

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017년 2월 2일 (02.02.2017)



(10) 국제공개번호
WO 2017/018752 A1

(51) 국제특허분류:

C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2016/008072

(22) 국제출원일:

2016년 7월 25일 (25.07.2016)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2015-0106981 2015년 7월 29일 (29.07.2015) KR
10-2015-0106982 2015년 7월 29일 (29.07.2015) KR

(71) 출원인: 고려대학교 산학협력단 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) [KR/KR]; 02841 서울시 성북구 안암로 145, Seoul (KR). 한국과학기술연구원 (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [KR/KR]; 02792 서울시 성북구 화랑로 14길 5, Seoul (KR).

(72) 발명자: 서홍석 (SEO, Hong Seog); 04322 서울시 용산구 한강대로 211, 101동 2804호, Seoul (KR). 심태보 (SIM, Tae Bo); 02792 서울시 성북구 화랑로 14길 5, Seoul (KR). 이용직 (LEE, Yong Jik); 21553 인천시 남동구 구월로 78, 8동 507호, Incheon (KR). 윤호중 (YOON, Hojong); 02792 서울시 성북구 화랑로 14길 5, Seoul (KR).

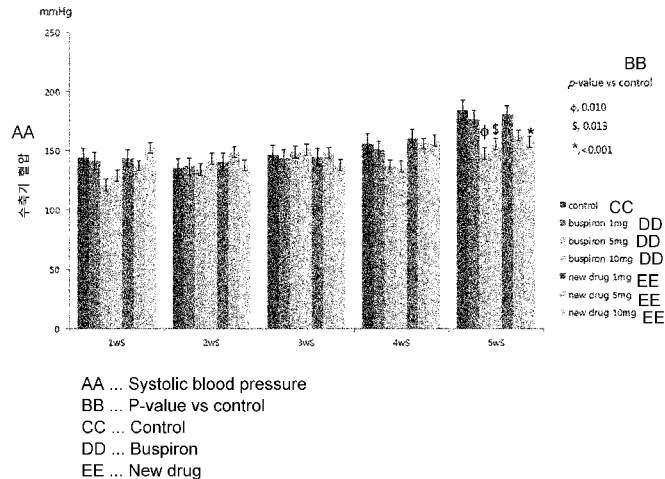
(74) 대리인: 특허법인 충현 (CHUNG HYUN PATENT & LAW FIRM); 06779 서울시 서초구 동산로 23 베텔회관 8층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[다음 쪽 계속]

(54) Title: BUSPIRONE DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING SAME

(54) 발명의 명칭: 부스피론 유도체 및 이를 함유하는 약학 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a buspirone derivative and a pharmaceutical composition comprising the same and, more particularly, to a novel buspirone derivative and a pharmaceutical composition for treating or preventing a hypertensive disease. The buspirone derivative according to the present invention falls under a novel buspirone derivative which is, in relation to buspirone which has been known to have a therapeutic effect on stress-related diseases, effective for the treatment of other pathologies. In addition, a composition for treating and preventing blood pressure-related diseases according to the present invention can treat or prevent blood pressure-related diseases such as hypertension by utilizing the buspirone derivative and thus is an invention which newly broadens the scope of utilization of buspirone. In particular, such buspirone derivative enables buspirone, which has been used only for the treatment of stress-related diseases, to be utilized for a new use for hypertension treatment. A blood pressure lowering effect, regardless of a mental stabilization effect, restores the intracellular AMPK and normalizes metabolic actions without artificially restraining the contraction-relaxation control mechanism of vascular cells, thereby fundamentally correcting causes of essential hypertension or primary hypertension, and thus having an effect of treating or preventing hypertension.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]

WO 2017/018752 A1



(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

본 발명은 부스피린 유도체와 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 신규 부스피린 유도체 및 고혈압 질환을 치료하거나 예방하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 부스피린 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. 혈압 하강효과는 정신적 안정효과와 무관하게, 인위적으로 혈관세포의 수축-이완조절 기전을 억제하지 않고, 세포내 AMPK 를 회복하여 대사적작용을 정상화시킴으로써 본태성 고혈압이나 원발성 고혈압의 원인을 근본적으로 수정하여 고혈압을 치료하거나 예방하는 효과가 있다.

명세서

발명의 명칭: 부스피론 유도체 및 이를 함유하는 약학 조성물 기술분야

- [1] 본 발명은 혈압질환의 치료 및 예방용 조성물에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 고혈압 질환을 치료하거나 예방하는 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 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.
- [3] 임상에서 사용되고 있는 것으로서 혈관내 혈액에 직접 작용하여 인위적으로 혈압을 하강시키는 혈압강하제들로는 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.
- [4] 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.
- [5] 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 저항이 커지므로 정상인에 비하여 두 배 이상 높은 경우가 많다.
- [6] 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 factor**가 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.

[7] 한편, 기존의 고혈압 환자에게 처치하는 것으로서 혈관에 작용하여 혈압을 하강시키는 효과가 있는 혈압강하제로는 상기 검토한 바와 같이 이뇨제, 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 고혈압뿐만 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.

[8] 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.

[9] 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.

발명의 상세한 설명

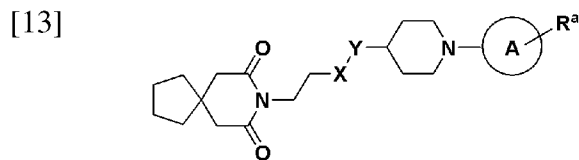
기술적 과제

- [10] 본 발명은 상술한 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로서, 본 발명의 목적은 부스피론의 활용도를 다각화할 수 있는 부스트론, 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 치료에 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 새로운 원인을 규명함으로써, 고혈압을 예방하고 치료하는 것이 가능한 약학 조성물을 제공하는 것이 목적이다.

과제 해결 수단

- [11] 위와 같은 과제를 해결하기 위한 본 발명의 한 특징에 따른 부스피론 유도체는 하기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]로 표시된다.

- [12] [화학식 1]



- [14] 상기 [화학식 1]에서;

- [15] 상기 X는 NH 또는 CH₂이고;

- [16] 상기 Y는 산소 또는 CH₂이며;

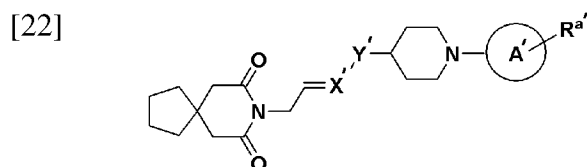
- [17] 상기 A는 탄소수 6(C₆)인 아릴기이거나, 또는 질소가 1-3 개 포함된 6 각 또는 9 각의 헤테로아릴기이거나, 또는 질소 또는 산소가 1-3 개 포함된 5 각 또는 6 각의 헤테로시클로알킬기이고;

- [18] 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;

- [19] 상기 Ra는 수소이거나, 또는 할로젠 원자이거나, 또는 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알킬기이거나, 또는 -NHC(O)R³이거나, 또는 -NR³R⁴이고;

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

- [21] [화학식 1-1]



- [23] 상기 [화학식 1-1]에서;
- [24] 상기 X'는 N 또는 CH이고,
- [25] 상기 Y'는 산소 또는 CH₂이며;
- [26] 상기 A'는 각각 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;
- [27] 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;
- [28] 상기 R^a는 수소이거나, 또는 할로젠 원자이거나, 또는 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알킬기이거나, 또는 -NHC(O)R³이거나, 또는 -NR³R⁴이고;
- [29] 상기 R³ 또는 R⁴는 수소이거나, 또는 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알킬기이다.
- [30]
- [31] 본 발명의 또 다른 특징에 따른 고혈압 질환의 치료 및 예방용 약학 조성물은 상기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]로 표시되는 부스피론 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 유효성분으로 함유한다.

발명의 효과

- [32] 본 발명에 따른 부스피론 유도체는 기존에 스트레스성 질환에 치료 효과가 있는 것으로 알려진 부스피론에 관해, 새로운 병증의 치료 용도가 있음을 밝혀 부스피론의 활용폭을 넓힌 발명이다. 특히 이러한 부스피론 또는 부스피론 유도체가 고혈압에도 치료 효과가 있음을 밝혀, 스트레스성 질환과 고혈압 질환을 동시에 보유하고 있는 환자들이 복용하기에 적합한 발명이다. 또한 두 가지 병증을 동시에 보유하고 있어 각각 치료 효과가 있는 약을 동시에 복용하여야 함에도 부작용의 우려 때문에 약의 복용 범위를 크게 제약받던 환자들에게 치료 효과가 더욱 우수한 발명이다. 또한 인위적으로 혈관세포의 수축-이완조절 기전을 억제하여 혈압을 하강시키는 것이 아니라, 본태성 고혈압이나 원발성 고혈압의 새로운 대사성 원인인 AMPK를 회복하여 대사작용을 정상화시킴으로써 고혈압을 대사적 개선을 통해 치료하거나 예방하는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

- [33] 도 1은 하기 실험에 1의 결과로서 SHR 대조군, 부스피론(buspirone) 투여군, 부스피론 유도체인 YHJ 07159 투여군을 대상으로 각각 수축기 혈압을 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [34] 도 2는 하기 실험에 2의 결과로서 SHR 대조군, 부스피론(buspirone) 투여군, 부스피론 유도체인 YHJ 07159 투여군을 대상으로 각각 확장기 혈압을 측정한

결과를 나타낸 그래프이다.

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

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

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

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

[39] 도 7은 실시예와 같은 과정을 실시한 후, 근육세포에서 ATP-activated protein kinase(AMPK) 발현 여부를 측정한 사진이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[40] 이에 본 발명자들은 부스피론, 상기 부스피론의 활용도를 다각화한 신규한 부스피론 유도체와 혈압질환 중에서도 고혈압에 대사적 개선을 이용한 치료 및 예방 효과가 우수한 약학 조성물을 개발하기 위하여 예의 연구 노력한 결과, 본 발명에 따른 부스피론, 부스피론 유도체와 고혈압 질환의 치료 및 예방용 약학 조성물을 발견하여 본 발명을 완성하였다.

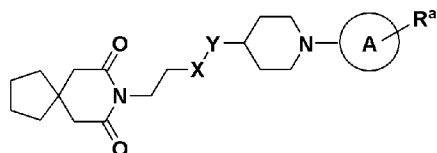
[41] 특히, 본 발명은 세포내 AMPK를 회복하여 대사적작용을 정상화시킴으로써 본태성 고혈압이나 원발성 고혈압의 원인을 근본적으로 수정하여 고혈압을 치료하거나 예방할 수 있다.

[42]

[43] 구체적으로 본 발명에 따른 부스피론 유도체는 하기 [화학식 1] 또는 [화학식 2]로 표시될 수 있다.

[44] 화학식 1

[화학식1]



[45] 상기 [화학식 1]에서;

[46] 상기 X는 NH 또는 CH₂이고;

[47] 상기 Y는 산소 또는 CH₂이며;

[48] 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;

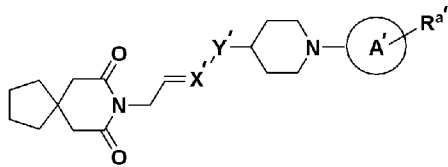
[49] 상기 아릴기, 헤테로아릴기 및 헤테로시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나는 탄소수 1 내지 8(C_1-C_8)의 알킬기, 탄소수 1 내지 8(C_1-C_8)의 알콕시기, 탄소수 1 내지 8(C_1-C_8)의 할로알킬기 및 탄소수 1 내지 8(C_1-C_8)의 알콕시카보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환되며;

[50] 상기 R^a 는 수소이거나, 또는 할로젠 원자이거나, 또는 탄소수 1 내지 8(C_1-C_8)의 알킬기이거나, 또는 $-NHC(O)R^3$ 이거나, 또는 $-NR^3R^4$ 이고;

[51] 상기 R^3 또는 R^4 는 수소이거나, 또는 탄소수 1 내지 8(C_1-C_8)의 알킬기이다.

[52] [화학식 1-1]

[53]



[54] 상기 [화학식 1-1]에서;

[55] 상기 X'는 N 또는 CH이고,

[56] 상기 Y'는 산소 또는 CH_2 이며;

[57] 상기 A'는 각각 탄소수 6(C_6)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;

[58] 상기 아릴기, 헤테로아릴기 및 헤테로시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나는 탄소수 1 내지 8(C_1-C_8)의 알킬기, 탄소수 1 내지 8(C_1-C_8)의 알콕시기, 탄소수 1 내지 8(C_1-C_8)의 할로알킬기 및 탄소수 1 내지 8(C_1-C_8)의 알콕시카보닐기로 이루어지는 군으로부터 선택된 어느 하나 이상의 치환기로 치환 또는 비치환되며;

[59] 상기 R^a 는 수소이거나, 또는 할로젠 원자이거나, 또는 탄소수 1 내지 8(C_1-C_8)의 알킬기이거나, 또는 $-NHC(O)R^3$ 이거나, 또는 $-NR^3R^4$ 이고;

[60] 상기 R^3 또는 R^4 는 수소이거나, 또는 탄소수 1 내지 8(C_1-C_8)의 알킬기이다.

[61]

[62] 상기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]로 표시되는 부스피론 유도체는 특정 기본 모핵인 8-아자스피로[4.5]데카인-7,9-디온에 특정한 연결고리 및 치환체를 갖는 화합물이다.

[63] 이때 상기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]로 표시되는 화합물을 정의하기 위해 사용된 치환기에 대해 보다 구체적으로 살펴보면 다음과 같다.

[64] 상기 '할로젠 원자'라 함은 클로로, 플루오로, 브로모, 요오드를 의미한다.

[65] 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.

- [66] 또한 상기 ‘아릴기’라 함은 페닐, 나프틸, 안트라니릴, 페난트리닐 등을 포함하여, 6개에서 15개까지의 탄소원자를 가지는 단일고리, 두고리, 또는 세고리의 방향족 탄화수소기를 의미한다.
- [67] 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.
- [68] 또한 상기 ‘헤테로시클로알킬기’라 함은 몰포리닐, 피페리디닐, 피페라지닐 등을 포함하여, N 및 O 중에서 선택된 헤테로원자가 1개 이상 포함된 5각형 또는 6각형의 지방족 헤테로탄화수소 고리기를 의미한다.
- [69] 한편, 상기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]로 표시되는 화합물을 보다 구체적으로 예시하면
- [70] 8-(4-(1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데카인-7,9-디온;
- [71] 8-(4-(1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [72] 8-(4-(1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [73] 8-(4-(1-(6-클로로피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [74] 8-(4-(1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [75] 8-(4-(1-(4-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [76] 8-(4-(1-시클로헥실피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [77] 8-(3-((1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [78] 8-(3-((1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [79] 8-(3-((1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온;
- [80] 8-(3-((1-(6-클로로피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]

]테칸-7,9-디온;

[81] 8-(3-((1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]

]테칸-7,9-디온;

[82] 8-(3-((1-(4-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]

테칸-7,9-디온;

[83] 8-(3-((1-시클로헥실피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]테칸-7,9-디온;

[84] (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]테칸-8-일)아세트알데히드
O-(1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)옥심;

[85] (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]테칸-8-일)아세트알데히드
O-(1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)옥심;

[86] (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]테칸-8-일)아세트알데히드
O-(1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)피페리딘-4-일) 옥심;

[87] (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]테칸-8-일)아세트알데히드
O-(1-(6-클로로피리미딘-4-일)피페리딘-4-일) 옥심;

[88] (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]테칸-8-일)아세트알데히드
O-(1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-일) 옥심;

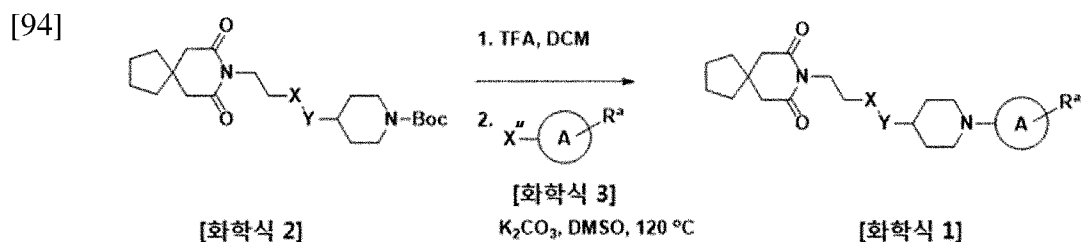
[89] (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]테칸-8-일)아세트알데히드
O-(1-(4-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일) 옥심;

[90] (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]테칸-8-일)아세트알데히드
O-(1-시클로헥실피페리딘-4-일) 옥심;과 같다.

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

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

[93] [반응식 1]



[95] (상기 반응식 1에서, X, Y, A, R^a는 각각 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같으며, X"는 Br, F, Cl 또는 I이다.)

[96] 상기 [화학식 1-1]로 표시되는 화합물 역시 상기 반응식 1과 동일한 합성방법으로 합성이 가능하다.

[97] 상기 반응식 1에 따른 제조방법을 보다 구체적으로 살펴보면, 상기 [화학식 2]로 표시되는 화합물과 다양한 관능기를 가지는 상기 [화학식 3] 화합물을

반응시켜 상기 [화학식 1]로 표시되는 8-아자스피로[4.5]데카인-7,9-디온에 특정한 연결고리 및 치환체를 갖는 있는 화합물을 제조하는 과정을 포함할 수 있다.

- [98] 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.
- [99] 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.
- [100] 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.
- [101] 하지만, 상기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]에 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 1] 또는 [화학식 1-1]에 따른 부스피론 유도체는 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. 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 미토콘드리아 등의 대사활동이 원활치 못함으로써 근육 주위 혈관들의 혈압이 상승할 수밖에 없게 되는 것이다. 그리하여 본 발명에서는 상기 기전에 주의를 기울여, 상기 [화학식

1] 또는 [화학식 1-1]로 표시되는 부스피론 유도체를 근육 세포에 도달하게 하면 근육에서 ATP-activated protein kinase(AMPK)의 발현을 증가시키고, 이를 통해 대사적으로 혈관 내의 혈압을 하강시킬 수 있는 것이다. 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.

[102]

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

[104] 상기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]로 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.

[105] 또한 상기 고혈압 질환의 치료 및 예방용 약학 조성물은 상기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]로 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 1] 또는 [화학식 1-1]로 표시되는 부스피론 유도체의 용해도를 증가시키기 위한 것이라면 모두 이에 해당할 있고, 바람직한 일실시예에 산부가염이 해당 될 수 있다.

[106] 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 1] 또는 [화학식 1-1]로 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 동결건조와 같은 방법으로 제조 가능한 다양한 양의 물 함유 화합물 이외에 수화물을 비롯한 화학 양론적 용매화물도 포함할 수 있다.

[107] 한편, 상기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]로 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 1] 또는 [화학식 1-1]로 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 1] 또는 [화학식 1-1]로 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.

[108] 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.

[109] 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 제제화되기 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.

[110] 한편, 본 발명에 따른 조성물에서 상기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]로 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 대사적으로 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 1] 또는 [화학식 1-1]로 표시되는 부스피론 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염은 혈압을 강하시켜 고혈압의 치료 및 예방에 효과가 있음을 알 수 있다.

[111] 또한 본 발명에 따른 약학 조성물은 대사적으로 작용하여 혈관 내의 혈압을 강하시켜 고혈압을 치료하거나 예방하게 되는데, 상기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]로 표시되는 부스피론 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염은 혈관에 5 mg/Kg/d을 처리하는 경우 수축기 180-200 mmHg의 혈압을 140-170 mmHg의 혈압으로 하강시킬 수 있다. 또한 상기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]로 표시되는 부스피론 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염은 혈관에 5 mg/Kg/d을 처리하는 경우 확장기 100-120 mmHg의 혈압을 60-90 mmHg의 혈압으로 하강시킬 수 있다.

[112] 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.

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

발명의 실시를 위한 형태

[114] 이하 본 발명을 바람직한 실시예를 참고로 하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[115]

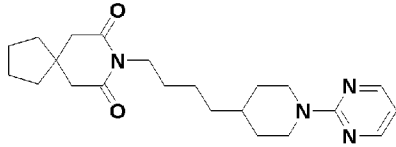
[116] 실시예

[117] <실시예 1:

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

[118] [화학식 4]

[119]



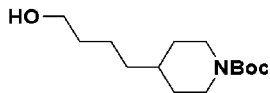
[120] 상기 화학식 4로 표시되는 실시예 1에 따른 화합물은 아래와 같은 제조과정을 통해 제조되었다.

[121]

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

[123] [화학식 5]

[124]



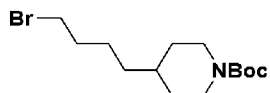
[125] 4-(피페리딘-4-일)부탄-1-올 (2 g, 12.72 mmol)을 디클로로메탄 (70 mL)에 녹인 후, 디-tert-부틸 디카보네이트 (3 g)을 상온에서 가하였다. 5 분 후 물을 가하여 반응을 종결시킨 후, 에틸 아세테이트를 이용하여 수 차례 추출하고, 유기층을 물과 포화 염화나트륨 용액으로 닦아준 후, 황산나트륨을 이용하여 건조한 뒤 농축하였다. 얻은 여액을 크로마토그래피법으로 정제하여 무색 액체의 목적화합물을 얻었다(MS m/z: 258 [M+1]⁺).

[126]

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

[128] [화학식 6]

[129]



[130] 둥근 바닥 플라스크에 tert-부틸 4-(4-히드록시부틸)피페리딘-1-카복실레이트 (3 g, 11.67 mmol)을 가한 후 아세토니트릴 (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]⁺).

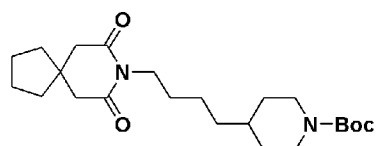
[131]

[132] 단계 3: tert-부틸

4-(4-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)부틸)피페리딘-1-카복실레이트

[133] [화학식 7]

[134]

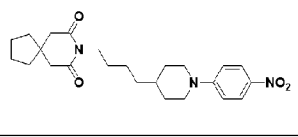
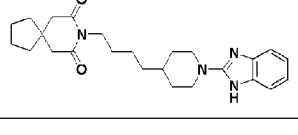
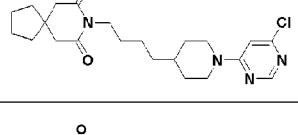
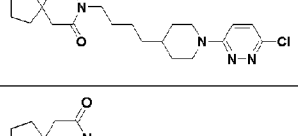
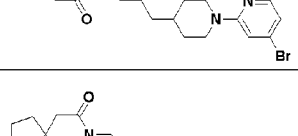
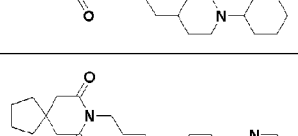
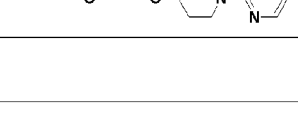


[135] tert-부틸 4-(4-브로모부틸)피페리딘-1-카복실레이트 (2 g, 6.26 mmol)의 아세토니트릴(15 mL) 용액에 탄산칼륨 (1 g) 및 요오드화칼륨 (100 mg) 및

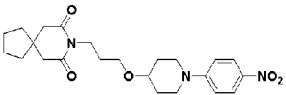
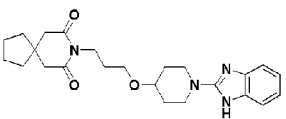
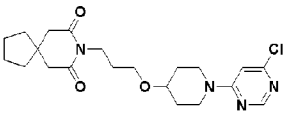
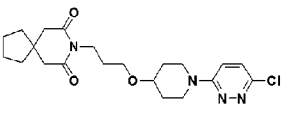
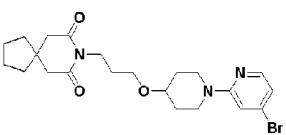
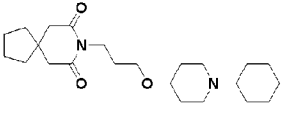
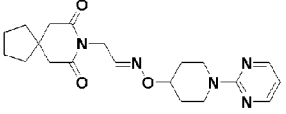
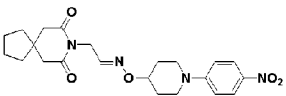
[화학식 2]
 [화학식 3]
[화학식 1]

K₂CO₃, DMSO, 120 °C

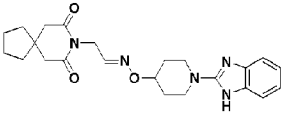
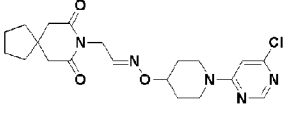
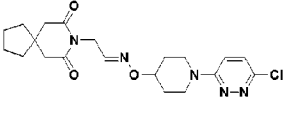
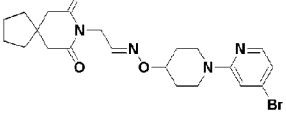
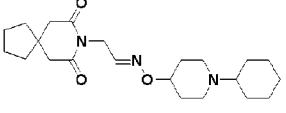
[147] 표 1
[표1]

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-(4-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)피페리	430[M+ 1].

[148]

		던-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온	
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].
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-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)옥심	386[M+ 1].
실시예 16		(E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드	429[M+ 1].

[149]

		트 0-(1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)옥심	
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].
실시예 18		(E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드 0-(1-(6-클로로피리미딘-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].

[150]

[151] 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.

[152]

[153] [제제예]

[154] 제제예 1: 정제(직접 가압)

[155] 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.

[156]

[157] 제제예 2: 정제(습식 조립)

[158] 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 콜로이달 실리콘 디옥사이드 2.7 mg 및 마그네슘 스테아레이트 2.0 mg과 섞었다. 미립을 가압하여 정제로 만들었다.

[159]

[160] 제제예 3: 분말과 캡슐제

[161] 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.

[162]

[163] 제제예 4: 주사제

[164] 활성성분으로서 100 mg을 함유시키고, 그 밖에도 만니톨 180 mg, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 26 mg 및 증류수 2974 mg를 함유시켜 주사제를 제조하였다.

[165]

[166] 실험예

[167] <실험군의 준비 및 실험의 개요>

[168] 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.

[169] 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 °C로 조절된 chamber 내 설치된 혈압 측정 장치를 이용하며 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 측정 한 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.

[170]

[171] <실험예 1: 수축기 혈압 측정값의 비교>

[172] 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 ± 5.8 mmHg; buspirone 투여군: 1 mg= 176.8 ± 8.4 mmHg, 5mg= 147.4 ± 26.8 mmHg, 10mg= 155.5 ± 24.9 mmHg; YHJ 07159 투여군: 1mg= 180.6 ± 28.5 mmHg, 5mg= 163.1 ± 27.0 mmHg, 10mg= 157.3 ± 9.8 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.

[173] 표 2

[표2]

		수축기혈압 (mean $\pm$ SD), mmHg					p-value
약물 투여 기간		1 st week	2 nd week	3 rd week	4 th week	5 th week	5주동안 (versus control)
SHR 대조군		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	-
buspirone	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

[174]

[175] <실험예 2: 확장기 혈압 측정값의 비교>

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

[177] 표 3

[표3]

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

[178] 상기 실험예 1과 실험예 2의 결과를 통해 상기 부스피론 및 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.

[179]

[180] <실험예 3: 심박수의 비교>

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

[182] 표 4

[표4]

약물 투여 기간		심박수 (mean ± Standard Deviation), beat/min				
		1 st week	2 nd week	3 rd week	4 th week	5 th week
SHR 대조군		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

[183]

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

[185] SHR에 5 주령부터 buspiron과 YHJ 07159을 5 주간 투여한 상태에서 10주령에 희생하여 체중을 잰 결과, 대조군에 비하여 buspiron의 경우 5 mg/Kg/d 및 10 mg/Kg/d를 투여한 경우 유의한 체중감소가 있었으며(control군: 221.4 ± 8.5 g; buspiron군: 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 ‘buspiron’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.

[186] 표 5

[표5]

약물 투여		5주 동안 체중, g	p-value (versus control)	5주동안 심장무게, g	p-value (versus control)	5주동안 심장체중지수, g/Kg	p-value (versus control)
SHR 대조군		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

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

[188]

[189] <실험예 5: 부스피론의 혈압 강하 기전 확인 실험>

[190] 본 실험예 5에서는 부스피론 및 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).

[191] 구체적으로, 혈압이 정상인 4주령의 마우스는 활성화된 phosphorylated ATP-activated protein kinase(pAMPK)의 발현이 정상적이지만, 혈압이 높은 8주령의 마우스는 pAMPK 발현이 1/2 이하로 감소되었으나 YHJ 07159의 투여로 인해 상기 pAMPK 발현이 증가하면서 혈압이 낮아지는 것을 확인하였다.

[192] 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)가 세포내 미토콘드리아의 대사에 작용을 원활하게 함으로써 혈압이 하강하게 됨을 확인하였고, 이는 혈관 내의 혈액에 직접 작용하는 기전 이외에도 부스피론 및 YHJ 07159에 의해 새로운 기전으로 혈압을 강하하는 것임을 확인한 것이다.

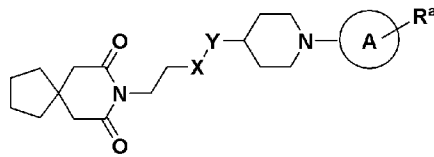
[193] 상기에서는 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 설명하였지만, 본 발명은 이에 한정되는 것은 아니고, 본 발명의 기술 사상 범위 내에서 여러 가지로 변형하여 실시하는 것이 가능하고, 이 또한 첨부된 특허 청구 범위에 속하는 것은 당연하다.

산업상 이용가능성

[194] 본 발명은 고혈압을 치료하거나 예방하는 약학 조성물로 이용될 수 있다.

청구범위

[청구항 1] 하기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]로 표시되는 부스피론 유도체.
[화학식 1]



상기 [화학식 1]에서;

상기 X는 NH 또는 CH₂이고;

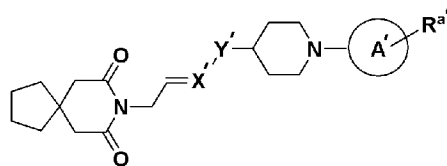
상기 Y는 산소 또는 CH₂이며;

상기 A는 각각 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 알킬기이며;
[화학식 1-1]



상기 [화학식 1-1]에서;

상기 X'는 N 또는 CH이고,

상기 Y'는 산소 또는 CH₂이며;

상기 A'는 각각 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^{a'}는 수소이거나, 또는 할로젠 원자이거나, 또는 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알킬기이거나, 또는 -NHC(O)R³이거나, 또는 -NR³R⁴이고;

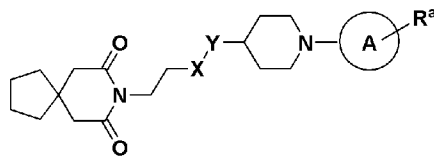
[청구항 2]

-C₈)의 알킬기이거나, 또는 -NHC(O)R³이거나, 또는 -NR³R⁴이고;
 상기 R³ 또는 R⁴는 수소이거나, 또는 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알킬기이다.
 제 1항에 있어서,
 상기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]로 표시되는 화합물은
 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-디
 온;
 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]데
 칸-7,9-디온;
 8-(4-(1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-일)부틸)-8-아자스피로[4.5]데
 칸-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]데
 칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피로[4.5]데
 칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스
 피로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(6-클로로피리미딘-4-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피
 로[4.5]데칸-7,9-디온;
 8-(3-((1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-일)옥시)프로필)-8-아자스피
 로[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
 O-(1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드
 O-(1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드
 O-(1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)피페리딘-4-일) 옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드

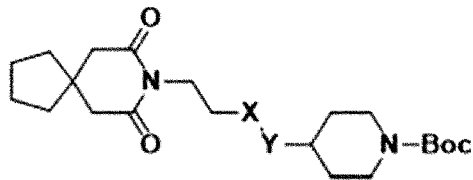
O-(1-(6-클로로피리미딘-4-일)피페리딘-4-일) 옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드
 O-(1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-일) 옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드
 O-(1-(4-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일) 옥심; 및
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드
 O-(1-시클로헥실피페리딘-4-일) 옥심;
 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는
 부스피론 유도체.

[청구항 3] 제 1항에 있어서,
 상기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]로 표시되는 부스피론 유도체의
 분자량은 350-550인 것을 특징으로 하는 부스피론 유도체.

[청구항 4] 1) 하기 [화학식 2]로 표시되는 화합물과 하기 [화학식 3]으로 표시되는
 화합물을 반응시켜 하기 [화학식 1]로 표시되는 화합물을 제조하거나,
 하기 [화학식 2-1]로 표시되는 화합물과 하기 [화학식 3-1]로 표시되는
 화합물을 반응시켜 하기 [화학식 1-1]로 표시되는 화합물을 제조하는
 단계,를 포함하는 부스피론 유도체의 제조방법;
 [화학식 1]



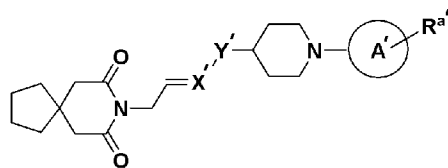
상기 [화학식 1]에서;
 상기 X는 NH 또는 CH₂이고;
 상기 Y는 산소 또는 CH₂이며;
 상기 A는 탄소수 6(C₆)인 아릴기이거나, 또는 질소가 1-3 개 포함된 6 각
 또는 9 각의 헤테로아릴기이거나, 또는 질소 또는 산소가 1-3 개 포함된 5
 각 또는 6 각의 헤테로시클로알킬기이고;
 상기 아릴기, 헤테로아릴기 및 헤테로시클로알킬기로 이루어지는
 군으로부터 선택되는 어느 하나는 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알킬기,
 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 알콕시기, 탄소수 1 내지 8(C₁-C₈)의 할로알킬기
 및 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.
 [화학식 2]



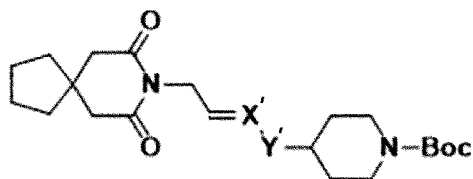
상기 [화학식 2]에서, 상기 X 또는 Y의 정의는 상기 [화학식 1]과 같다.
[화학식 3]



상기 [화학식 3]에서, 상기 X''는 Br, F, Cl 또는 I이며, 상기 A 또는 R^a의 정의는 상기 [화학식 1]과 같다.
[화학식 1-1]



상기 X'는 N 또는 CH이고,
상기 Y'는 산소 또는 CH₂이며;
상기 A'는 각각 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.
[화학식 2-1]



상기 [화학식 2-1]에서, 상기 X' 또는 Y'의 정의는 상기 [화학식 1-1]과 같다.
[화학식 3-1]



상기 [화학식 3-1]에서, 상기 X''는 Br, F, Cl 또는 I이며, 상기 A' 또는 R^{a'}의 정의는 상기 [화학식 1-1]과 같다.

[청구항 5]

제 4항에 있어서,

상기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]로 표시되는 화합물은

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

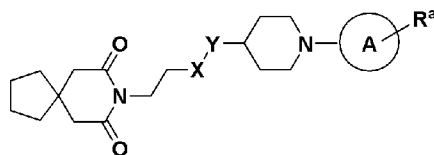
O-(1-(피리미딘-2-일)피페리딘-4-일)옥심;

(E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드

O-(1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일)옥심;

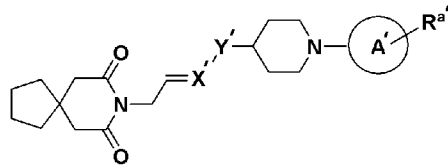
(E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드
 O-(1-(1H-벤조[d]이미다졸-2-yl)피페리딘-4-일) 옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드
 O-(1-(6-클로로피리미딘-4-일)피페리딘-4-일) 옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드
 O-(1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-일) 옥심;
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드
 O-(1-(4-브로모피리딘-2-일)피페리딘-4-일) 옥심; 및
 (E)-2-(7,9-디옥소-8-아자스피로[4.5]데칸-8-일)아세트알데히드
 O-(1-시클로헥실피페리딘-4-일) 옥심;
 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는
 부스피론 유도체의 제조방법.

- [청구항 6] 제 4항에 있어서,
 상기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]로 표시되는 부스피론 유도체의
 분자량은 350-550인 것을 특징으로 하는 부스피론 유도체의 제조방법.
- [청구항 7] 부스피론, 그의 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 부스피론 유도체의
 염을 유효성분으로 함유하는 고혈압 질환의 치료 및 예방용 약학 조성물.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 부스피론 유도체는 하기 [화학식 1] 또는 [화학식
 1-1]로 표시되는 고혈압 질환의 치료 및 예방용 약학 조성물;
 [화학식 1]



상기 [화학식 1]에서;
 상기 X는 NH 또는 CH₂이고;
 상기 Y는 산소 또는 CH₂이며;
 상기 A는 각각 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 알킬기이며;

[화학식 1-1]



상기 [화학식 1-1]에서;

상기 X'는 N 또는 CH이고,

상기 Y'는 산소 또는 CH₂이며;

상기 A'는 각각 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.

[청구항 9]

제 8항에 있어서,

상기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]로 표시되는 부스피론 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염은 전체 조성물 100 중량부에 대하여 1-80 중량부로 함유되는 고혈압 질환의 치료 및 예방용 약학 조성물.

[청구항 10]

제 8항에 있어서,

상기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]로 표시되는 부스피론 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염은 전체 조성물 100 중량부에 대하여 20-60 중량부의 함량으로 함유되는 고혈압 질환의 치료 및 예방용 약학 조성물.

[청구항 11]

제 8항에 있어서,

상기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]로 표시되는 부스피론 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염은 근육 세포에서 ATP-activated protein kinase(AMPK)의 발현을 증가시키면서 혈관 내의 혈압을 하강시키는 고혈압 질환의 치료 및 예방용 약학 조성물.

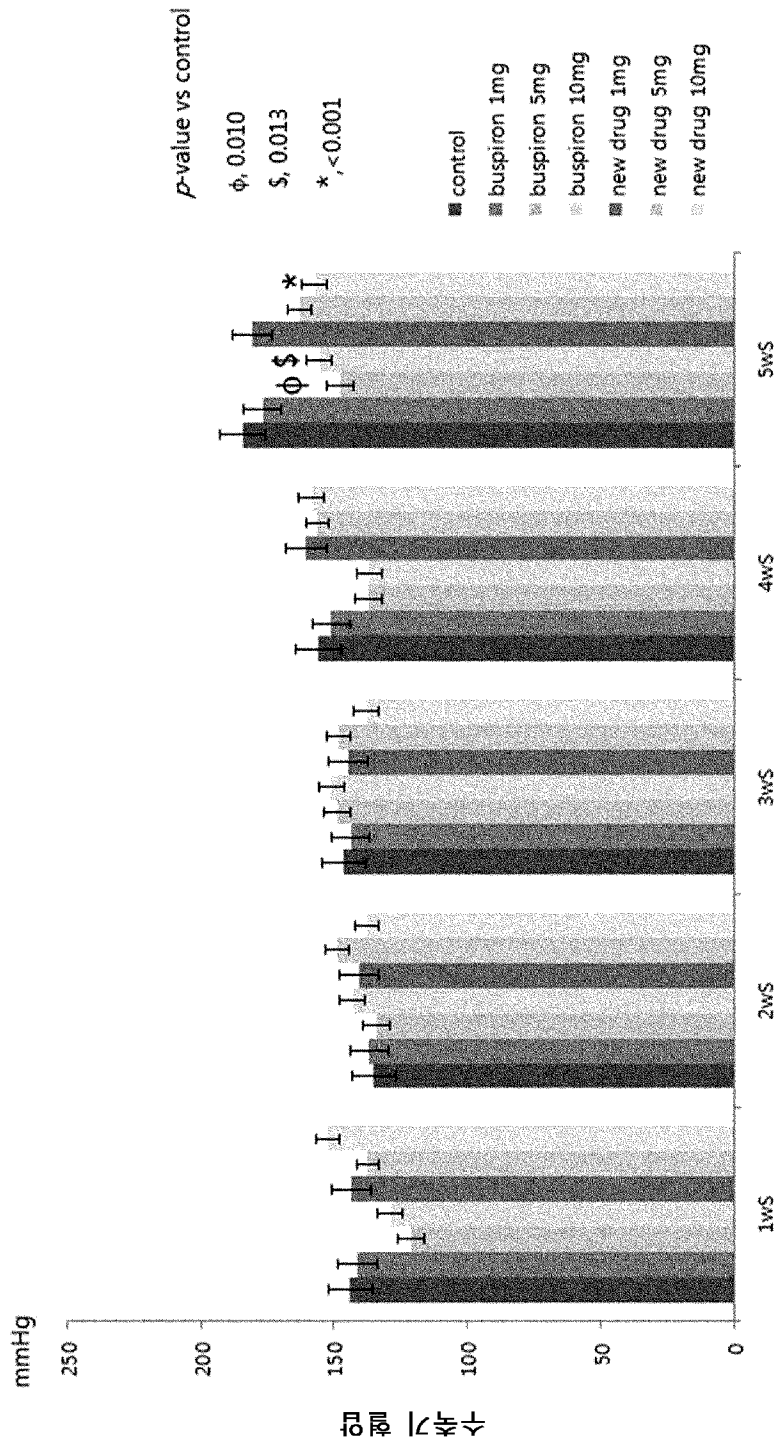
[청구항 12]

제 8항에 있어서,

상기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]로 표시되는 부스피론 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염은 혈관에 5 mg/Kg/d을 처리하는 경우 수축기 180-200 mmHg의 혈압을 150-170 mmHg의 혈압으로 하강시키는 고혈압 질환의 치료 및 예방용 약학 조성물.

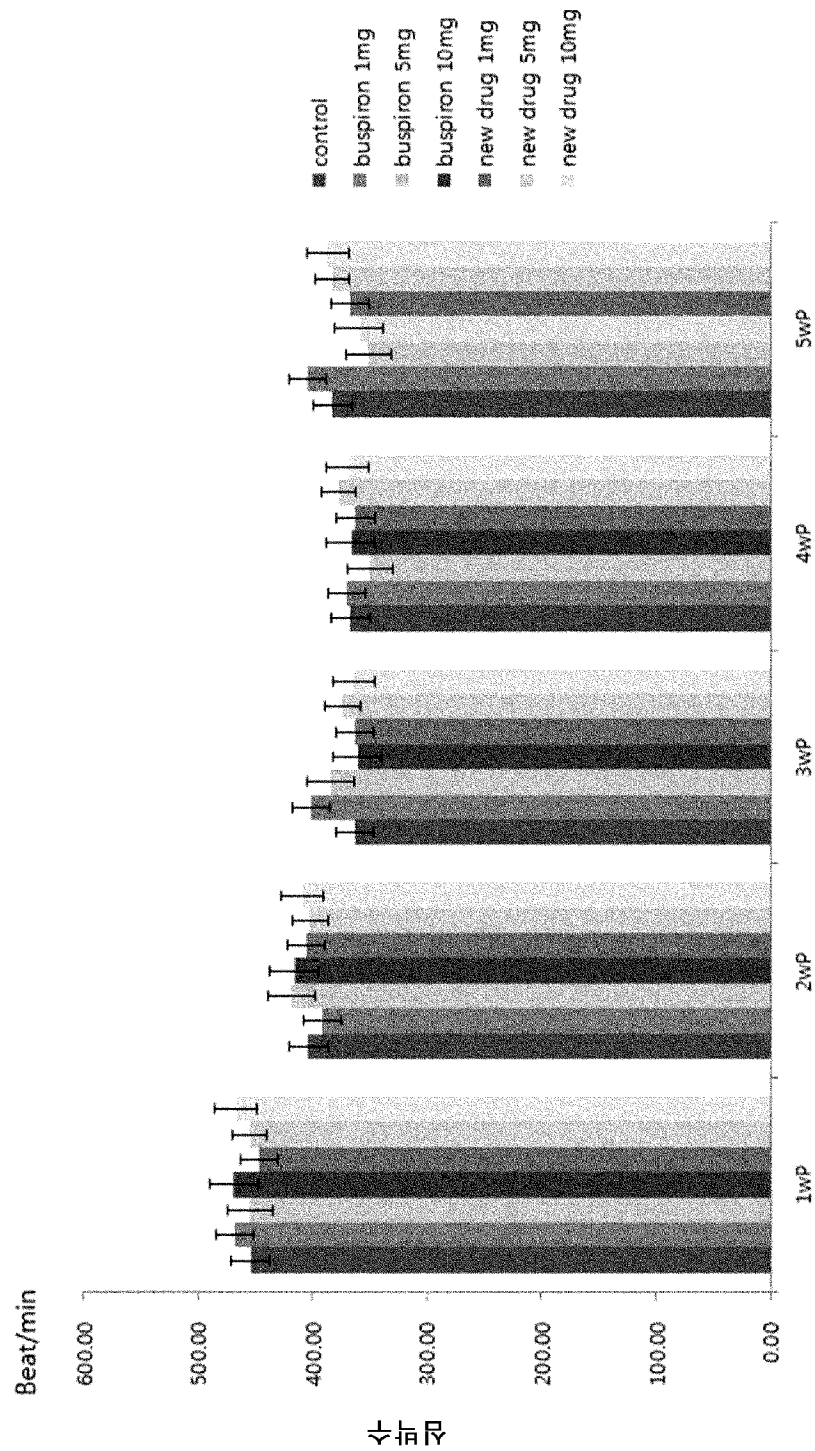
- [청구항 13] 제 8항에 있어서,
상기 [화학식 1] 또는 [화학식 1-1]로 표시되는 부스피론 유도체 또는
약학적으로 허용 가능한 그의 염은 혈관에 5 mg/Kg/d을 처리하는 경우
확장기 100-120 mmHg의 혈압을 80-90 mmHg의 혈압으로 하강시키는
고혈압 질환의 치료 및 예방용 약학 조성물.
- [청구항 14] 제 8항에 있어서,
상기 고혈압 질환은 본태성 고혈압, 고혈압성 심장병, 고혈압성 신장질환,
이차성 고혈압, 동맥경화성 질환, 관상동맥협착증, 혈전증, 동맥색전증,
죽상동맥경화증, 뇌혈관질환, 뇌경색증, 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 하나인 것을 특징으로 하는
고혈압 질환의 치료 및 예방용 약학 조성물.

[51]

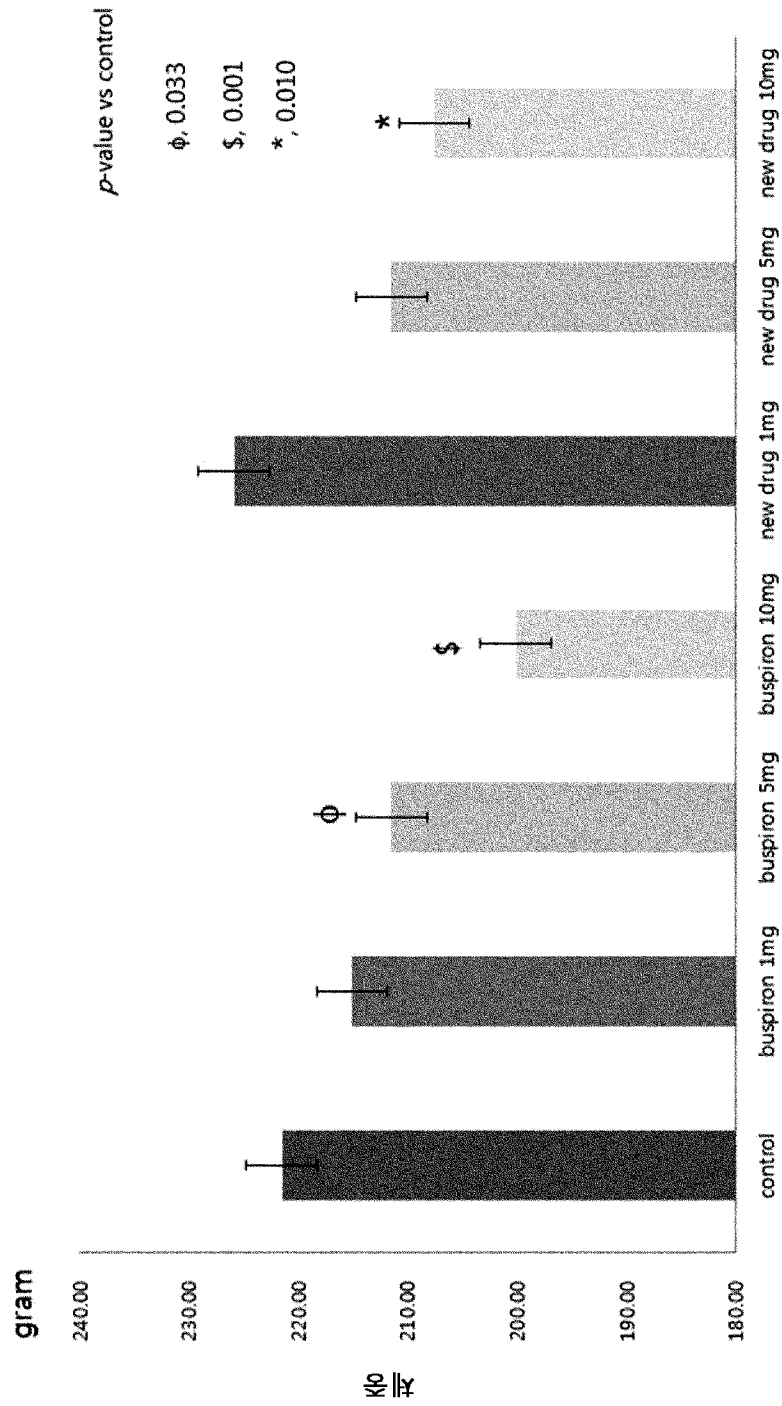


[illegible]

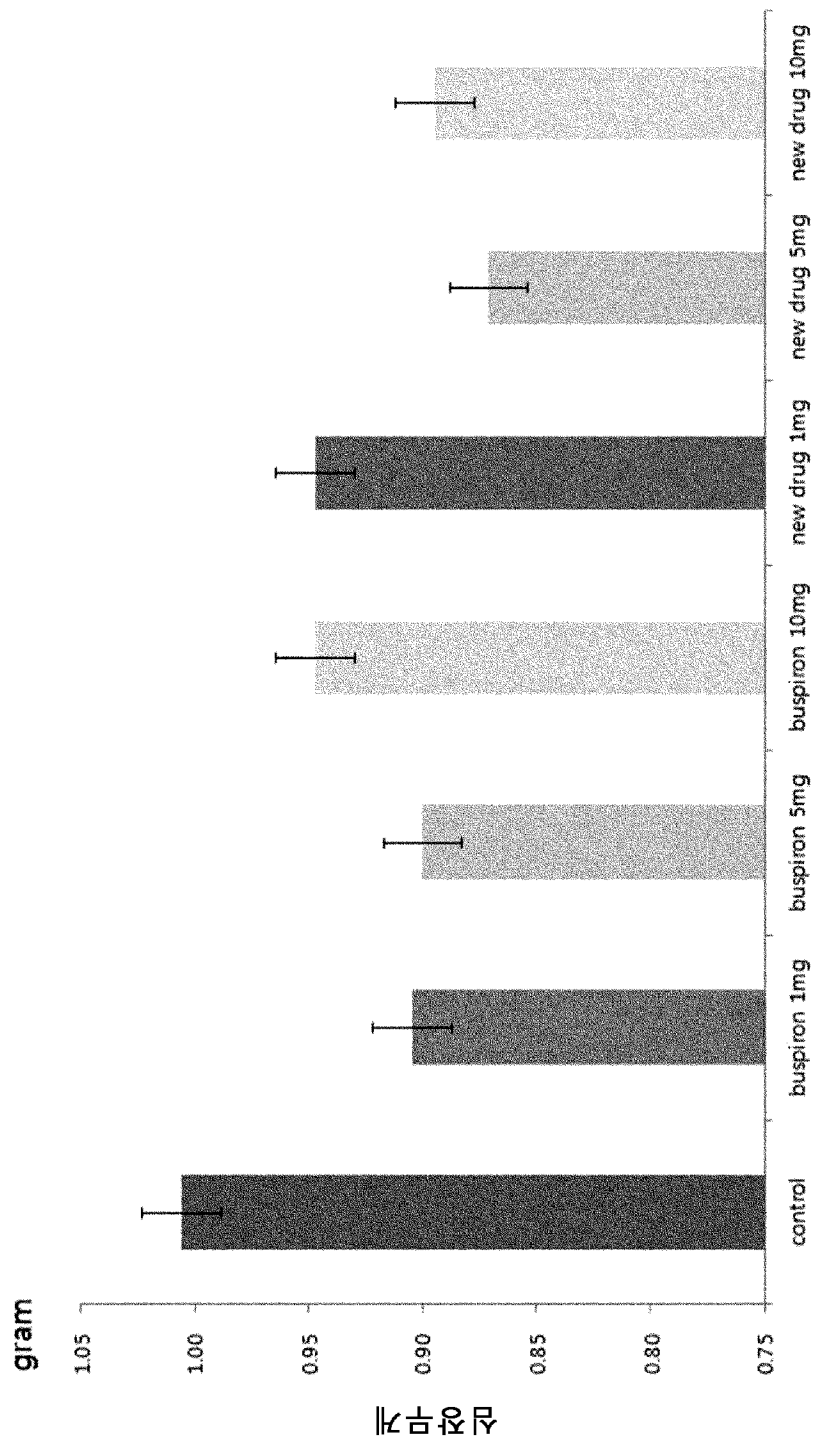
[도3]



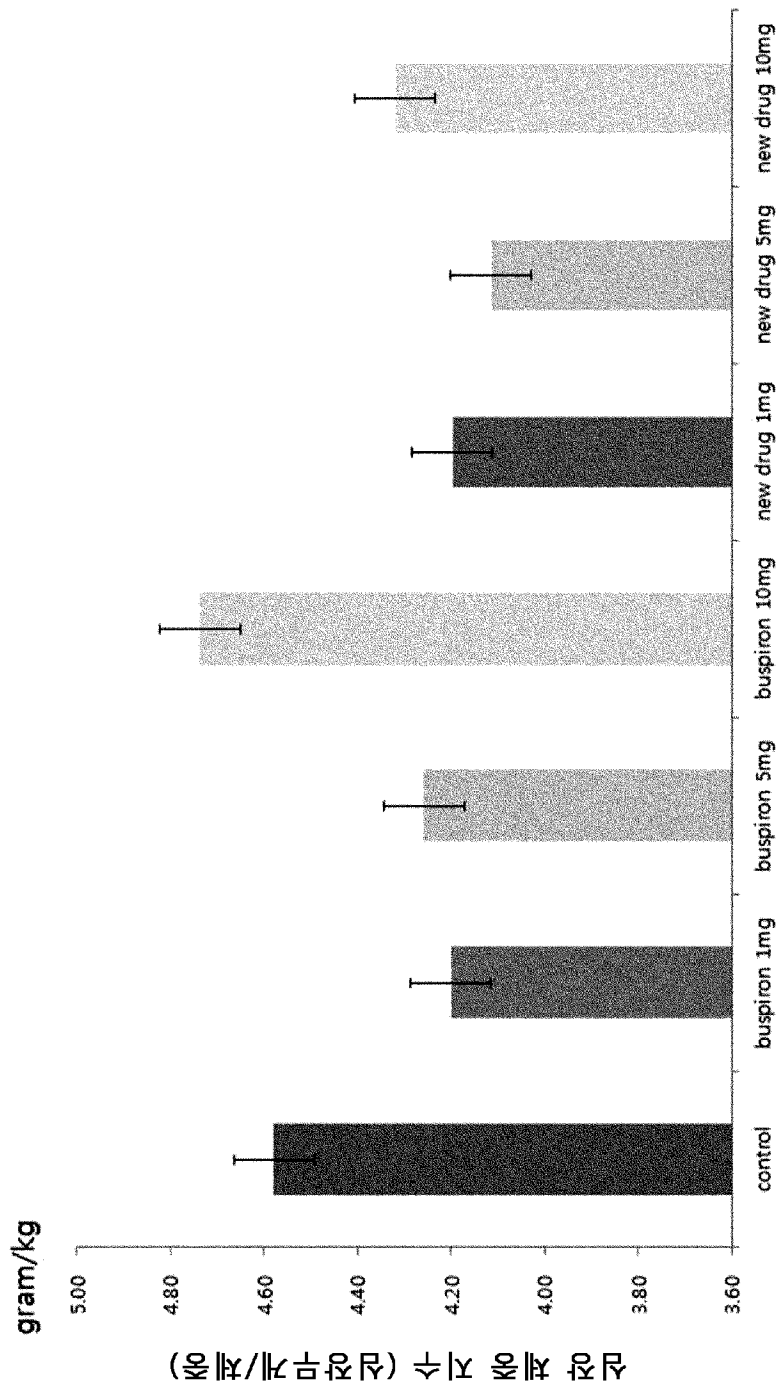
[도4]



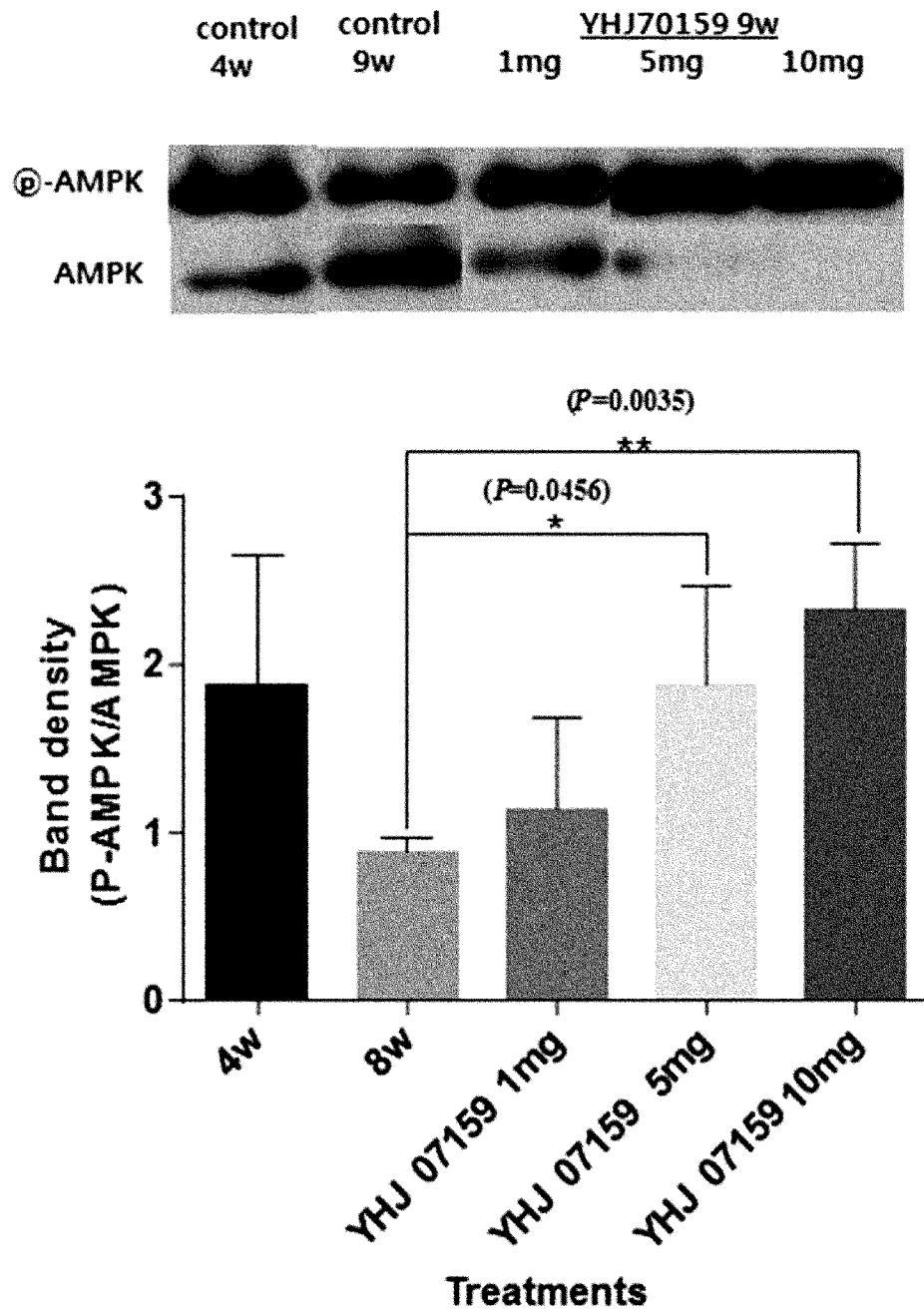
[도5]



[도6]



[도7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/008072**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D 401/12(2006.01)i, C07D 401/14(2006.01)i, C07D 401/06(2006.01)i, A61K 31/444(2006.01)i, A61K 31/506(2006.01)i, A61K 31/497(2006.01)i, A61K 9/20(2006.01)i, A61K 9/48(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 401/12; A61K 31/616; A61K 31/445; C07D 221/20; A61K 9/127; A61K 48/00; C07D 413/00; C07D 401/14; C07D 401/06; A61K 31/444; A61K 31/506; A61K 31/497; A61K 9/20; A61K 9/48; A61K 9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: buspirone, burston, hypertension, prevention of high blood pressure, Buspirone, hypertension

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SHINGALA, J. R. et al., "Antihypertensive Effect of 5-HT1A Agonist Buspirone and 5-HT2B Antagonists in Experimentally Induced Hypertension in Rats", Pharmacology, 2005, vol. 73, no. 3, pages 129-139 See abstract; figure 1; and pages 130-132.	1,3,7-14
A		2,4-6
A	WO 2014-144130 A2 (ALS MOUNTAIN LLC.) 18 September 2014 See the entire document.	1-14
A	US 2012-0183600 A1 (CHEN, Chien - Hung) 19 July 2012 See the entire document.	1-14
A	US 4855302 A (GASC, Jean - Claude et al.) 08 August 1989 See the entire document.	1-14
A	US 4851533 A (ABOU-GHARBIA, M. A.) 25 July 1989 See the entire document.	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 OCTOBER 2016 (20.10.2016)

Date of mailing of the international search report

20 OCTOBER 2016 (20.10.2016)

Name and mailing address of the ISA/KR



Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/008072

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2014-144130 A2	18/09/2014	AR 095631 A1 AU 2014-227807 A1 CA 2909633 A1 CN 105636438 A EP 2983473 A2 JP 2016-513734 A KR 10-2016-0005341 A TW 2014-44552 A US 2014-350064 A1 WO 2014-144130 A3	28/10/2015 05/11/2015 18/09/2014 01/06/2016 17/02/2016 16/05/2016 14/01/2016 01/12/2014 27/11/2014 05/02/2015
US 2012-0183600 A1	19/07/2012	NONE	
US 4855302 A	08/08/1989	FR 2608157 A1 JP 63-162688 A	17/06/1988 06/07/1988
US 4851533 A	25/07/1989	US 4883875 A US 4900835 A	28/11/1989 13/02/1990

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 401/12(2006.01)i, C07D 401/14(2006.01)i, C07D 401/06(2006.01)i, A61K 31/444(2006.01)i, A61K 31/506(2006.01)i, A61K 31/497(2006.01)i, A61K 9/20(2006.01)i, A61K 9/48(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 401/12; A61K 31/616; A61K 31/445; C07D 221/20; A61K 9/127; A61K 48/00; C07D 413/00; C07D 401/14; C07D 401/06; A61K 31/444; A61K 31/506; A61K 31/497; A61K 9/20; A61K 9/48; A61K 9/00

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 부스피론, 부스트론, 고혈압, 항고혈압, Buspirone, hypertension

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	SHINGALA, J. R. 등, "Antihypertensive Effect of 5-HT1A Agonist Buspirone and 5-HT2B Antagonists in Experimentally Induced Hypertension in Rats", Pharmacology, 2005, 73권, 3호, 페이지 129-139 초록; 도면 1; 및 페이지 130-132 참조.	1,3,7-14
A		2,4-6
A	WO 2014-144130 A2 (ALS MOUNTAIN LLC) 2014.09.18 전체 문헌 참조.	1-14
A	US 2012-0183600 A1 (CHEN, CHIEN-HUNG) 2012.07.19 전체 문헌 참조.	1-14
A	US 4855302 A (GASC, JEAN-CLAUDE 등) 1989.08.08 전체 문헌 참조.	1-14
A	US 4851533 A (ABOU-GHARBIA, M. A.) 1989.07.25 전체 문헌 참조.	1-14

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2016년 10월 20일 (20.10.2016)

국제조사보고서 발송일

2016년 10월 20일 (20.10.2016)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

김동석

전화번호 +82-42-481-5405



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2014-144130 A2	2014/09/18	AR 095631 A1 AU 2014-227807 A1 CA 2909633 A1 CN 105636438 A EP 2983473 A2 JP 2016-513734 A KR 10-2016-0005341 A TW 2014-44552 A US 2014-350064 A1 WO 2014-144130 A3	2015/10/28 2015/11/05 2014/09/18 2016/06/01 2016/02/17 2016/05/16 2016/01/14 2014/12/01 2014/11/27 2015/02/05
US 2012-0183600 A1	2012/07/19	없음	
US 4855302 A	1989/08/08	FR 2608157 A1 JP 63-162688 A	1988/06/17 1988/07/06
US 4851533 A	1989/07/25	US 4883875 A US 4900835 A	1989/11/28 1990/02/13