



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년06월16일
(11) 등록번호 10-1407697
(24) 등록일자 2014년06월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/549 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0109316
(22) 출원일자 2012년09월28일
심사청구일자 2012년09월28일
(65) 공개번호 10-2014-0042991
(43) 공개일자 2014년04월08일
(56) 선행기술조사문헌
ACS Medicinal Chemistry Letters, 2012.02.09,
Vol. 3, No. 2, pp. 88-93
European Journal of Pharmacology, 2012, Vol.
691, No. 1-3, pp. 19-27
US20090093463 A1

(73) 특허권자
한국화학연구원
대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
(72) 발명자
김기영
대전 유성구 문화원로 13, 107동 1302호 (장대동,
드림월드아파트)
곽현정
대전 유성구 엑스포로 501, 102동 1403호 (전민동,
청구나래아파트)
(74) 대리인
양부현

전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 성선영

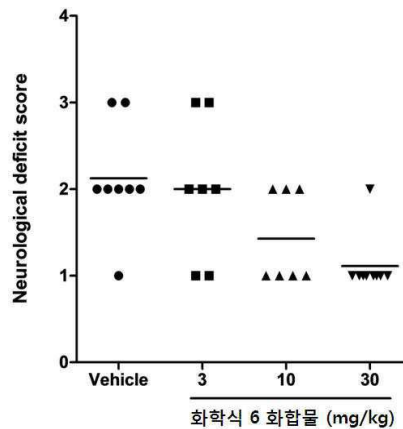
(54) 발명의 명칭 아다만틸기를 갖는 설파마이드 유도체를 유효성분으로 포함하는 뇌질환 또는 허혈성 심장질환의 예방 또는 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 아다만틸기를 갖는 설파마이드 유도체를 유효성분으로 포함하는 뇌질환 및 허혈성 심장질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 아다만틸기를 갖는 설파마이드 유도체 화합물은 11 β -HSD1의 활성을 효율적으로 억제함으로써 허혈성 심장질환 뿐 아니라, 신경 퇴행성 질환, 허혈 또는 재관류에 의한 뇌혈관 질환 및 정신 질환 등 11 β -HSD1로 매개되는 다양한 뇌질환의 예방 또는 치료에 유용하게 이용될 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

강승규

대전 서구 월평동로 45, 103동 1401호 (월평동, 진달래아파트)

이상달

대전 서구 둔산로 155, 109동 1206호 (둔산동, 크로바아파트)

김희연

대전 유성구 어은로 57, 129동 1203호 (어은동, 한빛아파트)

정원훈

대전 유성구 가정로 65, 110동 501호 (신성동, 대림두레아파트)

안성훈

서울 서초구 신반포로 137, 1동 810호 (반포동, 경남아파트)

이병호

대전 유성구 어은로 57, 135동 1303호 (어은동, 한빛아파트)

이정현

부산 해운대구 선수촌로 58-1, (반여동)

서호원

대전 중구 계백로1583번길 54, (유천동)

오광석

대전광역시 유성구 관평동 테크노9단지 꿈에그린아파트 905동 1301호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 20110031516
 부처명 교육과학기술부
 연구사업명 원천기술개발사업
 연구과제명 당뇨병 치료제 후보물질 창출
 기여율 1/2
 주관기관 한국화학연구원
 연구기간 2011.10.19 ~ 2012.10.18

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

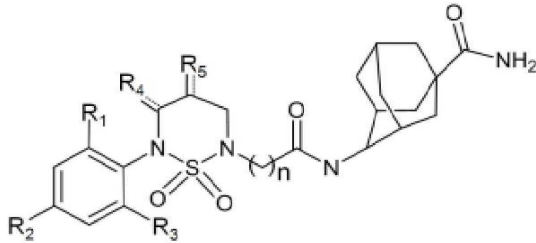
과제고유번호 1003874420110210010001164510038744201102
 부처명 지식경제부
 연구사업명 지식경제기술혁신사업
 연구과제명 Drug Repositioning 기술을 이용한 신약개발 활용시스템 구축
 기여율 1/2
 주관기관 한국화학연구원
 연구기간 2011.12.01 ~ 2013.03.31


특허청구의 범위

청구항 1

하기의 화학식 1로 표시되는 설파마이드 유도체, 이의 약제학적 허용 가능한 염 또는 이의 용매화물을 유효성분으로 포함하는 뇌질환 및 허혈성 심장질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물:

화학식 1



상기 화학식에서, R₁ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이며, R₂는 할로젠, 니트로 또는 비치환되거나 할로젠으로 치환된 C₁-C₃ 알킬이고; 는 단일결합 또는 이중결합을 나타내며; R₄ 또는 R₅가 인접한 고리탄소와 이중결합을 형성하는 경우 R₄는 산소이고 R₅는 CH₂이며, R₄ 또는 R₅가 인접한 고리탄소와 단일결합을 형성하는 경우 R₄는 수소이고 R₅는 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이며, R₄ 및 R₅는 동시에 인접한 고리탄소와 이중결합을 형성하지 않고, n은 1-2의 정수이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 화학식 1의 R₁ 및 R₃는 각각 독립적으로 수소 또는 클로로이고; R₂는 클로로, 브로모, 니트로, 메틸 또는 트리플루오로메틸이고; R₄ 또는 R₅가 인접한 고리탄소와 단일결합을 형성하는 경우는 R₄는 수소이고 R₅는 메틸이며; n은 1인 것을 특징으로 하는 조성물.

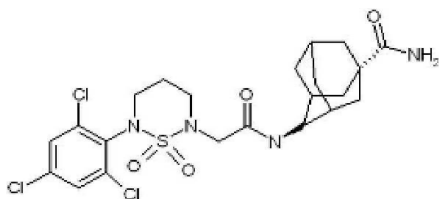
청구항 3

삭제

청구항 4

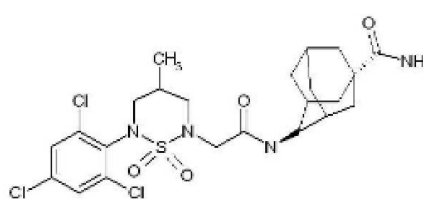
제 1 항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 설파마이드 유도체는 하기의 화학식 2 내지 11으로 표시되는 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물:

화학식 2

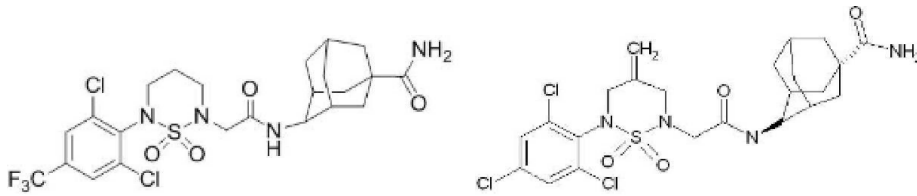


화학식 4

화학식 3

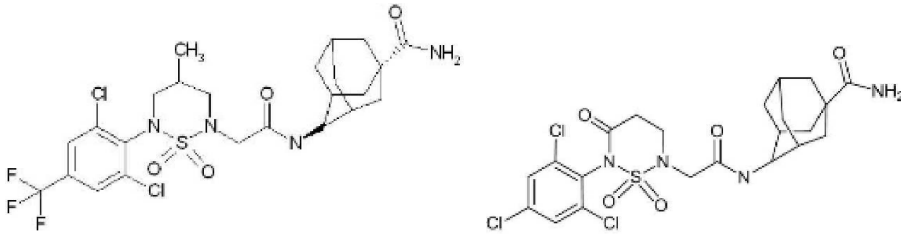


화학식 5



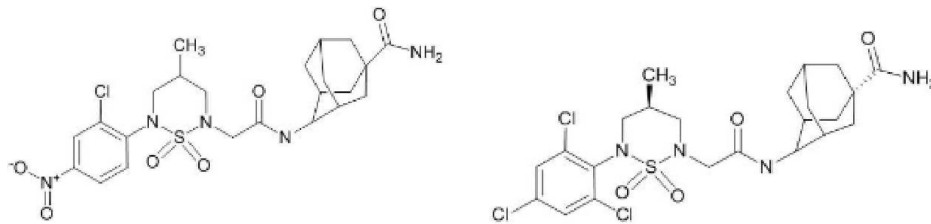
화학식 6

화학식 7



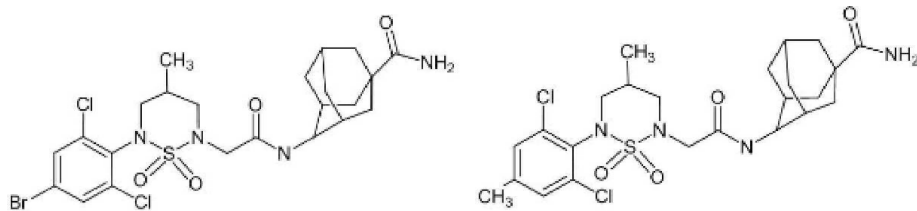
화학식 8

화학식 9



화학식 10

화학식 11



청구항 5

제 4 항에 있어서, 상기 설파마이드 유도체는 상기 화학식 6, 9 및 11로 표시되는 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 뇌질환은 신경 퇴행성 질환, 허혈 또는 재관류에 의한 뇌혈관 질환 및 정신 질환으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 상기 신경 퇴행성 질환은 알츠하이머병, 헌팅톤 질병, 파킨슨씨 질병 및 근위축성 측삭 경화증으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

제 6 항에 있어서, 상기 허혈 또는 재관류에 의한 질환은 허혈성 뇌졸중인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 상기 허혈성 심장질환은 협심증, 심근경색증 및 심부전증으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 11β-HSD1(11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1)의 활성을 저해하는 것을 특징으로 하는 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 아다만틸기를 갖는 설파마이드 유도체를 유효성분으로 포함하는 뇌질환 또는 허혈성 심장질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 혈전이나 죽상경화반의 파열 등으로 인하여 뇌 및 심장으로의 혈류 공급이 차단되면, 산소 요구량과 공급량 사이의 균형이 깨지게 되어 심근경색(myocardial infarction) 및 허혈성 뇌졸중(ischemic stroke)이 발생하게 된다. 손상 초기에 재관류(reperfusion)가 이루어지지 않으면 뇌 및 심장은 점진적으로 세포내의 병리적 변화를 일으켜, 궁극적으로는 비가역적인 세포사 및 조직괴사로 진행되어 뇌 및 심근조직의 손상을 유발한다. 재관류가 이루어지면 비가역적 손상을 제한할 수 있으나, 재관류 후에도 반응성 산소종에 의한 산화적 스트레스와 염증반응 등의 병적 과정이 유도되어, 뇌 및 심장이 손상될 가능성이 크다고 보고되어 있다(Eltzschig and Eckle, Nat Med, 2011, 17, 1391-401). 따라서 허혈에 의한 손상을 지연시키고, 재관류 후 일어나는 손상을 최소화시키기 위한 치료제가 절실히 요구되고 있으나 현재까지 기저질환 치료제를 제외하고는 전무한 실정이다.

[0003] 글루코코르티코이드(glucocorticoid)는 여러 가지 물질 대사와 항상성 과정을 조절하고, 스트레스에 대한 반응의 주요 인자로 작용하는 스테로이드 호르몬으로서, 글루코코르티코이드 수용체에 높은 친화력으로 결합하여 다양한 유전자의 발현을 조절한다. 글루코코르티코이드의 작용은 타겟 조직에서의 호르몬의 농도와 수용체 발현에 의해서 뿐만 아니라, 두 종류의 아형이 알려져 있는 11β-HSD(11β-11β-hydroxysteroid dehydrogenase)의 조절에 의하여 조직 수준에서도 제어 될 수 있다(Sandeep TC & Walker BR, Trends Endocrinol & Metab, 2001, 12, 446-53). 신장, 결장 및 태반과 같은 미네랄코르티코이드(mineralocorticoid) 수용체를 발현하는 조직에서 제한적으로 발현되는 11β-HSD2는 활성형 글루코코르티코이드인 코르티솔(cortisol)을 불활성형인 코르티손(cortisone)으로 전환시키는 효소인데 반해, 11β-HSD1은 간, 지방 및 뇌 조직에서 코르티손(cortisone)을 코르티솔(cortisol)로 전환시키는 효소로서, 글루코코르티코이드 수용체의 활성화에 중요한 역할을 한다. 세포내 과도한 코르티솔 증가는 간 글루코스 생산 증가, 지방세포 분화 및 인슐린 내성의 증가를 야기할 수 있다. 따라서, 11β-HSD1 저해제는 글루코코르티코이드로 의해 야기되는 인슐린 비의존형 당뇨병 제2형 당뇨, 비만 및 고지혈증 등의 대사 증후군(metabolic syndrome)의 치료제로 사용될 수 있다(Masuzaki et al, Science, 2001, 294, 2166-70; Walker et al, J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80, 3155-9). 뇌에서 11β-HSD1는 글루코코르티코이드 활성을 조절함으로써 신경독성에 관여하는데, 신경세포에서 고농도의 글루코코르티코이드는 포도당 흡수를 감소시키고, 흥분독성(excitotoxicity)을 유도하며, 활성산소를 증가시킴으로써 신경독성을 일으킨다(Rajan et al., J Neurosci, 1996, 16, 65-70; Cheng et al., J Cereb Blood Flow Metab, 2009, 29, 130-6). 또한 글루코코르티코이드가 고농도로 유지되면 우울증도 유발되는데, 11β-HSD1 활성을 저해시키면 불안, 우울증을 완화시키는데 유용할 수 있다(Seckl et al, Endocrinology, 2001, 142). 노화기에 기억중추에서 활성화된 11β-HSD1이 기억력 저하에 관여하는 것으로도 알려져 있으며, 이런 기억과 학습능력 저하는 유효량의

11β-HSD1 저해제 처리를 통해 완화되는 것이 보고되었다(Sooy et al, J Neurosci, 2010, 30, 13867-72). 글루코코르티코이드 활성화 및 특정 심혈관 위험인자 간에 상관관계도 존재하는 것으로 보이는데, 심혈관계 질환이 발생해 있는 상황에서 글루코코르티코이드를 투여하면 위험성이 더욱 증가된다고 보고되어 있다. 따라서 글루코코르티코이드 효과 감소가 특정 심혈관 질환의 치료 또는 예방에 유용할 것으로 기대된다(Walker et al, Hypertension, 1998, 31, 891-5; Small et al, Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102, 12165-70). 11β-HSD1은 또한 안압에 영향을 주어 녹내장의 원인이 될 수 있는 것으로 나타났으며 11β-HSD1의 억제제는 이런 녹내장과 관련된 안압 증가를 경감시키는데(Rauz et al, QJM, 2003, 96, 481-90), 이는 녹내장 치료에서 11β-HSD1 저해제의 역할을 시사한다. 하지만, 11β-HSD1 및 11β-HSD2 모두를 억제하는 비특이적 저해제인 카르벤옥솔론을 이용한 연구에서 11β-HSD2 효소를 저해할 경우에는 혈압을 상승시키고(Kotelevtsev et al, Clin Invest, 1999, 103, 683-9), 뇌혈관 변형을 유발하는 부작용이 나타났다(Osmond and Dorrance, Endocrinology, 2009, 150, 713-9). 따라서 11β-HSD1에 대한 선택성이 있는 저해제를 개발하는 것이 중요하며, 이런 11β-HSD1의 선택적인 억제는 인슐린 비의존성 타입 2 당뇨병, 비만, 뇌졸중, 심장질환 및 과도한 글루코코르티코이드 작용에 의해 매개되는 각종 질환 및 증상을 치료하기 위한 안전하고 효과적인 접근방법일 수 있다.

[0004] 상술한 바와 같이, 심근경색과 뇌경색 같은 급성 허혈에 있어서의 경색 병변의 확대 및 재관류 상해를 치료하기 위한 유효하고 안전성이 높은 치료법의 확립이 강력하게 요구되고 있는 것이 현재의 실정이다. 본 발명은 이와 같은 배경을 고려하여 이루어진 것으로서, 기존에 시도된 치료약과는 다른 메커니즘으로 유효성을 나타내고, 장기 복용도 가능한 심근경색과 뇌졸중의 치료제를 제공하는 것을 과제로 한다.

[0005] 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명자들은 뇌에서의 글루코코르티코이드 활성을 조절하고 신경독성에 기여하는 11β-HSD1(11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1)를 억제함으로써, 11β-HSD1에 의해 유발되는 다양한 뇌질환 및 허혈성 심장질환에 대한 효율적인 치료제 조성물을 개발하고자 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 후술하는 화학식 1의 구조로 표시되는 아다만틸(adamantyl)기를 가지는 설파마이드 유도체가 뇌 조직 내의 11β-HSD1 활성을 효율적으로 억제하고 허혈로 인한 심근조직 내 경색을 현저히 감소시킨다는 사실을 확인함으로써 본 발명을 완성하게 되었다

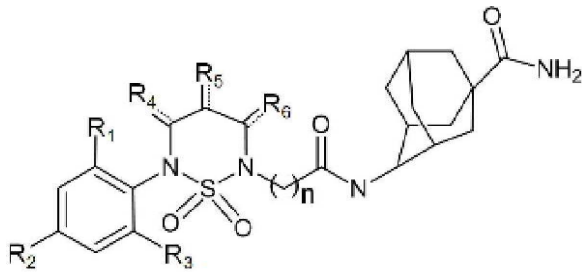
[0007] 따라서 본 발명의 목적은 뇌질환 또는 허혈성 심장질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공하는 데 있다.

[0008] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 하기의 화학식 1로 표시되는 설파마이드 유도체, 이의 약제학적 허용 가능한 염 또는 이의 용매화물을 유효성분으로 포함하는 뇌질환 또는 허혈성 심장질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다:

[0010] **화학식 1**

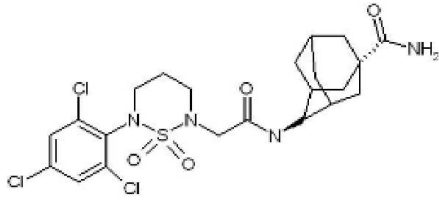


- [0011]
- [0012] 상기 화학식에서, R₁ 내지 R₃는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로 또는 비치환되거나 할로젠으로 치환된 C₁-C₃ 알킬이고; 는 단일결합 또는 이중결합을 나타내며; R₄ 내지 R₆는 인접한 고리탄소와 이중결합을 형성하는 경우는 각각 독립적으로 산소 또는 CH₂이고, 단일결합을 형성하는 경우는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₃ 알킬이며; n은 0-2의 정수이다.
- [0013] 본 발명자들은 뇌에서의 글루코코르티코이드 활성을 조절하고 신경독성에 기여하는 11β-HSD1(11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1)를 억제함으로써, 11β-HSD1에 의해 유발되는 다양한 뇌질환에 대한 효율적인 치료제 조성물을 개발하고자 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 상기 화학식 1의 구조로 표시되는 아다만틸(adamantyl)기를 가지는 설파마이드 유도체가 뇌 조직 내의 11β-HSD1 활성을 효율적으로 억제하고 허혈로 인한 심근조직 내 경색을 현저히 감소시킨다는 사실을 확인함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.
- [0014] 본 발명에 따르면, 본 발명의 화학식 1의 화합물은 해마 세포에서 11-디하이드로코르티코스테론을 코르티코스테론으로 불활성화하고 키나제 신경독성을 증가시켜 해마 기능 감소를 감소시키며, 심혈관의 위험인자로 작용하는 11β-HSD1를 유의하게 억제한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 신경 퇴행성 질환, 뇌혈관 질환, 정신 질환 및 허혈성 심장질환을 치료 또는 예방하는 데에 유용하게 이용될 수 있다.
- [0015] 본 명세서에서 용어 “알킬”은 직쇄 또는 분쇄의 포화 탄화수소기를 의미하며, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소부틸, 펜틸 또는 헥실 등을 포함한다. C₁-C₃ 알킬은 탄소수 1 내지 3의 알킬 유니트를 가지는 알킬기를 의미하며, C₁-C₃ 알킬이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다. 화학식 1에서, C₁-C₃ 알킬은 바람직하게는 C₁ 알킬(메틸)이다.
- [0016] 본 명세서에서 용어 “할로젠”은 할로젠족 원소를 나타내며, 예컨대, 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 포함한다.
- [0017] 본 명세서에서 용어 “뇌질환”은 뇌혈관 또는 뇌신경의 손상에 의해 뇌조직의 기능이 가역적 또는 비가역적으로 저하 또는 소실되는 병적상태(pathologic condition)를 의미한다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물로 예방 또는 치료되는 뇌질환은 신경 퇴행성 질환, 허혈 또는 재관류에 의한 뇌혈관 질환 및 정신 질환으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0018] 보다 바람직하게는, 상기 신경 퇴행성 질환은 알츠하이머병, 헌팅톤 질병, 파킨슨씨 질병 및 근위축성 측삭 경화증으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0019] 보다 바람직하게는, 상기 허혈 또는 재관류에 의한 질환은 허혈성 뇌졸중이다.
- [0020] 보다 바람직하게는, 상기 정신 질환은 정신질환은 우울증, 정신분열증 및 심적 외상후 스트레스 장애로부터 선택된다.
- [0021] 본 명세서에서 용어 “허혈성 심장질환”은 심장에 혈액을 공급하는 관상동맥이 협소해지거나 폐색되어 심장근육으로의 혈류가 감소함으로써 초래되는 질환을 의미한다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물로 예방 또는 치료되는 허혈성 심장질환은 협심증, 심근경색증 및 심부전증으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0022] 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 화학식 1의 R₁ 내지 R₃는 각각 독립적으로 수소, 클로로, 브로모, 니트로, 메틸 또는 트리플루오로메틸이고; R₄ 내지 R₆가 인접한 고리탄소와 단일결합을 형성하는 경우는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이며; n은 1이다.
- [0023] 본 발명의 보다 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 화학식 1의 R₄ 또는 R₅는 인접한 고리탄소와 이중결합을

형성하며, R₆는 인접한 고리탄소와 단일결합을 형성한다.

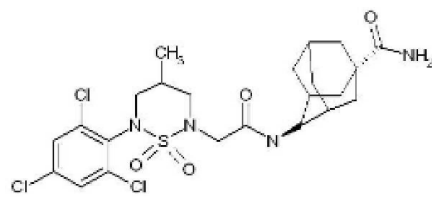
[0024] 보다 더 바람직하게는, 본 발명의 설과마이드 유도체는 하기의 화학식 2 내지 11으로 표시되는 화합물로 구성된 군으로부터 선택된다:

[0025] 화학식 2

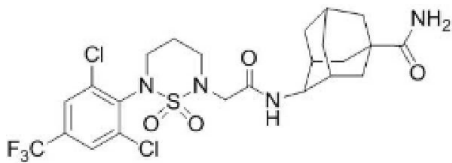


[0026]

화학식 3

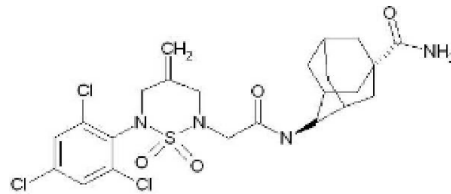


[0027] 화학식 4

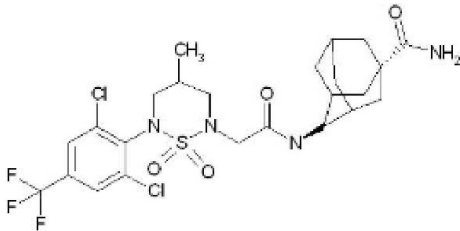


[0028]

화학식 5

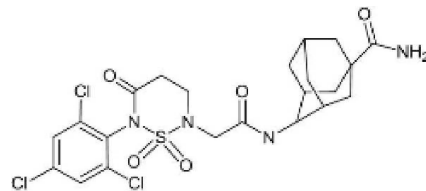


[0029] 화학식 6

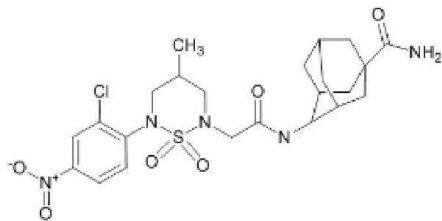


[0030]

화학식 7

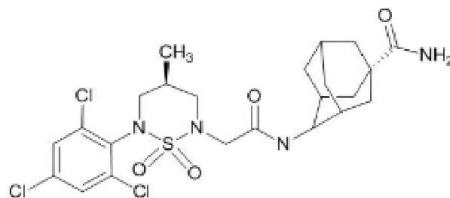


[0031] 화학식 8

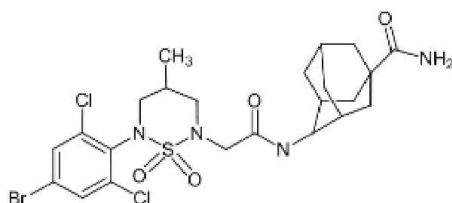


[0032]

화학식 9

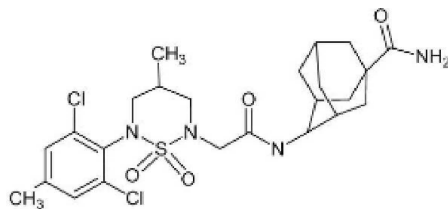


[0033] 화학식 10



[0034]

화학식 11



- [0035] 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 아다만틸기를 갖는 설파마이드 유도체 화합물 뿐만 아니라 이의 약학적으로 허용 가능한 염도 포함한다.
- [0036] 본 발명의 화학식 1의 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염을 포함한다.
- [0037] 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설포산류와 같은 무독성 유기산, 아세트산, 안식향산, 구연산, 젖산, 말레인산, 글루콘산, 메탄설포산, 4-톨루엔설포산, 주석산, 푸마르산과 같은 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로겐 포스페이트, 디하이드로겐 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 또는 만델레이트를 포함한다.
- [0038] 바람직하게는, 본 발명에서 추가되는 약제학적으로 허용 가능한 염은 염산염, 황산염, 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 인산염, 푸마르산염, 말레인산염, 시트르산염, 메탄 술포산염 또는 락트산염이다.
- [0039] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1의 유도체를 유기용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 아세토니트릴 등에 녹이고 유기산 또는 무기산을 가하여 생성된 침전물을 여과, 건조하여 제조되거나, 용매와 과량의 산을 감압 증류한 후 건조하거나 유기용매 하에서 결정화시켜서 제조할 수 있다.
- [0040] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속 염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.
- [0041] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 아다만틸기를 갖는 아릴 설포아마이드 유도체 및 이의 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물, 수화물 및 입체이성질체 등을 모두 포함한다.
- [0042] 본 발명의 가장 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 설파마이드 유도체는 상기 화학식 6, 9 및 11로 표시되는 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0043] 본 발명에 따르면, 상기 나열한 3가지 화합물은 뇌에서의 11 β -HSD1 저해활성에 있어서 매우 높은 % 저해도(% inhibition) 값을 가져 11 β -HSD1과 관련된 다양한 뇌질환의 매우 효과적인 치료 조성물로 유용하게 이용될 수 있다.
- [0044] 본 발명의 조성물이 약제학적 조성물로 제조되는 경우, 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물에 포함되는 약제학적으로 허용되는 담체는 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸 히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약제학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 담체 및 제제는 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (19th ed., 1995)에 상세히 기재되어 있다.

- [0045] 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여인 경우에는 정맥내 주입, 피하 주입, 근육 주입, 복강 주입, 경피 투여 등으로 투여할 수 있다.
- [0046] 본 발명의 약제학적 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하게 처방될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물의 1일 투여량은 예컨대 0.001-100 mg/kg이다.
- [0047] 본 발명의 약제학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때 제형은 오일 또는 수성 매질중의 용액, 현탁액, 시럽제 또는 유화액 형태이거나 엑스제, 산제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캡셀제 형태일 수도 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.
- [0048] 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물은 11 β -HSD1(11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1)의 활성을 저해한다.
- [0049] 본 발명에 따르면, 본 발명의 화합물은 코르티손(cortisone)을 코르티솔로 전환시키는 효소인 11 β -HSD1의 활성을 효율적으로 억제한다. 본 명세서에서 용어 “저해”는 대상 물질의 생체 내 발현량 또는 생물학적 활성을 유의한 수준으로 감소시키는 것을 의미한다.

발명의 효과

- [0050] 본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:
- [0051] (a) 본 발명은 아다만틸기를 갖는 설파마이드 유도체를 유효성분으로 포함하는 뇌질환 및 허혈성 심장질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0052] (b) 본 발명의 아다만틸기를 갖는 설파마이드 유도체 화합물은 11 β -HSD1의 활성을 효율적으로 억제함으로써 허혈성 심장질환 뿐 아니라, 신경 퇴행성 질환, 허혈 또는 재관류에 의한 뇌혈관 질환 및 정신 질환 등 11 β -HSD1로 매개되는 다양한 뇌질환의 예방 또는 치료에 유용하게 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0053] 도 1은 본 발명의 화합물(화학식 6의 화합물)을 투여한 그룹 및 투여하지 않은 대조군에 있어서 뇌허혈-재관류 후 1일 제에 측정된 신경학적 행동지표의 측정결과를 나타낸 그래프이다.
 도 2는 본 발명의 화합물을 투여한 그룹은 허혈에 의한 뇌경색 크기가 대조군에 비하여 유의하게 감소함을 보여주는 그림이다. 각 그룹의 염색된 뇌조직 절편을 촬영한 사진(도 2a) 및 뇌경색 부피 측정결과(도 2b)를 통해, 본 발명의 화합물이 경색 조직을 크게 감소시켰음을 확인하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

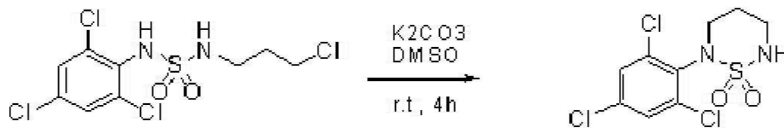
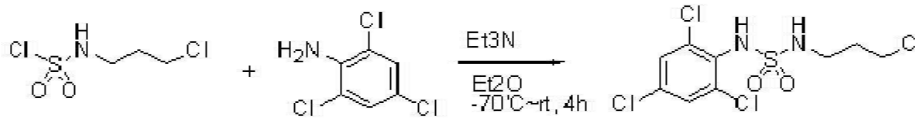
- [0054] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0055] 실시예

[0056] 제조예

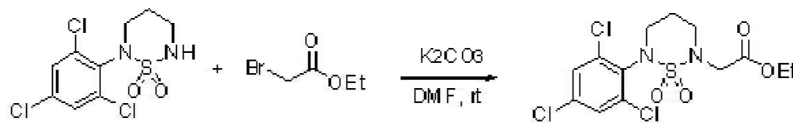
[0057] 4-(2-(1,1-디옥시도-6-(2,4,6-트리클로로페닐)-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드 (E) (화학식 2)

[0058] 2-(2,4,6-트리클로로페닐)-1,2,6-티아디아지난, 1,1-디옥사이드 합성



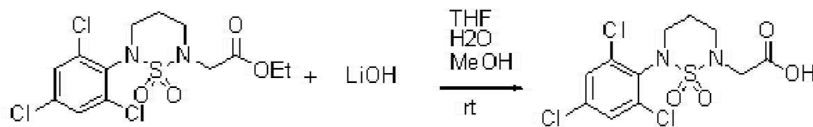
[0061] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 7.40(s, 2H), 6.80~6.75(brm, NH), 3.77~3.45(m, 4H), 1.82~1.74(m, 2H)
LC/MS MH+ 316

[0062] 에틸 2-(6-(2,4,6-트리클로로페닐)-1,2,6-티아디아지난-2-yl)아세테이트, 1,1-디옥사이드 합성

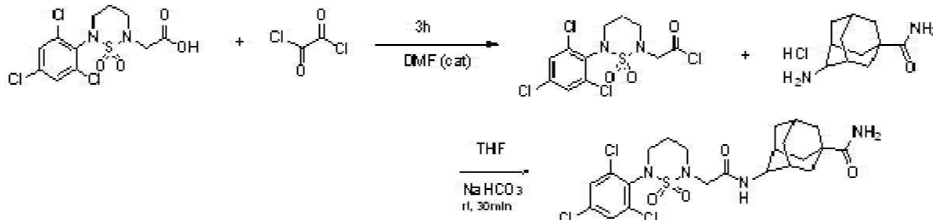


[0064] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.39(s, 2H), 4.23(q, J=7.1Hz, 2H), 4.15(s, 2H), 3.95~3.91(m, 2H), 3.84~3.80(m, 2H), 2.20~1.95(m, 2H), 1.30(t, J=7.1Hz, 3H). LC/MS MH+ 402

[0065] 2-(6-(2,4,6-트리클로로페닐)-1,2,6-티아디아지난-2-yl)아세트릭 애시드, 1,1-디옥사이드 합성



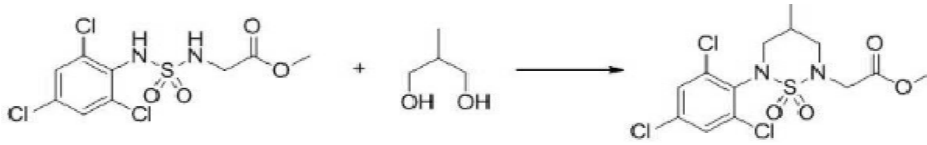
[0067] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.80(br, OH), 7.79(s, 2H), 4.04(s, 2H), 3.77~3.72(m, 4H), 1.92~1.87(m, 2H). LC/MS MH+ 374



[0069] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.41(s, 2H), 6.94(brd, J=7.0Hz, NH), 5.56(br, NH₂), 5.22(br, NH₂), 4.18~4.14(m, 1H), 4.00(s, 2H), 3.87~3.82(m, 2H), 3.71~3.41(m, 2H), 2.14~1.61(m, 15H). LC/MS MH+ 550

[0070] 4-(2-(4-메틸-1,1-디옥시도-6-(2,4,6-트리클로로페닐)-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드 (화학식 3)

[0071] 메틸 2-(4-메틸-1,1-디옥시도-6-(2,4,6-트리클로로페닐)-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세테이트

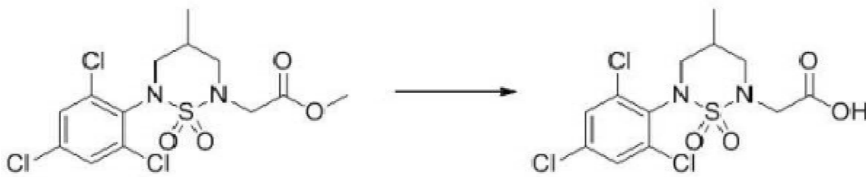


[0072]

[0073] 메틸 2-((N-(2,4,6-트리클로로페닐)설파모일)아미노)아세테이트(3.0 g, 8.3 mmol), 2-메틸프로판-1,3-디올(1.18 ml, 8.3 mmol), PPh₃(5.4 g, 20.7mmol)을 녹인 후 외부온도를 0 °C로 조정 하여 DIAD(4 ml, 20.7mmol)을 천천히 적가한 후 실온에서 3시간 교반하였다. 반응이 종결되면 물을 첨가한 후 EtOAc로 추출, 건조, (Na₂SO₄), 여과, 감압농축 하여 관 크로마토 그래피(MeOH/DCM 1%)로 분리하여 표제의 화합물을 수득하였다(고체, 2.3 g, y=65%).

[0074] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.4Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17Hz, 1H), 4.37-3.86 (m, 5H), 3.59-3.41 (m, 1H), 3.38-3.13 (m, 1H), 2.75-2.53 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.1Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.1Hz, 3H)

[0075] 2-(4-메틸-1,1-디옥시도-6-(2,4,6-트리클로로페닐)-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트 에시드

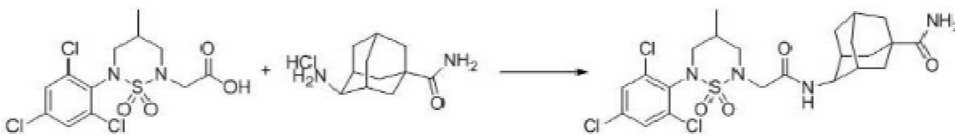


[0076]

[0077] 메틸 2-(4-메틸-1,1-디옥시도-6-(2,4,6-트리클로로페닐)-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세테이트(2.3 g, 5.4mmol)를 THF(12 ml), MeOH(12 ml)에 녹인 후 LiOH(1.1 g, 27.0mmol)을 H₂O 에 녹인 후 혼합물에 천천히 적가하여 실온에서 3시간 교반 하였다. 반응이 종결되면 농축하여 물 첨가 후 2N-HCl을 사용 pH 3으로 조정하였다. EtOAc로 추출, 건조, (Na₂SO₄), 여과, 감압농축 하여 표제의 화합물을 수득하였다(고체, 2.0 g, y=83%).

[0078] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.4Hz, 1H), 4.53 (d, J = 17Hz, 1H), 4.16-3.88 (m, 4H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.57-2.11 (m, 1H), 0.93 (d, J = 7.1Hz, 3H)

[0079] 4-(2-(4-메틸-1,1-디옥시도-6-(2,4,6-트리클로로페닐)-1,2,6-티아디아지난-2-yl)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드



[0080]

[0081] 4-아미노아다만탄-1-카르복사마이드 하이드로클로라이드(900 mg, 3.9 mmol) 을 DMSO(40 ml), *i*-prOH(50 ml)에 녹인 후 DIPEA(2.5 g, 19.5 mmol), 2-(4-메틸-1,1-디옥시도-6-(2,4,6-트리클로로페닐)-1,2,6-티아디아지난-2-yl)아세트 에시드 (1.8 g, 4.7mmol), EDC (894 mg, 4.7mmol), HOBT(632 mg, 4.7mmol)를 첨가하여 실온에서 5시간 교반하였다. 반응이 종결되면 물 첨가 후 EtOAc로 추출, 건조, (Na₂SO₄), 여과, 감압농축하여 관 크로마토 그래피(MeOH/DCM 5%)로 분리하여 표제의 화합물을 수득하였다(고체, 980 mg, y=64%) E-form

[0082] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.41 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.35 (d, J = 17Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.73 (d, J = 17Hz, 1H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.70-2.54 (m, 1H), 2.17-1.54 (m, 13H); LC/MS(M+H): 563.10

[0083] 4-(2-(6-(2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,1-디옥시도-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드 (화학식 4)

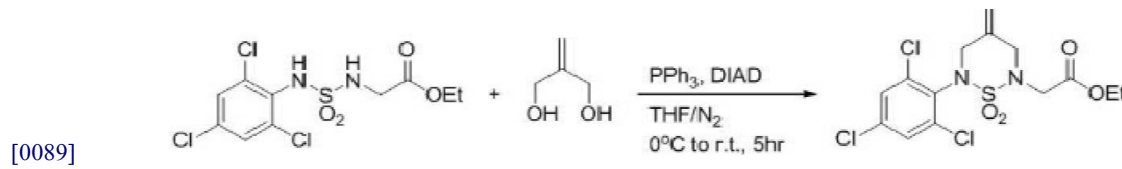
[0084] 상술한 화학식 2 화합물의 제법과 동일한 방법으로 화학식 4를 수득하였다.

[0085] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.66(s, 2H), 6.95(d, J=7.8Hz, 1H), 5.57(s, 1H), 5.29(s, 1H), 4.07-4.04(m, 3H), 3.88(t, J=5.7Hz, 4H), 2.21-1.56(m, 15H)

[0086]

[0087] 4-(2-(4-메틸렌-1,1-디옥시도-6-(2,4,6-트리클로로페닐)-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드 (화학식 5)

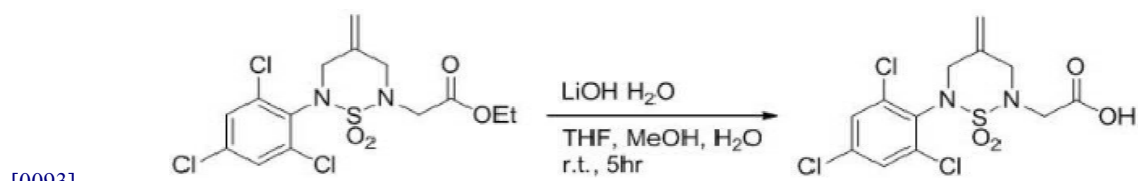
[0088] 에틸 2-(4-메틸렌-1,1-디옥시도-6-(2,4,6-트리클로로페닐)-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세테이트



[0090] 에틸 2-(N-(2,4,6-트리클로로페닐)설파모일)아미노)아세테이트 (300 mg, 0.83 mmol), 2-메틸렌프로판-1,3-디올(73 mg, 0.83 mmol) 및 트리페닐포스파인(544 mg, 2.08 mmol)을 무수성 THF(30 mL)에 용해시킨 후 질소가스를 주입하면서 반응기 안의 공기를 제거한 다음 -20°C로 냉각시켰다. 이 혼합물에 DIAD(420 mg, 2.08 mmol)를 천천히 적가한 후 실온에서 5시간 교반시켰다. 반응 종결 후 반응액을 감압 농축하여 디클로로메탄:헥산:에틸 아세테이트(5:4:1)로 컬럼하여 원하는 화합물 305 mg(89%)을 흰색 고체로 수득하였다.

[0091] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.40 (s, 2H), 5.25 (s, 1H), 5.16(s, 1H), 4.36(s, 2H), 4.27-4.20(m, 4H), 4.08(s, 2H), 1.33-1.28(t, 3H, J=7.1, 7.1 Hz).

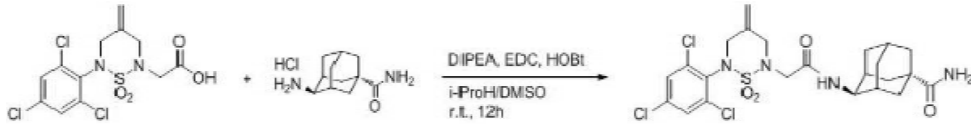
[0092] 2-(4-메틸렌-1,1-디옥시도-6-(2,4,6-트리클로로페닐)-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트익 애시드



[0094] 에틸 2-(4-메틸렌-1,1-디옥시도-6-(2,4,6-트리클로로페닐)-1,2,6-티아디아지난-2-일)-아세테이트(305 mg, 0.74 mmol)을 THF(10 mL)와 MeOH (10 mL)에 용해시킨 후 물 (3 mL)에 녹아있는 LiOH 모노 수화물(monohydrate) (155 mg, 3.69 mmol)을 천천히 적가하고 실온에서 5시간 교반시켰다. 반응 액에 에틸 아세테이트(30 mL)와 물(30 mL)을 첨가한 후 1N HCl을 사용하여 pH3으로 조절 후 유기층을 추출하였다. MgSO₄로 건조 후 감압 농축하고 에틸 아세테이트(1 mL)와 헥산(10mL)를 사용하여 결정으로 떨어뜨려 원하는 화합물 253 mg(89%)을 흰색 고체로 수득하였다.

[0095] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.42 (s, 2H), 5.26 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.09 (s, 2H).

[0096] 4-(2-(4-메틸렌-1,1-디옥시도-6-(2,4,6-트리클로로페닐)-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드 (E form)



[0097]

[0098]

아다만틸 아민 하이드로클로라이드(127 mg, 0.55 mmol)를 DMSO(700 mg)에 용해시킨 후 DIPEA(357 mg, 2.75 mmol), i-PrOH(10 mL), 2-(4-메틸렌-1,1-디옥시도-6-(2,4,6-트리클로로페닐)-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트릭 에시드(253 mg, 0.66 mmol), EDCI(211 mg, 1.10 mmol) 및 HOBt(169 mg, 1.10 mmol)를 순서대로 첨가하고 실온에서 12시간 교반하였다. 50°C에서 감압농축하고 포화 NH₄Cl 용액(20 mL)을 첨가하고 1시간 동안 방치시켜 결정화 한 후 여과하면서 물(20 mL)로 3회 씻어준 후 여과된 고체를 디클로로메탄:메탄올(97:3)로 컬럼하여 원하는 화합물 122 mg (39%)을 흰색 고체로 얻어냈다.

[0099]

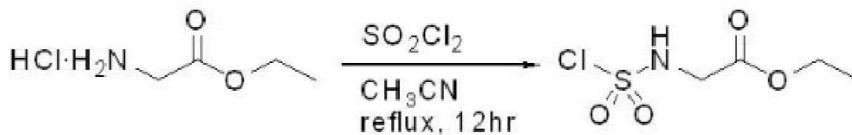
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.42 (s, 2H), 6.93 (d, 1H J = 8.0 Hz), 5.58 (s, 1H), 5.29 (m, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.17-1.58 (m, 13H).

[0100]

4-(2-(6-(2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4-메틸-1,1-디옥시도-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드 (화학식 6)

[0101]

에틸 2-((클로로설포닐)아미노)아세테이트



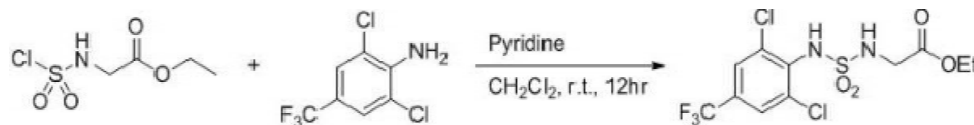
[0102]

[0103]

글리신 에틸에스터 하이드로클로라이드(5.00 g, 35.8 mmol)를 CH₃CN (200 mL)에 용해시킨 후 설퍼릴 클로라이드 (29.00 g, 214.8 mmol)를 첨가하고 12시간 환류 시킨 후 혼합물을 감압 농축하였다. 농축 후 디에틸 에테르 (100 mL)를 첨가하고 다시 감압 농축하였다(2 X). 이 혼합물을 진공 하에서 건조했다(더 이상의 정제 없이 다음 반응에 사용하였다).

[0104]

에틸 2-((N-(2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)설포모일)아미노)아세테이트



[0105]

[0106]

에틸 2-((클로로설포닐)아미노)아세테이트(3.60g, 17.9mmol)를 CH₂Cl₂(100mL)에 용해시킨 후 -20°C로 냉각시켰다. 2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)아닐린(2.50g, 10.7mmol)과 피리딘(2.53 g, 32.1 mmol)을 CH₂Cl₂(70 mL)에 용해시킨 후 에틸 2-((클로로설포닐)아미노)아세테이트가 녹아있는 혼합물에 천천히 적가하였다. 적가 후 실온에서 12시간 교반 시켰다. 반응 종결 후 반응액에 물(100 mL)를 첨가하여 유기층을 추출했다. MgSO₄로 건조한 후 감압 농축하여 헥산:에틸 아세테이트(7:3)로 컬럼하여 원하는 화합물 2.11 g(16%)을 노란색 고체로 수득하였다.

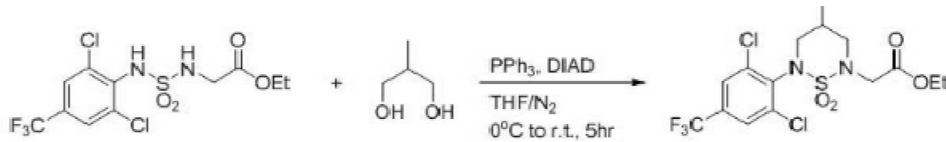
[0107]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.41(s, 1H), 6.58(s, 1H, NH), 5.22(brs, 1H, NH), 4.31-4.24(q, J=7.14, 7.17, 7.11Hz, 2H), 4.08-4.06(d, J=7.14Hz, 2H, -OCH₂CH₃), 1.34-1.29(t, 3H, J = 7.11, 7.17Hz, -OCH₂CH₃).

[0108]

에틸 2-(6-(2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4-메틸-1,1-디옥시도-1,2,6-티아디아지난-2-yl)아세테이트

[0109]



[0110]

에틸 2-((N-(2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)설포아미노)아세트레이트(300 mg, 0.76 mmol), 2-메틸프로판-1,3-디올(75 mg, 0.76 mmol) 및 트리페닐포스파인(498 mg, 1.90 mmol)을 무수성 THF(30 mL)에 용해시킨 후 질소가스를 주입하면서 반응기 안의 공기를 제거한 다음 -20°C로 냉각시켰다. 이 혼합물에 DIAD(384 mg, 1.90 mmol)를 천천히 적가한 후 실온에서 5시간 교반 시켰다. 반응종결 후 반응액을 감압 농축하여 디클로로메탄:헥산:에틸 아세테이트(5:4:1)로 컬럼하여 원하는 화합물 225 mg (66%)을 연한 노란색 고체로 수득하였다.

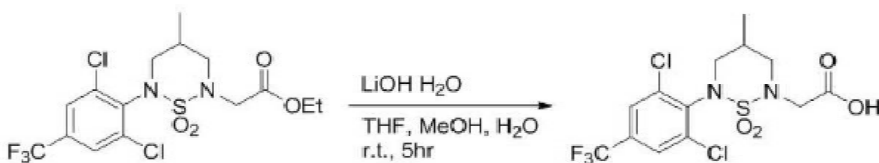
[0111]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.65(s, 1H), 7.63(s, 1H), 4.44-4.38(m, 1H), 4.30-4.17(m, 2H), 4.11-4.03(m, 1H), 3.98-3.87(m, 2H), 3.53-3.44(m, 1H), 3.24-3.17(m, 1H), 2.59(m, 1H), 1.31(t, 3H, J=7.1Hz), 0.94(d, 3H, J=6.7 Hz).

[0112]

2-(6-(2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4-메틸-1,1-디옥시도-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트릭 एसिड

[0113]



[0114]

에틸 2-(6-(2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4-메틸-1,1-디옥시도-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트레이트(220 mg, 0.45 mmol)을 THF(10 mL)와 MeOH (10 mL)에 용해시킨 후 물(3 mL)에 녹아있는 LiOH 모노 수화물 (94 mg, 0.45 mmol)를 천천히 적가하고 상온에서 5시간 교반시켰다. 반응액에 에틸 아세테이트(30 mL)와 물(30 mL)을 첨가한 후 1N HCl을 사용하여 pH 3으로 조절 후 유기층을 추출하였다. MgSO₄로 건조 후 감압 농축하고 에틸 아세테이트(1 mL)와 헥산(10mL)를 사용하여 결정으로 떨어뜨려 원하는 화합물 163 mg(86%)을 흰색 고체로 수득하였다.

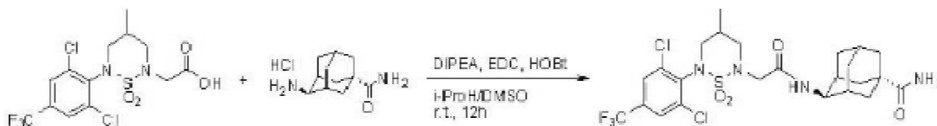
[0115]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.12-3.91 (m, 3H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 0.96 (d, 3H, J = 6.7 Hz).

[0116]

4-(2-((S)-6-(2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4-메틸-1,1-디옥시도-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트릭 아미도)아다만탄-1-카르복사마이드 (E form)

[0117]



[0118]

아다만탄 아민 하이드로클로라이드(74 mg, 0.32 mmol)을 DMSO(800 mg)에 용해시킨 후 DIPEA(208 mg, 1.60 mmol), i-PrOH(25 mL), 2-(6-(2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4-메틸-1,1-디옥시도-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트릭 एसि드(160 mg, 0.38 mmol), EDCI(123 mg, 0.64 mmol) 및 HOBT 모노 수화물(124 mg, 0.64 mmol)을 순서대로 첨가하고 실온에서 12시간 교반했다. 50°C에서 감압농축하고 포화 NH₄Cl 용액(20 mL)을 첨가하고 1시간 동안 방치시켜 결정화한 후 여과하면서 물(20 mL)로 3회 씻어주었다. 여과된 고체를 디클로로메탄:메탄올(97:3)로 컬럼하여 원하는 화합물 113mg (49%)을 흰색 고체로 얻어냈다.

[0119]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.69 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.95 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 5.58 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.12-3.90 (m, 3H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.33-3.21 (m, 2H), 2.62-2.59 (m,

1H), 2.14-1.58 (m, 13H), 0.97 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz). LC/MS MH+ 597

[0120] 4-(2-(1,1-디옥시도-5-옥소-6-(2,4,6-트리클로로페닐)-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드 (화학식 7)

[0121] 아다만틸아민 하이드로클로라이드 Adamantyl amine hydrochloride (150 mg, 0.65 mmol)을 DMSO (800 mg)에 용해시킨 후 DIPEA (422 mg, 3.25 mmol), *i*-PrOH (25 mL), 2-(1,1-디옥시도-5-옥소-6-(2,4,6-트리클로로페닐)-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트릭 애시드(250 mg, 0.65 mmol), EDCI (249 mg, 1.30 mmol) 그리고 HOBt 일수화물 (251 mg, 1.30 mmol)을 순서대로 첨가하고 실온에서 12시간 교반하였다. 50 °C에서 감압농축하고 포화 NH₄Cl 용액 (25 mL)을 첨가하고 1시간 동안 방치시켜 결정화 한 후 여과하면서 물 (25 mL)로 3회 씻어준 후 여과된 고체를 디클로로메탄:메탄올 (97:3)로 컬럼하여 원하는 화합물 30 mg (21%)을 흰색 고체로 얻어냈다.

[0122] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.48 (s, 2H), 5.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H) 5.29 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.14-4.09 (m, 3H), 2.75 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.12-1.45 (m, 13H).

[0123] 4-(2-(6-(2-클로로-4-니트로페닐)-4-메틸-1,1-디옥시도-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드 (화학식 8)

[0124] 아다만틸아민 하이드로클로라이드(120 mg, 0.52 mmol)를 DMSO (700 mg)에 용해시킨 후 DIPEA (338 mg, 2.60 mmol), *i*-PrOH (25 mL), 2-(6-(2-클로로-4-니트로페닐)-4-메틸-1,1-디옥시도-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트릭 애시드(204 mg, 0.52 mmol), EDCI (200 mg, 1.04 mmol) 그리고 HOBt 일수화물(201mg, 1.04mmol)을 순서대로 첨가하고 실온에서 12시간 교반했다. 50 °C에서 감압농축하고 포화 NH₄Cl 용액 (25 mL)을 첨가하고 1시간 동안 방치시켜 결정화 한 후 여과하면서 물(25 mL)로 3회 씻어준 후 여과된 고체를 디클로로메탄:메탄올 (97:3)로 컬럼하여 원하는 화합물 30mg (11%)을 흰색 고체로 얻어냈다.

[0125] ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) : δ 7.85 (dd, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.63-7.61(m, 2H), 6.76(d, $J=7.7$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.90-3.79(m,1H), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.50-3.41(m, 1H), 3.35-3.28(m, 1H), 2.57(m, 1H), 2.14-1.52(m, 13H), 0.97(d, $J = 6.7$ Hz, 3H)

[0126] 4-(2-((S)-4-메틸-1,1-디옥시도-6-(2,4,6-트리클로로페닐)-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드 (화학식 9)

[0127] 4-아미노아다만탄-1-카르복사마이드 하이드로클로라이드(900 mg, 3.9 mmol) 을 DMSO(40 ml), *i*-prOH(50 ml)에 녹인 후 DIPEA(2.5 g, 19.5 mmol), (S)-2-(4-메틸-1,1-디옥시도-6-(2,4,6-트리클로로페닐)-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트릭 애시드 (1.8 g, 4.7mmol), EDC (894 mg, 4.7mmol), HOBt(632 mg, 4.7mmol)를 첨가하여 실온에서 5시간 교반하였다. 반응이 종결되면 물 첨가 후 EtOAc로 추출, 건조, (Na₂SO₄), 여과, 감압농축하여 관 크로마토 그래피(MeOH/DCM 5%)로 분리하여 표제의 화합물을 수득하였다(490 mg, $y=32\%$)

[0128] LCMS MH+ 563

[0129] 4-(2-(6-(4-브로모-2,6-디클로로페닐)-4-메틸-1,1-디옥시도-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드(화학식 10)

[0130] 아다만틸아민 하이드로클로라이드(58 mg, 0.25 mmol)을 DMSO(500 mg)에 용해시킨 후 DIPEA(162 mg, 1.25 mmol), *i*-PrOH(20 mL), 2-(6-(4-브로모-2,6-디클로로페닐)-4-메틸-1,1-디옥시도-1,2,6-티아디아지난-2-yl)아세트릭 애시드(108 mg, 0.25 mmol), EDCI(96 mg, 0.50 mmol) 그리고 HOBt(68 mg, 0.50 mmol)를 순서대로 첨가하고 실온에서 12시간 교반했다. 50 °C에서 감압농축하고 포화 NH₄Cl 용액 (25 mL)을 첨가하고 1시간 동안 방치시켜 결정화 한 후 여과하면서 물 (20 mL)로 3회 씻어준 후 여과된 고체를 디클로로메탄:메탄올 (97:3)로 컬럼하여 원하는 화합물 68 mg (45%)을 흰색 고체로 얻어냈다.

[0131] ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ 7.57(d, J=2.3Hz, 1H), 7.54(d, J=2.2Hz, 1H) 6.96(d, J=8.2Hz, 1H), 5.56(s, 1H), 5.21(s, 1H), 4.39-4.32(m, 1H), 4.09-3.87(m, 3H), 3.76-3.70(m, 1H), 3.33-3.17(m, 2H), 2.58(m, 1H), 2.13-1.55(m, 13H), 0.94(d, J=6.7Hz, 3H)

[0132] 4-(2-(6-(2,6-디클로로-4-메틸페닐)-4-메틸-1,1-디옥시도-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드(화학식 11)

[0133] 아다만틸아민 하이드로클로라이드(88 mg, 0.38 mmol)를 DMSO(800 mg)에 용해시킨 후 DIPEA(247 mg, 1.90 mol), i-PrOH(30 mL), 2-(6-(2,6-디클로로-4-메틸페닐)-4-메틸-1,1-디옥시도-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트 에시드(140 mg, 0.39 mmol), EDCI(146 mg, 0.76 mmol) 그리고 HOBT(116 mg, 0.76 mmol)를 순서대로 첨가하고 실온에서 12시간 교반하였다. 50 °C에서 감압농축하고 포화 NH₄Cl 용액(30 mL)을 첨가하고 1시간 동안 방치시켜 결정화 한 후 여과하면서 물(20 mL)로 3회 씻어준 후 여과된 고체를 디클로로메탄:메탄올(97:3)로 컬럼하여 원하는 화합물 56 mg (27%)을 흰색 고체로 얻어냈다.

[0134] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.21(s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.02(d, J=7.9Hz, 1H), 5.60(s, 1H), 5.43(s, 1H), 4.40- 4.34(m, 1H), 4.09-4.00(m, 2H), 3.95-3.86(m, 1H), 3.77- 3.71(m, 1H), 3.30-3.18(m, 2H) , 2.60(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.11-1.56(m, 13H), 0.94 (d, J = 6.7Hz, 3H)

[0135] 실험예

[0136] 실험예 1 : 11β-HSD1 저해 효과 측정

[0137] 본 발명의 화합물에 의한 뇌에서의 11β-HSD1 저해 효과를 측정하기 위해 다음과 같이 실험을 수행하였다. 시험물질은 5% DMSO, 45% PEG400, 55% 물을 이용하여 20mg/kg/5 ml 혹은 30 mg/kg/5 ml로 희석하였다. 준비된 시험물질은 C57BL/6J 마우스 꼬리에 정맥주사로 투여하였다. 정맥주사 투여 1시간 뒤에 동물을 경추탈구에 의하여 안락사시킨 후 뇌조직을 수득하였다. 뇌조직은 마우스용 뇌 절편틀 (brain slicer mold)에 넣고, 전두엽으로부터 세 번째 절편을 생리식염수로 세척하였다. 상기 절편을 1 μM의 코르티손(cortisone)과 100 nM NADPH가 함유된 배지 (Dulbeco' s Modified Eagle' s Medium)에 넣고 37°C에서 3시간 동안 반응시켰다. 반응 후 배지에 생성된 코르티졸(cortisol)의 양을 Cortisol ELISA 키트(Assay Desighs Inc., Ann Arbor, MI)을 이용하여 측정하였다. 이 때 측정된 코르티졸의 양은 조직의 무게로 보정하였다. 뇌에서의 11β-HSD1의 저해도는 하기의 수학적 식 1과 같이 계산하였다:

[0138] <수학적 식 1>

[0139] % 뇌에서의 11β-HSD1 저해도 = 100 - (약물의 코르티졸 농도/vehicle 그룹의 코르티졸 농도 X 100)

[0140] 측정된 저해효과는 하기의 표 1과 같다.

표 1

[0141] 각 화합물에 의한 뇌에서의 11β-HSD1 저해도

화합물	실험농도	% 뇌에서 11β-HSD1 저해도
화학식 2	30 mg/kg	71.58
화학식 3	30 mg/kg	66.05
화학식 4	20 mg/kg	45.80
화학식 5	30 mg/kg	57.53
화학식 6	20 mg/kg	82.03
화학식 7	10 mg/kg	31.81
화학식 8	20 mg/kg	40.14
화학식 9	20 mg/kg	62.14
화학식 10	20 mg/kg	41.14
화학식 11	20 mg/kg	69.05

[0142] 실험예 2: 마우스의 국소적 허혈-재관류 모델에 대한 뇌 보호작용

[0143] 본 발명의 화합물들이 뇌허혈에 대하여 보호하는 작용을 나타내는지 알아보기 위하여, 마우스에 대한 항허혈 효과를 하기와 같은 실험을 통해 조사하였다.

[0144] 동물실험 프로토콜 및 실험계획서 등의 실험동물에 관한 관리 및 사용에 대한 내용은 한국화학연구원내에 설치된 동물실험위원회에 의해 검토되고 관리되었다. 수컷 마우스(20-24g, 오리엔트바이오, 성남)에 졸레틸(zoletil) 30mg/kg 과 럽폰(Rompoun) 10mg/kg을 복강주사하여 마우스를 마취시켰다. 마취 후 목 정중선을 절개하고 우측 총경동맥(common carotid artery), 외경동맥(external carotid artery) 및 내경동맥(internal carotid artery)을 찾아 조심스럽게 주위 조직, 신경과 분리시켰다. 외경동맥에 작은 구멍을 내어 실리콘으로 코팅된 7-0 나일론실 (Docol사, 미국)을 삽입한 후 조심스럽게 내경동맥으로 진입시켜 중대뇌동맥(middle cerebral artery) 기시부를 폐색(occlusion)하였고, 폐색 1시간 후에 삽입된 나일론 실을 제거하여 혈액을 재관류(reperfusion)시켰다. 실험 실시 중 마우스의 체온은 37.5℃로 일정하게 유지시켰다. 용매(vehicle) 또는 약물은 허혈유도 1시간 후와 5시간 후에 2회 복강 주사하였고, 시험약물로서 4-(2-(6-(2,6-디클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4-메틸-1,1-디옥시도-1,2,6-티아디아지난-2-일)아세트아미도)아다만탄-1-카르복사마이드 (화학식 6의 화합물)을 각각 3, 10, 30 mg/kg의 농도로 투여하였다.

[0145] 허혈-재관류 유도 24시간 후 각 실험군에서, 뇌허혈로 인한 신경학적 행동지표 성적(neurological deficit score)을 평가하여 그 정도를 5등급으로 점수화 하였다. 명확히 관찰할 수 있는 결함이 없는 경우 0으로 하고, 꼬리를 들었을 때 뇌허혈 반대쪽 앞다리를 완전히 펴지 못하는 경우 1로 하였으며, 마우스를 자유롭게 움직이게 하여 마비된 쪽으로 계속 회전하는 경우를 2로 하였다. 뇌허혈 반대쪽으로 쓰러지는 경우 3으로 하였으며 움직임이 없는 경우를 4로 하여 5등급으로 나누었다.

[0146] 신경학적 결손을 평가한 후 동물을 단두하여 뇌를 적출하였다. 적출된 뇌는 뇌 주형(ASI Instruments, 미합중국)을 이용하여 전두극(frontal pole)으로부터 2mm 간격으로 잘라 5개의 절편을 만들었고, 이 절편들을 0.9% 생리식염수에 녹인 2% 2,3,5-트리페닐테트라졸륨클로라이드 용액(2,3,5-triphenyltetrazolium chloride; TTC)으로 상온에서 20분 동안 배양시키고 10% 중성 포르말린 용액에서 고정시켰다. 염색된 조직 절편을 촬영한 후 사진을 화상분석용 컴퓨터 프로그램(Image pro plus)을 이용하여 적색으로 염색된 정상부위와 달리 뇌경색이 발생하여 염색되지 않고 백색으로 남은 경색부위의 면적을 측정하였다. 허혈성 뇌부종의 영향을 고려하여 하기 수학적 2에 의한 간접적 측정방법으로 각 절편의 뇌경색 부피를 구한 후 그 합을 계산하여 전체 뇌경색 부피를 구하였다.

[0147] <수학적 2>

[0148] 뇌절편당 경색부피 (mm³)=

[0149] (좌측 정상조직 면적-우측 수술 부위의 정상조직 면적) x 2 (두께)

[0150] 뇌허혈-재관류 후 1일째에 대조군에서는 심각한 신경학적 결손을 나타내었으나, 본 발명의 화합물을 투여한 그룹에서는 신경학적 행동지표 성적이 의미있는 호전을 보였다. 도 1에서 볼 수 있듯이, 용매를 투여한 대조군(vehicle; 2.1 ± 0.2) 보다 10 mg/kg (1.4 ± 0.2; 33.3 %) 및 30 mg/kg (1.1 ± 0.1; 47.6%) 투여군에서 수치가 낮아짐을 확인할 수 있다.

[0151] 도 2에서 보듯이, 본 발명의 화합물은 허혈에 의한 뇌경색 크기를 대조군에 대하여 유의성 있는 수준으로 감소시키고 있다. 5개 뇌 절편 각각의 경색부피를 측정된 결과, 3, 4, 5번째 절편에서 증가된 대조군의 뇌경색 부피(각각 29.9 ± 2.3, 31.9 ± 2.5, 18.5 ± 1.9 mm³)가 허혈유도 1시간 후와 5시간 후에 본 발명의 화합물을 복강 투여한 경우, 유의하게 감소되었다. 구체적으로 10 mg/kg 투여시에 4, 5번째 절편에서 각각 18.6 ± 2.8 (41.7%), 8.9 ± 1.1 mm³(51.9%)으로 뇌경색부피가 유의하게 감소되었고, 30 mg/kg 투여시에 3, 4, 5번째 절편에서 각각 22.3 ± 1.3 (25.4%), 18.8 ± 2.7 (41.1%), 9.9 ± 1.5 mm³(46.5%)으로 경색부피가 유의하게 감소되었다. 각 절편의 경색부피의 합으로부터 유도한 전체 뇌경색 부피도 본 발명의 화합물을 투여한 경우 용량 의존적으로 감소되었다. 용매 투여군은 뇌경색 부피가 90.3 ± 6.0 mm³로서 허혈에 의한 뇌조직 손상이

매우 심한 것을 알 수 있다. 반면, 본 발명의 화합물을 복강 투여한 경우, 3 mg/kg에서는 $86.6 \pm 2.7 \text{ mm}^3$ 로 허혈 부피의 변화가 없었으나, 10 및 30 mg/kg을 투여한 경우에는 뇌경색 부피가 대조군에 비해 $66.2 \pm 2.7 \text{ mm}^3$ (26.7%) 및 $59.0 \pm 3.7 \text{ mm}^3$ (34.7%)로 유의하게 감소되어 유의한 항-허혈 작용을 나타내었다. 따라서, 본 발명의 화합물은 허혈성 뇌졸중의 치료제로 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있다.

[0152] **실험예 3: 마우스의 허혈심장 모델에 대한 심장 보호작용**

[0153] 본 발명의 화합물들이 허혈 심장을 보호하는 작용을 나타내는지 알아보기 위하여, 흰쥐에 대한 항-허혈 효과 (Antiischemic effects)를 하기와 같은 실험을 통해 조사하였다.

[0154] 동물실험 프로토콜 및 실험계획서 등의 실험동물에 관한 관리 및 사용에 대한 내용은 한국화학연구원에 설치된 동물실험위원회에 의해 검토되고 관리되었다. 수컷 흰쥐(380-430g, 오리엔트바이오, 성남)에 펜토바르비탈 (pentobarbital)을 75 mg/kg로 복강주사하여 마우스를 마취시켰다. 기관절개술(tracheotomy)을 실시한 후 10 ml/kg의 부피로 분당 60회로 호흡을 유지시켰다. 대퇴정맥과 대퇴동맥에 캐놀러를 삽입하여 각각 약물 투여 및 혈압 측정에 이용하였다. 한편, 허혈성 심근손상 모델에서 체온은 결과에 중요한 영향을 미치므로, 직장에 삽입한 체온 측정용 탐침(probe)과 항온 피복 조절 유니트(Homeothermic blanket control unit)를 사용하여 마우스의 체온을 37℃로 일정하게 유지시켰다. 이후 실험기간 동안 마우스의 평균 동맥압(mean arterial blood pressure)과 심박동수(HR)를 계속해서 측정하였다. 이때 혈압 측정에는 슈타탐 P23XL 압력 변환기(Statham P23XL pressure transducer, Grass Ins., MA, 미국)를 사용하고 심박동수 측정에는 심진도/심박동수 카플러(ECG/RATE Coupler, Hugo Sachs Electronic, 독일)를 사용하였다. 또한 그래프텍 리니어코더 차트 리코더(Graphtec Linearcorder WR 3310, Hugo Sachs Electronic)를 사용하여 모든 변화를 연속적으로 기록하였다.

[0155] 좌관상 동맥은 셀리(Selye H.)의 방법에 의해 하기와 같이 결찰시켰다. 즉, 좌개흉술(left thoracotomy)에 의해 마우스의 가슴 일부를 열고 왼손의 장지(長指)로 마취된 마우스의 오른쪽 가슴에 압력을 가하여 심장을 외부로 밀어내어 왼손의 엄지와 검지 손가락으로 심장을 가볍게 고정시켰다. 이후 수술사(5-0 silk ligature)가 부착된 봉합용(suture) 바늘로 조심스럽게 좌심실 하행성 관상동맥(left anterior descending coronary artery, LAD)을 포함하는 부분을 뜯 뒤 재빨리 심장을 흉곽강(thoracic cavity)에 재위치시키고 수술사 양끝을 외부에 위치시켰다. 수술사 양끝은 PE 튜브 (PE100, 2.5 cm)에 통과시킨 후 20분 동안 그대로 두어 안정화시켰다. 그 후 대퇴정맥에 삽입된 캐놀러를 통해 용매(vehicle) 또는 약물을 투여하였으며, 약물의 효과가 충분히 나타나도록 5분간 그대로 두었다. 이 때, 시험약물 20 mg/kg의 농도로 투여하였다.

[0156] 이후 실에 끼워 놓았던 PE 튜브를 심장에 밀어 넣고 튜브의 끝부분 실을 지혈(hemostatic) 핀셋으로 당겨 PE 튜브를 관상동맥에 수직으로 밀착시켜 압력을 가하였으며, 30분 동안 그대로 두어 관상동맥을 결찰(occlusion)시킨 뒤 지혈 핀셋을 제거하고 3 시간 재관류시켰다.

[0157] 상기 방법에 의해 관상동맥을 재결찰(reocclusion)시키고, 1% 에반스 블루 용액(Evans blue) 2 ml를 정맥투여하였다. 이후 펜토바비탈을 과량 정맥 투여하여 마우스를 안락사시키고 심장을 적출하여 우심실과 양쪽 심방을 제거하였다. 좌심실은 심점으로부터 5-6 개의 절편(slice)으로 수평 절단하고, 절편 각각의 무게를 측정하였다. 심장 절편 각각의 표면은 콤팩트 미세 영상 측정장치(compact micro vision system)인 하이-스코프(Hi-scope)와 화상분석용 컴퓨터 프로그램 (Image pro plus)을 이용해 컴퓨터에 입력시키고, 이로부터 각 절편에서 푸른 색으로 착색된 정상혈류 조직의 면적과 착색되지 않은 영역의 면적을 측정하였다. 각 절편의 총면적에 대하여 착색되지 않은 영역의 면적비를 구하고 여기에 각 절편의 무게를 곱하여 각 절편의 위험영역인 AAR(area at risk)을 계산하였다. 이렇게 구한 각 절편에 대한 AAR를 모두 합하고 이것을 전체 좌심실 무게로 나누어, 하기 수학적 식 3에 의해 AAR(%)을 구하였다.

[0158] <수학적 식 3>

[0159]
$$\text{AAR} (\%) = (\text{각 절편에 대한 AAR의 합}) / (\text{전체 좌심실 무게}) \times 100$$

[0160] AAR을 구하고 난뒤, 심장 절편을 1% 2,3,5-트리페닐테트라졸륨 클로라이드 인산 완충액(2,3,5-triphenyltetrazolium chloride(TTC) phosphate buffer, 37 °C, pH 7.4)에서 15분간 배양하고 10% 포르말린 용

액에서 20-24시간 동안 고정 시켰다. 이렇게 함으로써 심근의 탈수소효소(dehydrogenase)와 보조인자(cofactor)인 NADH에 의해 2,3,5-트리페닐테트라졸륨 클로라이드가 환원되어 포르마잔 염료 (formazan dye)가 되므로, 조직의 정상 부위는 붉은 벽돌색(brick-red color)을 띠게 된다. 반면 조직의 경색 부위에는 탈수소효소와 보조인자가 없으므로 2,3,5-트리페닐테트라졸륨 클로라이드가 환원되지 않고, 따라서 붉은 벽돌색을 띠지 않게 된다.

[0161] 상기와 같이 2,3,5-트리페닐테트라졸륨 클로라이드에 의해 조직 부위가 착색되는지 여부에 의해 각 절편의 정상 영역 및 경색 영역(Infarct size)을 상기 AAR 측정시와 동일한 방법으로 구하였다. 이렇게 구한 각 절편에 대한 경색 영역을 모두 합하고 이것을 전체 AAR 무게 또는 전체 좌심실 무게로 나누어, 하기 수학적 4에 의해 IS (%)를 구하였다. 이 실험 모델에 있어서는, IS (%)가 낮을수록 시험물질의 항허혈 효과가 강한 것으로 판정하였다. 결과는 하기 표 2에 나타내었다.

[0162] <수학적 4>

[0163] $IS (\%) = (\text{각 절편에 대한 경색 영역의 합}) / (\text{전체 좌심실 또는 전체 AAR의 무게}) \times 100$

[0164] 하기 표 2에서 볼 수 있듯이, 마취된 마우스를 이용한 허혈심근 손상 모델에서도 본 발명의 화합물은 위험영역에 대한 심근경색율이 유의적으로 감소된 수치를 보였다. 구체적으로 용매 투여군은 위험영역(AAR)에 대한 심근경색율(IS/AAR, %)이 53.6%로서 허혈에 의한 심장근 손상이 매우 심한 것을 알 수 있다. 반면, 본 발명의 화합물을 투여한 경우에는 심근경색율이 37.2%로서 유의성 있는 항허혈 작용을 나타냄을 알 수 있었다. 이와 같이 본 발명의 화합물들은 허혈성 심혈관 질환에 대한 보호작용이 우수하므로, 허혈성 심혈관 질환에 관련된 치료제로서 사용될 수 있다.

표 2

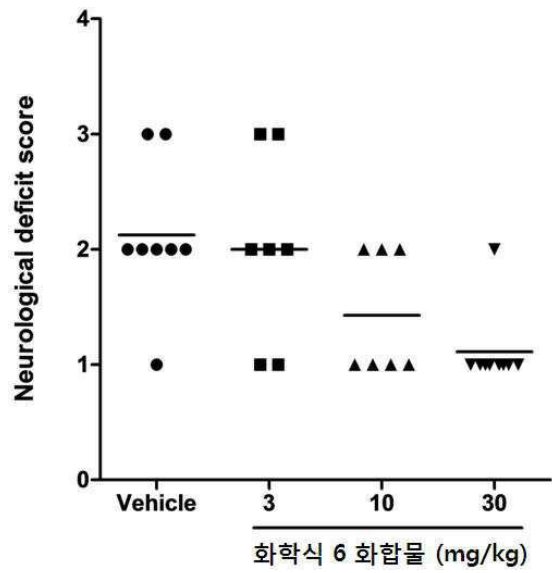
[0165] 화학식 1의 화합물의 심장보호 작용

시험약물	실험예 2	
	심장에서 항허혈 작용(마우스를 이용한 생체내 실험)(20 mg/kg)	
	AAR/LV (%)	IS/AAR (%)
용매	40.46 ± 2.11	53.58 ± 1.54
실시에 화합물	39.39 ± 1.76	37.17 ± 2.97 (p<0.05)

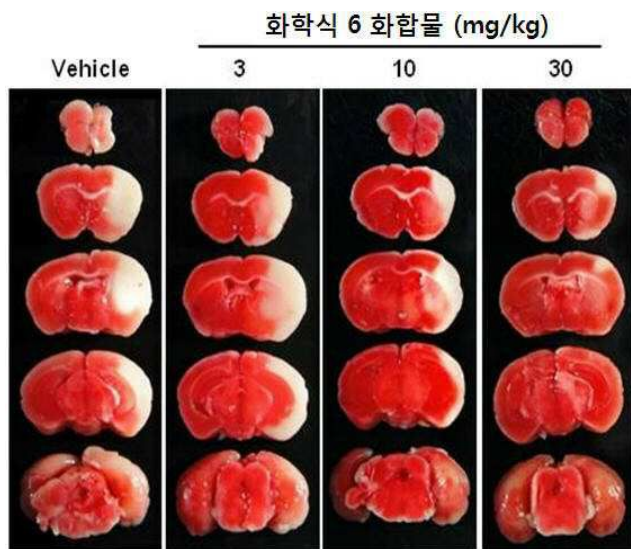
[0166] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

도면1



도면2a



도면2b

