



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0029299
(43) 공개일자 2009년03월20일

(51) Int. Cl.

C07D 221/04 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7002844

(22) 출원일자 2009년02월12일

심사청구일자 2009년02월12일

번역문제출일자 2009년02월12일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2007/002025

국제출원일자 2007년07월09일

(87) 국제공개번호 WO 2008/010073

국제공개일자 2008년01월24일

(30) 우선권주장

60/830,890 2006년07월14일 미국(US)

(71) 출원인

화이자 프로덕츠 인코포레이티드

미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드

(72) 발명자

리우 케빈 쿤-친

미국 캘리포니아주 92078 산 마르코스 호리존 코트 1405

쟁 유안

미국 코네티컷주 06385 워터포드 투 마일 하일 로드 14

(74) 대리인

김창세

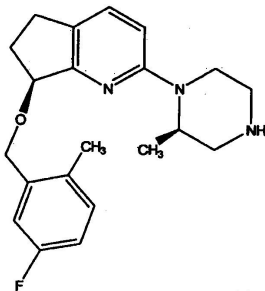
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) (7S)-7-[(5-플루오로-2-메틸-벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[B]피리딘의 타르트레이트 염

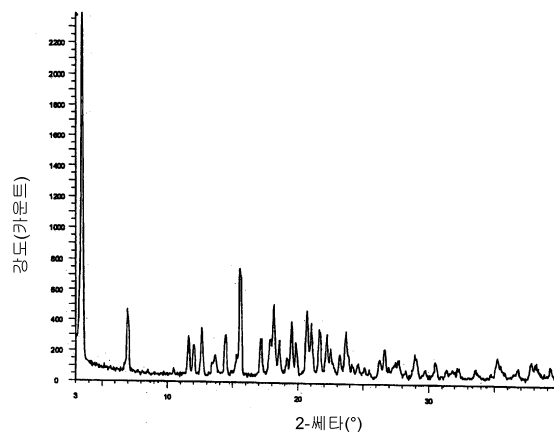
(57) 요약

본 발명은 (7S)-7-[(5-플루오로-2-메틸-벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘으로서 또한 공지된 화학식 I의 타르트레이트 염을 제공한다. 타르트레이트 염은 바람직하게는 결정질이다. 본 발명의 화학식 I의 타르트레이트 염은 인간을 포함한 동물에서 5-HT_{2c} 수용체의 활성화와 연관된 질병의 치료, 예컨대, 특히 정신분열증, 정신분열증과 관련된 인지력 결핍을 비롯한 인지력 결핍, 불안, 우울증, 강박 장애, 간질, 비만, 성 기능장애 및 요실금의 치료에 유용하다:

화학식 I



대표도 - 도1

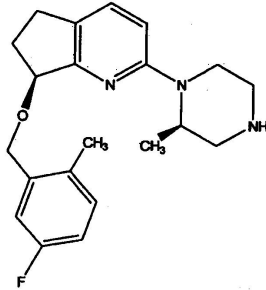


특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 타르트레이트 염:

화학식 I



청구항 2

제 1 항에 있어서,

3.5° , 7.0° , 15.6° , 18.1° 및 20.7° 의 2-썬타 ± 0.2° 의 구리 방사선에 의해 측정시 특징적인 X-선 분말 회절 피크를 갖는 타르트레이트 염.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

도 1의 특징적인 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 타르트레이트 염.

청구항 4

제 1 항에 따른 타르트레이트 염 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 5

치료 효과량의 제 1 항에 따른 타르트레이트 염을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물에서 5-HT_{2c} 수용체-매개된 질병, 상태 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

질병, 상태 또는 장애가 섭식 장애(예컨대, 폭식 장애, 식욕부진 및 게걸증), 체중 감소 또는 조절(예컨대, 칼로리 또는 음식 섭취 감소, 및/또는 식욕 억제), 비만, 요붕증, 유형 II 당뇨병, 우울증, 비정형 우울증, 양극성 장애, 정신병, 정신분열증, 행동 탐닉, 보상-관련 행동의 억제(예컨대, 조건화된 환경 회피, 예컨대 코카인-및 모르핀-유도된 조건화된 환경 선호의 억제), 물질 남용, 중독성 장애, 충동성, 알콜중독(예컨대, 알콜 섭취의 금단, 갈망 감소 및 재발 예방의 치료를 포함한 알콜 남용, 중독 및/또는 의존성), 담배 남용(예컨대, 담배 흡연의 갈망 감소 및 재발 예방의 치료를 포함한 흡연 중독, 금연 및/또는 의존성), 월경전 증후군 또는 말기 황체기 증후군, 편두통, 공황 장애, 불안(광장공포증, 특이적 공포증, 사회적 공포증, 외상후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애 및 범 불안 장애 포함), 외상후 증후군, 치매(기억력 손실, 알츠하이머병, 노화 치매, 혈관 치매, 경증 인지력 손상, 연령-관련 인지저하 및 경증 신경인지 장애를 포함), 발작 장애, 간질, 위장관 장애(예컨대, 위장관 운동성 또는 장 추진의 기능장애), 주의력 결핍 장애 또는 주의력 과다행동 장애(ADD/ADHD), 파괴 행동 장애, 충동 조절 장애, 경계선 인격 장애, 강박 장애, 만성 피로 증후군, 신경성 식욕부진, 수면 장애(예컨대, 수면 무호흡), 자폐증, 간질, 함구증, 척수 손상, 중추 신경계(CNS) 손상(예컨대, 외상, 뇌졸중, 신경변성 질병 또는 독성 또는 감염성 CNS 질병(예컨대, 뇌염 또는 수막염)), 심혈관 장애(예컨대, 혈전증), 파킨슨병, 헌팅턴병, 도파민 작용제 치료와 연관된 운동이상증, 하지 불편 증후군, 본태성 진전, 증상으로로서 주의력 및/또는 인지력 결핍을 포함하는 장애, 기분 장애 또는 기분 삽화(우울 장애 포함), 신경변성 장애 또는 상태,

뚜렛(Tourette) 증후군, 틱 장애, 남성 성 기능장애(MSD), 여성 성 기능장애(FSD) 및 하부 요로 기능장애(요실금 포함)로 이루어진 군 중에서 선택되는 방법.

청구항 7

제 5 항에 있어서,

질병, 상태 또는 장애가 정신병; 정신분열증(예컨대, 편집, 붕괴형, 긴장성, 미분화 또는 잔류 유형의 것); 정신분열형 장애; 정신분열정동 장애(예컨대, 망상 유형 또는 우울증 유형의 것); 망상 장애; 물질 유도된 정신 장애(예컨대, 알콜, 암페타민, 카나비스, 코카인, 환각제, 흡입제, 아편유사제, 또는 펜사이클리딘에 의해 유도된 정신병); 편집 유형의 인격 장애; 및 분열성 유형의 인격 장애로 이루어진 군 중에서 선택되는 방법.

청구항 8

제 5 항에 있어서,

질병, 상태 또는 장애가 불안; 공황 장애; 광장공포증; 특이적 공포증; 사회적 공포증; 강박 장애; 외상후 스트레스 장애; 급성 스트레스 장애; 및 범 불안 장애로 이루어진 군 중에서 선택되는 방법.

청구항 9

제 5 항에 있어서,

질병, 상태 또는 장애가 치매; 알츠하이머병의 인지력 결핍 증후군; 알츠하이머병의 주의력 결핍 증후군; 다발 경색 치매, 알콜성 치매 또는 다른 약물-관련 치매, 두개내 종양 또는 뇌 외상과 관련된 치매, 헌팅돈병 또는 파킨슨병과 관련된 치매, 또는 AIDS-관련 치매; 섬망; 기억상실 장애; 외상후 스트레스 장애; 정신 지체; 학습 장애(예컨대, 읽기 장애, 산술 장애, 또는 읽기 표현 장애); 주의력-결핍/과다행동 장애; 연령-관련 인지저하; 정신병과 관련된 인지력 결핍; 및 정신분열증과 관련된 인지력 결핍으로 이루어진 군 중에서 선택되는 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

질병, 상태 또는 장애가 정신분열증과 관련된 인지력 결핍인 방법.

청구항 11

제 5 항에 있어서,

질병, 상태 또는 장애가 기분 장애, 기분 삽화, 경증, 중등도 또는 중증 유형의 주요 우울 삽화, 조울 또는 혼합된 기분 삽화, 경조증 기분 삽화; 비정형 특징을 갖는 우울 삽화; 멜랑코리성 특징을 갖는 우울 삽화; 긴장성 특징을 갖는 우울 삽화; 산후 발병되는 기분 삽화; 뇌졸중후 우울증; 주요 우울 장애; 기분저하 장애; 경증 우울 장애; 월경전 불쾌 장애; 정신분열증의 정신병후 우울 장애; 망상 장애 또는 정신분열증과 같은 정신병 장애에 더해지는 주요 우울 장애; 양극성 장애, 예컨대 양극성 I 장애, 양극성 II 장애 및 순환성 장애로 이루어진 군 중에서 선택되는 방법.

청구항 12

제 5 항에 있어서,

질병, 상태 또는 장애가 파킨슨병; 헌팅돈병; 알츠하이머병, 다발경색 치매, AIDS-관련 치매 및 전측두엽 치매와 관련된 신경변성; 뇌 외상과 관련된 신경변성; 뇌졸중과 관련된 신경변성, 뇌 경색과 관련된 신경변성; 저혈당-유도된 신경변성; 간질성 경련과 관련된 신경변성; 신경독성 중독과 관련된 신경변성; 및 다계통 위축증으로 이루어진 군 중에서 선택되는 방법.

청구항 13

제 5 항에 있어서,

질병, 상태 또는 장애가 섭식 장애(예컨대, 폭식 장애, 식욕부진 및 게걸증), 체중 감소 또는 조절(예컨대, 칼로리 또는 음식 섭취 감소, 및/또는 식욕 억제) 및 비만으로 이루어진 군 중에서 선택되는 방법.

청구항 14

제 1 항에 따른 타르트레이트 염, 항정신병제 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 15

치료 효과량의 제 1 항에 따른 타르트레이트 염 및 항정신병제를 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물에서 5-HT_{2c} 수용체-매개된 질병, 상태 또는 장애를 치료하는 방법.

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 5-HT_{2c} 수용체 작용제인 (7S)-7-[(5-플루오로-2-메틸-벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘의 타르트레이트 염에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 인간을 포함한 동물에서 5-HT_{2c} 수용체의 활성화와 연관된 질병의 치료에서 상기 염의 용도에 관한 것이다.

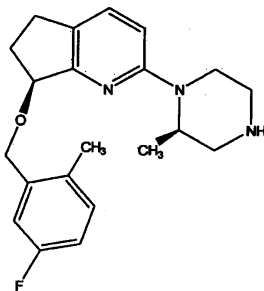
배경기술

- <2> 비숍(Bishop, M. J.) 및 닐손(Nilsson, B. M.)의 문헌["New 5-HT_{2c} Receptor Agonists" Expert Opin. Ther. Patents, 2003, 13(11): 1691-1705]은 5-HT_{2c} 수용체에서 작용제 활성을 갖는 화합물을 기재하는 특허 출원을 개관하고 있다. 또한, 상기 개관은 5-HT_{2c} 작용제의 특히 비만, 정신분열증, 불안, 우울증, 강박 장애, 성기능 장애, 간질 및 요실금과 같은 치료에서의 용도를 지지하는 증거가 존재하는 징후들을 다루고 있다.
- <3> 다양한 5-HT 수용체에 대한 리간드의 독성 및 비-선택성은 도전으로 남아있다. 몇몇 리간드의 비-선택성이 환각 및 심혈관 합병증과 같은 다양한 역 부작용에 원인이 되는 것으로 짐작되었다. 따라서, 5-HT_{2c} 선택적 수용체 리간드에 대한 필요성이 존재한다.

<4> 발명의 개요

- <5> 본 발명은 하기 화학식 I의 타르트레이트 염을 제공한다:

화학식 I



- <6>
- <7> 화학식 I은 (7S)-7-[(5-플루오로-2-메틸-벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘으로서 공지되어 있다. 본 발명의 화학식 I의 타르트레이트 염은 바람직하게는 결정질이고 비교적 비흡습성이다. 화학식 I의 결정질 타르트레이트 염은 다형성의 형태 A로 존재하는 것으로 밝혀졌다.
- <8> 본 발명의 화학식 I의 타르트레이트 염은 인간을 포함한 동물의 5-HT_{2c} 수용체의 활성화와 연관된 질병의 치료, 예컨대 특히 정신분열증, 정신분열증과 관련된 인지력 결핍을 비롯한 인지력 결핍, 불안, 우울증, 강박 장애, 간질, 비만, 성 기능장애 및 요실금의 치료에 유용하다.

발명의 상세한 설명

- <10> 5-HT_{2c} 작용제는 본원에서 그 전체가 참고로서 인용되어 있는 2006년 3월 31자로 출원된 미국 특허 출원 제 11/395,327 호에 기재되어 있다.

- <11> 본원에서 사용되는 용어 "치료"는 이 용어가 적용되는 장애 또는 상태, 또는 상기 장애 또는 상태의 하나 이상의 증상의 진행을 역전, 경감, 억제시키거나 또는 예방하는 것을 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "치료"는 치료의 행위를 지칭하며, "치료하는"은 앞서 정의된 바이다.
- <12> 화학식 I의 타르트레이트 염은 상이한 다형성 형태로 존재할 수 있으며, 이들 모두는 본 발명에 포함된다. 화학식 I의 타르트레이트 염은 결정질 다형성 형태 A로 존재하는 것으로 밝혀졌다.
- <13> 본 발명의 화학식 I의 타르트레이트 염은 그의 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 이 염은 용매, 예컨대 비제한적으로 물, 아세톤 및 에탄올, 프로판올, 뷰탄올, 프로필렌 글리콜 등과 같은 알콜과 함께 용매화물 또는 수화물을 형성할 수 있다.
- <14> 본 발명의 실시양태에서, 타르트레이트 염은 3.5° , 7.0° , 15.6° , 18.1° 및 20.7° 의 2-췌타(Theta) $\pm 0.2^{\circ}$ 의 구리 방사선에 의해 측정시 특징적인 X-선 분말 회절 피크를 갖는다.
- <15> 바람직한 실시양태에서, 타르트레이트 염은 도 1의 특징적인 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.
- <16> 추가의 실시양태에서, 타르트레이트 염은 $186 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 의 용융 시작 온도를 갖는다.
- <17> 다른 실시양태에서, 타르트레이트 염은 대략 1% 내지 90%($\pm 2\%$) 습도로부터 수행되는 등온($24.9 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$) 수분 수착 시험에서 $90 \pm 2\%$ 상대 습도에서 0.5% 미만만큼 중량이 증가한다.
- <18> 흡습성 약물 물질은 공기 중에서 수분에 대한 그의 친화성으로 인해 축축해진다. 고도의 흡습성 또는 조해성 화합물은 분말로서 만족스럽게 제조될 수 없다. 비흡습성 약물 물질은 고체의 단위 투여량 형태를 제조하는데 바람직하다.
- <19> 본원에서 사용되는 용어 "결정질"은 질서가 있는, 장 범위의 분자 구조를 갖는 물질을 의미한다. 결정 형태의 결정도는, 예컨대 분말 X-선 회절, 수분 수착, 시차 주사 열량계, 용액 열량계 및 용해 특성을 비롯한 다수의 기법에 의해 결정될 수 있다.
- <20> 결정질 유기 화합물은 3차원 공간에서 주기적인 배열로 정렬된 다수의 원자로 이루어진다. 보통 구조적인 주기성은 대부분의 분광학적 탐침(예컨대, X-선 회절, 적외선 및 고체 상태 NMR)에 의해 명확한 물리적 특성, 예컨대 날카롭고 뚜렷한 분광 특징을 나타낸다. X-선 회절(XRD)은 고체의 결정도를 결정하는데 가장 민감한 방법 중 하나인 것으로 인식된다. 결정은 브래그(Bragg) 법칙에 의해 예측되는 바와 같이 격자 평면간 공간과 일치하는 특정 각도에서 발생하는 뚜렷한 회절 최대치를 산출한다. 반면에, 비정질 물질은 장 범위 질서를 갖지 않는다. 이들은 종종 액체 상태에서와 같이 분자간의 추가 부피를 유지한다. 보통 비정질 고체는 반복되는 결정 격자의 장 범위 질서의 부재로 인해 넓게 흩어진 후방을 갖는 특징 없는 XRD 패턴을 나타낸다.
- <21> PXRD는 유기 화합물(예컨대, 약학 조성물에 유용한 화합물)의 상이한 결정 형태를 특성화하는데 사용되는 것으로 보고되었다. 예를 들면, 미국 특허 제 5,504,216 호(홀로한(Holohan) 등), 제 5,721,359 호(둔(Dunn) 등), 제 5,910,588 호(왕닉(Wangnick) 등), 제 6,066,647 호(더글라스(Douglas) 등), 제 6,225,474 호(마즈모토(Matsumoto) 등), 제 6,239,141 호(알렌(Allen) 등), 제 6,251,355 호(무라타(Murata) 등), 제 6,288,057 호(하크니스(Harkness)), 제 6,316,672 호(스토웰(Stowell) 등) 및 제 6,329,364 호(그롤라우(Groleau))를 참고한다.
- <22> 결정질 물질은 다수의 약학 용도에서 바람직하다. 결정질 형태는 일반적으로 동일한 물질의 비정질 형태보다 열역학적으로 더 안정하다. 이러한 열역학 안정성은 바람직하게는 결정질 형태의 보다 낮은 용해도 및 개선된 물리적 안정성에 반영된다. 결정질 고체 중의 분자들의 규칙적인 패킹(packing)은 바람직하게는 화학적인 불순물의 혼입을 부인한다. 따라서, 결정질 물질은 일반적으로 그의 비정질 대응물보다 보다 높은 화학적 순도를 갖는다. 결정질 고체에서의 패킹은 일반적으로 잘 한정된 격자 위치로 분자를 구속시키고 화학 반응에 대한 전제 조건인 분자 운동성을 감소시킨다. 따라서, 거의 주목할 만한 예외 없이 결정질 고체는 동일한 분자 조성의 비정질 고체보다 화학적으로 더 안정하다.
- <23> 본 발명의 화학식 I의 타르트레이트 염 형태 A의 결정질 다형체의 결정질 형태는 도 1에 제공된 명확한 분말 X-선 회절 프로파일을 갖는다. 본원에서 사용되는 특징적인 회절 피크는 관찰된 회절 패턴의 가장 강한 피크로부터 선택된 피크이다. 바람직하게는, 특징적인 피크는 회절 패턴 중 가장 강한 피크의 약 20, 보다 바람직하게는 가장 강한 피크의 약 10, 가장 바람직하게는 가장 강한 피크의 약 5로부터 선택된다.
- <24> 분말 X-선 회절 패턴

<25> 구리 방사선 공급원, 고정된 슬릿(발산: 1.0mm, 산란방지: 1.0mm 및 수광: 0.6mm) 및 케벡스(Kevex) 고체-상태 검출기가 장착된 브루커(Bruker) D5000 회절계(마디슨 위스콘신(Madison Wisconsin))를 사용하여 (7S)-7-[(5-플루오로-2-메틸-벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 형태 A의 타르트레이트 염에 대해 분말 X-선 회절 패턴을 모았다. 0.040 도의 단계 크기 및 1초의 단계 시간을 사용하여 3.0 내지 40.0도의 2-세타로부터 구리 파장 $K\alpha_1 = 1.54056$ 및 $K\alpha_2 = 1.54439$ 에서 평균 샘플 지지대로부터의 세타-2 세타 측각기 구성에서 데이터를 모았다. X-선 관의 전압 및 전류량을 각각 40kV 및 40mA로 설정하였다. 데이터를 모으고 브루커 DIFFRAC 플러스 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 석영 지지대에 샘플을 위치시킴으로써 샘플을 준비하였다. (브루커 D5000 회절계는 시에만스(Siemans) 모델 D5000과 유사하게 작동함을 주지한다.) 결과를 하기 표 1에 요약하였으며, 여기에는 0.30의 평활 너비 및 1.0의 역치를 사용하여 9% 이상의 상대 강도를 갖는 모든 반사(라인)에 대한 2-세타 값 및 상대 강도가 제공되어 있다.

표 1

화학식 I의 타르트레이트 염 형태 A에 대한 분말 X-선 회절 반사

각도	상대 강도 *
2-세타 $\pm 0.2^\circ$	%
3.5	100
7.0	19.6
11.6	12.3
12.0	9.8
12.6	14.5
14.5	12.6
15.6	31.0
17.2	11.7
17.9	11.7
18.1	21.2
18.6	11.3
19.5	16.7
19.8	10.9
20.7	19.6
21.1	16.3
21.7	14.6
22.2	13.1
23.7	14.0
26.7	9.3

* 상대 강도는 입자 크기 및 형태에 따라 달라질 수 있다.

<26>

<27>

시차 주사 열량계(DSC)

<28>

메틀러 톨레도(Mettler Toledo) DSC 822를 사용하여 열 상 전이 데이터를 모았다. 리드(lid) 안에 핀홀을 갖는 권축 알루미늄 샘플 팬을 1 내지 3 밀리그램의 샘플로 충전시킨 후 5°C/분에서 실온부터 300°C까지 스캐닝하였다. 시작 온도를 기준선 탄젠트-피크 탄젠트 방법에 의해 결정하였다. 시작 온도는 입자 크기, 샘플 크기, 샘플 팬 구성 및 가열 속도에 따라 달라질 수 있다.

<29>

(7S)-7-[(5-플루오로-2-메틸-벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 형태 A의 타르트레이트 염에 대한 열 분석(DSC 및 핫 스테이지(hot stage) 편광 현미경)은 그것이 높은 용융임을 보여주었다. 용융 시작 = $186 \pm 3^\circ\text{C}$.

<30>

흡습성

<31> 정확하게 칭량된 샘플을 점진적으로 변하는 수증기압에 가하면서 동시에 중량 변화를 기록하는 동적 증기 수축 기법을 사용함으로써 흡습성을 평가하였다. 실험을 25℃에서 등온으로 수행하였다.

<32> 대략 1% 내지 90%(±2%) 습도에서 수행되는 등온(25.1 ± 0.1℃) 수분 수축 분석 동안 90 ± 2% 상대 습도에서 0.5% 미만의 중량 증가가 검출되었다. 생성된 동적 흡습성 데이터는 (7S)-7-[(5-플루오로-2-메틸-벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 형태 A의 타르트레이트 염이 비-흡습성을 시사한다. 수증기 수축 양은 샘플의 입자 크기 및 표면적에 따라 달라질 수 있다.

실시예

<33> **실시예 1**

<34> (S)-7-(5-플루오로-2-메틸-벤질옥시)-2-((R)-2-메틸-피페라진-1-일)-6,7-다이하이드로-5H-[1]피리딘 L(+)-타르트레이트

<35> L-타르타르산 41.8mg(0.279mmol)을 뜨거운 아이소프로필 알콜 2mL에 용해시킨 후 25℃로 냉각시켰다. L-타르타르산 용액에, 아이소프로필 알콜 3mL 중 본원에서 그 전체가 참고로서 인용된 2006년 3월 31일자로 출원된 미국 특허 출원 제 11/395,327 호의 실시예 2A-9에 따른 (7S)-7-[(5-플루오로-2-메틸-벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(화학식 I)의 용액(100mg, 0.281mmol)을 25℃에서 주사기를 거쳐 한방울씩 첨가하였다. 다른 아이소프로필 알콜 1mL를 사용하여 화학식 I을 함유하는 바이알을 행군 후 L-타르타르산 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 격렬하게 교반한 후 여과하고 차가운 냉 아이소프로필 알콜로 세척하였다. 그 후, 모아진 백색 고체(113.3mg)를 무수 에탄올 2.5mL와 혼합하고, 80℃에서 72시간에 걸쳐 교반하였다. 생성된 침전물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 차가운 냉 무수 에탄올로 세척하여 진공하에 건조한 후 백색 결정으로서 표제 화합물 90mg을 수득하였다.

<36> 화학식 I의 염의 일반적인 제조

<37> 약 20℃ 내지 50℃에서 반대 이온(산)의 용액을 적합한 용매에 용해시키고 약 20℃ 내지 약 50℃에서 적합한 용매 중 화학식 I의 유리 염기의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 교반하면서 실온으로 냉각시킨 후 여과하였다. 화학식 I의 다양한 염을 제조하였다.

<38> 화학식 I의 L-(+)-타르트레이트 염은 완전한 결정질인 것으로 관찰되었다.

<39> 본 발명의 화학식 I의 타르트레이트 염은 선택적 5-HT_{2c} 작용제이다. 이 염은 5-HT_{2c} 수용체의 작용에 의해 효과적으로 치료되는 질병 또는 상태를 치료하는데 사용될 수 있다. 이 염은 5-HT₂ 수용체-매개된 질병을 치료하는데 사용될 수 있다.

<40> 본 발명의 실시양태는 치료 효과량의 본 발명의 타르트레이트 염 및 약학적으로 허용가능한 담체, 및 선택적으로 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물이다. 바람직하게는, 약학 조성물의 타르트레이트 염은 결정질이다. 약학 조성물은 5-HT₂ 수용체-매개된 질병을 치료하는데 사용될 수 있다.

<41> 전형적인 제형은 본 발명의 타르트레이트 염 및 담체, 및 선택적으로 희석제 또는 부형제를 혼합함으로써 제조된다. 적합한 담체, 희석제 및 부형제는 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있고, 탄수화물, 왁스, 수용성 및/또는 수팽윤성 중합체, 친수성 또는 소수성 물질, 젤라틴, 오일, 용매, 물 등과 같은 물질을 포함한다. 사용되는 특정 담체, 희석제 또는 부형제는 본 발명의 화합물이 적용되는 수단 및 목적에 따라 좌우된다. 일반적으로, 용매는 포유동물에게 투여될 안전한(GRAS) 것으로서 당해 분야의 숙련자에 의해 인식된 용매를 기준으로 선택된다. 일반적으로, 안전한 용매는 비독성 수성 용매, 예컨대 물, 및 물에 가용성이거나 혼화성인 다른 비독성 용매이다. 적합한 수성 용매는 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜(예, PEG400, PEG300) 등 및 이들의 혼합물을 포함한다. 제형은 또한 하나 이상의 완충제, 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁제, 보존제, 항산화제, 불투명화제, 유동화제(glidant), 가공 보조제, 착색제, 감미제, 향료제, 착향제 및 약물(즉, 본 발명의 타르트레이트 염 또는 그의 약학 조성물)의 우아한 모습을 제공하고 약학 생성물(즉, 약제)을 제조하는데 도움이 되는 다른 공지된 첨가제를 포함한다.

<42> 제형은 통상적인 용해 및 혼합 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들면, 벌크한 약물 물질(즉, 본 발명의 타르트레이트 염 또는 안정화된 형태(예, 사이클로텍스트린 유도체 또는 다른 공지된 착화제와의 착화))을 상기 기재된 하나 이상의 부형제의 존재하에 적합한 용매에 용해시킨다. 본 발명의 타르트레이트 염은 전형적으로

약학 투여량 형태로 제형화되어 용이하게 조절될 수 있는 약물의 투여량을 제공하고 환자에게 우아하고 용이하게 조작가능한 제품을 제공한다.

- <43> 본 발명의 약학 조성물은 임의의 통상적인 경구, 직장, 경피, 비경구, (예컨대, 정맥내, 근육내 또는 피하) 수조내, 질내, 복막내, 방광내, 국소(예컨대, 분말, 연고 또는 점적약), 또는 협측, 또는 비강, 투여량 형태로 환자에게 투여될 수 있다.
- <44> 본 발명은 또한 치료 효과량의 본 발명의 타르트레이트 염 또는 효과량의 본 발명의 타르트레이트 염 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 동물(바람직하게는, 인간)에게 투여함을 포함하는, 치료가 필요한 동물에게 5-HT₂ 수용체-매개된 질병, 상태 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- <45> 본 발명의 화학식 I은 5-HT_{2c} 수용체에서 잠재적이고 높은 친화성의 작용제로서, 5-HT_{2a} 수용체에서 길항제 또는 약한 부분적인 작용제로서, 그리고 5-HT_{2b} 수용체에서 길항제로서 작용한다. 본 발명의 화학식 I은 5-HT_{2a} 및/또는 5-HT_{2b}에 대해 관찰된 것보다 훨씬 높은 5-HT_{2c}에 대한 그의 작용성 효능(낮은 EC₅₀), 또는 5-HT_{2a} 및/또는 5-HT_{2b}에서 그의 작용성 활성의 결여로 인해 5-HT_{2a} 및 5-HT_{2b}에 비해 5-HT_{2c}에 대해 기능적으로 선택적이다.
- <46> 미국 특허 출원 제 11/395,327 호에 제공된 인간 수용체에서의 결합 분석 절차에 따라 화학식 I의 비정질 염을 시험하였고, 화학식 I의 화합물에 대해 다음과 같은 수용체 결합 데이터를 얻었다:
- <47> 5-HT_{2c}에 대한 K_i - 1.5nM;
- <48> 5-HT_{2a}에 대한 K_i - 4.5nM;
- <49> 5-HT_{2b}에 대한 K_i - 7.7nM.
- <50> 수용체 결합 데이터 또는 결합 선택성 데이터는 반드시 기능성 데이터 또는 기능성 선택성 데이터와 서로 관련되는 것은 아니며, 또는 반드시 기능성 데이터 또는 기능성 선택성 데이터를 반영하는 것은 아닐 수 있다. 예를 들면, 화합물은 기능성 분석을 분석하는 경우 5-HT_{2c} 수용체에 대해 선택적일 수 있지만, 결합 분석에서 화합물은 다른 5-HT 수용체에서 동일한 효능을 가질 수 있다. 따라서, 치료 방법에 대해 본 발명에 관련되어 본원에서 사용되는 용어 "선택적"은 "기능적으로 선택적"을 의미한다.
- <51> 따라서, 본 발명의 화학식 I의 타르트레이트 염은 5-HT₂ 수용체-매개된 질병, 상태 또는 장애를 치료하는데 유용하다. 따라서, 본 발명의 타르트레이트 염은 본원에 기재된 치료적 용도를 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다.
- <52> 5-HT₂ 수용체 리간드에 의해 조절되는 질병, 상태 및/또는 장애는 섭식 장애(예컨대, 폭식, 식욕부진 및 게걸증), 체중 감소 또는 조절(예컨대, 칼로리 또는 음식 섭취 감소, 및/또는 식욕 억제), 비만, 우울증, 비정형 우울증, 양극성 장애, 정신병, 정신분열증, 행동 탐닉, 보상-관련 행동의 억제(예컨대, 조건화된 환경 회피, 예컨대 코카인- 및 모르핀-유도된 조건화된 환경 선호의 억제), 물질 남용, 중독성 장애, 충동성, 알콜중독(예컨대, 알콜 섭취의 금단, 갈망 감소 및 재발 예방의 치료를 포함한 알콜 남용, 중독 및/또는 의존성), 담배 남용(예컨대, 담배 흡연의 갈망 감소 및 재발 예방의 치료를 포함한 흡연 중독, 금연 및/또는 의존성), 월경전 증후군, 말기 황체기 증후군, 편두통, 공황 장애, 불안, 외상후 증후군, 치매(기억력 손실, 알츠하이머병, 노화 치매, 혈관 치매, 경증 인지력 손상, 연령-관련 인지저하 및 경증 신경인지 장애를 포함), 발작 장애, 간질, 위장관 장애(예컨대, 위장관 운동성 또는 장 추진의 기능장애), 주의력 결핍 장애 또는 주의력 과다행동 장애(ADD/ADHD), 파괴 행동 장애, 충동 조절 장애, 경계선 인격 장애, 강박 장애, 만성 피로 증후군, 신경성 식욕부진, 수면 장애(예컨대, 수면 무호흡), 자폐증, 간질, 함구증, 척수 손상, 중추 신경계(CNS) 손상(예컨대, 외상, 뇌졸중, 신경변성 질병 또는 독성 또는 감염성 CNS 질병(예컨대, 뇌염 또는 수막염)), 심혈관 장애(예컨대, 혈전증), 파킨슨병, 요붕증 및 유형 II 당뇨병을 포함한다.
- <53> 다른 실시양태에서, 본 발명은 정신분열증, 망상 장애 및 약물 유도된 정신병과 같은 정신 장애 및 상태; 공황 및 강박 장애와 같은 불안 장애; 및 파킨슨병 및 헌팅턴병을 포함한 운동 장애를 치료하는데 효과적인 일정량의 화학식 I의 타르트레이트 염을 포함하는, 상기 장애 또는 상태의 치료 방법에 관한 것이다.
- <54> 본 발명에 따라 치료될 수 있는 정신 장애의 예는, 정신분열증, 예컨대 편집, 붕괴형, 긴장성, 미분화 또는 잔

류 유형의 것; 정신분열형 장애; 정신분열정동 장애, 예컨대 망상 유형 또는 우울증 유형의 것; 망상 장애; 물질 유도된 정신 장애, 예컨대 알콜, 암페타민, 카나비스, 코카인, 환각제, 흡입제, 아편유사제, 또는 펜사이클리딘에 의해 유도된 정신병; 편집 유형의 인격 장애; 및 분열성 유형의 인격 장애를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

<55> 정신분열증 유형의 정신 장애를 치료하는 용도에서, 타르트레이트 염은 정신병 환자에서 불안, 초조, 과다 공격, 긴장 및 사회적 또는 정서적 금단과 같은 증상을 제거 또는 개선시키는데 유용하다. 또한, 타르트레이트 염은 기관지 조직 및 혈관, 동맥 및 정맥의 세로토닌-유도된 수축을 차단하는데 유용할 수 있다. 본 발명의 타르트레이트 염은 또한 진정제, 불안 완화제, 공격방지제, 스트레스방지제, 근육 보호제, 및 심혈관 보호제로서 유용할 수 있으며, 따라서 온혈 동물을, 예컨대 수술 기간 및 그와 같은 상황과 같은 스트레스 상황에서 보호하는데 유용하다.

<56> 본 발명에 따라 치료될 수 있는 운동 장애의 예는, 헌팅돈병, 도파민 작용제 치료와 연관된 운동이상증, 파킨슨병, 하지 불결 증후군 및 본태성 진전으로부터 선택되지만, 이에 제한되지 않는다.

<57> 본 발명에 따라 치료될 수 있는 다른 장애는 강박 장애, 뚜렛(Tourette) 증후군 및 다른 틱 장애이다.

<58> 또한, 본 발명은 불안 장애 또는 상태를 치료하는데 효과적인 일정량의 화학식 I의 타르트레이트 염을 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물의 상기 장애 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명에 따라 치료될 수 있는 불안 장애의 예는, 공황 장애; 광장공포증; 특이적 공포증; 사회적 공포증; 강박 장애; 외상후 스트레스 장애; 급성 스트레스 장애; 및 범 불안 장애를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

<59> 또한, 본 발명은 약물 중독을 치료하는데 효과적인 일정량의 화학식 I의 타르트레이트 염을 인간을 포함한 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 약물 중독, 예컨대 알콜, 암페타민, 코카인 또는 아편 중독을 치료하는 방법을 제공한다. 본원에서 사용되는 용어 "약물 중독"은 약물에 대한 비정상적인 욕망을 의미하며, 일반적으로 바라는 약물 및 강렬한 약물 갈망의 삽화를 취하고자 하는 충동과 같은 동기부여 장애를 특징으로 한다.

<60> 또한, 본 발명은 증상으로서 주의력 및/또는 인지력 결핍을 포함한 장애 또는 상태를 치료하는데 효과적인 일정량의 화학식 I의 화합물을 인간을 포함한 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 상기 장애 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 본원에서 사용되는 용어 "주의력 및/또는 인지력 결핍"의 "인지력 결핍"은 동일한 일반 연령의 개체군에서의 다른 개체에 대한 특정 개체의 기억력, 사고력 또는 학습 및 논리력과 같은 하나 이상의 인지력 양상이 정상 이하로 기능하는 것을 지칭한다. 또한, 용어 "주의력 및/또는 인지력 결핍"의 "인지력 결핍"은, 예컨대 연령-관련 인지저하가 일어날 때 임의의 특정한 개체의 하나 이상의 인지력 양상의 기능이 감소하는 것을 지칭한다.

<61> 본 발명에 따라 치료될 수 있는 증상으로서 주의력 및/또는 인지력 결핍을 포함하는 장애의 예는, 치매, 예컨대 알츠하이머병, 다발경색 치매, 알콜성 치매 또는 다른 약물-관련 치매, 두개내 종양 또는 뇌 외상과 관련된 치매, 헌팅돈병 또는 파킨슨병과 관련된 치매, 또는 AIDS-관련 치매; 섬망; 기억상실 장애; 외상후 스트레스 장애; 정신 지체; 학습 장애, 예컨대 읽기 장애, 산술 장애, 또는 읽기 표현 장애; 주의력-결핍/과다행동 장애; 연령-관련 인지저하; 정신병과 관련된 인지력 결핍, 및 정신분열증과 관련된 인지력 결핍이다.

<62> 또한, 본 발명은 기분 장애 또는 기분 삽화를 치료하는데 효과적인 일정량의 화학식 I의 타르트레이트 염을 인간을 포함한 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 상기 장애 또는 삽화를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명에 따라 치료될 수 있는 기분 장애 및 기분 삽화의 예는, 경증, 중등도 또는 중증 유형의 주요 우울 삽화, 조울 또는 혼합된 기분 삽화, 경조증 기분 삽화; 비정형 특징을 갖는 우울 삽화; 멜랑코리성 특징을 갖는 우울 삽화; 긴장성 특징을 갖는 우울 삽화; 산후 발병되는 기분 삽화; 뇌졸중후 우울증; 주요 우울 장애; 기분저하 장애; 경증 우울 장애; 월경전 불쾌 장애; 정신분열증의 정신병후 우울 장애; 망상 장애 또는 정신분열증과 같은 정신병 장애에 더해지는 주요 우울 장애; 양극성 I 장애, 양극성 II 장애 및 순환성 장애와 같은 양극성 장애를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

<63> 또한, 본 발명은 신경변성 장애 또는 상태를 치료하는데 효과적인 일정량의 화학식 I의 타르트레이트 염을 인간을 포함한 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 상기 장애 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 달리 지시되지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어 "신경변성 장애 또는 상태"는 중추 신경계에서 뉴런의 기능장애 및/또는 사멸에 의해 유발되는 장애 또는 상태를 지칭한다. 이러한 장애 및 상태의 치료는 상기 장애 또는 상태의 위험한 상태에서 뉴런의 기능장애 또는 사멸을 예방하고/하거나 손상되거나 건강한 뉴런의 기능을

위험한 상태의 뉴런의 기능장애 또는 사멸에 의해 유발된 기능의 손실을 보상하는 방식으로 강화시키는 제제의 투여에 의해 촉진될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "항신경성 제제"는 이러한 성질 중 일부 또는 전부를 갖는 물질 또는 제제를 지칭한다.

- <64> 본 발명에 따라 치료될 수 있는 신경변성 장애 및 상태의 예는 파킨슨병; 헌팅돈병; 치매, 예컨대 알츠하이머병, 다발경색 치매, AIDS-관련 치매, 및 전측두엽 치매; 뇌 외상과 관련된 신경변성; 뇌졸중과 관련된 신경변성, 뇌 경색과 관련된 신경변성; 저혈당-유도된 신경변성; 간질성 경련과 관련된 신경변성; 신경독성 중독과 관련된 신경변성; 및 다계통 위축증을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- <65> 본 발명의 하나의 실시양태에서, 신경변성 장애 또는 상태는 인간을 포함한 포유동물에서 선조체 중형 돌기 뉴런의 신경변성을 포함한다. 본 발명의 추가의 실시양태에서, 신경변성 장애 또는 상태는 헌팅돈병이다.
- <66> 본 발명의 다른 실시양태에서, 본 발명의 타르트레이트 염은 성 기능장애의 예방 및/또는 치료에 사용될 수 있다. 성 기능장애(SD)는 중요한 임상 문제이며, 이는 남성 및 여성 모두에 영향을 미칠 수 있다. SD의 원인은 심리적일뿐만 아니라 기질적일 수 있다. SD의 기질적 양상은 전형적으로 고혈압 또는 당뇨병과 관련된 것과 같은 혈관 질병에 근거하거나, 처방 약제에 의하거나/의하고 우울증과 같은 정신과적 질병에 의해 유발된다. 생리적 요인은 두려움, 성능 불안 및 대인관계의 마찰을 포함한다. SD는 성적 성능을 손상시키고, 자존심을 떨어뜨리고, 개인의 관계를 붕괴시킴으로써 개인적 고통을 유도한다. 임상시, SD 장애는 여성 성 기능장애(FSD) 및 남성 성 기능장애(MSD)로 분류되어 왔다(멜만(Melman) 등, 1999). FSD는 여성 성 흥분 장애(FSAD), 성욕 감소 장애(성에 대한 흥미 결여)와 같은 욕망 장애, 및 성 불감증(오르가즘에 도달할 수 없음)과 같은 오르가즘 장애를 포함한다. 남성 성 기능장애(MSD)는 남성 발기부전(MED) 및 오르가즘과 같은 사정 장애(오르가즘에 도달할 수 없음) 또는 성욕 감소 장애(성에 대한 흥미 결여)와 같은 욕망 장애를 포함한다.
- <67> 본 발명의 타르트레이트 염은 남성에서의 성 기능장애(예컨대, 남성 발기부전(MED)) 및 여성, 즉 여성 성 기능장애(FSD), 예컨대 여성 성 흥분 장애(FSAD)의 치료 및/또는 예방에 유리하다.
- <68> 추가의 양태에서, 본 발명은 하부 요로 기능장애를 치료하는데 효과적인 양으로 화학식 I의 타르트레이트 염을 포유동물에게 투여함으로써 상기 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 하부 요로 기능장애의 상태는 과민성 방광, 증가된 주간 빈도수, 야뇨증, 절박성, 스트레스성 요실금, 절박 요실금 및 혼합형 요실금을 포함한 요실금(뇨의 무의식적 누출이 있는 임의의 상태), 요실금과 관련된 과민성 방광, 유뇨증, 야뇨증, 연속성 요실금, 상황성 요실금, 예컨대 성교 도중 실금, 및 전립샘 비대(BPH)와 관련된 하부 요로 증후군(LUTS)을 포함한다.
- <69> 본 발명의 화학식 I의 타르트레이트 염은 매일 약 0.1mg 내지 약 1,000mg(바람직하게는 매일 약 1mg 내지 약 500mg, 보다 바람직하게는 매일 약 2.5mg 내지 약 250mg, 훨씬 더 바람직하게는 매일 약 5mg 내지 약 150mg, 가장 바람직하게는 매일 약 60mg 내지 약 100mg) 범위의 투여량 수준에서 환자에게 투여될 수 있다. 약 70kg의 체중을 갖는 정상적인 성인 인간의 경우, 체중 1kg 당 약 0.01mg 내지 약 2mg 범위의 투여량이 전형적으로 충분하다. 그러나, 치료된 대상의 연령 및 체중, 계획된 투여 경로, 투여되는 특정 화합물 등에 따라 일반적인 투여량 범위에 몇몇 변화가 필요할 수 있다. 특정 환자에 대한 투여량 범위 및 최적 투여량의 결정은 본 개시내용에 이점을 갖는 당해 분야의 숙련자의 능력안에 있다. 본 발명의 타르트레이트 염은 서방성 방출, 제어된 방출, 및 지연된 방출 제형으로 사용될 수 있으며, 이의 형태는 또한 당해 분야의 숙련자에게 널리 알려져 있음을 주목한다.
- <70> 또한, 본 발명의 화학식 I의 타르트레이트 염은 본원에 기재된 질병/상태의 치료를 위한 다른 약학적 제제와 함께 사용될 수 있다. 따라서, 다른 약학적 제제와 병용하여 본 발명의 타르트레이트 염을 투여함을 포함하는 치료 방법이 또한 제공된다. 본 발명의 화합물과 병용하여 사용될 수 있는 적합한 약학적 제제는, 항비만제, 예컨대 아포지방단백질-B 분비물/미소체 트라이글리세리드 전이 단백질(app-B/MTP) 억제제, 11β -하이드록시 스테로이드 데하이드로게나제-1(11β -HSD 유형 1) 억제제, PYY_{3-36} 및 그의 유사물, MCR-4 작용제, 콜레스티로키닌-A(CCK-A) 작용제, 모노아민 재흡수 억제제(예컨대, 시부트라민), 교감신경작용제, β_3 아드레날린 수용체 작용제, 도파민 작용제(예컨대, 브로모크립틴), 멜라닌세포 자극 호르몬 수용체 유사물, 카나비노이드 1 수용체 길항제(예컨대, 리모나반트), 멜라닌 응축 호르몬 길항제, 렙틴(OB 단백질), 렙틴 유사물, 렙틴 수용체 작용제, 갈라닌 길항제, 리파제 억제제(예컨대, 테트라하이드로립스타틴, 즉 오를리스타트), 식욕억제제(예컨대, 뱀메신 작용제), 신경펩티드-Y 수용체 길항제(예컨대, NPY Y5 수용체 길항제, 예컨대 미국 특허 제 6,566,367 호; 제 6,649,624 호; 제 6,638,942 호; 제 6,605,720 호; 제 6,495,559 호; 제 6,462,053 호; 제 6,388,077 호; 제 6,335,345 호; 및 제 6,326,375 호; 미국 공개 특허 공보 제 2002/0151456 호 및 제 2003/036652 호; 및 PCT

공개 출원 공보 제 WO 03/010175 호, 제 WO 03/082190 호 및 제 WO 02/048152 호에 기재된 스피로 화합물), 티로미메틱(thyromimetic) 제제, 데하이드로에피안드로스테론 또는 이의 유사물, 글루코코르티코이드 수용체 작용제 또는 길항제, 오렉신 수용체 길항제, 유로코르틴 결합 단백질 길항제, 글루카곤-유사 펩티드-1 수용체 작용제, 섬모 향신경성 인자(예컨대, 미국 뉴욕주 테리타운 소재의 레제네론 파마슈티칼스 인코포레이티드(Regeneron Pharmaceuticals, Inc.) 및 미국 오하이오주 신시내티 소재의 프로क्टर 앤드 갬블 컴파니(Procter & Gamble Company)로부터 입수가 가능한 액소킨(Axokine, 상표명)), 인간 아구티-관련 단백질(AGRP), 그렐린(ghrelin) 수용체 길항제, 히스타민 3 수용체 길항제 또는 역 작용제, 및 뉴로메딘 U 수용체 작용제를 포함한다. 후술한 바람직한 제제를 포함한 다른 항비만제는 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있거나, 또는 본 개시내용을 고려할 때 즉시 명백해질 것이다.

<71> 올리스타트, 시부트라민, 브로모크립틴, 에페드린, 렙틴, 리모나반트, 슈도에페드린, PYY₃₋₃₆ 또는 이의 유사물, 및 2-옥소-N-(5-페닐피라진일)스피로-[아이소벤조퓨란-1(3H),4'-피페리딘]-1'-카복시아마이드로 이루어진 군 중에서 선택된 항비만제가 바람직하다.

<72> 본 발명의 타르트레이트 염과 병용하여 투여될 수 있는 다른 적합한 약학적 제제는 담배 남용을 치료하도록 고안된 제제(예컨대, 니코틴 수용체 부분 작용제, 부프로피온 하이포클로라이드(또한, 상표명 지반(Zyban, 상표명)으로 공지됨) 및 니코틴 교환 치료), ADD/ADHD 치료제(예컨대, 리탈린(Ritalin, 상표명), 스트라테라(Strattera, 상표명), 콘서트타(Concerta, 상표명) 및 애데랄(Adderall, 상표명)), 및 알콜중독을 치료하는 제제, 예컨대 아편유사제 길항제(예컨대, 날트렉손(또한, 상표명 레비아(ReVia, 상표명)로 공지됨) 및 날메펜), 디설피람(또한, 상표명 안타부스(Antabuse, 상표명)로 공지됨), 및 아캄프로세이트(또한, 상표명 캠프랄(Campral, 상표명)로 공지됨)를 포함한다. 또한, 알콜 금단 증후군을 감소시키는 제제, 예컨대 벤조디아제핀, 베타-차단제, 클로니딘, 카르바마제핀, 프레가발린, 및 가바펜틴(뉴론틴(Neurontin, 상표명))이 공투여될 수 있다. 알콜 중독의 치료는 동기부여 강화 치료, 인지력 행동 치료 및 금주 동지회(AA)를 비롯한 자가 도움 집단으로 보내기와 같은 요소를 포함한 행동 치료와 병용하여 바람직하게 투여된다. 지반 외에, 다른 유용한 니코틴 수용체 부분 작용제는 본원에서 참고로서 인용되어 있는 미국 특허 제 6,235,734 호, 제 6,410,550 호 및 제 6,462,035 호에 기재되어 있다.

<73> 병용하여 사용될 수 있는 다른 약학적 제제는 항우울제(예컨대, 플루옥세틴 하이드로클로라이드(프로작(Prozac, 상표명)), 및 신경보호제(예컨대, 메만틴)를 포함한다.

<74> 다른 실시양태에서, 본 발명의 타르트레이트 염은 인지력 향상제, 예컨대 도네페질 하이드로클로라이드(아리셉트(Aricept, 상표명)) 및 다른 아세틸콜린에스테라제 억제제; 카나비노이드 수용체 1(CB1) 길항제; 및 알파 7 니코틴 아세틸콜린 수용체 작용제와 병용하여 사용된다. 대표적인 알파 7 작용제 화합물은 본원에서 참고로서 인용되어 있는 미국 특허 제 6,911,543 호, 제 6,809,094 호 및 제 6,881,734 호에 기재되어 있다.

<75> 다른 추가의 양태에 따라, 추가적으로 본 발명은 본 발명의 타르트레이트 염 및 하나 이상의 추가적인 약학적 제제를 병용하여 치료함으로써 남성 성 기능장애를 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 남성 성 기능장애(예컨대, 남성 발기부전)를 치료하는데 사용되는 바람직한 추가의 약학적 제제는 (1) 하나 이상의 도파민활성제(예컨대, D2, D3 또는 D4 작용제 및 아포모르핀); (2) 하나 이상의 NPY(신경펩티드 Y)(바람직하게는, NPY-1 및/또는 NPY-5 억제제); (3) 하나 이상의 멜라노코르틴 수용체 작용제 또는 조절제 또는 멜라노코르틴 강화제; (4) 하나 이상의 NEP 억제제; (5) 하나 이상의 PDE 억제제(바람직하게는, cGMP PDE-5 억제제); 및 (6) 하나 이상의 붐베신 수용체 길항제 또는 조절제를 포함한다.

<76> 본 발명의 다른 양태에 따라, 여성 성 기능 장애(FSD)의 치료를 위한 본 발명의 화학식 I의 타르트레이트 염 및 하나 이상의 추가적인 활성제의 용도가 제공되어 있다. 바람직하게는, 하나 이상의 추가적인 활성제는 에스트로겐 수용체 조절제(예컨대, 에스트로겐 작용제 및/또는 에스트로겐 길항제); 테스토스테론 교환제 및/또는 테스토스테론(토스트렐리(Tostrelle)) 및/또는 다이하이드로테스토스테론 및/또는 데하이드로에피안드로스테론(DHEA) 및/또는 테스토스테론 임플란트; 에스트로겐, 에스트로겐 및 메드록시프로게스테론 또는 메드록시프로게스테론 아세테이트(MPA)(조합물로서), 또는 에스트로겐 및 메틸 테스토스테론 호르몬 교환 치료제의 조합물; 하나 이상의 도파민활성제; 하나 이상의 NPY(신경펩티드 Y) 억제제; 하나 이상의 멜라노코르틴 수용체 조절제 또는 멜라노코르틴 강화제; 하나 이상의 NEP(중성 엔도펩티다제) 억제제; 하나 이상의 PDE(포스포다이에스테라제) 억제제; 및 하나 이상의 붐베신 수용체 조절제로 이루어진 군 중에서 선택된다.

<77> 하나의 양태에서, 본 발명의 화합물은 하부 요로 기능장애를 치료하기 위한 다른 제제와 병용하여 사용될 수 있다. 이러한 다른 제제는 무스카린 아세틸콜린 수용체 길항제, 예컨대 톨테로딘; 알파 아드레날린성 수용체 길

항제, 특히 알파 1 아드레날린성 수용체 길항제 또는 알파 2 아드레날린성 수용체 길항제; 알파 아드레날린성 수용체 작용제 또는 부분 작용제, 특히 알파 1 아드레날린성 수용체 작용제 또는 부분 작용제 또는 알파 2 아드레날린성 수용체 작용제 또는 부분 작용제; 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제(SNRI); 노르아드레날린 재흡수 억제제(NRI), 예컨대 레복세틴, 그의 라세미 또는 (S,S)-거울상이성질체 형태; 바닐로이드 수용체(VR) 길항제, 예컨대 카프사이신; 알파 2 델타 리간드, 예컨대 가바펜틴 또는 프레가발린; 베타 3 아드레날린성 수용체 작용제; 5HT1a 수용체 길항제 또는 5HT1a 수용체 역 작용제; 프로스타노이드 수용체 길항제, 예컨대 EP1 수용체 길항제를 포함한다.

<78> 추가적인 약학적 제제의 투여량은 일반적으로 치료될 대상의 건강, 바라는 치료 정도, 존재하는 경우 동시 치료의 성질 및 종류, 및 원하는 치료 빈도 및 효과의 성질을 포함한 다수의 요인에 따라 좌우된다. 특정 환자에 대한 투여량 범위 및 최적의 투여량의 결정은 또한 본 개시내용에 이점을 갖는 당해 분야의 숙련자의 능력안에 있다.

<79> 또한, 본 발명은 정신분열증 또는 정신병을 치료하는데 효과적인 양의 화학식 I의 타르트레이트 염, 및 항정신병 약물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함을 포함하는, 정신분열증 또는 정신병을 앓는 포유동물의 치료 방법에 관한 것이다. 화학식 I의 타르트레이트 염 및 항정신병 약물은 함께 또는 별도로, 동시에 또는 별도의 간격으로 투여될 수 있다. 본 발명의 실시양태는 화학식 I의 타르트레이트 염, 및 항정신병 약물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

<80> 항정신병 약물은, 예를 들면 클로르프로마진(Chlorpromazine), 플루페나진(Fluphenazine), 할로페리돌(Haloperidol), 록사핀(Loxapine), 메소리다진(Mesoridazine), 몰린돈(Molindone), 페페나진(Perphenazine), 피모지드(Pimozide), 티오리다진(Thioridazine), 티오틱센(Thiothixene) 또는 트라이플루오페라진(Trifluoperazine)일 수 있다. 이들 약물 모두는 도파민 2 수용체에 대해 친화성을 갖는다. 또한, 항정신병 약물은, 예를 들면 아세나핀(Asenapine), 지프라시돈(Ziprasidone), 올란자핀(Olanzapine), 클로자핀(Clozapine), 리스페리돈(Risperidone), 세르틴돌(Sertindole), 쿠에티아핀(Quetiapine), 아리피프라졸(Aripiprazole) 또는 아미설프리드(Amisulpride)일 수 있다.

<81> 병용은 보다 낮은 투여량의 비정형 항정신병약을 투여하면서 표준 투여량의 비정형 항정신병약으로 달성되는 것과 적어도 동일한 항정신성 효과를 달성하는 상승 작용을 일으킬 수 있다. 비정형 항정신병약의 투여량은 약 25 내지 90%, 예를 들면 약 40 내지 80%, 전형적으로 약 50 내지 70%만큼 감소될 수 있다. 필요한 항정신병약의 양의 감소는 주어진 화학식 I의 타르트레이트 염의 양에 따라 좌우된다.

<82> 각 치료제의 투여량의 선택은 환자의 장애 또는 상태와 관련된 증상의 감소 또는 개선에 의해 측정되는 바와 같은 환자에게 안도감을 제공할 수 있는 것이다. 공지된 바와 같이, 각각의 성분의 투여량은 선택된 특이적 화합물의 효능, 투여 방식, 환자의 연령 및 체중, 치료될 상태의 심각성 등과 같은 몇몇 요인에 따라 좌우된다. 투여량의 결정은 일반적인 숙련자의 기술 범위 내에 있다. 완전함을 위해 필요한 정도로, 조성물의 성분의 합성 및 투여량은 본원에 특별히 참고로서 인용되어 있는 상기 기재된 특허 또는 문헌[the Physicians' Desk Reference, 57th ed., Thompson, 2003]에 기재되어 있는 바와 같다. 바람직하게는, 지프라시돈이 활성제로서 선택되는 경우, 일일 투여량은 약 5mg 내지 약 460mg을 함유한다. 보다 바람직하게는 제 1 성분의 각각의 투여량은 약 20mg 내지 약 320mg의 지프라시돈을 함유하고, 훨씬 더 바람직하게는 각각의 투여량은 약 20mg 내지 약 160mg의 지프라시돈을 함유한다. 소아과의 투여량은, 예를 들면 매일 약 0.5mg 내지 약 40mg의 범위로 적을 수 있다. 이러한 투여량 형태는, 예를 들면 총 일일 투여량이 1회 또는 2회 경구 투여량으로 투여되는 것을 허용한다.

<83> 비정형 항정신병약에 대한 투여량 및 몇몇 바람직한 투여량에 대한 일반적인 요점이 본원에 제공된다. 이러한 기재는 완전한 것으로 의도되지 않고 단지 본 발명의 임의의 목적하는 병용을 위한 지침일 뿐이다.

<84> 올란자핀: 1회/1일, 약 0.25mg 내지 약 100mg; 바람직하게는, 1회/1일, 약 1mg 내지 약 30mg; 가장 바람직하게는, 1회/1일, 약 1mg 내지 약 25mg; 클로자핀: 매일 약 12.5mg 내지 약 900mg; 바람직하게는, 매일 약 150mg 내지 약 450mg; 리스페리돈: 매일 약 0.25mg 내지 약 16mg; 바람직하게는, 매일 약 2mg 내지 약 8mg; 세르틴돌: 매일 약 0.0001mg/kg 내지 약 1.0mg/kg; 쿠에티아핀: 매일 1회 또는 분할된 투여량으로 약 1.0mg/kg 내지 약 40mg/kg; 아세나핀: 단일 투여량 또는 분할된 투여량으로 날마다 총 약 0.005mg 내지 약 60mg; 팔리페리돈(Paliperidone): 약 0.01mg/kg 체중 내지 약 4mg/kg 체중, 보다 바람직하게는 약 0.04mg/kg 체중 내지 약 2mg/kg 체중; 비페프루녹스(Bifeprunox).

- <85> 본 발명에 따라 사용되는 바람직한 비정형 항정신병약은 지프라시돈이다. 지프라시돈 (5-[2-[4-(1,2-벤즈아이소티아졸-3-일)피페라진-1-일]에틸]-6-클로로인돌린-2-온)은 5-HT_{1A} 수용체 작용제 및 세로토닌과 노르에피네프린 재흡수의 억제제로서 시험관내 활성을 갖는 벤즈아이소티아졸릴 피페라진 비정형 항정신병약이다(미국 특허 제 4,831,031 호). 시냅스후 5-HT_{1A} 수용체는 우울증 및 불안 장애 둘다에 관련되어 왔다(문헌[NM Barnes, T Sharp, 38 Neuropharmacology 1083-152, 1999]). 음식과 함께 복용되는 지프라시돈의 경구 생체이용률은 대략 60%이며, 반감기는 대략 6 내지 7시간이고, 단백질 결합이 많다.
- <86> 지프라시돈은 정신분열증 및 분열기분 장애, 난치성 정신분열증, 정신분열증에서의 인지력 손상, 정신분열정동 장애 및 양극성 장애와 관련된 정동 및 불안 증후군을 갖는 환자의 치료에 효과가 있다. 이 약물은 안정하고 효과적인 비정형 항정신병약으로 간주된다(문헌[Charles Caley & Chandra Cooper, 36 Ann. Pharmacother., 839-51; (2002)]).
- <87> 본 발명은 정신 장애 및 상태를 치료하는데 유용하며, 이의 치료는 지프라시돈의 투여에 의해 촉진된다. 따라서, 본 발명은 본원에서 참고로서 인용되어 있는 미국 특허 제 6,245,766 호, 제 6,245,765 호, 제 6,387,904 호, 제 5,312,925 호, 제 4,831,031 호 및 1999년 3월 17일자로 공개된 유럽 특허 제 0901789 호에서와 같이 지프라시돈의 용도가 나타나 있는 용도를 갖는다.
- <88> 사용될 수 있는 다른 비정형 항정신병약은 다음과 같은 것들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다:
- <89> 올란자핀, 2-메틸-4-(4-메틸-1-피페라진일)-10H-티에노[2,3-b][1,5]-벤조다이아제핀. 올란자핀은 공지된 화합물이고 정신분열증, 정신분열형 장애, 급성 조증, 경증 불안 상태 및 정신병의 치료에 유용한 것으로서 미국 특허 제 5,229,382 호에 기재되어 있다. 미국 특허 제 5,229,382 호는 본원에서 그 전체가 참고로서 인용되어 있다;
- <90> 클로자핀, 8-클로로-11-(4-메틸-1-피페라진일)-5H-다이벤조[b,e][1,4]다이아제핀. 클로자핀은 본원에서 그 전체가 참고로서 인용되어 있는 미국 특허 제 3,539,573 호에 기재되어 있다. 정신분열증의 치료에서의 임상 효능이 기재되어 있다(문헌[Hanes, et al., Psychopharmacol. Bull., 24, 62 (1988)]);
- <91> 리스페리돈, 3-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈아이속사졸-3-일)피페리딘노]에틸]-2-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-4H-피리도-[1,2-a]피리미딘-4-온. 리스페리돈 및 그의 정신병 질병의 치료에서의 용도는 본원에서 그 전체가 참고로서 인용되어 있는 미국 특허 제 4,804,663 호에 기재되어 있다;
- <92> 세르틴돌, 1-[2-[4-[5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]-1-피페리딘일]에틸]-이미다졸리딘-2-온. 세르틴돌은 미국 특허 제 4,710,500 호에 기재되어 있다. 정신분열증의 치료에서의 그의 용도는 미국 특허 제 5,112,838 호 및 제 5,238,945 호에 기재되어 있다. 미국 특허 제 4,710,500 호, 제 5,112,838 호 및 제 5,238,945 호는 본원에서 그 전체가 참고로서 인용되어 있다;
- <93> 쿠에티아핀, 5-[2-(4-다이벤조[b,f][1,4]티아제핀-11-일-1-피페라진일)에톡시]에탄올. 쿠에티아핀 및 정신분열증의 치료에서의 용도를 증명하는 분석에서 그의 활성은 본원에서 그 전체가 참고로서 인용되어 있는 미국 특허 제 4,879,288 호에 기재되어 있다. 쿠에티아핀은 그의 (E)-2-뷰텐다이오에이트(2:1) 염으로서 전형적으로 투여된다;
- <94> 아리피프라졸, 7-{4-[4-(2,3-다이클로로페닐)-1-피페라진일]-뷰톡시}-3,4-다이하이드로 카르보스티릴 또는 7-{4-[4-(2,3-다이클로로페닐)-1-피페라진일]-뷰톡시}-3,4-다이하이드로-2(1H)-퀴놀린온. 아리피프라졸은 정신분열증의 치료에 사용되는 비정형 항정신병제이고 본원에서 그 전체가 참고로서 인용되어 있는 미국 특허 제 4,734,416 호 및 제 5,006,528 호에 기재되어 있다;
- <95> 미국 특허 제 4,401,822 호에 기재된 아미של프리트. 미국 특허 제 4,401,822 호는 본원에서 그 전체가 참고로서 인용되어 있다;
- <96> 아세나핀, 트랜스-5-클로로-2-메틸-2,3,3a,12b-테트라하이드로-1H-다이벤조[2,3:6,7]-옥세피노[4,5-c]피롤. 아세나핀의 제조 및 용도는 미국 특허 제 4,145,434 호 및 제 5,763,476 호에 기재되어 있고, 그 전체 내용은 본원에서 참고로서 인용되어 있다;
- <97> 팔리페리돈, 3-[2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈아이속사졸-3-일)-1-피페리딘일]에틸]-6,7,8,9-테트라하이드로-9-하이드록시-2-메틸-4H-피리도-[1,2-a]피리미딘-4-온. 팔리페리돈의 제조 및 용도는 미국 특허 제 6,320,048 호,

제 5,158,952 호 및 제 5,254,556 호에 기재되어 있으며, 그 전체 내용은 본원에서 참고로서 인용되어 있다;

<98> 비페프루녹스, 2-[4-[4-(5-플루오로-1H-인돌-3-일)-3,6-다이하이드로-1(2H)-피리딘일]뷰틸]-1H-아이소인돌-1,3(2H)-다이온. 비페프루녹스의 제조 및 용도는 미국 특허 제 6,225,312 호에 기재되어 있으며, 그의 전체 내용은 본원에 인용되어 있다.

<99> 바람직한 병용은 본 발명의 화학식 I의 타르트레이트 염과 지프라시돈이다.

도면의 간단한 설명

<9> 도 1은 (7S)-7-[(5-플루오로-2-메틸-벤질)옥시]-2-[(2R)-2-메틸피페라진-1-일]-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘의 타르트레이트 형태 A의 X-선 분말 회절 패턴이다.

도면

도면1

