

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 295/092

(45) 공고일자 2005년07월04일
(11) 등록번호 10-0498867
(24) 등록일자 2005년06월23일

(21) 출원번호 10-2002-0041113
(22) 출원일자 2002년07월15일

(65) 공개번호 10-2003-0007187
(43) 공개일자 2003년01월23일

(30) 우선권주장 01.09454 2001년07월16일 프랑스(FR)

(73) 특허권자 르 라보레또레 셰르비에르
프랑스 꾸르베브와 세텍스 뿔라스 드 라 데팡스 12 (우:92415)

(72) 발명자 라비달레, 세르게
프랑스 31120 핀사구엘뤼드라파일라데 17

뎀레망뜨, 장-폴
프랑스 77590 보이스레로이뤼구스타베바도잉 7

테스타, 베르나르드
프랑스 1005 라우산네아베뉴가브리엘-드-루미네 36

세셀리, 로메오
프랑스 59650 빌레뉴베드'아스뤼뤼두프로그레스 8

트리당뜨, 알란
프랑스 92200 뉴일리수르세느블드두뫼만당뜨샤르코트 47/47비스

하르페이, 캐서린
프랑스 75016 파리뤼두라네라흐 135

스페딩, 미셸
프랑스 78110 레베시네뜨뤼암페레 6

웬케르, 에스페르
프랑스 78017 파리뤼드르'에토일레 18

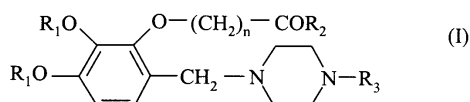
(74) 대리인 남상선

심사관 : 정진욱

(54) N-벤질피페라진 화합물, 이의 제조 방법 및 이를 함유하는 약제 조성물

요약

본 발명은 화학 화학식 (I)의 화합물, 및 이것의 이성질체 및 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염과 약제에 관한 것이다:



상기 식에서,

R_1 은 알킬기이며;

R_2 는 히드록시, 알콕시 또는 아미노기이며;

n 은 1 내지 12의 정수이며;

R_3 는 수소 원자, 선택적으로 치환된 알킬기, 시클로알킬기, 피리미디닐기 또는 선택적으로 치환된 페닐기이다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 신규한 N-벤질피페라진 화합물, 이의 제조 방법 및 이를 함유하는 약제 조성물에 관한 것이다.

종래 기술은 예를 들어,

- 각각 N-트리알콕시벤질피페라진의 제조 방법 및 혈관 확장 활성을 갖는 약제로서의 2,3,4-트리메톡시벤질피페라진의 사용 방법에 관한 프랑스 특허 1 302 958 및 805 M,

- 혈관 확장 활성을 갖는 트리메타지딘 화합물 및 1-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-4-(2-히드록시-3,4-디메톡시벤질)피페라진의 합성 방법에 대해 언급된 문헌[Hiroshi Ohtaka et al., Chem. Pharm. Bull., 35, 2774-3275(1987) and Chem. Pharm. Bull., 37, 11, 2124-3122(1989)],

- 1-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-4-(2-히드록시-3,4-디메톡시벤질)피페라진을 포함한 KB-2796의 신규한 대사산물의 분리 및 확인 방법에 관한 문헌[Tsuneo Kawashima et al., J.Pharmacobio-Dyn, 14, 449-459(1991)],

- 항-저산소증 및 항-허혈 활성을 갖는 N-벤질피페라진 화합물이 설명된 유럽 특허 EP 533 579,

- 마지막으로, 산화성 신진대사의 기능장애로 인한 신경 질환을 치료하는데 사용하기 위한 N-벤질피페라진 화합물이 설명된 유럽 특허 EP 617 027에 설명되어 있다.

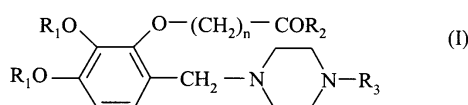
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

신규하다는 점 이외에, 본 발명의 화합물은 특히 혁신적인 약물학적 활성 및 혁신적인 치료학적 특성을 갖는다.

본 화합물은 특히, 저산소 스트레스 하에서의 미토콘드리아의 보호, 산소 결핍된 기관에서 ATP 합성의 유지, 예를 들어, 국소빈혈 상태에서 분리된 심장의 보호를 가능하게 한다. 최종적으로, 이것은 혈액-뇌 장벽을 교차시키는 것을 가능하게 한다. 그 결과, 본 화합물의 특성은 이 화합물들이, 급성 및 만성 세포성 허혈, 급성 또는 만성 뇌, 심장 또는 말초 허혈 사고의 예방 및 치료, 후속 재관류 여부에 상관없이 국부적으로 또는 전체적으로(지혈, 조임) 혈액 순환의 일시적인 방해에 필요한 임의의 외과적 간섭 전에, 만성 신경퇴행성 질환(예컨대, 노인성 치매, 잠복성 또는 발병된 알츠하이머병, 뇌 노화, 근위축성 측방경화, 다발성 경화증 또는 파킨슨병)의 치료, 및 이식하려고 하는 기관의 저장 및 재관류 후의 이식조직 기능의 회복을 개선시키는데 유용하게 한다.

본 발명의 화합물은 또한, 이미 설명된 유사한 구조의 모든 화합물과 비교하여 현저하게 더욱 우수한 신진대사 안정성을 가지며, 따라서, 더욱 우수한 생체이용율을 제공한다.

더욱 상세하게는, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 이것의 광학 이성질체 및 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와 의 부가염에 관한 것이다:



상기 식에서,

R_1 은 선형 또는 분지형 (C_1 - C_6)알킬기이며;

R₂는 히드록시기, 선행 또는 분지형 (C₁-C₆)알콕시기 또는 아미노기(1 또는 2개의 선행 또는 분지형 (C₁-C₆)알킬기에 의해 선택적으로 치환됨)이며;

n은 1 내지 12의 정수이며;

R₃는

- 수소 원자,

- 페닐기(할로젠 원자, 및 선행 또는 분지형 (C₁-C₆)알킬기, 선행 또는 분지형 (C₁-C₆)알콕시기, 히드록시기 및 트리할로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 선택적으로 치환됨), (C₃-C₇)시클로알킬기, 카르복시기 또는 (C₁-C₆)알콕시-카르보닐기에 의해 선택적으로 치환된 선행 또는 분지형 (C₁-C₁₂)알킬기,

- (C₃-C₇)시클로알킬기,

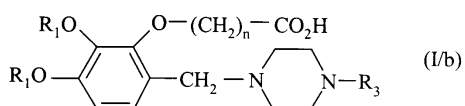
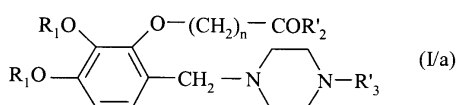
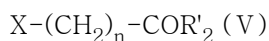
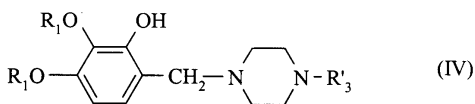
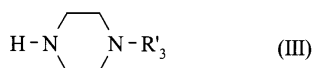
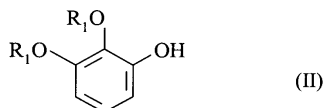
- 1 또는 2개의 피롤리디닐기에 의해 선택적으로 치환되는 피리미디닐기, 또는

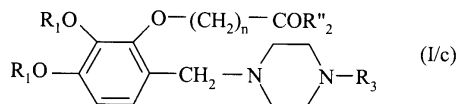
- 할로젠 원자, 및 선행 또는 분지형 (C₁-C₆)알킬기, 선행 또는 분지형 (C₁-C₆)알콕시기, 히드록시기 및 트리할로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 선택적으로 치환되는 페닐기이다.

약제학적으로 허용되는 산으로는 비제한적인 예로서, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 락트산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 아스코르브산, 옥살산, 메탄술폰산, 캄파산 등이 언급될 수 있다.

약제학적으로 허용되는 염기로는 비제한적인 예로서, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 트리에틸아민, 삼차-부틸아민 등이 언급될 수 있다.

본 발명은 또한, 하기 화학식 (II)의 화합물을 출발 물질로서 사용하고, 이를 포름알데히드의 존재하에 하기 화학식 (III)의 치환된 피페라진과 반응시켜 하기 화학식 (IV)의 화합물을 생성시키고, 이를 하기 화학식 (V)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물의 특정 형태인 하기 화학식 (I/a)의 화합물을 생성시키고, 이를 요망에 따라 화학식 (I)의 화합물의 특정 형태인 하기 화학식 (I/b)의 상응하는 일산(mono-acid) 또는 이산(di-acid), 또는 하기 화학식 (I/c)의 상응하는 아미드로 전환시키고, 화학식 (I/a), (I/b) 및 (I/c)의 화합물을 필요에 따라 통상적인 정제 방법으로 정제시키고, 적합하다면 이것의 이성질체로 분리시키고, 요망에 따라 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와 부가 염으로 전환시키므로써, 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다:





상기 식에서,

R'₃는 카르복시기에 의해 치환된 알킬기를 제외하고 R₃에 대해 정의된 바와 같으며;

X는 할로젠 원자이며;

R₁은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같으며;

R'₂는 선형 또는 분지형 (C₁-C₆)알콕시기이며;

R₃ 및 n은 화학식 (I)에서 정의된 바와 같으며;

R''₂는 1 또는 2개의 선형 또는 분지형 (C₁-C₆)알킬기에 의해 선택적으로 치환된 아미노기이다.

본 발명의 바람직한 화합물은 R₁이 메틸기이며, R'₂는 히드록시기이며, R₃가 벤질기, 피리미디닐기, 바람직하게는 메톡시기에 의해 치환된 페닐기, 또는 수소 원자인 화합물이다.

n은 바람직하게는 1 내지 7이다. 더욱 상세하게는, n은 6이다.

본 발명의 바람직한 화합물로는

- 7-{6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵탄산 및 이것의 부가염,
- 7-{6-{[4-(피리미딘-2-일)-1-피페라지닐]메틸}-2,3-디메톡시페녹시}헵탄산 및 이것의 부가염,
- 4-{6-[(피페라진-1-일)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티르산 및 이것의 부가염,
- 7-{6-[(4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵탄산 및 이것의 부가염,
- 4-{6-[(4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티르산 및 이것의 부가염이 있다.

본 발명은 또한, 1종 이상의 화학식 (I)의 화합물을 활성 성분으로서 단독으로 또는 1종 이상의 불활성이며 비독성인 부형제 또는 담체와 함께 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따른 약제 조성물로는 더욱 상세하게는, 경구 투여, 비경구 투여, 비(nasal) 투여, 피부 투여, 정제 또는 당의정, 설하 정제, 젤라틴 캡슐, 마름모꼴 정제, 좌약, 크림, 연고, 피부용 젤 등에 적합한 조성물이 언급될 수 있다.

유효량은 환자의 연령 및 체중, 질환의 특성 및 증증 정도, 및 경구, 비, 직장 또는 비경구 투여될 수 있는 투여 경로에 따라 다양하다. 일반적으로, 단위 용량은 24시간당 0.1 내지 500mg으로 1 내지 3회 투여된다.

하기 실시예는 본 발명을 설명해줄 것이나, 이에 제한되지는 않는다.

사용되는 출발 물질은 공지된 생성물이거나, 공지된 공정에 따라 제조된다.

실시예에 설명된 화합물의 구조는 통상적인 분광계법(적외선, NMR, 질량 분석기)에 따라 측정된다.

발명의 구성 및 작용

실시예 1 : 에틸 7-{6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}-헵타노에이트 디히드로클로라이드

2.2g의 60% 수산화나트륨을 0℃로 냉각된 250ml의 테트라히드로퓨란 무수물을 함유하는 반응기에 현탁시켰다. 150ml의 THF 무수물중에 용해된 17.1g의 6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀을 실온하에 상기 혼합물에 한 방향씩 첨가하고, 50ml의 THF 무수물중의 14.6ml의 에틸 7-브로모헵타노에이트를 첨가하였다.

반응 혼합물을 15일 동안 환류하에 가열시키고, 부분 진공하에 건조시켜 농축시켰다. 미가공 잔류물을 디에틸 에테르에서 취하고, 12시간 동안 0℃에서 냉각시킨 후 수득된 침전물을 여과 제거하고, 차가운 디에틸 에테르(4℃)로 세척하였다.

에테르 용액을 부분 진공하에 건조시켜 농축시키고, 미가공 잔류물을 수득하고, 이를 디클로로메탄/메탄올(98/2 내지 90/10) 구배를 이용한 실리카 칼럼상의 크로마토그래피로 정제하여, 기본 형태의 예상 생성물을 수득하였으며, 이를 상응하는 디히드로클로라이드로 전환시켰다.

용융점: 180℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 60.94 7.76 4.90

측정치 60.68 7.72 5.00

실시예 2 : 7-{6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}-헵탄산 디히드로클로라이드

실시예 1에서 수득된 10g의 화합물을 250ml의 에탄올중의 4g의 수산화나트륨을 함유하는 용액에 첨가하였다. 이를 6시간 동안 교반없이 유지시켰다. 증발에 의해 용매를 제거한 후, 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(95/5 내지 0/100) 구배를 사용한 실리카 칼럼상에서 크로마토그래피로 정제하였다. 예상 생성물을 기본 형태로 수득하였으며, 이를 상응하는 디히드로클로라이드로 전환시켰다.

용융점: 190℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 59.66 7.42 5.15

측정치 59.06 7.67 5.26

실시예 3 : 에틸 {6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}-아세테이트 디히드로클로라이드

에틸 7-브모로헵타노에이트 대신 에틸 클로로아세테이트로 대체하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 162℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 57.49 6.83 5.59

측정치 57.62 6.87 5.62

실시예 4 : {6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}아세트산 디히드로클로라이드

실시예 3에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 175℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 55.82 6.39 5.92

측정치 55.31 6.37 5.86

실시예 5 : 에틸 4-{6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}-부티레이트 디히드로클로라이드

에틸 7-브로모헵타노에이트 대신 에틸 4-브로모부티레이트를 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 164℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 58.98 7.23 5.29

측정치 59.32 7.18 5.06

실시예 6 : 4-{6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}-부티르산 디히드로클로라이드

실시예 5에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 200℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 57.49 6.83 5.59

측정치 57.48 7.00 5.61

실시예 7 : 에틸 8-{6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}-옥타노에이트 디히드로클로라이드

에틸 7-브로모헵타노에이트 대신 에틸 8-브로모옥타노에이트를 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 177℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 61.53 7.92 4.78

측정치 61.40 7.92 4.79

실시예 8 : 8-{6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}-옥탄산 디히드로클로라이드

실시예 7에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 180℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 60.32 7.59 5.02

측정치 60.12 7.58 5.04

실시예 9 : 메틸 10-{6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}-데카노에이트 디히드로클로라이드

에틸 7-브로모헵타노에이트 대신 메틸 10-브로모데카노에이트를 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 145℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 62.09 8.07 4.67

측정치 62.15 8.17 4.67

실시예 10 : 10-{6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}데칸산 디히드로클로라이드

실시에 9에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 156℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 61.53 7.92 4.78

측정치 61.32 8.06 4.90

실시예 11 : 메틸 11-{6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}-운데카노에이트 디히드로클로라이드

에틸 7-브로모헵타노에이트 대신 메틸 11-브로모운데카노에이트를 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 177℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 62.63 8.21 4.57

측정치 61.97 8.27 4.81

실시예 12 : 11-{6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}운데칸산 디히드로클로라이드

실시에 11에서 수득된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 185℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 62.09 8.07 4.67

측정치 61.97 8.06 4.71

실시예 13 : 에틸 7-{6-[(4-(피리미딘-2-일)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵타노에이트 디히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 6-{[4-(피리미딘-2-일)-1-피페라지닐]메틸}-2,3-디메톡시페놀을 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 128℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 55.81 7.21 10.01

측정치 56.11 7.40 9.96

실시예 14 : 7-{6-{[4-(피리미딘-2-일)-1-피페라지닐]메틸}-2,3-디메톡시-페녹시}헵탄산 디히드로클로라이드

실시예 13에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 115℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 54.24 6.83 10.54

측정치 54.33 6.90 10.63

실시예 15 : 에틸 7-{6-{[피페라진-1-일]메틸}-2,3-디메톡시페녹시}헵타노에이트 디히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 6-[(4-삼차-부톡시카르보닐-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀을 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 16 : 7-{6-{[피페라진-1-일]메틸}-2,3-디메톡시페녹시}헵탄산 디히드로클로라이드

실시예 15에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 160℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 52.98 7.56 6.18

측정치 53.06 7.49 6.28

실시예 17 : 에틸 7-{6-{[4-페닐-1-피페라지닐]메틸}-2,3-디메톡시페녹시}헵타노에이트 디히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 6-{[(4-페닐)-1-피페라지닐]메틸}-2,3-디메톡시페놀을 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 18 : 7-{6-{[4-페닐-1-피페라지닐]메틸}-2,3-디메톡시페녹시}헵탄산 디히드로클로라이드

실시예 17에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 132℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 58.98 7.23 5.29

측정치 58.96 7.32 5.25

실시예 19 : 에틸 7-{6-[4-시클로헥실-1-피페라지닐]메틸}-2,3-디메톡시페녹시}헵타노에이트 디히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 6-[(4-시클로헥실)-1-피페라지닐]메틸]-2,3-디메톡시페놀을 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 20 : 7-{6-[4-시클로헥실-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵탄산 디히드로클로라이드

실시예 19에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 182℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 58.31 8.28 5.23

측정치 57.92 8.41 5.24

실시예 21 : 에틸 7-{6-[4-n-헵틸-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵타노에이트 디히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 6-[(4-n-헵틸)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀을 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 22 : 7-{6-[4-n-헵틸-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵탄산 디히드로클로라이드

실시예 21에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 152℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 58.79 8.77 5.08

측정치 58.84 8.80 4.87

실시예 23 : 에틸 7-{6-[4-시클로프로필메틸-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵타노에이트 디히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 6-[(4-시클로프로필메틸)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀을 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 24 : 7-{6-[4-시클로프로필메틸-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵탄산 디히드로클로라이드

실시예 23에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 170℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 58.48 8.10 5.68

측정치 58.20 8.11 5.53

실시예 25 : 에틸 5-{6-[4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵타노에이트 디히드로클로라이드

에틸 7-브로모헵타노에이트 대신 에틸 5-브로모헵타노에이트를 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 26 : 5-{6-[4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵타노산 디히드로클로라이드

실시예 25에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 181℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 58.25 7.04 5.43

측정치 58.28 7.07 5.47

실시예 27 : 에틸 6-{6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헥사노에이트 디히드로클로라이드

에틸 7-브로모헵타노에이트 대신 에틸 6-브로모헥사노에이트를 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 28 : 6-{6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헥산산 디히드로클로라이드

실시예 27에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 173℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 58.98 7.23 5.29

측정치 59.05 7.33 5.36

실시예 29 : 에틸 4-{6-[(피페라진-1-일)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티레이트 디히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 6-[4-삼차-부톡시-카르보닐-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 및 에틸 7-브로모헵타노에이트 대신 에틸 4-브로모부티레이트를 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 30 : 4-{6-[(피페라진-1-일)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티르산 디히드로클로라이드

실시예 29에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 141℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 49.64 6.86 6.81

측정치 49.24 6.91 5.81

실시예 31 : 에틸 4-{6-[(4-페닐-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티레이트 디히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 에틸 6-[(4-페닐-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 및 에틸 7-브로모헵타노에이트 대신 에틸 4-브로모부티레이트를 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 32 : 4-{6-[(4-페닐-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티르산 디히드로클로라이드

실시예 31에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 129℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 56.68 6.62 5.75

측정치 56.68 6.75 5.81

실시예 33 : 에틸 7-{6-[(4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵타노에이트 디히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 6-[4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀을 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 34 : 7-{6-[(4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵탄산 디히드로클로라이드

실시예 33에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 141℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 57.96 7.21 5.01

측정치 57.70 7.22 5.02

실시예 35 : 에틸 4-{6-[(4-페닐-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티레이트 디히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 6-[4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 및 에틸 7-브로모헵타노에이트 대신 에틸 4-브로모부티레이트를 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 36 : 4-{6-[(4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티르산 디히드로클로라이드

실시예 35에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 153℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 55.71 6.62 5.41

측정치 55.83 6.62 5.37

실시예 37 : 에틸 4-{6-[(4-(피리미딘-2-일)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티레이트 디히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 6-[4-(피리미딘-2-일)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 및 에틸 7-브로모헵타노에이트 대신 에틸 4-브로모부티레이트를 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 38 : 4-{6-[(4-(2-피리미딘-2-일)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티르산 디히드로클로라이드

실시예 37에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 174℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 51.54 6.18 11.45

측정치 51.95 5.88 11.41

실시예 39 : 에틸 7-{6-[(4-(4-클로로벤질)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵타노에이트 디히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 6-[4-(4-클로로벤질)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀을 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 40 : 7-{6-[(4-(4-클로로페닐)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵탄산 디히드로클로라이드

실시예 39에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 187°C

원소 분석:

C% H% N%

이론치 56.11 6.80 4.85

측정치 55.98 6.86 5.03

실시예 41 : 에틸 4-{6-[(4-(4-클로로페닐)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티레이트 디히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 6-[4-(4-클로로벤질)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 및 에틸 7-브로모헵타노에이트 대신 에틸 4-브로모부티레이트를 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 42 : 4-{6-[(4-(4-클로로페닐)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티르산 디히드로클로라이드

실시예 41에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 43 : 에틸 4-{6-[(4-시클로헥실-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티레이트 디히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 6-[(4-시클로헥실)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 및 에틸 7-브로모헵타노에이트 대신 에틸 4-브로모부티레이트를 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 44 : 4-{6-[(4-시클로헥실-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티르산 디히드로클로라이드

실시예 43에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 211°C

원소 분석:

C% H% N%

이론치 55.98 7.76 5.68

측정치 55.74 7.70 5.70

실시예 45 : 에틸 4-{6-[(4-n-헵틸-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티레이트 디히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 6-[(4-n-헵틸-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 및 에틸 7-브로모헵타노에이트 대신 에틸 4-브로모부티레이트를 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 46 : 4-{6-[(4-n-헵틸-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티르산 디히드로클로라이드

실시에 45에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 47 : 에틸 4-{6-[(4-시클로프로필메틸-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티레이트 디히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 6-[(4-시클로프로필-메틸-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 및 에틸 7-브로모헵타노에이트 대신 에틸 4-브로모부티레이트를 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 48 : 4-{6-[(4-시클로프로필메틸-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티르산 디히드로클로라이드

실시예 47에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 49 : 에틸 3-{6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}프로피오네이트 디히드로클로라이드

에틸 7-브로모헵타노에이트 대신 에틸 3-브로모프로피오네이트를 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 50 : 3-{6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}프로피온산 디히드로클로라이드

실시예 49에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 51 : 에틸 7-{6-[(4-(2,6-디피롤리디닐-피리미딘-4-일)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵타노에이트 테트라히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 6-[(4-(2,6-디피롤리디닐-피리미딘-4-일)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀을 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 52 : 7-{6-[(4-(2,6-디피롤리디닐-피리미딘-4-일)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵탄산 테트라히드로클로라이드

실시예 51에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 53 : 에틸 4-{6-[(4-(2,6-디피롤리디닐-피리미딘-4-일)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티레이트 테트라히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 6-[(4-(2,6-디피롤리디닐-피리미딘-4-일)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 및 에틸 7-브로모헵타노에이트 대신 에틸 4-브로모부티레이트를 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 54 : 4-{6-[(4-(2,6-디피롤리디닐-피리미딘-4-일)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티르산 테트라히드로클로라이드

실시예 53에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 55 : 에틸 7-{6-[(4-n-(6-에톡시카르보닐)헥실-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵타노에이트 디히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 6-[(4-n-(6-에톡시카르보닐)헥실-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀을 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 56 : 7-{6-[(4-n-(6-카르복시)헥실-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵탄산 디히드로클로라이드

실시예 55에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 57 : 에틸 4-{6-[(4-(3-에톡시카르보닐)프로필-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티레이트 디히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 6-[(4-(3-에톡시카르보닐)프로필-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 및 에틸 7-브로모헵타노에이트 대신 에틸 4-브로모부티레이트를 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 58 : 4-{6-[(4-(3-카르복시)프로필-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티르산 디히드로클로라이드

실시에 57에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 59 : 에틸 7-{6-[(4-(3-에톡시카르보닐)프로필-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵타노에이트 디히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 6-[(4-(3-에톡시카르보닐)프로필-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀을 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 60 : 7-{6-[(4-(3-카르복시)프로필-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵탄산 디히드로클로라이드

실시예 59에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 61 : 에틸 4-{6-[(4-n-(6-에톡시카르보닐)헥실-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티레이트 디히드로클로라이드

6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 대신 6-[(4-n-(6-에톡시카르보닐)헥실-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페놀 및 에틸 7-브로모헵타노에이트 대신 에틸 4-브로모부티레이트를 사용하여 실시예 1에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 62 : 4-{6-[(4-n-(6-카르복시)헥실-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티르산 디히드로클로라이드

실시예 61에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 2에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 63 : 7-{6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}-N,N-디에틸헵탄아미드 디히드로클로라이드

실시예 2에 설명된 4.95g의 화합물을 100ml의 디클로로메탄중에 용해시켰다. 2.17g의 디시클로헥실카르보디이미드를 첨가하고, 2.1ml의 N,N-디에틸아민 및 1.28g의 N,N-디메틸아미노피리딘을 첨가하였다. 24시간 동안 교반시킨 후, 용액을 여과시키고, 건조시켜 농축시키고, 생성된 미가공 잔류물을 에틸 아세테이트/메탄올(100/0 내지 80/20) 구배를 사용한 실리카 칼럼상의 크로마토그래피에 의해 정제하고, 기본 형태의 예상 생성물을 수득하고, 이를 상응하는 디히드로클로라이드로 전환시켰다.

실시예 64 : 4-{6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}-N,N-디에틸부탄아미드 디히드로클로라이드

실시예 6에 설명된 화합물로부터 출발하여 실시예 63에 설명된 공정에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

용융점: 198℃

원소 분석:

C% H% N%

이론치 60.41 7.79 7.55

측정치 60.17 7.79 7.50

실시예 65 : 3-{6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}-프로피온아미드 디히드로클로라이드

실시예 50에 설명된 화합물을 암모니아 매질중에서 반응시켜 예상 생성물을 수득하였다.

발명의 효과

본 발명의 화합물의 약물학적 연구

A: 본 발명의 화합물의 항-허혈 활성 연구

사용된 모델은 사람의 색전성 뇌혈관 사고를 모방한 관내 폐색에 의해 유도되는 일과성 국소 뇌허혈 모델이다. 경색 위치는 피질 또는 피질하이다(R.Bordet et al., J Cereb Blood Flow Metab. 20, 2000, 1190-1196 and 1999, 19, 1309-1345).

상기 모델은 중간 경동맥의 한쪽이 1시간 동안 폐쇄된 후, 23시간 동안 재관류된 성체 수컷 위스타트 쥐(Wistar rat)로 구성되어 있다. 이 실험의 목적은 본 발명의 화합물의 항-허혈 효과를 연구하는 것이다.

동물은 수술 동안 300mg/kg의 클로랄 히드레이트로 마취시켰다. 수술 동안, 이들의 온도를 모니터링하였으며, 온도 조절 가열 블랭킷을 사용하여 37°C로 유지시켰다.

주요 과정은 구멍의 강내 폐쇄에 의해 오른쪽 중간 대뇌동맥으로 혈액이 순환하는 것을 중단시키는 것이다. 60분 후, 폐쇄를 제거하고, 동물을 이들의 우리에 가두었다. 24시간 후, 동물을 마취하에 희생시켰다. 이들의 뇌를 신속하게 제거하여 냉동시키고, 50 μ m 두께를 갖는 12개 절편을 1 μ m 간격을 두고 입체진단 해부학용 저온유지장치(stereotactic topography)에 두었다. 절편을 신속하게 크레실 보라색(cresyl violet)으로 염색하였다. 대뇌 절편의 비염색된 부분은 경색된 영역으로서 규정된다.

비조정된 경색 영역과 총 반구 영역을 이미지 분석 프로그램을 이용하여 각각의 절편에 대해 별도로 계산하였다. 뇌 부종의 효과를 보완하기 위해 경색의 비조정된 총 부피를 계산하였다.

생성물을 폐쇄 3분전에 정맥내로 1mg/kg의 용량으로 투여하였다.

이러한 모델에서, 본 발명의 화합물 및 특히, 실시예 2의 화합물은 피질의 경색 크기 및 황색종을 현저하게 감소시켰으며, 이는 신경보호적인 효과를 나타내는 것이다.

B: 성상 세포 배양물의 저산소증

실험 프로토콜:

성상 세포 배양물을 보헤르(Booher) 및 센센브렌너(Sensenbrenner)(Neurobiology, 1972, 2, 97-105)에 의해 설명된 기술에 따라 새로 태어난 쥐로부터 수득하였다.

이를 플라텔(Plateel)(J.Neurochem. 1995, 65, 2138-2145) 등에 의해 설명된 저산소증 모델에 따른 배양액에 위치시킨 후, 3 내지 6주째에 사용하였다. ATP 보존물을 재구성하기 위해 저산소증이 개시되기 전에 배지를 24시간 동안 교환시켰다. O₂가 제거되고, 제공된 농도의 시험 분자를 함유하는 배양 배지의 첨가 후, 저산소증을 24시간 동안 혐기성 챔버에서 유도하였다. ATP의 농도를 발광을 이용하여 측정하고, ATP 피코몰/단백질 mg으로 나타내었다.

이러한 모델에서, 27% 내지 79%의 저산소증 정도에서, 실시예 2의 화합물은 35 내지 87% 정도로 ATP를 회수한 반면, 트리메타지딘은 이러한 변수에 영향을 끼치지 않았다. 최대 효과는 1 μ M에서 관찰되었다.

C: 본 발명의 화합물에 의한 피질 및 백색질에서의 신경보호

사용된 모델은 피질 신경 및 기본 백색질 모두에 영향을 끼친 신경퇴화의 마우스 모델이다(S.L. Tahraoui et al., Brain Pathol., 2001, 11, 56-71). 이러한 모델은 새로 태어난 마우스에서 S-브로모-윌라딘(willardiine), 즉 AMPA-카이네이트 수용체에 작용하는 글루타마터(glutamatergic) 작용제(agonist), 또는 이보테네이트(ibotenate), 즉 NMDA 형 수용체의 작용제의 뇌 주입을 기본으로 한다.

모든 주입은 오전 10시 내지 13시 사이에 수행하였다. 동물을 미리 마취시키고, 처리 동안 가열 램프하에 방치시켰다. 각각의 실험 군은 두마리 이상의 상이한 한배새끼로부터 5 내지 12마리의 암컷 및 수컷의 스위스 마우스를 포함한다. 수명 5 일째에(P5), 10 μ g의 이보테네이트 또는 15 μ g의 S-브로모윌라딘을, 각각의 가압시 1 μ l의 환약을 수송하는 측정기에 고정된 50 μ l 주사기상에 탑재된 25G 계량 바늘을 사용하여 뇌로 주입시켰다. 바늘을 오른쪽 반구의 전두두정 부분의 피질 아래 2mm로 삽입하였다(람다형 구조의 전면에서 2mm 및 중간 라인의 외부로 2mm). 1 μ l의 두 환약(1 μ l는 뇌실주위 백색질 및 1 μ l는 피질)를 투여하였다. 바늘을 정위에 유지시키면서 30초 간격으로 각각의 환약을 분리하여 생성물을 분산시켰다. 이러한 흥분독성 처리 직후, 시험 화합물(3, 10 또는 30mg/kg) 또는 담체를 복강내 투여하였다(투여 용량 = 5 μ l). 동물을 5일 후(P10)에 목을 베어서 희생시키고, 뇌를 즉시 제거하고, 포르몰로 고정시키고, 파라핀에 담겼다. 일련의 15 μ m 관상 절편을 모든 뇌에 대해 제조하고, 크레실 보라색으로 염색하였고, 이는 정확하고 재현가능한 방식으로 피질 및 백색질에서 조직학적 병소의 전후 죽을 측정하게 한다. 조직학적 병소의 크기를 실험 군에 대해 모르는 2명의 개별적 관찰자에 의해 측정하였다. 결과는 평균으로 나타내었다.

이러한 모델에서, 실시예 2의 화합물은 백색질 및 피질의 병소 크기를 현저히 감소시켰으며, 이는 중요한 신경보호 효과를 의미한다. 대조 방식으로 시험한 트리메타지딘(TMZ)은 매우 낮은 신경보호 효과를 가졌다.

생성물, 10mg/kg, 복강내	피질			백색질		
	대조군	TMZ	실시예 2의 화합물	대조군	TMZ	실시예 2의 화합물
동물 수	19	7	6	18	7	6
병소, μ m	850.5	800	200	480	320	146.7

D. 신진대사 안정성

신진대사 안정성을 측정하기 위해 사용되는 모델을 분리된 쥐 및 사람 마이크로솜에서 발육시키고 확인하였다(M.Bertrand et al., European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2000, Vol 11, Suppl. 2, S61-S72).

예상 신진대사 생체이용율(MF%)은 간 마이크로솜을 이용하여 총 흡수를 추정하는 신진대사 안정성의 시험관내 측정을 기본으로 하고 있다. 간단하게는, 생성물을 쥐 및 사람 간 마이크로솜(0.33mg의 단백질/ml)의 존재하에 0, 5, 15, 30 및 60분 동안 10^{-7} M로 인큐베이팅시켰다. 각 시점에서, 변화되지 않은 생성물의 양을 LC-MS-MS에 의해 측정하였다. 시험관내 고유 클리어런스(clearance)(클린트(Clint))은 변화되지 않은 생성물의 잔여 농도 대 인큐베이팅 시간의 곡선(LN 선형화)에 상응한다. 시험관내 고유 클리어런스를 쥐에 있어서는 11g 및 사람에 있어서는 1.2kg의 간 및 0.045mg의 단백질/간 kg의 인자들을 사용하여 생체내 고유 클리어런스(비보클린트(vivoClint))에서 전체 유기체에 대해 정를 증가시켰다. 시험관내 고유 클리어런스의 간 클리어런스(HepC1)로의 전환은 HBF(간 혈류)가 쥐에 있어서는 22ml/분에 상응하고, 사람에게 있어서는 1500ml/분에 상응하는 정맥 평형 모델(HepC1=생체내 클리어런스*HBF/(생체내 클리어런스 + HBF))를 이용하여 달성된다. 하기 식을 이용하여 간 추출물의 공동작용으로부터 MF%를 유도하였다:

$$MF\% = 1 - \text{HepC1}/\text{HBF}$$

상기 방법은 시험관내 및 생체내 데이터 사이의 우수한 상호관계를 제공하였다.

이러한 모델에서, 본 발명의 화합물은 우수한 신진대사 안정성을 나타내었다.

E. 항-세포사멸 효과

과산화수소(H_2O_2)를 첨가함으로써 세포사멸을 유도하여 심근세포의 일차 배양에서 항-세포사멸 효과의 시험관내 연구를 수행하였다. 생성된 자유 라디칼은 세포사멸을 유도하였다. 이는 허혈 재관류에서 관찰된 것과 유사하였다(R.Von Harsdorf, Circulation 99, 2934-2941).

심근세포를 새로 태어난 쥐 심장에서 분리하고, 35000세포/ cm^2 의 밀도로 스프레딩시켰다. 세포사멸 과정은 30분 동안의 H_2O_2 (0.075mmol/litre) 첨가에 의해 유도하였다. 그 후, 심근세포를 배양 배지에서 24시간 동안 방치시켰다. 사멸 세포를 예를 들어, 세포사멸 과정에서 발생한 게놈성 DNA 단편에 의해 다양한 방법으로 시각화시켰다. 이는 하기 두 방법에 의해 나타내어진다(상기 참조):

1. 투넬(TUNEL) 시험은 이들 DNA의 분열을 나타내는 세포 핵을 라벨링시킬 수 있다.
2. DNA의 분열은 "DNA 라벨링" 방법에 의해 입증된다. 180bp의 게놈성 DNA의 특징적인 단편은 아가로스 겔상의 전기영동에 의해 검출된다.

세포 핵 막의 내부에서 외부로의 포스파티딜세린(PS)의 이동(구체화)은 세포사멸의 초기 지시기이다. 이는 아넥신(annexin)-V-FITC(형광 이소티오시아네이트)를 사용한 형광 라벨링에 의해 시각화될 수 있으며, 세포의 총 수와 비교함으로써 정량화될 수 있다.

시험관내 모델에서, 실시예 2의 화합물은 세포사멸에 대해 심근세포를 보호한다. 상기 효과는 사멸 세포의 백분율의 감소 및 생존 세포의 증가를 명백히 한다. 결론적으로, 생성물을 심장보호 생성물이다.

F. 해마의 CA1 및 CA3 영역에서 신경보호

카이닌산(kainic acid)은 존재하는 가장 효력이 있는 외인성 흥분독소중 하나이며, 이는 급성 또는 아급성 간질양을 유발하는 이들의 능력에 의해 입증된다. 카이닌산 투여와 관련되어 관찰된 조직병리학적 변화는 해마의 CA1 내지 CA3 영역에서 처음으로 발현되는 병소에 의해 유도된 뇌성 허혈과 상이하다(C. Montecot et al., Neuroscience 84, 791-800). 이러한 목적은 혈액 순환의 감소 없이 해마의 CA3 영역에서 사실상 유발된 병소에 대한 보호 효과를 연구하는데 있다.

카이닌산을 12mg/kg의 용량으로 의식있는 쥐에 복막내로 투여하였다. 그 후, 동물을 약 2시간 동안 관찰하였고, 잠복 기간 후, 간질 경련이 발생하였다. 2시간 말에, 10mg/kg의 디아제팜의 투여에 의해 경련이 중단되었다. 동물을 7일 후에 희생시키고, 뇌를 분리하여, 15 μm 두께를 갖는 8개의 횡단 절편을 150 μm 간격으로 준비하였다. 이들을 실험 군에 대해 모르는 두명의 개별적인 관찰자가 대조 현미경으로 분석하게 하였다. 신경 병소의 심각성에 따라 0 내지 3 등급을 매겼다. 병소 등급을 얻기 위해 각각의 반구에 대한 등급을 함께 부가하였다.

카이닌산을 투여하기 전에 생성물을 20mg/kg의 용량으로 3분 동안 복막내로 투여하였다.

이러한 모델에서, 실시예 2의 화합물의 단일 주입은 카이닌산에 의해 유도된 병소에 대한 해마의 CA1 및 CA3 영역의 신경을 보호하였으며, 이는 강한 신경보호 효과를 입증하는 것이다.

약제 조성물:

10mg 용량을 각각 함유하는 1000개 정제를 제조하기 위한 제형

실시예 2의 화합물 ----- 10g

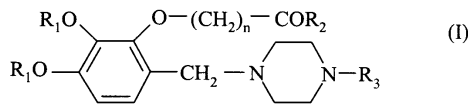
히드록시프로필셀룰로오스 ----- 2g

밀 전분 -----	10g
락토스 -----	100g
마그네슘 스테아레이트 -----	3g
활석 -----	3g

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이것의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염:



상기 식에서,

R_1 은 선형 또는 분지형 (C_1 - C_6)알킬기이며;

R_2 는 히드록시기, 선형 또는 분지형 (C_1 - C_6)알콕시기 또는 아미노기(1 또는 2개의 선형 또는 분지형 (C_1 - C_6)알킬기에 의해 치환되거나 비치환됨)이며;

n 은 1 내지 12의 정수이며;

R_3 는

- 수소 원자,

- 페닐기(할로젠 원자, 및 선형 또는 분지형 (C_1 - C_6)알킬기, 선형 또는 분지형 (C_1 - C_6)알콕시기, 히드록시기 및 트리할로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되거나 비치환됨), (C_3 - C_7)시클로알킬기, 카르복시기 또는 (C_1 - C_6)알콕시-카르보닐기에 의해 치환되거나 비치환된 선형 또는 분지형 (C_1 - C_{12})알킬기,

- (C_3 - C_7)시클로알킬기,

- 1 또는 2개의 피롤리디닐기에 의해 치환되거나 비치환된 피리미디닐기, 또는

- 할로젠 원자, 및 선형 또는 분지형 (C_1 - C_6)알킬기, 선형 또는 분지형 (C_1 - C_6)알콕시기, 히드록시기 및 트리할로메틸기로부터 선택된 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 치환되거나 비치환된 페닐기이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, R_1 이 메틸기임을 특징으로 하는 화학식 (I)의 화합물.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, R_3 가 페닐기에 의해 치환된 알킬기, 피리미디닐기, 메톡시기에 의해 치환되거나 비치환된 페닐기, 또는 수소 원자임을 특징으로 하는 화학식 (I)의 화합물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, n 이 1 내지 7의 정수임을 특징으로 하는 화학식 (I)의 화합물.

청구항 5.

제 4 항에 있어서, n이 6임을 특징으로 하는 화학식 (I)의 화합물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, R₂가 히드록시기임을 특징으로 하는 화학식 (I)의 화합물.

청구항 7.

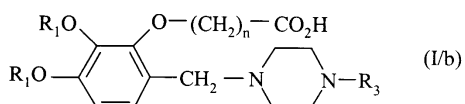
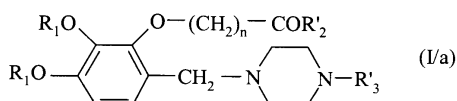
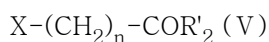
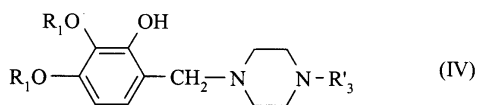
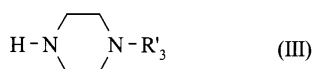
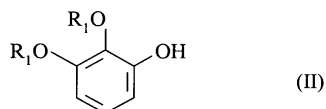
제 1 항에 있어서, 7-{6-[(4-벤질-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵탄산임을 특징으로 하는 화학식 (I)의 화합물 또는 이것의 부가염.

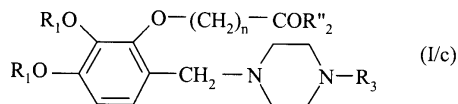
청구항 8.

제 1 항에 있어서, 7-{6-[[4-(피리미딘-2-일)-1-피페라지닐]메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵탄산, 4-{6-[(피페라진-1-일)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티르산, 7-{6-[(4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}헵탄산, 또는 4-{6-[(4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐)메틸]-2,3-디메톡시페녹시}부티르산임을 특징으로 하는 화학식 (I)의 화합물 또는 이것의 부가염.

청구항 9.

하기 화학식 (II)의 화합물을 출발 물질로서 사용하여, 이를 포름알데히드의 존재하에 하기 화학식 (III)의 치환된 피페라진과 반응시켜 하기 화학식 (IV)의 화합물을 수득하고, 이를 하기 화학식 (V)의 화합물과 반응시켜 화학식 (I)의 화합물의 특정 형태인 하기 화학식 (I/a)의 화합물을 수득하고, 이를 화학식 (I)의 화합물의 특정 형태인 하기 화학식 (I/b)의 상응하는 일산(mono-acid) 또는 이산(di-acid), 또는 하기 화학식 (I/c)의 상응하는 아미드로 전환시키고, 화학식 (I/a), (I/b) 및 (I/c)의 화합물을 필요에 따라 통상적인 정제 방법으로 정제하고, 요망에 따라 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가 염으로 전환시켜, 제 1 항에 따른 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 방법:





상기 식에서,

R₁, R₃ 및 n은 제 1항의 화학식 (I)에서 정의된 바와 같고;

R'₃는 카르복시기에 의해 치환된 알킬기를 제외하고 제 1항의 화학식 (I)에서 R₃에 대해 정의된 바와 같으며;

X는 할로젠 원자이고;

R'₂는 선형 또는 분지형 (C₁-C₆)알콕시기이며;

R''₂는 1 또는 2개의 선형 또는 분지형 (C₁-C₆)알킬기에 의해 치환되거나 비치환된 아미노기이다.

청구항 10. 삭제

청구항 11.

1종 이상의 불활성이며 비독성인 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 제 7항에 따른 화합물을 활성 성분으로서 포함하는, 급성 및 만성 세포성 허혈 및 급성 또는 만성 뇌, 심장 또는 말초 허혈 사고의 예방 또는 치료, 및 만성 신경 퇴행성 질환의 치료를 위한 약제 조성물.