

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07C 237/42
A61K 31/165

(11) 공개번호 특1999-0044478
(43) 공개일자 1999년06월25일

(21) 출원번호 10-1998-0701726
(22) 출원일자 1998년03월07일
 번역문제출일자 1998년03월07일
(86) 국제출원번호 PCT/JP1996/02415 (87) 국제공개번호 WO 1997/09301
(86) 국제출원출원일자 1996년08월29일 (87) 국제공개일자 1997년03월13일
(81) 지정국 AP ARIP0특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드
EA 유라시아특허 : 벨라루스 카자흐스탄
EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 핀란드
프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈
국내특허 : 아일랜드 알바니아 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브
라질 캐나다 중국 쿠바 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘
아이슬란드 일본 대한민국 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아
마다가스카르 마케도니아 몽고 멕시코 노르웨이

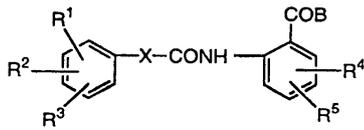
(30) 우선권주장 95-267629 1995년09월07일 일본(JP)
95-354952 1995년12월27일 일본(JP)
96-37035 1996년01월18일 일본(JP)
95-354952 1995년12월27일 일본(JP)
96-037035 1996년01월18일 일본(JP)
(71) 출원인 깃세이 야쿠힌 교교 가부시키가이샤 간자와 무츠와
일본 399 나가노켄 마츠모토시 요시노 19반 48고
(72) 발명자 하라다 히로무
일본 399-74 나가노켄 히가시치쿠마군 시가무라 나카가와 8054
구사마 히로시
일본 399 나가노켄 마츠모토시 고토부키다이 2-8-13
노나카 요시노리
일본 399-82 나가노켄 미나미아즈미군 도요시나마치 오오아자도요시나4951-2
후레그란스하나미즈키 씨-202
가마타 고지
일본 399 나가노켄 마츠모토시 오오아자시마우치 4363-1 후레그란스 메로디
에이-101
호테이 유키히코
일본 399-83 나가노켄 미나미아즈미군 호타카마치 오오아자 아리아케
2105-387 고평야마지 205고
이요베 아키라
일본 399-83 나가노켄 미나미아즈미군 호타카마치 오오아자 호타카 5049-6
메디오호타카 에이-101
후지쿠라 히데키
일본 399 나가노켄 마츠모토시 오오아자 시마우치 5 -3 산라이후 이누카이
에이-202
사토 후미야스
일본 399 나가노켄 마츠모토시 츠카마 2-12-3
(74) 대리인 장용식, 정진상

심사청구 : 없음

(54) 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 및 혈관내막세포 과잉증식에 기인하는 질환의 예방 및 치료제

요약

본 발명은, 혈관내막세포과잉증식에 기인하는 질환의 예방 및 치료제로서 유용한, 화학식 I
(화학식 I)



(R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 는 수소원자등, X 는 비닐렌기등이고, B 는 일반식 $-N(R^6)(R^7)$ (R^6, R^7 는 수소원자등), $-NH-(CH_2)_n-A-R^8$ (A 는 단일결합등, R^8 는 수산기등), 또는 히드록시아미노기이다)로 표시되는 2-아실벤즈아미드 유도체에 관한 것이다.

명세서

기술분야

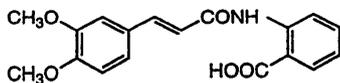
본 발명은 혈관내막세포의 과잉증식 억제작용을 갖고, 의약품으로서 유용한 2-아실아미노벤즈아미드 유도체에 관한 것이다.

배경기술

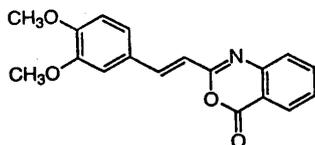
어떤 원인에 의하여 혈관이 협착한 경우, 혈액의 순환이 저해되어 허혈성의 상태를 나타내고, 예를들면 이 현상이 관동맥에서 일어나면, 때로는 협심증이나 심근경색 등의 허혈성 증상을 초래한다. 현재 축종성(粥腫性) 관동맥 협착부를 발룬카테테르로 개대(開大)하는 경피적 관동맥 형성술(percutaneous transluminal coronary angioplasty, 이하 PTCA라함)이나 협착부위의 병변조직을 선택적으로 절삭하는 DCA(directional coronary atherectomy)등이 이와 같은 혈관의 협착에 기인하는 허혈성 심질환에 있어서, 매우 중요하고 간편한 치료방법으로서 알려져 임상적으로 시행되고 있다.

그런데, 예를들면, PTCA에 있어서는, 발룬카테테르에 의한 개대에 동반하여 혈관내막이 손상하고, 그 손상부위 수복을 위한 혈관내막세포의 증식이 과잉으로 되면 재협착을 일으킨다. DCA나 스텐트의 경우도 PTCA와 똑같이 그 시행시 또는 장착시에 혈관내막이 손상되고, 과잉한 혈관내막세포의 증식이 야기되면 재협착을 초래한다. 또 어떤 원인에 의하여 혈관의 지질의 축적이나 혈관내막에 있어서 세포의 증식, 더욱더 콜라겐 축적이 일어나고 동맥경화가 진행하면, 폐색을 가져온다. 이와 같은 상태를 방지하여 두면, 재차 협심증이나 심근경색 등의 위독한 상태로 진전할 위험성이 있다.

현재, PTCA후의 재협착의 예방 및 치료제로서는, 식



로 표시되는 2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)벤조산(일반명: 트라닐라스트)가 임상개발되어 있다. 그러나, PTCA는 그의 수술후의 재협착이 약 30~40%로 높은 비율로 발증한다라는 과제를 안고 있고, 수술후에 트라닐라스트를 투여한 경우에도, 의미있는 재협착이 억제되어 있지만, 약 10~15%로 재협착이 관찰되어 있고, 말할것도 없는 개선이 요망되는 것이다. 또 트라닐라스트는 1일의 소용량이 600mg로 알레르기성질환에 대한 소용량(300mg)에 비하여 고용량이고, 적어도 재협착이 발현하는 가능성이 높은 수술후 3~6개월은 계속하여 장기에 걸쳐 복용하는 것이 바람직하기 때문에, 복약관리상 번거로움을 동반하는 것이다. 그위에, 트라닐라스트는 식

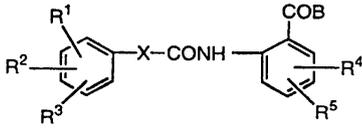


로 표시되는 트라닐라스트의 탈수폐환체로 용이하게 변화하는 성질을 갖고 있고, 상기 탈수폐환체는 트라닐라스트 제조상, 부생성물로서 생성하기 쉽고, 또, 가열 등에 의해서도 트라닐라스트로부터 생성된다. 이와 같이 하여 부생한 상기 탈수폐환체는, 재결정등의 통상의 정제방법으로는 제거되기 어렵고, 트라닐라스트의 정제를 매우 곤란하게 만들고 있었다. 더욱더, 근년, 식생활의 변화 등의 요인에 의하여, 관동맥의 협착을 나타내는 환자가 증가경향에 있고, PTCA나 DCA등의 시행빈도도 증가하는 추세이고, 상기와 같은 혈관내막세포의 이상증식에 대하여 보다 우수한 효과를 나타내고 보다 안정성이 높은 약제의 개발이 크게 촉망되고 있다.

발명의 개시

본 발명의 화합물은, 화학식 I

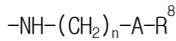
화학식 I



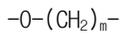
[식중의 R¹은 수소원자, 할로겐원자, 수산기, 저급알킬기, 저급알콕시기, 히드록시저급알콕시기, 시클로알킬알콕시기, 아랄킬옥시기, 저급아실기, 니트로기, 시아노기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기, 카르복실기, 저급알콕시카르보닐기 또는 저급알킬술폰닐기이고, R² 및 R³는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자 또는 저급알콕시기이고, 또는 양자로 함께 되어 산소원자를 통하여 저급알킬렌기를 형성하여도 좋고, X는 시아노기를 갖고 있어도 좋은 비닐렌기, 아세틸렌기, 에틸렌기, 메틸렌기 또는 단일 결합이고, R⁴ 및 R⁵는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 수산기, 할로겐원자, 저급알킬기 또는 저급알콕시기이고, B는 일반식



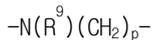
(식중의 R⁶ 및 R⁷은 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 저급알킬기, 시클로알킬알킬기 또는 아랄킬기이다)로 표시되는 기, 일반식



[식중의 A는 단일결합, 일반식



(식중의 m는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기 또는 일반식



(식중의 R⁹은 수소원자 또는 치환기로서 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기를 갖고 있어도 좋은 저급알킬기이고, p는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기이고, R⁸은 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기이고, n는 2~6의 정수이다]로 표시되는 기 또는 히드록시아미노기이다]로 표시되는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 및 이들의 약리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

본 발명은 이 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 또는 그들의 약리학적으로 허용되는 염으로 이루어지는 의약에 관한 것이다.

본 발명은 이 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 또는 그들의 약리학적으로 허용되는 염을 유효성분으로서 함유하는 혈관내막세포 과잉증식에 기인하는 질환의 예방 및 치료제에 관한 것이다.

본 발명은 이 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 또는 그들의 약리학적으로 허용되는 염을 투여함으로써 혈관내막세포 과잉증식에 기인하는 질환의 예방 및 치료방법에 관한 것이다.

본 발명은 혈관내막세포 과잉증식에 기인하는 질환의 예방 및 치료용의 제제의 제조를 위한 이 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 또는 그들의 약리학적으로 허용되는 염의 사용에 관한 것이다.

더욱더, 본 발명은 이 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 또는 그들의 약리학적으로 허용되는 염의 혈관내막세포 과잉증식에 기인하는 질환의 예방 및 치료제로서의 사용에 관한 것이다.

(발명을 실시하기 위한 최량의 형태)

여기서, 본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물에 있어서, 저급알킬기란, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 펜틸기, 이소펜틸기, 네오펜틸기, tert-펜틸기, 헥실기 등의 탄소수 1~6의 직쇄상 또는 가지가 달린 상태의 알킬기를 말하고, 저급알콕시기란, 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 이소프로폭시기, 부톡시기, 이소부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기, 펜틸옥시기, 이소펜틸옥시기, 네오펜틸옥시기, tert-펜틸옥시기, 헥실옥시기 등의 탄소수 1~6의 직쇄상 또는 가지달린 상태의 알콕시기를 말한다.

저급알콕시카르보닐기란, 메톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기, 프로폭시카르보닐기, 이소프로폭시카르보닐기, 부톡시카르보닐기, 이소부톡시카르보닐기, sec-부톡시카르보닐기, tert-부톡시카르보닐기, 펜틸옥시카르보닐기, 이소펜틸옥시카르보닐기, 네오펜틸옥시카르보닐기, tert-펜틸옥시카르보닐기, 헥실옥시카르보닐기 등의 탄소수 2~7의 직쇄상, 가지달린 상태의 알콕시카르보닐기를 말한다.

아랄킬기란, 페닐기, 나프틸기 등의 방향족 탄화수소기로 치환된 상기 저급알킬기를 말하고, 아랄킬옥시기란, 상기 방향족 탄화수소기로 치환된 상기 저급알콕시기를 말하고, 시클로알킬기란 3~7원고리의 고리상 알킬기를 말하고, 시클로알킬알킬기란 상기 시클로알킬기로 치환된 상기 저급알킬기를 말하고, 시클로알킬알콕시기란 상기 시클로알킬기로 치환된 상기 저급알콕시기를 말한다.

또, 할로겐원자란 플루오르원자, 염소원자, 브롬원자, 요오드원자를 말하고, 저급아실기란, 아세틸기, 프

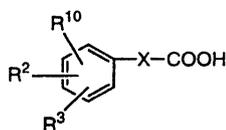
로피오닐기, 부티릴기 등의 직쇄상 또는 가지가 달린상태의 탄소수 2~7의 알킬카르보닐기를 말하고, 저급알킬술포닐기란, 메탄술포닐기, 에탄술포닐기 등 직쇄상 또는 가지가 달린 상태의 탄소수 1~6의 알킬술포닐기를 말한다.

산소원자를 개재하는 저급알킬렌기란, 메틸렌디옥시기, 에틸렌디옥시기 등의 산소원자를 포함하는 탄소수 1~6의 알킬렌기를 말한다.

본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 및 그들의 약리학적으로 허용되는 염은, 일부 공지화합물을 포함하고 문헌에 기재되어 있고, 이들의 문헌(예를들면, Egypt. J. Chem., 21권, 2호, 115~131페이지(1978년), Egypt. J. Chem., 28권, 3호, 235~238페이지(1985년), Egypt. J. Chem., 32권, 6호, 651~660페이지(1991년), 일본 특개소 47-2927호, 일본 특개소 61-36273호, 일본 특개소 63-295543호, 일본 특개소 63-295544호, 일본 특개평 1-26543호, Indian J. Chem., 13권, 4호, 326~328페이지(1975년), Indian J. Chem., 208권, 5호, 394-397페이지(1981년), Bull. Trav. Soc. Pharm. Lyon, 17권, 4호, 143~148호(1973년), U. A. R. Chem., 13권, 4호 379~390페이지(1970년), J. Chem. U. A. R., 12권, 1호 57~68페이지(1969년), 미국특허 제3192214호, 영국특허공개 제1099 829호, Synthesis, 12권, 977~979페이지(1981년), J. Med. Chem., 9권, 16호, 809~812페이지(1966년), J. Med. Chem., 12권, 1호, 164~166페이지(1969년), Chem. Pharm. Bull., 22권, 3호, 623~627페이지(1974년), J. Chem. Soc., 4420~4421페이지(1956년), J. Chem. Soc. C, 24권, 2290~2295페이지(1966년), Rev. Roum. Chim., 22권, 8호, 1217~1223페이지(1977년), Rev. Roum. Chim., 24권, 11- 12호, 1509~1520페이지(1979년)등)기재의 방법 또는 이들과 유사의 방법, 또는 타의 공지의 방법을 조합시킴으로써 제조할 수가 있다.

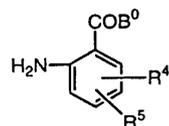
예를들면, 본 발명의 화합물을 화학식 II

화학식 II

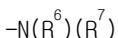


(식중의 R^{10} 은 수소원자, 할로겐원자, 보호기를 갖는 수산기, 저급알킬기, 저급알콕시기, 보호기를 갖는 히드록시저급알콕시기, 시클로알킬알콕시기, 아랄킬옥시기, 저급아실기, 니트로기, 시아노기, 보호기를 갖는 모노저급알킬 치환되어 있어도 좋은 아미노기, 디저급알킬치환 아미노기, 저급알콕시카르보닐기 또는 저급알킬술포닐기이고, R^2 , R^3 및 X 는 상기와 같은 의미를 갖는다)로 표시되는 카르복실산유도체 또는 그것의 산 할라이드, 활성에스테르 등의 반응성 관능적 유도체와, 화학식 III

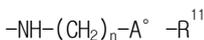
화학식 III



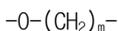
[식중의 B^0 는 일반식



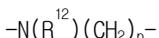
(식중의 R^6 및 R^7 은 상기와 같은 의미를 갖는다)로 표시되는 기, 일반식



[식중의 A^0 는 단일결합, 일반식



(식중의 m 는 상기와 같은 의미를 갖는다)로 표시되는 기 또는 일반식

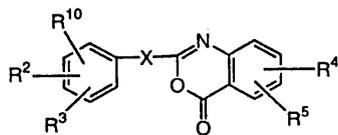


(식중의 R^{12} 는 수소원자 또는 치환기로서 수산기, 보호기를 갖는 모노저급알킬 치환되어 있어도 좋은 아미노기 또는 디저급알킬치환아미노기를 갖고 있어도 좋은 저급알킬기이고, p 는 상기와 같은 의미를 갖는다)로 표시되는 기이고, R^{11} 는 수산기, 보호기를 갖는 모노저급알킬치환되어 있어도 좋은 아미노기 또는 디저급알킬치환아미노기이고, n 는 상기와 같은 의미를 갖는다]로 표시되는 기 또는 히드록시 아미노기이고, R^4 및 R^5 는 상기와 같은 의미를 갖는다)로 표시되는 2-아실아미노벤즈아미드유도체와를, 불활성 용매 중, 염기의 존재하, 탈수제 또는 축합제의 존재하 또는 비존재하에 반응시켜, 필요에 따라 보호기를 제거

함으로써 제조할 수가 있다.

본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 일반식 IV

화학식 IV



(식중의 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} 및 X는 상기와 같은 의미를 갖는다)로 표시되는 화합물과, 화학식 V

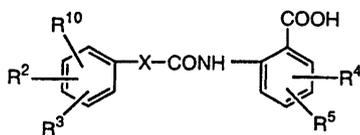
화학식 V

H-B°

(식중의 B°는 상기와 같은 의미를 갖는다)로 표시되는 아민화합물과를, 불활성 용매중에서 반응시켜, 필요에 따라, 보호기를 제거함으로써 제조할 수가 있다.

또, 본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 화학식 VI

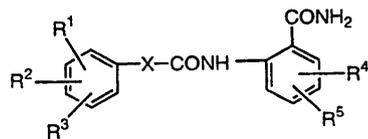
화학식 VI



(식중의 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} 및 X는 상기와 같은 의미를 갖는다)로 표시되는 2-아실아미노벤조산유도체 또는 그의 반응성관능적 유도체와 상기 일반식(V)으로 표시되는 아민화합물과를, 불활성용매중, 염기의 존재하, 탈수제 또는 촉합제의 존재하 또는 비존재하에 반응시켜, 필요에 따라, 보호기를 제거함으로써 제조할 수가 있다.

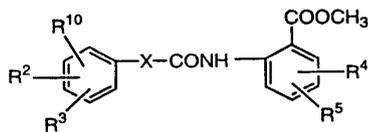
예를들면, 본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물중, 화학식 Ia

화학식 Ia



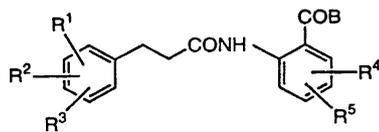
(식중의 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 X는 상기와 같은 의미를 갖는다)로 표시되는 화합물은 화학식 VII

화학식 VII

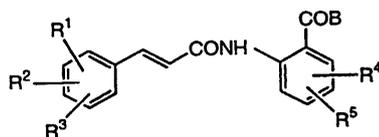


(식중의 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} 및 X는 상기와 같은 의미를 갖는다)로 표시되는 2-아실아미노벤조산에스테르 유도체를 암모니아의 메탄올용액과 촉매량의 시안화나트륨의 존재하, 밀봉관중 가열하에 반응시켜 필요에 따라, 보호기를 제거함으로써 제조할 수가 있다.

본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물 중, 화학식 Ib

화학식 Ib

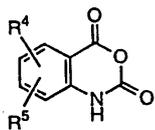
(식중의 B, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 상기와 같은 의미를 갖는다)로 표시되는 화합물은 화학식 Ic

화학식 Ic

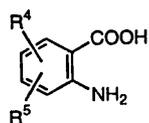
(식중의 B, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 상기와 같은 의미를 갖는다)로 표시되는 화합물을 수소기류하, 팔라듐 탄소 등의 촉매를 사용하여 환원함으로써 제조할 수가 있다.

상기 제조방법에 있어서 원료물질로서 사용되는 상기 화학식 II 및 V로 표시되는 화합물은 시판품으로서 구입하든가 문헌기재의 공지방법 또는 그것과 유사한 방법에 의하여 제조할 수가 있다.

또, 상기 제조방법에 있어서 원료물질로서 사용되는 상기 화학식 III으로 표시되는 화합물은 시판품으로서 구입하든가, 화학식 VIII

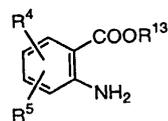
화학식 VIII

(식중의 R⁴ 및 R⁵는 상기와 같은 의미를 갖는다)로 표시되는 무수이사트산유도체와, 또는 화학식 IX

화학식 IX

(식중의 R⁴ 및 R⁵는 상기와 같은 의미를 갖는다)로 표시되는 안트라닐산유도체를 염화티오닐로 처리한 후, 상기 화학식 V로 표시되는 아민화합물과 불활성용매중, 염기의 존재하에 반응시킴으로써 제조할 수가 있다.

상기 제조방법에 있어서 원료물질로서 사용되는 상기 화학식 IV으로 표시되는 화합물은, 문헌기재의 공지 방법 또는 그것과 유사한 방법, 또는 상기 화학식 II로 표시되는 카르복실산 유도체 또는 그것의 산할라이드, 활성에스테르 등의 반응성 관능적 유도체와 화학식 X

화학식 X

(식중의 R¹³은 수소원자 또는 알킬기이고, R⁴ 및 R⁵는 상기와 같은 의미를 갖는다)로 표시되는 안트라닐산

유도체와를, 불활성 용매중, 염기의 존재하, 탈수제 또는 축합제의 존재하 또는 비존재하에 반응시켜 소망에 의하여 에스테르기를 가수분해하여 카르복시기로 변환하고, 상기 화학식 VI으로 표시되는 2-아실아미노벤조산 유도체를 얻은 후, 불활성 용매중, 무수아세트산 등의 탈수제 또는 축합제의 존재하에 페환시키텐가 또는 가열하에 탈수페환시킴으로써 제조할 수가 있다.

상기 제조방법에 있어서 원료물질로서 사용되는 상기 화학식 VII, IX 및 X로 표시되는 화합물은, 시판품으로서 구입하든가, 문헌 기재의 공지의 방법 또는 그것과 유사한 방법에 의하여 제조할 수가 있다.

본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 2-아실아미노벤조아미드 유도체중, 아미노기, 치환아미노기, 수산기 또는 카르복실기를 갖는 화합물은, 상법에 의하여 그의 약리학적으로 허용되는 염으로 할 수가 있다. 이와 같은 염으로서, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 광산과의 산부가염, 포름산, 아세트산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 프로피온산, 시트르산, 숙신산, 타르타르산, 푸마르산, 부탄산, 옥살산, 말론산, 말레산, 락트산, 말산, 탄산, 글루타민산, 아스파라긴산 등의 유기산의 산부가염, 나트륨염, 칼륨염 등의 무기염기와와 염, 모르폴린, 피페리딘 등의 유기아민, 아미노산과의 염을 열거할 수 있다.

또, 본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은, 수화물이나 에탄올 등의 의약품으로서 허용되는 용매와의 용매화물도 포함된다.

본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물중, 불포화 결합을 갖는 화합물은 2개의 기하 이성체가 존재하지만, 본 발명에 있어서는 시스체(Z체)의 화합물 또는 트랜스체(E체)의 화합물의 어느 화합물을 사용하더라도 좋다. 본 발명의 화합물에 있어서는 트랜스체(E체)의 편이 바람직하다.

본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물중, 비대칭 탄소원자를 갖는 화합물에는 R배치 및 S배치의 2개의 광학이성체가 존재하지만, 본 발명에 있어서는 어느 광학이성체를 사용하더라도 좋고, 그들의 광학이성체의 혼합물이라도 관계하지 않는다.

본 발명의 화합물에 있어서, 치환기 X는 비닐렌기 또는 메틸렌기인 화합물이 바람직하고, 비닐렌기인 화합물이 특히 바람직하다.

본 발명에 있어서 바람직한 화합물로서는, 예를들면, (E)-2-(3-에톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-2-(3-이소프로폭시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-2-(2,3-디메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-2-(3-벤질옥시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-2-(4-에톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-2-(3-메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-2-(2,4-디메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-2-(2,5-디메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-2-(3-에톡시-4-메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-2-(4-에톡시-3-메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-N-부틸-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N-(3-페닐프로필)벤조아미드, (E)-2-(2-메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-2-(2,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-(E)-2-(3,4-메틸렌디옥시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-N-[2-(2-히드록시에톡시)에틸]-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-N-(2-히드록시에틸)-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N-(2-히드록시에틸)벤조아미드, (E)-N-[2-[비스(2-히드록시에틸)아미노]에틸]-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-4,5-디메톡시-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N-메틸벤조아미드, (E)-N-시클로헥실메틸-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-4,5-디메톡시-2-(4-에톡시-3-메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-4,5-디메톡시-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)벤조아미드, 2-(3,4-디메톡시페닐아세틸아미노)벤조아미드, 2-(3,4,5-트리메톡시페닐아세틸아미노)벤조아미드, 2-(3,5-디메톡시벤조일아미노)벤조아미드, (E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N-(2-디메틸아미노에틸)벤조아미드, (E)-N-(2-디메틸아미노에틸)-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤조아미드 등의 화합물 및 그들의 약리학적으로 허용되는 염을 들 수 있다.

또, 본 발명의 화합물에 있어서 흡수성이 양호한 화합물로서는, 예를들면, (E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-2-(2,5-디메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-N-(2-히드록시에틸)-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N-(2-히드록시에틸)벤조아미드, (E)-4,5-디메톡시-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤조아미드, 2-(3,4-디메톡시페닐아세틸아미노)벤조아미드, 2-(3,4,5-트리메톡시페닐아세틸아미노)벤조아미드, (E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N-(2-디메틸아미노에틸)벤조아미드, (E)-N-(2-디메틸아미노에틸)-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤조아미드 등의 화합물을 열거할 수 있다.

본 발명 화합물에 있어서 특히 바람직한 화합물로서는, (E)-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-N-(2-히드록시에틸)-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤조아미드, (E)-N-(2-디메틸아미노에틸)-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤조아미드 등의 화합물을 열거할 수가 있다.

본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물은 자연발증고혈압 래트의 흉부 대동맥 혈관평활근세포를 사용한 *in vitro*의 세포증식억제시험에 있어서, 대략 1~100 μM 정도의 농도로 혈관평활근증식을 50% 저해하는 활성을 나타내었다. 한편, 트라닐라스트는 231 μM의 농도로 똑같은 혈관평활근증식을 50%저해하는 활성을 나타내는 것이고, 본 발명의 화합물은 매우 강력한 혈관평활근증식 억제작용을 갖는 것이다.

또, 마우스 혈전유발고동맥신생내막형성모델을 사용한 *in vivo*의 약리시험에 있어서, 본 발명의 화합물은 우수한 신생내막형성 억제작용을 나타내었다.

이와 같이, 본 발명의 상기 화학식 I로 표시되는 화합물 및 그들의 약리학적으로 허용되는 염은 우수한 혈관내막세포 과잉증식에 대한 저해활성을 갖는 것이고 혈관내막에 있어서 세포의 과잉증식에 기인하는 질환의 예방 및 치료제로서 매우 유용한 화합물이다.

혈관내막세포 과잉증식에 기인하는 질환으로서, 예를들면, 경피적 관동맥형성술(percutaneous

transluminal coronary angioplasty, PTCA)후의 관동맥의 재협착, DCA(directional coronary atherectomy)후의 재협착, 스텐트 장착후의 재협착, 자가혈관 및 인공혈관 이식후의 재협착, 동맥경화증 등을 열거할 수 있다.

본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 트라닐라스트보다도 훨씬 낮은 LD₅₀치를 갖는 매우 안전성이 높은 화합물이고, 예를 들면 마우스를 사용한 급성독성시험에 있어서 2-(3,4-메톡시신나모일아미노)벤즈아미드는 2000mg/kg의 단회투여에 있어서도 사망에는 인정되지 않고 특히 이상도 관찰되지 않았다.

본 발명의 상기 화학식 1로 표시되는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 및 그들의 약리학적으로 허용되는 염을 실제의 치료에 사용하는 경우, 적당한 의약품 조성물, 예를들면 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 주사제 등으로서 경구적 혹은 비경구적으로 투여된다. 이들의 의약품 조성물은 일반의 조제에 있어서 행해지는 제제학적 방법에 의하여, 통상 사용되고 있는 제제용의 담체나 부형제, 기타의 첨가제를 사용함으로써 조제할 수가 있다.

상기 의약품 조성물 중, 정제, 산제, 과립제, 캡슐제 등에 있어서는, 부형제, 붕괴제, 결합제, 활택제 등은 통상 사용되는 것을 사용할 수가 있어, 부형제로서는, 예를들면 당 그렇지 않으면 당알코올인 D-만니톨, 젓당, 백당, 전분 그렇지 않으면 전분유도체인 소맥전분, 쌀전분, 옥수수전분, 감자전분, α화전분, 부분 α화전분, 덱스트린, 시클로덱스트린, 펄룰란, 히드록시프로필스타치 등, 셀룰로오스 그렇지 않으면 셀룰로오스 유도체인 결정셀룰로오스, 결정셀룰로오스·카르멜로스나트륨, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 등 및 기타 알긴산나트륨, 아라비아고무, 한천, 마크로골, 스테아르산알루미늄, 모노스테아르산알루미늄, 무기계부형제로서는 인산수소칼슘, 무수인산수소칼슘, 메타규산알루미늄마그네슘, 합성규산알루미늄, 합성히드로탈사이트, 수산화알루미늄, 수산화마그네슘, 인산칼슘, 건조수산화알루미늄겔, 침강탄산칼슘, 경질무수규산 등을 사용할 수 있지만 이들은 부형제로서 한정하는 것이 아니고, 붕괴제 또는 결합제로서 사용할 수도 있다.

붕괴제로서는 카르멜로스칼슘, 카르멜로스, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸스타치나트륨, 크로스카르멜로스나트륨, 트라간트, 전분 그렇지않으면 전분유도체인 소맥전분, 쌀전분, 옥수수전분, 감자전분, α화전분, 부분 α화전분, 덱스트린, 펄룰란, 히드록시프로필스타치 등을 사용할 수 있지만, 이들은 붕괴제로서 한정하는 것은 아니고 부형제로서도 사용할 수가 있다.

결합제로서는 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 포비돈, 전분 그렇지 않으면 전분유도체인 소맥전분, 쌀전분, 옥수수전분, 감자전분, α화전분, 부분 α화전분, 덱스트린, 펄룰란, 히드록시프로필스타치 등을 사용할 수가 있다.

활택제로서는 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 활석, 세타닐, 스테아르산폴리옥실 40, 로이신, 라브리왁스, 라우릴황산나트륨, 파라핀, 폴리옥시에틸렌글리콜 지방산에스테르 및 지방산에스테르 등을 사용할 수 있지만, 이들은 활택제로서 한정하는 것은 아니고 부형제로서 사용할 수도 있다.

정제에 대하여는, 젓당, 설탕, 젤라틴, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트, 메타크릴산코폴리머 또는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트 등의 필름으로 피막하여도 좋다.

주사제의 희석제로서는, 예를들면, 증류수, 생리식염수, 알코올, 글리세롤, 폴리올, 식물유 등을 사용할 수가 있다. 또 주사제에 있어서는 희석제외에 소망에 따라 완충제, 등장화제, 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제, 안정화제, 용해보조제 등을 첨가하여도 좋다.

그의 투여량은 대상으로 되는 환자의 성별, 연령, 체중, 증상의 정도에 따라 적당히 결정되지만, 경구투여의 경우, 대략 성인 1일당 0.1~1000mg, 비경구투여의 경우 대략 성인 1일당 0.01~100mg의 범위내에서 일회 또는 여러회로 나누어서 투여된다.

실시에

본 발명의 내용을 이하의 참고예 및 실시예로 더욱더 상세히 설명하지만, 본 발명은 그 내용에 한정되는 것은 아니다.

참고예 1

(E)-3-이소프로폭시 신남산 이소프로필

(E)-3-히드록시 신남산(2g) 및 탄산칼슘(3.7g)의 N,N-디메틸포름아미드(20ml) 현탁액에 요오드화이소프로필(2.68ml)을 가하여 80℃에서 3일간 교반하였다. 반응액에 물을 가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 추출액을 포화중조수로 세정하고, 무수황산마그네슘으로 건조한 후 감압농축하였다. 찌꺼기를 실리카겔 칼럼크로마토그래피(용출용매: 염화메틸렌)로 분리정제하고, 3-이소프로폭시 신남산 이소프로필(1.20g)을 얻었다.

¹H-NMR(CDC₃, 400MHz)

δ ppm: 1.31(d, J=6.3Hz, 6H), 1.34(d, J=6.1Hz, 6H), 4.5-4.65(m, 1H), 5.05 -5.2(m, 1H), 6.39 (d, J=16.0Hz, 1H), 6.8-7.3(m, 4H), 7.62(d, J=16.0Hz, 1H)

참고예 2

참고예 1과 똑같은 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

(E)-3,5-디메톡시-4-메톡시신남산에틸

¹H-NMR (CDC₃, 400MHz)

δ ppm: 1.25-1.5(m, 6H), 3.87(s, 6H), 4.09(q, J=7.1Hz, 2H), 4.27(q, J= 7.1Hz, 2H), 6.35(d, J=15.9Hz, 1H), 6.75(s, 2H), 7.61(d, J=15.9Hz, 1H)

(E)-3,5-디메톡시-4-(2-히드록시에톡시)신남산-2-히드록시에틸

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$

δ ppm: 3.7-4.45(m, 14H), 6.41(d, J=15.9Hz, 1H), 6.77(s, 2H), 7.65(d, J =15.9Hz, 1H)

참고예 3

(E)-3-이소프로폭시 신남산

(E)-3-이소프로폭시신남산 이소프로필(1.1g)의 에탄올(10ml)용액에 2규정 수산화나트륨용액(5ml)을 가하여 실온에서 15시간 교반하였다. 반응액에 1규정 염산을 가하여 반응액을 산성으로 하고 아세트산에틸로 추출하였다. 추출액을 무수황산마그네슘으로 건조후 감압 농축하고, (E)-3-이소프로폭시신남산(914mg)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$

δ ppm: 1.36(d, J=6.0Hz, 6H), 4.5-4.65(m, 1H), 6.43(d, J=16.0Hz, 1H), 6.9-7.4(m, 4H), 7.75(d, J=16.0Hz, 1H)

참고예 4

참고예 3과 똑같은 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

(E)-3,5-디메톡시-4-에톡시신남산

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$

δ ppm: 1.37(t, J=7.1Hz, 3H), 3.89(s, 6H), 4.11(q, J=7.1Hz, 2H), 6.36 (d, J=15.9Hz, 1H), 6.78(s, 2H), 7.71(d, J=15.9Hz, 1H)

(E)-3,5-디메톡시-4-(2-히드록시에톡시)신남산

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$

δ ppm: 3.7-3.8(m, 2H), 3.91(s, 6H), 4.1-4.25(m, 2H), 6.37(d, J=15.9Hz, 1H), 6.79(s, 2H), 7.70(d, J=15.9Hz, 1H)

4-에톡시-3-메톡시페닐아세트산

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$

δ ppm: 1.45(t, J=7.0Hz, 3H), 3.59(s, 2H), 3.87(s, 3H), 4.08(q, J=7.0Hz, 2H), 6.7-6.9(m, 3H)

참고예 5

(E)-2-에톡시카르보닐 신남산 tert-부틸

o-브로모벤조산에틸(1.0g), 요오드화나트륨(720mg) 및 브롬화니켈(II)(190mg)를 N,N-디메틸포름아미드(10ml)에 가하여, 140°C에서 4시간 교반하였다. 반응액에 아크릴산 tert-부틸(0.7ml), 팔라듐(0)비스(디벤지리덴아세톤)(23mg), 트리-o-톨릴포스핀(530mg) 및 트리에틸아민(0.67ml)를 가하여 더욱더 140°C에서 3시간 교반하였다. 반응혼합물을 염화메틸렌으로 희석하여 착체를 여별하고 묽은 아세트산용액으로 세정하였다. 용매를 감압 증류제거한 후, 디에틸에테르를 가하여 증류수로 3회 세정하였다. 무수황산마그네슘으로 건조후, 용매를 감압증류제거하여 찌꺼기를 실리카겔컬럼크로마토그래피(용출용매: 염화메틸렌)로 분리정제함으로써, (E)-2-에톡시카르보닐신남산 tert-부틸(676mg)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$

δ ppm: 1.41(t, J=7.1Hz, 3H), 1.54(s, 9H), 4.40(q, J=7.1Hz, 2H), 6.23 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.35-7.65(m, 3H), 7.94(dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H), 8.31(d, J= 15.9Hz, 1H)

참고예 6

(E)-2-에톡시카르보닐신남산

(E)-2-에톡시카르보닐신남산 tert-부틸(538mg)을 트리플루오로아세트산(5ml)에 가하여, 40°C에서 30분 교반하였다. 용매를 감압증류제거하여, 찌꺼기에 소량의 디에틸에테르를 가하여 초음파로 처리한 후 여취하여, (E)-2-에톡시카르보닐신남산(339mg)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, 400\text{MHz})$

δ ppm: 1.34(t, J=7.1Hz, 3H), 4.34(q, J=7.1Hz, 2H), 6.43(d, J=15.9Hz, 1H), 7.45-7.95(m, 4H), 8.23(d, J=15.9Hz, 1H), 12.4-12.65(br, 1H)

참고예 7

α -시아노-3,4-디메톡시신남산 tert-부틸

3,4-디메톡시벤즈알데히드(1.7g) 및 시아노아세트산 tert-부틸(2.0g)의 에탄올(30ml)용액에 촉매량의 피페리딘을 가하여, 30분간 가열 환류하였다. 반응액을 빙수를 가하여 석출물을 여취한 후 수세하고, α -시아노-3,4-디메톡시신남산 tert-부틸(2.23g)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm: 1.52(s, 9H), 3.80(s, 3H), 3.87(s, 3H), 7.17(d, J=8.5Hz, 1H), 7.6-7.8(m, 2H), 8.21(s, 1H)

참고예 8

 α -시아노-3,4-디메톡시신남산

α -시아노-3,4-디메톡시신남산 tert-부틸(1.01g)에 빙냉하 트리플루오로아세트산(10ml)을 가하여 실온에서 30분간 교반하였다. 반응액을 감압농축한 후, 찌꺼기에 물을 가하여, 불용물을 여취하여 α -시아노-3,4-디메톡시신남산(810mg)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm: 3.80(s, 3H), 3.87(s, 3H), 7.18(d, J=8.6Hz, 1H), 7.70(dd, J=8.6, 2.1Hz, 1H), 7.76(d, J=2.1Hz, 1H), 8.25(s, 1H)

참고예 9

 β -시아노-3,4-디메톡시신남산

3,4-디메톡시페닐아세트니트릴(5.0g) 및 글리옥살산(3.9g)의 메탄올(60ml)용액에 탄산칼륨(9.7g)을 가하여, 2일간 가열환류하였다. 냉각후 석출물을 여취하여 염화메틸렌 및 디메틸에테르로 세정후, 물(50ml)에 용해하였다. 수용액을 디에틸에테르로 세정후, 시트르산 수용액을 가하여 산성으로 하였다. 석출물을 여취한 후 수세하고, β -시아노-3,4-디메톡시신남산(540mg)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 270MHz)

δ ppm: 3.94(s, 3H), 3.95(s, 3H), 6.6-7.8(m, 4H)

참고예 10

(E)-3,4-에틸렌디옥시신남산

3,4-에틸렌디옥시벤즈알데히드(2.0g) 및 말론산(1.5g)의 피리딘(20ml)용액에 피페리딘(24 μ l)을 가하여, 20시간 가열환류하였다. 다시 말론산(7.5g)을 가하여, 20시간 가열환류하였다. 반응액을 감압농축하여, 찌꺼기를 2규정수산화나트륨 용액에 용해하였다. 수용액을 염화메틸렌으로 세정후, 농염산을 가하여 산성으로 하였다. 석출물을 여취하여 물 및 헥산으로 세정하여, (E)-3,4-에틸렌디옥시신남산(1.48g)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm: 4.2-4.4(m, 4H), 6.37(d, J=16.0Hz, 1H), 6.89(d, J=8.4Hz, 1H), 7.18 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.24(d, J=2.0Hz, 1H), 7.48(d, J=16.0Hz, 1H), 12.0-12.6(br, 1H)

참고예 11

(E)-2-(2-카르복시신나모일아미노)벤조산,

(E)-2-(2-에톡시카르보닐신나모일)아미노벤조아미드(510.8mg)의 아세트산(2ml)용액에 농염산(2ml)를 가하여, 100 $^{\circ}$ C에서 5분간 가열하였다. 용매를 감압증류제거하고, 찌꺼기에 에탄올(2ml) 및 1규정수산화나트륨 용액(2ml)을 가하여, 100 $^{\circ}$ C에서 4시간 가열하였다. 반응액을 1규정 염산을 산성으로 하고, 석출물을 여취한 후 디에틸에테르로 세정하고, (E)-2-(2-카르복시신나모일아미노)벤조산(144mg)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm: 6.76(d, J=15.6Hz, 1H), 7.1-8.05(m, 7H), 8.34(d, J=15.6Hz, 1H), 8.59(d, J=7.5Hz, 1H), 11.40(brs, 1H), 13.0-14.0(br, 2H)

참고예 12

(E)-4-아세톡시-3,5-디메톡시신남산

(E)-3,5-디메톡시-4-히드록시신남산(365mg)의 무수아세트산 5ml용액에 수산화나트륨(65mg)을 가하여, 100 $^{\circ}$ C에서 20분간 가열하였다. 반응액을 감압농축하고, 찌꺼기에 2규정 염산을 가하여 산성으로 하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출액을 무수황산마그네슘으로 건조한 후 감압농축하고, (E)-4-아세톡시-3,5-디메톡시신남산(334mg)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm: 2.26(s, 3H), 3.81(s, 6H), 6.64(d, J=16.0Hz, 1H), 7.12(s, 2H), 7.57(d, J=16.0Hz, 1H), 12.3-12.5(br, 1H)

참고예 13

(E)-4-(2-아세톡시에톡시)-3,5-디에톡시신남산

(E)-3,5-디에톡시-4-(2-히드록시에톡시)신남산(292mg)의 피리딘(6mℓ)용액에 무수아세트산(0.31mℓ)를 가하여 실온에서 13시간 교반하였다. 용매를 감압증류제거하고, 찌꺼기에 물을 가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 추출액을 무수황산마그네슘으로 건조하고, 감압농축한 후, 찌꺼기를 실리카겔컬럼크로마토그래피(용출용매: 염화메틸렌/디에틸에테르=1/1)로 분리정제하고, (E)-4-(2-아세톡시에톡시)-3,5-디에톡시신남산(60mg)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 2.09(s, 3H), 3.88(s, 6H), 4.2-4.4(m, 4H), 6.36(d, J=15.9Hz, 1H), 6.78(s, 2H), 7.70(d, J=15.9Hz, 1H)

참고예 14

2-아미노-N-(3-페닐프로필)벤즈아미드

무수이사트산(500mg)의 N,N-디메틸포름아미드(3mℓ)용액에 4-디메틸아미노피리딘(37mg) 및 3-페닐프로필아민(436mg)을 가하여 실온에서 1일간 교반하였다. 반응액에 물을 가하여 아세트산에틸로 추출하여, 추출액을 무수황산마그네슘으로 건조후 감압농축하고, 2-아미노-N-(3-페닐프로필)벤즈아미드(760mg)를 얻었다.

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 1.9-2.0(m, 2H), 2.65-2.8(m, 2H), 3.4-3.55(m, 2H), 5.48(brs, 2H), 5.98(brs, 1H), 6.55-6.95(m, 2H), 7.1-7.4(m, 7H)

참고예 15

2-아미노-N-[2-(2-히드록시에톡시)에틸]벤즈아미드

에탄올(5mℓ)에 무수이사트산(1.0g) 및 2-(2-아미노에톡시)에탄올(645mg)을 가하고, 10분간 가열환류하였다. 용매를 감압증류제거한후, 찌꺼기를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매: 클로로포름/에탄올=10/1)에 의하여 분리정제하고, 2-아미노-N-[2-(2-히드록시에톡시)에틸]벤즈아미드(1.32g)를 얻었다.

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 2.05-2.45(br, 1H), 3.55-3.85(m, 8H), 5.25-5.75(br, 2H), 6.50-6.75(m, 3H), 7.15-7.25(m, 1H), 7.35(dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H)

참고예 16

실시에 15와 똑같은 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

2-아미노-N-(2-히드록시에틸)벤즈아미드

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 2.66(t, J=5.1Hz, 1H), 3.50-3.65(m, 2H), 3.75-3.9(m, 2H), 5.50 (brs, 2H), 6.40-6.75(m, 3H), 7.15-7.30(m, 1H), 7.34(dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H)

2-아미노-N-(4-히드록시부틸)벤즈아미드

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 1.40-2.00(m, 4H), 3.40-3.50(m, 2H), 3.72(t, J=6.0Hz, 2H), 5.30-5.70(br, 2H), 6.34(brs, 1H), 6.55-6.75(m, 2H), 7.10-7.40(m, 2H)

2-아미노-N-(2-디메틸아미노에틸)벤즈아미드

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 2.26(s, 6H), 2.50(t, J=6.0Hz, 2H), 3.40-3.55(m, 2H), 5.54(brs, 2H), 6.60-6.80(m, 3H), 7.15-7.25(m, 1H), 7.35(dd, J=7.8, 1.4Hz, 1H)

2-아미노-N-[2-(비스(2-히드록시에틸)아미노)에틸]벤즈아미드

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 2.61(t, J=5.0Hz, 4H), 2.69(t, J=5.5Hz, 2H), 3.4-3.5(m, 2H), 3.57 (t, J=5.0Hz, 4H), 5.41(brs, 2H), 6.6-7.35(m, 4H), 7.40(dd, J=7.8, 1.3Hz, 1H)

참고예 17

(E)-2-(4-디메틸아미노신나모일아미노)벤조산

N-카르복시메틸카르보닐안트라닐산(5g) 및 4-디메틸아미노벤즈알데히드(3.43 g)의 톨루엔(50mℓ)용액에 피페리딘(2.22mℓ)을 가하고, Dean-Stark 트랩을 붙여서 18시간 가열환류하였다. 톨루엔을 감압 증류제거하

고, 찌꺼기를 실리카겔컬럼크로마토그래피(용출용매: 아세트산에틸)로 분리정제한 후, 얻어진 결정을 디에틸에테르로 세정하여, (E)-2-(4-디메틸아미노신나모일)아미노벤조산(1.14g)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 2.98(s, 6H), 6.54(d, J=15.5Hz, 1H), 6.73(d, J=8.9Hz, 2H), 7.1- 7.7(m, 5H), 8.00(dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 8.63(d, J=8.4Hz, 1H), 11.25(s, 1H), 13.3-13.9(br, 1H)

참고예 18

(E)-2-(4-디메틸아미노스티릴)-3,1-벤조옥사진-4-온

(E)-2-(4-디메틸아미노신나모일아미노)벤조산(500mg)를 무수아세트산(10ml)에 용해하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 용매를 감압증류제거하고, (E)-2-(4-디메틸아미노스티릴)-3,1-벤조옥사진-4-온(480mg)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz)

δ ppm: 3.04(s, 6H), 6.56(d, J=15.9Hz, 1H), 6.65-7.85(m, 8H), 8.19(dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H)

참고예 19

(E)-6,7-디메톡시-2-(3,4-디메톡시스티릴)-3,1-벤조옥사진-4-온

4,5-디메톡시안트라닐산(435mg)의 피리딘(10ml) 용액에 (E)-3,4-디메톡시신남산클로리드(500mg)를 가하여 실온에서 2시간 교반한후, 무수아세트산(642mg)을 가하여 실온에서 13시간 교반하였다. 반응액을 물에 쏟고 교반한 후, 석출물을 여취하고, (E)- 6,7-디메톡시-2-(3,4-디메톡시스티릴)-3,1-벤조옥사진-4-온(635mg)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.81(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.94(s, 3H), 6.85(d, J= 16.1Hz, 1H), 7.00(d, J=8.4Hz, 1H), 7.09(s, 1H), 7.25-7.5(m, 3H), 7.67(d, J= 16.1Hz, 1H)

참고예 20

(E)-6,7-디메톡시-2-(3,4,5-트리메톡시스티릴)-3,1-벤조옥사진-4-온

4,5-디메톡시안트라닐산(423mg)의 피리딘(5ml)용액에 (E)-3,4,5-트리메톡시신남산클로리드(500mg)를 가하여 실온에서 1시간 교반한 후 무수아세트산(510mg)을 가하여 실온에서 13시간 교반하였다. 반응액을 물에 쏟고 교반한후, 석출물을 여취하고, 얻어진 석출물을 실리카겔 칼럼크로마토그래피(용출용매: 염화메틸렌/디에틸에테르=10/1)로 분리정제하고, (E)-6,7-디메톡시-2-(3,4,5-트리메톡시스티릴)- 3,1-벤조옥사진-4-온(562mg)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz)

δ ppm: 3.90(s, 3H), 3.91(s, 3H), 4.00(s, 3H), 4.02(s, 3H), 6.68(d, J= 16.0Hz, 1H), 6.82(s, 2H), 7.02(s, 2H), 7.55(s, 2H), 7.75(d, J=16.0Hz, 1H)

참고예 21

(E)-2-(2-카르복시스티릴)-3,1-벤조옥사진-4-온

(E)-2-(2-카르복시신나모일 아미노) 벤조산(70mg)을 피리딘(1ml)에 용해하고 무수아세트산(42.5μl)를 가하여 실온에서 3일간 교반하였다. 반응액을 1규정염산으로 산성으로 하고 석출물을 여취한 후, 1규정염산 및 물로 세정하고, (E)-2-(2-카르복시스티릴)-3,1-벤조옥사진-4-온(32.6mg)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 6.92(d, J=16.1Hz, 1H), 7.5-8.2(m, 8H), 8.53(d, J=16.1Hz, 1H), 13.33(brs, 1H)

참고예 22

참고예 18~21와 똑같은 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

(E)-6,7-디메톡시-2-(4-에톡시-3-메톡시스티릴)-3,1-벤조옥사진-4-온

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 1.34(t, J=6.9Hz, 3H), 3.83(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.94(s, 3H), 4.06(q, J=6.9Hz, 2H), 6.83(d, J=16.1Hz, 1H), 6.98(d, J=8.4Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.20-7.5(m, 3H), 7.66(d, J=16.1Hz, 1H)

(E)-2-(3,4-디메톡시스티릴)-6-메톡시-3,1-벤조옥사진-4-온

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz)

δ ppm: 3.84-4.0(m, 9H), 6.66(d, J=16.0Hz, 1H), 6.91(d, J=8.3Hz, 1H), 7.1-7.2(m, 2H), 7.38(dd, J=8.9, 3.0Hz, 1H), 7.53(d, J=8.9Hz, 1H), 7.61(d, J= 3.0Hz, 1H), 7.76(d, J=16.0Hz, 1H)

(E)-6-아세톡시-2-(3,4,5-트리메톡시스티릴)-3,1-벤조옥사진-4-온

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 2.32(s, 3H), 3.71(s, 3H), 3.85(s, 6H), 7.05(d, J=16.1Hz, 1H), 7.19(s, 2H), 7.65-7.9(m, 4H)

(E)-8-아세톡시-2-(3,4,5-트리메톡시스티릴)-3,1-벤조옥사진-4-온

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 2.47(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.93(s, 6H), 6.67(d, J=16.0Hz, 1H), 6.83(s, 2H), 7.45-7.6(m, 2H), 7.76(d, J=16.0Hz, 1H), 8.12(dd, J=7.6, 1.7Hz, 1H)

(E)-2-(3,4-디메톡시스티릴)-6-메톡시-3,1-벤조옥사진-4-온

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 3.92(s, 3H), 3.936(s, 3H), 3.938(s, 3H), 6.66(d, J=16.0Hz, 1H), 6.91(d, J=8.3Hz, 1H), 7.1-7.45(m, 3H), 7.53(d, J=8.9Hz, 1H), 7.61(d, J=2.9Hz, 1H), 7.76(d, J=16.0Hz, 1H)

참고예 23

(E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-5-히드록시벤조산메틸

(E)-3,4-디메톡시신남산클로리드(147mg) 및 5-히드록시안트라닐산메틸(100 mg)를 피리딘(2ml)에 가하고, 80℃에서 5시간 가열하였다. 반응액을 물에 쏟고 교반한 후, 석출물을 여취하였다. 얻어진 석출물을 1규정염산 및 물로 세정하고 (E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-5-히드록시벤조산메틸(100mg)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.80(s, 3H), 3.83(s, 3H), 3.85(s, 3H), 6.78(d, J=15.5Hz, 1H), 6.95-7.4(m, 5H), 7.51(d, J=15.5Hz, 1H), 8.16(d, J=9.0Hz, 1H), 9.68(brs, 1H), 10.42(s, 1H)

실시예 1

(E)-2-(3-에톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 1)

(E)-3-에톡시신남산(448mg)의 톨루엔(2.5ml) 현탁액에 염화티오닐(826mg) 및 촉매량의 N,N-디메틸포름아미드를 가하여, 80℃에서 3시간 가열하였다. 반응액을 감압하에 농축하고, 얻어진 찌꺼기에 2-아미노벤즈아미드(314mg) 및 피리딘(8ml)를 가하고, 130℃에서 3시간 가열환류하였다. 반응액을 물에 쏟고 교반한 후, 석출물을 여취하였다. 얻어진 석출물을 1규정염산, 포화중조수, 물 및 디에틸에테르를 순차 세정하고, (E)-2-(3-에톡시신나모일아미노)벤즈아미드(458mg)를 얻었다.

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 1.4-1.5(m, 3H), 4.08(q, J=7.0Hz, 2H), 6.48(brs, 1H), 6.59(d, J= 15.5Hz, 1H), 6.8-7.8(m, 9H), 8.76(d, J=8.4Hz, 1H), 11.86(brs, 1H)

실시예 2

(E)-2-(3-이소프로폭시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 2)

(E)-3-이소프로폭시신남산(500mg)의 톨루엔(5ml) 현탁액에 염화티오닐(3ml) 및 N,N-디메틸포름아미드 1적을 가하고, 80℃에서 30분간 교반하였다. 반응액을 감압하에 농축하고, 찌꺼기를 테트라히드로푸란(10ml)에 용해하고, 빙냉하 2-아미노벤즈아미드(693mg)을 가하여 실온에서 5분간 교반하였다. 반응액에 물을 가하여 아세트산에틸로 추출하고, 추출액을 1규정염산, 포화중조수 및 포화식염수로 순차 세정하고, 무수황산마그네슘으로 건조후 감압농축하고, (E)-2-(3-이소프로폭시신나모일아미노)벤즈아미드(738mg)를 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 1.28(d, J=6.0Hz, 6H), 4.65-4.8(m, 1H), 6.83(d, J=15.6Hz, 1H), 6.9-7.9(m, 9H), 8.30(brs, 1H), 8.57(dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.85(s, 1H)

실시예 3

(E)-2-(2-에톡시카르보닐신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 3)

(E)-2-에톡시카르보닐신남산(295mg)의 톨루엔(2ml)용액에 염화티오닐(195μl) 및 N,N-디메틸포름아미드 1적을 가하여 50℃에서 1시간 교반하였다. 용매를 감압 증류제거한 후, 찌꺼기를 테트라히드로푸란(1ml)에 용해하고, 빙냉하에 2-아미노벤즈아미드(456mg)의 테트라히드로푸란(1ml)용액에 적하하였다. 실온에서 5분간 교반한 후, 석출한 염을 여별하여 용매를 감압증류제거하였다. 찌꺼기를 1규정염산, 1규정수산화나트륨용액, 증류수 및 디에틸에테르로 순차 세정하고, (E)-2-(2-에톡시카르보닐신나모일아미노)벤즈아미드(418mg)를 얻었다.

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 1.41(t, J=7.1Hz, 3H), 4.42(q, J=7.1Hz, 2H), 5.3-6.4(br, 2H), 6.46(d, J=15.6Hz, 1H), 7.0-

7.7(m, 6H), 7.95(dd, J=7.9, 1.2Hz, 1H), 8.44(d, J= 15.6Hz, 1H), 8.82(dd, J=8.7, 1.1Hz, 1H), 11.52(s, 1H)

실시예 4

실시예 1~3과 똑같은 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

(E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 4)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.80(s, 3H), 3.84(s, 3H), 6.71(d, J=15.7Hz, 1H), 6.95-7.9(m, 8H), 8.28(brs, 1H), 8.59(dd, J=8.4, 0.9Hz, 1H), 11.80(s, 1H)

(E)-2-(2,3-디메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 5)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.78(s, 3H), 3.83(s, 3H), 6.77(d, J=15.9Hz, 1H), 7.0-7.9(m, 8H), 8.31(brs, 1H), 8.57(dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.98(s, 1H)

(E)-2-(3-벤질옥시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 6)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 5.17(s, 2H), 6.85(d, J=15.6Hz, 1H), 7.0-7.9(m, 14H), 8.31(brs, 1H), 8.5-8.65(m, 1H), 11.88(s, 1H)

(E)-2-(3-부톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 7)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 0.95(t, J=7.4Hz, 3H), 1.4-1.8(m, 4H), 4.03(t, J=6.5Hz, 2H), 6.85(d, J=15.7Hz, 1H), 6.9-7.9(m, 9H), 8.30(brs, 1H), 8.57(dd, J=8.3, 0.9Hz, 1H), 11.85(s, 1H)

(E)-2-(4-메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 8)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.80(s, 3H), 6.64(d, J=15.6Hz, 1H), 6.9-7.9(m, 9H), 8.27(brs, 1H), 8.57(dd, J=8.3, 0.9Hz, 1H), 11.84(s, 1H)

(E)-2-(4-에톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 9)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 1.34(t, J=6.9Hz, 3H), 4.08(q, J=6.9Hz, 2H), 6.63(d, J=15.6Hz, 1H), 6.9-7.85(m, 9H), 8.27(brs, 1H), 8.5-8.7(m, 1H), 11.84(s, 1H)

(E)-2-(3-시클로헥실메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 10)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 0.8-2.0(m, 1H), 3.84(d, J=6.1Hz, 2H), 6.5-8.1(m, 10H), 8.32(brs, 1H), 8.57(d, J=8.2Hz, 1H), 11.85(s, 1H)

(E)-2-(3-메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 11)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.81(s, 3H), 6.84(d, J=15.7Hz, 1H), 6.9-7.9(m, 9H), 8.30(brs, 1H), 8.57(d, J=8.2Hz, 1H), 11.87(s, 1H)

(E)-2-(2,4-디메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 12)

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz)

δ ppm: 3.84(s, 3H), 3.88(s, 3H), 5.2-6.2(br, 2H), 6.46(d, J=2.4Hz, 1H), 6.51(dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 6.61(d, J=15.6Hz, 1H), 7.0-7.6(m, 4H), 7.95(d, J=5.7Hz, 1H), 8.8-8.9(m, 1H), 11.29(brs, 1H)

(E)-2-(2,5-디메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 13)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.77(s, 3H), 3.82(s, 3H), 6.82(d, J=15.7Hz, 1H), 6.9-8.6(m, 10H), 11.86(s, 1H)

(E)-2-(3-니트로신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 14)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 7.0-8.7(m, 12H), 11.89(s, 1H)

(E)-2-(4-메틸신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 15)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 2.33(s, 3H), 6.73(d, J=15.6Hz, 1H), 7.1-7.9(m, 9H), 8.29(brs, 1H), 8.57(dd, J=8.3, 0.9Hz, 1H), 11.89(s, 1H)

(E)-2-(3-에톡시-4-메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 16)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 1.35(t, J=6.9Hz, 3H), 3.79(s, 3H), 4.09(q, J=6.9Hz, 2H), 6.70 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.9-7.9(m, 8H), 8.29(brs, 1H), 8.58(dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.78(s, 1H)

(E)-2-(4-에톡시-3-메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 17)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 1.33(t, J=6.9Hz, 3H), 3.83(s, 3H), 4.05(q, J=6.9Hz, 2H), 6.71 (d, J=15.5Hz, 1H), 6.9-8.4(m, 9H), 8.59(dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.80(s, 1H)

(E)-2-(4-시아노신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 18)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 7.03(d, J=15.6Hz, 1H), 7.1-8.4(m, 10H), 8.57(dd, J=8.3, 0.9Hz, 1H), 11.95(s, 1H)

(E)-N-부틸-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 19)

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 0.98(t, J=7.3Hz, 3H), 1.3-1.8(m, 4H), 3.46(td, J=7.1, 5.7Hz, 2H), 3.92(s, 3H), 3.96(s, 3H), 6.28(brs, 1H), 6.48(d, J=15.5Hz, 1H), 6.87(d, J=8.2Hz, 1H), 7.0-7.6(m, 5H), 7.68(d, J=15.6Hz, 1H), 8.75(dd, J=8.4, 0.9Hz, 1H), 11.30(s, 1H)

(E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N-(3-페닐프로필)벤즈아미드(화합물 20)

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 1.95-2.05(m, 2H), 2.76(t, J=7.4Hz, 2H), 3.45-3.55(m, 2H), 3.92(s, 3H), 3.95(s, 3H), 6.28(brs, 1H), 6.47(d, J=15.5Hz, 1H), 6.8-7.55(m, 11H), 7.67(d, J=15.5Hz, 1H), 8.65-8.8(m, 1H), 11.29(s, 1H)

(E)-2-(2-에톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 21)

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 1.50(t, J=6.9Hz, 3H), 4.12(q, J=6.9Hz, 2H), 6.26(brs, 1H), 6.73(d, J=15.7Hz, 1H), 6.8-7.8(m, 8H), 8.03(d, J=15.7Hz, 1H), 8.79(dd, J=8.4, 0.8Hz, 1H), 11.71(s, 1H)

(E)-2-(3-클로로신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 22)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 6.96(d, J=15.6Hz, 1H), 7.0-8.6(m, 11H), 11.88(s, 1H)

(E)-2-(3-플루오로신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 23)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 6.93(d, J=15.6Hz, 1H), 7.1-7.95(m, 9H), 8.32(brs, 1H), 8.58(dd, J=8.3, 0.9Hz, 1H), 11.91(s, 1H)

(E)-2-(2-메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 24)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.88(s, 3H), 6.76(d, J=15.7Hz, 1H), 6.9-7.9(m, 9H), 8.30(brs, 1H), 8.58(dd, J=8.3, 0.9Hz, 1H), 11.92(s, 1H)

(E)-2-(2,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 25)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.77(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.87(s, 3H), 6.68(d, J=15.6Hz, 1H), 6.72(s, 1H), 7.0-7.9(m, 6H), 8.28(brs, 1H), 8.58(d, J=8.3Hz, 1H), 11.75(s, 1H)

(E)-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤즈아미드 (화합물 26)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm: 3.69(s, 3H), 3.84(s, 6H), 6.83(d, J=15.5Hz, 1H), 7.07(s, 2H), 7.1-8.7(m, 7H), 11.80(s, 1H)

(E)-2-신나모일아미노벤즈아미드 (화합물 27)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm: 6.80(d, J=15.7Hz, 1H), 7.1-7.9(m, 10H), 8.28(brs, 1H), 8.57(dd, J=8.4, 9.0Hz, 1H), 11.91(s, 1H)

(E)-2-(4-클로로신나모일아미노)벤즈아미드 (화합물 28)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm: 6.85(d, J=15.6Hz, 1H), 7.0-7.9(m, 9H), 8.28(brs, 1H), 8.57(d, J=7.8Hz, 1H), 11.90(s, 1H)

(E)-2-(4-히드록시-3-메톡시신나모일아미노)벤즈아미드 (화합물 29)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz)

δ ppm: 3.98(s, 3H), 6.09(brs, 1H), 6.58(d, J=15.8Hz, 1H), 6.9-8.2(m, 8H)

(E)-2-(3,4-메틸렌디옥시신나모일아미노)벤즈아미드 (화합물 30)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm: 6.20(s, 2H), 6.80(d, J=15.5Hz, 1H), 7.07(d, J=8.0Hz, 1H), 7.2-8.0(m, 7H), 8.39(brs, 1H), 8.70(dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.94(s, 1H)

(E)-2-(2,3,4-트리메톡시신나모일아미노)벤즈아미드 (화합물 31)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm: 3.77(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.85(s, 3H), 6.68(d, J=15.8Hz, 1H), 6.89(d, J=8.8Hz, 1H), 7.05-8.4(m, 7H), 8.59(d, J=8.3Hz, 1H), 11.93(s, 1H)

(E)-2-(3,5-디메톡시신나모일아미노)벤즈아미드 (화합물 32)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm: 3.80(s, 6H), 6.45-7.9(m, 9H), 8.30(brs, 1H), 8.57(d, J=7.6Hz, 1H), 11.83(s, 1H)

(E)-2-(4-아세틸신나모일아미노)벤즈아미드 (화합물 33)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm: 2.60(s, 3H), 6.96(d, J=15.7Hz, 1H), 7.1-7.85(m, 5H), 7.87(d, J=8.4Hz, 2H), 7.98(d, J=8.4Hz, 2H), 8.28(brs, 1H), 8.57(dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.94(s, 1H)

(E)-2-(4-메틸술폰닐신나모일아미노)벤즈아미드 (화합물 34)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm: 3.24(s, 3H), 7.01(d, J=15.7Hz, 1H), 7.1-7.85(m, 5H), 7.95(d, J=8.6Hz, 2H), 7.99(d, J=8.6Hz, 2H), 8.28(brs, 1H), 8.56(dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.94(s, 1H)

(E)-2-(3,4-디메톡시-4-에톡시신나모일아미노)벤즈아미드 (화합물 35)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz)

δ ppm: 1.37(t, J=7.1Hz, 3H), 3.90(s, 6H), 4.10(q, J=7.1Hz, 2H), 5.45-6.45(br, 2H), 6.51(d, J=15.5Hz, 1H), 6.80(s, 2H), 7.05-7.6(m, 3H), 7.65(d, J=15.5Hz, 1H), 8.82(dd, J=8.8, 1.1Hz, 1H), 11.44(s, 1H)

2-(3-페닐프로피오로일아미노)벤즈아미드 (화합물 36)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz)

δ ppm: 7.1-8.5(m, 11H), 12.39(brs, 1H)

(E)-2-(2,4,6-트리메톡시신나모일아미노)벤즈아미드 (화합물 37)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.84(s, 3H), 3.88(s, 6H), 6.31(s, 2H), 6.78(d, J=15.8Hz, 1H), 7.05-7.85(m, 4H), 7.91(d, J=15.8Hz, 1H), 8.27(brs, 1H), 8.60(dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.86(s, 1H)

(E)-2-(3,4-에틸렌디옥시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 38)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 4.2-4.4(m, 4H), 6.65(d, J=15.6Hz, 1H), 6.89(d, J=8.4Hz, 1H), 7.1-7.9(m, 7H), 8.29(brs, 1H), 8.57(d, J=8.4Hz, 1H), 11.81(s, 1H)

실시예 5

(E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N-(2-디메틸아미노에틸)벤즈아미드(화합물 39)

2-아미노-N-(2-디메틸아미노에틸)벤즈아미드(500mg)를 테트라히드로푸란(10ml)에 용해하고, 트리에틸아민(370 μl) 뒤이어 (E)-3,4-디메톡시신남산클로리드(600mg)를 가하여 실온에서 15시간 교반하였다. 반응액에 물을 가하여 아세트산에틸로 추출하여 추출액을 무수황산마그네슘으로 건조후 감압하에 농축하였다. 찌꺼기를 아미노프로필화실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매: 아세트산에틸)로 분리정제하고, (E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N-(2-디메틸아미노에틸)벤즈아미드(416mg)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 2.28(s, 6H), 2.55(t, J=5.9Hz, 2H), 3.45-3.55(m, 2H), 3.92(s, 3H), 3.96(s, 3H), 6.49(d, J=15.5Hz, 1H), 6.87(d, J=8.3Hz, 1H), 7.00-7.20(m, 4H), 7.45-7.55(m, 2H), 7.69(d, J=15.5Hz, 1H), 8.78(d, J=8.0Hz, 1H), 11.48(s, 1H)

실시예 6

실시예 5와 똑같은 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

(E)-N-(2-디메틸아미노에틸)-2-(4-에톡시-3-메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 40)

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 1.49(t, J=7.0Hz, 3H), 2.29(s, 6H), 2.55(t, J=5.9Hz, 2H), 3.45-3.6(m, 2H), 3.95(s, 3H), 4.15(q, J=7.0Hz, 2H), 6.49(d, J=15.5Hz, 1H), 6.87(d, J=8.4Hz, 1H), 6.95-7.6(m, 6H), 7.68(d, J=15.5Hz, 1H), 8.79(d, J=8.7Hz, 1H), 11.47(s, 1H)

(E)-N-(2-디메틸아미노에틸)-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 41)

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 2.29(s, 6H), 2.56(t, J=5.9Hz, 2H), 3.45-3.60(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.92(s, 6H), 6.53(d, J=15.5Hz, 1H), 6.80(s, 2H), 7.05-7.6(m, 4H), 7.65(d, J=15.5Hz, 1H), 8.78(d, J=8.3Hz, 1H), 11.51(s, 1H)

(E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N-[2-(2-히드록시에톡시)에틸]벤즈아미드(화합물 42)

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 3.05-3.15(m, 1H), 3.60-3.85(m, 8H), 3.93(s, 3H), 3.97(s, 3H), 6.43(d, J=15.5Hz, 1H), 6.88(d, J=8.3Hz, 1H), 6.95-7.05(m, 1H), 7.12(d, J=1.8 Hz, 1H), 7.17(dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 7.35-7.50(m, 3H), 7.69(d, J=15.5Hz, 1H), 8.56(d, J=8.3Hz, 1H), 11.15(s, 1H)

(E)-N-[2-(2-히드록시에톡시)에틸]-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 43)

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 2.90-3.00(m, 1H), 3.60-3.85(m, 8H), 3.89(s, 3H), 3.93(s, 6H), 6.48(d, J=15.5Hz, 1H), 6.82(s, 2H), 6.95-7.05(m, 1H), 7.25-7.55(m, 3H), 7.66(d, J=15.5Hz, 1H), 8.55-8.65(m, 1H), 11.21(s, 1H)

(E)-2-(4-에톡시-3-메톡시신나모일아미노)-N-[2-(2-히드록시에톡시)에틸]벤즈아미드(화합물 44)

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 1.49(t, J=7.0Hz, 3H), 2.85-3.00(br, 1H), 3.60-3.85(m, 8H), 3.95(s, 3H), 4.15(q, J=7.0Hz, 2H), 6.43(d, J=15.5Hz, 1H), 6.87(d, J=8.2Hz, 1H), 6.95-7.5(m, 6H), 7.68(d, J=15.5Hz, 1H), 8.59(d, J=8.3Hz, 1H), 11.16(s, 1H)

(E)-N-(2-히드록시에틸)-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 45)

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 2.37(t, J=5.0Hz, 1H), 3.55-3.70(m, 2H), 3.80-4.00(m, 11H), 6.50(d, J=15.5Hz, 1H), 6.80(s, 2H), 6.85-6.95(m, 1H), 7.00-7.15(m, 1H), 7.45-7.55(m, 2H), 7.65(d, J=15.5Hz, 1H), 8.65-8.75(m,

1H), 11.26(s, 1H)

(E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N-(2-히드록시에틸)벤즈아미드(화합물 46)

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 2.40-2.65(br, 1H), 3.60-3.95(m, 7H), 3.96(s, 3H), 6.45(d, J=15.5Hz, 1H), 6.80-7.20(m, 5H), 7.40-7.55(m, 2H), 7.68(d, J=15.5Hz, 1H), 8.6-8.75(m, 1H), 11.20(s, 1H)

(E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N-(4-히드록시부틸)벤즈아미드(화합물 47)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 1.40-1.70(m, 4H), 3.20-3.50(m, 4H), 3.80(s, 3H), 3.84(s, 3H), 4.40(t, J=5.1Hz, 1H), 6.75(d, J=15.5Hz, 1H), 6.99(d, J=8.4Hz, 1H), 7.10-7.60(m, 5H), 7.75(dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 8.55(dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 8.70-8.80(m, 1H), 11.49(s, 1H)

(E)-N-(4-히드록시부틸)-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 48)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 1.40-1.70(m, 4H), 3.20-3.50(m, 4H), 3.70(s, 3H), 3.85(s, 6H), 4.41(t, J=5.1Hz, 1H), 6.85(d, J=15.5Hz, 1H), 7.08(s, 2H), 7.10-7.60(m, 3H), 7.75(dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 8.55(dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 8.70-8.85(m, 1H), 11.52(s, 1H)

(E)-2-(3-에톡시-4-메톡시신나모일아미노)-N-(2-히드록시에틸)벤즈아미드(화합물 49)

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 1.52(t, J=7.0Hz, 3H), 2.44(t, J=5.1Hz, 1H), 3.55-3.70(m, 2H), 3.80-4.00(m, 5H), 4.17(q, J=7.0Hz, 2H), 6.44(d, J=15.5Hz, 1H), 6.80-7.20(m, 5H), 7.40-7.55(m, 2H), 7.67(d, J=15.5Hz, 1H), 8.65-8.75(m, 1H), 11.20(s, 1H)

(E)-N-[2-[비스(히드록시에틸)아미노]에틸]-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 50)

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 2.45-3.65(m, 12H), 3.92(s, 3H), 3.96(s, 3H), 6.46(d, J=15.5Hz, 1H), 6.87(d, J=8.3Hz, 1H), 6.95-7.45(m, 4H), 7.54(dd, J=7.8, 1.2Hz, 1H), 7.67(d, J=15.5Hz, 1H), 8.05(t, J=5.3Hz, 1H), 8.47(d, J=8.3Hz, 1H), 11.11(s, 1H)

(E)-N-[2-[비스(2-히드록시에틸)아미노]에틸]-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 51)

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 2.56(t, J=4.6Hz, 4H), 2.69(t, J=5.1Hz, 2H), 3.45-3.65(m, 6H), 3.89(s, 3H), 3.92(s, 6H), 6.51(d, J=15.5Hz, 1H), 6.81(s, 2H), 6.95-7.5(m, 2H), 7.55(dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.65(d, J=15.5Hz, 1H), 8.04(t, J=5.3Hz, 1H), 8.50(dd, J=8.3, 0.8Hz, 1H), 11.18(s, 1H)

실시예 7

2-(α-시아노-3,4-디메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 52)

α-시아노-3,4-메톡시신남산(200mg)의 톨루엔(3ml) 용액에 빙냉하 옥살릴클로리드(0.44ml)와 촉매량의 N,N-디에틸포름아미드를 가하여 빙냉하 1시간 교반하였다. 반응액을 실온하에 감압 농축하고, 찌꺼기에 2-아미노벤즈아미드(120mg) 및 피리딘(3ml)를 가하여 실온에서 5시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 찌꺼기에 물을 가하여 석출물을 여취한 후, 시트르산 수용액, 물 및 디에틸에테르로 순차 세정하고, 2-(α-시아노-3,4-디메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(170mg)을 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.83(s, 3H), 3.88(s, 3H), 7.1-8.0(m, 7H), 8.33(s, 1H), 8.39(brs, 1H), 8.57(dd, J=8.4, 0.9Hz, 1H), 12.86(s, 1H)

실시예 8

실시예 7과 똑같은 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

2-(β-시아노-3,4-디메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 53)

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 3.95(s, 3H), 3.97(s, 3H), 5.4-5.8(br, 1H), 6.1-6.5(br, 1H), 6.9-7.7(m, 7H), 8.90(dd, J=8.9, 1.1Hz, 1H), 11.76(s, 1H)

실시예 9

(E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N,N-디메틸벤즈아미드(화합물 54)

(E)-2-(3,4-디메톡시스티릴)-3,1-벤조옥사진-4-온(100mg) 및 디메틸아민염산염(80mg)에 피리딘(1ml) 및 트리에틸아민(0.13ml)를 가하여, 115℃에서 18시간 가열하였다. 반응액에 2규정염산을 가하여 산성용액으로 하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출액을 증조수 및 포화식염수로 세정하고, 무수황산마그네슘으로 건조후 감압농축하고, (E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N,N-디메틸벤즈아미드(95 mg)를 얻었다.

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 3.0-3.25(m, 6H), 3.92(s, 3H), 3.95(s, 3H), 6.44(d, J=15.5Hz, 1H), 6.8-7.8(m, 7H), 8.39(d, J=8.3Hz, 1H), 9.34(s, 1H)

실시예 10

(E)-2-(4-디메틸아미노신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 55)

(E)-2-(4-디메틸아미노스티릴)-3,1-벤조옥사진-4-온을 메탄올(5ml) 및 염화메틸렌(5ml)의 혼합용매에 용해하여, 28% 암모니아수(2ml)를 가하여 50℃에서 10분간 가열하였다. 용매를 감압 유거한 후, 얻어진 찌꺼기를 염화메틸렌으로 세정하고, (E)-2-(4-디메틸아미노신나모일아미노)벤즈아미드(24mg)를 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 2.98(s, 6H), 6.46(d, J=15.5Hz, 1H), 6.72(d, J=8.8Hz, 2H), 7.05-7.6(m, 5H), 7.70(brs, 1H), 7.80(d, J=6.9Hz, 1H), 8.27(brs, 1H), 8.59(d, J=8.1 Hz, 1H), 11.79(s, 1H)

실시예 11

(E)-4,5-디메톡시-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N-(2-히드록시에틸)벤즈아미드(화합물 56)

(E)-6,7-디메톡시-2-(3,4-디메톡시스티릴)-3,1-벤조옥사진-4-온(100mg)의 N,N-디메틸포름아미드(2ml)용액에 2-아미노에탄올(50mg)을 가하여 실온에서 24시간 교반하였다. 반응액을 감압하에 농축하고, 찌꺼기에 염화메틸렌 및 디에틸에테르를 가하여 결정화시켜, 여취한 결정을 디에틸에테르로 세정하고, (E)-4,5-디메톡시-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N-(2-히드록시에틸)벤즈아미드(87mg)를 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.3-3.45(m, 2H), 3.5-3.65(m, 2H), 2.79(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.84(s, 3H), 4.80(t, J=5.6Hz, 1H), 6.71(d, J=15.5Hz, 1H), 6.98(d, J=8.5Hz, 1H), 7.15-7.45(m, 3H), 7.51(d, J=15.5Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 8.67(t, J=5.5Hz, 1H), 11.96(s, 1H)

실시예 12

(E)-4,5-디메톡시-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 57)

(E)-6,7-디메톡시-2-(3,4,5-트리메톡시스티릴)-3,1-벤조옥사진-4-온(562mg)을 28% 암모니아수(50ml)에 가하여, 실온에서 7시간 교반하였다. 석출물을 여취하고, 물, 염화메틸렌/메탄올의 혼합용매 및 염화메틸렌으로 순차 세정하고, (E)-4,5-디메톡시-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(302mg)를 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.70(s, 3H), 3.75-3.95(m, 12H), 6.78(d, J=15.6Hz, 1H), 7.04(s, 2H), 7.39(s, 1H), 7.45-7.65(m, 2H), 8.21(brs, 1H), 8.43(s, 1H), 12.24(s, 1H)

실시예 13

실시예 9~12와 똑같은 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

(E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N-메틸벤즈아미드(화합물 58)

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 3.03(d, J=4.9Hz, 3H), 3.93(s, 3H), 3.96(s, 3H), 6.38(brs, 1H), 6.49(d, J=15.5Hz, 1H), 6.8-7.6(m, 6H), 7.69(d, J=15.5Hz, 1H), 8.74(d, J=8.3Hz, 1H), 11.30(s, 1H)

(E)-N-시클로헥실메틸-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 59)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 0.8-1.8(m, 11H), 3.1-3.2(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.84(s, 3H), 6.74(d, J=15.5Hz, 1H), 6.9-7.8(m, 7H), 8.52(d, J=8.4Hz, 1H), 8.7-8.8(m, 1H), 11.44(s, 1H)

(E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N-히드록시벤즈아미드(화합물 60)

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 3.93(s, 3H), 3.94(s, 3H), 6.68(d, J=16.0Hz, 1H), 6.85-7.85(m, 7H), 8.22(dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H)

(E)-4,5-디메톡시-2-(4-메톡시-3-메톡시신나모일아미노)-N-(2-히드록시에틸)벤즈아미드(화합물 61)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 1.33(t, J=7.0Hz, 3H), 3.2-3.6(m, 4H), 3.80(s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.84(s, 3H), 4.05(q, J=7.0Hz, 2H), 4.7-4.9(m, 1H), 6.70(d, J=15.5Hz, 1H), 6.96(d, J=8.3Hz, 1H), 7.1-7.4(m, 3H), 7.51(d, J=15.5Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 8.6-8.75(m, 1H), 11.95(s, 1H)

(E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N-(2-히드록시에틸)-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 62)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.2-3.6(m, 4H), 3.79(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.83(s, 3H), 4.80(t, J=5.7Hz, 1H), 6.73(d, J=15.5Hz, 1H), 6.98(d, J=8.4Hz, 1H), 7.05-7.45(m, 4H), 7.50(d, J=15.5Hz, 1H), 8.35-8.8(m, 2H), 11.09(s, 1H)

(E)-5-히드록시-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤즈아미드 (화합물 63)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.69(s, 3H), 3.84(s, 6H), 6.79(d, J=15.5Hz, 1H), 6.85-7.2(m, 4H), 7.48(d, J=15.5Hz, 1H), 7.60(brs, 1H), 8.15(brs, 1H), 8.29(d, J=8.9Hz, 1H), 9.53(brs, 1H), 11.14(s, 1H)

(E)-3-히드록시-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤즈아미드 (화합물 64)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.70(s, 3H), 3.84(s, 6H), 6.9-7.6(m, 8H), 7.90(brs, 1H), 9.80-9.95(br, 1H), 10.50-10.65(br, 1H)

(E)-4,5-디메톡시-2-(4-메톡시-3-메톡시신나모일아미노)벤즈아미드 (화합물 65)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 1.34(t, J=6.9Hz, 3H), 3.80(s, 3H), 3.81(s, 3H), 3.83(s, 3H), 4.05(q, J=6.9Hz, 2H), 6.67(d, J=15.5Hz, 1H), 6.97(d, J=8.4Hz, 1H), 7.1-7.65(m, 5H), 8.22(brs, 1H), 8.44(s, 1H), 12.23(s, 1H)

(E)-4,5-디메톡시-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)벤즈아미드 (화합물 66)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.65-4.05(m, 12H), 6.68(d, J=15.6Hz, 1H), 6.99(d, J=8.4Hz, 1H), 7.15-7.7(m, 5H), 8.15-8.25(br, 1H), 8.43(s, 1H), 12.23(s, 1H)

(E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-5-메톡시벤즈아미드 (화합물 67)

¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz)

δ ppm: 3.89(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.99(s, 3H), 6.56(d, J=15.6Hz, 1H), 6.97(d, J=8.5Hz, 1H), 7.05-7.4(m, 4H), 7.64(d, J=15.6Hz, 1H), 8.54(d, J=9.1 Hz, 1H)

실시예 14

(E)-2-(2-카르복시신나모일아미노)벤즈아미드 (화합물 68)

(E)-2-(2-카르복시스티릴)-3,1-벤조옥사진-4-온(20mg)를 빙냉하 28% 암모니아수(1ml)에 가하여 10분간 교반하였다. 반응액에 1규정염산을 가하여 산성으로 하고, 석출물을 여취한 후 수세하고, (E)-2-(2-카르복시신나모일아미노)벤즈아미드(21mg)를 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 6.69(d, J=15.6Hz, 1H), 7.45-7.95(m, 8H), 8.25-8.40(m, 2H), 8.59(d, J=8.4Hz, 1H), 11.95(s, 1H), 13.24(brs, 1H)

실시예 15

(E)-2-(3,5-디메톡시-4-히드록시신나모일아미노)벤즈아미드 (화합물 69)

(E)-4-아세톡시-3,5-디메톡시신남산(70mg)의 톨루엔(1ml)용액에 염화티오닐(38μl) 및 N,N-디메틸포름아미드 1적을 가하여, 80°C에서 30분간 가열하였다. 반응액을 감압농축하고, 찌꺼기에 피리딘(1ml) 및 2-아미노벤즈아미드(43mg)를 가하여, 115°C에서 10분간 가열하였다. 용매를 감압증류제거하고, 찌꺼기에 2규정염산을 가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 추출액을 무수황산마그네슘으로 건조하고, 용매를 감압 증류 제거한 후, 찌꺼기를 실리카겔 칼럼크로마토그래피(용출용매: 아세트산에틸)로 분리정제하고, 얻어진 (E)-2-(4-아세톡시-3,5-디메톡시신나모일아미노)벤즈아미드에 메탄올(1ml) 및 탄산칼륨(36mg)을 가하여 실온에서 5분간 교반하였다. 용매를 감압증류제거한 후 2규정염산을 가하여, 아세트산에틸로 추출하였다. 추출액을 무수황산 마그네슘으로 건조하여 감압농축한 후 찌꺼기를 분취박층 크로마토그래피(전개용매: 아세트산에틸)로 분리정제하고, (E)-2-(3,5-디메톡시-4-히드록시신나모일아미노)벤즈아미드(7mg)를 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.84(s, 6H), 6.71(d, J=15.3Hz, 1H), 7.04(s, 2H), 7.1-7.85(m, 5H), 8.32(brs, 1H), 8.61(d, J=8.3Hz, 1H), 8.90(brs, 1H), 11.78(s, 1H)

실시예 16

2-(3,5-디메톡시-4-(2-히드록시에톡시)신나모일아미노)벤즈아미드(화합물 70)

(E)-4-(2-아세톡시에톡시)-3,5-디메톡시신남산(57mg)의 톨루엔(1ml) 용액에 염화티오닐(40μl) 및 촉매량의 N,N-디메틸포름아미드를 가하여 80℃에서 1시간 가열한 후, 용매를 감압증류제거하였다. 찌꺼기에 피리딘(1ml) 및 2-아미노벤즈아미드(25mg)을 가하여 130℃에서 2시간 가열환류한 후, 용매를 감압증류제거하고, 찌꺼기에 물을 가하여 아세트산에틸로 추출하였다. 추출액을 1규정염산, 포화중조수, 물 및 포화식염수로 순차 세정하고, 무수황산마그네슘으로 건조후, 용매를 감압증류제거하였다. 찌꺼기를 물 및 디에틸에테르로 세정후, 분취 박층크로마토그래피(전개용매: 염화메틸렌/디에틸에테르/메탄올=10/10/1)로 분리정제하고, 2-[3,5-디메톡시-4-(2-히드록시에톡시)신나모일아미노]벤즈아미드(5mg)를 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃+CD₃OD, 400MHz)

δ ppm: 3.7-3.85(m, 2H), 3.94(s, 6H), 4.1-4.25(m, 2H), 6.57(d, J=15.6 Hz, 1H), 6.86(s, 2H), 7.1-7.6(m, 2H), 7.61(d, J=15.6Hz, 1H), 7.70(dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 8.69(dd, J=8.4, 0.9Hz, 1H)

실시예 17

2-[3-(3,4-디메톡시페닐)프로피오닐아미노]벤즈아미드(화합물 71)

(E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)벤즈아미드(300mg) 및 10% 팔라듐탄소(30mg)에 메탄올(10ml)를 가하여, 수소기류하 실온상압하에 18시간 반응시켰다. 불용물을 여과제거후, 여액을 감압농축하고, 2-[3-(3,4-디메톡시페닐)프로피오닐아미노]벤즈아미드(289mg)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz)

δ ppm: 2.70(t, J=7.3Hz, 2H), 3.01(t, J=7.3Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.4-6.3(br, 2H), 6.7-7.55(m, 6H), 8.64(dd, J=8.8, 1.1Hz, 1H), 11.11 (s, 1H)

실시예 18

실시예 17과 똑같은 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

2-[3-(4-메톡시페닐)프로피오닐아미노]벤즈아미드(화합물 72)

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz)

δ ppm: 2.69(t, J=7.8Hz, 2H), 3.01(t, J=7.8Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 5.4-6.5(br, 2H), 6.75-7.6(m, 7H), 8.65(dd, J=8.8, 1.1Hz, 1H), 11.12(s, 1H)

2-[3-(3,4,5-트리메톡시페닐)프로피오닐아미노]벤즈아미드(화합물 73)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 2.6-2.95(m, 4H), 3.60(s, 3H), 3.73(s, 6H), 6.57(s, 2H), 7.0- 7.95(m, 4H), 8.25(brs, 1H), 8.46(d, 8.2Hz, 1H), 11.70(s, 1H)

실시예 19

2-(3-에톡시페닐아세틸아미노)벤즈아미드(화합물 74)

3-에톡시페닐아세트산(500mg)에 염화티오닐(5ml) 및 N,N-디메틸포름아미드 1적을 가하여, 80℃에서 30분간 교반하였다. 반응액에 톨루엔을 가하여 감압하에 농축하여, 찌꺼기를 테트라히드로푸란(10ml)에 용해하고, 빙냉하 2-아미노벤즈아미드(830mg)을 가하여 실온에서 20분간 교반하였다. 반응액에 물을 가하여 아세트산에틸로 추출하고, 1규정염산, 포화중조수 및 포화식염수로 순차 세정하고, 무수황산마그네슘으로 건조후 감압농축하고, 2-(3-에톡시페닐아세틸아미노)벤즈아미드(780mg)를 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 1.32(t, J=7.0Hz, 3H), 3.64(s, 2H), 4.01(q, J=7.0Hz, 2H), 6.7- 7.8(m, 8H), 8.23(s, 1H), 8.44(dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.74(s, 1H)

실시예 20

2-(4-클로로페닐아세틸아미노)벤즈아미드(화합물 75)

4-클로로페닐아세트산(500mg)의 톨루엔(5ml) 현탁액에 염화티오닐(3ml) 및 N,N-디메틸포름아미드 1적을 가하여, 80℃에서 30분간 교반하였다. 반응액을 감압하에 농축하고, 찌꺼기를 테트라히드로푸란(10ml)에 용해하고, 빙냉하 2-아미노벤즈아미드(840mg)를 가하여 실온에서 5분간 교반하였다. 반응액에 물을 가하여 아세트산에틸로 추출하고, 1규정염산, 포화중조수 및 포화식염수로 순차세정하고, 무수황산마그네슘

으로 건조후 감압농축하고 감압 농축하고, 2-(4-클로로페닐아세틸아미노)벤즈아미드(807mg)를 얻었다.

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.72(s, 2H), 7.0-7.85(m, 8H), 8.23(brs, 1H), 8.42(dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.72(s, 1H)

실시예 21

실시예 19~20과 똑같은 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

2-(3,4-디메톡시페닐아세틸아미노)벤즈아미드(화합물 76)

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 3.68(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.89(s, 3H), 5.9-6.3(br, 2H), 6.8-7.1 (m, 4H), 7.4-7.6(m, 2H), 8.66(d, J=8.4Hz, 1H), 11.19(s, 1H)

2-(4-에톡시페닐아세틸아미노)벤즈아미드(화합물 77)

¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 1.31(t, J=7.0Hz, 3H), 3.60(s, 2H), 3.99(q, J=7.0Hz, 2H), 6.87 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.0-7.8(m, 6H), 8.22(brs, 1H), 8.44(dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 11.71(s, 1H)

2-(2-메톡시페닐아세틸아미노)벤즈아미드(화합물 78)

¹H-NMR(CDCI₃, 400MHz)

δ ppm: 3.75(s, 2H), 3.86(s, 3H), 5.2-6.4(br, 2H), 6.8-7.6(m, 7H), 8.5- 8.7(m, 1H), 10.87(brs, 1H)

2-(2,5-디메톡시페닐아세틸아미노)벤즈아미드(화합물79)

¹H-NMR (CDCI₃, 400MHz)

δ ppm : 3.72 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.3-6.3(br, 2H), 6.8-7.55 (m, 6H), 8.61(dd, J=8.8, 1.1Hz, 1H), 10.90 (brs, 1H)

2-(3-메톡시페닐아세틸아미노)벤즈아미드(화합물80)

¹H-NMR (CDCI₃, 400MHz)

δ ppm : 3.71 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 5.7-6.5 (br, 2H), 6.8-7.6 (m, 7H), 8.63 (dd, J=8.8, 1.1Hz, 1H), 11.18 (brs, 1H)

2-(3,5-디메톡시페닐아세틸아미노)벤즈아미드(화합물81)

¹H-NMR (CDCI₃, 400MHz)

δ ppm : 3.67 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 5.6-6.3 (br, 2H), 6.40 (t, J=2.2Hz, 1H), 6.54 (d, J=2.2Hz, 2H), 7.0-7.55 (m, 3H), 8.6-8.7(m, 1H), 11.19 (brs, 1H)

2-(3,4,5-트리메톡시페닐아세틸아미노)벤즈아미드(화합물82)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm : 3.62 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.78 (s, 6H) 6.67 (s, 2H), 7.0-7.8 (m, 4H), 8.21 (brs, 1H), 8.43 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 11.63 (s, 1H)

2-(2-클로로페닐아세틸아미노)벤즈아미드(화합물83)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm : 3.85 (s, 2H), 7.0-7.85 (m, 8H), 8.21 (brs, 1H) 8.46 (dd, J=8.4,0.9Hz, 1H), 11.74 (s, 1H)

2-(3,4-메틸렌디옥시페닐아세틸아미노)벤즈아미드(화합물84)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm : 3.60 (s, 2H), 5.99 (s, 2H), 6.7-8.5(m, 9H) 11.67 (s, 1H)

2-(4-에톡시-3-메톡시페닐아세틸아미노)벤즈아미드(화합물 85)

¹H-NMR (CDCI₃, 400MHz)

δ ppm : 1.42 (t, J=6.9Hz, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.88(s, 3H) 4.08 (q, J=6.9Hz, 2H), 6.2-7.7 (m, 8H), 8.69 (d, J=8.7Hz, 1H), 11.20 (s, 1H)

실시예 22

2-(3-에톡시벤조일아미노)벤즈아미드(화합물 86)

3-에톡시벤조산(600mg)에 염화티오닐(6mℓ) 및 N,N-디메틸포름아미드 1적을 가하여, 80℃에서 30분간 교반하였다. 반응액에 톨루엔을 가하여 감압농축하고, 찌꺼기를 빙냉하 피리딘(6mℓ)에 용해하고, 2-아미노벤즈아미드(540mg)를 가하여 80℃에서 10분간 교반한후, 더욱더 130℃에서 30분간 교반하였다. 반응액에 물을 가하여 아세트산에틸로 추출하고, 1규정염산, 포화중조수 및 포화식염수로 순차 세정하고, 무수황산 마그네슘으로 건조후 감압농축하고, 2-(3-에톡시벤조일아미노)벤즈아미드(917mg)을 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 1.37(t, J=7.0Hz, 3H), 4.11(q, J=7.0Hz, 2H), 7.1-8.05(m, 8H), 8.43(brs, 1H), 8.70(dd, J=8.4, 1.1Hz, 1H), 12.96(s, 1H)

실시예 23

실시예 22와 똑같은 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

2-(3,5-디메톡시벤조일아미노)벤즈아미드(화합물 87)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.83(s, 6H), 6.76(t, J=2.2Hz, 1H), 7.08(d, J=2.2Hz, 2H), 7.15-8.0(m, 4H), 8.43(brs, 1H), 8.69(dd, J=8.4, 1.1Hz, 1H), 12.96(s, 1H)

2-(3,4-디메톡시벤조일아미노)벤즈아미드(화합물 88)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 270MHz)

δ ppm: 3.85(s, 6H), 7.1-8.5(m, 8H), 8.70(d, J=8.1Hz, 1H), 12.90(s, 1H)

2-(3,4,5-트리메톡시벤조일아미노)벤즈아미드(화합물 89)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.76(s, 3H), 3.88(s, 6H), 7.1-8.05(m, 6H), 8.45(brs, 1H), 8.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 13.04(s, 1H)

실시예 24

(E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-5-히드록시벤즈아미드(화합물 90)

(E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-5-히드록시벤조산메틸(100mg)의 포화암모니아메탄올용액(25mℓ)에 시안화나트륨(1.4mg)을 가하여, 봉관중 40℃에서 2일간 가열하였다. 용매를 감압증류제거한 후, 찌꺼기를 실리카겔 칼럼크로마토그래피(용출용매: 클로로포름/메탄올=10/1)에 의하여 분리정제하고, (E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-5-히드록시벤즈아미드(28mg)를 얻었다.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 3.79(s, 3H), 3.83(s, 3H), 6.68(d, J=15.6Hz, 1H), 6.85-7.25(m, 4H), 7.33(d, J=2.0Hz, 1H), 7.47(d, 15.6Hz, 1H), 7.57(brs, 1H), 8.12(brs, 1H), 8.27(d, J=9.0Hz, 1H), 9.4-9.65(br, 1H), 11.11(s, 1H)

실시예 25

(E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N-(2-디메틸아미노에틸)벤즈아미드염산염(화합물 91)

(E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N-(2-디메틸아미노에틸)벤즈아미드(100mg)를 에탄올(1mℓ)에 용해하고, 1규정염산(1mℓ)을 가하고 실온에서 5분간 교반하였다. 반응액을 감압농축하고, (E)-2-(3,4-디메톡시신나모일아미노)-N-(2-디메틸아미노에틸)벤즈아미드염산염(109mg)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz)

δ ppm: 2.88(s, 3H), 2.90(s, 3H), 3.25-3.35(m, 2H), 3.80-4.00(m, 8H), 6.48(d, J=15.5Hz, 1H), 6.87(d, J=8.3Hz, 1H), 7.05-7.20(m, 3H), 7.45-7.55(m, 1H), 7.67(d, J=15.5Hz, 1H), 8.09(dd, J=8.0, 1.3Hz, 1H), 8.70-8.80(m, 1H), 8.98(t, J=5.6Hz, 1H), 11.60(s, 1H), 12.10-12.25(br, 1H)

실시예 26

실시예 25와 똑같은 방법으로 이하의 화합물을 합성하였다.

(E)-N-(2-디메틸아미노에틸)-2-(4-에톡시-3-메톡시신나모일아미노)벤즈아미드염산염(화합물 92)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 1.33(t, J=7.0Hz, 3H), 2.83(s, 3H), 2.84(s, 3H), 3.2-3.75(m, 4H), 3.82(s, 3H), 4.05(q, J=7.0Hz, 2H), 6.74(d, J=15.5Hz, 1H), 6.9-9.1(m, 9H), 9.95-10.15(br, 1H), 11.27(s, 1H)

(E)-N-(2-디메틸아미노에틸)-2-(3,4,5-트리메톡시신나모일아미노)벤즈아미드염산염(화합물 93)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz)

δ ppm: 2.83(s, 3H), 2.84(s, 3H), 3.15-3.75(m, 7H), 3.84(s, 6H), 6.86 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.0-7.25(m, 3H), 7.5-9.15(m, 5H), 10.05-10.25(br, 1H), 11.30(s, 1H)

실시예 27

혈관평활근 세포증식억제시험

자연발증고혈압 래트(SHR) 흉부 대동맥혈관평활근 세포를 explant법으로 분리하고, 96웰플레이트에 5000 세포/웰씩 가하고, 37°C, 95%공기, 5%탄산가스의 조건하, 10% 소태아혈청함유 DEME 배양액중에서 3일간 배양하였다. 3일후에 각웰의 배양액을 피험화합물을 함유시킨 DMEM 배양액으로 교환하고 트리튬 표지한 티미딘을 가하여 24시간 배양하였다. 배양후, DNA 분획에 포함된 방사활성을 측정하여 세포증식활성의 지표로 하였다. 더욱더 피험화합물의 증식억제활성은 무처리군에 대하여, 50%저해를 나타내는 농도(IC₅₀)로 표시하였다. 그 결과는 이하의 표와 같다.

화합물	50% 저해활성농도 (IC ₅₀ , μM)
1	2
2	14
3	46
4	27
5	5
6	9
7	86
9	5
11	9
12	3
13	3
16	5
17	5
19	5
20	7
21	30

화합물	50% 저해활성농도 (IC ₅₀ , μM)
22	30
23	39
24	8
25	6
26	7
30	9
31	54
32	80
33	78
35	61
37	100
38	58
39	55
42	69
43	44
44	58
45	34
46	58
47	60
48	42
49	42
50	71
51	28
52	117
53	56

55	65
56	44

화합물	50% 저해활성농도 (IC ₅₀ , μM)
57	9
58	15
59	4
60	36
61	45
62	89
63	46
64	96
65	12
66	13
67	57
69	55
70	34
71	54
72	71
74	42
76	38
78	87
79	78
80	45
81	109
82	85
83	81
85	114
86	44
87	6
88	33

화합물	50% 저해활성농도 (IC ₅₀ , μM)
89	59
90	89
91	64
92	59
93	48
트라닐라스트	231

실시에 28

신생내막형성억제시험

생체부위에 있어서 피형화합물의 평가는 마우스 혈전유발 고동맥 신생내막형성모델을 사용하였다. 피형 화합물은 0.5% 카르복시메틸셀룰로스나트륨에 현탁시켜 3주간 1일 1회 경구투여하였다. 최종투여후, 조직고정을 행하고, 고동맥을 적출하였다. 적출조직의 연속절편을 제작하고, 혈전형성에 의하여 유발, 형성된 신생내막부의 면적을 측정하였다. 더욱, 피형화합물의 신생내막형성 억제활성을 무처치군에 대하여, 50% 저해를 가리키는 용량 IC₅₀으로 표시하였다. 그 결과는 이하의 표와 같다.

화합물	50% 저해용량 (ID ₅₀ , mg/kg)
4	1
17	1
트라닐라스트	100

실시에 29

급성독성시험

웅성 1CR계 마우스를 4시간 절식하고, 0.5% 카르복시메틸셀룰로스나트륨에 현탁한 2-(3,4-디메톡시신나모

일아미노)벤즈아미드를 300, 1000, 2000mg/kg 경구투여하고, 사망의 유무를 검토한즉, 2000mg/kg 투여군에 있어서도 사망에는 인정되지 않고 특별히 이상도 발생하지 않았다.

처방예 1

세립	
주약	100mg
젓당	600mg
옥수수전분	265mg
히드록시프로필셀룰로오스	30mg
스테아르산칼슘	5mg
(합계 1000mg)	

처방예 2

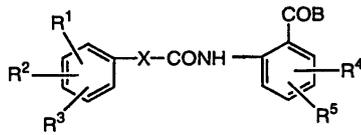
캡슐	
주약	100mg
결정셀룰로오스	50mg
카르멜로스칼슘	13mg
히드록시프로필셀룰로오스	4mg
스테아르산칼슘	3mg
(합계 170mg)	

(57) 청구의 범위

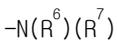
청구항 1

화학식 I

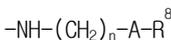
(화학식 I)



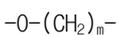
[식중의 R¹은 수소원자, 할로겐원자, 수산기, 저급알킬기, 저급알콕시기, 히드록시저급알콕시기, 시클로알킬알콕시기, 아랄킬콕시기, 저급아실기, 니트로기, 시아노기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기, 카르복실기, 저급알콕시카르보닐기 또는 저급알킬술폰닐기이고, R² 및 R³는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자 또는 저급알콕시기이고, 또는 양자로 함께 되어 산소원자를 통하여 저급알킬렌기를 형성하여도 좋고, X는 시아노기를 갖고 있어도 좋은 비닐렌기, 아세틸렌기, 에틸렌기, 메틸렌기 또는 단일 결합이고, R⁴ 및 R⁵는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 수산기, 할로겐원자, 저급알킬기 또는 저급알콕시기이고, B는 일반식



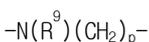
(식중의 R⁶ 및 R⁷은 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 저급알킬기, 시클로알킬알킬기 또는 아랄킬기이다)로 표시되는 기, 일반식



[식중의 A는 단일결합, 일반식



(식중의 m는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기 또는 일반식

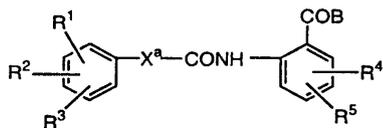


(식중의 R⁹은 수소원자 또는 치환기로서 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기를 갖고 있어도 좋은 저급알킬기이고, p는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기이고, R⁸은 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기이고, n는 2~6의 정수이다]로 표시되는 기 또는 히드록시아미노기이다]로 표시되는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 또는 이들의 약리학적으로 허용되는 염을 유효성분으로서 함유하는 혈관내막세포과잉증식에 기인하는 질환의 예방 및 치료제.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 화학식 1d

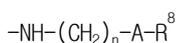
화학식 1d



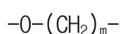
[식중의 R¹은 수소원자, 할로겐원자, 수산기, 저급알킬기, 저급알콕시기, 히드록시저급알콕시기, 시클로알킬알콕시기, 아랄킬콕시기, 저급아실기, 니트로기, 시아노기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기, 카르복실기, 저급알콕시카르보닐기 또는 저급알킬술폰포닐기이고, R² 및 R³는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자 또는 저급알콕시기이고, 또는 양자로 함께 되어 산소원자를 통하여 저급알킬렌기를 형성하여도 좋고, X^a는 비닐렌기, 메틸렌기이고, R⁴ 및 R⁵는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 수산기, 할로겐원자, 저급알킬기 또는 저급알콕시기이고, B는 일반식



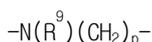
(식중의 R⁶ 및 R⁷은 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 저급알킬기, 시클로알킬알킬기 또는 아랄킬기이다)로 표시되는 기, 일반식



[식중의 A는 단일결합, 일반식



(식중의 m는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기 또는 일반식

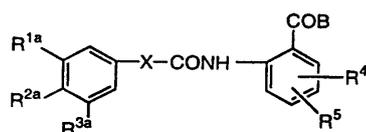


(식중의 R⁹은 수소원자 또는 치환기로서 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기를 갖고 있어도 좋은 저급알킬기이고, p는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기이고, R⁸은 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기이고, n는 2~6의 정수이다]로 표시되는 기 또는 히드록시시아미노기이다]로 표시되는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 또는 이들의 약리학적으로 허용되는 염을 유효성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 혈관내막세포과잉증식에 기인하는 질환의 예방 및 치료제.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 화학식 1e

화학식 1e



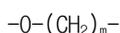
(식중의 R^{1a}는 수소원자 또는 저급알콕시기이고, R^{2a} 및 R^{3a}는 같거나 달라도 좋고, 각각 저급알콕시기이고, X는 시아노기를 갖고 있어도 좋은 비닐렌기, 아세틸렌기, 에틸렌기, 메틸렌기 또는 단일 결합이고 R⁴ 및 R⁵는 같거나 달라도 좋고, 각각 수소원자, 수산기, 할로겐원자, 저급알킬기 또는 저급알콕시기이고, B는 일반식



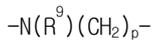
(식중의 R⁶ 및 R⁷은 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 저급알킬기, 시클로알킬알킬기 또는 아랄킬기이다)로 표시되는 기, 일반식



[식중의 A는 단일결합, 일반식



(식중의 m는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기 또는 일반식

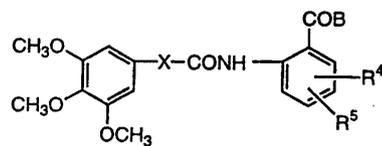


(식중의 R^9 는 수소원자 또는 치환기로서 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기를 갖고 있어도 좋은 저급알킬기이고, p 는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기이고, R^8 은 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기이고, n 는 2~6의 정수이다]로 표시되는 기 또는 히드록시아미노기이다]로 표시되는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 또는 이들의 약리학적으로 허용되는 염을 유효성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 혈관내막세포과잉증식에 기인하는 질환의 예방 및 치료제.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 화학식 1f

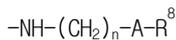
화학식 1f



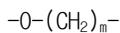
[식중의 X 는 시아노기를 갖고 있어도 좋은 비닐렌기, 아세틸렌기, 에틸렌기, 메틸렌기 또는 단일 결합이고, R^4 및 R^5 는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 수산기, 할로겐원자, 저급알킬기 또는 저급알콕시기이고, B는 일반식



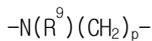
(식중의 R^6 및 R^7 는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 저급알킬기, 시클로알킬알킬기 또는 아랄킬기이다)로 표시되는 기, 일반식



[식중의 A는 단일결합, 일반식



(식중의 m 는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기 또는 일반식

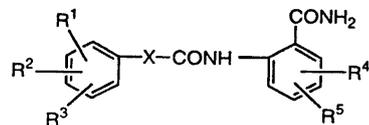


(식중의 R^9 는 수소원자 또는 치환기로서 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기를 갖고 있어도 좋은 저급알킬기이고, p 는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기이고, R^8 은 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기이고, n 는 2~6의 정수이다]로 표시되는 기 또는 히드록시아미노기이다]로 표시되는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 또는 이들의 약리학적으로 허용되는 염을 유효성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 혈관내막세포과잉증식에 기인하는 질환의 예방 및 치료제.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 화학식 1a

(화학식 1a)

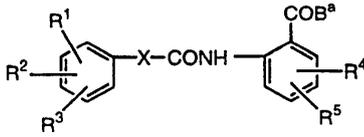


[식중의 R^1 은 수소원자, 할로겐원자, 수산기, 저급알킬기, 저급알콕시기, 히드록시저급알콕시기, 시클로알킬알콕시기, 아랄킬콕시기, 저급아실기, 니트로기, 시아노기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기, 카르복실기, 저급알콕시카르보닐기 또는 저급알킬술폰닐기이고, R^2 및 R^3 는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자 또는 저급알콕시기이고, 또는 양자로 함께 되어 산소원자를 통하여 저급알킬렌기를 형성하여도 좋고, X 는 시아노기를 갖고 있어도 좋은 비닐렌기, 아세틸렌기, 에틸렌기, 메틸렌기 또는 단일 결합이고, R^4 및 R^5 는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 수산기, 할로겐원자, 저급알킬기 또는 저급알콕시기이다]로 표시되는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 또는 그들의 약리학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 혈관내막세포과잉증식에 기인하는 질환의 예방 및 치료제.

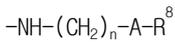
청구항 6

제 1 항에 있어서, 화학식 1g

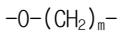
화학식 1g



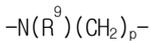
[식중의 R¹은 수소원자, 할로겐원자, 수산기, 저급알킬기, 저급알콕시기, 히드록시저급알콕시기, 시클로알킬알콕시기, 아랄킬콕시기, 저급아실기, 니트로기, 시아노기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기, 카르복실기, 저급알콕시카르보닐기 또는 저급알킬술폰닐기이고, R² 및 R³는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자 또는 저급알콕시기이고, 또는 양자로 함께 되어 산소원자를 통하여 저급알킬렌기를 형성하여도 좋고, X는 시아노기를 갖고 있어도 좋은 비닐렌기, 아세틸렌기, 에틸렌기, 메틸렌기 또는 단일 결합이고, R⁴ 및 R⁵는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 수산기, 할로겐원자, 저급알킬기 또는 저급알콕시기이고, B^a는 일반식



[식중의 A는 단일결합, 일반식



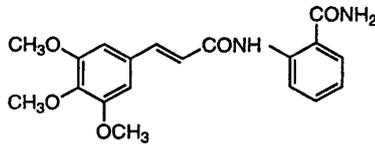
(식중의 m는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기 또는 일반식



(식중의 R^c은 수소원자 또는 치환기로서 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기를 갖고 있어도 좋은 저급알킬기이고, p는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기이고, R^b은 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기이고, n는 2~6의 정수이다]로 표시되는 기이다]로 표시되는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 또는 이들의 약리학적으로 허용되는 염을 유효성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 혈관내막세포과잉증식에 기인하는 질환의 예방 및 치료제.

청구항 7

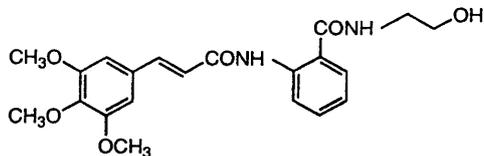
제 2 항, 제 4 항 또는 제 5 항에 있어서, 식



로 표시되는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체를 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 혈관내막세포과잉증식에 기인하는 질환의 예방 및 치료제.

청구항 8

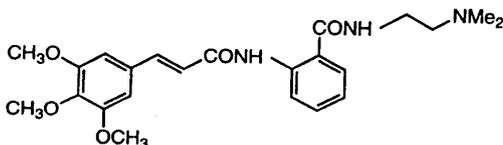
제 2 항, 제 4 항 또는 제 6 항에 있어서, 식



로 표시되는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체를 유효성분으로서 함유하는 것을 특징으로 하는 혈관내막세포과잉증식에 기인하는 질환의 예방 및 치료제.

청구항 9

제 2 항, 제 4 항 또는 제 6 항에 있어서, 식

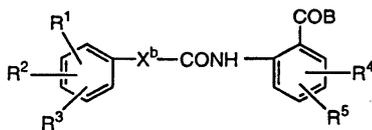


으로 표시되는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하는 것을 특징으로 하는 혈관내막세포과잉증식에 기인하는 질환의 예방 및 치료제.

청구항 10

화학식 1h

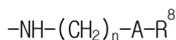
화학식 1h



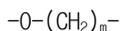
[식중의 R^1 은 수소원자, 할로겐원자, 수산기, 저급알킬기, 저급알콕시기, 히드록시저급알콕시기, 시클로알킬알콕시기, 아랄킬콕시기, 저급아실기, 니트로기, 시아노기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기, 카르복실기, 저급알콕시카르보닐기 또는 저급알킬술폰포닐기이고, R^2 및 R^3 는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자 또는 저급알콕시기이고, 또는 양자로 함께 되어 산소원자를 통하여 저급알킬렌기를 형성하여도 좋고, X^b 는 시아노기를 갖고 있어도 좋은 비닐렌기, 아세틸렌기, 에틸렌기 또는 메틸렌기이고, R^4 및 R^5 는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 수산기, 할로겐원자, 저급알킬기 또는 저급알콕시기이고, B는 일반식



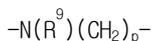
(식중의 R^6 및 R^7 은 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 저급알킬기, 시클로알킬알킬기 또는 아랄킬기이다)로 표시되는 기, 일반식



[식중의 A는 단일결합, 일반식



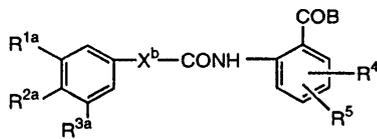
(식중의 m는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기 또는 일반식



(식중의 R^9 은 수소원자 또는 치환기로서 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기를 갖고 있어도 좋은 저급알킬기이고, p는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기이고, R^8 은 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기이고, n는 2~6의 정수이다]로 표시되는 기 또는 히드록시아미노기이고, 단, R^1 , R^2 및 R^3 가 동시에 수소원자인 경우는, X^b 가 메틸렌기 동시에 R^6 및 R^7 이 수소원자가 아니고, 또 X^b 는 비닐렌기, n가 2 또는 3, A가 단일결합 동시에 R^8 이 디메틸아미노기 또는 디에틸아미노기는 아니다]로 표시되는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 또는 그들의 약리학적으로 허용되는 염으로 이루어지는 의약.

청구항 11

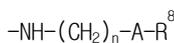
일반식



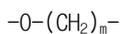
[식중의 R^{1a} , R^{2a} 및 R^{3a} 는 같거나 달라도 좋고 각각 저급알콕시기이고, X^b 는 시아노기를 갖고 있어도 좋은 비닐렌기, 아세틸렌기, 에틸렌기 또는 메틸렌기이고, R^4 및 R^5 는 같거나 달라도 좋고, 각각 수소원자, 수산기, 할로겐원자, 저급알킬기 또는 저급알콕시기이고, B는 일반식



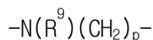
(식중의 R^6 및 R^7 은 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 저급알킬기, 시클로알킬알킬기 또는 아랄킬기이다)로 표시되는 기, 일반식



[식중의 A는 단일결합, 일반식



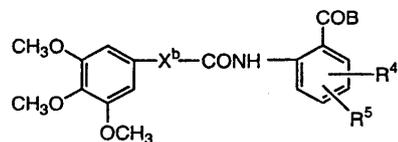
(식중의 m는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기 또는 일반식



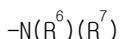
[식중의 R^9 는 수소원자 또는 치환기로서 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기를 갖고 있어도 좋은 저급알킬기이고, p 는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기이고, R^8 은 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기이고, n 는 2~6의 정수이다]로 표시되는 기 또는 히드록시아미노기이다]로 표시되는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 및 이들의 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 12

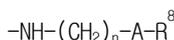
제 11 항에 있어서, 일반식



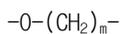
[식중의 X^b 는 시아노기를 갖고 있어도 좋은 비닐렌기, 아세틸렌기, 에틸렌기 또는 메틸렌기이고, R^4 및 R^5 는 같거나 달라도 좋고, 각각 수소원자, 수산기, 할로겐원자, 저급알킬기 또는 저급알콕시기이고, B는 일반식



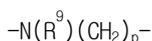
[식중의 R^6 및 R^7 은 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 저급알킬기, 시클로알킬알킬기 또는 아랄킬기이다)로 표시되는 기, 일반식



[식중의 A는 단일결합, 일반식



(식중의 m 는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기 또는 일반식

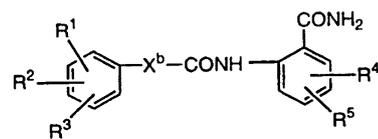


(식중의 R^9 는 수소원자 또는 치환기로서 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기를 갖고 있어도 좋은 저급알킬기이고, p 는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기이고, R^8 은 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기이고, n 는 2~6의 정수이다]로 표시되는 기 또는 히드록시아미노기이다]로 표시되는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 및 이들의 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 13

화학식 II

화학식 II

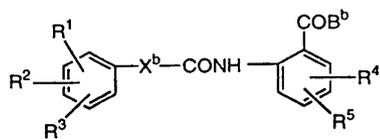


[식중의 R^1 은 수소원자, 할로겐원자, 수산기, 저급알킬기, 저급알콕시기, 히드록시저급알콕시기, 시클로알킬알콕시기, 아랄킬콕시기, 저급아실기, 니트로기, 시아노기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기, 카르복실기, 저급알콕시카르보닐기 또는 저급알킬술폰닐기이고, R^2 및 R^3 는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자 또는 저급알콕시기이고, 또는 양자로 함께 되어 산소원자를 통하여 저급알킬렌기를 형성하여도 좋고, X^b 는 시아노기를 갖고 있어도 좋은 비닐렌기, 아세틸렌기, 에틸렌기 또는 메틸렌기이고, R^4 및 R^5 는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 수산기, 할로겐원자, 저급알킬기 또는 저급알콕시기이고, 단, R^1 , R^2 및 R^3 중 하나가 수소원자인 경우 다른쪽은 동시에 수소원자 또는 메톡시기는 아니다]로 표시되는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 및 그들의 약리학적으로 허용되는 염.

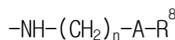
청구항 14

화학식 Ij

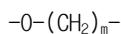
화학식 Ij



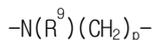
[식중의 R^1 은 수소원자, 할로겐원자, 수산기, 저급알킬기, 저급알콕시기, 히드록시저급알콕시기, 시클로알킬알콕시기, 아랄킬콕시기, 저급아실기, 니트로기, 시아노기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기, 카르복실기, 저급알콕시카르보닐기 또는 저급알킬술폰닐기이고, R^2 및 R^3 는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자 또는 저급알콕시기이고, 또는 양자로 함께 되어 산소원자를 통하여 저급알킬렌기를 형성하여도 좋고, X^b 는 시아노기를 갖고 있어도 좋은 비닐렌기, 아세틸렌기, 에틸렌기 또는 메틸렌기이고, R^4 및 R^5 는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 수산기, 할로겐원자, 저급알킬기 또는 저급알콕시기이고, B^b 는 일반식



[식중의 A는 단일결합, 일반식



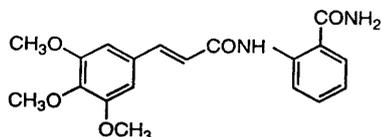
(식중의 m는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기 또는 일반식



(식중의 R^9 는 수소원자 또는 치환기로서 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기를 갖고 있어도 좋은 저급알킬기이고, p는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기이고, R^8 은 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기이고, n는 2~6의 정수이다]로 표시되는 기 또는 히드록시아미노기이고, 단, R^1 , R^2 및 R^3 는 동시에 수소원자이고, X^b 는 비닐렌기인 경우에는, n는 2 또는 3, A가 단일결합 동시에 R^8 가 디메틸아미노기 또는 디에틸아미노기는 아니다]로 표시되는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 및 그들의 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 15

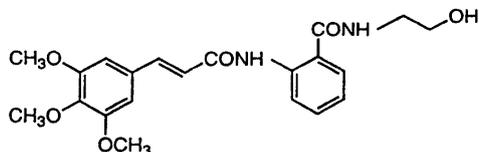
제 12 항 또는 제 13 항에 있어서, 식



으로 표시되는 것을 특징으로 하는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체.

청구항 16

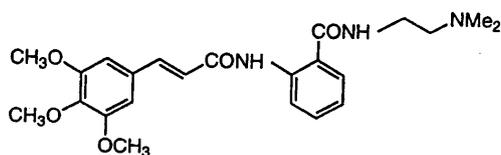
제 12 항 또는 제 14 항에 있어서, 식



으로 표시되는 것을 특징으로 하는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체.

청구항 17

제 12 항 또는 제 14 항에 있어서, 식

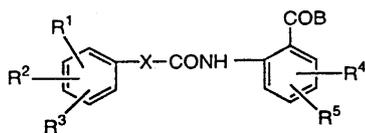


으로 표시되는 것을 특징으로 하는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 및 그들의 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 18

화학식 I

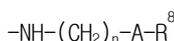
(화학식 I)



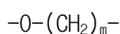
[식중의 R¹은 수소원자, 할로겐원자, 수산기, 저급알킬기, 저급알콕시기, 히드록시저급알콕시기, 시클로알킬알콕시기, 아랄킬콕시기, 저급아실기, 니트로기, 시아노기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기, 카르복실기, 저급알콕시카르보닐기 또는 저급알킬술폰닐기이고, R² 및 R³는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자 또는 저급알콕시기이고, 또는 양자로 함께 되어 산소원자를 통하여 저급알킬렌기를 형성하여도 좋고, X는 시아노기를 갖고 있어도 좋은 비닐렌기, 아세틸렌기, 에틸렌기, 메틸렌기 또는 단일 결합이고, R⁴ 및 R⁵는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 수산기, 할로겐원자, 저급알킬기 또는 저급알콕시기이고, B는 일반식



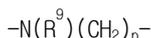
(식중의 R⁶ 및 R⁷은 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 저급알킬기, 시클로알킬알킬기 또는 아랄킬기이다)로 표시되는 기, 일반식



[식중의 A는 단일결합, 일반식



(식중의 m는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기 또는 일반식

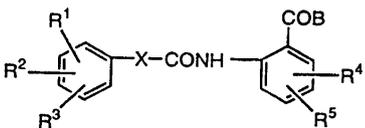


(식중의 R⁹은 수소원자 또는 치환기로서 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기를 갖고 있어도 좋은 저급알킬기이고, p는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기이고, R⁸은 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기이고, n는 2~6의 정수이다]로 표시되는 기 또는 히드록시아미노기이다)로 표시되는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 또는 이들의 약리학적으로 허용되는 염을 투여함으로써 혈관내막세포과잉증식에 기인하는 질환의 예방 및 치료방법.

청구항 19

혈관내막세포과잉증식에 기인하는 질환의 예방 및 치료용의 제제의 제조를 위한 화학식 I

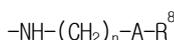
(화학식 I)



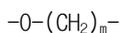
[식중의 R¹은 수소원자, 할로겐원자, 수산기, 저급알킬기, 저급알콕시기, 히드록시저급알콕시기, 시클로알킬알콕시기, 아랄킬콕시기, 저급아실기, 니트로기, 시아노기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기, 카르복실기, 저급알콕시카르보닐기 또는 저급알킬술폰닐기이고, R² 및 R³는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자 또는 저급알콕시기이고, 또는 양자로 함께 되어 산소원자를 통하여 저급알킬렌기를 형성하여도 좋고, X는 시아노기를 갖고 있어도 좋은 비닐렌기, 아세틸렌기, 에틸렌기, 메틸렌기 또는 단일 결합이고, R⁴ 및 R⁵는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 수산기, 할로겐원자, 저급알킬기 또는 저급알콕시기이고, B는 일반식



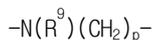
(식중의 R⁶ 및 R⁷은 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 저급알킬기, 시클로알킬알킬기 또는 아랄킬기이다)로 표시되는 기, 일반식



[식중의 A는 단일결합, 일반식



(식중의 m는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기 또는 일반식

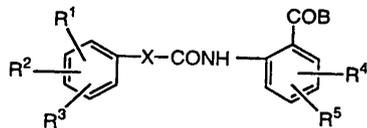


[식중의 R^9 는 수소원자 또는 치환기로서 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기를 갖고 있어도 좋은 저급알킬기이고, p 는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기이고, R^8 은 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기이고, n 는 2~6의 정수이다]로 표시되는 기 또는 히드록시아미노기이다]로 표시되는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 또는 이들의 약리학적으로 허용되는 염의 사용.

청구항 20

화학식 I

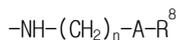
(화학식 I)



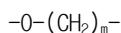
[식중의 R^1 은 수소원자, 할로겐원자, 수산기, 저급알킬기, 저급알콕시기, 히드록시저급알콕시기, 시클로알킬알콕시기, 아랄킬옥시기, 저급아실기, 니트로기, 시아노기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기, 카르복실기, 저급알콕시카르보닐기 또는 저급알킬술포닐기이고, R^2 및 R^3 는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자 또는 저급알콕시기이고, 또는 양자로 함께 되어 산소원자를 통하여 저급알킬렌기를 형성하여도 좋고, X 는 시아노기를 갖고 있어도 좋은 비닐렌기, 아세틸렌기, 에틸렌기, 메틸렌기 또는 단일 결합이고, R^4 및 R^5 는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 수산기, 할로겐원자, 저급알킬기 또는 저급알콕시기이고, B 는 일반식



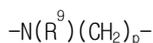
[식중의 R^6 및 R^7 는 같거나 다르더라도 좋고, 각각 수소원자, 저급알킬기, 시클로알킬알킬기 또는 아랄킬기이다)로 표시되는 기, 일반식



[식중의 A 는 단일결합, 일반식



(식중의 m 는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기 또는 일반식



(식중의 R^9 는 수소원자 또는 치환기로서 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기를 갖고 있어도 좋은 저급알킬기이고, p 는 2~6의 정수이다)로 표시되는 기이고, R^8 은 수산기, 저급알킬기로 모노 또는 디치환되어 있어도 좋은 아미노기이고, n 는 2~6의 정수이다]로 표시되는 기 또는 히드록시아미노기이다]로 표시되는 2-아실아미노벤즈아미드 유도체 또는 이들의 약리학적으로 허용되는 염의 혈관내막세포과잉증식에 기인하는 질환의 예방 및 치료제로서의 사용.