



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년08월25일
(11) 등록번호 10-0853968
(24) 등록일자 2008년08월19일

(51) Int. Cl.
C07D 211/28 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2001-7015979
(22) 출원일자 2001년12월11일
심사청구일자 2006년03월24일
번역문제출일자 2001년12월11일
(65) 공개번호 10-2002-0016830
(43) 공개일자 2002년03월06일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2001/003198
국제출원일자 2001년04월13일
(87) 국제공개번호 WO 2001/79170
국제공개일자 2001년10월25일
(30) 우선권주장
JP-P-2000-00112100 2000년04월13일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
WO 00/23076 A
EP 0982026 A
전체 청구항 수 : 총 9 항

(73) 특허권자
아스비오파마 가부시키키가이샤
일본국 도쿄도 미나토쿠 아카사카 2초메 9-11
(72) 발명자
다케모토나오히로
일본오사카후이바라끼시니시쥬조쵸4-5-305
안노우라히로카즈
일본교토후나가오까쥬조쵸지기따시노파니16-8
무라야마노리히토
일본오사카후미시마군시마모토쵸야마자끼1
쵸메9-5-507
(74) 대리인
특허법인코리아나

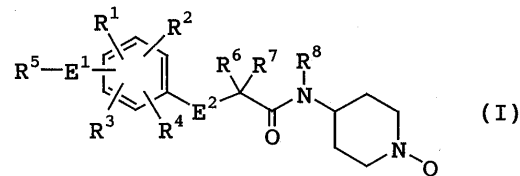
심사관 : 이민정

(54) 아미노페녹시아세트아미드 유도체 및 그를 함유하는약제학적 조성물

(57) 요약

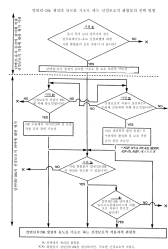
본 발명은 하기 화학식 I 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[화학식 I]



[식 중, R¹ 내지 R⁴ 는 서로 독립적으로 수소 원자; 임의로 치환된 알킬기이고; E¹ 은 -NR⁴- 이고, E² 는 산소 원자 또는 -NR¹⁰- 이고; Q 는 -X-Y-Q' 기이다 (X 및 Y 는 연결 결합이고; X 는 알킬렌 또는 알케닐렌기 등이고; Y 는 C=O, NHC(=O), C(=O)NH 등으로 구성되는 군에서 선택되고; Q' 는 수소 원자 또는 치환가능한 페닐, 피리딜기 등이다)]. 이러한 화합물은 Ca²⁺-결합 단백질 중 하나인 칼빈딘D-28k 를 도입시킴으로써, 신경보호적 작용을 갖는다.

대표도 - 도1



(81) 지정국

국내특허 : 오스트레일리아, 캐나다, 중국,
헝가리, 일본, 대한민국, 미국

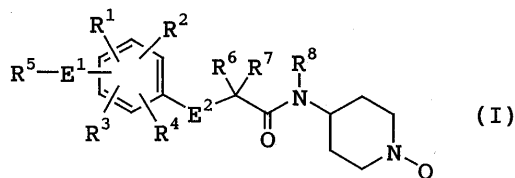
EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이
프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스,
영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크,
모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 터키

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I]



[식 중, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 메틸이고;

R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 서로 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬기이고;

E^1 이 산소 원자인 경우, E^2 는 $-NR^9-$ 기이거나, E^1 이 $-NR^{10}-$ 기인 경우, E^2 는 산소원자이고, 여기서, R^9 및 R^{10} 은 수소 원자; 할로겐으로 치환될 수 있는 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-5} 알킬기; 할로겐에 의해 치환될 수 있는 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-5} 알킬기, 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-5} 알콕시, 히드록시기 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환될 수 있는 C_{4-14} 아릴기; 또는 할로겐에 의해 치환될 수 있는 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-5} 알킬기, 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-5} 알콕시, 히드록시기 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환될 수 있는 C_{5-12} 아르알킬기이며;

Q는 $-X-Y-Q'$ 기이고, 여기서 X 는 연결 결합, C_{1-6} 알킬렌기 또는 C_{2-4} 알케닐렌기이고; Y 는 연결 결합, $C(=O)NH$ 또는 $NHC(=O)$ 이고; Q' 는 페닐기, 피리딜기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 벤조티아졸기 또는 벤즈이미다졸기이고, 이들의 각각은 할로겐에 의해 치환될 수 있는 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-5} 알킬기, 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-5} 알콕시, 히드록시기 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 치환될 수 있다].

청구항 2

제 1 항에 있어서, X 및 Y 가 모두 연결 결합인 화학식 I 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제 1 항에 있어서, X 및 Y 중 하나가 연결 결합이 아니고, E^2 는 $-O-$ 기 이고, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 가 모두 수소 원자가 아니고, 여기서 X, Y, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 가 제 1 항에서 정의된 의미와 동일한 화학식 I 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

유효 성분으로서 제 1 항에 청구된 화학식 I 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 뇌경색, 뇌출혈 및 뇌동맥경화증으로 이루어지는 군에서 선택되는 허혈성 장애로 인한 뇌기능 장애, 또는 노인성 치매, 뇌손상, 외과적 수술의 후유증, 알츠하이머질환, 파킨슨 질환, 근위축성 측색 경화증 및 헌팅톤 질환으로 이루어지는 군에서 선택되는 뇌 기질성 장애의 치료 또는 개선용 약학적 조성물.

청구항 11

유효 성분으로서 제 2 항에 청구된 화학식 I 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 뇌경색, 뇌출혈 및 뇌동맥경화증으로 이루어지는 군에서 선택되는 허혈성 장애로 인한 뇌기능 장애, 또는 노인성 치매, 뇌손상, 외과적 수술의 후유증, 알츠하이머질환, 파킨슨 질환, 근위축성 측색 경화증 및 헌팅톤 질환으로 이루어지는 군에서 선택되는 뇌 기질성 장애의 치료 또는 개선용 약학적 조성물.

청구항 12

유효 성분으로서 제 3 항의 아미노페녹시아세트아미드 유도체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 뇌경색, 뇌출혈 및 뇌동맥경화증으로 이루어지는 군에서 선택되는 허혈성 장애로 인한 뇌기능 장애, 또는 노인성 치매, 뇌손상, 외과적 수술의 후유증, 알츠하이머질환, 파킨슨 질환, 근위축성 측색 경화증 및 헌팅톤 질환으로 이루어지는 군에서 선택되는 뇌 기질성 장애의 치료 또는 개선용 약학적 조성물.

청구항 13

유효 성분으로서 제 1 항에 청구된 화학식 I 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 뇌경색, 뇌출혈 및 뇌동맥경화증으로 이루어지는 군에서 선택되는 허혈성 장애로 인한 뇌기능 장애, 또는 노인성 치매, 뇌손상, 외과적 수술의 후유증, 알츠하이머질환, 파킨슨 질환, 근위축성 측색 경화증 및 헌팅톤 질환으로 이루어지는 군에서 선택되는 뇌 기질성 장애의 치료 또는 개선용 의약.

청구항 14

유효 성분으로서 제 2 항에 청구된 화학식 I 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 뇌경색, 뇌출혈 및 뇌동맥경화증으로 이루어지는 군에서 선택되는 허혈성 장애로 인한 뇌기능 장애, 또는 노인성 치매, 뇌손상, 외과적 수술의 후유증, 알츠하이머질환, 파킨슨 질환, 근위축성 측색 경화증 및 헌팅톤 질환으로 이루어지는 군에서 선택되는 뇌 기질성 장애의 치료 또는 개선용 의약.

청구항 15

유효 성분으로서 제 3 항의 아미노페녹시아세트아미드 유도체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 뇌경색, 뇌출혈 및 뇌동맥경화증으로 이루어지는 군에서 선택되는 허혈성 장애로 인한 뇌기능 장애, 또는 노인성 치매, 뇌손상, 외과적 수술의 후유증, 알츠하이머질환, 파킨슨 질환, 근위축성 측색 경화증 및 헌팅톤 질환으로 이루어지는 군에서 선택되는 뇌 기질성 장애의 치료 또는 개선용 의약.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 Ca^{2+} -결합 단백질 중 하나인 칼빈딘D-28k 의 생성을 유도함에 의한 신경보호적 작용을 갖는, 유효 성분으로서의 아미노페녹시아세트아미드 유도체 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 뇌 기능성 또는 기질성 장애 개선 및 치료제, 및 이러한 신경보호적 아미노페녹시아세트아미드 유도체의 선택 방법에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 뇌경색, 뇌출혈 및 뇌동맥경화 등의 다양한 허혈성 장애로 인한 다양한 뇌 기능장애에 대한 치료 및 개선제에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 노인성 치매, 뇌손상 또는 외과 수술의 후유증, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환 및 근위축성 측삭 경화증 및 헌팅톤 질환 등으로 인한 다양한 뇌 기질성 장애의 치료 및 개선제에 관한 것이다.

배경기술

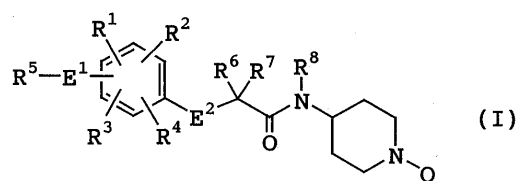
- <2> 뇌출혈, 일시적 뇌허혈, 및 뇌경색 등의 뇌손상 및 뇌혈관계 질환에서 관찰되는, 진행성 및 지연성 신경 세포 사멸은 주로 세포내 Ca^{2+} 농도의 증가로 인한 것이며, 이의 각종 요인은 예를 들어 내부 흥분성인 글루타메이트의 과방출에 의한 수용체의 비정상적 활성화, 이온 채널의 활성화, 및 반응성 산소종/유리 라디칼의 유도를 일으키는 신호 전달 (transduction) 과 관계된다고 여겨진다 [F. B. Meyer, *Brain Res. Rev.*, 14, 227 (1989); E. Boddeke 등, *Trends Pharmacol. Sci.*, 10, 397 (1989); J. M. McCall 등, *Ann. Rep. Med. Chem.*, 27, 31 (1992)].
- <3> 이러한 관점에서, 글루타메이트 수용체에 대한 길항제, 칼슘 채널 블로킹제, 산화방지제 등이 신경퇴행의 예방 또는 억제 의약으로 적용되어 왔다. 그러나, 이러한 임상적으로 사용되는 의약은 세포 Ca^{2+} 농도의 증가와 관련된 오직 일부의 경로만을 억제하며, 그러므로 신경퇴행을 예방 또는 억제를 위해 아직 충분하지 않다.
- <4> 반대로, 칼빈딘D-28k 의 내부 생성은, FGF, NT-3, NT-4/5, BDNF, IGF-I/II, PDGF, 에스트로겐 등의 많은 생리학적 활성물질에 대한 수용체의 활성화, 뿐만 아니라 신경 성장 인자 수용체중 하나인 FGF 수용체의 활성화에 의해 유도된다 [C. V.- Abejon 등, *Neuron*, 15, 105 (1995); A. Silva 등, *Brain Res. Bull.*, 1, 35 (2000)]. 또한, 칼빈딘D-28k 는 Ca^{2+} -결합 단백질 중 하나이고, 중추신경계에서의 허혈성 장애에 대한 손상 부위에 주로 분포하며, 이는 세포내 Ca^{2+} 농도의 증가에 대해 완충 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다 [A. M. Lacopino 등, *Neurodegeneration*, 3, 1 (1994); M. P. Mattson 등, *Neuron*, 6, 41 (1991)].
- <5> 따라서, 그 자체로 Ca^{2+} -결합 단백질 중 하나인 칼빈딘D-28k 이 세포내에 공급될 수 있는 경우, 어느 종류의 경로에 의해서도 일어날 수 있는 세포내 Ca^{2+} -농도의 증가에 대한 충분한 신경보호적 효과가 달성될 것이 기대된다. 즉, 칼빈딘D-28k 를 포함하는 의약은 뇌경색, 뇌출혈 및 뇌동맥경화 등의 다양한 허혈성 장애로 인한 뇌기능 장애에 대한 매우 효과적인 치료 및 개선제일 것으로 기대된다. 또한, 노인성 치매, 뇌 손상 및 외과 수술의 후유증, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 근위축성 측삭 경화증 등으로 인한 뇌 허혈성 장애로 인한 뇌 기능성 장애에 대해 효과적일 것으로 기대된다.

- <6> 그러나, 칼빈딘D-28k 그 자체는 분자량이 28 Kd (킬로 달톤) 인 불안정한 거대 분자량 단백질이기 때문에, 약리학 및 약제학적 방법론에 존재하는 한계의 관점에서, 칼빈딘D-28k 단백질을 신체의 중추신경계의 목적 부위에 직접 투여하는 것은 매우 어렵고, 그러므로 불가능한 듯하다.
- <7> 한편, 칼빈딘D-28k 단백질의 생성을 포함할 수 있는 저 분자량의 화합물은 통상적인 기술에 의해 다양한 종류의 약제학적 조성물로 용이하게 제조될 수 있다. 그러므로, 이러한 저 분자량의 화합물은 일단 용이하게 신체로 투여되면, 세포내 Ca^{2+} 농도의 증가에 대한 완충 작용을 나타내면서, 신경보호성 칼빈딘D-28k 단백질의 생성을 유도할 것이다. 즉, 이러한 저 분자량 화합물은 뇌 기능성 및 기질성 장애의 개선 및 치료를 위한 효과적인 약제학적 화합물일 수 있다.
- <8> 이러한 상황하에, 본 발명의 목적 중 하나는 다양한 생리학적 활성 물질의 수용체의 인산화를 통해, Ca^{2+} -결합 단백질의 한 종류인 칼빈딘D-28k 의 생성을 유도할 수 있는 저 분자량의 신경보호적 화합물을 선택하고 제공하며, 뿐만 아니라 정맥내 주사액 등의 적당한 제제 중의 낮은 독성의 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- <9> 본 발명의 다른 목적은 뇌경색, 뇌출혈 및 뇌 동맥경화증 등의 다양한 허혈성 장애로 인한 뇌 기능 장애, 뿐만 아니라 노인성 치매, 뇌 손상, 또는 외과 수술의 후유증, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환 및 근위축성 측삭 경화증 등의 뇌 기질성 장애의 치료 및 개선제를 제공하는 것이다.

발명의 상세한 설명

- <10> 본 발명의 한 국면으로서, 하기 화학식 I 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 I



- <11>
- <12> [식 중, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 서로 독립적으로 수소 원자 또는 치환가능한 저급 알킬기이고;
- <13> R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 서로 독립적으로 수소 원자 또는 치환가능한 저급 알킬기이고;
- <14> E^1 은 $-NR^9$ 기이고 (여기서, R^9 은 수소 원자 또는 치환가능한 알킬기임);
- <15> E^2 는 산소 원자 또는 $-NR^{10}$ 기이고 (여기서, R^{10} 은 수소 원자; 치환가능한 알킬기; 치환가능한 아릴기 또는 치환가능한 아르알킬기임);
- <16> Q 는 $-X-Y-Q'$ 기이고, 여기서 X 는 연결 결합, 저급 알킬기, 저급 알케닐기 또는 저급 알키닐기이고; Y 는 연결 결합, 또는 $C=O$, $C(=O)NH$, $NHC(=O)$, $-O-$, $-S-$, $CH(OH)$, $-O-CH(OH)$, 및 $-O-CH_2-CH(OH)$ 으로 구성되는 군으로부터 선택되는 기이고, 여기서 아미도기의 수소 원자는 저급 알킬기로 치환될 수 있고, Q' 는 수소 원자, 또는 아릴기, 헤테로아릴기, 포화 또는 불포화 고리형 탄화수소기, 및 포화 또는 불포화 헤테로고리형 기로 구성되는 기로부터 선택되는 고리형 기이고, 여기서 Q' 의 고리형 기에서의 하나 이상의 수소 원자는 치환될 수 있고;
- <17> 단, X 및 Y 는 모두 연결 결합인 경우, Q' 는 수소 원자가 아니거나; 또는 단 X 및 Y 중 하나가 연결 결합이 아닌 경우, E^2 는 $-O-$ 기이고, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 기 모두 수소 원자가 아니다].
- <18> 저급 알킬기로서, 구체적으로는 탄소수 1 내지 6 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 등 일 수 있고, 더욱 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다. 저급 알케닐기로서, 구체적으로는 탄소수 1 내지 6 의 알케닐기일 수 있고, 저급 알키닐로서 구체적으로는 탄소수 1 내지 6 의 알키닐기일 수 있다.
- <19> 또한, 본 발명은 하기와 같은 화학식 I 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

- <20> R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 모두 메틸기이고;
- <21> E^1 이 산소인 경우; E^2 는 $-NR^9$ 기이거나 (여기서, R^9 은 수소 원자; 치환가능한 알킬기; 치환가능한 아릴기 또는 치환가능한 아르알킬기임); 또는 E^1 이 NR^{10} 기인 경우 (여기서, R^{10} 은 수소 원자; 치환가능한 알킬기; 치환가능한 아릴기 또는 치환가능한 아르알킬기임); E^2 가 산소 원자이고;
- <22> R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 서로 독립적으로 수소 원자 또는 저급 알킬기이고;
- <23> Q 는 $-X-Y-Q'$ 기임 (여기서, Q' 는 수소 원자, 치환가능한 페닐기, 치환가능한 피리딜기, 치환가능한 퀴놀릴기, 치환가능한 이소퀴놀릴기; 치환가능한 벤조티아졸기 또는 치환가능한 벤즈이미다졸기임).
- <24> 더욱 구체적으로는, 하기 화합물 (1) 내지 (4) 는 우수한 효과를 갖는 본 발명의 화학식 I 의 아미노페녹시아세트아미드의 구체적인 구현예이다.
- <25> (1) 하기와 같은 청구항 1 에 청구된 아미노페녹시아세트아미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염;
- <26> R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는, 서로 독립적으로 수소 원자, 또는 치환가능한 알킬기이고;
- <27> R^5 는 수소 원자 또는 치환가능한 알킬기이고;
- <28> E^1 는 $-NH-$ 이고;
- <29> E^2 는 산소 원자임.
- <30> (2) 하기와 같은 청구항 1 에 청구된 아미노페녹시아세트아미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염;
- <31> R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는, 서로 독립적으로 수소 원자, 또는 치환가능한 알킬기이고;
- <32> R^5 는 수소 원자 또는 치환가능한 알킬기이고;
- <33> E^1 및 E^2 는 $-NH-$ 임.
- <34> (3) 하기와 같은 청구항 2 에 청구된 아미노페녹시아세트아미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염;
- <35> R^5 는 수소 원자, 또는 치환가능한 알킬기이고;
- <36> E^1 는 $-NH-$ 이고;
- <37> E^2 는 산소 원자이고;
- <38> X 가 연결 결합인 경우, Y 는 $-CONH-$ 이거나; 또는 X 가 $-CONH-$ 인 경우, Y 는 연결 결합이고;
- <39> Q' 는 치환가능한 페닐기임.
- <40> (4) 하기와 같은 청구항 2 에 청구된 아미노페녹시아세트아미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염;
- <41> R^5 는 수소 원자 또는 치환가능한 알킬기이고;
- <42> E^1 는 $-NH-$ 이고;
- <43> E^2 는 산소 원자이고;
- <44> X 는 연결 결합 또는 알킬렌기이고, Y 는 $-CH(OH)-$, $-O-CH(OH)-$, 및 $-O-CH_2-CH(OH)-$ 로 구성되는 군 중 하나이고;
- <45> Q' 는 치환가능한 페닐기임.
- <46> 본 발명자들의 연구에 따르면, 화학식 I 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체는 저농도에서 칼빈딘D-28k 의 생성을 효과적으로 유도하고, 우수한 신경보호 작용을 갖는다는 것이 확인되었다. 또한, 이러한 화합물은 높은

안전성 마진을 갖고, 다양한 종류의 약제학적 조성물의 제조에 적합하다는 것이 확인되었다.

- <47> 그러므로, 추가적인 구현예로서, 본 발명은 유효성분으로서 화학식 I 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 뇌 기능성 및 기질성 장애에 대한 개선 및 치료제를 제공한다.
- <48> 또다른 구현예로서, 본 발명은 Ca^{2+} -결합 단백질 중 하나인 칼빈딘D-28k 의 생성을 유도할 수 있는 저 분자량 화합물을 효과적이고 간단하게 선택 (선별) 하는 방법을 제공한다.
- <49> 저 분자량의 화합물의 선택 방법은 하기 언급된 여러 평가 시험으로 구성된다;
- <50> (1) 글루타메이트 첨가 전 투여 및 동시 투여 간의, 글루타메이트-유도 신경퇴행에 대한 시험 화합물의 신경보호적 작용을 비교하기 위한 평가 시험.
- <51> (2) 상기 언급된 신경보호적 작용이 다양한 생리학적 활성 물질에 대한 수용체의 인산화를 통한 신경보호적인지 아닌지 여부를 확인하기 위한 시험. 이러한 시험은 FGF, NT-3, NT-4/5, BDNF, IGF-I/II, PDGF, 또는 에스트로겐 등의 각 수용체에 대한 저해제, 및 FGF 수용체의 자가인산화를 특이적으로 저해하는 MTA (5-데옥시-5-메틸티오아데노신) 의 길항 작용에 의해 수행된다.
- <52> (3) 각 시험 화합물의 칼빈딘D-28k 생성 유도 능력 평가 시험.
- <53> (4) 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 사용하는 저해에 의한 칼빈딘D-28k 의 신경보호적 작용에 대한 확인 시험.
- <54> 상기 언급된 평가 시험에 의해, 하기 특징을 갖는 효과적인 화합물이 선택될 수 있다.
- <55> 평가 시험 (1):
- <56> 이 시험은 신경 세포 손상을 유도하는 글루타메이트의 투여전에 또는 동시에 시험 화합물을 투여함으로써, 시험 화합물이 글루타메이트 유도 신경퇴행에 대한 신경보호적 작용을 갖는지 여부를 평가하기 위한 것이다.
- <57> 시험 화합물이, 동시 처리의 경우보다 전 처리의 경우 글루타메이트 투여에 의해 유도되는 신경퇴행에 대해 더 큰 신경보호적 작용을 나타낸다면, 화합물은 신경보호적 작용을 갖는 단백질 유사 물질을 유도하는 작용을 가질 수 있다. 그러므로, Ca^{2+} -결합 단백질 중 하나인 칼빈딘D-28k 를 포함하여 유도된 단백질 유사 물질을 기재로 한 신경보호적 작용을 갖는 화합물이 이 평가 시험에 의해 선택된다.
- <58> 평가 시험 (2):
- <59> 신경보호적 작용이 FGF, NT-3, NT-4/5, BDNF, IGF-I/II, PDGF, 및 에스트로겐 등의 수용체에 대한 저해제의 투여에 의해 사라지는 경우, 상기 신경보호적 작용이 이러한 수용체의 활성화에 의해 발생된다는 것이 확인된다. 또한, 생 세포에서, MTA (5-데옥시-5-메틸티오아데노신) 은 FGF 수용체의 자가인산화를 특이적으로 저해한다. MTA (FGF 수용체의 자가인산화에 대한 특이적 저해제) 의 처리에 의한 신경보호적 활성의 저해는 상기 신경보호적 작용이 FGF 수용체의 인산화를 포함한다는 것을 확인시킨다. 그러므로, 이 평가 시험은 신경보호적 작용이 다양한 생리학적 활성 물질의 수용체의 활성화에 의해 그리고 FGF 수용체의 인산화를 통해 발현되는 화합물을 선택할 것이다.
- <60> 평가 시험 (3):
- <61> 칼빈딘D-28k 생성을 유도하는 작용을 갖는 화합물이 이 평가 시험에 의해 선택될 것이다.
- <62> 평가 시험 (4):
- <63> 화합물의 신경보호적 작용을 제공하기 위해, 보호적 단백질이 다양한 생리학적 활성 물질의 수용체의 인산화를 통한 세포의 신호 전달을 통해 생성되는 것이 필요하고, 칼빈딘D-28k 은 그 보호적 단백질 중 하나이다. 그러므로, 이 평가 시험으로 칼빈딘D-28k 생성으로 인한 신경보호적 작용을 갖는 화합물이 칼빈딘D-28k 안티센스를 사용함으로써 저해된다. 이 시험에서, 신경보호적 작용을 갖는 화합물은 생성된 칼빈딘D-28k 를 기초로 하여 확인된다.
- <64> 본 발명은, 모든 평가 방법을 사용하여, 또는 평가 시험 (1) 및 (2), 평가 시험 (1), (2) 및 (3), 평가 시험 (1) 및 (3) 또는 평가 시험 (1), (3) 및 (4) 의 조합을 사용함으로써, 유도된 칼빈딘D-28k 생성을 기초로 하여 저 분자량의 신경보호적 화합물을 효과적이고 간단하게 선택하는 방법을 제공한다.
- <65> 도 1 은 상기 언급된 평가 시험을 조합함으로써, 유도된 칼빈딘D-28k 생성을 기초로 신경보호적 작용을 갖는 저

분자량의 화합물을 선택하는 방법의 개요를 나타낸 본 발명의 선택 방법의 흐름도를 나타낸다.

<66> 본 발명의 선택 방법에 따라, 본 발명의 상세한 설명에 구체적으로 기재된 화합물이 Ca^{2+} -결합 단백질 중 하나인 칼빈딘D-28k의 생성에 대한 유도 작용을 갖는 저 분자량 화합물로서 선택된다. 그러나, 이러한 선택 방법은 생리학적 활성 물질의 수용체의 활성화 및 FGF 수용체의 자가인산화를 포함하는 칼빈딘D-28k 생성 유도 작용을 기초로 신경보호적 작용을 갖는 다양한 화합물을 선택하는 것에 적용될 수 있고, 이 명세서에 기재된 화합물의 선택에 제한되지 않는다.

실시예

<149> 본 발명을 하기 실시예에 의해 더욱 상세하게 설명할 것이지만, 본 발명이 이러한 실시예에 제한되는 것은 아니다.

<150> 하기 실시예의 화합물 번호는 하기 언급하는 표의 번호와 동일하다.

<151> 실시예 1: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-메틸-N-(4-피페리디닐)아세트아미드 (1)

<152> 5 ml의 디클로로메탄 중의 457 mg의 2-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,3,5,6-테트라메틸페녹시]아세트산, 363 mg의 1-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-메틸아미노피페리딘, 2.16 g의 에틸 아세테이트 용액 중의 25% 프로판 포스폰산 무수물 [일본 특허 Kokai Showa 55-100346] 및 985 μl 의 트리에틸아민의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고, 감압하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물을 8 ml의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 이 용액에 2 ml의 트리플루오로아세트산을 빙냉하에 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매 제거 후, 생성된 잔류물을 아민 코팅된 실리카 겔 (Fuji Silysia Chemical Ltd.) 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올 = 30:1)에 의해 정제하여 192 mg (42%)의 상기 언급된 화합물 (1)을 수득하였다.

<153> 실시예 2: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-메틸-(4-피페리디닐)프로판아미드 (2)

<154> 표제 화합물 (2)를 2-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,3,5,6-테트라메틸페녹시]프로피온산 및 1-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-메틸아미노피페리딘으로부터 실시예 1과 동일한 방법에 의해 수득하였다.

<155> 실시예 3: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-2-메틸-N-메틸-N-(4-피페리디닐)프로판아미드 (3)

<156> 표제 화합물 (3)을 2-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,3,5,6-테트라메틸페녹시]-2-메틸 프로피온산 및 1-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-메틸아미노피페리딘으로부터 실시예 1과 동일한 방법에 의해 수득하였다.

<157> 실시예 4: 2-(2-아미노-3,4,5,6-테트라메틸페녹시)-N-메틸-N-(4-피페리디닐)아세트아미드 (4)

<158> 표제 화합물 (4)을 2-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,4,5,6-테트라메틸페녹시]아세트산 및 1-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-메틸아미노피페리딘으로부터 실시예 1과 동일한 방법에 의해 수득하였다.

<159> 실시예 5: 2-(3-아미노-2,4,5,6-테트라메틸페녹시)-N-메틸-N-(4-피페리디닐)아세트아미드 (5)

<160> 표제 화합물 (5)을 2-[3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,4,5,6-테트라메틸페녹시]아세트산 및 1-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-메틸아미노피페리딘으로부터 실시예 1과 동일한 방법에 의해 수득하였다.

<161> 실시예 6: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-메틸-N-(1-페네틸-4-피페리디닐)아세트아미드 (6)

<162> 2 ml의 아세토니트릴 중의 99 mg의 실시예 1에서 수득된 화합물 (1) 및 42.3 μl 의 페네틸 브로마이드의 혼합 용액에, 65 μl 의 트리에틸아민을 첨가하고, 혼합물을 5 시간 동안 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 교반하였다. 반응 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척하고, 건조하고, 감압하에 농축하여, 잔류물을 수득하였다. 수득된 잔류물을 아민 코팅된 실리카 겔 (Fuji Silysia Chemical Ltd.) 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 : 에테르 = 1:1)에 의해 정제하여 86 mg (65%)의 상기 언급된 화합물 (6)을 수득하였다.

<163> 실시예 7: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-[1-(2-아닐리노-2-옥소에틸)-4-피페리디닐]-N-메틸아세트아미드 (7)

<164> 표제 화합물 (7)을 실시예 1에서 수득된 화합물 (1) 및 N-페닐-2-브로모아세트아미드로부터 실시예 6과 동일

한 방법에 의해 수득하였다.

- <165> 실시예 8: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-(1-벤조일-4-피페리디닐)-N-메틸아세트아미드 (8)
- <166> 표제 화합물 (8) 을 실시예 1 에서 수득된 화합물 (1) 및 벤조일 클로라이드로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <167> 실시예 9 : 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-(1-부틸-4-피페리디닐)-N-메틸아세트아미드 (9)
- <168> 표제 화합물 (9) 을 실시예 1 에서 수득된 화합물 (1) 및 부틸 브로마이드로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <169> 실시예 10: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-[1-(2-페닐-2-옥소에틸)-4-피페리디닐]-N-메틸아세트아미드 (10)
- <170> 표제 화합물 (10) 을 실시예 1 에서 수득된 화합물 (1) 및 페르나실 브로마이드로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <171> 실시예 11: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-[1-(2-히드록시-2-페닐에틸)-4-피페리디닐]-N-메틸아세트아미드 (11)
- <172> 메탄올 중의 실시예 10 에서 수득된 화합물 (10) 의 혼합 용액에, 1.0 당량의 나트륨 보로히드라이드를 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 1.5 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 후, 용매를 감압하에 제거하고, 수득된 잔류물을 아민 코팅된 실리카 겔 (Fuji Silysia Chemical Ltd.) 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 : 메탄올 = 20:1) 에 의해 정제하여 상기 언급된 화합물 (11) 을 58% 의 수율로 수득하였다.
- <173> 실시예 12 : 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-(1-시클로-프로필메틸-4-피페리디닐)-N-메틸아세트아미드 (12)
- <174> 표제 화합물 (12) 을 실시예 1 에서 수득된 화합물 (1) 및 시클로프로필메틸 브로마이드로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <175> 실시예 13: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-메틸-N-[1-(*trans*-2-페닐-1-시클로프로필메틸)-4-피페리디닐]아세트아미드 (13)
- <176> 표제 화합물 (13) 을 실시예 1 에서 수득된 화합물 (1) 및 *trans*-2-페닐-1-시클로프로필메틸 브로마이드로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <177> 실시예 14: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-메틸-N-[1-(2-페녹시에틸)-4-피페리디닐]아세트아미드 (14)
- <178> 표제 화합물 (14) 을 실시예 1 에서 수득된 화합물 (1) 및 2-페녹시에틸 브로마이드로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <179> 실시예 15: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-메틸-N-{1-[2-(N-메틸아닐리노)-2-옥소에틸]-4-피페리디닐}아세트아미드 (15)
- <180> 표제 화합물 (15) 을 실시예 1 에서 수득된 화합물 (1) 및 N-메틸-N-페닐-2-브로모아세트아미드로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <181> 실시예 16: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-메틸-N-{1-[2-(4-모르폴리닐)에틸]-4-피페리디닐}아세트아미드 (16)
- <182> 표제 화합물 (16) 을 실시예 1 에서 수득된 화합물 (1) 및 N-(2-브로모에틸)모르폴린 히드록로라이드로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <183> 실시예 17: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-{1-[2-(2-히드록시-2-페닐에톡시)에틸]-4-피페리디닐}-N-메틸아세트아미드 (17)
- <184> 표제 화합물 (17) 을 실시예 1 에서 수득된 화합물 (1) 및 2-(클로로에톡시)-1-페닐에탄올로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <185> 실시예 18: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-[1-(4-시아노벤질)-4-피페리디닐]-N-메틸아세트아미드

(18)

- <186> 표제 화합물 (18) 을 실시예 1 에서 수득된 화합물 (1) 및 4-시아노벤질 브로마이드로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <187> 실시예 19: 4-({4-[[(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)아세틸]-(메틸)아미노]-1-피페리디닐}메틸)벤즈아미드 (19)
- <188> 메탄올 중의 82 mg 의 실시예 18 에서 수득된 화합물 (18) 의 혼합 용액에, 58 μ l 의 30% 과산화수소 수용액 및 150 μ l 의 3N-수산화나트륨 수용액을 빙냉하에 첨가하고, 반응 혼합물을 6 시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 포화 염수로 세척하고, 건조하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 수득된 잔류물을 아민 코팅된 실리카 겔 (Fuji Silysia Chemical Ltd.) 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 : 메탄올 = 10:1) 에 의해 정제하여 66 mg (77%) 의 상기 언급된 화합물 (19) 을 수득하였다.
- <189> 실시예 20 : 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-메틸-N-{1-[2-(페닐티오)에틸]-4-피페리디닐}아세트아미드 (20)
- <190> 삭제
- <191> 표제 화합물 (20) 을 실시예 1 에서 수득된 화합물 (1) 및 2-(클로로에틸)페닐 술폰드로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <192> 실시예 21: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-메틸-N-[1-(2-프로필)4-피페리디닐]아세트아미드 (21)
- <193> 표제 화합물 (21) 을 실시예 1 에서 수득된 화합물 (1) 및 프로파르길 브로마이드로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <194> 실시예 22: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-메틸-N-[1-(1-메틸-2-페닐에틸)-4-피페리디닐]아세트아미드 (22)
- <195> 표제 화합물 (22) 을 실시예 1 에서 수득된 화합물 (1) 및 2-브로모-1-페닐프로판으로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <196> 실시예 23: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-(1-시클로프로필메틸-4-피페리디닐)-N-메틸프로판아미드 (23)
- <197> 표제 화합물 (23) 을 실시예 2 에서 수득된 화합물 (2) 및 시클로프로필메틸 브로마이드로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <198> 실시예 24: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-(1-부틸-4-피페리디닐)-N-메틸프로판아미드 (24)
- <199> 표제 화합물 (24) 을 실시예 2 에서 수득된 화합물 (2) 및 1-브로모부탄으로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <200> 실시예 25: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-메틸-N-{1-[2-(4-모르폴리닐)에틸]-4-피페리디닐}프로판아미드 (25)
- <201> 표제 화합물 (25) 을 실시예 2 에서 수득된 화합물 (2) 및 N-(2-브로모에틸)모르폴린 히드로클로라이드로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <202> 실시예 26: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-메틸-N-[1-(trans-2-페닐-1-시클로프로필메틸)-4-피페리디닐]프로판아미드 (26)
- <203> 표제 화합물 (26) 을 실시예 2 에서 수득된 화합물 (2) 및 trans-2-페닐-1-시클로프로필메틸 브로마이드로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <204> 실시예 27: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N-메틸-N-{1-[2-(N-메틸아닐리노)-2-옥소에틸]-4-피페리디닐}프로판아미드 (27)
- <205> 표제 화합물 (27) 을 실시예 2 에서 수득된 화합물 (2) 및 N-메틸-N-페닐-2-브로모아세트아미드로부터 실시예 6

과 동일한 방법에 의해 수득하였다.

- <206> 실시예 28: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸페녹시)-N,2-디메틸-N-[1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]프로판아미드 (28)
- <207> 표제 화합물 (28) 을 실시예 3 에서 수득된 화합물 (3) 및 페네틸 브로마이드로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <208> 실시예 29: 2-(2-아미노-3,4,5,6-테트라메틸페녹시)-N-메틸-N-[1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]아세트아미드 (29)
- <209> 표제 화합물 (29) 을 실시예 4 에서 수득된 화합물 (4) 및 페네틸 브로마이드로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <210> 실시예 30: 2-(2-아미노-3,4,5,6-테트라메틸페녹시)-N-[1-(2-페닐-2-옥소에틸)-4-피페리디닐]-N-메틸아세트아미드 (30)
- <211> 표제 화합물 (30) 을 실시예 4 에서 수득된 화합물 (4) 및 페나실 브로마이드로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <212> 실시예 31: 2-(2-아미노-3,4,5,6-테트라메틸아닐리노)-N-메틸-N-[1-(4-페녹시페닐)-4-피페리디닐]아세트아미드 (31)
- <213> 표제 화합물 (31) 을 2-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,4,5,6-테트라메틸아닐리노]아세트산 및 1-(4-페녹시페닐)-4-메틸아미노피페리딘으로부터 실시예 1 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <214> 실시예 32: 2-(2-아미노-3,4,5,6-테트라메틸아닐리노)-N-[1-[4-(4-플루오로벤질)페닐]-4-피페리디닐]-N-메틸아세트아미드 (32)
- <215> 표제 화합물 (32) 을 2-[2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,4,5,6-테트라메틸아닐리노]아세트산 및 1-[4-(4-플루오로벤질)페닐]-4-메틸아미노피페리딘으로부터 실시예 1 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <216> 실시예 33: 2-(3-아미노-2,4,5,6-테트라메틸페녹시)-N-(1-벤조일-4-피페리디닐)-N-메틸아세트아미드 (33)
- <217> 표제 화합물 (33) 을 실시예 5 에서 수득된 화합물 (5) 및 벤조일 클로라이드로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <218> 실시예 34: 2-(3-아미노-2,4,5,6-테트라메틸페녹시)-N-[1-(4-시아노벤질)-4-피페리디닐]-N-메틸아세트아미드 (34)
- <219> 표제 화합물 (34) 을 실시예 5 에서 수득된 화합물 (5) 및 4-시아노벤질 브로마이드로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <220> 실시예 35: 2-(3-아미노-2,4,5,6-테트라메틸페녹시)-N-메틸-N-[1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]아세트아미드 (35)
- <221> 표제 화합물 (35) 을 실시예 5 에서 수득된 화합물 (5) 및 페네틸 브로마이드로부터 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <222> 실시예 36: 2-(4-아미노-2,3,5-트리메틸페녹시)-N-[1-(4-플루오로페닐)-4-피페리디닐]-N-메틸아세트아미드 (36)
- <223> 표제 화합물 (36) 을 2-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,3,5-트리메틸페녹시]아세트산 및 1-(4-플루오로페닐)-4-메틸아미노피페리딘으로부터 실시예 1 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <224> 실시예 37 : 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸아닐리노)-N-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일)-4-피페리디닐]-N-메틸아세트아미드 (37)
- <225> 표제 화합물 (37) 을 2-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,3,5,6-테트라메틸아닐리노]아세트산 및 1-(1,3-벤조티아졸-2-일)-4-메틸아미노피페리딘으로부터 실시예 1 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <226> 실시예 38: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸아닐리노)-N-[1-(4-플루오로페닐)-4-피페리디닐]-N-메틸아세트아미드 (38)
- <227> 표제 화합물 (38) 을 2-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,3,5,6-테트라메틸아닐리노]아세트산 및 1-(4-플루오로페닐)-4-메틸아미노피페리딘으로부터 실시예 1 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.

- <228> 실시예 39: 2-(3-아미노-2,4,6-트리메틸아닐리노)-N-[1-(4-플루오로페닐)-4-피페리디닐]-N-메틸아세트아미드 (39)
- <229> 표제 화합물 (39) 을 2-[3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,4,6-트리메틸아닐리노]아세트산 및 1-(4-플루오로페닐)-4-메틸아미노피페리딘으로부터 실시예 1 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <230> 실시예 40: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸아닐리노)-N-메틸-N-[1-(4-페녹시페닐)-4-피페리디닐]프로판아미드 (40)
- <231> 표제 화합물 (40) 을 2-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,3,5,6-테트라메틸아닐리노]프로피온산 및 1-(4-페녹시페닐)-4-메틸아미노피페리딘 실시예 1 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <232> 실시예 41: 2-(4-아미노-2,3,5,6-테트라메틸아닐리노)-N-(1-[1,1'-비페닐]-4-일-4-피페리디닐)-N-메틸프로판아미드 (41)
- <233> 표제 화합물 (41) 을 2-[4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,3,5,6-테트라메틸아닐리노]프로피온산 및 1-[1,1'-비페닐]-4-일-N-메틸-4-피페리딘 아민으로부터 실시예 1 과 동일한 방법에 의해 수득하였다.
- <234> 상기 언급된 실시예에 의해 수득된 화합물의 생리화학적 자료를 하기 표 1 내지 7 에 요약하였다.

표 1

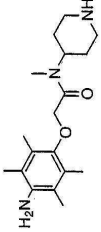
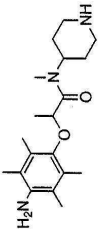
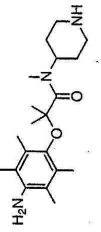
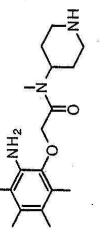
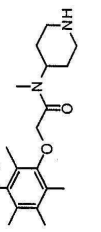
No.	화학 구조	성상	IR (KBr) cm ⁻¹ (CHCl ₃)	¹ H-NMR (CDCl ₃)
1		백색 분말	2950, 2399, 1734, 1652, 1558, 1472, 1418, 1319, 1083	1.53-1.85(4H, m), 2.08(3H, s), 2.23(3H, s), 2.24(3H, s), 2.63(1H, m), 2.76(1H, m), 2.88&2.92(3H, 각각 s), 3.15(2H, m), 3.48(2H, brs), 3.73&4.63(1H, 각각 m), 4.31&4.36(2H, 각각 s)
2		백색 분말	3378, 2938, 1638 1472, 1416, 1370 1286, 1257, 1077	1.42 & 1.43 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.54-1.72 (4H, m), 2.08 (6H, s), 2.19 (6H, s), 2.35 & 2.53 (1H, 각각 m), 2.74 (1H, m), 2.80 & 2.84 (3H, 각각 s), 3.08 (2H, m), 3.44 (2H, brs), 3.80 (0.5H, m), 4.58 (1.5H, m)
3		담황색 분말	(CHCl ₃) 2401, 1624, 1474 1412, 1384, 1256 1145, 1076	1.41 (6H, s), 1.61-1.80 (4H, m), 2.04 & 2.07 & 2.08 & 2.11 & 2.13 (12H, 각각 s), 2.65 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.89 & 3.34 (3H, 각각 s), 3.14 (2H, m), 3.45 (2H, brs), 4.60 & 4.90 (1H, m)
4		백색 분말	(CHCl ₃) 2401, 1654, 1474 1238, 1077, 1044 928	1.49-1.73 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.53-2.81(2H, m), 2.76&2.91 (3H, 각각 s), 3.14 (2H, m), 3.40&4.61 (1H, m), 3.96-4.33 (2H, brs), 4.47&4.51 (2H, 각각 s)
5		황색 오일	(CHCl ₃) 2932, 2402, 1654 1451, 1320, 1122 1084, 1050	1.61-1.81 (4H, m), 2.09 & 2.13 & 2.18 & 2.22 (12H, 각각 s), 2.63 (2H, m), 2.77 (2H, m), 2.88 & 2.92 (3H, 각각 s), 3.16 & 3.18 (2H, 각각 m), 3.52 (2H, brs), 3.72 & 4.63 (1H, 각각 m), 4.34 & 4.38 (2H, 각각 s)

표 2

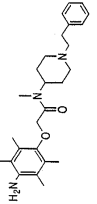
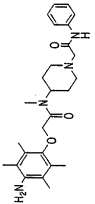
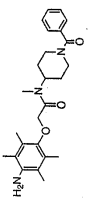
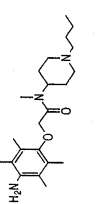
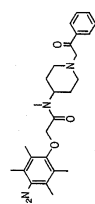
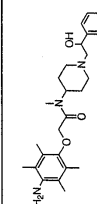
No.	화학 구조	성상	IR (KBr) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
6		백색 분말 (2·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH)	(2·HCl 염) 3432, 2926, 2345, 1646, 1534, 1478, 1455, 1304, 1248, 1098	1.56-2.29(6H, m), 2.09(6H, s), 2.23(3H, s), 2.24(3H, s), 2.61(2H, m), 2.75-2.85(2H, m), 2.88&2.92(3H, 각각 s), 3.09(2H, m), 3.47(2H, brs), 3.69&4.58(1H, 각각 m), 4.32&4.35(2H, 각각 s), 7.20(3H, m), 7.24-7.33(2H, m)
7		백색 분말 (2·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH)	(2·HCl 염) 3425, 2950, 1692, 1636, 1556, 1498, 1447, 1314, 1248, 1097	1.68-2.04(4H, m), 2.09(6H, s), 2.23(6H, s), 2.29-2.55(2H, m), 2.94&2.96(3H, 각각 s), 3.00(2H, m), 3.14&3.16(2H, 각각 s), 3.49(2H, brs), 3.81&4.57(1H, 각각 m), 4.33&4.36(2H, 각각 s), 7.12(1H, m), 7.35(2H, m), 7.57(2H, d), 8.96&8.06(1H, 각각 brs)
8		백색 분말 (HCl 염) (Et ₂ O/MeOH)	(2·HCl 염) 3457, 2922, 2586 1633, 1530, 1448, 1318, 1250, 1108 1043, 713	1.78 (4H, m), 2.08 (6H, s), 2.22 (6H, s), 2.89 (3H, s), 2.89-3.06 (2H, brs), 3.47 (2H, brs), 3.87 (1H, brs), 4.06 & 4.79 (1H, 각각 m), 4.32 & 4.37 (2H, 각각 s), 4.82 (1H, brs), 7.41 (5H, m)
9		백색 분말 (2·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH)	(2·HCl 염) 3428, 2956, 1648, 1522, 1463, 1419, 1309, 1248, 1106, 1091, 1046	0.92 (3H, m), 1.33 & 1.45 (4H, 각각 m), 1.74-2.32 (8H, m), 2.08 (6H, s), 2.22 (6H, s), 2.88 & 2.90 (3H, 각각 s), 2.99 & 3.01 (2H, 각각 m), 3.46 (2H, brs), 3.68 & 4.11 & 4.54 (1H, 각각 m), 4.31 & 4.34 (2H, 각각 s),
10		백색 분말 (2·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH)	(2·HCl 염) 3417, 2938, 1694, 1646, 1598, 1450, 1417, 1247, 1101,	1.69 (2H, m), 1.89 (1H, m), 2.08 (6H, s), 2.22 (6H, s), 2.30 (1H, m), 2.89 (3H, s), 2.91 & 3.09 (4H, 각각 m), 3.74 & 4.59 & 4.81 (1H, 각각 m), 3.82 & 3.85 (2H, 각각 s), 4.32 & 4.35 (2H, 각각 s), 7.46 & 7.57 (3H, 각각 m), 7.97 (2H, m)
11		백색 분말 (2·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH)	(2·HCl 염) 3375, 2945, 1646, 1460, 1248, 1100, 700	1.73-2.56 (8H, m), 2.09 (6H, s), 2.23 (6H, s), 2.90 & 3.25 (2H, 각각 m), 2.90 & 2.92 (3H, 각각 s), 3.47 (2H, brs), 3.76 & 4.58 (1H, 각각 m), 4.33 & 4.35 (2H, 각각 s), 4.71 & 4.73 (1H, 각각 m), 7.36 (5H, m)

표 4

No.	화학 구조	상장	IR (KBr) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
18		백색 분말 (2·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH) 251-253°C	(2·HCl 염) 3416, 2918, 2487, 1658, 1631, 1461, 1305, 1248, 1116, 1097	1.66-2.22 (6H, s), 2.08 (6H, s), 2.22 (6H, s), 2.89 & 2.92 (3H, 각각 s), 2.91 (2H, m), 3.47 (2H, brs), 3.55 (2H, s), 3.70 & 4.55 (1H, each m), 4.31 & 4.34 (2H, 각각 s), 7.44(2H, m), 7.60 (2H, m),
19		백색 분말 (2·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH) 226-229°C	(2·HCl 염) 3404, 2940, 1667, 1462, 1421, 1248, 1097	1.65-2.22 (6H, m), 2.08 (6H, s), 2.21 (6H, s), 2.88 & 2.91 (3H, 각각 s), 2.93 (2H, m), 3.46 (2H, brs), 3.53 (2H, s), 3.66 & 4.54 (1H, 각각 m), 4.31 & 4.33 (2H, 각각 s), 4.39 (2H, m), 4.77 (2H, m), 5.74 & 6.12 (2H, brs)
20		백색 분말 (2·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH) 231-233°C	(2·HCl 염) 3427, 2936, 1640, 1459, 1419, 1308, 1247, 1096, 1026, 746, 693	1.67-2.22 (6H, m), 2.08 (6H, s), 2.22 (6H, s), 2.63 (2H, m), 2.87 & 2.90 (3H, 각각 s), 3.03-3.07 (4H, m), 3.67 & 4.53 (1H, 각각 m), 4.11 & 4.13 (2H, 각각 s), 7.18 (1H, m), 7.27 (2H, m), 7.34 (2H, m)
21		백색 분말 (2·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH) 172-174°C	(2·HCl 염) 3406, 2926, 2565 1638, 1459, 1420 1249, 1099	1.65-2.43 (7H, m), 2.09&2.22&2.24&2.26 (12H, 각각 s), 2.88&2.91(3H, 각각 s), 2.97 (2H, m), 3.31 (2H, s), 3.47 (2H, brs), 3.68&4.56 (1H, m), 4.31&4.35 (2H, 각각 s)
22		백색 분말 (2·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH) 212-214°C	(2·HCl 염) 3411, 2936, 1638 1454, 1420, 1249 1098, 1028	0.94 (3H, t), 1.46-2.26 (4H, m), 2.09&2.23&2.24 (12H, 각각 s), 2.30-2.55 (2H, m), 2.80-3.03 (4H, m), 2.89&2.92 (3H, 각각 s), 3.47 (3H, m), 3.63&4.54(1H, m), 4.32&4.35 (2H, 각각 s), 7.13-7.33 (5H, m)
23		백색 분말 (2·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH) 220-221°C	(2·HCl 염) 3408, 2939, 2592, 1657, 1463, 1415, 1251, 1107, 1079, 1024	0.01 & 0.43 (4H, 각각 m), 0.76 (1H, m), 1.34 & 1.35 (3H, d, J = 6.2 Hz), 1.50-1.83 (6H, m), 1.99 (6H, s), 2.06-2.23 (2H, m), 2.11 (6H, s), 2.72 & 2.76 (3H, 각각 s), 3.02 (2H, m), 3.36 (2H, brs), 3.60 & 4.43 (1H, 각각 m), 4.47 (1H, m)

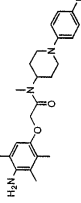
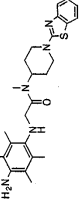
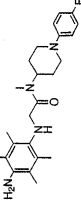
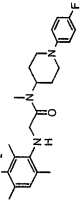
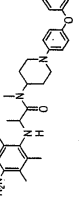
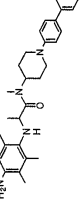
표 5

No.	화학 구조	성상	IR (KBr) cm ⁻¹	¹ H-NMR (ODCl ₃)
24		백색 분말 (2·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH) 228–231°C	(2·HCl 염) 3428, 2931, 1630, 1464, 1374, 1249, 1080, 1024	(2·HCl 염): CD ₃ OD 1.02 (3H, m), 1.42 (3H, m), 1.46 (2H, m), 1.71–1.97 (4H, m), 2.19 (2H, m), 2.24 (6H, s), 2.29 (6H, s), 2.37 (3H, s), 3.06 (4H, m), 3.66 (2H, m), 4.12 & 4.60 (1H, 각각 m), 4.79 (1H, m)
25		백색 분말 (3·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH) 266–268°C	(3·HCl 염) 3417, 2942, 2537, 1630, 1454, 1417, 1249, 1101	1.43 (3H, m), 1.54–2.19 (6H, m), 2.07 (6H, s), 2.19 (6H, s), 2.46 & 2.52 (8H, 각각 m), 2.98 (2H, m), 3.45 (2H, brs), 3.71 (4H, m), 3.71 & 4.52 (1H, 각각 m), 4.55 (1H, m)
26		백색 분말 (2·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH) 195–197°C	(2·HCl 염) 3430, 2938, 1636, 1499, 1463, 1414, 1249, 1096, 700	0.81 (1H, m), 0.96 (1H, m), 1.22 (1H, m), 1.43 (3H, m), 1.55–2.39 (8H, m), 2.07 (6H, s), 2.16 & 2.18 (6H, 각각 s), 2.52 (1H, m), 2.78 & 2.83 (3H, 각각 s), 3.06 (2H, m), 3.44 (2H, brs), 3.71 & 4.53 (1H, 각각 m), 4.54 (1H, m), 7.03 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.26 (2H, m)
27		백색 분말 (2·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH) 205–208°C	(2·HCl 염) 3436, 2938, 1653, 1496, 1462, 1414, 1368, 1248, 1071, 700	1.40 (3H, d, J = 6.5Hz), 1.41–2.17 (6H, m), 2.08 & 2.17 & 2.21 (12H, 각각 s), 2.84 & 2.88 (3H, 각각 s), 2.92 (4H, m), 3.28 (3H, s), 3.46 (2H, brs), 3.59 & 4.45 (1H, 각각 m), 4.54 (1H, m), 7.18 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.31–7.44 (3H, m),
28		백색 분말 (2·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH) 214–216°C	(2·HCl 염) 3405, 2940, 2554, 1625, 1463, 1402, 1250, 1145, 1092, 752, 702	1.41 (6H, s), 1.67–2.30 (4H, m), 2.07 & 2.08 & 2.11 & 2.13 (12H, 각각 s), 2.19 (2H, m), 2.58 (2H, m), 2.80 (2H, m), 2.90 & 3.35 (3H, 각각 s), 3.09 (2H, m), 3.46 (2H, brs), 4.54 & 4.56 (1H, 각각 m), 7.17–7.31 (5H, m),
29		백색 분말 (2·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH) 245–247°C	(2·HCl 염) 3410, 2928, 2634 1638, 1603, 1496 1462, 1415, 1323 1250, 1102, 703	(2·HCl 염): CD ₃ OD 1.89–2.27 (4H, m), 2.23&2.25&2.31&2.34 (12H, 각각 s), 2.87&2.92 (3H, 각각 s), 3.06–3.40 (6H, m), 3.69–3.79 (2H, m), 3.85&4.66 (1H, m), 4.88&5.00 (2H, 각각 s), 7.31 (5H, m)

표 6

No.	화학 구조	성상	IR (KBr) cm ⁻¹	¹ H-NMR (ODCl ₃)
30		담황색 분말 (2·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH) 169–171°C	(2·HCl 염) 3435, 2934, 2618 1694, 1639, 1598 1451, 1232, 1102 757	1.44–1.70 (2H, m), 1.81–2.34 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.22&2.23 (3H, 각각 s), 2.77&2.92 (3H, 각각 s), 3.10 (2H, m), 3.37&4.58 (1H, m), 3.82&3.95 (2H, 각각 s), 4.16 (2H, brs), 4.47&4.51 (2H, 각각 s), 7.46 (2H, t), 7.58 (1H, t), 7.98 (2H, d)
31		백색 분말 (2·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH) 164–166°C	(2·HCl 염) 3396, 2888, 2614 1641, 1588, 1508 1490, 1247, 1173 1098	1.72–2.09 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.70&2.85 (2H, m), 2.79&2.95 (3H, 각각 s), 3.49&4.69 (1H, 각각 s), 3.66 (2H, m), 4.19 (2H, brs), 4.50&4.54 (2H, 각각 s), 6.88–7.08 (6H, m), 7.24–7.33 (3H, m)
32		담황색 분말 (2·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH) 165–167°C	(2·HCl 염) 3410, 2916, 2614 1639, 1508, 1414 1323, 1221, 1158 820	1.69–2.07 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.68&2.83 (2H, m), 2.77&2.92 (3H, 각각 s), 3.49&4.69 (1H, 각각 s), 3.70 (2H, m), 3.87 (2H, s), 4.20 (2H, brs), 4.49&4.53 (2H, 각각 s), 6.82–6.92 (2H, m), 6.95 (2H, t), 7.05 (2H, d), 7.08–7.16 (2H, m)
33		백색 분말 (HCl 염) (Et ₂ O/MeOH) 171–174°C	(HCl 염) 3423, 2934, 2577, 1626, 1518, 1447, 1318, 1279, 1250, 1107, 1025, 711	(2·HCl 염): CD ₃ OD 1.81 (4H, m), 2.26 & 2.29 & 2.32 (12H, 각각 s), 2.90 & 2.92 (3H, each s), 2.91 & 3.25 & 3.82 (4H, 각각 m), 4.50 & 4.59 (2H, 각각 s), 4.75 (1H, m), 7.46(5H, m)
34		백색 분말 (2·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH) 203–205°C	(2·HCl 염) 3406, 2936, 1637, 1460, 1418, 1322, 1305, 1249, 1096, 1031, 944, 827	1.59–2.22 (6H, m), 2.09 & 2.13 & 2.18 (12H, 각각 s), 2.90 (2H, s), 2.88 & 2.92 (3H, 각각 m), 3.54 (4H, brs), 3.67 & 4.55 (1H, 각각 m), 4.34 & 4.37 (2H, 각각 s), 7.43 (2H, m), 7.60 (2H, m)
35		백색 분말 (2·HCl 염) (Et ₂ O/MeOH) 157–158°C	(2·HCl 염) 3421, 2940, 1638, 1492, 1457, 1420, 1312, 1248, 1099, 1032, 703	1.69–2.23 (4H, m), 2.09 & 2.14 & 2.18 (12H, 각각 s), 2.60 (2H, m), 2.79 (2H, m), 2.87 & 2.92 (3H, 각각 s), 3.08 (2H, m), 3.49 (2H, brs), 3.66 & 4.58 (1H, 각각 m), 4.35 & 4.38 (2H, 각각 s), 7.18–7.31 (5H, m)

표 7

No.	화학 구조	성상	IR (KBr) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
36		백색 분말 (2-HCl 염) (Et ₂ O/MeOH)	(2-HCl 염) 3454, 2950, 2359 1655, 1514, 1492 1414, 1291, 1238 1134, 1101	1.70-2.09 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.17&2.21 (3H, 각각 s), 2.68-2.87 (2H, m), 2.89&2.96 (3H, 각각 s), 3.37 (2H, brs), 3.60 (2H, m), 3.98&4.54-4.68 (1H, m), 4.59&4.64 (2H, 각각 s), 6.56&6.61 (1H, 각각 s), 6.83-7.00 (4H, m)
37		백색 분말 (2-HCl 염) (Et ₂ O/MeOH)	(2-HCl 염) 3424, 2929, 1624, 1540, 1468, 1412, 1262, 1126, 1095, 1018, 762	(2-HCl 염); DMSO 1.65-1.87 (4H, m), 2.17 (6H, s), 2.22 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.77 & 2.80 (3H, 각각 s), 3.30 (2H, m), 3.96 (2H, s), 4.13 (2H, m), 4.59 (1H, m), 7.10 (1H, dd), 7.30 (1H, dd), 7.47 (1H, d), 7.78 (1H, d)
38		담황색 분말 (2-HCl 염) (Et ₂ O/MeOH)	(2-HCl 염) 3420, 1651, 1511, 1451, 1407, 1237, 1166, 1101, 1012, 844	1.67-2.04 (4H, m), 2.13 (6H, s), 2.29 (6H, s), 2.65 & 2.82 (2H, 각각 m), 2.77 & 2.92 (3H, 각각 s), 3.46 (2H, m), 3.61 & 3.66 (2H, 각각 s), 4.70 (1H, m), 6.88-6.98 (4H, m)
39		백색 분말 (2-HCl 염) (Et ₂ O/MeOH)	(2-HCl 염) 3418, 2846, 2590 1638, 1575, 1513 1488, 1409, 1358 1238, 1104	1.63-2.07 (4H, m), 2.10&2.12&2.19&2.25&2.26 (9H, 각각 s), 2.58-2.86 (2H, m), 2.78&2.92 (3H, 각각 s), 3.38-3.55&4.65 (1H, m), 3.48 (2H, brs), 3.60 (2H, m), 3.72&3.76 (2H, 각각 s), 4.53 (1H, brs), 6.68&6.75 (1H, 각각 s), 6.84-7.00 (4H, m)
40		백색 분말 (2-HCl 염) (Et ₂ O/MeOH)	(2-HCl 염) 3365, 2928, 2470 1638, 1588, 1507 1488, 1248, 1200 1112, 1074	1.23&1.32 (3H, 각각 d), 1.41-1.98 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.55-2.88 (2H, m), 2.71&2.79 (3H, 각각 s), 3.29-3.68 (4H, m), 3.45&4.62 (1H, m), 3.97 (1H, m), 6.84-7.33 (9H, m)
41		백색 분말 (2-HCl 염) (Et ₂ O/MeOH)	(2-HCl 염) 3384, 2922, 2478, 1638, 1573, 1486, 1452, 1393, 1364, 1335, 1075	(2-HCl 염); CD ₃ OD 1.23&1.33 (3H, 각각 d), 1.45-1.99 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.33-2.95 (2H, m), 2.70&2.79 (3H, 각각 s), 3.30-3.85 (4H, m), 3.47&4.66 (1H, m), 3.97 (1H, m), 6.92-7.03 (2H, m), 7.24-7.34 (3H, m), 7.40 (1H, m), 7.47-7.59 (3H, m)

화학식 I 의 본 발명의 아미노페녹시아세트아미드 유도체의 작용을 하기 생물학적 시험 방법에 의해 평가하였다.

시험 1: 글루타메이트와 시험 화합물의 동시 투여와 글루타메이트 첨가 전 시험 화합물의 투여의 비교에 의한, 글루타메이트 유도 신경퇴행에 대한 신경보호적 작용에 대한 평가.

시험 2: 다양한 종류의 수용체 저해제 및 MTA [5-데옥시-5-메틸-티오아데노신] 의 처리에 의한 세포사멸에 대한 길항에 대한 평가.

시험 3: 칼빈딘D-28k 생성 증가 작용에 대한 평가.

시험 4: 안티센스 올리고뉴클레오티드에 의한 신경보호적 저해 작용에 대한 평가.

시험 5: 뇌 부종 억제 작용에 대한 평가.

상기 언급된 생물학적 시험을 사용하여, Ca²⁺-결합 단백질 중 하나인 칼빈딘D-28k 의 도입으로 인한, FGF 수용체 의 활성화에 의한 신경보호적 작용을 갖는 화합물을 선택하는 것은 각각 시험 1 내지 4 모두의 조합, 시험 1 및 2 의 조합, 시험 1, 2 및 3 의 조합, 또는 시험 1, 3 및 4 의 조합에 의해 수행되었다.

하기는 시험 방법을 상세하게 설명한다.

- <250> 생물학적 시험 1: 글루타메이트 유도 신경 세포 사멸에 대한 신경보호적 작용에 대한 평가
- <251> Mattson 및 Kater 의 방법 [M. P. Mattson, *Brain Res. Rev.*, 13, 179 (1988)] 의 변형 방법에 따라, 1차 배양 물을 Wistar 계 태생 래트 (E18) 의 뇌 피질로부터 제조하였다. 파파인-분리 후, 뉴런을 폴리-L-라이신 코팅 된 96 웰 플레이트 (Sumitomo Bakelite Co., Ltd.) 에 5×10^4 세포/웰의 밀도로 접종하고, 100 μ l 의 DMEM (Dulbecco's modified Eagle medium (Gibco), 10 mM NaHCO₃, 15 mM KCl, 1 mM 나트륨 피루베이트, 및 10% (vol/vol) 말 혈청이 보충됨) 배지에서 배양하였다. 배양물을 37 °C 에서 90 % 공기/10 % CO₂ 습윤 인큐베이터 내에서 유지시켰다. 4일에 1 mM 의 최종농도로 글루타메이트를 배양물에 첨가하였다. 3-(4,5-디메틸-2-티아졸릴)-2,5-디페닐-2H 테트라졸륨 브로마이드 (MTT) 를 사용하여, 세포 생존율을 1 일후 결정하였다. MTT 를 5 mg/ml 로 인산완충 염수 (PBS, pH 7.4) 중에 용해시키고, 여과하여 멸균하고, 일부 배치의 MTT 중의 소량의 불용성 잔류물을 제거하고, 배양물에 최종 농도 0.5 mg/ml 로 첨가하였다. 인큐베이션 6 시간 후, 배양 배지를 경사분리하여 반응을 종료시켰다. 디메틸 술폰시드를 모든 웰에 첨가하고, 철저하게 혼합하여 암청 색 결정을 용해시켰다. 실온에서 수분 후, 플레이트를 Micro ELISA Reader 를 사용하여 570 nm 의 시험 파장 및 650 nm 의 참고 파장에서 판독하였다.
- <252> 시험 화합물 (1 μ M) 을 글루타메이트 처리 24 시간전 및 글루타메이트와 동시에 첨가하였다.
- <253> 시험 화합물의 작용을 하기 식에 따라 생세포 생존율 (%) 로 결정하였다:
- <254>
$$\text{생세포 생존율 (\%)} = [(\text{시험 화합물 군} - \text{글루탐산 처리군}) \div (\text{대조군} - \text{글루탐산 처리군})] \times 100$$
- <255> 즉, 대조군의 인큐베이션 후의 생세포 생존율을 100 % 로 하였고, 시험 화합물의 생세포 생존율을 계산하였다.
- <256> 생물학적 시험 2: 생리적 활성 물질의 다양한 종류의 수용체 저해제 및 MTA 의 처리에 의한 신경 세포 사멸에 대한 길항의 평가
- <257> 시험 화합물의 신경보호적 작용이 생리학적 활성 물질의 수용체의 활성화로 인한 것인지의 여부를 결정하기 위해, 각각의 FGF, NT-3, NT-4/5, BDNF, IGF-I/II, NGF, PDGF 및 에스트로겐에 대한 중화 항체 및 저해제에 대한 길항 시험을 사용하여, 생물학적 시험을 수행하였다.
- <258> MTA (5-데옥시-5-메틸티오아데노신) 은 생세포에서 FGF 수용체의 자가 인산화를 특이적으로 저해한다 [P.A. Mather, *J. Bio. Chem.*, 268, 4244 (1993)]. 그러므로, 시험 화합물의 신경보호적 작용은 MTA 의 처리에 의해 저해되고, 이 작용은 FGF 수용체의 인산화를 통한 신호 전달 작용에 의존적이다.
- <259> 다양한 종류의 수용체의 저해제를 최적 농도로 용해시키고, MTA 를 7.5 mM 의 농도로 사용직전에 용해시켰다. 시험 화합물의 처리 30 분전, 최적 농도의 각 저해제 또는 0.75 mM 의 MTA 를 첨가하고, 시험 화합물의 신경보호적 작용을 MTT 방법을 사용하여 결정하였다.
- <260> 각 생물학적 시험 1 및 2 의 결과를 하기 표 8 에 나타내었다.

표 8

화합물 번호	생존율 (%) (화합물 : 1 μ l)	생존율 (%) (화합물 : 1 μ l & MTA 처리)
6	54	25
7	76	32
8	78	24
9	104	5
10	86	31
11	74	56
12	54	33
13	65	13
16	101	33
17	85	55
18	91	57
19	96	28
22	79	32
24	61	22
25	87	16
28	103	46
32	73	34
33	120	46
34	74	21
36	97	25
37	95	20
38	124	19
39	94	28

생물학적 시험 3: 칼빈딘D-28k 유도 작용에 대한 평가

Mattson 및 Kater 의 방법 [M. P. Mattson, *Brain Res. Rev.*, 13, 179 (1988)] 의 변형 방법에 따라, 1차 배양 물을 Wistar 계 태생 래트 (E18) 의 뇌 피질로부터 제조하였다. 파파인-분리 후, 뉴런을 폴리-L-라이신 코팅 된 96 웰 플레이트 (Falcon) 에 5500 세포/mm² 의 밀도로 접종하고, 2 ml 의 DMEM 배지에서 배양하였다.

시험 화합물을 인큐베이션의 개시후 5일, 및 인큐베이션후 7 일에 첨가하고, 단백질을 호모게나이징된 완충액 [20 mM 의 Tris-HCl (pH=7.4), 1 mM 의 EDTA, 및 0.1 mM 의 페닐메틸-설포닐 플루오라이드 포함] 을 사용하여 추출하였다.

시험 화합물의 작용을 다클론성 항 칼빈딘D-28k Swant (Swant Co., Ltd.) 를 항체로서 사용하여 웨스턴 블롯 기술에 의해 결정하였다.

표 9 는 시험 결과를 나타낸다. 표에서, 대조군 (비처리군) 의 유도된 칼빈딘D-28k 의 양을 100 % 로 나타내었다.

표 9

화합물 번호	유도된 칼빈딘D-28k 의 양 (대조군에 대한 %) (화합물 : 1 μ M)
6	163
대조군	100

생물학적 시험 4: 안티센스 올리고뉴클레오타이드에 의한 신경보호적 저해 작용에 대한 평가

시험 화합물의 신경보호적 작용을 위해 FGF 수용체의 인산화를 통한 세포의 신호 전달 작용에 대한 보호적 단백질을 생성하는 것이 필요하고, 칼빈딘D-28k 가 Ca²⁺ 완충 기능을 갖는 보호적 단백질의 하나이다. 그러므로, 하기 시험은 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 사용함으로써 칼빈딘D-28k 가 시험 화합물의 신경보호적 작용에 관

련되는 지의 여부를 결정하였다.

- <270> 1차 배양물을 Wistar 계 태생 래트 (E18) 의 뇌 피질로부터 제조하였다. 파파인-분리 후, 뉴런을 폴리-L-라이신 코팅된 96 웰 플레이트 (Sumitomo Bakelite Co., Ltd.) 에 4×10^4 세포/웰의 밀도로 접종하고, 100 μ l 의 DMEM 배지에서 배양하였다.
- <271> 인큐베이션 후 2일부터 8 일까지, 100 μ l 의 Neurobasal 배지/2% B-27 Supplement 및 5 μ M 의 세 종류의 안티센스 올리고뉴클레오타이드를 각각 24 시간 마다 첨가하였다. 인큐베이션 7일후, 1 μ M 및 10 μ M 의 시험 화합물을 첨가하고, 인큐베이션 8 일후에, 300 μ M 의 글루탐산을 첨가하였다. 세포 생존을 MTT 를 사용하여 1 일 후 결정하였다. 인큐베이션 6 시간 후, 배양 배지를 경사분리하여 반응을 종료시켰다. 디메틸 술폭시드를 모든 웰에 첨가하고, 철저히 혼합하여 암청색 결정을 용해시켰다. 실온에서 수분 후, 플레이트를 Micro ELISA Reader 를 사용하여 570 nm 의 시험 파장 및 650 nm 의 참고 파장에서 판독하였다.
- <272> 시험 화합물의 작용을 생물학적 시험 1 에 나타난 식에 따라 생세포 생존율 (%) 로서 결정하였다; 즉, 대조군의 인큐베이션 후 생세포 생존율을 100 % 로 하고, 시험 화합물의 생세포 생존율을 계산하였다.
- <273> 이 시험에서 사용된 안티센스 올리고뉴클레오타이드의 서열은 하기와 같다:
- <274> 칼빈딘 안티센스 1: 5-TGA CTG CAG GTG GGA TTC TGC-3
- <275> 칼빈딘 안티센스 2: 5-ACC GTC GAA ATG AAG CCA GA-3
- <276> 칼빈딘 안티센스 3: 5-CGT ATC ATC CAC GGT CTT GTT-3
- <277> 표 10 은 시험 결과를 나타낸다.

표 10

시험 화합물	생존율 (%) [안티센스 (-)]	생존율 (%) [안티센스 (+): 5 μ M]
BFGF (1 ng)	71	8
BFGF (10 ng)	101	35
No. 6 (0.1 μ M)	103	30
No. 6 (1 μ M)	108	34
No. 38 (0.1 μ M)	100	28
No. 38 (1 μ M)	106	33

- <279> 생물학적 시험 5: 뇌부종 억제 작용에 대한 평가
- <280> 체중 210 내지 230 g 의 성체 수컷 Wistar 계 래트를 본 연구에 사용하고, 12 시간 명/암 주기의 인공 조절 환경에 두었다. 동물을 펜토바르비탈 나트륨으로 마취하고 (50 mg/체중 kg, i.p., Nembutal, Dinabott, Japan), 정위 (stereotaxic) 기구에 놓았다. 두개골을 노출시키고, 두정골 상에 정수리까지 후방 1.5 mm 및 측방 0.8 mm 로 구멍을 내었다. 뇌막 및 그 밑의 뇌로의 과도한 자극을 피하기 위해 모든 과정을 외과용 현미경하에서 수행하였다. 무딘끝의 황동 나사 (직경 1.0 mm 및 길이 3.0 mm, Biomedica, Japan) 를 구멍에 삽입시켰다. 두개내로 관통한 나사끝은 약 2.5 mm 이고, 이를 뇌막을 통해 우측 대뇌의 벽측에 고정하였다. 겔 보기 수술된 래트에서, 나사를 구멍에 접촉시키지 않고 두피를 덮었다. 수술 후, 모든 래트를 사망시까지 원래의 우리에 두었다. 래트에 임의로 음식 및 물을 공급하였다.
- <281> 마취하에 대상의 래트 뇌반구를 물 함량에 대해 TBI 후 6 일에 (n=6) 가공하였다. 절개된 뇌반구의 무게를 재고, 24 시간 동안 110 $^{\circ}$ C 에서 건조시킨 후, 다시 무게를 재었다. 습윤 중량에서 건조 중량을 공제한 양을 대상의 조직 물로서 간주하고, 뇌 부종의 분석에 사용하였다.
- <282> 물 함량을 하기 식을 사용하여 계산하였다:
- <283> 물 함량 (%) = [(반구의 습윤 중량 - 반구의 건조 중량)/반구의 습윤 중량] x 100
- <284> 수술직후 래트의 꼬리 정맥을 통해 시험 화합물을 정맥내로 투여하였다.
- <285> 표 11 은 시험 결과를 나타낸다.

표 11

화합물 번호 (투여량)	뇌 부종 억제율 (%)
6 (3 mg/kg)	24.9
8 (1 mg/kg)	14.0
12 (3 mg/kg)	14.7
13 (3 mg/kg)	13.1
14 (1 mg/kg)	18.7
15 (1 mg/kg)	14.7
18 (1 mg/kg)	22.1
24 (1 mg/kg)	10.6
25 (1 mg/kg)	19.1
26 (3 mg/kg)	11.9
27 (3 mg/kg)	11.8
29 (1 mg/kg)	13.8

산업상 이용 가능성

상기 기재된 바와 같이, 본 발명은 Ca^{2+} -결합 단백질 중 하나인 칼빈딘D-28k 를 유도하고, 용이하게 투여될 수 있는, 저 분자량 화합물, 특히 화학식 I 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체를 제공한다. 본 발명에 의해 제공되는 화합물의 투여로 인한 칼빈딘D-28k 의 유도가 신경보호적 작용 및 뇌 기능성 및 기질성 장애 개선 및 치료 작용을 일으키므로, 본 발명의 제제는 약제학적 분야에서 상당히 적용가능할 것으로 이해될 수 있다.

도면의 간단한 설명

도 1 은 본 발명의 유도된 칼빈딘D-28k 생성을 기재로 신경보호적 작용을 갖는 저 분자량의 화합물을 선택하는 방법의 흐름도를 나타낸다.

본 발명의 최적 수행 형태

본 발명의 아미노페녹시아세트아미드 유도체는 아미노페녹시아세트아미드, 아미노아닐리노아세트아미드, 아미노티오펜옥시아세트아미드, 옥시아닐리노아세트아미드 및 티오아닐리노아세트아미드를 포함한다. 그러므로, 본 명세서의 "아미노페녹시아세트아미드 유도체"는 달리 언급되지 않는 한 상기 언급된 모든 유도체를 포함한다.

본 발명에 의해 제공되는 화학식 I 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체에서, R^1 내지 R^{10} 의 다양한 치환기에 대해, "할로젠 원자" 는 불소 원자, 염소 원자 및 브롬 원자를 포함한다.

용어 "알콕시기" 는 직쇄 또는 분지쇄의 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 알콕시기를 나타내고, 예를 들면, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시 등을 포함할 수 있다.

용어 "치환가능한 알킬기" 는 할로젠 치환가능한 직쇄 또는 분지쇄의 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 알킬기를 의미하고, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 트리플루오로메틸기 등을 포함할 수 있다.

용어 "치환가능한 아릴기"의 부분인 "아릴" 은 질소 및 산소 원자 등의 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 $\text{C}_4\text{-C}_{14}$ 아릴기를 의미한다. 바람직한 아릴기의 예로서, 페닐, 피리딜 및 나프틸이 포함된다. 상기 아릴기의 적당한 치환기는 할로젠 원자, 예컨대 불소 원자, 염소 원자 및 브롬 원자; 히드록시기; 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄의 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 알콕시기, 예컨대 메톡시기 및 에톡시기; 및 할로젠 원자로 치환가능한 직쇄 또는 분지쇄의 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸 및 트리플루오로메틸을 포함한다.

용어 "치환가능한 아르알킬기" 의 부분인 "아르알킬" 은 질소 및 산소 원자 등의 하나 이상의 헤테로 고리 원자를 포함하는 $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 아르알킬기를 의미한다. 예로서, 벤질, 페넬, 피리딜메틸, 및 피리딜에틸을 포함한다.

상기 아르알킬기의 적당한 치환기로서, 할로젠 원자, 예컨대 불소 원자, 염소 원자 및 브롬 원자; 히드록시기;

직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₅ 알콕시기, 예컨대 메톡시기 및 에톡시기; 및 할로젠 원자로 치환가능한 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₅ 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸 및 트리플루오로메틸을 포함한다.

<76> Q 로 표시되는 용어 "치환가능한 아릴기" 의 부분인 "아릴" 은 질소 및 산소 원자 등의 하나 이상의 헤테로 원자를 포함할 수 있는 C₄-C₁₄ 아릴기를 나타낸다. 예로서, 페닐, 피리딜 및 나프틸을 포함한다. 상기 아릴기의 적당한 치환기는 할로젠 원자, 예컨대 불소 원자, 염소 원자 및 브롬 원자; 히드록시기; 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₅ 알콕시기, 예컨대 메톡시기 및 에톡시기; 및 할로젠 원자로 치환가능한 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₅ 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸 및 트리플루오로메틸을 포함한다. 또한, 이러한 치환기는 불소 원자, 염소 원자 및 브롬 원자 등의 할로젠 원자로 치환가능한 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₅ 알킬기를 또한 포함할 수 있다.

<77> 용어 "히드록실기로 치환가능한 알킬렌" 의 부분인 "알킬렌" 은 치환기 "X" 및 "Y" 를 의미하고, 바람직하게는 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₆ 알킬렌기, 예컨대 메틸렌, 메틸메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌, 시클로프로필메틸렌 등을 나타낸다.

<78> 용어 "시클로알킬렌" 은 바람직하게는 C₃-C₆ 시클로알킬렌을 나타내고, 1,1-시클로프로필렌, 1,2-시클로프로필렌, 1,1-시클로부틸렌, 1,1-시클로펜틸렌, 1,1-시클로헥실렌 등을 포함할 수 있다. 그 중, 1,1-시클로프로필렌 및 1,2-시클로프로필렌이 더욱 바람직하다.

<79> 용어 "저급 알킬기로 치환가능한 알케닐렌기" 의 부분인 "알케닐렌" 은 비닐렌 및 부타디엔 등의 C₂-C₄ 알케닐렌을 포함할 수 있고, 비닐렌이 사용되는 것이 바람직하다. 알케닐렌기의 치환기인 저급 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 등일 수 있다.

<80> "X" 및 "Y" 로 언급되는 용어 "연결 결합" 은 직접 결합을 의미한다. 그러므로, "X" 및/또는 "Y" 가 연결 결합이면, "X" 및/또는 "Y" 의 두 인접 치환기가 직접 연결되고, 이러한 치환기는 "X" 및/또는 "Y" 로서 존재하지 않는다.

<81> "치환가능한 페닐기", "치환가능한 페녹시기", "치환가능한 벤조일기", "치환가능한 피리딜기", "치환가능한 퀴놀릴기", "치환가능한 이소퀴놀릴기", "치환가능한 벤조티아졸기" 및 "치환가능한 벤즈이미다졸릴기" 에 대해 "Q"로서 나타내는 적당한 치환기는 할로젠 원자, 예컨대 불소 원자, 염소 원자 및 브롬 원자; 히드록시기; 직쇄 또는 분지쇄의 C₁-C₆ 알콕시기, 예컨대 메톡시, 에톡시 기 등을 포함할 수 있다. 또한, 이러한 치환기는 할로젠 원자로 치환가능한, 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₆ 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸 등을 포함할 수 있다.

<82> 본 발명의 화학식 I 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체가 이성질체 형태로 존재하는 경우, 각 이성질체는 그 대로, 뿐만 아니라 이성질 혼합물로서 본 발명의 화합물에 포함될 수 있다는 것이 이해된다. 즉, 구조 이성질체가 벤젠 고리상의 치환기로 인해 존재할 수 있다. 또한, 광학 이성질체가 알킬렌기의 히드록시 치환된 "X" 또는 "Y" 의 비대칭 탄소 원자로 인해 존재할 수 있다. 이러한 이성질체는 본 발명의 화합물의 범위내에 포함될 수 있다.

<83> 화학식 I 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체는 하기 언급된 합성 공정에 의해 수득된 화합물 Ia, Ib, Ic 및 Id 를 포함한다. 예를 들면, 이러한 화합물이 하기에 의해 제조될 수 있다.

<84> 화합물 II 와 에스테르 유도체 III 의 반응에 의해 수득된 화합물 IV 는 가수분해되어 카르복실산 유도체 V 로 전환된다. 또한, 화합물 VIII 은 아민 유도체 VI 와 화합물 VII 의 반응에 의해 수득되고, 화합물 VIII 의 보호기가 제거되어 아민 유도체 IX 가 수득된다. 이어서, 수득된 화합물 V 은 화합물 IX 와의 축합 반응에 의해 아미드 화합물 X 로 전환된다. 또한, 이렇게 수득된 화합물 X 중의 보호기가 제거되어 본 발명의 청구항 1 의 화학식 I 의 화합물인, 화합물 Ia 가 수득된다(공정 1).

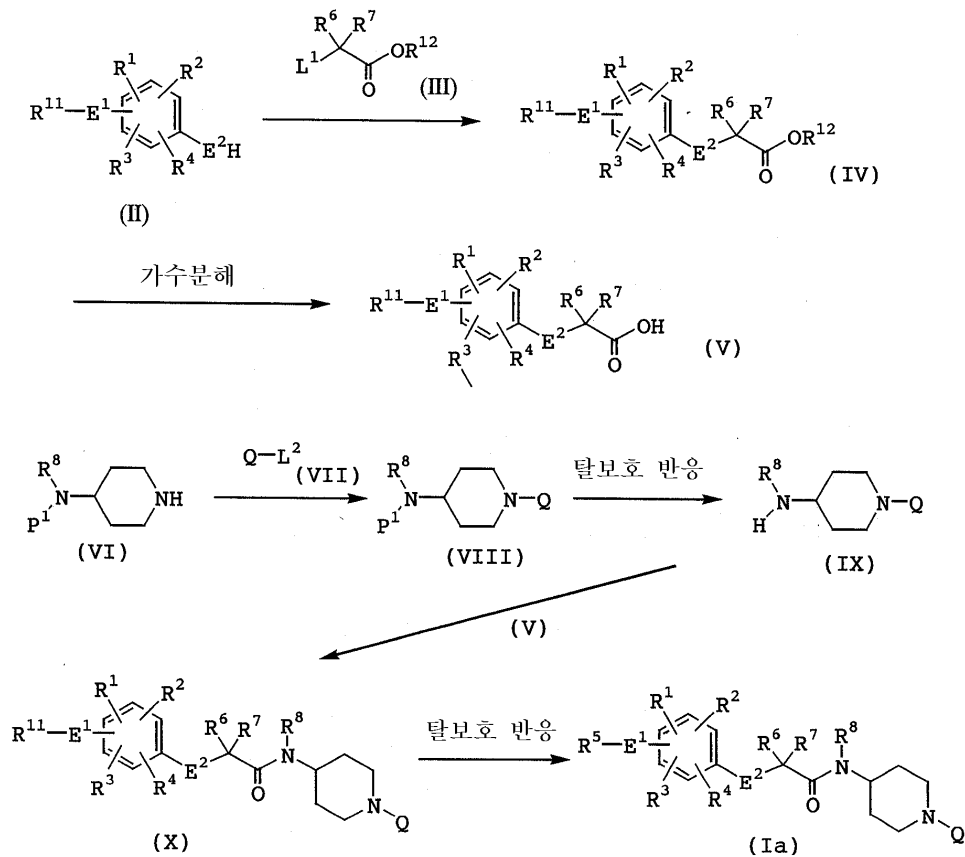
<85> 본 발명의 청구항 2 에서의 화학식 I 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체인 화합물 Ib 는 하기와 같이 수득될 수 있다. 아미드 화합물 XII 는 공정 1 에서 수득된, 카르복실산 유도체 V' 와 화합물 XI 의 축합 반응에 의해 수득되고, 생성물의 보호기가 제거된다 (공정 2).

<86> 공정 2 에서 수득된 화합물 Ib 는 화합물 XIII 과의 반응에 의해 화합물 Ic로 전환될 수 있다 (공정 3).

<87> 또한, 화합물 Ib 와 화합물 XIV 의 반응에 의해 화합물 Id 가 수득될 수 있다 (공정 4).

<88> 각 공정은 하기 반응식에 의해 더 설명될 것이다.

<89> 공정 1:



<90>

<91> [식 중, R^1 내지 R^8 , E^1 내지 E^2 는 상기와 동일한 정의를 갖고; Q 는 청구항 1 에서 정의된 것과 동일한 의미를 갖고; R^{11} 은 치환가능한 알킬기, 치환가능한 아릴기; 치환가능한 아르알킬기; tert-부톡시카르보닐기; 에톡시카르보닐기; 아세틸기; 벤질옥시카르보닐기; p-메톡시벤질옥시카르보닐기이고; R^{12} 는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_5 알킬기이고; L^1 은 아미노, 히드록시 및 메르캅토기로 용이하게 대체가능한 이탈기이고; L^2 는 아미노 및 붕산으로 용이하게 대체가능한 이탈기이고; P^1 은 tert-부톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, 아세틸기, 벤질옥시카르보닐기, p-메톡시벤질옥시카르보닐기, 벤질기 또는 트리플루오로아세틸기이다].

<92> 상기 공정 1 에 따라, 화합물 Ia 는 공지의 출발 화합물 II 로부터 수득될 수 있다.

<93> 즉, 제 1 단계로서, 화합물 II 는 1.0 내지 1.5 몰당량의 에스테르 화합물 III 과 불활성 용매중에서, 필요한 경우 염기의 존재하에, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, 바람직하게는 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 내지 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 교반하에 반응된다.

<94> 반응에 사용되는 불활성 용매는 벤젠, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸 술폭시드, 아세토니트릴, 아세톤, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜, tert-부틸 알콜, 에틸렌 글리콜, 디에틸 에테르 등일 수 있다.

<95> 상기 반응에서 사용되는 염기는 유기 염기, 예컨대 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘 등, 또는 무기 염기, 예컨대 나트륨, 수소화나트륨, 칼륨, 수소화칼륨, 나트륨 메톡시드, 칼륨 tert-부톡시드, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 불화 세슘, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨 등일 수 있다. 이러한 유기 염기 및 무기 염기는 조합되어 사용될 수 있고, 요오드화 나트륨, 요오드화 칼륨 또는 요오드화 테트라부틸암모늄이 반응 혼합물 중에 첨가될 수 있다.

<96> 에스테르 유도체 III 의 치환기 " L^1 " 은 아미노, 히드록시 또는 메르캅토기로 용이하게 대체가능한 이탈기일 수

있고, 예로서 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자 등의 할로겐 원자; 메탄술포닐옥시기 등의 알킬술포닐옥시기; p-톨루엔술포닐옥시기, 3-니트로벤젠술포닐옥시기 등의 아릴술포닐옥시기 등이 포함된다.

<97> 반응에 사용되는 화합물 II 및 화합물 III 은 시판되는 공지 화합물이거나, 또는 통상적인 방법을 사용하여 공지의 화합물로부터 용이하게 제조될 수 있다.

<98> 화합물 II 의 예로서, 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)페놀, 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,3,5,6-테트라메틸페놀, 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3,4,5,6-테트라메틸페놀, 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,4,5,6-테트라메틸페놀, 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,3,5-트리메틸페놀, 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-클로로-3,5,6-트리메틸페놀, 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,3,6-트리메틸페놀, 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,3-디메틸페놀, 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,5-디메틸페놀, 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4,6-디메틸페놀, 5-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-메톡시페놀, 5-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-클로로-2-메톡시페놀, 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,6-디클로로페놀, 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,3,4,6-테트라메틸아닐린, 4-메톡시-2-메틸아닐린, 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,5-디메틸아닐린, 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4,5-디메틸아닐린, 3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,4,6-트리메틸아닐린, 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4,5-디메틸아닐린, 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,5-디클로로아닐린, 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,6-디클로로아닐린, 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4,5-디클로로아닐린, 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2-메톡시-5-메틸아닐린, 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-2,5-디메톡시아닐린, 4-(벤질옥시카르보닐아미노)페놀, 4-(벤질옥시카르보닐아미노)-2,3,5,6-테트라메틸페놀, 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-3,4,5,6-테트라메틸페놀, 3-(벤질옥시카르보닐아미노)-2,4,5,6-테트라메틸페놀, 4-(벤질옥시카르보닐아미노)-2,3,5-트리메틸페놀, 4-(벤질옥시카르보닐아미노)-2-클로로-3,5,6-트리메틸페놀, 4-(벤질옥시카르보닐아미노)-2,3,6-트리메틸페놀, 4-(벤질옥시카르보닐아미노)-2,3-디메틸페놀, 4-(벤질옥시카르보닐아미노)-2,5-디메틸페놀, 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-4,6-디메틸페놀, 5-(벤질옥시카르보닐아미노)-2-메톡시페놀, 5-(벤질옥시카르보닐아미노)-4-클로로-2-메톡시페놀, 4-(벤질옥시카르보닐아미노)-2,6-디클로로페놀, 4-(벤질옥시카르보닐아미노)-2,3,4,6-테트라메틸아닐린, 4-메톡시-2-메틸아닐린, 4-(벤질옥시카르보닐아미노)-2,5-디메틸아닐린, 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-4,5-디메틸아닐린, 3-(벤질옥시카르보닐아미노)-2,4,6-트리메틸아닐린, 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-4,5-디메틸아닐린, 4-(벤질옥시카르보닐아미노)-2,5-디클로로아닐린, 4-(벤질옥시카르보닐아미노)-2,6-디클로로아닐린, 2-(벤질옥시카르보닐아미노)-4,5-디클로로아닐린, 4-(벤질옥시카르보닐아미노)-2-메톡시-5-메틸아닐린, 4-(벤질옥시카르보닐아미노)-2,5-디메톡시아닐린 등이 포함된다.

<99> 화학식 III 의 에스테르 화합물로서, 예를 들면, 에틸 브로모아세테이트, 에틸 2-브로모프로피오네이트, 에틸 2-브로모-2-메틸프로피오네이트 등이 포함된다.

<100> 그 다음, 수득된 화합물 IV 는 통상적인 방법에 의해 수소화되어 카르복실산 유도체 V 로 전환된다.

<101> 상기 수득된 카르복실산 유도체 V 와의 축합 반응에 사용되는 화합물 IX 는 하기 방법에 의해 수득될 수 있다.

<102> 즉, 제 1 단계로서, 아민 유도체 VI 의 화합물 VII 과의 축합 반응이 불활성 용매 중에서 필요한 경우 염기의 존재하에, 실온 내지 180 °C 에서 교반하에 수행되어 화합물 VIII 이 수득된다.

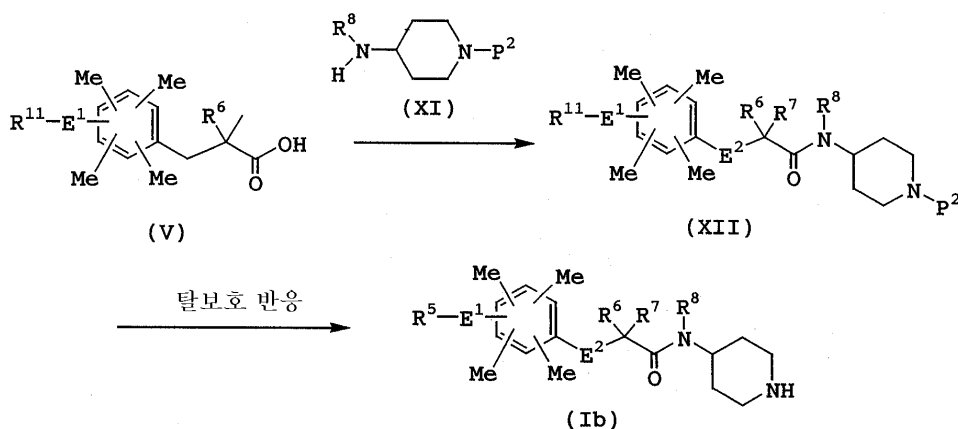
<103> 반응에 사용되는 불활성 용매는 벤젠, 톨루엔, 자일렌, 디에틸아닐린, 테트라히드로푸란, 디에틸에테르, 디메틸포름아미드, 디메틸 술포사이드, 디클로로메탄, 클로로포름, 메탄올, 에탄올, 프로판-2-올, 부틸 알콜 등일 수 있다.

<104> 상기 반응에 사용되는 염기는 유기 염기, 예컨대 트리에틸아민, 디이소프로필아민 등, 또는 무기 염기, 예컨대 수소화나트륨, 수소화칼륨, 나트륨 tert-부톡사이드, 칼륨 tert-부톡사이드, 나트륨 에톡사이드, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산세슘 등일 수 있다.

<105> 화합물 VII 과 아민 화합물 VI 의 반응은 또한 벤젠, 톨루엔, 자일렌 및 테트라히드로푸란 등의 불활성 용매 중에서, 트리소(디벤질리덴아세톤)디팔라듐, 디아세톡시팔라듐, 팔라듐 클로라이드 등의 팔라듐 촉매, 트리-n-부틸포스핀, 트리-tert-부틸포스핀, 트리-o-톨릴포스핀, BINAP 등의 포스핀 배위 화합물, 및 나트륨 tert-부톡사이드 및 탄산 세슘 등의 염기의 존재하에, 50 °C 내지 150 °C 에서 교반하면서 수행될 수 있다.

<106> 또한, 치환기 "L²" 가 붕산 잔기인 화합물 VII 의 아민 화합물 VI 과의 반응은 불활성 용매 중에서, 염기 및 1.0 내지 2.0 몰당량의 구리 아세테이트 (CuOAc₂) 의 존재하에, 실온 내지 100 °C 에서 교반하면서 수행될 수 있다 [D. M. T. Chan 등, *Tetrahedron Letters*, 39, 2933 (1998)].

- <107> 상기 반응에 사용되는 불활성 용매는 디클로로메탄, 클로로포름 등일 수 있고, 염기는 트리에틸아민, 피리딘 등일 수 있다.
- <108> 화합물 VII 과의 반응에 사용되는 화합물 VI 은 공지의 화합물이거나 [참고 R. H. Mach 등, *J. Med. Chem.*, 36, 3707 (1993)], 또는 EP 0184257 A1 [R. A. Stokbroekx 등] 에 기재된 방법에 의해 용이하게 제조될 수 있다.
- <109> 그 다음, 이렇게 수득된 화합물 VIII 의 질소 원자에서의 보호기가 제거되어 아민 유도체 IX 가 수득된다.
- <110> 상기 반응은 화합물 VIII 의 질소 원자 상의 보호기에 따라 다양할 수 있다. 예를 들면, 화합물 VIII 은 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 물, 메탄올, 에탄올 등의 불활성 용매 중에서, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산, 트리플루오로메탄술폰산, 염산, 황산, 또는 질산 등의 산으로 처리된다.
- <111> 또한, 보호기의 제거는 팔라듐-탄소, 수소화팔라듐, 백금, 또는 산화백금 등의 촉매 존재하에, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜, 에틸 아세테이트 또는 아세트산 등의 불활성 용매 중에서, 1 내지 5 원자의 수소화의 화합물 VIII 의 가수분해에 의해 수행될 수 있다.
- <112> 그 다음, 화학식 V 의 카르복실산 유도체는 화합물 IX 와의 반응에 의해 아미드 유도체 X 로 전환된다.
- <113> 상기 아미드화 반응의 반응 조건은 문헌 [*"Compendium for Organic Synthesis"* (wiley-Interscience: A Division of John Wiley & Sons Ltd.)] 에 기재된 방법에 따라 다양할 수 있다.
- <114> 예를 들면, 화합물 V 는 임의로 유기 또는 무기 염기의 존재하에, 디에틸 시아노포스포네이트 (DEPC), 디페닐포스포릴 아지드 (DPPA), 디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 1-에틸-3-(디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드 또는 2-요오도-1-메틸-피리디늄 요오다이드로 처리되고, 이어서 화합물 IX 와 반응되어, 아미드 화합물 X 가 수득된다. 또한, 화합물 V 는 산 할라이드, 대칭 산 무수물, 혼합 산 무수물 등의 활성화된 에스테르 화합물로 전환되고, 이어서 화합물 IX 와 반응되어 아미드 화합물 X 가 수득된다.
- <115> 이렇게 수득된 화합물 X 는 아미드 화합물 X 의 질소 원자 상의 보호기의 제거 반응에 의해, 본 발명의 화합물인 화학식 Ia 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체로 전환된다.
- <116> 상기 공정 1 에서 수득된 각 화합물은 추가의 정제없이 다음 반응에 사용될 수 있지만, 또한 필요한 경우 재결정화 또는 칼럼 크로마토그래피 등의 통상적인 방법으로 더 정제한 후 사용될 수 있다.
- <117> 공정 2:

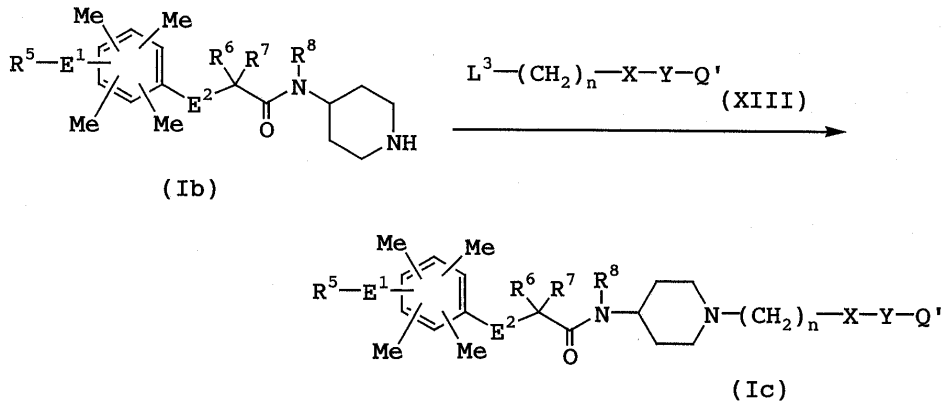


- <118>
- <119> [식 중, R⁵ 내지 R⁸ 및 R¹¹ 은 상기와 동일한 정의를 갖고, E¹ 및 E² 는 청구항 2 에서 정의된 것과 동일한 의미를 갖고, P² 는 tert-부톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, 아세틸기, 벤질옥시카르보닐기, p-메톡시벤질옥시카르보닐기, 벤질기 또는 트리플루오로아세틸기이다].
- <120> 공정 2 에 따라, 화학식 Ib 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체는 상기 언급된 공정 1 에서 수득된 화합물 V' [식 중, R¹ 내지 R⁴ 는 메틸기이고, E¹ 은 산소 원자이고, E² 는 -NR⁹ 이거나; 또는 E¹ 은 -NR¹⁰ 이고, E² 는 산소 원자임]로부터 합성될 수 있다.

<121> 즉, 화합물 V' [식 중, R¹ 내지 R⁴는 메틸기이고, E¹은 산소 원자이고, E²는 -NR⁹이거나; 또는 E¹는 -NR¹⁰이고, E²는 산소 원자임]은 화합물 XI와 반응되어, 아마이드 화합물 XII가 수득되고, 이어서 수득된 화합물 XII의 보호기가 제거되어 아미노페녹시아세트아미드 유도체 Ib가 수득된다.

<122> 상기 반응은 공정 1에 기재된 것과 동일한 방법에 의해 수행될 수 있다.

<123> 공정 3:



<124>

<125> [식 중, R⁵ 내지 R⁸는 상기와 동일한 정의를 갖고, n, X, Y, Q', E¹ 및 E²는 청구항 2에서 정의된 것과 동일한 의미를 갖는다].

<126> 공정 3에 따라, 화학식 Ic의 아미노페녹시아세트아미드 유도체가 화합물 XIII과의 반응에 의해 화합물 Ib로부터 수득될 수 있다.

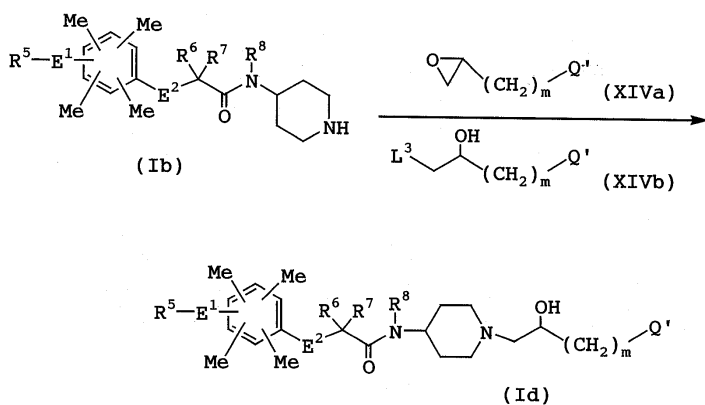
<127> 즉, 화합물 Ib는 벤젠, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸 술폭시드, 아세트니트릴, 아세톤, 에테르, 디클로로메탄, 클로로포름 및 사염화탄소 등의 불활성 용매중에서, 염기의 존재 하에 -50 °C 내지 120 °C, 바람직하게는 -20 °C 내지 80 °C에서 1.0 내지 1.5 몰당량의 화합물 XIII와 반응된다.

<128> 반응에 사용되는 염기는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘 등의 유기 염기, 또는 나트륨, 수소화나트륨, 칼륨, 수소화칼륨, 나트륨 에톡시드, 나트륨 tert-부톡시드, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 불화세슘, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨 등의 무기 염기일 수 있다. 요오드화나트륨, 요오드화칼륨 또는 테트라부틸암모늄 요오다이드가 반응 혼합물 중에 첨가될 수 있다.

<129> 화합물 XIII의 치환기 "L³"는 아미노기로 용이하게 대체가능한 이탈기이고, 예로서 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자 등의 할로겐 원자; 메탄술포닐옥시기 등의 알킬술포닐옥시기; p-톨루엔술포닐옥시기 등의 아릴술포닐옥시기 등이 포함된다.

<130> 공정 3에서, 화학식 Ic의 아미노페녹시아세트아미드 유도체가 또한 제조될 수 있다.

<131> 공정 4:



<132>

- <133> [식 중, R^5 내지 R^8 및 L^3 는 상기 언급한 바와 같이 동일한 정의를 갖고, Q' , E^1 및 E^2 는 청구항 2 에 정의된 것과 동일한 의미이고, m 은 0 내지 3 의 정수이다].
- <134> 공정 4 에 따라, 본 발명의 화학식 Id 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체는 상기 언급된 공정 2 에서 수득된 화합물 Ib 의 화합물 XIVa 또는 화합물 XIVb 와의 반응으로부터 수득될 수 있다.
- <135> 예를 들면, 화합물 Ib 는 0.9 내지 1.5 몰당량의 화합물 XIVa 또는 XIVb 와 불활성 용매 중에서 실온 내지 약 200 °C 에서, 바람직하게는 약 50 °C 내지 약 150 °C 에서 반응되어, 화학식 Id 의 아미노페녹시아세트아미드가 수득된다.
- <136> 상기 반응에 사용되는 불활성 용매는 벤젠, 톨루엔, 테트라히드로푸란, 디에틸 에테르, 에틸렌 글리콜, 디메틸 에테르, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸 술폰, 아세토니트릴, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜, tert-부틸 알콜, 에틸렌 글리콜 등일 수 있다.
- <137> 화합물 XIVa 의 예로서, 에피브로모히드린, 에피클로로히드린, (R)-에피클로로히드린, (S)-에피클로로히드린 등이 포함되고, 화합물 XIVb 의 예로서 글리시딜 토실레이트, (R)-글리시딜 토실레이트, (S)-글리시딜 토실레이트, (R)-글리시딜 3-니트로-벤젠술포네이트, (S)-글리시딜 3-니트로벤젠술포네이트, (R)-글리시딜 4-니트로-벤조에이트, (S)-글리시딜 4-니트로벤조에이트, 글리시딜트리메틸암모늄 클로라이드 등이 포함된다.
- <138> 공정 4 에서, 화학식 Id 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체가 또한 제조될 수 있다.
- <139> 이렇게 수득된 화학식 I 의 아미노페녹시아세트아미드 유도체는 재결정화, 칼럼 크로마토그래피 등의 통상적인 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있다.
- <140> 또한, 본 발명의 화학식 I 의 화합물에 포함되는 각 이성질체는 재결정화, 칼럼 크로마토그래피, HPLC 등의 통상적인 방법에 의해, 또는 광학적 활성 시약을 사용하여 이러한 화합물의 이성질 혼합물의 분할에 의해 수득될 수 있다.
- <141> 화학식 I 의 본 발명의 아미노페녹시아세트아미드 유도체는 유리 염기 또는 그의 적당한 약제학적으로 허용가능한 산 부가염 형태로 사용될 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염은, 에테르, 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 클로로포름, 벤젠, 톨루엔, 메탄올, 이소프로판올, 에탄올 등의 적당한 유기 용매 중에서, 화합물 I 을 무기산 또는 유기산으로 처리함으로써 수득될 수 있다.
- <142> 무기 산의 예로서, 염산, 황산, 브롬산, 인산, 과요오드산 등이 포함된다. 또한, 유기산의 예로서, 포름산, 아세트산, 부티르산, 옥살산, 말론산, 프로피온산, 발레르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 말산, 벤조산, p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산 등이 포함된다.
- <143> 화학식 I 의 본 발명의 아미노페녹시아세트아미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 저독성을 나타내고, 그대로 투여될 수 있다. 그러나, 뇌 기능성 또는 기질성 장애로 인한 다양한 종류의 질환의 개선 또는 치료를 위해 통상적인 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 약제학적으로 허용가능한 조성물의 형태로 전환될 수 있다.
- <144> 복용 형태는 캡슐, 정제 등의 경구 제형물, 또는 화학식 I 의 화합물 그대로 포함하거나, 통상적인 부형제를 사용하는 주사액 등의 비경구 제형물을 포함할 수 있다. 예를 들면, 캡슐은 분말형태의 화학식 I 의 화합물을 락토오스, 전분 또는 그의 유도체, 또는 셀룰로오스 유도체 등의 적당한 부형제와 함께 혼합함으로써 제조될 수 있고, 젤라틴 캡슐내로 충전될 수 있다.
- <145> 또한, 정제는 상기 언급된 부형제, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 알긴산 또는 아라비아검 등의 결합제, 및 물과 함께 유효 성분을 혼합함으로써 제조될 수 있고, 필요한 경우, 수득된 혼합물을 과립으로 제조할 수 있다. 그 다음, 탈크 또는 스테아르산 등의 윤활제와 함께 더 혼합되고, 통상적인 정제기를 사용하여 정제로 압축될 수 있다.
- <146> 비경구 경로를 위한 주사용 제형물은, 또한 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염을 멸균 증류수 또는 멸균 생리 식염수 중에 용액 보조제와 함께 용해시키고, 앰플에 충전함으로써 제조될 수 있다. 안정화제 또는 완충제가 주사액 중에 사용될 수 있고, 주사용 제형물은 정맥내로 또는 점적정주에 의해 투여될 수 있다.
- <147> Ca^{2+} -결합 단백질 중 하나인 칼빈딘D-28k 의 유도에 의한 신경보호적 작용을 갖는 화학식 I 의 화합물의 투여에서, 뇌 기능성 및 기질성 장애의 개선에 치료학적으로 유효한 투여량은 특별히 제한되는 것은 아니지만, 다양한

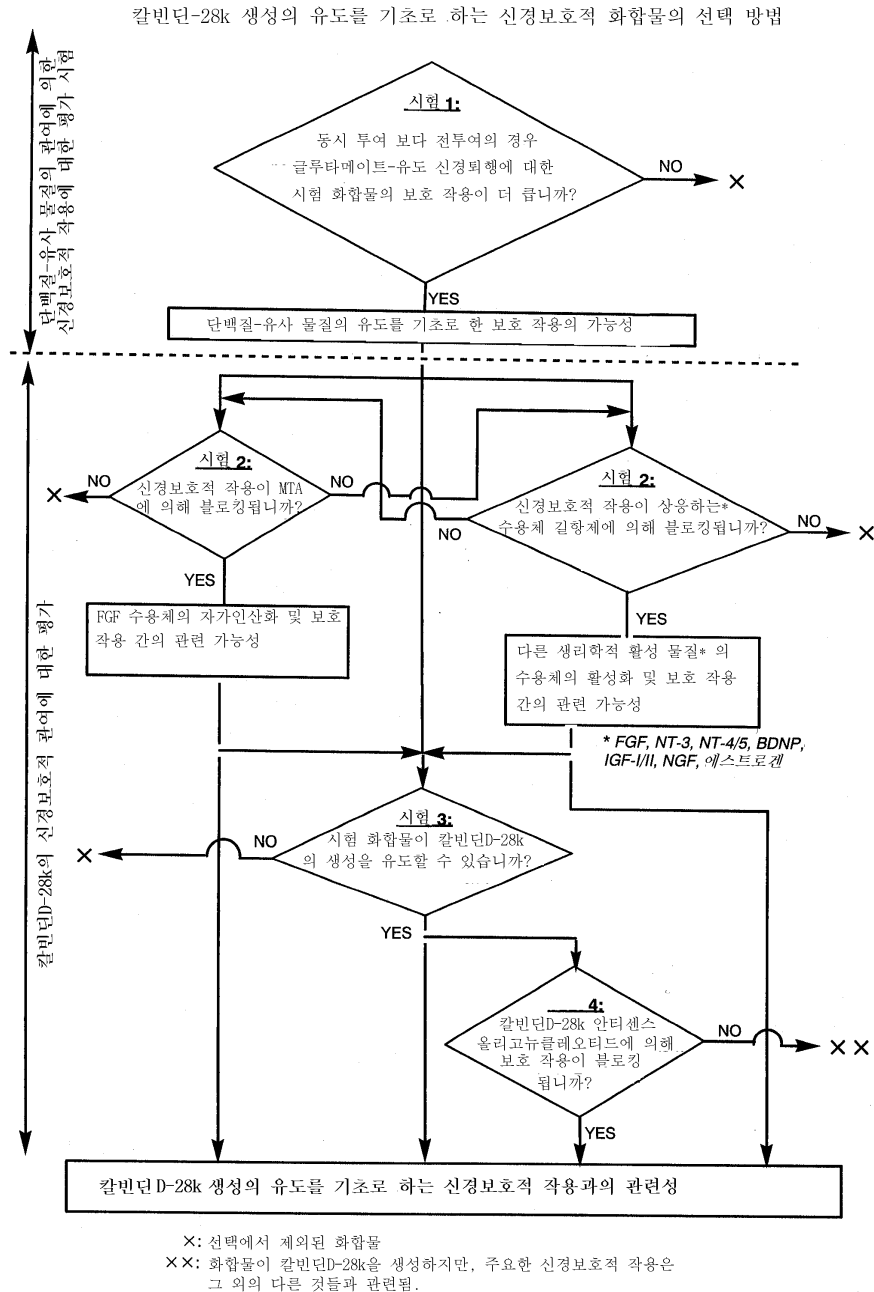
종류의 요인에 따라 달라질 수 있다. 이러한 요인은 환자의 상태, 질환의 심한 정도, 연령, 합병증의 존재, 투여 경로, 제형물, 뿐만 아니라 투여 횟수일 수 있다.

<148>

경구 투여를 위한 통상 추천되는 1일 투여량은 1 인당 0.1 내지 1,000 mg/일, 바람직하게는 1 내지 500 mg/일인 반면, 비경구 투여를 위해 통상 추천되는 1일 투여량은 경구 투여의 투여량에 대해 1/100 내지 1/2 의 범위내이다. 이러한 투여량은 또한 연령, 뿐만 아니라 환자의 상태에 따라 달라질 수 있다.

도면

도면1



서열 목록

<110> SUNTORY LIMITED

<120> AMINOPHENOXYACETAMIDE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION
CONTAINING THEREOF
<150> JP-2000-112100
<151> 2000-04-13
<160> 3
<170> KopatentIn 1.71
<210> 1
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Antisense DNA to act as a blocker for production of calbindin-D
28K
<300>

<302> Induction of calbindin-D 28K gene and protein expression by
physiological stimuli but not in calcium-mediated degeneration in
rat PC12 pheochromocytoma cells
<303> FEBS Letters
<304> 352
<305> 1
<306> 53-57
<307> 1994-08-29
<400> 1
tgactgcagg tgggattctg c 21
<210> 2
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> Antisense DNA to act as a blocker for production of calbindin-D
28K
<300>

<302> Induction of calbindin-D 28K gene and protein expression by
physiological stimuli but not in calcium-mediated degeneration in
rat PC12 pheochromocytoma cells
<303> FEBS Letters
<304> 352
<305> 1
<306> 53-57
<307> 1994-08-29
<400> 2
accgtcgaaa tgaagccaga 20
<210> 3
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> Antisense DNA to act as a blocker for production of calbindin-D
28K
<300>

<302> Induction of calbindin-D 28K gene and protein expression by
physiological stimuli but not in calcium-mediated degeneration in
rat PC12 pheochromocytoma cells

<303> FEBS Letters
 <304> 352
 <305> 1
 <306> 53-57
 <307> 1994-08-29
 <400> 3
 cgtatcatcc acggtcttgt t

21