

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> C07D 295/096 A61K 31/495	(45) 공고일자 2002년01월09일 (11) 등록번호 10-0299734 (24) 등록일자 2001년06월12일
(21) 출원번호 10-1996-0700394 (22) 출원일자 1996년01월26일 번역문제출일자 1996년01월26일 (86) 국제출원번호 PCT/JP1994/01220 (86) 국제출원일자 1994년07월25일 (81) 지정국 국내특허 : 캐나다 중국 대한민국 노르웨이 미국 EP 유럽특허 : 핀란드	(65) 공개번호 특1996-0703885 (43) 공개일자 1996년08월31일 (87) 국제공개번호 WO 1995/04050 (87) 국제공개일자 1995년02월09일
(30) 우선권주장 93-185839 1993년07월28일 일본(JP)	
(73) 특허권자 산텐 세이야꾸 가부시키가이사 모리타 다카카즈 일본 오사카후 오사카시 히가시요도가와쿠 시모신조3-9-19	
(72) 발명자 일본국 교토후 교토시 니시쿄쿠 오하라노 니시사카이다니쵸3쵸메 8반 54고 마츠모토 준조 일본국 효고켄 아시야시 와카바쵸 6반 1-1031고 마츠노 기요시 일본국 오사카후 도요나카시 시바하라쵸 2쵸메 5반 12고 센다 도시히코 일본국 오사카후 기시와다시 미타쵸 425반지 히라노 게이코 일본국 나라켄 나라시 도리미쵸 4쵸메 2반 17-502고 나영환, 이상섭	
(74) 대리인	

**심사관 :** 이우형

---

**(54) 1,4-(디페닐알킬)피페라진유도체**

---

**영세서**

[발명의 명칭]

1,4-(디페닐알킬)피페라진 유도체

[기술분야]

본 발명은 시그마( $\sigma$ ) 리셉터(receptor)에 대하여 친화성을 가지며, 치매증, 우울병, 정신분열병, 불안증 등의 뇌신경 기능 장해, 면역 이상이나 내분비 이상에 수반하는 질환, 소화기계 궤양 등의 치료제로서 유용한 신규 1,4-(디페닐알킬) 피페라진 유도체에 관한 것이다.

[배경기술]

$\sigma$  리셉터에 대한 연구가 최근 많이 이루어지고 있으며,  $\sigma$  리셉터에 대하여 강한 친화성을 가지는 화합물이 치매증, 우울병, 정신분열병, 불안증 등의 뇌신경 기능 장해, 면역 이상이나 내분비 이상에 수반하는 질환, 소화기계 궤양 등의 질환의 치료제로서 유용하다는 사실이 명백하게 알려져 있다(Journal of Neuropsychiatry 1, 7-15 (1989); Eur. J. Biochem., 200, 633-642(1991); J. Pharmacol. Exp. Ther., 255, 1354-1359 (1990)).

한편, 1,4-(디페닐알킬)피페라진 유도체가  $\sigma$  리셉터에 대하여 친화성을 갖는다는 사실이 보고된 바 있다(WO91/09594 호). 그러나 이러한 보고는 주로 페닐고리가 치환기를 갖지 않는 화합물에 관한 것으로서, 페닐 고리에 치환기를 도입함으로써  $\sigma$  리셉터에 대한 친화성에 미치는 영향에 관해서는 연구된 바가 없었다.

목적과 작용 · 효과에 있어서 본 발명과는 상이하지만 화합물의 화학 구조는 본 발명의 화합물에 가까운 것을 보고하는 종래 기술로는 다음과 같은 것이다. 1,4-(디페닐알킬)피페라진 유도체의 2개의 페닐 고리가 어느 쪽도 치환기를 갖지 않는 화합물이나 2개의 페닐 고리가 함께 치환기를 갖는 화합물은 이미 다수 합성되어 있다(Chem. Ber., 100, 3045 (1967); J. Pharm. Sci., 72, 304 (1983)). 그럴지만, 한 쪽의 페닐 고리에만 치환기를 갖고 다른 한 쪽의 페닐 고리에는 치환기를 갖지 않는 1,4-(디페닐알킬)피페라진 유도체에 관한 연구 보고는 적다.

예를 들면, 한 쪽의 페닐 고리가 치환기를 갖지 않고 다른 한 쪽의 페닐 고리가 알콕시기로 치환된 화합물로서, 3위치가 메톡시기, 2위치가 히드록시기로 치환된 화합물(Pharmazie 29, 189 (1970)) 또는 2, 3, 4위치가 메톡시기로 치환된 화합물(일본 특허 공개 소55-83771호)이 보고되어 있는데 불과하다. 물

론, 이들 화합물에 대해서는, 오리센터에 대한 친화성에 관한 보고는 되어 있지 않다.

1,4-(디페닐알킬)피페라진 유도체의 페닐 고리에 치환기를 도입함으로써, σ리셉터에 대한 친화성이 어떻게 변하는가에 대해서는 아직 연구되어 있지 않은 바, 치환기를 도입함으로써 σ리셉터에 대하여 강한 친화성을 갖는 화합물을 발견하는 것이 중요한 과제였다.

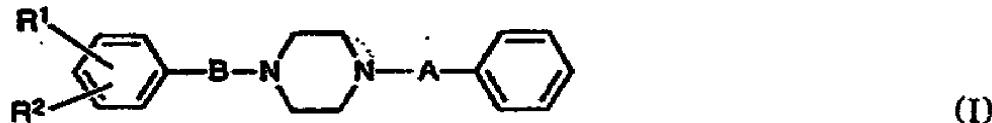
또한, 1,4-(디알킬페닐)피페라진 유도체의 하나의 폐닐 고리에만 치환기를 도입하는 것은 별로 연구되어 있지 않은 바, 그와 같은 화합물의 합성 연구도 흥미있는 과제였다.

본 발명자 등은 하나의 페닐 고리에만 특정의 치환기를 도입한 신규 1,4-(디페닐알킬)피페라진 유도체의 합성을 행하여, ○리셉터에 대한 효과를 검토한 결과, 2개의 알콕시기를 도입한 화합물이 ○리셉터에 대하여 강한 친화성을 갖는다는 사실을 발견하였다.

또한, 그러한 화합물은 σ리셉터에 대한 친화성뿐만 아니라 뇌 혈관 장해에 의한 학습 장해에 대한 개선 작용이나 뇌내 아세틸콜린 양의 증가 작용도 가지고 있어서 뇌 신경 기능 장해 치료제로서 특히 유용하다는 사실을 발견하였다.

[발명의 개시]

본 발명은 하기 일반식(I)로 표시되는 화합물 및 이의 염류(이하, 본 발명 화합물이라 함) 및 이를 유효 성분으로 하는 뇌 신경 기능 장해 치료제에 관한 것이다:



상기 식 중,  $R^1$ 과  $R^2$ 는 동일하거나 상이하고 각각 저금 알콕시기를 나타내며, A와 B는 동일하거나 상이하고 각각 저금 알킬렌기를 나타낸다. 이하 동일하다.

상기의 정의를 더욱 상세하게 설명하자면, 저금 알콕시라 함은 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, t-부톡시, 헥실옥시 등의 1개 내지 6개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분자쇄의 알콕시를 나타내고, 저금 알킬렌이라 함은 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, (디메틸)메틸렌, (디에틸)메틸렌 등의 1개 내지 6개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분자쇄의 알킬렌을 나타낸다.

영류로서는, 영산염, 황산염, 말레이산염, 푸마르산염 등의 의약으로서 허용되는 영류를 들 수 있다.

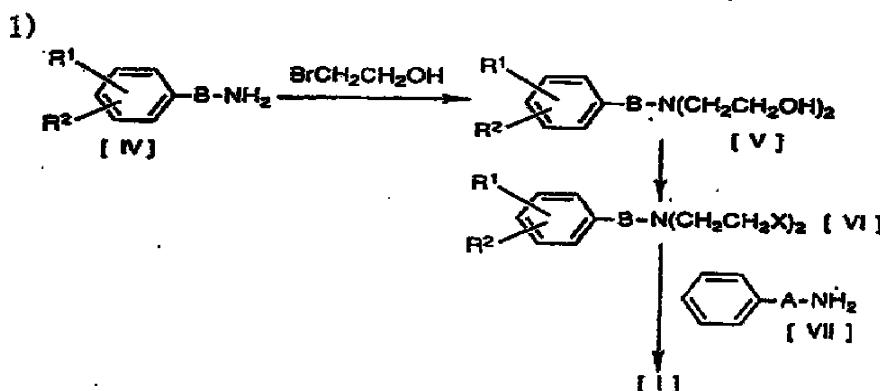
상기에서 규정된 기에 관해서 바람직한 예를 이하에 상세히 설명하였다.

저급 알킬렌기 "A" 및 "B"의 바람직한 예로서는 에틸렌, 프로필렌 또는 부틸렌기, 즉, 탄소수 2개 내지 4개의 직쇄 알킬렌기를 들 수 있다. "A"와 "B"의 조합의 바람직한 예로서는, "A"가 프로필렌이고 "B"가 에틸렌, "A"와 "B"가 모두 프로필렌, "A"와 "B"가 모두 에틸렌, "A"가 부틸렌이고 "B"가 에틸렌인 조합을 들 수 있다. 특히 바람직한 예로서는 "A"가 프로필렌이고 "B"가 에틸렌, "A"와 "B"가 모두 프로필렌인 조합을 들 수 있다. R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>의 바람직한 예는 메톡시기이고, 특히 그 메톡시기가 인접한 치환 위치에 위치하는 것이 바람직하며, 가장 바람직한 것은 메톡시기가 3 위치와 4 위치에 각각 위치하고 있는 화합물이다.

바람직한 구체적 화합물의 예로서는, 1-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-4-(3-페닐프로필)피페라진, 1-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-4-(2-페닐에틸)피페라진, 1-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-4-(4-페닐부틸)피페라진, 1-[3-(3,4-디메톡시페닐)프로필]-4-(3-페닐프로필)피페라진, 또는 이들의 영류를 들 수 있다.

특히 바람직한 구체적 화합물의 예로서는, 1-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-4-(3-페닐프로필)피페라진, 1-[3-(3,4-디메톡시페닐)프로필]-4-(3-페닐프로필)피페라진, 또는 이들의 영류를 들 수 있다.

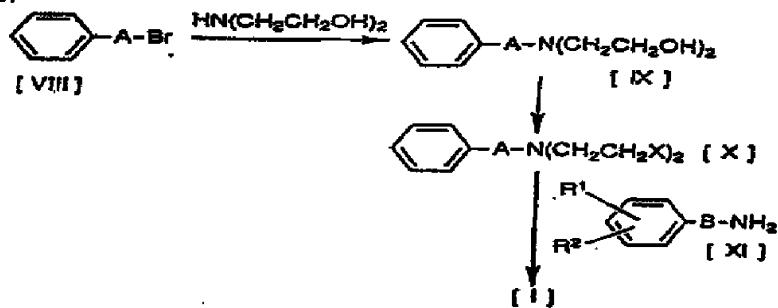
본 발명 화합물의 대표적인 합성법은 하기 1)과 2)의 방법이다.



상기 식중, X는 할로겐 원자 또는 저급 알칸설포닐옥시기 등의 반응성 기를 나타낸다. 이하 동일하다.

이 방법은 식(IV)의 화합물에 2-브로모에탄올을 반응시켜서 식(V)의 화합물로 만든 후에, 이것에 염화티오닐 또는 메탄설포닐 클로라이드 등을 반응시켜서 식(V)의 화합물을 식(VI)의 화합물로 전환시키고, 이어서 이 화합물에 식(VII)의 아민 유도체를 반응시켜서, 본 발명 화합물(I)을 얻는 방법이다.

2)



이 방법은 방법 1)과 반응 순서를 바꾼 것으로서, 반응 조건 등은 방법 1)과 동일하다.

상기 방법에 의해서 얻어진 화합물은 통상의 방법에 따라서 전술한 바와 같은 염류로 전환시킬 수 있다.

일반식(I)로 표시되는 화합물에는 광학 이성체가 존재하는 것도 있는데, 이들은 전부 본 발명에 포함된다.

본 발명 화합물의 유용성을 조사하는 과정에서, 본 발명 화합물의 σ리셉터에 대한 친화성에 관한 실험을 수행하였다. 그 상세한 내용에 관해서는 후술하는 바와 같은 약리 시험 부분을 참조할 수 있는데, [<sup>3</sup>H](+)-SKF-10047 또는 [<sup>3</sup>H](+)-PTZ를 표식 리간드로 하여 σ리셉터와의 친화성을 검토한 결과, 본 발명 화합물은 σ리셉터에 대하여 강한 친화성을 나타낸다는 사실을 알 수 있었다.

또, 뇌내 아세틸콜린 양을 증가시키는 화합물은, 치매증 등의 치료제로서 유용한 것으로 보고되어 있다는 사실로부터(The New England Journal of Medicine, 315, 1241-1245 (1986)), 마츠노 등의 문헌(Brain Research, 575, 315-319 (1992))에 준하여, 래트 뇌내의 아세틸콜린 양을 측정한바, 본 발명 화합물은 아세틸콜린의 증가 작용을 나타내었다.

또한, 뇌 혈관 장해에 의한 치매증의 질환 모델로서 알려져 있는 허혈에 의한 학습 장해 모델, 즉, 풀시밸리 등의 방법(Stroke 10, 267 (1979))에 준하여, 동맥을 폐색하여 일과성 뇌허혈 상태로 한 래트를 사용하여 실험을 행하고, 야스마츠등의 방법(일본 약리학회지 90, 321(1987))에 준하여 평가한 결과, 본 발명 화합물은 학습 장해에 대한 개선 작용을 가졌다.

이상의 약리 시험의 결과로부터, 본 발명 화합물은 σ리셉터에 대하여 강한 친화성을 가지고 있으므로 σ리셉터가 관여하는 질환인 치매증, 우울병, 정신분열병, 불안증 등의 뇌 신경 기능 장해, 면역 이상이나 내분비 이상에 수반하는 질환, 소화기계 궤양 등의 치료제로서 광범위한 의약 용도를 가지며, 이외에도 뇌내 아세틸콜린 양의 증가 작용이나 뇌 혈관 장해에 의한 학습 장해에 대한 개선 작용을 가지고 있다는 사실로부터, 특히 뇌 신경 기능 장해 치료제로서 유용하다는 것을 알 수 있었다.

그런데, 어떤 종류의 피페라진 유도체는 물핀과 유사한 신체 의존성을 가지고 있는 것으로 보고되어 있다(일본 특허 공고 소61-33827호). 그와 같은 작용은 의약품으로서는 바람직하지 않다. 따라서 본 발명 화합물이 물핀과 같은 작용을 나타내는지에 관하여 실험을 수행하였다. 물핀과 같은 작용을 갖는 화합물은 μ리셉터에 대하여 강한 친화성을 갖는 것으로 알려져 있으므로, μ리셉터에 대한 친화성이 약하다면 그 화합물은 물핀과 같은 작용이 약하다고 판단할 수 있다. 본 발명 화합물의 μ리셉터에 대한 친화성을 [<sup>3</sup>H] DAMGO를 표식 리간드로 하여 조사하였다. 그 결과, 본 발명 화합물의 μ리셉터에 대한 친화성은 약하였고, 본 발명 화합물은 실질적으로 물핀과 같은 작용을 나타내지 않는다는 것을 알 수 있었다.

어떤 화합물을 의약품으로서 응용함에 있어서는, 효과 발현량과 부작용 발현량의 차가 큰 것이 바람직하다. 다시 말해서, 본 발명에 있어서는 σ리셉터와의 친화성이 강하고 μ리셉터에 대한 친화성이 약한 것이 바람직한 것으로 되므로, 후술하는 실험 결과는 본 발명 화합물이 의약품으로서 우수한 것이라는 사실을 입증하는 것이다.

본 발명 화합물의 투여 방법으로서는 경구, 비경구의 어느 쪽도 좋고, 투여제형으로서는 정제, 캡슐제, 연질 캡슐제, 과립제, 주사제 등을 들 수 있으며, 통상의 제제 방법으로서 병용되고 있는 기술을 이용하여 제제화할 수 있다. 예를 들면, 정제, 캡슐제, 연질 캡슐제, 과립제 등의 경구제는, 필요에 따라서 유당, 전분, 결정 셀룰로오스, 식물유 등의 증량제, 스테아린산 마그네슘, 탈크 등의 활택제, 히드록시프로필 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈 등의 결합제, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘 등의 봉고제, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 마크로골, 실리콘 수지 등의 코팅제, 젤라틴 피막 등의 피막제를 사용하여 제제화할 수 있다. 투여량은 증상, 제형 등에 따라 적절히 선택되지만, 통상 1일 1mg 내지 1000mg를 1회 또는 수회로 분할하여 투여하면 좋다.

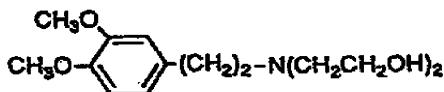
[발명을 실시하기 위한 최량의 형태]

[참고 실시예(중간체의 제조)]

[참고예 1]

N,N-비스(2-히드록시에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)에틸아민(참고화합물 1-1)

## 화합물 1-1)



2-(3,4-디메톡시페닐)에틸아민(20 g) 및 2-브로모에탄올(73.4 g)의 에탄올(250 ml) 용액에 탄산칼륨(50.2 g)을 첨가하고 24 시간 환류시켰다. 불용물을 제거하고, 감압 농축시킨후, 클로로포름(300 ml)을 첨가하였다. 이 용액을 10% 탄산수소나트륨 수용액, 이어서 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨후 감압 농축시켰다. 얻어진 유상물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표기 화합물 13.5 g(46%)를 얻었다.

IR (필름,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3383, 2941, 1516, 1464, 1262, 1236, 1142, 1029

참고예 1과 동일한 방법을 사용하여 이하의 화합물을 얻었다.

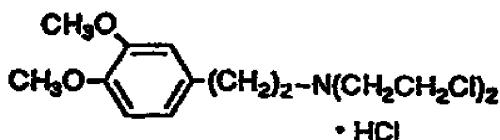
- N,N-비스(2-히드록시에틸)-3-(3,4-디메톡시페닐)프로필아민(참고 화합물 1-2)

IR (필름,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3386, 2941, 1515, 1463, 1261, 1156, 1029, 764

[참고예 2]

N,N-비스(2-클로로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)에틸아민 염산염

(참고화합물 2-1)



N,N-비스(2-히드록시에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)에틸아민(참고 화합물 1-1, 10.9 g)의 클로로포름(50 ml) 용액에 빙냉하에서 염화 티오닐(14.4 g)을 적하한 후, 45분간 환류시켰다. 반응액을 감압 농축시킨후, 이소프로판올을 첨가하여 표기 화합물 10.2 g(74%)를 얻었다.

mp 147~149°C

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2326, 1520, 1466, 1268, 1238, 1159, 1140, 1028

참고예 2와 동일한 방법을 사용하여 이하의 화합물을 얻었다.

- N,N-비스(2-클로로에틸)-3-(3,4-디메톡시페닐)프로필아민 염산염

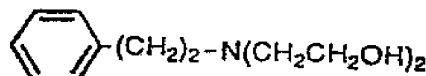
(참고 화합물 2-2)

mp 112~123°C (아세트산 에틸-이소프로필 에테르)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2394, 1519, 1471, 1263, 1234, 1157, 1138, 1025

[참고예 3]

N,N-비스(2-히드록시에틸)-2-페닐에틸아민(참고 화합물 3-1)



2-페닐에틸 브로마이드(20 g)의 에탄올(100 ml) 용액에 N,N-비스(2-히드록시에틸)아민(90.8 g) 및 요오드화나트륨(21.6 g)을 첨가하고, 3 시간 환류시켰다. 반응액을 감압 농축시킨후 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고 클로로포름으로 추출하였다. 유기 층을 포화 식염수로 세정하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨후 감압 농축시켜, 표기 화합물 17.5 g(77%)를 얻었다.

IR (필름,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3382, 3026, 2947, 1495, 1455, 1047, 747, 700

참고예 3과 동일한 방법을 사용하여 이하의 화합물을 얻었다.

- N,N-비스(2-히드록시에틸)-3-페닐프로필아민(참고 화합물 3-2)

IR (필름,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3373, 2943, 1496, 1454, 1031, 749, 700

- N,N-비스(2-히드록시에틸)-4-페닐부틸아민(참고 화합물 3-3)

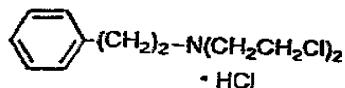
IR (필름,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3377, 2936, 1496, 1454, 1041, 748, 700

- N,N-비스(2-히드록시에틸)-5-페닐펜틸아민(참고 화합물 3-4)

IR (필름,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3378, 2934, 1495, 1453, 1043, 747, 699

[참고예 4]

N,N-비스(2-클로로에틸)-2-페닐에틸아민 염산염(참고 화합물 4-1)



N,N-비스(2-히드록시에틸)-2-페닐에틸아민(참고 화합물 3-1, 33.5 g)의 클로로포름(160 ml) 용액에, 빙냉각 교반하에서 염화 티오닐 57.1 g를 적하하였다. 반응액을 실온에서 10분간 교반시키고, 추가로 1시간 환류시켰다. 반응액을 감압 농축시킨후 아세트산 에틸 및 이소프로필 에테르를 첨가하고, 얻은 결정을 여과해서 수집하여, 표기 화합물 39.2 g(87%)를 얻었다.

mp 116~117°C (아세트산 에틸-이소프로필 에테르)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3008, 2423, 1498, 1479, 1456, 760, 746, 704

참고예 4와 동일한 방법을 사용하여, 이하의 화합물을 얻었다.

· N,N-비스(2-클로로에틸)-3-페닐프로필아민 염산염(참고 화합물 4-2)

mp 98~100°C (아세트산 에틸-이소프로필 에테르)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2965, 2360, 1484, 1458, 1325, 936, 753, 696

· N,N-비스(2-클로로에틸)-4-페닐부틸아민 염산염(참고 화합물 4-3)

mp 100~112°C (아세트산 에틸-이소프로필 에테르)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2945, 2459, 1487, 1444, 1420, 926, 741, 698

· N,N-비스(2-클로로에틸)-5-페닐펜틸아민 염산염(참고 화합물 4-4)

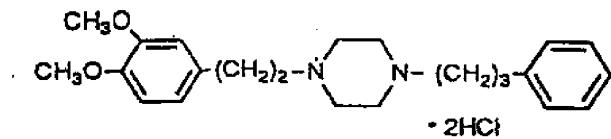
mp 69~75°C (아세트산 에틸-이소프로필 에테르)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2937, 2859, 2459, 1454, 901, 742, 695

[실시예]

[실시예 1]

1-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-4-(3-페닐프로필)피페라진 2염산염(화합물 1-1)



N,N-비스(2-클로로에틸)-2-(3,4-디메톡시페닐)에틸아민 염산염(참고 화합물 2-1, 0.69 g) 및 3-페닐프로필아민(0.41 g)의 디메틸포름아미드(20 ml) 용액에, 탄산 칼륨(0.83 g) 및 요오드화나트륨(0.90 g)을 첨가하고, 70°C에서 2 시간 교반시켰다. 반응액에 물을 첨가하고 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기 층을 물, 이어서 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨후 감압 농축하였다. 얻어진 유상물을 에탄올에 용해시키고, 6N 염산(2 ml)를 첨가하고, 그 용액을 감압 농축하여 표기 화합물(화합물 1-1) 0.68 g(77%)를 얻었다.

mp 258~260°C (분해)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3977, 2355, 1518, 1265, 1140, 1028, 754, 704

실시예 1의 방법과 동일한 방법을 사용하여 이하의 화합물을 얻었다.

· 1-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-4-(2-페닐에틸)피페라진 2염산염

(화합물 1-2)

mp 268~272°C (분해)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3430, 2938, 2300, 1519, 1447, 1264, 1234, 1026

· 1-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-4-벤질피페라진 2염산염 (화합물 1-3)

mp 250~253°C (분해)

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2978, 2360, 1520, 1467, 1267, 1236, 1149, 1027

· 1-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-4-(4-페닐부틸)피페라진 2염산염

(화합물 1-4)

mp 280°C 이상 (에탄올)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2361, 1522, 1469, 1445, 1264, 1162, 1027, 696

· 1-[3-(3,4-디메톡시페닐)프로필]-4-(2-페닐에틸)피페라진 2염산염

(화합물 1-5)

mp 254°C (분해, 에탄올)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2360, 1518, 1455, 1236, 1139, 1028, 754, 703

· 1-[3-(3,4-디메톡시페닐)프로필]-4-(3-페닐프로필)피페라진 2염산염

(화합물 1-6)

mp 254~257°C (분해, 메탄올)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2984, 2394, 1515, 1452, 1258, 1235, 1155, 1029

· 1-[3-(3,4-디메톡시페닐)프로필]-4-(4-페닐부틸)피페라진 2염산염

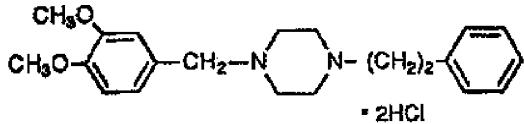
(화합물 1-7)

mp 256~259°C (분해, 에탄올)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2377, 1514, 1451, 1258, 1234, 1156, 1029, 699

[실시예 2]

1-(3,4-디메톡시벤질)-4-(2-페닐에틸)피페라진 2염산염(화합물 2-1)



N,N-비스(2-클로로에틸)-2-페닐에틸아민 염산염(참고 화합물 4-1, 1.0 g), 3,4-디메톡시벤질아민 (1.2 g), 탄산 칼륨(1.5 g) 및 요오드화나트륨(1.1 g)을 디메틸포름아이드(35 ml)에 혼탁시키고, 이 혼탁액을 30~38°C에서 2.5 시간 교반시켰다. 반응액에 빙수를 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기 층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨후 감압 농축시켰다. 얻어진 유상물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제한후 메탄올에 용해시켰다. 이 메탄올 용액에 진한 염산을 첨가하고 석출하는 결정을 여과에 의해 수집하여 표기 화합물 0.8 g(55%)를 얻었다.

mp 약 280°C (분해)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3447, 2980, 2335, 1590, 1520, 1449, 1265, 1245,

1159, 1022, 949, 914, 760, 701, 650

실시예 2와 동일한 방법을 사용하여 이하의 화합물을 얻었다.

· 1-(3,4-디메톡시벤질)-4-(3-페닐프로필)피페라진 2염산염 (화합물 2-2)

mp 257~260°C (분해, 에탄올)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2362, 1523, 1453, 1276, 1166, 1020, 750, 699

· 1-[2-(2,5-디메톡시페닐)에틸]-4-(3-페닐프로필)피페라진 2염산염

(화합물 2-3)

mp 240°C (분해, 에탄올)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2990, 2391, 1501, 1467, 1227, 1044, 959, 699

· 1-(3,4-디메톡시벤질)-4-(4-페닐부틸)피페라진 2염산염 (화합물 2-4)

mp 255°C (분해, 에탄올)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2945, 2338, 1519, 1445, 1267, 1164, 1023, 761

· 1-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸]-4-(5-페닐펜틸)피페라진 2염산염

(화합물 2-5)

mp 260~268°C (분해, 에탄올)

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2932, 2338, 1521, 1453, 1263, 1162, 1144, 700

### [제제예]

본 발명 화합물(I)의 제제 처방의 일례를 이하에 제시하였다.

#### (정제)

본 발명 화합물	1 mg
유당	120 mg
결정 셀룰로오스	38 mg
저치환도 하드록시프로필 셀룰로오스	5 mg
하드록시프로필 셀룰로오스-L	5 mg
스테아린산 마그네슘	1 mg
계	170 mg
본 발명 화합물	5 mg
유당	175 mg
결정 셀룰로오스	68 mg
저치환도 하드록시프로필 셀룰로오스	10 mg
하드록시프로필 셀룰로오스-L	10 mg
스테아린산 마그네슘	2 mg
계	270 mg
(연질 캡슐)	
본 발명 화합물	50 mg
식물유	150 mg
젤라틴 피막	140 mg
계	340 mg
(주사제)	
본 발명 화합물	100 mg
염화 나트륨	0.9 g
수산화나트륨	적량
멸균 정제수	적량
계	100 ml

### [발명의 효과]

#### [약리 시험]

1. 본 발명 화합물의 유용성을 조사하기 위해서, σ리셉터에 대한 친화성에 관하여 실험을 수행하였다.

#### 1-1. 표식 리간드로서 [<sup>3</sup>H](+)-SKF-10047을 사용한 실험

마초노 등의 문헌 [European Journal of Pharmacology 231, 451-457 (1993)]에 준하여, 이하의 방법에 의해 σ리셉터에 대한 친화성을 구하였다.

#### [실험 방법]

막 표본의 조제는 탐 등의 문헌 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 6703-6707 (1983)]에 준하여 이하의 방법에 따라 수행하였다.

하틀리(Hartley)계 모르모트(체중 300~400 g)로부터 뇌를 적출하고, 뇌 중량의 8배량의 트리스-염산 완충액(50 mM, pH 7.7, 0.32 M의 수크로오스 함유) 중에서 균질화시킨 후 원심 분리하여 상청액을 얻었다. 이 상청액을 20분간 초원심 분리하여 얻은 펠릿을 트리스-염산 완충액(50 mM, pH 7.7, 이하 동일함)에 혼탁시키고, 재차 원심 분리함으로써 막 표본을 얻었다.

사전에 [<sup>3</sup>H](+)-SKF-10047의 특이적 결합량을 다음과 같은 방법으로 구하였다. 트리스-염산 완충액에 혼탁된 막 표본에, 트리스-염산 완충액에 용해된 [<sup>3</sup>H](+)-SKF-10047(5 nM)을 첨가하고(피검 화합물을 첨가하지 않음), 25°C에서 30분간 반응시켰다. 반응 종료후, 반응액을 유리 필터로 흡인 여과하고, 필터 상의 방사능을 액체 신틸레이션 카운터로 측정하여, 총 결합량을 구하였다. 또한, 막 표본 [<sup>3</sup>H](+)-SKF-10047(5 nM)과 방사 활성을 갖지 않는 (+)-SKF-10047(100 μM)의 혼합물을 첨가하고(피검 화합물을 첨가

하지 않음), 상기와 같은 방법을 사용하여 막 표본의 결합량을 구해서, 비특이적 결합량으로 하였다. 이와 같이 하여 얻은 총 결합량과 비특이적 결합량과의 차를 특이적 결합량으로 하였다.

이어서, 막 표본과 [<sup>3</sup>H] (+)-SKF-10047의 결합량을 피검 화합물의 존재하에서 측정하고, 피검 화합물의 농도를 변화시킴으로써, 앞에서 구한 [<sup>3</sup>H] (+)-SKF-10047의 특이적 결합량이 50% 억제되는 피검 화합물의 농도( $IC_{50}$ )을 구하였다.

#### [결과]

하기 표1에 실험 결과의 일례로서 화합물 1-1, 화합물 1-2 및 화합물 1-3에 관한 결과를 제시하였다.

**[표 1]**

	<b>IC<sub>50</sub>(nM)</b>
<b>화합물 1-1</b>	<b>0.34</b>
<b>화합물 1-2</b>	<b>9.32</b>
<b>화합물 1-3</b>	<b>4.28</b>

표1에 나타낸 바와 같이, 본 발명 화합물은 [<sup>3</sup>H] (+)-SKF-10047의 특이적 결합량을 저농도에서 현저하게 저해하는 것을 확인할 수 있으므로, 본 발명 화합물은 σ리셉터에 대하여 강한 친화성을 갖는 것으로 판명되었다.

#### 1-2. 표식 리간드로서 [<sup>3</sup>H] (+)-PTZ를 사용한 실험

디하벤-허드킨스 등의 문헌[Eur. J. Pharmacol., 227, 371-378 (1992)]에 준하여, [<sup>3</sup>H] (+)-PTZ를 표식 리간드로서 사용하여 이하의 방법에 따라 σ리셉터에 대한 친화성을 구하였다.

#### [실험 방법]

막 표본의 조제는 탐 등의 문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 6703-6707 (1983)]에 준하여 이하의 방법에 따라 수행하였다.

하틀리(Hartley)계 모르모트(체중 300~400 g)로부터 뇌를 적출하고, 뇌 중량의 8배량의 트리스-염산 완충액(50 mM, pH 7.7, 0.32 M의 수크로오스 함유) 중에서 균질화시킨후 원심 분리하여 상청액을 얻었다. 이 상청액을 20분간 초원심 분리하여 얻은 펠릿을 트리스-염산 완충액(50 mM, pH 7.7, 이하 동일함)에 혼탁시키고, 재차 원심 분리함으로써 막 표본을 얻었다.

사전에 [<sup>3</sup>H] (+)-PTZ의 특이적 결합량을 다음과 같은 방법에 의해서 구하였다. 트리스-염산 완충액에 혼탁된 막 표본에, 트리스-염산 완충액에 용해된 [<sup>3</sup>H] (+)-PTZ(5 nM)을 첨가하고(피검 화합물은 첨가하지 않음), 37°C에서 150분간 반응시켰다. 반응 종료후, 반응액을 유리 필터로 흡인 여과하고, 필터상의 방사능을 액체 신틸레이션 카운터로 측정하여, 총 결합량을 구하였다. 또한, 막 표본에 [<sup>3</sup>H] (+)-PTZ(5 nM)과 방사 활성을 갖지 않는 (+)-PTZ(100 μM)의 혼합물을 첨가하고(피검 화합물은 첨가하지 않음), 상기와 같은 방법을 사용하여 막 표본의 결합량을 구해서, 비특이적 결합량으로 하였다. 이와 같이 하여 얻은 총 결합량과 비특이적 결합량과의 차를 특이적 결합량으로 하였다.

이어서, 막 표본과 [<sup>3</sup>H] (+)-PTZ의 결합량을 피검 화합물의 존재하에서 측정하고, 피검 화합물의 농도를 변화시킴으로써, 앞에서 구한 [<sup>3</sup>H] (+)-PTZ의 특이적 결합량이 50% 억제되는 피검 화합물의 농도( $IC_{50}$ )을 구하였다.

#### [결과]

표2에 실험 결과의 일례로서 화합물 1-1, 화합물 1-2, 화합물 1-4 및 화합물 1-6에 관한 결과를 나타내었다. 결과는 4~11개 예의 평균치로 제시하였다.

## [표 2]

	IC <sub>50</sub> (nM)
화합물 1-1	33.1
화합물 1-2	18.0
화합물 1-4	10.7
화합물 1-6	14.9

표2에 나타낸 바와 같이, [<sup>3</sup>H] (+)-SKF-10047을 표식 리간드로 하여 검토한 경우와 마찬가지로 본 발명 화합물은 [<sup>3</sup>H] (+)-PTZ의 특이적 결합량을 저농도에서 현저하게 저해하는 바, σ리셉터에 대하여 강한 친화성을 갖는다는 사실을 확인할 수 있었다.

## 2. 뇌내 아세틸콜린 양의 증가 효과에 관한 실험

뇌내 아세틸콜린 양을 증가시키는 화합물은, 치매증 등의 치료제로서 유용한 것으로 보고되어 있으므로(The New England Journal of Medicine, 315, 1241-1245 (1986)). 래트 뇌내 아세틸콜린 양에 대한 본 발명 화합물의 작용에 관하여 실험을 수행하였다.

## [실험 방법]

래트 뇌내 아세틸콜린 양은, 마초노 등의 문헌[Brain Research, 575, 315-319(1992)]에 기초하여, 뇌내 미세 투석법을 사용하여 다음과 같은 방법으로 측정하였다.

비스타르(Wistar)계 수컷 래트(체중 280~300 g)의 래트 뇌내에 탐침자를 삽입하고, 3 μM 황산 에젤린 함유 링겔액을 관류시키고 탐침자로부터 회수된 아세틸콜린을 고속 액체 크로마토그래피 법으로 정량하였다. 래트 뇌내 아세틸콜린 양을 경시적으로 측정하고, 안정한 시점에서 1% 메틸 셀루로오스 액에 혼탁된 피검 화합물을 경구 투여하고, 뇌내 아세틸콜린 양을 구하였다. 피검 화합물을 투여하지 않은 래트 뇌내 아세틸콜린 양(6개 예의 평균)을 대조값으로 하여, 대조값을 100으로 하였을 때의 수치로 결과(피검 화합물 투여후 30분에 있어서 3~7개 예의 평균치)를 표 3에 제시하였다.

## [결과]

## [표 3]

	투여량(mg/kg)	대조값을 100으로 한때의 값
화합물 1-1	10	154.3
	20	170.0
화합물 1-4	40	146.2
	80	164.9
화합물 1-6	20	146.1
	40	176.9

표 3에 나타낸 바와 같이, 본 발명 화합물은 뇌내 아세틸콜린 양을 증가시키는 우수한 효과를 가짐을 알 수 있었다.

## 3. μ리셉터와의 친화성에 관한 실험

노베시마 등의 문헌[Eur. J. Pharmacol., 114, 197-207 (1985)]에 준하여, 이하의 방법에 따라 μ리셉터에 대한 친화성을 구하였다. 또한, μ리셉터의 [<sup>3</sup>H] 표식 리간드로서는 높은 μ리셉터 선택성이 보고되어 있는 [<sup>3</sup>H] DAMGO를 사용하였다(Br. J. Pharmac., 77, 461-469 (1982)).

## [실험 방법]

막 표본의 조제는 코스터리츠 등의 논문 (Br. J. Pharmac., 68, 333-342 (1980))에 준하여, 이하의 방법에 따라 수행하였다.

비스타르계 수컷 래트(체중 약 300 g)로부터 뇌를 적출하고, 뇌 중량의 20 배량의 트리스-염산 완충액(50 mM, pH 7.7, 이하 동일함)중에서 균질화시킨후, 15분간 초원심 분리하여 펠릿을 얻었다. 이 펠

컷을 트리스-염산 완충액에 혼탁시킨후, 37°C에서 30분간 항온 처리하고, 15분간 초원심 분리하여 얻은 펠릿을 막 표본으로 하였다.

사전에 [<sup>3</sup>H] DAMGO의 특이적 결합을 다음과 같은 방법으로 구하였다. 트리스-염산 완충액에 혼탁된 막 표본에, 트리스-염산 완충액에 용해된 [<sup>3</sup>H] DAMGO (1 nM)을 첨가하고(피검 화합물은 첨가하지 않음), 25°C에서 30분간 반응시켰다. 반응 종료후, 반응액을 유리 필터로 흡인 여과하고, 필터상의 방사능을 액체 신틸레이션 카운터로 측정하여, 총 결합량을 구하였다. 또한, 막 표본에 [<sup>3</sup>H] DAMGO (1 nM)과 5 μM 날록손의 혼합물을 첨가하고(피검 화합물은 첨가하지 않음), 상기와 같은 방법을 사용하여 막 표본의 결합량을 구해서, 비특이적 결합량으로 하였다. 이와 같이 하여 얻은 총 결합량과 비특이적 결합량과의 차를 특이적 결합량으로 하였다.

이어서, 막 표본과 [<sup>3</sup>H] DAMGO의 결합량을 피검 화합물의 존재하에서 측정하고, 피검 화합물의 농도를 변화시킴으로써, 앞에서 구한 [<sup>3</sup>H] DAMGO의 특이적 결합량이 50% 억제되는 피검 화합물의 농도 ( $IC_{50}$ )를 구하였다.

#### [결과]

실험 결과의 일례를 제시하자면, 화합물 1-1, 화합물 1-2 및 화합물 1-3에서는  $IC_{50}$ 이 10,000nM 이상이었고, 본 발명 화합물은 [<sup>3</sup>H] DAMGO의 특이적 결합량을 거의 저해하지 않는다는 것을 알 수 있었다. 이로부터 본 발명 화합물의  $\mu$ 리셉터에 대한 친화성은 매우 약하고, 물관과 유사한 작용은 거의 나타내지 않는 것으로 판명되었다.

이상의 약리 시험의 결과로부터, 본 발명 화합물은  $\sigma$ 리셉터에 대해 강한 친화성을 가지며, 또한 물관과 같은 작용을 거의 나타내지 않는 바,  $\sigma$ 리셉터가 관여하는 질환인 치매증, 우울병, 정신분열병, 불안증 등의 뇌 신경 기능 장해, 면역 이상이나 내분비 이상에 수반하는 질환, 소화기계 궤양 등의 치료제로서 광범위한 의약 용도를 가지며, 이외에도 뇌내 아세틸콜린 양의 증가 효과나 뇌 혈관 장해에 근거한 학습 장해에 대한 개선 효과를 고려한다면, 특히 뇌 신경 기능 장해 치료제로서 우수하다는 사실이 분명하다.

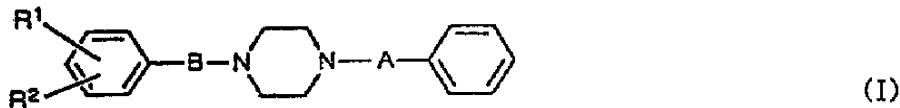
#### [산업상의 이용가능성]

본 발명 화합물 1,4-(디페닐알킬)피페라진 유도체는  $\sigma$ 리셉터에 대하여 친화성을 갖고, 치매증, 우울병, 정신분열병, 불안증 등의 뇌 신경 기능 장해, 면역 이상이나 내분비 이상에 수반하는 질환, 소화기계 궤양 등의 치료제로서 유용하다.

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1

하기 일반식(I)로 표시되는 화합물 및 이의 염류:



상기 식 중,  $R^1$ 과  $R^2$ 는 동일하거나 상이하고 각각 1개 내지 6개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시기를 나타내며, A와 B는 동일하거나 상이하고 각각 1개 내지 6개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄의 알킬렌기를 나타낸다.

##### 청구항 2

제1항에 있어서, A가  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$  또는  $-(CH_2)_4-$ 인 화합물 및 이의 염류.

##### 청구항 3

제1항에 있어서, B가  $-(CH_2)_2-$  또는  $-(CH_2)_3-$ 인 화합물 및 이의 염류.

##### 청구항 4

제1항에 있어서, A가  $-(CH_2)_3-$ 이고, B가  $-(CH_2)_2-$ 인 화합물 및 이의 염류.

##### 청구항 5

제1항에 있어서, A와 B가  $-(CH_2)_3$ 인 화합물 및 이의 염류.

##### 청구항 6

제1항에 있어서, A와 B가  $-(CH_2)_2$ 인 화합물 및 이의 염류.

##### 청구항 7

제1항에 있어서, A가  $-(CH_2)_4-$ 이고, B가  $-(CH_2)_2-$ 인 화합물 및 이의 염류.

**청구항 8**

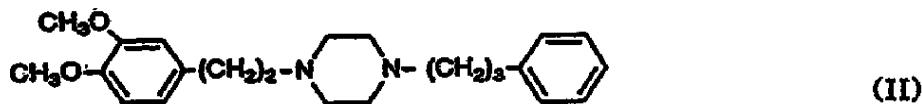
제1항에 있어서, R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>가 메톡시기인 화합물 및 이의 염류.

**청구항 9**

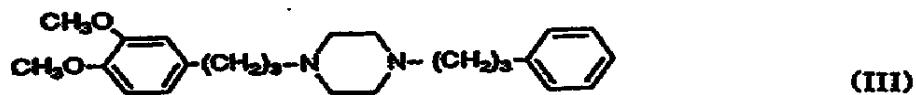
제1항에 있어서, R<sup>1</sup>이 3위치에, R<sup>2</sup>가 4위치에 치환되고, R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>가 모두 메톡시기인 화합물 및 이의 염류.

**청구항 10**

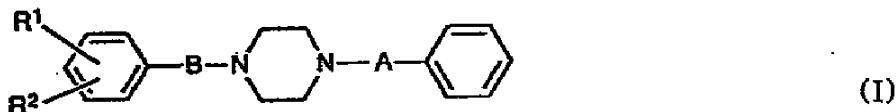
하기 일반식(II)로 표시되는 화합물 및 이의 염류:

**청구항 11**

하기 일반식(III)으로 표시되는 화합물 및 이의 염류:

**청구항 12**

하기 일반식(I)로 표시되는 화합물 또는 이의 염류를 유효 성분으로 하는 뇌신경 기능 장해 치료제:



상기 식 중, R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>는 동일하거나 상이하고 각각 1개 내지 6개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시기를 나타내며, A와 B는 동일하거나 상이하고 각각 1개 내지 6개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄의 알킬렌기를 나타낸다.

**청구항 13**

제12항에 있어서, A가 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-인 뇌 신경 기능 장해 치료제.

**청구항 14**

제12항에 있어서, B가 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-인 뇌 신경 기능 장해 치료제.

**청구항 15**

제12항에 있어서, A가 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-이고, B가 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-인 뇌 신경 기능 장해 치료제.

**청구항 16**

제12항에 있어서, A와 B가 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-인 뇌 신경 기능 장해 치료제.

**청구항 17**

제12항에 있어서, A와 B가 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-인 뇌 신경 기능 장해 치료제.

**청구항 18**

제12항에 있어서, A가 -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-이고, B가 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-인 뇌 신경 기능 장해 치료제.

**청구항 19**

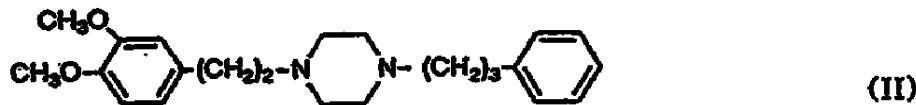
제12항에 있어서, R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>가 메톡시기인 뇌 신경 기능 장해 치료제.

**청구항 20**

제12항에 있어서, R<sup>1</sup>이 3위치에, R<sup>2</sup>가 4위치에 치환되고, R<sup>1</sup>과 R<sup>2</sup>가 모두 메톡시기인 뇌 신경 기능 장해 치료제.

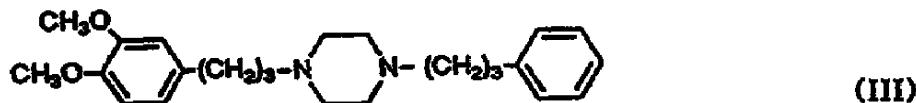
## 청구항 21

하기 일반식(Ⅱ)로 표시되는 화합물 또는 이의 염류를 유효 성분으로 하는 뇌 신경 기능 장해 치료제:



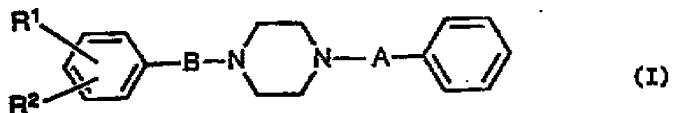
## 청구항 22

하기 일반식(Ⅲ)으로 표시되는 화합물 또는 이의 염류를 유효 성분으로 하는 뇌 신경 기능 장해 치료제:



## 요약

본 발명은 하기 일반식(I)로 표시되는 신규 화합물에 관한 것이다.



상기 식 종, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 동일하거나 상이하고 각각 저급 알콕시기를 나타내며; A 및 B는 동일하거나 상이하고 각각 저급 알킬렌기를 나타낸다.

본 발명의 화합물은 σ리셉터에 대한 친화성을 가지며, 치매증, 우울병, 정신분열병, 불안증등의 뇌신경 기능 장해, 면역 이상이나 내분비 이상에 수반하는 질환, 소화기계 궤양등의 치료제로서 유용하다.