



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년11월25일
 (11) 등록번호 10-1332218
 (24) 등록일자 2013년11월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 495/14 (2006.01) *C07D 495/04* (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2007-7019160
 (22) 출원일자(국제) 2006년01월25일
 심사청구일자 2011년01월18일
 (85) 번역문제출일자 2007년08월22일
 (65) 공개번호 10-2007-0098938
 (43) 공개일자 2007년10월05일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2006/050444
 (87) 국제공개번호 WO 2006/079637
 국제공개일자 2006년08월03일
 (30) 우선권주장
 05100547.8 2005년01월27일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 (56) 선행기술조사문헌
 W01997038991 A1
 W01997039001 A1
 전체 청구항 수 : 총 9 항

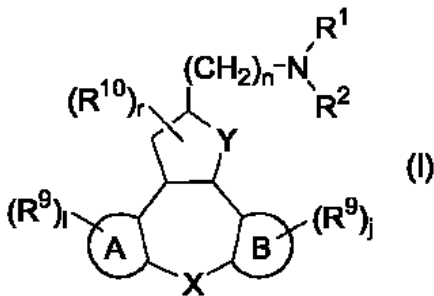
(73) 특허권자
얀센 파마슈티카 엔.브이.
 벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
 (72) 발명자
시드-누네즈 호세 마리아
 스페인 45007 툴레도 75 칼레 자라마 폴리고노 인
 더스트리얼 존슨앤드 존슨 파마슈티컬 리서치 앤
 드 디벨롭먼트 내
**메겐스 안토니우스 아드리아누스 헨드리쿠스 페트
 루스**
 벨기에 왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
 얀센파마슈티카 엔.브이. 내
트라반코-수아레즈 안드레스 아벨리노
 스페인 45007 툴레도 75 칼레 자라마 폴리고노 인
 더스트리얼 존슨앤드 존슨 파마슈티컬 리서치 앤
 드 디벨롭먼트 내
 (74) 대리인
이은선, 최규팔

심사관 : 나영민

(54) 발명의 명칭 **CNS 질환의 치료시의 5HT₂ 저해제로서의헤테로사이클릭 테트라사이클릭 테트라하이드로푸란 유도체**

(57) 요약

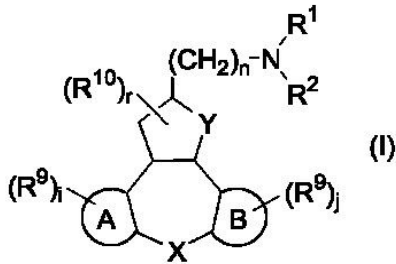
본 발명은 세로토닌 수용체, 특히 5-HT_{2A} 및 5-HT_{2C} 수용체, 및 도파민 수용체, 특히 도파민 D₂ 수용체에 대하여 결합 친화성을 갖고, 노르에피네프린 재흡수 억제 특성을 갖는 신규한 치환된 헤테로사이클릭 테트라사이클릭 테트라하이드로푸란 유도체, 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 약제로서의 이의 용도, 특히 각종 정신 및 신경 질환, 특히 특정 정신 이상, 심장 혈관 질환 및 위운동 장애의 예방 및/또는 치료를 위한 이의 용도 및 이들의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 일반식 (I)으로 나타낼 수 있고, 또한 모든 치환기가 제 1 항에 정의된 바와 같은 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 형태 및 프로드러그를 포함한다.



특허청구의 범위

청구항 1

일반식 (I)의 화합물, 이의 N-옥사이드 형태, 약제학적으로 허용가능한 부가염 또는 입체화학적 이성질체:



상기식에서,

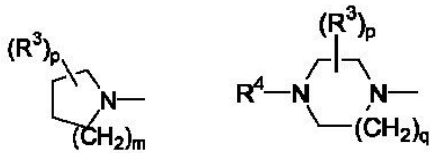
n은 1의 정수이고;

i는 0의 정수이며;

j는 0; 1; 2; 3 또는 4의 정수이고;

r은 0; 1; 2; 3 또는 4의 정수이고;

R¹ 및 R² 각각은 서로 독립적으로 수소; 알킬; 하이드록실로 치환되거나 비치환된 알킬이거나; R¹ 및 R²는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 하기 일반식의 라디칼을 형성할 수 있으며:



(a-3) 또는 (a-5)

여기에서,

p는 0; 1; 2; 3 또는 4의 정수이고;

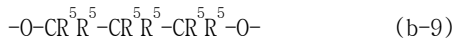
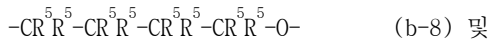
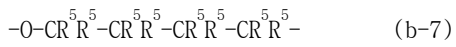
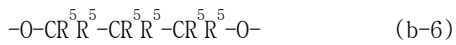
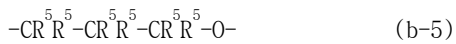
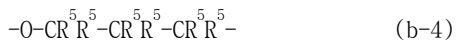
q는 1 또는 2의 정수이며;

m은 1 또는 2의 정수이고;

각 R³는 서로 독립적으로 할로; 하이드록시; 시아노; 알킬; 알킬옥시알킬; 아릴옥시알킬; 모노- 또는 디(알킬)아미노알킬; 하이드록시카보닐알킬; 알킬옥시카보닐알킬; 모노- 또는 디(알킬)아미노카보닐알킬; 모노- 또는 디(아릴)아미노카보닐알킬; 모노- 또는 디(알킬)아미노카보닐옥시알킬; 알킬옥시카보닐옥시알킬; 아릴아미노카보닐옥시알킬; 아릴알킬아미노카보닐옥시알킬; 아릴; 알킬옥시; 아릴옥시; 알킬카보닐옥시; 아릴카보닐옥시; 아릴알킬카보닐옥시; 알킬카보닐; 아릴카보닐; 아릴옥시카보닐; 하이드록시카보닐; 알킬옥시카보닐; 모노- 또는 디알킬아미노; 알킬카보닐아미노; 아릴알킬카보닐아미노; 아릴카보닐아미노; 알킬옥시카보닐아미노; 아미노카보닐아미노; 모노- 또는 디(아릴알킬)아미노카보닐아미노; 알킬술포닐알킬아미노카보닐아미노로 구성되는 그룹 중에서 선택되거나;

2개의 R³ 라디칼은 함께 하기 2가 라디칼:





를 형성할 수 있으며;

R^5 는 수소; 할로; 하이드록시; 알킬옥시 및 알킬로 구성되는 그룹 중에서 선택되고;

R^4 는 수소; 알킬; 아릴알킬; 알킬옥시알킬; 알킬카보닐옥시알킬; 알킬옥시카보닐알킬; 아릴카보닐알킬; 알킬술포닐옥시알킬; 아릴옥시아릴; 알킬옥시카보닐아릴; 알킬카보닐; 아릴알킬카보닐; 알킬옥시카보닐알킬카보닐; 아릴카보닐; 알킬옥시카보닐; 아릴옥시카보닐; 아릴알킬옥시카보닐; 모노- 또는 디(알킬)아미노카보닐; 모노- 또는 디(아릴)아미노카보닐; 모노- 또는 디(아릴알킬)아미노카보닐; 모노- 또는 디(알킬옥시카보닐알킬)아미노카보닐; 알킬옥시알킬아미노카보닐; 모노-, 디- 또는 트리(알킬)아미디노; 모노-, 디- 또는 트리(아릴)아미디노; 모노-, 디- 또는 트리(아릴알킬)아미디노; 알킬술포닐; 아릴알킬술포닐 또는 아릴술포닐로 구성되는 그룹 중에서 선택되며;

각 R^{10} 은 서로 독립적으로 알킬 또는 시아노이고;

A는 중심환에 융합된 페닐 부위이고, B는 중심환에 융합된 티에닐이며, 상기 티에닐의 S(황 원자)는 9 또는 11 번 위치에 있으며;

각 R^9 은 서로 독립적으로 수소; 할로; 시아노; 하이드록시; 카복실; 니트로; 아미노; 모노- 또는 디(알킬)아미노로 구성되는 그룹 중에서 선택되며;

Y는 O를 나타내고;

X는 CH_2 , O 또는 S를 나타내며;

아릴은 각각 할로; 니트로; 시아노; 하이드록시; 알킬옥시 또는 알킬로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되거나 비치환된 페닐 또는 나프틸이고;

알킬은 탄소 원자수가 1 내지 10인 직쇄상 또는 분지상 포화 탄화수소 라디칼, 탄소 원자수가 3 내지 8인 환상 포화 탄화수소 라디칼 또는 탄소 원자수가 1 내지 10인 직쇄상 또는 분지상 부분 및 탄소 원자수가 3 내지 8인 환상 부분을 포함하는 포화 탄화수소 라디칼을 나타내며; 각 라디칼은 하나 이상의 할로; 시아노; 옥소; 하이드록시; 포밀; 카복실 또는 아미노 라디칼로 치환되거나 비치환되고;

알케닐은 탄소 원자수가 6개 이하인 직쇄상 또는 분지상 불포화 탄화수소 라디칼 또는 탄소 원자수가 3 내지 6인 환상 불포화 탄화수소 라디칼을 나타내며; 상기 라디칼은 하나 이상의 이중 결합을 갖고, 상기 라디칼은 하나 이상의 할로; 시아노; 옥소; 하이드록시; 포밀; 카복실 또는 아미노 라디칼로 치환되거나 비치환되며;

할로는 플루오로; 클로로; 브로모 및 요오도를 나타낸다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, X가 S임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

n이 1의 정수이고;

i가 0의 정수이며;

j가 0의 정수이고;

r이 0의 정수이며;

R¹ 및 R²가 각각 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 하이드록시에틸이고;

A가 페닐이며;

B가 티에닐이고;

R⁹가 수소, 하이드록시메틸, 메톡시카보닐 또는 에톡시카보닐이고;

Y가 0이며;

X가 CH₂ 또는 S인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

약제로서 사용하기 위한 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항의 화합물.

청구항 5

약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제 및 활성성분으로서의 치료학적 유효량의 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 6

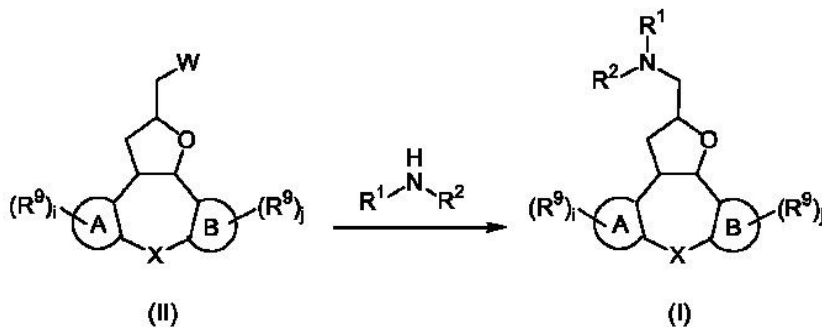
제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 불안; 우울증 및 경도 우울증; 양극성 장애; 수면 및 성적 장애; 정신병; 경계성 정신병; 정신 분열증; 편두통; 인격 장애; 강박 신경증; 사회 공포증; 패닉 발작; 주의 장애; 기질성 정신 장애; 소아 정신 장애; 공격성; 기억 장애 및 자세 장애; 중독; 비만; 및 과식증을 포함하는 중추신경계 질환의 치료 또는 예방용 약제.

청구항 7

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 불안; 정신병; 우울증; 양극성 우울증을 포함하는 양극성 장애; 편두통; 또는 중독성 약물 남용의 치료 또는 예방용 약제.

청구항 8

반응 불활성 용매 중에서 염기의 존재 또는 부존재하에, 일반식 (II)의 중간체를 식 HNR¹R²의 아민으로 N-알킬화 하는 것을 포함하는, 제1항에 따른 일반식 (I)의 화합물을 제조하는 방법:



상기 식에서,

R^1 , R^2 , R^9 , i, j, 환 A, 환 B 및 X는 제1항에 정의된 바와 같고;

W는 이탈기를 나타낸다.

청구항 9

제8항에 있어서, 일반식 (I)의 화합물을 산으로 처리하여 치료학적으로 활성인 비독성 산부가염으로 전환시키거나 염기로 처리하여 치료학적으로 활성인 비독성 염기 부가염으로 전환시키거나, 반대로 알칼리로 처리하여 산 부가염 형태를 유리 염기로 전환시키거나 산으로 처리하여 염기 부가염을 유리산으로 전환시키고; 이의 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 및 4급 암모늄염을 제조하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 세로토닌 수용체, 특히 5-HT_{2A} 및 5-HT_{2C} 수용체, 및 도파민 수용체, 특히 도파민 D₂ 수용체에 대하여 결합 친화성을 갖고, 노르에피네프린 재흡수 억제 특성을 갖는 신규한 치환된 헤테로사이클릭 테트라사이클릭 테트라하이드로푸란 유도체, 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 약제로서의 이의 용도, 특히 각종 정신 및 신경 질환, 특히 특정 정신 이상, 심장 혈관 질환 및 위운동 장애의 예방 및/또는 치료를 위한 이의 용도 및 이들의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 1997년 10월 23일자로 공개된 WO 97/38991 (Janssen Pharmaceutica N.V.)에는 CNS 질환, 심장 혈관 질환 또는 위장 질환이 치료 또는 예방시의 치료제로서 사용될 수 있는 치환된 테트라사이클릭 테트라하이드로푸란 유도체가 개시되어 있다. 특히, 화합물은 세로토닌 5-HT₂ 수용체, 특히 5-HT_{2A} 및 5-HT_{2C}-수용체에 대하여 친화성을 나타낸다.

[0003] 1999년 4월 22일자로 공개된 WO 99/19317 (Janssen Pharmaceutica N.V.)에는 디벤조아제핀, 디벤조옥세핀, 디벤조티에핀 또는 디벤조수베란 환 상에 특정 할로겐 치환 패턴을 갖는 치환된 테트라사이클릭 테트라하이드로푸란 유도체가 개시되어 있다. 화합물은 CNS 질환, 심장 혈관 질환 또는 위장 질환의 치료 또는 예방에 유용하고, WO 97/38991에 기재된 화합물에 비해 작용이 빠르게 개시된다.

[0004] 2003년 6월 12일자로 공개된 WO 03/048146 (Janssen Pharmaceutica N.V.) 및 2003년 6월 12일자로 공개된 WO 03/048147 (Janssen Pharmaceutica N.V.)에는 각각 단일 에난티오머적으로 순수한 전구체로부터 입체화학적으로 순수한 형태로 시스 융합된, 트랜스 융합된 3,3a,8,12b-테트라하이드로-2H-디벤조[3,4:6,7]사이클로헥타[1,2-b]푸란 유도체의 4개의 다이어스테레오머 각각의 제조방법이 개시되어 있다.

[0005] 2003년 5월 15일자로 공개된 WO 03/040122 (Janssen Pharmaceutica N.V.)는 WO 97/38991 및 WO 99/19317의 화

합물의 만델산염이 개시되어 있다. 상기 염은 놀랍게도 WO 97/38991 및 WO 99/19317에 개시된 화합물보다 고온 및 상대 습도에서 안정한 것으로 밝혀졌다.

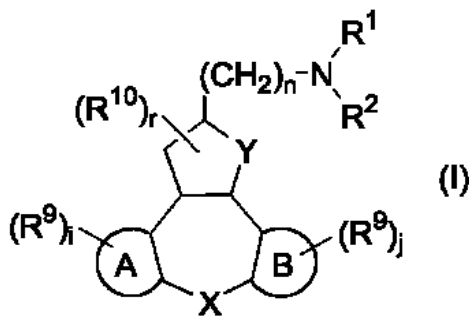
[0006] 또한, 1997년 10월 23일자로 공개된 WP 97/39001 (Janssen Pharmaceutica N. V.)에는 5-HT₂ 수용체에 대하여 친화성을 나타내는 헤테로사이클릭 테트라사이클릭 이속사졸리딘 유도체가 개시되어 있다.

발명의 상세한 설명

[0007] 본 발명의 목적은 WO 97/38991 및 WO 99/19317의 테트라사이클릭 테트라하이드로푸란 유도체의 신규한 헤테로사이클릭 유사체를 제공하는데 있으며, 이는 5-HT_{2A} 및 5-HT_{2C} 수용체 및 노르에피네프린 재흡수 수송체에 대한 개선된 친화성에 관하여, 후자의 화합물보다 놀라운 이점을 갖는 것으로 밝혀져 있다.

[0008] 놀랍게도, 본 발명의 화합물은 또한 높거나 중간 정도의 도파민 D₂ 활성을 나타내었으며, 이 화합물은 도파민 조절 증상, 세로토닌 정신 분열증의 치료에 있어서 화제가 되고 있다. 종래의 화합물은 상기 도파민 D₂ 활성을 나타내지 않는 것으로 입증되었고, 종래의 문헌에는 5-HT_{2A} 및 5-HT_{2C} 수용체에 대하여 친화성을 보유하면서, 5-HT_{2A} 및 5-HT_{2C} 수용체에 대하여 친화성을 갖는 분자에 도파민 D₂ 활성을 도입하는 방법에 관해서는 전혀 시사되어 있지 않다.

[0009] 상기 목적은 본 발명의 일반식 (I)의 신규한 화합물, 이의 N-옥사이드 형태, 약제학적으로 허용가능한 부가염 및 입체화학적 이성질체에 의해 달성된다:



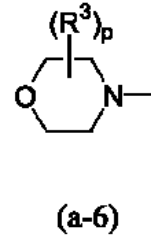
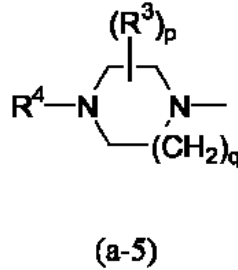
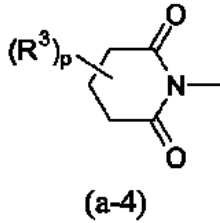
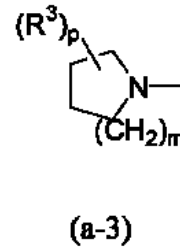
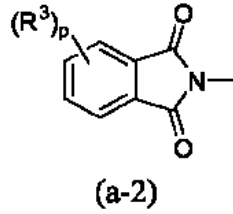
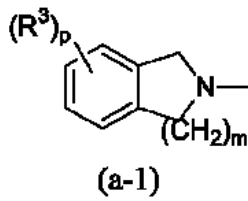
[0010] 상기식에서,
 [0011] 상기식에서,

[0012] n은 0; 1; 2; 3; 4; 5 또는 6의 정수이고;

[0013] i, j는 서로 독립적으로 0; 1; 2; 3 또는 4의 정수이며;

[0014] r은 0; 1; 2; 3 또는 4의 정수이고;

[0015] R¹ 및 R² 각각은 서로 독립적으로 수소; 알킬카보닐; 알킬; 알킬옥시알킬; 알킬카보닐옥시알킬; 알킬옥시카보닐알킬; 아릴알킬; 아릴카보닐; 알킬옥시카보닐; 아릴옥시카보닐; 아릴알킬카보닐; 알킬옥시-카보닐알킬카보닐; 모노- 또는 디(알킬)아미노카보닐; 모노- 또는 디(아릴)아미노카보닐; 모노- 또는 디(아릴알킬)아미노카보닐; 모노- 또는 디(알킬옥시카보닐알킬)아미노카보닐; 알킬술포닐; 아릴술포닐; 아릴알킬술포닐; 모노- 또는 디(알킬)아미노티오카보닐; 모노- 또는 디(아릴)아미노티오카보닐; 모노- 또는 디(아릴알킬)아미노티오카보닐; 모노-, 디- 또는 트리(알킬)아미디노; 모노-, 디- 또는 트리(아릴)아미디노 및 모노-, 디- 또는 트리(아릴알킬)아미디노이거나; R¹ 및 R²는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 취해 일반식의 라디칼:



[0016] 을 형성할 수 있으며;

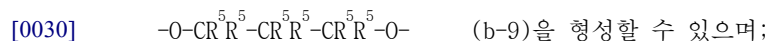
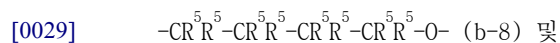
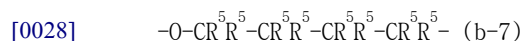
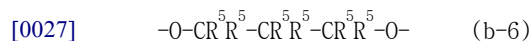
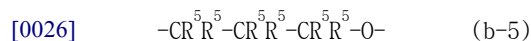
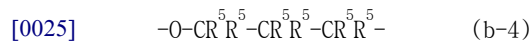
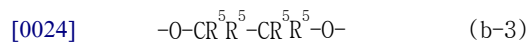
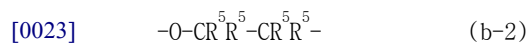
[0017] p는 0; 1; 2; 3 또는 4의 정수이고;

[0018] q는 1 또는 2의 정수이며;

[0019] m은 0; 1; 2 또는 3의 정수이고;

[0020] 각 R³는 서로 독립적으로 할로; 하이드록시; 시아노; 알킬; 알킬옥시알킬; 아릴옥시알킬; 모노- 또는 디(알킬)아미노알킬; 하이드록시카보닐알킬; 알킬옥시카보닐알킬; 모노- 또는 디(알킬)아미노카보닐알킬; 모노- 또는 디(아릴)아미노카보닐알킬; 모노- 또는 디(알킬)아미노카보닐옥시알킬; 알킬옥시카보닐옥시알킬; 아릴아미노카보닐옥시알킬; 아릴알킬아미노카보닐옥시알킬; 아릴; 알킬옥시; 아릴옥시; 알킬카보닐옥시; 아릴카보닐옥시; 아릴알킬카보닐옥시; 알킬카보닐; 아릴카보닐; 아릴옥시카보닐; 하이드록시카보닐; 알킬옥시카보닐; 모노- 또는 디알킬아미노; 알킬카보닐아미노; 아릴알킬카보닐아미노; 아릴카보닐아미노; 알킬옥시카보닐아미노; 아미노카보닐아미노; 모노- 또는 디(아릴알킬)아미노카보닐아미노; 알킬술포닐알킬아미노카보닐아미노로 구성되는 그룹 중에서 선택되거나;

[0021] 2개의 R⁵ 라디칼은 함께 2가 라디칼:



[0031] R⁵는 수소; 할로; 하이드록시; 알킬옥시 및 알킬로 구성되는 그룹 중에서 선택되고;

[0032] R⁴는 수소; 알킬; 아릴알킬; 알킬옥시알킬; 알킬카보닐옥시알킬; 알킬옥시카보닐알킬; 아릴카보닐알킬; 알킬술포닐옥시알킬; 아릴옥시아릴; 알킬옥시카보닐아릴; 알킬카보닐; 아릴알킬카보닐; 알킬옥시카보닐알킬카보닐; 아릴

카보닐; 알킬옥시카보닐; 아릴옥시카보닐; 아릴알킬옥시카보닐; 모노- 또는 디(알킬)아미노카보닐; 모노- 또는 디(아릴)아미노카보닐; 모노- 또는 디(아릴알킬)아미노카보닐; 모노- 또는 디(알킬옥시카보닐알킬)아미노카보닐; 알킬옥시알킬아미노카보닐; 모노-, 디- 또는 트리(알킬)아미디노; 모노-, 디- 또는 트리(아릴)아미디노; 모노-, 디- 또는 트리(아릴알킬)아미디노; 알킬술폰; 아릴알킬술폰 또는 아릴술폰으로 구성되는 그룹 중에서 선택되며;

- [0033] 각 R¹⁰은 서로 독립적으로 알킬 또는 시아노이고;
- [0034] A 및 B는 각각 서로 독립적으로 중심환에 융합된 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼이며, 푸릴; 티에닐; 피롤릴; 옥사졸릴; 티아졸릴; 이미다졸릴; 이속사졸릴; 이소티아졸릴; 옥사디아졸릴; 트리아졸릴; 피리디닐; 피리다지닐; 피리미디닐; 피라지닐; 인돌릴; 인돌리지닐; 이소인돌릴; 벤조푸릴; 이소벤조푸릴; 벤조티에닐; 인다졸릴; 벤즈이미다졸릴; 벤즈티아졸릴; 퀴놀리지닐; 퀴놀리닐; 이소퀴놀리닐; 프탈라지닐; 퀴나졸리닐; 퀴녹살리닐; 크로메닐; 나프티리디닐 및 나프탈레닐로 구성되는 그룹 중에서 선택되며; A 및 B 중 적어도 하나는 상기 헤테로아릴 라디칼 중 하나이고;
- [0035] 각 R⁹은 서로 독립적으로 수소; 할로; 시아노; 하이드록시; 카복실; 니트로; 아미노; 모노- 또는 디(알킬)아미노; 알킬카보닐아미노; 아미노술폰; 모노- 또는 디(알킬)아미노술폰; 알킬; 알케닐; 알킬옥시; 알킬카보닐 및 알킬옥시카보닐로 구성되는 그룹 중에서 선택되며;
- [0036] Y는 O; S; S(=O); S(=O)₂ 또는 NR⁸을 나타내고;
- [0037] X는 CR⁶R⁷; O; S; S(=O); S(=O)₂ 또는 NR⁸을 나타내며;
- [0038] R⁶ 및 R⁷ 각각은 독립적으로 수소; 하이드록시; 알킬 및 알킬옥시로 구성되는 그룹 중에서 선택되거나;
- [0039] R⁶ 및 R⁷은 함께 취해 메틸렌 (즉, =CH₂); 모노- 또는 디(시아노)메틸렌; 식 -(CH₂)₂-; -(CH₂)₃-; -(CH₂)₄-; -(CH₂)₅-; -O-(CH₂)₂-O-; -O(CH₂)₃O-의 2가 라디칼로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 라디칼; 또는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 카보닐을 형성할 수 있고;
- [0040] R⁸은 수소; 알킬; 알킬카보닐; 아릴카보닐; 아릴알킬; 아릴알킬카보닐; 알킬술폰; 아릴술폰 및 아릴알킬술폰으로 구성되는 그룹 중에서 선택되며;
- [0041] 아릴은 각각 할로; 니트로; 시아노; 하이드록시; 알킬옥시 또는 알킬로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되는 페닐 또는 나프틸이고;
- [0042] 알킬은 탄소 원자수가 1 내지 10인 직쇄상 또는 분지상 포화 탄화수소 라디칼, 탄소 원자수가 3 내지 8인 환상 포화 탄화수소 라디칼 또는 탄소 원자수가 1 내지 10인 직쇄상 또는 분지상 부분 및 탄소 원자수가 3 내지 8인 환상 부분을 포함하는 포화 탄화수소 라디칼을 나타내며; 각 라디칼은 하나 이상의 할로; 시아노; 옥소; 하이드록시; 포밀; 카복실 또는 아미노 라디칼로 임의로 치환되고;
- [0043] 알케닐은 탄소 원자수가 1 내지 6인 직쇄상 또는 분지상 불포화 탄화수소 라디칼 또는 탄소 원자수가 3 내지 6인 환상 불포화 탄화수소 라디칼을 나타내며; 상기 라디칼은 하나 이상의 이중 결합을 갖고, 상기 라디칼은 하나 이상의 할로; 시아노; 옥소; 하이드록시; 포밀; 카복실 또는 아미노 라디칼로 임의로 치환되며;
- [0044] 할로는 플루오로; 클로로; 브로모 및 요오드를 나타낸다.
- [0045] 본 발명은 또한 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0046] 본 발명은 또한 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제 및 활성성분으로서의 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0047] 본 발명은 또한 5-HT₂ 및 D₂ 수용체, 및 노르에피네프린 재흡수 억제제를 통해 매개되는 증상의 예방 및/또는 치료, 예방 또는 치료 또는 둘다를 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0048] 특히, 본 발명은 불안, 우울증 및 경도 우울증, 양극성 장애, 수면 및 성적 장애, 정신병, 경계성 정신병, 정신분열증, 편두통, 인격 장애 또는 강박 신경증, 사회 공포증 또는 패닉 발작, 기질성 정신 장애, 소아 정신

장애, 공격성, 노인성 기억 장애 및 자세 장애, 중독, 비만, 과식증 및 유사한 질환과 같은 중추신경계 질환의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

- [0049] 특히, 본 발명은 불안, 우울증, 정신병, 정신 분열증, 편두통 및 중독성 약물 남용의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0050] 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 R^1 및 R^2 각각이 서로 독립적으로 수소 또는 알킬이고, 각각의 알킬 라디칼이 하이드록시로 임의로 치환되거나; R^1 및 R^2 가 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 취해 일반식 (a-3) 또는 (a-5)의 라디칼을 형성하며, m이 1 또는 2의 정수인 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 형태 및 프로드러그에 관한 것이다. 바람직하게는, 알킬은 메틸 또는 에틸이다.
- [0051] 또 하나의 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 A 및 B 각각이 서로 독립적으로 티에닐 및 피리디닐 중에서 선택되는 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼이나, 단 A 및 B 중 적어도 하나가 헤테로아릴 라디칼인 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 형태 및 프로드러그에 관한 것이다. 바람직하게는, A는 페닐 부분이고, 티에닐 부분은 S가 위치 9 또는 11에 있는 티에닐 부분이다.
- [0052] 또 다른 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 X가 S이고, A가 페닐 부분이며, B가 S가 위치 9 또는 11에 있는 티에닐 부분인 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 형태 및 프로드러그에 관한 것이다. 가장 바람직하게는, S는 위치 9에 있다.
- [0053] 또 하나의 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 Y가 0인 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 형태 및 프로드러그에 관한 것이다.
- [0054] 다른 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은 Y가 CR^6R^7 , 0, S, S(=O), S(=O)₂ 또는 NR^8 인 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 형태 및 프로드러그에 관한 것이다. 바람직하게는, CR^6R^7 은 CH_2 이다. 바람직하게는, NR^8 은 N-벤질이다.
- [0055] 또 다른 바람직한 실시형태에 있어서, 본 발명은:
- [0056] n이 1의 정수이고;
- [0057] i가 0의 정수이며;
- [0058] j가 0 또는 1의 정수이고;
- [0059] r이 0의 정수이며;
- [0060] R^1 및 R^2 가 각각 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 하이드록시에틸이고;
- [0061] A가 페닐이며;
- [0062] B가 티에닐 또는 피리디닐이고;
- [0063] R^9 이 수소이며;
- [0064] R^{10} 이 수소, 하이드록시메틸, 메톡시카보닐 또는 에톡시카보닐이고;
- [0065] Y가 0이며;
- [0066] X가 CH_2 , S 또는 N-벤질인 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 형태 및 프로드러그에 관한 것이다.
- [0067] 본 출원의 구성에 있어서, 알킬은 탄소 원자수가 1 내지 10인 1가 직쇄상 또는 분지상 포화 탄화수소 라디칼, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 1-메틸프로필, 1,1-디메틸에틸, 펜틸, 헥실로서 정의되며; 알킬은 또한 탄소 원자수가 3 내지 8인 1가 환상 포화 탄화수소 라디칼, 예를 들면 사이클로프로필, 메틸사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 정의한다. 알킬의 정의는 또한 하나 이상의 탄소 원자가 하나 이

상의 페닐, 할로, 시아노, 옥소, 하이드록시, 포밀 및 아미노 라디칼로 임의로 치환되어 있는 알킬 라디칼, 예를 들면 하이드록시알킬, 특히 하이드록시메틸 및 하이드록시에틸, 및 폴리할로알킬, 특히 디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸을 포함한다.

- [0068] 본 출원의 구성에 있어서, 알케닐은 또한 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 상술한 알킬 라디칼, 예를 들면 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 사이클로프로페닐, 메틸사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐 및 사이클로헥세닐로서 정의된다. 알케닐의 정의는 또한 하나 이상의 탄소 원자가 하나 이상의 페닐, 할로, 시아노, 옥소, 하이드록시, 포밀 및 아미노 라디칼로 임의로 치환되어 있는 알케닐 라디칼, 예를 들면 하이드록시알케닐, 특히 하이드록시에테닐을 포함한다.
- [0069] 본 출원의 구성에 있어서, 할로는 일반적으로 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도이다.
- [0070] 본 출원의 구성에 있어서, "본 발명의 화합물"은 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 형태 및 프로드러그를 의미한다.
- [0071] 본 출원의 구성에 있어서, "본 발명의 화합물"은 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 형태 및 프로드러그를 의미한다.
- [0072] 본 출원의 구성에 있어서, 원소가 특히 일반식 (I)의 화합물에 관하여 표기되는 경우에는, 자연 발생적이거나 합성적으로 생산된, 천연적으로 존재하거나 동위체가 농축된 형태인 모든 동위체 및 원소의 동위체 혼합물을 포함한다. 특히, 수소가 표기되는 경우에는, ^1H , ^2H , ^3H 및 이들의 혼합물을 의미하는 것으로 이해되며; 탄소가 표기되는 경우에는, ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C 및 이들의 혼합물을 의미하는 것으로 이해되고; 질소가 표기되는 경우에는, ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N 및 이들의 혼합물을 의미하는 것으로 이해되며; 산소가 표기되는 경우에는, ^{14}O , ^{15}O , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O 및 이들의 혼합물을 의미하는 것으로 이해되고; 플루오르가 표기되는 경우에는, ^{18}F , ^{19}F 및 이들의 혼합물을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0073] 따라서, 본 발명의 화합물은 또한 하나 이상의 비방사성 원자가 이의 방사성 동위체 중 하나로 치환되는 방사성 표지 화합물로도 불리우는 방사성 화합물을 포함하여, 하나 이상의 원소의 하나 이상의 동위체 및 이들의 혼합물을 갖는 화합물을 포함한다. 용어 "방사성 표지 화합물"은 적어도 하나의 방사성 원자를 함유하는, 일반식 (I)의 화합물, 이의 N-옥사이드 형태, 약제학적으로 허용가능한 부가염 또는 입체화학적 이성질체를 의미한다. 예를 들면, 화합물은 양전자 또는 감마선 방사 방사성 동위체로 표지될 수 있다. 방사성 리간드 결합법 (막 수용체 측정)에 있어서는, ^3H 원자 또는 ^{125}I 원자는 치환될 선택 원자이다. 이미징에 있어서는, 가장 통상적으로 사용되는 양전자 방출 (PET) 방사성 동위체는 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 이며, 이들 모두는 생산된 촉진제이고, 반감기가 각각 20, 100, 2 및 10분이다. 이들 방사성 동위체의 반감기가 너무 짧기 때문에, 다만 이들의 생산 위치에 촉진제 갖는 시설에서 이들을 사용할 수 있으므로, 이들의 사용이 제한된다. 이들 중 가장 널리 사용되는 것은 ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl 및 ^{123}I 이다. 분자 내에서 이들 방사성 동위체의 핸들링, 이들의 생산, 분리 및 혼입은 당업자에게 공지되어 있다.
- [0074] 특히, 방사성 원자는 수소, 탄소, 질소, 황, 산소 및 할로겐으로 구성되는 그룹 중에서 선택된다. 바람직하게는, 방사성 원자는 수소, 탄소 및 할로겐으로 구성되는 그룹 중에서 선택된다.
- [0075] 특히, 방사성 동위체는 ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br 및 ^{82}Br 로 구성되는 그룹 중에서 선택된다. 바람직하게는, 방사성 동위체는 ^3H , ^{11}C 및 ^{18}F 로 구성되는 그룹 중에서 선택된다.
- [0076] 약제학적으로 허용가능한 염은 일반식 (I)의 화합물이 형성할 수 있는 치료 적 활성을 갖는 비독성 산부가염 형태를 포함하는 것으로 정의된다. 상기 염은 일반식 (I)의 화합물의 염기 형태를, 적절한 산, 예를 들면 무기산, 예를 들면 할로겐화수소산, 특히 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산; 유기산, 예를 들면 아세트산, 하이드록시아세트산, 프로판산, 락트산, 피루브산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 시클람산, 살리실산, p-아미노살리실산, 파모산 및 만델산으로 처리함으로써 얻어질 수 있다.
- [0077] 반대로, 상기 산부가염 형태는 적절한 염기로 처리함으로써 유리 염기 형태로 전환될 수 있다.
- [0078] 산 프로톤을 함유하는 일반식 (I)의 화합물은 또한 적절한 유기 및 무기 염기로 처리함으로써, 치료적 활성을

갖는 이들의 비독성 금속 또는 아민 부가염 형태로 전환될 수 있다. 적절한 염기 염 형태는 예를 들면, 암모늄 염, 알칼리 금속염 및 알칼리 토금속염, 특히 리튬 염, 나트륨 염, 칼륨 염, 마그네슘 염 및 칼슘 염, 유기 염기와 염, 예를 들면 벤자틴, N-메틸-D-글루카민, 하이드라바민 염, 및 아미노산, 예를 들면 아르기닌 및 리신과의 염을 포함한다.

[0079] 반대로, 상기 염 형태는 적절한 산으로 처리함으로써 유리 형태로 전환될 수 있다.

[0080] 일반식 (I)의 화합물의 4급 암모늄염은 일반식 (I)의 화합물의 염기성 질소와, 예를 들면, 임의로 치환된 알킬 할라이드, 아릴할라이드 또는 아릴알킬할라이드, 특히 메틸아이오다이드 및 벤질아이오다이드 등의 적절한 사급 화제 (quaternizing agent)의 반응에 의해 형성할 수 있는 상기 화합물을 정의한다. 예를 들면, 알킬 트리플루오로메탄술포네이트, 알킬 메탄술포네이트 및 알킬 p-톨루엔술포네이트 등의 우수한 이탈기를 갖는 다른 시약도 사용될 수 있다. 4급 암모늄염은 양전하를 띤 질소를 갖는다. 약제학적으로 허용가능한 카운터이온은 클로로, 브로모, 요오도, 트리플루오로아세테이트 및 아세테이트 이온을 포함한다.

[0081] 본 출원의 구성에 사용된 용어 "부가염"은 또한 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염이 형성할 수 있는 용매화물을 포함한다. 이러한 용매화물은 예를 들면, 수화물 및 알콜레이트이다.

[0082] 일반식 (I)의 화합물의 N-옥사이드 형태는 1개 또는 수개의 질소 원자가 소위 N-옥사이드, 특히 하나 이상의 3급 질소 (예를 들면, 피페라지닐 또는 피페리디닐 라디칼)가 N-산화되어 있는 N-옥사이드로 산화되는 일반식 (I)의 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 이러한 N-옥사이드는 특정한 발명 재능이 없이도 당업자에 의해 용이하게 얻어질 수 있고, 이들 화합물이 섭취시에 인체에서 산화에 의해 형성되는 대사산물이기 때문에, 일반식 (I)의 화합물의 명백한 대체물이다. 주지하는 바와 같이, 산화는 통상적으로 약물 대사에 포함되는 제 1 단계이다 (Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1977, pages 70- 75). 또한 주지하는 바와 같이, 화합물의 대사산물 형태는 또한 더욱 동일한 효과를 가지고서, 화합물 자체 대신에 인간에게 투여될 수 있다.

[0083] 본 발명의 화합물은 적어도 하나의 산화성 질소 (즉, R¹ 및 R²가 모두 H가 아닌 경우의 3급 아민 부분). 이 경우에는, N-옥사이드가 인간 대사작용시에 형성될 가능성이 높다.

[0084] 일반식 (I)의 화합물은 3가 질소를 이의 N-옥사이드 형태로 전환하기 위해 당업계에 공지된 방법을 이행하여, 대응하는 N-옥사이드 형태로 전환될 수 있다. 상기 N-산화 반응은 일반적으로 일반식 (I)의 출발물질을 적절한 유기 또는 무기 과산화물과 반응시킴으로써 행해질 수 있다. 적절한 무기 과산화물은 예를 들면, 과산화수소, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 과산화물, 예를 들면 과산화나트륨, 과산화칼륨을 포함하며; 적절한 유기 과산화물은 예를 들면 벤젠카보퍼옥소산 또는 할로 치환된 벤젠카보퍼옥소산, 예를 들면 3-클로로벤젠카보퍼옥소산, 퍼옥소알칸, 예를 들면 퍼옥소아세트산, 알킬하이드로퍼옥사이드, 예를 들면 tert-부틸하이드로퍼옥사이드 등의 퍼옥시산을 포함할 수 있다. 적절한 용매는, 예를 들면 물, 저급 알칸올, 예를 들면 에탄올 등, 탄화수소, 예를 들면 톨루엔, 케톤, 예를 들면 2-부탄온, 할로젠화 탄화수소, 예를 들면 디클로로메탄, 및 이들 용매의 혼합물이다.

[0085] 상기에서 사용된 용어 "입체화학적 이성질체"는 일반식 (I)의 화합물이 가질 수 있는 모든 가능한 이성질체를 정의한다. 달리 지정하거나 지시하지 않는 한, 화합물의 화학명은 기본 분자 구조의 모든 다이어스테레오머 및 에난티오머를 포함하는, 모든 가능한 입체화학적 이성질체의 혼합물을 나타낸다. 특히, 입체 중은 R 또는 S 배열을 가질 수 있고; 2가 환상 (부분적으로) 포화 라디칼의 치환기는 시스 또는 트랜스 배열을 가질 수 있다. 이중 결합을 포함하는 화합물은 상기 이중 결합에 E 또는 Z 입체 화학을 가질 수 있다. 일반식 (I)의 화합물의 입체화학적 이성질체는 명백히 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

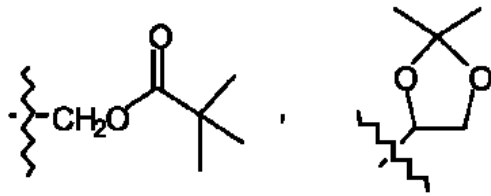
[0086] CAS 명명법 표기에 따르면, 공지의 절대 배열의 2개의 입체 중심은 분자에 존재하며, R 또는 S 디스크립터는 가장 낮게 넘버링된 키랄 중심, 기준 중심으로 지정된다 (Cahn-Ingold-Prelog 시퀀스 규칙에 의거하여). R* 및 S*는 각각 미정의 절대 배열을 갖는 광학적으로 순수한 입체 중심을 나타낸다. "α" 및 "β"가 사용되는 경우에는: 환계의 부제 탄소 원자 상의 최우선 치환기의 위치는 임의로 항상 환계에 의해 결정되는 평균 평면의 "α" 위치이다. 기준 원자 상의 최우선 치환기의 위치에 대한 환계의 다른 부제 탄소 원자 상의 최우선 치환기의 위치 (일반식 (I)의 화합물의 수소 원자)는 환계에 의해 결정되는 평균 평면의 동일 측부 상에 있는 경우에는 "α"로 명명되거나, 환계에 의해 결정되는 평균 평면의 다른 측부 상에 있는 경우에는 "β"로 명명된다.

[0087] 일반식 (I)의 화합물은 알킬아미노 측쇄에 결합되는 5원환의 탄소 원자에 적어도 하나의 부제 중심을 갖고 있다. 상기 부제 중심, 및 존재할 수 있는 다른 부제 중심 (예를 들면, 특정 X 기)은 디스크립터 R 및 S로 나

타낸다.

[0088] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 얻도록 생체 내에서 분해되는 본 발명의 약리 활성 화합물의 유도체 화합물 (통상 "프로드러그"로 명명됨)을 포함한다. 프로드러그는 통상 (그러나, 반드시 그렇지 않음) 분해되는 화합물 보다 타겟 수용체에서의 효능이 낮다. 프로드러그는 원하는 화합물이 투여하기가 곤란하거나 비효율적인 화학적 또는 물리적 특성을 갖는 경우에 특히 유용하다. 예를 들면, 원하는 화합물은 다만 난용성일 수 있거나, 점막 상피를 통해 불충분하게 수송될 수 있거나, 바람직하지 않게 짧은 혈장 중 반감기를 가질 수 있다. 프로드러그에 대한 이것 이상의 검토는 문헌 [Stella, V. J. et al., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, pp. 112-176, and Drugs, 1985, 29, pp. 455-473]에서 발견될 수 있다.

[0089] 본 발명의 약리 활성 화합물의 프로드러그 형태는 에스테르화 또는 아마이드화되는 산기를 갖는 일반적으로 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체 및 N-옥사이드 형태일 것이다. 이러한 에스테르화 산기는 식 $-COOR^x$ (여기서, R^x 는 C₁₋₆알킬, 페닐, 벤질 또는 하기 기 중 하나이다)의 기를 포함한다:



[0090]

[0091] 아마이드화기는 식 $-CONR^yR^z$ (여기서, R^y 는 H, C₁₋₆알킬, 페닐 또는 벤질이고, R^z 는 -OH, H, C₁₋₆알킬, 페닐 또는 벤질이다)의 기를 포함한다. 아미노기를 갖는 본 발명의 화합물은 케톤 또는 포름알데히드 등의 알데히드로 유도체화되어 만니히 염기를 형성할 수 있다. 이 염기는 수용액 중에서 1차 반응속도식으로 가수분할 것이다.

[0092] 약리 작용:

[0093] 본 발명의 화합물, 특히 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 형태 및 프로드러그는 5-HT_{2A} 수용체, 특히 5-HT_{2A} 및 5-HT_{2C} 수용체 (문헌 [참조: D. Hoyer in "Serotonin (5-HT) in neurologic and psychiatric disorders" edited by M.D. Ferrari and published in 1994 by the Boerhaave Commission of the University of Leiden]에 기재된 명명법)에 대하여 친화성을 나타내고, D₂ 수용체에 대하여 친화성 및 노르에피네프린 재흡수 억제 활성을 나타낸다. 본 발명의 화합물의 세로토닌 길항 작용은 문헌 [참조: Drug Dev. Res., 13, 237-244 (1988)]에 기재되어 있는 "라트에 대한 5-하이드록시트립토판 테스트 (5-hydroxytryptophan Test on Rats)"의 이들의 억제 효과에 의해 입증될 수 있다.

[0094] 본 발명의 화합물, 특히 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 형태 및 프로드러그는 또한 유리한 물리화학적 성질을 갖는다. 예를 들면, 이들은 화학적으로 안정한 화합물이다.

[0095] 5-HT₂ 수용체를 차단하는 이들의 능력, 특히 5-HT_{2A} 및 5-HT_{2C} 수용체, 및 D₂ 수용체를 차단하는 이들의 능력, 또한 노르에피네프린 재흡수 억제 활성을 달성함으로써, 본 발명의 화합물, 특히 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 형태 및 프로드러그는 특히 이들 수용체를 통해 매개되는 증상의 예방적 치료 및 치료상의 처치에 있어서 약제로서 유용하다.

[0096] 따라서, 본 발명은 약제로서 사용되는 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 형태 및 프로드러그에 관한 것이다

[0097] 본 발명은 또한 5HT₂ 수용체, 특히 5HT_{2A} 및 5HT_{2C} 수용체 및 D₂ 수용체, 및 노르에피네프린 재흡수 억제를 통해 매개되는 증상의 예방 및/또는 치료용 약제의 제조를 위한 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 형태 및 프로드러그의 용도에 관한 것이다.

[0098] 이들 약리학적 특성 및 물리화학적 성질을 고려하면, 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 형태 및 프로드러그는 불안; 우울증 및 경도 우울증;

양극성 조병 및 우울증을 포함하는 양극성 장애; 수면 및 성적 장애; 정신병; 경계성 정신병; 정신 분열증; 편두통; 인격 장애; 강박 신경증; 사회 공포증; 패닉 발작; 주의력결핍 과잉행동장애 (ADHD)를 포함하는 주의 장애; 기질성 정신 장애; ADHD 등의 소아 정신 장애; 공격성; 기억 장애 및 자세 장애 (특히 노인성); 중독; 비만; 과식증 및 유사한 질환과 같은 중추신경계 질환의 치료 및/또는 예방에 있어서 치료제로서 유용하다.

[0099] 특히, 본 발명의 화합물은 항불안제, 항우울제, 항정신병약, 항정신분열증약, 항편두통제 및 중독성 약물 남용을 이길 가능성이 있는 약제로서 사용될 수 있다.

[0100] 본 발명의 화합물, 특히 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 형태 및 프로드러그는 또한 운동 장애의 치료시에 치료제로서 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물을 이러한 질환의 치료에 관한 전형적인 치료제와 병용하여 사용하는 것이 유리할 수 있다.

[0101] 본 발명의 화합물, 특히 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 형태 및 프로드러그는 또한 외상, 발작, 신경퇴행성 질환, 치매 등의 인지 장애 및 알츠하이머병으로 인한 신경계 장애; 고혈압, 혈전증, 발작 등의 심장 혈관 질환; 및 위장계의 운동 기능 장애 등과 같은 위장 질환의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

[0102] 상기 용도를 고려하여, 따라서 본 발명은 또한 상술한 질환의 치료, 특히 불안, 정신병, 우울증, 양극성 우울증을 포함하는 양극성 장애, 편두통 및 중독성 약물 남용을 치료하는데 효과적인 본 발명의 화합물, 특히 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 형태 및 프로드러그의 치료량의 전신 투여를 포함하는, 이러한 질환을 앓고 있는 온혈 동물을 치료하는 방법을 제공한다.

[0103] 따라서, 본 발명은 또한 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 특히 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 형태 및 프로드러그에 관한 것으로, 특히 일반식 (I)의 화합물은 불안, 정신병, 우울증, 양극성 우울증을 포함하는 양극성 장애, 편두통 및 중독성 약물 남용을 치료하기 위한 약제를 제조하기 위해 사용될 수 있다.

[0104] 이러한 질환의 치료에 있어서의 전문가들은 이하에 나타내는 테스트 결과로부터 1일 치료학적 유효량을 결정할 수 있다. 1일 치료학적 유효량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 체중, 더욱 바람직하게는 약 0.05 mg/kg 내지 약 1 mg/kg 체중이다.

[0105] 본 발명은 또한 약제학적으로 허용가능한 담체, 및 활성성분으로서 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 특히 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 형태 및 프로드러그를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0106] 본 발명의 화합물, 특히 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 염기 부가염, 입체화학적 이성질체, N-옥사이드 형태 및 프로드러그, 또는 이의 서브그룹 또는 이들의 배합물은 투여 용도를 위한 약제학적 제형으로 제형화될 수 있다. 적절한 조성물로는 전신 투여 약물에 사용될 수 있는 모든 조성물을 예시할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 활성 성분으로서 임의로 부가염 형태의 특정 화합물의 유효량은 약제학적으로 허용가능한 담체와 친밀한 혼합물 상태로 배합되며, 담체는 투여를 위해 필요한 제제의 형태에 따라 다종 다양한 형태를 취할 수 있다. 이들 약제학적 조성물은 특히 경구 투여, 직장 투여, 경피 투여, 비경구적 투여; 또는 흡입 투여에 적합한 단위 제형인 것이 바람직하다. 예를 들면, 경구 제형의 조성물을 제조함에 있어서, 예를 들면, 현탁제, 시럽, 엘릭시르 및 용액 등의 경구 액체 제제의 경우에는 물, 글리콜, 오일, 알콜 등; 또는 분제, 환약, 캡슐 및 정제의 경우에는 전분, 당, 카올린, 희석제, 윤활제, 결합제, 붕괴제 등의 고체 담체와 같은 통상의 약제학적 매질 중 임의의 것을 사용할 수 있다. 이들의 투여 용이성으로 인해, 정제 및 캡슐이 가장 유리한 경구용 단위 제형을 나타내고, 이 경우에 고체 약제학적 담체가 두드러지게 사용된다. 비경구 조성물에 대해서는, 담체는 예를 들면 용해성을 돕기 위해 다른 성분이 포함될 수도 있으나, 통상적으로 적어도 대부분은 멸균수를 포함할 것이다. 예를 들면, 주사제는 담체가 식염수, 글루코스 용액, 또는 식염수와 글루코스 용액의 혼합물을 포함하도록 제조될 수 있다. 주사용 현탁제도 제조될 수 있고, 이 경우에 적당한 액체 담체, 현탁화제 등이 사용될 수 있다. 사용하기 직전에 액체 제제로 전환되도록 사용되는 고체 제제도 포함된다. 경피 투여에 적합한 조성물에 있어서, 담체는 임의로 어떤 성질을 갖는 적절한 첨가제와 소량의 비율로 혼합된 침투촉진제 및/또는 적당한 습윤제를 포함하고, 상기 첨가제는 피부에 심각한 악영향을 끼치지 않는다. 상기 첨가제는 피부에 투여를 용이하게 하고/하거나 원하는 조성물을 제조하는데 유용할 수 있다. 이들 조성물은 다양한 방법, 예를 들면 경피 패치, 스팟 온 (spot-on) 또는 연고로서 투여될 수 있다.

[0107] 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 상술한 약제학적 조성물을 복용 단위 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에서 사용되는 복용 단위 형태는 단위 용량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위이며, 각각의 단위는 필요한 약제학적 담체와 협력하여 원하는 치료 효과를 산출하도록 계산된 소정량의 활성성분을 함유한다. 이러한 복용 단위 형태의 예로는 정제 (분할정 또는 코팅정을 포함), 캡슐, 환약, 분말 팩, 웨이퍼, 좌제, 주사제 또는 주사용 현탁액 등, 및 이들의 분리된 다중회분 (segregated multiples)이 있다.

[0108] 본 발명의 화합물이 효능이 있는 경구 투여가능한 화합물이기 때문에, 경구 투여를 위한 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 특히 유리하다.

[0109] 약제학적 조성물 중의 일반식 (I)의 화합물의 용해도 및/또는 안정성을 향상시키기 위해, α -, β - 또는 γ -사이클로텍스트린 또는 이들의 유도체, 특히 하이드록시알킬 치환된 사이클로텍스트린, 예를 들면 2-하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린을 사용하는 것이 유리할 수 있다. 알콜 등의 공용매도 약제학적 조성물 중의 본 발명의 화합물의 용해도 및/또는 안정성을 향상시킬 수 있다.

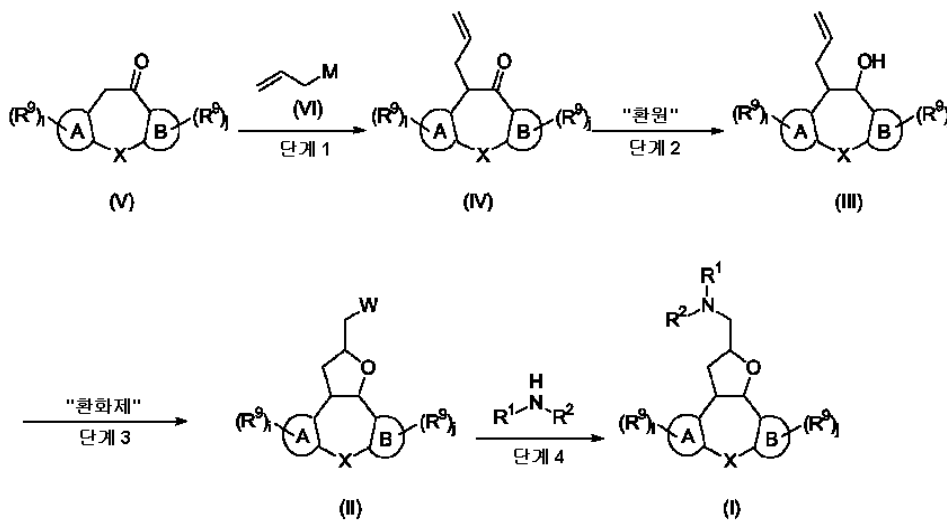
[0110] 제조:

[0111] 본 발명의 화합물은 일반적으로 각각 당업자에게 공지된 단계의 연속에 의해 제조될 수 있다.

[0112] 하기에 기재된 방법으로 제조된 일반식 (I)의 화합물은 당업계에 공지된 분해 방법에 의해, 서로 분리될 수 있는 에난티오머의 라세미 혼합물의 형태로 합성될 수 있다. 일반식 (I)의 라세미 화합물은 적절한 키랄 산과의 반응에 의해 대응하는 다이에스테레오머 염 형태로 전환될 수 있다. 이어서, 상기 다이에스테레오머 염 형태는 예를 들면, 선택적 결정화 또는 분별 결정에 의해 분리되며, 에난티오머는 알칼리에 의해 이로부터 유리된다. 일반식 (I)의 화합물의 에난티오머 형태를 분리하는 다른 방법으로는 키랄 고정상을 이용한 액체 크로마토그래피를 들 수 있다. 상기 순수한 입체화학적 이성질체는 또한 적절한 출발물질의 대응하는 순수한 입체화학적 이성질체로부터 유도될 수 있으나, 단 반응은 입체특이적으로 일어난다. 바람직하게는 특정 입체이성질체가 요구되는 경우에는, 상기 화합물은 입체특이적 분리 방법에 의해 합성될 것이다. 이들 방법은 유리하게는 에난티오머적으로 순수한 출발 물질을 사용할 것이다.

[0113] 본 발명의 화합물의 제조에 관한 적절한 반응도식은 하기를 포함한다:

[0114] 반응도식 A:



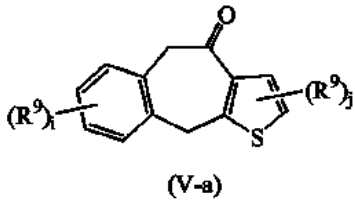
[0115]

[0116] 단계 1: 일반식 (V)의 중간 화합물과 식 (VI)의 시약의 반응. 본 반응은 산성 또는 염기성 반응조건하에서 위치 α 에서의 케톤의 알킬화를 위한 당업계에 공지된 방법에 의해 행해질 수 있고 (예를 들면, 반응은 테트라하이드로푸란 등의 유기 용매 중에서, 알킬화제로서 브롬화알릴을 사용하여, 예를 들면 수소화나트륨 또는 리튬 N,N-디이소프로필아민 등의 염기과 행해져서, R⁹, i, j, 환 A, 환 B 및 X가 일반식 (I)의 최종 화합물에 대하여 상술한 의미를 갖는 일반식 (IV)의 중간 화합물을 얻는다. 일반식 (VI)의 화합물에 있어서, M은 예를 들면 할로, 하이드록시 또는 아세톡시 등의 알킬화 반응에 적절한 기이다.

[0117] 단계 2: 일반식 (III)의 화합물을 얻기 위한 예를 들면, 전형적으로 실온에서 테트라하이드로푸란 또는 메탄올

등의 유기 용매 중에서 수소화붕소나트륨을 이용한 일반식 (IV)의 환원.

- [0118] 단계 3: 예를 들면 아세토니트릴 또는 디클로로메탄 등의 유기 용매 중에서 탄산수소나트륨과 함께, 일반식 (III)의 중간 화합물과, 예를 들면 요오드 등의 환화제를 반응시켜, W가 적절한 이탈기, 바람직하게는 할로, 알킬- 또는 아릴술폰닐옥시, 특히 4-(메틸페닐)술폰닐옥시 또는 요오도를 나타내는 신규한 일반식 (II)의 중간 화합물을 얻는다.
- [0119] 단계 4: 당업계에 공지된 방법에 의해, 일반식 (II)의 중간 화합물과, 식 HNR^1R^2 (여기서, R^1 및 R^2 가 일반식 (I)에 정의된 바와 같다)의 아민과의 N-알킬화를 행함으로써, 신규한 일반식 (I)의 최종 화합물을 얻는다. 예를 들면, 상기 N-알킬화는 예를 들면, 메탄올, 메틸이소부틸케톤, N,N-디메틸포름아미드 또는 디메틸술폰사이드 등의 반응 불활성 용매 중에서, 임의로 적절한 염기의 존재하에 WO 97/38991에 기재된 바와 같이 편리하게 행해질 수 있다. 교반 및 고온, 예를 들면 환류 온도는 반응 속도를 향상시킬 수 있다. 전형적인 반응조건은 130 °C에서 8 시간이다.
- [0120] 또는, 상기 N-알킬화는 또한 가압 반응 용기의 사용을 포함하는 문헌 [참조: Monkovic et al., J. Med. Chem. (1973), 16(4), p. 403-407]에 기재된 방법을 이용하여 행해질 수 있다.
- [0121] 또는, 상기 N-알킬화는 가압 반응 용기에서 THF 등의 유기 용매 중에서 고온에서, 예를 들면 120°C에서, 일반식 (II)의 중간 화합물, 식 HNR^1R^2 의 아민 및 염기, 예를 들면 산화칼슘을 가열함으로써 행해질 수 있다.
- [0122] 일반식 (I)의 화합물은 또한 당업계에 공지된 변환 반응 후에 서로 전환될 수 있다. 예를 들면,
- [0123] a) R^1 및 R^2 가 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 취해 일반식 (b)의 라디칼을 형성하는 일반식 (I)의 화합물은 하이dra진 또는 수용성 알칼리와의 처리에 의해 대응하는 1급 아민으로 전환될 수 있거나;
- [0124] b) R^1 및 R^2 가 트리플루오로메틸카보닐인 일반식 (I)의 화합물은 수용성 알칼리와의 가수분해에 의해 대응하는 1급 또는 2급 아민으로 전환될 수 있거나;
- [0125] c) R^1 또는 R^2 가 C_{1-6} 알킬카보닐옥시로 치환된 C_{1-6} 알킬인 일반식 (I)의 화합물은 R^1 또는 R^2 가 하이드록시로 치환된 C_{1-6} 알킬인 일반식 (I)의 화합물로 가수분해될 수 있거나;
- [0126] d) R^1 및 R^2 가 모두 수소인 일반식 (I)의 화합물은 대응하는 아민 형태로 모노- 또는 디-N-알킬화될 수 있거나;
- [0127] e) R^1 및 R^2 가 모두 수소가거나, R^1 또는 R^2 가 수소인 일반식 (I)의 화합물은 대응하는 아미드로 N-아실화될 수 있거나;
- [0128] f) C_{1-6} 알킬옥시카보닐기를 포함하는 일반식 (I)의 화합물은 대응하는 카복실산으로 가수분해될 수 있거나;
- [0129] g) R^0 가 수소이고, 즉 i 및/또는 j가 0인 일반식 (I)의 화합물은 테트라하이드로푸란 등의 유기 용매를 사용하여 핵산 중에서 부틸리튬의 존재하에 적절한 아실화제, 예를 들면 적절한 알킬옥시카보닐클로라이드와의 처리에 의해 대응하는 알킬옥시카보닐 화합물로 전환될 수 있거나;
- [0130] h) R^0 가 알킬옥시카보닐인 일반식 (I)의 화합물은 예를 들면, 테트라하이드로푸란 등의 유기 용매 중에서, 예를 들면 LiAlH_4 로 환원함으로써 대응하는 하이드록시메틸 화합물로 전환될 수 있다.
- [0131] 상술한 중간 화합물은 시판되거나, 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 일반식 (II)의 중간 화합물은 문헌 [참조: Monkovic et al., J. Med. Chem. (1973), 16(4), p. 403-407]에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0132] 하기 일반식 (V-a)으로 나타내는, X가 CH_2 이고, A가 페닐기이며, B가 티에닐기인 일반식 (V)의 중간 화합물은 시판되거나, 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 일반식 (V-a)의 중간 화합물은 문헌 [참조: Protiva et al., Collection of Czechoslovak Chemical Communications 1969, 34(2), 468-478]에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.



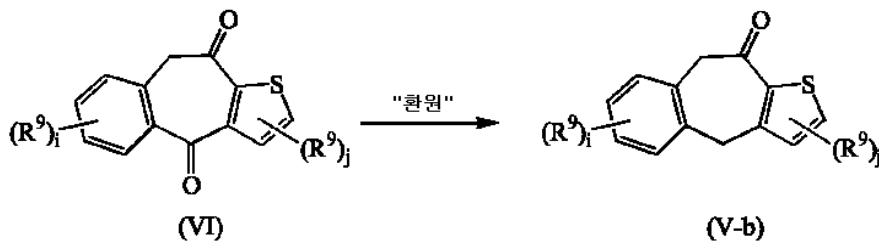
[0133]

[0134]

하기 일반식 (V-b)으로 나타내는, X가 S이고, A가 페닐기이며, B가 티에닐기인 일반식 (V)의 중간 화합물은 예를 들면, 테트라하이드로푸란 등의 유기 용매 중에서 수소화알루미늄 등의 적절한 환원제로 일반식 (VI)의 중간 화합물을 환원시킴으로써 제조될 수 있다.

[0135]

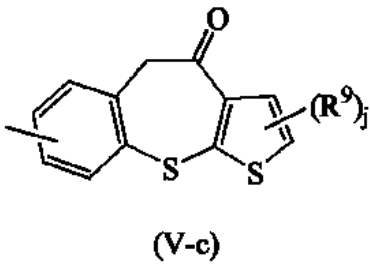
반응도식 B:



[0136]

[0137]

일반식 (VI)의 중간 화합물은 문헌 [참조: Michal Majchrzak, Journal of Heterocyclic Chemistry 1985, 22(5), 1203-4; Journal of Heterocyclic Chemistry 1985, 22(5), 1205-6] 및 특허 공보 DE2625642 및 PL158223에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다. 하기 일반식 (V-c)으로 나타내는, X가 S이고, A가 페닐기이며, B가 티에닐기인 일반식 (V)의 중간 화합물은 시판되거나, 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 일반식 (V-c)의 중간 화합물은 특허 공보 CS142473, CS217949 및/또는 CS200271에 기재된 절차에 따라 제조될 수 있다.

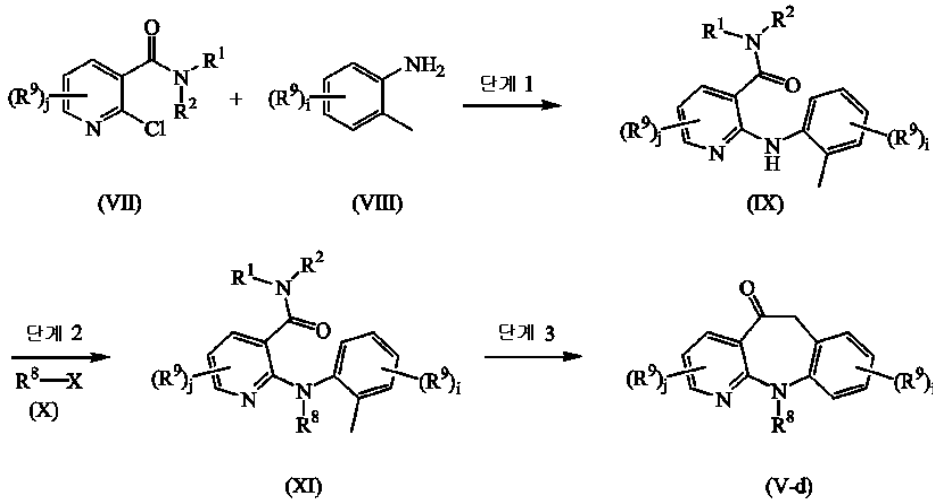


[0138]

[0139]

하기 일반식 (V-d)으로 나타내는, X가 NR⁸이고, A가 페닐기이며, B가 피리디닐기인 일반식 (V)의 중간 화합물은 반응도식 C에 나타낸 반응순서에 따라 제조될 수 있다.

[0140] 반응도식 C:



[0141]

[0142] 단계 1: R^1 , R^2 , R^9 , i , j 가 일반식 (I)의 최종 화합물에 대한 상술한 의미를 갖는 일반식 (IX)의 중간 화합물을 얻기 위한 고온, 예를 들면 200°C에서의 일반식 (VII)의 화합물과 일반식 (VIII)의 화합물의 반응.

[0143] 단계 2: 예를 들면, N,N-디메틸포름아미드 등의 유기 용매 중에서, 예를 들면 수소화나트륨 등의 염기의 존재하에서의 일반식 (IX)의 화합물과 일반식 (X)의 화합물의 반응. 또는, 본 반응은 아닐린 유도체의 알킬화에 관한 당업계에서 공지된 방법에 의해 행해질 수 있다. 일반식 (X)의 화합물에 관해서는, X는 예를 들면 할로, 하이드록시 또는 아세톡시 등의 알킬화 반응에 적절한 기이고, R^8 은 일반식 (I)의 최종 화합물에 관해 상술한 의미를 갖는다.

[0144] 단계 3: 일반식 (XI)의 중간 화합물의 환화 반응은 R^8 , R^9 , i , j 가 일반식 (I)의 최종 화합물에 대한 상술한 의미를 갖는 일반식 (V-d)의 화합물을 제공한다. 환화 반응은 문헌 [Lohse et al., Tetrahedron Letters, 2001, 42, 385-389]에 기재된 방법 등의 당업계에 공지된 방법에 의해 행해질 수 있다.

[0145] 일반식 (I)의 화합물의 순수한 입체화학적 이성질체는 당업계에 공지된 방법을 적용하여 얻어질 수 있다. 다이어스테레오머는 선택적 결정화 및 크로마토그래피법, 예를 들면 향류 분배, 액체 크로마토그래피 등의 물리적 방법에 의해 분리될 수 있다.

[0146] 상술한 방법에서 제조된 일반식 (I)의 화합물은 일반적으로 당업계에 공지된 분해 방법에 의해, 서로 분리될 수 있는 에난티오머의 라세미 혼합물이다. 충분히 염기성 또는 산성을 나타내는 일반식 (I)의 라세미 화합물은 각각 적절한 키랄 산과 적절한 키랄 염기의 반응에 의해 대응하는 다이어스테레오머 염 형태로 전환될 수 있다. 이어서, 상기 다이어스테레오머 염 형태는 예를 들면, 선택적 결정화 또는 분별 결정에 의해 분리되며, 에난티오머는 알칼리 또는 산에 의해 이로부터 유리된다. 일반식 (I)의 화합물의 에난티오머 형태를 분리하는 다른 방법으로는 키랄 고정상을 이용한 액체 크로마토그래피를 들 수 있다. 상기 순수한 입체화학적 이성질체는 또한 적절한 출발물질의 대응하는 순수한 입체화학적 이성질체로부터 유도될 수 있으나, 단 반응은 입체특이적으로 일어난다. 바람직하게는 특정 입체이성질체가 요구되는 경우에는, 상기 화합물은 입체특이적 분리 방법에 의해 합성될 것이다. 이들 방법은 유리하게는 에난티오머적으로 순수한 출발 물질을 사용할 것이다.

[0147] 하기 실시예는 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

실시예

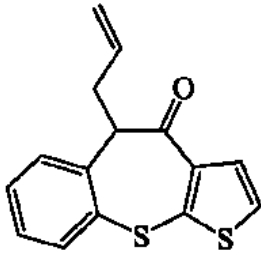
[0148] 실험 부분:

[0149] 이하, "DCM"은 디클로로메탄으로서 정의되고; "THF"는 테트라하이드로푸란으로서 정의되며; "BuLi"는 n-부틸-리튬으로서 정의되고; "EtOAc"는 아세트산에틸로서 정의되며; "MeOH"는 메탄올로서 정의된다.

[0150] A. 중간 화합물의 제조

[0151] 실시예 A1

[0152] a) 중간 화합물 1의 제조:

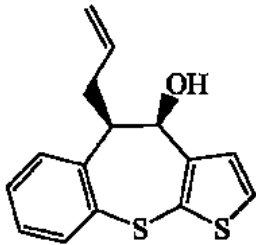


[0153]

[0154] 라세미 혼합물

[0155] N₂ 분위기하에서의 반응: 건조 THF (750 ml) 중의 티에노[2,3-b][1]벤조티에핀-4(5H)-온 (0.03998 mol)의 용액을 0°C로 냉각한 다음에, 광물유 (0.040 mol) 중의 수소화나트륨 60%를 조금씩 가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 45 분간 교반한 다음, 실온에서 1 시간 교반하였다. 0°C로 냉각한 후에, 건조 THF (250 ml) 중의 3-브로모-1-프로펜 (0.40 mol)의 혼합물을 적가한 후, 얻어진 혼합물을 하룻밤 동안 실온에 이르게 하였다. 물을 가하고, 유기 용매를 증발시켰다. 수성 농축물을 DCM으로 2회 추출하고, 유기층을 합해, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 증발시켜 (진공), 중간 화합물 1을 10.22 g 얻었다.

[0156] b) 중간 화합물 2의 제조:

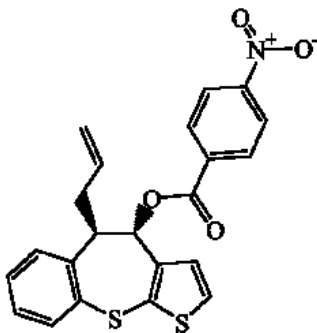


[0157]

[0158] 시스/트랜스 다이아스테레오이성질체 90/10의 라세미 혼합물

[0159] THF (200 ml) 중의 중간 화합물 1 (0.03744 mol)의 의 용액을 0°C로 냉각시키고, 테트라하이드로붕산나트륨 (0.045 mol)을 조금씩 가하였다. 10 분 후에, MeOH (100 ml)를 적가하여, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 추가로 하룻밤 동안 교반시켰다. 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액으로 켄칭 (quench)하여, 유기 용매를 증발시켰다 (진공). 수성 농축물을 DCM으로 2회 추출하고, 유기층을 합해, 염수로 세정한 후 수세하여, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 증발시켜 (진공), 잔사를 쇼트 오픈 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 분획을 모아서, 용매를 증발시켜, (이성질체의 혼합물: 시스/트랜스 90/10) 중간 화합물 2를 얻었다.

[0160] c) 중간 화합물 3의 제조:



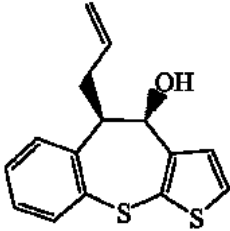
[0161]

[0162] 라세미 혼합물

[0163] THF (적량) 중의 트리페닐-포스핀 (0.073 mol)의 용액을 0°C에서 N₂하에서 교반하고, 비스(1-메틸에틸) 디아젠 디카복실레이트 (0.071 mol)을 가해, 얻어진 현탁액을 0.5 시간 교반하였다. THF (적량) 중의 중간 화합물 2

(0.036 mol) 및 4-니트로-벤조산 (0.073 mol)의 용액을 적가하여, 반응 혼합물을 서서히 실온으로 가온시켜, 16 시간 교반하였다. 용매를 증발시켜, 잔사를 DCM에 용해시키고, 수세한 후 염수로 세정한 다음에, 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 증발시켜, 잔사를 분취형 고속 액체 크로마토그래피로 정제하였다 (용리액: EtOAc/헵탄 2/8). 순수한 분획을 모아서, 용매를 증발시켜, 중간 화합물 3을 얻었다.

[0164] d) 중간 화합물 4의 제조:

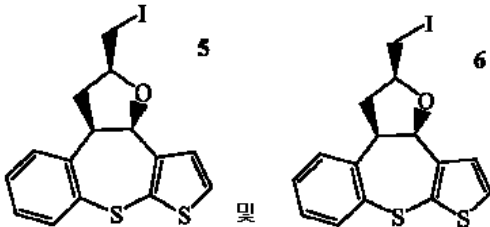


[0165]

[0166] 라세미 혼합물

[0167] 중간 화합물 3 (0.018 mol)의 혼합물을 0°C에서 THF (200 ml)에서 교반한 다음, 물 (50 ml) 중의 수산화리튬 (0.020 mol)의 혼합물을 적가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 실온에 이르게 하여, 유기 용매를 증발시켰다. 수성 농축물을 DCM으로 세정하고, 유기층을 분리시켜, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 감압하에 증발시켜, 중간 화합물 4를 5.43 g 얻었다.

[0168] e) 중간 화합물 5 및 6의 제조:



[0169]

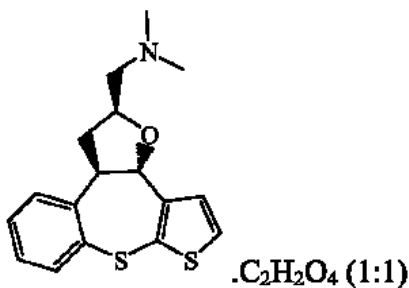
[0170] 중간 화합물 5 [2RS-(2β, 3aα, 11bβ)] 및 중간 화합물 6 [2RS-(2α, 3aα, 11bβ)]

[0171] 비스(피리딘)요오드늄 테트라플루오로보레이트 (0.0186 mol)을 N₂ 분위기하에서 실온에서 DCM (적량) 중의 중간 화합물 4 (0.0169 mol)의 혼합물을 조금씩 가해, 얻어진 용액을 1 시간 교반한 다음, 티오황산나트륨 수용액을 가하였다. 유기층을 분리시켜, 건조시키고 (Na₂SO₄), 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔사를 분취형 고속 액체 크로마토그래피로 정제하였다. 2개의 생성물 분획을 모아서, 용매를 증발시켜, 중간 화합물 5를 2.5 g, 중간 화합물 6를 2.1 g 얻었다.

[0172] B. 최종 화합물의 제조

[0173] 실시예 B1

[0174] 최종 화합물 1 (유리 염기) 및 2의 제조:



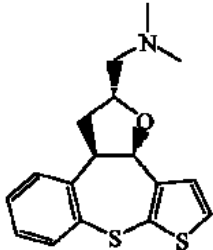
[0175]

[0176] THF (10 ml) 중의 중간 화합물 5 (0.00127 mol), 디메틸아민 (0.020 mol, THF 중의 2 M) 및 산화칼슘 (0.100 g)의 혼합물을 파르 (Parr) 반응용기에서 120°C (유욕 온도)에서 8 시간 동안 가열한 다음, 반응 혼합물을 실온

으로 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 유기 용매를 증발시켰다. 이렇게 하여 얻어진 잔사를 Sep-Pak 실리카 카트리지를 이용하여 매니폴드 (진공)에서 정제하였다 (용리액: DCM/(MeOH/NH₃) 혼합물). 생성물 분획을 모아서, 용매를 증발시켜, 화합물 1, 즉 화합물 2의 유리 염기를 얻었다. 잔사를 디에틸에테르 중의 에탄디오산으로 처리하여 에탄디오산염으로 전환시켰다. 얻어진 침전물을 여과하고, 냉각 디에틸에테르로 세정하고, 건조시켜, 최종 화합물 2 (다이아스테레오이성질체의 혼합물 80/20)를 얻었다.

[0177] 실시예 B2

[0178] 화합물 3의 제조:

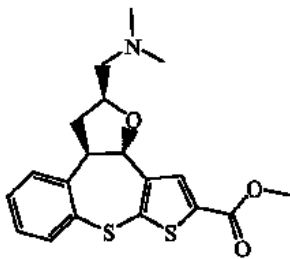


[0179]

[0180] 중간 화합물 6 (0.00145 mol), THF 중의 디메틸아민 2 M (0.020 mol) 및 THF (20 ml) 중의 산화칼슘 (0.200 g)의 혼합물을 파르 반응용기에서 120°C (유욕 온도)에서 10 시간 가열한 다음, 반응 혼합물 실온으로 냉각시켜, 고체를 여과하였다. 유기 용매를 증발시키고, 이렇게 하여 얻어진 잔사를 DCM에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세정하였다. 유기층을 분리시켜, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여, 용매를 증발시켰다. 잔유를 Sep-Pak 실리카 카트리지를 이용하여 매니폴드 (진공)에서 정제하였다 (용리액: DCM/(MeOH/NH₃)). 생성물 분획을 모아서, 용매를 증발시켜, 최종 화합물 3을 얻었다.

[0181] 실시예 B3

[0182] 최종 화합물 4의 제조:

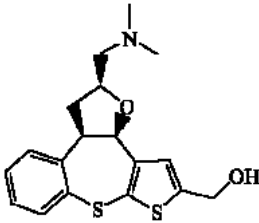


[0183]

[0184] N₂ 분위기하에서의 반응: 건조 THF (15 ml) 중의 최종 화합물 3 (0.00104 mol)의 용액을 -78°C로 냉각시킨 다음, 헥산 중의 BuLi 1.6 M (0.0011 mol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 35 분간 교반하고, 탄산디메틸 (0.003 mol)을 가하였다. 얻어진 혼합물을 1 시간 내에 실온으로 이르게 하고, 물을 가해, 유기층을 증발시켰다. 이렇게 하여 얻어진 잔사를 DCM에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세정하였다. 유기층을 분리시켜, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과시켜, 용매를 증발시켰다. 얻어진 잔사를 Sep-Pak 실리카 카트리지를 이용하여 매니폴드 (진공)에서 정제하였다. 생성물 분획을 모아서, 용매를 증발시켰다. 잔사를 추가로 고속 액체 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 분획을 모아서, 용매를 증발시켜, 최종 화합물 4를 얻었다.

[0185] 실시예 B4

[0186] 최종 화합물 5의 제조:



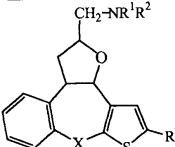
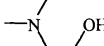
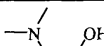
[0187]

[0188] THF (적량) 중의 최종 화합물 4 (0.0004 mol)의 혼합물을 N₂하에서 실온에서 교반하여, 테트라하이드로알루미늄산 리튬 (0.00044 mol)을 가한 다음, 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하여, 포화 염화암모늄 수용액을 가하였다. 유기층을 분리시켜, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하여, 용매를 증발시켰다. 잔사를 실리카 겔 상에서 쇼트 오픈 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (용리액: DCM/MeOH 97/3). 생성물 분획을 모아서, 용매를 증발시켜, 최종 화합물 5를 0.153 g 얻었다.

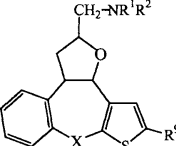
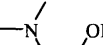
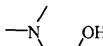
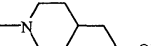
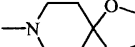
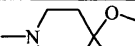


[0189] (표 1)

화합물 번호	실시예 번호	-NR ¹ R ²	R ⁹	X	물리적 데이터
6	B1	-NHCH ₃	-H	-CH ₂ -	4개의 할당되지 않은 다이아스테레오이성질체의 혼합물; 옥살레이트(1:1)
7	B1	-NHCH ₃	-H	-CH ₂ -	4개의 다이아스테레오이성질체의 혼합물(83:6:6:5):(83) [2RS-(2α, 3αβ, 11bα)]; 할당되지 않은 다른다이아스테레오이성질체; 옥살레이트(1:1)
8	B1	-NHCH ₃	-H	-CH ₂ -	4개의 다이아스테레오이성질체의 혼합물(62:25:10:3): (62) [2RS-(2β, 3αβ, 11bα)]; (25) [2RS-(2α, 3αα, 11bα)]; (10) [2RS-(2α, 3αβ, 11bα)]; (3) [2RS-(2β, 3αα, 11bα)]; 옥살레이트(1:1)
33	B1	-N(CH ₃) ₂	-H	-CH ₂ -	2개의 트랜스용량된 다이아스테레오이성질체의 혼합물(95.5:4.5): (95.5) [2RS-(2α, 3αβ, 11bα)]; (4.5) [2RS-(2β, 3αβ, 11bα)]; 옥살레이트(1:1); m.p. = 228.4 °C
20	B1	-NHCH ₃	-H	-S-	[2RS-(2α, 3αα, 11bβ)]; 옥살레이트 (1:1)
21	B1	-NHCH ₃	-H	-S-	[2RS-(2β, 3αα, 11bβ)] 옥살레이트 (1:1)
22	B1	-NHCH ₃	-H	-S-	[2RS-(2β, 3αα, 11bβ)]

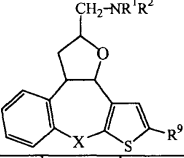
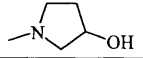
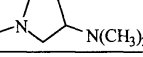
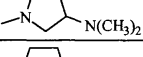
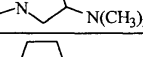
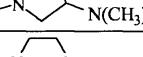
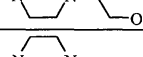
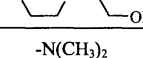
[0190]

					
화합물 번호	실시예 번호	-NR ¹ R ²	R ⁹	X	물리적 데이터
31	B1	-NHCH ₃	-H	-S-	[2S [*] -(2β, 3αβ, 11bα)] 옥살레이트(1:1)
32	B1	-NHCH ₃	-H	-S-	[2RS-(2α, 3αα, 11bβ)] 옥살레이트(1:1)
9	B1	-N(CH ₃) ₂	-H	-S-	3개의 라세미 다이아스테레오이성질체의 혼합물: 63% [2RS-(2α, 3αβ, 12bα)]; 28% [2RS-(2α, 3αβ, 12bβ)]; 9% (활당되지 않음); 옥살레이트(1:1)
14	B1	-N(CH ₃) ₂	-H	-S-	[2RS-(2α, 3αα, 11bα)] 옥살레이트 (1:1)
19	B2	-N(CH ₃) ₂	-H	-S-	[2RS-(2α, 3αα, 11bβ)] 옥살레이트 (1:1)
1	B1	-N(CH ₃) ₂	-H	-S-	[2RS-(2β, 3αα, 11bβ)]
2	B1	-N(CH ₃) ₂	-H	-S-	[2RS-(2β, 3αα, 11bβ)]; 옥살레이트 (1:1); m.p. = 215.4 °C
3	B2	-N(CH ₃) ₂	-H	-S-	[2RS-(2α, 3αα, 11bβ)]
10	B1		-H	-S-	[2RS-(2α, 3αβ, 11bα)] 옥살레이트 (1:1); m.p. = 84.8 °C
18	B1		-H	-S-	[2RS-(2α, 3αα, 11bβ)] 옥살레이트 (1:1)

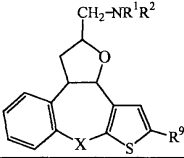
[0191]

					
화합물 번호	실시예 번호	-NR ¹ R ²	R ⁹	X	물리적 데이터
25	B1		-H	-S-	2개의 트랜스 융합된 다이아스테레오이성질체의 혼합물(75:25):(75) [2RS-(2α, 3αβ, 11bα)]; (25) [2RS-(2β, 3αβ, 11bα)]
26	B1		-H	-S-	2개의 트랜스 융합된 다이아스테레오이성질체의 혼합물(75:25):(75) [2RS-(2α, 3αβ, 11bα)]; (25) [2RS-(2β, 3αβ, 11bα)]
11	B1		-H	-S-	2개의 다이아스테레오이성질체의 혼합물; 주성분: [2RS-(2α, 3αβ, 11bα)]; 옥살레이트 (1:1); m.p. = 131.2 °C
13	B1		-H	-S-	[2RS-(2α, 3αβ, 11bα)]; 옥살레이트 (1:1); m.p. = 131.7 °C
17	B1		-H	-S-	[2RS-(2α, 3αα, 11bβ)] 옥살레이트 (1:1)
16	B1		-H	-S-	{2RS-[2α(3'RS), 3αα, 11bβ]} 옥살레이트 (1:1)
23	B1		-H	-S-	{2RS-[2β(3'RS), 3αα, 11bβ]} 옥살레이트 (1:1)

[0192]

					
화합물 번호	실시에 번호	-NR ¹ R ²	R ⁹	X	물리적 데이터
24	B1		-H	-S-	{2RS-[2β(3'RS), 3α, 11bβ]}
27	B1		-H	-S-	{2RS-[2α(3'RS), 3α, 11bβ]} 옥살레이트 (1:1)
28	B1		-H	-S-	{2RS-[2α(3'RS), 3α, 11bβ]}
29	B1		-H	-S-	{2RS-[2β(3'RS), 3α, 11bβ]} 옥살레이트 (1:1)
30	B1		-H	-S-	{2RS-[2β(3'RS), 3α, 11bβ]}
12	B1		-H	-S-	[2RS-(2α, 3aβ, 11bα)]; 옥살레이트 (1:1); m.p. = 224.6 °C
15	B1		-H	-S-	[2RS-(2α, 3α, 11bβ)] 옥살레이트 (1:1)
34	B1	-N(CH ₃) ₂	-COOCH ₂ CH ₃	-S-	[2RS-(2β, 3α, 11bα)] 옥살레이트 (1:1); m.p. = 188.9 °C
4	B3	-N(CH ₃) ₂	-COOCH ₃	-S-	[2RS-(2α, 3α, 11bβ)]

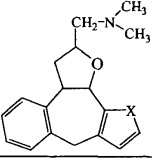
[0193]

					
화합물 번호	실시에 번호	-NR ¹ R ²	R ⁹	X	물리적 데이터
5	B4	-N(CH ₃) ₂	-CH ₂ OH	-S-	[2RS-(2α, 3α, 11bβ)]

[0194]

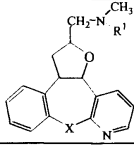
[0195]

(표 2)

					
화합물 번호	실시에 번호	X	물리적 데이터		
35	B1	-S-	3개의 다이아스테레오이성질체의 혼합물(80:15:5): (80) [2RS-(2α, 3aβ, 11bα)]; 할당되지 않은 다른 다이아스테레오이성질체 : 옥살레이트(1:1)		

[0196]

[0197] (표 3)

				
화합물 번호	실시예 번호	R ¹	X	물리적 데이터
36	B1	-H	>N(benzyl)-	4개의 다이아스테레오이성질체의 혼합물(60:28:6:6):(60:28) [2RS-(3aβ, 11bα)], 할당되지않은 위치2의 입체화학 ; (6:6) [2RS-3ac,11bc)], 할당되지않은 위치2의 입체화학
37	B1	-H	>N(benzyl)-	2개의 트랜스용량된 다이아스테레오이성질체의 혼합물, 할당되지 않은 위치 2의 입체화학

[0198]

[0199] 표 4에 나타난 LCMS 데이터를 하기 방법에 의해 얻었다:

[0200] HPLC 그라디언트는 40℃로 설정된 칼럼 히터를 구비한 아질런트 (Agilent) 사제의 HP 1100에 의해 제공되었다. 칼럼으로부터의 유량을 포지티브 및 네가티브 이온화 모드로 작동되는 일렉트로스프레이 이온화 공급원을 갖춘 워터즈-마이크로매스 (Waters-Micromass) 타입 오브 플라이트 (ToF) 질량분석계 및 라이트 스캐닝 디텍터 (ELSD)에 분할하였다.

[0201] 역상 HPLC를 1 ml/min의 유량으로 XDB-C18 카트리지 (Agilent; 3.5 μm, 4.6 × 30 mm) 상에서 행하였다. 3개의 이동상 (이동상 A: 0.5 g/l 아세트산암모늄 용액, 이동상 B: 아세토니트릴; 이동상 C: 메탄올)을 이용하여, 6.0 분 내에 80% A, 10% B, 10% C에서 50% B 및 50% C로, 6.5 분에서 100% B로, 그라디언트 조건을 행하고, 7.0 분까지 유지하여, 7.6 분에서 80% A, 10% B 및 10% C로 다시 평형을 유지시켜, 9.0 분까지 유지하였다. 5 μl의 주입량을 사용하였다.

[0202] 고분해능 질량 스펙트럼을 1 초간의 체류 시간을 이용하여, 1 초 내에 100 내지 750회 스캔하여 얻었다. 모세관 니들 전압 (capillary needle voltage)은 3 kV이고, 소스 온도는 140℃로 유지되었다. 질소를 네블라이저 가스로서 사용하였다. 콘 전압을 포지티브 및 네가티브 이온화 모드에 대하여 30 V이었다. 루신-엔케팔린은 록 스프레이 (lock spray)에 사용되는 기준물질이었다. 데이터 수집을 워터즈-마이크로매스 MassLynx-Openlynx 데이터 시스템을 이용하여 행하였다. 모든 모 피크 매스 (parent peak mass)는 유리 염기 + H⁺에 대응한다.

[0203] (표 4)

Co. No.	Retention time	Parent peak mass (ES+)	Mw calculated
14	4.17	318	317
15	4.53	403	402
16	4.20/4.25	360	359
17	5.7	416	415
18	4.48	348	347
19	4.32	318	317
20	3.52	304	303
2	4.46	318	317
21	3.74	304	303

[0204]

Co. No.	Retention time	Parent peak mass (ES+)	Mw calculated
34	4.91	390	389
23	4.22/4.41	360	359
27	4.65	387	386
29	4.64	387	386
31	3.64	304	303
32	3.63	304	303
36	3.40/3.63/3.93/4.01	372	371
5	3.63	348	347

[0205]

[0206] Co. No.: 화합물 번호; Retention time: 체류 시간; Mw calculated: 계산된 분자량

[0207] C. 약리학적 실시예

[0208] 실시예 C.1: 5-HT_{2A} 및 5-HT_{2C} 수용체에 대한 시험관 내 결합 친화성

[0209] 일반식 (I)의 화합물과 5-HT_{2A} 및 5-HT_{2C} 수용체의 상호작용을 시험관 내 방사성 리간드 결합 시험에서 평가하였다. 일반적으로, 수용체에 대하여 고 결합 친화성을 갖는 저 농도의 방사성 리간드를 완충 매질 (0.2 내지 5 ml) 중에서 특정 수용체 (1 내지 5 mg 조직)가 풍부한 조직 표본 샘플로 인큐베이션하였다. 인큐베이션 시에, 방사성 리간드를 수용체에 결합시켰다. 결합 평형에 이르면, 수용체 결합 방사능을 비결합 방사능과 분리하여, 수용체 결합 활성을 카운트하였다. 테스트 화합물과 수용체의 상호작용을 경합 결합 시험에서 평가하였다. 여러 농도의 테스트 화합물을, 조직 표본 및 방사성 리간드를 함유하는 인큐베이션 혼합물에 가하였다. 방사성 리간드의 결합은 이의 결합 친화성 및 농도에 비례하여 테스트 화합물에 의해 억제될 것이다. 5-HT_{2A} 결합 친화성에 사용된 방사성 리간드는 ³H-케탄세린이고, 사용된 조직은 래트의 전두 피질이었다. 5-HT_{2C} 결합 친화성에 사용된 방사성 리간드는 ³H-메술레르긴 (mesulergine)이고, 사용된 조직은 피그의 맥락충이었다.

[0210] 실시예 C.2: NET 재흡수 억제제의 시험관 내 측정

[0211] 래트의 대뇌 피질을 수집하여, 특이적 및 비특이적 결합에 최적화된 적절한 단백질 농도로 희석하기 전에, 트리스, NaCl 및 KCl (각각 50 mM, 120 mM 및 5 mM, pH 7.4)을 함유하는 얼음과 같이 차가운 균질화 완충제 중에서 Ultra-Turrax T25 및 듀얼 호모지나이저를 이용하여, 균질화하였다. 20 nmol/L의 농도에서, 트리스, NaCl 및 KCl (각각, 50 mM, 300 mM 및 5 mM, pH 7.4)을 함유하는 얼음과 같이 차가운 시험 완충제에 희석시킨 방사성 리간드 [³H]닉소세틴 (NEN, NET-1084, 비방사능 ~70 Ci/nmol)으로 결합을 행하였다. 그 다음에, 제조한 방사성 리간드 (50 μl)를 적절한 단백질 농도 (400 μl)로 미리 희석된 막 표본 및 10% DMSO 컨트롤, 마진돌 (Mazindol; 10⁻⁶ mol/L 최종 농도), 또는 대상 화합물 50 μl로 인큐베이션하였다 (60 분간, 25°C). 막 결합 활성을 GF/B 유니필터플레이트 (Unifilterplate) 상의 팩커드 필터메이트 하베스터 (Packard Filtermate harvester)를 통한 여과에 의해 검출하고, NaCl 및 KCl (50 mM, 120 mM 및 4 mM; pH 7.4; 6 x 0.5 ml)를 함유하는 얼음과 같이 차가운 트리스-HCl 완충제로 세정하였다. 필터를 신틸레이션 유체를 가하기 전에 24 시간 동안 건조시켰다. 신틸레이션 유체를 탑카운트 신틸레이션 카운터 (Topcount scintillation counter)에서 카운트하기 전에 24 시간 동안 필터에 포화시켰다. 특이적 결합률 및 경합 결합 곡선을 S-플러스 소프트웨어 (Plus software) (Insightful)를 이용하여 계산하였다.

[0212] 실시예 C.3: 인간 D_{2L} 수용체에 관한 시험관 내 결합 친화성

[0213] 인간 도파민 D_{2L} 수용체 트랜스팩트 CHO 세포의 동결 막을 해동하고, Ultra-Turrax T25 호모지나이저를 이용하여

간단히 균질화하여, 특이적 및 비특이적 결합에 최적화된 적절한 단백질 농도로 NaCl, CaCl₂, MgCl₂, KCl (각각, 50, 120, 2, 1, 및 5 mM, HCl로 pH 7.7로 조절됨)을 함유하는 트리스-HCl 시험 완충제에 희석시켰다. 방사성 리간드 [³H] 스피페론 (NEN, 비방사능 ~70 Ci/mmol)을 2 nmol/L의 농도로 시험 완충제에 희석하였다. 그 다음에, 10% DMSO 컨트롤, 부타클라몰 (Butaclamol) (10⁻⁶ mol/l 최종 농도) 또는 대상 화합물 50 μl와 함께, 제조한 방사성 리간드 (50 μl)를 제조한 막 용액 400 μl로 인큐베이션하였다 (30 분간, 37°C). 막 결합 활성을 GF/B 유니필터플레이트 상의 팩커드 필터메이트 하베스터를 통해 여과하고, 얼음과 같이 차가운 트리스-HCl 완충제 (50 mM; pH 7.7; 6 x 0.5 ml)로 세정하였다. 필터를 신틸레이션 유체를 가하여, 탐카운트 신틸레이션 카운터에서 카운트하기 전에 건조시켰다. 특이적 결합률 및 경합 결합 곡선을 S-플러스 소프트웨어 (Insightful)를 이용하여 계산하였다.

[0214] 결과:

[0215] 상기 시험 결과를 (pIC₅₀)값으로서 하기 표에 나타냈다: "n.d."는 "측정되지 않음"을 의미한다.

[0216] (표 5)

Co.No.	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	D ₂	NET-inhibition
11	8.5	7.4	8.2	5.1
13	8.3	7.0	7.7	<5
12	7.9	6.6	7.5	<5
16	7.7	7.8	6.8	5.5
17	7.4	7.0	6.8	<5
5	n.d.	7.7	6.7	6.4
25	8.0	8.0	6.7	6.9
10	7.9	7.7	6.7	6.7
2	>8	8.1	6.7	7.2
15	6.7	6.6	6.6	5.6
23	>8	8.4	6.6	5.5
27	n.d.	7.3	6.4	<5
9	7.8	7.6	6.4	6.5
21	>8	8.4	6.3	6.9
29	n.d.	6.6	6.1	<5
35	8.2	7.8	6.1	6.3
33	7.0	7.3	6.1	6.0
18	7.4	7.4	6.0	7.5
20	7.1	7.3	5.9	7.2
19	7.0	7.6	5.9	7.5
31	n.d.	7.56	5.9	6.0
37	n.d.	7.0	5.8	5.9
32	n.d.	7.3	5.7	7.4
6	7.4	7.4	5.6	5.7
7	6.6	7.7	5.5	5.6
8	<5	7.2	5.5	6.0
4	n.d.	6.8	5.4	6.2
34	6.8	6.5	5.4	5.6
36	n.d.	6.2	5.2	5.3
14	7.1	6.6	<6	6.3

[0217]

- [0218] Co. No.: 화합물 번호; NET-inhibition: NET-억제
- [0219] D. 조성물 실시예
- [0220] 이들 실시예를 통해 사용되는 "활성성분" (A.I.)은 일반식 (I)의 화합물, 이의 약제학적으로 허용가능한 산부염, 입체화학적 이성질체 또는 N-옥사이드 형태에 관한 것이다.
- [0221] 실시예 D.1: 경구 액제
- [0222] 4-하이드록시벤조산메틸 (9 g) 및 4-하이드록시벤조산프로필 (1 g)을 비등 정제수 (4 ℓ)에 용해시켰다. 이 용액 3 ℓ에, 처음에 2,3-디하이드록시부탄이산 (2,3-dihydroxybutanedioic acid) (10 g)을, 그 후에 A.I. (20 g)를 용해시켰다. 후자의 용액을 전자의 용액의 잔여 부분과 합하고, 1,2,3-프로판트리올 (12 ℓ) 및 소르비톨 70% 용액 (3 ℓ)을 이것에 가하였다. 사카린나트륨 (40 g)을 물 (500 ml)에 용해시키고, 라즈베리 (2 ml) 및 구즈베리 에센스 (2 ml)를 가하였다. 후자의 용액을 전자와 합하고, 20 ℓ의 체적이 되도록 물을 적량 가해, 티스푼필 (5 ml) 당 활성성분 5 mg을 포함하는 경구 액제를 제공하였다. 얻어진 액제를 적절한 용기에 채웠다.
- [0223] 실시예 D.2: 필름 코팅 정제
- [0224] 정제 코어의 제조:
- [0225] A.I. (100 g), 락토스 (570 g) 및 전분 (200 g)의 혼합물을 잘 혼합한 후, 물 (200 ml) 중의 도데실황산나트륨 (5 g) 및 폴리비닐피롤리돈 (10 g)의 용액으로 습윤화시켰다. 습윤 분말 혼합물을 체질하고, 건조시켜, 다시 체질하였다. 그 다음에, 미결정질 셀룰로스 (100 g) 및 경화 식물유 (15 g)를 가했다. 전체를 잘 혼합하고, 정제로 압착시켜, 각각 활성성분 10 mg을 포함하는 10,000개의 정제를 얻었다.
- [0226] 코팅:
- [0227] 변성 에탄올 (75 ml) 중의 메틸셀룰로스 (10 g)의 용액에 디클로로메탄 (150 ml) 중의 에틸셀룰로스 (5 g)의 용액을 가하였다. 그 다음에, 디클로로메탄 (75 ml) 및 1,2,3-프로판트리올 (2.5 ml)을 가하였다. 폴리에틸렌글리콜 (10 g)을 용융시켜, 디클로로메탄 (75 ml) 중에 용해시켰다. 후자 용액을 전자 용액에 첨가한 후, 옥타데칸산마그네슘 (2.5 g), 폴리비닐피롤리돈 (5 g) 및 농축된 착색 현탁액 (30 ml)을 첨가하고, 전체를 균질화하였다. 이렇게 하여 얻어진 혼합물로 코팅 장치에서 정제 코어를 코팅하였다.
- [0228] 실시예 D.3: 주사제
- [0229] 4-하이드록시벤조산메틸 (1.8 g) 및 4-하이드록시벤조산프로필 (0.2 g)을 주사용 비등수 (500 ml)에 용해시켰다. 약 50℃로 냉각한 후에, 교반하면서 락트산 (4 g), 프로필렌글리콜 (0.05 g) 및 A.I. (4 g)를 가하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 1000 ml가 되게 충분히 주사용 증류수를 보충하여, A.I. 4 mg/ml를 포함하는 주사제를 얻었다. 이 주사제를 여과에 의해 멸균하여, 멸균 용기에 채웠다.