

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <i>C07D 207/12 (2006.01)</i>	(45) 공고일자 2006년06월23일
	(11) 등록번호 10-0592604
	(24) 등록일자 2006년06월15일

(21) 출원번호 (22) 출원일자 (62) 원출원 번역문 제출일자 (86) 국제출원번호 국제출원일자	10-2001-7007049(분할) 2001년06월05일 특허10-1997-0703846 원출원일자 : 1997년06월09일 2001년06월05일 PCT/US1996/009701 1996년06월05일	(65) 공개번호 (43) 공개일자 심사청구일자 (87) 국제공개번호 국제공개일자	10-2003-0096436 2003년12월31일 2001년06월05일 WO 1996/40633 1996년12월19일
---	---	---	---

(81) 지정국
국내특허 : 알바니아, 오스트레일리아, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 체코, 형
가리, 일본, 북한, 대한민국, 스리랑카, 마다가스카르, 몽고, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 루마
니아, 슬로바키아, 우크라이나, 베트남, 에스토니아, 그루지야, 아이슬란드, 리베이라, 리투아
니아,

AP ARIPO특허 : 말라위, 수단, 케냐,

EA 유라시아특허 : 벨라루스, 카자흐스탄, 러시아, 아르메니아, 키르기즈스탄,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 영국, 투르크, 포르투칼, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니,
말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장	08479436	1995년06월07일	미국(US)
	08650461	1996년05월21일	미국(US)

(73) 특허권자
엠쥐아이 쥐피, 인코포레이티드
미국 메릴랜드 21224 밸티모어 트리뷰터리 스트리트 6611

(72) 발명자
해밀톤, 그雷고리, 에스.
미국미네소타21228카톤스빌프레드릭로드6501

스테이너, 조셉, 피.
미국미네소타21074햄프스테드슈거 메이플스트리트988

(74) 대리인
이후동
이은경

심사관 : 오현식

(54) 로타마제 효소 활성의 소분자 억제제

요약

본 발명은 FKBP-형 이뮤노필린에 친화성을 갖는 신경영양성 N-글리옥실-프롤릴 에스테르 화합물, 그의 제조 방법 및 이뮤노필린 단백질과 관련된 효소 활성의 억제제 및 특히 펩티딜-프롤릴 이소머라제 또는 로타마제 효소 활성의 억제제로서의 용도에 관한 것이다.

대표도

도 1

명세서

도면의 간단한 설명

제1도는 후술하는 실시예 17의 다양한 농도로 처리한 병아리 배측 뿌리 신경질의 현미경 사진이다.

제2도는 다양한 농도의 실시예 17로 처리한 병아리 배측 뿌리 신경질의 신경돌기 증식의 정량을 나타내는 그래프이다.

제3도는 래트 좌골신경단면의 현미경 사진이다.

제4도는 선조체막 단백질의 μg 당 $[^3\text{H}]\text{-CFT}$ 결합의 그래프이다.

제5도는 $200\mu\text{g}$ 의 막단백질에 대해 도시된 $[^3\text{H}]\text{-CFT}$ 의 막대그래프이다.

제6도는 관상 및 시상 두뇌단면의 630배 확대 현미경사진이다.

제7도는 관상 및 시상두뇌단면의 50배 확대 현미경 사진이다.

제8도는 관상 및 시상두뇌단면의 400배 확대 현미경사진이다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 출원은 1995년 6월 7일 출원된 미국 특허출원 제08/479,436호의 일부 계속(CIP) 출원이다.

본 발명은 FKBP-형 이뮤노필린에 친화성을 갖는 신경영양성 화합물, 그의 제조 방법 및 이뮤노필린 단백질과 관련된 효소 활성의 억제제 및 특히 펩티딜-프롤릴 이소머라제 또는 로타마제 효소 활성의 억제제로서의 용도에 관한 것이다. 여기에서 FKBP란 FK506 결합 단백질을 의미하며, FK506은 면역억제 약물로서 당해 분야에서 널리 알려져 있는 화합물이다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

용어 "이뮤노필린"(immunophilin)은 주요 면역 억제 약제, 시클로스포린 A (CsA), FK506 및 라파마이신(rapamycin)의 수용체로 작용하는 다수개의 단백질을 말한다. 공지된 부류의 이뮤노필린은 시클로필린, 및 FK506 결합 단백질 예를 들어 FKBP이다. 시클로스포린 A는 시클로필린에 결합하지만, FK506 및 라파마이신은 FKBP에 결합한다. 이들 이뮤노필린 약제 결합물은 특히 면역계 및 신경계에서 다양한 세포내 신호 전달 시스템과 접촉한다.

이뮤노필린은 펩티딜-프롤릴 이소머라제(PPIase) 또는 로타마제 효소 활성을 갖는 것으로 알려져 있다. 로타마제 활성은 이뮤노필린 단백질의 시스형 및 트랜스형 이성체의 상호 전환의 촉매화 역할을 하는 것으로 나타났다.

이뮤노필린은 면역 조직에서 처음으로 발견되어 연구되었다. 당업계의 기술자는 처음에는 이뮤노필린 로타마제 활성의 억제가 T-세포 증식의 억제를 유발하여 시클로스포린 A, FK506 및 라파마이신과 같은 면역억제 약물에 의해 나타나는 면역 억제 작용의 원인이 되는 것으로 추측하였다. 추가의 연구 결과 로타마제 활성의 억제가 본질적으로 또는 스스로는 면역 억제 활성에 충분하지 못한 것으로 나타났다(참조: Schreiber 등, Science, 1990 Vol. 250, pp 556-559). 이뮤노필린-약제 결합물은 그의 작용 형태로 3분자 단백질 목적물과 상호 작용하는 것으로 나타났다. (참조: Schreiber 등, Cell, 1991, Vol. 66, pp 807-815) FKBP-FK506 및 FKBP-CsA의 경우에, 약제-이뮤노필린 결합물은 효소 칼시뉴린(calcineurin)에 결합하며, 억제성 T-세포 수용체 신호는 T-세포 증식을 하게 한다. 여기서의 FKBP-FK506 이란 FK506과 FKBP의 복합 화합물을 의미한다. 유사하게, 라파마이신과 FKBP의 결합물은 RAFT₁/FRAP 단백질과 상호 작용하여 IL-2 수용체로부터의 신호 전달을 억제한다. 여기서, FRAP는 FKBP-12-라파마이신 관련 단백질이며 RAFT₁은 FRAP의 또 다른 명칭이다. 또한 FKBP-12는 12kDa (킬로달톤)의 FK506-결합 단백질을 말한다.

이뮤노필린은 중추 신경계에서 고농도로 존재하는 것으로 밝혀졌다. 이뮤노필린은 면역계에서 보다 중추 신경계에서 10~50배 이상 더 풍부하다. 신경조직내에서 이뮤노필린은 신경화 프로세스 연장, 산화 질소 합성 및 신경 전달 물질 방출에 영향을 미치는 것으로 보인다.

피코몰농도의 면역억제제 예를 들어 FK506 및 라파마이신은 PC12 세포 및 감각 신경, 즉 배측 뿐만 아니라 신경절세포(DRGs)에서 신경돌기 성장을 자극하는 것으로 밝혀졌다(참조: Lyons 등, Proc. of Natl. Acad. Sci., 1994 Vol. 91, pp. 3191-3195). 전체 동물 실험에서 FK506은 안면 신경 손상후 신경 재생을 자극하여 좌골신경 손상 동물에서 기능 회복을 하게 하는 것으로 밝혀졌다.

놀랍게도, FKBP에 높은 친화성을 가진 약제가 신경영양성 효과의 원인이 되는 강력한 로타마제 억제제인 것으로 밝혀졌다 (참조: Lyons 등). 이러한 발견은 다양한 말초 신경병증을 치료하고 중추 신경계(CNS)에서 신경화 재성장을 촉진하는 면역 억제로서의 용도를 제안하고 있다. 이들 연구는 알쓰하이머병, 파킨슨병 및 근위축성 측색경화증(ALS) 등의 신경 변성 질환이 질병의 영향을 받은 특정 신경 집단에 특이한 신경영양성 물질의 손실 또는 감소된 가용성 때문에 발생할 수 있음을 입증하였다.

중추 신경계에서 특이 신경 집단에 영향을 주는 여러 가지 신경영양성 인자가 확인되었다. 예를 들면, 알쓰하이머병은 신경 성장 인자(NGF)의 감소 또는 손실로부터 생기는 것으로 추정된다. 따라서 변성 신경 집단의 생존을 증가시키기 위해 외인성 신경 성장 인자 또는 다른 신경영양성 단백질 예를 들어 뇌유래 신경인자(BDNF), 글리아 유래 신경인자, 섬모체 신경영양 인자 및 뉴로트로핀-3으로 알쓰하이머 환자를 치료하는 것이 제안되었다.

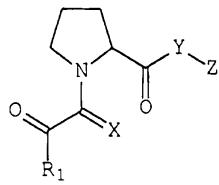
다양한 신경계 질환 상태에서 이들 단백질의 임상적인 적용은 신경계 표적물에 대한 큰 단백질의 공급 및 생체이용율에서 어려움 때문에 곤란하다. 반면, 신경영양활성을 가진 면역 억제 약제는 비교적 작으면서 우수한 생체이용율과 특이성을 나타낸다. 그러나 만성적으로 투여하면 면역 억제제는 여러 가지 잠재적으로 심한 부작용을 나타낸다. 예를 들어 사구체 여과 장애 및 비가역적 간질 섬유화 등의 신독성(참조: Kopp 등, 1991, J. Am. Soc. Nephrol. 1:162); 불수의 진전등의 신경 결합 또는 비-국부적 두통 등의 비특이적 대뇌 협심증(참조: De Groen 등, 1987, N. Engl. J. Med, 317 : 861) 및 혈관성 고혈압과 이로부터 생기는 합병증(참조: Kahan 등, 1989 N. Engl. J. Med. 321:1725).

면역 억제제 화합물의 사용에 따른 부작용을 방지하게 위하여 본 발명은 다양한 신경 병리학적 상황에서 신경 성장 및 재생을 촉진하기 위한, 및 파킨슨병, 알쓰하이머병 및 근위축성 측색경화증을 포함한 신경변성에 관한 신경 질환을 치료하기 위한 소분자 FKBP로타마제 억제제 함유 비면역억제 화합물을 제공하며, 여기서 당뇨병, 뇌졸중과 연관된 중추 신경계(척수 및 두뇌) 뇌 손상을 일으키는 물리적 손상 등의 육체적 상처 또는 질병 상태에 의한 말초 신경 손상을 포함한 신경 치유를 촉진할 수 있다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 FKBP형 이뮤노필린에 대해 친화성을 갖는 신규 클래스의 신경영양성 화합물에 관한 것이다. 신경영양성 화합물은 일단 단백질에 결합되면 이뮤노필린 단백질과 관련된 효소 활성 및 특히 로타마제 효소 활성에 대한 강력한 억제제가

되며 따라서 신경 재생 및 성장을 자극한다. 본 발명의 화합물의 주요한 특징은 신경영양 활성을 외에 어떤 현저한 면역 억제 활성을 발휘하지 않는다는 것이다. 본 발명의 바람직한 실시 태양은 하기 화학식을 가진 신경영양성 화합물, 또는 그의 약 제학적으로 허용되는 염 또는 수화물이다:



상기 식에서,

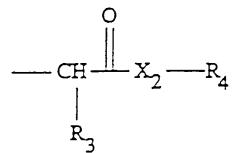
R₁은 C₃–C₈ 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C₁–C₉ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기, C₃ 또는 C₅ 시클로알킬, C₅–C₇ 시클로알케닐, 또는 Ar₁로 이루어진 그룹중에서 선택되며, 이때 상기 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 시클로알케닐기는 C₁–C₄ 알킬, C₁–C₄ 알케닐, 또는 히드록시로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며, Ar₁은 1-나프틸, 2-나프틸, 2-인돌일, 3-인돌일, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸일, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 4-피리딜 및 페닐로 이루어진 그룹중에서 선택되며, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C₁–C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C₁–C₄ 알콕시 또는 C₁–C₄ 알케닐옥시, 폐녹시, 벤질옥시 및 아미노로 이루어진 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 가지며;

X는 산소, 황, 메틸렌 (CH₂), 또는 H₂로 이루어진 그룹 중에서 선택되며;

Y는 산소이며; 또한

Z는 C₂–C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐로 이루어진 그룹 중에서 선택되며, 여기서 상기 알킬쇄는 하나 또는 그이상의 위치에서 상술한 Ar₁, C₃–C₈ 시클로알킬, C₁–C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐쇄에 연결된 시클로알킬, 및 Ar₂로 치환되며, Ar₂는 2-인돌일, 3-인돌일, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-피리딜, 및 페닐로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C₁–C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C₁–C₄ 알콕시 또는 C₁–C₄ 알케닐옥시, 폐녹시, 벤질옥시 및 아미노로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 가지며;

Z는 다음 식을 가질 수 있으며:



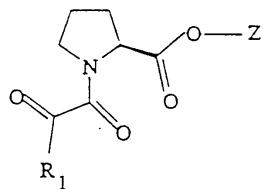
상기 식에서,

R₃는 C₃–C₈ 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C₁–C₈ 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 상술한 Ar₁ 및 비치환된 Ar₁으로 이루어진 그룹중에서 선택되며;

X₂는 O 또는 NR₅이며, 여기서 R₅는 수소, C₁–C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 알케닐로 이루어진 그룹중에서 선택되며;

R₄는 페닐, 벤질, C₁–C₅ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, 페닐로 치환된 C₁–C₅ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐로 이루어진 그룹중에서 선택된다.

본 발명의 다른 바람직한 실시 태양은 하기 화학식으로 표시되는 신경영양성 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물이다:



상기 식에서,

R_1 은 C_3-C_8 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_9 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기, C_3 또는 C_5 시클로알킬, C_5-C_7 시클로알케닐, 또는 Ar_1 이며, 이때 상기 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 시클로알케닐기는 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알케닐, 또는 히드록시로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며, Ar_1 은 1-나프틸, 2-나프틸, 2-인돌일, 3-인돌일, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸일, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-페리딜, 및 페닐로 이루어진 그룹중에서 선택되며, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C_1-C_4 알콕시 또는 C_1-C_4 알케닐옥시, 페녹시, 벤질옥시, 및 아미노로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 가지며;

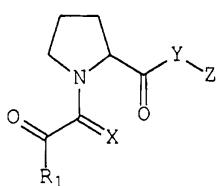
Z 는 C_2-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐이며, 여기서 상기 알킬쇄는 하나 또는 그이상의 위치에서 상술한 Ar_1 , C_3-C_8 시클로알킬, C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐쇄에 연결된 시클로알킬, 또는 Ar_2 로 치환되며, Ar_2 는 2-인돌일, 3-인돌일, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-페리딜, 및 페닐로 이루어진 그룹 중에서 선택되고, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C_1-C_4 알콕시 또는 C_1-C_4 알케닐옥시, 페녹시, 벤질옥시, 및 아미노로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다.

본 발명의 다른 바람직한 실시태양은 이뮤노필린의 로타마제활성을 억제하는 FKBP-형 이뮤노필린에 대해 친화성을 갖는 신경영양성 화합물이다.

본 발명의 다른 바람직한 실시태양은 이뮤노필린의 로타마제활성을 억제하는 FKBP-형 이뮤노필린에 대해 친화성을 갖는 치료학적 유효량의 화합물을 투여함을 포함하는 동물의 신경질환을 치료하는 방법이다.

본 발명의 다른 바람직한 실시태양은 이뮤노필린의 로타마제활성을 억제하는 FKBP-형 이뮤노필린에 대해 친화성을 갖는 유효량의 신경영양성 화합물을 포유동물에 투여함을 포함하는 포유동물의 신경 재생 및 성장을 촉진하는 방법이다.

다른 바람직한 실시태양은 하기 화학식으로 표시되는 신경영양성 N-글리옥실 프롤릴 에스테르 화합물이다:



상기 식에서,

R_1 은 C_3 내지 C_6 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_5 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기, 또는 Ar_1 이고, 여기서 Ar_1 은 2-퓨릴, 2-티에닐, 또는 페닐로 이루어진 그룹중에서 선택되며;

X는 산소 및 황으로 이루어진 그룹중에서 선택되며,

Y는 산소이며: 또한

Z는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐이며, 이때 상기 알킬쇄는 하나 또는 그이상의 위치에서 상술한 Ar₁, C₃ - C₆ 시클로알킬, Ar₂로 치환되며, 이때 Ar₂는 2-, 3- 또는 4-페리딜 또는 페닐로 이루어진 그룹중에서 선택되며, 이들은 수소 및 C₁ - C₄ 알콕시로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다.

상기 화학식으로 표시되는 화합물들중에서 특히 바람직한 신경영양성 N-글리옥실프롤릴에스테르화합물은 다음 화합물로 이루어진 그룹중에서 선택된다.:

3-(2,5-디메톡시페닐)-1-프로필(2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-페롤리딘 카르복실레이트,

3-(2,5-디메톡시페닐)-1-프로프-2-(E)-엔일 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-페롤리딘 카르복실레이트,

2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1-에틸-(2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-페롤리딘 카르복실레이트,

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-페롤리딘 카르복실레이트,

3-(2-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-페롤리딘 카르복실레이트,

3-(4-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-페롤리딘 카르복실레이트,

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-3급-부틸-1,2-디옥소에틸)-2-페롤리딘 카르복실레이트,

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실에틸-1,2-디옥소에틸)-2-페롤리딘 카르복실레이트,

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실에틸-1,2-디옥소에틸)-2-페롤리딘 카르복실레이트,

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(2-3급-부틸-1,2-디옥소에틸)-2-페롤리딘 카르복실레이트,

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-페롤리딘 카르복실레이트,

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실-1,2-디옥소에틸)-2-페롤리딘 카르복실레이트,

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-N-([2-티에닐]글리옥실)페롤리딘 카르복실레이트,

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소부틸)-2-페롤리딘 카르복실레이트,

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-시클로헥실글리옥실-2-페롤리딘 카르복실레이트, 및

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-티에닐)글리옥실-2-페롤리딘 카르복실레이트.

제1도는 본 발명의 실시예 17이 감각 신경 배양에서 신경돌기 성장을 강력히 촉진하고 있음을 보여준다. 배아 9-10일된 병아리 배측뿌리 신경질로부터 단리된 외체배양물은 다양한 농도의 실시예 17로 처리했다. 48시간후, 하나의 DRG외체보다 더 큰 길이를 갖는 신경돌기의 수를 정량했다. 미처리된 DRG로 표현되는 신경돌기 수를 실시예 17-처리샘플의 신경돌기수로부터 빼서 실시예 17-의존적인 특이적 신경돌기 증식을 산출했다. 실시예 17 처리 DRG의 현미경 사진뿐만 아니라 실시예 17에 의해 생긴 정량적인 용량 의존적 신경돌기 증식을 나타낸다.

제2도는 본 발명의 실시예 17이 감각 신경 배양에서 신경돌기 증식을 강력히 촉진하고 있음을 보여준다. 배아 9-10일 병아리 배측뿌리 신경질로부터 단리된 외체배양물을 다양한 농도의 실시예 17로 처리했다. 48시간후, 하나의 DRG외체보다

더 큰 길이를 갖는 신경돌기의 수를 정량했다. 미처리된 DRG로 표현된 신경돌기의 수를 실시예17-처리샘플의 신경돌기 수로부터 빼서 실시예17-의존적인 특이적 신경돌기 증식을 산출했다. 실시예17로부터 얻어낸 정량적-신경돌기 증식을 나타낸다.

제3도는 본 발명의 실시예1이 좌골신경손상 후 신경 재생을 촉진하고 있음을 보여준다. 150g 수컷 스프레이그-도우레이 래트(Sprague-Dawley rats)의 좌골신경을 고관절부의 수준에서 압좌했다. 실시예1(30mg/kg s. c.), 비활성(30mg/kg s. c.) 또는 인트라리피드 부형제를 하루에 한번씩 21일 동안투여했다. 동물을 죽이고 좌골신경을 제거하고 압좌부위에 2mm 거리의 신경세그먼트를 절단하고 호媪스 실버 스테인(Holmes silver stain)(액손가를 평가) 및 룩손 패스트 블루(Luxon fast blue)(재유수화가를 평가)로 염색했다. 현미경 사진은 그룹당 4 마리씩의 가상(sham) 처리 래트, 부형제-처리 장애 동물, 실시예 1 및 비활성 처리 동물의 630배 확대한 좌골신경 단면을 나타낸다.

제4도는 본 발명의 뉴로이뮤노필린 리간드가 마우스의 MPTP 처리후 도파민 신경의 회복을 촉진하고 있음을 나타낸다. 여기서의 MPTP는 1-메틸-4-페닐-1,2,5,6-테트라하이드로페리딘의 약어이다. CD1 마우스(25g)를 30mg/kg MPTP(i.p.)로 5일간 매일 처리했다. 또한 동물을 인트라리피드 부형제, 실시예 1 (100mg/kg s.c.) 또는 실시예17 (40, 20, 10mg/kg s.c.)로 MPTP와 동시에 매일 처리하고 5일간 더 계속했다. 18일후 마우스를 죽이고 그룹당 5마리 동물로부터 선조체를 풀링하여 세척막 제조물로 처리했다. 다양한 그룹의 이들 선조체 막 제조물에 대한 [³H]-CFT의 결합을 정량하여 생존 신경말단 상의 도파민 트랜스포터 수준을 측정했다. 10μm 라벨화 되지 않은 CFT의 존재하에서 결합은 비특이성 결합의 평균치를 제공하며, 이것을 총결합으로부터 빼서 정량적인 특이적 [³H]-CFT결합을 얻었다. 결합은 각 실험그룹으로부터 선조체막의 단백질함량에 대해 표준화시켰다. MPTP 및 약제 처리된 동물로부터 관상 및 시상 두뇌단면을 안티-티로신 히드록실라제(TH) Ig로 염색하여 TH의 선조체, 내측 전뇌속 액손 및 흑질 수준을 정량하며, 이것은 기능성 도파민작용성 신경을 나타낸다.

제 5도는 본 발명의 뉴로이뮤노필린 리간드가 제4도에 도시된 절차에 따라 마우스의 MPTP 처리후 도파민신경의 회복을 촉진하고 있음을 나타낸다.

제6도는 관상 및 시상 두뇌단면의 630배 확대 현미경사진이다. 제6도는 기능성 도파민작용성 신경을 나타내는, TH의 선조체 수준을 정량하기 위해 안티-티로신 히드록실라제(TH) Ig로 염색된 MPTP 및 약제 처리 동물의 두뇌단면을 나타낸다.

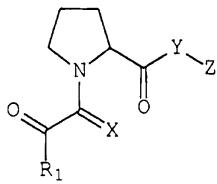
제7도는 관상 및 시상두뇌단면의 50배 확대 현미경사진이다. 제7도는 기능 도파민작용성 신경을 나타내는, TH의 흑질 수준을 정량하기 위해 안티-티로신 히드록실라제(TH) Ig로 염색된 MPTP 및 약제 처리 동물의 두뇌 단면을 나타낸다.

제8도는 관상 및 시상두뇌단면의 400배 확대 현미경사진이다. 제8도는 기능성 도파민작용성 신경을 나타내는, 내측 전뇌 속 액손 수준을 정량하기 위해 안티-티로신 히드록실라제(TH) Ig로 염색된 MPTP 및 약제 처리 동물의 두뇌단면을 나타낸다.

본 발명의 신규 신경영양성 화합물은 라파마이신, FK506 및 시클로스포린 등의 FKBP-형 이뮤노필린에 결합하는 다른 공자 화합물에 비해 비교적 작은 분자이다.

본 발명의 신경영양성 화합물은 FKBP-12 등의 FK506 결합 단백질에 친화성을 가진다. 본 발명의 신경영양성화합물이 FKBP에 결합되는 경우, 이들 화합물은 면역억제 효과를 나타내지는 않지만 결합단백질의 프롤릴-펩티딜 시스-트랜스 이소머라제 활성, 또는 로타마제 활성을 놀라울 정도로 억제하는 것으로 밝혀졌다.

더욱 특히, 본 발명은 하기 화학식으로 표시되는 신규 클래스의 신경영양성 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물에 관한 것이다:



상기 식에서,

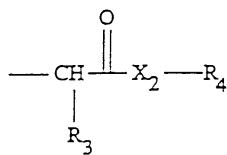
R₁은 C₃–C₈ 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C₁–C₉ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기, C₃ 또는 C₅ 시클로알킬, C₅–C₇ 시클로알케닐, 또는 Ar₁이며, 이때 상기 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 시클로알케닐기는 C₁–C₄ 알킬, C₁–C₄ 알케닐, 또는 히드록시로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며, Ar₁은 1-나프틸, 2-나프틸, 2-인돌일, 3-인돌일, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸일, 2-티에닐, 2-, 3-, 4-페리딜 및 폐닐로 이루어진 그룹중에서 선택되며, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C₁–C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C₁–C₄ 알콕시 또는 알케닐옥시, 폐녹시, 벤질옥시 및 아미노로 이루어진 그룹중에서 선택된 1내지 3개의 치환기를 가지며;

X는 산소, 황, 메틸렌 (CH₂), 또는 H₂이며;

Y는 산소이며; 또한

Z는 C₂–C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐이며, 이때 상기 알킬쇄는 하나 또는 그이상의 위치에서 상술한 Ar₁, C₃–C₈ 시클로알킬, C₁–C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐쇄에 연결된 시클로알킬 또는 Ar₂로 치환되며, Ar₂는 2-인돌일, 3-인돌일, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3- 또는 4-페리딜 또는 폐닐로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C₁–C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C₁–C₄ 알콕시 또는 C₁–C₄ 알케닐옥시, 폐녹시, 벤질옥시 및 아미노로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 가지며;

Z는 다음 식을 가질수 있으며:



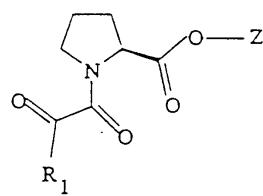
상기식중,

R₃은 C₃–C₈ 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C₁–C₈ 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 상술한 Ar₁ 및 비치환된 Ar₁으로 이루어진 그룹중에서 선택되며;

X₂는 O 또는 NR₅이며, 여기서 R₅는 수소, C₁–C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 알케닐로 이루어진 그룹중에서 선택되며;

R₄는 폐닐, 벤질, C₁–C₅ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, 폐닐로 치환된 C₁–C₅ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐로 이루어진 그룹중에서 선택된다.

본 발명의 바람직한 회합물은 하기 화학식으로 표시되는 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 또는 수화물이다:



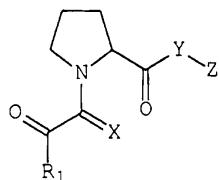
상기 식에서,

R₁은 C₃–C₈ 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C₁–C₉ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기, C₃ 또는 C₅ 시클로알킬, C₅–C₇ 시클로알케닐, 또는 Ar₁이며, 이때 상기 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 시클로알케닐기는 C₁–C₄ 알킬, C₁–C₄ 알케닐, 또는 히드록시로 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며, Ar₁은 1-나프틸, 2-나프틸, 2-인돌일, 3-인돌일, 2-

퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸일, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-파리딜 및 페닐로 이루어진 그룹중에서 선택되며, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, $C_1 - C_6$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, $C_1 - C_4$ 알콕시 또는 $C_1 - C_4$ 알케닐옥시, 페녹시, 벤질옥시 및 아미노로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 가지며;

Z는 $C_2 - C_6$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐이며, 여기서 상기 알킬쇄는 하나 또는 그이상의 위치에서 상술한 Ar_1 , $C_3 - C_8$ 시클로알킬, $C_1 - C_6$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐쇄에 연결된 시클로알킬, 또는 Ar_2 로 치환되며, Ar_2 는 2-인돌일, 3-인돌일, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3- 또는 4-파리딜 및 페닐로 이루어진 그룹중에서 선택되고, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, $C_1 - C_6$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, $C_1 - C_4$ 알콕시 또는 $C_1 - C_4$ 알케닐옥시, 페녹시, 벤질옥시 및 아미노로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 가진다.

바람직한 신경영양성 N-글리옥실 프롤릴에스테르화합물은 하기 화학식을 갖는다:



상기 식에서,

R_1 은 $C_3 - C_6$ 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 $C_1 - C_5$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기, 또는 Ar_1 이고, Ar_1 은 2-퓨릴, 2-티에닐 또는 페닐로 이루어진 그룹중에서 선택되며;

X는 산소 및 황으로 이루어진 그룹중에서 선택되며,

Y는 산소이며: 또한

Z는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐이며, 이때 상기 알킬쇄는 하나 또는 그이상의 위치에서 상술한 Ar_1 , $C_3 - C_6$ 시클로알킬, 또는 Ar_2 로 치환되며, 이때 Ar_2 는 2-, 3- 또는 4-파리딜 또는 페닐로 이루어진 그룹중에서 선택되며, 이들은 수소 및 $C_1 - C_4$ 알콕시로 이루어진 그룹중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 3개 치환기를 갖는다.

본 발명의 화합물은 입체이성체형태, 거울상이성체 또는 부분입체이성체로 존재한다. 위치1(화학식1)에서 입체화학은 R 또는 S이며, S가 바람직하다. 본 발명의 범위에는 거울상이성체, 라세미형태, 및 부분입체이성체 혼합물이 포함된다. 거울상이성체는 물론 부분입체이성체는 당업계의 기술자에게 공지된 방법으로 분리할 수 있다.

FKBP같은 이뮤노필린은 Xaa-Pro-Yaa 모티브 (여기서 Xaa 및 Yaa는 친유성 아미노산잔기이다)를 함유하는 웨타이드기질을 우선적으로 인지하는 것으로 알려져 있다 (참조: Schreiber 등, 1990 J. Org. Chem. 55, 4984-4986; Harrison 및 Stein, 1990 Biochemistry, 29, 3813-3816). 친유성 치환기를 갖도록 변형된 프롤릴 웨타이드모방 화합물은 FKBP 활성부위의 소수성 코어부에 높은 친화도로 결합하고 그의 로타마제활성을 억제해야 한다.

본 발명의 바람직한 화합물은 FKBP 활성부위의 소수성 코어부의 공지형상 및 크기에 비해 입체화학적으로 벌키(bulky)하지 않은 R_1 기를 포함한다. 따라서 매우 큰 및/또는 고도로 치환된 R_1 기는 FKBP 활성부위에 더 작은 친화도로 결합할 것이다.

본 발명의 바람직한 화합물로는 다음 화합물을 포함한다:

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-파롤리딘 카르복실레이트,

3-페닐-1-프로프-2-(E)-엔일 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1-프로프-2-(E)-엔일 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-(4,5-메틸렌디옥시페닐)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-(4,5-메틸렌디옥시페닐)-1-프로프-2-(E)-엔일 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-시클로헥실-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-시클로헥실-1-프로프-2-(E)-엔일 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

(1R)-1,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-[2-퓨릴])에틸-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-[2-티에닐])에틸-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-[2-티아졸릴])에틸-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-페닐)에틸-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-(2,5-디메톡시페닐)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-(2,5-디메톡시페닐)-1-프로프-2-(E)-엔일 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1-에틸 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-(2-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-(4-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-3급-부틸-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실에틸-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실에틸-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(2-3급-부틸-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-N-([2-티에닐]글리옥실)피롤리딘 카르복실레이트,

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소부틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-시클로헥실글리옥실-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-티에닐)글리옥실-2-피롤리딘 카르복실레이트,

특히 바람직한 신경영양성 N-글리옥실 프롤릴에스테르화합물은 다음화합물로 이루어진 그룹중에서 선택된다.:

3-(2,5-디메톡시페닐)-1-프로필(2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-(2,5-디메톡시페닐)-1-프로프-2-(E)-엔일 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1-에틸-(2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-(3-피리딜)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-(2-피리딜)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-3급-부틸-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실에틸-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-(3-피리딜)-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실에틸-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-(3-피리딜)-1-프로필 (2S)-1-(2-3급-부틸-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-(3-피리딜)-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3-(3-피리딜)-1-프로필 (2S)-N-([2-티에닐]글리옥실)피롤리딘 카르복실레이트,

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소부틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트,

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-시클로헥실글리옥실-2-피롤리딘 카르복실레이트, 및

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-티에닐)글리옥실-2-피롤리딘 카르복실레이트.

본 발명의 화합물은 무기 또는 유기산 및 염기로부터 유도된 염형태로 사용할 수 있다. 이러한 염중 산염에는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캠포레이트, 캠포설포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미셀페이트헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말테이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펩티네이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 타트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트를 포함한다. 염기염은 암모늄염, 나트륨 및 칼륨염 같은 알칼리 금속염, 칼슘 및 마그네슘염 같은 알카리토금속염, 디시클로헥실아민염 같은 유기염기와의 염, N-메틸-D-글루카민, 및 아르기닐, 라이신 등과 같은 아미노산과의 염을 포함한다. 또한 염기성 질소-함유기는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드와 같은 저급알킬 할라이드; 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀설페이트같은 디알킬설페이트, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드와 같은 장쇄할라이드, 벤질 및 펜에틸 브로마이드와 같은 아르알킬할라이드를 포함한다. 수 또는 오일-용해성 또는 분산성 생성물이 얻어진다.

본 발명의 신경영양성 화합물은 신경계질환 또는 신경변성에 관련된 여러 가지 말초신경병증 및 신경계 장애와 같이 신경 재생 및 성장을 자극하는 것이 바람직한 다른 이유로 치료받는 환자에게 주기적으로 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 다양한 포유동물 신경계질환을 치료하기 위해 인간 이외의 포유동물에게도 투여할 수 있다.

본 발명의 신규 화합물은 로타마제활성의 강력한 억제제이며 우수한 정도의 신경영양활성을 갖는다. 이 활성은 손상된 신경의 자극, 신경 재생의 촉진, 신경변성의 예방 뿐만 아니라 신경변성 및 말초신경병증과 관련된 것으로 알려진 여러 가지 신경계질환의 치료에 유용하다. 치료될 수 있는 신경계 장애에는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 삼차신경통, 설인신경통, 벨 마비 (Bell's Palsy), 근무력증, 근육영양장애, 근위축성 측색경화증, 진행성근육위축증, 진행성 연수 유전성 근육위축증, 탈출 (herniated, ruptured or prolapsed) 무척추 디스크 증후군, 경추증, 신경총질환, 흉곽출구 파열증후군, 말초신경병증, 예를 들어 납, 땅손 (dapsone), 진드기, 프로피리아 또는 길레인-바레 (Gullain-Barre) 증후군이 원인이 되는 질환, 알쓰하이머질병 및 파킨슨병 등이 포함된다.

이러한 목적으로 본 발명의 화합물은 통상의 비독성 약제학적-허용가능한 담체, 보조제 및 부형제를 함유하는 투여제형에서 경구적으로, 비경구적으로, 흡입분무에 의해, 국소적으로, 직장으로, 코로, 협측으로, 질로 또는 삽입저장소를 거쳐 투여할 수 있다. 여기서 사용되는 "비경구"라는 용어는 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 경막내, 심실내, 흉골내 및 두개내주사 또는 주입기술을 포함한다.

중추 신경계 목적물로서 치료학적으로 유효하게 하기 위해서는 이뮤노필린-약제 결합물은 말초적으로 투여시 혈-뇌 장벽을 쉬게 침투해야 한다. 혈-뇌 장벽을 쉬게 침투할 수 없는 본 발명의 화합물은 심실내경으로 효과적으로 투여될 수 있다.

약학적조성물은 멸균 주사가능한 제제형태, 예를 들어 멸균주사 수성 또는 유성 혼탁제일 수 있다. 이 혼탁제는 적절한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제를 사용하며 당업계에 공지된 방법으로 제형화할 수 있다. 멸균 주사형 제제는 또한 비독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중 멸균 주사형 용액 또는 혼탁액, 예를 들어 1,3-부탄디올중의 용액일 수 있다. 허용가능한 부형제 및 용매 중에서 사용될 수 있는 것은 물, 립거액 및 등장성 염화나트륨용액이다. 그외에, 멸균성 고정오일은 통상적으로 용매 또는 혼탁매질로 사용된다. 이러한 목적으로 합성모노 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 무독성 고정오일이 사용될 수 있다. 올레산 및 그의 글리세라이드 유도체 등의 지방산은 특히 폴리옥시에틸화 전환시에 주사제, 올리브오일 또는 캐스터오일의 제조시에 사용된다. 이들 오일용액 또는 혼탁액은 또한 장쇄알콜 희석제 또는 분산제를 포함할 수 있다.

이들화합물은, 예를 들어 캡슐 또는 정제 형태로 또는 수성혼탁액 또는 용액으로 경구 투여할 수 있다. 경구투여용 정제의 경우에 통상 사용되는 담체에는 락토스 및 옥수수전분이 포함된다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제도 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐형태로 경구투여의 경우 유용한 희석제에는 락토오스 및 견조 옥수수 전분이 포함된다. 수성혼탁액이 경구투여에 필요한 경우에는 활성성분을 유화제 및 혼탁제와 결합시킨다. 필요에 따라 특정의 감미제 및/또는 향미제 및/또는 착색제가 첨가될 수 있다.

본 발명의 화합물은 약제의 직장투여용 좌제형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 실온에서 고형이나 직장온도에서 액체인 적절한 비자극성 부형제와 약제를 혼합시켜 제조할 수 있으며, 따라서 직장내에서 녹아서 약제를 방출한다. 이러한 물질에는 코코아버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.

본 발명의 화합물은 또한, 특히 치료조건이 눈, 피부, 또는 하부장관의 신경계질환을 포함하여 국소적용으로 용이하게 접근할 수 있는 부위 또는 기관을 포함하는 경우 국소적으로 투여할 수 있다. 적절한 국소제형은 이들 부위의 각각에 대해 쉽게 제조된다.

안과용의 경우 본 발명의 화합물은 등장성 pH조절 멸균염수중에 미분화 혼탁액으로 제형화할 수 있거나 또는 바람직하게는 벤질알코늄클로라이드와 같은 보존제의 존재하 또는 부재하에 등장성 pH조절 멸균염수중에 용액으로 제형화할 수 있다. 이와는 달리 안과용의 경우 본 발명의 화합물은 광유와 같은 연고로 제형화할 수 있다.

피부에 국소적으로 적용하는 경우 본 발명의 화합물은 예를 들어 광물성 오일, 액상광유, 백색광유, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌화합물, 유화왁스 및 물중에서 선택된 하나 이상의 혼합물중에 혼탁 또는 용해된 화합물을 함유하는 적절한 연고로 제형화할 수 있다. 이와는 달리 본 발명의 화합물은 예를 들어 광물성 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데칸올, 벤질알콜 및 물 중에서 선택된 하나 또는 그이상의 혼합물중에 혼탁 또는 용해된 활성화합물을 함유하는 적절한 로션 또는 크림으로 제형화할 수 있다.

하부장관에 대한 국소적용은 직장좌제제형으로 (상기 참고) 또는 적절한 관장제형으로 수행할 수 있다.

활성성분 화합물의 투여용량 약 0.1mg 내지 약 10,000mg정도가 상술한 컨디션의 치료에 유용하며, 약 0.1mg 내지 1,000mg 정도가 바람직하다. 담체물질과 결합하여 단일 투여제형을 생성할 수 있는 활성성분의 양은 치료숙주 및 특정의 투여 방법에 따라 달라진다.

그러나 특정의 환자에 대한 특정 투여용량은 사용되는 특정화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여시간, 배설속도, 약제병용, 및 치료될 특정 질환의 중증도 및 투여 형태에 따라 달라진다.

본 발명의 화합물은 신경영양 성장인자(NGF), 교질유래 성장인자, 뇌유래 성장인자, 섬모체 신경영양인자, 및 뉴로트로핀-3과 같은 다른 신경영양인자와 함께 투여할 수 있다. 다른 신경영양약제의 투여용량은 전술한 인자들 및 약제 병용의 신경영양효과에 따라 달라진다.

K_i 시험 절차

본 발명의 화합물의 펩티딜-프롤린 이소머라제(로타마제)활성의 억제는 문헌(Harding, M. W. 등, Nature 341: 758-760 (1989); Holt 등, J. Am. Chem. Soc. 115: 9923-9938)에 기술된 공지방법에 의해 평가할 수 있다. 이를 값은 겉보기 K_i 값으로 얻으며 표 I에 나타낸다. 시험기질, N-숙시닐-Ala-Ala-Pro-Phe-*p*-니트로아닐라이드에서 알라닌-프롤린 결합의 시스-트랜스 이성화는 기질의 트랜스형으로부터 파라-니트로아닐라이드를 방출하는 키모트립신-결합 평가법에 따라 분광광도계로 추적한다. 억제제를 상이한 농도로 첨가하여 생긴 이 반응의 억제를 측정하여 데이터를 억제제 농도의 함수로서 제일차 속도상수의 변화로서 분석하여 겉보기 K_i 값을 산출한다.

플라스틱 큐벳에는 950m ℓ 의 냉장분석 완충액(25 mM HEPES, pH 7.8, 100mM NaCl), 10m ℓ 의 FKBP(10mM 트리스-Cl (pH 7.5) 중 2.5mM, 100mM NaCl, 1mM 디티오타이톨), 25m ℓ 의 키모트립신 (1mM HCl 중 50mg/m ℓ) 및 10m ℓ 의 시험화합물을 디메틸셀록사이드중에 다양한 농도로 첨가한다. 반응은 5m ℓ 의 기질(숙시닐-Ala-Phe-Pro-Phe-파라-니트로아닐라이드, 트리플루오로에탄올의 2.35mM LiCl 중 5mg/m ℓ)을 첨가하여 개시한다.

시간에 따른 390nm에서의 흡수성은 분광광도계를 사용하여 90초간 추적하며 속도상수는 흡수성대 시간 데이터파일로부터 결정한다.

이들 실험데이터는 표 I에 나타낸다.

표 I

No.	R'	R	K _i
1	1,1-디메틸프로필	3-페닐프로필	42
2	1,1-디메틸프로필	3-페닐-프로프-2-(E)-에닐	125
3	1,1-디메틸프로필	3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로필	200
4	1,1-디메틸프로필	3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-프로프-2-(E)-엔일	65
5	1,1-디메틸프로필	3-(4,5-메틸렌디옥실)페닐프로필	170
6	1,1-디메틸프로필	3-(4,5-메틸렌디옥시)페닐프로프-2-(E)-엔일	160
7	1,1-디메틸프로필	3-시클로헥실프로필	200
8	1,1-디메틸프로필	3-시클로헥실프로프-2-(E)-엔일	600
9	1,1-디메틸프로필	(1R)-1,3-디페닐-1-프로필	52
10	2-퓨릴	3-페닐프로필	4000
11	2-티에닐	3-페닐프로필	92
12	2-티아졸일	3-페닐프로필	100
13	페닐	3-페닐프로필	1970
14	1,1-디메틸프로필	3-(2,5-디메톡시)페닐프로필	250
15	1,1-디메틸프로필	3-(2,5-디메톡시)페닐프로필-2-(E)-엔일	450
16	1,1-디메틸프로필	2-(3,4,5-트리메톡시페닐)에틸	120
17	1,1-디메틸프로필	3-(3-피리딜)프로필	5

18	1, 1-디메틸프로필	3-(2-피리딜)프로필	195
19	1, 1-디메틸프로필	3-(4-피리딜)프로필	23
20	시클로헥실	3-페닐프로필	82
21	3급부틸	3-페닐프로필	95
22	시클로헥실에틸	3-페닐프로필	1025
23	시클로헥실에틸	3-(3-피리딜)프로필	1400
24	3급부틸	3-(3-피리딜)프로필	3
25	1, 1-디메틸프로필	3, 3-디페닐프로필	5
26	시클로헥실	3-(3-피리딜)프로필	9
27	2-티에닐	3-(3-피리딜)프로필	1000
28	3급부틸	3, 3-디페닐프로필	5
29	시클로헥실	3, 3-디페닐프로필	20
30	2-티에닐	3, 3-디페닐프로필	150

작제

작제

포유동물세포에서 FKBP-12는 이노시톨 트리포스페이트 수용체(IP_3R) 및 리아노딘 수용체(RyR)와 결합한다. 본 발명의 신경영양성 화합물은 칼슘채널이 "누수(leaky)"의 원인이 되는 이들 결합체로부터 FKBP-12를 해리시키는 것으로 믿어진다(Cameron등, 1995). 칼슘플럭스는 신경돌기 연장에 관여되어 IP_3R 수용체 및 리아노딘수용체가 약제의 신경영양효과에 관여될 수 있다. 약제는 IP_3R 수용체로서 FKBP-12와 동일부위에 결합되기 때문에 약제가 채널을 FKBP-12로부터 범위시키는 것으로 추측할 수 있다.

병아리 배측 뿌리 신경절 배양 및 신경돌기 증식

작제

배측뿌리신경절은 임신 10일된 병아리 배아로부터 절개한다. 전체 신경절외체는 5% CO_2 함유환경에서 37°C에서 10 μ M 시토신 β -D 아라비노푸라노사이드(Ara C)를 함유하며, 2mM글루타민 및 10% 소 태아 혈청으로 보충된 리보비쓰(Liebovitz) L15와 고글루코스배지로 박층마트리겔-피복 12웰 플레이트상에 배양했다. 24시간후 DRGs는 다양한 농도의 신경성장인자, 이뮤노필린리간드 또는 NFG와 약제의 결합물로 처리했다. 약제를 처리한지 48시간후 신경절을 자이스악시오버트(Zeiss Axiovert) 반전 현미경으로 위상차 또는 호프만 조절 콘트라스트 하에 가시화했다. 외체의 현미경사진을 만들고, 신경돌기 증식을 정량했다. DRG직경보다 더 긴 신경돌기는 양성으로 간주하고, 신경돌기의 총수는 각실험조건에 따라 정량했다. 3내지 4개의 DRGs는 웰마다 배양하고 각 처리는 2 개씩 수행했다.

작제

이들 실험데이타는 표Ⅱ에 나타낸다. 실시예17의 대표적인 현미경사진은 제 1도에 표시되어 있으며, 이 실시예의 투여감응곡선은 제 2도에 도시되어 있다.

표 Ⅱ

병아리 DRG의 신경돌기 증식

실시예번호	ED_{50} , 신경돌기 증식, nM
1	53
2	105
3	149
4	190
5	10
6	75
10	0.46

11	0.015
14	2
15	0.8
16	0.015
17	0.05
18	30
19	6
20	0.13
21	0.025
22	0.66
23	1100
24	0.014
25	0.50
26	2
27	500
28	0.50
29	10
30	100

삭제

좌골 신경 액소토미 (Axotomy)

6주된 수컷스프레그-듀레이트를 마취하고 좌골신경을 편셋으로 고관절부위에서 노출 분쇄했다. 시험화합물 또는 부형제를 손상직전 및 18일동안 매일 피하투여했다. 좌골신경 절편을 흠크실버스테인으로 염색하여 액손가를 정량하고 루솔페스트블루우로 염색하여 재유수화 정도를 정량했다. 손상 18일후 부형제로 처리된 동물에서 현저한 액손가의 감소(손상되지 않은 대조군에 비해 50%감소) 및 현저한 재유수화 정도의 감소 (손상되지 않은 대조군에 비해 90%감소)가 있었다.

손상직전, 및 손상후 18일 동안 매일 실시예 1(30mg/kg. s.c.)의 투여는 부형제 처리된 동물에 비하여 액손가(손상되지 않은 대조군에 비해 5%감소) 및 재유수화 정도(손상되지 않은 대조군에 비해 50%감소) 모두에서 현저한 재생을 나타냈다. 실시예1의 현저한 효능은 병아리 DRGs에서 로타마제활성을 억제하고 신경돌기 증식을 자극하는 강력한 활성과 일치한다. 이들 결과는 제 3도에 도시되어 있다. "Sham"은 부형제를 수여받았으나 파괴되지 않는 대조동물을 나타낸다. "Vehicle"은 손상되고 부형제(약제가 아님)만 수여받은 동물을 나타낸다. 실시예1은 sham처리 동물과 현저한 유사성을 나타내며, 이는 생체내에서 이들 화합물의 강력한 신경재생효과를 입증한다. FKBP 12 억제제로 비활성인 화합물은 비활성이다. FKBP 12 란 12kDa (킬로달톤)의 FK506-결합 단백질을 말한다. 이 화합물로 처리된 동물은 부형제 처리 손상된 동물과 유사하여, FKBP 12 억제의 직접 원인이 되는 실시예 1로 관찰한 신경재생성 결과와 일치되었다.

이들 데이터의 정량은 표III에 나타낸다.

표 III

처리		액손가(%대조)	재유수화 정도
삼(Sham)		100	100
손상	+부형제(s.c.)	50	10
손상	+실시예1 (30mg/kg s.c.)	100	50
손상	+비활성(30 mg/kg s.c.)	25	25

마우스의 파킨슨병의 MPTP모델

마우스의 도파민작용성 신경의 MPTP손상을 파킨슨병의 동물 모델로 사용하였다. 4주된 수컷 CD1 백색 마우스에 30mg/kg의 MPTP를 5일간 복강내 투여하였다. 실시예17 (10-40mg/kg) 또는 부형제를 5일간 MPTP와 함께 투여(s.c.)하고 MPTP처리의 중단후 5일 더 투여하였다. MPTP 처리 18일에 동물을 죽이고 선조체를 절단하고 균질화시켰다. 선조체막에 도파민 트랜스포터용 방사리간드인 [³H]CFT를 결합시켜 손상 및 약제처리후 도파민 트랜스포터 (DAT)의 수준을 정량했다. 안티-티로신히드록실라제 Ig를 사용하여 시상 및 관상 두뇌 부위에서 면역염색을 수행하여 도파민작용성 신경의 생존 및 회복을 정량했다. MPTP 및 부형제를 처리한 동물은 손상되지 않는 동물에 비해서 기능성 도파민작용성 말단의 상당한 손실이 관찰되었다. 실시예17을 수여받은 손상된 동물은 TH-염색된 도파민작용성 신경의 거의 정량적인 회복을 보여 주었다.

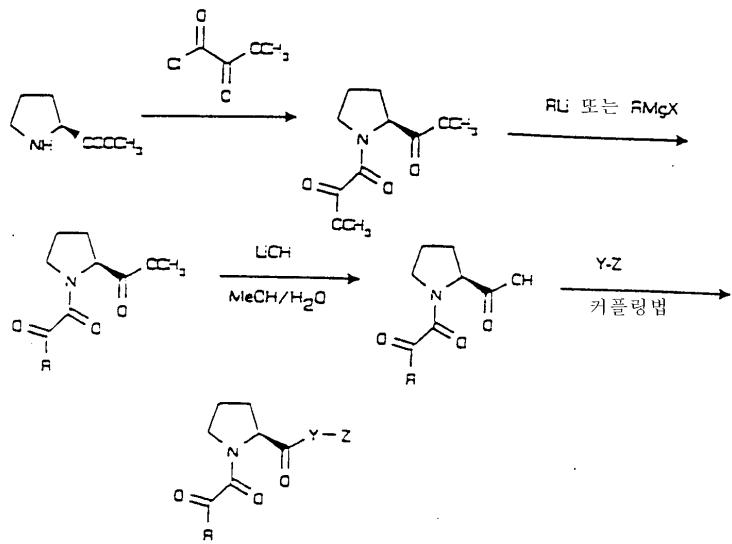
제 4도 및 제5도는 DAT 수준의 정량을 도시하며, 제 6-8도는 이 모델에서 실시예17의 재생효과를 보여주는 현미경사진이다. 제 4도는 길포드(Guilford)화합물이 아닌 MPTP를 수여받은 동물에 대해서 [³H]-CFT결합법으로 평가한, 기능성 도파민작용성 말단에서의 현저한 회복성을 나타낸다. 제 5도는 이 데이터를 막대그래프로 도시한다. MPTP 이외에 40mg/kg의 실시예17을 수여받은 동물은 [³H]-CFT결합의 90%이상 회복성을 명확히 보여준다. 제 6도 내지 8도에 도시된 바와 같이, 선조체, 흑질 및 내측 전뇌속에서 티로신 히드록실라제 (생존 도파민작용성 신경의 마커)의 면역염색은 약제(MPTP/부형제)가 아닌 손상제를 수여받은 동물에 비해서 실시예17을 수여받은 동물에서 기능성신경의 분명하고 두드러진 회복성을 보여준다.

다음 실시예는 본 발명의 바람직한 실시 태양을 예시하지만 본 발명이 이들로 제한되는 것으로 해석해서는 안된다. 본 발명의 모든 바람직한 실시 태양이 본 발명을 제한하는 것으로 해석해서는 안된다. 모든 중합체 분자량은 평균 분자량을 의미한다. 모든 백분율은 별도의 표시가 없는 한 제조된 제형 또는 최종공급시스템의 중량%를 기준으로 하며 모든 총계는 100중량%에 해당한다.

실시 예

본 발명의 화합물은 확립된 화학적 형질변환을 이용하는 다양한 합성서열에 의해 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물에 대한 일반경로는 하기 반응식 I에 설명되어 있다. N-글리옥실프롤린유도체는 반응도식 I에 나타낸 바와 같이 L-프롤린 메틸에스테르를 메틸옥살릴클로라이드와 반응시켜 제조할 수 있다. 수득된 옥사메이트는 다양한 탄소 친핵제과 반응하여 중간체 화합물을 얻을 수 있다. 그 후 이들 중간체 화합물을 다양한 알콜, 아미드, 또는 보호아미노산 잔기와 반응하여 본 발명의 프로필에스테르 및 아미드를 얻을 수 있다.

반응도식 I



실시 예1

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘카르복실레이트(실시 예1)의 합성.

메틸 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-메톡시에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트의 합성. 무수염화메틸렌 중의 L-프롤린 메틸에스테르히드로클로라이드 용액(3.08g: 18.60mmol)을 0°C로 냉각하고 트리에틸아민(3.92g, 38.74mmol, 2.1 당량)으로 처리했다. 질소기류하에 형성된 슬러리를 15분간 교반한 후에, 염화메틸렌(45mL)중의 메틸옥살릴클로라이드용액(3.20g, 26.12mmol)을 적가했다. 수득된 혼합물을 0°C에서 1.5시간 교반했다. 여과하여 고형물을 제거한 후 유기상을 물로 세척하고 MgSO₄로 건조시키고 농축했다. 미정제 잔류물을 실리카겔 칼럼(헥산중 50%에틸아세테이트로 용출)상에서 정제하여 적색오일로서 3.52g(88%)의 생성물을 얻었다. 시스-트랜스 아미드 로타미의 혼합물; 트랜스 로타미의 데이터는 다음과 같다.

¹H NMR (CDCl₃) : d 1.93 (dm, 2H) ; 2.17 (m, 2H) ; 3.62 (m, 2H) ; 3.71 (s, 3H); 3.79, 3.84 (s, 총 3H) ; 4.86 (dd, 1H, J = 8.4, 3.3).

메틸(2S)-1-(1,2-디옥소-3,3-디메틸펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트의 합성.

테트라하이드로푸란(THF) 30mL중에 메틸(2S)-1-(1,2-디옥소-2-메톡시에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트용액 (2.35g, 10.90mmol)을 -78°C까지 냉각하고 THF중 1,1-디메틸프로필마그네슘 클로라이드의 1.0M용액 14.2mL로 처리했다. 수득된 균질혼합물을 -78°C에서 3시간동안 교반한후, 혼합물을 포화염화암모늄(100ml)중에 끓고 에틸아세테이트로 추출했다. 유기층을 물로 세척하고, 건조하고 농축하고, 용매의 제거시 얻어진 미정제 물질은 실리카겔칼럼(헥산중 25%에틸아세테이트로 용출)정제하여 무색오일로서 옥사메이트 2.10g(75%)를 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃) : d 0.88 (t, 3H) ; 1.22, 1.26(s, 3H 각각) ; 1.75 (dm, 2H) ; 1.87-2.10 (m, 3H) ; 2.23 (m, 1H) ; 3.54 (m, 2H) ; 3.76(s, 3H); 4.52(dm, 1H, J = 8.4, 3.4).

(2S)-1-(1,2-디옥소-3,3-디메틸펜틸)-2-피롤리딘카르복실산의 합성.

메틸 (2S)-1-(1,2-디옥소-3,3-디메틸펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트 (2.10g, 8.23 mmol), 1N LiOH(15ml) 및 메탄올 (50ml)의 혼합물을 0°C에서 30분간 및 실온에서 하룻밤 교반했다. 혼합물을 1N HCl로 pH1까지 산성화 하고, 물로 회석하고, 염화메틸렌 100ml로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고 농축하여 추가 정제가 필요없는 백색고형물 1.73g (87%)를 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃) : d 0.87 (t, 3H) ; 1.22, 1.25 (s, 3H 각각) ; 1.77 (dm, 2H) ; 2.02 (m, 2H); 2.17 (m, 1H) ; 2.25 (m, 1H) ; 3.53 (dd, 2H, J = 10.4, 7.3) ; 4.55 (dd, 1H, J = 8.6, 4.1).

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘카르복실레이트(실시 예1)의 합성.

염화메틸렌(20ml)중에 (2S)-1-(1,2-디옥소-3,3-디메틸펜틸)-2-피롤리딘카르복실산(600mg, 2.49mmol), 3-페닐-1-프로판올(508mg, 3.73mmol), 디시클로헥실카르보디이미드(822mg, 3.98mmol), 캠퍼설폰산(190mg, 0.8mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(100mg, 0.8mmol)을 질소기류하에 하룻밤 교반했다. 반응혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 고형물을 제거하고 진공하에 농축시켜, 미정제 물질은 플래시칼럼(헥산중 25% 에틸아세테이트)으로 정제하고 무색오일의 실시 예1 화합물 720mg(80%)를 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃) : d 0.84 (t, 3H) ; 1.19 (s, 3H) ; 1.23 (s, 3H) ; 1.70 (dm, 2H); 1.98 (m, 5H); 2.22(m, 1H); 2.64 (m, 2H); 3.47(m, 2H) ; 4.14 (m, 2H) ; 4.51 (d, 1H) ; 7.16 (m, 3H) ; 7.26 (m, 2H).

실시 예1의 방법을 이용하여 다음에 예시된 실시예화합물을 얻었다.

실시 예2

3-페닐-1-프로프-2-(E)-엔일 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트, 80%:

¹H NMR (CDCl₃ ; 360 MHz) : d 0.86 (t, 3H) ; 1.21 (s, 3H) ; 1.25 (s, 3H) ; 1.54-2.10 (m, 5H) ; 2.10-2.37 (m, 1H) ; 3.52-3.55 (m, 2H) ; 4.56 (dd, 1H, J = 3.8, 8.9) ; 4.78-4.83 (m, 2H) ; 6.27 (m, 1H) ; 6.67 (dd, 1H, J=15.9) ; 7.13-7.50 (m, 5H).

실시 예3

3-(3,4,5-트리메톡실페닐)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트, 61%:

¹H NMR (CDCl₃) : d 0.84 (t, 3H) ; 1.15 (s, 3H) ; 1.24 (s, 3H) ; 1.71 (dm, 2H) ; 1.98 (m, 5H) ; 2.24 (m, 1H) ; 2.63 (m, 2H) ; 3.51 (t, 2H) ; 3.79 (s, 3H) ; 3.83 (s, 3H) ; 4.14 (m, 2H) ; 4.52 (m, 1H) ; 6.36 (s, 2H).

실시예4

3-(3,4,5-트리메톡실페닐)-1-프로프-2-(E)-엔일 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트, 66%:

¹H NMR (CDCl₃) : d 0.85 (t, 3H) ; 1.22 (s, 3H) ; 1.25 (s, 3H) ; 1.50-2.11 (m, 5H) ; 2.11-2.40 (m, 1H) ; 3.55 (m, 2H) ; 3.85 (s, 3H) ; 3.88 (s, 6H) ; 4.56 (dd, 1H) ; 4.81 (m, 2H) ; 6.22 (m, 1H) ; 6.58 (d, 1H, J=16) ; 6.63 (s, 2H)

실시예5

3-(4,5-메틸렌디옥시페닐)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트, 82%:

¹H NMR (360MHz ; CDCl₃) : d 0.86 (t, 3H) ; 1.22 (s, 3H) ; 1.25 (s, 3H) ; 1.60-2.10 (m, 5H) ; 3.36-3.79 (m, 2H) ; 4.53 (dd, 1H, J = 3.8, 8.6) ; 4.61-4.89 (m, 2H) ; 5.96 (s, 2H) ; 6.10 (m, 1H) ; 6.57 (dd, 1H, J = 6.2, 15.8) ; 6.75 (d, 1H, J=8.0) ; 6.83 (dd, 1H, J=1.3, 8.0) ; 6.93 (s, 1H)

실시예6

3-(4,5-메틸렌디옥시페닐)-1-프로프-2-(E)-엔일 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트, 82%:

¹H NMR (360MHz ; CDCl₃) : d 0.86 (t, 3H) ; 1.22 (s, 3H) ; 1.25 (s, 3H) ; 1.60-2.10 (m, 5H) ; 2.10-2.39 (m, 1H) ; 3.36-3.79 (m, 2H) ; 4.53 (dd, 1H, J = 3.8, 8.6) ; 4.61-4.89 (m, 2H) ; 5.96 (s, 2H) ; 6.10 (m, 1H) ; 6.57 (dd, 1H, J = 6.2, 15.8) ; 6.75 (d, 1H, J=8.0) ; 6.83 (dd, 1H, J=1.3, 8.0) ; 6.93 (s, 1H)

실시예8

3-시클로헥실-1-프로프-2-(E)-엔일 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트, 92%:

¹H NMR (360MHz ; CDCl₃) : d 0.86 (t, 3H) ; 1.13-1.40 (m + 2 singlets, 총 9H) ; 1.50-1.87 (m, 8H) ; 1.87-2.44 (m, 6H) ; 3.34-3.82 (m, 2H) ; 4.40-4.76 (m, 3H) ; 5.35-5.60 (m, 1H) ; 5.60-5.82 (dd, 1H, J = 6.5, 16).

실시예9

(1R)-1,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트, 90%:

¹H NMR (360MHz ; CDCl₃) : d 0.85 (t, 3H) ; 1.20 (s, 3H) ; 1.23 (s, 3H) ; 1.49-2.39 (m, 7H) ; 2.46-2.86 (m, 2H) ; 3.25-3.80 (m, 2H) ; 4.42-4.82 (m, 1H) ; 5.82 (td, 1H, J = 1.8, 6.7) ; 7.05-7.21 (m, 3H) ; 7.21-7.46 (m, 7H).

실시예10

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-[2-퓨릴])에틸-2-피롤리딘 카르복실레이트, 99%:

삭제

¹H NMR (300MHz ; CDCl₃) : d 1.66-2.41 (m, 6H) ; 2.72 (t, 2H, J = 7.5) ; 3.75 (m, 2H) ; 4.21 (m, 2H) ; 4.61 (m, 1H) ; 6.58 (m, 1H) ; 7.16-7.29 (m, 5H) ; 7.73 (m, 2H).

실시예11

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-[2-티에닐])에틸-2-피롤리딘 카르복실레이트, 81%:

¹H NMR (300MHz ; CDCl₃) : d 1.88-2.41 (m, 6H) ; 2.72 (dm, 2H) ; 3.72 (m, 2H) ; 4.05 (m, 1H) ; 4.22 (m, 1H) ; 4.64 (m, 1H) ; 7.13-7.29 (m, 6H) ; 7.75 (dm, 1H) ; 8.05 (m, 1H).

실시예13

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-페닐)에틸-2-피롤리딘 카르복실레이트, 99%:

¹H NMR (300MHz ; CDCl₃) : d 1.97-2.32 (m, 6H) ; 2.74 (t, 2H, J = 7.5) ; 3.57 (m, 2H) ; 4.24 (m, 2H) ; 4.67 (m, 1H) ; 6.95-7.28 (m, 5H) ; 7.51-7.64 (m, 3H) ; 8.03-8.09 (m, 2H).

실시예14

3-(2,5-디메톡시페닐)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트, 99%:

¹H NMR (300MHz ; CDCl₃) : d 0.87 (t, 3H) ; 1.22 (s, 3H) ; 1.26 (s, 3H) ; 1.69 (m, 2H) ; 1.96 (m, 5H) ; 2.24 (m, 1H) ; 2.68 (m, 2H) ; 3.55 (m, 2H) ; 3.75 (s, 3H) ; 3.77 (s, 3H) ; 4.17 (m, 2H) ; 4.53 (d, 1H) ; 6.72 (m, 3H).

실시예15

3-(2,5-디메톡시페닐)-1-프로프-2-(E)-엔일 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트, 99%:

¹H NMR (300MHz ; CDCl₃) : d 0.87 (t, 3H) ; 1.22 (s, 3H) ; 1.26 (s, 3H) ; 1.67 (m, 2H) ; 1.78 (m, 1H) ; 2.07 (m, 2H) ; 2.26 (m, 1H) ; 3.52 (m, 2H) ; 3.78 (s, 3H) ; 3.80 (s, 3H) ; 4.54 (m, 1H) ; 4.81 (d, 2H) ; 6.29 (dt, 1H, J = 15.9) ; 6.98 (s, 1H).

실시예16

2-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1-에틸 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트, 97%:

¹H NMR (300MHz ; CDCl₃) : d 0.84 (t, 3H) ; 1.15 (s, 3H) ; 1.24 (s, 3H) ; 1.71 (dm, 2H) ; 1.98 (m, 5H) ; 2.24 (m, 1H) ; 2.63 (m, 2H) ; 3.51 (t, 2H) ; 3.79 (s, 3H) ; 3.83 (s, 3H) ; 4.14 (m, 2H) ; 4.52 (d, 1H) ; 6.36 (s, 2H).

실시예17

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트, 80%:

¹H NMR (300MHz ; CDCl₃) : d 0.85 (t, 3H) ; 1.23, 1.26 (s, 3H 각각) ; 1.63-1.89 (m, 2H) ; 1.90-2.30 (m, 4H) ; 2.30-2.50 (m, 1H) ; 2.72 (t, 2H) ; 3.53 (m, 2H) ; 4.19 (m, 2H) ; 4.53 (m, 1H) ; 7.22 (m, 1H) ; 7.53 (dd, 1H) ; 8.45

실시예18

3-(2-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트, 88%:

¹H NMR (300MHz ; CDCl₃) : d 0.84 (t, 3H) ; 1.22, 1.27 (s, 3H 각각) ; 1.68-2.32 (m, 8H) ; 2.88 (t, 2H, J = 7.5) ; 3.52 (m, 2H) ; 4.20 (m, 2H) ; 4.51 (m, 1H) ; 7.09-7.19 (m, 2H) ; 7.59 (m, 1H) ; 8.53 (d, 1H, J = 4.9).

실시예19

3-(4-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-페롤리딘 카르복실레이트, 91%:

¹H NMR (300MHz ; CDCl₃) : d 6.92-6.80 (m, 4H) ; 6.28 (m, 1H) ; 5.25 (d, 1H, J = 5.7) ; 4.12 (m, 1H) ; 4.08 (s, 3H) ; 3.79 (s, 3H) ; 3.30 (m, 2H) ; 2.33 (m, 1H) ; 1.85-1.22 (m, 7H) ; 1.25 (s, 3H) ; 1.23 (s, 3H) ; 0.89 (t, 3H, J = 7.5).

실시예20

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실-1,2-디옥소에틸)-2-페롤리딘 카르복실레이트, 91%:

¹H NMR (300MHz ; CDCl₃) : d 1.09-1.33 (m, 5H) ; 1.62-2.33 (m, 12H) ; 2.69 (t, 2H, J = 7.5) ; 3.15 (dm, 1H) ; 3.68 (m, 2H) ; 4.16 (m, 2H) ; 4.53, 4.84 (d, 총 1H) ; 7.19 (m, 3H) ; 7.29 (m, 2H).

실시예21

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-3급-부틸-1,2-디옥소에틸)-2-페롤리딘 카르복실레이트, 92%:

¹H NMR (300MHz ; CDCl₃) : d 1.29 (s, 9H) ; 1.94-2.03 (m, 5H) ; 2.21 (m, 1H) ; 2.69 (m, 2H) ; 3.50-3.52 (m, 2H) ; 4.16 (m, 2H) ; 4.53 (m, 1H) ; 7.19 (m, 3H) ; 7.30 (m, 2H).

실시예22

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실에틸-1,2-디옥소에틸)-2-페롤리딘 카르복실레이트, 97%:

¹H NMR (300MHz ; CDCl₃) : d 0.88 (m, 2H) ; 1.16 (m, 4H) ; 1.43-1.51 (m, 2H) ; 1.67 (m, 5H) ; 1.94-2.01 (m, 6H) ; 2.66-2.87 (m, 4H) ; 3.62-3.77 (m, 2H) ; 4.15 (m, 2H) ; 4.86 (m, 1H), 7.17-7.32 (m, 5H).

실시예23

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실에틸-1,2-디옥소에틸)-2-페롤리딘 카르복실레이트, 70%:

¹H NMR (300MHz ; CDCl₃) : d 0.87 (m, 2H) ; 1.16 (m, 4H) ; 1.49 (m, 2H) ; 1.68 (m, 4H) ; 1.95-2.32 (m, 7H) ; 2.71 (m, 2H) ; 2.85 (m, 2H) ; 3.63-3.78 (m, 2H) ; 4.19 (m, 2H) ; 5.30 (m, 1H) ; 7.23 (m, 1H) ; 7.53 (m, 1H) ; 8.46 (m, 2H).

실시예24

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(2-3급-부틸-1,2-디옥소에틸)-2-페롤리딘 카르복실레이트, 83%:

¹H NMR (300MHz ; CDCl₃) : d 1.29 (s, 9H) ; 1.95-2.04 (m, 5H) ; 2.31 (m, 1H) ; 2.72 (t, 2H, J = 7.5) ; 3.52 (m, 2H) ; 4.18 (m, 2H) ; 4.52 (m, 1H) ; 7.19-7.25 (m, 1H) ; 7.53 (m, 1H) ; 8.46 (m, 2H).

실시예25

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트, 99%:

¹H NMR (300MHz ; CDCl₃) : d 0.85 (t, 3H) ; 1.21, 1.26 (s, 3H 각각) ; 1.68-2.04 (m, 5H) ; 2.31 (m, 1H) ; 2.40 (m, 2H) ; 3.51 (m, 2H) ; 4.08 (m, 3H) ; 4.52(m, 1H) ; 7.18-7.31 (m, 10H).

실시예26

3-(3-피리딜)-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트, 88%:

¹H NMR (300MHz ; CDCl₃) : d 1.24-1.28 (m, 5H) ; 1.88-2.35 (m, 11H) ; 2.72 (t, 2H, J = 7.5) ; 3.00-3.33 (dm, 1H) ; 3.69 (m, 2H) ; 4.19 (m, 2H) ; 4.55 (m, 1H) ; 7.20-7.24 (m, 1H) ; 7.53 (m, 1H) ; 8.47 (m, 2H).

실시예27

3-(3-피리딜)-1-프로필 (2S)-N-([2-티에닐]글리옥실)피롤리딘 카르복실레이트, 49%:

¹H NMR (300MHz ; CDCl₃) : d 1.81-2.39 (m, 6H) ; 2.72 (dm, 2H) ; 3.73 (m, 2H) ; 4.21 (m, 2H) ; 4.95 (m, 1H) ; 7.19 (m, 2H) ; 7.61 (m, 1H) ; 7.80 (d, 1H) ; 8.04 (d, 1H) ; 8.46 (m, 2H).

실시예28

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소부틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트, 99%:

¹H NMR (300MHz ; CDCl₃) : d 1.27 (s, 9H) ; 1.96 (m, 2H) ; 2.44 (m, 4H) ; 3.49 (m, 1H) ; 3.64 (m, 1H) ; 4.08 (m, 4H) ; 4.53 (dd, 1H) ; 7.24 (m, 10H).

실시예29

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-시클로헥실글리옥실-2-피롤리딘 카르복실레이트, 91%:

¹H NMR (300MHz ; CDCl₃) : d 1.32 (m, 6H) ; 1.54-2.41 (m, 10H) ; 3.20 (dm, 1H) ; 3.69 (m, 2H) ; 4.12 (m, 4H) ; 4.52 (d, 1H) ; 7.28 (m, 10H).

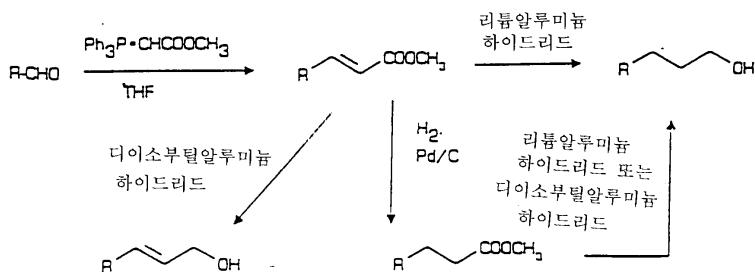
실시예30

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-티에닐)글리옥실-2-피롤리딘 카르복실레이트, 75%:

¹H NMR (300MHz ; CDCl₃) : d 2.04 (m, 3H) ; 2.26 (m, 2H) ; 2.48 (m, 1H) ; 3.70 (m, 2H) ; 3.82-4.18 (m, 총 3H) ; 4.64 (m, 1H) ; 7.25 (m, 11H) ; 7.76 (dd, 1H) ; 8.03 (m, 1H).

필요한 치환된 알콜은 유기합성분야의 기술자에게 알려진 여러가지 방법에 의해 제조할 수 있다. 반응 도식 II에 나타난 바와 같이 알킬 또는 아릴알데하드는 메틸(트리페닐 포스포란일리덴)아세테이트와 반응에 의해 페닐프로판올로 동족체화되어 다양한 트랜스-신나메이트를 제공할 수 있다. 이들 후자는 과량의 리튬알루미늄 히드라이드와 반응에 의하거나 또는 촉매 수소화에 의한 이중결합의 환원 및 적절한 환원제에 의한 포화에스테르의 환원에 의해 포화알콜로 환원될 수 있다. 다른 방법으로, 트랜스-신나메이트는 디이소부틸알루미늄 히드리드를 사용하여 (E)-알릭알콜로 환원될 수 있다.

반응 도식 II



장쇄알콜은 벤질릭 및 고급알데히드의 동족체화에 의해 제조할 수 있다. 이와 달리, 이들 알데히드는 상응하는 페닐아세트산과 고급산 및 페네틸과 고급알콜의 전환에 의해 제조할 수 있다.

아릴에스테르 예를들어 메틸(3,3,5-트리메톡시)-트랜스-신나메이트의 합성일반절차:

테트라하이드로푸란(250ml)중 3,4,5-트리메톡시벤즈알데히드(5.0g, 25.48mmol) 및 메틸(트리페닐-포스포라닐리덴)아세테이트(10.0g, 29.91mmol)의 용액을 하룻밤 환류시켰다. 냉각후 반응 혼합물을 에틸아세테이트 200ml로 희석하고 물 2×200ml로 세척하고, 건조하고, 진공농축했다. 미정제 잔류물을 실리카겔칼럼(헥산중 25%에틸아세테이트로 용출)으로 크로마토그래피하여 백색 결정성 고형물로서 신나메이트 5.63g(88%)를 얻었다.

¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) : d 3.78 (s, 3H) ; 3.85 (s, 6H) ; 6.32 (d, 1H, J=16); 6.72(s, 2H); 7.59(d, 1H, J= 16).

아크릴에스테르로부터 포화알콜, 예를들어 (3,4,5-트리메톡시)페닐프로판올의 합성일반절차

테트라하이드로푸란(35ml)중 메틸(3,3,5-트리메톡시)-트랜스-신나메이(1.81g, 7.17mmol)의 용액을 THF(35ml)중 리튬알루미늄히드라이드(14mmol)의 용액에 교반하며 아르곤기류하에 적가했다. 첨가가 끝난 후 혼합물을 75°C로 4시간 가열했다. 냉각후 2N NaOH 15ml를 조심히 첨가하고 물 50ml를 첨가하여 켄칭했다. 수득된 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 고형물을 제거하고, 여과케이크를 에틸아세테이트로 세척했다. 결합된 유기 분획을 물로 세척하고, 건조하고, 진공농축하고, 실리카겔칼럼(에틸아세테이트로 용출)으로 정제하여 투명 오일로서 알콜 0.86g(53%)를 얻었다.

삭제

¹H NMR NMR(300Mhz; CDCl₃) : d 1.23 (br, 1H) ; 1.87 (m, 2H) ; 2.61 (t, 2H, J=7.1); 3.66 (t, 2H); 3.80 (s, 3H) ; 3.83 (s, 6H) ; 6.40 (s, 2H).

아크릴에스테르로부터 트랜스알릴알콜, 예를들어 (3,4,5-트리메톡시)페닐 프로프-2-(E)-엔올의 합성일반절차

톨루엔 (25ml)중 메틸(3,3,5-트리메톡시)-트랜스-신나메이트(1.35g, 5.35mmol)

의 용액을 -10°C로 냉각하고 톨루엔중 디이소부틸알루미늄 히드라이드용액(1.0 M 용액 11.25ml, 11.25mmol)으로 처리했다. 반응혼합물을 0°C에서 3시간 교반한 다음 메탄올 3ml로, 이어서 pH가 1이 될 때까지 1N HCl로 켄칭했다. 반응혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고 유기상을 물로 세척하고, 건조하고, 농축했다. 헥산중 25%에틸아세테이트로 용출하는 실리카겔칼럼으로 정제하여 진한 오일 0.96g(80%)을 얻었다.

¹H NMR NMR (360MHz; CDCl₃) : d 3.85 (s, 3H) ; 3.87 (s, 6H) ; 4.32 (d, 2H, J=5.6); 6.29 (dt, 1H, J= 15.8, 5.7), 6.54 (d, 1H, J= 15.8); 6.61 (s, 2H).

따라서, 본 발명은 여러 가지 방법으로 변화될 수 있음이 분명하다. 이러한 변화는 본 발명의 정신 및 범위를 벗어나는 것으로 간주되서는 않되며 이러한 모든 변형은 다음 특허청구의 범위에 포함되는 것이다.

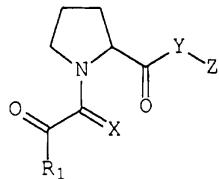
발명의 효과

본 발명은 FKBP형 이뮤노필린에 대해 친화성을 갖는 신규 클래스의 신경영양성 화합물에 관한 것이며, 본 발명의 신경영양성 화합물은 일단 단백질에 결합되면 이뮤노필린 단백질과 관련된 효소 활성 및 특히 로타마제 효소 활성에 대한 강력한 억제제가 되며 따라서 신경 재생 및 성장을 자극한다. 본 발명의 화합물의 주요한 특징은 신경영양 활성 외에 어떤 현저한 면역 억제 활성을 발휘하지 않는다는 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식으로 표시되는 비면역억제 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물:



(상기 식에서,

R₁은 C₃-C₈ 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₉ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기,

C₃ 또는 C₅ 시클로알킬,

C₅-C₇ 시클로알케닐 (이 때 상기 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 시클로알케닐기는 하나 이상의 수소원자가 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알케닐, 또는 히드록시로 치환되거나 치환되지 않은다),

또는 Ar₁을 나타내며 (이 때 Ar₁은 1-나프틸, 2-나프틸, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-페리딜 및 폐닐로 구성된 군에서 선택되며, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C₁-C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C₁-C₄ 알콕시 또는 C₁-C₄ 알케닐옥시, 폐녹시, 벤질옥시 및 아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다);

X는 산소, 황, 메틸렌(CH₂) 또는 H₂이며;

Y는 산소이며; 또한,

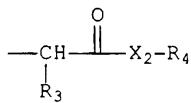
Z는 C₂-C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐이며, 이 때 상기 알킬쇄는 하나 이상의 위치에서 상기 정의한 Ar₁,

C₃-C₈ 시클로알킬,

C₁-C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐쇄로 연결된 시클로알킬, 또는

Ar₂로 치환되거나 (이 때 Ar₂는 2-인돌릴, 3-인돌릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-페리딜 및 폐닐로 구성된 군에서 선택되고, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C₁-C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C₁-C₄ 알콕시 또는 C₁-C₄ 알케닐옥시, 폐녹시, 벤질옥시 및 아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다); 또는

Z는 하기 화학식으로 표시되는 분자일 수 있다;



(상기 식에서,

R_3 은 $\text{C}_3\text{---C}_8$ 시클로알킬 또는 상기 정의한 Ar_1 로 치환되거나 치환되지 않은 $\text{C}_1\text{---C}_8$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 비치환된 Ar_1 으로 구성된 군에서 선택되며;

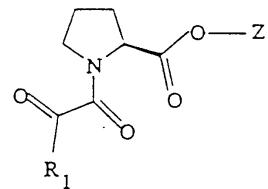
X_2 는 O 또는 NR_5 이며, 여기서 R_5 는 수소, $\text{C}_1\text{---C}_6$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 알케닐로 구성된 군에서 선택되며;

R_4 는 폐닐, 벤질, $\text{C}_1\text{---C}_5$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, 및 폐닐로 치환된 $\text{C}_1\text{---C}_5$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐로 구성된 군에서 선택된다)).

청구항 2.

제 1항에 있어서,

하기 화학식으로 표시되는 것을 특징으로 하는 비면역억제 화합물:



(상기 식에서

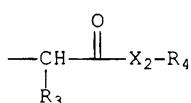
R_1 은 $\text{C}_3\text{---C}_8$ 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 $\text{C}_1\text{---C}_9$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기,

C_3 또는 C_5 시클로알킬,

$\text{C}_5\text{---C}_7$ 시클로알케닐 (이 때 상기 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 시클로알케닐기는 하나 이상의 수소원자가 $\text{C}_1\text{---C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{---C}_4$ 알케닐, 또는 히드록시로 치환되거나 치환되지 않은다),

또는 Ar_1 을 나타내며 (이 때 Ar_1 은 1-나프틸, 2-나프틸, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-페리딜 및 폐닐로 구성된 군에서 선택되며, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, $\text{C}_1\text{---C}_6$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, $\text{C}_1\text{---C}_4$ 알콕시 또는 $\text{C}_1\text{---C}_4$ 알케닐옥시, 폐녹시, 벤질옥시 및 아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다);

Z는 다음 화학식으로 표시되는 분절을 제외한 것이다;



(상기 식에서,

R_3 는 C_3-C_8 시클로알킬 또는 상기 정의한 Ar_1 로 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_8 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 비치환된 Ar_1 으로 구성된 군에서 선택되며;

X_2 는 O 또는 NR_5 이며, 여기서 R_5 는 수소, C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 알케닐로 구성된 군에서 선택되며;

R_4 는 페닐, 벤질, C_1-C_5 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, 및 페닐로 치환된 C_1-C_5 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐로 구성된 군에서 선택된다).

청구항 3.

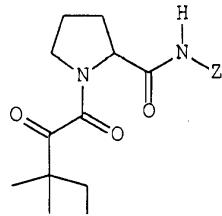
제 2항에 있어서,

R_1 이 C_1-C_9 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 2-시클로헥실, 4-시클로헥실, 2-퓨릴, 2-티에닐, 2-티아졸릴 및 4-히드록시부틸로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 비면역억제 화합물.

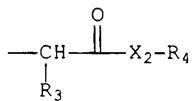
청구항 4.

제 1항에 있어서,

하기 화학식으로 표시되는 것을 특징으로 하는 비면역억제 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물:



(상기 식에서 Z는 다음 화학식으로 표시되는 분절이고;



상기 식에서

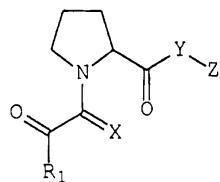
R_3 는 C_3-C_8 시클로알킬 또는 상기 정의한 Ar_1 로 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_8 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 비치환된 Ar_1 으로 구성된 군에서 선택되며;

X_2 는 O 또는 NR_5 이며, 여기서 R_5 는 수소, C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 알케닐로 구성된 군에서 선택되며;

R_4 는 페닐, 벤질, C_1-C_5 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, 및 페닐로 치환된 C_1-C_5 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐로 구성된 군에서 선택된다).

청구항 5.

하기 화학식으로 표시되는 비면역억제 N-글리옥실 프롤릴 에스테르 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물:



(상기 식에서

R_1 는 C_3-C_6 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_5 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기, 또는 2-퓨릴, 2-티에닐, 또는 폐닐로 구성된 군에서 선택되는 기이며;

X 는 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택되며;

Y 는 산소이며; 또한

Z 는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐이며, 이 때 상기 알킬쇄는 하나 이상의 위치에서 Ar_1 ,

C_3-C_6 시클로알킬, 또는

Ar_2 로 치환되며, 이 때 Ar_1 는 1-나프틸, 2-나프틸, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-페리딜 또는 폐닐로 구성된 군에서 선택되며, 이들은 수소, 할로젠, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C_1-C_4 알콕시 또는 C_1-C_4 알케닐옥시, 폐녹시, 벤질옥시, 및 아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 가지며, 상기 Ar_2 는 2-, 3-, 또는 4-페리딜 및 폐닐로 구성된 군에서 선택되며, 이들은 수소 및 C_1-C_4 알콕시로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다).

청구항 6.

제 1항에 있어서,

Z 및 R_1 이 친유성 기(liphophilic group)인 것을 특징으로 하는 비면역억제 화합물.

청구항 7.

제 1항에 있어서,

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(4,5-디클로로페닐)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(4,5-디클로로페닐)-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(4,5-메틸렌디옥시페닐)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(4,5-메틸렌디옥시페닐)-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-시클로헥실-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-시클로헥실-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

(1R)-1,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

(1R)-1,3-디페닐-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

(1R)-1-시클로헥실-3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

(1R)-1-시클로헥실-3-페닐-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

(1R)-1-(4,5-디클로로페닐)-3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-시클로헥실)에틸-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-4-시클로헥실)부틸-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-[2-퓨릴])에틸-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-[2-티에닐])에틸-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-페닐)에틸-2-피롤리딘 카르복실레이트;

1,7-디페닐-4-헵틸 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소-4-하드록시부틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

1-[1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-L-프롤린]-L-페닐알라닌 에틸에스테르;

1-[1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-L-프롤린]-L-류신 에틸에스테르;

1-[1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-L-프롤린]-L-페닐글리신 에틸에스테르;

1-[1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-L-프롤린]-L-페닐알라닌 페닐에스테르;

1-[1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-L-프롤린]-L-페닐알라닌 벤질에스테르; 및

1-[1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-L-프롤린]-L-이소류신 에틸에스테르로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 비면역억제 화합물.

청구항 8.

제 5항에 있어서,

3-(2,5-디메톡시페닐)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;
 3-(2,5-디메톡시페닐)-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;
 3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1-에틸-(2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;
 3-(3-피리딜)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;
 3-(2-피리딜)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;
 3-(4-피리딜)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;
 3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-3급-부틸-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;
 3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;
 3-(3-피리딜)-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실에틸-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;
 3-(3-피리딜)-1-프로필 (2S)-1-(2-3급-부틸-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;
 3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;
 3-(3-피리딜)-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;
 3-3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소부틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;
 3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-시클로헥실글리옥실-2-피롤리딘 카르복실레이트; 및
 3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-티에닐)글리옥실-2-피롤리딘 카르복실레이트로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 비면역억제 N-글리옥실 프롤릴 에스테르 화합물.

청구항 9.

제 1항에 있어서,

FKBP-형 이뮤노필린에 대해 친화성을 갖는 것을 특징으로 하는 비면역억제 화합물.

청구항 10.

제 9항에 있어서,

상기 FKBP-형 이뮤노필린이 FKBP-12인 것을 특징으로 하는 비면역억제 화합물.

청구항 11.

제 1항에 있어서,

로타마제 활성을 저해할 수 있는 것을 특징으로 하는 비면역억제 화합물.

청구항 12.

제 1항에 있어서,

신경영양성(neurotrophic)인 것을 특징으로 하는 비면역억제 화합물.

청구항 13.

제 1항에 있어서,

약제에 사용하기 위한 것을 특징으로 하는 비면역억제 화합물.

청구항 14.

제 1항에 있어서,

신경계 질환과 관련해 사용하기 위한 것을 특징으로 하는 비면역억제 화합물.

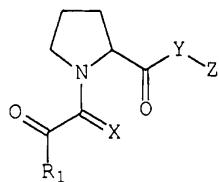
청구항 15.

제 1항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 16.

제 15항에 있어서,

신경영양학적 유효량의 비면역억제 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하고, 상기 비면역억제 화합물이 하기 화학식으로 표시되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물:



(상기 식에서,

R₁은 C₃-C₈ 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₉ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기,

C₃ 또는 C₅ 시클로알킬,

C₅-C₇ 시클로알케닐 (이 때 상기 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 시클로알케닐기는 하나 이상의 수소원자가 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알케닐, 또는 히드록시로 치환되거나 치환되지 않은다),

또는 Ar₁을 나타내며 (이 때 Ar₁은 1-나프틸, 2-나프틸, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-피리딜 및 페닐로 구성된 군에서 선택되며, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C₁-C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C₁-C₄ 알콕시 또는 C₁-C₄ 알케닐옥시, 페녹시, 벤질옥시 및 아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다);

X는 산소, 황, 메틸렌(CH₂) 또는 H₂이며;

Y는 산소이며; 또한,

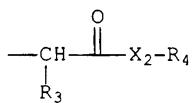
Z는 C₂-C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐이며, 이 때 상기 알킬쇄는 하나 이상의 위치에서 상기 정의한 Ar₁,

C₃-C₈ 시클로알킬,

C₁-C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐쇄로 연결된 시클로알킬, 또는

Ar₂로 치환되거나 (이 때 Ar₂는 2-인돌릴, 3-인돌릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-피리딜 및 페닐로 구성된 군에서 선택되고, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C₁-C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C₁-C₄ 알콕시 또는 C₁-C₄ 알케닐옥시, 페녹시, 벤질옥시 및 아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다); 또는

Z는 하기 화학식으로 표시되는 분절일 수 있다;



(상기 식에서,

R₃은 C₃-C₈ 시클로알킬 또는 상기 정의한 Ar₁로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₈ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 비치환된 Ar₁으로 구성된 군에서 선택되며;

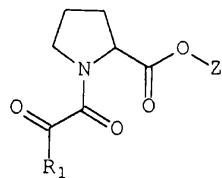
X₂는 O 또는 NR₅이며, 여기서 R₅는 수소, C₁-C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 알케닐로 구성된 군에서 선택되며;

R₄는 페닐, 벤질, C₁-C₅ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, 및 페닐로 치환된 C₁-C₅ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐로 구성된 군에서 선택된다)).

청구항 17.

제 15항에 있어서,

신경영양학적 유효량의 비면역억제 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하고, 상기 비면역억제 화합물이 하기 화학식으로 표시되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물:



(상기 식에서

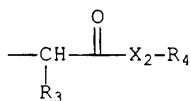
R_1 은 C_3-C_8 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_9 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기,

C_3 또는 C_5 시클로알킬,

C_5-C_7 시클로알케닐 (이 때 상기 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 시클로알케닐기는 하나 이상의 수소원자가 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알케닐, 또는 히드록시로 치환되거나 치환되지 않은다),

또는 Ar_1 을 나타내며 (이 때 Ar_1 은 1-나프틸, 2-나프틸, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-페리딜 및 폐닐로 구성된 군에서 선택되며, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C_1-C_4 알콕시 또는 C_1-C_4 알케닐옥시, 폐녹시, 벤질옥시 및 아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다);

Z 는 다음 화학식으로 표시되는 분절을 제외한 것이다;



(상기 식에서,

R_3 은 C_3-C_8 시클로알킬 또는 상기 정의한 Ar_1 로 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_8 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 비치환된 Ar_1 으로 구성된 군에서 선택되며;

X_2 는 O 또는 NR_5 이며, 여기서 R_5 는 수소, C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 알케닐로 구성된 군에서 선택되며;

R_4 는 폐닐, 벤질, C_1-C_5 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, 및 폐닐로 치환된 C_1-C_5 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐로 구성된 군에서 선택된다)).

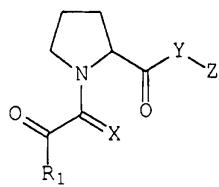
청구항 18.

삭제

청구항 19.

제 15항에 있어서,

신경영양학적 유효량의 비면역억제 N-글리옥실 프롤릴 에스테르 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하며, 상기 비면역억제 N-글리옥실 프롤릴 에스테르 화합물이 하기 화학식으로 표시되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물:



(상기 식에서

R_1 는 C_3 - C_6 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C_1 - C_5 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기, 또는 2-퓨릴, 2-티에닐, 또는 페닐로 구성된 군에서 선택되는 기이며;

X 는 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택되며;

Y 는 산소이며; 또한

Z 는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐이며, 이 때 상기 알킬쇄는 하나 이상의 위치에서 Ar_1 ,

C_3 - C_6 시클로알킬, 또는

Ar_2 로 치환되며, 이 때 Ar_1 는 1-나프틸, 2-나프틸, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-파리딜 또는 페닐로 구성된 군에서 선택되며, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C_1 - C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C_1 - C_4 알콕시 또는 C_1 - C_4 알케닐옥시, 페녹시, 벤질옥시, 및 아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 가지며, 상기 Ar_2 는 2-, 3-, 또는 4-파리딜 및 페닐로 구성된 군에서 선택되며, 이들은 수소 및 C_1 - C_4 알콕시로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다).

청구항 20.

제 15항 내지 제 17항 및 제 19항 중 어느 한 항에 있어서,

신경 성장 및 재생의 촉진, 신경계 질환의 치료 또는 신경변성의 예방을 위한 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 21.

제 20항에 있어서,

손상된 말초 신경의 성장을 자극시키기 위한 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 22.

제 20항에 있어서,

상기 신경계 질환이 말초 신경병증(peripheral neuropathies), 신경변성에 관련된 신경계 신경병증(neurological neuropathies), 알쓰하이머병, 파킨슨병 및 근위축성 측색경화증(amyotrophic lateral sclerosis)으로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 23.

L-프롤린 메틸 에스테르를 이에 대응하는 메틸옥살릴 클로라이드와 반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제 1항에 따른 비면역억제 화합물의 제조방법.

청구항 24.

제 23항에 있어서,

상기 비면역억제 화합물이 상기 제 5항에서 정의된 N-글리옥실 프롤릴 유도체인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 25.

제 23항에 있어서,

생성물을 탄소 친핵제와 반응시켜 중간체 화합물을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 26.

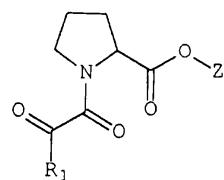
제 25항에 있어서,

상기 중간체 화합물을 알코올, 아미드 또는 보호된 아미노산 잔기와 반응시키는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 27.

제 23항에 있어서,

상기 중간체 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 것을 특징으로 하는 제조방법:



(상기 식에서,

R₁은 C₃–C₈ 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C₁–C₉ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기,

C₃ 또는 C₅ 시클로알킬,

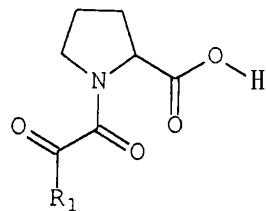
C₅–C₇ 시클로알케닐 (이 때 상기 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 시클로알케닐기는 하나 이상의 수소원자가 C₁–C₄ 알킬, C₁–C₄ 알케닐, 또는 히드록시로 치환되거나 치환되지 않은다),

또는 Ar_1 을 나타내며 (이 때 Ar_1 은 1-나프틸, 2-나프틸, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-페리딜 및 폐닐로 구성된 군에서 선택되며, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C_1-C_4 알콕시 또는 C_1-C_4 알케닐옥시, 폐녹시, 벤질옥시 및 아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다);

Z 는 H이다).

청구항 28.

화학식 Y-Z으로 표시되는 화합물을 하기 화학식의 화합물과 커플링하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 제 1항에 따른 비면역억제 화합물의 제조방법:



(상기 식에서,

R_1 은 C_3-C_8 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_9 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기,

C_3 또는 C_5 시클로알킬,

C_5-C_7 시클로알케닐 (이 때 상기 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 시클로알케닐기는 하나 이상의 수소원자가 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알케닐, 또는 히드록시로 치환되거나 치환되지 않은다),

또는 Ar_1 을 나타내며 (이 때 Ar_1 은 1-나프틸, 2-나프틸, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-페리딜 및 폐닐로 구성된 군에서 선택되며, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C_1-C_4 알콕시 또는 C_1-C_4 알케닐옥시, 폐녹시, 벤질옥시 및 아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다);

Y 는 산소이며; 또한,

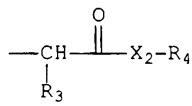
Z 는 C_2-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐이며, 이 때 상기 알킬쇄는 하나 이상의 위치에서 상기 정의한 Ar_1 ,

C_3-C_8 시클로알킬,

C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐쇄로 연결된 시클로알킬, 또는

Ar_2 로 치환되거나 (이 때 Ar_2 는 2-인돌릴, 3-인돌릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-페리딜 및 폐닐로 구성된 군에서 선택되고, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C_1-C_4 알콕시 또는 C_1-C_4 알케닐옥시, 폐녹시, 벤질옥시 및 아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다); 또는

Z 는 하기 화학식으로 표시되는 분절일 수 있다;



(상기 식에서,

R_3 는 $\text{C}_3\text{---C}_8$ 시클로알킬 또는 상기 정의한 Ar_1 로 치환되거나 치환되지 않은 $\text{C}_1\text{---C}_8$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 비치환된 Ar_1 으로 구성된 군에서 선택되며;

X_2 는 O 또는 NR_5 이며, 여기서 R_5 는 수소, $\text{C}_1\text{---C}_6$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 알케닐로 구성된 군에서 선택되며;

R_4 는 폐닐, 벤질, $\text{C}_1\text{---C}_5$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, 및 폐닐로 치환된 $\text{C}_1\text{---C}_5$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐로 구성된 군에서 선택된다)).

청구항 29.

삭제

청구항 30.

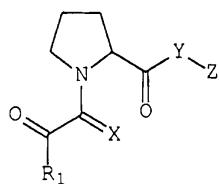
삭제

청구항 31.

삭제

청구항 32.

하기 화학식으로 표시되는 화합물:



(상기 식에서

R_1 는

- $\text{C}_3\text{---C}_8$ 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 $\text{C}_1\text{---C}_9$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기,

- C_3 또는 C_5 시클로알킬,

- $\text{C}_5\text{---C}_7$ 시클로알케닐 (이 때 상기 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 시클로알케닐기는 $\text{C}_1\text{---C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{---C}_4$ 알케닐, 또는 히드록시로 치환되거나 치환되지 않은다),

- 또는 Ar_1 을 나타내며 (이 때 Ar_1 은 1-나프틸, 2-나프틸, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-페리딜 및 폐닐로 구성된 군에서 선택되며, 이들은 수소, 할로젠, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, $\text{C}_1\text{---C}_6$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, $\text{C}_1\text{---C}_4$ 알콕시 또는 $\text{C}_1\text{---C}_4$ 알케닐옥시, 폐녹시, 벤질옥시 및 아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다);

X는 산소 또는 황이며;

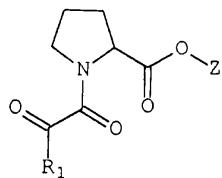
Y는 산소이며; 또한,

Z는 수소를 나타낸다).

청구항 33.

제 32항에 있어서,

하기 화학식으로 표시되는 것을 특징으로 하는 화합물:



(o) 때 Z는 수소이다).

청구항 34.

제 33항에 있어서,

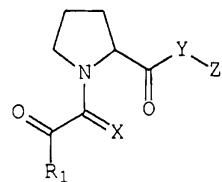
R₁이 C₁-C₉ 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 2-시클로헥실, 4-시클로헥실, 2-퓨릴, 2-티에닐, 2-티아졸릴 및 4-히드록시부틸로 구성된 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 35.

삭제

청구항 36.

하기 화학식으로 표시되는 N-글리옥실 프롤릴 에스테르 화합물:



(상기 식에서

R₁은 C₃-C₆ 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₅ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기, 또는 2-퓨릴, 2-티에닐 및 페닐로 구성된 군에서 선택되는 기이고;

X는 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택되며;

Y는 산소; 및

Z 는 수소이다).

청구항 37.

제 32항에 있어서,

R_1 이 친유성 기인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 38.

제 32항에 있어서,

(2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실산;

(2S)-1-(1,2-디옥소-2-시클로헥실)에틸-2-피롤리딘 카르복실산;

(2S)-1-(1,2-디옥소-2-[2-퓨릴])에틸-2-피롤리딘 카르복실산;

(2S)-1-(1,2-디옥소-2-[2-티에닐])에틸-2-피롤리딘 카르복실산;

(2S)-1-(1,2-디옥소-2-[2-티아졸릴])에틸-2-피롤리딘 카르복실산; 및

(2S)-1-(1,2-디옥소-2-페닐)에틸-2-피롤리딘 카르복실산으로 구성된 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 39.

제 36항에 있어서,

(2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실산;

(2S)-1-(2-3급-부틸-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실산;

(2S)-1-(2-시클로헥실에틸-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실산;

(2S)-1-(2-시클로헥실-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실산;

(2S)-N-([2-티에닐]글리옥실)피롤리딘 카르복실산; 및

(2S)-1-시클로헥실 글리옥실-2-피롤리딘 카르복실산으로 구성된 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 N-글리옥실 프롤릴 에스테르 화합물.

청구항 40.

(2S)-1-(1,2-디옥소-3,3-디메틸펜틸)-2-피롤리딘 카르복실산을 포함하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 41.

L-프롤린 메틸 에스테르를 이에 대응하는 메틸옥살릴 클로라이드와 반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제32항 내지 제34항 및 제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조방법.

청구항 42.

제41항에 있어서,

상기 화합물이 상기 제36항에 따른 화합물인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 43.

제41항에 있어서,

생성물을 탄소 친핵제와 반응시키는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 44.

제41항에 있어서,

생성물을 수산화리튬과 반응시키는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 45.

메탄올의 존재하에서 N-글리옥실 프롤릴 메틸에스테르를 수산화리튬과 반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제32항 내지 제34항 및 제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조방법.

청구항 46.

제41항에 있어서,

상기 화합물이 (2S)-1-(1,2-디옥소-3,3-디메틸펜틸)-2-피롤리딘 카르복실산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 47.

메틸 (2S)-1-(1,2-디옥소-3,3-디메틸펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트, 수산화리튬 및 메탄올을 혼합하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제40항에 따른 화합물의 합성방법.

청구항 48.

삭제

청구항 49.

삭제

청구항 50.

제 42항에 있어서,

상기 화합물이 (2S)-1-(1,2-디옥소-3,3-디메틸펜틸)-2-피롤리딘 카르복실산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 51.

제 43항에 있어서,

상기 화합물이 (2S)-1-(1,2-디옥소-3,3-디메틸펜틸)-2-피롤리딘 카르복실산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 52.

제 44항에 있어서,

상기 화합물이 (2S)-1-(1,2-디옥소-3,3-디메틸펜틸)-2-피롤리딘 카르복실산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 53.

제 45항에 있어서,

상기 화합물이 (2S)-1-(1,2-디옥소-3,3-디메틸펜틸)-2-피롤리딘 카르복실산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 54.

제 24항에 있어서,

생성물을 탄소 친핵제와 반응시켜 중간체 화합물을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 55.

제 54항에 있어서,

상기 중간체 화합물을 알코올, 아미드 또는 보호된 아미노산 잔기와 반응시키는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 56.

제 42항에 있어서,

생성물을 탄소 친핵제와 반응시키는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 57.

제 42항에 있어서,

생성물을 수산화리튬과 반응시키는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 58.

제 56항에 있어서,

상기 화합물이 (2S)-1-(1,2-디옥소-3,3-디메틸펜틸)-2-피롤리딘 카르복실산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 59.

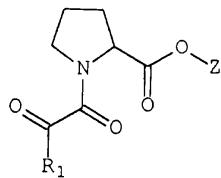
제 57항에 있어서,

상기 화합물이 (2S)-1-(1,2-디옥소-3,3-디메틸펜틸)-2-피롤리딘 카르복실산인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 60.

제 54항에 있어서,

상기 중간체 화합물은 하기 화학식으로 표시되는 것을 특징으로 하는 제조방법:



(상기 식에서,

R_1 은 C_3-C_8 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_9 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기,

C_3 또는 C_5 시클로알킬,

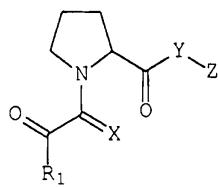
C_5-C_7 시클로알케닐 (이 때 상기 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 시클로알케닐기는 하나 이상의 수소원자가 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알케닐, 또는 히드록시로 치환되거나 치환되지 않은다),

또는 Ar_1 을 나타내며 (이 때 Ar_1 은 1-나프틸, 2-나프틸, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-페리딜 및 폐닐로 구성된 군에서 선택되며, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C_1-C_4 알콕시 또는 C_1-C_4 알케닐옥시, 폐녹시, 벤질옥시 및 아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다);

Z 는 H이다).

청구항 61.

인간을 제외한 동물에서 신경 성장 및 재생의 촉진, 신경계 질환의 치료, 신경재생의 촉진 또는 신경변성의 예방용 약제의 제조를 위한 하기 화학식으로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물의 이용방법:



(상기 식에서

R₁은

- C₃-C₈ 시클로알킬에 의해 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₉ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기,
- C₃ 또는 C₅ 시클로알킬,
- C₅-C₇ 시클로알케닐 (이 때 상기 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 시클로알케닐기는 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알케닐, 또는 히드록시로 치환되거나 치환되지 않는다),
- 또는 Ar₁을 나타내며 (이 때 Ar₁은 1-나프틸, 2-나프틸, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-페리딜 및 폐닐로 구성된 군에서 선택되며, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C₁-C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C₁-C₄ 알콕시 또는 C₁-C₄ 알케닐옥시, 폐녹시, 벤질옥시 및 아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다);

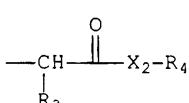
X는 산소, 황, H₂, 또는 CH₂이며;

Y는 산소이며; 또한,

Z는

- C₁-C₇ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐 (여기서 상기 알킬 또는 알케닐쇄는 하나 이상의 위치에서 상기 정의한 Ar₁으로 치환된다),
- C₃-C₈ 시클로알킬,
- C₁-C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐쇄로 연결된 시클로알킬, 또는
- Ar₂ (이 때 Ar₂는 2-인돌릴, 3-인돌릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-페리딜 및 폐닐로 구성된 군에서 선택되고, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C₁-C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C₁-C₄ 알콕시 또는 C₁-C₄ 알케닐옥시, 폐녹시, 벤질옥시 및 아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다); 또는

하기 화학식으로 표시되는 분질을 나타낸다:



(상기 식에서,

R_3 는 상기 정의한 Ar_1 또는 C_3-C_8 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_8 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 비치환된 Ar_1 으로 구성된 군에서 선택되며;

X_2 는 O 또는 NR_5 이며, 여기서 R_5 는 수소, C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 알케닐로 구성된 군에서 선택되며;

R_4 는 페닐, 벤질, C_1-C_5 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, 및 페닐로 치환된 C_1-C_5 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐로 구성된 군에서 선택된다)).

청구항 62.

제 61항에 있어서,

상기 약제는 손상된 말초 신경의 성장을 자극하기 위한 것을 특징으로 하는 이용방법.

청구항 63.

제 61항에 있어서,

상기 신경계 질환이 말초 신경병증 및 신경변성에 관련된 신경계 병증으로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 이용방법.

청구항 64.

제 63항에 있어서,

상기 신경계 질환이 알쓰하이머병인 것을 특징으로 하는 이용방법.

청구항 65.

제 63항에 있어서,

상기 신경계 질환이 파킨슨병인 것을 특징으로 하는 이용방법.

청구항 66.

제 63항에 있어서,

상기 신경계 질환이 근위축성 측색경화증인 것을 특징으로 하는 이용방법.

청구항 67.

제 61항 내지 제 66항 중 어느 한 항에 있어서,

Z 및 Ar_1 이 친유성 기인 것을 특징으로 하는 제 61항에서 정의된 화합물의 이용방법.

청구항 68.

제 61항 내지 제 66항 중 어느 한 항에 있어서,

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(4,5-디클로로페닐)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(4,5-디클로로페닐)-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(4,5-메틸렌디옥시페닐)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(4,5-메틸렌디옥시페닐)-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-시클로헥실-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-시클로헥실-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

(1R)-1,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

(1R)-1,3-디페닐-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

(1R)-1-시클로헥실-3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

(1R)-1-시클로헥실-3-페닐-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

(1R)-1-(4,5-디클로로페닐)-3-페닐-1-프로필(2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-시클로헥실)에틸-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-4-시클로헥실)부틸-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-[2-퓨릴])에틸-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-[2-티에닐])에틸-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-[2-티아졸릴])에틸-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-페닐)에틸-2-피롤리딘 카르복실레이트;

1,7-디페닐-4-헵틸 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소-4-히드록시부틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

1-[1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-L-프롤린]-L-페닐알라닌 에틸에스테르;

1-[1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-L-프롤린]-L-류신 에틸에스테르;

1-[1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-L-프롤린]-L-페닐글리신 에틸에스테르;

1-[1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-L-프롤린]-L-페닐알라닌 페닐에스테르;

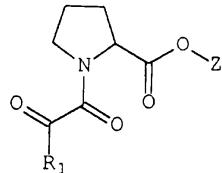
1-[1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-L-프롤린]-L-페닐알라닌 벤질에스테르; 및

1-[1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-L-프롤린]-L-이소류신 에틸에스테르로 구성된 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 제 61항에서 정의된 화합물의 이용방법.

청구항 69.

제 61항 내지 제 66항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식으로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물의 이용방법:



(상기 식에서

R₁는

- C₃-C₈ 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₉ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기,

- C₃ 또는 C₅ 시클로알킬,

- C₅-C₇ 시클로알케닐 (이 때 상기 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 시클로알케닐기는 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알케닐, 또는 히드록시로 치환되거나 치환되지 않은다),

- 또는 Ar₁을 나타내며 (이 때 Ar₁은 1-나프틸, 2-나프틸, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-페리딜 및 폐닐로 구성된 군에서 선택되며, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C₁-C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C₁-C₄ 알콕시 또는 C₁-C₄ 알케닐옥시, 페녹시, 벤질옥시 및 아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다);

Z는

- C_1-C_7 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐 (여기서 상기 알킬 또는 알케닐쇄는 하나 이상의 위치에서 상기 정의한 Ar_1 으로 치환된다),

- C_3-C_8 시클로알킬,

- C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐쇄로 연결된 시클로알킬, 또는

- Ar_2 을 나타낸다 (이 때 Ar_2 는 2-인돌릴, 3-인돌릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-페리딜 및 페닐로 구성된 군에서 선택되고, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C_1-C_6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C_1-C_4 알콕시 또는 C_1-C_4 알케닐옥시, 페녹시, 벤질옥시 및 아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다)).

청구항 70.

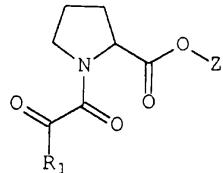
제 69 항에 있어서,

R_1 이 C_1-C_9 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 2-시클로헥실, 4-시클로헥실, 2-퓨릴, 2-티에닐, 2-티아졸릴, 및 4-히드록시부틸로 구성된 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 이용방법.

청구항 71.

제 61항 내지 제 66항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식으로 표시되는 N-글리옥실 프롤릴 에스테르 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물의 이용방법:



(상기 식에서

R_1 은

- C_3-C_6 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_5 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기, 또는

- Ar_1 을 나타내며 (이 때 Ar_1 은 2-퓨릴, 2-티에닐 및 페닐로 구성된 군에서 선택된다);

Z 는

- 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐 (이 때 상기 알킬 또는 알케닐쇄는 하나 이상의 위치에서 상기 정의한 Ar_1 로 치환된다),

- C_3-C_6 시클로알킬, 또는

- Ar_2 를 나타낸다 (이 때 Ar_2 는 2-, 3-, 또는 4-페리딜 또는 페닐로 구성된 군에서 선택되며, 이들은 수소 및 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다)).

청구항 72.

제 71 항에 있어서,

Z 및 R_1 이 친유성 기인 것을 특징으로 하는 이용방법.

청구항 73.

제 71 항에 있어서,

3-(2,5-디메톡시페닐)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(2,5-디메톡시페닐)-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1-에틸-(2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-3급-부틸-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실에틸-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실에틸-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-N-([2-티에닐]글리옥실)피롤리딘 카르복실레이트;

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소부틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

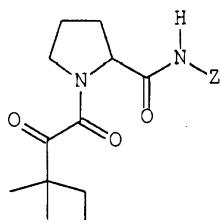
3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-시클로헥실글리옥실-2-피롤리딘 카르복실레이트; 및

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-티에닐)글리옥실-2-피롤리딘 카르복실레이트로 구성된 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 이용방법.

청구항 74.

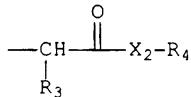
제 61항 내지 제 66항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식으로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물의 이용방법:



(상기 식에서

Z는 다음 화학식으로 표시되는 분孑이고;



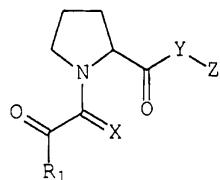
이 때 R₃는 상기 정의한 Ar₁ 또는 C₃-C₈ 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₈ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 비치환된 Ar₁으로 구성된 군에서 선택되며;

X₂는 O 또는 NR₅이며, 여기서 R₅는 수소, C₁-C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 알케닐로 구성된 군에서 선택되며;

R₄는 페닐, 벤질, C₁-C₅ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, 및 페닐로 치환된 C₁-C₅ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐로 구성된 군에서 선택된다).

청구항 75.

인간을 제외한 동물에서 신경계 질환의 치료, 신경재생의 촉진 또는 신경변성의 예방을 위한 하기 화학식으로 표시되는 화합물의 이용방법:



(상기 식에서

R₁은

- C₃-C₈ 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₉ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기,

- C₃ 또는 C₅ 시클로알킬,

- C₅-C₇ 시클로알케닐 (이 때 상기 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 시클로알케닐기는 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알케닐, 또는 히드록시로 치환되거나 치환되지 않은다), 또는

- Ar_1 을 나타내며 (이 때 Ar_1 은 1-나프틸, 2-나프틸, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-페리딜 및 페닐로 구성된 군에서 선택되며, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시 또는 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알케닐옥시, 페녹시, 벤질옥시 및 아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다);

X는 산소, 황, H_2 , 또는 CH_2 이며;

Y는 산소이며; 또한

Z는

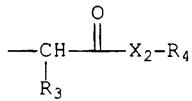
- $\text{C}_1\text{-C}_7$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐 (여기서 상기 알킬 또는 알케닐쇄는 하나 이상의 위치에서 상기 정의한 Ar_1 로 치환된다),

- $\text{C}_3\text{-C}_8$ 시클로알킬,

- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐쇄로 연결된 시클로알킬,

- Ar_2 (이 때 Ar_2 는 2-인돌릴, 3-인돌릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-페리딜 및 페닐로 구성된 군에서 선택되고, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시 또는 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알케닐옥시, 페녹시, 벤질옥시 및 아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다); 또는

- 다음 화학식으로 표시되는 분절을 나타낸다:



(상기 식에서,

R_3 는 상기 정의한 Ar_1 또는 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 비치환된 Ar_1 으로 구성된 군에서 선택되며;

X_2 는 O 또는 NR_5 이며, 여기서 R_5 는 수소, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 알케닐로 구성된 군에서 선택되며;

R_4 는 페닐, 벤질, $\text{C}_1\text{-C}_5$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, 및 페닐로 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐로 구성된 군에서 선택된다)).

청구항 76.

제 75항에 있어서,

손상된 말초 신경의 성장을 자극하기 위한 것을 특징으로 하는 이용방법.

청구항 77.

제 75항에 있어서,

상기 신경계 질환이 말초 신경병증 및 신경변성에 관련된 신경계 병증으로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 이용방법.

청구항 78.

제 77항에 있어서,

상기 신경계 질환이 알쯔하이머병인 것을 특징으로 하는 이용방법.

청구항 79.

제 77항에 있어서,

상기 신경계 질환이 파킨슨병인 것을 특징으로 하는 이용방법.

청구항 80.

제 77항에 있어서,

상기 신경계 질환이 근위축성 측색경화증인 것을 특징으로 하는 이용방법.

청구항 81.

제 75항 내지 제 80항 중 어느 한 항에 있어서,

Z 및 R₁이 친유성 기인 것을 특징으로 하는 제 75항에서 정의된 화합물의 이용방법.

청구항 82.

제 75항 내지 제 80항 중 어느 한 항에 있어서,

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(4,5-디클로로페닐)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(4,5-디클로로페닐)-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(4,5-메틸렌디옥시페닐)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(4,5-메틸렌디옥시페닐)-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-시클로헥실-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-시클로헥실-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

(1R)-1,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

(1R)-1,3-디페닐-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

(1R)-1-시클로헥실-3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

(1R)-1-시클로헥실-3-페닐-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

(1R)-1-(4,5-디클로로페닐)-3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-시클로헥실)에틸-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-4-시클로헥실)부틸-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-[2-퓨릴])에틸-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-[2-티에닐])에틸-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-[2-티아졸릴])에틸-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(1,2-디옥소-2-페닐)에틸-2-피롤리딘 카르복실레이트;

1,7-디페닐-4-헵틸 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소-4-히드록시부틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

1-[1-(3,3)-디메틸-1,2-디옥소펜틸]-L-프롤린]-L-페닐알라닌 에틸에스테르;

1-[1-(3,3)-디메틸-1,2-디옥소펜틸]-L-프롤린]-L-류신 에틸에스테르;

1-[1-(3,3)-디메틸-1,2-디옥소펜틸]-L-프롤린]-L-페닐글리신 에틸에스테르;

1-[1-(3,3)-디메틸-1,2-디옥소펜틸]-L-프롤린]-L-페닐알라닌 페닐에스테르;

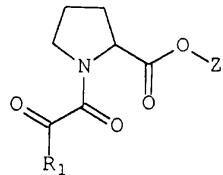
1-[1-(3,3)-디메틸-1,2-디옥소펜틸]-L-프롤린]-L-페닐알라닌 벤질에스테르; 및

1-[1-(3,3)-디메틸-1,2-디옥소펜틸]-L-프롤린]-L-이소류신 에틸에스테르로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제 75항에서 정의된 화합물의 이용방법.

청구항 83.

제 75항 내지 제 80항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식으로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물의 이용방법:



(상기 식에서

R₁은

- C₃-C₈ 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₉ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기,

- C₃ 또는 C₅ 시클로알킬,

- C₅-C₇ 시클로알케닐 (이 때 상기 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 시클로알케닐기는 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알케닐, 또는 히드록시로 치환되거나 치환되지 않은다),

- 또는 Ar₁을 나타내며 (이 때 Ar₁은 1-나프틸, 2-나프틸, 2-인돌릴, 3-인돌릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-페리딜 및 폐닐로 구성된 군에서 선택되며, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C₁-C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C₁-C₄ 알콕시 또는 C₁-C₄ 알케닐옥시, 폐녹시, 벤질옥시 및 아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다);

Z는

- C₁-C₇ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐 (여기서 상기 알킬 또는 알케닐쇄는 하나 이상의 위치에서 상기 정의한 Ar₁로 치환된다),

- C₃-C₈ 시클로알킬,

- C₁-C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐쇄로 연결된 시클로알킬, 또는

- Ar₂를 나타낸다 (이 때 Ar₂는 2-인돌릴, 3-인돌릴, 2-퓨릴, 3-퓨릴, 2-티아졸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-, 3-, 또는 4-페리딜 및 폐닐로 구성된 군에서 선택되고, 이들은 수소, 할로겐, 히드록실, 니트로, 트리플루오로메틸, C₁-C₆ 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, C₁-C₄ 알콕시 또는 C₁-C₄ 알케닐옥시, 폐녹시, 벤질옥시 및 아미노로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다)).

청구항 84.

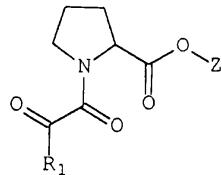
제 83 항에 있어서,

R₁이 C₁-C₉ 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 2-시클로헥실, 4-시클로헥실, 2-퓨릴, 2-티에닐, 2-티아졸릴, 및 4-히드록시부틸로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 이용방법.

청구항 85.

제 75항 내지 제 80항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식으로 표시되는 N-글리옥실 프롤릴 에스테르 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물의 이용방법:



(상기 식에서

R_1 은

- C_3-C_6 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C_1-C_5 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐기,

- 또는 Ar_1 을 나타내며 (이 때 Ar_1 은 2-퓨릴, 2-티에닐 및 폐닐로 구성된 군에서 선택된다); 또한

Z 는

- 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐 (이 때 상기 알킬 또는 알케닐쇄는 하나 이상의 위치에서 상기 정의한 Ar_1 으로 치환된다),

- C_3-C_6 시클로알킬, 또는

- Ar_2 를 나타낸다 (이 때 Ar_2 는 2-, 3-, 또는 4-피리딜 또는 폐닐로 구성된 군에서 선택되며, 이들은 수소 및 C_1-C_4 알콕시로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 갖는다)).

청구항 86.

제 85 항에 있어서,

Z 및 R_1 이 친유성 기인 것을 특징으로 하는 이용방법.

청구항 87.

제 85 항에 있어서,

3-(2,5-디메톡시페닐)-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(2,5-디메톡시페닐)-1-프로프-2-(E)-에닐 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1-에틸-(2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-3급-부틸-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실에틸-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실에틸-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(2-3급-부틸-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소펜틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-1-(2-시클로헥실-1,2-디옥소에틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

3-(3-페리딜)-1-프로필 (2S)-N-([2-티에닐]글리옥실)피롤리딘 카르복실레이트;

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(3,3-디메틸-1,2-디옥소부틸)-2-피롤리딘 카르복실레이트;

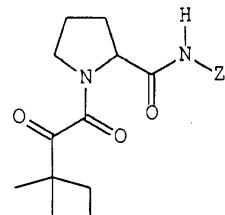
3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-시클로헥실글리옥실-2-피롤리딘 카르복실레이트; 및

3,3-디페닐-1-프로필 (2S)-1-(2-티에닐)글리옥실-2-피롤리딘 카르복실레이트로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 이용방법.

청구항 88.

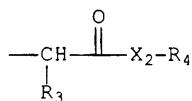
제 75항 내지 제 80항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 화학식으로 표시되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 수화물의 이용방법:



(상기 식에서

Z는 하기 화학식으로 표시되는 분절이고;



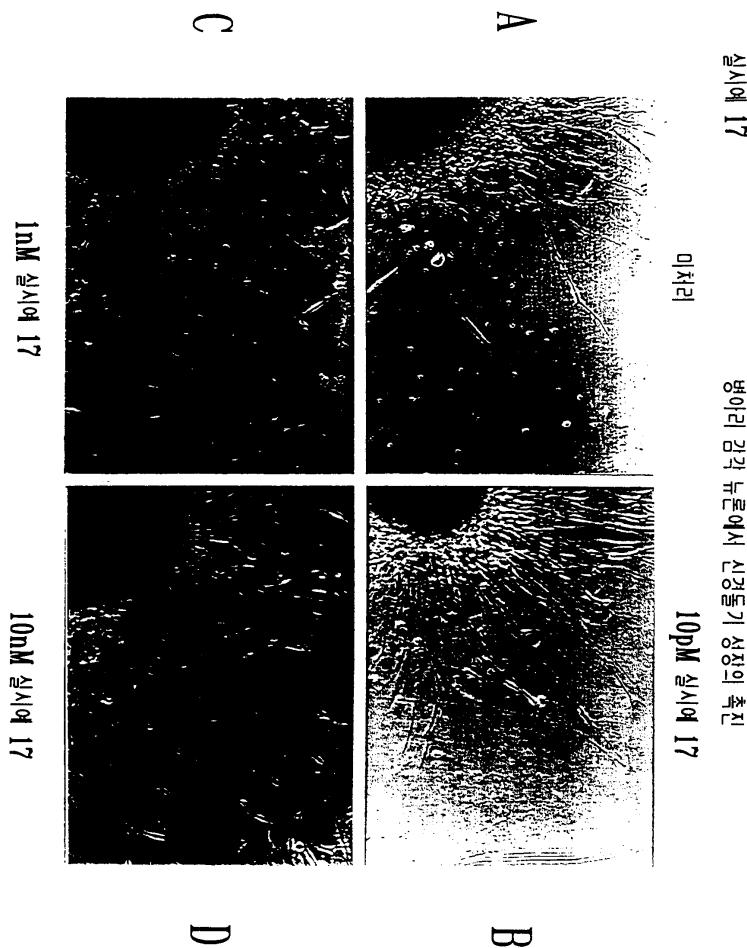
이 때 R3는 상기 정의한 Ar1 또는 C3-C8 시클로알킬로 치환되거나 치환되지 않은 C1-C8 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 비치환된 Ar1으로 구성된 군에서 선택되며;

X2는 O 또는 NR5이며, 여기서 R5는 수소, C1-C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬 및 알케닐로 구성된 군에서 선택되며;

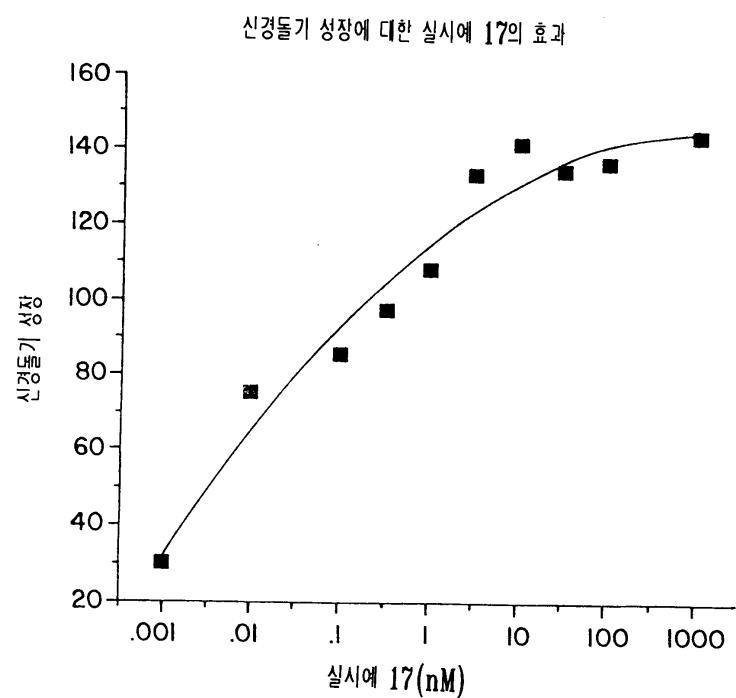
R4는 페닐, 벤질, C1-C5 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐, 및 페닐로 치환된 C1-C5 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐로 구성된 군에서 선택된다).

도면

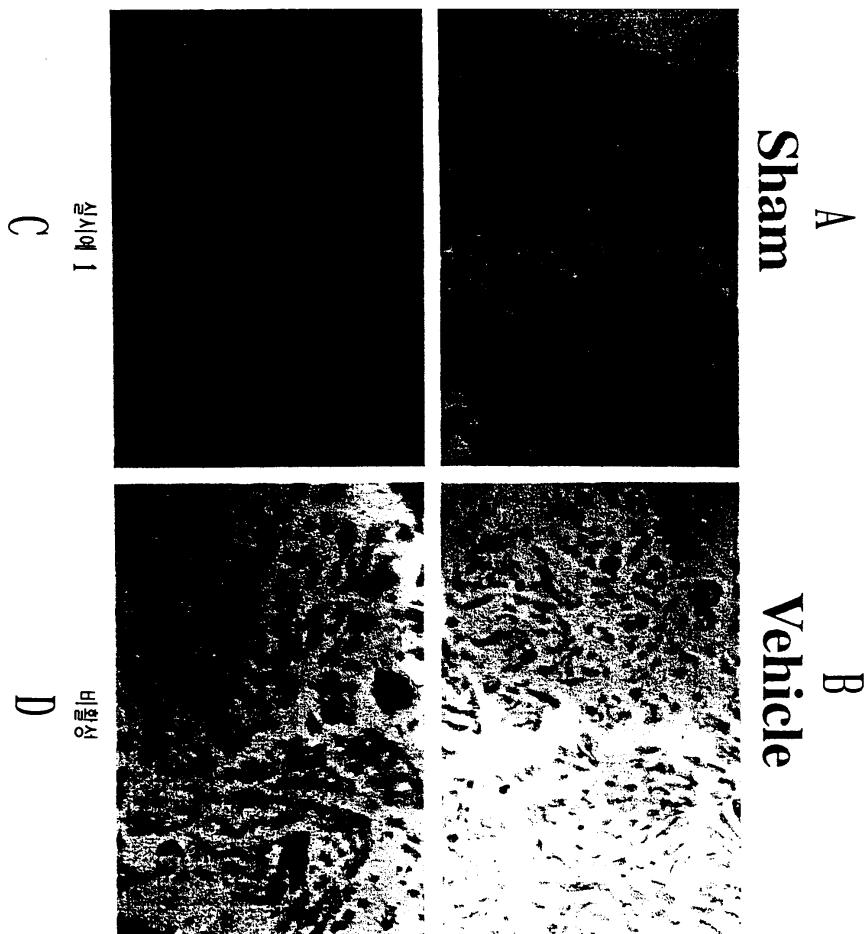
도면1



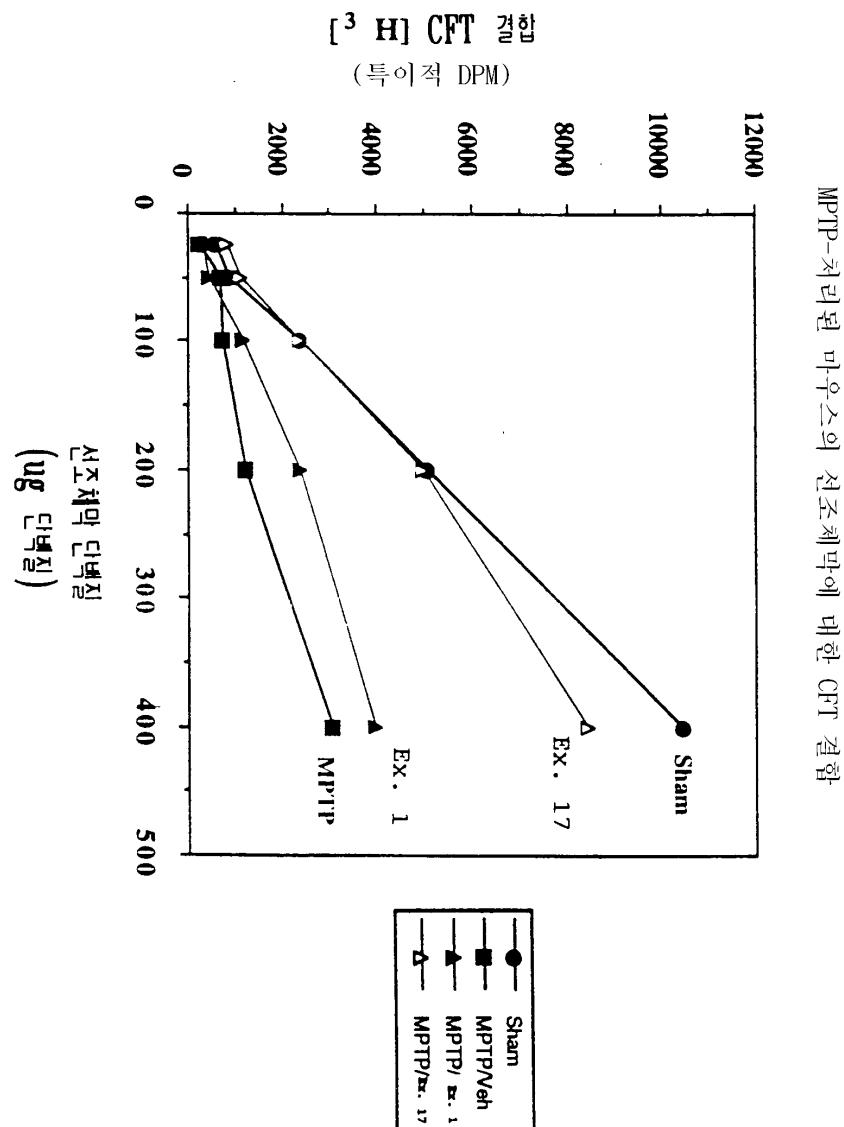
도면2



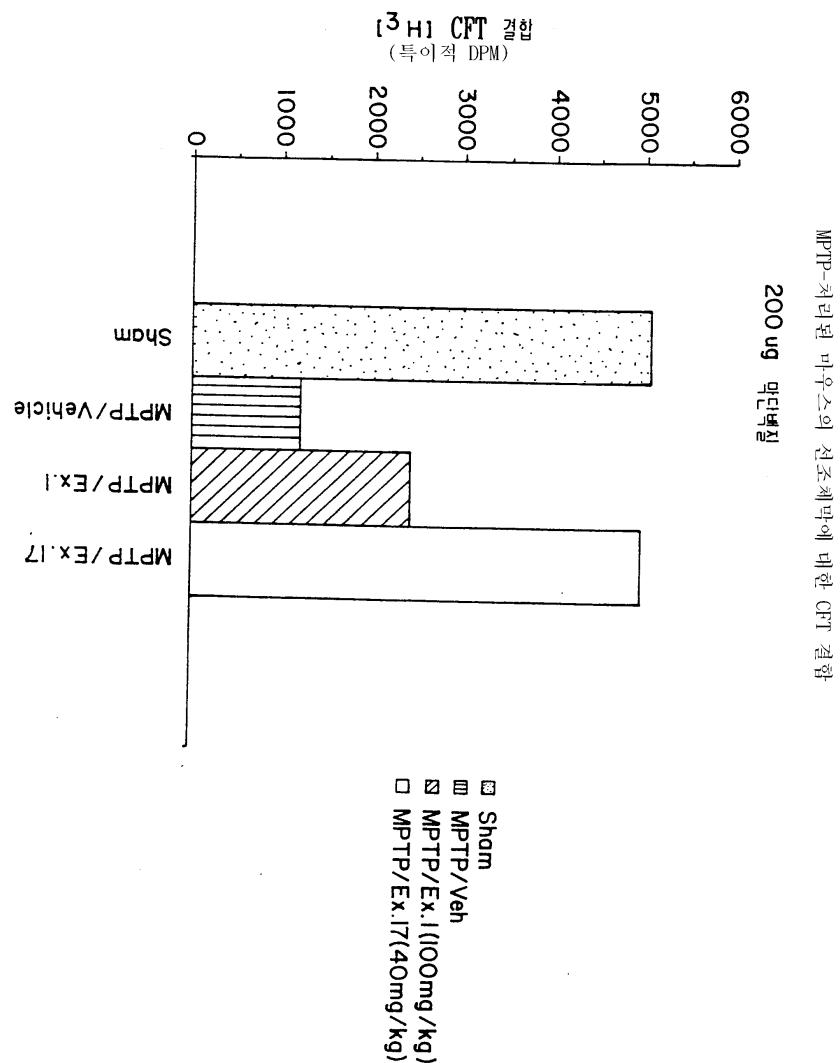
도면3



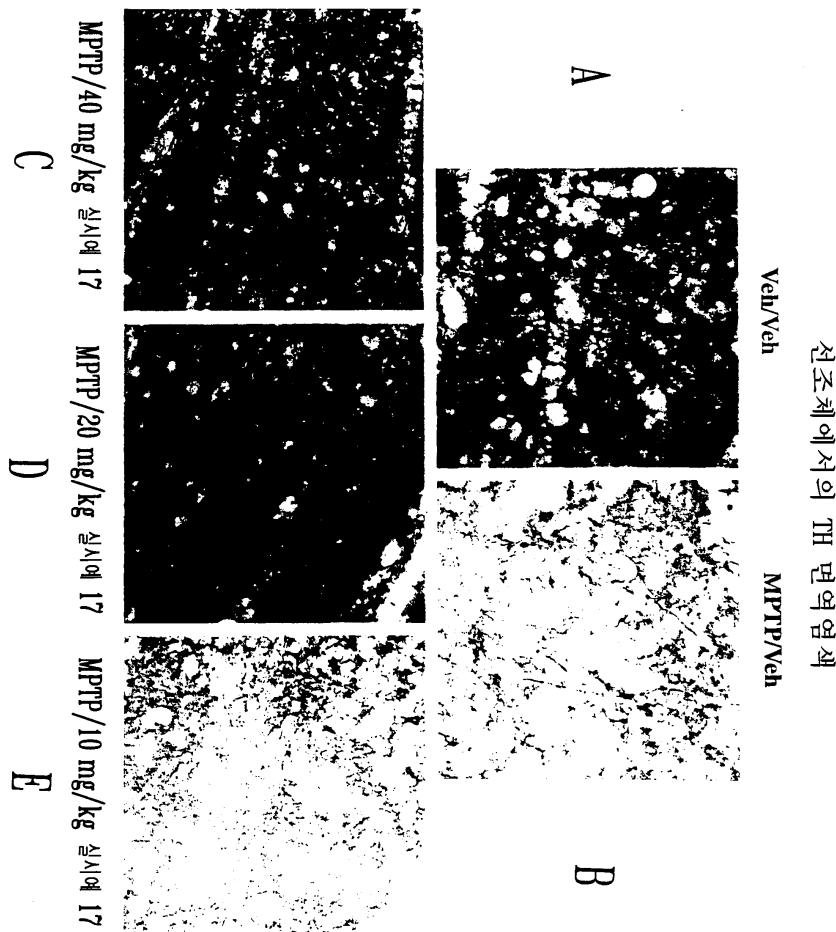
도면4



도면5



도면6



도면7

흑질 세포체에서의 TH 면역염색

Veh/Veh

MPTP/Veh

A



B



MPTP/40 실험 17

MPTP/20 실험 17

MPTP/10 실험 17

C

D

E

도면8

내측 전뇌 속 액순에서의 TH 면역 염색

Sham MP/MP/Veh

1

2

