(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0071503
(43) 공개일자 2021년06월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 217/04 (2006.01) *A23L 29/00* (2016.01)
A23L 33/10 (2016.01) *A61K 31/472* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) *C07D 217/16* (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01) *C07D 513/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 217/04 (2013.01)
A23L 29/045 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2019-0161762
(22) 출원일자 2019년12월06일
심사청구일자 2019년12월06일

(71) 출원인
경상국립대학교산학협력단
경상남도 진주시 진주대로 501 (가좌동)
(72) 발명자
이근우
경상남도 사천시 사남면 조동길 61, 106동 701호 (사천 푸르지오)
김주현
경상남도 진주시 진주역로73번길 33, 107동 2202호(가좌동, 센트럴웰가)
(74) 대리인
위병갑

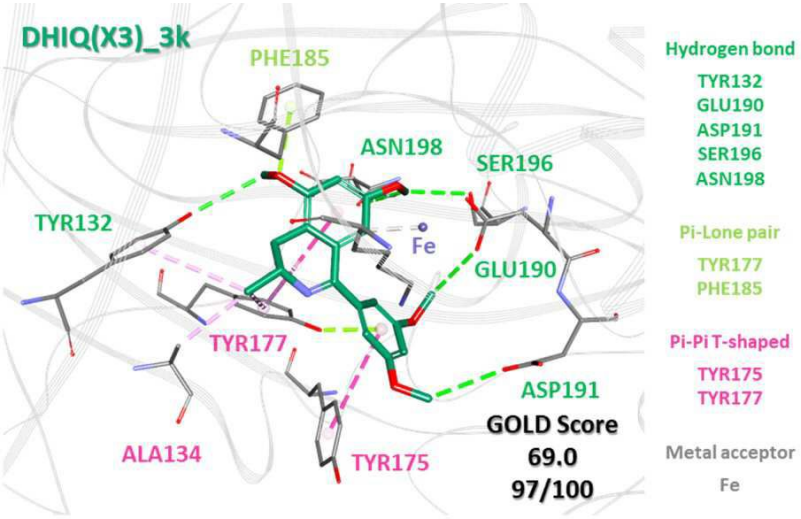
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 패혈증 예방 또는 치료용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 및 상기 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 화합물을 포함하는 패혈증 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체는 히스톤 탈메틸화 효소인 Lysine-specific demethylase 4A(KDM4A)의 저해 활성이 우수하므로, 패혈증 치료를 위한 약학 조성물 및 식품 조성물로 유용할 수 있다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
A23L 33/10 (2016.08)
A61K 31/472 (2013.01)
A61P 31/04 (2018.01)
C07D 217/16 (2013.01)
C07D 491/048 (2013.01)
C07D 513/04 (2013.01)
A23V 2002/00 (2013.01)
A23V 2200/30 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711083466
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	바이오.의료기술개발(R&D)
연구과제명	신약개발 빅데이터 플랫폼 및 기계학습 기반 예측 솔루션 구축 및 검증
기 여 율	1/1
과제수행기관명	경상대학교
연구기간	2019.03.01 ~ 2019.12.31

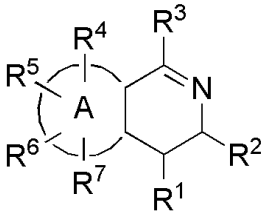
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

A링은 C_{5-9}의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자가 하나 이상 포함된 5-7 원자 헤테로아릴, 나프탈렌 또는 1,3-벤조다이옥솔이고;

R^1 및 R^2는 독립적으로 수소, 또는 C_{1-9}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

R^3은 C_{5-9}의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자가 하나 이상 포함된 5-7 원자 헤테로아릴, 나프탈렌, 1,3-벤조다이옥솔 또는 C_{1-7}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, 여기서 상기 C_{5-9}의 아릴에는 수소, 할로겐, C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시알킬 및 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기가 하나 이상 치환될 수 있고;

R^4 내지 R^7은 수소, 할로겐, C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시알킬 및 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기가 하나 이상 치환될 수 있다).

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 A링은 C_{6-8}의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자가 하나 이상 포함된 5-6 원자 헤테로아릴, 나프탈렌 또는 1,3-벤조다이옥솔이고;

R^1 및 R^2는 독립적으로 수소, 또는 C_{1-8}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

R^3은 C_{6-8}의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자가 하나 이상 포함된 5-6 원자 헤테로아릴, 나프탈렌, 1,3-벤조다이옥솔 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, 여기서 상기 C_{6-8}의 아릴에는 수소, 할로겐, C_{1-3}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-3}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시알킬 및 C_{1-3}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기가 하나 이상 치환될 수 있고;

R^4 내지 R^7은 수소, 할로겐, C_{1-3}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-3}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시알킬 및 C_{1-3}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기가 하나 이상 치환되는 것을 특징으로 하는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 A링은 페닐, S 원자가 1개 포함된 5원자 헤테로 아릴, 나프탈렌 또는 1,3-벤조다이옥솔이고;

R^1 및 R^2는 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

R^3은 C_{6-8}의 페닐, S 원자가 1개 포함된 5원자 헤테로 아릴, 나프탈렌, 1,3-벤조다이옥솔 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, 여기서 상기 페닐에는 수소, 할로겐, 메틸, 메톡시메틸, 메톡시페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기가 하나 이상 치환될 수 있고;

R^4 내지 R^7은 수소, 할로겐, 여기서 상기 페닐에는 수소, 할로겐, 메틸, 메톡시메틸 및 메톡시페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기가 하나 이상 치환되는 것을 특징으로 하는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체는,

(1) 3-메틸-1-페닐-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(2) 3,6-다이메틸-1-p-톨릴-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(3) 6-메톡시-1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(4) 3-메틸-6-페녹시-1-(4-페녹시페닐)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(5) 6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(6) 6-클로로-1-(4-클로로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(7) 3,7-다이메틸-1-m-톨릴-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(8) 3,8-다이메틸-1-o-톨릴-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(9) 6,7-다이클로로-1-(3,4-다이클로로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(10) 1-(3,4-다이메톡시페닐)-6,7-다이메톡시-3-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(11) 1-(3,5-다이메톡시페닐)-5,7-다이메톡시-3-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(12) 5,6,7-트라이메톡시-3-메틸-1-(3,4,5-트라이메톡시페닐)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(13) 3-메틸-1-(나프탈렌-1-일)-3,4-다이하이드로벤조[h]아이소퀴놀린;

(14) 3-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로벤조[g]아이소퀴놀린;

(15) 6-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-8-메틸-8,9-다이하이드로-[1,3]다이옥솔로[4,5-f]아이소퀴놀린;

(16) 5-메틸-7-(티오펜-2-일)-4,5-다이하이드로티에노[2,3-c]피리딘;

(17) 1-부틸-3-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(18) 1-부틸-6-클로로-3-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(19) 1-부틸-3,6-다이메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(20) (4R)-3-메틸-1-페닐-4-프로필-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(21) (4R)-3,6-다이메틸-4-프로필-1-p-톨릴-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(22) (4R)-6-메톡시-1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-4-프로필-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(23) (4R)-6-클로로-1-(4-클로로페닐)-3-메틸-4-프로필-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(24) (4R)-3,7-다이메틸-4-프로필-1-m-톨릴-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(25) (4R)-1-(3,4-다이메톡시페닐)-6,7-다이메톡시-3-메틸-4-프로필-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(26) (4R)-6,7-다이클로로-1-(3,4-다이클로로페닐)-3-메틸-4-프로필-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(27) (4R)-3-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-4-프로필-3,4-다이하이드로벤조[g]아이소퀴놀린;

(28) (4R)-1-부틸-3-메틸-4-프로필-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

(29) (4R)-4-에틸-3-메틸-1-페닐-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린; 및

(30) (4R)-4-헥실-3-메틸-1-페닐-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

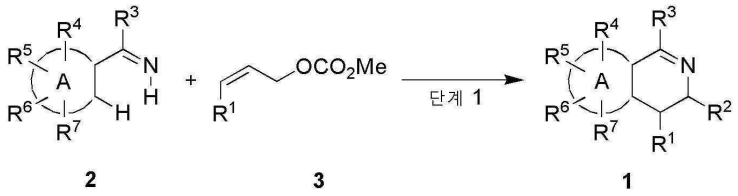
로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

화합물 2 및 화합물 3을 유기용매에서 코발트(III)(Co(III))계 촉매 및 은(Ag)계 촉매와 반응시켜 화합물 1을 얻는 단계(단계 1);를 포함하는, 제1항의 화학식 1로 표시되는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체의 제조방법:

[반응식 1]



2 3 1

(상기 반응식 1에 있어서,

A링 및 R^1 내지 R^7은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

청구항 6

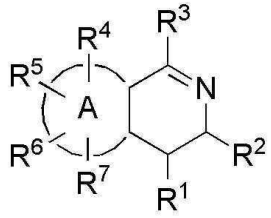
제5항에 있어서,

상기 유기용매는 2,2,2-트리플루오로에탄올(TFE), 디클로로메탄(DCM), 디메틸포름아미드(DMF), 에탄올, 테트라하이드로퓨란(THF), 벤젠, KOH/MeOH, MeOH, 톨루엔, 헥산, 디메틸아세트아미드(DMA), 디이소프로필에테르, 디에틸에테르, 디옥산, 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세톤 및 클로로벤젠으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체의 제조방법.

청구항 7

하기 화학식 1로 표시되는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 패혈증 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



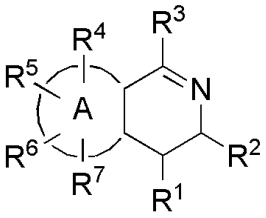
(상기 화학식 1에 있어서,

A링 및 R^1 내지 R^7은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

청구항 8

하기 화학식 1로 표시되는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 패혈증 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에 있어서,

A링 및 R^1 내지 R^7은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

청구항 9

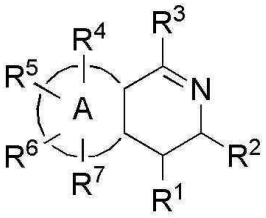
제8항에 있어서,

상기 건강기능식품은 정제, 캡슐제, 환제 또는 액제 형태의 식품인 것을 특징으로 하는 건강기능식품 조성물.

청구항 10

하기 화학식 1로 표시되는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 패혈증 예방 또는 개선용 건강식품 조성물:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에 있어서,

A링 및 R^1 내지 R^7은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 건강식품은 각종 드링크제, 육류, 소세지, 빵, 캔디류, 스넥류, 면류, 아이스크림, 유제품, 스프, 이온음료, 음료수, 알코올 음료, 껌, 차 및 비타민 복합제에서 선택되는 것을 특징으로 하는 건강식품 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 및 상기 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 화합물을 포함하는 패혈증 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 패혈증(sepsis, 敗血症)은 녹농균, 대장균, 연쇄상구균, 포도상구균, 폐렴균 같은 미생물에 감염되었을 때 미생물이나 그 미생물이 생산한 독소에 의해 오한과 함께 고열, 관절통, 두통, 권태감 등의 전신적인 증상이 나타나는 상태를 말한다. 이러한 증상이 심해지면 저혈압이 동반되고 소변량이 줄며 패혈성 쇼크가 나타나기도 한다(Nat. Med., 2003, 9, 517-524). 미생물의 감염 경로를 잘 알 수 없는 경우도 있으나 맹장염, 중이염, 피부화농증, 욕창, 폐질환, 담낭염, 신우염, 골수염 등이 패혈증의 원인 병소로 알려져 있다. 또한, 패혈증은 혈액검사와 소변검사, 뇌척수액 검사 등을 통해 진단할 수 있으며, 백혈구 수와 급성염증성물질이 증가한 경우도 패혈증을 진단하는데 도움을 준다.

[0003] 현재 패혈증은 주로 항생제나 항진균제 주사로 치료하고, 치료 약제와 기간은 미생물의 종류에 따라 결정하며, 환자의 상태에 따라 혈액투석 또는 수혈을 하기도 한다. 항생제와 항진균제가 잘 들으면 패혈증은 완치되기도 하지만, 약제에 내성이 있는 미생물에 감염된 경우, 면역력이 약한 환자인 경우, 너무 늦게 치료를 시작한 경우 등에서는 치료가 어려워 환자가 사망하기도 한다. 또한, 패혈증의 사망률은 50~70%에 달해 매우 높은 편이며, 전세계적으로도 사망의 원인 중에서 높은 비중을 차지하는 것으로 알려져 있다(Nat. Med., 2003, 9, 517-524).

[0004] 패혈증에 대한 합병증이 발생할 경우에는 후유증이 생길 수 있다. 합병증으로 뇌막염이 있는 경우에는 신경학적 후유증이, 화농성 관절염이 함께 나타났을 경우에는 뼈 성장에 이상이 생기기도 한다.

[0005] 이에 본 발명자들은 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체를 합성하고, 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 화합물이 히스톤 탈메틸화 효소인 Lysine-specific demethylase 4A(KDM4A)의 활성을 저해하여 패혈증 치료 효과를 갖는 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 한국등록특허 10-1494031호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 하기 화학식 1로 표시되는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 다른 목적은 하기 화학식 1로 표시되는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 또 다른 목적은 하기 화학식 1로 표시되는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 패혈증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 또 다른 목적은 하기 화학식 1로 표시되는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 패혈증 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공하는 것이다.

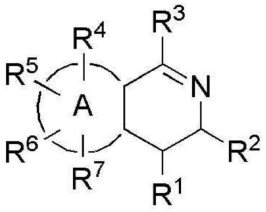
[0011] 본 발명의 다른 목적은 하기 화학식 1로 표시되는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 패혈증 예방 또는 개선용 건강식품 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 상기 목적을 달성하기 위하여,

[0013] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0014] [화학식 1]



[0015]

[0016] (상기 화학식 1에서,

[0017] A링은 C_{5-9}의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자가 하나 이상 포함된 5-7 원자 헤테로아릴, 나프탈렌 또는 1,3-벤조다이옥솔이고;

[0018] R^1 및 R^2는 독립적으로 수소, 또는 C_{1-9}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

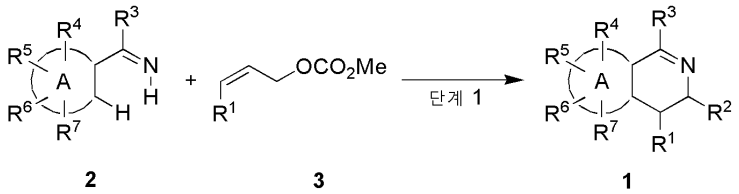
[0019] R^3은 C_{5-9}의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자가 하나 이상 포함된 5-7 원자 헤테로아릴, 나프탈렌, 1,3-벤조다이옥솔 또는 C_{1-7}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, 여기서 상기 C_{5-9}의 아릴에는 수소, 할로겐, C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시알킬 및 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기가 하나 이상 치환될 수 있고;

[0020] R^4 내지 R^7은 수소, 할로겐, C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시알킬 및 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기가 하나 이상 치환될 수 있다).

[0022] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

[0023] 화합물 2 및 화합물 3을 유기용매에서 코발트(III)(Co(III))계 촉매 및 은(Ag)계 촉매와 반응시켜 화합물 1을 얻는 단계(단계 1);를 포함하는 제1항의 화학식 1로 표시되는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0024] [반응식 1]



2 3 1

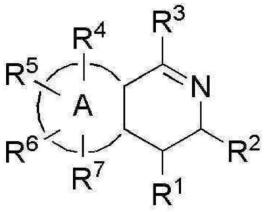
[0025]

[0026] (상기 반응식 1에 있어서,

[0027] A링 및 R^1 내지 R^7은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0029] 나아가 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 패혈증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0030] [화학식 1]



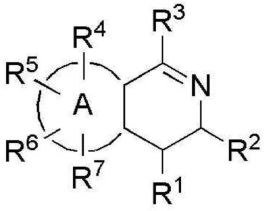
[0031]

[0032] (상기 화학식 1에 있어서,

[0033] A링 및 R^1 내지 R^7은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0035] 또한 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 패혈증 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물을 제공한다.

[0036] [화학식 1]



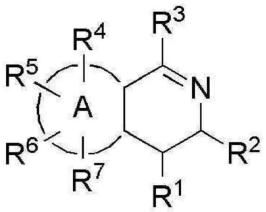
[0037]

[0038] (상기 화학식 1에 있어서,

[0039] A링 및 R^1 내지 R^7은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0041] 나아가 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 패혈증 예방 또는 개선용 건강식품 조성물을 제공한다.

[0042] [화학식 1]



[0043]

[0044] (상기 화학식 1에 있어서,

[0045] A링 및 R^1 내지 R^7은 제1항의 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

발명의 효과

[0047] 본 발명의 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체는 히스톤 탈메틸화 효소인 Lysine-specific demethylase 4A(KDM4A)의 저해 활성이 우수하므로, 패혈증 치료를 위한 약학 조성물 및 식품 조성물로 유용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0048] 도 1은 본 화합물과 구조가 매우 유사한 IOX1 화합물과 KDM4A 단백질과 분자 도킹을 확인한 결과이다.

도 2는 본 발명의 실시예 11 화합물과 KDM4A 단백질과 분자 도킹을 확인한 결과이다.

도 3은 본 발명의 실시예 27 화합물과 KDM4A 단백질과 분자 도킹을 확인한 결과이다.

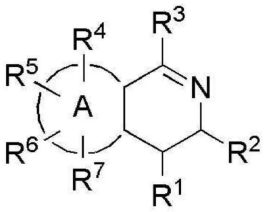
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0051] **3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염**

[0052] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0053] [화학식 1]

[0054] 

[0055] (상기 화학식 1에서,

[0056] A링은 C_{5-9}의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자가 하나 이상 포함된 5-7 원자 헤테로아릴, 나프탈렌 또는 1,3-벤조다이옥솔이고;

[0057] R^1 및 R^2는 독립적으로 수소, 또는 C_{1-9}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

[0058] R^3은 C_{5-9}의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자가 하나 이상 포함된 5-7 원자 헤테로아릴, 나프탈렌, 1,3-벤조다이옥솔 또는 C_{1-7}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, 여기서 상기 C_{5-9}의 아릴에는 수소, 할로겐, C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시알킬 및 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기가 하나 이상 치환될 수 있고;

[0059] R^4 내지 R^7은 수소, 할로겐, C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시알킬 및 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기가 하나 이상 치환될 수 있다).

[0061] 바람직하게는,

[0062] 상기 A링은 C_{6-8}의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자가 하나 이상 포함된 5-6 원자 헤테로아릴, 나프탈렌 또는 1,3-벤조다이옥솔이고;

[0063] R^1 및 R^2는 독립적으로 수소, 또는 C_{1-8}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

[0064] R^3은 C_{6-8}의 아릴, N, O 및 S로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로 원자가 하나 이상 포함된 5-6 원자 헤테로아릴, 나프탈렌, 1,3-벤조다이옥솔 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, 여기서 상기 C_{6-8}의 아릴에는 수소, 할로겐, C_{1-3}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-3}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시알킬 및 C_{1-3}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기가 하나 이상 치환될 수 있고;

[0065] R^4 내지 R^7은 수소, 할로겐, C_{1-3}의 직쇄 또는 측쇄 알킬, C_{1-3}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시알킬 및 C_{1-3}의 직쇄 또는 측쇄 알콕시아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기 하나 이상 치환될 수 있다.

[0067] 더욱 바람직하게는,

[0068] 상기 A링은 페닐, S 원자가 1개 포함된 5원자 헤테로 아릴, 나프탈렌 또는 1,3-벤조다이옥솔이고;

[0069] R^1 및 R^2는 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고;

[0070] R^3은 C_{6-8}의 페닐, S 원자가 1개 포함된 5원자 헤테로 아릴, 나프탈렌, 1,3-벤조다이옥솔 또는 C_{1-5}의 직쇄 또는 측쇄 알킬이고, 여기서 상기 페닐에는 수소, 할로겐, 메틸, 메톡시메틸, 메톡시페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기가 하나 이상 치환될 수 있고;

[0071] R^4 내지 R^7은 수소, 할로겐, 여기서 상기 페닐에는 수소, 할로겐, 메틸, 메톡시메틸 및 메톡시페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치환기가 하나 이상 치환될 수 있다.

[0073] 상기 화학식 1로 표시되는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체의 바람직한 예로는 하기의 화합물들을 들 수 있다:

[0074] (1) 3-메틸-1-페닐-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0075] (2) 3,6-다이메틸-1-p-톨릴-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0076] (3) 6-메톡시-1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0077] (4) 3-메틸-6-페녹시-1-(4-페녹시페닐)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0078] (5) 6-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0079] (6) 6-클로로-1-(4-클로로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0080] (7) 3,7-다이메틸-1-m-톨릴-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0081] (8) 3,8-다이메틸-1-o-톨릴-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0082] (9) 6,7-다이클로로-1-(3,4-다이클로로페닐)-3-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0083] (10) 1-(3,4-다이메톡시페닐)-6,7-다이메톡시-3-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0084] (11) 1-(3,5-다이메톡시페닐)-5,7-다이메톡시-3-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0085] (12) 5,6,7-트라이메톡시-3-메틸-1-(3,4,5-트라이메톡시페닐)-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0086] (13) 3-메틸-1-(나프탈렌-1-일)-3,4-다이하이드로벤조[h]아이소퀴놀린;

[0087] (14) 3-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-3,4-다이하이드로벤조[g]아이소퀴놀린;

[0088] (15) 6-(벤조[d][1,3]다이옥솔-5-일)-8-메틸-8,9-다이하이드로-[1,3]다이옥솔로[4,5-f]아이소퀴놀린;

[0089] (16) 5-메틸-7-(티오펜-2-일)-4,5-다이하이드로티에노[2,3-c]피리딘;

[0090] (17) 1-부틸-3-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0091] (18) 1-부틸-6-클로로-3-메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0092] (19) 1-부틸-3,6-다이메틸-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0093] (20) (4R)-3-메틸-1-페닐-4-프로필-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0094] (21) (4R)-3,6-다이메틸-4-프로필-1-p-톨릴-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0095] (22) (4R)-6-메톡시-1-(4-메톡시페닐)-3-메틸-4-프로필-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0096] (23) (4R)-6-클로로-1-(4-클로로페닐)-3-메틸-4-프로필-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0097] (24) (4R)-3,7-다이메틸-4-프로필-1-m-톨릴-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0098] (25) (4R)-1-(3,4-다이메톡시페닐)-6,7-다이메톡시-3-메틸-4-프로필-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0099] (26) (4R)-6,7-다이클로로-1-(3,4-다이클로로페닐)-3-메틸-4-프로필-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린; (27) (4R)-3-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-4-프로필-3,4-다이하이드로벤조[g]아이소퀴놀린;

[0100] (28) (4R)-1-부틸-3-메틸-4-프로필-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린;

[0101] (29) (4R)-4-에틸-3-메틸-1-페닐-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린; 및

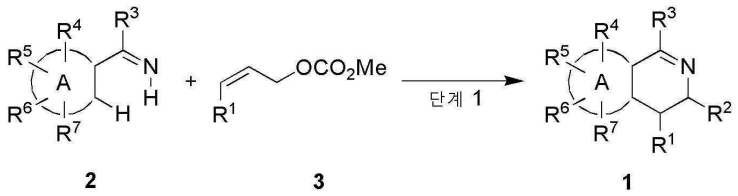
[0102] (30) (4R)-4-헥실-3-메틸-1-페닐-3,4-다이하이드로아이소퀴놀린.

[0104] **3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체의 제조방법**

[0105] 본 발명은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

[0106] 화합물 2 및 화합물 3을 유기용매에서 코발트(III)(Co(III))계 촉매 및 은(Ag)계 촉매와 반응시켜 화합물 1을 얻는 단계(단계 1);를 포함하는, 상기 화학식 1로 표시되는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체의 제조방법을 제공한다:

[0107] [반응식 1]

[0108] 

2 3 1

[0109] (상기 반응식 1에서,

[0110] 상기 A링 및 R^1 내지 R^7은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0112] 상기 화합물 3은 (*Z*)-입체구조를 갖는 것일 수 있다.

[0113] 바람직하게는, 상기 코발트(III)계 촉매는 [Cp*Co(CO)I_2]인 것일 수 있다. 이때, 상기 [Cp*Co(CO)I_2]는 다이아이오도(카보닐)(펜타메틸사이클로펜타다이에닐)코발트(III) (diiodo(carbonyl)(pentamethylcyclopentadienyl)cobalt(III))를 의미하며, "Cp*"는 펜타메틸사이클로펜타다이에닐 리간드(Cp*)를 의미한다.

[0114] 바람직하게는, 상기 은계 촉매는 실버 아세테이트(silver acetate, AgOAc)인 것일 수 있다.

[0115] 상기 유기용매는 2,2,2-트리플루오로에탄올(TFE), 디클로로메탄(DCM), 디메틸포름아미드(DMF), 에탄올, 테트라하이드로퓨란(THF), 벤젠, KOH/MeOH, MeOH, 톨루엔, 헥산, 디메틸아세트아미드(DMA), 디이소프로필에테르, 디에틸에테르, 디옥산, 디메틸설폭사이드(DMSO), 아세톤 및 클로로벤젠으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것일 수 있고, 바람직하게는, 2,2,2-트리플루오로에탄올(TFE)일 수 있다.

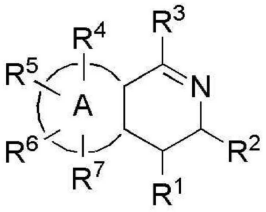
[0116] 상기 반응식 1에서, 단계 1에서는 C-H 알릴레이션 및 하이드로아미네이션 반응이 이루어지는 것일 수 있다. 이때, 코발트(III)계 촉매에 의해 C-H 알릴레이션이 이루어지는 것일 수 있고, 은계 촉매에 의해 하이드로아미네이션이 이루어지는 것일 수 있다.

[0117] 상기 단계 1은 90 내지 130℃의 온도에서 10 내지 15시간 동안 이루어지는 것일 수 있고, 바람직하게는 90 내지 110℃의 온도에서 11 내지 13시간 동안 이루어지는 것일 수 있다.

[0119] **폐혈증 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

[0120] 하기 화학식 1로 표시되는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 폐혈증 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0121] [화학식 1]



[0122]

[0123] (상기 화학식 1에서,

[0124] 상기 A링 및 R^1 내지 R^7은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0126] 본 발명의 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체는 임상 투여시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있으며, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 제조된다.

[0127] 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환자, 산제, 과립제, 캡슐제, 트로키제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 하나 이상의 본 발명의 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 탄산칼슘, 수크로스(sucrose), 락토오스(lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구 투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 또는 시럽제 등이 해당되는데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

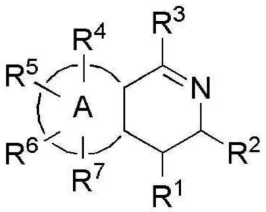
[0128] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0129] 또한, 본 발명의 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체의 인체에 대한 효과적인 투여량은 환자의 나이, 몸무게, 성별, 투여형태, 건강상태 및 질환 정도에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로 약 0.001-100 ㎎/㎏/일이며, 바람직하게는 0.01-35 ㎎/㎏/일이다. 몸무게가 70㎏인 성인 환자를 기준으로 할 때, 일반적으로 0.07-7000 ㎎/일이며, 바람직하게는 0.7-2500 ㎎/일이며, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정시간 간격으로 1일 1회 내지 수회로 분할 투여할 수도 있다.

[0131] **폐혈증 예방 또는 개선용 건강기능식품 또는 건강식품 조성물**

[0132] 하기 화학식 1로 표시되는 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 폐혈증 예방 또는 개선용 건강기능식품 또는 건강식품 조성물을 제공한다.

[0133] [화학식 1]



[0134]

[0135] (상기 화학식 1에서,

[0136] 상기 A링 및 R^1 내지 R^7은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0138] 본 발명의 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체를 건강기능식품 및 건강식품 조성물로 사용하는 경우, 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 본 발명의 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체를 첨가할 수 있는 건강기능식품의 예로는 정제, 캡슐제, 환제 또는 액제 형태일 수 있으며, 건강식품의 예로는 각종 드링크제, 육류, 소세지, 빵, 캔디류, 스넥류, 면류, 아이스크림, 유제품, 스프, 이온음료, 음료수, 알코올 음료, 껌, 차 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강기능식품 및 건강식품 조성물을 모두 포함한다.

[0140] 본 발명에 따른 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체를 함유하는 건강기능식품 및 건강식품 조성물은 식품에 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체의 혼합량은 그의 사용 목적(예방 또는 개선용)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 건강기능식품 및 건강식품 조성물 중의 상기 조성물의 양은 전체 식품 중량의 0.1 내지 90 중량부로 가할 수 있다. 그러나 건강 유지를 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체는 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0142] 본 발명의 건강기능식품 및 건강식품 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서 본 발명 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체를 함유하는 외에는 다른 성분에는 특별한 제한이 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물의 예는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 덱스트린, 시클로덱스트린 등과 같은 통상적인 당, 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트라이톨 등의 당알코올이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제(타우마틴, 스테비아 추출물(예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진등) 및 합성 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 건강기능식품 및 건강식품 조성물 100 당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12 g이다.

[0144] 상기 외에 본 발명의 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체를 함유하는 건강기능식품 및 건강식품 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물(전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 중진제(치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 건강기능식품 및 건강식품 조성물은 천연 과일쥬스 및 과일쥬스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다.

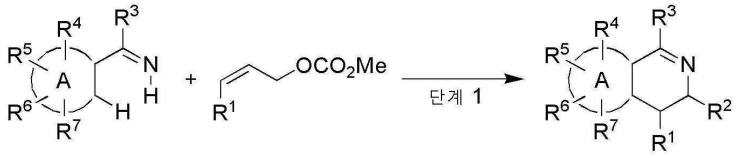
[0146] 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체를 함유하는 건강기능식품 및 건강식품 조성물 100 중량부 당 0.1 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0148] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0150] **<제조예> 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체의 제조**

[0151] 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이, NH-케티민(NH-ketimine, 화합물 2) 및 알릴메틸카보네이트(allyl methyl carbonate) 유도체(화합물 3)로부터 Cp*Co(III) 촉매 및 AgOAc 첨가제를 이용한 C-H 알릴레이션/하이드로아미네이션 카스케이드 반응(단계 1)을 통해 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체(화합물 1)를 제조하였다.

[0152] [반응식 1]



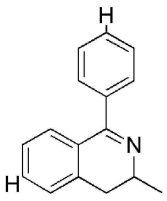
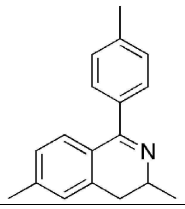
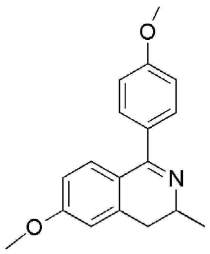
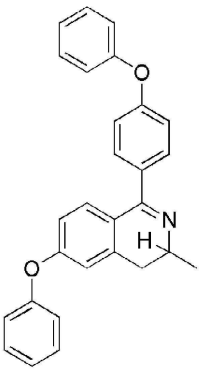
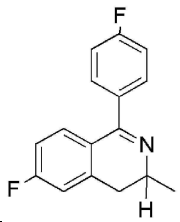
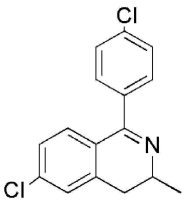
2 3 1

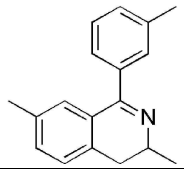
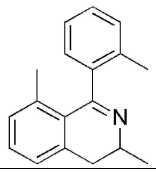
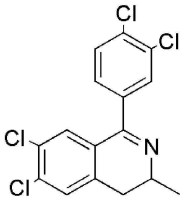
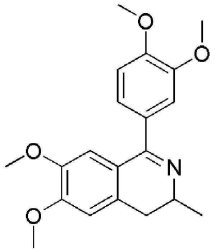
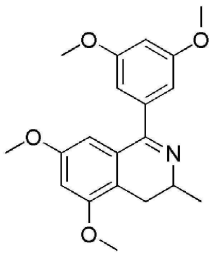
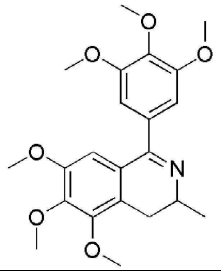
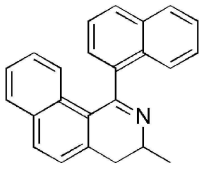
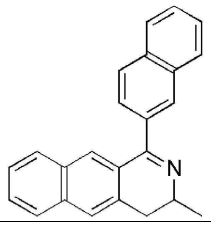
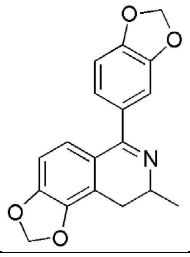
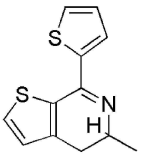
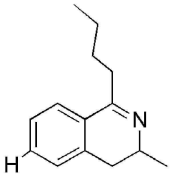
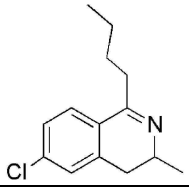
[0153]

[0154] 구체적으로, 오븐에서 건조된 Schlenk 튜브를 진공 배기하고 아르곤으로 3 회 플러싱한 다음 진공 배기하여 글로브 박스로 이동시켰다. Schlenk 튜브에 AgOA c(33.4 mg 0.2 mmol)를 첨가하고, AgOAc가 첨가된 Schlenk 튜브를 흄후드(fume hood)로 옮기고 아르곤 분위기에 연결 하였다. 아르곤 대기하에 [Cp*Co(CO)I_2](9.5 mg, 0.02 mmol), NH-케티민(0.2 mmol, 1.0 당량), 알릴 메틸카보네이트 유도체(0.36 mmol, 1.8 당량) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올(TFE, 2.0 mL)를 첨가하였다. 이때, 상기 알릴 메틸카보네이트 유도체(화합물 3)은 (*Z*)-입체구조를 갖는 것일 수 있다. 생성된 혼합물을 테플론 라이닝 캡으로 밀봉하고 100℃에서 12시간 동안 교반 하였다. 진공하에서 용매를 증발시키고, 적절한 용리제를 사용하여 컬럼 크로마토 그래피로 목적 생성물(화합물 1)을 수득하였다.

[0156] 상기 제조방법으로 수득된 실시예 1 내지 30의 3,4-다이하이드로아이소퀴놀린 유도체 화합물(화합물 1)은 하기 표 1 및 표 2에 나타낸 바와 같다.

표 1

실시예	화학구조식	실시예	화학구조식
1 (3a)	3-methyl-1-phenyl-3,4-dihydroisoquinoline 	2 (3b)	3,6-dimethyl-1-p-tolyl-3,4-dihydroisoquinoline 
3 (3c)	6-methoxy-1-(4-methoxypheyl)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinoline 	4 (3d)	3-methyl-6-phenoxy-1-(4-phenoxyphenyl)-3,4-dihydroisoquinoline 
5 (3e)	6-fluoro-1-(4-fluorophenyl)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinoline 	6 (3f)	6-chloro-1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinoline 

7 (3g)	3,7-dimethyl-1-m-tolyl-3,4-dihydroisoquinoline	8 (3h)	3,8-dimethyl-1-o-tolyl-3,4-dihydroisoquinoline
			
9 (3i)	6,7-dichloro-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinoline	10 (3j)	1-(3,4-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-3-methyl-3,4-dihydroisoquinoline
			
11 (3k)	1-(3,5-dimethoxyphenyl)-5,7-dimethoxy-3-methyl-3,4-dihydroisoquinoline	12 (3l)	5,6,7-trimethoxy-3-methyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3,4-dihydroisoquinoline
			
13 (3m)	3-methyl-1-(naphthalen-1-yl)-3,4-dihydrobenzo[h]isoquinoline	14 (3n)	3-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-3,4-dihydrobenzo[g]isoquinoline
			
15 (3o)	6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-8-methyl-8,9-dihydro-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoquinoline	16 (3p)	5-methyl-7-(thiophen-2-yl)-4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyridine
			
17 (3q)	1-butyl-3-methyl-3,4-dihydroisoquinoline	18 (3r)	1-butyl-6-chloro-3-methyl-3,4-dihydroisoquinoline
			

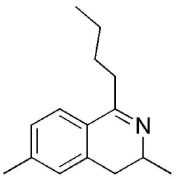
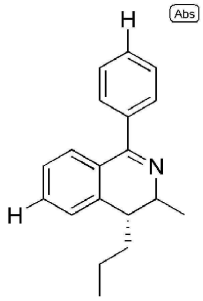
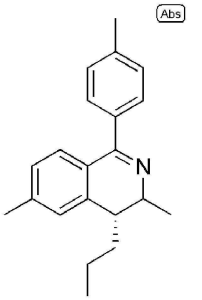
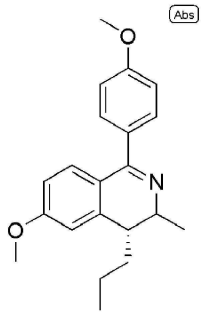
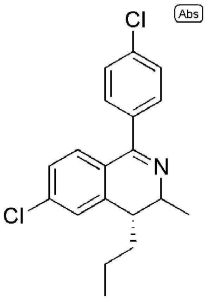
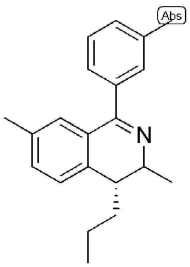
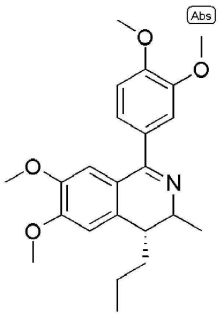
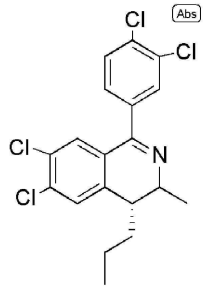
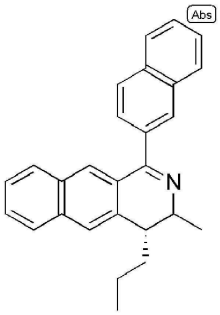
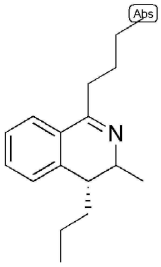
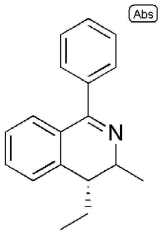
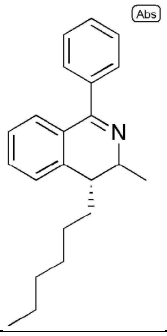
19 (3s)	1-butyl-3,6-dimethyl-3,4-dihydroisoquinoline		
			

표 2

[0158]

실시예	화학구조식	실시예	화학구조식
20 (6a)	(4R)-3-methyl-1-phenyl-4-propyl-3,4-dihydroisoquinoline	21 (6b)	(4R)-3,6-dimethyl-4-propyl-1-p-tolyl-3,4-dihydroisoquinoline
			
22 (6c)	(4R)-6-methoxy-1-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-4-propyl-3,4-dihydroisoquinoline	23 (6d)	(4R)-6-chloro-1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-4-propyl-3,4-dihydroisoquinoline
			
24 (6e)	(4R)-3,7-dimethyl-4-propyl-1-m-tolyl-3,4-dihydroisoquinoline	25 (6f)	(4R)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-3-methyl-4-propyl-3,4-dihydroisoquinoline
			

26 (6g)	(4R)-6,7-dichloro-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-methyl-4-propyl-3,4-dihydroisoquinoline	27 (6h)	(4R)-3-methyl-1-(naphthalen-2-yl)-4-propyl-3,4-dihydrobenzo[g]isoquinoline
			
28 (6i)	(4R)-1-butyl-3-methyl-4-propyl-3,4-dihydroisoquinoline	29 (6j)	(4R)-4-ethyl-3-methyl-1-phenyl-3,4-dihydroisoquinoline
			
30 (6k)	(4R)-4-hexyl-3-methyl-1-phenyl-3,4-dihydroisoquinoline		
			

[0160] **<실시예 1> 분자도킹 계산을 통한 KDM4A 효소 저해 활성 측정**

[0161] 본 연구팀은 컴퓨터를 이용하여 상기 실시예 1 내지 30의 화합물과 구조가 매우 유사한 IOX1(8-methoxyquinoline-5-carboxylic acid) 화합물과 KDM4A 단백질과 분자 도킹 계산을 실시하였다. 분자 도킹 계산에 사용한 소프트웨어는 Genetic Optimization for Ligand Docking(GOLD) 프로그램을 사용하였으며, 타겟 단백질인 KDM4A의 PDBID는 3NJY로 RCSB (www.rcsg.org) 사이트를 이용하였다. 화합물의 구조는 ChemSketch 프로그램을 이용하여 2차원 구조로 나타낸 후 Discovery Studio v 4.5 (DS)를 이용하여 3차원구조로 변환하였다. 각 화합물들의 에너지 최적화를 위해서 DS프로그램의 CHARMm 포스필드를 사용하여 최적화 이후 분자 도킹을 수행하였다. 타겟단백질의 활성 잔기로는 TYR132, TYR177, PHE185, HIS188, GLU190, LYS206, TRP208, CYS234, HIS240, LYS241, HIS276, CYS306, CYS308 잔기들과 Fe^{2+} 메탈이온으로 이루어져있는 것을 확인하였다. 분자 도킹을 수행하기 위해 화합물이 결합할 수 있는 범위를 지정하기 위해서 활성 잔기가 위치한 자리에 10Å 범위로 지정하여, 화합물의 분자 도킹을 100번씩 수행하였다. 최종적으로 나타나는 GOLD fitness score와 클러스터 형성을 토대로 결과를 도출하였다.

[0162] 타겟 단백질과 본 화합물과의 구조가 매우 유사한 IOX1화합물의 도킹 점수는 56점(표 3 및 도 1 참조)이며, 분자 도킹을 100번 시도한 결과 99개의 동일한 결합 모드가 형성된 것을 확인하였다. 타겟단백질의 TYR132, GLU190, HIS276번 잔기와 화합물 간의 수소결합이 형성되는 것을 확인하였으며, 단백질 내의 Fe^{2+}메탈이온과도 상호작용을 형성하는 것을 확인하였다.

[0163] 동일한 방식으로 DHIQ(X3)(실시예 1 내지 19), DHIQ(X6)(실시예 20 내지 30) 화합물들과 타겟 단백질 간의 분자 도킹 계산을 실시하였다. 대조군 구조인 IOX1의 도킹 점수보다 높은 화합물들은 실시예 11, 실시예 4, 실시예 3, 실시예 9, 실시예 27, 실시예 25 및 실시예 22로 총 7개의 화합물을 발견하였다. 그 중의 가장 도킹 점수가 높은 실시예 11, 실시예 27 화합물의 결합 모드를 대표로 나타내었다(표 2 및 표 3참조).

[0164] 실시예 11번 화합물(표 4 및 도 2 참조)은 도킹 점수는 69점이며, 100번중 97개의 동일한 결합 모드를 확인할 수 있었다. 대조군 구조인 IOX1와 동일하게 TYR132, GLU190번 잔기와 수소결합을 형성하고 있는 것을 확인하였다. 또한 ASP191, SER196 ASN198번 잔기 수소결합을 형성하여, IOX1구조보다 결합력이 높아져 도킹 점수가 높아진 것으로 판단하였다. 실시예 27번 화합물(표 5 및 도 3참조)은 67.3점의 도킹 점수와 95개의 동일한 결합 모드를 확인하였다. TYR177, SER288번 잔기와 수소 결합을 형성하며 IOX1와 동일한 결합 모드를 형성하지는 않았으나, PHE185, HIS188, ALA134, LYS206번 잔기와 소수성 상호작용으로 인해 결합력이 높아져 도킹 점수가 높아진 것으로 판단하였다. 이외에 다른 화합물들의 경우에도 도킹 점수와 결합 모드를 확인하였으며, 타겟단백질과 결합하여 활성을 저해할 가능성을 확인하였다.

표 3

[0166]

IOX1

GOLD Score	Cluster(100ea)
56.0	99 ★

표 4

[0168]

DHIQ(X3)

No.	GOLD Score	Cluster(100ea)	No.	GOLD Score	Cluster(100ea)
1. 3k	69.0	97 ★	10. 3g	54.9	88
2. 3d	68.3	93	11. 3b	52.8	26
3. 3c	64.9	80		46.0	15
4. 3l	64.5	51	12. 3f	51.9	44
	62.0	44		47.7	20
5. 3n	59.5	20	13. 3p	51.4	20
	59.4	18		46.0	43
	57.8	44	14. 3j	50.8	42
6. 3m	57.9	26	15. 3e	46.3	70
	52.8	31	16. 3a	45.7	35
7. 3i	57.8	26		45.6	50
	52.0	47	17. 3s	43.60	37
8. 3h	56.3	93	18. 3q	42.9	25
9. 3o	55.6	21		41.9	31
	48.7	28	19. 3r	40.8	10

표 5

[0170]

DHIQ(X6)		
No.	GOLD Score	Cluster(100ea)
1. 6h	67.5	95★
2. 6f	64.3	60
3. 6c	61.3	84
4. 6k	58.1	23
	54.9	38
5. 6g	57.6	30
	57.1	44
6. 6d	56.3	59
7. 6b	56.0	49
8. 6e	54.9	36
9. 6a	51.4	83
10. 6i	49.6	30
11. 6j	47.2	63

[0172] 한편, 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기는 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 활성성분으로 함유시킨 몇몇 제제화 방법을 예시한 것으로 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0174] **<제제예 1> 산제의 제조**

[0175] 화학식 1의 화합물 2 g

[0176] 유당 1 g

[0177] 상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충진하여 산제를 제조하였다.

[0179] **<제제예 2> 정제의 제조**

[0180] 화학식 1의 화합물 100 mg

[0181] 옥수수전분 100 mg

[0182] 유당 100 mg

[0183] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0184] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0186] **<제제예 3> 캡슐제의 제조**

[0187] 화학식 1의 화합물 100 mg

[0188] 옥수수전분 100 mg

[0189] 유당 100 mg

[0190] 스테아린산 마그네슘 2 ㎎

[0191] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0193] **<제제예 4> 주사제의 제조**

[0194] 화학식 1의 화합물 100 ㎎

[0195] 만니톨 180 ㎎

[0196] $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ 26 ㎎

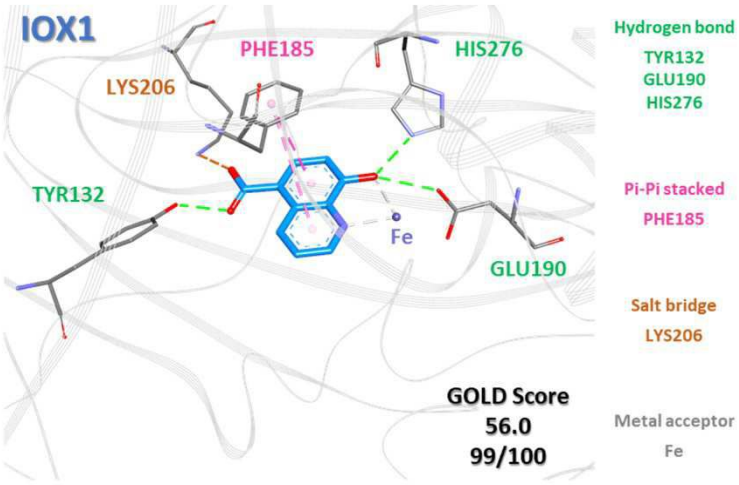
[0197] 증류수 2974 ㎎

[0198] 통상적인 주사제의 제조방법에 따라, 상기 성분들을 제시된 함량으로 함유시켜 주사제를 제조하였다.

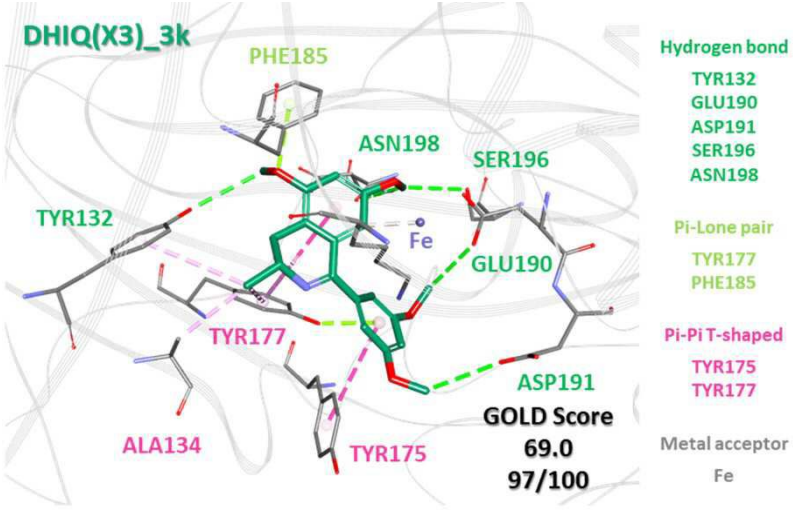
[0200] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특히 청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

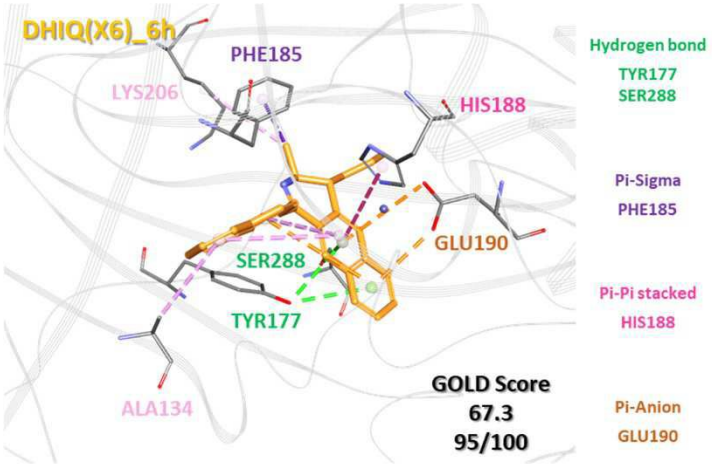
도면1



도면2


DHIQ(X3)_3k
PHE185
ASN198
SER196
TYR132
Fe
GLU190
TYR177
ASP191
ALA134
TYR175
GOLD Score
69.0
97/100
Hydrogen bond
TYR132
GLU190
ASP191
SER196
ASN198
Pi-Lone pair
TYR177
PHE185
Pi-Pi T-shaped
TYR175
TYR177
Metal acceptor
Fe

도면3


DHIQ(X6)_6h
PHE185
LYS206
HIS188
GLU190
SER288
TYR177
ALA134
GOLD Score
67.3
95/100
Hydrogen bond
TYR177
SER288
Pi-Sigma
PHE185
Pi-Pi stacked
HIS188
Pi-Anion
GLU190