



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년12월03일

(11) 등록번호 10-1468752

(24) 등록일자 2014년11월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 295/18 (2006.01) A61K 31/4965 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7000946

(22) 출원일자(국제) 2007년06월19일

심사청구일자 2012년06월05일

(85) 번역문제출일자 2009년01월16일

(65) 공개번호 10-2009-0031572

(43) 공개일자 2009년03월26일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/056086

(87) 국제공개번호 WO 2007/147824

국제공개일자 2007년12월27일

(30) 우선권주장

0605419 2006년06월19일 프랑스(FR)

(56) 선행기술조사문헌

WO2002076965 A1

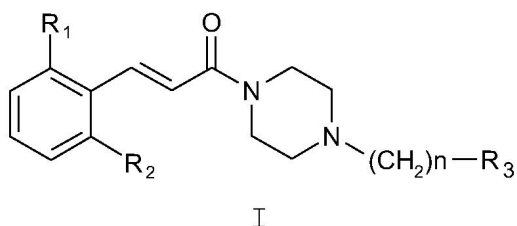
전체 청구항 수 : 총 21 항

심사관 : 민경난

(54) 발명의 명칭 신나모일-피페라진 유도체 및 PAR-1 길항제로서의 용도

(57) 요약

본 발명은 일반식(I)의 화합물 또는 이의 치료적으로-허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다.



(위 식에서, R₁는 할로젠, CN 또는 NO₂이고, R₂는 수소 또는 할로젠이고, n은 1 또는 2이고, R₃은 하나 또는 그 이상의 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬로 치환되거나 치환되지 않은 페닐; 또는 시클로헥실이다). 이들 화합물들은 프로테아제-활성화 수용체-1 (PAR-1) 길항제로 유용하며, 특히 혈전증 치료에 유용하다.

(72) 발명자

르 꼬랑, 브뤼노

프랑스, 에프-81440 로뜨레, 라 바레뜨

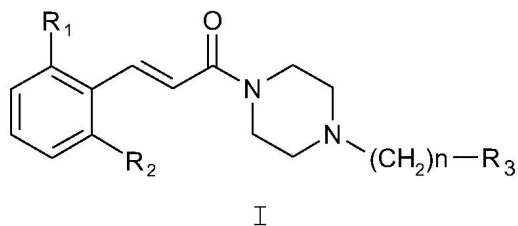
르띠앙느, 로베르

프랑스, 에프-81100 까쓰뜨레, 쉬멩 드 라 비탈르
쓰, 128

특허청구의 범위

청구항 1

일반식(I)의 화합물 또는 이의 치료적으로-허용되는 염 또는 용매화물.



위 식에서,

R₁는 할로젠, CN 또는 NO₂이고,

R₂는 수소 또는 할로젠이고,

n은 1 또는 2이고,

R₃은 하나 또는 그 이상의 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬로 치환되거나 치환되지 않은 페닐; 또는 시클로헥실이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R₁은 할로젠, R₂은 수소, n은 1, 및 R₃은 하나 또는 그 이상의 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬로 치환된 페닐인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R₁은 시아노, R₂은 수소, n은 1, 및 R₃은 하나 또는 그 이상의 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬로 치환된 페닐, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R₁은 할로젠, R₂은 수소, n은 1, 및 R₃은 시클로헥실인, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R₁은 시아노, R₂은 수소, n은 1, 및 R₃은 시클로헥실인, 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

3-(2-클로로-페닐)-1-[4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논;

1-[4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-플루오로-페닐)-프로페논;

3-(2-브로모-페닐)-1-[4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논;

3-(2-클로로-페닐)-1-[4-(4-메틸-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논;

3-(2,6-디플루오로-페닐)-1-[4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논;

3-(2,6-디플루오로-페닐)-1-[4-(4-메틸-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논;

3-(2,6-디플루오로-페닐)-1-[4-(3,4-디메틸-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논;

1-[4-(3,4-디플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2,6-디플루오로-페닐)-프로페논;

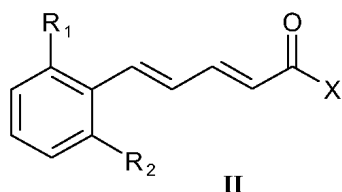
1-[4-(4-클로로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2,6-디플루오로-페닐)-프로페논;
 3-(2,6-디플루오로-페닐)-1-[4-(3-메틸-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논;
 1-[4-(3-클로로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2,6-디플루오로-페닐)-프로페논;
 3-(2,6-디플루오로-페닐)-1-[4-(2-메틸-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논;
 3-(2-클로로-페닐)-1-[4-(3-메틸-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논;
 1-[4-(4-클로로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-클로로-페닐)-프로페논;
 3-(2-클로로-페닐)-1-[4-(2-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논;
 3-(2-클로로-페닐)-1-[4-(2-메틸-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논;
 1-[4-(2-클로로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-클로로-페닐)-프로페논;
 3-(2-클로로-페닐)-1-[4-(3-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논;
 1-[4-(3-클로로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-클로로-페닐)-프로페논;
 3-(2-클로로-페닐)-1-[4-(2,3-디플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논;
 3-(2-클로로-페닐)-1-[4-(3,4-디플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논;
 3-(2,6-디플루오로-페닐)-1-[4-(2-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논;
 1-[4-(2-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-니트로-페닐)-프로페논;
 1-(4-시클로헥실메틸-피페라진-1-일)-3-(2,6-디플루오로-페닐)-프로페논;
 2-[3-(4-시클로헥실메틸-피페라진-1-일)-3-옥소-프로페닐]-벤조니트릴;
 1-(4-시클로헥실메틸-피페라진-1-일)-3-(2-니트로-페닐)-프로페논;
 1-(4-시클로헥실메틸-피페라진-1-일)-3-(2-플루오로-페닐)-프로페논;
 3-(2-클로로-페닐)-1-(4-시클로헥실메틸-피페라진-1-일)-프로페논;
 1-[4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-니트로-페닐)-프로페논;
 1-[4-(4-메틸-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-니트로-페닐)-프로페논;
 1-[4-(3,4-디플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-니트로-페닐)-프로페논;
 1-[4-(4-클로로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-니트로-페닐)-프로페논;
 1-[4-(3-메틸-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-니트로-페닐)-프로페논;
 1-[4-(2,6-디메틸-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-니트로-페닐)-프로페논;
 3-(2,6-디플루오로-페닐)-1-(4-펜에틸-피페라진-1-일)-프로페논;
 3-(2-니트로-페닐)-1-(4-펜에틸-피페라진-1-일)-프로페논;
 3-(2-클로로-페닐)-1-(4-펜에틸-피페라진-1-일)-프로페논;
 3-(2-클로로-페닐)-1-{4-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-피페라진-1-일}-프로페논;에서 선택된 화합물 또는 이의
 치료적으로-허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 의약 용도로서의 화합물.

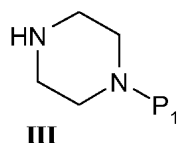
청구항 8

일반식 (II)의 중간체



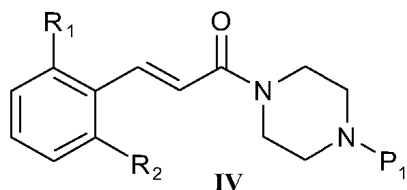
(위 식에서, R₁ 및 R₂는 제1항의 일반식 (I)에서 정의되며, X는 염소 또는 히드록실을 의미한다)

및 일반식 (III)의 아민



(위 식에서, P₁은 보호기를 의미한다)

과의 축합을 포함하며, 수득된 일반식 (IV)의 중간체



(위 식에서, R₁, R₂ 및 P₁은 상기에서 정의된다)

를 탈보호 및 이에 따라 얻어진 아민과 일반식 R₃(CH₂)_nY,

(위 식에서, R₃는 제1항의 일반식 (I)에서 정의되며, Y는 Cl, Br, I, OSO₂CH₃, OSO₂CF₃ 또는 O-토실이다)

또는 식 R₃-(CH₂)_{n-1}-CHO 의 알데히드,

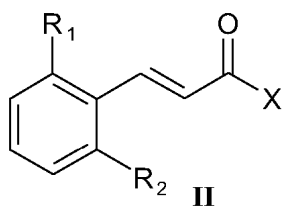
(위 식에서, R₃ 및 n은 상기에서 정의된다)

와의 반응으로 일반식 (I)의 화합물을 수득하는,

제1항 내지 제6항 중 어느 하나에 의한 일반식 (I)의 화합물 제조방법.

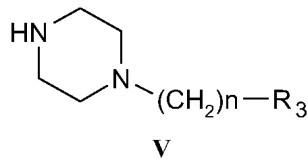
청구항 9

일반식 (II)의 중간체



(위 식에서, R₁, R₂ 및 X는 제8항의 일반식 (II)에서 정의된다)

및 일반식 (V)의 아민



(위 식에서, n 및 R₃는 상기에서 정의된다)

과의 축합을 포함하여, 일반식 (I)의 화합물을 수득하는,

제1항 내지 제6항 중 어느 하나에 의한 일반식 (I)의 화합물 제조방법.

청구항 10

삭제

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 하나에 의한 하나 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하는, 동맥 또는 정맥혈전증, 급성 관상동맥증후군, 재협착증, 안정 협심증, 심장윤통장애, 심근경색증, 고혈압, 심장부전, 협심증, 염증성장 장애, 폐질환, 위장질환, 만성 간질환 환자의 섬유증발병, 암 및 피부질환 치료 또는 예방용, 약학적 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

제1항 내지 제6항 중 어느 하나에 의한 하나 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하는, 항혈소판응집제인, 약학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제6항 중 어느 하나에 의한 하나 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하는, 동맥 또는 정맥혈전증 치료 또는 예방용인, 약학적 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제6항 중 어느 하나에 의한 하나 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하는, 안정협심증, 심장윤통장애, 뇌혈관사고, 심장부전, 고혈압 또는 심근경색증 치료 또는 예방용인, 약학적 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제6항 중 어느 하나에 의한 하나 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하는, 심방세동 및 심근 개조 (remodeling) 치료 또는 예방용인, 약학적 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제6항 중 어느 하나에 의한 하나 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하는, 급성 관상동맥 증후군 치료 또는 예방용인, 약학적 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제6항 중 어느 하나에 의한 하나 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하는, 재협착증 방지용인, 약학적 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제6항 중 어느 하나에 의한 하나 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하는, 염증성 장애, 폐질환, 위

장질환, 만성간질환 환자의 섬유증발병 또는 피부질환 치료 또는 예방용인, 약학적 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제6항 중 어느 하나에 의한 하나 이상의 화합물을 유효성분으로 포함하는, 내피세포, 섬유모세포, 심섬유모세포, 아교세포, 평활근 또는 암세포의 증식 치료 또는 예방용인, 약학적 조성물.

청구항 21

심장혈관 요법에서 동시적, 개별적 또는 지속적으로 적용되는 병용조성물로서, 제1항 내지 제6항 중 어느 하나에 의한 하나 이상의 화합물과 심장혈관약제를 포함한 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 심장혈관약제는 항혈소판 응집제인, 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 항혈소판 응집제는 아스피린, 클로피도그렐, 티클로피딘, 아브시심아브(abciximab), 티로피반 또는 에프티피바티드인, 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 신나모일-피페라진 유도체, 제조방법, 이를 포함한 약학적 조성물 및 동맥 및/또는 정맥혈전증, 급성 관상동맥증후군, 재협착증, 안정 협심증, 심장운동장애, 심근경색증, 고혈압, 심장부전, 협심증, 염증성장애, 폐질환, 위장질환, 만성 간질환 환자의 섬유증발병, 암 및 피부질환 치료 및/또는 예방용 의약으로서의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명에 의한 화합물 및 기타 심장혈관약제와의 조합에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 혈전증은 다양한 병태 생리적 합병증 원인이 되는 혈관 폐쇄 증상에 주요 요인으로 간주된다. 따라서 항혈전요법은 심장혈관에 의한 사망을 및 관상동맥 사례의 위험성을 낮출 수 있으므로 극히 중요하다. 여러 종류의 분자들이 인체에 효과적인 항혈전 활성을 보이지만, 새로운 분자에 대한 요구는 여전히 있다. 사실, 출혈시간에 부정적인 영향을 미치거나 다른 바람직하지 않은 부작용 (예를들면, 아스피린과 함께의 경우 궤양의 위험성과 같은)을 동반하는 현존 화합물에 대한 개선이 이루어져야 한다.

[0003] 프로테아제-활성화 수용체-1(Protease-activated receptor-1, PAR-1)은 최근에 클론되어(Vu et al., Cell, 1991, 64: 1057-1068) 작용 기작이 설명된다(Coughlin et al., J. Clin. Invest. 1992, 89(2): 351-355). 본 수용체는, 특히 혈소판 표면 뿐 아니라 내피세포(O'Brien et al., J. Biol. Chem. 2000, 275: 13502-13509), 평활근 세포(Hamilton et al., Br. J. Pharmacol. 2000, 130: 181-188) 및 섬유모세포(Hung et al., J. Cell. Biol. 1992, 116(3): 827-832) 표면에 존재하며, 트롬빈에 의해 활성화되고 따라서 트롬빈 수용체라고도 불리운다. 알기닌 41 및 세린 42 사이에서 트롬빈에 의해 단백질 N-말단이 절단되어 새로운 말단을 노출시키고 이것은 활성화부위에서 폴딩된 후, 수용체 작용제(receptor agonist)로 기능할 것이다(Vu et al., Nature, 1991, 353, 674-677). 혈소판에 대하여는, 이러한 특정 PAR-1 수용체 활성화 기작을 통하여 트롬빈-매개된 혈소판 응집을 일으킨다.

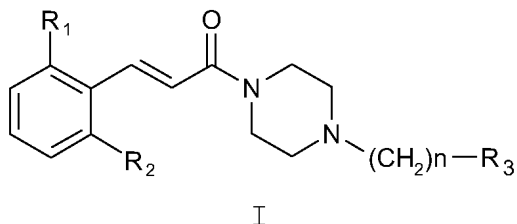
[0004] 예를들면 PAR-1 수용체 길항제로 이러한 활성을 차단하면, 트롬빈-매개된 혈소판 응집을 방지할 수 있다(Ahn et al., Drug of the Future, 2001, 26: 1065-1085). 따라서 이러한 수용체들을 차단하면 혈전증(Derian et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2003, 855-861), 만성 관상동맥증후군(Ossovskaya et al., Physiol. Rev., 2004, 84: 579-621) 및 재협착증(Maryanoff et al., Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents., 2003, 13-36)의 치료 또는 예방에 이를 수 있고, 경색 또는 재관류시 심근피사를 줄일 수 있다(Steinberg et al., Mol. Pharmacol. 2005, 67: 2-11). PAR-1 길항제 활성화는 폐에서(Moffatt et al., Curr. Op. Pharmacol., 2004, 221-229) 및 위장에서(Vergnolle et al., J. Clin. Invest., 2004, 1444-1456) 소정의 염증성 장애를 방지할 수 있다. PAR-1 길항제는 또한 만성 간질환 환자에서 있어서 섬유증 치료에 사용될 수 있다(Fiorucci et al., Hepatology, 2004, 39: 365-375). 또한, 세포증식 및 전이를 조절하도록 작용하면 항암제로

사용될 수 있다 (Evan-Ram et al., Nat. Med., 1998, 909-914; Boire et al., Cell., 2005, 120: 303-313). 마지막으로, PAR-I 길항제는 소정의 피부 질환을 치료하기 위하여 피부학에서도 관심이 있을 수 있다 (Schechter et al., J. Cell. Physiol., 1998, 176:365-373; Algermissen et al., Arch. Dermatol. Res., 2000, 292:488-495; Meyer-Hoffert et al., Exp. Dermatol., 2004, 13: 234-241).

[0005] 본 발명은 상이한 화학적 구조 및 이들의 놀라운 생물학적 특성으로 인하여 선행기술과는 구별되는 새로운 부류의 PAR-1 길항제에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

[0006] 본 발명에 의한 화합물은 하기 일반식(I) 또는 이의 치료적으로-허용되는 염 또는 용매화물이다:



[0007]

[0008] 위 식에서,

[0009] R₁는 할로젠, CN 또는 NO₂이고,

[0010] R₂는 수소 또는 할로젠이고,

[0011] n은 1 또는 2이고,

[0012] R₃은 하나 또는 그 이상의 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬로 치환되거나 치환되지 않은 페닐; 또는 시클로헥실이다.

[0013] 상기에 있어서: 안정한 화합물을 이룰 수 있는 한, 모든 치환기들 및 변수들의 조합이 가능하다.

[0014] "할로젠"이라는 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

[0015] "알킬"이라는 용어는 특정한 수의 탄소원자를 가지는 직쇄 또는 분지쇄의, 포화 또는 불포화 지방족 탄화수소 사슬을 의미한다.

[0016] 치료적으로-허용되는 본 발명 화합물의 염들은 본 발명 화합물의 통상적인 비독성 염들, 예를들면 유기 또는 무기산으로부터 형성되는 것들을 포함한다. 예로써, 다음과 같은 것이 언급될 수 있다:

[0017] 염화수소산, 브롬화수소산, 인산 및 황산과 같은 무기산염 뿐 아니라 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 숙신산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 톨루엔설포산, 메탄설포산, 스테아르산, 락트산과 같은 유기산염.

[0018] 이들 염은 염기부를 포함하는 본 발명의 화합물 및 상응하는 산으로부터 통상적인 화학적 방법에 의해 합성될 수 있다.

[0019] 치료적으로-허용되는 본 발명의 용매화물은 용매 존재의 결과로 본 발명의 화합물 최종 제조단계에서 형성되는 것과 같은 통상의 용매화물을 포함한다. 물 또는 에탄올 존재로 인한 용매화물이 예로 언급될 수 있다.

[0020] 본 발명에 의한 일반식 (I)의 화합물 중에서, 특히 R₁은 할로젠, R₂은 수소, n은 1, 및 R₃은 하나 또는 그 이상의 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬로 치환된 페닐인 부류가 특히 유리하다.

[0021] 본 발명에 의한 일반식 (I)의 화합물 중에서, 특히 R₁은 시아노, R₂은 수소, n은 1, 및 R₃은 하나 또는 그 이상의 할로젠 또는 C₁-C₆ 알킬로 치환된 페닐인 부류가 특히 유리하다.

[0022] 본 발명에 의한 일반식 (I)의 화합물 중에서, 특히 R₁은 할로젠, R₂은 수소, n은 1, 및 R₃은 시클로헥실인 부류가 특히 유리하다.

[0023] 본 발명에 의한 일반식 (I)의 화합물 중에서, 특히 R_1 은 시아노, R_2 은 수소, n 은 1, 및 R_3 은 시클로헥실인 부류가 특히 유리하다.

[0024] 본 발명은 또한 하기 합성도표에 기재된 일반적인 방법 및 경우에 따라 문헌에 기재된 본 분야의기술자에게 알려진 또는 실험 분야에서 제시되는 표준 기법을 충분한 방법에 의해 일반식 (I)의 화합물 제조방법에 관한 것이다.

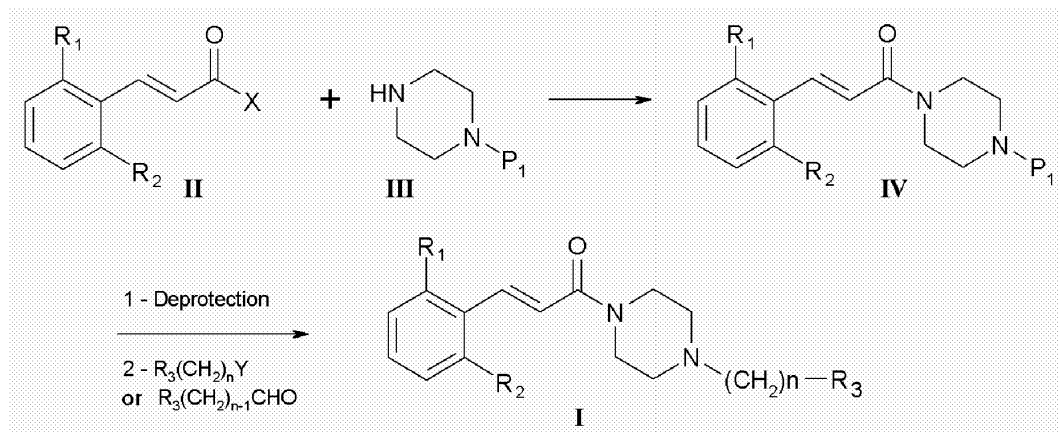


Diagram 1

[0025]

[0026] 도표 1은 일반식 (I)의 화합물 제조에서 이용될 수 있는 제1 일반 방법을 기술한 것이다. 상기 일반 식에서, R_1 , R_2 , R_3 및 n 은 일반식 (I)의 기재에서 정의된 것이다. P_1 은 보호기이다. X는 염소와 같은 이탈기를 나타낸다. 이 경우, 제1 단계는 산염화물 및 아민과의 반응으로 구성된다. 이 반응은 본 분야의 기술자에게 공지된 방법 및 기술로 수행될 수 있다. 특히 유리한 방법은 이들 두 단위(entity)을 Et_3N , iPr_2NEt , 피리딘, NaH , CS_2CO_3 또는 K_2CO_3 와 같은 유기 또는 무기 염기 존재하에, THF, 디클로로메탄, DMF 또는 DMSO와 같은 용매에서, $-20^\circ C$ 내지 $100^\circ C$ 에서 반응시키는 것을 포함한다. 또한 X는 히드록실일 수 있다. 이 경우, 제1 단계는 카르복실산 (II) 및 아민(III)과의 축합반응이다. 이 반응은 본 분야의 기술자에게 공지된 방법 및 기술로 수행될 수 있다. 특히 유리한 방법은 이들 두 단위(entity)을 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸-카르보다이미드 (EDC), 3-히드록시-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온, 및 디이소프로필에틸아민과 같은 3차 아민의 존재하에 디클로로메탄 또는 DMF와 같은 극성 비양성자성 용매에서, $-15^\circ C$ 내지 $40^\circ C$ 에서 반응시키는 것을 포함한다.

[0027]

본 분야의 기술자에게 알려진 방법 및 기술("Protective Groups in Organic Synthesis," T. W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 and "Protecting Groups," P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994)에 의해 중간체 (IV)의 탈보호과정 이후, 수득된 중간체는 식 $R_3(CH_2)_nY$ 와 반응시킬 수 있고, 여기서 Y는 예를들면 Cl, Br, I, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 또는 O-토실과 같은 이탈기이다. 이 경우, 반응은 PS-DIEA 또는 MP-카르보네이트와 같은 레진에 지지될 수 있는 예를들면 Et_3N , iPr_2NEt , NaH , CS_2CO_3 또는 K_2CO_3 와 같은 유기 또는 무기 염기의 존재하에서, 디클로로메탄, THF, DMF 또는 DMSO와 같은 극성 무수용매에서, $-20^\circ C$ 내지 $100^\circ C$ 에서 수행될 수 있다. 다른 제조방법은 일반식 (IV)의 탈보호된 아민 및 MP- BH_3CN 와 같은 레진 상에 지지될 수 있는 $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ 또는 $NaBH(OAc)_3$ 와 같은 환원제로, 1, 2-디클로로에탄, 디클로로메탄, THF, DMF 또는 MeOH와 같은 극성용매, 아세트산과 같은 산 첨가에 의해 제어될 수 있는 pH, $-20^\circ C$ 내지 $100^\circ C$ 에서, 식 $R_3-(CH_2)_{n-1}-CHO$ 알데히드를, 여기서 R_3 및 n 은 상기에 정의된 바와 같고, 이용한 환원성 아민노화 반응을 수행하는 것을 포함한다.

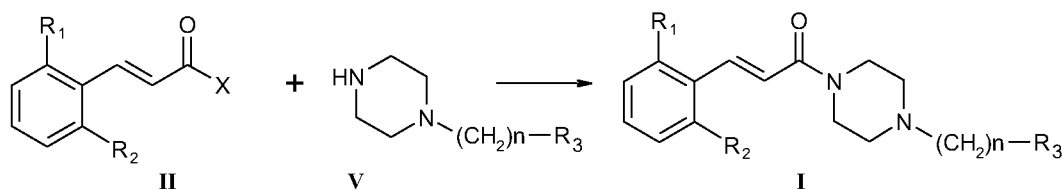


Diagram 2

[0028]

[0029]

도표 2는 일반식 (I)의 화합물을 제조하기 위한 두번째의 일반적인 방법을 도시한 것이다. 상기 일반식에서, R_1 , R_2 , R_3 및 n 은 일반식 (I) 기재에서 정의된 바와 같다. X 는 염소와 같은 이탈기를 나타낸다. 이 경우, 합성은 산염화물 및 아민과의 반응을 포함한다. 이 반응은 본 분야의 기술자에게 알려진 방법 및 기술로 수행될 수 있다. 특히 유리한 방법은 두 단위들을 Et_3N , iPr_2NEt , 피리딘, NaH , Cs_2CO_3 또는 K_2CO_3 와 같은 유기 또는 무기 염기의 존재하에서, THF, 디클로로메탄, DMF 또는 DMSO와 같은 용매에서, $-20^\circ C$ 내지 $100^\circ C$ 에서 수행될 수 있다.

[0030]

또한 X 는 히드록실일 수 있다. 이 경우, 합성은 카르복실산 (II) 및 아민 (V)와의 축합을 포함한다. 반응은 본 분야의 기술자에게 알려진 방법 및 기술로 수행될 수 있다. 특히 유리한 방법은 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸-카르보디이미드 (EDC), 3-히드록시-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온, 및 디이소프로필에틸아민과 같은 3차 아민의 존재하에 디클로로메탄과 같은 극성 비양성자성 용매에서, $-15^\circ C$ 내지 $40^\circ C$ 에서 일반식 (II)의 카르복실산 및 일반식 (V)의 아민과의 축합을 포함한다.

[0031]

산을 첨가하여 염의 형태로 최소한 하나의 염기를 가지는 일반식 (I)의 화합물을 획득하려면, 바람직하게는 당량으로 일반식 (I) (여기서 최소한 하나의 염기가 존재)의 유리염기와 적합한 산을 처리하여 달성될 수 있다.

[0032]

하기 예들은 본 발명의 범위를 제한하지 않고 본 발명을 예시한다.

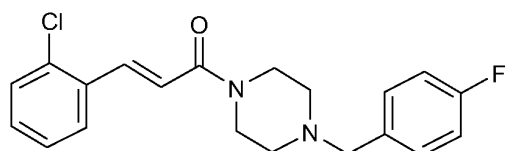
실시예

[0033]

실시예 1

[0034]

3-(2-클로로-페닐)-1-[4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논



[0035]

[0036]

실시예 1A 4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-1-카르복실산 t-부틸 에스테르

[0037]

피레파진-1-카르복실산 t-부틸 에스테르 (5.0g, 26.8 mmol)이 디이소프로필에틸아민(DIEA) (5.59 ml, 40.2 mmol)의 존재하에 디클로로메탄 (100 ml)에 녹은 용액을 4-플루오로벤질 브로마이드 (3.68 ml, 29.5 mmol)으로 실온에서 처리하였다. 16시간 교반 후, 반응 혼합물은 디클로로메탄으로 희석되었고, 물로 세척되었다.

[0038]

유기상을 $MgSO_4$ 로 건조, 여과, 증발 건조하였다. 수득된 시럽을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하였고, 98/2 내지 95/5의 $CH_2Cl_2/MeOH$ 혼합물로 전개하였다. 생성물 1A는 흰색 고체로 수득되었다 (7.03 g, 88%).

[0039]

1H NMR, $DMSO-d_6$ (ppm) : 1.38 (s, 9H); 2.29 (t, 4H); 3.30 (broad s, 4H); 3.45 (s, 2H); 7.14 (t, 2H); 7.32(dd, 2H).

[0040]

실시예 1B: 4-(4-플루오로-벤질)-피페라진

[0041]

4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-1-카르복실산 t-부틸 에스테르 (7.03g, 23.8 mmol)가 톨루엔 (300 ml)에 녹은

용액을 실온에서 트리플루오로아세트산 (53.2 ml, 716 mmol)으로 처리하였다. 2시간 교반 후, 반응 혼합물은 디클로로메탄으로 희석되었고, 1N 소다로 이후 물로 세척하였다. 유기상은 MgSO₄로 건조, 여과 및 증발 건조되었다. 조 생성물이 다음 반응을 위하여 수득되었다 (4.2 g, 90%).

[0042] 실시예 1: 3-(2-클로로-페닐)-1-[4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논

[0043] 2-클로로-신남산 (2.43g, 13.3 mmol) 및 4-(4-클로로-벤질)-피페라진 (2.16g, 11.1mmol)이 드클로로메탄 (70ml)에 녹은 용액을, 실온에서 DIEA (3.86 ml, 22.2 mmol) 존재하에 1-(3- 디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 (EDCI) 염화수소산 (2.55g, 13.3mmol) 및 3-히드록시-1, 2,3-벤조트리아진-4(3H)-온 (HOBT) (2.17g, 13.3mmol)으로 처리하였다. 48시간 교반 후, 반응혼합물은 에틸아세테이트로 희석되었고, 1N 소다 및 이후 물로 세척되었다. 유기상을 MgSO₄로 건조, 여과, 증발 건조하였다. 수득된 시럽을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하였고, 97.75/2/0.25 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 혼합물로 전개하였다. 생성물 1은 노란 오일 형태로 수득되었다 (3.77 g, 95%). 생성물은 에틸아세테이트로 테이크업하고, 에테르에 HCl을 가한 용액을 첨가하여 염화시켜 노란 고체 형태의 해당 염화수소산을 수득하였다 (4.14 g)

[0044] ¹H NMR, DMSO-d₆ (ppm) : 3.02 (m, 2H); 3.21 (t, 1H); 3.63 (t, 1H); 4.05 (broad s, 2H); 4.34 (s, 2H); 4.52 (t, 2H); 7.32 (m, 3H); 7.43 (m, 2H); 7.53 (m, 1H); 7.66 (m, 2H); 7.92 (d, 1H); 8.00 (m, 1H); 11.49 (s, 1H).

[0045] 질량 스펙트럼 (ESI⁺) : m/z 359 (M+H⁺)

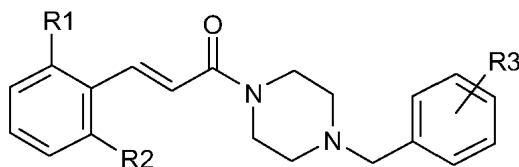
[0046] 원소 분석: C₂₀H₂₀N₂O₁ · HCl 및 0.5 H₂O

[0047] 계산 %: C 59.41; H 5.48; N 6.93

[0048] 실제 %: C 59.39; H 5.56; N 6.92

[0049] 실시예 2 내지 4

[0050] 화합물 2 내지 4는 화합물 1 제조 조건에 따라 신남산 및 해당 아민들로부터 합성되었다.

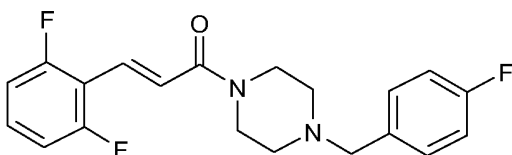


[0051]

실시예	R1	R2	R3	화합물명	질량스펙트럼((M+H) ⁺)
2	F	H	4-F	1-[4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-플루오로-페닐)-프로페논	343
3	Br	H	4-F	3-(2-브로모-페닐)-1-[4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논	403
4	Cl	H	4-Me	3-(2-클로로-페닐)-1-[4-(4-메틸-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논	355

[0053] 실시예 5

[0054] 3-(2,6-디플루오로-페닐)-1-[4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논



[0055]

[0056] 실시예 5A: 4-[3-(2,6-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페라진-1-카르복실산 t-부틸 에스테르

[0057] 3-(2,6-디플루오로-페닐)-아크릴로일 클로라이드 (3.0 g, 14.8 mmol)가 PS-DIEA (4.07g, 13.5mmol, 3.33mmol/g) 존재하에 디클로로메탄 (70ml)에 녹은 용액을 피페라진-1-카르복실산 t-부틸 에스테르 (2.3g, 12.3mmol)로 실온에서 처리하였다. 6시간 교반 후, 반응혼합물을 여과시켜, 디클로로메탄으로 테이크업하고 1N 소다 및 물로 세척하였다. 유기상은 $MgSO_4$ 로 건조, 여과 및 증발시켰다. 수득된 시럽을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하였고, 95/4.5/0.5 내지 90/9.5/0.5 $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 혼합물로 전개하였다. 생성물 5A는 회색이 도는 회색의 고체 형태로 수득되었다 (3.87g, 89%).

[0058] 1H NMR, DMSO- d_6 (ppm) : 1.42 (s, 9H); 3.37 (broad s, 4H); 3.58 (broad s, 4H); 7.22 (m, 2H); 7.50 (m, 1H).

[0059] 실시예 5B: 3-(2,6-디플루오로-페닐)-1-피페라진-1-일-프로페논

[0060] 4-[3-(2,6-디플루오로-페닐)-아크릴로일]-피페라진-1-카르복실산 t-부틸 에스테르 (3.87 g, 10.97 mmol)가 톨루엔 (50 ml)에 녹은 용액을 실온에서 트리플루오르아세트산 (30 ml, 395 mmol)으로 처리하였다. 2시간 교반 후, 반응혼합물은 증발 건조되었고, 디클로로메탄으로 테이크업되어 1N 소다 및 물로 세척되었다. 유기상은 $MgSO_4$ 로 건조, 여과 및 증발시켰다. 다음 반응을 위하여 조 생성물이 수득되었다 (2.3 g, 88%).

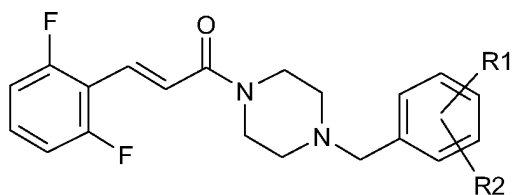
[0061] 실시예 5 : 3-(2,6-디플루오로-페닐)-1-[4-(4-플로오로-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논

[0062] 화합물 5B (100 mg, 0.42 mmol)이 트리에틸아민 (Et_3N) (0.088 ml, 0.63 mmol) 존재하에 디클로로메탄 (5 ml)에 녹은 용액을 4-플루오로벤질 브로마이드 (0.078 ml, 0.63 mmol)로 실온에서 처리하였다. 15시간 교반 후, 반응 혼합물은 디클로로메탄으로 회석되고, 물로 세척되었다. 유기상은 $MgSO_4$ 로 건조, 여과 및 증발시켰다. 수득된 시럽을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하였고, 100/0 내지 90/10 $CH_2Cl_2/MeOH$ 혼합물로 전개하였다. 생성물 5는 밝은 베이지 고체 형태로 수득되었다 (72mg, 48%) .

[0063] 질량 스펙트럼 (ESI+) : m/z 361 ($M+H^+$)

[0064] 실시예 6 내지 12

[0065] 화합물 6 내지 12은 화합물 5 제조 조건에 따라 중간체 5B 및 해당 벤질 클로라이드 또는 브로마이드로부터 합성되었다.



[0066]

실시예	R1	R2	화합물명	질량스펙트럼($M+H^+$)
6	4-Me	H	3-(2,6-디플루오로-페닐)-1-[4-(4-메틸-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논	357
7	3-Me	4-Me	3-(2,6-디플루오로-페닐)-1-[4-(3,4-디메틸-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논	371
8	3-F	4-F	1-[4-(3,4-디플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2,6-디플루오로-페닐)-프로페논	379
9	4-Cl	H	1-[4-(4-클로로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2,6-디플루오로-페닐)-프로페논	377
10	3-Me	H	3-(2,6-디플루오로-페닐)-1-[4-(3-메틸-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논	357
11	3-Cl	H	1-[4-(3-클로로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2,6-디플루오로-페닐)-프로페논	377
12	2-Me	H	3-(2,6-디플루오로-페닐)-1-[4-(2-메틸-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논	377

[0067]

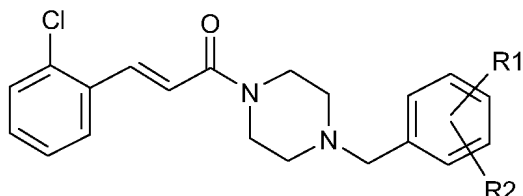
[0068] 실시예 13 내지 21

[0069] 실시예 13A: 3-(2-클로로-페닐)-1-피페라진-1-일-프로페논

[0070] 화합물 13A는 화합물 5B 제조 조건에 따라 3-(2-클로로-페닐)-아크릴로일 클로라이드로부터 2단계로 제조되었다.

[0071] 실시예 13 내지 21:

[0072] 화합물 13 내지 21은 화합물 5 제조 건조에 따라 중간체 13A에서 합성되었다.

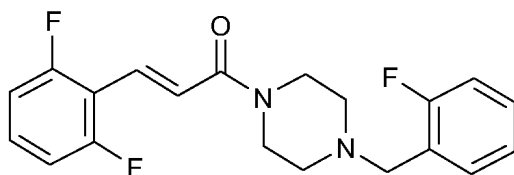


[0073]

실시예	R1	R2	화합물명	질량스펙트럼((M+H) ⁺)
13	3-Me	H	3-(2-클로로-페닐)-1-[4-(3-메틸-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논	355
14	4-Cl	H	1-[4-(4-클로로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-클로로-페닐)-프로페논	375
15	2-F	H	3-(2-클로로-페닐)-1-[4-(2-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논	359
16	2-Me	H	3-(2-클로로-페닐)-1-[4-(2-메틸-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논	355
17	2-Cl	H	1-[4-(2-클로로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-클로로-페닐)-프로페논	375
18	3-F	H	3-(2-클로로-페닐)-1-[4-(3-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논	359
19	3-Cl	H	1-[4-(3-클로로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-클로로-페닐)-프로페논	375
20	2-F	3-F	3-(2-클로로-페닐)-1-[4-(2,3-디플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논	377
21	3-F	4-F	3-(2-클로로-페닐)-1-[4-(3,4-디플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논	377

[0075] 실시예 22

[0076] 3-(2,6-디플루오로-페닐)-1-[4-(2-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-프로페논



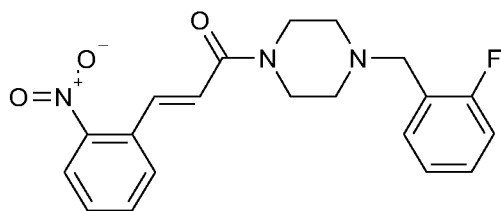
[0077]

[0078] 중간체 5B (60mg, 0.25mmol) 및 2-플루오로-벤즈알데히드 (0.031ml, 0.3mmol) 혼합물이 아세트산 (0.057ml, 1.0mmol) 존재하에서 디클로로메탄 (3 ml)에 녹은 용액을 실온에서 MP-BH₃CN (117mg, 0.275mmol, 2.35mmol/g)와 처리하였다. 24시간 교반 후, 반응 혼합물은 1N NaOH로 미리 침적된 ChemElut 카트리지에서 여과시켰고, 이후 증발 건조시켰다. 수득된 시럽을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하였고, 100/0 내지 95/5 CH₂Cl₂/MeOH 혼합물로 전개하였다. 생성물 22는 노란 시럽 형태로 수득되었다 (23mg, 25%).

[0079] 질량 스펙트럼 (ESI⁺) : m/z 361 (M+H)⁺

[0080] 실시예 23

[0081] 1-[4-(2-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-니트로-페닐)-프로페논



[0082]

[0083] 실시예 23A: 3-(2-니트로-페닐)-1-피페라진-1-일-프로페논

[0084] 화합물 23A는 화합물 5B 제조 조건에 따라 3-(2-니트로-페닐)-아크릴로일 클로라이드로부터 2단계로 제조되었다.

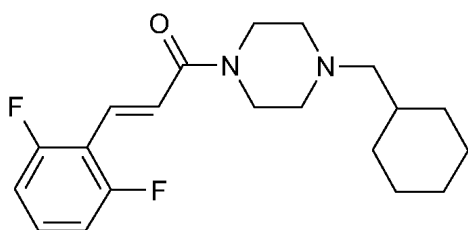
[0085] 실시예 23: 1-[4-(2-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-니트로-페닐)-프로페논

[0086] 화합물 23은 화합물 22 제조 조건에 따라 화합물 23A로부터 합성되었다.

[0087] 질량 스펙트럼 (ESI+) : m/z 370 ($M+H^+$)

[0088] 실시예 24

[0089] 1-(4-시클로헥실메틸-피페라진-1-일)-3-(2,6-디플루오로-페닐)-프로페논



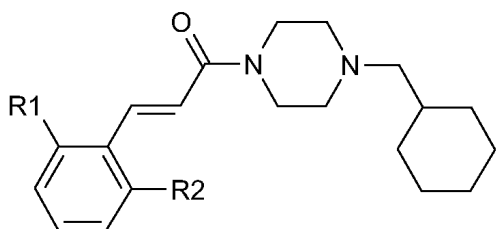
[0090]

[0091] 화합물 24는 화합물 22 제조 조건에 따라 화합물 5B로부터 합성되었다.

[0092] 질량 스펙트럼 (ESI+) : m/z 349 ($M+H^+$)

[0093] 실시예 25 내지 28

[0094] 화합물 25 내지 28은 화합물 1 제조 조건에 따라 1-시클로헥실메틸-피페라진 및 해당 신남산들로부터 합성되었다.



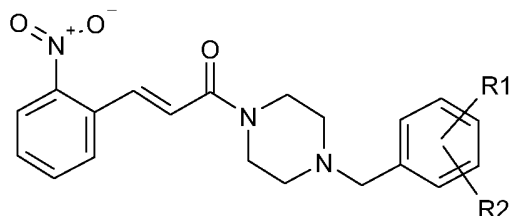
[0095]

실시예	R1	R2	화합물명	질량스펙트럼($(M+H)^+$)
25	NO ₂	H	1-(4-시클로헥실메틸-피페라진-1-일)-3-(2-니트로-페닐)-프로페논	358
26	CN	H	2-[3-(4-시클로헥실메틸-피페라진-1-일)-3-옥소-프로페닐]-벤조니트릴	338
27	F	H	1-(4-시클로헥실메틸-피페라진-1-일)-3-(2-플루오로-페닐)-프로페논	331

28	C1	H	3-(2-클로로-페닐)-1-(4-시클로헥실메틸-피페라진-1-일)-프로페논	347
----	----	---	--	-----

[0097] 실시예 29 내지 33

[0098] 화합물 29 내지 33은 화합물 5 제조 조건에 따라 화합물 23A 및 해당 벤질 클로라이드 또는 브로마이드로부터 합성되었다.

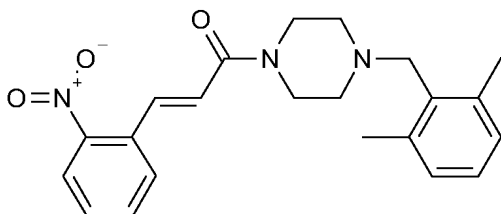


[0099]

실시예	R1	R2	화합물명	질량스펙트럼((M+H) ⁺)
29	4-F	H	1-[4-(4-플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-니트로-페닐)-프로페논	370
30	4-Me	H	1-[4-(4-메틸-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-니트로-페닐)-프로페논	366
31	3-F	4-F	1-[4-(3,4-디플루오로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-니트로-페닐)-프로페논	388
32	4-Cl	H	1-[4-(4-클로로-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-니트로-페닐)-프로페논	386
33	3-Me	H	1-[4-(3-메틸-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-니트로-페닐)-프로페논	366

[0101] 실시예 34

[0102] 1-[4-(2,6-디메틸-벤질)-피페라진-1-일]-3-(2-니트로-페닐)-프로페논



[0103]

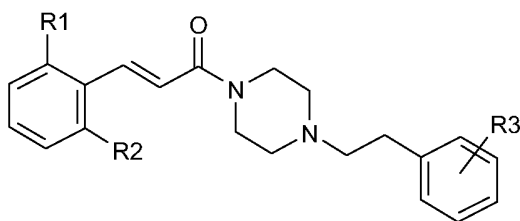
[0104] 화합물 23A (70mg, 0.27mmol) 및 2,5-디메틸-벤즈알데히드 (40mg, 0.32mmol)가 아세트산 (0.092ml, 1.6mmol) 존재하에서 디클로로에탄 (3 ml)에 녹은 용액을 실온에서 NaBH(OAc)₃ (63mg, 0.297mmol)로 처리하였다. 24시간 교반 후, 혼합물을 포화 NaHCO₃ (2ml)로 처리하고, ChemElut 카트리지로 여과시켜, 증발 건조시켰다.

[0105] 수득된 시럽을 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하였고, 100/0 내지 90/10 CH₂Cl₂/MeOH (+10% NH₄OH) 혼합물로 전개하였다. 수득된 생성물 34에, 에테르에 HCl을 가한 용액을 첨가하여 염화시켜 흰색 고체를 생성하였다 (40mg, 40%).

[0106] 질량 스펙트럼 (ESI⁺) : m/z 380 (M+H)⁺

[0107] 실시예 35 내지 38

[0108] 화합물 35 내지 38은 화합물 5 제조 조건에 따라 화합물 5B, 13A 및 23A 및 해당 펜에틸 클로라이드 또는 브로마이드로부터 합성되었다.



[0109]

[0110]

실시 예	R1	R2	R3	화합물명	질량스펙트럼 ((M+H) ⁺)
35	F	F	H	3-(2,6-디플루오로-페닐)-1-(4-펜에틸-피페라진-1-일)-프로페논	357
36	NO ₂	H	H	3-(2-니트로-페닐)-1-(4-펜에틸-피페라진-1-일)-프로페논	366
37	Cl	H	H	3-(2-클로로-페닐)-1-(4-펜에틸-피페라진-1-일)-프로페논	355
38	Cl	H	4-F	3-(2-클로로-페닐)-1-{4-[2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-피페라진-1-일}-프로페논	373

[0111]

하기 모델의 결과가 보여주는 바와 같이 본 발명의 유도체들은 PAR-1 수용체 길항제이다:

[0112]

다양한 종류의 세포들에서, PAR-1 수용체의 SFLLR 펩티드 (선택적 PAR-1 작용제)에 의한 활성화는 세포내 연쇄적인 신호들을 개시하여 소포체에서 칼슘을 방출하게 한다. 중국 햄스터 난소세포 (CHO)는 PAR-1 수용체를 구성한다. 본 세포주에서, SFLLR에 의한 수용체 활성화 결과 방출되는 칼슘은, 선택적인 칼슘용 프로브(Fluo-3AM)을 이용하여 형광측정기법 (형광 이미지 플레이트 리더, 또는 FLIPR)으로 측정된다. 형광 방사량은 약리적으로 PAR-1 작용제 효능 및 농도에 비례된다. 본 발명에 기재된 화합물들은 PAR-1 수용체에 대한 길항작용이 있으며 따라서 작용제에 의해 유발된 칼슘 방출을 감소시킬 수 있다.

[0113]

재료:

[0114]

배지: 10% 소태아혈청 및 항생제(Probenicid, 2.5 mM)에 의해 보충된 Ham's F-12 (Ham, R. G., Proc. Nat. Acad. Sci. 1965, 53: 288).

[0115]

형광 프로브: Fluo-3AM (4 μM; Teflabs, Austin, Texas, USA)

[0116]

작용제: SFLLR-NH₂ (세린, 페닐알라닌, 류신, 류신, 알기닌)

[0117]

방법: CHO 세포가 200 μM 배지중에 96-웰 플레이트 (60,000 세포들/웰)에 24시간 접종되었다. 37°C에서 1시간 칼슘 형광 프로브와 함께 배양되었다. 이후 세포는 신호 측정 10분 전에 물로 세척하였다. PAR-1 길항제를 주사하였다 (0.01 μM 내지 10 μM). 플레이트를 FLIPR (Molecular Devices, UK)에 놓고 두 파장들 (488nm 및 540nm: Sullivan et al., Calcium Signaling Protocols 1999, 125-136)에서 칼슘 형광을 측정하였다. 길항제가 첨가되기 5분 전 및 투여 10분 후, 측정되었다. 최대 형광값에서 기준 형광값을 뺀 값이 상이한 네개의 웰에서 측정되었다. 실험은 2번 수행되었다. 이러한 조건하에서, 본 발명의 유도체들은 PAR-1 수용체 길항제로 인정되었다 (길항작용 >60%, 10 μM에서의 칼슘 신호). SFLIP 작용제로 얻어진 투여량-반응 곡선 (0.01 μM 내지 32 μM)을 통하여 최대 효과의 50%를 유도하는 유효농도 (EC₅₀)를 결정하였다. 본 발명에서 기재된 몇몇 PAR-1 길항제의 세기 (pA₂)는 세 농도들에서 관찰되는 EC₅₀ 시프트로부터 Arunlakshana 및 Schild 방법에 따라 계산되었다 (Brit. J. Pharmacol., 1959, 14: 48-58).

[0118]

결과 :

[0119]

본 발명의 화합물들 중에서 선택된 하기 여러 실험예들은 이들 화합물은 PAR-1 수용체를 길항하는 예상치 않은 능력을 보인다.

[0120]

실시예	pA ₂
1	6.42

2	6.50
3	6.36
4	6.05
8	6.32
10	6.46
15	6.39
25	6.78
28	6.12
29	6.98

- [0121] PAR-1 길항제의 생체 내 항혈소판 응집 및 항혈전 활성은 가장 높은 혈류역학적 전단응력을 가지는 동맥혈전증의 기니아 피그에서 보여진다. 혈관상에서, 내피 손상은 혈소판-풍부 혈전의 세포내 형성을 일으키고, 이것은 점차적으로 모든 혈관 내강을 폐쇄시킬 것이다. 혈소판 응집 과정은 PAR-1 수용체를 통하여 트롬빈에 의해 상당히 활성화된다. 본 발명에서 기재된 화합물들은 PAR-1 수용체에 대한 길항작용을 보이고 따라서 혈전 형성을 지연시키는 것으로 인정된다.
- [0122] 재료:
- [0123] 기니아 피그 (인간과 유사한 PAR-1 수용체)를 이용하여 연구되었다. 감광제 (정맥 투여된 Rose Bengal) 존재하에 녹색 레이저광을 조사하여 목동맥 내피에 손상을 일으킨다. 목동맥의 유속은 음파 유속 프로브를 이용하여 정량화된다. 목동맥의 완전 폐쇄 (유속 0)까지 필요한 시간이 측정된다.
- [0124] 방법:
- [0125] 피그를 마취시킨 후 (60 mg/kg 펜토바르비탈), 목동맥 5 mm가 절제되고 동맥 4mm 상부에 레이저를 배치한다. 상류에 놓인 유속 프로브는 폐쇄 시간을 측정한다. Rose Bengal (20 mg/kg)이 정맥 경로로 투여되고 혈관은 파장 514 nm에서 (3분 동안) 조사된다. PAR-1 길항제는 정맥 경로를 통하여 일시로 (Rose Bengal 투여 바로 직전 2분에 걸쳐) 투여된 후 레이저가 켜질 때 개시된 관류(perfusion)가 15분 동안 이루어졌다.
- [0126] 결과:
- [0127] 본 발명에 기재된 소정의 화합물들은 0.16 mg/kg 내지 2.5 mg/kg 정맥 투여 후, 비히클만이 투여된 동물에 비하여 5% 내지 135% 혈전 형성을 지연시켰다.
- [0128] 본 발명에 의한 유도체들은 또한 심방세동 치료에 유용하다.
- [0129] 경색 후 출혈의 경우 심장-강 부피는 과부하되고, 우측 및 좌측 심방귀는 확장되어 심방세동의 원인이 된다. 심방세동 환자의 확장 심방귀에서의 지혈 장애는 비정상적인 트롬빈 농도에 이를 수 있다. 본 발명자들은 이러한 트롬빈 축적은 PAR-1의 상향-조절의 원인이 되고, 섬유모세포 증식뿐 아니라 혈소판 혈전 형성을 유발시킬 수 있음을 확인하였다.
- [0130] 따라서 PAR-1 길항제 작용 기작으로 인하여, 길항제는 심방확장, 심방세동 환자의 심방귀에서의 섬유모세포 증식 및 혈전 형성을 방지할 수 있다.
- [0131] 이 결과, PAR-1 길항제는 심방세동 예방 및/또는 치료에 유효하다. 본 발명에 기재된 화합물들은 PAR-1 수용체를 길항할 수 있으며 심방귀 확장을 방지할 수 있다.
- [0132] 재료:
- [0133] 수컷 래트를 이용하여 연구를 수행하였다. 내수술도가 최적이므로, 180-200g 범위의 래트가 실험에 사용되었다. 마취된 래트의 여러 심근강들이 심초음파 측정되었다.
- [0134] 방법:
- [0135] 래트는 산소중 이소프란 3.5% 혼합물 (Aerrane, Baxter Laboratories)에 의해 마취되었다. 복장뼈에 수직하게 네번째 갈비뼈 사이 공간 높이에서 좌측 앞발을 향하여 약 2cm 가슴 절개가 수행되었다. 결찰사 (4-0 실크, CC1 니들, Ethicon)를 좌측 관상동맥 주위로 1mm 통과시켰다. 혈관이 완전 폐쇄되도록 단단하게 좌측 관상동맥 주위로 외과적 결찰이 이루어졌다. 심전도의 연속-기록을 통하여 결찰사의 만족스러운 위치를 확인할 수 있다. 수술 2달 경과 후, 심장강들에 대한 심초음파 측정 및 펄스 도플러를 이용하여 심근내 혈류속도 측정을 위하여 래트

는 다시 마취되었다. 마지막으로, 여러 조직 검사를 위하여 펜토바비탈나트륨을 과다 투여하여 래트를 안락사시켰다 (160 mg/kg, IP). 경색 이후 PAR-1 길항제가 24시간 동안 안락사될 때까지 매일 래트에 강제 주입되었다.

[0136] 결과:

[0137] 본 발명에 기재된 소정의 화합물들은 60일 동안 10-100 mg/kg/일 경구 투여 후, 처리되지 않은 래트와 비교하여 (심초음파 측정) 심방귀 표면이 20% 내지 90% 감소시킬 수 있음이 확인되었다.

[0138] 또한 본 발명은 적합한 부형제와 혼합되거나 조합되는, 유효성분으로써 일반식 (I)인 화합물, 또는 이의 약학적으로-수용가능한 염을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물은 예를들면 고형 또는 액상 조성물, 에멀전, 로션 또는 크림 제형일 수 있다.

[0139] 경구 투여용 고형 조성물로서, 정제, 환제, 분말제 (젤라틴 캡슐 또는 패킷 내) 또는 과립제가 사용될 수 있다. 이러한 조성물에서, 본 발명에 의한 유효성분은 하나 또는 그 이상의 전분, 셀룰로오스, 수크로스, 락토스 또는 실리카와 같은 불활성 희석제를 아르곤 흐름하에서 혼합될 수 있다. 이러한 조성물은 희석제 외 물질, 예를들면 하나 또는 그 이상의 스테아린산 마그네슘 또는 활성과 같은 윤활제, 코팅제 (당-코팅 환제의 경우) 또는 바니쉬를 포함할 수 있다.

[0140] 경구 투여용 액상 조성물로서, 약학적으로-수용가능한 용액, 현탁액, 에멀전, 시럽 및 물, 에탄올, 글리세롤, 식물성 오일 또는 액상 파라핀과 같은 불활성 희석제를 함유한 엘릭시르가 사용될 수 있다. 이러한 조성물은 희석제 외에, 예를들면 습윤제, 감미제, 비후제, 향미료 또는 안정제와 같은 물질을 포함할 수 있다.

[0141] 비경구 투여용 무균조성물은 바람직하게는 수용액 또는 비-수용액, 현탁액 또는 에멀전일 수 있다. 용매 또는 비히클로써, 물, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 특히 올리브 오일, 주사성 유기 에스테르, 예를들면 에틸올리에이트 또는 기타 적합한 유기 용매가 사용될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 첨가제, 특히 습윤제, 등장제, 유화제, 분산제 및 안정제를 포함할 수 있다. 멸균처리는 여러 방법으로 달성될 수 있으며, 예를들면 멸균여과, 조성물로의 멸균제 결합, 조사 또는 가열에 의해 달성될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 사용 바로 직전에 멸균수 또는 기타 주사성 멸균 매질에 용해되는 멸균 고상 조성물 형태로 제조될 수 있다.

[0142] 직장 투여용 조성물은 유효성분 이외에 코코아 버터, 반-합성 글리세리드 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 부형제를 포함한 좌약 또는 직장 캡슐일 수 있다.

[0143] 국소 투여용 조성물은 예를들면 크림, 로션, 점안제, 함수제, 점비제 또는 분무제일 수 있다.

[0144] 투여량은 소망하는 효과, 치료기간 및 투여경로에 따라 다르며, 특히 성인 경구 경로의 경우, 유효성분은 0.1mg 내지 500mg 범위의 단위 투여량으로, 하루 0.001g 내지 1g (바람직하게는 0.005g 내지 0.75g)이다.

[0145] 일반적으로, 의사는 환자 연령, 체중 및 기타 특정 인자에 따라 적합한 투여량을 설정할 수 있을 것이다.

[0146] 특정 예에 의하면, 또한 본 발명은 심장혈관 요법에서 동시적, 개별적 또는 지속적 용도의 조합 생성물로서 일반식 (I)에 의한 화합물 및 기타 심장혈관약제를 포함한 생성물에 관한 것이며, 기타 심장혈관 약제들은 아스피린, 클로피도그렐, 티클로피딘, 아브시심아브(abciximab), 티로피반 또는 에프티피바티드와 같은 항혈소판 약제일 수 있다.

[0147] 본 발명의 추가적인 특징에 의하면, 일반식 (I)의 화합물은 평활근 세포 증식 (재협착) 방지 및/또는 내피세포, 섬유모세포, 심섬유모세포, 아교세포, 평활근세포 또는 암세포의 증식 치료 및/또는 예방치료 약제를 위한 제조에 이용될 수 있다.