



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년10월07일
(11) 등록번호 10-1663543
(24) 등록일자 2016년09월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 401/12 (2013.01)
A61K 31/444 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-0106982

(22) 출원일자 2015년07월29일

심사청구일자 2015년07월29일

(56) 선행기술조사문헌

WO 2004-045509 A2
WO 2014-144130 A2
US 2012-0183600 A1
US 2006-0024365 A1

(73) 특허권자

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

한국과학기술연구원

서울특별시 성북구 화랑로14길 5 (하월곡동)

(72) 발명자

서홍석

서울특별시 용산구 한강대로 211, 101동 2804호
(한강로1가, 대우 월드마크 용산)

심태보

서울특별시 성북구 화랑로14길 5

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인충현

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 이민정

(54) 발명의 명칭 부스피론 유도체 및 이를 함유하는 약학 조성물

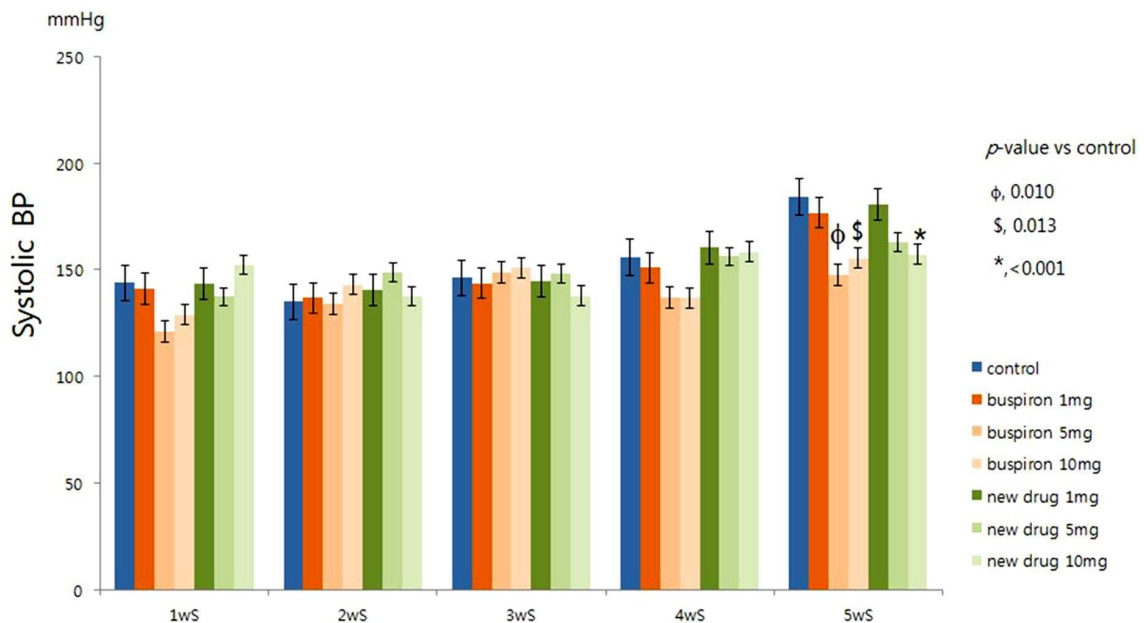
(57) 요약

본 발명은 부스피론 유도체와 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 신규 부스피론 유도체 및 고혈압 질환을 치료하거나 예방하는 약학 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따른 부스피론 유도체는 기존에 스트레스성 질환에 치료 효과가 있는 것으로 알려진 부스피론에 관해,

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



다른 병증의 치료에도 효과가 있는 신규한 부스피론 유도체에 해당하는 것이다. 또한 본 발명에 따른 혈압질환의 치료 및 예방용 조성물은 상기 부스피론 유도체를 활용하여 고혈압 등의 혈압질환을 치료하거나 예방하는 것이 가능한 것으로서 부스피론의 활용폭을 새롭게 넓힌 발명이다. 특히 이러한 부스피론 유도체는 스트레스성 질환의 치료에만 이용되던 부스피론을 고혈압 치료라는 새로운 용도에 활용하도록 하였다. 또한 인위적으로 혈압을 하강시키는 것이 아닌 본태성 고혈압이나 원발성 고혈압의 원인을 규명하여 고혈압을 치료하거나 예방하는 효과가 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)

C07D 401/06 (2013.01)

C07D 401/14 (2013.01)

윤호중

서울특별시 성북구 화랑로14길 5

(72) 발명자

이용직

인천광역시 남동구 구월로 78, 8동 507호 (간석동,
극동아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 CAP-12-1-KIST

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 국가과학기술연구회

연구사업명 융합연구사업 : 창의형 (CAP)

연구과제명 NBIT 융합기술 기반 생체 인산화 신호체계 제어연구

기 여 율 1/2

주관기관 한국과학기술연구원

연구기간 2012.07.27 ~ 2018.07.26

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 R1435291

부처명 KU-KIST 융합대학원

연구관리전문기관 고려대학교 산학협력단

연구사업명 Bridge-to-Heart 심장재생에 대한연구

연구과제명 Bridge-to-Heart 심장재생에 대한 연구[3세부-3차연도]

기 여 율 1/2

주관기관 KU-KIST 융합대학원

연구기간 2015.01.01 ~ 2015.07.31

명세서

청구범위

청구항 1

8-(4-(1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데카인-7,9-디온;
 8-(4-(1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(4-(1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(4-(1-(6-클로로피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(4-(1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(4-(1-(4-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(4-(1-시클로헥실피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(6-클로로피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(4-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-시클로헥실피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드
 0-(1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)피페리딘-4-일) 옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(6-클로로피리미딘-4-일)피페리딘-4-일) 옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-일) 옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(4-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일) 옥심; 및
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-시클로헥실피페리딘-4-일) 옥심;
 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 부스피론 유도체.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 부스피론 유도체의 분자량은 350-550인 것을 특징으로 하는 부스피론 유도체.

청구항 4

1) 8-(4-(1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데카인-7,9-디온;
 8-(4-(1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(4-(1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(4-(1-(6-클로로피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(4-(1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(4-(1-(4-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(4-(1-시클로헥실피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(6-클로로피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(4-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-시클로헥실피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드
 0-(1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)피페리딘-4-일) 옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(6-클로로피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)
 옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-일)
 옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(4-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일) 옥
 심; 및
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-시클로헥실피페리딘-4-일) 옥심;
 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 부스피론 유도체를 제조하는 단계;
 를 포함하는 부스피론 유도체의 제조방법.

청구항 5

삭제

청구항 6

제 4항에 있어서,

상기 부스피론 유도체의 분자량은 350-550인 것을 특징으로 하는 부스피론 유도체의 제조방법.

청구항 7

8-(4-(1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데카인-7,9-디온;
 8-(4-(1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(4-(1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(4-(1-(6-클로로피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(4-(1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(4-(1-(4-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(4-(1-시클로헥실피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(6-클로로피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(4-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-시클로헥실피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드
 0-(1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)피페리딘-4-일) 옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(6-클로로피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)
 옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-일)
 옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(4-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일) 옥
 심; 및
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-시클로헥실피페리딘-4-일) 옥심;
 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 부스피론 유도체 또는 약학적으로 허용 가
 능한 그의 염을 유효성분으로 함유하는 본태성 고혈압, 고혈압성 심장병, 고혈압성 신장질환, 이차성 고혈압 및
 뇌졸중으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 고혈압 질환의 치료 및 예방용 약학 조성물.

청구항 8

제 7항에 있어서,

상기 부스피론 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염은 전체 조성물 100 중량부에 대하여 1-80 중량부로
 함유되는 본태성 고혈압, 고혈압성 심장병, 고혈압성 신장질환, 이차성 고혈압 및 뇌졸중으로 이루어지는 군으
 로부터 선택되는 어느 하나의 고혈압 질환의 치료 및 예방용 약학 조성물.

청구항 9

제 7항에 있어서,

상기 부스피론 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염은 전체 조성물 100 중량부에 대하여 20-60 중량부의 함량으로 함유되는 본태성 고혈압, 고혈압성 심장병, 고혈압성 신장질환, 이차성 고혈압 및 뇌졸중으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 고혈압 질환의 치료 및 예방용 약학 조성물.

청구항 10

제 7항에 있어서,

상기 부스피론 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염은 근육 세포에서 ATP-activated protein kinase(AMPK)의 발현을 증가시키면서 혈관 내의 혈압을 하강시키는 본태성 고혈압, 고혈압성 심장병, 고혈압성 신장질환, 이차성 고혈압 및 뇌졸중으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나의 고혈압 질환의 치료 및 예방용 약학 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 부스피론 유도체와 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 신규 부스피론 유도체 및 고혈압 질환을 치료하거나 예방하는 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 혈압이란 혈액이 혈관 속을 흐르고 있을 때 혈관벽에 미치는 압력을 말한다. 혈관의 이름에 따라 동맥혈압, 모세관혈압, 정맥혈압 등으로 구별되는데, 보통 혈압이라고 하면 동맥혈압을 뜻할 때가 많다. 동맥혈압은 심장박동과 혈관저항에 의하여 변동된다.

[0003] 임상에서 사용되고 있는 것으로서 혈관내 혈액에 직접 작용하여 인위적으로 혈압을 하강시키는 혈압강하제들은 이뇨제, 베타차단제, 칼슘차단제, 알파차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제 및 안지오텐신 전환효소 억제제 및 안지오텐신 수용체 차단제 등 여러 종류가 있는 것으로 알려져 있으며, 이들 약제 모두가 상승된 혈압을 인위적으로 떨어뜨리는 기전으로 작용한다.

[0004] 한편, 심실이 수축하여 혈액이 동맥 속으로 밀려나갔을 때의 혈압을 수축기 혈압(최고혈압)이라 한다. 심실이 확장하여 혈액이 밀려나가지 않을 때에도 동맥벽에 탄력이 있어 혈액을 압박하고 있으므로 혈압이 0이 되지 않는다. 이때의 혈압을 확장기 혈압(최저혈압)이라고 하며, 수축기 혈압과 확장기 혈압과의 차이를 맥압이라고 한다. 심장으로부터 밀려나가는 혈액량이 증가하거나 동맥혈관의 탄성이 낮아지면 맥압이 증가한다. 또한 혈압을 읽을 때에는 이러한 수축기 혈압과 확장기 혈압으로 나누어서 읽는다.

[0005] 일반인의 정상적인 수축기 혈압은 120 mmHg, 확장기 혈압은 80 mmHg이며, 평균 동맥압은 100 mmHg, 맥압은 40 mmHg 정도이나 사람에 따라 다소 차이가 나기도 한다. 식사 후에는 약 6-8 mmHg 상승하며, 자세나 운동상태 등에 따라 변화한다. 나이가 많은 사람이나 동맥경화증이 있는 사람은 혈관의 벽에 탄력성이 떨어져 혈관의 저항

이 커지므로 정상인에 비하여 두 배 이상 높은 경우가 많다.

[0006] 한편, 고혈압은 사람에 따라 조금씩의 차이는 있겠지만, 일반적으로는 18세 이상의 성인에서 수축기 혈압이 140 mmHg 이상이거나 확장기 혈압이 90 mmHg 이상인 경우를 말한다. 고혈압은 크게 두 가지로 분류할 수 있는데, 원인 질환이 밝혀져 있고 이에 의해 고혈압이 발생하는 경우를 이차성 고혈압이라고 하며, 원인 질환이 발견되지 않는 경우를 본태성(일차성) 고혈압이라고 한다. 전체 고혈압 환자의 약 95 %는 본태성 고혈압이다. 본태성 고혈압이 생기는 근본적인 이유는 명확하지 않지만, 심박출량(cardiac output: 심장에서 1분 동안 박출하는 혈액의 양)의 증가나 말초 혈관저항의 증가에 의한 것으로 생각된다. 고혈압과 관련된 위험 인자에는 고혈압의 가족력, 음주, 흡연, 고령, 운동 부족, 비만, 짜게 먹는 식습관, 스트레스 등의 환경적, 심리적 요인이 있다. 이러한 본태성 고혈압에 포함되는 것으로서 원발성 고혈압이 있으며, 현재까지 원발성 고혈압의 원인으로 거론되고 있는 원인들은 유전적 소인과 환경적 소인 등이 거론되고 있으나, 어느 것도 고혈압의 병인론을 정확히 설명하지 못하고 있기 때문에 최근에는 이들 소인들이 서로 연관된 multiple factor가 작용하여 혈압이 상승하리라 추정하고 있다. 이러한 원발성 고혈압은 혈압을 잘 조절하여도 심혈관 질환의 사고 및 심부전 발생의 예방 효과는 상대위험도를 20-50 %정도 낮추어 그다지 예방 효율이 높지 않은 편이다. 그 이유는 여러 가지가 있으나 가장 중요한 원인은 이차성 고혈압을 제외한 원발성 고혈압의 경우에 그 원인을 아직 모르고 있기 때문에 올라간 혈압을 혈압강하제의 사용으로 인위적으로 조절하는 것은 가능하지만, 혈압을 상승시키는 전반적인 병태생리적 원인이 교정되지 않았기 때문으로 판단된다. 따라서 원발성 고혈압의 발생기전을 밝힘으로써, 기저의 생리적 상태가 개선되면 혈압을 강제로 떨어뜨리지 않아도 고혈압이 정상으로 회복되고 기저 병태생리상태도 정상으로 회복되리라 가정된다. 즉 보다 근본적인 고혈압의 원인을 교정을 하는 고효율의 심혈관 예방 약제의 개발이 필요한 상태이다.

[0007] 한편, 기존의 고혈압 환자에게 처치하는 것으로서 혈관에 작용하여 혈압을 하강시키는 효과가 있는 혈압강하제로는 상기 검토한 바와 같이 이노제, 베타차단제, 칼슘차단제, 알파차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 등의 제제가 알려져 있다. 하지만, 기존에 고혈압 치료제로 알려진 상기 제제들은 상승된 혈압을 인위적으로 떨어뜨리는 기전으로 작용할 뿐이며, 이러한 제제들은 고혈압뿐 만 아니라 다른 병증을 동반한 환자들이 복용하기에는 다른 병증에 미치는 영향을 고려하지 않고 복용된다는 문제점이 있었다. 특히, 고혈압 이외에 다른 병증을 보유한 환자들이 고혈압 치료에 효능이 있다는 이유만으로 무작위적으로 약을 복용하는 경우, 해당되는 다른 병증에는 부작용을 일으킬 위험성이 크다는 문제점이 있다.

[0008] 한편, 부스피론(buspirone)은 불안 신경증 치료제로만 알려져 있어 정신적, 육체적 이상으로 발전하는 복잡한 기전이 작동되는 스트레스 관련 질환을 가진 환자들만이 복용하여 왔는데, 아직은 그 용도가 다양하게 발견되지 못하였다는 문제점이 있으며, 다른 용도로 활용하려는 연구도 많이 부족한 문제점이 있다. 이렇게 상기한 바와 같은 문제점이 해소되기 위해서는, 부스피론에 대한 추가 연구도 선행되어야 하지만, 부스피론의 또 다른 유도체를 개발하여 이를 활용하려는 연구가 충분히 이루어져야 함에도 현재까지는 이러한 연구가 많이 부족한 문제점이 있다.

[0009] 한편, 본 발명과 관련된 선행기술문헌으로는 대한민국 등록특허 제97-011299호(특허문헌 1)이 개시되어 있을 뿐이며, 상기 특허문헌 1에서는 고혈압을 치료하는 효과가 있는 벤조피린 유도체가 개시되어 있을 뿐이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) 특허문헌 1. 대한민국 등록특허 제97-011299호

발명의 내용

해결하려는 과제

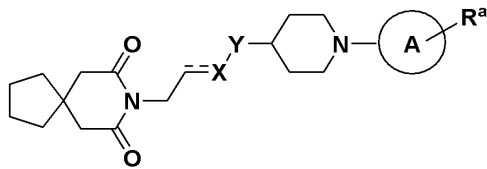
[0011] 본 발명은 상술한 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로서, 본 발명의 목적은 부스피론의 활용도를 다각화할 수 있는 부스피론 유도체를 제공하는 것이 목적이다. 또한 본 발명의 목적은 고혈압을 예방하고 치료하는 것이 가능한 약학 조성물을 제공하는 것이 목적이다. 특히 기존에는 다른 병증에 치료 효능이 있는 물질을 고혈압 치

료에 활용하여, 고혈압을 동반하여 다른 병증도 가지고 있는 환자들이 복용하는 것이 가능한 약학 조성물을 제공하는 것이 목적이다. 또한 인위적으로 혈압을 하강시키는 것이 아니라 본태성 고혈압이나 원발성 고혈압의 원인을 규명함으로써, 고혈압을 예방하고 치료하는 것이 가능한 약학 조성물을 제공하는 것이 목적이다.

과제의 해결 수단

위와 같은 과제를 해결하기 위한 본 발명의 한 특징에 따른 부스피론 유도체는 하기 화학식 1로 표시된다.

[화학식 1]



상기 [화학식 1]에서;

상기 X는 질소 또는 탄소이고;

상기 Y는 산소 또는 탄소이며;

상기 A는 탄소수 6(C₆)인 아릴기이거나, 또는 질소가 1-3 개 포함된 6 각 또는 9 각의 헤테로아릴기이거나, 또는 질소 또는 산소가 1-3 개 포함된 5 각 또는 6 각의 헤테로시클로알킬기이고;

상기 아릴기, 헤테로아릴기 및 헤테로시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나는 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알킬기, 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알콕시기, 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 할로알킬기 및 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알콕시카보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환되며;

상기 R^a는 수소이거나, 또는 할로젠 원자이거나, 또는 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알킬기이거나, 또는 -NHC(O)R³이거나, 또는 -NR³R⁴이고;

상기 R³ 또는 R⁴는 수소이거나, 또는 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알킬기이다.

본 발명의 또 다른 특징에 따른 고혈압 질환의 치료 및 예방용 약학 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 부스피론 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 유효성분으로 함유한다.

발명의 효과

본 발명에 따른 부스피론 유도체는 기존에 스트레스성 질환에 치료 효과가 있는 것으로 알려진 부스피론에 관해, 다른 병증의 치료에도 효과가 있는 신규한 부스피론 유도체에 해당하는 것이다. 또한 본 발명에 따른 혈압질환의 치료 및 예방용 조성물은 상기 부스피론 유도체를 활용하여 고혈압 등의 혈압질환을 치료하거나 예방하는 것이 가능한 것으로서 부스피론의 활용폭을 새롭게 넓힌 발명이다. 특히 이러한 부스피론 유도체는 스트레스성 질환의 치료에만 이용되던 부스피론을 고혈압 치료라는 새로운 용도에 활용하도록 하였다. 또한 인위적으로 혈압을 하강시키는 것이 아닌 본태성 고혈압이나 원발성 고혈압의 원인을 규명하여 고혈압을 치료하거나 예방하는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

도 1은 하기 실험예 1의 결과로서 SHR 대조군, 부스피론(buspirone) 투여군, 부스피론 유도체인 YHJ 07159 투여

군을 대상으로 각각 수축기 혈압을 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 2는 하기 실험예 2의 결과로서 SHR 대조군, 부스피론(buspirone) 투여군, 부스피론 유도체인 YHJ 07159 투여군을 대상으로 각각 확장기 혈압을 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 3은 하기 실험예 3의 결과로서 SHR 대조군, 부스피론(buspirone) 투여군, 부스피론 유도체인 YHJ 07159 투여군을 대상으로 각각 심박수를 측정하여 나타낸 결과이다.

도 4는 실험예 4의 결과로서 SHR 대조군, 부스피론(buspirone) 투여군, 부스피론 유도체인 YHJ 07159 투여군을 대상으로 각각 체중 감소 여부에 관한 결과를 측정하여 나타낸 결과이다.

도 5는 실험예 4의 결과로서 SHR 대조군, 부스피론(buspirone) 투여군, 부스피론 유도체인 YHJ 07159 투여군을 대상으로 각각 심장 무게의 감소 여부에 관한 결과를 측정하여 나타낸 결과이다.

도 6은 실험예 4의 결과로서 SHR 대조군, 부스피론(buspirone) 투여군, 부스피론 유도체인 YHJ 07159 투여군을 대상으로 각각 심장체중지수의 감소 여부에 관한 결과를 측정하여 나타낸 결과이다.

도 7은 실시예와 같은 과정을 실시한 후, 근육세포에서 ATP-activated protein kinase(AMPK) 발현 여부를 측정 한 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

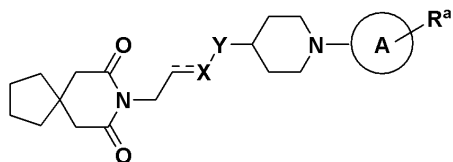
[0025]

이에 본 발명자들은 부스피론의 활용도를 다각화하는 신규한 부스피론 유도체와 혈압질환 중에서도 고혈압에 치료 및 예방 효과가 우수한 약학 조성물을 개발하기 위하여 예의 연구 노력한 결과, 본 발명에 따른 부스피론 유도체와 고혈압 질환의 치료 및 예방용 약학 조성물을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

[0026]

구체적으로 본 발명에 따른 부스피론 유도체는 하기 화학식 1로 표시될 수 있다.

화학식 1



[0027]

[0028]

다만, 상기 [화학식 1]에서;

[0029]

상기 X는 질소 또는 탄소이고;

[0030]

상기 Y는 산소 또는 탄소이며;

[0031]

상기 A는 탄소수 6(C₆)인 아릴기이거나, 또는 질소가 1-3 개 포함된 6 각 또는 9 각의 헤테로아릴기이거나, 또는 질소 또는 산소가 1-3 개 포함된 5 각 또는 6 각의 헤테로시클로알킬기이고;

[0032]

상기 아릴기, 헤테로아릴기 및 헤테로시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나는 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알킬기, 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알콕시기, 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 할로알킬기 및 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알콕시카보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환되며;

[0033]

상기 R^a는 수소이거나, 또는 할로젠 원자이거나, 또는 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알킬기이거나, 또는 -NHC(O)R³이거나, 또는 -NR³R⁴이고;

[0034]

상기 R³ 또는 R⁴는 수소이거나, 또는 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알킬기이다.

[0035]

상기 화학식 1로 표시되는 부스피론 유도체는 특정 기본 모핵인 8-아자스피로[4.5]데카인-7,9-디온에 특정한 연

결고리 및 치환체를 갖는 화합물이다.

- [0036] 이때 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 정의하기 위해 사용된 치환기에 대해 보다 구체적으로 살펴보면 다음과 같다.
- [0037] 상기 ‘할로겐 원자’라 함은 클로로, 플루오로, 브로모, 요오드를 의미한다.
- [0038] 또한 상기 ‘알킬기’라 함은 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, 시클로프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸, 시클로부틸, 시클로프로필메틸, n-펜틸, i-펜틸, 네오펜틸, t-펜틸, 시클로펜틸, 시클로부틸메틸, n-헥실, i-헥실, 시클로헥실, 시클로펜틸메틸, 헵틸, 시클로헥실메틸, 옥틸 등을 포함하는 1개에서 8개까지의 탄소원자를 가지는 선형, 가지형 또는 고리형의 지방족 포화 탄화수소기를 의미한다.
- [0039] 또한 상기 ‘아릴기’라 함은 페닐, 나프틸, 안트라니틸, 페난트리닐 등을 포함하여, 6개에서 15개까지의 탄소원자를 가지는 단일고리, 두고리, 또는 세고리의 방향족 탄화수소기를 의미한다.
- [0040] 또한 상기 ‘헤테로아릴기’라 함은 피롤릴, 퓨라닐, 티오펜릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조퓨라닐, 벤조퓨라자닐, 디벤조퓨라닐, 이소벤조퓨라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이소옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 디벤조티오펜릴, 나프티리딜, 벤즈이소티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 치놀리닐, 퀴나졸리닐 등을 포함하여, N, O 및 S 중에서 선택된 헤테로원자가 1개 이상 포함된 단일고리, 두고리, 또는 세고리 방향족 헤테로탄화수소기를 의미한다.
- [0041] 또한 상기 ‘헤테로시클로알킬기’라 함은 몰포리닐, 피페리디닐, 피페라지닐 등을 포함하여, N 및 O 중에서 선택된 헤테로원자가 1개 이상 포함된 5 각형 또는 6 각형의 지방족 헤테로탄화수소 고리기를 의미한다.
- [0042] 한편, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 보다 구체적으로 예시하면
- [0043] 8-(4-(1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데카인-7,9-디온;
- [0044] 8-(4-(1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [0045] 8-(4-(1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [0046] 8-(4-(1-(6-클로로피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [0047] 8-(4-(1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [0048] 8-(4-(1-(4-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [0049] 8-(4-(1-시클로헥실피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [0050] 8-(3-((1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [0051] 8-(3-((1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [0052] 8-(3-((1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [0053] 8-(3-((1-(6-클로로피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [0054] 8-(3-((1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [0055] 8-(3-((1-(4-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [0056] 8-(3-((1-시클로헥실피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [0057] (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)옥심;
- [0058] (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)옥심;
- [0059] (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)피페리딘-4-일)옥심;
- [0060] (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(6-클로로피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)옥심;

[0061] (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(6-클로로피리딘-3-일)피페리딘-4-일)옥심;

[0062] (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(4-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일)옥심;

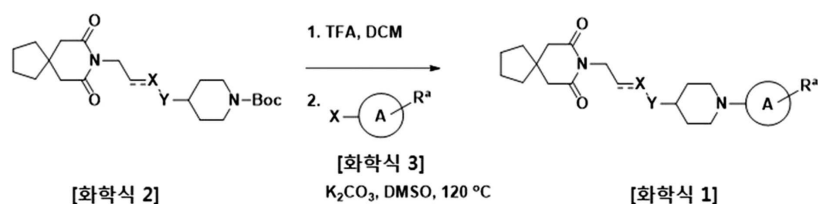
[0063] (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-시클로헥실피페리딘-4-일)옥심;

[0064] 과 같다.

[0065] 이러한 본 발명에 따른 상기 부스피론 유도체의 분자량은 바람직하게는 350-550에 해당할 수 있다.

[0066] 한편, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 반응식 1로 표시되는 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[0067] [반응식 1]



[0068]

[0069] (상기 반응식 1에서, X, Y, A, Ra는 각각 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다)

[0070] 상기 반응식 1에 따른 제조방법을 보다 구체적으로 살펴보면 상기 화학식 2로 표시되는 화합물과 다양한 관능기를 가지는 상기 화학식 3 화합물을 반응시켜 상기 화학식 1로 표시되는 8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온에 특정한 연결고리 및 치환체를 갖는 있는 화합물을 제조하는 과정을 포함할 수 있다.

[0071] 또한 상기 반응식 1에 따른 제조방법에 있어, 1번 과정은 트리플루오로아세트산 등의 유기산 혹은 염산, 황산 등의 무기산 존재 하에 상온에서 진행된다. 이때 반응용매로서는 디클로로메탄, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, N,N-디메틸포름아마이드, N,N-디메틸설폭사이드, 2-부탄올, 2-펜탄올 등이 포함되는 통상의 유기용매를 사용할 수 있다.

[0072] 또한, 상기 2번 과정은 염기 존재 하에서의 고온에서의 아민화 반응을 통해 진행된다. 그리고 염기로서는 아민류의 유기염기, 탄산칼륨 등의 유기염기 등을 이용한다. 그리고, 반응용매로서 N,N-디메틸설폭사이드, 테트라하이드로퓨란, 디옥산, N,N-디메틸포름아마이드, 2-부탄올, 2-펜탄올 등이 포함되는 통상의 유기용매를 사용할 수 있다. 반응온도는 50 °C 내지 200 °C 범위이며, 바람직하기로는 80 °C 내지 150 °C 범위를 유지하는 것이다.

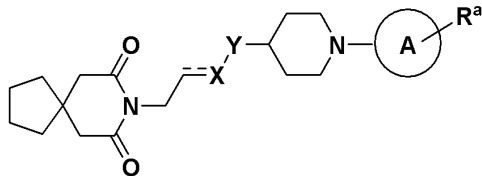
[0073] 일반적으로 부스피론(Buspirone)은 BuSpar, Buspiron, Buspisal로 불리는 항정신성 의약품으로, 항 불안작용을 하는 Piperazine과 Azapirone과 화학적으로 비슷하나, 항우울 효과는 떨어지는 편이다. 부스피론은 1986년 브리스톨 마이어스 스쿼브가 미국 식품의약국의 인증을 받았으며, 2001년에 제네릭이 되었다. 이러한 부스피론의 적용증상은 범불안장애, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 치료, 우울증이나 불안을 억제, 외상에 의한 뇌 부상 후 공간학습 능력과 공간 기억력 증대에 적용되는 것으로 알려져 있다. 즉, 이렇게 부스피론의 알려진 적용증상과 같이, 기존에 부스피론은 정신적 스트레스성 질환에 치료 효능이 있는 것으로 보고되고 있을 뿐, 정신적 스트레스성 질환 이외에 다른 병증에도 효능이 있음은 보고된 바가 거의 없다. 특히 고혈압과 관련하여서는 치료 효과가 있는지에 관해 기존 공지된 문헌에는 어떠한 개시 또는 암시된 내용도 없었다.

[0074] 하지만, 상기 화학식 1에 따른 부스피론 유도체는 스트레스성 질환의 치료 및 예방에 효과가 있는 것 이외에도 말초혈관에 작용하여 혈압 강하 효과가 있어 고혈압을 치료 및 예방하는 효과가 있는 신규한 화합물이다. 이러한 상기 화학식 1에 따른 부스피론 유도체는 혈관 내의 혈액과 직접 반응하여 혈압을 하강시키는 것이 가능하면 서, 추가로 근육 세포에서 ATP-activated protein kinase(AMPK)의 발현을 증가시키면서 혈관 내의 혈압을 하강시킬 수 있다. 이러한 ATP-activated protein kinase(AMPK)는, 혈압이 하강하게 되면 근육 세포에서 발현되면서 체중을 감소시키게 되는 물질로 알려져 있는데, 반대로 말하면 근육 세포에서 상기 ATP-activated protein kinase(AMPK)가 제대로 발현하지 못하는 경우에는 근육 주위 혈관들의 혈압이 상승할 수 밖에 없게 되는 것이다. 그리하여 본 발명에서는 상기 기전에 주의를 기울여, 상기 화학식 1로 표시되는 부스피론 유도체를 근육 세포에 도달하게 하면 근육에서 ATP-activated protein kinase(AMPK)의 발현을 증가시키고, 이를 통해 혈관 내의 혈압을 하강시킬 수 있는 것이다. 또한 이러한 기전 내지는 기작을 통해 혈압을 하강시킴으로써, 인위적으

로 혈압을 하강(혈관 내 혈액에 직접 반응하여 혈류를 조절함으로써 혈압을 하강)시키는 기존의 다른 고혈압 치료용 약제들과는 구별되는 기전으로 고혈압을 치료 및 예방하는 것일 수 있다. 또한 인위적으로 혈압을 하강시키는 것 이외에도 이러한 기전 내지는 기작을 규명하여 혈압을 하강시키는 것이기 때문에 본태성 또는 원발성 고혈압의 원인을 규명하여 고혈압을 치료하거나 예방하는 것일 수 있다.

[0075] 본 발명의 또 다른 특징에 따른 고혈압 질환의 치료 및 예방용 약학 조성물은 하기 화학식 1로 표시되는 부스피론 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 유효성분으로 함유하는 고혈압 질환의 치료 및 예방용 약학 조성물이다.

[0076] [화학식 1]



[0077]

[0078] 상기 [화학식 1]에서;

[0079] 상기 X는 질소 또는 탄소이고;

[0080] 상기 Y는 산소 또는 탄소이며;

[0081] 상기 A는 탄소수 6(C₆)인 아릴기이거나, 또는 질소가 1-3 개 포함된 6 각 또는 9 각의 헤테로아릴기이거나, 또는 질소 또는 산소가 1-3 개 포함된 5 각 또는 6 각의 헤테로시클로알킬기이고;

[0082] 상기 아릴기, 헤테로아릴기 및 헤테로시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나는 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알킬기, 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알콕시기, 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 할로알킬기 및 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알콕시카보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환되며;

[0083] 상기 R^a는 수소이거나, 또는 할로겐 원자이거나, 또는 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알킬기이거나, 또는 -NHC(O)R³이거나, 또는 -NR³R⁴이고;

[0084] 상기 R³ 또는 R⁴는 수소이거나, 또는 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알킬기이다.)

[0085] 상기 화학식 1로 표시되는 부스피론 유도체는 상기 검토한 바와 같이 근육에서 ATP-activated protein kinase(AMPK)의 발현을 증가시키고, 이를 통해 혈관 내의 혈압을 하강시킬 수 있는 것이다. 그리하여 본 약학 조성물은 이러한 기전 또는 기작을 통하여 고혈압 질환을 치료 및 예방하는 것이다.

[0086] 또한 상기 고혈압 질환의 치료 및 예방용 약학 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 부스피론 유도체뿐 만이 아니라, 약학적으로 허용 가능한 그의 염도 유효성분으로 함유할 수 있다. 또한 특별한 제한이 있는 것은 아니지만, 상기 약학상으로 허용 가능한 염의 일실시예로서 상기 화학식 1로 표시되는 부스피론 유도체의 용해도를 증가시키기 위한 것이라면 모두 이에 해당할 있고, 바람직한 일실시예에 산부가염이 해당 될 수 있다.

[0087] 한편, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 인체에 독성이 낮고 모화합물의 생물학적 활성과 물리화학적 성질에 악영향을 주지 않아야 한다. 또한 상기 약학적으로 허용 가능한 염의 제조에 사용될 수 있는 유리산은 무기산과 유기산으로 나눌 수 있다. 무기산은 염산, 황산, 질산, 인산, 과염소산, 브롬산 등이 사용될 수 있다. 유기산은 초산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 푸마린산, 말레산, 말론산, 프탈산, 숙신산, 젖산, 구연산, 시트르산, 글루콘산, 타타르산, 살리실산, 말산, 옥살산, 벤조산, 엠본산, 아스파르트산, 글루탐산 등이 사용될 수 있다. 유기염기부가염 제조에 사용될 수 있는 유기염기는 트리스(히드록시메틸)메틸아민, 디시클로헥실아민 등이다. 아미노산부가염 제조에 사용될 수 있는 아미노산은 알라닌, 글라이신 등의 천연아미노산이다. 또한 본 발명에 따른 부스피론 유도체는 약학적으로 허용 가능한 염뿐 만 아니라 모든 수화물 그리고 용매화물도 포함할 수 있다. 상기 수화물 또는 용매화물은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 메탄올, 에탄올, 아세톤, 1,4-

디옥산과 같은 물과 섞일 수 있는 용매에 녹인 다음에 유리산 또는 유리염기를 가한 후에 결정화되거나 또는 재결정화될 수 있다. 그러한 경우, 용매화물(특히 수화물)이 형성될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물로서 동결 건조와 같은 방법으로 제조 가능한 다양한 양의 물 함유 화합물 이외에 수화물을 비롯한 화학 양론적 용매화물도 포함할 수 있다.

[0088] 한편, 상기 화학식 1로 표시되는 부스피론 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염은, 특별한 제한이 있는 것은 아니지만 바람직하게는 전체 조성물 100 중량부에 대하여 1-80 중량부로 포함되는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 20-60 중량부로 포함되는 것이 바람직하다. 상기 화학식 1로 표시되는 부스피론 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염이 1 중량부 미만으로 포함되는 경우에는 본 발명에서 달성하려는 혈압 강하 효과를 충분히 발현시키기 어려워 바람직하지 않으며, 상기 화학식 1로 표시되는 부스피론 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염이 80 중량부를 초과하는 경우에는 약학적인 응용 제품으로 제조하기 위한 나머지 물질들의 함량을 제한할 수 있어 바람직하지 않다. 또한 혈압 강하 효과를 충분히 달성할 수 있음에도 필요 이상의 양이 포함되어 경제적이지 않다.

[0089] 한편, 상기 고혈압 질환의 치료 및 예방용 약학 조성물의 투여 방법은 특별한 제한이 있는 것은 아니지만, 바람직하게는 동맥 또는 정맥 내로 투입하거나, 피하로, 직장으로, 비강으로, 임의의 다른 비경구로도 투입될 수 있으며, 더욱 바람직하게는 동맥 또는 정맥 내로 투입하거나 경구 투여하거나 또는 근육 세포에 직접 투입하는 것이 바람직하다.

[0090] 상기 조성물의 선택되는 투여 수준은 화합물의 활성, 투여 경로, 치료되는 병태의 중증도 및 치료되는 환자의 병태 및 이전 병력에 따를 것이다. 그러나 원하는 치료 효과의 달성을 위해 요구되는 것보다 낮은 수준의 화합물의 용량에서 시작하여, 원하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 서서히 증가시키는 것은 당업계의 지식 내에 있으며, 바람직한 투여량은 나이, 성별, 체형, 체중에 따라 결정될 수 있다. 상기 조성물은 약제학상 허용 가능한 제약 제제로 제제화 되기 전에 추가로 가공될 수 있으며, 바람직하게는 더 작은 입자들로 분쇄 또는 연마될 수 있다. 또한 상기 조성물은 병태 및 치료되는 환자에 따라 달라질 것이지만, 이는 비-독창적으로 결정할 수 있다.

[0091] 한편, 본 발명에 따른 조성물에서 상기 화학식 1로 표시되는 부스피론 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염은 혈관 내의 혈액과 직접 반응하여 혈압을 하강시키는 것이 가능하면서, 추가로 근육 세포에서 ATP-activated protein kinase(AMPK)의 발현을 증가시키면서 혈관 내의 혈압을 하강시킬 수 있다. 또한 이러한 기전 내지는 기작을 통해 혈압을 하강시킴으로써, 인위적으로 혈압을 하강(혈관 내 혈액에 직접 반응하여 혈류를 조절함으로써 혈압을 하강)시키는 기존의 다른 고혈압 치료용 약제들과는 구별되는 기전으로 고혈압을 치료 및 예방하는 것일 수 있다. 또한 인위적으로 혈압을 하강시키는 것 이외에도, 이러한 기전 내지는 기작을 규명하여 혈압을 하강시키는 것이기 때문에 본태성 또는 원발성 고혈압의 원인을 규명하여 고혈압을 치료하거나 예방하는 것일 수 있다. 그러므로 이러한 기전 또는 기작을 통하여서도 본 발명에서 상기 화학식 1로 표시되는 부스피론 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염은 혈압을 강하시켜 고혈압의 치료 및 예방에 효과가 있음을 알 수 있다.

[0092] 또한 본 발명에 따른 약학 조성물은 혈관 내의 혈압을 강하시켜 고혈압을 치료하거나 예방하게 되는데, 상기 화학식 1로 표시되는 부스피론 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염은 혈관에 5 mg/Kg/d를 처리하는 경우 수축기 180-200 mmHg의 혈압을 150-170 mmHg의 혈압으로 하강시킬 수 있다. 또한 상기 화학식 1로 표시되는 부스피론 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염은 혈관에 5 mg/Kg/d를 처리하는 경우 확장기 100-120 mmHg의 혈압을 80-90 mmHg의 혈압으로 하강시킬 수 있다.

[0093] 한편, 상기 고혈압 질환은 본태성 고혈압, 고혈압성 심장병, 고혈압성 신장질환, 이차성 고혈압, 동맥경화성 질환, 관상동맥협착증, 혈전증, 동맥색전증, 죽상동맥경화증, 뇌혈관질환, 뇌경색증, 뇌졸중, 뇌전동맥의 폐쇄 또는 협착, 대뇌동맥의 폐쇄 또는 협착, 신혈관질환, 말초혈관질환, 거대세포 동맥염, 다카야수씨 동맥염, 가와사키병, 결절 다발성 혈관염 동맥류, 결절 다발성 혈관염 동맥박리, 정맥류, 혈전정맥염 및 정맥혈전증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0094] 이렇게 본 발명에 따른 약학 조성물은 상기와 같은 내용으로 혈관 내의 혈압을 하강시켜 고혈압 질환의 치료 및 예방이 가능하게 된다.

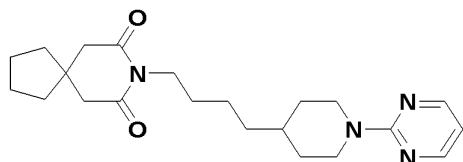
[0095] 이하 본 발명을 바람직한 실시예를 참고로 하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이

하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0096] 실시예

[0097] <실시예 1: 8-(4-(1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데카인-7,9-디온 (YHJ 07159)>

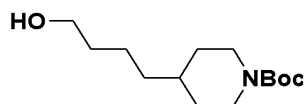
[0098] [화학식 4]



[0100] 상기 화학식 4로 표시되는 실시예 1에 따른 화합물은 아래와 같은 제조과정을 통해 제조되었다.

[0101] 단계 1: tert-부틸 4-(4-히드록시부틸)피페리딘-1-카복실레이트

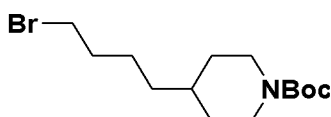
[0102] [화학식 5]



[0104] 4-(피페리딘-4-일)부탄-1-올 (2 g, 12.72 mmol)을 디클로로메탄 (70 mL)에 녹인 후, 디-tert-부틸 디카보네이트 (3 g)을 상온에서 가하였다. 5 분 후 물을 가하여 반응을 종결시킨 후, 에틸 아세테이트를 이용하여 수 차례 추출하고, 유기층을 물과 포화 염화나트륨 용액으로 닦아준 후, 황산나트륨을 이용하여 건조한 뒤 농축하였다. 얻은 여액을 크로마토그래피법으로 정제하여 무색 액체의 목적화합물을 얻었다(MS m/z: 258 [M+1]⁺).

[0105] 단계 2: tert-부틸 4-(4-브로모부틸)피페리딘-1-카복실레이트

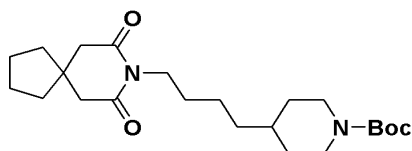
[0106] [화학식 6]



[0108] 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 4-(4-히드록시부틸)피페리딘-1-카복실레이트 (3 g, 11.67 mmol)을 가한 후 아세트니트릴 (40 mL)에 반응물을 녹였다. 이후 트리페닐포스핀 (6 g), 사브롬화탄소 (9 g)을 가하였다. 상온에서 1 시간 동안 교반한 후 에틸 아세테이트를 이용하여 수차례 추출하고, 유기층을 물과 포화 염화나트륨 용액으로 닦아준 후, 황산나트륨을 이용하여 건조한 뒤 농축하였다. 얻은 여액을 크로마토그래피법으로 정제하여 무색 액체의 목적화합물을 얻었다 (MS m/z: 321 [M+1]⁺).

[0110] 단계 3: tert-부틸 4-(4-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)부틸)피페리딘-1-카복실레이트

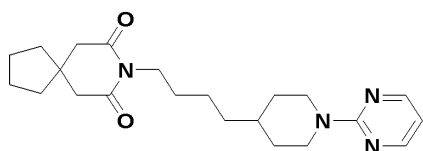
[0111] [화학식 7]



tert-부틸 4-(4-브로모부틸)피페리딘-1-카복실레이트 (2 g, 6.26 mmol)의 아세토니트릴(15 mL) 용액에 탄산칼륨 (1 g) 및 요오드화칼륨 (100 mg) 및 8-아자스피로[4.5]데카인-7,9-디온 (1.1 g)을 가한 후 상온에서 6시간 동안 교반하였다. 이후 물을 가하여 반응을 종결시키고, 에틸 아세테이트를 이용하여 수차례 추출하고, 유기층을 물과 포화 염화나트륨 용액으로 닦아준 후, 황산나트륨을 이용하여 건조한 뒤 농축하였다. 얻은 여액을 크로마토그래피법으로 정제하여 무색 액체의 목적화합물을 얻었다(MS m/z: 407 [M+1]⁺).

단계 4: 8-(4-(1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데카인-7,9-디온

[화학식 8]



tert-부틸 4-(4-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)부틸)피페리딘-1-카복실레이트 (2 g, 4.92 mmol)의 디클로로메탄 (10 mL) 용액에 트리플루오로아세트산 (5 mL)를 가한 후 1 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 용매를 농축시킨 뒤, N,N-디메틸설폭시드(10 mL)에 녹인 후 2-클로로피리미딘 (1 g) 및 탄산칼륨 (5 g)을 천천히 적가하며 120 도에서 2 시간 동안 가온 교반하였다. 반응 종결 후 물과 에틸 아세테이트를 이용하여 수차례 추출한 후, 얻은 유기층을 물과 포화 염화나트륨 용액으로 닦아준 후, 황산나트륨을 이용하여 건조 및 농축하였다. 얻은 여액을 크로마토그래피법으로 정제하여 무색 고체의 목적화합물을 얻었다(MS m/z: 385 [M+1]⁺).

<실시예 2 내지 실시예 21번 화합물의 제조>

실시예 2 내지 실시예 21의 화합물 제조 과정은 다음과 같다.

하기의 반응식 1의 공정을 통해 실시예 2 내지 실시예 21의 화합물을 제조하였다. 구체적으로는 상기의 실시예 1번 제조과정과 유사하게 합성된 화학식 2에 실시예 1의 단계 4와 동일한 방법으로 다양한 아릴/헤테로아릴 화합물들 간의 염기 조건 하에서의 아민화 반응을 통해서 실시예 2 내지 21에 따른 목적 화합물들을 각각 합성할 수 있었다.

[반응식 1]

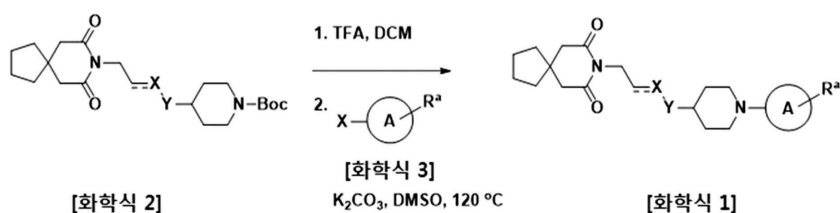
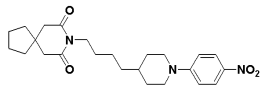
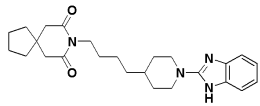
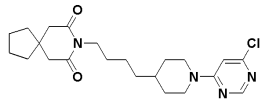
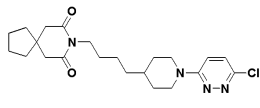
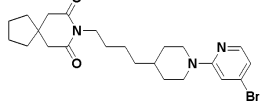
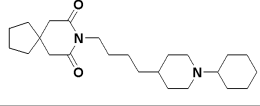
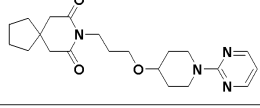
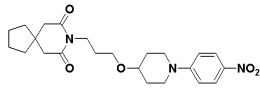
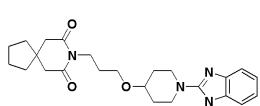
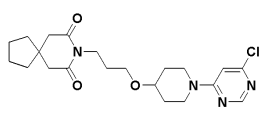
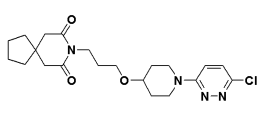
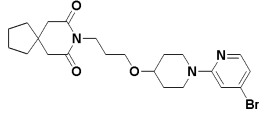
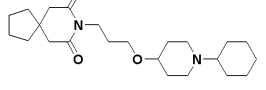
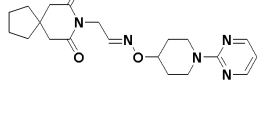
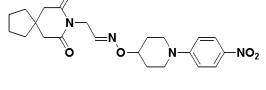
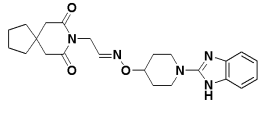


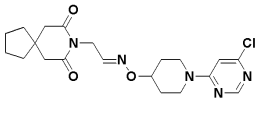
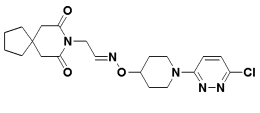
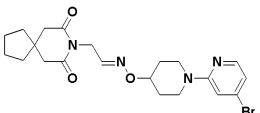
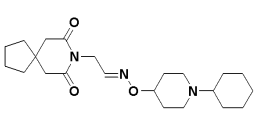
표 1

실시예	구조	화합물명	MS(<i>m/z</i>)
실시예 2		8-(4-(1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온	428[M+1].
실시예 3		8-(4-(1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온	423[M+1].
실시예 4		8-(4-(1-(6-클로로피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온	419[M+1].
실시예 5		8-(4-(1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온	419[M+1].
실시예 6		8-(4-(1-(4-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온	463[M+1].
실시예 7		8-(4-(1-시클로헥실피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온	389[M+1].
실시예 8		8-(3-((1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온	387[M+1].
실시예 9		8-(3-((1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온	430[M+1].
실시예 10		8-(3-((1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온	425[M+1].

[0123]

실시예 11		8-(3-((1-(6-클로로피리딘-4-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온	421[M+ 1].
실시예 12		8-(3-((1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온	421[M+ 1].
실시예 13		8-(3-((1-(4-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온	465[M+ 1].
실시예 14		8-(3-((1-시클로헥실피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온	391[M+ 1].
실시예 15		(E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(피리딘-2-일)피페리딘-4-일)옥심	386[M+ 1].
실시예 16		(E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)옥심	429[M+ 1].
실시예 17		(E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)피페리딘-4-일)옥심	424[M+ 1].

[0124]

실시예 18		(E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(6-클로로피리딘-4-일)피페리딘-4-일) 옥심	420[M+ 1].
실시예 19		(E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-일) 옥심	420[M+ 1].
실시예 20		(E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(4-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일) 옥심	464[M+ 1].
실시예 21		(E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-시클로헥실피페리딘-4-일) 옥심	390[M+ 1].

[0125]

[0126]

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

[0127]

[제제예]

[0128]

제제예 1: 정제(직접 가압)

[0129]

활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 14.1 mg, 크로스포비돈 USNF 0.8 mg 및 마그네슘 스테아레이트 0.1 mg을 혼합하고 가압하여 정제로 만들었다.

[0130]

제제예 2: 정제(습식 조립)

[0131]

활성성분 5.0 mg을 체로 친 후, 락토스 16.0 mg과 녹말 4.0 mg을 섞었다. 폴리솔베이트 80 0.3 mg을 순수한 물에 녹인 후 이 용액의 적당량을 첨가한 다음, 미립화하였다. 건조 후에 미립을 체질한 후 콜로이드 실리콘 디옥사이드 2.7 mg 및 마그네슘 스테아레이트 2.0 mg과 섞었다. 미립을 가압하여 정제로 만들었다.

[0132]

제제예 3: 분말과 캡슐제

[0133]

활성성분 5.0 mg을 체로 친 후에, 락토스 14.8 mg, 폴리비닐 피롤리돈 10.0 mg, 마그네슘 스테아레이트 0.2 mg와 함께 섞었다. 혼합물을 적당한 장치를 사용하여 단단한 No. 5 젤라틴 캡슐에 채웠다.

[0134]

제제예 4: 주사제

[0135]

활성성분으로서 100 mg을 함유시키고, 그 밖에도 만니톨 180 mg, Na₂HPO₄·12H₂O 26 mg 및 증류수 2974 mg를 함유시켜 주사제를 제조하였다.

[0136] 실험예

[0137] <실험군의 준비 및 실험의 개요>

[0138] 자발성 고혈압쥐(Spontaneously Hypertensive Rat: 이하 ‘SHR’ 이라 칭함)는 유전성 고혈압이 발현되는 실험동물로써, 사람의 원발성 고혈압과 가장 유사한 고혈압이 발현된다. SHR은 Wistar stock로부터 inbred된 동물이며, Okamoto와 Aoki 등에 의하여 개발되었다(7-8). 대개 4-6 주령에 Na^+ 또는 Cl^- 와는 무관하게 혈압이 상승하기 시작하여, 8-12 주에 고혈압이 본격적으로 발현된다. SHR은 심비대, 심부전 및 신장에 등과 같은 고혈압성 표적장기 손상을 흔히 동반하기 때문에 본태성 고혈압 특히 심장병변을 가진 고혈압의 모델동물로서 고혈압 원인규명 및 관련연구에 많이 사용되고 있으며, 아직 고혈압의 발생기전이 확실히 밝혀지지 않았다.

[0139] 이렇게 사람의 원발성 고혈압과 유사한 SHR과 대조군은 Wistar-Kyoto Rat(WKR)을 대상으로 생후 3 주령 되는 숫놈의 SHR 46 마리를 중앙 실험동물을 통해 일본의 Japan SLC, Inc.(Shizuoka, Japan)로부터 수입하였다. 사육은 표준화된 조건(21°C , 습도 41-62 %)에서 규칙적인 낮/밤(10/14 시간) 주기로 물과 사료에 자유롭게 접근할 수 있게 한다. SHR은 무작위로 3 군으로 나누어 buspirone 투여군(1 mg/d 투여 7 마리, 5 mg/d 투여 7 마리, 10 mg/d 투여 7 마리), buspirone의 유도체에 해당하는 YHJ 07159(상기 ‘실시예 1’에 따라 제조된 부스피론 유도체) 투여군(1 mg/d 투여 6 마리, 5 mg/d 투여 7 마리, 10 mg/d 투여 6 마리)으로, 나머지는 대조군(7 마리)로 나누어 4 주령과 5 주령에 혈압을 측정하여 혈압을 확인한 후에 생후 5 주령부터 음용수를 이용하여 buspirone과 YHJ 07159를 정해진 용량으로 5 주간 투여하였으며, 나머지 대조군 동물은 약물이 없는 물을 주면서 사육하였다. 혈압측정을 위하여 SHR을 마취시키지 않고, $27-30^\circ\text{C}$ 로 조절된 chamber 내 설치된 혈압 측정 장치를 이용하여 약 15 분간 실험동물이 충분히 환경에 적응하도록 한 후 꼬리부위에 volume pressure recording을 이용한 비관혈적 혈압측정기 CODA 6TM tail-cuff system using VPR(Kent Scientific Corporation, CT, USA)로 동일한 시간과 조건에서 수축기 혈압, 확장기 혈압 및 평균 혈압을 5 회 이상 측정한 후 평균값을 취하여 실험시작 후 1 주마다 매주 혈압을 측정하였다. 5 주간의 약물투여 후 마취상태에서 복부절개 후 대동맥에서 혈액을 채취한 뒤 안락사시켰다. 혈액 채취 후에 심장 등의 장기를 깨끗하게 박리하고, 심장의 무게를 잰 후에 심장질량지수를 심장무게(g)/체중(Kg)로 계산하여 기록하였다.

[0140] <실험예 1: 수축기 혈압 측정값의 비교>

[0141] SHR 대조군, 부스피론(buspirone) 투여군, YHJ 07159 투여군을 대상으로 각각 수축기 혈압을 측정하였고, 이의 결과는 하기 도 1 및 표 1(하기 표 1에서 부스피론 투여군은 ‘buspirone’으로 표시하였으며, YHJ 07159 투여군은 ‘new drug’로 표시하였음)에 나타내었다. 약물 투여후의 1-4 주차까지는 SHR 대조군에 비하여 buspirone 투여군과 YHJ 07159 투여군에서 시간이 지남에 따라 전반적으로 혈압이 증가되는 양상을 보였으나 대조군과 약물투여군(buspirone 투여군과 YHJ 07159 투여군)에서의 유의한 혈압차이는 없었다. 그러나 약물 투여 5 주 차에서는 대조군에 비하여 5 mg/kg/d 이상의 고농도 약물투여군(buspirone 투여군 및 YHJ 07159 투여군)에서 유의한 혈압 하강이 나타났다(control군: $184.1 \pm 5.8 \text{ mmHg}$; buspirone 투여군: 1 mg= $176.8 \pm 8.4 \text{ mmHg}$, 5mg= $147.4 \pm 26.8 \text{ mmHg}$, 10mg= $155.5 \pm 24.9 \text{ mmHg}$; YHJ 07159 투여군: 1mg= $180.6 \pm 28.5 \text{ mmHg}$, 5mg= $163.1 \pm 27.0 \text{ mmHg}$, 10mg= $157.3 \pm 9.8 \text{ mmHg}$). 따라서 buspirone 과 YHJ 07159 1 mg/Kg/d의 용량에서는 혈압강하 효과가 없고, 5 mg/Kg/d 이상의 고용량에서는 혈압을 떨어뜨리는 효과가 있으나, 그 효과가 즉시 나타나지 않고 1 개월 정도 후에 혈압이 하강하거나, 또는 수축기 혈압 150 mmHg정도에서는 혈압을 떨어뜨리지 않으나 그 이상의 경우만 혈압을 떨어뜨리는 효과가 있다고 여겨진다. 특히 부스피론의 유도체인 YHJ 07159 투여군이 buspirone을 처리한 경우에 비해 수축기 혈압의 강하 효과가 더욱 우수한 것임을 확인할 수 있었다.

표 2

		Systolic Blood Pressure (mean $\pm$ SD), mmHg					p-value
Duration of Drug administration		1 st week	2 nd week	3 rd week	4 th week	5 th week	between 5 th week (versus control)
Control animals		143.8 $\pm$ 7.3	135.0 $\pm$ 6.9	146.2 $\pm$ 14.0	155.8 $\pm$ 18.7	184.1 $\pm$ 5.8	-
buspiron	1mg	141.1 $\pm$ 17.8	136.9 $\pm$ 9.4	143.7 $\pm$ 14.4	151.0 $\pm$ 23.2	176.8 $\pm$ 8.4	0.083
	5mg	120.8 $\pm$ 10.5	134.1 $\pm$ 10.1	148.6 $\pm$ 10.4	137.2 $\pm$ 26.1	147.4 $\pm$ 26.8	0.010
	10mg	128.8 $\pm$ 33.4	143.0 $\pm$ 11.2	151.1 $\pm$ 18.5	136.9 $\pm$ 19.5	155.5 $\pm$ 24.9	0.013
new drug	1mg	143.5 $\pm$ 11.4	140.5 $\pm$ 11.7	144.6 $\pm$ 8.7	160.3 $\pm$ 17.1	180.6 $\pm$ 28.5	0.758
	5mg	137.4 $\pm$ 11.5	148.7 $\pm$ 8.4	148.2 $\pm$ 20.3	156.3 $\pm$ 6.4	163.1 $\pm$ 27.0	0.088
	10mg	152.3 $\pm$ 21.5	137.6 $\pm$ 17.0	137.8 $\pm$ 13.5	158.4 $\pm$ 9.6	157.3 $\pm$ 9.8	<0.001

[0142]

[0143]

<실험예 2: 확장기 혈압 측정값의 비교>

[0144]

SHR 대조군, 부스피론(buspiron) 투여군, YHJ 07159 투여군을 대상으로 각각 확장기 혈압을 측정하였고, 이의 결과는 하기 도 2 및 표 2(하기 표 2에서 부스피론 투여군은 ‘buspiron’ 으로 표시하였으며, YHJ 07159 투여군은 ‘new drug’ 로 표시하였음)에 나타내었다. 확장기 혈압에서도 투여후의 1-4 주차까지는 SHR 대조군에 비하여 buspiron 과 YHJ 07159 투여군에서 유의한 혈압차이는 없었다. 그러나 약물 투여 5 주차에서는 대조군에 비하여 5 mg/kg/d 이상의 고농도 buspiron 투여군과 YHJ 07159 투여군에서 혈압 하강 효과가 나타났다. 특히 YHJ 07159 투여군에서는 혈압이 하강하는 경향이 뚜렷하게 나타났다(control군: 111.0 $\pm$ 28.6 mmHg; YHJ 07159군: 1mg= 91.3 $\pm$ 32.6 mmHg, p=0.289; 5 mg= 88.3 $\pm$ 22.1 mmHg, p=0.088; 10 mg= 82.2 $\pm$ 30.6 mmHg, p=0.107).

표 3

		Dystolic Blood Pressure (mean $\pm$ Standard Deviation), mmHg					p-value
Duration of Drug administration		1 st week	2 nd week	3 rd week	4 th week	5 th week	between 5 th week (versus control)
control		112.1 $\pm$ 6.6	85.0 $\pm$ 18.4	91.3 $\pm$ 30.9	85.5 $\pm$ 19.2	111.0 $\pm$ 28.6	-
buspiron	1mg	106.3 $\pm$ 23.4	89.4 $\pm$ 23.9	83.2 $\pm$ 12.4	69.1 $\pm$ 17.3	86.4 $\pm$ 11.9	0.057
	5mg	82.4 $\pm$ 14.6	87.9 $\pm$ 21.0	69.4 $\pm$ 15.7	71.8 $\pm$ 26.5	68.8 $\pm$ 13.2	0.004
	10mg	84.4 $\pm$ 29.2	87.6 $\pm$ 31.8	79.9 $\pm$ 17.3	63.4 $\pm$ 18.8	73.5 $\pm$ 14.7	0.015
new drug	1mg	102.6 $\pm$ 23.9	90.7 $\pm$ 28.7	76.9 $\pm$ 12.7	69.8 $\pm$ 24.7	91.3 $\pm$ 32.6	0.289
	1mg	111.0 $\pm$ 10.5	102.1 $\pm$ 14.8	97.6 $\pm$ 27.4	75.8 $\pm$ 13.6	88.3 $\pm$ 22.1	0.088
	1mg	123.6 $\pm$ 16.7	96.1 $\pm$ 16.1	76.3 $\pm$ 26.5	83.6 $\pm$ 21.5	82.2 $\pm$ 30.6	0.107

[0145]

[0146]

상기 실험예 1과 실험예 2의 결과를 통해 상기 부스피론 유도체인 YHJ 07159가 투여되는 경우에는 수축기 혈압과 확장기 혈압 모두에서 혈압을 하강시키는 효과가 있음을 확인하였다. 특히 YHJ 07159를 처리하는 경우 부스피론을 처리하는 경우와 유사한 정도로 혈압을 하강시킬 수 있는 것임을 확인하였다.

[0147]

<실험예 3: 심박수의 비교>

[0148]

각 군들의 심박수를 측정하여 비교하였으며, 이의 결과는 하기 도 3 및 표 3(하기 표 3에서 부스피론 투여군은 ‘buspiron’ 으로 표시하였으며, YHJ 07159 투여군은 ‘new drug’ 로 표시하였음)에 나타내었다. 한편, 심박수의 경우는 약물 치료전과 후 모두에 양군간의 차이는 관찰되지 않았다.

표 4

		Heart Rate (mean ± Standard Deviation), beat/min				
Duration of Drug administration		1 st week	2 nd week	3 rd week	4 th week	5 th week
control		454.7 ± 27.2	402.0 ± 49.7	369.2 ± 26.5	365.0 ± 24.2	377.9 ± 38.6
buspiron	1mg	467.3 ± 27.8	390.7 ± 48.6	401.3 ± 29.4	369.6 ± 24.1	403.7 ± 37.6
	5mg	454.2 ± 28.1	418.2 ± 46.9	383.8 ± 29.7	349.5 ± 24.0	351.1 ± 37.3
	10mg	468.6 ± 30.2	415.6 ± 47.3	360.6 ± 30.3	366.1 ± 23.5	358.7 ± 37.9
new drug	1mg	446.8 ± 29.9	405.7 ± 47.4	362.9 ± 35.4	362.2 ± 23.6	367.3 ± 37.2
	5mg	454.9 ± 29.9	401.8 ± 47.6	373.4 ± 37.9	377.0 ± 28.8	382.4 ± 37.8
	10mg	466.5 ± 29.7	408.5 ± 48.8	363.8 ± 29.5	368.7 ± 29.4	386.6 ± 31.2

[0149]

[0150] <실험예 4: 약물 투여시 체중, 심장 무게, 심장체중지수의 비교>

[0151] SHR에 5 주령부터 buspirone 과 YHJ 07159을 5 주간 투여한 상태에서 10주령에 희생하여 체중을 잰 결과, 대조군에 비하여 buspirone의 경우 5 mg/Kg/d 및 10 mg/Kg/d를 투여한 경우 유의한 체중감소가 있었으며(control군: 221.4 ± 8.5 g; buspirone군: 1 mg= 215.0 ± 11.6 g, p=0.259; 5 mg= 211.4 ± 6.9 g, p=0.033; 10 mg= 200.0 ± 0.0 g, p=0.001), YHJ 07159의 경우 5 mg/Kg/d 및 10 mg/Kg/d를 투여한 경우 유의한 체중감소가 있었다(control군: 221.4 ± 8.5 g; YHJ 07159군: 1 mg= 225.8 ± 8.0 g, p=0.360; 5 mg= 211.4 ± 13.8 g, p=0.128; 10 mg= 207.5 ± 7.6 g, p=0.010)(도 4). 그러나 심장 무게의 경우는 감소의 경향은 있었으나 통계적 유의성은 없었으며(도 5), 심장무게를 체중으로 나눈 값으로 구한 심장체중지수도 유의한 차이를 나타내지는 않았다(도 6). 한편, 하기 표 4(하기 표 4에서 부스피론 투여군은 ‘buspirone’ 으로 표시하였으며, YHJ 07159 투여군은 ‘new drug’ 로 표시하였음)는 상기 체중(Body weight), 심장무게(Cardiac weight) 및 심장체중지수(Cardiac weight index)에 미치는 효과를 전체적으로 나타낸 표이다.

표 5

Drug administration		Body weight in 5 th week, g	p-value (versus control)	Cardiac weight in 5 th week, g	p-value (versus control)	Cardiac weight index in 5 th week, g/Kg	p-value (versus control)
control		221.4 ± 8.5		1.01 ± 0.35		4.58 ± 1.72	-
buspiron	1mg	215.0 ± 11.6	0.259	0.90 ± 0.10	0.469	4.20 ± 0.29	0.577
	5mg	211.4 ± 6.9	0.033	0.90 ± 0.55	0.440	4.26 ± 0.24	0.635
	10mg	200.0 ± 0.0	0.001	0.95 ± 0.56	0.690	4.73 ± 0.28	0.830
new drug	1mg	225.8 ± 8.0	0.360	0.95 ± 0.07	0.692	4.20 ± 0.31	0.605
	5mg	211.4 ± 13.8	0.128	0.87 ± 0.13	0.353	4.11 ± 0.47	0.504
	10mg	207.5 ± 7.6	0.010	0.89 ± 0.07	0.459	4.32 ± 0.41	0.727

[0152] 심장체중지수(Cardiac weight index) = 심장무게(g)/체중(kg)

[0153] <실험예 5: 부스피론의 혈압 강하 기전 확인 실험>

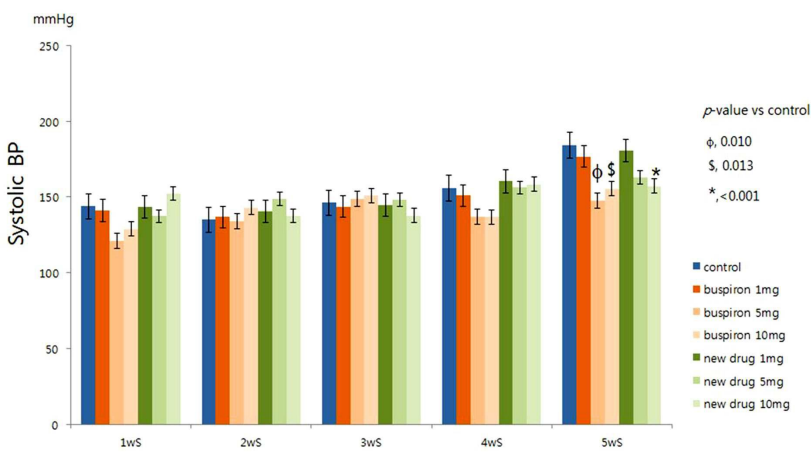
[0154] 본 실험예 5에서는 부스피론 유도체인 상기 YHJ 07159이 말초기관에도 관여된 기전이 있으리라 판단하여 그 기전을 밝히기 위해 상기 실시예와 같은 과정을 실시한 후, 체중과 혈압이 동시에 감소하는 세포물질중의 하나인 ATP-activated protein kinase(AMPK)의 근육 세포에서의 발현을 측정하였다. 그리하여 근육 세포에서 western blotting을 이용하여 발현을 측정한 결과 ATP-activated protein kinase(AMPK)의 발현이 유의하게 상승되었음을 확인할 수 있었다(하기 도 7 참조). 이러한 결과를 통해 부스피론 유도체인 YHJ 07159에 의해 근육 세포에서 ATP-activated protein kinase(AMPK)의 발현이 증가하며, 이렇게 발현된 ATP-activated protein kinase(AMPK)에 의해 혈압이 하강하게 됨을 확인하였고, 이는 혈관 내의 혈액에 직접 작용하는 기전 이외에도 YHJ 07159에 의해 새로운 기전으로 혈압을 강하하는 것임을 확인한 것이다.

[0155] 상기에서는 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 설명하였지만, 본 발명은 이에 한정되는 것은 아니고, 본 발명의 기술 사상 범위 내에서 여러 가지로 변형하여 실시하는 것이 가능하고, 이 또한 첨부된 특허 청구 범위에 속

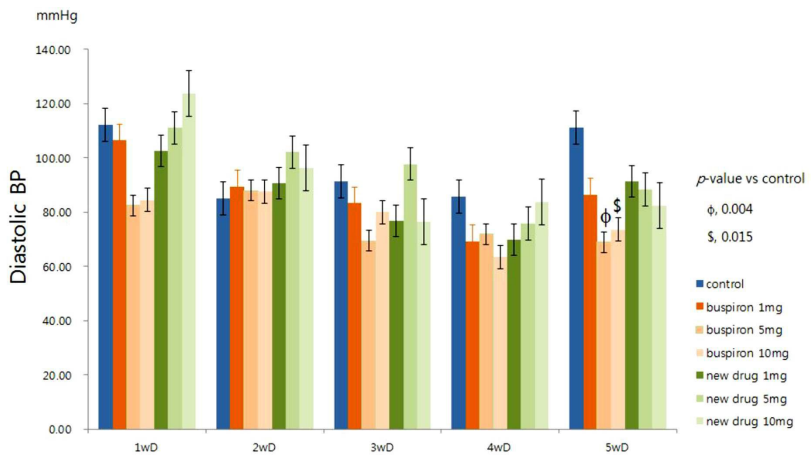
하는 것은 당연하다.

도면

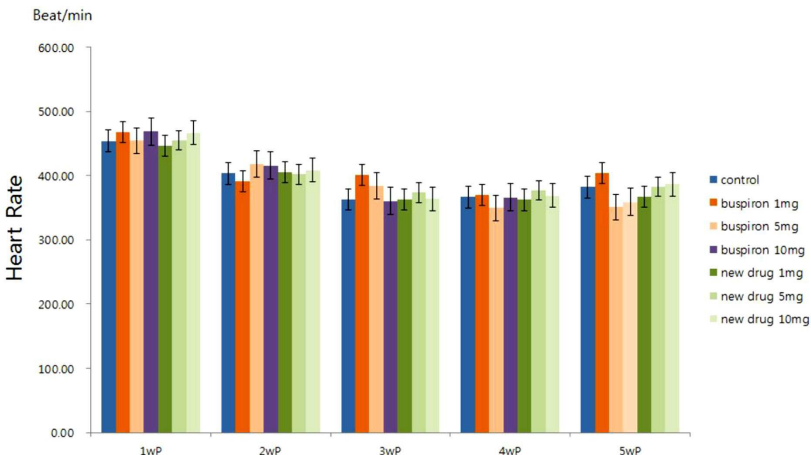
도면1



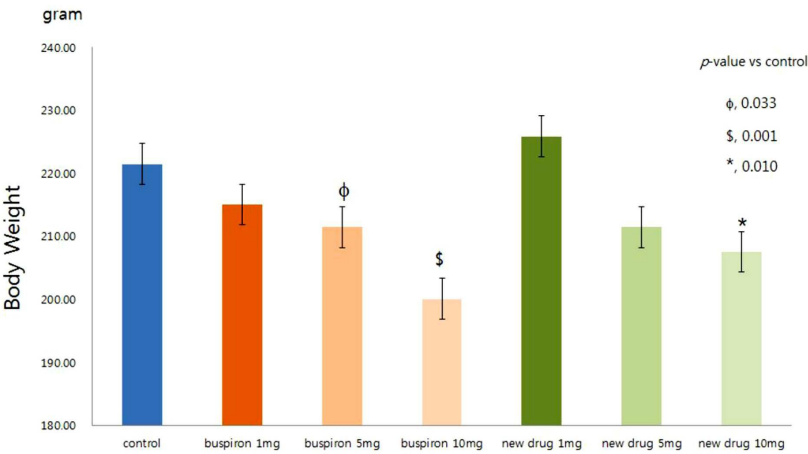
도면2



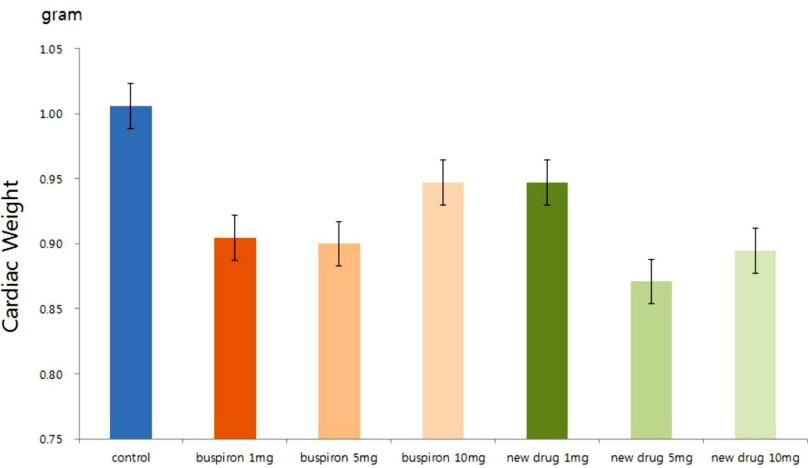
도면3



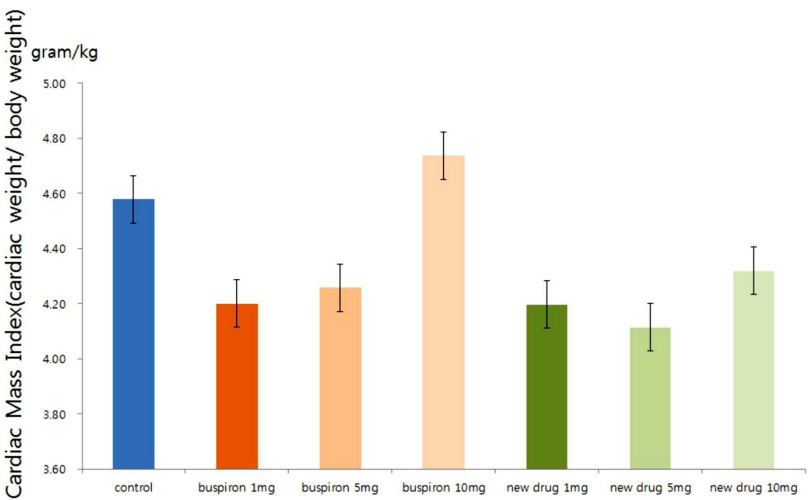
도면4



도면5



도면6



도면7

