

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(43) 국제공개일
2009년 8월 6일 (06.08.2009)

PCT

(10) 국제공개번호
WO 2009/096667 A2

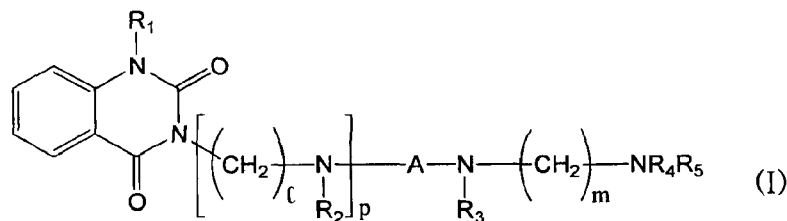
- (51) 국제특허분류: C07D 239/96 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2009/000083
- (22) 국제출원일: 2009년 1월 8일 (08.01.2009)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2008-0009390 2008년 1월 30일 (30.01.2008) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **신풍제약 주식회사 (SHIN POONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.)** [KR/KR]; 경기도 안산시 목내동 434-4, 425-100 Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자; **결**
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): **조일환 (CHO, Il Hwan)** [KR/KR]; 경기도 안산시 상록구 성포동 선경아파트 5동 1101호, 426-767 Gyeonggi-do (KR). **이은방 (LEE, Eun Bang)** [KR/KR]; 서울 영등포구 여의도동 51번지 삼익아파트 B동 1007호, 150-894 Seoul (KR). **강신철 (KANG, Sin Cheol)** [KR/KR]; 경기도 군포시 대야미동 건양아파트 1차 205호, 435-060 Gyeonggi-do (KR). **김원석 (KIM, Won Seok)** [KR/KR]; 경기도 시흥시 장곡동 삼환한진아파트 105동 403호, 429-735 Gyeonggi-do (KR). **이철규 (LEE, Chul Kyu)** [KR/KR]; 경기도 안산시 상록구 본오3동 태영아파트 206동 505호, 426-735 Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: **최규팔 (CHOI, Kyu Pal)**; 서울시 강남구 역삼동 824-11 한라클래식빌딩 4층, 135-080 Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

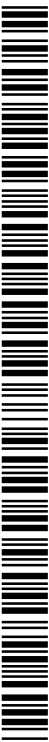
(54) Title: NOVEL QUINAZOLINE-2,4-DIONE DERIVATIVE, AND MEDICAL COMPOSITIONS FOR THE PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF CRANIAL NERVE DISEASE CONTAINING THE SAME

(54) 발명의 명칭: 신규한 퀴나졸린-2,4-디온 유도체 및 이를 함유하는 뇌신경질환 예방 및 치료용 의약 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a novel quinazoline-2,4-dione derivative of chemical formula (1) and pharmaceutically acceptable salts thereof, and to medical compositions for the prophylaxis and treatment of cranial nerve disease containing a compound of Chemical formula (1) as an active component.

(57) 요약서: 본 발명은 화학식 (I)의 신규한 퀴나졸린-2,4-디온 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 화학식 (I)의 화합물을 유효성분으로 포함하는 뇌신경계 질환의 예방 및 치료용 의약 조성물에 관한 것이다.



WO 2009/096667 A2

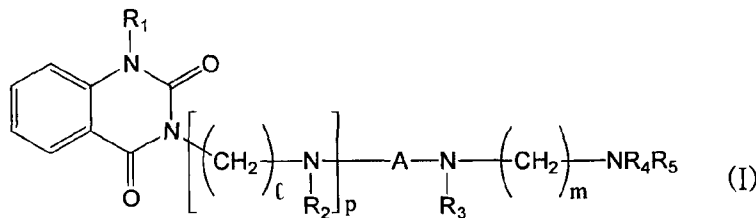
명세서

신규한 퀴나졸린-2,4-디온 유도체 및 이를 함유하는 뇌신경질환 예방 및 치료용 의약 조성물

기술분야

[1] 본 발명은 하기 화학식 (I)의 신규한 퀴나졸린-2,4-디온 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하기 화학식 (I)의 화합물을 유효성분으로 포함하는 뇌신경계 질환의 예방 및 치료용 의약 조성물에 관한 것이다:

[2]



[3]

상기 식에서,

[4]

R₁은 수소 또는 알킬이고;

[5]

R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, 알킬, -COR₆, -SO₂R₇ 또는 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 벤질이며, 여기에서 R₆는 할로젠, 하이드록시, 메톡시, 에톡시 또는 니트로로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알콕시, 페닐, 페닐옥시 또는 벤질옥시이고, R₇은 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬 또는 아릴이며;

[6]

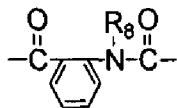
A는 -(CH₂)_n- 또는 -CH₂CH=CHCH₂-이고, 여기에서 n은 2 내지 4의 정수이며;

[7]

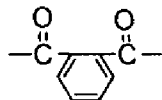
R₄는 수소이고, R₅는 수소 또는 벤젠환에 하나 이상의 할로젠, 하이드록시, 알콕시 또는 니트로로 치환되거나 치환되지 않은 벤조일이거나,

[8]

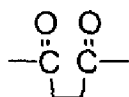
R₄ 및 R₅가 N과 함께 환을 이루는 경우 R₄ 및 R₅는



,



또는



이고, 여기에서 R₈은 수소 또는 알킬이며;

- [9] l 및 m 은 각각 독립적으로 2 내지 4의 정수이고,
 [10] p 는 0 또는 1의 정수이다.

배경기술

- [11] 뇌신경계 질환들은 특정한 신경세포의 사멸이 일시적으로 또는 오랜 기간에 걸쳐 진행되는 것으로 치명적인 뇌기능의 손실로 이어진다. 뇌졸중은 뇌혈관질환 중 가장 빈번하게 발생하는 질환 중의 하나로, 최근에는 왕성하게 활동하는 연령층인 40~50대 환자가 크게 늘어 개인뿐만 아니라 국가적인 문제로 지적되고 있다.
- [12] 뇌졸중은 크게 뇌경색(cerebral infarction)과 뇌출혈(cerebral hemorrhage)로 분류된다. 뇌경색은 혈전 등의 원인에 의해 뇌 조직으로의 혈액 공급이 차단되어 뇌조직이 괴사되어 발생하는 것이고, 이에 비해 뇌출혈은 뇌 혈관의 파열 등에 의해 혈액이 혈관 밖으로 유출되어 발생한다. 뇌경색과 뇌출혈의 발생 기전은 서로 다르지만, 그 증상은 일반적으로 유사한 경우가 많다.
- [13] 현재 뇌경색의 급성기 치료로 널리 공인되고 있는 방법은 혈전을 녹이는 '혈
 [14] 전용해법'(thrombolysis)이며, 뇌경색 치료에서는 발병 후 치료를 시작할 때까지의 시간이 매우 중요한데, 뇌경색 발생 3시간 이내에 혈전용해제가 투여될 경우 3개월 이후에 측정된 환자의 기능적 상태를 호전시킬 수 있다고 알려져 있다.
- [15] 현재 많은 연구자들에 의해 허혈에 따른 뇌세포 괴사의 원인이 밝혀지고 있으며, 주된 경로는 과도한 신경전달물질에 의한 흥분성 독성, 산화적 스트레스에 의한 산화적 독성, 아연 독성, 아포토시스(apoptosis) 등이 제시되고 있다.
- [16] 흥분성 독성물질 중 중추신경계의 흥분성 신경전달물질인 글루타메이트는 NMDA(N-메틸-D-아스파테이트) 수용체와 작용하는데, 허혈등에 의해 과도하게 방출되면 신경세포의 사멸을 유도하게 된다. 이러한 흥분성 독성이 간질 외에도 뇌졸중 등에 의한 신경세포사멸의 주기전일 수 있는 것으로 최근 보고되었다. 허혈 후 신경조직으로 산소-포도당의 공급이 줄어들면, 흥분성 신경전달물질인 글루타메이트가 신경연접부위에 축적되며, 이에 의해 주로 NMDA 글루타메이트 수용체의 과도 활성화로 인한 신경세포의 사멸이 일어나게 된다. 따라서 NMDA 글루타메이트 수용체의 길항제를 이용하게 되면 허혈성 뇌졸중에 의한 신경세포의 사멸을 억제할 수 있다.
- [17] 자유라디칼 또한 신경세포 사멸의 주 기전 중의 하나인데, 허혈 등에 의한 뇌세포 내 자유라디칼의 증가는 지질과산화에 의한 세포막지질 파괴, 산소 라디칼에 의한 핵산 손상 및 단백질 변성 등으로 세포의 생존에 필수적 인자들의 치명적 손상을 유발하게 된다. 많은 연구자들에 의해서, 허혈이 일어나게 되면 뇌내 활성산소종이 증가하며 또한 파킨슨씨병, 헌팅톤씨병, 알츠하이머병에서 반응성 산소종의 증가와 라디칼 제거효소인 카탈라제(catalase)와 Cu/Zn

슈퍼옥사이드 디스뮤타제(SOD) 활성의 증가 및 Fe²⁺ 증가가 관찰되는 것으로 보고되었다.

[18] 이상에서와 같이, 뇌신경계 질환을 치료하기 위하여 많은 기전이 밝혀지고 있음에도 불구하고 약효 및 독성 문제로 인해서 새로운 약물의 개발은 늦어지고 있는 실정이다.

[19] 이에 본 발명자들은 동양에서는 오래 전부터 민간요법으로 사용되어왔던 구인에 대한 연구를 지속적으로 수행해오던 중 살아있는 구인(*Eisenia andrei*, *Eisenia fetida*)을 전기자극에 노출시키면 구인으로부터 외부로 천연물질의 방출이 이루어지는 것을 알게 되었고, 이 천연물질들 가운데 특정화합물에서 유의한 뇌신경 보호 효과가 있다는 사실을 발견하였다. 이를 바탕으로 천연물로부터 분리된 신규화합물을 포함한 많은 유도체 화합물들을 합성하였으며, 이들에 대한 약효검색을 실시한 결과 화학식 (I)의 퀴나졸린-2,4-디온 유도체 화합물 및 그 염이 우수한 신경세포 보호활성의 효과가 있음을 발견하고 본 발명을 완성하였다.

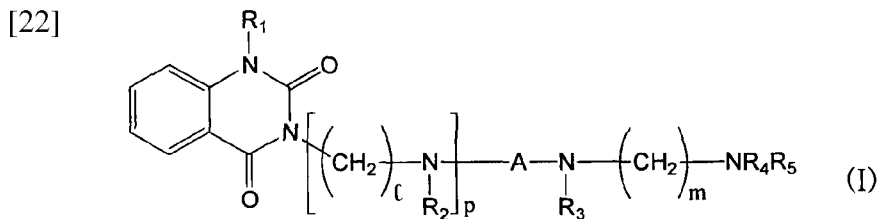
발명의 상세한 설명

기술적 과제

[20] 본 발명의 목적은 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 상기 화합물을 유효성분으로 포함하는 뇌신경계 질환의 예방 및 치료용 조성물을 제공하는 것이다.

기술적 해결방법

[21] 본 발명은 하기 화학식 (I)의 신규한 퀴나졸린-2,4-디온 유도체 및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:



[23] 상기 식에서,

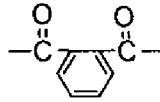
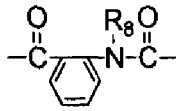
[24] R₁은 수소 또는 알킬이고;

[25] R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, 알킬, -COR₆, -SO₂R₇ 또는 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 벤질이며, 여기에서 R₆는 할로젠, 하이드록시, 메톡시, 에톡시 또는 니트로로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알콕시, 페닐, 페닐옥시 또는 벤질옥시이고, R₇은 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬 또는 아릴이며;

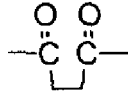
[26] A는 -(CH₂)_n- 또는 -CH₂CH=CHCH₂-이고, 여기에서 n은 2 내지 4의 정수이며;

[27] R₄는 수소이고, R₅는 수소 또는 벤젠환에 하나 이상의 할로젠, 하이드록시, 알콕시 또는 니트로로 치환되거나 치환되지 않은 벤조일이거나,

[28] R₄ 및 R₅가 N과 함께 환을 이루는 경우 R₄ 및 R₅는



또는



이고, 여기에서 R₈은 수소 또는 알킬이며;

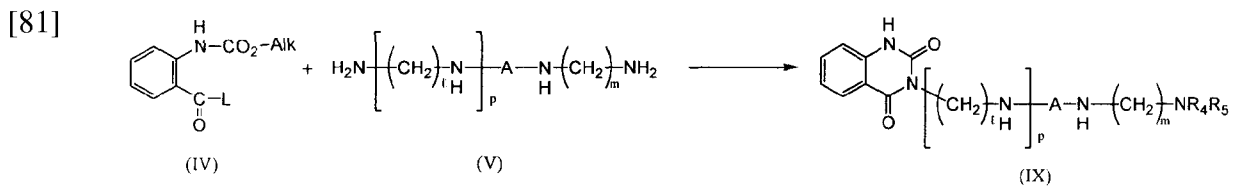
- [29] *l* 및 *m*은 각각 독립적으로 2 내지 4의 정수이고,
- [30] *p*는 0 또는 1의 정수이다.
- [31] 여기에서 ‘알킬’은 탄소수 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬을 말하며, 예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2급-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 2-메틸펜틸, 헥실 및 사이클로헥실 등과 같은 직쇄, 분지쇄 또는 고리형 탄화수소 사슬을 나타낸다.
- [32] ‘저급 알킬’은 탄소수 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유한 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬을 나타낸다.
- [33] ‘알콕시’는 -O-알킬로서, 이때 알킬은 탄소수 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유한 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬을 나타낸다.
- [34] 화학식 (I)의 화합물은 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 사용될 수 있으며, 약제학적으로 허용되는 염은 당업계에 통상적으로 공지된 산 부가염, 또는 알칼리 금속염을 포함한다.
- [35] 본 발명에 따른 화학식 (I)의 대표적인 예는 다음과 같다:
- [36] 3-{3-[4-(3-아미노프로필아미노)부틸아미노]프로필}-1H-퀴나졸린-2,4-디온;
- [37] 3-(3-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온;
- [38] N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}아세트아미드;
- [39] N-(4{아세틸-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)-N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아세트아미드;
- [40] [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}카바믹산 에틸 에스테르;
- [41] N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-(4-{[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]메틸아미노}부틸)아세트아미드;
- [42] 3-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}-1H-퀴나졸린-2,4-디온;

- [43] N-(3-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-4-하이드록시벤즈아미드;
- [44] 3-{3-[4-({N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-벤질}아미노)부틸아미노]프로필}-1H-퀴나졸린-2,4-디온;
- [45] N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}벤즈아미드;
- [46] [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}카바믹산 tert-부틸 에스테르;
- [47] N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}메탄설폰아미드;
- [48] N-(4-{벤질-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)-N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아세트아미드;
- [49] (4-{아세틸-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]카바믹산 에틸 에스테르;
- [50] 3-{{3-[4-({N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-벤질아미노}부틸)-N-벤질아미노]프로필}-1H-퀴나졸린-2,4-디온};
- [51] [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-{4-{{3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필}에톡시카르보닐아미노}부틸}카바믹산 에틸 에스테르;
- [52] (4-{tert-부톡시카르보닐-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]카바믹산 tert-부틸 에스테르;
- [53] N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-(4-{{3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필}메탄설폰아미노}부틸)메탄설폰아미드;
- [54] N-[3-(아세틸-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}아미노)프로필]-4-하이드록시벤즈아미드;
- [55] N-[3-(4-{아세틸-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸아미노)프로필]-4-하이드록시벤즈아미드;
- [56] N-{3-[아세틸-(4-{아세틸-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)아미노]프로필}-4-하이드록시벤즈아미드;
- [57] N-[4-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)부틸]-N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아세트아미드;
- [58] 3-(2-{3-[2-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)에틸아미노]프로필아미노}에틸)-1H-퀴나졸린-2,4-디온;
- [59] 3-(3-{3-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]프로필

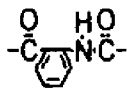
- 아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온;
- [60] 3-(3-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]-2-부틸
닐아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온;
- [61] (4-{tert-부톡시카르보닐-[3-(1-메틸-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-
일)프로필]아미노}부틸)-[3-(1-메틸-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-
일)프로필]카바믹산 tert-부틸 에스테르;
- [62] 1-메틸-3-(3-{4-[3-(1-메틸-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필
아미노}부틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온;
- [63] 3-(3-{4-[3-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)프로필아미노]부틸아미
노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온;
- [64] 3-(3-{2-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]에틸아
미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온;
- [65] [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-[4-{[3-(2,4-디옥소-1,
4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]헥실아미노}부틸]카바믹산 tert-부틸
에스테르;
- [66] 3-[3-(4-{N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-헥실아
미노}부틸아미노)프로필]-1H-퀴나졸린-2,4-디온;
- [67] (4-{tert-부톡시카르보닐-[3-(1-헥실-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-
일)프로필]아미노}부틸)-[3-(1-헥실-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-
일)프로필]카바믹산 tert-부틸 에스테르;
- [68] 1-헥실-3-(3-{4-[3-(1-헥실-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필
아미노}부틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온;
- [69] [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-[4-{[3-(2,4-디옥소-1,
4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]헵타노일아미노}부틸]카바믹산
tert-부틸 에스테르;
- [70] [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-[4-[3-(2,4-디옥소-1,4-
디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸]헵탄산아미드;
- [71] N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥
소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}-2,2,2-트리플루오로아
세트아미드;
- [72] N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[[3-(2,4-디옥
소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-(2,2,2-트리플루오로아세틸)아미노
]부틸}-2,2,2-트리플루오로아세트아미드;
- [73] N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥
소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}-2-메톡시아세트아미
드;
- [74] [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-[4-[3-(2,4-디옥소-1,4-
디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸]카바믹산 벤질 에스테르;

- [75] N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}-4-메틸벤젠설포나미드;
- [76] N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-(4-{[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-4-메틸벤젠설포닐아미노}부틸)-4-메틸벤젠설포나미드; 또는
- [77] 3-(3-{4-[3-(2,5-디옥소-피롤리딘-1일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온이다.
- [78] 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식 I 내지 III에 도시한 바와 같이 반응시킴으로써 제조할 수 있으며, 따라서 이러한 제조방법을 제공하는 것도 본 발명의 또 다른 대상이다.
- [79] 그러나 하기 반응식에 설명된 방법은 본 발명에서 사용된 가장 일반적인 방법을 나타낸 것으로서, 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물의 제조방법이 하기 설명하는 방법으로만 한정되지는 않으며, 당업계에 공지된 다양한 방법에 따라 제조할 수 있다.

[80] <반응식 I>



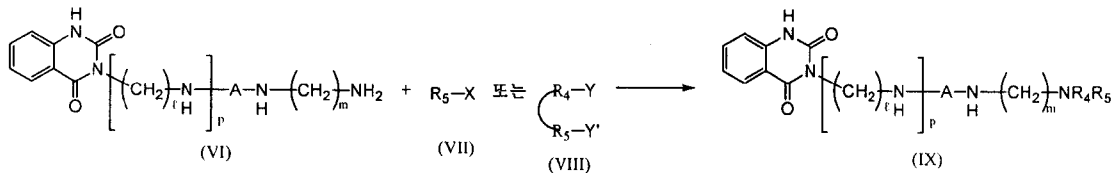
- [82] 2번 위치가 알콕시카르보닐아미노 치환된 벤조산 유도체 화합물(IV)를 A가 적절하게 선택된 아민 화합물(V)와 가용매 반응 또는 융합 반응시킴으로써 퀴나졸린-2,4-디온의 골격구조를 갖는 R₄ 및 R₅가 수소인 1차 아민 화합물(IX)의 퀴나졸린-2,4-디온 유도체를 수득하거나, 화합물(IV)의 당량을 증가시켜서 R₄ 및 R₅가 N과 함께 퀴나졸린-2,4-디온 고리를 이루는 화합물(IX)의 퀴나졸린-2,4-디온 유도체를 수득할 수 있다.
- [83] 이때 용매 부재하에서 실시되는 융합반응은 두개의 반응물이 충분히 용해될 수 있는 온도 이상에서 수행되어야 한다.
- [84] 상기 식에서, A, l, m, 및 p는 앞에서 정의된 바와 같고, R₄ 및 R₅는 수소이거나 N과 함께 환을 이루는 경우



을 나타내며, Alk는 알킬기를 나타내고 L은 이탈기를 나타낸다. L은 바람직하게는 하이드록시, 알콕시, 할로젠기일 수 있다.

[85] <반응식 II>

[86]

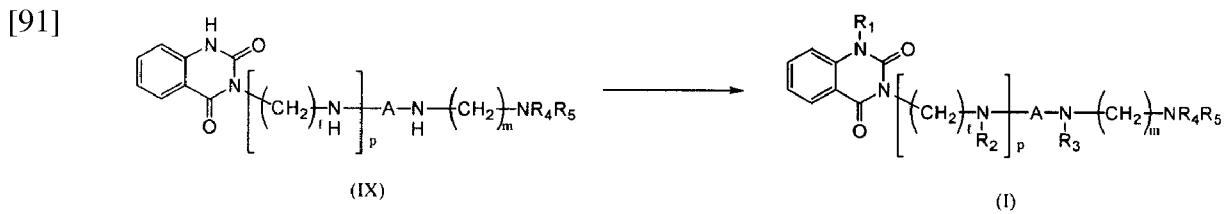


[87] 화합물(VI)을 R₄ 및 R₅로 치환된 화합물(VII) 또는 (VIII)과 반응시킴으로써 말단의 1차 아민이 R₄ 및 R₅로 적절하게 치환된 화합물(IX)의 퀴나졸린-2,4-디온 유도체를 획득할 수 있다. 이때의 반응은 상기와 마찬가지로 가용매반응 또는 용매 부재하에 실시하는 융합반응이거나, X가 하이드록시인 경우 축합반응으로 획득할 수 있다.

[88] 이때 축합반응은 DCC(dicyclohexyl carbodiimide) 또는 EDC(1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimide)를 이용하는 반응일 수 있고, 카르복실기를 먼저 산무수물이나 산염화물과 같이 반응성이 강한 물질로 만든 후 화합물(VI)과 반응시켜 얻을 수도 있다.

[89] 상기 식에서, A, R₄, R₅, l, m, 및 p는 앞에서 정의된 바와 같고 R₅는 수소를 포함하지 않는다. 또한 X는 하이드록시, 할로젠, 알콕시 또는 -OR₅를 나타내며, Y 및 Y'은 하이드록시, 할로젠, 알콕시 또는 Y와 Y'이 환을 이루어 -O-를 나타낸다.

[90] <반응식 III>



[92] 화합물(IX)에 R₂, R₃ 또는 R₂ 및 R₃의 치환기를 도입함으로써 아민 위치가 R₂ 및 R₃로 적절하게 치환된, R₁이 수소이고 R₂ 및 R₃ 중 적어도 하나는 수소가 아닌 화합물(I)의 퀴나졸린-2,4-디온 유도체를 획득할 수 있다. 만일 R₂와 R₃가 동일한 치환기를 갖는 화합물을 획득할 경우에는 화합물(IX)에 R₂ 및 R₃의 치환기를 동시에 도입할 수 있으며, R₂와 R₃의 치환기가 서로 다른 화합물을 획득할 경우에는, 먼저 화합물(IX)에 R₂의 치환기를 도입하여 R₁ 및 R₃가 수소이고 R₂로 적절하게 치환된 화합물(I)의 퀴나졸린-2,4-디온 유도체를 획득한 다음, 이를 유기용매와 염기 존재하에서 R₃의 치환기를 도입할 수 있으며, 이와는 반대로 화합물(IX)에 R₃의 치환기를 먼저 도입한 뒤 R₂의 치환기를 나중에 도입하여 아민 위치가 R₂ 및 R₃로 적절하게 치환된 R₁이 수소인 화합물(I)의 퀴나졸린-2,4-디온 유도체를 획득할 수 있다.

[93] 또한 화합물(IX)의 2차 아민 위치에 원하는 치환기를 도입한 뒤 염기 존재하에서 알킬화제와 반응을 실시하여 퀴나졸린 고리의 1번 위치를 알킬화시키거나 또는 알킬화 반응 후 탈보호화 과정을 추가로 실시하여 원하는 치환기가 도입된 R₁이 알킬인 화합물(I)의 퀴나졸린-2,4-디온 유도체를 획득할 수 있으며, 상기 알킬화제로는 알킬 할라이드, 디알킬 설페이트 또는 알킬

설포네이트가 사용될 수 있다.

- [94] 상기 식에서, A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, ℓ , m, 및 p는 앞에서 정의된 바와 같고 R₅는 수소를 포함하지 않는다.
- [95] 구체적인 반응조건은 하기 실시예1 내지 42에 기재된 바를 참조할 수 있다.
- [96] 한편 이와 같이 제조된 본 발명에 따르는 화학식 (I)의 화합물은 통상의 후처리 방법에 의하여 분리 및 정제하여 사용하거나, 통상의 방법에 의하여 상응하는 제약학적으로 허용되는 염화합물로 제조하여 사용할 수도 있다. 이때 사용하는 염은 일반적으로 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 공지된 것으로서, 독성이 없고 약제학적으로 허용되는 염이어야 한다. 본 발명의 화합물 또는 그들의 독성이 없고, 약제학적으로 허용되는 염을 제조하기 위하여 여러 가지 염이 사용 가능하다.
- [97] 본 발명에 따른 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 산부가염 또는 알칼리 금속염을 들 수 있으며, 산부가염의 산으로는 염산, 브롬산, 요오드산, 황산, 아세트산, 벤젠술폰산, 메탄술폰산, 인산, 질산, 포름산, 프로피온산, 숙신산, 글루콜산, 락트산, 말산, 오로트산, 니코틴산, 아디핀산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 벤조산, 살리실산, 푸말산, 캄실산 또는 카본산 등이 있고, 알칼리 금속염으로는 나트륨염, 칼륨염, 리튬염, 마그네슘염 또는 칼슘염 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [98] 또한, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 퀴나졸린-2,4-디온 유도체 화합물 및 약제학적으로 허용되는 그의 염이 제약학적으로 허용되는 담체와 결합하여 전술한 것처럼 뇌신경계 질환의 예방 및 치료제로서 유용한 제약학적 조성물을 제공하는 것을 특징으로 한다.
- [99] 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물은 하기 실험예의 결과로부터 입증되듯이 뇌신경계의 정상적이거나 병적인 퇴화에 의한 질환의 치료 또는 신경세포의 보호에 이용될 수 있다.
- [100] 따라서 본 발명은 활성성분으로서 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 함유함을 특징으로 하는 뇌신경계 장애, 뇌신경퇴화질환, 또는 신경계 기능장애의 예방 또는 치료용 제약학적 조성물을 제공한다. 보다 구체적으로 본 발명에 따른 조성물은 신경계 기능장애, 기억력 감퇴, 뇌혈관 기능부전, 국소 뇌손상, 외상성 뇌손상, 산제성 뇌손상, 척수 손상, 뇌허혈, 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 뇌경색, 뇌출혈, 치매, 색전 폐색, 혈전 폐색, 급성 허혈후의 재관류, 일과성 뇌허혈증, 출생전 저산소성-허혈 손상, 심장정지, 두개내출혈, 지주막하출혈, 뇌동맥류, 윌리스 동맥류, 급성 소아편마비, 편타성 흔들린아이증후군, 알쯔하이머병, 피크병, 루이 소체병, 진행성 핵상마비 (Steel-Richardson 증후군), 다중 시스템 퇴행 (Shy-Drager 증후군), 신경퇴행과 관련되는 만성 간질, 운동신경세포병, 근위축성 측삭 경화증, 원발성 측삭경화증, 퇴행성 운동 실조증, 피질 기저 퇴행, 아급성경화범뇌염, 헌팅톤병, 파킨슨병, 원발성 진행성 언어상실증, 척추

근육위축 및 척수연수 근육위축 (Kennedy's 병), 다발성 경화증, 테이-삭스병, 경직성 하반신마비, 프리온 병, 크로이즈펠트야콥병, 간질, 신경총병증, 또는 신경병증의 예방 또는 치료, 및 기억력 증진 효과를 나타낸다.

- [101] 본 발명 화합물로부터 제약학적 조성물을 제조하는데 있어 제약학적으로 허용되는 불활성 담체는 고체이거나 액체일 수 있으며 약제학적으로 허용되는 적합한 제형의 형태로 제제화하여 투여할 수 있다. 상기 제제는 예를 들면 당업계의 숙련자에게 공지된 즉효성 또는 서방성 형태로 제조될 수 있으며 정제, 환제, 과립제, 산제, 캡슐제, 현탁제, 시럽제, 엘릭시르, 내용액제, 유제 또는 주사제 등으로 경구, 정맥 또는 비경구 투여될 수 있고, 직장 투여를 위한 정제, 캡슐, 분말, 미립, 살균 용액 또는 현탁액 또는 좌약과 같은 형태로 투여될 수도 있다.
- [102] 상기 약제학적으로 허용가능한 담체는 락토즈, 덱스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 포함한다. 또한, 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 포함한다. 경구용 고형 제제는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을 포함하며, 이러한 고형제제는 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트 (calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 포함할 수 있으며, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제 등을 포함할 수 있다. 경구용 액상 제제는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등을 포함하며, 물, 리퀴드 파라핀 등의 희석제, 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 포함할 수 있다. 비경구용 제제는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제를 포함하며, 비수성 용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르류 등을 포함한다. 좌제의 기제로는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈 (tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [103] 본 발명의 약제학적 조성물에 함유되는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 투여량은 환자의 상태 및 체중, 연령, 성별, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 예를 들면, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 1일 0.01 내지 500 mg/kg으로, 바람직하게는 0.1 내지 100 mg/kg의 용량으로 투여할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니며, 상기 투여는 하루에 한번 또는 수회 나누어 투여하거나, 일주일에 1회 또는 수회 나누어 투여할 수도 있다.
- [104] 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 조성물 총 중량에 대하여 화학식 (I)의

화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 0.001 내지 50 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 50 중량%의 비율로 포함할 수 있으나 이에 한정되지는 않는다.

유리한 효과

- [105] 본 발명의 퀴나졸린-2,4-디온 유도체, 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 이를 유효성분으로 함유하는 약제학적 조성물은 허혈로 발생된 뇌세포의 사멸을 억제하고, 신경세포의 보호 활성의 효과 및 항산화 효과, 항경련효과 및 혈관 이완 효과를 갖는다. 그러므로 기억력증진은 물론 뇌졸중, 퇴행성 뇌신경 질환인 알츠하이머병 및 경련성 질환인 간질 등을 비롯하여 상기 기술된 다양한 질환의 예방 및 치료에 효과를 나타낸다.

도면의 간단한 설명

- [106] 도 1은 중대뇌피색 모델에서 화합물 3의 항뇌졸중 효과를 도시한 것으로서, 정상뇌조직은 적색을 나타내고, 염색되지 않은 흰색부위는 경색부위를 나타내며, 화합물 3 또는 씨티콜린은 뇌졸중 유발 1 시간 전과 직전에 각각 100 mg 또는 2000 mg/kg의 용량으로 투여하였다 (각 실험군당 8마리의 흰쥐로 실험).
- [107] 도 2는 화합물 3에 의한 생쥐 뇌세포의 NMDA로 유발된 산화적 스트레스를 억제하는 효과를 도시한 것으로서, 정상대조군은 아무 처치를 하지 않은 정상군 세포이고, 음성대조군은 300 μ M NMDA를 처치한 뇌세포이다. 화합물 3은 125 μ g/mL와 250 μ g/mL 농도로 처치하였으며, #, *, **는 아노바(ANOVA) 및 스튜던트-티 테스트 (Student-t test)를 사용한 경우에 있어서 상응하는 대조군에 $P < 0.05$ 의 유의차를 보임을 나타내는 것이다 (#; 정상대조군과 음성대조군 비교; *, **; 음성대조군과 화합물 처치군 비교).

발명의 실시를 위한 형태

- [108] 이하, 본 발명을 하기 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 이들 실시예는 본 발명의 예시 목적을 위한 것이며, 본 발명의 보호범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.
- [109] <실시예 1>
- [110] 3-{3-[4-(3-아미노프로필아미노)부틸아미노]프로필}-1H-퀴나졸린-2,4-디온(화합물 1)
- [111] 1) 에틸 2-에톡시카르보닐아미노 벤조에이트의 제조
- [112] 에틸 2-아미노벤조에이트(20g, 0.12mol)를 크시렌 140mL에 녹인후 에틸 클로로포메이트(13.8mL, 0.15mol)를 가하였다. 3시간 환류반응 시킨후 용매를 감압 증류하여 제거하였다. 잔류물에 석유에테르 30mL를 가하여 용해하고 냉각하였다. 생성된 고체를 여과로 수집하고, 여과액을 농축 결정화로 수집하여 백색고체의 표제화합물 26g(90.5%)을 얻었다.
- [113] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 10.51(s,1H), 8.43(dd,1H), 8.01(dd,1H), 7.51(t,1H), 7.01(t,1H), 4.37(q,2H), 4.22(q,2H), 1.40(t,3H), 1.32(t,3H);

- [114] 2)
3-{3-[4-(3-아미노프로필아미노)부틸아미노]프로필}-1H-퀴나졸린-2,4-디온의 제조
- [115] 에틸 2-에톡시카르보닐아미노 벤조에이트(8.0g, 33.7mmol)와 N,N'-비스-(3-아미노프로필)부탄-1,4-디아민(8.87g, 43.8mmol)을 가온하여 용융하였다. 125~135°C에서 4시간 교반후 이소프로필알콜을 가하고 농염산을 가하여 고체를 생성시켰다. 여과하여 얻어진 고체를 물에 용해시킨후 수산화나트륨 수용액으로 중화시켰다. 물을 감압증류하여 제거한 후 잔류물을 실리카 젤 컬럼크로마토그래피하여 오일상의 표제화합물 5.0g(43%)을 얻었다.
- [116] ¹H NMR(D₂O) : 7.48(dd,1H), 7.30(t,1H), 6.83(m,2H), 3.73(t,2H), 2.59(t,2H), 2.52(t,2H), 2.46(t,6H), 1.66(m,2H), 1.56(m,2H), 1.37(m,4H);
- [117] <실시예 2>
- [118] 3-(3-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온(화합물 2)
- [119] (방법 1)
- [120] 에틸 2-에톡시카르보닐아미노 벤조에이트(4.9g, 20.6mmol)와 N,N'-비스-(3-아미노프로필)부탄-1,4-디아민(2.1g, 10.3mmol)을 가온하여 용융하였다. 125~135°C에서 5시간 교반후 이소프로필알콜 25mL를 가하여 고체를 생성시켰다. 여과후 감압 건조하여 백색고체의 표제화합물 3.3g(64%)을 얻었다.
- [121] ¹H NMR(CDCl₃) : 8.05(d,2H), 7.62(t,2H), 7.22(t,2H), 7.15(d,2H), 4.11(t,4H), 2.62(m,8H), 1.94(m,4H), 1.55(s,4H);
- [122] (방법 2)
- [123] 3-{3-[4-(3-아미노프로필아미노)부틸아미노]프로필}-1H-퀴나졸린-2,4-디온(2.1g, 6.0mmol)과 에틸 2-에톡시카르보닐아미노 벤조에이트(1.6g, 6.6mmol)를 125~135°C에서 용융하였다. 5시간후 이소프로필알콜 20mL를 가하여 고체를 생성시켰다. 여과후 감압 건조하여 방법 1)에서 수득한 화합물과 동일한 백색고체의 표제화합물 2.2g(74%)을 얻었다.
- [124] <실시예 3>
- [125] N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}아세트아미드 염산염(화합물 3)
- [126] 3-(3-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온(3g, 6.1mmol)을 피리딘 60mL에 녹인후 아세트산무수물(0.7mL, 7.3mmol)을 가하였다. 2시간후 피리딘을 감압 증류로 제거하였고 잔류물에 디클로로메탄과 물을 가하였다. 생성된 고체를 여과로 제거하고 층분리하였다. 수층에 농염산을 가하여 pH 2 내지 3으로 맞추고 물을

감압증류한 뒤 잔류물을 실리카 젤 컬럼크로마토그래피하여 백색고체의 표제화합물 1.1g(32%)을 얻었다.

- [127] ^1H NMR(MeOD) : 7.97(m,2H), 7.61(m,2H), 7.17(m,4H), 4.14(m,2H), 4.02(m,2H), 3.47(m,4H), 3.07(m,4H), 2.12(m,5H), 1.96(m,2H), 1.73(m,4H);
- [128] 상기의 실시예 3 화합물 1.0g을 이온교환수지 처리하여 염기상태의 화합물, N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}아세트아미드 0.65g을 얻을 수 있다.
- [129] ^1H NMR(MeOD) : 7.89(m,2H), 7.53(m,2H), 7.15-7.01(m,4H), 3.97(m,4H), 3.40(t,2H), 3.32(q,2H), 2.54(m,4H), 2.05(d,3H), 1.94-1.83(m,4H), 1.61-1.44(m,4H);
- [130] <실시예 4>
- [131] N-(4-{아세틸-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)-N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아세트아미드(화합물 4)
- [132] 3-(3-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온(2g, 4.1mmol)을 피리딘 50mL에 녹인후 아세트산무수물(1.0mL, 10.2mmol)을 가하였다. 2시간후 피리딘을 감압 증류로 제거하고, 잔류물을 실리카 젤 컬럼크로마토그래피하여 백색고체의 표제화합물 2.1g(90%)을 얻었다.
- [133] ^1H NMR(DMSO- d_6) : 11.40(s,2H), 7.91(m,2H), 7.63(m,2H), 7.17(m,4H), 3.86(m,4H), 3.27(m,8H), 1.95(m,6H), 1.80(m,4H), 1.43(m,4H);
- [134] <실시예 5>
- [135] [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}카바믹산 에틸 에스테르 염산염(화합물 5)
- [136] 3-(3-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온(2g, 4.1mmol)을 헥사메틸포스포르아미드 20mL에 가온하여 녹였다. 냉각하고 에틸 클로로포메이트(0.4mL, 4.1mmol)을 가하였다. 2시간후 반응물을 실리카 젤 컬럼크로마토그래피하여 황색고체의 표제화합물 0.48g(20%)을 얻었다.
- [137] ^1H NMR(MeOD) : 8.00(t,2H), 7.63(q,2H), 7.21(q,2H), 7.14(m,2H), 4.15(t,2H), 4.09(q,2H), 4.02(t,2H), 3.36(m,4H), 3.05(m,4H), 2.10(m,2H), 1.95(m,2H), 1.71(t,4H), 1.21(bs,3H);
- [138] <실시예 6>
- [139] N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-(4-{[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]메틸아미노}부틸)아세트아미드(화

합물 6)

- [140] N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}아세트아미드 염산염(2g, 3.5mmol)을 디클로로메탄 80mL와 메탄올 10mL에 용해시키고 트리에틸아민(0.45g, 4.5mmol)과 파라포름알데히드(0.14g, 4.5mmol)를 가하여 상온에서 2시간 교반하였다. 용매를 농축한 다음 메탄올 40mL와 소듐보로하이드라이드(0.76g, 20.2mmol)를 가하여 15시간 교반하였다. 메탄올을 감압 증류로 제거하고, 잔류물을 실리카 젤 컬럼크로마토그래피하여 백색고체의 표제화합물 1.2g(62%)을 얻었다.
- [141] $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$: 7.98(m,2H), 7.60(m,2H), 7.19(m,2H), 7.11(m,2H), 4.02(m,4H), 3.46-3.36(m,4H), 2.69-2.52(m,4H), 2.41,2.34(s,3H), 2.10(d,3H), 1.98-1.90(m,4H), 1.63-1.51(m,4H);
- [142] <실시예 7>
- [143] 3-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}-1H-퀴나졸린-2,4-디온(화합물 7)
- [144] 에틸 2-에톡시카르보닐아미노 벤조에이트(7g, 29.5mmol)와 N-(3-아미노프로필)부탄-1,4-디아민 2.1g(14.8mmol)을 140°C에서 용융하였다. 3시간후 이소프로필알콜 50mL를 가하여 고체를 생성시켰다. 여과후 감압 건조하여 황색고체의 표제화합물 3.2g(50%)을 얻었다.
- [145] $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 7.91(m,2H), 7.63(m,2H), 7.18(m,4H), 3.90(m,4H), 2.50(m,4H), 1.69(m,2H), 1.58(m,2H), 1.39(m,2H);
- [146] <실시예 8>
- [147] N-(3-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-4-하이드록시벤즈아미드 이염산염(화합물 8)
- [148] 디메틸설폭시드 20mL에 4-하이드록시 벤조산(1.13g, 8.2mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸(1.27g, 9.4mmol), 1,3-디시클로헥실카보디이미드(1.94g, 9.4mmol) 그리고 N,N'-디이소프로필에틸아민(1.64mL, 9.4mmol)을 가하여 15분 교반하였다. 3-{3-[4-(3-아미노프로필아미노)부틸아미노]프로필}-1H-퀴나졸린-2,4-디온(2.18 g, 6.3mmol)을 디메틸설폭시드 10mL에 용해하여 가하고 50°C로 가열 교반하였다. 5시간후 디메틸설폭시드를 제거하고 메탄올에 녹여 농염산 처리하였다. 메탄올을 제거한후 잔류물을 실리카 젤 컬럼크로마토그래피하여 백색고체의 표제화합물 1.6g(47%)을 얻었다.
- [149] $^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$: 7.91(d,1H), 7.74(t,1H), 7.63(d,2H), 7.33(t,1H), 7.16(d,1H), 6.87(d,2H), 4.07(t,2H), 3.53(t,2H), 3.20(m,8H), 2.11(m,4H), 1.91(s,4H);
- [150] <실시예 9>

- [151] 3-{3-[4-({N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-벤질}아미노)부틸아미노]프로필}-1H-퀴나졸린-2,4-디온(화합물 9)
- [152] 3-(3-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온(2g, 4.1mmol)을 테트라하이드로푸란 60mL와 수산화나트륨(0.3g, 8.1mol) 수용액 60mL에 용해시켰다. 냉각하고 벤질 브로마이드(0.48mL, 4.1mmol)를 적가하였다. 15시간후 생성된 고체를 여과하였고, 여과액을 감압 증류하였다. 잔류물을 실리카 젤 컬럼크로마토그래피하여 백색고체의 표제화합물 0.28g(12%)을 얻었다.
- [153] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.91(dd,2H), 7.48(m,4H), 7.29-7.04(m,7H), 4.13(t,2H), 3.92(t,2H), 3.57(s,2H), 3.13(t,2H), 3.04(t,2H), 2.51(m,4H), 2.30(m,2H), 2.00(m,2H), 1.78(m,2H), 1.63(m,2H);
- [154] <실시에 10>
- [155] N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}벤즈아미드 염산염(화합물 10)
- [156] 상기 실시예 5의 에틸 클로로포메이트 대신 벤조일 클로라이드(0.69g, 4.9mmol)을 사용하였고, 상기 실시예 5와 동일한 방법으로 실시하여 백색고체의 표제화합물 0.2g(7.8%)을 얻었다.
- [157] $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 7.94-7.84(m,2H), 7.65(m,2H), 7.38(m,2H), 7.22-7.01(m,7H), 3.96-3.72(m,4H), 3.48-3.16(m,4H), 2.89-2.64(m,4H), 1.96-1.82(m,4H), 1.62-1.34(m,4H);
- [158] <실시에 11>
- [159] [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}카바믹산 tert-부틸 에스테르(화합물 11)
- [160] 3-(3-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온(2g, 4.1mmol)을 피리딘 20mL에 녹였다. 냉각하고 디-tert-부틸 디카보네이트 0.93g(4.3mmol)을 가하였다. 3시간후 피리딘을 감압 증류로 제거하고, 실리카 젤 컬럼크로마토그래피하여 황색고체의 표제화합물 0.25g(10.4%)을 얻었다.
- [161] $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$: 7.99(m,2H), 7.60(m,2H), 7.22-7.09(m,4H), 4.04(m,4H), 3.25(t,4H), 2.59(m,4H), 1.90(m,4H), 1.60-1.48(m,4H), 1.40(s,9H);
- [162] <실시에 12>
- [163] N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}메탄설폰아미드 염산염(화합물 12)

- [164] 3-(3-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온(2g, 4.1mmol)을 헥사메틸포스포르아미드 10mL에 가온하여 녹였다. 디클로로메탄 30mL를 가하고 냉각한 뒤 메탄설폰닐 클로라이드(0.5g, 4.3mmol)을 가하였다. 2시간후 디클로로메탄을 감압 증류하여 제거하고 잔류물을 실리카 젤 컬럼크로마토그래피하여 백색고체의 표제화합물 0.67g(27%)을 얻었다.
- [165] $^1\text{H NMR(DMSO-d}_6\text{)}$: 7.93(m,2H), 7.64(m,2H), 7.20(m,4H), 3.97(t,2H), 3.91(t,2H), 3.17(m,4H), 2.90(s,3H), 2.89(m,4H), 1.97(m,2H), 1.85(m,2H), 1.61(s,4H);
- [166] <실시예 13>
- [167] N-(4-{벤질-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)-N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아세트아미드(화합물 13)
- [168] 3-3-[4-({N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-벤질}아미노)부틸아미노]프로필-1H-퀴나졸린-2,4-디온(0.28g, 0.48mmol)을 디클로로메탄 5mL에 용해시켰다. 트리에틸아민(0.13mL, 0.96mmol)과 아세트산무수물(0.06mL, 0.58mmol)을 가하고 1시간 교반하였다. 물을 가한 뒤 층분리하고 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하였다. 여과후 농축하고 잔류물을 실리카 젤 컬럼크로마토그래피하여 오일상의 표제화합물 0.12g(40%)을 얻었다.
- [169] $^1\text{H NMR(MeOD)}$: 7.96(t,2H), 7.58(m,2H), 7.32(d,2H), 7.25-7.06(m,7H), 4.01(m,4H), 3.64,3.59(s,2H), 3.41(m,2H), 3.29(m,2H), 2.54(m,4H), 2.09,2.04(s,3H), 1.98-1.85(m,4H), 1.63-1.49(m,4H);
- [170] <실시예 14>
- [171] (4-{아세틸-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]카바믹산 에틸 에스테르(화합물 14)
- [172] 상기 실시예 4의
3-(3-4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸아미노프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온과 아세트산무수물 대신
N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-[4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸]아세트아미드 염산염 3g(5.3mmol)과 에틸 클로로포메이트 0.6mL(6.3mmol)를 사용하였고, 피리딘과 디클로로메탄의 혼합용매에서 상기 실시예 4와 동일한 방법으로 실시하여 백색고체의 표제화합물 1.1g(34%)을 얻었다.
- [173] $^1\text{H NMR(CDCl}_3\text{)}$: 10.40(d,2H), 8.06(m,2H), 7.56(m,2H), 7.17(m,4H), 4.10(m,6H), 3.50-3.30(m,8H), 2.10(s,3H), 1.97(m,4H), 1.55(d,4H), 1.21(m,3H);

- [174] <실시예 15>
- [175] 3-[3-(4-{N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-벤질아미노}부틸)-N-벤질아미노]프로필-1H-퀴나졸린-2,4-디온(화합물 15)
- [176] 상기 실시예 9의 진행과정에서 반응 15시간후 생성된 백색고체를 여과함으로써 표제화합물 0.4g(15%)을 얻었다.
- [177] $^1\text{H NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 7.88(d,2H), 7.61(t,2H), 7.27-7.13(m,14H), 3.88(t,4H), 3.46(s,4H), 2.39(t,4H), 2.29(s,4H), 1.72(m,4H), 1.36(s,4H);
- [178] <실시예 16>
- [179] [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-(4-{[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]에톡시카르보닐아미노}부틸)카바믹산 에틸 에스테르(화합물 16)
- [180] 3-(3-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온(2g, 4.1mmol)을 피리딘 40mL에 녹인후 에틸 클로로포메이트(0.46mL, 4.9mmol)을 가하였다. 2시간후 피리딘을 감압 증류로 제거하고, 잔류물에 디클로로메탄과 물을 가하였다. 층분리하고 디클로로메탄을 제거한 뒤 잔류물을 실리카 젤 컬럼크로마토그래피하여 황색고체의 표제화합물 0.61g(24%)을 얻었다.
- [181] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.09(d,2H), 7.58(t,2H), 7.20(t,2H), 7.12(d,2H), 4.09(m,8H), 3.35-3.25(m,8H), 1.96(m,4H), 1.52(s,4H), 1.21(t,6H);
- [182] <실시예 17>
- [183] (4-{tert-부톡시카르보닐-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]카바믹산 tert-부틸 에스테르(화합물 17)
- [184] 상기 실시예 11의 실시과정에서 실리카 젤 컬럼크로마토그래피로 또다른 분획을 취하여 미백색고체의 표제화합물 0.3g(11%)을 얻었다.
- [185] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 10.08(bs,2H), 8.09(d,2H), 7.56(t,2H), 7.19(t,2H), 7.12(d,2H), 4.05(m,4H), 3.30-3.20(m,8H), 1.94(t,4H), 1.51(s,4H), 1.42(s,18H);
- [186] <실시예 18>
- [187] N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-(4-{[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]메탄설폰아미노}부틸)메탄설폰아미드(화합물 18)
- [188] 상기 실시예 12의 실시과정에서 실리카 젤 컬럼크로마토그래피로 또다른 분획을 취하여 백색고체의 표제화합물 0.24g(9.1%)을 얻었다.
- [189] $^1\text{H NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 11.36(s,2H), 7.90(d,2H), 7.62(t,2H), 7.16(m,4H), 3.90(t,4H), 3.21-3.13(m,8H), 2.88(s,6H), 1.84(m,4H), 1.56(s,4H);

- [190] <실시예 19>
- [191] N-[3-(아세틸-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}아미노)프로필]-4-하이드록시벤즈아미드(화합물 19)
- [192] N-(3-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-4-하이드록시벤즈아미드(1.27g, 2.72mmol)을 피리딘 10mL에 녹인후 아세트산무수물(0.4mL, 4.07mmol)을 가하였다. 2시간후 피리딘을 감압 증류로 제거하고, 디클로로메탄과 물을 가하여 증분리하였다. 유기층을 제거하고 감압 농축한 뒤 잔류물을 실리카 젤 컬럼크로마토그래피, 이온교환수지 처리하여 오일상의 표제화합물 0.06g(4.3%)을 얻었다.
- [193] $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$: 8.00(d,1H), 7.70(d,2H), 7.63(t,1H), 7.21(t,1H), 7.16(d,1H), 6.80(d,2H), 4.09(t,2H), 3.39(m,6H), 2.77(m,4H), 2.12,2.09(s,3H), 1.99-1.82(m,4H), 1.59(m,4H);
- [194] <실시예 20>
- [195] N-[3-(4-{아세틸-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸아미노)프로필]-4-하이드록시벤즈아미드(화합물 20)
- [196] 상기 실시예 19의 실시과정에서 실리카 젤 컬럼크로마토그래피로 또다른 분획을 취하고, 이를 CG-50 이온교환수지 처리하여 오일상의 표제화합물 0.06g(4.0%)을 얻었다.
- [197] $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$: 7.99(m,1H), 7.70(d,2H), 7.61(m,1H), 7.17(m,2H), 6.80(d,2H), 4.01(m,2H), 3.42(m,6H), 2.87(m,4H), 2.10(s,3H), 1.97-1.90(m,4H), 1.64(m,4H);
- [198] <실시예 21>
- [199] N-{3-[아세틸-(4-{아세틸-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)아미노]프로필}-4-하이드록시벤즈아미드(화합물 21)
- [200] 상기 실시예 19의 실시과정에서 실리카 젤 컬럼크로마토그래피로 또다른 분획을 취하여 백색고체의 표제화합물 0.53g(35.4%)을 얻었다.
- [201] $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$: 7.98(t,1H), 7.70(dd,2H), 7.60(m,1H), 7.15(m,2H), 6.80(dd,2H), 3.99(m,2H), 3.42-3.30(m,10H), 2.09(t,3H), 2.07(t,3H), 1.92-1.78(m,4H), 1.55(m,4H);
- [202] <실시예 22>
- [203] N-[4-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)부틸]-N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아세트아미드(화합물 22)
- [204] 상기 실시예 4의
3-(3-4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸아미노)프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온 대신
3-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}-1H-퀴나졸린-2,4-디온(1g, 2.3mmol)을 사용하였고, 피리딘과 디클로로메탄의 혼합용매에서 상기 실시예 4와 동일한 방법으로 실시하여 백색고체의

표제화합물 0.89g(81%)을 얻었다.

- [205] ^1H NMR(MeOD) : 7.98(m,2H), 7.60(m,2H), 7.16(m,4H), 4.02(m,4H), 3.42(m,4H), 2.09(d,3H), 1.95(m,2H), 1.64(m,4H);
- [206] <실시예 23>
- [207] 3-(2-{3-[2-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)에틸아미노]프로필아미노}에틸)-1H-퀴나졸린-2,4-디온(화합물 23)
- [208] 상기 실시예 7의 N-(3-아미노프로필)부탄-1,4-디아민 대신 N,N'-비스(2-아미노에틸)-1,3-프로판디아민 2.4g(14.8mmol)을 사용하였고, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 실시하여 황색고체의 표제화합물 3.7g(55%)을 얻었다.
- [209] ^1H NMR(DMSO- d_6) : 7.88(d,2H), 7.59(t,2H), 7.14(m,4H), 3.92(t,4H), 2.65(t,4H), 2.47(m,4H), 1.43(m,2H);
- [210] <실시예 24>
- [211] 3-(3-{3-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]프로필아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온(화합물 24)
- [212] 상기 실시예 7의 N-(3-아미노프로필)부탄-1,4-디아민 대신 N,N'-비스(3-아미노프로필)-1,3-프로판디아민 2.8g(14.8mmol)을 사용하였고, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 실시하여 백색고체의 표제화합물 2.9g(41%)을 얻었다.
- [213] ^1H NMR(DMSO- d_6) : 7.91(d,2H), 7.63(t,2H), 7.17(m,4H), 3.92(t,4H), 2.49(t,8H), 1.70(m,4H), 1.49(m,2H);
- [214] <실시예 25>
- [215] 3-(3-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]-2-부테닐아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온(화합물 25)
- [216] 상기 실시예 7의 N-(3-아미노프로필)부탄-1,4-디아민 대신 N,N'-비스(3-아미노프로필)-2-부텐-1,4-디아민 2.96g(14.8mmol)을 사용하였고, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 실시하여 백색고체의 표제화합물 4.5g(62%)을 얻었다.
- [217] ^1H NMR(DMSO- d_6) : 7.91(d,2H), 7.62(t,2H), 7.17(m,4H), 5.51(s,2H), 3.91(t,4H), 3.06(s,4H), 2.47(m,4H), 1.68(m,4H);
- [218] <실시예 26>
- [219] (4-{tert-부톡시카르보닐-[3-(1-메틸-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)-[3-(1-메틸-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]카바믹산 tert-부틸 에스테르(화합물 26)
- [220] (4-{tert-부톡시카르보닐-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]카바

- 믹산 tert-부틸 에스테르(2g, 2.9mmol)을 테트라하이드로푸란 10mL와 디클로로메탄 10mL에 녹이고 냉각하였다. 소듐하이드라이드(0.2g, 8.3mmol)와 메틸 아이오다이드(0.6mL, 9.6mmol)를 가하고 2시간 교반하였다. 용매를 감압 농축한 뒤, 잔류물을 실리카 젤 컬럼크로마토그래피하여 오일상의 표제화합물 1.9g(91%)을 얻었다.
- [221] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.21(d,2H), 7.66(t,2H), 7.24(t,2H), 7.18(d,2H), 4.09(t,4H), 3.59(s,6H), 3.26-3.19(m,8H), 1.91(m,4H), 1.48(s,4H), 1.40(s,18H);
- [222] <실시예 27>
- [223] 1-메틸-3-(3-{4-[3-(1-메틸-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온 이염산염(화합물 27)
- [224] (4-{tert-부톡시카르보닐-[3-(1-메틸-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)-[3-(1-메틸-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]카바믹산 tert-부틸 에스테르(1.8g, 2.5mmol)를 메탄올 20mL에 용해하고 농염산을 가하여 교반하였다. 메탄올을 농축후 결정화하여 백색고체의 표제화합물 1.3g(88%)을 얻었다.
- [225] $^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$: 7.81(d,2H), 7.71(t,2H), 7.25(t,2H), 7.19(d,2H), 4.04(t,4H), 3.34(s,6H), 3.13(m,8H), 2.10(m,4H), 1.89(s,4H);
- [226] <실시예 28>
- [227] 3-(3-{4-[3-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온 이염산염(화합물 28)
- [228] 3-{3-[4-(3-아미노프로필아미노)부틸아미노]프로필}-1H-퀴나졸린-2,4-디온(1.0g, 3.1mmol)와 디에틸 프탈레이트(0.68g, 3.1mmol)를 125~130°C에서 가열 교반하였다. 3시간후 이소프로필알콜 25mL와 농염산을 가하여 고체를 생성시켰다. 고체를 여과하여 얻고, 이를 실리카 젤 컬럼크로마토그래피하여 백색고체의 표제화합물 0.25g(15%)을 얻었다.
- [229] $^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$: 7.77(d,1H), 7.71(m,4H), 7.61(m,1H), 7.19(t,1H), 6.99(d,1H), 3.98(t,2H), 3.71(t,2H), 3.10(m,8H), 2.06(m,4H), 1.81(s,4H);
- [230] <실시예 29>
- [231] 3-(3-{2-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]에틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온 이염산염(화합물 29)
- [232] 상기 실시예 7의 N-(3-아미노프로필)부탄-1,4-디아민 대신 N,N'-비스(3-아미노프로필)에틸렌디아민 2.5g(14.3mmol)을 사용하였고, 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 실시하여 고체를 생성시킨 뒤 메탄올에서 농염산 처리하여 백색고체의 표제화합물 1.5g(9.5%)을 얻었다.
- [233] $^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$: 7.91(d,2H), 7.64(m,2H), 7.25(m,2H), 7.07(d,2H), 4.07(t,4H), 3.48(s,4H), 3.21(t,4H), 2.12(m,4H);

- [234] <실시예 30>
- [235] [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-(4-{[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]헥실아미노}부틸)카바믹산 tert-부틸 에스테르(화합물 30)
- [236] [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-(4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노}부틸)카바믹산 tert-부틸 에스테르(2g, 3.4mmol)을 테트라하이드로푸란 40mL에 용해시키고 소듐하이드라이드(0.16g, 6.7mmol)와 1-브로모헥산(0.67g, 4.0mmol)을 가하여 환류 교반하였다. 용매를 감압 농축한 뒤, 잔류물을 실리카 젤 컬럼크로마토그래피하여 백색고체의 표제화합물 0.52g(23%)을 얻었다.
- [237] $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$: 7.99(m,2H), 7.61(m,2H), 7.20(m,2H), 7.12(dd,2H), 4.04(m,4H), 3.26(m,4H), 2.74(m,6H), 1.93(m,4H), 1.54(m,6H), 1.40(s,9H), 1.29(s,6H), 0.88(t,3H);
- [238] <실시예 31>
- [239] 3-[3-(4-{N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-헥실아미노}부틸아미노)프로필]-1H-퀴나졸린-2,4-디온 이염산염(화합물 31)
- [240] [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-(4-{[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]헥실아미노}부틸)카바믹산 tert-부틸 에스테르 0.4g(0.6mmol)을 상기 실시예 27과 동일한 방법으로 탈보호 반응시킨 뒤 크로마토그래피로 분리하여 백색고체의 표제화합물 0.1g(26%)을 얻었다.
- [241] $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$: 7.97(m,2H), 7.60(m,2H), 7.20(m,2H), 7.11(t,2H), 4.13(t,2H), 4.04(t,2H), 3.04(m,4H), 2.75(t,2H), 2.67(m,4H), 2.10(m,2H), 1.91(m,2H), 1.79(m,2H), 1.70(m,2H), 1.55(m,2H), 1.30(m,6H), 0.88(t,3H);
- [242] <실시예 32>
- [243] (4-{tert-부톡시카르보닐-[3-(1-헥실-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)-[3-(1-헥실-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]카바믹산 tert-부틸 에스테르(화합물 32)
- [244] (4-{tert-부톡시카르보닐-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]카바믹산 tert-부틸 에스테르(3g, 4.3mmol)을 아세트니트릴 120mL에 용해시키고 탄산칼륨(3.45g, 25.0mmol)와 1-브로모헥산(3.5g, 21.1mmol)을 가하여 3시간 환류 교반하였다.
- [245] 용매를 감압 농축한 뒤, 잔류물을 실리카 젤 컬럼크로마토그래피하여 무색오일의 표제화합물 3.7g(99%)을 얻었다.
- [246] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.13(d,2H), 7.57(t,2H), 7.14(t,2H), 7.09(d,2H), 4.01(m,8H), 3.13(m,8H), 1.84(m,4H), 1.64(m,4H), 1.36(s,18H), 1.41-1.25(m,16H), 0.82(t,6H);

- [247] <실시예 33>
- [248] 1-헥실-3-(3-{4-[3-(1-헥실-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온 이염산염(화합물 33)
- [249] (4-{tert-부톡시카르보닐-[3-(1-헥실-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)-[3-(1-헥실-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]카바믹산 tert-부틸 에스테르(2g, 2.3mmol)을 상기 실시예 27과 동일한 방법으로 탈보호시키고 에탄올에서 결정화하여 백색고체의 표제화합물 1.07g(63%)을 얻었다.
- [250] $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$: 8.15(d,2H), 7.78(m,2H), 7.43(d,2H), 7.30(t,2H), 4.17(m,8H), 3.09(t,8H), 2.12(m,4H), 1.84(s,4H), 1.72(m,4H), 1.45-1.35(m,12H), 0.91(t,6H);
- [251] <실시예 34>
- [252] [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-(4-{[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]헵타노일아미노}부틸)카바믹산 tert-부틸 에스테르(화합물 34)
- [253] [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-(4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸)카바믹산 tert-부틸 에스테르(0.4g, 0.7mmol)을 상기 실시예 4의 아세트산무수물 대신 헵탄산무수물(0.2g, 0.8mmol)과 반응시켰고, 상기 실시예 4와 동일한 방법으로 실시하여 백색고체의 표제화합물 0.37g(88%)을 얻었다.
- [254] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.10(m,2H), 7.58(m,2H), 7.26-7.10(m,4H), 4.08(m,4H), 3.49-3.23(m,8H), 2.28(t,2H), 1.95(m,4H), 1.66-1.50(m,6H), 1.43(d,9H), 1.27(m,6H), 0.87(m,3H);
- [255] <실시예 35>
- [256] [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-(4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸)헵탄산아미드 염산염(화합물 35)
- [257] [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-(4-{[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]헵타노일아미노}부틸)카바믹산 tert-부틸 에스테르(0.36g, 0.5mmol)을 상기 실시예 31과 동일한 방법으로 실시하여 백색고체의 표제화합물 0.2g(61%)을 얻었다.
- [258] $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$: 8.01(m,2H), 7.63(m,2H), 7.23-7.13(m,4H), 4.14(t,2H), 4.05(m,2H), 3.45(m,4H), 3.02(m,4H), 2.35(m,2H), 2.10-1.95(m,4H), 1.76-1.55(m,6H), 1.27(m,6H), 0.87(m,3H);
- [259] <실시예 36>
- [260] N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}-2,2,2-트리플루오로아

세트아미드 염산염(화합물 36)

- [261] 상기 실시예 3의 아세트산무수물 대신 트리플루오로아세트산무수물 1.5g(7.3mmol)을 사용하였고, 상기 실시예 3과 동일한 방법으로 실시하여 황색고체의 표제화합물 0.6g(15.8%)을 얻었다.
- [262] ¹H NMR(MeOD) : 8.00(m,2H), 7.63(m,2H), 7.25-7.13(m,4H), 4.14(m,2H), 4.06(m,2H), 3.54(m,4H), 3.01(m,4H), 2.07(m,4H), 1.74(m,4H);
- [263] <실시예 37>
- [264] N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-(2,2,2-트리플루오로아세틸)아미노]부틸}-2,2,2-트리플루오로아세트아미드(화합물 37)
- [265] 상기 실시예 36의 실시과정에서 생성된 고체와 실리카 젤 컬럼크로마토그래피의 또다른 분획을 취하여 백색고체의 표제화합물 1.1g(26.4%)을 얻었다.
- [266] ¹H NMR(MeOD) : 8.01(m,2H), 7.62(m,2H), 7.23-7.12(m,4H), 4.03(m,4H), 3.50(m,8H), 2.01(m,4H), 1.65(m,4H);
- [267] <실시예 38>
- [268] N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}-2-메톡시아세트아미드 염산염(화합물 38)
- [269] 상기 실시예 5의 출발물질을 0.5g(1.0mmol) 사용하였고, 에틸 클로로포메이트 대신 메톡시아세틸 클로라이드 0.12g(1.1mmol)을 사용하였으며 상기 실시예 5와 동일한 방법으로 실시하여 백색고체의 표제화합물 0.1g(16.4%)을 얻었다.
- [270] ¹H NMR(MeOD) : 8.00(m,2H), 7.63(m,2H), 7.23-7.12(m,4H), 4.14(m,4H), 4.05(m,2H), 3.48-3.32(m,7H), 3.01(m,4H), 2.12-2.01(m,4H), 1.70(m,4H);
- [271] <실시예 39>
- [272] [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}카바믹산 벤질 에스테르 염산염(화합물 39)
- [273] 상기 실시예 3의 아세트산무수물 대신 벤질 클로로포메이트 1.05g(6.1mmol)을 사용하였고, 상기 실시예 3과 동일한 방법으로 실시하여 황색고체의 표제화합물 0.34g(8.4%)을 얻었다.
- [274] ¹H NMR(MeOD) : 8.00(m,2H), 7.63(m,2H), 7.33-7.19(m,7H), 7.13(t,2H), 5.08(s,2H), 4.13(t,2H), 4.00(m,2H), 3.41(m,4H), 3.00-2.92(m,4H), 2.06(m,2H), 1.96(m,2H), 1.69(bs,4H);
- [275] <실시예 40>
- [276] N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥

- 소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}-4-메틸벤젠설포나미드(화합물 40)
- [277] 상기 실시예 12의 메탄설포닐 클로라이드 대신 p-톨루엔설포닐 클로라이드 1.4g(7.3mmol)을 사용하였고, 메탄올 용매에서 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 실시한 뒤 이를 CG-50 이온교환수지 처리하여 백색고체의 표제화합물 0.3g(8%)을 얻었다.
- [278] $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$: 7.95(d,2H), 7.66(d,2H), 7.58(m,2H), 7.33(d,2H), 7.18-7.08(m,4H), 4.02(m,4H), 3.23(t,2H), 3.15(t,2H), 2.55(q,4H), 2.39(s,3H), 1.89(m,4H), 1.63(m,2H), 1.52(m,2H);
- [279] <실시예 41>
- [280] N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-(4-[[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-4-메틸벤젠설포나미노]부틸)-4-메틸벤젠설포나미드(화합물 41)
- [281] 상기 실시예 40의 실시과정에서 실리카 젤 컬럼크로마토그래피로 또다른 분획을 취하여 백색고체의 표제화합물 1.27g(26%)을 얻었다.
- [282] $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.40(s,2H), 7.90(d,2H), 7.62(m,6H), 7.32(d,4H), 7.17(m,4H), 3.86(t,4H), 3.08(m,8H), 2.35(s,6H), 1.75(m,4H), 1.42(s,4H);
- [283] <실시예 42>
- [284] 3-(3-{4-[3-(2,5-디옥소-피롤리딘-1-일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온 이염산염(화합물 42)
- [285] 상기 실시예 28의 출발물질을 1.5g(4.3mmol) 사용하였고, 디에틸 프탈레이트 대신 숙신산무수물 0.43g(4.3mmol)을 사용하였으며 상기 실시예 28과 동일한 방법으로 실시하여 황색고체의 표제화합물 0.23g(11%)을 얻었다.
- [286] $^1\text{H NMR}(\text{MeOD})$: 8.05(d,1H), 7.67(m,1H), 7.25(t,1H), 7.20(d,1H), 4.16(t,2H), 3.61(t,2H), 3.07(m,8H), 2.72(s,4H), 2.12(m,2H), 1.97(m,2H), 1.82(m,4H);
- [287] 본 발명에 따르는 상기 화학식 (I)의 화합물들이 신경세포 보호제로서 우수한 효과를 나타내는 것을 확인하기 위하여, 상기 실시예에서 제조한 것으로 실험한 실험예에 의해 상세히 설명한다.
- [288] 단, 하기의 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의
- [289] 실험예에 한정되는 것은 아니다.
- [290] <실험예 1> 중대뇌동맥 폐색 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 모델에서의 항뇌졸중 효과 실험
- [291] 실험동물로는 체중 290-300g의 SD계 수컷 흰쥐를 사용하였으며, 각 실험군의 동물 수는 8마리로 하였다. 수술은 나가사와(Nagasawa)등의 방법에 따라 시술하였다 (Nagasawa, H. and Gogure, K. 1989, Stroke, 20: 1037-1043).
- [292] 실험동물을 케타민으로 마취하고 온열판을 사용하여 체온을 유지하면서 수술을 시행하였다. 먼저 목의 정중선을 따라 경부를 절개하고 미주신경에

손상을 주지 않도록 주의하면서 좌측 총경동맥, 내경동맥, 및 외경동맥을 조심스럽게 분리하였다. 총경동맥과 외경동맥은 결찰하고 내외경동맥의 분지점으로부터 내경동맥내로 프로브(probe)를 삽입한 후 삽입부위 바로 위쪽을 결찰함으로써 중대뇌동맥의 기저부를 폐색하였다. 프로브는 4-0 나일론 수술 봉합사(Dafilon, B.Braun, Germany)의 한쪽 끝을 가열하여 둥글게 만들고 30mm로 자른 후 실리콘(Xantopren VL plus, Heraeus Kulzer, Germany)을 경화제(Optosyl-Xantopren VL plus, Heraeus Kulzer, Germany)와 잘 혼합한 것에 끝부분 약 7~9mm 정도를 넣어 코팅하며 두께는 0.3~0.4mm가 되도록 하였다. 프로브 삽입 시술 후 동물이 마취에서 깨어나면 신경학적 결손증상(오른쪽방향 circling)이 관찰되는 개체만을 허혈군에 포함하였다.

- [293] 허혈 3시간 후 삽입한 프로브를 제거하여 혈행을 재관류 시켜주었고, 이후 24시간째에 뇌를 적출하여 조직학적 염색을 시행하였다.
- [294] 화합물 3 투여는 프로브 삽입 전 또는 후에 계획된 시간에 경구 또는 정맥으로 투여하였다. 허혈에 의한 뇌조직의 손상을 평가하기 위하여 TTC (2,3,5-triphenyltetrazolium chloride)로 염색하였다. 적출된 뇌는 브레인 매트릭스(brain matrix, ASI instrument, Warren, MI, USA)를 이용하여 전뇌로부터 2mm 두께의 연속적으로 절단된 절편을 2% TTC 용액에 넣고 37°C에서 60분간 배양하여 염색하였다. TTC로 염색된 뇌절편을 10% 포르말린 완충 용액에 고정시킨 후 각 절편의 앞면을 디지털 카메라로 촬영하고, 획득된 각각의 영상에서 진한 적색으로 염색되지 않은 경색부위(흰색)의 면적(cm^2)을 영상분석기를 사용하여 측정하고, 절편의 두께를 곱하여 경색총부피(cm^3)를 산출하였다.
- [295] 그 결과, 화합물 3에 의한 경구투여(100mg/kg)에서의 효과는 뇌졸중 유발 1시간 전과 직전 경구투여에 의해서 음성대조군 대비 뇌경색부피 억제율이 각각 22.3과 69.8%로, 양성대조약물로 투여한 씨티콜린 (2g/kg)은 각각 51.1과 37.8%로 관찰되었다 (표 1 및 도 1).
- [296] 한편, 뇌졸중 유발 후 프로브를 제거하여 혈행을 재관류시킨 후 화합물 3을 5mg/kg 용량으로 시간대별로 정맥투여한 시험에서는 재관류하고 12시간 후에 투여하여도 약 62.7%의 괴사부피 억제 효과가 관찰된 반면, 양성대조약물로 투여한 MK-801은 재관류 후 30분에 최대효과가 관찰되었다 (표 2). 따라서, 화합물 3이 뇌졸중 예방 및 치료에 뚜렷한 효과가 있음은 물론 뇌졸중 발병후 치료가 지연된 환자에게도 적용될 수 있음을 알 수 있었다.
- [297] 표 1. 경구투여에 의한 항뇌졸중 효과
- [298]

처치 시간 (허혈유발 전 시간)	화합물 3 (100 mg/kg, po)		Citicoline (2 g/kg, po)	
	괴사부피 (cm ³ , 평균±표준편차)	대조군대비 억제율(%)	괴사부피 (cm ³ , 평균±표준편차)	대조군대비 억제율(%)
0	0.14±0.02	69.8	0.28±0.04	37.8
1	0.35±0.07	22.3	0.22±0.03	51.1

* 대조군의 괴사부피: 0.45±0.03

[299] 표 2. 정맥투여에 의한 항뇌졸중 효과

[300]

처치 시간 (재관류 후 시간)	화합물 3 (5 mg/kg, iv)		MK-801 (1 mg/kg, iv)	
	괴사부피 (cm ³ , 평균±표준편차)	대조군대비 억제율(%)	괴사부피 (cm ³ , 평균±표준편차)	대조군대비 억제율(%)
-0.5	0.14±0.03	67.2	0.19±0.06	55.4
0.5	0.12±0.03	72.3	0.21±0.04	50.2
1	0.20±0.04	53.8	0.31±0.02	27.0
2	0.22±0.02	49.9	0.33±0.02	22.8
4	0.22±0.09	47.9	0.28±0.08	34.4
6	0.17±0.04	60.9	0.37±0.06	13.3
12	0.16±0.04	62.7	0.39±0.06	8.7
18	0.37±0.03	13.5	0.40±0.08	7.4
24	0.36±0.08	16.3	0.39±0.05	8.8

* 대조군의 괴사부피: 0.43±0.02

[301] <실험예 2> 신경세포-교세포 혼합배양에서의 흥분성 신경독성 억제 효과

[302] 신경세포의 분리 및 배양은 최의 방법 (Choi, D. W. 1985, Neurosci. Lett., 58: 293-297)에 따라 실시하였다. 즉, 임신 14일차의 ICR 생쥐의 태아에서 대뇌피질 (cortex)을 분리한 후 파이펫을 이용하여 조직을 단일세포로 만들고, 미리 3주 이상 배양한 대뇌 피질 신경교세포(Glial Cell)가 자라고 있는 24웰 플레이트 (Falcon)에 약 2×10⁵/웰의 밀도로 세포를 분주해서 5% CO₂와 37°C로 유지되는 배양기에 넣었다. 배양액은 MEM(minimum essential medium, Sigma)에 2 mM 글루타민, 21 mM 글루코즈, 26.5 mM 중탄산염, 10% 태아송아지 혈청(FBS)으로 보충하였다. 분주한 후 3-5일째에 신경교세포의 번식을 억제하기 위해 10 μM Ara-C(cytosine arabinoside)를 처리하고, 분주한 후 12-15일째에 흥분성 독성에 의한 신경세포의 사멸을 유도하기 위하여 100 μM NMDA와 함께 각각의 시료(화합물)들을 1 μg/mL 및 2 μg/mL을 첨가하여 20분간 처리하였다. 신경세포가 사멸하게 되면 사멸된 세포수에 비례하여 락테이트 디하이드로게나제(LDH)가 배양액 내에 축적된다. 약물처리하고 24시간 후에 세포밖으로 유리되는 디하이드로게나제(LDH)의 양은 LDH 측정 키트(CytoTox 96, Promega)을 이용하였는데, 키트를 이용한 반응 후 LDH 양에 따른 흡광도의 변화는 마이크로플레이트 분광광도계로 측정하였다.

[303] 그 결과인 음성대조군 대비 화합물들의 세포사멸 억제효과를 표 3에 나타내었으며, 유효한 효과를 나타내었다.

[304] 표 3. 신경세포-교세포 혼합배양에서의 NMDA 유발 신경세포사멸에 대한 보호 효과

[305]

화합물	NMDA 유도 흥분독성에 의한 세포사멸 억제효과, %		화합물	NMDA 유도 흥분독성에 의한 세포사멸 억제효과, %	
	1 $\mu\text{g/ml}$	2 $\mu\text{g/ml}$		1 $\mu\text{g/ml}$	2 $\mu\text{g/ml}$
MK-801	49.0	63.6	21	19.6	16.6
1	16.1	2.4	22	17.0	14.0
2	11.0	0.7	23	36.0	32.2
3	45.5	54.4	24	27.4	30.3
4	22.3	7.4	25	35.2	28.8
5	11.4	39.4	26	8.8	29.7
7	26.0	39.7	27	33.7	36.0
8	20.0	28.2	28	23.1	22.4
9	21.4	33.3	29	8.5	29.5
10	15.4	13.7	30	38.3	44.4
11	15.0	ND	32	32.0	29.8
12	5.7	2.6	33	14.6	65.1
13	17.4	23.0	35	32.5	35.7
14	18.9	26.9	36	32.2	18.4
15	22.4	22.3	37	27.3	25.0
16	18.1	ND	38	33.5	13.5
17	21.0	10.7	39	30.8	17.1
18	44.4	21.0	40	ND	34.5
19	40.1	45.2	41	ND	28.5
20	36.4	42.5	42	24.6	21.8

ND: 관찰안됨.

[306] <실험에 3> SH-SY5Y 세포에서 H₂O₂ 독성에 대한 세포독성 억제 효과

[307] 사람유래 신경세포주인 SH-SY5Y 세포를 96 웰 플레이트에 3 X 10⁴의 세포농도로 배양한 후 시료는 과산화수소수(H₂O₂)로 독성을 유발하기 30분 전 처리하였으며, 과산화수소수는 200 μM 농도로 24 시간 동안 반응 시켰다. 반응 후 MTT assay를 통하여 세포생존율을 측정하였다.

[308] 그 결과 화합물 4에 의하여 SH-SY5Y 세포의 생존율이 농도 의존적으로 높아지는 것을 확인하였으며, 100 $\mu\text{g/ml}$ 농도에서 약 35%의 세포 보호 효과를 나타내었다 (표 4).

[309] 표 4. 과산화수소수 유발 산화독성에 대한 억제효과

[310]

농도	저해율 (%)
5 µg/ml	2.0±0.4
50 µg/ml	18.1±2.1
100 µg/ml	34.5±5.8

[311] <실험에 4> SH-SY5Y 세포에서 ZnSO₄ 독성에 대한 세포독성 억제 효과
 [312] SH-SY5Y 세포를 96 웰 플레이트에 3 X 10⁴ 의 세포농도로 배양 하였다.
 화합물(50µg/ml)은 황산아연 (ZnSO₄) 독성을 유발하기 30분전에 처리하였으며,
 황산아연을 600µM 농도로 24 시간 동안 반응 시켰다. 반응 후 MTT assay를
 통하여 세포생존율을 측정하였다.

[313] 그 결과 9.1 내지 21.7%의 독성 억제 효과가 관찰되었다 (표 5).

[314] 표 5. 아연 유발 독성에 대한 억제 효과

[315]

화합물	저해율 (%)
2	21.7±4.1
3	17.6±3.5
12	12.7±4.3
35	9.1±1.8

[316] <실험에 5> 뇌세포에서 ROS 생성 저해 효과

[317] 뇌세포에서 반응성 산소종(reactive oxygen species, ROS) 생성 저해 효과를
 보기 위해 형광 프로브(fluorescent probe)인 DCF-DA를 이용하여
 활성산소강도(oxidative stress)를 측정하였다. 생쥐에서 뇌피질 부분의 뇌세포를
 추출하여 세포액을 2×10⁶ 세포/ml로 준비하였다. 각 뇌세포에 DCF-DA를 11
 µM로 가해준 다음 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 1시간 반응시킨 뒤 2회 세척 후
 화합물 3을 125 µg/ml 및 250 µg/ml로 처리함과 동시에 NMDA를 300 µM로
 처리하여 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 24시간 반응시켰다. 반응이 끝난 후
 반응액내 반응성 산소종을 나타내는 형광을 형광광도분석기 (Fluorescence
 spectrophotometer, excitation 480nm/emission 535nm)를 이용하여 측정하였다.

[318] 그 결과 화합물 3은 NMDA로 유발된 신경세포의 산화적 스트레스를
 용량의존적으로 억제하였다 (도 2).

[319] 또한, 화합물들에 대한 ROS 억제 효과를 대조군대비 반응성산소종 발생을
 50% 억제하는 농도 (ID₅₀, µg/ml)로 나타내었고, 반응성산소종의 발생의 증추적
 역할을 감당하는 효소인 슈퍼옥사이드디스뮤타제 (SOD)의 활성도 증가효과를

관찰하고 대조군대비 증가율을 나타내었다. 슈퍼옥사이드디스뮤타제 (SOD)의 활성도는 시그마 (Sigma)에서 구입한 측정 키트를 이용하여 측정하였다.

[320] 그 결과 대부분의 화합물에서 양성대조약물인 MK-801에 비해 ID₅₀ 농도가 작게 나타나 MK-801보다 적은 용량으로도 우수한 효과를 나타내는 것으로 나타났다.

[321] 표 6. 생쥐뇌세포에서의 반응성산소종 (ROS) 발생 억제 효과

[322]

화합물	ROS 억제효과	화합물	ROS 억제효과
	ID ₅₀ (μg/ml)		ID ₅₀ (μg/ml)
MK-801	164.8±17.6	27	21.9±16.1
1	73.0±14.1	28	30.9±13.7
3	108.3±27.2	29	10.1±17.3
5	24.4±10.5	30	79.5±15.7
7	17.7±17.3	32	14.4±7.6
8	102.7±20.4	33	172.7±19.7
13	87.3±10.9	35	140.0±18.6
14	90.1±12.2	37	22.9±17.3
22	172.5±23.6	38	136.1±11.0
23	55.5±27.2	39	32.3±20.0
24	122.4±32.4	40	31.0±8.1
25	104.0±32.5	41	27.2±18.6
		42	137.7±21.0

[323] 표 7. 생쥐뇌세포에서의 슈퍼옥사이드디스뮤타제 (SOD)활성증가 효과

[324]

화합물	SOD 활성증가,%	화합물	SOD 활성증가,%
	100 $\mu\text{g/ml}$, 대조군대비		100 $\mu\text{g/ml}$, 대조군대비
MK-801	-0.5 \pm 2.9	21	-0.3 \pm 3.7
1	0.7 \pm 5.6	22	3.7 \pm 0.8
2	2.8 \pm 4.0	23	4.0 \pm 1.0
3	3.2 \pm 2.7	24	6.9 \pm 3.8
4	0.6 \pm 2.2	25	1.6 \pm 9.3
5	2.5 \pm 2.8	26	0.7 \pm 5.7
7	ND	27	2.4 \pm 7.8
8	ND	28	ND
9	ND	29	3.0 \pm 1.1
10	ND	30	6.2 \pm 6.2
11	2.3 \pm 3.4	32	0.3 \pm 7.1
12	2.8 \pm 1.8	33	ND
13	7.6 \pm 2.9	35	3.4 \pm 7.9
14	2.7 \pm 1.0	36	4.9 \pm 1.2
15	1.3 \pm 3.1	37	2.0 \pm 5.8
16	7.5 \pm 2.3	38	3.2 \pm 4.9
17	0.3 \pm 0.0	39	19.0 \pm 6.3
18	ND	40	8.3 \pm 3.2
19	ND	41	2.0 \pm 0.9
20	ND	42	1.6 \pm 2.6

[325] 실험에 2 내지 5에서 관찰된 화합물들의 NMDA 수용체 길항제로서의 효과는 본발명의 화합물이 허혈성 뇌졸중 치료제로 사용될 수 있을 뿐만 아니라, 이 수용체와 연관된 퇴행성 뇌질환, 예컨대 간질, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨씨병, 헌팅턴씨병, 알츠하이머병과, 외상성 뇌손상 또는 척수손상의 예방 및 치료제로 사용될 수 있으며, 또한 기억력 증진에도 사용될 수 있음을 보여준다.

[326] <실험에 6> 항경련 효과 실험

[327] 실험은 알리 등의 방법 (Ali, A. et al. 2006, Pharmacological Reports, 58: 242-245)에 따라 실시하였다. 항경련 효과를 확인하기 위하여 화합물을 10 mg/kg 용량으로 복강투여하고 효과를 관찰하였다 (표 8). 항경련 약물 개발 중 활성 검색과정은 NIH의 항전간 약물 프로그램(Antiepileptic Drug Development Program, ADD)에 따라 실시하였다. 이 프로그램의 제 1단계 항경련 활성 평가 항목 중 하나가 펜틸렌테트라졸(pentylentetrazole, PTZ) 테스트이다. 시험약물 투여 후, PTZ 80mg/kg 용량으로 시험 동물에 피하 투여 후, 최소 30분간 관찰한다. 평가는 시험약물을 10mg/kg로 투여 한 후, 경련 개시시간, 경련이 완전히 사라질

때까지의 지속시간 및 사망률을 산출하였다. PTZ를 투여하고 실험동물 4마리 중 최소 1마리가 5초 이상의 간대성 경련(single episode of clonic spasm)이 없는 경우에 항경련 활성이 있는 것으로 평가하였다.

[328] 표 8. 화합물들의 항경련효과

[329]

화합물	경련개시시간 (min)	경련지속시간 (min)	경련유발율 (%)	치사율 (%)
음성대조군	5.0±0.7	46.7±3.3	100(23/23)	70(17/23)
양성대조군 Diazepam	N.D.**	N.D.**	0(0/6)	0(0/6)
1	16.1±9.0*	43.9±9.0	83(5/6)	67(4/6)
2	12.9±3.7**	35.7±7.1	100(6/6)	67(4/6)
3	34.7±7.7**	11.8±5.6**	50(6/12)	17(2/12)
7	3.1±0.3	42.9±8.7	100(6/6)	67(4/6)
9	4.4±0.7	39.8±10.3	100(6/6)	67(4/6)
10	5.8±1.4	49.9±5.4	100(6/6)	17(1/6)
11	10.1±4.9	44.9±5.8	100(6/6)	17(1/6)
12	13.7±6.2*	39.3±8.8	100(6/6)	67(4/6)
14	8.5±1.8*	2.9±2.1**	100(6/6)	0(0/6)
15	25.7±7.2**	34.3±7.2	83(5/6)	83(5/6)
16	7.6±1.7	6.4±2.3**	100(6/6)	0(0/6)
18	19.1±8.4**	5.2±3.4**	83(5/6)	0(0/6)
19	38.7±1.5**	1.8±2.7**	50(3/6)	0(0/6)
20	44.7±11.0**	0.9±1.9**	50(3/6)	0(0/6)
21	22.2±11.9**	6.7±3.1**	67(4/6)	0(0/6)
22	15.2±9.0*	7.0±3.2**	83(5/6)	0(0/6)
23	9.3±2.5*	28.7±8.6*	100(6/6)	33(2/6)
24	6.1±1.7	35.7±8.4	100(6/6)	50(3/3)
25	6.2±1.5	48.3±5.9	100(6/6)	83(5/6)
26	15.4±9.0*	33.0±9.5	83(5/6)	50(3/6)
27	8.4±2.6	35.8±9.8	100(6/6)	50(3/6)
28	4.8±2.2	26.9±6.5*	100(6/6)	0(0/6)
29	18.2±9.1**	30.3±11.1	83(5/6)	17(1/6)
30	15.9±9.0*	44.1±9.0	83(5/6)	83(5/6)
32	11.3±4.5*	29.8±12.0	100(6/6)	50(3/6)
33	16.1±2.2**	36.6±7.6	100(6/6)	83(5/6)
35	5.4±1.6	33.3±7.3	100(6/6)	33(2/6)
36	8.9±2.3*	25.1±9.7*	100(6/6)	33(2/6)
38	16.0±9.0*	11.2±7.3**	83(5/6)	17(1/6)
39	9.5±2.8*	19.8±6.4**	100(6/6)	0(0/6)
40	11.2±2.4**	42.3±8.5	100(6/6)	83(5/6)
42	9.8±4.1*	18.2±8.6**	100(6/6)	17(1/6)

- [330] 각 수치는 측정치의 평균값 (n=6)을 나타낸다 (단, 음성대조군 n=23)
- [331] *; 대조군대비 통계학적 유의성 (95% 신뢰도) **; 대조군대비 통계학적 유의성 (99% 신뢰도). N.D.; 측정안됨.
- [332] <실험에 7> 흰쥐 흉부대동맥 이완 효과
- [333] 수컷 SD계 흰쥐 (250-300g)를 에테르 흡입으로 마취시킨 뒤, 재빨리 흉부대동맥을 적출하여 크랩스 완충용액(mM; NaCl 118, NaHCO₃ 27.3, KCl 4.8, MgSO₄ 1.2, KH₂PO₄ 1.0, CaCl₂ 1.25, 글루코즈 11.1)에 담가 놓았다. 해부현미경하에서 2 mm의 대동맥환을 만들고, 혈관의 장력을 측정하기 위해 조직배양수조 (organ bath)에 넣어 배양하였다. 배양수조내는 크랩스 완충용액으로 채웠고, 용존산소와 생리 pH 유지를 위해 95% O₂, 5% CO₂로 포화시켰다. 장력의 변화는 장력측정기(Hugo-sachs, model K30)로 측정하였고, 생리기록기(Coulbourn polygraph)로 기록하였다. 혈관의 길이는 90분 동안 기저장력 1.0g을 맞추기 위해 단계별로 증가시켰다. 평형된 혈관은 페닐에프린(phenylephrine, 0.5 μM) 으로 수축시켰고, 수축고가 평형을 유지하면 화합물들을 첨가하여 이완반응을 관찰하였다.
- [334] 화합물 3을 50μg/mL, 100μg/mL, 및 200μg/mL 용량으로 투여한 결과를 표9에 나타내었으며, 화합물 3은 페닐에프린에 의해 수축된 흰쥐의 흉부대동맥을 농도의존적으로 이완시켰다 (표 9). 각 화합물들을 67μg/mL 용량으로 투여한 결과를 표 10에 나타내었으며, 이 결과는 생체내 혈관 확장에 의한 혈류 증가로 인하여 세포의 사멸이 지연되고 사멸세포의 재생을 유도하는 면으로 추정될 수 있다.
- [335] 표 9. 농도에 따른 혈관근 이완 효과

[336]

	용량 (μg/mL)	이완율 (%), 평균±표준편차
대조군	-	0
화합물 3	50	16.2±4.4
	100	44.2±8.5
	200	65.6±7.1

- [337] 각 수치는 측정치의 평균값±표준편차 (n=3)을 나타낸다.
- [338] 표 10. 화합물들의 흉부대동맥 혈관근 이완 효과
- [339]

화합물	이완율 (%)	화합물	이완율 (%)
MK-801	ND	21	2.6
1	12.8	22	ND
2	10.9	23	20.4
3	27.4	24	ND
4	7.7	25	20.0
5	19.2	26	3.7
7	56.8	27	ND
8	35.7	28	8.3
9	95.5	29	ND
10	4.9	30	40.4
11	10.9	32	ND
12	10.9	33	38.5
13	9.3	35	42.6
14	ND	36	ND
15	ND	37	7.9
16	ND	38	88.2
17	51.7	39	54.8
18	42.4	40	ND
19	11.8	41	7.1
20	15.2	42	14.6

[340] 각 수치는 측정치의 평균값 (n=3)을 나타낸다.

[341] ND: 반응 보이지 않음.

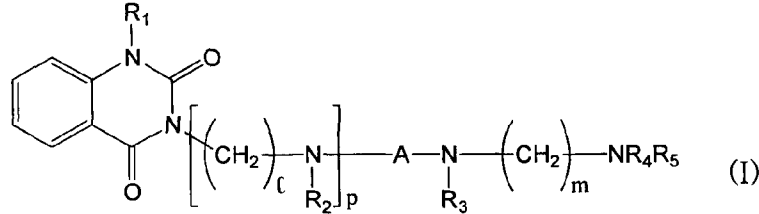
[342] 대부분의 화합물에서 대조군에 비하여 우수한 혈관근 이완효과가 관찰되었다.

산업상 이용가능성

[343] 상기의 실험예들에서 살펴본 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물들은 항뇌졸중 효과, NMDA 수용체에 대한 길항효과, 신경세포에서의 H₂O₂ 독성 및 ZnSO₄ 독성 억제 효과, 신경세포에서의 항산화 효과, 항경련 효과 및 대동맥 이완효과를 나타내며, 따라서 뇌졸중, 신경계 기능장애 및 기억력 감퇴, 뇌혈관 기능부전, 뇌 및 척수 손상, 뇌허혈, 치매, 알쯔하이머병, 파킨슨병, 간질 등을 비롯하여 상기 기술된 다양한 질환의 예방 및 치료제로 이용될 수 있다.

청구범위

- [1] 하기 화학식 (I)의 퀴나졸린-2,4-디온 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



상기 식에서,

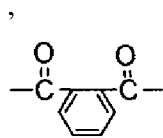
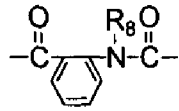
R₁은 수소 또는 알킬이고;

R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, 알킬, -COR₆, -SO₂R₇ 또는 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 벤질이며, 여기에서 R₆는 할로젠, 하이드록시, 메톡시, 에톡시 또는 니트로로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알콕시, 페닐, 페닐옥시 또는 벤질옥시이고, R₇은 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬 또는 아릴이며;

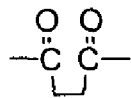
A는 -(CH₂)_n- 또는 -CH₂CH=CHCH₂-이고, 여기에서 n은 2 내지 4의 정수이며;

R₄는 수소이고, R₅는 수소 또는 벤젠환에 하나 이상의 할로젠, 하이드록시, 알콕시 또는 니트로로 치환되거나 치환되지 않은 벤조일이거나,

R₄ 및 R₅가 N과 함께 환을 이루는 경우 R₄ 및 R₅는



또는



이고, 여기에서 R₈은 수소 또는 알킬이며;

ℓ 및 m은 각각 독립적으로 2 내지 4의 정수이고,

p는 0 또는 1의 정수이다.

- [2] 제 1항에 있어서,

R₁은 수소이고;

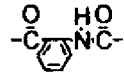
R₂ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬, -COR₆, -SO₂R₇ 또는 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 벤질이며, 여기에서 R₆는 할로젠, 하이드록시, 메톡시, 에톡시 또는 니트로로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알콕시,

페닐, 페닐옥시 또는 벤질옥시이고, R₇은 치환되거나 치환되지 않은 저급 알킬 또는 아릴이며;

A는 -(CH₂)_n- 또는 -CH₂CH=CHCH₂-이고, 여기에서 n은 2 내지 4의 정수이며;

R₄는 수소, R₅는 수소 또는 벤젠환에 하나 이상의 할로젠, 하이드록시, 알콕시또는 니트로로 치환되거나 치환되지 않은 벤조일이거나,

R₄ 및 R₅가 N과 함께 환을 이루는 경우 R₄ 및 R₅는



이고, 여기에서 R₈은 수소 또는 알킬이며;

ℓ 및 m은 각각 독립적으로 2 내지 4의 정수이고,

p는 0 또는 1의 정수인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[3]

제 1항에 있어서,

3-3-[4-(3-아미노프로필아미노)부틸아미노]프로필-1H-퀴나졸린-2,4-디온;

3-{3-[4-(3-아미노프로필아미노)부틸아미노]프로필}-1H-퀴나졸린-2,4-디온

;

3-(3-[4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸아미노]프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온;

N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}아세트아미드;

N-(4-{아세틸-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)-N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아세트아미드;

[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}카바믹산 에틸 에스테르;

N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-(4-{[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]메틸아미노}부틸)아세트아미드;

3-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}-1H-퀴나졸린-2,4-디온;

N-(3-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-4-하이드록시벤즈아미드;

3-{3-[4-({N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-벤질}아미노)부틸아미노]프로필}-1H-퀴나졸린-2,4-디온;

N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}벤즈아미드;

[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-{4-[3-(2,4-디옥소

-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}카바믹산 tert-부틸 에스테르;

N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}메탄설폰아미드;

N-(4-{벤질-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)-N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아세트아미드;

(4-{아세틸-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]카바믹산 에틸 에스테르;

3-[[3-(4-{N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-벤질아미노}부틸)-N-벤질아미노]프로필]-1H-퀴나졸린-2,4-디온;

[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-(4-[[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]에톡시카르보닐아미노}부틸)카바믹산 에틸 에스테르;

(4-{tert-부톡시카르보닐-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]카바믹산 tert-부틸 에스테르;

N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-(4-[[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]메탄설폰아미노}부틸)메탄설폰아미드;

N-[3-(아세틸-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)아미노]프로필]-4-하이드록시벤즈아미드;

N-[3-(4-{아세틸-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)아미노]프로필]-4-하이드록시벤즈아미드;

N-{3-[아세틸-(4-{아세틸-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)아미노]프로필}-4-하이드록시벤즈아미드;

N-[4-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)부틸]-N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아세트아미드;

3-(2-{3-[2-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)에틸아미노]프로필아미노}에틸)-1H-퀴나졸린-2,4-디온;

3-(3-{3-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]프로필아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온;

3-(3-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]-2-부테닐아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온;

(4-{tert-부톡시카르보닐-[3-(1-메틸-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)-[3-(1-메틸-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴

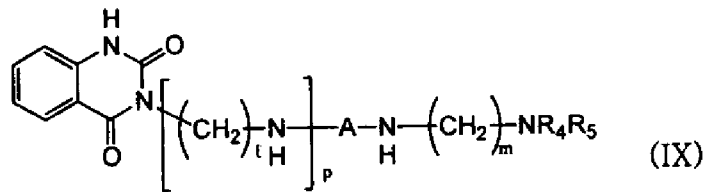
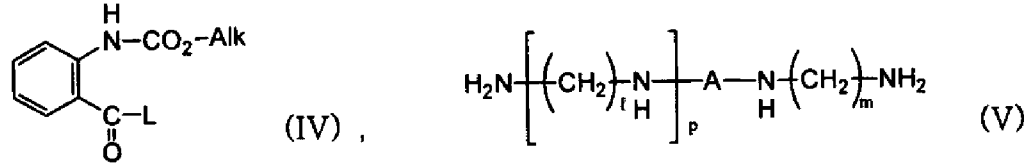
나졸린-3-일)프로필]카바믹산 tert-부틸 에스테르;
 1-메틸-3-(3-{4-[3-(1-메틸-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온;
 3-(3-{4-[3-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온;
 3-(3-{2-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]에틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온;
 [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-(4-{[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]헥실아미노}부틸)카바믹산 tert-부틸 에스테르;
 3-[3-(4-{N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-헥실아미노}부틸아미노)프로필]-1H-퀴나졸린-2,4-디온;
 (4-{tert-부톡시카르보닐-[3-(1-헥실-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸)-[3-(1-헥실-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]카바믹산 tert-부틸 에스테르;
 1-헥실-3-(3-{4-[3-(1-헥실-2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온;
 [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-(4-{[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]헵타노일아미노}부틸)카바믹산 tert-부틸 에스테르;
 [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}헵탄산아미드;
 N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}-2,2,2-트리플루오로아세트아미드;
 N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-(2,2,2-트리플루오로아세틸)아미노}부틸}-2,2,2-트리플루오로아세트아미드;
 N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}-2-메톡시아세트아미드;
 [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}카바믹산 벤질 에스테르;
 N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}-4-메틸벤젠설포나미드;
 N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-(4-{[3-(2,4-

디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-4-메틸벤젠설포닐아미노}부틸)-4-메틸벤젠설포나미드; 및
 3-(3-{4-[3-(2,5-디옥소-피롤리딘-1-일)프로필아미노]부틸아미노}프로필)-1H-퀴나졸린-2,4-디온;으로 구성된 군에서 선택된 퀴나졸린-2,4-디온 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

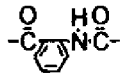
- [4] 제 1항에 있어서,
 N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}아세트아미드인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.
- [5] 제 1항에 있어서,
 3-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}-1H-퀴나졸린-2,4-디온인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.
- [6] 제 1항에 있어서,
 3-{3-[4-({N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-벤질}아미노)부틸아미노]프로필}-1H-퀴나졸린-2,4-디온인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.
- [7] 제 1항에 있어서,
 N-[3-(아세틸-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}아미노)프로필]-4-하이드록시벤즈아미드인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.
- [8] 제 1항에 있어서,
 N-[3-(4-{아세틸-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]아미노}부틸아미노)프로필]-4-하이드록시벤즈아미드인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.
- [9] 제 1항에 있어서,
 3-(2-{3-[2-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)에틸아미노]프로필아미노}에틸)-1H-퀴나졸린-2,4-디온인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.
- [10] 제 1항에 있어서,
 [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-(4-{[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]헥실아미노}부틸)카바믹산 tert-부틸 에스테르인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.
- [11] 제 1항에 있어서,
 [3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-{4-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}카바믹산 벤질 에스테르인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.
- [12] 제 1항에 있어서,
 N-[3-(2,4-디옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필]-N-{4-[3-(2,4-디

옥소-1,4-디하이드로-2H-퀴나졸린-3-일)프로필아미노]부틸}-4-메틸벤젠설포아미드인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

- [13] 화학식 (IV)의 화합물을 화학식 (V)의 아민 화합물과 가용매 반응 또는 융합 반응시켜 화학식 (IX)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 화학식 (IX)의 화합물을 제조하는 방법:



상기 식에서, A, ℓ , m, 및 p는 제1항에서 정의된 바와 같고; R₄ 및 R₅는 수소이거나 N과 함께 환을 이루는 경우

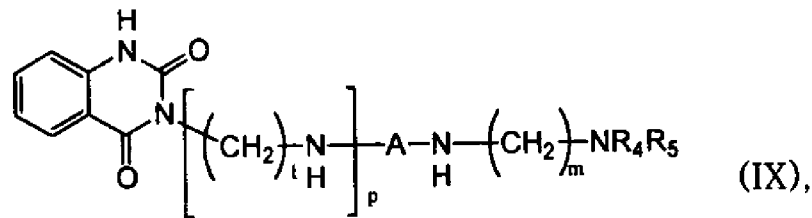
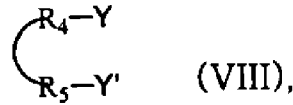
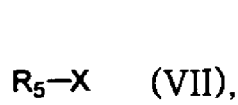
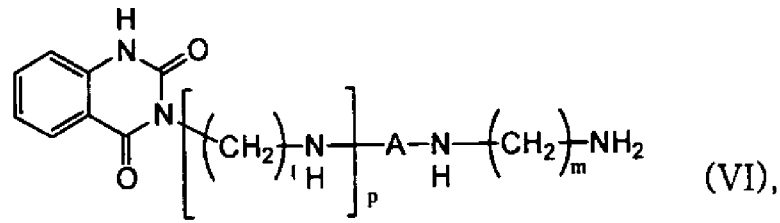


을 나타내며;
Alk는 알킬기를 나타내고;
L은 이탈기를 나타낸다.

- [14] 제 13항에 있어서, 화학식 (IV)의 화합물이 에틸 2-아미노벤조에이트(II)와 에틸 클로로포메이트(III)를 유기용매 하에서 반응시켜 얻어지는 에틸 2-에톡시카르보닐아미노 벤조에이트인 방법.



- [15] 화학식 (VI)의 1차 아민 화합물을 화학식 (VII)의 화합물 또는 화학식 (VIII)의 화합물과 가용매 반응 또는 융합 반응시켜 화학식 (IX)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 화학식 (IX)의 화합물을 제조하는 방법:



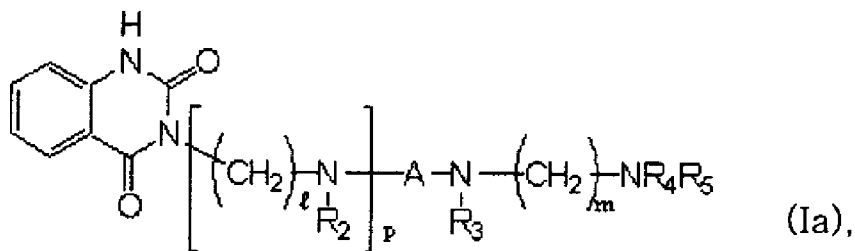
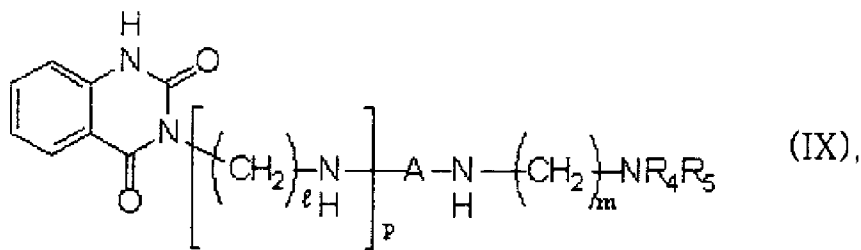
상기 식에서, A, R₄, R₅, l, m, 및 p는 제1항에서 정의된 바와 같고;

R₅는 수소를 포함하지 않으며;

X는 하이드록시, 할로젠, 알콕시 또는 -OR₅를 나타내고;

Y 및 Y'은 하이드록시, 할로젠, 알콕시이거나 또는 Y와 Y'이 환을 이루는 경우 -O-를 나타낸다.

- [16] 화학식 (IX)의 2차 아민 화합물을 R₂, R₃ 또는 R₂ 및 R₃로 치환시켜 R₂ 및 R₃ 중 적어도 하나는 수소가 아닌 화학식 (Ia)의 화합물을 수득하는 단계를 포함하는, 화학식 (Ia)의 화합물을 제조하는 방법:

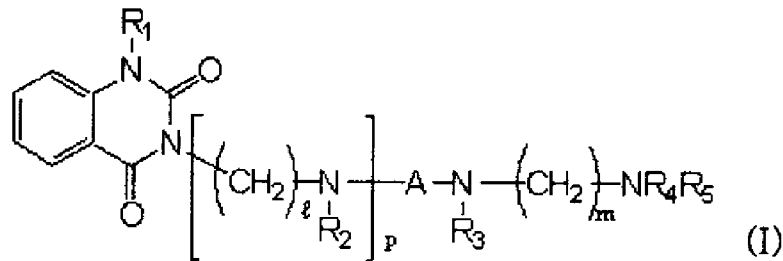
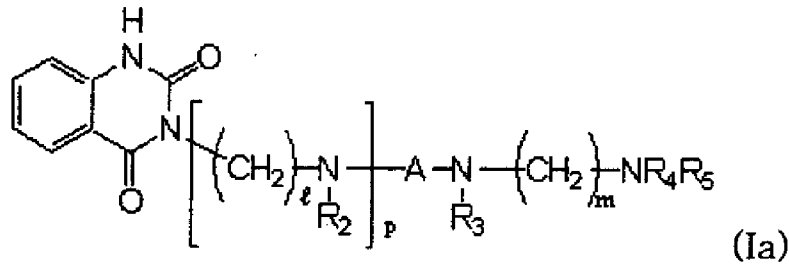


상기 식에서,

R₂, R₃, R₄, R₅, A, l, m 및 p는 제1항에서 정의된 바와 같되, 단 R₅는 수소가

아니다.

- [17] 화학식 (Ia)의 화합물을 알킬화제와 반응시켜 R₁이 알킬인 화학식 (I)의 화합물을 제조하고, 필요한 경우 보호기를 제거하는 단계를 포함하는, R₁이 알킬인 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법:



상기 식에서,

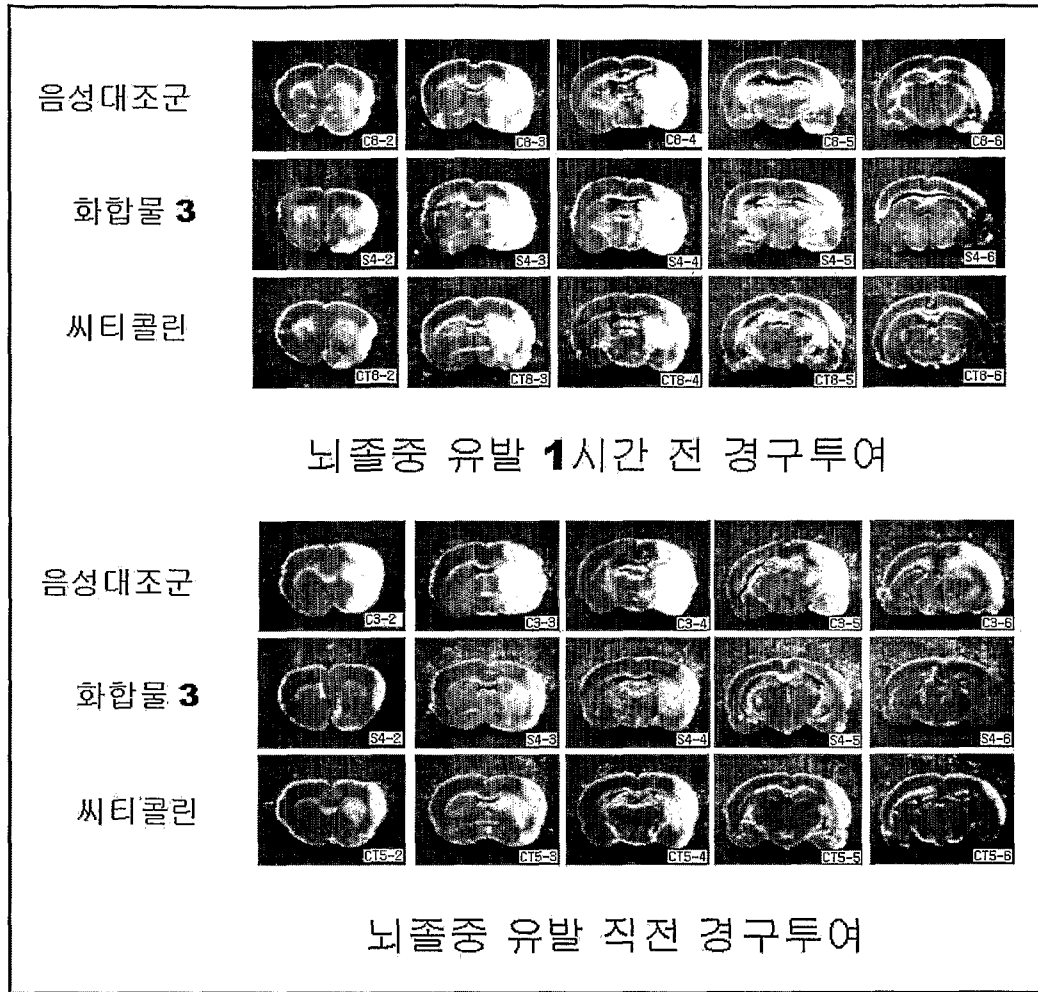
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, A, l, m 및 p는 제1항에서 정의된 바와 같되, 단 R₁ 및 R₅는 수소가 아니다.

- [18] 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 신경세포의 보호 또는 뇌신경 질환의 예방 또는 치료용 의약 조성물.
- [19] 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 퇴행성 뇌신경 질환의 예방 또는 치료용 의약 조성물.
- [20] 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 신경계 기능장애, 기억력 감퇴, 뇌혈관 기능부전, 국소 뇌손상, 외상성 뇌손상, 산재성 뇌손상, 척수 손상, 뇌허혈, 허혈성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 뇌경색, 뇌출혈, 치매, 색전 폐색, 혈전 폐색, 급성 허혈후의 재관류, 일과성 뇌허혈증, 출생전 저산소성-허혈 손상, 심장정지, 두개내출혈, 지주막하출혈, 뇌동맥류, 윌리스 동맥류, 급성 소아편마비, 편타성 흔들린아이증후군, 알쯔하이머병, 피크병, 루이 소체병, 진행성 핵상마비 (Steel-Richardson 증후군), 다중 시스템 퇴행 (Shy-Drager 증후군), 신경퇴행과 관련되는 만성 간질, 운동신경세포병, 근위축성 측삭 경화증, 원발성 측삭경화증, 퇴행성 운동 실조증, 피질 기저 퇴행, 아급성경화범뇌염, 헌팅톤병, 파킨슨병, 원발성 진행성 언어상실증,

척추 근육위축 및 척수연수 근육위축 (Kennedy's 병), 다발성 경화증, 테이-삭스병, 경직성 하반신마비, 프리온 병, 크로이츠펠트야콥병, 간질, 신경총병증 및 신경병증으로 구성된 군에서 선택된 질병의 예방 또는 치료용 의약 조성물.

- [21] 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 뇌졸중의 예방 또는 치료용 의약 조성물.
- [22] 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 알츠하이머병의 예방 또는 치료용 의약 조성물.
- [23] 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 간질의 예방 또는 치료용 의약 조성물.
- [24] 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 기억력 증진용 의약 조성물.

[Fig. 1]



[Fig. 2]

