(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 295/08
A61K 31/495

(45) 공고일자 1999년11월01일
(11) 등록번호 10-0228608
(24) 등록일자 1999년08월11일

(21) 출원번호 10-1992-0701293
(22) 출원일자 1992년06월02일
번역문제출일자 1992년06월02일
(86) 국제출원번호 PCT/GB 91/01693
(86) 국제출원일자 1991년10월01일
(81) 지정국 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 이탈리아 룩셈부르크 네덜란드 스웨덴 그리스
국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 일본 대한민국 미국

(65) 공개번호 특1992-0703557
(43) 공개일자 1992년12월18일
(87) 국제공개번호 WO 92/06082
(87) 국제공개일자 1992년04월16일

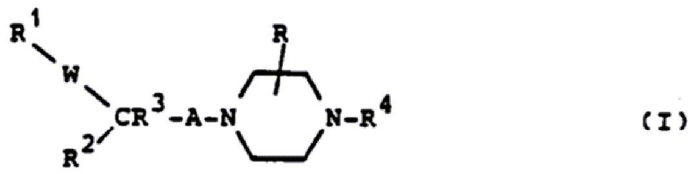
(30) 우선권주장 9021535.1 1990년10월03일 영국(GB)
(73) 특허권자 존 와이어쓰 앤드 브라더 리미티드 폴 에이. 리처
영국 에스엘6 0피에이치 버크셔 매이든헤드 태플로우헌터콤 레인 사우쓰
(72) 발명자 테렌스 제임스 워드
영국 버크쉬어 알지10 9엑스에이치 리딩 루스컴브 캐슬 엔드 로오드 노스버리 카티지 2
그레이함 존 워렐로우
영국 미들섹스 에이치에이7 2큐지 스탠모어 브레이스웨이트 가든즈 7
(74) 대리인 이병호

심사관 : 이유형

(54) 피페라진 유도체

요약

하기 일반식(I)의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 이의 산부가염은, 예를 들어 불안과 같은 CNS 장애의 치료시에 사용될 수 있는 5-HT_{1A} 결합제이다 :



(I)

상기식에서,

W는 $(CH_2)_m$, CHOH 또는 O이고,

m은 정수 1 또는 2 중 하나이며,

A는 1개 이상의 (저급)알킬 그룹에 의해 임의로 치환된 탄소수 1 내지 3의 알킬렌 쇄이고,

R은 수소 또는 저급 알킬이며,

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼이고,

단 R^1은 임의로 치환된 인돌릴 라디칼은 아니며,

R^3는 수소 또는 저급 알킬이고,

R^4는 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼이다.

명세서

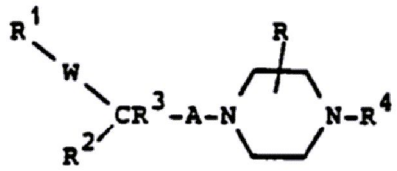
[발명의 명칭]

피페라진 유도체

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 피페라진 유도체, 이의 제조방법, 이의 용도 및 이를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 이 신규한 화합물은 5-HT 수용채(하기에 보다 충분히 설명된다)에 결합함으로써 중추신경계에 작용하고, 이로 인해 사람 및 기타 포유류를 치료하기 위한 약제로서 사용할 수 있다.

본 발명의 신규한 화합물은 하기 일반식(I)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 산 부가염이다 :



(I)

일반식(I)에서,

W는 $(CH_2)_m$, CHOH 또는 O이고,

m은 정수 1 또는 2 중 하나이며,

A는 1개 이상의 (저급)알킬 그룹에 의해 임의로 치환된 탄소수 1 내지 3의 알킬렌 쇄이고, R은 수소 또는 저급 알킬이며, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼이고, 단 R^1은 임의로 치환된 인돌릴 라디칼은 아니며, R^3은 수소 또는 저급 알킬이고, R^4는 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼이다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "저급"은 1 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 라디칼을 의미한다. 바람직하게는, 이러한 라디칼은 1 내지 4개의 탄소원자를 함유한다. "저급 알킬" 라디칼의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3급-부틸, 펜틸 및 이소펜틸이다.

본원에서 사용될 경우 "아릴"은 1개 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 탄소수 6 내지 12의 방향족 라디칼(예를 들어, 페닐 또는 나프틸)을 의미한다. 예를 들어, R^1 또는 R^2가 아릴일 경우, 이는 1개 이상의 저급 알킬, 저급 알콕시(예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 사이클로프로필메톡시), 할로겐, 할로(저급)알킬(예를 들어, 트리플루오로메틸), 니트로, 아미노, (저급)알킬아미노, 디(저급)알킬아미노, 페닐, 할로페닐, (저급)알킬 페닐 또는 (저급)알콕시 페닐 치환제로 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸 라디칼일 수 있다, R^4가 아릴일 경우, 이는, 예를 들어, 1개 이상의 상기 기재한 치환체 및/또는 1개 이상의 하이드록시 하이드록시(저급)알킬(예를 들어, 하이드록시메틸), $-CONR^5R^6$(여기서, R^5 및 R^6은 각각 수소 또는 저급 알킬이다) 또는 $-NHSO_2$(저급)알킬 치환체로 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸 라디칼일 수 있다. 바람직하게는, 아릴 라디칼 R^4는 오르토 위치에서 치환체(예를 들어, 저급 알콕시)를 함유한다. R^4의 특히 바람직한 예는 o-(저급)알콕시페닐(예를 들어, o-메톡시페닐)이다.

용어 "헤테로아릴"은 1개 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 1개 이상의 헤테로 환 원자(예를 들어, 산소, 질소, 황)를 함유하는 모노 또는 비사이클릭 방향족 라디칼을 의미한다. 헤테로아릴 라디칼 R^1 및 R^2에 대한 치환체의 바람직한 예는 상기의 아릴 라디칼 R^1 및 R^2의 경우에 기재된 바와 같고, 헤테로아릴 라디칼 R^4에 대한 바람직한 치환체의 예는 아릴 라디칼 R^4에 대해 위에서 기재한 바와 같다. 헤테로아릴 라디칼은, 예를 들어, 11개 이하의 환 원자를 함유할 수 있다.

바람직한 헤테로아릴 라디칼은 5 내지 7개의 환 원자를 함유하는 모노사이클릭 라디칼 또는 8 내지 11개의 환 원자를 함유하는 비사이클릭 라디칼이다. 바람직하게는, 헤테로 환은 추가의 헤테로원자없이 또는 이와 함께 질소 헤테로원자를 함유한다. 헤테로아릴 그룹 R^1 및 R^2의 예는 임의로 치환된 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴 및 테트라졸릴이다. 이들 그룹은 환 헤테로원자 또는 환 C 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 연결될 수 있다.

헤테로아릴 그룹 R^4의 예에는 임의로 치환된 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐이 포함된다.

바람직한 화합물은 다음의 치환체를 단독으로 또는 배합하여 포함한다:

(a) W는 CH_2, CHOH 또는 -o-이고,

(b) A는 $-CH_2-$이며,

(c) R^1은 아릴, 바람직하게는 페닐 또는 치환된 페닐이고,

(d) R^2는 페닐 또는 피리딜이며,

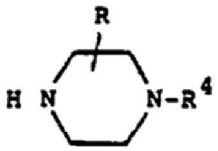
(e) R^3은 수소이고,

(f) R^4는 아릴이며,

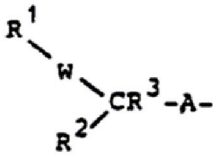
(g) R은 수소이다.

본 발명의 화합물은 공지된 출발 물질 또는 통상의 방법으로 제조할 수 있는 출발 물질로부터 본 분야에서 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

본 발명의 화합물을 제조하는 하나의 방법은 하기 일반식(II)의 피페라진 유도체를 알킬화제로 알킬화시켜 하기 그룹(III)을 제공함을 포함한다:

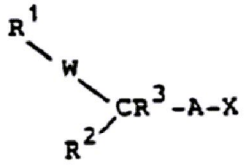


(II)



(III)

알킬화제는, 예를 들어, 하기 일반식(IV)의 화합물일 수 있다:



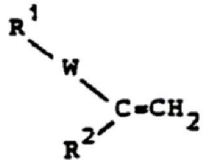
(IV)

상기식에서

R^1, R^2, R^3, W 및 A는 상기 정의한 바와 같고,

X는 할로겐 또는 알킬- 또는 아릴-설포닐옥시 그룹과 같은 이탈 그룹이다.

또한, 알킬화제는 하기 일반식(V)의 불포화 화합물일 수 있고, 하기일반식(V)의 화합물은 마이클(Michael) 반응에 의해 일반식(II)의 피페라진 화합물과 반응시킨다:



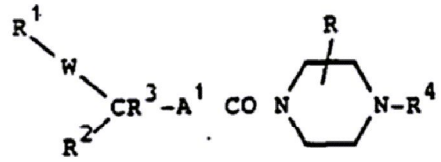
(V)

상기식에서,

W는 $(CH_2)_m$ 또는 O이고,

R^2는 전자 구인성 그룹, 예를 들어, 임의로 치환된 2- 또는 4-피리딜, 2- 또는 4-피리미딜 또는 2-피라지닐 그룹이다.

일반식(I)의 화합물은 또한 하기 일반식(VI)의 아미드를 환원시켜 제조할 수 있다:



(VI)

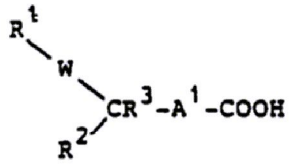
상기식에서,

R, R^1, R^2, R^3, R^4 및 W는 상기 정의한 바와 같고,

A^1은 1개 이상의 (저급)알킬 그룹으로 임의로 치환된 탄소수 1 또는 2의 알킬렌 라디칼이다.

환원반응은, 예를 들어, 수소화물 전이제, 예를 들어, 보란디메틸설파이드 또는 리튬 알루미늄 하이드라이드를 사용하여 수행할 수 있다. 일반식(VI)의 출발 아미드는 상기 일반식(II)의 피페라진 유도체를 하

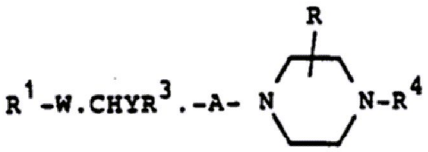
기 일반식(VII)의 산의 아실화 유도체로 아실화시켜 제조할 수 있다:



(VII)

아실화 유도체는, 예를 들어, 산 클로라이드일 수 있다.

R^2가 환을 통해 N-원자에 결합된 헤테로아릴 그룹인 본 발명의 화합물은 일반식 R^2-H의 헤테로방향족 화합물, 예를 들어, 이미다졸을 하기 일반식(VIII)의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다:



(VIII)

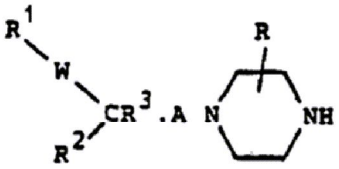
상기식에서

R, R^1, R^3, R^4 및 A는 상기 정의한 바와 같고,

W는 $(CH_2)_m$ 또는 O이며,

Y는 할로겐 또는 알킬- 또는 아릴-설포닐옥시 그룹과 같은 이탈 그룹이다.

본 발명의 화합물을 제조하는 또다른 방법은 하기 일반식(IX)의 화합물을 아실화시키거나 헤테로아릴화시키는 단계를 포함한다:



(IX)

상기식에서

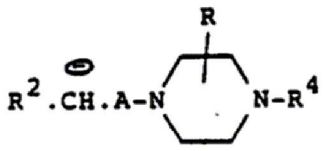
A, R, R^1 및 R^2는 상기 정의한 바와 같고,

W는 $(CH_2)_m$ 또는 O이며,

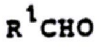
R^3은 저급 알킬이다.

예를 들어, 일반식(IX)의 화합물은 전자 구인성 그룹(예를 들어, -CHO, 시아노, 니트로)에 의해 치환된 플루오로벤젠 화합물과 반응시킬 수 있다.

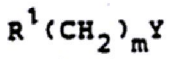
본 발명의 화합물을 제조하는 또다른 방법은 하기 일반식(X)의 음이온을 하기 일반식(XIa) 또는 (XIb)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함한다:



(X)



(XIa)



(XIb)

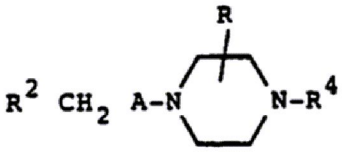
상기식에서

R^1 및 m은 상기 정의한 바와 같고,

Y는 할로겐과 같은 이탈 그룹이다.

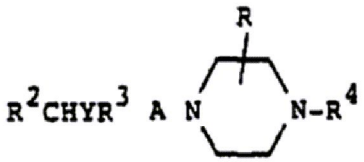
알데히드(XIa)와 음이온과의 반응으로는 W가 CHOH인 본 발명의 화합물이 생성되고, 화합물(XIb)과 음이

온과의 반응으로는 W가 $(CH_2)_m$인 본 발명의 화합물이 생성된다. 음이온(X)은 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들어, R^2가 전자 구인성 헤테로아릴 라디칼일 경우. 음이온은 하기 일반식(XII)의 화합물을 염기, 예를 들어, n-부틸 리튬과 반응시켜 제조할 수 있다:



(XII)

W가 O인 본 발명의 화합물은 일반식 R^1O-의 음이온을 갖는 화합물[예를 들어, 일반식 R^1OM(여기서, M은 알칼리 금속이다)의 화합물]을 하기 일반식(XIII)의 화합물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다:



(XIII)

상기식에서,

A, R, R^2, R^3 및 R^4는 상기 정의한 바와 같고,

Y는 할로겐 또는 알킬- 또는 아릴-설포닐옥시 그룹과 같은 이탈 그룹이다.

W가 CH_2 또는 CHOH인 본 발명의 화합물은 W가 CO인 일반식(I)의 화합물을 환원시켜 제조할 수 있다.

R^3이 저급 알킬인 본 발명의 화합물은 R^3이 수소인 본 발명의 화합물을 강염기(예를 들어, 부틸리튬) 및 알킬화제(예를 들어, 요오도메탄)와 반응시켜 제조할 수 있다.

본원에서 언급한 기타 방법 중 어떠한 방법에서 그룹 R^4 또는 그룹 R^1 및/또는 R^2 상의 치환체가 필요한 것 이외의 것일 경우, 치환체를 공지된 방법에 의해 목적하는 치환체로 전환시킬 수 있다. 예를 들어, -CHO 치환체는 하이드록시메틸로 환원시킬 수 있고, 니트로 그룹은 아미노 그룹으로 환원시킬 수 있으며, 이 아미노 그룹은 설폰화시켜 $-NHSO_2$(저급)알킬 치환체를 생성시킬 수 있고, 시아노 그룹은 산으로 가수분해시킬 수 있고, 이 산은 에스테르화시키거나 아미드로 전환시킬 수 있다.

상기한 공정을 수행하여 본 발명의 화합물을 유리 염기 형태 또는 산부가염으로 제공할 수 있다. 본 발명의 화합물이 산 부가염으로 수득될 경우, 유리 염기는 산 부가염의 용액을 염기성화시켜 수득할 수 있다. 반대로, 본 발명의 생성물이 유리 염기일 경우, 산 부가염, 특히 약제학적으로 허용되는 산 부가염은, 염기 화합물로부터 산 부가염을 제조하기 위한 통상의 과정에 따라, 유리 염기를 적합한 유기 용매에 용해시키고, 용액을 산으로 처리하여 수득할 수 있다.

산 부가염의 예에는 황산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 타르타르산, 푸마르산, 말레산, 시트르산, 아세트산, 포름산, 메탈설폰산, p-톨루엔설폰산, 옥살산 및 석신산과 같은 무기산 및 유기산으로부터 형성된 염이 있다.

본 발명의 화합물은 비대칭 탄소원자를 함유하므로, 본 화합물들은 상이한 입체이성체 형태로 존재할 수 있다. 상기 화합물은, 예를 들어, 라세메이트 또는 광학적으로 활성인 형태일 수 있다. 광학적으로 활성인 형태는 라세메이트의 분해 또는 비대칭적 합성에 의해 수득할 수 있다.

본 발명의 화합물은 약리학적 활성을 갖는다. 특히, 이들은 5-HT 수용체에 결합하여 중추신경계에 작용한다. 약리학적 시험에서, 본 발명의 화합물은 특히 $5\text{-}HT_{1A}$형의 수용체에 결합한다는 사실이 밝혀졌다. 일반적으로, 상기 화합물은 선택적으로 $5\text{-}HT_{1A}$ 형의 수용체에 결합한다. 다수가 약리학적 시험에서 $5\text{-}HT_{1A}$ 길항제로서 활성을 나타낸다. 본 화합물의 약물학적 시험 결과, 이들은 포유동물, 특히 사람에 있어서 신경-정신학적 장애, 예를 들어, 불안 및 우울증을 치료하기 위해 사용할 수 있다. 이들은 또한 혈압강하제 또는 수면/활동 사이클, 음식섭취 행동 및/또는 성기능을 조절하기 위한 제제로서 유용할 수 있다.

본 발명의 화합물을 하기 문헌의 방법으로 랫트 해마 막 균질물에서의 $5\text{-}HT_{1A}$ 수용체 결합 활성에 대하여 시험한다[참조 : B.S. Alexander 및 M.D. Wood, J.Pharm. Pharmacol, 1988, 40, 888-891]. 본 발명의 대표적인 화합물인 1-(2-메톡시페닐)-4-[2-(α-하이드록시벤질)-2-피리딜)에틸]피페라진의 IC_{50}은 상기의 방법에서 20nM이다.

본 화합물을 랫트에서의 8-하이드록시-2-(디-n-프로필아미노)-테트랄린(8-OH DPAT) 증후군의 길항작용을 포함하는 시험에서 $5\text{-}HT_{1A}$ 수용체 길항작용 활성에 대해 시험한다.

본 발명은 또한 본 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 산 부가염을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 또한, 당해 분야에서 공지된 적합한 담체를 사용하여 약제학적 조성물을 제조할 수 있다. 이 조성물에서, 담체는 일반적으로 고체 또는 액체, 또는 고체 또는 액

체의 혼합물이다.

고체 형태 조성물에는 산제, 입제, 정제, 캡슐제(예를 들어, 경질 및 연질 젤라틴 켑슐제), 좌제 및 페사리가 포함된다. 고체 담체는, 예를 들어, 향미제, 윤활제, 가용화제, 현탁제, 충전제, 활택제, 압축 보조제, 결합제 또는 정제-붕해제로서 작용할 수 있는 1개 이상의 물질일 수 있고; 이는 또한 캡슐화 물질일 수 있다. 산제에서, 담체는 미분된 활성 성분과 혼합된 미분된 고체이다. 정제에서, 활성 성분은 필수적인 압축 특성을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합하고, 목적하는 모양 및 크기로 압착시킨다. 산제 및 정제는, 바람직하게는 활성 성분을 99% 이하, 예를 들어, 0.03 내지 99%, 바람직하게는 1 내지 80% 함유한다. 적합한 고체 담체에는, 예를 들어, 인산칼슘, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 당, 락토즈, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리딘, 저융점 왁스 및 이온 교환 수지가 포함된다.

용어 "조성물"은 활성 성분(기타 담체를 함유하거나 함유하지 않음)이 담체로 둘러싸여 있어, 담체와 결합된 캡슐제를 제공하는, 담체로서 캡슐화 물질을 가져 활성 성분의 제형을 포함한다. 유사하게 카세가 포함된다.

액제 형태 조성물에는, 예를 들어 액제, 현탁제, 액제, 시럽제, 엘릭서제 및 압축된 조성물이 포함된다. 활성 성분은, 예를 들어 물, 유기 용매, 이들 둘의 혼합물 또는 약제학적으로 허용되는 오일 또는 지방과 같은 약제학적으로 허용되는 액체 담체에 용해시키거나 현탁시킬 수 있다. 액체 담체는 기타 적합한 약제학적 첨가제, 예를 들어, 가용화제, 유화제, 완충제, 방부제, 감미제, 향미제, 현탁제, 증점제, 착색제, 점도 조절제, 안정화제 또는 삼투-조절제를 함유할 수 있다. 경구 및 비경구 투여용 액체 담체의 적합한 예에는 물(특히 상기한 첨가제, 예를 들어, 셀룰로즈 유도체, 바람직하게는 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈 용액, 알콜, 예를 들어, 글리세롤 및 글리콜을 함유하는 물) 및 이의 유도체, 및 오일(예를 들어, 분별화된 코코넛 오일 및 낙화생 오일)이 포함된다. 비경구 투여를 위해, 담체는 또한 에틸 올레에이트 및 이소프로필 미리스테이트와 같은 오일성 에스테르일 수 있다. 멸균 액체 담체는 비경구 투여용 멸균 액체형 조성물에 사용한다.

멸균 액제 또는 현탁제일 수 있는 약체 약제학적 조성물은, 예를 들어, 근육내, 복강내 또는 피하 주사로 사용할 수 있다. 멸균 액제는 또한 정맥내로 투여할 수 있다. 화합물이 경구적으로 활성일 경우, 화합물은 액체 또는 고체 조성물 형태로 경구로 투여할 수 있다.

바람직하게는, 약제학적 조성물은, 예를 들어, 정제 또는 캡슐제와 같은 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 조성물은 적당량의 활성 성분을 함유하는 단위 투여형으로 세분되고, 단위 투여형은 팩킹된 조성물, 예를 들어, 패킷된 산제, 바이알, 앰플, 예비충전된 실린지 또는 액체를 함유하는 사케일 수 있다. 단위 투여 형태는, 예를 들어, 캡슐제 또는 정제 그 자체일 수 있거나, 이러한 조성물의 적당한 수의 팩키지 형태일 수 있다. 조성물의 단위 투여 형태에서의 활성 성분의 양은 특정의 필요성 및 활성 성분의 활성에 따라 0.5㎎ 또는 그 미만 내지 750㎎ 또는 그 이상으로 변화시키거나 조정할 수 있다.

하기의 실시예는 본 발명을 예시한다 :

[실시예 1]

1-(2-메톡시페닐)-4-[2-((α-하이드록시-2-메톡시벤질)-2-피리딜, 에틸]피페라진

n-부틸-리튬(헥산 중의 1.6M 용액)(7.0㎖, 11.2mmol, 1.1당량)을 -60℃ 이하에서 무수 THF(20㎖) 중의 1-(2-메톡시페닐)-4-(2-피리딜에틸)피페라진 염기(3.00g, 10.1mmol)의 용액에 적가한다. 생성된 주홍색 용액을 -70℃에서 추가의 0.25시간 동안 교반한 후, 무수 THF(2㎖) 중의 오르토-아니스알데히드(1.5g, 11.0mmol)의 용액으로 급냉시킨다. 반응 혼합물을 물(50㎖)에 붓고, 디클로로메탄(2×75㎖)으로 추출한다. 유기 추출물을 세척(염수)하고, 건조(Ma_2SO_4)시킨 후, 진공하에 농축시킨다. 잔사를 크로마토그래피(SiO_2:Et_2O)시켜 백색 발포체로서 첫 번째 R_f 부분입체이성체를 수득하고, 이를 이소프로판올(20㎖)에 용해시키고 에탄올성 염화수소로 산성화시켜 표제 화합물의 첫 번째 부분입체이성체를 융점이 140 내지 145℃인 트리하이드로클로라이드(227㎎)로서 수득한다(실측치 : C, 57.7; H, 6.5; N, 6.8, $C_{26}H_{31}N_3O_3 \cdot 3HCl$의 계산치 C, 57.5; H, 6.3; N, 7.7%).

낮은 R_f 부분인체이성체는 나중의 분획으로부터 수득하여 이를 진공하에 농축시켜 백색 발포체를 생성시키고, 이소프로판올(15㎖)에 용해시키고 이를 에탄올성 염화수소로 산성화시켜 수득한다. 이 염을 천천히 결정화시켜 표제 화합물의 두 번째 부분입체이성체를 융점이 120 내지 123℃인 트리하이드로클로라이드 이소프로판올레이트(203㎎)로서 수득한다(실측치 : C, 58.1; H, 7.0; N, 7.3, $C_{26}H_{31}N_3O_3 \cdot 3HCl$ C_3H_7OH의 계산치 : C, 57.8; H, 6.85; N, 7.0%).

[실시예 2]

1-(2-메톡시페닐)-4-[(2-((α-하이드록시벤질)-2-피리딜)에틸]피페라진

n-부틸-리튬(헥산 중의 1.6M 용액)(2.2㎖, 3.5mmol, 1.04당량)을 -65℃ 이하에서 무수 THF(15㎖) 중의 1-(2-메톡시페닐)-4-(2-피리딜에틸)피페라진(1.00g, 3.36mmol)의 용액에 적가한다. 용액을 -70℃에서 추가의 0.25시간 동안 교반한 후, 무수 THF(2㎖) 중의 벤즈알데히드(0.36g, 3.39mmol)의 용액으로 급냉시킨다. 반응 혼합물을 물(25㎖)에 붓고, 디클로로메탄(50㎖)으로 추출한다. 유기 추출물을 세척(염수)하고, 건조(Na_2SO_4)시킨 후, 진공하에 농축시켜 주황색 오일(1.1g)을 수득한다. 이를

크로마토그래피(SiO_2:Et_2O)시켜 표제 화합물인 디하이드로클로라이드, 3/4 수화물(0.81g)을 융점이 117 내지 121℃인 부분입체이성체 55:45 혼합물로서 수득한다(실측치 : C, 61.3; H, 6.7; N, 8.55, $C_{25}H_{29}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.75H_2O$의 계산치 : C, 61.3; H, 6.7; N, 8.6%).

[실시예 3]

1-(2-메톡시페닐)-4-(2-페녹시-2-페닐에틸)-피페라진

(a) 메틸렌 클로라이드(150㎖)에 현탁된 1-(2-메톡시페닐)피페라진 하이드로클로라이드(9.15g; 0.04mmol)를 디이소프로필아민(14㎖)으로 처리하여 맑은 용액을 수득하고, 메틸렌 클로라이드(20㎖) 중의 α-클로로페닐아세틸클로라이드(6.32㎖; 0.04mmol)를 아민의 빙냉 용액에 20분동안 가한다. 혼합물을 추가의 45분 동안 냉각 교반시킨 다음, 주위 온도에서 4시간 동안 교반시킨다. 용액을 물로 잘 세척하고 $MgSO_4$를 통해 건조시킨다. 증발시의 1-(2-메톡시페닐)-4-(1-옥소-2-클로로-2-페닐에틸)피페라진의 잔사는 담갈색오일이고 이를 정치시키면 유리가 된다.

(b) 오일 중의 수소화 나트륨 80% 분산액(1.7g)을 아르곤하에 무수 DMF(100㎖)에 가한다. 페놀(3.76g; 0.04mmol)을 20분 동안 가하고, 생성된 회색 혼합물을 추가로 20분 동안 교반하고, 0℃로 냉각시킨다. 무수 DMF(60㎖) 중의 1-(2-메톡시페닐)-4-(1-옥소-2-클로로-2-페닐에틸)피페라진(13.8g; 0.04mmol)의 용액을 20분 동안 가한다. 혼합물을 약 3시간에 걸쳐서 60℃로 가열한 다음 60℃에서 2½시간 동안 유지시킨 후, 주위 온도에서 밤새 교반한다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 10㎖의 분쇄된 얼음으로 처리하고, DMF를 진공제거한다. 메틸렌 클로라이드 중의 잔사를 물로 잘 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시킨다. 증발시에 생성된 오일은 수일 동안 정치시 고체화되어 1-(2-메톡시페닐)-4-(1-옥소-2-페녹시-2-페닐에틸) 피페라진을 제공한다.

(c) 무수 THF(30㎖) 중의 1-(20메톡시페닐)-4-(1-옥소-2-페녹시-2-페닐에틸)피페라진(3.77g; 0.1mmol)을 냉각 THF(100㎖) 중의 리튬 알루미늄 하이드라이드(1.5g)에 가하고, 혼합물을 4½시간 동안 환류시킨다. 밤새 정치시킨 후에, 혼합물을 물(5㎖) 중의 염화암모늄(1.56g)으로 처리한다. 혼합물을 ½시간 동안 교반한 후, 여과시킨다. 고체를 에틸 아세테이트로 세척하고, 합한 여과액을 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 에탄올에 용해시키고 에테르성 염화수소로 산성화시켜 표제 화합물을 융점이 196 내지 200℃인 디하이드로클로라이드(2.3g)로서 수득한다(실측치: C, 65.0; H, 6.7; N, 6.0, $C_{25}H_{28}N_2O_2$ 계산치 C, 65.1; H, 6.55; N, 6.1%).

[실시예 4]

1-(2-메톡시페닐)-4-[2-(3-메틸페녹시)-2-페닐에틸]피페라진

표제 화합물을 실시예 3(c)의 과정에 따라 1-(2-메톡시페닐)-4-[1-옥소-2-)3-메틸페녹시)-페닐에틸]피페라진(이는 실시예 3(a) 및 (b)의 과정과 유사한 방식으로 제조한다)을 환원시켜 수득한다. 생성물은 융점이 186 내지 189℃인 디하이드로클로라이드 1/2수화물로서 수득한다.

[실시예 5]

1-(2-메톡시페닐)-4-[(2-(4-플루오로벤질)-2-피리딜)에틸]피페라진

부틸리튬(헥산 중의 1.6M 용액)(9.00㎖, 14.4mmol)을 -70℃에서 무수 THF(40㎖) 중의 1-(2-메톡시페닐)-4-(2-(4-피리딜)에틸피페라진(4.010g, 13.48mmol)의 용액에 적가한다. 용액을 -70℃에서 0.25시간 동안 교반한 다음, -50℃ 이하에서 THF(10㎖) 중의 4-플루오로벤질 클로라이드(2.10g, 14.52mmol)의 용액을 적가하여 처리한다. 혼합물을 빠르게 탈색시키고, 0℃로 가온한 후, 물(20㎖)로 급냉시키고, 디클로로메탄(1×75㎖, 2×25㎖)으로 추출한다. 추출물을 세척(염수; 20㎖)하고, 건조(Na_2SO_4)시킨 후, 진공하에 농축시켜 갈색 오일(5.6g)을 수득한다. 이를 크로마토그래피(SiO_2 : Et_2O)하여 생성물을 매우 옅은 황색 오일(4.23g)로서 수득한다.

염기의 샘플(1.535g)을 에테르(30㎖)에 용해시키고, 에테르성 염화수소로 산성화시킨 다음, 진공하에 농축시켜 백색 고체를 수득한다. 이를 EtOH-EtOAc로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 융점이 133 내지 136℃인 디하이드로클로라이드 2수화물로서 수득한다(실측치: C, 58.67; H, 6.69; N, 8.12, $C_{25}H_{28}FN_3O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$의 계산치 C, 58.37; H, 6.66; N, 8.17%).

[실시예 6]

1-(2-메톡시페닐)-4-[(2-(4-플루오로벤질)-2-메틸-2-(2-피리딜)에틸]피페라진

n-부틸리튬(9㎖, 헥산 중의 1.6M 용액)의 용액을 -70℃로 유지시킨 무수 THF(80㎖) 중의 1-(2-메톡시페닐)-4-[2-(2-피리딜)에틸]피페라진(4.05g, 13.6mmol)의 용액에 적가한다. 첨가 후에 용액을 -70℃에서 추가의 0.5시간 동안 유지시킨 후, 동일한 온도에서 무수 THF(20㎖) 중의 4-플루오로벤질 클로라이드(1.96g, 13.6mmol)의 용액을 가한다. -70℃에서 0.25시간 동안 교반한 다음, n-부틸리튬 추가의 9㎖ 증가한 후, 0.25시간 후에 요오도메탄(1㎖)을 가한다. 반응물을 주위 온도로 상승시키고

염수(25㎖)로 급냉시킨 후, 디클로로메탄으로 추출한다. 유기 상을 건조시키고, 증발시킨 후, 용출제로서 1:1 헥산-에테르를 사용하는 실리카 상에서 크로마토그래피 하여 표제 생성물(1.8g)을 수득한다. 염기를 에탄올(20㎖)에 용해시키고, 에탄올성 -HCl로 산성화시키고, 에테르로 희석하여 융점이 198 내지 200℃인 결정성 디하이드로클로라이드(1.5g)를 침전시킨다.

[실시예 7]

(a) 1-(2-메톡시페닐)-4-[3-(1H-이미다졸-1-일)-1-옥소-2-페닐프로필]피페라진

무수 디클로로메탄(30㎖)에 현탁된 아트로프산(2.11g, 0.014mmol)을 주위온도에서 1, 1-카보닐 디이미다졸(2.31g, 0.0142mmol)로 10분 동안 처리하고, 30분 동안 계속 교반한다. 2-메톡시페닐피페라진(2.76g, 0.0143mmol)을 가하고, 혼합물을 16 내지 20시간 동안 교반한다. 용액을 물로 세척하고, 디클로로메탄 분획을 황산마그네슘 상에서 건조시킨다. 잔사를 무수 컬럼 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 생성물 1.46g을 수득한다.

(b) 1-(2-메톡시페닐)-4-[3-(1H-이미다졸-1-일)-2-페닐프로필]피페라진

상기 (a)로부터의 아미드(4.9g, 0.0125mmol)를 리튬 알루미늄 하이드라이드 1.0g을 사용하여 테트라하이드로푸란 중에서 환원시킨다. 80℃에서 1시간 동안 정치시킨 후, 혼합물을 0 내지 5℃로 냉각시키고 (i) 물(1㎖); (ii) 2N NaOH(2㎖) 및 (iii) 물(1㎖)로 처리한다. 생성 혼합물로부터 여액을 증발시키고, 잔사를 클로로포름에 용해시킨다. 클로로포름 용액을 물로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시켜 오일 4.3g을 수득하고, 이를 무수컬럼 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 순수한 표제 화합물 염기 2.0g을 수득한다. 이 염기 1.6g을 에탄올에 용해시키고, 에탄올성 염화수소로 산성화시킨다. 증발시의 잔사를 에탄올로부터 결정화시켜 융점이 201 내지 205℃인 트리하이드로클로라이드 염 0.7g을 수득한다.

[실시예 8]

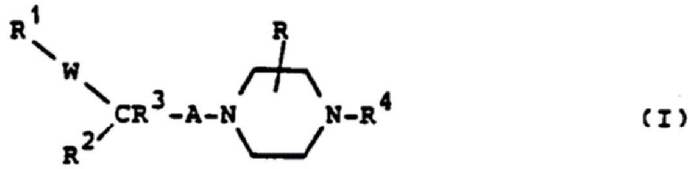
1-(2-메톡시페닐)-4-[2-(4-플루오로벤질)-2-(4-피리딜)에틸]피페라진

1-(2-메톡시페닐)-4-[2-(4-(4-피리딜)에틸]피페라진(5.94g, 20mmol)을 무수 THF(70㎖)에 용해시키고 용액을 약 -78℃로 냉각시키고, n-부틸리튬(헥산 중의 1.6M 용액, 18㎖)을 소량씩 가한 후, 혼합물을 -70℃ 이하에서 1시간 동안 교반한다. 음이온을 THF(3㎖) 중의 p-플루오로벤질브로마이드(3.18g, 16.8mmol)로 급냉시키고, 혼합물을 실온으로 가온하고 이때 물(50㎖)을 가한다. 유기 성분을 디클로로메탄으로 추출하고 염수로 세척하고, 황산나트륨을 사용하여 건조시키고 진공하에 농축시킨다. 생성된 오일을 메탄올 : 클로로포름(0 : 100-5 : 95 구배)을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 순수한 생성물을 수득한다. 오일에 에탄올성 HCl을 가하여 표제 화합물을 융점이 173 내지 175℃인 트리하이드로클로라이드 1.5수화물(1.25g)로서 수득한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 산부가염.



(I)

상기식에서, W는 $(CH_2)_m$, CHOH 또는 O이고, m은 정수 1 또는 2 중 하나이고, A는 1개 이상의 (저급)알킬 그룹에 의해 비치환되거나 치환된 탄소수 1 내지 3의 알킬렌 쇄이고, R은 수소 또는 저급 알킬이고, R^1, R^2, R^4는 각각 독립적으로 1개 이상의 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 할로겐으로 비치환되거나 치환된 페닐, 피리디닐 또는 이미다졸릴이고, R^3은 수소 또는 저급 알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 및 R^2가 독립적으로 각각 1개 이상의 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 할로겐 치환체로 치환될 수 있는 페닐, 피리디닐 또는 이미다졸릴, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 1-(2-메톡시페닐)-4-[2-((α-하이드록시-2-메톡시벤질)-2-피리딜)에틸]피페라진, 1-(2-메톡시페닐)-4-[2-((α-하이드록시벤질)-2-피리딜)에틸]피페라진, 1-(2-메톡시페닐)-4-[2-페녹시-2-페닐에틸)-피페라진, 1-(2-메톡시페닐)-4-[2-(3-페틸페녹시)-2-페닐에틸]피페라진, 1-(2-메톡시페닐)-4-[2-(4-플루오로벤질)-2-피리딜)에틸]피페라진, 1-(2-메톡시페닐)-4-[(2-(4-플루오로벤질)-2-메틸-2-(2-피리딜)에틸]피페라진, 1-(2-메톡시페닐)-4-[(3-(1H-이미다졸-1-일)-2-페닐프로필]피페라진 또는 1-(2-메톡

시페닐)-4-[(2-(4-플루오로벤질)-2-(4-피리딜)에틸]피페라진인 화합물 도는 이의 약제학적으로 허용되는 산 부가염.