d, j=7.1Hz, 1H, Ar), 8.29(s, 1H, CH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 17.45, 24.00, 27.67, 32.68, 51.57, 55.94, 80.44, 111.69, 114.55, 120.13, 120.98, 128.25, 130.22, 132.01, 133.50, 136.44, 138.08, 147.68, 149.99, 152.93, 164.04, 167.95, 168.56; $C_{25}H_{25}N_3O_5$에 대하여 계산된 분석: C, 67.10; H, 5.63; N, 9.39. 실제 분석: C, 67.14; H, 5.55; N, 9.19.

(실시예 7)

N-[2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일]아세트아미드

실시예 1에서 이용한 방법에 의하여 N-[2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일]아세트아미드를 조제하였다. 에틸 아세테이트(20mL)에 3-[4-(아세틸아미노)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일]-3-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)프로파노산(2.0g, 4.3mmol)과 카르보닐디이미다졸(0.77g, 4.8mmol)과 포르믹 하이드라자이드(314mg, 4.7mmol)을 반응시켜서 미가공 산물 3-[4-(아세틸아미노)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일]-N-카보닐아미노-3-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)프로판아미드를 얻어낸 다음, 아세토니트릴(15mL)에서 포스포러스 옥시클로라이드(1.0mL, 10.7mmol)와 반응시켰다. 생성물은 노란색 고체물로 얻었다(555mg, 28%의 전체수율): mp, 115.0-117.0 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$); δ 1.62-1.97(m, 8H, C_5H_8), 2.27(s, 3H, CH_3), 3.76(dd, j=5.6, 15.9Hz, 1H, CHH), 3.83(s, 3H, CH_3), 4.40(dd, j=10.7, 15.8Hz, 1H, CHH), 4.76-4.82(m, 1H, OCH), 5.78(dd, j=5.5, 10.7Hz, 1H, NCH), 6.84(d, j=8.1Hz, 1H, Ar), 7.09-7.15(m, 2H, Ar), 7.47(d, j=7.2Hz, 1H, Ar), 7.65(t, j=7.5Hz, 1H, Ar), 8.32(s, 1H, CH), 8.76(d, j=8.4Hz, 1H, Ar), 9.48(s, 1H, NH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 23.99, 24.85, 27.58, 32.68, 51.71, 55.95, 80.53, 111.75, 114.46, 115.10, 118.03, 119.88, 124.82, 129.77, 130.95, 135.94, 137.48, 147.77, 150.21, 152.99, 163.85, 167.36, 169.07, 167.71; $C_{26}H_{26}N_4O_6$ + 0.1 헥산에 대하여 계산된 분석: C, 64.01; H, 5.53; N, 11.22. 실제 분석: C, 64.01; H, 5.58; N, 10.97. (HNMR은 0.13%의 헥산을 포함한 생성물을 나타낸다).

(실시예 8)

N-[2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일]아세트아미드

아세토니트릴(20mL)에 3-[4-(아세틸아미노)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일]-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로파노산(1.69g, 3.96mmol)과 카르보닐디이미다졸(0.71g, 4.4mmol)을 넣은 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그 용액에 포르믹 하이드라자이드(289mg, 4.81mmol)을 첨가하였다. 그 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 그 결과 생성된 용액에 포스포러스 옥시클로라이드(1.0mL, 10.7mmol)를 첨가하고 이 혼합물을 2시간 동안 역류하도록 가열하였다. 이 용액에 물(10mL)을 부었다. 에틸 아세테이트(2×50mL)를 이용하여 수용층을 추출해냈다. 화합된 유기층은 수성의 소듐 하이드로겐 카르보네이트(50mL, sat), 소금물(50mL)로 세척한 다음 황산 마그네슘으로 건조하였다. 용매를 제거하고 크로마토그래피를 이용해 기름을 얻었다. 그 기름을 에테르(10mL)와 교반하여 현탁액을 얻었다. 그 현탁액을 여과하여 흰색 고체물(478mg, 27%의 수율)로 N-[2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-1,3-다이옥소아이소인돌린-4-일]아세트아미드를 산출하였다.: mp, 141.0-143.0 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$); δ 1.47(t, j=6.9 Hz, 3H,

CH_3), 2.26(s, 3H, CH_3), 3.74(dd, j=5.8, 15.8Hz, 1H, CHH), 3.85(s, 3H, CH_3), 4.11(q, j=7.1Hz, 2H, CH_2), 4.38(dd, j=10.6, 15.8Hz, 1H, CHH), 5.78(dd, j=5.6, 10.6Hz, 1H, NCH), 6.83(d, j=8.9Hz, 1H, Ar), 7.11-7.14(m, 2H, Ar), 7.45(d, j=7.2Hz, 1H, Ar), 7.64(d, j=7.5Hz, 1H, Ar), 8.31(s, 1H, Ar), 8.75(d, j=8.4Hz, 1H, Ar), 9.46(br s, 1H, NH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.70, 24.92, 27.60, 51.74, 55.92, 64.50, 111.40, 112.47, 115.15, 118.11, 120.15, 124.91, 129.87, 130.99, 136.01, 137.55, 148.49, 149.59, 153.07, 163.88, 167.44, 169.14, 169.75; $C_{23}H_{22}N_4O_6$에 대하여 계산된 분석: C, 61.33; H, 4.92; N, 12.44. 실제 분석: C, 61.37; H, 4.88; N, 12.11.

(실시예 9)

5-(tert-뷰틸)-2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아이소인돌린-1,3-디온

실시예 8에 기재된 방법에 의하여 아세토니트릴(20mL)에 3-[5-(tert-뷰틸)-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로파노산(2.0g, 4.7mmol), 카르보닐디이미다졸(0.81g, 5.0mmol), 포르믹 하이드라자이드(0.35g, 5.8mmol) 및 포스포러스 옥시클로라이드(1.0mL, 10.7mmol)을 반응시켜서 5-(tert-뷰틸)-2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아이소인돌린-1,3-디온을 조제하였다. 생성물은 흰색 고체물로 얻었다(800mg, 38%의 수율): mp, 136.0-138.5 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$); δ 1.35(s, 9H, CH_3), 1.44(t, j=6.9Hz, 3H, CH_3), 3.79(dd, j=5.9, 16.1Hz, 1H, CHH), 3.84(s, 3H, CH_3), 4.11(q, j=7.1Hz, 2H, CH_2), 4.38(dd, j=10.3, 15.8Hz, 1H, CHH), 5.80(dd, j=5.9, 10.4Hz, 1H, NCH), 6.82(d, j=8.2Hz, 1H, Ar), 7.11-7.17(m, 2H, Ar), 7.70(br s, 2H, Ar), 7.82 (br s, 1H, Ar), 8.29(s, 1H, Ar); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.71, 27.73, 31.08, 35.72, 51.78, 55.92, 64.44, 111.36, 112.58, 120.31, 120.63, 123.26, 128.94, 130.33, 131.14, 131.84, 148.41, 149.42, 153.02, 158.82, 164.07, 168.25, 168.39; $C_{25}H_{27}N_3O_5$ + 0.11 H_20에 대하여 계산된 분석: C, 66.51; H, 6.08; N, 9.31; H_20, 0.43. 실제 분석: C, 66.42; H, 5.83; N, 9.18; H_20, 0.43.

(실시예 10)

2-[1-(3,4-다이메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아이소인돌린-1,3-디온

실시예 8에 기재된 방법에 의하여 아세토니트릴(20mL)에 3-(3,4-다이메톡시페닐)-3-1,3-다이옥소아이소인돌린-2-일)프로파노산(2.0g, 3.6mmol), 카르보닐디이미다졸(1.0g, 6.2mmol), 포르믹 하이드라자이드(0.41g, 6.8mmol) 및 포스포러스 옥시클로라이드(1.3mL, 14mmol)를 반응시켜서 2-[1-(3.4-다이메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아이소인돌린-1,3-디온을 조제하였다. 생성물은 흰색 고체물로 얻었다(730mg, 34%의 수율): mp, 83.0-85.0 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$); δ 3.82(dd, j=6.0, 16.0Hz, 1H, CHH), 3.85(s, 3H, CH_3), 3.90(s, 3H, CH_3), 4.39(dd, j=10.3, 15.7Hz, 1H, CHH), 5.84(dd, j=6.0, 10.3Hz, 1H, NCH), 6.81-6.85(m, 1H, Ar), 7.16-7.19(m, 2H, Ar), 7.68-7.73(m, 2H, Ar), 7.77-7.83(m, 2H, Ar), 8.30(s, 1H, CH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 27.66, 51.76, 55.79, 55.89, 111.00, 111.07, 120.29, 123.38, 130.16, 131.55, 134.07, 149.03, 149.11, 152.96, 163.90, 167.86; $C_{20}H_{17}N_3O_6$ + 0.3 Et_20에 대하여 계산된 분석: C, 63.22; H, 5.20; N, 10.32. 실제 분석: C, 63.40; H, 5.02; N, 10.46.

(실시예 11)

2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아이소인돌린-1-온

실시예 1에 기재된 방법에 의하여 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]아이소인돌린-1-온을 조제하였다. 테트라하이드로퓨란(10mL)에 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소아이소인돌린-2-일)프로파노산(1.50g, 4.22mmol)과 카르보닐디이미다졸(0.80g, 4.95mmol)과 포르믹 하이드라자이드(310mg, 5.16mmol)를 반응시켜서 미가공 산물 N-카보닐아미노-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소아이소인돌린-2-일)프로판아미드(1.0g, 2.2mmol)를 얻어낸 다음, 클로로폼(30mL)에서 포스포러스 펜톡사이드(2.32g, 16.3mmol)와 실온에서 18시간 동안 반응시켰다. 생성물은 흰색 고체물로 얻었다(250mg, 16%의 전체수율): mp, 143.5-144.5 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$); δ 1.43(t, j=7.0Hz, 3H, CH_3), 3.65(dd, j=6.1, 15.1Hz, 1H, CHH), 3.85(s, 3H, CH_3), 3.87(dd, j=9.9, 15.0Hz, 1H, CHH), 4.01-

4.12(m, 3H, NCHH, CH_2), 4.46(d, j=16.6Hz, 1H, NCHH), 5.99(dd, j=6.1, 10.1Hz, 1H, NCH), 6.83-6.87(m, 1H, Ar), 6.94-7.01(m, 2H, Ar), 7.34-7.52(m, 3H, Ar), 7.78(d, j=7.1Hz, 1H, Ar), 8.34(s, 1H, NCH); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.60, 27.84, 46.19, 52.13, 55.86, 64.45, 111.32, 112.45, 118.98, 122.78, 123.72, 127.95, 129.95, 131.49, 131.98, 141.09, 148.66, 149.35, 153.31, 163.86, 168.25; $C_{21}H_{21}N_3O_4$ + 0.06 CH_2Cl_2에 대하여 계산된 분석: C, 65.79; H, 5.54; N, 10.93. 실제 분석: C, 65.87; H, 5.67; N, 10.89.

(실시예 12)

2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(5-메틸(1,3,4-옥사디아졸-2-일))에틸]아이소인돌린-1-온

실시예 1의 제조 방법에 의하여 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(5-메틸(1,3,4-옥사디아졸-2-일))에틸]아이소인돌린-1-온을 제조하였다. 테트라하이드로퓨란(15mL)에 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소아이소인돌린-2-일)프로파노산(1.50g, 4.22mmol)과 카르보닐디이미다졸(0.76g, 4.7mmol)과 아세틱 하이드라자이드(381mg, 5.16mmol)를 반응시켜서 미가공 산물 N-카보닐아미노-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소아이소인돌린-2-일)프로판아미드(1.22g, 3.06mmol)를 얻어낸 다음, 클로로폼(30mL)에서 포스포러스 펜톡사이드(2.0g, 14mmol)와 실온에서 18시간 동안 반응시켰다. 생성물은 흰색 고체물로 얻었다(250mg, 32%의 전체수율): mp, 125.5-128.0 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$); δ 1.43(t, j=7.0Hz, 3H, CH_3), 2.46(s, 3H, CH_3), 3.56(dd, j=6.3, 15.1Hz, 1H, CHH), 3.76(dd, j=10.0, 15.0Hz, 1H, CHH), 3.86(s, 3H, CH_3), 4.02-4.11(m, 3H, NCHH, CH_2), 4.46(d, j=16.6Hz, 1H, NCHH), 5.97(dd, j=6.3, 9.9Hz, 1H, NCH), 6.83-6.87(m, 1H, Ar), 6.95-7.01(m, 2H, Ar), 7.35-7.53(m, 3H, Ar), 7.77-7.81(m, 1H, Ar); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 10.89, 14.64, 28.04, 46.18, 52.08, 55.89, 64.47, 111.32, 112.51, 119.03, 122.81, 123.74, 127.95, 130.13, 131.48, 132.11, 141.17, 148.64, 149.31, 163.86, 164.23, 168.30; $C_{22}H_{23}N_3O_4$ + 0.28 EtOAc에 대하여 계산된 분석: C, 66.42; H, 6.08; N, 10.05. 실제 분석: C, 66.47; H, 5.98; N, 10.04.(^{1}H NMR은 28%의 에틸 아세테이트를 포함한 시료를 나타낸다).

(실시예 13)

2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-3-피롤리노[3,4]퀴놀린-1,3-디온

실시예 1의 제조 방법에 의하여 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-3-피롤리노[3,4-h]퀴놀린-1,3-디온을 제조하였다. THF(10mL)에 3-(1,3-다이옥소(3-피롤리노[3,4-h]퀴놀린-2-일))-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로파노산(1.0g, 2.4mmol)과 CDI(0.46g, 2.8mmol)과 포르믹 하이드라자이드(0.20g, 3.4mmol)을 반응시켜서 미가공 산물 3-(1,3-다이옥소(3-피롤리노[3,4-h]퀴놀린-2-일))-N-카보닐아미노-3-(3-에톡시-4메톡시페닐)프로판아미드(1.12g)를 얻어낸 다음, 아세토니트릴(30mL)에서 포스포러스 옥시클로라이드(0.8mL, 8.6mmol)와 반응시켰다. 생성물은 흰색 고체물로 얻었다(350mg, 33%의 전체수율): mp, 166-168 ℃; ^{1}H NMR ($CDCl_3$); δ 1.47(t, j=6.8Hz, 3H, CH_3), 3.85(dd, j=5.9, 15.8Hz, 1H, CHH), 3.85(s, 3H, CH_3), 4.13(q, j=6.9Hz, 2H, CH_2), 4.48(dd, j=10.4, 15.8Hz, 1H, CHH), 5.91(dd, j=5.8, 10.4Hz, 1H, NCH), 6.82-6.85(m, 1H, Ar), 7.21-7.25(m, 2H, Ar), 7.58(dd, j=4.2, 8.4Hz, 1H, Ar), 7.94(d, j=8.0Hz, 1H, Ar), 8.19(d, j=8.2Hz, 1H, Ar), 8.27(dd, j=1.7, 8.4Hz, 1H, Ar), 8.28(s, 1H, CH), 9.24(dd, j=1.7, 4.2Hz, 1H); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 14.63, 27.60, 51.83, 55.85, 64.39, 111.29, 112.58, 119.52, 120.43, 123.16, 126.81, 130.08, 132.14, 134.44, 135.57, 136.68, 142.77, 148.34, 149.36, 152.97, 154.27, 163.99, 167.07, 167.80; $C_{24}H_{20}N_4O_5$ + 0.05 CH_2Cl_2에 대하여 계산된 분석: C, 64.38; H, 4.52; N, 12.49. 실제 분석: C, 64.33; H, 4.58; N, 12.12.(H NMR은 5%의 CH_2Cl_2를 포함한 시료를 나타낸다).

(실시예 14)

각각 50mg의 2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온을 포함하는 정제는 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

<u>성분</u>(1000정에 대하여)

2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-

2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온..... 50.0g

락토오즈.....50.7g

밀 스타치.....7.5g

폴리에틸렌글라이콜 6000.....5.0g

활석.....5.0g

마그네슘 스테아레이트.....1.8g

정제수.....충분량

먼저 고체성분들을 0.6mm 메쉬폭을 가진 체로 거른다. 그 다음에 활성성분, 락토오즈, 활석, 마그네슘 스테아레이트 및 스타치 절반을 혼합한다. 나머지 반의 스타치를 40mL의 물에 현탁시키고 이 현탁액을 100mL의 물에 용해된 폴리에틸렌 글라이콜의 끓는 용액에 첨가한다. 그 결과 생성되는 페이스트를 분쇄된 물질에 첨가하고 필요하다면 물을 첨가하여 그 혼합물을 알갱이로 만든다. 알갱이를 35℃에서 밤새 건조시키고, 1.2mm 메쉬폭을 가진 체로 거른 후 압착하여 양면이 오목하고 약 6mm의 직경을 가지는 정제로 만든다.

(실시예 15)

각각 100mg의 2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아 졸-2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온을 포함하는 정제는 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

<u>성분</u>(1000정에 대하여)

2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시-페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-

2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온.....100.0g

락토오즈.....100.0g

밀 스타치.....47.0g

마그네슘 스테아레이트.....3.0g

모든 고체성분들은 먼저 0.6mm 메쉬폭을 가진 체로 거른다. 그 다음에 활성성분, 락토오즈, 활석, 마그네슘 스테아레이트 및 스타치 절반을 혼합한다. 나머지 반의 스타치를 40mL의 물에 현탁시키고 이 현탁액에 100mL의 끓는 물을 첨가한다. 그 결과 생성되는 페이스트를 분쇄된 물질에 첨가하고 필요하다면 물을 첨가하여 그 혼합물을 알갱이로 만든다. 알갱이를 35℃에서 밤새 건조시키고, 1.2mm 메쉬폭을 가진 체로 거른 후 압착하여 양면이 오목하고 약 6mm의 직경을 가지는 정제로 만든다.

(실시예 16)

각각 75mg의 2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온을 포함하는 씹어먹는 정제는 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

<u>조성</u>(1000정에 대하여)

2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-

2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온.....75.0g

만니톨.....230.0g

락토오즈.....150.0g

활석.....21.0g

글리신.....12.5g

스테알산.....10.0g

사카린.....1.5g

5% 젤라틴용액.....충분량

모든 고체성분들은 먼저 0.25mm 메쉬폭을 가진 체로 거른다. 만니톨과 락토오즈를 혼합하고, 젤라틴 용액을 첨가하여 알갱이로 만들고 2mm 메쉬폭을 가진 체로 걸러, 50℃에서 건조시키고 다시 1.7mm 메쉬폭을 가진 체로 거른다. 2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온, 글리신과 사카린을 조심스럽게 혼합하고, 만니톨, 락토오즈알갱이, 스테알산 및 활성을 첨가하여 전체를 완전히 혼합한 후 압착하여 양면이 오목하고 윗면에 단선 그루브를 가진 약 10mm 직경의 정제로 만든다.

(실시예 17)

각각 10mg의 2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온를 포함하는 정제는 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

조성(1000정에 대하여)

2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-

2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온.....10.0g

*락토오즈.....328.5g

콘 스타치.....17.5g

폴리에틸렌글라이콜 6000.....5.0g

활석.....25.0g

마그네슘 스테아레이트.....4.0g

정제수.....충분량

고체성분들은 먼저 0.6mm 메쉬폭을 가진 체로 거른다. 그 다음에 활성성분, 락토오즈, 활석, 마그네슘 스테아레이트 및 스타치 절반을 혼합한다. 나머지 반의 스타치를 65mL의 물에 현탁시키고 이 현탁액을 260mL의 물에 용해된 폴리에틸렌 글라이콜의 끓는 용액에 첨가한다. 그 결과 생성되는 페이스트를 분쇄된 물질에 첨가하고 필요하다면 물을 첨가하여 전체를 혼합해 알갱이로 만든다. 알갱이를 35℃에서 밤새 건조시키고, 1.2mm 메쉬폭을 가진 체로 거른 후 압착하여 양면이 오목하고 상면에 단선 노치를 가지는 직경 약 10mm의 정제로 만든다.

(실시예 18)

각각 100mg의 2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아 졸-2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온을 포함하는 젤라틴 건조캡슐은 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

조성(1000캡슐에 대하여)

2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-

2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온.....100.0g

미세결정형 셀룰로오즈.....30.0g

라우릴 황산나트륨.....2.0g

마그네슘 스테아레이트.....8.0g

라우릴 황산나트륨을 0.2mm 메쉬폭을 가진 체로 걸러 2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온과 10분 동안 혼합한다. 미세결정형 셀룰로오즈를 0.9mm 메쉬폭을 가진 체로 걸러 첨가하고, 전체를 다시 10분동안 잘 혼합한다. 마지막으로 마그네슘 스테아레이트를 0.8mm 폭을 가진 체로 걸러서 추가하여 3분간 혼합한 후 혼합물을 크기가 0(늘어난)인 젤라틴 건조캡슐에 각각 140mg씩 넣는다.

(실시예 19)

각각 100mg의 2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아 졸-2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온을 포함하는 젤라틴 건조캡슐은 다음의 방법으로 제조될 수 있다:

조성(1000캡슐에 대하여)

2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-

2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온.....5.0g

미세결정형 셀룰로오즈.....30.0g

라우릴 황산나트륨.....2.0g

마그네슘 스테아레이트.....8.0g

라우릴 황산나트륨을 0.2mm 메쉬폭을 가진 체로 걸러 2-[1-(3-사이클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-5-메틸아이소인돌린-1,3-디온과 10분 동안 혼합한다. 미세결정형 셀룰로오즈를 0.9mm 메쉬폭을 가진 체로 걸러 첨가하고, 전체를 다시 10분동안 잘 혼합한다. 마지막으로 마그네슘 스테아레이트를 0.8mm 폭을 가진 체로 걸러서 추가하여 3분간 혼합한 후 혼합물을 크기가 0(늘어난)인 젤라틴 건조캡슐에 각각 140mg씩 넣는다.

발명의 효과

본 발명은 치환된 1,3,4-옥사디아졸 화합물에 관한 것으로, 상기 화합물의 투여를 통하여 포유동물에서 종양괴사인자α(tumor necrosis factor α)의 농도를 감소시키며 염증성 질병 및 자가면역질환을 치료하는 방법 및 상기 유도체들의 약학적 조성물을 제공할 수 있는 효과가 있다.