



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년06월11일
(11) 등록번호 10-1527803
(24) 등록일자 2015년06월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07D 215/22 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0059719
(22) 출원일자 2013년05월27일
심사청구일자 2013년05월27일
(65) 공개번호 10-2014-0139669
(43) 공개일자 2014년12월08일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020060054045 A*
W02011155803 A3*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
한국화학연구원
대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
(72) 발명자
정영식
대전 유성구 상대남로 26, 906동 1803호 (상대동, 트리플시티아파트)
한수봉
대전 유성구 배울2로 42, 508동 1201호 (관평동, 신동아과빌리에)
(74) 대리인
이원희
(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 6 항

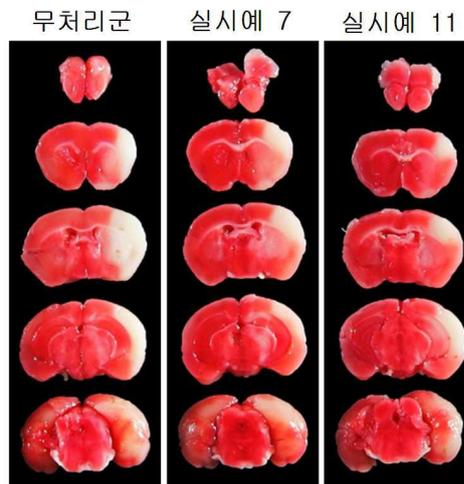
심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 신규한 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 뇌신경세포 보호용 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 신규한 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 뇌신경세포 보호용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체는 항경련 효과가 뛰어나지만, 허혈이 발생할 경우 허혈에 의한 세포 손상을 지연시키고 재관류 이후에 일어나는 손상을 최소화하여 뇌세포를 보호하는 효과가 우수하므로 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 뇌신경세포 보호용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도2



(72) 발명자

박우규

충북 청주시 서원구 월평로 24, 803동 803호 (분평동, 현대대우아파트)

이정현

부산 해운대구 선수촌로 58-1, (반여동)

이병호

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

송진숙

대전 유성구 배울1로 35, 405동 1501호 (관평동, 쌍용스윗닷홈)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 KK-1303-A0
 부처명 산업기술연구회
 연구관리전문기관 산업기술연구회
 연구사업명 기관고유사업
 연구과제명 암/감염증 치료제 신물질 개발
 기여율 60/100
 주관기관 한국화학연구원
 연구기간 2013.01.01 ~ 2013.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 KK-1303-D0
 부처명 산업기술연구회
 연구관리전문기관 산업기술연구회
 연구사업명 기관고유사업
 연구과제명 시드형 유효물질 파이프라인 구축
 기여율 35/100
 주관기관 한국화학연구원
 연구기간 2013.01.01 ~ 2013.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 KK-1303-E0
 부처명 산업기술연구회
 연구관리전문기관 산업기술연구회
 연구사업명 기관고유사업
 연구과제명 글로벌수준 신약플랫폼기술 확립
 기여율 5/100
 주관기관 한국화학연구원
 연구기간 2013.01.01 ~ 2013.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

- (1) 3-아미노-3-페닐-1,8-나프티리딘-2,4(1H,3H)-다이온;
- (3) 3-아미노-3-(2-플루오로페닐)-1,8-나프티리딘-2,4(1H,3H)-다이온;
- (4) 3-(2-플루오로페닐)-3,4-다이하이드로-1H-피리도[2,3-e][1,4]다이아제핀-2,5-다이온;
- (5) 3-아미노-7-메틸-3-페닐-1H-[1,8]나프티리딘-2,4-다이온;
- (8) 3-아미노-5-플루오로-3-페닐퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온;
- (9) 3-아미노-3-(2-플루오로페닐)퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온;
- (10) 3-아미노-3-(3-플루오로페닐)퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온; 및
- (14) 3-아미노-3-페닐퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종인 것을 특징으로 하는 신규한 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

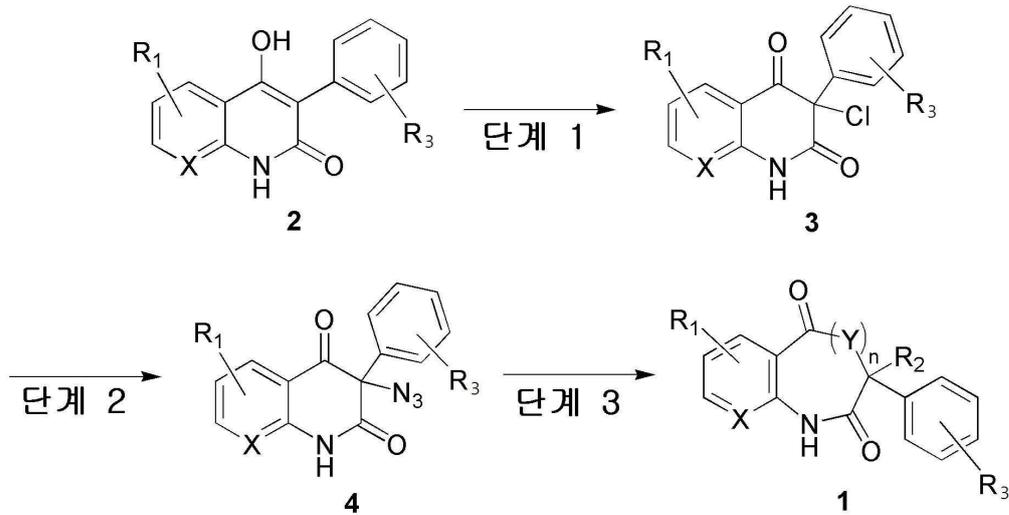
하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

하기 화학식 2로 표시되는 화합물과 염소화제를 반응시켜 화학식 3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조된 화학식 3으로 표시되는 화합물과 소듐아자이드를 반응시켜 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2); 및

상기 단계 2에서 제조된 화학식 4로 표시되는 화합물과 환원제를 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);를 포함하는 것을 특징으로 하는 제3항의 헤테로사이클릭다이온 유도체의 제조방법;

[반응식 1]



(상기 반응식 1에 있어서, R₁, R₂, R₃, X, Y 및 n 은 제3항의 화합물의 명칭에서 정의되는 바와 같다).

청구항 5

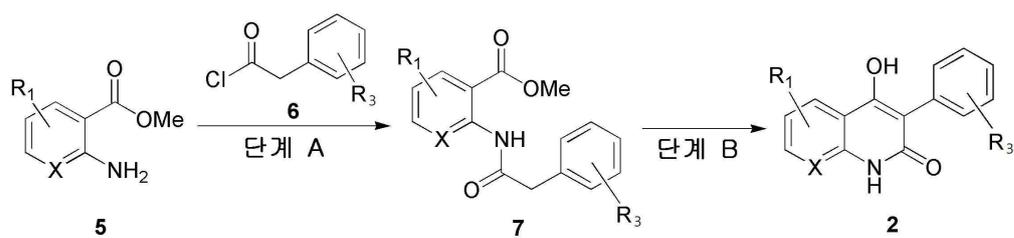
제4항에 있어서,

화학식 2로 표시되는 화합물은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

하기 화학식 5로 표시되는 화합물과 화학식 6으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 7로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 A); 및

상기 단계 1에서 제조된 화학식 7로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에서 고리화 반응을 수행하여 화학식 2로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 B);를 포함하는 제조방법에 의해서 제조되는 것을 특징으로 하는 제3항의 헤테로사이클릭다이온 유도체의 제조방법;

[반응식 2]



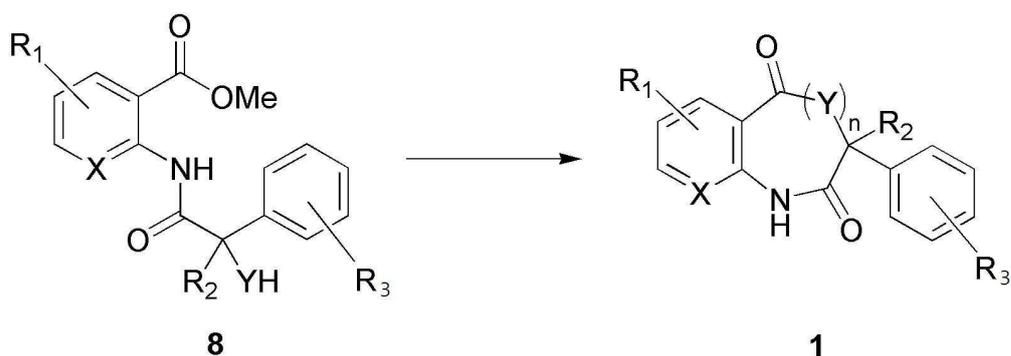
(상기 반응식 2에 있어서, R₁, R₃ 및 X는 제4항에서 정의한 바와 같다).

청구항 6

하기 반응식 3에 나타난 바와 같이,

화학식 8로 표시되는 화합물을 강염기 존재 하에서 고리화 반응을 수행하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 제3항의 헤테로사이클릭다이온 유도체의 제조방법;

[반응식 3]



(상기 반응식 3에 있어서, R₁, R₂, R₃, X, Y 및 n은 제4항에서 정의한 바와 같다).

청구항 7

- (1) 3-아미노-3-페닐-1,8-나프티리딘-2,4(1H,3H)-다이온;
- (3) 3-아미노-3-(2-플루오로페닐)-1,8-나프티리딘-2,4(1H,3H)-다이온;
- (4) 3-(2-플루오로페닐)-3,4-다이하이드로-1H-피리도[2,3-e][1,4]다이아제핀-2,5-다이온;
- (5) 3-아미노-7-메틸-3-페닐-1H-[1,8]나프티리딘-2,4-다이온;
- (7) 3-아미노-5-플루오로-3-(4-플루오로페닐)퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온;
- (8) 3-아미노-5-플루오로-3-페닐퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온;
- (9) 3-아미노-3-(2-플루오로페닐)퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온;
- (10) 3-아미노-3-(3-플루오로페닐)퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온;
- (11) 3-아미노-3-(4-플루오로페닐)퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온; 및

(14) 3-아미노-3-페닐퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염을 유효성분으로 함유하는 뇌졸중, 중풍, 치매, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 피크(Pick)병, 크로이츠펠트-야콥(Creutzfeldt-Jakob)병, 혈전증(thrombosis), 색전증(em-bolism), 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack), 소경색(lacune), 뇌일혈, 뇌경색, 간질, 두부손상(head trauma), 뇌순환 대사장애 및 뇌 기능혼수로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 질환의 예방 또는 치료를 위해 사용되는 뇌신경세포 보호용 약학적 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

- (1) 3-아미노-3-페닐-1,8-나프티리딘-2,4(1H,3H)-다이온;
- (3) 3-아미노-3-(2-플루오로페닐)-1,8-나프티리딘-2,4(1H,3H)-다이온;
- (4) 3-(2-플루오로페닐)-3,4-다이하이드로-1H-피리도[2,3-e][1,4]다이아제핀-2,5-다이온;
- (5) 3-아미노-7-메틸-3-페닐-1H-[1,8]나프티리딘-2,4-다이온;
- (7) 3-아미노-5-플루오로-3-(4-플루오로페닐)퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온;
- (8) 3-아미노-5-플루오로-3-페닐퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온;

(9) 3-아미노-3-(2-플루오로페닐)퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온;

(10) 3-아미노-3-(3-플루오로페닐)퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온;

(11) 3-아미노-3-(4-플루오로페닐)퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온; 및

(14) 3-아미노-3-페닐퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온으로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염을 유효성분으로 함유하는 뇌졸중, 중풍, 치매, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 피크(Pick)병, 크로이츠펠트-야콥(Creutzfeldt-Jakob)병, 혈전증(thrombosis), 색전증(embolism), 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack), 소경색(lacune), 뇌일혈, 뇌경색, 간질, 두부손상(head trauma), 뇌순환 대사장애 및 뇌 기능혼수로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 질환의 예방 및 개선을 위해 사용되는 뇌신경세포 보호용 건강기능성 식품 조성물.

청구항 10

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 뇌신경세포 보호용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 간질이란 발작이 반복적으로 일어나는 병이다. 간질의 진단 및 원인을 알기 위해 여러 검사를 시행하게 된다. 간질이 의심되는 환자에 시행되는 검사 중 대표적인 것으로는 뇌파와 뇌 자기공명영상(MRI)이 있는데, 뇌파 검사는 뇌의 기능적 이상을, 뇌 자기공명영상은 뇌의 구조적 이상을 판별하는 검사라 할 수 있다.

[0003] 일반적인 간질의 원인으로는 내측두 경화증, 뇌종양, 외상, 뇌졸중, 선천적 장애, 뇌감염, 유전 등이 있는데 간질은 대부분 후천적 원인으로 발생한다. 간질에는 매우 많은 종류와 미묘한 차이가 있으므로, 간질 퇴치를 위한 세계 연맹(ILAE: International League Against Epilepsy)이 만든 분류법이 사용되고 있다. 이 분류법은 발작이 있을 때 변화되는 모습(발작 양상)과 뇌파(EEG)에 근거하여 간단하게 발작을 구분한다. 간질 발작은 크게 부분 발작(partial seizures)과 전신 발작(generalized seizures)의 두 가지 형태로 나누고 있다.

[0004] 전신 발작(generalized seizure)은 대뇌 전체에서 동시에 발작이 시작되며 임상적으로는 신체 좌우 모두에서 일시에 시작되고 의식소실을 동반하여 뇌파 검사 시 양쪽 대뇌에서 전반적으로 간질파가 나타난다. 부분 발작(partial seizure)은 발작을 시작하면서 전조(aura) 증상을 경험하게 된다. 부분 발작은 의식의 혼탁이 있느냐 없느냐에 따라 크게 복합 부분 발작(정신운동성 발작)과 단순 부분 발작으로 구분할 수 있다. 또한, 처음 부분 발작으로 시작되어 간질파가 양쪽 뇌로 퍼지면서 전신 발작으로 이행되기도 한다. 국소발작의 경우도 전신발작과 마찬가지로 대부분의 경우, 약물치료가 원칙이나 전신 발작과는 달리 약물치료에 잘 반응하지 않는 경우가 많으며, 보통 평생 약물투여가 필요한 경우가 많다. 여러 가지 간질 발작 중에 복합 부분 발작이 전체 간질의 2/3을 차지한다.

[0005] 종래, 간질을 치료하기 위하여 사용되고 있는 항경련제에는 경구용으로 페니토인(Phenytoin, Dilantin), 카바마제핀(Carbamazepine, Tegretol, Tegretol-CR), 발프로익에시드(Valproic acid, Orfil, Ofrfil-retard), 페노바비탈(Phenobarbital), 에토숙시마이드(Ethosuximide), 클로나제팜(Clonazepam), 클로바잠(Clobazam), 프리미돈(Primidone) 등이 있다. 경구용 약물은 일반적으로 약의 작용시간 때문에 적게는 하루 한번(예를 들면, 딜란틴) 많게는 하루 3번씩(테그레톨, 발프로익에시드) 규칙적으로 복용하여야 한다. 최근에는 비가바트린(Vigabatrin, Sabril), 조니사마이드(Zonisamide), 라모트리진(Lamotrigine), 토피라메이트(Topiramate), 옥스카바제핀

(Oxcarbazepine), 가바펜틴(Gabapentine) 등의 신약이 많이 나오고 있어 간질 치료의 지평을 더욱 넓혀 주고 있다. 그러나, 대부분의 경우 보통 약물 치료에 잘 반응하여 한 가지의 약물로 잘 조절되는 경우가 전체의 2/3에 불과하며, 나머지 20-25% 정도는 여러 가지 약물을 병용 투여해야 되는 것으로 되어 있다. 또한, 나머지 10% 남짓의 환자의 경우, 어떤 약물을 써도 간질이 적절히 조절되지 않고 있는 실정이다. 따라서, 보다 효과적으로 간질을 예방 또는 치료하는 약물의 개발이 시급한 실정이다.

- [0006] 이에, 따라, 간질의 예방 또는 치료에 관한 연구가 활발히 진행되었으며, 그 연구 결과들이 속속 발표되고 있다.
- [0007] 먼저, 신규한 설파미드 및 설파메이트 유도체를 이용한 간질 및 연관된 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 연구가 발표된 바 있다(특허문헌 1).
- [0008] 다음으로, 간질을 효과적으로 억제할 수 있는 고추의 주요성분인 캡사이신을 유효성분으로 함유하는 간질 예방 및 치료용 조성물에 관한 연구가 발표된 바 있다(특허문헌 2).
- [0009] 다음으로, 도 5에 나타낸 화학식 I 및 II로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료 유효량의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르를 투여하는 것을 포함하는, 신경보호 작용을 제공하는 방법에 관한 연구가 발표된 바 있다(특허문헌 3).
- [0010] 이에, 본 발명자들은 신경세포 손상으로 발생하는 간질을 포함한 뇌신경질환의 예방 또는 치료를 위한 약물을 개발하던 중, 퀴놀리논 화합물들의 화학적 구조를 변형하여 제조되는 신규한 헤테로사이클릭다이온 유도체가 뇌신경세포를 보호하는 효과가 우수하고, 경련 억제가 우수한 것을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0011] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허 제10-1198831호;
(특허문헌 0002) 대한민국 등록특허 제10-1075055호;
(특허문헌 0003) 국제 공개특허 제2006/044472호.

발명의 내용

해결하려는 과제

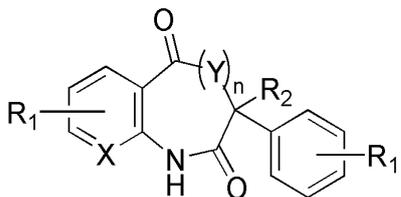
- [0012] 본 발명의 목적은 신규한 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는데 있다.
- [0013] 본 발명의 다른 목적은 상기 헤테로사이클릭다이온 유도체의 제조방법을 제공하는데 있다.
- [0014] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 뇌신경세포 보호용 약학적 조성물을 제공하는데 있다.
- [0015] 본 발명의 다른 목적은 상기 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 뇌신경세포 보호용 건강기능성 식품 조성물을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

- [0016] 상기 목적을 달성하기 위하여,
- [0017] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공

한다:

[0018] [화학식 1]



[0019]

[0020] (상기 화학식 1에 있어서, R₁, R₂, X, Y 및 n은 본 명세서에서 정의한 바와 같다).

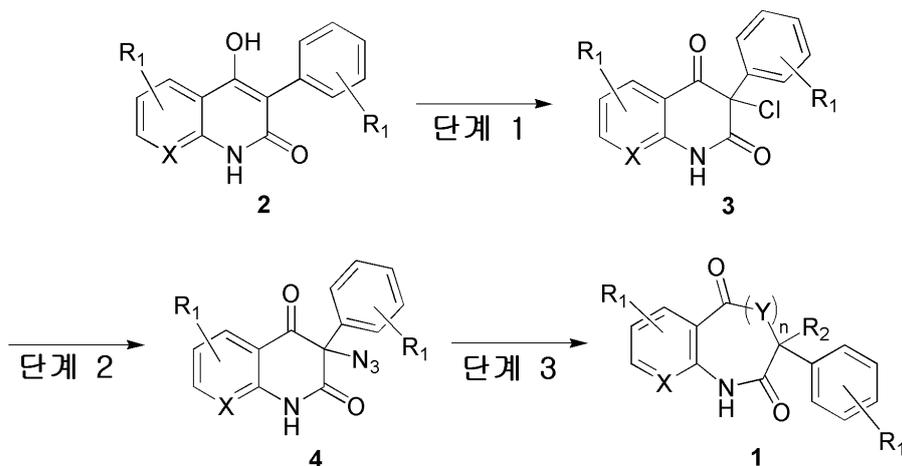
[0021] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

[0022] 하기 화학식 2로 표시되는 화합물과 염소화제의 염소화 반응을 수행하여 화학식 3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

[0023] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 3으로 표시되는 화합물과 소듐아자이드를 반응시켜 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2); 및

[0024] 상기 단계 2에서 제조된 화학식 4로 표시되는 화합물과 환원제를 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);를 포함하는 것을 특징으로 하는 헤테로사이클릭다이온 유도체의 제조방법을 제공한다:

[0025] [반응식 1]



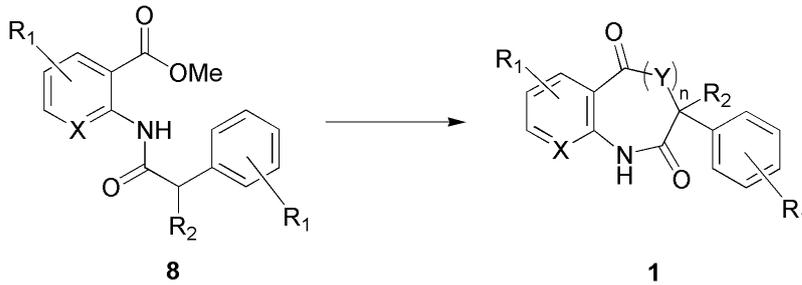
[0026]

[0027] (상기 반응식 1에 있어서, R₁, R₂, X, Y 및 n은 본 명세서에서 정의한 바와 같다).

[0028] 나아가, 본 발명은 하기 반응식 3에 나타난 바와 같이,

[0029] 화학식 8로 표시되는 화합물을 강염기 존재 하에서 고리화 반응을 수행하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 헤테로사이클릭다이온 유도체의 제조방법을 제공한다:

[0030] [반응식 3]

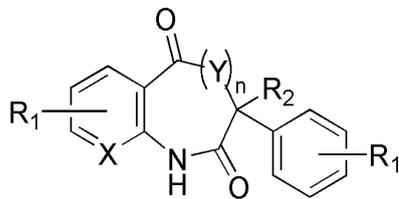


[0031]

[0032] (상기 반응식 3에 있어서, R₁, R₂, X, Y 및 n은 본 명세서에서 정의한 바와 같다).

[0033] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염을 유효성분으로 함유하는 뇌신경세포 보호용 약학적 조성물을 제공한다:

[0034] [화학식 1]

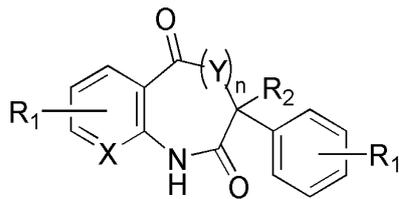


[0035]

[0036] (상기 화학식 1에 있어서, R₁, R₂, X, Y 및 n은 본 명세서에서 정의한 바와 같다).

[0037] 나아가, 본 발명은 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염을 유효성분으로 함유하는 뇌신경세포 보호용 건강기능성 식품 조성물을 제공한다:

[0038] [화학식 1]



[0039]

[0040] (상기 화학식 1에 있어서, R₁, R₂, X, Y 및 n은 본 명세서에서 정의한 바와 같다).

발명의 효과

[0041] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체는 항경련 효과가 뛰어날 뿐만 아니라, 허혈이 발생할 경우 허혈에 의한 세포 손상을 지연시키고 재관류 이후에 일어나는 손상을 최소화하여 뇌세포를 보호하는 효과가 우수하므로 이를 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 뇌신경세포 보호용 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0042] 도 1은 실험예 2에서 무처리군과 실시예 7 또는 실시예 11의 화합물이 투여된 처리군에 대한 국부적 허혈-재관

류된 마우스의 뇌허혈로 인한 신경학적 행동지표 점수를 도시한 그래프이다.

도 2는 실험예 2에서 관찰된 국부적 허혈-재관류된 마우스의 뇌조직 절편을 도시한 사진이다.

도 3은 실험예 2에서 무처리군과 실시예 7 또는 실시예 11의 화합물이 투여된 처리군에 대한 국부적 허혈-재관류된 마우스의 뇌조직 절편당 경색 부피를 도시한 그래프이다.

도 4는 실험예 2에서 무처리군과 실시예 7 또는 실시예 11의 화합물이 투여된 처리군에 대한 국부적 허혈-재관류된 마우스의 뇌조직 절편당 총경색 부피를 도시한 그래프이다.

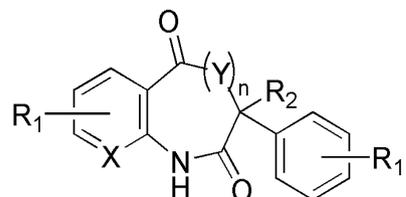
도 5는 특허문헌 3에 따른 신경보호용 화합물의 구조를 도시한 그림이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0044] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 1



[0045]

상기 화학식 1에 있어서,

[0046]

R₁은 서로 독립적으로 수소; 할로젠; C₁-C₄의 직쇄 또는 측쇄 알킬; 또는 C₁-C₄의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고;

[0047]

R₂는 수소, -CH₃ 또는 -NH₂이고;

[0048]

X는 -CH- 또는 -N-이고;

[0049]

Y는 -CH₂- 또는 -NH-이고; 및

[0050]

n은 0 또는 1이다.

[0051]

바람직하게는,

[0052]

상기 R₁은 서로 독립적으로 수소, 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, tert-부틸, 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시이다.

[0053]

가장 바람직하게는, 상기 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 다음과 같다:

[0054]

(1) 3-아미노-3-페닐-1,8-나프티리딘-2,4(1H,3H)-다이온;

[0055]

(2) 3-페닐-3,4-다이하이드로-1H-피리도[2,3-e][1,4]다이아제핀-2,5-다이온;

[0056]

(3) 3-아미노-3-(2-플루오로페닐)-1,8-나프티리딘-2,4(1H,3H)-다이온;

[0057]

(4) 3-(2-플루오로페닐)-3,4-다이하이드로-1H-피리도[2,3-e][1,4]다이아제핀-2,5-다이온;

[0058]

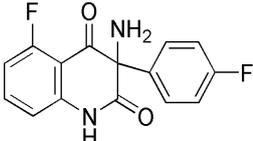
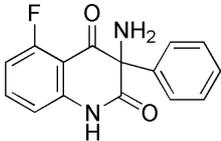
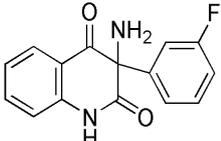
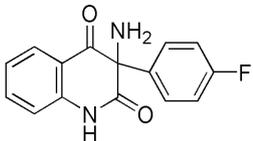
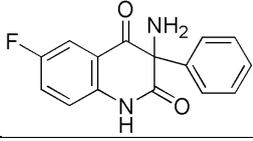
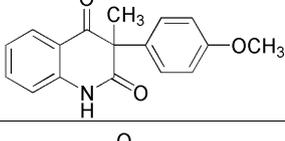
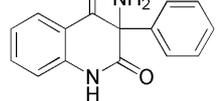
- [0059] (5) 3-아미노-7-메틸-3-페닐-1H-[1,8]나푸티리딘-2,4-다이온;
- [0060] (6) 8-메틸-3-페닐-3,4-다이하이드로-1H-피리도[2,3-e][1,4]다이아제핀-2,5-다이온;
- [0061] (7) 3-아미노-5-플루오로-3-(4-플루오로페닐)퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온;
- [0062] (8) 3-아미노-5-플루오로-3-페닐퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온;
- [0063] (9) 3-아미노-3-(2-플루오로페닐)퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온;
- [0064] (10) 3-아미노-3-(3-플루오로페닐)퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온;
- [0065] (11) 3-아미노-3-(4-플루오로페닐)퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온;
- [0066] (12) 3-아미노-6-플루오로-3-페닐퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온;
- [0067] (13) 3-(4-메톡시페닐)-3-메틸퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온; 또는
- [0068] (14) 3-아미노-3-페닐퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온.

[0069] 상기 구체적으로 예시한 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체의 구조식을 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0070]

구조식	
1	
2	
3	
4	
5	
6	

7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

[0071]

본 발명에 따른 약학적 조성물에 함유되는 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체는 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있다. 상기 염으로는 약학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 다양한 유기산 또는 무기산에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 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 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 나이트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 다이하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부탄-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 다이나이트로 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.

[0072] 이때, 본 발명에 따른 상기 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1의 유도체를 과량의 산 수용액 중에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토나이트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 또한 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시키거나 또는 석출된 염을 흡입 여과시켜 제조할 수도 있다.

[0073] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 은 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은 염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[0074] 또한, 본 발명은 화학식 1로 표시되는 신규한 헤테로사이클릭다이온 유도체의 제조방법을 제공한다.

[0075] **제법 1:**

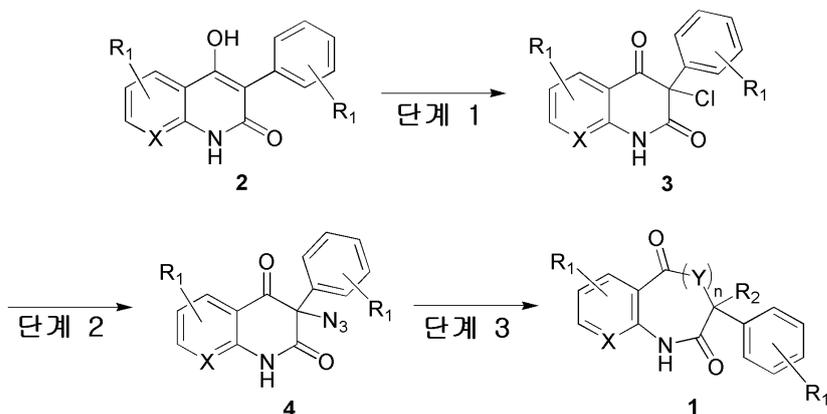
[0076] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체는 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이,

[0077] 하기 화학식 2로 표시되는 화합물과 염소화제를 반응시켜 화학식 3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1);

[0078] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 3으로 표시되는 화합물과 소듐아자이드를 반응시켜 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2); 및

[0079] 상기 단계 2에서 제조된 화학식 4로 표시되는 화합물과 환원제를 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 3);를 포함하는 제조방법에 의해서 제조될 수 있다:

[0080] [반응식 1]



[0081] (상기 반응식 1에 있어서, R₁, R₂, X, Y 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0083] 이하, 상기 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체의 제조방법을 각 단계별로 보다 상세히 설명한다.

[0084] 먼저, 본 발명에 따른 상기 단계 1은 화학식 2로 표시되는 화합물과 염소화제를 반응시켜 화학식 3으로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

[0085] 이때, 상기 염소화제로는 예를 들면, 포스포러스 트리클로라이드(PCl₃), 포스포릴 클로라이드(POCl₃), 싸이오닐 클로라이드(SOCl₂), 설퍼릴 클로라이드(SO₂Cl₂) 또는 포스겐(COCl₂)을 사용할 수 있고, 바람직하게는 설퍼릴 클로라이드(SO₂Cl₂)를 사용할 수 있다.

[0086] 또한, 반응 유기용매로는 예를 들면, 다이클로로메탄, 클로로포름, 테트라하이드로퓨란, 디에틸에테르, 1,4-다이옥산, 톨루엔, 자이렌, 크실렌, 벤젠, 클로로벤젠 또는 디메틸포름아마이드 등을 이용할 수 있고, 바람직하게는 1,4-다이옥산을 이용할 수 있다.

[0087] 다음으로, 본 발명에 따른 상기 단계 2는 단계 1에서 제조된 화학식 3으로 표시되는 화합물과 소듐아자이드를 반응시켜 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 더욱 상세하게는 상기 단계 2에서 첨가된 염소기를 소듐아자이드와 반응시켜 아자이드기로 치환함으로써 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

[0088] 이때, 반응 유기용매로는 예를 들면, 테트라하이드로퓨란(THF), 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸아세트아미드(DMA), 디메틸설폭사이드(DMSO) 또는 다이클로로메탄(DCM)을 사용할 수 있고, 바람직하게는 디메틸포름아미드(DMF)를 사용할 수 있다.

[0089] 다음으로, 본 발명에 따른 상기 단계 3은 단계 2에서 제조된 화학식 4로 표시되는 화합물과 환원제를 반응시켜 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 보다 상세하게는 상기 단계 3에서 제조된 화합물의 아자이드기를 아민기로 환원하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

[0090] 이때, 상기 환원제로는 예를 들면, 암모니움클로라이드(NH₄Cl), 리튬알루미늄하이드라이드(LiAlH₄) 또는 수소(H₂) 가스 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 수소(H₂) 가스를 사용할 수 있다.

[0091] 또한, 환원제로서 수소(H₂) 가스 사용시 사용되는 촉매로는 예를 들면, 철가루(iron powder), 팔라듐/탄소(Pd/C), 팔라듐아세테이트(Pd(OAc)₂), 산화백금(PtO₂) 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 팔라듐/탄소(Pd/C)를 사용할 수 있다.

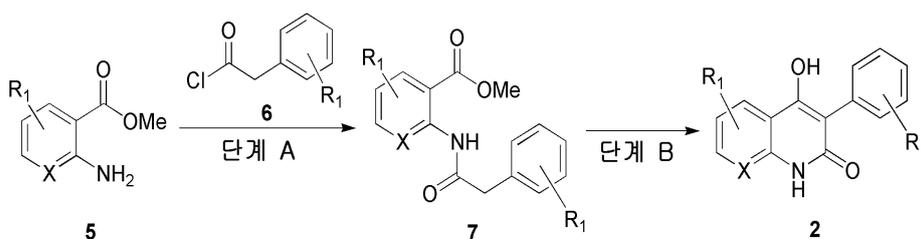
[0092] 나아가, 반응 유기용매로는 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 테트라하이드로퓨란, 증류수 또는 이들의 혼합용매 등을 이용하여 반응을 수행할 수 있고, 바람직하게는 메탄올을 사용할 수 있다.

[0093] 본 발명에 따른 상기 반응식 1에 있어서, 출발물질로 사용되는 화학식 2로 표시되는 화합물은 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이,

[0094] 하기 화학식 5로 표시되는 화합물과 화학식 6으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 7로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 A); 및

[0095] 상기 단계 1에서 제조된 화학식 7로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에서 고리화 반응을 수행하여 화학식 2로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 B);를 포함하는 제조방법에 의해서 제조될 수 있다:

[0096] [반응식 2]



[0097]

[0098] (상기 반응식 2에 있어서, R₁ 및 X는 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0099] 본 발명에 따른 상기 화학식 2로 표시되는 화합물의 제조방법에 있어서, 단계 A는 화학식 5로 표시되는 화합물과 화학식 6으로 표시되는 화합물을 반응시켜 화학식 7로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 더욱 상세하게는, 염기 존재 하에서 화학식 5로 표시되는 화합물의 아민기와 화학식 6으로 표시되는 화합물의 산염화기를 반응시켜 제조되는 아세틸아미노기를 포함하는 화학식 7의 화합물을 제조하는 단계이다.

[0100] 이때, 상기 염기로는 예를 들면, 트라이에틸아민(TEA), 디에틸아민(DEA), 다이이소프로필에틸아민(DIPEA), 다이메틸아미노피리딘(DMAP), 피리딘 또는 이미다졸을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 다이메틸아미노피리딘(DMAP)을 사용할 수 있다.

[0101] 또한, 반응 유기용매로는 예를 들면, 테트라하이드로퓨란(THF), 다이메틸포름아미드(DMF), 다이메틸아세트아미드(DMA), 다이메틸설폭사이드(DMSO), 다이클로로메탄(DCM), 클로로벤젠 또는 아세토나이트릴을 사용할 수 있고, 바람직하게는 다이클로로메탄(DCM)을 사용할 수 있다.

[0102] 다음으로, 본 발명에 따른 상기 단계 B는 단계 A에서 제조된 화학식 7로 표시되는 화합물을 염기 존재 하에서 고리화 반응을 수행하여 화학식 2로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다. 더욱 상세하게는 염기 존재 하에서, 화학식 7의 화합물로부터 염기 존재 하에서 메탄올을 제거하는 고리화 반응을 통하여 화학식 2로 표시되는 화합물을 제조하는 단계이다.

[0103] 이때, 상기 염기로는 예를 들면, 소듐하이드라이드(NaH), 소듐보로하이드라이드(NaBH₄), 리튬알루미늄하이드라이드(LiAlH₄), 소듐펜톡사이드(Sodium pentoxide) 또는 소듐부톡사이드(Sodium butoxide)를 사용할 수 있다.

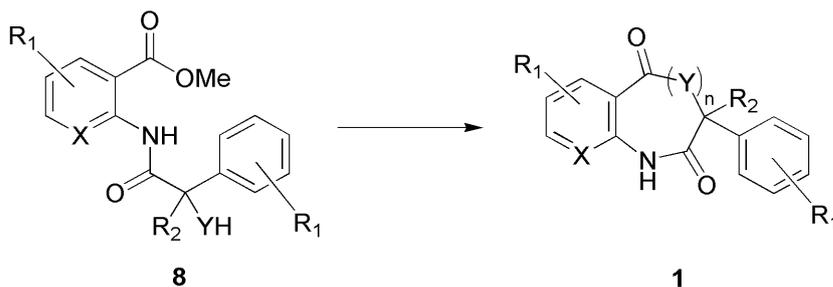
[0104] 또한, 반응 유기용매로는 예를 들면, 테트라하이드로퓨란(THF), 다이메틸포름아미드(DMF), 다이메틸아세트아미드(DMA), 다이메틸설폭사이드(DMSO), 다이클로로메탄(DCM), 클로로벤젠 또는 아세토나이트릴을 사용할 수 있고, 바람직하게는 다이메틸포름아미드(DMF)를 사용할 수 있다.

[0105] **제법 2:**

[0106] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체는 하기 반응식 3에 나타난 바와 같이,

[0107] 화학식 8로 표시되는 화합물을 강염기 존재 하에서 고리화 반응을 수행하여 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계;를 포함하는 제조방법에 의해서 제조될 수 있다:

[0108] [반응식 3]



[0109] (상기 반응식 3에 있어서, R₁, R₂, X, Y 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0111] 본 발명에 따른 상기 제조방법을 통하여 화학식 8로 표시되는 화합물을 강염기 존재 하에서 고리화 반응을 수행하여 화학식 1로 표시되는 화합물이 제조될 수 있으며, 보다 구체적으로는 염기 존재 하에서 화학식 8로 표시되는 화합물로부터 메탄올을 제거하는 고리화 반응을 통하여 화학식 1로 표시되는 화합물이 제조될 수 있다.

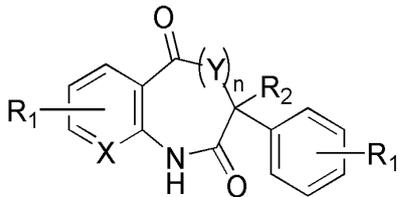
[0112] 이때, 상기 강염기로는 예를 들면, 소듐하이드라이드, n-부틸리튬, sec-부틸리튬, tert-부틸리튬, 리튬 비스(트리메틸실릴)아마이드(Lithium bis(trimethylsilyl)amide), 소듐 비스(트리메틸실릴)아마이드(Sodium bis(trimethylsilyl)amide), 또는 포타슘 비스(트리메틸실릴)아마이드(Potassium bis(trimethylsilyl)amide)을 사용할 수 있고, 바람직하게는 소듐하이드라이드 또는 리튬 비스(트리메틸실릴)아마이드(Lithium

bis(trimethylsilyl)amide)를 사용할 수 있다.

[0113] 또한, 상기 사용가능한 유기용매로는 테트라하이드로퓨란(THF), 다이에틸에테르, 다이디페닐에테르 또는 다이이소프로필에테르(DIPE)등을 사용할 수 있고, 바람직하게는 테트라하이드로퓨란(THF)를 사용할 수 있다.

[0114] 나아가, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염을 유효성분으로 함유하는 뇌신경세포 보호용 약학적 조성물을 제공한다:

[0115] [화학식 1]



[0116]

[0117] (상기 화학식 1에 있어서, R₁, R₂, X, Y 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0118] 본 발명에 따른 뇌신경세포 보호용 약학적 조성물은 뇌졸중, 중풍, 치매, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 피크(Pick)병, 크로이츠펠트-야콥(Creutzfeld-Jakob)병, 혈전증(thrombosis), 색전증(em-bolism), 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack), 소경색(lacune), 뇌졸중, 뇌일혈, 뇌경색, 간질, 두부손상(head trauma), 뇌순환 대사장애, 뇌 기능혼수 등의 뇌신경계 질환의 예방 또는 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0119] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체에 대한 뇌신경세포 보호 효과를 평가하기 위하여 항경련 활성 및 마우스의 국부적 허혈-재관류 모델에 대한 뇌 보호 효과를 평가하였다. 그 결과, 본 발명에 따른 실시예 1, 실시예 5, 실시예 8 내지 실시예 11, 및 실시예 14에서 제조된 화합물의 경우 억제율이 90%으로 강직성 경련 증상이 현저히 억제되는 것으로 나타났으며, 경련 억제율이 100%에 해당하는 실시예 1, 실시예 5, 실시예 11 및 실시예 14에서 제조된 화합물의 ED₅₀값은 각각 21.4 mg/kg, 11 mg/kg, 16.8 mg/kg 및 13.7 mg/kg으로 적은 복용량으로도 우수한 항경련성을 나타내는 것을 알 수 있다(실험예 1 참조). 또한, 국부적 허혈-재관류가 유도된 마우스에 본 발명에 따른 실시예 7 및 실시예 11에서 제조된 화합물을 투여한 경우, 시료가 투여되지 않은 무처리군과 대비하여 뇌허혈로 인한 뇌경색 부위가 현저히 적은 것으로 확인되었으며, 뇌경색이 유발된 총 뇌경색 부피는 각각 81.5±6.7 mm³ 및 69.0±5.3 mm³으로 무처리군의 92.3±3.1 mm³보다 적은 경색 부피를 갖는 것을 알 수 있다.

[0120] 따라서, 본 발명에 따른 헤테로사이클릭다이온 유도체는 항경련 효과가 현저히 뛰어나고, 뇌세포를 보호하는 효과가 우수하므로 뇌졸중, 중풍, 치매, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 피크(Pick)병, 크로이츠펠트-야콥(Creutzfeld-Jakob)병, 혈전증(thrombosis), 색전증(em-bolism), 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack), 소경색(lacune), 뇌졸중, 뇌일혈, 뇌경색, 두부손상(head trauma), 뇌순환 대사장애, 간질, 뇌 기능혼수 등의 뇌신경계 질환의 예방 또는 치료를 위한 뇌신경세포 보호용 약학적 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

[0121] 본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 약학적으로 허용되는 이의 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 하기의 다양한 경구 또는 비경구 투여 형태로 제형화할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0122] 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경/연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제(elixirs) 등이 있는데, 이들 제형은 상기 유효성분 이외에 통상적으로 사용되는 충전제, 증량제, 습윤제, 붕해제, 활택제, 결합제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 1종 이상 사용할 수 있다. 붕해제로는 한천, 전분, 알긴산 또는 이의 나트륨염, 무수 인산일수소 칼슘염 등이 사용될 수 있고, 활택제로는 실리카, 탈크, 스테아르산 또는 이의 마그네슘염 또는 칼슘염, 폴리에틸렌 글리콜 등이 사용될 수 있으며, 결합제로는 마

그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리딘, 저치환도 하이드록시프로필셀룰로오스 등이 사용될 수 있다. 이외에도 락토즈, 텍스트로오스, 수크로오스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로오스, 글리신 등을 희석제로 사용할 수 있으며, 경우에 따라서는 일반적으로 알려진 비등 혼합물, 흡수제, 착색제, 향미제, 감미제 등을 함께 사용할 수 있다.

[0123] 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 약학적으로 허용되는 이의 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사제, 정맥주사제, 근육 내 주사제 또는 흡부 내 주사제를 주입하는 방법에 의한다. 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위하여 상기 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에서 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알의 단위 투여형으로 제조할 수 있다.

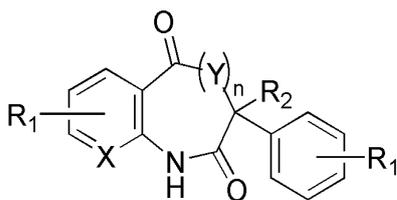
[0124] 상기 조성물은 멸균되거나 또는 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염, 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

[0125] 필요한 경우, 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물은 기타의 약제, 예를 들면, 다른 뇌신경질환 치료제와 조합하여 투여할 수도 있다.

[0126] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물을 단위 용량 형태로 제제화하는 경우, 유효성분으로서 화학식 1의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약 0.1 - 1,500 mg의 단위 용량으로 함유되는 것이 바람직하다. 투여량은 환자의 체중, 나이 및 질병의 특수한 성질과 심각성과 같은 요인에 따라 의사의 처방에 따른다. 그러나, 성인 치료에 필요한 투여량은 투여의 빈도와 강도에 따라 하루에 약 1 - 500 mg 범위가 보통이다. 성인에게 근육 내 또는 정맥 내 투여 시 일 회 투여량으로 분리하여 하루에 보통 약 5 - 300 mg의 전체 투여량이면 충분할 것이나, 일부 환자의 경우 더 높은 일일 투여량이 바람직할 수 있다.

[0127] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 약학적으로 허용가능한 이의 염을 유효성분으로 함유하는 뇌신경세포 보호용 건강기능성 식품 조성물을 제공한다:

[0128] [화학식 1]



[0129]

[0130] (상기 화학식 1에 있어서, R₁, R₂, X, Y 및 n은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다).

[0131] 본 발명에 따른 뇌신경세포 보호용 건강기능성 식품 조성물은 뇌졸중, 중풍, 치매, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 피크(Pick)병, 크로이츠펠트-야콥(Creutzfeldt-Jakob)병, 혈전증(thrombosis), 색전증(em-bolism), 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack), 소경색(lacune), 뇌졸중, 뇌일혈, 뇌경색, 간질, 두부손상(head trauma), 뇌순환 대사장애, 뇌 기능혼수 등의 뇌신경계 질환의 예방 또는 개선을 위해 사용될 수 있다.

[0132] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체에 대한 뇌신경세포 보호 효과를 평가하기 위하여 항경련 활성 및 마우스의 국부적 허혈-재관류 모델에 대한 뇌 보호 효과를 평가하였다. 그 결과, 본 발명에 따른 실시예 1, 실시예 5, 실시예 8 내지 실시예 11 및 실시예 14에서 제조된 화합물의 경우 억제율이 90%에

로 강직성 경련 증상이 현저히 억제되는 것으로 나타났으며, 경련 억제물이 100%에 해당하는 실시예 1, 실시예 5, 실시예 11 및 실시예 14에서 제조된 화합물의 ED₅₀값은 각각 21.4 mg/kg, 11 mg/kg, 16.8 mg/kg 및 13.7 mg/kg으로 적은 복용량으로도 우수한 항경련성을 나타내는 것을 알 수 있다(실험예 1 참조). 또한, 국부적 허혈-재관류가 유도된 마우스에 본 발명에 따른 실시예 7 및 실시예 11에서 제조된 화합물을 투여한 경우, 시료가 투여되지 않은 무처리군과 대비하여 뇌허혈로 인한 뇌경색 부위가 현저히 적은 것으로 확인되었으며, 뇌경색이 유발된 총 뇌경색 부피는 각각 81.5±6.7 mm³ 및 69.0±5.3 mm³으로 무처리군의 92.3±3.1 mm³보다 적은 경색 부피를 갖는 것을 알 수 있다.

[0133] 따라서, 본 발명에 따른 헤테로사이클릭다이온 유도체는 항경련 효과가 현저히 뛰어나고, 뇌세포를 보호하는 효과가 우수하므로 뇌졸중, 중풍, 치매, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 피크(Pick)병, 크로이츠펠트-야콥(Creutzfeldt-Jakob)병, 혈전증(thrombosis), 색전증(em-bolism), 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack), 소경색(lacune), 뇌졸중, 뇌일혈, 뇌경색, 두부손상(head trauma), 뇌순환 대사장애, 간질, 뇌 기능후손 등의 뇌신경계 질환의 예방 또는 개선을 위해 사용되는 뇌신경세포 보호용 건강기능성 식품 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

[0134] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 건강기능성 식품으로는 이를 유효성분으로 하는 차, 켈리, 즙, 엑기스, 음료 등의 항산화 효과를 목적으로 하는 민간요법을 들 수 있다. 이와 같이 다양한 형태로 가공된 본 발명의 건강기능성 식품은 인체에 부작용이 없으면서 해독 작용이 우수할 뿐 아니라 복용이 용이하고 장기간 보관이 가능하므로 허혈성 뇌신경계 질환의 예방 또는 개선을 목적으로 하는 건강기능성 식품에 유용하게 사용될 수 있다.

[0135] 본 발명의 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 유도체 화합물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합양은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적합하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 식품 또는 음료의 제조시에는 본 발명의 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체가 원료 100 중량부에 대하여 80 중량부 이하, 바람직하게는 50 중량부 이하의 양으로 첨가된다. 그러나 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하일 수 있으며, 안전성 면에서 아무런 문제가 없으므로 유효성분은 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있다.

[0136] 상기 식품의 종류에는 특별한 제한은 없다. 본 발명의 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초콜릿, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함하는 낙농제품, 각종 수프, 음료수, 차, 드링크제, 알코올 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 통상적인 의미에서의 건강 식품을 모두 포함한다.

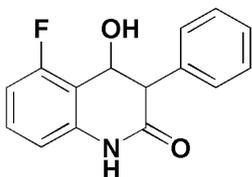
[0137] 본 발명의 건강 음료 조성물은 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상술한 천연 탄수화물은 포도당, 과당과 같은 모노사카라이드, 말토오스, 슈크로오스와 같은 디사카라이드, 및 텍스트린, 사이클로텍스트린과 같은 폴리사카라이드, 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알코올이다. 감미제로서는 타우마틴, 스테비아 추출물과 같은 천연 감미제나 사카린, 아스파르트산과 같은 합성 감미제 등을 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 100 당 일반적으로 0.01 내지 0.04 g, 바람직하게는 약 0.02 내지 0.03 g이다.

[0138] 상기 외의 본 발명의 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 여러 가지 영양제, 비타민, 전해질, 풍미제, 착색제, 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알코올, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그 밖에 본 발명의 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 천연 과일 주스, 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 크게 중요하지 않지만 본 발명의 화학식 1로 표시되는 헤테로사이클릭다이온 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 100 중량부 당 0.01 내지 0.1 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0139] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.

[0140] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 구체적으로 예시하는 것이며, 본 발명의 내용이 실시예 및 실험예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0141] <제조예 1> 5-플루오로-4-하이드록시-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온의 제조



[0142]

[0143] 단계 1: 2-플루오로-6-페닐아세틸아미노-벤조산 메틸에스테르의 제조

[0144] 메틸 2-아미노-6-플루오로벤조에이트(1.00 g, 5.91 mmol)를 정제된 다이클로로메탄(DEM)에 용해시키고 0°C로 냉각시킨 다음, 다이메틸아미노피리딘(DMAP, 0.04 g, 0.30 mmol) 및 2-페닐아세틸클로라이드(PhCH₂COCl, 1.00 g, 6.50 mmol)을 첨가하고 상온에서 10시간 동안 교반하였다. 교반이 종료되면, 반응 혼합물에 얼음이 함유된 차가운 소듐바이카보네이트 수용액(NaHCO₃ sol.)을 첨가하고 다이클로로메탄(DCM)으로 추출하였다. 추출된 유기층을 증류수로 세척하고, 마그네슘설페이트(MgSO₄)로 건조한 다음, 감압농축하여 고체상의 목적화합물(1.70 g, 100%)을 고체로 얻었다.

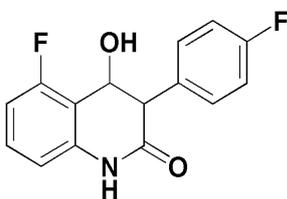
[0145] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 3.72(s, 2H, COCH₂Ph), 3.85(s, 3H, OCH₃), 6.78-6.81(m, 1H, ArH), 7.30-7.43(m, 6H, ArH), 8.36(d, J=8.5Hz, 1H, ArH), 10.34(br s, 1H, NH).

[0146] 단계 2: 5-플루오로-4-하이드록시-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온의 제조

[0147] 상기 단계 1에서 제조된 2-플루오로-6-페닐아세틸아미노벤조산 메틸에스테르(1.00 g, 3.48 mmol)를 정제된 다이메틸포름아마이드(DMF)에 용해시키고, 0°C로 냉각시킨 다음 소듐하이드라이드(NaH, 0.21 g, 5.2 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 서서히 상온으로 등온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 교반이 종료되면, 반응 혼합물을 얼음이 함유된 차가운 2N 염산으로 산성화하고, 생성된 고체를 여과하여 고체상의 목적물(0.71 g, 80%)을 얻었다.

[0148] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 6.92-6.96(m, 1H, ArH), 7.10(d, J=8.2Hz, 1H, ArH), 7.32-7.48(m, 6H, ArH), 9.50(br s, 1H, OH), 11.67(br s, 1H, NH).

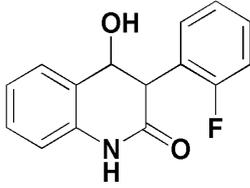
[0149] <제조예 2> 5-플루오로-3-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온의 제조



[0150]

[0151] 상기 제조예 1의 단계 1에서 2-페닐아세틸클로라이드를 사용하는 대신에 2-(4-플루오로페닐)아세틸 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

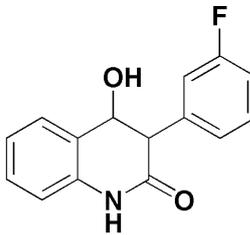
[0152] <제조예 3> 3-(2-플루오로페닐)-4-하이드록시-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온의 제조



[0153]

[0154] 상기 제조예 1의 단계 1에서 메틸 2-아미노-6-플루오로벤조에이트를 사용하는 대신에 메틸 2-아미노벤조에이트를 사용하고, 2-페닐아세틸클로라이드를 사용하는 대신에 2-(2-플루오로페닐)아세틸 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

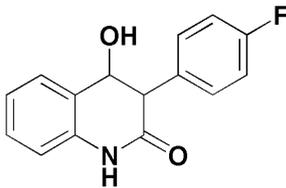
[0155] <제조예 4> 3-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온의 제조



[0156]

[0157] 상기 제조예 1의 단계 1에서 메틸 2-아미노-6-플루오로벤조에이트를 사용하는 대신에 메틸 2-아미노벤조에이트를 사용하고, 2-페닐아세틸클로라이드를 사용하는 대신에 2-(3-플루오로페닐)아세틸 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

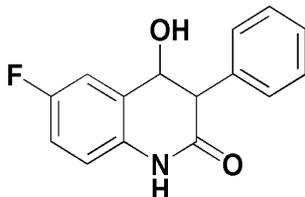
[0158] <제조예 5> 3-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온의 제조



[0159]

[0160] 상기 제조예 1의 단계 1에서 메틸 2-아미노-6-플루오로벤조에이트를 사용하는 대신에 메틸 2-아미노벤조에이트를 사용하고, 2-페닐아세틸클로라이드를 사용하는 대신에 2-(4-플루오로페닐)아세틸 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

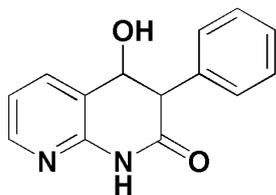
[0161] <제조예 6> 6-플루오로-4-하이드록시-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온의 제조



[0162]

[0163] 상기 제조예 1의 단계 1에서 메틸 2-아미노-6-플루오로벤조에이트를 사용하는 대신에 메틸 2-아미노-5-플루오로벤조에이트를 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

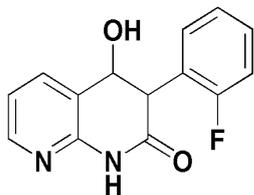
[0164] <제조예 7> 4-하이드록시-3-페닐-3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2(1H)-온의 제조



[0165]

[0166] 상기 제조예 1의 단계 1에서 메틸 2-아미노-6-플루오로벤조에이트를 사용하는 대신에 메틸 2-아미노니코티네이트를 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

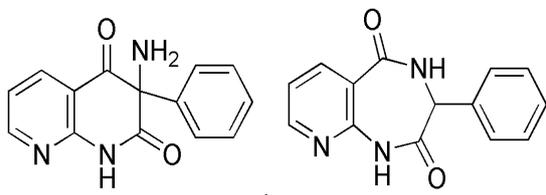
[0167] <제조예 8> 3-(2-플루오로페닐)-4-하이드록시-3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2(1H)-온의 제조



[0168]

[0169] 상기 제조예 1의 단계 1에서 메틸 2-아미노-6-플루오로벤조에이트를 사용하는 대신에 메틸 2-아미노니코티네이트를 사용하고, 2-페닐아세틸클로라이드를 사용하는 대신에 2-(2-플루오로페닐)아세틸 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는 상기 제조예 1과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0170] <실시예 1 및 실시예 2> 3-아미노-3-페닐-1,8-나프티리딘-2,4(1H,3H)-다이온 및 3-페닐-3,4-다이하이드로-1H-피리도[2,3-e][1,4]다이아제핀-2,5-다이온의 제조



[0171]

[0172] 단계 1: 3-클로로-3-페닐-1H[1,8]-나프티리딘-2,4-다이온의 제조

[0173] 제조예 7에서 제조된 4-하이드록시-3-페닐-3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2(1H)-온(0.4 g, 1.7 mmol)을 1,4-다이옥산(10 ml)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 그 후, 설포닐 클로라이드(0.17 ml, 1.7 mmol)를 첨가하고 상온으로 온도를 승온한 다음, 1시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면, 반응 혼합물을 차가운 얼음물에 붓고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출된 유기층을 감압건조시키고, 별도의 정제없이 목적화합물(0.42 g, 92%)을 얻었다.

[0174] ¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆): δ 7.18-7.25 (m, 1H, Py) 7.41 (s, 5H, Ph) 8.18-8.22 (m, 1H, Py) 8.54-8.57 (m, 1H, Py) 11.91 (s, 1H, NH).

[0175] 단계 2: 3-아지도-3-페닐-1H[1,8]나프티리딘-2,4-다이온의 제조

[0176] 3-클로로-3-페닐-1H[1,8]나프티리딘-2,4-다이온(0.26 g, 0.95 mmol)을 다이메틸포름아미드(10 ml)에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. 그 후, 소듐아자이드(0.12 g, 1.9 mmol)를 첨가하고, 상온으로 온도를 승온한 다음, 3시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면, 반응 혼합물을 얼음물에 붓고, 다이에틸 에테르로 추출하였다. 추출된 유기층을 감압건조시키고, 별도의 정제없이 목적화합물(0.25 g, 94%)을 얻었다.

[0177] $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6): δ 7.12-7.19 (m, 1H, Py) 7.32-7.37 (m, 2H, ArH) 7.44-7.47 (m, 3H, ArH) 8.09-8.14 (m, 1H, Py) 8.48-8.51 (m, 1H, Py) 11.85 (s, 1H, NH).

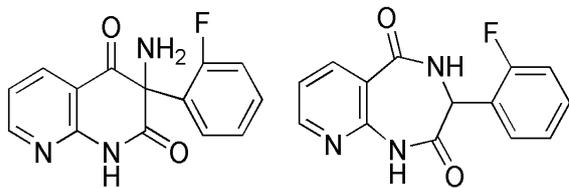
[0178] 단계 3: 3-아미노-3-페닐-1H[1,8]나프티리딘-2,4-다이온 및 3-페닐-3,4-다이하이드로-1H-피리도[2,3-e][1,4]다이아제핀-2,5-다이온의 제조

[0179] 3-아지도-3-(2-플루오로페닐)-1H[1,8]나프티리딘-2,4-다이온(0.25 g, 0.9 mmol)을 다이메틸포름아마이드(10 ml)에 용해시키고, 10 중량%의 Pd/C(0.25 g)를 첨가한 후, 수소(H_2) 가스 하에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면, 셀라이트(celite) 여과하고, 물과 디에틸 에테르를 이용하여 추출하였다. 추출된 유기층을 소듐 설페이트로 건조시키고, 여과한 다음, 감압농축하였다. 농축된 반응 혼합물을 컬럼크로마토그래피(에틸아세테이트:헥산=2:1)로 정제하여 목적화합물인 3-아미노-3-페닐-1H[1,8]나프티리딘-2,4-다이온(실시예 1, 0.06 g, 27%) 및 3-페닐-3,4-다이하이드로-1H-피리도[2,3-e][1,4]다이아제핀-2,5-다이온(0.05 g, 22%)을 얻었다.

[0180] (실시예 1) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): δ 7.10-7.16 (m, 1H, Py) 7.26-7.37 (m, 3H, ArH) 7.39-7.45 (m, 2H, ArH) 8.20-8.24 (m, 1H, Py) 8.60-8.64 (m, 1H, Py) 11.00 (s, 1H, NH);

[0181] (실시예 2) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): δ 5.07 (d, 1H, $J=5.8$, Ph-CH) 6.63 (s, 1H, NH) 7.15-7.23 (m, 1H, Py) 7.31-7.36 (m, 5H, Ph) 8.29-8.34 (m, 1H, Py) 8.53-8.56 (m, 1H, Py) 9.07 (s, 1H, NH).

[0182] <실시예 3 및 실시예 4> 3-아미노-3-(2-플루오로페닐)1,8-나프티리딘-2,4(1H,3H)-다이온 및 3-(2-플루오로페닐)-3,4-다이하이드로-1H-피리도[2,3-e][1,4]다이아제핀-2,5-다이온의 제조



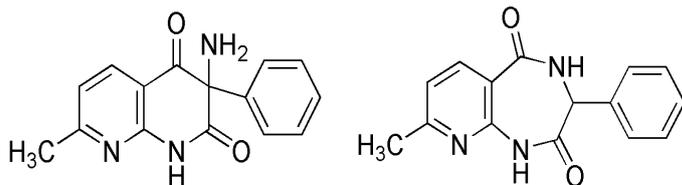
[0183]

[0184] 상기 실시예 1 및 실시예 2의 단계 1에서 제조예 7에서 제조된 4-하이드록시-3-페닐-3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2(1H)-온을 사용하는 대신에 제조예 8에서 제조된 3-(2-플루오로페닐)-4-하이드록시-3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2(1H)-온을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1 및 실시예 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물인 3-아미노-3-(2-플루오로페닐)1,8-나프티리딘-2,4(1H,3H)-다이온(실시예 3, 0.12 g, 21%) 및 3-(2-플루오로페닐)-3,4-다이하이드로-1H-피리도[2,3-e][1,4]다이아제핀-2,5-다이온(실시예 4, 0.11 g, 19%)을 얻었다.

[0185] (실시예 3) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6): δ 7.04-7.14 (m, 1H, Py) 7.21-7.42 (m, 3H, ArH) 7.81-7.90 (m, 1H, ArH) 8.16-8.21 (m, 1H, Py) 8.60-8.63 (m, 1H, Py) 11.56 (s, 1H, NH);

[0186] (실시예 4) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO-d_6): δ 5.32 (d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$, Ph-CH) 7.15-7.44 (m, 5H, ArH) 8.18 (s, 1H) 8.25-8.30 (m, 1H, Py) 8.51 (s, 1H, Py) 9.79 (s, 1H, NH).

[0187] <실시예 5 및 실시예 6> 3-아미노-7-메틸-3-페닐-1H[1,8]-나프티리딘-2,4-다이온 및 8-메틸-3-페닐-3,4-다이하이드로-1H-피리도[2,3-e][1,4]다이아제핀-2,5-다이온의 제조



[0188]

[0189]

상기 실시예 1 및 실시예 2의 단계 1에서 제조예 7에서 제조된 4-하이드록시-3-페닐-3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2(1H)-온을 사용하는 대신에 4-하이드록시-7-메틸-3-페닐-1H[1,8]나프티리딘-2-온을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1 및 실시예 2와 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물인 3-아미노-7-메틸-3-페닐-1H[1,8]-나프티리딘-2,4-다이온(실시예 5, 0.2 g, 27%) 및 8-메틸-3-페닐-3,4-다이하이드로-1H-피리도[2,3-e][1,4]디아자제핀-2,5-다이온(실시예 6, 0.09 g, 12%)을 얻었다.

[0190]

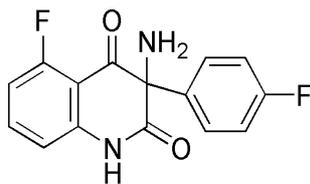
(실시예 5) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): δ 2.41 (s, 2H, NH_2) 2.54(s, 3H, CH_3) 6.92-6.97(m, 1H, Py) 7.24-7.43 (m, 5H, Ph) 8.05-8.09 (m, 1H, Py) 9.54 (s, 1H, NH);

[0191]

(실시예 6) $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3): δ 2.54(s, 3H, CH_3) 5.03-5.06(d, 1H, $J=5.6$, Ph-CH) 6.52(s, 1H, NH) 6.97-7.04(m, 1H, Py) 7.25-7.41(m, 5H, Ph) 8.20-8.28(m, 1H, Py) 8.48(s, 1H, NH).

[0192]

<실시예 7> 3-아미노-5-플루오로-3-(4-플루오로페닐)퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온의 제조



[0193]

[0194]

단계 1: 3-클로로-5-플루오로-3-(4-플루오로페닐)-1H-퀴놀린-2,4-다이온의 제조

[0195]

상기 제조예 2에서 제조된 5-플루오로-3-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온(1.00 g, 3.6 mmol)을 1,4-다이옥산에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 그 후, 설포닐클로라이드(0.40 ml, 4.0 mmol)를 첨가하고 상온으로 온도를 승온한 다음, 1시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면, 반응 혼합물을 차가운 얼음물에 붓고, 에틸아세테이트로 추출하였다. 추출된 유기층을 물로 2회 세척하고, 마그네슘술페이트로 건조시킨 후, 감압농축하여 별도의 정제없이 목적화합물(1.03 g, 91%)을 얻었다.

[0196]

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6.89-6.98(m, 2H, ArH), 7.20-7.29 (m, 2H, ArH), 7.39-7.47 (m, 2H, ArH), 7.55-7.66 (m, 1H, ArH), 11.61 (br s, 1H, NH).

[0197]

단계 2: 3-아지도-5-플루오로-3-(4-플루오로페닐)-1H-퀴놀린-2,4-다이온의 제조

[0198]

상기 단계 1에서 제조된 3-클로로-5-플루오로-3-(4-플루오로페닐)-1H-퀴놀린-2,4-다이온(1.00 g, 3.25 mmol)를 정제된 다이메틸포름아마이드(15 ml)에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 그 후, 소듐아자이드(0.42 g, 6.50mmol)을 첨가한 후 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 얼음물과 다이에틸 에테르로 추출하고, 추출한 유기층을 마그네슘술페이트로 건조한 후 감압 농축하였다. 농축된 반응물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체의 목적화합물(0.98 g, 96%)을 얻었다.

[0199]

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, CD_3OD): δ 6.81-6.90 (m, 2H, ArH), 7.18-7.29 (m, 2H, ArH), 7.46-7.60 (m, 3H, ArH).

[0200]

단계 3: 3-아미노-5-플루오로-3-(4-플루오로페닐)-1H-퀴놀린-2,4-다이온의 제조

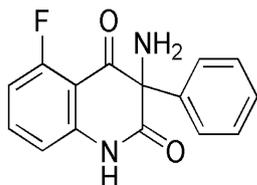
[0201]

상기 단계 2에서 제조된 3-아지도-5-플루오로-3-(4-플루오로페닐)-1H-퀴놀린-2,4-다이온(1.00 g, 3.18 mmol)를

정제된 메탄올(15 ml)에 용해시키고, 10 중량% Pd/C(0.1 g)첨가한 후, 수소(H₂) 가스 하에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 반응용액을 셀라이트(celite)로 여과하고, 여과된 여액을 감압농축하였다. 농축된 반응물을 에틸아세테이트를 이용하여 재결정하여 목적화합물(0.41 g, 45%)을 얻었다.

[0202] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 2.50 (br s, 2H, NH₂), 6.76-6.80 (m, 2H, ArH), 6.95-7.01 (m, 2H, ArH), 7.36-7.44 (m, 3H, ArH), 9.87 (s, 1H, NH).

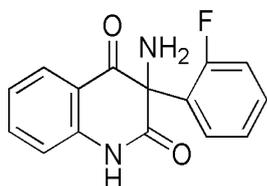
[0203] <실시예 8> 3-아미노-5-플루오로-3-페닐퀴놀린-2,4(1H, 3H)-다이온의 제조



[0204] [0205] 상기 실시예 7의 단계 1에서 제조예 2에서 제조된 5-플루오로-3-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온을 사용하는 대신에 제조예 1에서 제조된 5-플루오로-4-하이드록시-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0206] ¹H NMR (200MHz, DMSO-d₆): δ 2.80 (br s, 2H, NH₂), 6.79-6.93 (m, 2H, ArH), 7.25-7.37 (m, 5H, ArH), 7.51-7.59 (m, 1H, ArH), 11.30 (br s, 1H, NH).

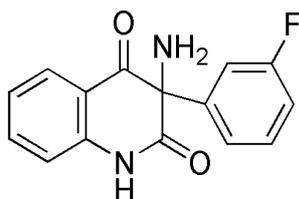
[0207] <실시예 9> 3-아미노-3-(2-플루오로페닐)퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온의 제조



[0208] [0209] 상기 실시예 7의 단계 1에서 제조예 2에서 제조된 5-플루오로-3-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온을 사용하는 대신에 제조예 3에서 제조된 3-(2-플루오로페닐)-4-하이드록시-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0210] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 7.17-7.31 (m, 3H, ArH), 7.36-7.61 (m, 3H, ArH), 7.69-7.79 (m, 2H, ArH), 9.55 (br s, 1H, NH₂), 11.82 (s, 1H, NH).

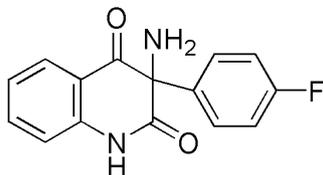
[0211] <실시예 10> 3-아미노-3-(3-플루오로페닐)퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온의 제조



[0212] [0213] 상기 실시예 7의 단계 1에서 제조예 2에서 제조된 5-플루오로-3-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온을 사용하는 대신에 제조예 4에서 제조된 3-(2-플루오로페닐)-4-하이드록시-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0214] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.14-7.29 (m, 4H, ArH), 7.33-7.40 (m, 1H, ArH), 7.50-7.58 (m, 1H, ArH), 7.68-7.73 (m, 1H, ArH), 7.83 (d, $J=7.8$, 1H, ArH), 9.36 (br s, 2H, NH_2), 11.83 (br s, 1H, NH).

[0215] <실시예 11> 3-아미노-3-(4-플루오로페닐)퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온의 제조



[0216]

[0217] 상기 실시예 7의 단계 1에서 제조예 2에서 제조된 5-플루오로-3-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온을 사용하는 대신에 제조예 5에서 제조된 3-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온을 사용하고 단계 3에서 재결정으로 정제하는 대신에 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 수행하여 고체의 목적화합물을 얻었다.

[0218] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 2.67 (br s, 2H, NH_2), 6.91-7.01 (m, 3H, ArH), 7.09 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H, ArH), 7.38-7.49 (m, 3H, ArH), 7.84 (dd, $J=7.8, 1.4\text{Hz}$, 1H, ArH), 10.27 (br s, 1H, NH).

[0219] <실시예 12> 3-아미노-6-플루오로-3-페닐퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온의 제조

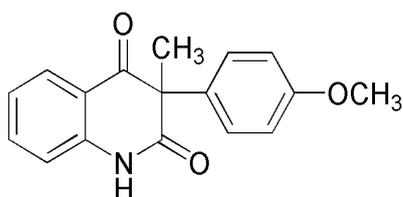


[0220]

[0221] 상기 실시예 7의 단계 1에서 제조예 2에서 제조된 5-플루오로-3-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온을 사용하는 대신에 제조예 6에서 제조된 6-플루오로-4-하이드록시-3-페닐-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다. 얻어진 목적화합물을 염산으로 처리하여 염산염을 제조하였으며, 제조된 목적화합물의 염산염으로 ^1H -NMR을 측정하였다.

[0222] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.03 (br s, 2H, NH_2), 7.15-7.19 (m, 1H, ArH), 7.25-7.55 (m, 7H, ArH), 11.19 (br s, 1H, NH).

[0223] <실시예 13> 3-(4-메톡시페닐)-3-메틸퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온의 제조



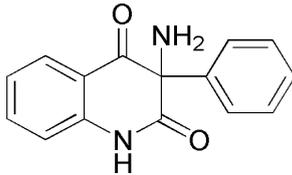
[0224]

[0225] 2-[2-(4-메톡시페닐)-프로피오닐아미노]-벤조산 메틸 에스테르(1.00 g, 3.19 mmol)를 정제된 테트라하이드로퓨란(15 ml)에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 그 후, 리튬 비스(트리메틸실릴)아마이드(Lithium bis(trimethylsilyl)amide, LiHMDS)(9.5 ml, 9.5 mmol)를 첨가하고 10시간 동안 환류교반하였다. 반응 혼합물을 2N 염산 수용액으로 반응을 종결시키고, 테트라하이드로퓨란을 증발시켰다. 반응혼합물을 에틸아세테이트로

추출하고, 추출된 유기층을 마그네슘설레이트로 건조한 후, 감압 농축하였다. 농축된 반응물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 고체의 목적화합물(0.51g, 57%)을 얻었다.

[0226] ¹H NMR (200MHz, CDCl₃): δ 1.83 (s, 3H, CH₃), 3.73 (s, 3H, ArOCH₃), 6.77 (d, J=8.9Hz, 2H, ArH), 6.89 (d, J=7.7Hz, 1H, ArH), 7.07 (t, J=7.5Hz, 1H, ArH), 7.21 (d, J=8.9Hz, 2H, ArH), 7.44 (t, J=8.5Hz, 1H, ArH), 7.89 (d, J=6.9Hz, 1H, ArH), 9.08 (br s, 1H, NH).

[0227] <실시예 14> 3-아미노-3-페닐퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온의 제조



[0228]

[0229] 상기 실시예 7의 단계 1에서 제조예 2에서 제조된 5-플루오로-3-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온을 사용하는 대신에 3-아미노-3-페닐퀴놀린-2,4(1H,3H)-다이온을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 수행하여 목적화합물을 얻었다.

[0230] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 2.60 (br s, 2H, NH₂), 7.07-7.13 (m, 2H, ArH), 7.25-7.30 (m, 3H, ArH), 7.37-7.40 (m, 2H, ArH), 7.57-7.70 (m, 2H, ArH), 11.14 (br s, 1H, NH).

[0231] <실험예 1> 항경련 활성 평가

[0232] 본 발명에 따른 헤테로사이클릭다이온 유도체의 항경련 활성을 평가하기 위하여 최대전격경련시험을 이용한 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0233] 먼저, 마우스(웅성 ICR 마우스, 체중 22-26 g)에 본 발명에 따른 실시예 1 내지 실시예 14에서 제조된 화합물 (30 mg/kg)을 3% 트윈 80 용액(10 ml/kg)에 균일하게 현탁하여 복강 내로 투여한다. 시료 약물 투여 30분이 경과하면 마우스의 각막을 통하여 ECT 유닛 7801 (Ugo Basile, Italy)로 전기자극(50 mA, 60 Hz, 0.2 sec)을 가하여 경련을 유발시켰다. 이때, 경련 유발률을 높이고, 치사율을 낮추기 위하여 각막에 생리 식염수 한 방울을 떨어뜨려 주었다. 전기 자극 후 정향반사가 소실되면서 나타나는 경련 증상을 관찰하였고, 항경련 효과는 강직성 경련 증상을 나타내는 마우스의 마리수를 세어서 백분율로 환산하여 평가하였다. 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0234]

	경련 억제률(%)	ED ₅₀
실시예 1	100	21.4 mg/kg
실시예 2	20	-
실시예 3	70	-
실시예 4	80	-
실시예 5	100	11 mg/kg
실시예 6	0	-
실시예 7	70	-
실시예 8	90	-
실시예 9	90	-
실시예 10	70	-
실시예 11	100	16.8 mg/kg
실시예 12	40	-
실시예 13	50	-
실시예 14	100	13.7 mg/kg

- [0235] 상기 표 2에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 헤테로사이클릭다이온 유도체의 항경련 활성은 우수한 것을 알 수 있다. 보다 구체적으로, 본 발명에 따른 실시예 1, 실시예 3 내지 실시예 5, 실시예 7 내지 실시예 11, 실시예 13, 및 실시예 14에서 제조된 화합물은 50% 이상의 경련 억제율을 나타내는 것으로 확인되었다. 특히, 본 발명에 따른 실시예 1, 실시예 5, 실시예 8 내지 실시예 11, 및 실시예 14에서 제조된 화합물의 경우 억제율이 90%로 강직성 경련 증상이 현저히 억제되는 것으로 나타났다. 또한, 경련 억제율이 100%에 해당하는 실시예 1, 실시예 5, 실시예 11 및 실시예 14에서 제조된 화합물의 ED₅₀값은 각각 21.4 mg/kg, 11 mg/kg, 16.8 mg/kg 및 13.7 mg/kg으로 적은 복용량으로도 우수한 항경련성을 나타내는 것을 알 수 있다.
- [0236] 따라서, 본 발명에 따른 헤테로사이클릭다이온 유도체는 간질을 포함하는 뇌졸중, 중풍, 치매, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 피크(Pick)병, 크로이츠펠트-야콥(Creutzfeldt-Jakob)병, 혈전증(thrombosis), 색전증(em-bolism), 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack), 소경색(lacune), 뇌졸중, 뇌일혈, 뇌경색, 두부손상(head trauma), 뇌순환 대사장애, 뇌 기능혼수 등의 뇌신경계 질환의 예방 또는 치료를 위해 사용되는 뇌신경세포 보호용 약학적 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.
- [0237] <실험예 2> 마우스의 국부적 허혈-재관류 모델에 대한 뇌 보호효과 평가
- [0238] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물의 뇌허혈로부터의 뇌신경세포 보호효과를 평가하기 위하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.
- [0239] 동물실험 프로토콜 및 실험계획서 등의 실험동물에 관한 관리 및 사용에 대한 내용은 한국화학연구원 내에 설치된 동물실험위원회에 의해 검토되고 관리되었다. 수컷 마우스(21-26 g, 오리엔트바이오, 성남)에 졸레틸(zoletil, 30 mg/kg)과 림퐁(Rompoun, 10 mg/kg)을 복강 주사하여 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 76-0 나일론실(Doccol사, 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. 그 후, 무처리군인 용매(vehicle) 또는 처리군인 시료를 허혈유도 30분 전 1회 복강 주사하였다. 이때, 시료 약물은 실시예 7 및 실시예 11에서 제조된 화합물을 30 mg/kg의 농도로 희석하여 투여하였다.
- [0240] 허혈-재관류 유도 24시간 후 각 무처리군 및 처리군에서 뇌허혈로 인한 신경학적 행동지표 성적(neurological deficit score)을 평가하여 그 정도를 5등급으로 점수화하여 평가하였다. 이때, 상기 등급은 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.
- [0241] 또한, 신경학적 결손을 평가한 후 동물을 단두하여 뇌를 적출하였다. 적출된 뇌는 뇌 주형(ASI Instruments, 미합중국)을 이용하여 전두극(frontal pole)으로부터 2 mm 간격으로 잘라 5개의 절편을 만들었고, 이 절편들을 0.9% 생리식염수에 녹인 2% 2,3,5-트리페닐테트라졸리움 클로라이드 용액(2,3,5-triphenyltetrazolium chloride, TTC)으로 상온에서 15분 동안 배양시키고 10% 중성 포르말린(formalin) 용액에서 고정시켰다. 염색된 조직 절편을 촬영한 후 사진을 화상분석용 컴퓨터 프로그램(Image pro plus)을 이용하여 적색으로 염색된 정상 부위와 달리 뇌경색이 발생하여 염색되지 않고 백색으로 남은 경색부위의 면적을 측정하였다. 허혈성 뇌부종의 영향을 고려하여 하기 수학적 식에 의한 간접적 측정방법으로 각 절편의 뇌경색 부피를 구한 후 그 합을 계산하여 전체 뇌경색 부피를 구하였다. 그 결과를 도 1 내지 도 4에 나타내었다.

수학식 1

$$\text{뇌절편당 경색부피}(mm^3) =$$

$$(\text{좌측 정상 조직 면적} - \text{우측 수술 부위의 정상 조직 면적}) \times 2(\text{두께})$$

[0242]

[0243] 도 1 내지 도 4를 통하여, 본 발명에 따른 헤테로사이클릭다이온 유도체의 뇌허혈로부터 뇌신경세포를 보호하는 효과는 우수한 것을 알 수 있다.

[0244]

보다 구체적으로 먼저, 도 1에 나타난 바와 같이 본 발명에 따른 실시예 7 및 실시예 11에서 제조된 화합물을 허혈-재관류된 마우스에 투여한 경우, 신경학적 행동지표성적이 실시예 7 화합물 처리군은 1.6 ± 0.2 점, 실시예 11 화합물 처리군은 1.3 ± 0.2 점인 것을 확인하였다. 반면, 무처리군의 경우 1.8 ± 0.2 점으로 확인되어, 본 발명에 따른 실시예 7 및 실시예 11에서 제조된 화합물을 처리한 처리군이 무처리군과 대비하여 신경학적 행동지표가 우수한 것을 알 수 있다.

[0245]

또한, 도 2에 나타난 바와 같이 본 발명에 따른 실시예 7 및 실시예 11에서 제조된 화합물을 허혈-재관류된 마우스에 투여한 경우에는 허혈-재관류된 마우스 뇌 절편의 뇌경색 부위를 나타내는 백색 부위가 무처리군과 대비하여 현저히 적은 것을 알 수 있다.

[0246]

나아가, 도 3 및 도 4에 나타난 바와 같이 본 발명에 따른 실시예 7 및 실시예 11에서 제조된 화합물을 허혈-재관류된 마우스에 투여한 경우, 5개 뇌 절편 중 2 내지 5번째 절편의 각각 경색 부피가 실시예 7 화합물은 $19.1 \pm 3.1 \text{ mm}^3$ (17.7%), $31.4 \pm 1.2 \text{ mm}^3$ (5.7%), $26.2 \pm 3.4 \text{ mm}^3$ (11.2%) 및 $17.2 \pm 1.8 \text{ mm}^3$ (12.2%), 실시예 11 화합물은 $14.8 \pm 2.1 \text{ mm}^3$ (36.2%), $27.9 \pm 1.6 \text{ mm}^3$ (16.2%), $23.5 \pm 2.6 \text{ mm}^3$ (20.3%) 및 $13.5 \pm 1.6 \text{ mm}^3$ (31.1%)인 것으로 확인되었으며, 총 경색 부피는 실시예 7 화합물의 경우 $81.5 \pm 6.7 \text{ mm}^3$, 실시예 11 화합물의 경우 $69.0 \pm 5.3 \text{ mm}^3$ 으로 확인되었다. 반면, 무처리군의 경우, 2 내지 5번째 절편의 각각 경색 부피는 $23.2 \pm 0.8 \text{ mm}^3$, $33.3 \pm 0.7 \text{ mm}^3$, $29.5 \pm 2.7 \text{ mm}^3$ 및 $19.6 \pm 1.1 \text{ mm}^3$ 인 것으로 나타났으며, 총 경색 부피는 $92.3 \pm 3.1 \text{ mm}^3$ 으로 확인되었다. 이는 본 발명에 따른 실시예 화합물을 처리한 경우의 총 경색 부피의 1.13배 내지 1.3배에 해당하는 것이다.

[0247]

이로부터 본 발명에 따른 화합물은 허혈-재관류시 뇌신경세포를 보호함으로써 뇌 허혈부위를 현저히 감소시키는 효과를 갖는 것을 알 수 있다.

[0248]

따라서, 본 발명에 따른 헤테로사이클릭다이온 유도체는 간질을 포함하는 뇌졸중, 중풍, 치매, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 피크(Pick)병, 크로이츠펠트-야콥(Creutzfeldt-Jakob)병, 혈전증(thrombosis), 색전증(em-bolism), 일과성 허혈 발작(transient ischemic attack), 소경색(lacune), 뇌졸중, 뇌일혈, 뇌경색, 두부손상(head trauma), 뇌순환 대사장애, 뇌 기능혼수 등의 뇌신경계 질환의 예방 또는 치료를 위해 사용되는 뇌신경세포 보호용 약학적 조성물로 유용하게 사용할 수 있다.

[0249]

한편, 본 발명에 따른 상기 유도체는 목적에 따라 여러 형태로 제제화가 가능하다. 하기에 본 발명의 조성물을 위한 제제예를 예시한다.

[0250]

<제제예 1> 약학적 제제의 제조

[0251]

1. 산제의 제조

[0252]

본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 2 g

[0253]

유당 1 g

[0254] 상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0255] 2. 정제의 제조

[0256] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 100 mg

[0257] 옥수수전분 100 mg

[0258] 유당 100 mg

[0259] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0260] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0261] 3. 캡슐제의 제조

[0262] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 100 mg

[0263] 옥수수전분 100 mg

[0264] 유당 100 mg

[0265] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0266] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[0267] 4. 환의 제조

[0268] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 1 g

[0269] 유당 1.5 g

[0270] 글리세린 1 g

[0271] 자일리톨 0.5 g

[0272] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 방법에 따라 1환 당 4 g이 되도록 제조하였다.

[0273] 5. 과립의 제조

[0274] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 150 mg

[0275] 대두추출물 50 mg

[0276] 포도당 200 mg

[0277] 전분 600 mg

[0278] 상기의 성분을 혼합한 후, 30 % 에탄올 100 μ l을 첨가하여 60℃에서 건조하여 과립을 형성한 후 포에 충전하였다.

[0279] 한편, 본 발명의 화합물들은 목적에 따라 여러 형태로 건강기능성 식품의 제조가 가능하다. 하기에 본 발명의 조성물을 위한 건강기능성 식품의 제조예를 예시한다.

[0280] <제조예 9> 건강기능성 식품의 제조

[0281] 1. 유제품(dairy products)의 제조

[0282] 본 발명의 건강기능성 식품 조성물 0.01 - 1 중량부를 우유에 첨가하고, 상기 우유를 이용하여 버터 및 아이스크림과 같은 다양한 유제품을 제조하였다.

[0283] 2. 선식의 제조

[0284] 현미, 보리, 찹쌀, 율무를 공지의 방법으로 알파화시켜 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다. 검정콩, 검정깨, 들깨도 공지의 방법으로 찌서 건조시킨 것을 배전한 후 분쇄기로 입도 60 메쉬의 분말로 제조하였다. 본 발명의 건강기능성 식품 조성물을 진공 농축기에서 감압농축하고 건조분말을 얻었다.

[0285] 상기에서 제조한 곡물류, 종실류 및 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물의 건조분말을 다음의 비율로 배합하여 제조하였다.

[0286] 곡물류(현미 34 중량부, 율무 19 중량부, 보리 20 중량부),

[0287] 종실류(들깨 7 중량부, 검정콩 8 중량부, 검정깨 7 중량부),

[0288] 화학식 1의 화합물 (2 중량부),

[0289] 영지(1.5 중량부), 및

[0290] 지황(1.5 중량부).

[0291] 3. 건강기능성 식품의 제조

[0292]	본 발명에 따른 화학식 1의 화합물	100 mg
[0293]	비타민 혼합물	적량
[0294]	비타민 A 아세테이트	70 μ g
[0295]	비타민 E	1.0 mg
[0296]	비타민 B1	0.13 mg
[0297]	비타민 B2	0.15 mg
[0298]	비타민 B6	0.5 mg
[0299]	비타민 B12	0.2 μ g
[0300]	비타민 C	10 mg
[0301]	비오틴	10 μ g
[0302]	니코틴산아미드	1.7 mg
[0303]	엽산	50 μ g
[0304]	판토텐산 칼슘	0.5 mg
[0305]	무기질 혼합물	적량
[0306]	황산제1철	1.75 mg
[0307]	산화아연	0.82 mg
[0308]	탄산마그네슘	25.3 mg
[0309]	제1인산칼륨	15 mg
[0310]	제2인산칼슘	55 mg
[0311]	구연산칼륨	90 mg

[0312]	탄산칼슘	100 mg
[0313]	염화마그네슘	24.8 mg

[0314] 상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강기능성 식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강기능성 식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강기능성 식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.

[0315] 4. 건강기능 음료의 제조

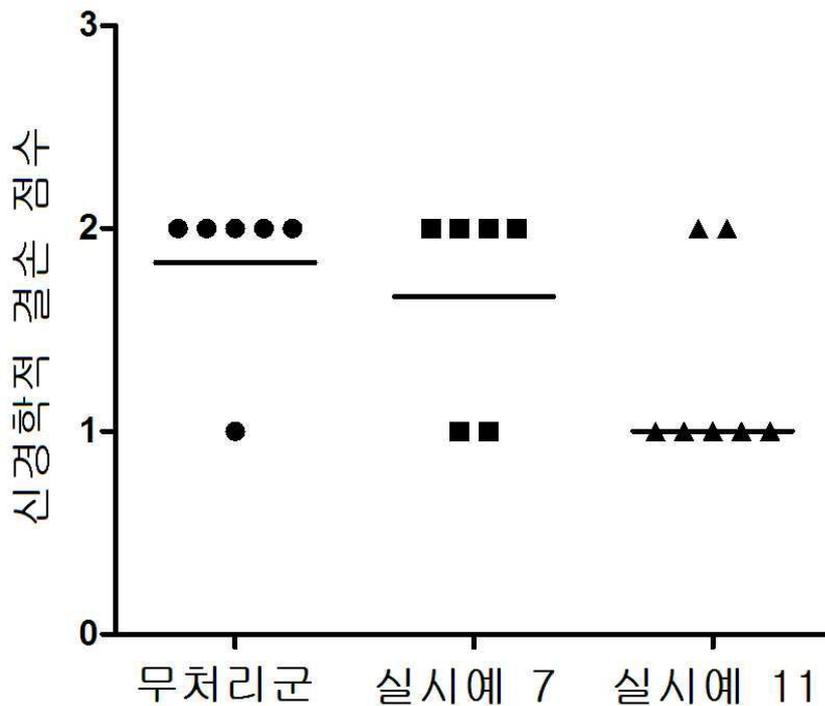
[0316]	본 발명에 따른 화학식 1의 화합물	100 mg
[0317]	구연산	100 mg
[0318]	올리고당	100 mg
[0319]	매실농축액	2 mg
[0320]	타우린	100 mg
[0321]	정제수를 가하여 전체	500 mL

[0322] 통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 1 L 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다.

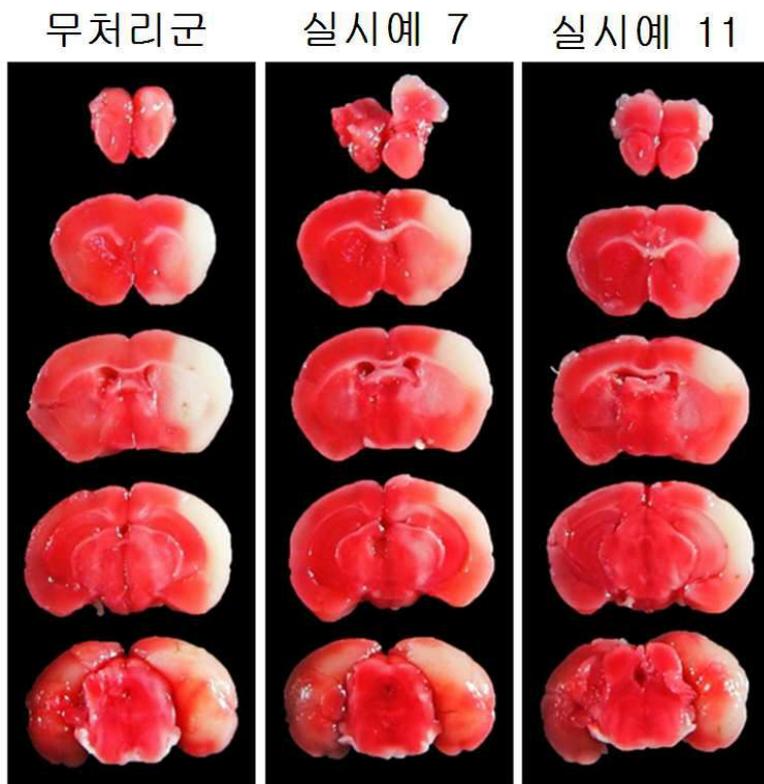
[0323] 상기 조성비는 비교적 기호 음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 수요계층, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.

도면

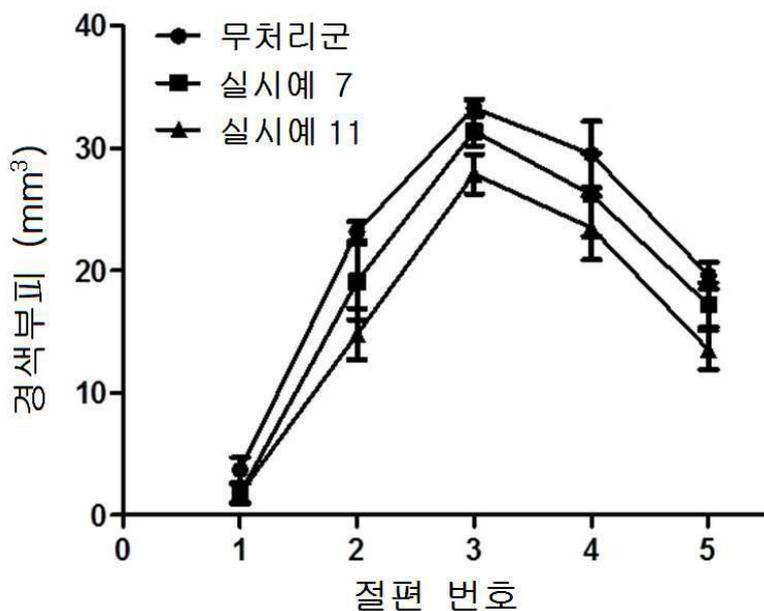
도면1



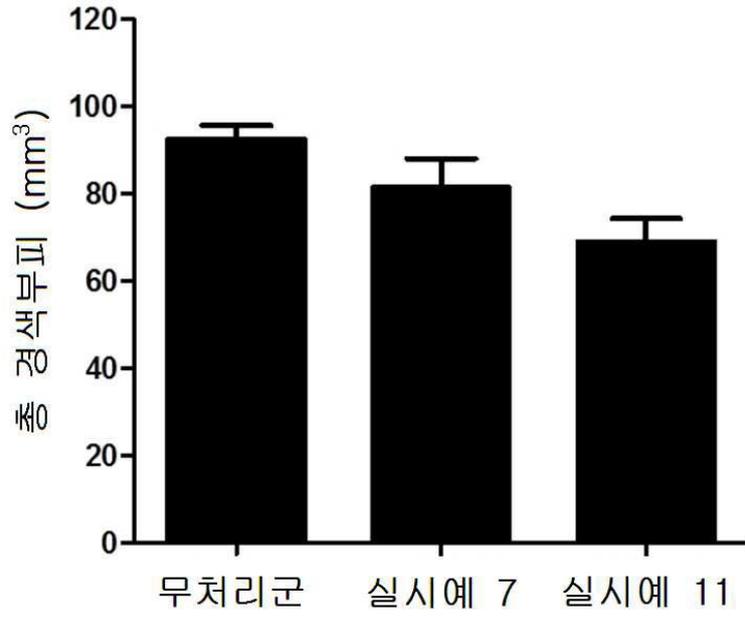
도면2



도면3



도면4



도면5

