(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년08월30일
(11) 등록번호 10-1652577
(24) 등록일자 2016년08월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/75 (2006.01) *A61K 31/4402* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *C07D 213/72* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-0046133
(22) 출원일자 2014년04월17일
심사청구일자 2014년04월17일
(65) 공개번호 10-2014-0125737
(43) 공개일자 2014년10월29일
(30) 우선권주장
1020130043613 2013년04월19일 대한민국(KR)
(56) 선행기술조사문헌
WO2009012283 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
영남대학교 산학협력단
경상북도 경산시 대학로 280 (대동)
(72) 발명자
정병선
대구광역시 수성구 달구벌대로 3304-1, 204동 1205호
김정애
대구광역시 수성구 달구벌대로 3280, 104동 1604호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인태백

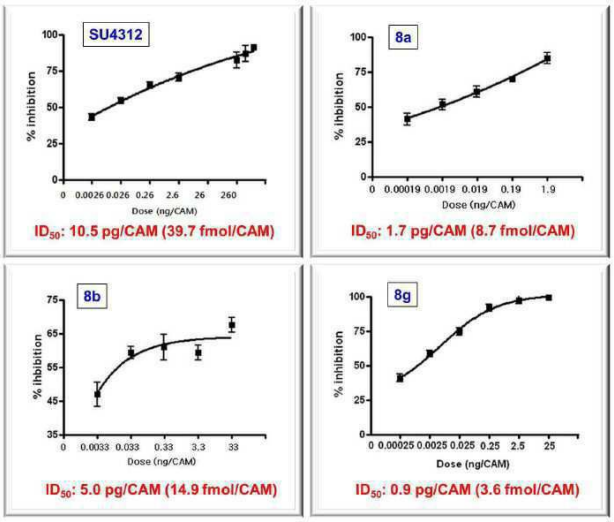
전체 청구항 수 : 총 10 항 심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 **아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염 및 이를 유효성분으로 함유하는 혈관신생으로 인한 질환의 예방 또는 치료용 약학조성물**

(57) 요 약

본 발명은 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 및 이를 유효성분으로 함유하는 혈관신생으로 인한 질환의 예방 또는 치료용 약학조성물에 관한 것으로, 화학식 1로 표시되는 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 융모요막 모델에서의 신생혈관형성 억제 효과가 탁월하여, 황반변성 또는 관절염 등과 같은 혈관신생으로 인한 질환의 예방 또는 치료용 약제로서 유용하게 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도3



(72) 발명자

남태규

경기도 수원시 권선구 입북로77번길 62, 102동 1601호

이현지

대구광역시 동구 아양로 218, 108동 502호

김동국

대구광역시 수성구 용학로31안길 26, 201호

강유라

대구광역시 수성구 청솔로4길 29-4, 3층

빈재휘

대구광역시 수성구 용학로 316, 206동 805호

진유진

대구광역시 수성구 욱수천로 7, 101동 2305호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 331-2008-1-E00460
부처명 교육인적자원부
연구관리전문기관 한국학술진흥재단
연구사업명 신진교수연구지원사업
연구과제명 아미노피리딘올 계열의 항산화물질 개발
기 여 율 1/2
주관기관 영남대학교
연구기간 2008.07.01 ~ 2011.06.30

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2012R1A1A2039174
부처명 교육과학기술부
연구관리전문기관 (재)한국연구재단(NRF)
연구사업명 일반연구자지원사업/기본연구
연구과제명 아미노피리딘올 계열의 혈관신생억제제 개발
기 여 율 1/2
주관기관 영남대학교
연구기간 2012.09.01 ~ 2015.08.31

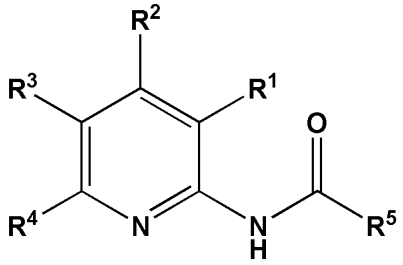
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, R^1, R^2 및 R^4는 각각 같거나 다르며, (C1 내지 C4)알킬 또는 (C1 내지 C4)알콕시 중에서 선택된 어느 하나이고,

R^3는 벤질옥시 또는 하이드록시 중에서 선택된 어느 하나이고,

R^5는 할로겐, 하이드록시, 페녹시 또는 (C6 내지 C14)아릴에서 선택된 하나 또는 둘 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 (C1 내지 C4)알킬; 운데실; 할로겐, 하이드록시, (C1 내지 C12)알콕시, (C1 내지 C12)알킬아미노 또는 (C1 내지 C4)알킬에서 선택된 하나 또는 둘 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 (C6 내지 C14)아릴; (C6 내지 C14)아릴로 치환되거나 치환되지 않는 (C2 내지 C4)알케닐; (C3 내지 C8)사이클로알킬; 및 (C3 내지 C14)헤테로고리 화합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나임.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 아미도피리딘올 유도체는 화학식 1에서, R^1, R^2 및 R^4는 각각 같거나 다르며, (C1 내지 C4)알킬 또는 (C1 내지 C4)알콕시 중에서 선택된 어느 하나이고, R^3는 벤질옥시 또는 하이드록시 중에서 선택된 어느 하나이고, R^5는 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않은 (C1 내지 C4)알킬; 운데실; 할로겐, 하이드록시, (C1 내지 C4)알콕시 또는 (C1 내지 C4)알킬로 치환되거나 치환되지 않은 페닐; 페닐 또는 할로페닐로 치환된 (C1 내지 C4)알킬; 신나밀; 페녹시메틸; (C3 내지 C8)사이클로알킬; 벤조다이옥솔; 나프탈렌; 및 티오펜으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 아미도피리딘올 유도체는 N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아마이드 유도체 또는 N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아마이드 유도체에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염.

청구항 4

청구항 3에 있어서, 상기 N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아마이드 유도체는 N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아세트아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)도데칸아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-클로로부탄아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아이소부티릴아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-메틸부탄아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)피발아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)사이클로펜탄카르복사마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)사이클로헥산카르복사마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리

딘-2-일)-2-페닐아세트아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-페닐프로판아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤즈아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-플루오로벤즈아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-메톡시벤즈아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-(tert-부틸)벤즈아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[d][1,3]다이옥솔-5-카르복사마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1-나프타아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)티오펜-2-카르복사마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-에틸부탄아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-페녹시아세트아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-페닐부탄아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2,4,6-트라이메틸벤즈아마이드, 3-벤질옥시-N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤즈아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3,5,5-트라이메틸헥산아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-(4-클로로페닐)아세트아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2,2-디클로로아세트아마이드 및 N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)신나마이드로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염.

청구항 5

청구항 3에 있어서, 상기 N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아마이드 유도체는 N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아세트아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)도데칸아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-클로로부탄아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아이소부티릴아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-메틸부탄아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)피발아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)사이클로펜탄카르복사마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)사이클로헥산카르복사마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-페닐아세트아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-페닐프로판아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤즈아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-플루오로벤즈아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-메톡시벤즈아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-(tert-부틸)벤즈아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[d][1,3]다이옥솔-5-카르복사마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1-나프타아마이드 및 N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)티오펜-2-카르복사마이드, 2-에틸-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)부탄아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-페녹시아세트아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-페닐부탄아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2,4,6-트라이메틸벤즈아마이드, 3-하이드록시-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤즈아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3,5,5-트라이메틸헥산아마이드, 2-(4-클로로페닐)-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아세트아마이드, 2,2-디클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아세트아마이드 및 N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)신나마이드로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염.

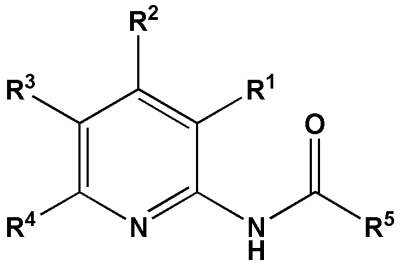
청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 약제학적 허용가능한 염은 옥살산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산 및 벤조산으로 이루어진 군에서 선택된 유기산이거나, 또는 염산, 황산, 인산 및 브롬화수소산으로 이루어진 군에서 선택된 무기산에 의해 형성되는 산부가염의 형태인 것을 특징으로 하는 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염.

청구항 7

하기 화학식 1로 표시되는 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 혈관신생으로 인한 질환의 예방 또는 치료용 약학조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, R^1, R^2 및 R^4는 각각 같거나 다르며, (C1 내지 C4)알킬, (C1 내지 C4)알콕시 또는 할로겐 중에서 선택된 어느 하나이거나, R^1, R^2 및 R^4 중 하나 또는 둘은 수소이고, 나머지 하나 또는 둘은 각각 같거나 다르며, (C1 내지 C4)알킬, (C1 내지 C4)알콕시 또는 할로겐 중에서 선택된 어느 하나이고; R^3는 (C1 내지 C4)알콕시, 벤질옥시 또는 하이드록시 중에서 선택된 어느 하나이고; R^5는 할로겐, 하이드록시, (C1 내지 C12)알콕시, 페녹시, (C1 내지 C12)알킬아미노, (C6 내지 C14)아릴 또는 (C1 내지 C4)알킬로 치환되거나 치환되지 않은 (C1 내지 C15)알킬, 할로겐, 하이드록시, (C1 내지 C12)알콕시, (C1 내지 C12)알킬아미노 또는 C1 내지 C4)알킬로 치환되거나 치환되지 않은 (C6 내지 C14)아릴, (C6 내지 C14)아릴옥시가 치환되거나 치환되지 않는 알케닐, (C3 내지 C8)사이클로알킬, (C3 내지 C14)헤테로고리 화합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나임.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 아미도피리딘올 유도체는 N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아마이드 유도체 또는 N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아마이드 유도체에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 혈관신생으로 인한 질환의 예방 또는 치료용 약학조성물.

청구항 9

청구항 7 또는 청구항 8에 있어서, 상기 혈관신생으로 인한 질환은 황반 변성, 당뇨성 망막병증, 증식성 유리체 망막병증, 미성숙 망막병증, 녹내장, 퇴화반, 익상편, 후수정체 섬유 증식증, 과립성 결막염, 각막이식 거부, 각막궤양, 원추 각막 및 안과 염증으로 이루어진 군에서 선택된 안과질환인 것을 특징으로 하는 혈관신생으로 인한 질환의 예방 또는 치료용 약학조성물.

청구항 10

청구항 7 또는 청구항 8에 있어서, 상기 혈관신생으로 인한 질환은 류마티스성 관절염, 골관절염, 패혈증성 관절염, 건선, 쇼그렌 증후군, 이상 창상 유합, 골질환, 단백뇨증, 복대동맥류 질환, 외상성 관절 손상에 따른 퇴행성 연골손실, 신경계의 수초탈락 질환, 간경변, 신사구체 질환, 배태막의 미성숙 파열, 치근막 질환, 동맥경화증, 재협착증, 중추신경계의 염증질환, 알츠하이머 질환 및 피부노화로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 혈관신생으로 인한 질환의 예방 또는 치료용 약학조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염 및 이를 유효성분으로 함유하는 혈관신생으로 인한 질환의 예방 또는 치료용 약학조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 혈관신생(angiogenesis)이란 기존의 미세혈관으로부터 새로운 모세혈관이 형성되는 과정이다. 혈관신생이 정상적으로 일어나는 경우는 배아 발생(embryonic development), 조직재생 및 상처치료, 주기적인 여성의 생식기 계통의 변화인 황체가 발달될 때이며 이러한 경우에도 엄격히 조절되어 진행된다.

[0003] 성인의 경우 혈관내피세포는 매우 느리게 자라며, 다른 종류의 세포에 비하여 상대적으로 잘 분열하지 않는다. 혈관신생이 일어나는 과정은 일반적으로 혈관신생 촉진인자의 자극에 의하여 프로테아제로 인한 혈관 기저막의

분해, 혈관 내피세포의 이동, 증식 및 혈관 내피세포 분화에 의한 관강의 형성으로 혈관이 재구성되어 새로운 모세혈관이 생성되는 것으로 이루어진다.

[0004] 그러나 혈관신생이 자율적으로 조절되지 못하고 병적으로 성장함으로써 야기되는 질환들이 있다. 병리학적 상태에서 나타나는 혈관신생에 관련된 질환으로는 혈관종, 혈관섬유종, 혈관기형 및 심혈관 질환인 동맥경화, 혈관유착, 부종성 경화증이 있고, 혈관신생에 의한 안과 질환으로는 황반변성, 각막이식성 혈관신생, 혈관신생성 녹내장, 당뇨병성 망막증, 신생혈관에 의한 각막 질환, 반점의 변성, 익상편, 망막 변성, 후수정체 섬유증식증, 과립성 결막염 등이 있다. 관절염과 같은 만성 염증성 질환, 건선, 모세관 확장증, 화농성 육아종, 지루성 피부염, 여드름과 같은 피부과 질환, 알츠하이머 및 비만도 혈관신생과 관련이 있으며, 암의 성장과 전이는 반드시 혈관신생에 의존한다(D'Amato RJ et al., *Ophthalmology,* 102(9), pp1261-1262, 1995; Arbiser JL, *J. Am. Acad. Dermatol.,* 34(3), pp486-497, 1996; O'Brien KD et al. *Circulation,* 93(4), pp672-682, 1996; Hanahan D et al., *Cell,* 86, pp353-364, 1996).

[0005] 염증성 질환의 대표적인 질환인 관절염은 자가면역 이상이 원인이지만, 병이 진행되면서 관절 사이의 활액강에 생긴 만성 염증이 혈관신생을 유도하여 연골이 파괴된다. 즉, 염증을 유도하는 사이토카인의 도움으로 활액세포와 혈관내피세포가 활액강에서 증식을 하여 혈관신생이 진행되면서 연골부에 발생하는 결합조직층인 관절 판누스를 형성하여 쿠션 역할을 하는 연골이 파괴된다(Koch AE et al., *Arthritis. Rheum.,* 29, pp471-479, 1986; Stupack DG et al., Braz *J. Med. Biol. Rcs.,* 32(5), pp578-581, 1999; Koch AE, *Atrhritis. Rheum.,* 41(6), pp951-962, 1998).

[0006] 해마다 전 세계적으로 수백만 명이 실명하게 되는 많은 안과질환도 혈관신생이 원인이 되고 있다(Jeffrey MI et al., *J. Clin. Invest.,* 103, pp1231-1236, 1999). 그 대표적인 예로 노인에게 일어나는 퇴화반 (macular degeneration), 당뇨병성 망막증 (diabetic retinopathy), 조숙아의 망막증, 신생혈관성 녹내장과 신생혈관에 의한 각막 질환과 같은 질병은 혈관신생이 원인이 되는 질병들이다(Adamis AP et al., *Angiogenesis,* 3, pp9-14, 1999). 그 중 당뇨병성 망막증은 당뇨병의 합병증으로 망막에 있는 모세혈관이 초자체를 침습하여 결국 눈이 멀게 되는 질병이다.

[0007] 붉은 반점과 인설의 피부가 특징인 건선도 피부에 생기는 만성의 증식성 질환인데 치유되지 않으며 고통과 기형을 수반한다. 정상인 경우 각질세포가 한달에 한번 증식하는데 비해 건선 환자는 적어도 일주일에 한번 증식한다. 이런 빠른 증식을 하기 위해서는 많은 혈액이 공급되어야 하므로 혈관신생이 활발히 일어날 수밖에 없다(Folkman J, *J. Invest. Dermatol.,* 59, pp40-48, 1972).

[0008] 혈관 신생 억제제를 이러한 각종 혈관신생 관련 질환의 치료제로 적용할 수 있으므로, 최근에 혈관신생을 억제시켜서 상기 질환들을 치료하려는 연구가 활발히 진행되고 있다. 이와 같은 혈관신생 억제제는 보통 환자에게 장기적으로 투여하여야 하기 때문에 독성이 적고 경구투여가 가능한 것이어야 가장 이상적인 치료제로 사용할 수 있다. 따라서 혈관신생 억제제로서 독성이 적은 약제의 개발이 요구되어지고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 한국특허 제0318499호 (2001.12.10)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 이에, 본 발명자들은 특정 구조의 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염이 우수한 혈관신생 억제 효과를 가짐을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

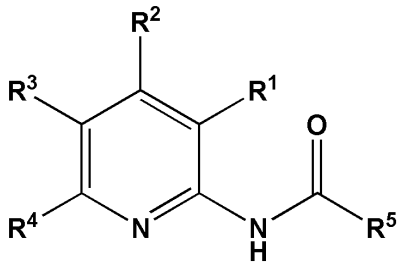
[0011] 따라서, 본 발명의 목적은 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 혈관신생으로 인한 질환의 예방 또는 치료를 위한 약학조성물을 제공하는 데에 있다.

과제의 해결 수단

[0012] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적

허용가능한 염을 제공한다:

[0013] [화학식 1]

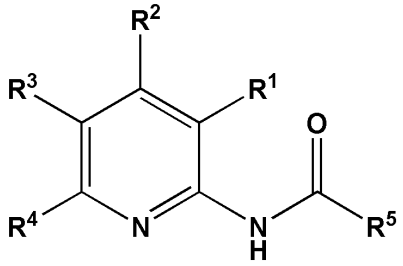


[0014]

[0015] 상기 화학식 1에서, R^1, R^2 및 R^4는 각각 같거나 다르며, 수소, (C1 내지 C4)알킬, (C1 내지 C4)알콕시 또는 할로겐 중에서 선택된 어느 하나이고, R^3는 (C1 내지 C4)알콕시, 벤질옥시 또는 하이드록시 중에서 선택된 어느 하나이고, R^5는 할로겐, 하이드록시, (C1 내지 C12)알콕시, 페녹시, (C1 내지 C12)알킬아미노, (C6 내지 C14)아릴 또는 (C1 내지 C4)알킬에서 선택된 하나 또는 둘 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 (C1 내지 C15)알킬; 할로겐, 하이드록시, (C1 내지 C12)알콕시, (C1 내지 C12)알킬아미노 또는 (C1 내지 C4)알킬에서 선택된 하나 또는 둘 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 (C6 내지 C14)아릴; (C6 내지 C14)아릴로 치환되거나 치환되지 않는 (C2 내지 C12)알케닐; (C3 내지 C8)사이클로알킬; 및 (C3 내지 C14)헤테로고리 화합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[0016] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 혈관신생으로 인한 질환의 예방 또는 치료용 약학조성물을 제공한다:

[0017] [화학식 1]



[0018]

[0019] 상기 화학식 1에서, R^1, R^2 및 R^4는 각각 같거나 다르며, 수소, (C1 내지 C4)알킬, (C1 내지 C4)알콕시 또는 할로겐 중에서 선택된 어느 하나이고, R^3는 (C1 내지 C4)알콕시, 벤질옥시 또는 하이드록시 중에서 선택된 어느 하나이고, R^5는 할로겐, 하이드록시, (C1 내지 C12)알콕시, 페녹시, (C1 내지 C12)알킬아미노, (C6 내지 C14)아릴 또는 (C1 내지 C4)알킬에서 선택된 하나 또는 둘 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 (C1 내지 C15)알킬; 할로겐, 하이드록시, (C1 내지 C12)알콕시, (C1 내지 C12)알킬아미노 또는 (C1 내지 C4)알킬에서 선택된 하나 또는 둘 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 (C6 내지 C14)아릴; (C6 내지 C14)아릴로 치환되거나 치환되지 않는 (C2 내지 C12)알케닐; (C3 내지 C8)사이클로알킬; 및 (C3 내지 C14)헤테로고리 화합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

발명의 효과

[0020] 본 발명에 따른 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 닭의 융모요막 모델에서 혈관내피 성장인자와 같은 신생혈관형성 유도물질의 처리에 따른 신생혈관형성 증가를 억제하므로, 황반변성, 관절염 등을 포함한 혈관신생으로 인한 질환의 예방 또는 치료를 위한 약제로서 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 아미도피리딘올 유도체의 화학식을 개시한 것이다.

도 2는 본 발명의 다른 일실시예에 따른 아미도피리딘올 유도체의 화학식을 개시한 것이다.

도 3은 화합물 8a, 8b 및 8g의 혈관신생 억제에 대한 ID_{50}를 나타낸 것이다.

도 4는 화합물 8a 및 8b의 VEGF-유도성 ROS 소거능을 관찰한 결과이다.

도 5는 황반변성 위험인자인 4-하이드록시노네날(4-HNE)을 ARPE-19 세포주에 처리하여 화합물 8a 및 8b의 ROS 소거능을 관찰한 결과이다.

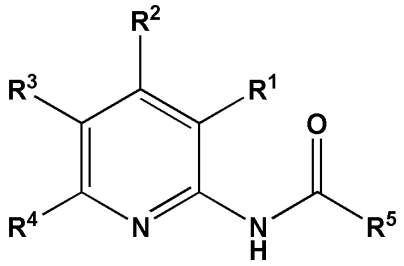
도 6은 황반변성 위험인자인 안지오텐신 II(Ang II)를 ARPE-19 세포주에 처리하여 화합물 8a 및 8b의 ROS 소거능을 관찰한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[0023] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 제공한다:

[0024] [화학식 1]

[0025] 

[0026] 상기 화학식 1에서, R^1, R^2 및 R^4는 각각 같거나 다르며, 수소, (C1 내지 C4)알킬, (C1 내지 C4)알콕시 또는 할로겐 중에서 선택된 어느 하나이고, R^3는 (C1 내지 C4)알콕시, 벤질옥시 또는 하이드록시 중에서 선택된 어느 하나이고, R^5는 할로겐, 하이드록시, (C1 내지 C12)알콕시, 페녹시, (C1 내지 C12)알킬아미노, (C6 내지 C14)아릴 또는 (C1 내지 C4)알킬에서 선택된 하나 또는 둘 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 (C1 내지 C15)알킬; 할로겐, 하이드록시, (C1 내지 C12)알콕시, (C1 내지 C12)알킬아미노 또는 (C1 내지 C4)알킬에서 선택된 하나 또는 둘 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 (C6 내지 C14)아릴; (C6 내지 C14)아릴로 치환되거나 치환되지 않는 (C2 내지 C12)알케닐; (C3 내지 C8)사이클로알킬; 및 (C3 내지 C14)헤테로고리 화합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[0027] 바람직하게는, 상기 아미도피리딘올 유도체는 화학식 1에서, R^1, R^2 및 R^4는 수소, (C1 내지 C4)알킬 또는 (C1 내지 C4)알콕시 중 어느 하나이고, R^3는 벤질옥시 또는 하이드록시 중 어느 하나이고, R^5는 할로겐 또는 (C1 내지 C4)알킬로 치환되거나 치환되지 않은 (C1 내지 C15)알킬; 할로겐, 하이드록시, (C1 내지 C4)알콕시 또는 (C1 내지 C4)알킬로 치환되거나 치환되지 않은 페닐; 페닐 또는 할로페닐로 치환된 (C1 내지 C4)알킬; 신나밀; 페녹시메틸; (C3 내지 C8)사이클로알킬; 벤조다이옥솔; 나프탈렌; 및 티오펜으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[0028] 보다 바람직하게는, 상기 아미도피리딘올 유도체는 N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아마이드 유도체 또는 N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아마이드 유도체에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[0029] 상기 N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아마이드 유도체로는 N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아세트아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)도데칸아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-클로로부탄아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아이소부티릴아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-메틸부탄아마이드,
N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)피발아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)사이클로펜탄카르복사마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)사이클로헥산카르복사마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-페닐아세트아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-페닐프로판아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤즈아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-플루오로벤즈아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-메톡시벤즈아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-(tert-부틸)벤즈아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘

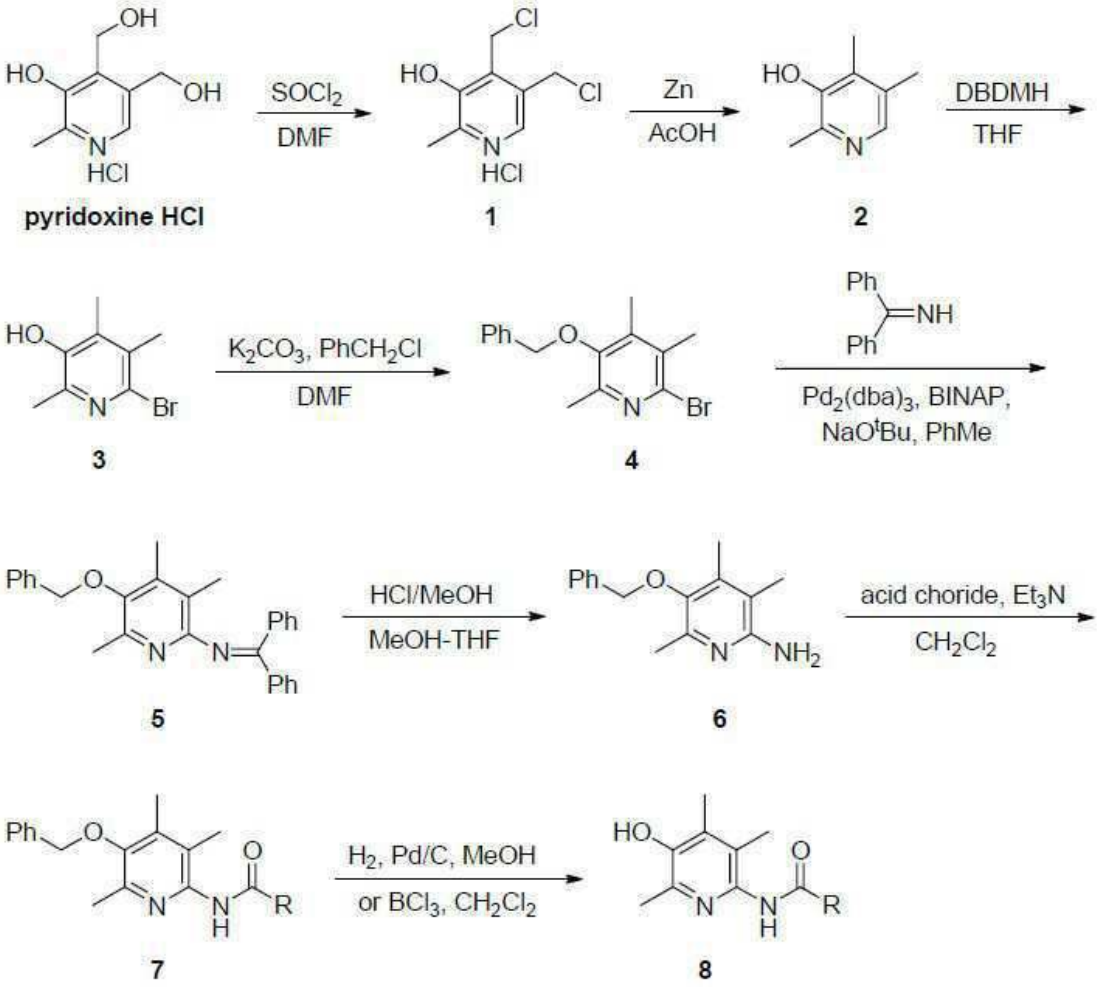
-2-일)벤조[d][1,3]다이옥솔-5-카르복사마이드,
N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1-나프타아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)티오펜-2-카르복사마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-에틸부탄아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-페녹시아세트아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-페닐부탄아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2,4,6-트라이메틸벤즈아마이드, 3-벤질옥시-N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤즈아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3,5,5-트라이메틸헥산아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-(4-클로로페닐)아세트아마이드, N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2,2-디클로로아세트아마이드 및 N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)신나마이드로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[0030] 상기 N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아마이드 유도체로는 N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아세트아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)도데칸아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-클로로부탄아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아이소부티릴아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-메틸부탄아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)피발아마이드,
N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)사이클로펜탄카르복사마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)사이클로헥산카르복사마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-페닐아세트아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-페닐프로판아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤즈아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-플루오로벤즈아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-메톡시벤즈아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-(tert-부틸)벤즈아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[d][1,3]다이옥솔-5-카르복사마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1-나프타아마이드 및 N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)티오펜-2-카르복사마이드, 2-에틸-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)부탄아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-페녹시아세트아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-페닐부탄아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2,4,6-트라이메틸벤즈아마이드, 3-하이드록시-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤즈아마이드, N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3,5,5-트라이메틸헥산아마이드, 2-(4-클로로페닐)-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아세트아마이드, 2,2-디클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아세트아마이드 및 N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)신나마이드로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[0031] 상기 약제학적 허용가능한 염은 옥살산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산 및 벤조산으로 이루어진 군에서 선택된 유기산이거나, 또는 염산, 황산, 인산 및 브롬화수소산으로 이루어진 군에서 선택된 무기산에 의해 형성되는 산부가염의 형태일 수 있다.

[0032] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 하기 반응식 1과 같은 제조방법에 의해 제조될 수 있다:

[0033] [반응식 1]

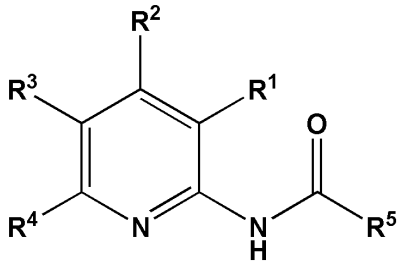


[0034]

[0035] 보다 상세하게는, 피리독신 염산염에 $SOCl_2$와 디메틸포름아마이드(DMF)를 가한 후 환류 교반하여 화합물 1을 얻고, 상기 화합물 1을 아세트산에 현탁시킨 반응액에 아연 분말을 소량 첨가하고 환류 교반하여 화합물 2를 얻으며, 상기 화합물 2를 테트라하이드로퓨란(THF)에 현탁시킨 반응액에 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인(DBDMH)을 첨가하고 교반하여 화합물 3을 얻으며, 상기 화합물 3을 DMF에 용해시킨 반응액에 K_2CO_3와 염화벤질($PhCH_2Cl$)을 첨가하고 교반하여 화합물 4를 얻으며, 상기 화합물 4와 NaO^tBu, 트리(디벤질리덴아세톤)디팔라듐($Pd_2(dba)_3$), 및 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸(BINAP)을 톨루엔에 용해시킨 반응액에 벤조페논 이민을 첨가하고 환류 교반하여 화합물 5를 얻으며, 상기 화합물 5를 메탄올-THF 혼합용매에 용해시킨 반응액에 아세틸 클로라이드를 소량 첨가한 메탄올 용액을 첨가하고 교반하여 화합물 6을 얻으며, 상기 화합물 6을 CH_2Cl_2에 용해시킨 반응액에 트라이에틸아민, 아세틸 클로라이드를 순차적으로 첨가하고 교반하여 화합물 7을 얻는다. 또한, 상기 화합물 7을 메탄올에 용해시킨 반응액에 Pd/C 첨가하고 수소 기류 하에서 교반하거나, 상기 화합물 7을 CH_2Cl_2에 용해시킨 반응액에 BCl_3을 첨가하여 화합물 8을 얻을 수도 있다.

[0036] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 혈관신생으로 인한 질환의 예방 또는 치료용 약학조성물을 제공한다:

[0037] [화학식 1]



[0038]

[0039] 상기 화학식 1에서, R^1, R^2 및 R^4는 각각 같거나 다르며, 수소, (C1 내지 C4)알킬, (C1 내지 C4)알콕시 또는 할로겐 중에서 선택된 어느 하나이고, R^3는 (C1 내지 C4)알콕시, 벤질옥시 또는 하이드록시 중에서 선택된 어느 하나이고, R^5는 할로겐, 하이드록시, (C1 내지 C12)알콕시, 페녹시, (C1 내지 C12)알킬아미노, (C6 내지 C14)아릴 또는 (C1 내지 C4)알킬에서 선택된 하나 또는 둘 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 (C1 내지 C15)알킬; 할로겐, 하이드록시, (C1 내지 C12)알콕시, (C1 내지 C12)알킬아미노 또는 (C1 내지 C4)알킬에서 선택된 하나 또는 둘 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 (C6 내지 C14)아릴; (C6 내지 C14)아릴로 치환되거나 치환되지 않는 (C2 내지 C12)알케닐; (C3 내지 C8)사이클로알킬; 및 (C3 내지 C14)헤테로고리 화합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[0040] 상기 아미도피리딘올 유도체는 N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아마이드 유도체 또는 N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아마이드 유도체에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[0041] 상기 혈관신생으로 인한 질환은 황반 변성, 당뇨성 망막병증, 증식성 유리체 망막병증, 미성숙 망막병증, 녹내장, 퇴화반, 익상편, 후수정체 섬유 증식증, 과립성 결막염, 각막이식 거부, 각막궤양, 원추 각막 및 안과 염증으로 이루어진 군에서 선택된 안과질환일 수 있다.

[0042] 상기 혈관신생으로 인한 질환은 류마티스성 관절염, 골관절염, 패혈증성 관절염, 건선, 쇼그렌 증후군, 이상 창상 유합, 골질환, 단백뇨증, 복대동맥류 질환, 외상성 관절 손상에 따른 퇴행성 연골손실, 신경계의 수초탈락 질환, 간경변, 신사구체 질환, 배태막의 미성숙 파열, 치근막 질환, 동맥경화증, 재협착증, 중추신경계의 염증 질환, 알츠하이머 질환 및 피부노화로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[0043] 본 발명에 따른 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 닭의 융모요막 모델에서 혈관내피 성장인자와 같은 신생혈관형성 유도물질의 처리에 따른 신생혈관형성 증가를 억제하므로, 황반변성, 관절염 등을 포함한 혈관신생으로 인한 질환의 예방 또는 치료를 위한 약제로서 유용하게 사용될 수 있다.

[0044] 본 발명에 따른 약학조성물의 적용량 및 적용방법은 제형 및 사용목적에 따라 다를 수 있다.

[0045] 본 발명에 따른 약학조성물은, 조성물 총 중량에 대하여 상기 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 0.1 내지 50 중량%로 포함할 수 있다.

[0046] 또한, 본 발명에 따른 약학조성물은 약학조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다.

[0047] 이러한 담체, 부형제 및 희석제로는, 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 광물유를 들 수 있다.

[0048] 본 발명에 따른 약학조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.

[0049] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제한다.

[0050] 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로

는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0051] 본 발명에 따른 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염의 사용량은 환자의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으나, 0.001 내지 100 mg/kg, 바람직하게는 0.01 내지 10 mg/kg의 양을 일일 1회 내지 수회 투여할 수 있다. 또한, 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염의 투여량은 투여경로, 질병의 정도, 성별, 체중, 나이 등에 따라서 증감될 수 있다. 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0052] 상기 약학조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내(intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0053] 본 발명에 따른 아미도피리딘올 유도체 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 50% 치사량(LC_{50})이 2 g/kg 이상으로 안정성이 확보된 것으로서, 본 발명의 약학조성물에 사용할 수 있다.

[0054] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0055] **<실시예 1> 4,5-비스(클로로메틸)-2-메틸피리딘-3-올 하이드로클로라이드(1)의 제조**

[0056] 피리독신 염산염 (5 g, 24.31 mmol)에 티오닐 클로라이드 (30 mL)와 DMF (0.2 mL, 2.583 mmol)를 가한 후 80 ℃에서 3시간 환류 교반하였다. 반응액을 실온으로 냉각한 후 에틸 에터 (70 mL)를 가하고 빙냉 하에서 1시간 교반하였다. 석출된 고체를 감압 여과하고 걸러진 고체를 에틸 에터로 세척한 후 건조시켜 목적화합물 1 (5.5 g, 93%)을 흰색의 고체로 얻었다.

[0057] ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 2.63 (s, 3H) ppm

[0058] **<실시예 2> 2,4,5-트라이메틸피리딘-3-올(2)의 제조**

[0059] 화합물 1 (10 g, 41.23 mmol)의 아세트산 (50 mL) 현탁액에 아연분말 (8.08 g, 123.69 mmol)을 소량씩 나누어 가하고 130 ℃에서 2시간 환류 교반하였다. 반응액을 실온으로 식힌 뒤 반응액을 감압 여과하고, 10 M NaOH 용액을 사용하여 여액의 pH를 6으로 조절하였다. 이 액을 소금으로 포화시킨 후 EtOAc (100 mL x 6)로 추출하였다. EtOAc 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피($CHCl_3$:MeOH=20:1)로 정제하여 목적화합물 2 (5.2 g, 92%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0060] ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 3H) ppm

[0061] **<실시예 3> 6-브로모-2,4,5-트라이메틸피리딘-3-올(3)의 제조**

[0062] 화합물 2 (2.5 g, 18.22 mmol)의 THF (30 mL) 현탁액에 1,3-다이브로모-5,5-다이메틸하이단토인 (DBDMH, 2.5 g, 9.11 mmol)을 가한 뒤 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액을 농축시킨 후 잔사를 EtOAc (500 mL)과 물 (20 mL)로 희석하고 수층을 EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. EtOAc 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAc:Hex=1:4)로 정제하여 목적화합물 3 (3.22 g, 80%)을 연노란색의 고체로 얻었다.

[0063] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 5.56 (br s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H) ppm

[0064] **<실시예 4> 3-(벤질옥시)-6-브로모-2,4,5-트라이메틸피리딘(4)의 제조**

[0065] 화합물 3 (6.5 g, 30.08 mmol)의 DMF (15 mL) 용액에 K_2CO_3 (20.78 g, 150.04 mmol), 벤질 클로라이드 (5.2 mL, 45.12 mmol)를 차례로 가한 후, 실온에서 12시간 교반하였다. 반응액을 EtOAc (700 mL)로 희석하고 물 (20 mL x 10)로 세척하였다. EtOAc 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:20)로 정제하여 목적화합물 4 (8.9 g, 97%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0066] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 7.38-7.43 (m, 5H), 4.77 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H) ppm

[0067] **<실시예 5> 5-(벤질옥시)-N-(다이페닐메틸렌)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-아민(5)의 제조**

[0068] 화합물 4 (3 g, 9.80 mmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0) ($Pd_2(DBA)_3$,203mg, 0.20mmol), 2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸 (BINAP, 249 mg, 0.39 mmol), NaO^tBu (1.36 g, 13.71 mmol)의 톨루엔 (30 mL) 용액에 벤조페논 이민 (1.73 mL, 9.80 mmol)을 가한 후 120 ℃에서 12시간 환류 교반하였다. 반응액을 실온으로 식힌 뒤 EtOAc (700 mL)와 물 (10 mL)로 희석하고 EtOAc 용액을 포화소금물 (30 mL x 5)로 세척하였다. 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과한 후 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAc:Hex=1:4)로 정제하여 목적화합물 5 (3.28 g, 83%)를 노란색의 고체로 얻었다.

[0069] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 7.80 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.17-7.48 (m, 13H), 4.69 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.91 (s, 3H) ppm

[0070] **<실시예 6> 5-(벤질옥시)-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-아민(6)의 제조**

[0071] 메탄올 (50 mL)에 아세틸 클로라이드 (2 mL)를 빙냉 하에서 조금씩 떨어뜨려 녹이고, 이 용액을 화합물 5 (2 g, 4.920 mmol)의 메탄올(50 mL)-THF(5 mL) 혼합 용액에 가한 다음 실온에서 12시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후 반응액을 EtOAc (300 mL)로 희석시키고 포화탄산수소나트륨용액 (20 mL x 4)으로 세척하였다. EtOAc 용액을 포화소금물 (20 mL) 로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과한 후 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피($CHCl_3$:MeOH=20:1)로 정제하여 목적화합물 6 (992 mg, 83%)을 연노란색의 고체로 얻었다.

[0072] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 7.31-7.45 (m, 5H), 4.68 (s, 2H), 4.25 (br s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.99 (s, 3H) ppm

[0073] **<실시예 7> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아마이드 유도체(7a-7z)의 제조**

[0074] 하기와 같이 제조된 각각의 N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아마이드 유도체를 도 1에 나타내었다.

[0075] <실시예 7-1> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아세트아마이드 (7a)의 제조

[0076] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2 (5 mL) 용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 아세틸 클로라이드 (0.073 mL, 0.990 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 8시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2 (100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=2:1)로 정제하여 목적화합물 7a (184 mg, 78%)를 노란색의 고체로 얻었다.

[0077] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 8.44 (br s, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H), 4.75 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H) ppm

[0078] <실시예 7-2> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)도데칸아마이드(7b)의 제조

[0079] 화합물 6 (150 mg, 0.619 mmol)의 CH_2Cl_2 (5 mL) 용액에 트라이에틸아민 (0.120 mL, 0.867 mmol), 도데카노일 클로라이드 (0.176 mL, 0.743 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 5시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2 (100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:5)로 정제하여 목적화합물 7b (184 mg, 70%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0080] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 7.74 (br s, 1H), 7.35-7.46 (m, 5H), 4.76 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.35-2.40 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.25 (s, 16H), 0.86 (t, J=6.8 Hz, 3H) ppm

[0081] <실시예 7-3> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-클로로부탄아마이드(7c)의 제조

[0082] 화합물 6 (500 mg, 2.063 mmol)의 CH_2Cl_2 (10 mL) 용액에 트라이에틸아민(0.688 mL, 2.475 mmol), 4-클로로부타노일 클로라이드(1.155 mL, 2.887 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 5시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2 (100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:1)로 정제하여 목적화합물 7c (102 mg, 14%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0083] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 8.37 (br s, 1H), 7.33-7.44 (m, 5H), 4.76 (s, 2H), 3.63 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.59 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H) ppm

[0084] <실시예 7-4> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아이소부티릴아마이드(7d)의 제조

[0085] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2 (10 mL) 용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 아이소부티릴 클로라이드 (107 mg, 0.990 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 5시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2 (100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:3)로 정제하여 목적화합물 7d (177 mg, 72%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0086] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 8.51 (br s, 1H), 7.34-7.47 (m, 5H), 4.75 (s, 2H), 2.56-2.67 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.25 (s,3H), 1.22 (s, 3H) ppm

[0087] <실시예 7-5> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-메틸부탄아마이드(7e)의 제조

[0088] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2 (10 mL) 용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 아이소바레릴 클로라이드 (0.124 mL, 0.990 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 5시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2 (100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:3)로 정제하여 목적화합물 7e (197 mg, 73%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0089] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 8.59 (br s, 1H), 7.31-7.45 (m, 5H), 4.74 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.24-2.25 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.00 (d, J=6.3 Hz, 6H) ppm

[0090] <실시예 7-6> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)피발아마이드(7f)의 제조

[0091] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2 (10 mL) 용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 피바로일 클로라이드(0.123 mL, 0.990 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 10시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2 (100mL)로

희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:3)로 정제하여 목적화합물 7f (207 mg, 77%)를 흰색의 카라멜상으로 얻었다.

[0092] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 7.90 (br s, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H), 4.74 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.32 (s, 9H) ppm

[0093] <실시예 7-7> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)사이클로펜탄카르복사마이드(7g)의 제조

[0094] 화합물 6 (113 mg, 0.467 mmol)의 CH_2Cl_2 (10 mL) 용액에 트라이에틸아민 (0.091 mL, 0.654 mmol), 사이클로펜탄카르보닐 클로라이드(0.069 mL, 0.560 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 4시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2 (100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:3)로 정제하여 목적화합물 7g (148 mg, 93%)를 노란색의 고체로 얻었다.

[0095] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 8.71 (br s, 1H), 7.34-7.45 (m, 5H), 4.74 (s, 2H), 2.73-2.85 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.55-1.90 (m, 8H) ppm

[0096] <실시예 7-8> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)사이클로헥산카르복사마이드(7h)의 제조

[0097] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2 (10 mL) 용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 사이클로헥사노닐 클로라이드(0.132 mL, 0.990 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 5시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2 (100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:1)로 정제하여 목적화합물 7h (103 mg, 35%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0098] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 8.00 (br s, 1H), 7.33-7.45 (m, 5H), 4.75 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.29-2.35 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.94-2.00 (m, 2H), 1.78-1.81 (m, 2H), 1.46-1.61 (m, 2H), 1.19-1.38 (m, 4H) ppm

[0099] <실시예 7-9> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-페닐아세트아마이드(7i)의 제조

[0100] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2 (10 mL) 용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 페닐아세틸 클로라이드 (0.134 mL, 0.990 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 5시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2 (100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:1)로 정제하여 목적화합물 7i (190 mg, 64%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0101] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 8.08 (br s, 1H), 7.26-7.44 (m, 10H), 4.72 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) ppm

[0102] <실시예 7-10> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-페닐프로판아마이드(7j)의 제조

[0103] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2 (10 mL) 용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 하이드로신나모일 클로라이드 (0.147 mL, 0.990 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 8시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2 (100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:3)로 정제하여 목적화합물 7j (310 mg, 99%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0104] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 8.33 (br s, 1H), 7.14-7.44 (m, 10H), 4.74 (s, 2H), 3.02 (t, J=7.2 Hz, 2H),

2.70 (t, J= 8.2 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (s, 3H) ppm

[0105] <실시예 7-11> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤즈아마이드 (7k)의 제조

[0106] 화합물 6 (167 mg, 0.689 mmol)의 CH_2Cl_2 (10 mL) 용액에 트라이에틸아민 (0.136 mL, 0.965 mmol), 벤조일 클로라이드 (0.096 mL, 0.827 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 12시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2 (100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:5)로 정제하여 목적화합물 7k (206 mg, 86%)를 흰색의 카라멜상으로 얻었다.

[0107] <실시예 7-12> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-플루오로벤즈아마이드(7l)의 제조

[0108] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2 (10 mL) 용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 4-플루오로벤조일 클로라이드 (0.119 mL, 0.990 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 5시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2 (100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:5)로 정제하여 목적화합물 7l (218 mg, 72%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0109] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 8.86 (br s, 1H), 7.93-7.98 (m, 2H), 7.31-7.46 (m, 5H), 7.06-7.13 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H) ppm

[0110] <실시예 7-13> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-메톡시벤즈아마이드(7m)의 제조

[0111] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2 (10 mL) 용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 4-메톡시벤조일 클로라이드 (0.135 mL, 0.990 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 4시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2 (100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:3)로 정제하여 목적화합물 7m (220 mg, 71%)을 흰색의 고체로 얻었다.

[0112] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 8.61 (br s, 1H), 7.91 (dd, J=6.8, 1.9 Hz, 2H), 7.31-7.46 (m, 5H), 6.91 (dd, J=6.9, 1.9 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.16 (s, 3H) ppm

[0113] <실시예 7-14> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-(tert-부틸)벤즈아마이드(7n)의 제조

[0114] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2 (10 mL) 용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 4-tert-부틸벤조일 클로라이드 (0.197 mL, 0.990 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_{12} (100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:5)로 정제하여 목적화합물 7n (218 mg, 66%)을 흰색의 고체로 얻었다.

[0115] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 8.96 (br s, 1H), 7.89 (dd, J=6.7, 1.7 Hz, 2H), 7.31-7.47 (m, 7H), 4.76 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.32 (s, 9H) ppm

[0116] <실시예 7-15> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[d][1,3]다이옥솔-5-카르복사마이드(7o)의 제조

[0117] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2 (10 mL) 용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 피페로닐오일 클로라이드 (186 mg, 0.990 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 5시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2 (100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:5)로 정제하여 목적화합물 7o (233 mg, 73%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0118] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 8.86 (br s, 1H), 7.31-7.52 (m, 7H), 6.80 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.14 (s, 3H) ppm

[0119] <실시예 7-16> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1-나프타아마이드(7p)의 제조

[0120] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2 (10 mL) 용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 1-나프토일 클로라이드 (0.153 mL, 0.990 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 2시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2 (100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:5)로 정제하여 목적화합물 7p (170 mg, 60%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0121] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 8.69 (br s, 1H), 8.49-8.53 (m, 1H), 7.83-7.95 (m, 3H), 7.31-7.58 (m, 8H), 4.76 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28-2.29 (m, 6H) ppm

[0122] <실시예 7-17> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)티오펜-2-카르복사마이드(7q)의 제조

[0123] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2 (10 mL) 용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 2-티오펜카르보닐 클로라이드 (0.109 mL, 0.990 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 5시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2 (100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2 용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:5)로 정제하여 목적화합물 7q (188 mg, 64%)를 노란색의 카라멜상으로 얻었다.

[0124] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 7.74 (dd, J=3.7, 1.0 Hz, 1H), 7.33-7.49 (m, 6H), 7.05 (dd, J=4.9, 3.7 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H) ppm

[0125] <실시예 7-18> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-에틸부탄아마이드(7r)의 제조

[0126] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2(10mL)용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 2-에틸부티릴 클로라이드 (0.140 mL, 0.990 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2(100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:2)로 정제하여 목적화합물 7r (215 mg, 76%)를 흰색 고체로 얻었다.

[0127] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 7.77 (br s, 1H), 7.30-7.46 (m, 5H), 4.74 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.15-2.18 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.68-1.83 (m, 2H), 1.49-1.65 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.4 Hz, 3H) ppm

[0128] <실시예 7-19> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-페녹시아세트아마이드(7s)의 제조

[0129] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2(10mL)용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 페녹시아세틸 클로라이드 (0.140 mL, 0.990 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 2시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2(100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:2)로 정제하여 목적화합물 7s (263 mg, 85%)를 흰색 고체로 얻었다.

[0130] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 8.53 (br s, 1H), 7.29-7.47 (m, 7H), 6.94-7.05 (m, 3H), 4.76 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.12 (s, 3H) ppm

[0131] <실시예 7-20> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-페닐부탄아마이드(7t)의 제조

[0132] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2(10mL)용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 2-페닐부티릴 클로라이드 (0.169 mL, 0.990 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 5시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2(100mL)로

희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:3)로 정제하여 목적화합물 7t (248 mg, 77%)를 노란색 엿상으로 얻었다.

[0133] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 7.90 (br s, 1H), 7.20-7.45 (m, 10H), 4.72 (s, 2H), 3.45 (t, J=7.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16-2.27 (m, 4H), 1.94 (s, 3H), 1.74-1.89 (m, 1H), 0.88 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm

[0134] <실시예 7-21> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2,4,6-트라이메틸벤즈아마이드(7u)의 제조

[0135] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2(10mL)용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 2,4,6-트라이메틸벤조일 클로라이드 (0.168 mL, 0.990 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 12시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2(100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:4)로 정제하여 목적화합물 7u (104 mg, 33%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0136] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 7.56 (br s, 1H), 7.32-7.48 (m, 5H), 6.85 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 2.41 (s, 9H), 2.27 (s, 9H) ppm

[0137] <실시예 7-22> 3-벤질옥시-N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤즈아마이드(7v)의 제조

[0138] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2(10mL)용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 3-벤질옥시벤조일 클로라이드 (260 mg, 0.990 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2(100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:3)로 정제하여 목적화합물 7v (276 mg, 74%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0139] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 8.46 (br s, 1H), 7.31-7.57 (m, 13H), 7.13 (dd, J=7.8, 2.4 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H) ppm

[0140] <실시예 7-23> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3,5,5-트라이메틸헥산아마이드(7w)의 제조

[0141] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2(10mL)용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 3,5,5-트라이메틸헥사노일 클로라이드 (0.192 mL, 0.990 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2(100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:2)로 정제하여 목적화합물 7w (268 mg, 85%)를 노란색 고체로 얻었다.

[0142] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 8.47 (br s, 1H), 7.30-7.46 (m, 5H), 4.74 (s, 2H), 2.35-2.48 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.15-2.19 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.30 (dd, J=14.0, 3.4 Hz, 1H), 1.12 (dd, J=14.0, 6.2 Hz, 1H), 1.04 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H) ppm

[0143] <실시예 7-24> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-(4-클로로페닐)아세트아마이드(7x)의 제조

[0144] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2(10mL)용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 4-클로로페닐아세틸 클로라이드 (0.149 mL, 0.990 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 2시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2(100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:1)로 정제하여 목적화합물 7x (235 mg, 72%)를 미색의 고체로 얻었다.

[0145] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 8.29 (br s, 1H), 7.21-7.44 (m, 9H), 4.74 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) ppm

[0146] <실시예 7-25> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2,2-디클로로아세트아마이드(7y)의 제조

[0147] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2(10mL)용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 디클로로아세틸 클로라이드 (0.097 mL, 0.990 mmol)를 차례로 가한 후 실온에서 4시간 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2(100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:3)로 정제하여 목적화합물 7y (217 mg, 74%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0148] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 9.53 (br s, 1H), 7.31-7.44 (m, 5H), 6.10 (br s, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.14 (s, 3H) ppm

[0149] <실시예 7-26> N-(5-벤질옥시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)신나마이드(7z)의 제조

[0150] 화합물 6 (200 mg, 0.825 mmol)의 CH_2Cl_2(10mL)용액에 트라이에틸아민 (0.161 mL, 1.155 mmol), 신나모일 클로라이드 (142 mg, 0.833 mmol)를 차례로 가한 후 빙냉하에서 30분 교반하였다. 반응액을 CH_2Cl_2(100mL)로 희석하고 포화탄산나트륨수용액 (10 mL x 2), 물 (10 mL x 2)로 세척하였다. CH_2Cl_2용액을 포화소금물로 세척하고 무수 $MgSO_4$로 건조, 여과하여 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAC:Hex=1:3)로 정제하여 목적화합물 7z (211 mg, 69%)를 흰색 고체로 얻었다.

[0151] ^{1}H-NMR (250 MHz, $CHCl_3$-d) δ 8.37 (br s, 1H), 7.72 (d, J=16 Hz, 1H), 7.33-7.51 (m, 10H), 6.67 (d, J=16 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H) ppm

[0152] **<실시예 8> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아마이드 유도체(8a-8z)의 제조**

[0153] 하기에서 제조된 각각의 N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아마이드 유도체를 도 2에 나타내었다.

[0154] <실시예 8-1> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아세트아마이드 (8a)의 제조

[0155] 화합물 7a (164 mg, 0.577 mmol)의 메탄올 (5 mL) 용액에 10% Pd/C (33 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 4시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필터 (Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8a (105 mg, 94%)을 연노란색 고체로 얻었다.

[0156] ^{1}H-NMR (250 MHz, CH_3OH-d_4) δ 2.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H) ppm

[0157] <실시예 8-2>N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)도데칸아마이드(8b)의 제조

[0158] 화합물 7b (130 mg, 0.306 mmol)의 메탄올 (5 mL) 용액에 10% Pd/C (25 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 10시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필터 (Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8b (77 mg, 75%)을 연노란색의 고체로 얻었다.

[0159] ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.15-2.26 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.44-1.54 (m, 2H), 1.23 (s, 16H), 0.85 (t, J=5.5 Hz, 3H) ppm

[0160] <실시예 8-3> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-클로로부탄아마이드(8c)의 제조

[0161] 화합물 7c (102 mg, 0.294 mmol)의 메탄올 (5 mL) 용액에 10% Pd/C (21 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 4시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필터(Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8c (75 mg, 99%)을 노란색의 고체로 얻었다.

[0162] ^{1}H-NMR (250 MHz, CH_3OH-d_4) δ 3.64 (t, J= 6.3 Hz, 2H), 2.55 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H) ppm

[0163] <실시예 8-4> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아이소부티릴아마이드(8d)의 제조

[0164] 화합물 7d (155 mg, 0.496 mmol)의 메탄올 (5 mL) 용액에 10% Pd/C (31 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필터(Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8d (95 mg, 86%)을 흰색의 고체로 얻었다.

[0165] ^{1}H-NMR (250 MHz, CH_3OH-d_4) δ 2.55-2.72 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.19 (s, 3H) ppm

[0166] <실시예 8-5> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-메틸부탄아마이드(8e)의 제조

[0167] 화합물 7e (170 mg, 0.520 mmol)의 메탄올 (5 mL) 용액에 10% Pd/C (34 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 4시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필터(Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8e (102 mg, 82%)을 흰색의 고체로 얻었다.

[0168] ^{1}H-NMR (250 MHz, CH_3OH-d_4) δ 2.33 (s, 3H), 2.20-2.25 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.12-2.15 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H) ppm

[0169] <실시예 8-6> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)피발아마이드(8f)의 제조

[0170] 화합물 7f (160 mg, 0.490 mmol)의 메탄올 (5 mL) 용액에 10% Pd/C (32 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 10시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필터(Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8f (80 mg, 69%)을 흰색의 고체로 얻었다.

[0171] ^{1}H-NMR (250 MHz, CH_3OH-d_4) δ 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm

[0172] <실시예 8-7> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)사이클로펜탄카르복사마이드(8g)의 제조

[0173] 화합물 7g (108 mg, 0.319 mmol)의 메탄올 (5 mL) 용액에 10% Pd/C (20 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 10시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필터(Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8g (66 mg, 83%)을 흰색의 고체로 얻었다.

[0174] ^{1}H-NMR (250 MHz, CH_3OH-d_4) δ 2.77-2.86 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.61-1.96 (m, 8H) ppm

[0175] <실시예 8-8> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)사이클로헥산카르복사마이드(8h)의 제조

[0176] 화합물 7h (73 mg, 0.207 mmol)의 메탄올-THF (10 mL) 용액에 10% Pd/C (15 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 4시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필터(Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8h (54 mg, 99%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0177] ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 9.43 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.62-1.81 (m, 4H), 1.13-1.46 (m, 6H) ppm

[0178] <실시예 8-9> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-페닐아세트아마이드(8i)의 제조

[0179] 화합물 7i (141 mg, 0.393 mmol)의 메탄올 (5 mL) 용액에 10% Pd/C (28 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 10시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필터(Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8i (37 mg, 35%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0180] ^{1}H-NMR (250 MHz, CH_3OH-d_4) δ 7.16-7.36 (m, 5H), 3.63 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.91 (s, 3H) ppm

[0181] <실시예 8-10> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3-페닐프로판아마이드(8j)의 제조

[0182] 화합물 7j (291 mg, 0.779 mmol)의 메탄올 (10 mL) 용액에 10% Pd/C (58 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 4시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필터(Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8j (186 mg, 84%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0183] ^{1}H-NMR (250 MHz, CH_3OH-d_4) δ 7.11-7.25 (m, 5H), 2.98 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.68 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.89 (s, 3H) ppm

[0184] <실시예 8-11> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤즈아마이드 (8k)의 제조

[0185] 화합물 7k (186 mg, 0.539 mmol)의 메탄올 (10 mL) 용액에 10% Pd/C (37 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 4시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 관크로마토그래피(EtOAc:Hex=1:1)로 정제한 후 감압 농축하였다. 잔사를 다시 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필터(Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8k (86 mg, 62%)을 흰색의 고체로 얻었다.

[0186] ^{1}H-NMR (250 MHz, CH_3OH-d_4) δ 7.93-7.97 (m, 2H), 7.44-7.59 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (s, 3H) ppm

[0187] <실시예 8-12> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-플루오로벤즈아마이드(8l)의 제조

[0188] 화합물 7l (180 mg, 0.493 mmol)의 메탄올 (10 mL) 용액에 10% Pd/C (38 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 10시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필터(Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8l (135 mg, 99%)을 흰색의 고체로 얻었다.

[0189] ^{1}H-NMR (250 MHz, CH_3OH-d_4) δ 7.99-8.05 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H) ppm

[0190] <실시예 8-13> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-메톡시벤즈아마이드(8m)의 제조

[0191] 화합물 7m (200 mg, 0.531 mmol)의 메탄올 (10 mL) 용액에 10% Pd/C (40 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 10시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필터(Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8m (151 mg, 99%)을 흰색의 고체로 얻었다.

[0192] ^{1}H-NMR (250 MHz, CH_3OH-d_4) δ 7.93-7.96 (m, 2H), 6.99-7.03 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H) ppm

[0193] <실시예 8-14> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-4-(tert-부틸)벤즈아마이드(8n)의 제조

[0194] 화합물 7n (205 mg, 0.509 mmol)의 메탄올 (10 mL) 용액에 10% Pd/C (40 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 10시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필터(Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8n (157 mg, 99%)을 흰색의 고체로 얻었다.

[0195] ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.31 (s, 9H) ppm

[0196] <실시예 8-15> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤조[d][1,3]다이옥솔-5-카르복사마이드(8o)의 제조

[0197] 화합물 7o (222 mg, 0.568 mmol)의 메탄올 (10 mL) 용액에 10% Pd/C (44 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 10시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필터(Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8o (170 mg, 99%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0198] ^{1}H-NMR (250 MHz, CH_3OH-d_4) δ 7.55 (dd, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J=1.2 Hz 1H), 6.89 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H) ppm

[0199] <실시예 8-16> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-1-나프타아마이드(8p)의 제조

[0200] 화합물 7p (110 mg, 0.277 mmol)의 메탄올 (5 mL) 용액에 10% Pd/C (22 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 10시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필터(Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8p (104 mg, 99%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0201] ^{1}H-NMR (250 MHz, CH_3OH-d_4) δ 8.31-8.35 (m, 1H), 7.95-7.96 (m, 1H), 7.86-7.89 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) ppm

[0202] <실시예 8-17> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)티오펜-2-카르복사마이드(8q)의 제조

[0203] 화합물 7q (160 mg, 0.454 mmol), 펜타메틸벤젠 (201 mg, 1.362 mmol)의 CH_2Cl_2 (10 mL) 용액에 1 M BCl_3 (0.91 mL, 0.91 mmol)용액을 빙냉 하에서 적가한 후 30분 더 교반하였다. 반응액에 $CHCl_3$:MeOH=9:1용액 (1 mL)을 가하고 실온에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 관크로마토그래피($CHCl_3$:MeOH=9:1)로 정제하여 목적화합물 8q (115 mg, 96%)를 노란색 고체로 얻었다.

[0204] ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 10.2 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.98 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.02 (s, 3H) ppm

[0205] <실시예 8-18> 2-에틸-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)부탄아마이드(8r)의 제조

[0206] 화합물 7r (150 mg, 0.441 mmol)의 메탄올 (10 mL) 용액에 10% Pd/C (30 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 5시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필터(Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8r (110 mg, 99%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0207] ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 9.55 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.33-1.64 (m, 4H), 0.90 (t, *J*=7.4 Hz, 6H) ppm

[0208] <실시예 8-19> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-페녹시아세트아마이드(8s)의 제조

[0209] 화합물 7s (150 mg, 0.398 mmol)의 메탄올 (10 mL) 용액에 10% Pd/C (30 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 5시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필터(Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8s (120 mg, 99%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0210] ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 2H), 6.94-7.02 (m, 3H), 4.66 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.97 (s, 3H) ppm

[0211] <실시예 8-20> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2-페닐부탄아마이드(8t)의 제조

[0212] 화합물 7t (176 mg, 0.453 mmol)의 메탄올 (10 mL) 용액에 10% Pd/C (35 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 4시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필터(Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8t (135 mg, 99%)를 노란색의 고체로 얻었다.

[0213] ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81 (s, 3H), 8.44 (s, 1H), 7.19-7.40 (m, 5H), 3.57 (dd, *J*=8.6, 6.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.97-2.06 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.61-1.72 (m, 1H), 0.88 (t, *J*= 7.3 Hz, 3H) ppm

[0214] <실시예 8-21> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-2,4,6-트라이메틸벤즈아마이드(8u)의 제조

[0215] 화합물 7u (94 mg, 0.242 mmol)의 메탄올 (10 mL) 용액에 10% Pd/C (19 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 7시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필

터(Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8u (72 mg, 99%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0216] ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 2.33 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.15 (s, 3H) ppm

[0217] <실시예 8-22> 3-하이드록시-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)벤즈아마이드(8v)의 제조

[0218] 화합물 7v (150 mg, 0.33 mmol)의 메탄올 (10 mL) 용액에 10% Pd/C (30 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필터(Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8v (42 mg, 47%)를 흰색의 고체로 얻었다.

[0219] ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 7.24-7.43 (m, 3H), 6.95 (dd, *J*=7.6, 2.1 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.00 (s, 3H) ppm

[0220] <실시예 8-23> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)-3,5,5-트라이메틸헥산아마이드(8w)의 제조

[0221] 화합물 7w (186 mg, 0.48 mmol)의 메탄올 (12 mL) 용액에 10% Pd/C (37 mg)을 가하고 수소기류 하 실온에서 4시간 교반하였다. 반응액을 여과하고 여액을 감압 농축하였다. 잔사를 메탄올에 녹인 후 이 용액을 시린지 필터(Advantec™ JP050AN)를 사용하여 여과하고 농축하여 목적화합물 8w (130 mg, 93%)를 노란색의 고체로 얻었다.

[0222] ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.04-2.09 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.31 (dd, *J*=13.8, 3.0 Hz, 1H), 1.07 (dd, *J*=13.9, 6.2 Hz, 1H), 0.97 (d, *J*=6.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H) ppm

[0223] <실시예 8-24> 2-(4-클로로페닐)-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아세트아마이드(8x)의 제조

[0224] 화합물 7x (130 mg, 0.329 mmol), 펜타메틸벤젠 (146 mg, 0.987 mmol)의 CH_2Cl_2 (5 mL) 용액에 1 M BCl_3 (0.66 mL, 0.66 mmol)용액을 빙냉 하에서 적가한 후 2시간 교반하였다. 반응액에 $CHCl_3$:MeOH=9:1용액 (1 mL)을 가하고 실온에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 관크로마토그래피($CHCl_3$:MeOH=9:1)로 정제하여 목적화합물 8x (94 mg, 94%)를 흰색 고체로 얻었다.

[0225] ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.32-7.40 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.87 (s, 3H) ppm

[0226] <실시예 8-25> 2,2-디클로로-N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)아세트아마이드(8y)의 제조

[0227] 화합물 7y (161 mg, 0.456 mmol), 펜타메틸벤젠 (203 mg, 1.367 mmol)의 CH_2Cl_2 (7 mL) 용액에 1 M BCl_3 (0.91 mL, 0.91 mmol)용액을 빙냉 하에서 적가한 후 1시간 교반하였다. 반응액에 $CHCl_3$:MeOH=9:1용액 (1 mL)을 가하고 실온에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 관크로마토그래피($CHCl_3$:MeOH=9:1)로 정제하여 목적화합물 8y (110 mg, 92%)를 흰색 고체로 얻었다.

[0228] ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (br s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 6.60 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.98 (s, 3H) ppm

[0229] <실시예 8-26> N-(5-하이드록시-3,4,6-트라이메틸피리딘-2-일)신나마이드(8z)의 제조

[0230] 화합물 7z (140 mg, 0.376 mmol), 펜타메틸벤젠 (167 mg, 1.127 mmol)의 CH_2Cl_2 (7 mL) 용액에 1 M BCl_3 (0.75 mL, 0.75 mmol)용액을 빙냉 하에서 적가한 후 2시간 교반하였다. 반응액에 $CHCl_3$:MeOH=9:1용액 (1 mL)을 가하고 실온에서 1시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 관크로마토그래피($CHCl_3$:MeOH=9:1)로 정제하여 목적화합물 8z (45 mg, 42%)를 노란색 고체로 얻었다.

[0231] ^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (br s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 6.60 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.98 (s, 3H) ppm

[0232] **<실험예 1> CAM 분석을 통한 혈관신생 억제효과 검토**

[0233] 생체 내 시험상(in vivo)에서의 혈관신생 억제효과를 확인하기 위하여, 융모요막 (chorioallantoic membrane, CAM) 분석을 실시하였다 (Nguyen M et al., Microvascular Res., 47, pp31-40, 1994). 닭의 유정란을 온도 37 ℃, 상대습도 55%를 유지해주면서 배양시켜 10일째에 기낭 (air sac) 부위에 피하주사침(hypodermic needle, 녹십자의료공업, 한국)을 이용하여 첫 번째 작은 구멍을 뚫고, 창(window)을 낼 유정란의 평평한 부위에 두 번째 구멍을 뚫었다. 첫 번째 구멍인 기낭 부위의 구멍을 통해 공기를 빼냄으로써, 융모요막(CAM)이 유정란의 껍질로부터 분리가 되게 하여 이 부위를 회전연마기(grinding wheel, Multipro 395JA, Dremel, Mexico)로 절단하여 창을 만들었다. 다음으로, 와트만 필터 디스크(whatman filter disk #1, whatman사, USA)에 코티존 아세테이트(cortisone acetate) 3 mg/mL을 처리하여 건조시킨 후 혈관내피성장인자(VEGF)는 20 ng/CAM의 농도로 적셔두었다. 만들어 둔 창을 통해 필터 디스크를 혈관 위에 얹고, 실시예의 화합물들을 각각 디메틸술폭사이드(DMSO)로 녹여 인산완충용액(PBS)으로 희석하여 각 농도별로 처리하였다. 화합물 처리 3일 뒤, 필터 디스크가 얹힌 CAM 부분을 떼어내어 인산완충용액을 이용하여 씻어준 후, 입체현미경(Stemi SV6 stereomicroscope, Carl Zeiss, Germany)과 Image-Pro Plus software(Media Cybernetics; Silver Spring, MD, USA)를 이용하여 이미지를 촬영하여 혈관 가지의 개수를 측정하고 자료를 분석하였다.

[0234] 그 결과, 하기 표 1과 같이, VEGF로 유도된 신생혈관형성 증가가 본 발명에 따른 화합물들의 처리(CAM 당 각 화합물 0.01 nmol을 처리)로 인해 감소됨을 확인할 수 있었으며, 대부분의 경우 우수한 혈관신생 억제효과를 나타내었다. 또한, 화합물 8a, 8b 및 8g를 용량별로 CAM에 처리하여 ID_{50}을 구한 결과, 도 3과 같이 각각 1.7 pg/CAM (8.7 fmol/CAM), 5.0 pg/CAM (14.9 fmol/CAM) 및 0.9 pg/CAM (3.6 fmol/CAM) 이었다.

표 1

[0235]

실험군		억제율 (%)
VEGF (20 ng/CAM) + 화합물 (0.01 nmol/CAM)	SU4312	74.6±8.5#
	8a	84.8±10.0#
	8b	59.3±5.4#
	8c	70.2±4.6#
	8d	53.2±11.5#
	8e	75.6±8.9#
	8f	73.2±6.4#
	8g	81.8±8.4#
	8h	76.3±7.2#
	8i	69.6±11.0#
	8j	74.2±3.9#
	8k	77.3±13.1#
	8l	75.3±6.3#
	8m	69.7±4.5#
	8n	74.2±7.0#
	8o	64.8±17.4#
	8p	75.8±5.4#
	8q	74.8±13.2#

[0236] $^{\#}P<0.05$ compared to VEGF-treated group.

[0237] **<실험예 2> HUVEC 세포에서의 활성산소종(reactive oxygen species, ROS) 소거능 측정**

[0238] VEGF로 유도된 HUVEC 세포 내 ROS의 소거능을 측정하기 위해 DCF-DA (2',7'-dichlorofluorescein diacetate)를 이용하였다. DCF-DA는 세포 내 ROS의 존재 시 형광의 DCF로 산화하여 녹색의 형광을 나타낸다. 0.2% 젤라틴으로 코팅된 8-well plates에 1×10^5의 농도로 HUVEC을 분주한 다음 24시간 배양하였다. 화합물 8a 및 8b를 3시간 동안 전처리 하고 VEGF로 15분간 유도한 후 PBS (pH 7.4)로 3회 세척한 다음 10 μM의 DCF-DA를 EBM-2 배지에 넣어 암소에서 30분간 처리하였다. 다시 PBS로 3회 세척하고 세포 내 형광의 정도를 형광 현미경을 사용하여 측정하였다.

[0239] 그 결과, 도 4와 같이 화합물 8a 및 8b를 처리한 경우 VEGF에 비해 세포 내 형광의 정도가 현저히 감소한 것을 확인할 수 있다.

[0240] **<실험예 3> 황반변성 위험인자 유도 활성산소종(ROS) 소거능 측정**

[0241] 앞선 실험예 2와 동일한 방법으로 실험을 수행하되, 황반변성 위험인자인 4-하이드록시노네날(4-hydroxynonenal; 4-HNE) 또는 안지오텐신 II(angiotensin II; Ang II)를 ARPE-19(adult retinal pigment epithelium-19) 세포주에 처리하여 화합물 8a와 8b의 ROS 소거능을 관찰하였다.

[0242] 그 결과, 도 5 및 도 6과 같이 화합물 8a 및 8b를 처리한 경우 대조군에 비해 세포 내 형광의 정도가 현저히 감소한 것을 확인 할 수 있다.

[0243] 황반변성 위험인자인 4-HNE 또는 Ang II는 ARPE 세포에서 ROS 발생을 통해 세포 손상을 야기하여 궁극적으로 브루크막 손상 및 혈관신생을 야기하여 황반변성 및 실명을 초래하게 되는데, 상기의 실험결과를 토대로 화합물 8a 및 8b가 4-HNE 및 Ang II의 ROS 발생을 강력하게 억제함으로써 황반변성의 치료 효과가 있을 것으로 확인되었다.

[0244] **<실험예 4> 독성실험**

[0245] 웅성 Balb/c 마우스에 화합물 8a를 0.5% 메틸셀룰로즈 용액에 각각 현탁하여 0.5g/kg, 1g/kg 및 2g/kg의 용량으로 1회 단회 경구투여하고 7일간 마우스의 생존율 및 체중을 조사하였다.

[0246] 이러한 투여 후 동물의 폐사여부, 임상증상, 체중변화를 관찰하고 혈액학적 검사와 혈액생화학적 검사를 실시하였으며, 부검하여 육안으로 복강장기와 흉강장기의 이상여부를 관찰하였다.

[0247] 그 결과, 모든 동물에서 특기할 만한 임상증상이나 폐사된 동물은 없었으며, 체중변화, 혈액검사, 혈액생화학검사, 부검소견 등에서도 독성변화는 관찰되지 않았다.

[0248] 이상의 결과, 본 발명의 화합물들은 마우스에서 2g/kg까지 독성변화를 나타내지 않으며, 따라서, 경구 투여 중간치사량(LD50)은 2g/kg 이상인 안전한 물질로 판단되었다.

[0249] 하기에 본 발명에 따른 화합물 8a를 포함하는 조성물의 제제예를 설명하나, 본 발명은 이를 한정하고자 함이 아닌 단지 구체적으로 설명하고자 함이다.

[0250] <제제예 1> 산제의 제조

[0251] 화합물 8a 20 mg, 유당 100 mg 및 탈크 10 mg을 혼합하고 기밀포에 충진하여 산제를 제조하였다.

[0252] <제제예 2> 정제의 제조

[0253] 화합물 8a 20 mg, 옥수수전분 100 mg, 유당 100 mg 및 스테아린산 마그네슘 2 mg을 혼합한 후 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0254] <제제예 3> 캅셀제의 제조

[0255] 화합물 8a 10 mg, 옥수수전분 100 mg, 유당 100 mg 및 스테아린산 마그네슘 2mg을 혼합한 후 통상의 캡슐제 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합하고 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0256] <제제예 4> 주사제의 제조

[0257] 화합물 8a 10 mg, 주사용 멸균 증류수 적량 및 pH 조절제 적량을 혼합한 후 통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2㎖) 상기의 성분 함량으로 제조하였다.

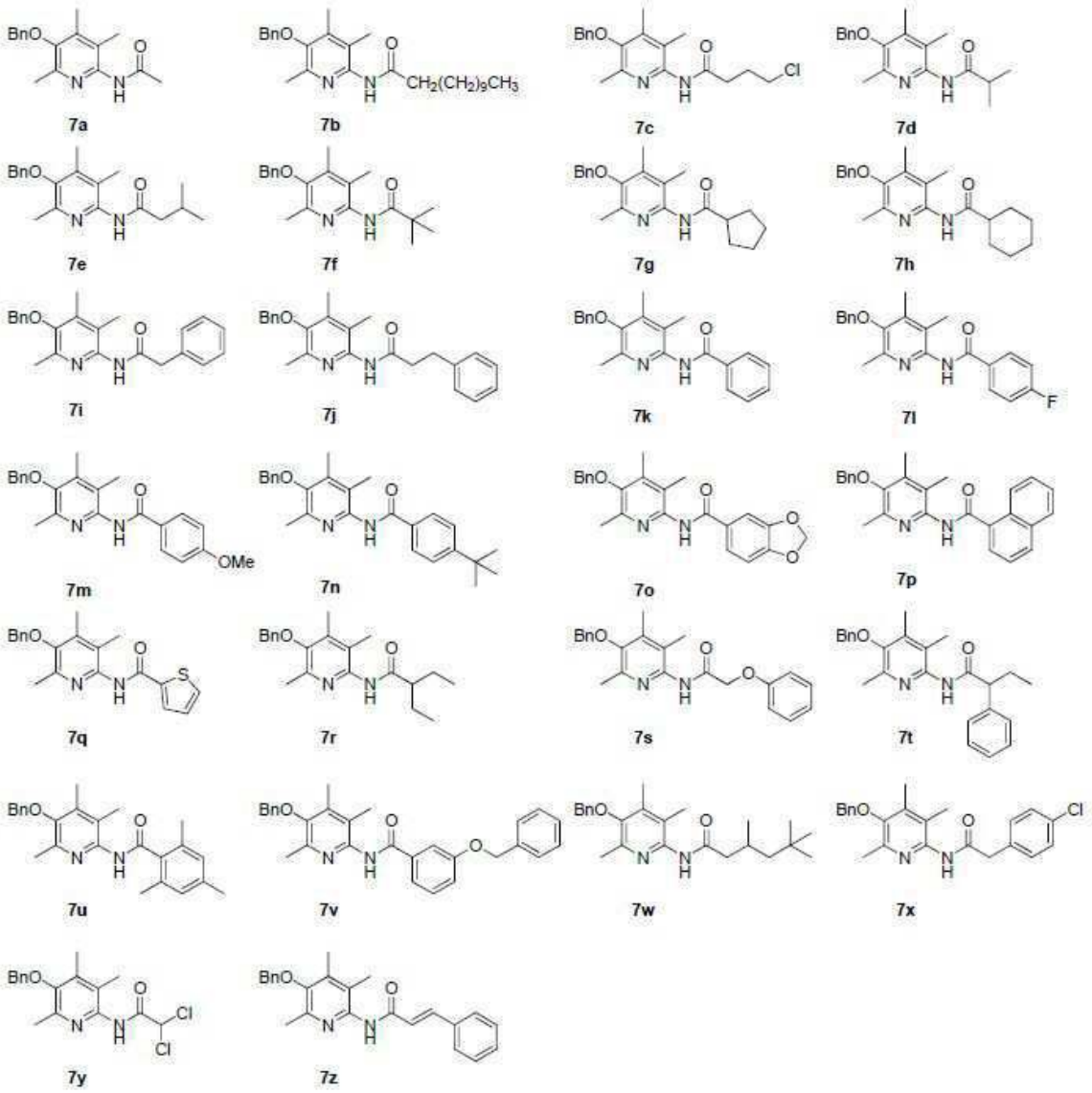
[0258] <제제예 5> 연고제의 제조

[0259] 화합물 8a 10mg, PEG-4000 250mg, PEG-400 650mg, 백색바셀린 10mg, 파라옥시안식향산메칠 1.44mg, 파라옥시안식향산프로필 0.18mg 및 잔량의 정제수를 혼합한 후 통상의 연고제의 제조방법에 따라서 연고제를 제조하였다.

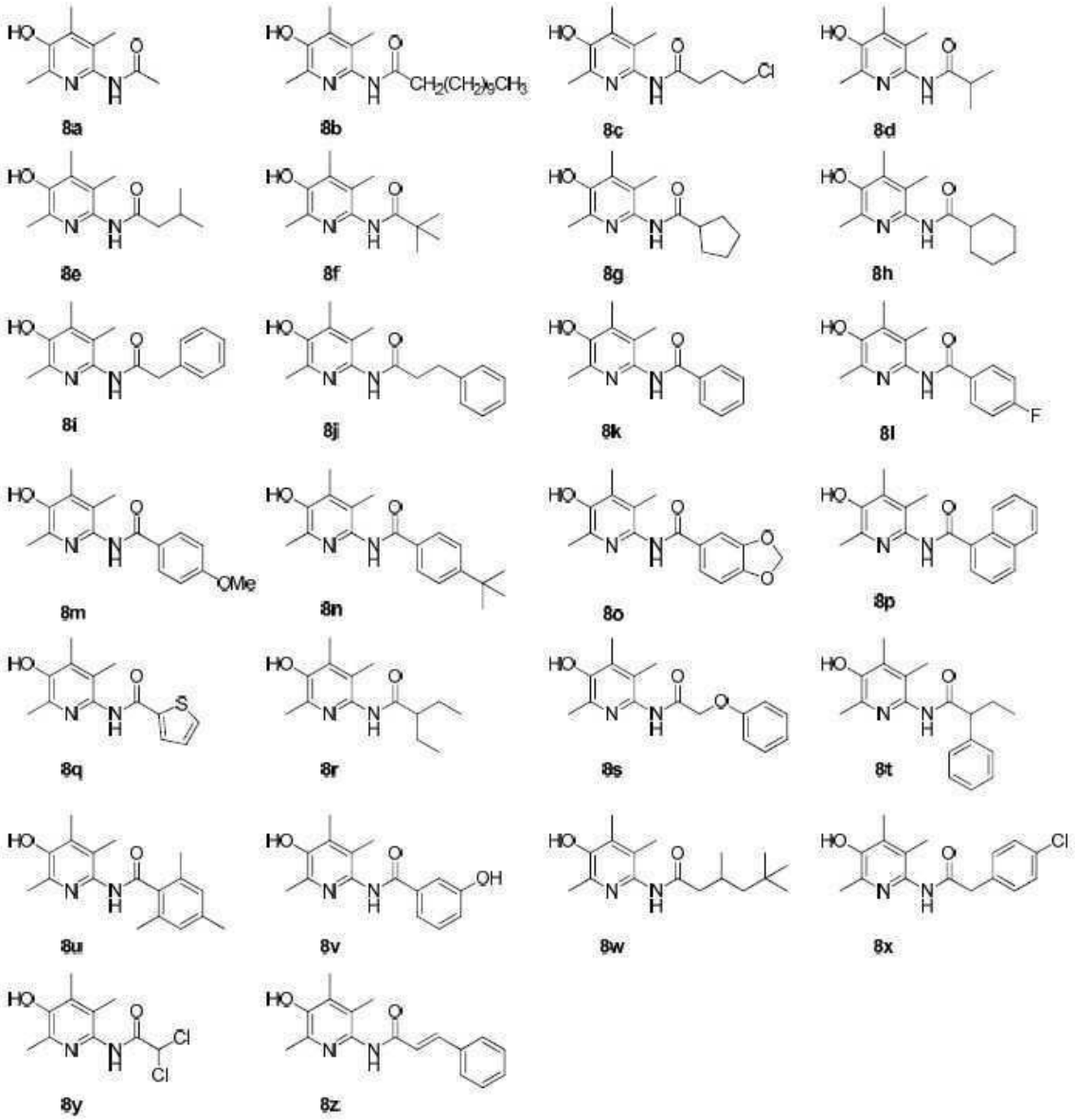
[0260] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시예일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

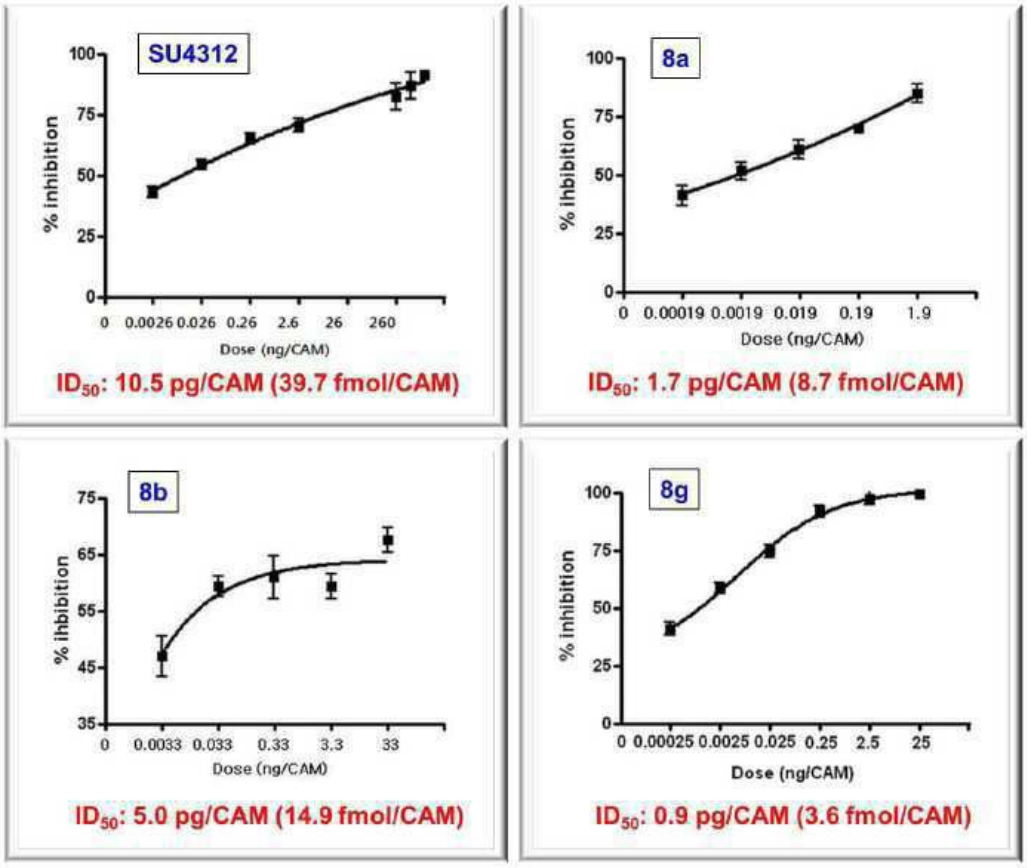
도면1


BnO
7a
7b
CH2(CH2)9CH3
7c
Cl
7d
7e
7f
7g
7h
7i
7j
7k
7l
F
7m
OMe
7n
7o
7p
7q
S
7r
7s
7t
7u
7v
O
7w
7x
Cl
7y
Cl
7z

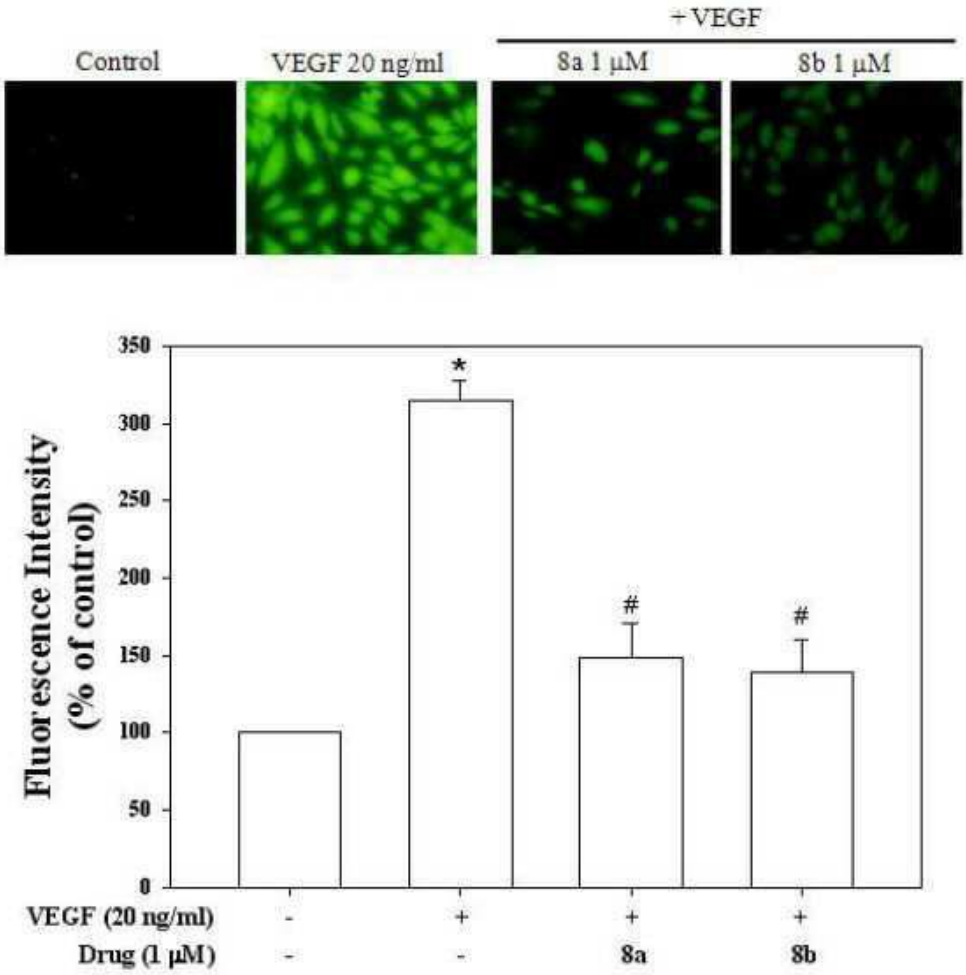
도면2


8a
8b
8c
8d
8e
8f
8g
8h
8i
8j
8k
8l
8m
8n
8o
8p
8q
8r
8s
8t
8u
8v
8w
8x
8y
8z

도면3

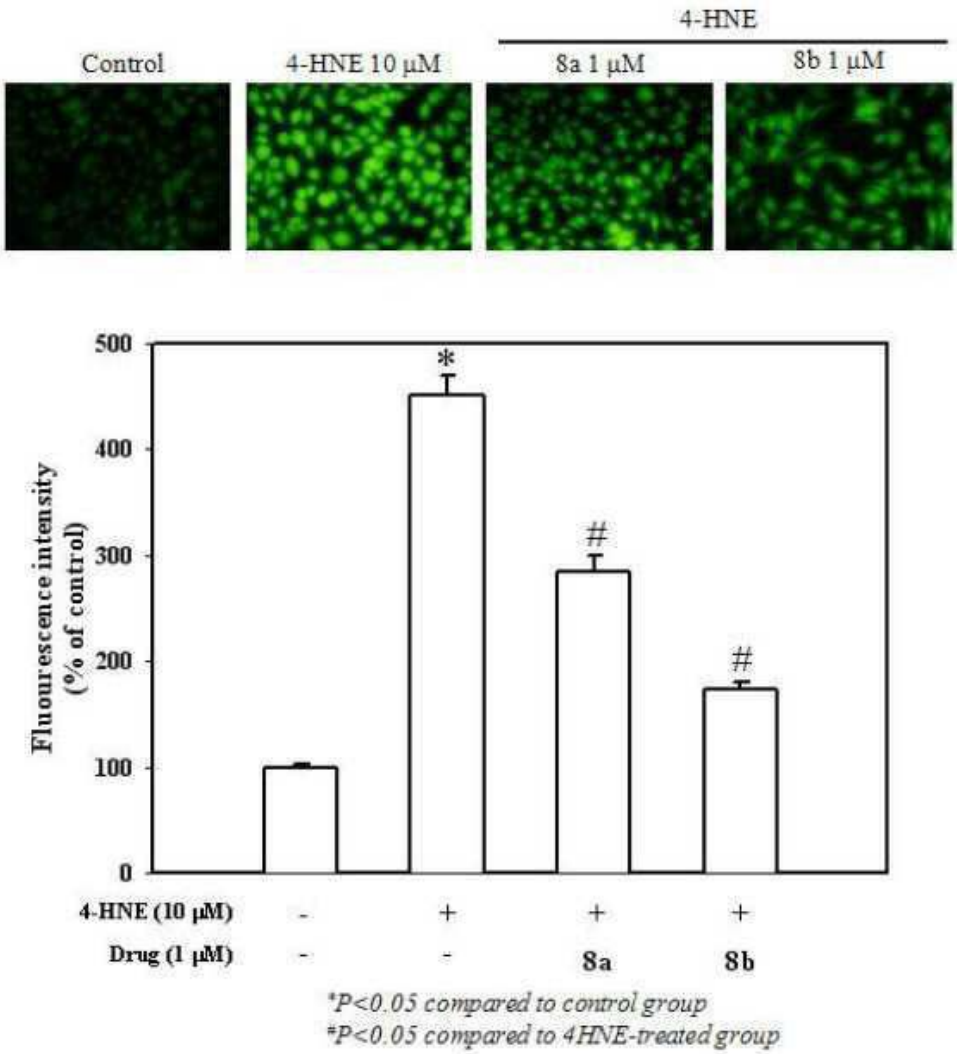

SU4312
% inhibition
100
75
50
25
0
0 0.0026 0.026 0.26 2.6 26 260
Dose (ng/CAM)
ID50: 10.5 pg/CAM (39.7 fmol/CAM)
8a
% inhibition
100
75
50
25
0
0 0.00019 0.0019 0.019 0.19 1.9
Dose (ng/CAM)
ID50: 1.7 pg/CAM (8.7 fmol/CAM)
8b
% inhibition
75
65
55
45
35
0 0.0033 0.033 0.33 3.3 33
Dose (ng/CAM)
ID50: 5.0 pg/CAM (14.9 fmol/CAM)
8g
% inhibition
100
75
50
25
0
0 0.00025 0.0025 0.025 0.25 2.5 25
Dose (ng/CAM)
ID50: 0.9 pg/CAM (3.6 fmol/CAM)

도면4

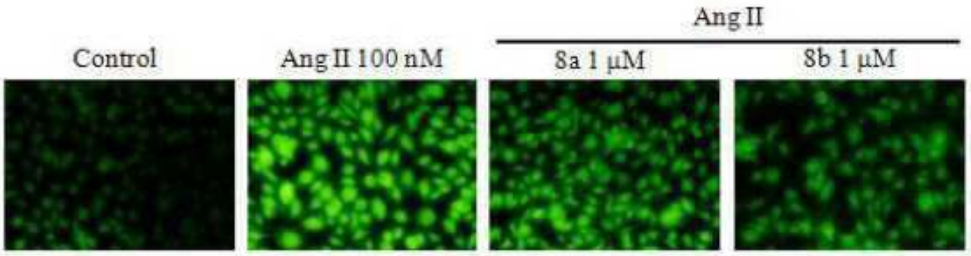


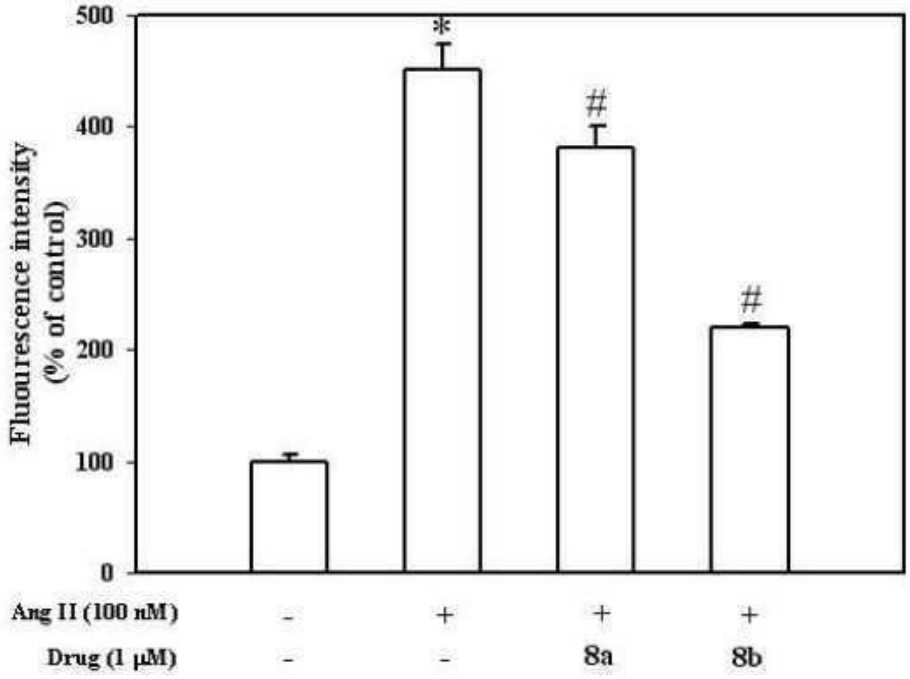
*P<0.05 compared to control group
#P<0.05 compared to VEGF-treated group

도면5


4-HNE
Control
4-HNE 10 μM
8a 1 μM
8b 1 μM
Fluorescence intensity (% of control)
500
400
300
200
100
0
*
#
#
4-HNE (10 μM) - + + +
Drug (1 μM) - - 8a 8b
*P<0.05 compared to control group
#P<0.05 compared to 4HNE-treated group

도면6





*P<0.05 compared to control group
#P<0.05 compared to Ang II-treated group