



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년10월25일
(11) 등록번호 10-2317698
(24) 등록일자 2021년10월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/437 (2006.01) A01N 43/42 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) A61K 31/5383 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/437 (2013.01)
A01N 43/42 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7033595(분할)
(22) 출원일자(국제) 2009년05월27일
심사청구일자 2020년12월18일
(85) 번역문제출일자 2020년11월20일
(65) 공개번호 10-2020-0134341
(43) 공개일자 2020년12월01일
(62) 원출원 특허 10-2019-7000911
원출원일자(국제) 2009년05월27일
심사청구일자 2019년02월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/003261
(87) 국제공개번호 WO 2009/145900
국제공개일자 2009년12월03일
(30) 우선권주장
61/056,433 2008년05월27일 미국(US)
61/155,032 2009년02월24일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02000077002 A1

(73) 특허권자
인트라-셀룰라 쉐레피스, 인코퍼레이티드.
미국 10016 뉴욕주 뉴욕 스위트 900 이스트 텐터
나인쓰 스트리트 430
(72) 발명자
메이츠 샤론
미국 10032 뉴욕주 뉴욕 브로드웨이 3960 인트라-
셀룰라 쉐레피스, 인코퍼레이티드
피엔베르그 앨런 에이.
미국 10032 뉴욕주 뉴욕 브로드웨이 3960 인트라-
셀룰라 쉐레피스, 인코퍼레이티드
벤노글레 로렌스 피.
미국 10032 뉴욕주 뉴욕 브로드웨이 3960 인트라-
셀룰라 쉐레피스, 인코퍼레이티드
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 21 항

심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 수면 장애 및 다른 장애를 치료하기 위한 방법 및 조성물

(57) 요약

본원에는 5-HT2A, SERT 및/또는 도파민 D2 경로와 관련된 하나 이상의 장애의 치료를 위한 약제 및 약학 조성물로서 구체적인 치환된 헤테로사이클 융합된 감마-카르볼린 화합물의 용도가 개시되어 있다. 또한, 그 화합물은 하나 이상의 수면 장애, 우울증, 정신병, 운동이상, 및/또는 파킨슨병 또는 이들의 임의 조합의 치료를 위해 다른 치료제와 조합될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/44 (2013.01)

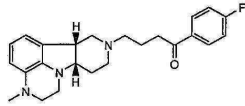
A61K 31/5383 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 조합하거나 회합하여, 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 하기 화합물을 0.1 내지 20 mg 또는 2.5 내지 50 mg의 용량으로 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 양극성 우울증을 치료하기 위한 약학 조성물로서, 단, 염의 경우, 중량은 유리 염기로서 계산되는 것인 약학 조성물:



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 용량이 0.1 내지 20 mg인 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 용량이 0.5 내지 10 mg인 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 용량이 2.5 내지 5 mg인 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 환자는 다른 항정신병 약물의 부작용을 견딜 수 없는 것인 약학 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 항정신병 약물은 할로페리돌, 아리피프라졸, 클로자핀, 올란자핀, 쿼티아핀, 리스페리돈, 및 지프라스리돈으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 환자는 정신병을 앓고 있는 것인 약학 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, GABA 활성을 조절하는 화합물, GABA-B 작용약, 5-HT 조절물질, 멜라토닌 작용약, 이온 채널 조절물질, 세로토닌-2 길항약/재흡수 억제제, 오텍신 수용체 길항약, H3 작용약, 노르아드레날린성 길항약, 갈라닌 작용약, CRH 길항약, 인간 성장 호르몬, 성장 호르몬 작용약, 에스트로겐, 에스트로겐 작용약, 뉴로키닌-1 약물, 항우울제, 및 항정신병제로부터 선택된 하나 이상의 치료제를 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 모다피닐, 아모다피닐, 독세핀, 알프라졸람, 브로마제팜, 클로바잠, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 로라제팜, 미다졸람, 니트라제팜, 옥사제팜, 테마제팜, 트리아졸람, 인디플론, 조피클론, 에스조피클론, 잘레폴론, 졸피뎀, 가박사돌, 비가바트린, 티아가빈, EVT 201, 에스타졸람, 케탄세린, 리스페리돈, 에플리반세린, 볼리난세린, 프루반세린, MDL 100907, HY 10275, APD 125, AVE8488, 레피노탄, 사리조탄, 엡타피론, 부스피론, MN-305, 멜라토닌, 라멜테온, VEC-162, PD-6735, 아고멜라틴, 라모트리진, 가바펜틴, 프레가발린, 오텍신, 1,3-바이아틸우레아, SB-334867-a, GW649868, 벤즈아미드 유도체, Org 50081, 리탄세린, 네파조돈, 세르존, 트라조돈, 카소피탄트, 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시탈로프람, 클로미프라민, 데지프라민, 둘록세틴, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 이미프라민, 이소카

르복사지드, 마프로틸린, 미르타자핀, 네파조돈, 노르트립틸린, 파록세틴, 페닐진 설페이트, 프로트립틸린, 세르트랄린, 트라닐시프로민, 트라조돈, 트리미프라민, 벤라팍신, 클로르프로마진, 할로페리돌, 드로페리돌, 플루페나진, 록사핀, 메조리다진, 몰린돈, 퍼페나진, 피모자이드, 프로클로르페라진, 프로마진, 티오리다진, 티오티센, 트리플루오페라진, 클로자핀, 아리피프라졸, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 지프라시돈 및 팔리페리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 10

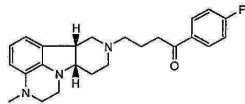
제7항에 있어서, 상기 정신병이 정신분열증인 약학 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 토실레이트 염의 형태인 약학 조성물.

청구항 12

유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 하기 화합물을 0.1 내지 20 mg 또는 2.5 내지 50 mg의 용량으로 포함하는, 치료를 필요로 하는 환자에서 양극성 우울증의 치료시 규칙적인 수면을 촉진하기 위한 약학 조성물로서, 단, 염의 경우, 중량은 유리 염기로서 계산되고, 상기 환자는 모다피닐, 아드라피닐 및 아모다피닐로부터 선택되는 비정형적 자극물질로 동시에 치료되는 것인 약학 조성물:



청구항 13

제12항에 있어서, 상기 용량이 0.1 내지 20 mg인 약학 조성물.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 용량이 0.5 내지 10 mg인 약학 조성물.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 용량이 2.5 내지 5 mg인 약학 조성물.

청구항 16

제12항에 있어서, GABA 활성을 조절하는 화합물, GABA-B 작용약, 5-HT 조절물질, 멜라토닌 작용약, 이온 채널 조절물질, 세로토닌-2 길항약/재흡수 억제제, 오렉신 수용체 길항약, H3 작용약, 노르아드레날린성 길항약, 갈라닌 작용약, CRH 길항약, 인간 성장 호르몬, 성장 호르몬 작용약, 에스트로겐, 에스트로겐 작용약, 뉴로키닌-1 약물, 항우울제, 및 항정신병제로부터 선택된 하나 이상의 치료제를 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 17

제12항에 있어서, 모다피닐, 아모다피닐, 독세핀, 알프라졸람, 브로마제팜, 클로바잠, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 로라제팜, 미다졸람, 니트라제팜, 옥사제팜, 테마제팜, 트리아졸람, 인디플론, 조피클론, 에스조피클론, 잘록플론, 졸피뎀, 가박사돌, 비가바트린, 티아가빈, EVT 201, 에스라졸람, 케탄세린, 리스페리돈, 에플리반세린, 볼리난세린, 프루반세린, MDL 100907, HY 10275, APD 125, AVE8488, 레피노탄, 사리조탄, 엠평피론, 부스피론, MN-305, 멜라토닌, 라멜테온, VEC-162, PD-6735, 아고멜라틴, 라모트리진, 가바펜틴, 프레가발린, 오렉신, 1,3-바이아릴우레아, SB-334867-a, GW649868, 벤즈아미드 유도체, Org 50081, 리탄세린, 네파조돈, 세르존, 트라조돈, 카소피탄트, 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시탈로프람, 클로미프라민, 데지프라민, 둘록세틴, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 이미프라민, 이소카르복사지드, 마프로틸린, 미르타자핀, 네파조돈, 노르트립틸린, 파록세틴, 페닐진 설페이트, 프로트립틸린, 세르트랄린, 트라닐시프로민, 트라조돈, 트리미프라민, 벤라팍신, 클로르프로마진, 할로페리돌, 드로페리돌, 플루

페나진, 록사핀, 메조리다진, 몰린돈, 페페나진, 피모자이드, 프로클로르페라진, 프로마진, 티오리다진, 티오티센, 트리플루오페라진, 클로자핀, 아리피프라졸, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 지프라시돈 및 팔리페리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 18

삭제

청구항 19

제12항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 토실레이트 염의 형태인 약학 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제10항 및 제12항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학 조성물이 경구 단위(oral unit) 제형인 약학 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 경구 단위 제형이 정제인 약학 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 경구 단위 제형이 캡슐제인 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2008년 5월 27일자로 출원된 미국 가출원 번호 61/056,433 및 2009년 2월 24일자로 출원된 미국 가출원 번호 61/155,032의 이익을 특허 청구한 것이고, 이들 가출원 양자는 본원에 참고 인용되어 있다.

[0002] 본 발명은, 예를 들면 5-HT_{2A} 수용체, 세로토닌 수송체(SERT: serotonin transporter) 및/또는 도파민 D₂ 수용체 단백질 포스포릴화 경로와 관련된 질환, 예컨대 우울증, 수면 장애, 및 정신병 또는 파킨슨병과 관련된 기분 장애; 우울증과 관련된 정신병, 예컨대 정신분열증; 양극성 장애; 및 다른 정신의학 및 신경학적 병태, 예컨대 수면 장애의 치료에서, 약제 및 약학 조성물로서 뿐만 아니라 다른 약물과의 조합물로서 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로 존재하는 본원에 설명된 바와 같은 특정한 치환된 헤테로사이클 융합된 감마-카르볼린의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 정신병, 예컨대 정신분열증은 모집단의 약 1%에 침입하는 심한 불구의 정신 장애이다. 그것은 현실에서의 전체적 장애(gross impairment in reality), 추론에서의 주요 장애(major disturbance in reasoning)에 의해 특성화되고, 종종 망상 및 환각, 감렬성 언어(incoherent speech) 및/또는 와해된 행동 및 초조한 행동에 의해 입증되는 정신 장애이다. 정신분열증의 치료에는 원형적 항정신병 약물, 예컨대 클로르프로마진 및 할로페리돌 뿐만 아니라 수 많은 다른 약물, 예컨대 드로페리돌, 플루페나진, 록사핀, 메조리다진, 몰린돈, 페페나진, 피모자이드, 프로클로르페라진, 프로마진, 티오리다진, 티오티센 및 트리플루오페라진을 비롯한 항정신병 약물의 몇가지 부류가 이용가능하다. 이들 약물이 정신병의 양성 증상, 예컨대 환각 및 망상의 증상의 치료에, 예를 들면 정신분열증의 치료에 효과적이긴 하지만, 그들 약물은 종종 단기간 및 장기간 운동 장애와, 급성 디스토니아(예를 들면, 얼굴 찡그림(facial grimacing), 사경(torticollis), 안구운동 발작(oculogyric crisis), 척수 근의 이상 수축 및 호흡과 관련된 근의 이상 수축), 정좌불능(akathisia), 운동완서(bradykinesia), 경직 또는 단기간 마비, 파킨슨증, 진정, 구강 건조, 성 기능부진, 및 경우에 따라 자발성 운동이상(tradive dyskinesia)을 비롯한 다른 부작용을 유발한다. 자발성 운동이상은 정형적 항정신병 약물 사용의 중단 후 지속될 수 있고, 그러한 부작용의 유효한 치료가 전혀 없다. 부작용의 중증도 때문에, 정형적 항정신병 약물은, 그 장애의 정신적 및 감정적 양태의 치료시 효과적이긴 하지만, 환자가 사회에서 정상적으로 기능하도록 도움을 주지 못한다.

[0004] 클로자핀, 아리피프라졸, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈 및 지프라시돈(비정형적 항정신병제)을 비롯한,

비정형적 항정신병제라고 칭하는 다른 부류의 항정신병제가 소수의 추체외로 부작용과 함께 정신분열증의 양성 및 음성 증상의 치료에 효과적이긴 하지만, 그럼에도 불구하고 이들 약물은, 골수 억제, 발작, 기립성 저혈압, 불면증, 진정, 졸음, 체중 증가를 비롯한 다른 심각한 부작용 및 경우에 따라 치명적인 부작용을 야기할 수 있으며, 그리고 고 용량으로 투여되는 경우, 마찬가지로 추체외로 부작용을 야기할 수 있다. 그러므로, 비정형적 항정신병 약물은, 개선된 임상적 프로파일을 갖고 있긴 하지만, 그럼에도 불구하고 바람직하지 못하다.

[0005] 정신병(예를 들면, 정신분열증)의 양성 및 음성 증상 이외에도, 수 많은 정신병 환자는 또한 종종 경우에 따라 우울증을 앓기도 한다. 정형적 및 비정형적 항정신병제 양자가 정신병의 치료에 효과적이긴 하지만, 우울증은 종종 경우에 따라 무시되거나 과소 치료 하에 방치하게 된다. 정신병과 우울증의 조합은, 연구에 의하면 정신분열증을 앓고 있는 환자의 10% 이하가 그 자신의 생명을 끊는 것으로 밝혀짐에 따라, 그 치료에 있어서 구체적인 난제에 직면하게 된다. 그러므로, 우울증 환자에서의 정신병의 치료에, 그리고 정신병 환자 및 파킨슨병을 앓고 있는 환자에서의 우울증 뿐만 아니라 다른 장애, 예컨대 수면 장애 및 기분 장애의 치료에 유용한, 통상적인 항정신병성, 수면성 및 항우울성 약물과 비교하여 최소의 추체외로 및 다른 부작용을 나타내지 않거나 나타내는 약물에 대한 수요가 존재한다.

[0006] 치환된 헤테로사이클 융합된 감마-카르볼린은, 중추 신경계 장애의 치료에서, 5-HT₂ 수용체, 특히 5-HT_{2A} 및 5-HT_{2C} 수용체의 작용약 또는 길항약인 것으로 공지되어 있다. 그 화합물은 미국 특허 번호 6,548,493; 7,238,690; 6,552,017; 6,713,471; 미국 RE 39680, 및 미국 RE 39679에서, 5-HT_{2A} 수용체 조절과 관련된 장애, 예컨대 비만, 불안, 우울증, 정신병, 정신분열증, 수면 장애, 성적 장애, 편두통, 두부 동통과 관련된 병태, 사회 공포증, 및 위장 장애, 예컨대 위장관 운동성의 기능부전의 치료에 유용한 신규 화합물로서 개시되어 있다. PCT/US08/03340 및 미국 출원 연속 번호 10/786,935에는 또한 치환된 헤테로사이클 융합된 감마-카르볼린의 제조 방법 및 중추 신경계 장애, 예컨대 중독 행동 및 수면 장애의 조절 및 방지에 유용한 세로토닌 작용약 및 길항약으로서 그러한 감마-카르볼린의 용도가 개시되어 있다. 이들 참고 문헌이 세로토닌 경로와 관련된 장애, 예컨대 수면 장애, 우울증, 정신병, 및 5-HT_{2A} 경로와 관련된 정신분열증을 독립적으로 치료하는 치환된 헤테로사이클 융합된 감마-카르볼린의 용도를 개시하고 있긴 하지만, 치환된 헤테로사이클 융합된 감마-카르볼린의 특정 화합물이 또한 세로토닌 재흡수 수송체(SERT: serotonin reuptake transporter) 및 도파민 D₂ 수용체에 대한 나노물 결합 친화성을 나타내므로, 정신병과 우울 장애의 조합 뿐만 아니라 정신병 또는 파킨슨병을 지닌 환자에서의 수면, 우울 및/또는 기분 장애를 치료하는데 사용될 수 있다는 교시내용이 존재하지 않는다.

[0007] 정신병 및/또는 우울증과 관련된 장애 이외에는, 이들 참고문헌은, 도파민 D₂ 수용체에 영향을 미치는 일 없이 또는 도파민 D₂ 수용체에 최소한으로 영향을 미치면서 5-HT_{2A} 수용체에 대하여 선택적으로 길항 작용함으로써, 약물 의존, 근 긴장저하, 허약, 두통, 흐린 시력(blurred vision), 현기증, 구역, 구토, 상복부 불쾌감(epigastric distress), 설사, 관절통 및 흉통(이들에 국한되는 것은 아님)의 발생을 비롯하여 통상적인 진정-수면 약물(예를 들면, 벤조디아제핀)과 관련된 도파민 D₂ 경로의 부작용 및 다른 경로(예를 들면, GABA_A 수용체)의 부작용 없이 수면 장애의 치료에 유용한, 저 용량으로 사용되는 특정한 치환된 헤테로사이클 융합된 감마-카르볼린의 용도를 개시하고 있지 않다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 발명의 개요

[0009] 특정한 치환된 헤테로사이클 융합된 감마-카르볼린 화합물(화학식 I의 화합물, 이하 설명된 것)은 독특한 약리학적 특성을 나타내는 것으로 밝혀졌으며, 여기서 그 화합물은 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체에 대한 고 친화성을 보유하고, 여전히 도파민 수용체 및 세로토닌 재흡수 수송체(SERT)에 대한 적당한 나노물 친화성을 보유한다. 게다가, 그 화합물은 도파민 D₁ 수용체 내지 도파민 D₂ 수용체의 선택성을 입증해 보여준다. 이는 신규하고 예기치 못한 결합 프로파일이고, 이것은 하기 설명되어 있는 바와 같은 특정한 증상에서, 그리고 조합 요법에서 특정한 이용성을 그 화합물에 부여한다.

[0010] 저 용량으로, 화학식 I의 화합물은 5-HT_{2A} 수용체에 대하여 선택적으로 길항 작용을 하고, 동물에서 급속 안구운동(REM: rapid eye movement) 및 비-REM 수면을 증가시킨다. 그러므로, 저 용량으로, 그 화합물은 신경정신의학적 및 신경학적 장애와 관련된 불면증 및 수면 유지 불면증을 개선시키는데 사용될 수 있다.

[0011] 임상 시험에서, 화학식 I의 화합물, 예를 들면 화합물 A의 저 용량(예를 들면, 1, 5 및 10 mg)은 5-HT_{2A} 수용체 길항작용과 일치하게 서파 수면을 용량 의존적으로 증가시키고, 그 용량은 수면 유지를 개선시키는 것과 일치하게 수면 개시후 각성을 용량 의존적으로 감소시키며, 그 용량은 저녁에 초기 서파 수면을 증가시키고 아침에 이르는 저녁 후기 단계 2 수면을 증가시킴으로써 불면증을 지닌 환자에게 정상 수면 구조를 복원시키고 전체 수면 시간을 증가시키고, 그 용량은 이른 아침의 반도성 불면증을 나타내지 않고, REM 수면을 억제하지 않는다. 그 용량은 다음날 인지 기능을 손상시키지 않는다. 10 mg에서 WASO 감소 및 전체 수면 시간 증가의 크기는 그러한 용량에서 적당한 D2(및 가능하게도 SERT 및 D1) 점유율(occupancy)이 단순 5-HT_{2A} 수용체 길항작용을 넘어 수면 프로파일에 바람직하게 기여한다. 도파민 수용체 조절 및 SERT 억제는 불면증과 동반 질환인 정신의학적 증상을 개선시킨다. 화학식 I의 화합물은 신경정신의학적 질환 및 신경학적 질환과 관련된 수면 장애 및 수면 유지 불면증의 치료 뿐만 아니라 수면 장애, 정신분열증 및 다른 신경정신의학적 및 신경학적 증상의 치료를 위한 신규한 접근법을 제공한다.

[0012] 고 용량에서, 5-HT_{2A} 수용체가 충분히 점유될 때, 화학식 I의 화합물은 도파민 수용체 단백질 포스포릴화를 조절한다. 그러므로, 화학식 I의 화합물은 정신병, 예컨대 정신분열증, 파킨슨병 및/또는 우울증을 앓고 있는 환자에서의 수면 장애의 치료에 특히 유용하다.

[0013] 도파민 수용체 길항약과는 달리, 화학식 I의 화합물은 뇌 도파민 활성화, 특히 전전두엽 피질에서의 뇌 도파민 활성을 정상화한다. 또한, 화학식 I의 화합물은 우울증을 앓고 있는 환자에서의 정신병의 치료에 특히 유용하다. 수 많은 전형적인 항정신병 약물과는 달리, 화학식 I의 화합물은 다른 항정신병 약물과 비교하여 수 많은 부작용과 관련된 아드레날린성 알파-1a, 세로토닌 5-HT_{2C} 및 히스타민 H1과 같은 오프-타겟 상호작용에 대하여 개선된 선택성 프로파일을 나타낸다. 그러므로, 또한 화학식 I의 화합물은 통상적인 항정신병제의 부작용을 견딜 수 없는 환자에서의 항정신병제로서도 유용하다.

[0014] 5-HT_{2A} 및 도파민 D₂ 수용체에 대한 결합 이외에도, 화학식 I의 화합물은 또한 공지된 항우울제와 비교하여 SERT에 대한 나노몰 결합 친화성을 나타낸다. 화학식 I의 화합물은 정신병을 앓고 있는 환자에서의 우울증의 치료에 유용하다.

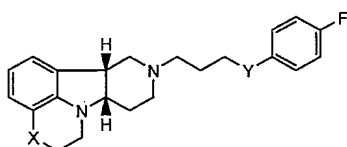
[0015] 화학식 I의 화합물이 다른 비정형적 항정신병 약물보다 5-HT_{2A} 친화성 내지 D₂ 수용체 친화성의 보다 넓은 분리(~ 60 배)를 갖기 때문에, 그 화합물은 또한 운동이상의 감소에 유용하다. 예를 들면, 그 화합물은 마우스 모델에서 L-DOPA-유도된 운동이상 행동을 감소시킨다. 이론에 의해 한정하고자 하는 것은 아니지만, 그것은 L-DOPA 유도된 운동 교정에 의한 최소 간섭과 함께 강력한 5-HT_{2A} 길항작용에 의해, 낮은 상대적 D₂ 수용체 활성화에 의해 달성되는 것으로 가정된다. 파킨슨 질환은 흑질 치밀부(substantia nigra pars compacta)에서 DA 뉴런의 손실로부터 야기된다. PD의 일차적 운동 증상은 L-DOPA에 의해 치료된다. 그 흑질 치밀부에 돌출되는 배측외측 선조체(dorsolateral striatum)에서 중형 돌기 뉴런(medium spiny neuron)의 활성화는 결과적으로 시상피질 뉴런의 탈억제 및 증가된 운동 활동을 생성하게 된다. 이러한 "직접" 선조체 경로의 과다활성은 운동이상의 발현에 기여할 수 있으며, 그러한 것은 L-도파와 같은 도파민성 약물에 의해 치료 받고 있는 PD 환자에서 일반적으로 나타난다. 5-HT_{2A} 수용체는 선조체 중형 돌기 뉴런에서 국소화된다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 5-HT_{2A} 수용체의 차단에 의해 운동이상을 차단하는 것으로 생각된다.

과제의 해결 수단

[0016] 그러므로, 본 발명은 다음의 방법을 제공한다:

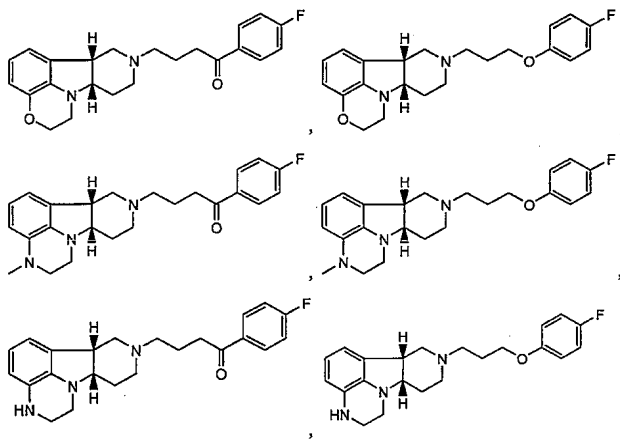
[0017] 세로토닌 5-HT_{2A}, 도파민 D₂ 및/또는 세로토닌 재흡수 수송체(SERT) 경로와 관련된 하나 이상의 장애의 치료 방법(방법 I)으로서, 그러한 치료를 필요로 하는 환자에게 5-HT_{2A}를 선택적으로 차단하는 용량으로 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 하기 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법:

[0018] [화학식 I]

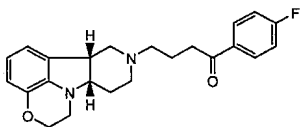


[0019]

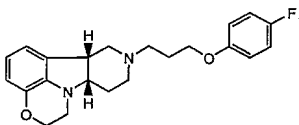
- [0020] 상기 식 중,
 [0021] X는 O, -NH 또는 -N(CH₃)이고;
 [0022] Y는 -O- 또는 -C(O)-이다.
 [0023] 추가로, 본 발명은 다음과 같은 방법 I를 제공한다:
 [0024] 1.1 X가 -N(CH₃)인 화학식 I의 화합물을 포함하는 방법 I;
 [0025] 1.2 X가 -NH인 화학식 I의 화합물을 포함하는 방법 I;
 [0026] 1.3 X가 O인 화학식 I의 화합물을 포함하는 방법 I;
 [0027] 1.4 방법 I 또는 1.1-1.3 중 임의의 방법에 있어서, Y가 -C(O)-인 화학식 I의 화합물을 포함하는 방법 I;
 [0028] 1.5 방법 I 또는 1.1-1.3 중 임의의 방법에 있어서, Y가 -O-인 화학식 I의 화합물을 포함하는 방법 I;
 [0029] 1.6 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식들:



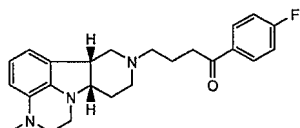
- [0030] ,
 [0031] 로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법 I;
 [0032] 1.7 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식을 갖는 것인 방법 I;



- [0033] ,
 [0034] 1.8 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식을 갖는 것인 방법 I;

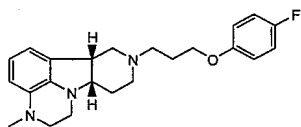


- [0035] ,
 [0036] 1.9 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식을 갖는 것인 방법 I;



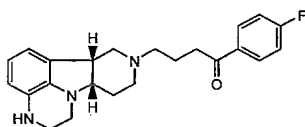
[0037]

[0038] 1.10 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식을 갖는 것인 방법 I;



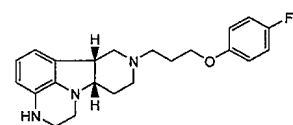
[0039]

[0040] 1.11 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식을 갖는 것인 방법 I:



[0041]

[0042] 1.12 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식을 갖는 것인 방법 I:



[0043]

[0044] 1.13 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은, 하기 실시예 1에서 설명된 바와 같은 결합 측정검사(binding assay)에서, (i) 5-HT_{2A} 수용체에, 예를 들면 50 nM 미만, 바람직하게는 10 nM 미만, 훨씬 더 바람직하게는 5 nM 미만, 가장 바람직하게는 1 nM 미만의 K_i로 결합하고; (ii) 또한 도파민 D₂ 수용체 및 SERT에, 예를 들면 100 nM 미만, 바람직하게는 75 nM 미만, 보다 바람직하게는 50 nM 미만의 K_i로 결합하는 것인 방법 I;

[0045] 1.14 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은, 하기 실시예 1에서 설명된 바와 같은 결합 측정검사에서, (i) 5-HT_{2A} 수용체에, 예를 들면 5 nM 미만, 바람직하게는 1 nM 미만의 K_i로 결합하고; (ii) 또한 도파민 D₂ 수용체 및 SERT에, 예를 들면 100 nM 미만, 바람직하게는 75 nM 미만, 보다 바람직하게는 50 nM 미만의 K_i로 결합하는 것인 방법 I;

[0046] 1.15 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은, 하기 실시예 1에서 설명된 바와 같은 결합 측정검사에서, (i) 5-HT_{2A} 수용체에, 예를 들면 1 nM 미만의 K_i로 결합하고; (ii) 도파민 D₂ 수용체에, 예를 들면 약 25-75 nM의 K_i로 결합하며; (iii) 또한 SERT에, 예를 들면 100 nM 미만, 바람직하게는 75 nM 미만, 보다 바람직하게는 50 nM 미만의 K_i로 결합하는 것인 방법 I;

[0047] 1.16 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은, 하기 실시예 1에서 설명된 바와 같은 결합 측정검사에서, 아드레날린성 알파-1a ($\alpha 1A$) 수용체에 결합하지 않거나, 또는 $\alpha 1A$ 수용체에, 예를 들면 75 nM 초과, 바람직하게는 100 nM 초과와 K_i 로 결합하는 것인 방법 I;

[0048] 1.17 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은, 하기 실시예 1에서 설명된 바와 같은 결합 측정검사에서, 5-HT_{2C} 수용체에 결합하지 않거나, 또는 5-HT_{2C} 수용체에, 예를 들면 75 nM 초과, 바람직하게는 100 nM 초과, 보다 바람직하게는 150 nM 초과와 K_i로 결합하는 것인 방법 I;

[0049] 1.18 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은, 하기 실시예 1에서 설명된 바와 같은 결합 측정검사에서, H1 수용체에 결합하지 않거나, 또는 H1 수용체에, 예를 들면 500 nM 초과, 바람직하게는 750 nM 초과, 보다 바람직하게는 1000 nM 초과,의 K_i 로 결합하는 것인 방법 I;

1.19 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은, 하기 실시예 1에서 설명된 바와 같은 결합 측정검사에서, (i) 5-HT_{2A} 수용체에, 예를 들면 5 nM 미만, 보다 바람직하게는 1 nM 미만의 K_i로 결합하고; (ii) 또한 도파민 D₂ 수용체에, 예를 들면 25-75 nM 미만의 K_i로 결합하며; (iii) SERT에, 예를 들면 100 nM 미만, 바람직하게는 75 nM 미만, 보다 바람직하게는 50 nM 미만의 K_i로 결합하고; (iv) α1A, 5-HT_{2C} 및/또는 H1 수용

체에 결합하지 않거나, 또는 $\alpha 1A$, 5-HT_{2C} 및/또는 H₁ 수용체에, 예를 들면 75 nM 초과와 K_i 로 결합하는 것인 방법 I;

- [0051] 1.20 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 장애는 (1) (1) 우울증을 앓고 있는 환자에서의 정신병, 예를 들면 정신 분열증; (2) 정신병, 예를 들면 정신분열증을 앓고 있는 환자에서의 우울증; (3) 정신병, 예를 들면 정신 분열증, 또는 파킨슨병과 연관된 기분 장애; 및 (4) 정신병, 예를 들면 정신분열증 또는 파킨슨병과 연관된 수면 장애로부터 선택되는 것인 방법 I;
- [0052] 1.21 방법 I 또는 1.1-1.20 중 임의의 방법에 있어서, 상기 장애가 정신병, 예를 들면 정신분열증이고, 상기 환자가 우울증을 앓고 있는 환자인 방법 I;
- [0053] 1.22 방법 I 또는 1.1-1.21 중 임의의 방법에 있어서, 상기 환자는 통상적인 항정신병 약물, 예를 들면 클로르프로마진, 할로페리돌, 드로페리돌, 플루페나진, 록사진, 메조리다진, 몰린돈, 퍼페나진, 피모자이드, 프로클로르페라진, 프로마진, 티오리다진, 티오티센, 트리플루오페라진, 클로자핀, 아리피프라졸, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈 및 지프라시돈의 부작용을 견딜 수 없는 것인 방법 I;
- [0054] 1.23 방법 I 또는 1.1-1.21 중 임의의 방법에 있어서, 상기 환자는 통상적인 항정신병 약물, 예를 들면 할로페리돌, 아리피프라졸, 클로자핀, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈 및 지프라시돈의 부작용을 견딜 수 없는 것인 방법 I;
- [0055] 1.24 방법 I 또는 1.1-1.20 중 임의의 방법에 있어서, 상기 장애가 우울증이고, 상기 환자가 정신병, 예를 들면 정신분열증, 또는 파킨슨병을 앓고 있는 환자인 방법 I;
- [0056] 1.25 방법 I 또는 1.1-1.20 중 임의의 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 장애는 수면 장애이고, 상기 환자는 우울증을 앓고 있는 것인 방법 I;
- [0057] 1.26 방법 I 또는 1.1-1.20 중 임의의 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 장애는 수면 장애이고, 상기 환자는 정신병, 예를 들면 정신분열증을 앓고 있는 것인 방법 I;
- [0058] 1.27 방법 I 또는 1.1-1.20 중 임의의 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 장애는 수면 장애이고, 상기 환자는 파킨슨병을 앓고 있는 것인 방법 I;
- [0059] 1.28 방법 I 또는 1.1-1.20 또는 1.25-1.27 중 임의의 방법에 있어서, 상기 하나 이상의 장애는 수면 장애이고, 상기 환자는 우울증 및 정신병, 예를 들면 정신분열증, 또는 파킨슨병을 앓고 있는 것인 방법 I;
- [0060] 1.29 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 유효량이, 하기 실시예 1에서 설명된 바와 같은 결합 측정검사에서, SERT, 5-HT_{2A} 및 D₂ 수용체에, 예를 들면 100 nM 미만, 바람직하게는 75 nM 미만, 보다 바람직하게는 50 nM 미만의 K_i 로 결합하기에 충분한 양인 방법 I;
- [0061] 1.30 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 유효량이, 하기 실시예 1에 설명된 바와 같은 결합 측정검사에서, (i) SERT, 5-HT_{2A} 및 D₂ 수용체에, 예를 들면, 100 nM 미만, 바람직하게는 75 nM 미만, 보다 바람직하게는 50 nM 미만의 K_i 로 결합하기에 충분하고; (ii) $\alpha 1A$, 5-HT_{2C} 및/또는 H₁ 수용체에 결합하지 않거나, 또는 $\alpha 1A$, 5-HT_{2C} 및/또는 H₁ 수용체에, 예를 들면 50 nM 초과, 바람직하게는 75 nM 초과와 K_i 로 결합하기에 충분한 양인 방법 I;
- [0062] 1.31 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 유효량이, 하기 실시예 1에 설명된 바와 같은 결합 측정검사에서, 5-HT_{2A} 수용체에, 예를 들면 5 nM 미만, 바람직하게는 1 nM 미만의 K_i 로 결합하기에 충분하고, 또한 도파민 D₂ 수용체 및 SERT에, 예를 들면 100 nM 미만, 바람직하게는 75 nM 미만, 보다 바람직하게는 50 nM 미만의 K_i 로 결합하기에 충분한 양인 방법 I;
- [0063] 1.32 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 유효량이, 하기 실시예 1에 설명된 바와 같은 결합 측정검사에서, (i) 5-HT_{2A} 수용체에, 예를 들면 5 nM 미만, 바람직하게는 1 nM 미만의 K_i 로 결합하기에 충분하고; (ii) 도파민 D₂ 수용체에, 예를 들면 25-75 nM의 K_i 로 결합하기에 충분하며; (iii) SERT에, 예를 들면 100 nM 미만, 바람직하게는 75 nM 미만, 보다 바람직하게는 50 nM의 미만의 K_i 로 결합하기에 충분하고; (iv) $\alpha 1A$, 5-HT_{2C} 및/또는 H₁ 수용체에 결합하지 않거나, 또는 $\alpha 1A$, 5-HT_{2C} 및/또는 H₁ 수용체에, 예를 들면 50 nM

초과, 바람직하게는 75 nM 초과와 K_i 로 결합하기에 충분한 양인 방법 I;

[0064] 1.33 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 도파민 D_2 수용체의 K_i 대 5-HT_{2A} 수용체의 K_i 의 비율이 25 초과, 바람직하게는 50 초과인 방법 I;

[0065] 1.34 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, $\alpha 1A$ 수용체의 K_i 대 5-HT_{2A} 수용체의 K_i 의 비율이 25 초과, 바람직하게는 50 초과, 보다 바람직하게는 100 초과, 가장 바람직하게는 125 초과인 방법 I;

[0066] 1.35 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 5-HT_{2C} 수용체의 K_i 대 5-HT_{2A} 수용체의 K_i 의 비율이 150 초과, 바람직하게는 300 초과인 방법 I;

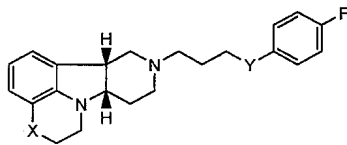
[0067] 1.36 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, H1 수용체의 K_i 대 5-HT_{2A} 수용체의 K_i 의 비율이 100 초과, 보다 바람직하게는 200 초과인 방법 I;

[0068] 1.37 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 유효량이 1mg-100mg, 바람직하게는 2.5-50mg인 방법 I.

[0069] 1.38 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 치료하고자 하는 증상이, 예를 들면 도파민성 약제, 예를 들면 레보도파 및 레보도파 보조약(카르비도파, COMT 억제제, MAO-B 억제제), 도파민 작용약, 및 항콜린작용약으로부터 선택된 약제를 복용하는, 예를 들면 레보도파를 복용하는 환자에서의, 운동이상인 방법 I;

[0070] 1.39. 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 환자는 파킨슨병을 앓고 있는 것인 방법 I.

[0071] 하나 이상의 수면 장애의 치료 방법(방법 II)으로서, 그러한 치료를 필요로 하는 환자에게 5-HT_{2A} 수용체 차단에 선택적인 용량, 예를 들면 0.1-20 mg, 0.5-10 mg의 1일 용량으로 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 하기 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법 II:



[0072]

상기 식 중,

[0073]

X는 0, -NH 또는 -N(CH₃)이고;

[0074]

Y는 -O- 또는 -C(O)-이다.

[0075]

추가로, 본 발명은 다음과 같은 방법 II을 제공한다:

[0076]

2.1 X가 -N(CH₃)인 화학식 I의 화합물을 포함하는 방법 II;

[0077]

2.2 X가 -NH인 화학식 I의 화합물을 포함하는 방법 II;

[0078]

2.3 X가 0인 화학식 I의 화합물을 포함하는 방법 II;

[0079]

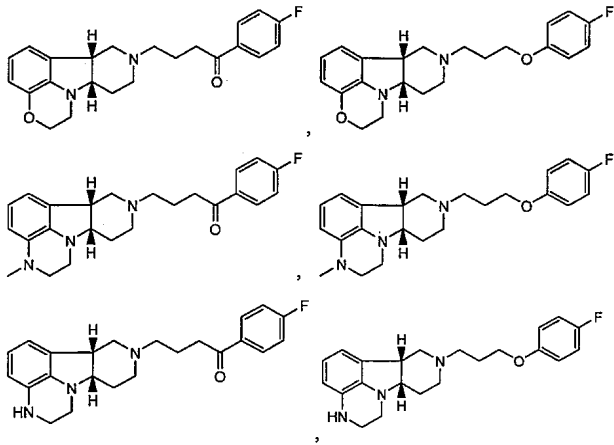
2.4 방법 II 또는 2.1-2.3 중 임의의 방법에 있어서, Y가 -C(O)-인 화학식 I의 화합물을 포함하는 방법 II;

[0080]

2.5 방법 II 또는 2.1 - 2.3 중 임의의 방법에 있어서, Y가 -O-인 화학식 I의 화합물을 포함하는 방법 II;

[0081]

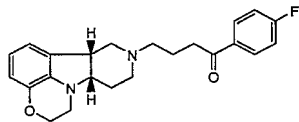
[0082] 2.6 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식들:



[0083]

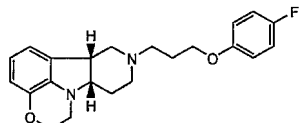
[0084] 로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법 II;

[0085] 2.7 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식을 갖는 것인 방법 II;



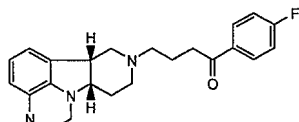
[0086]

[0087] 2.8 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식을 갖는 것인 방법 II;



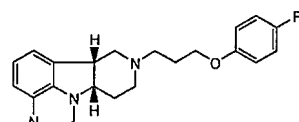
[0088]

[0089] 2.9 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식을 갖는 것인 방법 II;



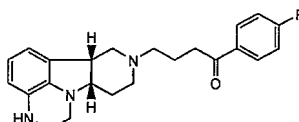
[0090]

[0091] 2.10 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식을 갖는 것인 방법 II;



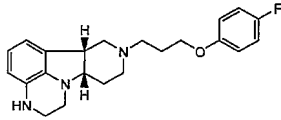
[0092]

[0093] 2.11 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식을 갖는 것인 방법 II;



[0094]

[0095] 2.12 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식을 갖는 것인 방법 II;



[0096]

[0097] 2.13 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은, 하기 실시예 1에서 설명된 바와 같은 결합 측정검사에서, (i) 5-HT_{2A} 수용체에, 예를 들면 25 nM 미만, 바람직하게는 10 nM 미만, 보다 바람직하게는 1 nM 미만의 K_i로 결합하고; (ii) 도파민 D₂ 수용체 및/또는 SERT에 결합하지 않거나, 또는 도파민 D₂ 수용체 및/또는 SERT에, 예를 들면 50 nM 초과, 바람직하게는 75 nM 초과, 보다 바람직하게는 100 nM 초과와 K_i로 결합하는 것인 방법 II;

[0098] 2.14 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 화학식 I의 화합물은, 하기 실시예 1에서 설명된 바와 같은 결합 측정검사에서, (i) 5-HT_{2A} 수용체에, 예를 들면 5 nM 미만, 바람직하게는 1 nM 미만의 K_i로 결합하고; (ii) 도파민 D₂ 수용체, SERT, α1A, 5-HT_{2C} 또는 H1 수용체에 결합하지 않거나, 또는 단지 도파민 D₂ 수용체, SERT, α1A, 5-HT_{2C} 또는 H1 수용체에, 예를 들면 50 nM 초과, 바람직하게는 75 nM 초과, 보다 바람직하게는 100 nM 초과와 K_i로 결합하는 것인 방법 II;

[0099] 2.15 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 하나 이상의 수면 장애를 치료하고자 하는 유효량이, 하기 실시예 1에서 설명된 바와 같은 결합 측정검사에서, 5-HT_{2A} 수용체에, 예를 들면 25 nM 미만, 바람직하게는 10 nM 미만, 보다 바람직하게는 1 nM의 K_i로 결합하기에 충분하고, 도파민 D₂ 수용체 및/또는 SERT에 결합하지 않거나, 또는 도파민 D₂ 수용체 및/또는 SERT에, 예를 들면 50 nM 초과, 바람직하게는 75 nM 초과, 보다 바람직하게는 100 nM 초과와 K_i로 결합하기에 충분한 양인 방법 II;

[0100] 2.16 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 수면 장애는 수면 유지 불면증, 빈번한 각성 및 깨운하지 않는 (unrefreshed) 느낌의 각성을 포함하는 것인 방법 II;

[0101] 2.17 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 수면 장애가 수면 유지 불면증인 방법 II;

[0102] 2.18 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 유효량이 1-5 mg, 바람직하게는 2.5-5 mg인 방법 II;

[0103] 2.19 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 유효량이 2.5 또는 5 mg인 방법 II;

[0104] 2.20 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 수면 장애는 운동이상을 앓고 있거나 운동이상 위험에 처해 있는 환자, 예를 들면 도파민성 약제, 예를 들면 예를 들면 레보도파 및 레보도파 보조약(카르비도파, COMT 억제제, MAO-B 억제제), 도파민 작용약, 및 항콜린작용약으로부터 선택된 약제를 복용하는, 예를 들면 레보도파를 복용하는 환자에서 존재하는 것인 방법 II;

[0105] 2.21. 전술하는 방법 중 임의의 방법에 있어서, 환자는 파킨슨병을 앓고 있는 것인 방법 II.

[0106] 본 발명의 화합물은 유리 형태 또는 염 형태, 예를 들면 산 부가염으로 존재할 수 있다. 본 명세서에 달리 특별하게 언급되어 있지 않는 한, 본 발명의 화합물과 같은 용어는 그 화합물을 임의의 형태로, 예를 들면 유리 형태 또는 산 부가염 형태로 또는 그 화합물이 산성 치환기를 함유하는 경우 염기 부가염 형태로 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 화합물은 약제로서 사용하기 위한 것이므로, 약학적으로 허용가능한 염이 바람직하다. 약학적 용도에 적합하지 않는 염은, 예를 들면 본 발명의 유리 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 단리 또는 정제에 유용할 수 있으며, 그러므로 또한 포함된다. 약학적으로 허용가능한 염으로는, 예를 들면 염산 및 토실레이트 염이 포함된다. 염의 용법량은 달리 언급되어 있지 않는 한 상응하는 유리 염기의 중량으로서 제시된다.

[0107] 또한, 본 발명은 전술한 방법, 예를 들면 방법 I, 예를 들면 1.1-1.39 중 임의의 방법 또는 방법 II, 예를 들면 2.1-2.19 중 임의의 방법을 제공하며, 여기서 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물은 조성물로 투여되고, 여기서 상기 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물은 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합되어 있다.

[0108] 추가로, 본 발명은 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물, 예를 들면 방법 I 또

는 1.1-1.37 중 임의의 방법에 설명된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 방법 I 또는 1.1-1.37 중 임의의 방법에서 사용하기 위한 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합하여 포함하는 약학 조성물(조성물 I)을 제공한다.

[0109] 추가로, 본 발명은 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물, 예를 들면 방법 II, 예를 들면 2.1-2.19 중 임의의 방법에 설명된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 방법 II, 예를 들면 2.1-2.19 중 임의의 방법에서 사용하기 위한 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합하여 포함하는 약학 조성물(조성물 II)을 제공한다.

[0110] 또다른 양태에서, 본 발명은 방법 I 또는 1.1-1.37 중 임의의 방법에 설명된 바와 같은 세로토닌 5-HT_{2A}, 도파민 D₂ 및/또는 세로토닌 재흡수 수송체(SERT) 경로와 관련된 하나 이상의 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 방법 I 또는 1.1-1.37에 설명된 바와 같은 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물 또는 이 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다.

[0111] 또다른 양태에서, 본 발명은 방법 II 또는 2.1-2.19 중 임의의 방법에 설명된 바와 같은 하나 이상의 수면 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 방법 II 또는 2.1-2.19에 설명된 바와 같은 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물 또는 이 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다.

[0112] 또다른 양태에서, 본 발명은 방법 I-A 또는 II-A 또는 3.1-3.34 중 임의의 방법에 설명된 바와 같은 열거된 질환 및/또는 파킨슨병을 앓고 있는 환자에서, 수면 장애, 우울증, 정신병 또는 이들의 임의 조합의 치료를 위한, 방법 I-A 또는 II-A에서 설명된 바와 같은 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물 또는 이 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물의 용도를 수반하는 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0113] 발명의 상세한 설명

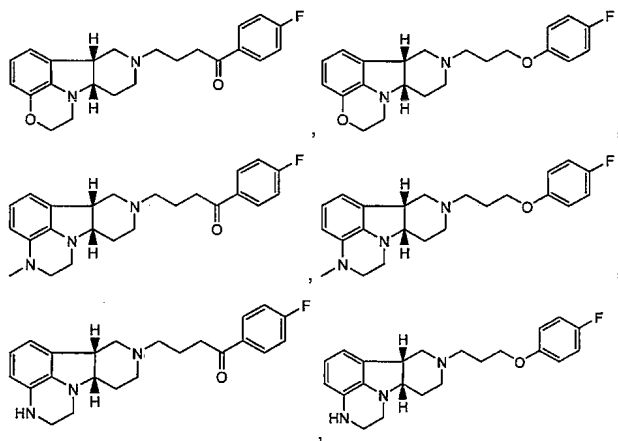
[0114] 본 발명의 화합물의 제조 방법

[0115] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 다음의 특허 또는 특허 출원: 미국 특허 번호 6,548,493; 7,238,690; 6,552,017; 6,713,471; 미국 RE39680; 미국 RE39679; PCT/US08/03340; 미국 출원 연속 번호 10/786,935; 및 미국 가출원 번호 61/036,069 중 임의의 것에 설명 및 예시된 바와 같은 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 이러한 공정을 위한 출발물질은, 상업적으로 구입가능할 수 없다면, 공지된 화합물의 합성과 비슷하거나 유사한 기법을 이용하여 화학 기술 분야로부터 선택되는 절차에 의해 제조할 수 있다. 본원에 인용된 모든 참고문헌은 그 전체가 본원에 참고 인용되어 있다.

[0116] 따라서, 단어 "치료" 또는 "치료하는"는 질환의 증상을 예방 또는 처치 또는 완화 뿐만 아니라 질환 원인의 처치를 포함하는 것으로서 이해되어야 한다.

[0117] 용어 "환자"는 인간 또는 비인간 환자를 포함할 수 있다.

[0118] 본 발명의 화합물은 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 하기 화학식들의 화합물:



[0119]

[0120] 을 포함하는 화학식 I의 화합물을 의미한다.

- [0121] 본 발명의 화합물은 방법 I 또는 1.1-1.37 중 임의의 방법에 유용하고, 특히 (1) 수면 장애, 예를 들면 수면 유지 불면증; (2) 정신병 또는 파킨슨병을 앓고 있는 환자에서의 우울증; (3) 우울증을 앓고 있는 환자에서의 정신병, 예를 들면 정신분열증; 또는 (4) 정신병, 예를 들면 정신 분열증, 또는 파킨슨병과 연관된 기분 장애의 치료에 유용하다. 본 발명의 화합물은 또한 방법 II 또는 2.1-2.19 중 임의의 방법에 유용하고, 특히 수면 장애, 예를 들면 수면 유지 불면증의 치료에 유용하다.
- [0122] 어구 "정신병을 앓고 있는 환자에서의 우울증"은 동반 질환의 정신병 장애, 예컨대 정신분열증을 앓고 있는 우울증 환자를 포함할 수 있거나, 또는 그것은 정신병에 걸린 우울증 환자를 포함할 수 있고, 여기서 그러한 환자는 심한 우울증을 앓고 있고, 그러한 우울증은 환각 및/또는 망상을 수반한다.
- [0123] 용어 "수면 유지 불면증"은 수면 주기의 중간에서 각성 후 수면 상태에 이를 수 없거나 수면을 재개할 수 없는 불능을 의미한다.
- [0124] 용어 "화학식 I의 화합물" 및 "본 발명의 화합물"은 상호 교환가능하게 사용될 수 있고, 단독 치료제로서 사용될 수 있거나, 또는 조합으로 또는 다른 활성 물질과의 동시 투여로 사용될 수 있다.
- [0125] 화학식 I의 화합물의 선택적 수용체 프로파일의 발견은 본 발명에서 특허 청구된 주제외로 부작용이 없거나 최소로 있으면서 5-HT_{2A}, SERT 및/또는 D₂ 수용체 관련 장애의 효과적인 치료를 제공할 뿐만 아니라 관련 장애의 치료를 위한 조합 요법의 설계에 대한 식견을 제공하며, 여기서 화학식 I의 화합물은 제2 치료제와의 조합으로, 특히 개별 약물이 단독요법으로서 사용될 때보다 더 낮은 용량에서 사용될 수 있어서, 통상적인 단독요법에서 일반적으로 발생하는 바람직하지 못한 부작용을 유발하는 일 없이 조합된 약물의 치료적 활성을 강화시키도록 한다. 예를 들면, 본 발명의 화합물이 5-HT_{2A}, D₂ 및/또는 SERT에 결합하고, 장애의 조합, 예를 들면 (a) 동반 질환 장애인 우울증 및/또는 수면 장애를 지닌 정신병; (b) 동반 질환 장애인 정신병을 지닌 우울증; (c) 정신병, 파킨슨병 및/또는 우울증을 앓고 있는 환자에서의 수면 장애; 또는 (d) 이들의 임의 조합에 유용하기 때문에, 화학식 I의 화합물은 다른 항우울제, 항정신병 약물 및 다른 저혈압 약물, 및/또는 파킨슨병 또는 기분 장애를 치료하는데 사용된 약물과 동시적으로, 순차적으로 또는 동시기적으로 투여될 수 있다. 또다른 예에서, 부작용은 유리 형태 또는 염 형태로 존재하는 하나 이상의 제2 치료제와 조합으로 화학식 I의 화합물을 투여함으로써 감소될 수 있거나 최소화될 수 있으며, 여기서 제2 치료제(들)의 용량 또는 양자의 화학식 I의 화합물 및 제2 치료제의 용량은 그 치료제/화합물이 단독요법으로서 투여되는 경우보다 더 낮다.
- [0126] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 도파민성 약제, 예를 들면 레보도파 및 레보도파 보조제(카르비도파, COMT 억제제, NAO-B 억제제), 도파민 작용약, 및 항콜린작용약으로부터 선택된 약제를 복용하는, 예를 들면 파킨슨병의 치료에 사용된 것과 같은 약제를 복용하는 환자에서의 운동이상을 치료하는데 유용하다.
- [0127] 상기 입증된 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 다른 비정형적 항정신병 약물보다 5-HT_{2A} 내지 D₂ 수용체 친화성의 넓은 분리(약 ~60배)를 갖는다. 그 화합물은 L-DOPA-유도된 운동이상 행동을 감소시킨다. 이론에 의해 한정하고자 하는 것은 아니지만, 이는 L-DOPA 유도된 운동 교정에 의한 최소한 간섭을 가지면서 강력한 5-HT_{2A} 길항작용에 의해, 저 상대적 D₂ 수용체 활성에 의해 달성된 것으로 가정된다. 파킨슨병은 흑질 치밀부에서 DA 뉴런의 손실로부터 결과적으로 야기된다. PD의 일차적 운동 증상은 L-DOPA에 의해 치료된다. 흑질 치밀부에 돌출되는 배측외측 선조체에서 중형 돌기 뉴런의 활성화는 결과적으로 시상피질 뉴런의 탈억제 및 증가된 운동 활동을 생성하게 된다. 이러한 "직접" 선조체 경로의 과다활성은 운동이상의 발현에 기여할 수 있다. 5-HT_{2A} 수용체는 선조체 중형 돌기 뉴런에서 국소화된다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 5-HT_{2A} 수용체의 차단에 의해 운동이상을 차단하는 것으로 생각된다.
- [0128] 본 발명의 또다른 실시양태에서, 방법 I, 예를 들면 1.1-1.37 중 임의의 방법, 또는 방법 II, 예를 들면 2.1-2.19 중 임의의 방법은 GABA 활성을 조절하는 (예를 들면, 그 활성을 향상시키고 GABA 전달을 용이하게 하는) 화합물, GABA-B 작용약, 5-HT 조절물질(예를 들면, 5-HT_{1a} 작용약, 5-HT_{2a} 길항약, 5-HT_{2a} 역 작용약 등), 멜라토닌 작용약, 이온 채널 조절물질(예를 들면, 블록커), 세로토닌-2 길항약/재흡수 억제제(SARI), 오렉신 수용체 길항약, H3 작용약, 노르아드레날린성 길항약, 갈라닌 작용약, CRH 길항약, 인간 성장 호르몬, 성장 호르몬 작용약, 에스트로겐, 에스트로겐 작용약, 뉴로키닌-1 약물, 항우울제, 및 항정신병 약물, 예를 들면 비정형적 항정신병 약물로부터 선택된 하나 이상의 치료제를 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로 추가로 포함한다(방법 I-A 및 II-A 각각에서).

- [0129] 이 양태의 추가 실시양태에서, 본 발명은 다음과 같은 방법 I-A 또는 II-A를 제공하고, 추가로 하나 이상의 치료제를 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로 포함한다.
- [0130] 3.1 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 치료제(들)가 GABA 활성을 조절하는 (예를 들면, 그 활성을 향상시키고 GABA 전달을 용이하게 하는) 화합물인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0131] 3.2 방법 I-A 또는 II-A 또는 3.1에 있어서, GABA 화합물은 독세핀, 알프라졸람, 브로마제팜, 클로바잠, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 로라제팜, 미다졸람, 니트라제팜, 옥사제팜, 테마제팜, 트리아졸람, 인디플론, 조피클론, 에스조피클론, 잘레플론, 졸피뎀, 가박사돌, 비가바트린, 티아가빈, EVT 2001(Evotec Pharmaceuticals) 및 에스타졸람 중 하나 이상으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0132] 3.3 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 치료제가 추가의 5-HT_{2a} 길항약인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0133] 3.4 방법 I-A 또는 II-A 또는 3.3에 있어서, 상기 추가의 5-HT_{2a} 길항약은 케탄세린, 리스페리돈, 에플리반세린, 볼리난세린(Sanofi-Aventis, France), 프루반세린, MDL 100907(Sanofi-Aventis, France), HY 10275(Eli Lilly), APD125(Arena Pharmaceuticals, San Diego, CA) 및 AVE8488(Sanofi-Aventis, France) 중 하나 이상으로부터 선택되는 것인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0134] 3.5 방법 I-A 또는 II-A에서, 치료제가 멜라토닌 작용약인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0135] 3.6 방법 I-A 또는 II-A 또는 3.5에 있어서, 멜라토닌 작용약은 멜라토닌, 라멜테온(ROZEREM(등록상표), Takeda Pharmaceuticals, Japan), VEC-162(Vanda Pharmaceuticals, Rockville, MD), PD-6735(Phase II Discovery) 및 아고멜라틴 중 하나 이상으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0136] 3.7 방법 I-A 또는 II-A에서, 치료제가 이온 채널 블록커인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0137] 3.8 방법 I-A 또는 II-A 또는 3.7에 있어서, 상기 이온 채널 블록커가 라모트리진, 가바펜틴 및 프레가발린 중 하나 이상인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0138] 3.9 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 치료제가 오렉신 수용체 길항약인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0139] 3.10 방법 I-A 또는 II-A 또는 3.9에 있어서, 오렉신 수용체 길항약은 오렉신, 1,3-바이아릴우레아, SB-334867-a(GlaxoSmithKline, UK), GW649869(GlaxoSmithKline) 및 벤즈아미드 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0140] 3.11 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 치료제가 세로토닌-2 길항약/재흡수 억제제(SARI)인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0141] 3.12 방법 I-A 또는 II-A 또는 3.11에 있어서, 세로토닌-2 길항약/재흡수 억제제(SARI)는 Org 50081(Organon, Netherlands), 리탄세린, 네파조돈, 세르존 및 트라조돈 중 하나 이상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0142] 3.13 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 치료제가 5-HT_{1a} 작용약인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0143] 3.14 방법 I-A 또는 II-A 또는 3.13에 있어서, 5-HT_{1a} 작용약은 레피노탄, 사리조탄, 엡타피론, 부스피론 및 MN-305(MediciNova, San Diego, CA) 중 하나 이상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0144] 3.15 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 치료제가 뉴로키닌-1 약물인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0145] 3.16 방법 I-A 또는 II-A 또는 3.15에 있어서, 뉴로키닌-1 약물이 Casopitant(GlaxoSmithKline)인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0146] 3.17 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 치료제가 항정신병제인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0147] 3.18 방법 I-A 또는 II-A 또는 3.17에 있어서, 항정신병제는 클로르프로마진, 할로페리돌, 드로페리돌, 플루페나진, 록사핀, 메조리다진, 몰린돈, 피페나진, 피모자이드, 프로클로르페라진, 프로마진, 티오리다진, 티오틱센, 트리플루오페라진, 클로자핀, 아리피프라졸, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 지프라시돈 및 팔리페리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0148] 3.19 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 치료제가 항우울제인 방법 I-A 또는 II-A;

- [0149] 3.20 방법 I-A 또는 II-A 또는 3.19에 있어서, 항우울제는 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시탈로프람, 클로미프라민, 데지프라민, 독세핀, 둘록세틴, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 이미프라민, 이소카르복사지드, 마프로틸린, 미르타자핀, 네파조돈, 노르트립틸린, 파록세틴, 페닐진 설페이트, 프로트립틸린, 세르트랄린, 트라닐시프로민, 트라조돈, 트리미프라민 및 벤라팍신으로부터 선택되는 것인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0150] 3.21 방법 I-A 또는 II-A, 3.17 또는 3.18에 있어서, 항정신병제가 비정형적 항정신병제인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0151] 3.22 방법 I-A 또는 II-A, 또는 3.17-3.21 중 임의의 방법에 있어서, 비정형적 항정신병제는 클로자핀, 아리피프라졸, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 지프라시돈, 및 팔리페리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0152] 3.33 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 치료제는 방법 3.1-3.22 중 임의의 것으로부터 선택되고, 예를 들면 모다피닐, 아모다피닐, 독세핀, 알프라졸람, 브로마제팜, 클로바잠, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 로라제팜, 미다졸람, 니트라제팜, 옥사제팜, 테마제팜, 트리아졸람, 인디플론, 조피클론, 에스조피클론, 잘레플론, 졸피뎀, 가박사돌, 비가바트린, 티아가빈, EVT 201(Evotec Pharmaceuticals), 에스타졸람, 케탄세린, 리스페리돈, 에플리반세린, 볼리난세린(Sanofi-Aventis, France), 프루반세린, MDL 100907(Sanoffi-Aventis, France), HY 10275(Eli Lilly), APD125(Arena Pharmaceuticals, San Diego, CA), AVE8488(Sanofi-Aventis, France), 레피노탄, 사리조탄, 엡타피론, 부스피론, MN-305(MediciNova, San Diego, CA), 멜라토닌, 라멜테온(ROZEREM(등록상표), Takeda Pharmaceuticals, Japan), VEC-162(Vanda Pharmaceuticals, Rockville, MD), PD-6735(Phase II Discovery), 아고멜라틴, 라모트리진, 가바펜틴, 프레가발린, 오렉신, 1,3-바이아틸우레아, SB-334867-a(GlaxoSmithKline, UK), GW649868(GlaxoSmithKline), 벤즈아미드 유도체, Org 50081(Organon, Netherlands), 리탄세린, 네파조돈, 세르존, 트라조돈, Casopitant(GlaxoSmithKline), 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시탈로프람, 클로미프라민, 데지프라민, 독세핀, 둘록세틴, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 이미프라민, 이소카르복사지드, 마프로틸린, 미르타자핀, 네파조돈, 노르트립틸린, 파록세틴, 페닐진 설페이트, 프로트립틸린, 세르트랄린, 트라닐시프로민, 트라조돈, 트리미프라민, 벤라팍신, 클로르프로마진, 할로페리돌, 드로페리돌, 플루페나진, 록사핀, 메조리다진, 몰린돈, 페페나진, 피모자이드, 프로클로르페라진, 프로마진, 티오리다진, 티오틱센, 트리플루오페라진, 클로자핀, 아리피프라졸, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 지프라시돈 및 팔리페리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0153] 3.24 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 치료제가 H3 작동약인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0154] 3.25 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 치료제가 H3 길항약인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0155] 3.26 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 치료가 노르아드레날린성 길항약인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0156] 3.27 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 치료제가 갈라닌 작동약인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0157] 3.28 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 치료제가 CRH 길항약인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0158] 3.29 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 치료제가 인간 성장 호르몬인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0159] 3.30 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 치료제가 성장 호르몬 작동약인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0160] 3.31 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 치료제가 에스트로겐인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0161] 3.32 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 치료제가 에스트로겐 작동약인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0162] 3.33 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 치료제가 뉴로키닌-1-약물인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0163] 3.34 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 화학식 I의 화합물은 치료제와 조합되고, 여기서 치료제는 항파킨슨병제, 예컨대 L-레도파, 코-카렐도파(co-careldopa), 듀오도파, 스타로마, 심메트렐, 벤조트로핀, 바이페리텐, 브로모크립틴, 엔타카폰, 퍼골라이드, 프라미펙솔, 프로시클리텐, 로피니롤, 셀레길린 및 톨카폰인 것인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0164] 3.35 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 화학식 I의 화합물은 열거된 질환 및/또는 파킨슨병을 앓고 있는 환자에서의, 수면 장애, 우울증, 정신병 또는 이들의 임의 조합을 치료하는데 사용될 수 있는 것인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0165] 3.36 방법 I-A 또는 II-A에 있어서, 장애는 정신병, 예를 들면 정신분열증, 우울증, 기분 장애, 수면 장애(예를 들면, 수면 유지 및/또는 수면 개시) 또는 이들 장애의 임의 조합 중 하나 이상으로부터 선택되는 것인 방법 I-

A 또는 II-A;

- [0166] 3.37 전술한 방법 중 임의의 방법에 있어서, 장애가 수면 장애인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0167] 3.38 전술한 방법 중 임의의 방법에 있어서, 장애가 정신병, 예를 들면 정신분열증, 또는 파킨슨병과 연관된 수명 장애인 방법 I-A 또는 II-A.
- [0168] 본 발명의 또다른 양태에서, 방법 I-A, II-A 또는 3.1-3.23 중 임의의 것에 설명된 바와 같은 하나 이상의 제2 치료제와 화학식 I의 화합물의 조합은 조성물로서 투여될 수 있다. 이 조합 조성물은 조합된 약물들의 혼합물 뿐만 아니라 약물들의 2 이상 개별 조성물을 포함할 수 있으며, 개별 조성물은 예를 들면 함께 환자에게 동시 투여할 수 있다.
- [0169] 해당 기술 분야의 당업자라면, 다른 약물의 것과 함께 화학식 I의 화합물의 수용체 결합 프로파일에서 점유율은 효능을 향상시키고 부작용을 감소시키는 최적 수용체 활성을 갖는 조합 요법을 설계할 수 있다.
- [0170] 특정 실시양태에서, 방법 I-A 및 II-A는 그러한 방법을 필요로 하는 환자에게, 비정형적 항정신병제, 예를 들면 클로자핀, 아리피프라졸, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 지프라시돈 또는 팔리페리돈으로부터 선택된 화합물과 조합하여 화학식 I의 화합물을, 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로, 투여하는 것을 포함하고, 여기서 비정형적 항정신병제의 용량이 감소되고/감소되거나, 또는 부작용이 감소된다.
- [0171] 또다른 실시양태에서, 방법 I-A 및 II-A는 그러한 방법을 필요로 하는 환자에게, 항우울제, 예를 들면 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시탈로프람, 클로미프라민, 데지프라민, 독세핀, 돌록세틴, 에스시탈로프라민, 플루옥세틴, 플루복사민, 이미프라민, 이소카르복사지드, 마프로틸린, 미르타자핀, 네파조돈, 노르트립틸린, 파록세틴, 페닐진 설페이트, 프로트립틸린, 세르트랄린, 트라닐시프로민, 트라조돈, 트리미프라민 또는 벤라팍신과 조합하여 화학식 I의 화합물을, 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로, 투여하는 것을 포함한다.
- [0172] 대안으로, 항우울제는 화학식 I의 화합물 이외에도 보조 약제로서 사용될 수 있다.
- [0173] 또다른 실시양태에서, 방법 I-A 또는 II-A는 그러한 방법을 필요로 하는 환자에게, GABA 활성을 조절하는 화합물, 예를 들면 독세핀, 알프라졸람, 브로마제팜, 클로바잠, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 로라제팜, 미다졸람, 니트라제팜, 옥사제팜, 테마제팜, 트리아졸람, 인디플론, 조피클론, 에스조피클론, 잘레플론, 졸피뎀, 가박사돌, 비가바트린, 티아가빈, EVT 201(Evotec Pharmaceuticals), 에스타졸람 또는 이들의 임의 조합으로부터 선택된 화합물과 조합하여 화학식 I의 화합물을 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로 투여하는 것을 포함한다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 방법 I-A 및 II-A는 그러한 방법을 필요로 하는 환자에게, 독세핀과 조합하여 화학식 I의 화합물을 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염으로 투여하는 것을 포함한다. 독세핀의 용량은 해당 기술 분야의 당업자에게 공지되어 있는 임의의 범위로 다양할 수 있다. 하나의 예에서, 독세핀 10 mg 용량은 화학식 I의 화합물의 임의 용량과 조합하여 투여할 수 있다.
- [0174] 또다른 실시양태에서, 방법 I-A 및 II-A는 그러한 방법을 필요로 하는 환자에게, 비정형적 자극물질, 예를 들면 모다피닐, 아드라피닐 또는 아모다피닐과 조합(1일 용량 섭생의 부분으로서 포함함)하여 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 그러한 약물과 화학식 I의 화합물을 혼입하는 섭생은, 예를 들면 양극성 우울증, 정신분열증과 관련된 인지, 및 파킨슨병 및 암과 같은 병태에서의 과도한 졸음 및 피로의 치료에서, 보다 규칙적인 수면을 촉진하고, 그러한 약물의 고농도와 연관된 정신병 또는 조병과 같은 부작용을 피하게 해준다.
- [0175] 방법 I-A 및 II-A의 화학식 I의 화합물 및/또는 제2 치료제의 용량은 동일할 수 있거나, 또는 그 약물에 대하여 승인된 용량, 임상 또는 문헌 시험 용량 또는 단일요법으로서 약물에 대하여 사용된 용량보다 더 낮을 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 방법 I-A 또는 II-A의 화학식 I의 화합물 및/또는 제2 치료제의 용량은 단일요법에서 사용될 때보다 낮다. 그러므로, 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 용량은 1일 1회 100 mg 미만, 바람직하게는 50 mg 미만, 보다 바람직하게는 40 mg 미만, 훨씬 더 바람직하게는 30 mg 미만, 훨씬 더 바람직하게는 20 mg 미만, 훨씬 더 바람직하게는 10 mg 미만, 훨씬 더 바람직하게는 5 mg 미만, 가장 바람직하게는 2.5 mg 미만이다. 특정 실시양태에서, 방법 I-A 또는 II-A의 제2 치료제는 독세핀이고, 독세핀의 용량은 약 0.001 mg 내지 49 mg이다. 바람직하게는, 독세핀의 양은 약 0.0001 mg 내지 20 mg, 약 0.001 mg 내지 10 mg, 보다 바람직하게는 약 0.01 mg 내지 9 mg, 훨씬 더 바람직하게는 약 0.01 mg 내지 6 mg이다.
- [0176] 또다른 바람직한 실시양태에서, 방법 I-A 또는 II-A의 화학식 I의 화합물 및 제2 치료제의 용량은 단일요법으로서 개별 약물에 대하여 사용된 용량보다 더 낮다. 그러므로, 특정 실시양태에서, 예를 들면, 방법 I-A 또는 II-

A는 (1) 화학식 I의 화합물을 1일 1회 100 mg 미만, 바람직하게는 50 mg 미만, 보다 바람직하게는 40 mg 미만, 훨씬 더 바람직하게는 30 mg 미만, 훨씬 더 바람직하게는 20 mg 미만, 훨씬 더 바람직하게는 10 mg 미만, 훨씬 더 바람직하게는 5 mg 미만, 가장 바람직하게는 2.5 mg 미만의 용량으로, 그리고 (2) 독세핀을 50 mg 미만, 보다 바람직하게는 20 mg 미만, 훨씬 더 바람직하게는 10 mg 미만, 가장 바람직하게는 6 mg 미만의 용량으로, 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법 I-A 또는 II-A는 그러한 방법을 필요로 하는 환자에게 (1) 화학식 I의 화합물을 5 mg 미만, 보다 바람직하게는 2.5 mg 미만의 용량으로, 그리고 (2) 독세핀을 10 mg 미만, 바람직하게는 6 mg 미만의 용량으로, 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로 투여하는 것을 포함한다.

[0177] 일부 바람직한 실시양태에서, 방법 I-A 또는 II-A는 정신병과 관련된 수면 장애, 예를 들면 정신분열증 또는 파킨슨병과 관련된 수면 장애의 치료 방법이다. 다른 바람직한 실시양태에서, 방법 I-A 또는 II-A는 불면증을 앓고 있는 환자에서 정신병, 예컨대 정신분열증 또는 파킨슨병의 치료 방법이다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 방법 I-A 또는 II-A는 하나 이상의 수면 장애의 치료 방법이다.

[0178] 용어 "통상적인 항정신병제" 또는 "통상적인 항정신병 약물" 또는 "항정신병제"로는 드로페리돌, 플루페나진, 록사핀, 메조리다진, 몰린돈, 퍼페나진, 피모자이드, 프로클로르페라진, 프로마진, 티오리다진, 티오티센, 트리플루오페라진, 클로자핀, 아리피프라졸, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈 및 지프라시돈이 포함되지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 다른 통상적인 항정신병제로는 또한 클로르프로마진, 할로페리돈 및 팔리페리돈이 포함된다. 통상적인 항정신병제는 정형적 항정신병제와 비정형적 항정신병제로 분할된다. 정형적 항정신병제로는 클로르프로마진, 드로페리돌, 플루페나진, 할로페리돌, 록사핀, 메조리다진, 몰린돈, 퍼페나진, 피모자이드, 프로클로르페라진, 프로마진, 티오리다진, 티오티센 및 트리플루오페라진이 포함되지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 비정형적 항정신병제로는 클로자핀, 아리피프라졸, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 지프라시돈 및 팔리페리돈이 포함되지만, 이에 국한되는 것이 아니다. 그러므로, 통상적인 항정신병제의 부작용을 견딜 수 없는 환자는 상기 설명된 바와 같은 항정신병제의 부작용을 견딜 수 없는 환자를 의미한다. 결과적으로, 그러한 환자는 화학식 I의 화합물의 단일요법(예를 들면, 방법 I)으로부터 이익을 얻을 것이고, 여기서 화학식 I의 화합물은 D₂ 수용체와 상호작용 없이 또는 최소한의 상호작용을 가지면서 5-HT_{2A} 수용체를 표적화한다. 또한, 그러한 환자는 또한 화학식 I의 화합물 또는 하나 이상의 제2 치료제를 포함하는 조합 요법(예를 들면, 방법 I-A 또는 II-A)으로부터 이익을 얻을 것이고, 여기서 제2 치료제(들)의 용량 또는 양자의 제2 치료제 및 화학식 I의 화합물의 용량은 이들이 단독요법으로서 투여될 때보다 더 낮다. 사실, 바람직하지 못한 부작용이 감소 또는 최소화될 수 있다.

[0179] 용어 "GABA"는 감마-아미노부티르산이다. 방법 I-A 또는 II-A의 GABA 화합물은 GABA 수용체에 결합하는 화합물이고, 독세핀, 알프라졸람, 브로마제팜, 클로바잠, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 로라제팜, 미다졸람, 니트라제팜, 옥사제팜, 테마제팜, 트리아졸람, 인디플론, 조피클론, 에스조피클론, 잘레플론, 졸피뎀, 가박사돌, 비가바트린, 티아가빈, EVT(Evotec Pharmaceuticals) 또는 에스타졸람 중 하나 이상을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

[0180] 방법 I-A 또는 II-A의 추가 5-HT_{2a} 길항약은 케탄세린, 리스페리돈, 에플리반세린, 볼리난세린(Sanofi-Aventis, France), 프루반세린, MDL 100907(Sanofi-Aventis, France), HY 10275(Eli Lilly), APD125(Arena Pharmaceuticals, San Diego, CA) 또는 AVE8488(Sanofi-Aventis, France) 중 하나 이상을 포함하지만, 이에 국한되는 것이 아니다.

[0181] 5-HT_{1a} 작용약은, 예를 들면 레피노탄, 사리조탄, 엡타피론, 부스피론 또는 MN-305(MediciNova, San Diego, CA)일 수 있다.

[0182] 방법 I-A 또는 II-A의 멜라토닌 작용약은 멜라토닌, 라멜테온(ROZEREM(등록상표), Takeda Pharmaceuticals, Japan), VEC-162(Vanda Pharmaceuticals, Rockville, MD), PD-6735(Phase II Discovery) 또는 아고멜라틴 중 하나 이상을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

[0183] 방법 I-A 또는 II-A의 이온 채널 블록커는 라모트리진, 가바펜틴 또는 프레가발린 중 하나 이상을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

[0184] 방법 I-A 또는 II-A의 오렉신 수용체 길항약은 예를 들면 오렉신, 1,3-바이아릴우레아, SB-334867-a(GlaxoSmithKline, UK), GW649868 (GlaxoSmithKline) 또는 벤즈아미드 유도체 중 하나 이상을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.

- [0185] 방법 I-A 또는 II-A의 세로토닌-2 길항약/재흡수 억제제(SARI)는 Org 50081(Organon-Netherlands), 리탄세린, 네파조단, 세라존 또는 트라조돈 중 하나 이상을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.
- [0186] 방법 I-A 또는 II-A의 뉴로키닌-1 약물은 Casopitant(GlaxoSmithKline)을 포함하지만, 이에 국한되는 것은 아니다.
- [0187] 용어 "항우울제" 또는 "다른 항우울제"는 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시탈로프람, 클로미프라민, 데지프라민, 독세핀, 돌록세틴, 에스시탈로프라민, 플루옥세틴, 플루복사민, 이미프라민, 이소카르복사지드, 마프로틸린, 미르타자핀, 네파조돈, 노르트립틸린, 파록세틴, 페닐진 설페이트, 프로트립틸린, 세르트랄린, 트라닐시프로민, 트라조돈, 트리미프라민, 벤라팍신을 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로 포함할 수 있다.
- [0188] 본 발명의 실시에서 사용된 용량은 물론 예를 들면 치료하고자 하는 구체적인 질병 및 병태, 사용되는 본 발명의 구체적인 화합물, 투여 방식, 및 원하는 요법에 따라 좌우된다. 달리 특별하게 언급되어 있지 않는 한, (유리 염기 형태로서 투여되든 염의 형태로 투여되든) 투여하기 위한 본 발명의 화합물의 양은 유리 염기 형태로 존재하는 본 발명의 화합물의 양을 의미하거나 그 양을 기초로 한다(즉, 그 양의 계산은 유리 염기 양을 기초로 한다). 본 발명의 화합물은 경구, 비경구 또는 경피를 비롯한 임의의 적합한 경로를 통해 투여될 수 있지만, 경구 투여되는 것이 바람직하다. 일반적으로, 방법 I 또는 1.1-1.37 중 임의의 방법에 대한, 예를 들면 질환들의 조합, 예컨대 상기 설명되어 있는 바와 같은 적어도 우울증, 정신병의 조합, 예를 들면 (1) 우울증을 앓고 있는 환자에서의 정신병, 예를 들면 정신분열증, (2) 정신병, 예를 들면 정신분열증을 앓고 있는 환자에서의 우울증, (3) 정신병, 예를 들면 정신분열증 또는 파킨슨병과 연관된 기분 장애, 및 (4) 정신병, 예를 들면 정신분열증 또는 파킨슨병과 연관된 수면 장애의 치료에 대한 만족스러운 결과는 1일 1회 약 1 mg 내지 100 mg, 바람직하게는 1일 1회 2.5 mg-50 mg, 예를 들면, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg 또는 50 mg의 순서의 용량으로 바람직하게는 경구 투여시 얻어질 수 있는 것으로 나타난다. 방법 II-A 또는 2.1-2.19 중 임의의 방법에 대한, 예를 들면 수면 장애의 단독 치료에 대한 만족스러운 결과는, 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로 존재하는 화학식 I의 화합물을 1일 1회 2.5 mg-5 mg, 예를 들면, 2.5 mg, 3 mg, 4 mg 또는 5 mg의 순서의 용량으로 바람직하게는 경구 투여할 때 얻어질 수 있는 것으로 나타난다. 방법 I-A에 대한 만족스러운 결과는, 1일 1회 100 mg 미만, 바람직하게는 50 mg 미만, 예를 들면 40 mg 미만, 30 mg 미만, 20 mg 미만, 10 mg 미만, 5 mg 미만, 2.5 mg 미만에서 얻어질 것으로 나타난다. 방법 II-A에 대한 만족스러운 결과는, 5 mg 미만, 바람직하게는 2.5 mg.ss 미만에서 얻어질 것으로 나타난다.
- [0189] 어구 "약학적으로 허용가능한 염"은 상기 개시된 화합물의 유도체를 의미하고, 여기서 모체 화합물은 이것의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된다. 약학적으로 허용가능한 염의 예로는 염기성 잔기, 예컨대 아민의 무기 또는 유기 산 염; 산성 잔기, 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염 등이 포함되며, 이에 국한되는 것은 아니다. 약학적으로 허용가능한 염으로는 예를 들면 비독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모체 화합물의 통상적인 비독성 염 또는 4급 암모늄 염이 포함된다. 예를 들면, 그러한 통상적인 비독성 염으로는 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 설��파산, 인산, 질산 등으로부터 유도된 염, 및 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모익산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산(sulfanilic acid), 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔설펜산, 메탄설펜산, 에탄 디설펜산, 옥살산, 이세티온산(isethionic acid) 등으로부터 제조된 염이 포함된다.
- [0190] 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 통상적인 화학 방법에 의해 염기성 부위 또는 산성 부위를 함유하는 모체 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 그러한 염은 그러한 화합물의 유리 염기 형태와 화학양론적 양의 적당한 산을 수 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 물과 유기 용매의 혼합물 중에서 반응시킴으로써 제조할 수 있으며; 여기서 일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 이러한 염, 예를 들면 비정질 또는 결정질 형태의 톨루엔설펜산 염의 제조에 관한 보다 상세한 설명은 PCT/US08/03340 및/또는 미국 가출원 번호 61/036,069에서 찾아 볼 수 있다.
- [0191] 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 해당 약학 기술 분야에서 공지된 통상적인 회석제 또는 부형제 및 기법을 이용하여 제조할 수 있다. 따라서, 경구 제형(dosage form)은 정제, 캡셀제, 액제, 현탁제 등을 포함할 수 있다.
- [0192] 실시예 1: 5-HT_{2A}, 도파민 D₂, SERT, αA1, 5-HT_{2C} 및 H1 수용체에 대한 결합 측정검사(binding assay)

- [0193] 5-HT_{2A}, 도파민 D₂, SERT, αA₁, 5-HT_{2C} 및 H₁ 수용체에 대한 결합 연구는 해당 기술 분야에 잘 알려져 있고, 본 발명의 화합물의 결합 친화성을 측정하는데 이용될 수 있다. 화학식 I의 화합물, 1-(4-플루오로-페닐)-4-((6bR, 10aS)-3-메틸-2,3,6b,9,10,10a-헥사하이드로-1H,7H-피리도[3',4',4,5]피롤로[1,2,3-de]퀴놀살린-8-일)-부탄-1-온(화합물 A)은 상세한 평가를 위해 선택된다. 이 화합물은 공지된 항정신병제와 비교하여 표 1 및 표 2에 개시된 바와 같은 5-HT_{2A}, D₂, SERT, αA₁, 5-HT_{2C} 및 H₁ 수용체에 대한 결합 친화성 프로파일을 나타낸다.
- [0194] 결합 연구를 수행하기 위한 대표적인 방법은 문헌[Fitzgerald et al., J. Neurochem. 1999 May; 72(5): 2127-34]에서 찾아 볼 수 있고, 이의 개시내용은 본원에 참고 인용되어 있다.
- [0195] 1-(4-[125I]요오도-2,5-디메톡시페닐)-2-아미노프로판([125] DOI; 2, 200 Ci/mmol), N-[3H]메틸스피퍼론(50 Ci/mmol), [3H]프라조신(77 Ci/mmol), 및 리세르그산 디에틸아미드(N-메틸-[3H]([3H]-LSD; 73 Ci/mmol)은 New England Nuclear(미국 매사추세츠주 보스턴 소재)로부터 구입하였다. [3H] 8-히드록시-DPAT(217 Ci/mmol) 및 [3H]메설레진(50 Ci/mmol)은 Pharmacia Amersham(미국 일리노이주 엘링턴 하이츠 소재)로부터 구입하였다. 다른 모든 시약은, 달리 특별하게 언급되어 있지 않는 한, Research Biochemical International(미국 매사추세츠주 나틱 소재), Sigma Chemical Co. (미국 미조리주 세인트 루이스 소재) 또는 GibcoBRL로부터 구입하였다.
- [0196] 멤브레인 수용체: 재조합 인간 5-HT_{2A} 수용체를 안정하게 발현하는 세포주는 수용체 cDNA를 함유하는 플라스미드에 의한 황산갈습 매개된 트랜스펙션에 의해 발생시켰다(Fitzgerald et al., 1999).
- [0197] 인간 배아 신장 29-Epstein-Barr 핵 항원(HEK293E) 세포에서 5-HT_{2A} 및 5-HT_{2C} 수용체의 안정한 발현: 안정한 세포주는 HEK293E 세포를 인간-5-HT_{2A} 또는 5-HT_{2C}(VNV 변경된 아이소폼 cDNA)를 함유하는 플라스미드로 황산갈습을 사용하여 트랜스펙션 처리함으로써 발생시켰다. 그 플라스미드는 또한 수용체 발현을 구동하는 사이토메갈로바이러스 중간 초기 프로모터, 염색체의 요소로서 그 유지를 위한 Epstein-Bar 바이러스 oriP, 및 히드로마이신 B 내성을 생성하는 에스체리키아 콜리(Escherichia coli)로부터 유래된 hph 유전자를 함유하였다(Horlick et al, 1997; Rominger et al., 1998). 트랜스펙션 처리된 세포는 투석된 10% 태아 소 혈청을 함유하는 돌베코 변형 이글 배지(DMEM: Dulbecco's modified Eagle's Medium) 중에서 10일 동안 습도 환경(5% CO₂) 하에 37°C에서 유지하였다. 5-HT_{2A} 세포는 벌크 처리를 위해 스피너 배양액에 적응하도록 하였고, 반면에 5-HT_{2C} 세포주를 피착체 배양액으로서 유지하는 것이 필요하였다. 수집 일에, 세포는 인산염-완충된 식염수로 세척하고, 계수하며, -80°C에서 저장하였다.
- [0198] 멤브레인 제조: 측정검사 일에는, 전체 세포(관심 대상인 수용체를 발현하는 세포 1 × 10⁸ 개를 함유하는 것)를 얼음 상에서 해동하고, 브링크만 폴리트론(Brinkmann Polytron)(PT-10; setting of 6 for 10s)을 사용하여 1.0 mM EDTA를 함유하는 50 mM Tris-HCl (pH 7.7) 중에서 균질화하였다. 그 균질화물을 10 분 동안 48,000 g에서 원심 분리하고, 결과로 형성된 펠릿을 2회 세척하고, 균질화 및 원심분리 단계를 반복하였다. 최종 펠릿을 조직 버퍼 중에 재현탁시키고, 단백질 함량을 표준물질로서 소 혈청 알부민을 사용하여 브래드포드(1976)의 방법으로 측정하였다.
- [0199] 인간 5-HT_{2B} 및 5-HT_{1A} 수용체를 발현하는 트랜스펙션 처리된 HEK293 세포(피착체)는 본 측정검사에 대하여 멤브레인 공급원을 제공하였다. 래트 D₂-쇼트 및 인간 D₄ 수용체를 발현하는 세포주는 수용체 cDNA를 함유하는 플라스미드 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포의 황산갈습 매개된 트랜스펙션에 의해 발생시켰다. 래트 전두엽 피질 및 동결된 간으로부터 제조된 멤브레인을 알파-1A 및 알파-1B 아드레날린성 수용체 결합에 사용하였다.
- [0200] 5-HT_{2A} 및 5-HT_{2C} 수용체에 결합하는 작동약 및 길항약 방사성 리간드의 측정:
- [0201] N-[3H]메틸스피퍼론 및 [3H] 메설러진은 5-HT_{2A} 및 5-HT_{2C} 수용체 각각에 대한 길항약 방사성 리간드로서 사용하였고, 반면에 [125]DOI는 양 수용체에 대한 작동약 방사성 리간드로서 사용하였다. 이 고 효능 부분 작동약 [125]DOI를 완전 작동약 [3H]-5HT에 비하여 선택하였는데, 그 이유는 [3H]-5HT가 보다 낮은 밀도 5-HT_{2C} 세포주와의 특이적 결합의 부적합한 농도를 생성하였기 때문이다. 또한, 5-HT_{2A} 수용체에 대한 5-HT의 상대적으로 약한 결합 친화성은 방사성 리간드로서 그 사용을 불가능하게 하였다. 각각의 수용체에서 각 방사성 리간드에 대한 평형 결합 조건은 포화 및 경쟁 실험을 수행하기 전에 시간, 온도 및 단백질 농도에 대하여 달성하고 최적화하였다.
- [0202] 작동약 방사성 리간드 결합 연구를 위해서, 측정검사는 일회용 폴리프로필렌 96-웰 플레이트(Costar Corporation, 미국 매사추세츠주 캄브리지 소재)에서 수행하고, 조직 버퍼 중의 멤브레인 균질화물(10-30 마이크로그램/웰)을 [125]DOI(최종 농도, 0.3-.0.5 nM, 경쟁 리간드를 함유하거나 함유하지 않음)를 함유하는 측정

검사 버퍼(50 mM Tris-HCl, 0.5mM EDTA, 10mM 파르길린, 10mM MgSO₄, 및 0.05% 아스코르브산, pH 7.5)에 첨가함으로써 개시하였다. 이 반응 혼합물을 37℃에서 45 분 동안 항온 처리하여 평형화하였고, 0.3% 폴리에틸렌이민 중에 예비 침지된 GFF 필터 멤브레인 상에서 급속한 여과(세포 수집기, Inotech Biosystems, 미국 미시간주 랜싱 소재)에 의해 종결하였다. 필터를 얼음-냉각된 50mM Tris-HCl 버퍼(pH 7.5) 중에 세척하고, 이어서 80% 효율로 감마 계수기에서 방사성을 계수하였다. 포화 연구를 위해서, 최대 농도 6 nM까지의 14개 농도의 [125I]DOI를 사용하였다. 각 농도에서 특이적 결합을 10 마이크로몰 미안세린의 존재 하에 측정하였다. 경쟁 실험을 위해서, 고정된 농도의 [125I]DOI(0.3-5 nM)을 이중 농도의 리간드(10 피코몰 내지 10 마이크로몰에 이르는 12개의 농도)와 경쟁하였다.

[0203] 길항약 방사성 리간드에 대해서, [3H]메슬리진 및 N-[3H]메틸스피페론에 대한 포화 실험을 수행하여 5-HT_{2C} 및 5-HT_{2A} 수용체 각각에 대한 방사성 리간드의 평형 결합 파라미터를 달성하였다. [3H]메슬리진 측정검사에서 사용된 측정검사 버퍼는 [125I]DOI 측정검사에서 사용된 것과 동일하였고, 단 10 mM MgSO₄의 경우 10 mM CaCl₂을 첨가하는 것을 예외로 하였다. N-[3H]메틸스피페론 측정검사에 사용된 측정검사 버퍼는 [125I]DOI 측정검사에서 사용된 것과 동일하였고, 단 20 mM NaCl를 배제한 것을 예외로 하였다. 5-HT_{2C} 멤브레인 균질화물(웰 당 단백질 40 마이크로그램)을 14개의 농도의 [3H]메슬리진(최종 농도 20 nM까지)로 45 분 동안 37℃에서 항온 처리하였다. 5-HT_{2A} 측정검사를 위해서, 멤브레인 균질화물(웰 당 40 마이크로그램)을 14개 농도의 N-[3H]메틸스피페론으로 30 분 동안 37℃에서 항온 처리하였다. 과량(10 마이크로몰) 미안세린 또는 케탄세린을 사용하여 각각의 5-HT_{2C} 및 5-HT_{2A} 측정검사에서 비특이적 결합을 한정하였다. 측정검사는 작동약 방사성 리간드 측정검사에 대하여 설명된 바와 같이 수행하고 종결하였으며, 단 필터를 액체 섬광 분광법으로 방사성에 대하여 계수한 것을 예외로 하였다.

[0204] 데이터 분석

[0205] 포화 실험으로부터 얻은 평형 해리 상수(K_d 값) 및 결합 부위의 최대 수(B_{max} 값), 그리고 경쟁 실험으로부터 얻은 겹보기 해리 상수(K_i 값)은 반복적 비선형 회귀분석 곡선 적합 프로그램(iterative nonlinear regression curve-fitting program) (GraphPad Prism, 미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재)을 이용하여 계산하였다.

표 1

[0206]

수용체	화합물 A*	할로페리돌	아리피프라졸	클로자핀	올란자핀	쿠에티아핀	리스페리돈	지프라시돈
K _i (nM)								
5-HT _{2A}	0.54	100	9	9.6	2.5	202	0.5	0.28
D ₂	31.9	0.7	1.6	190	31	400	5.9	5
SERT	33-72	>1,000	240-405	>1,000	>10,000	>1,000	>1,000	112(클로닝됨) >1,000 (혈소판)
α1A	73	11	26	19	60	20	2.3	6
5-HT _{2C}	173	3949	130	13	7.1	2000	63	10
HI	>100	780	28	1	2	10	14	15

표 2

[0207]

다른 항정신병제와 비교되는 본 발명의 선택된 화합물의 SERT 활성			
	³ H-N-메틸-시탈로프람을 사용하는 인간 혈소판 멤브레인 결합	³ H-N-메틸-시탈로프람을 사용하는 래트 전뇌 시냅소좀 멤브레인 결합	³ H-IMI를사용하는CHO 세포 멤브레인 결합에서 재조합 인간 SERT
K _i (nM)			
화합물 A	72	46	33
아리피프라졸	405	207	240
리스페리돈	10,000	10,000	
올란자핀	10,000	>10,000	
기준물질	IMI	IMI	IMI
기준 값	10.6	44	2.7

기준 값 반복	7.1	41	
------------	-----	----	--

[0208] 실시예 2: 우울증을 지닌 만성 동물 모델에서 항우울제로서 화학식 I의 화합물의 효능

[0209] 표 2에 대한 실험 절차:

[0210] 세로토닌 수송체에 대한 친화성을 특성화하는데 사용된 2가지 상이한 측정검사는 NovaScreen를 취득한 회사인 Caliper Life Sciences(매사추세츠주 홉킨톤 소재)에서 수행하였다. 하나의 측정검사(#100-0056), 수송체 SERT는 0.7 nM의 농도에서 방사성 리간드로서 [3H]-N-메틸-시탈로프람을 사용하는 래트 전뇌에서 방사성 리간드 결합 측정검사였다. [3H]-N-메틸-시탈로프람은 1.7 nM의 Kd(결합 친화성) 및 33.1 fmol/mg 단백질의 Bmax를 보유한다. 이 측정검사는 다음의 기준 약물, 이미프라민(IMI)(Ki = 40.9 nM)을 사용하여 확인하였다. 사용될 수 있는 다른 기준 약물은 파록세틴(Ki = 0.1 nM); 플루옥세틴(Ki = 1.4 nM); 클로미프라민(Ki = 2.8 nM), 세로토닌(Ki = 55.6 nM), 및 지멜딘(Ki = 68.3 nM)을 포함한다.

[0211] 다른 측정검사, 수송체 SERT(h)는 농도 0.7 nM에서 방사성 리간드로서 [3H]-N-메틸-시탈로프람을 사용하는 인간 혈소판에서 방사성 리간드 결합 측정검사였다. 이 측정검사에서 [3H]-N-메틸-시탈로프람에 대한 Kd는 2.5 nM이었고, Bmax는 425 fmol/mg 단백질이었다. 이 측정검사는 클로피프라민(Ki = 0.2 nM), 시탈로프람(Ki = 3.0 nM) 및 이미프라민(Ki = 4.0 nM)을 사용하여 확인하였다.

[0212] 제3 측정검사는 Cerep(Celle L'Evescault, 프랑스 소재)에서 수행하였다. 이 제3 측정검사는 농도 2 nM에서 방사성 리간드로서 [3H]-이미프라민을 사용하여 CHO 세포에서 인간 재조합 세로토닌 수송체에서 방사성 리간드 결합 측정검사였다. 이 측정검사는 방사성 비표지화된 이미프라민(Ki = 2.7 nM)을 사용하여 확인하였다.

[0213] 실험 설계:

[0214] 화학식 I의 화합물(화합물 A)의 항우울제 활성은 설치류에서 유도된 사회적 은둔(social withdrawal)이 급성 아닌 만성 항우울제 약물 치료에 반응하는 것으로 나타나는 우울증에 대한 사회적 패배(거주자-침입자) 마우스 모델을 이용하여 측정한다. 사회적 패배 패러다임은 심리사회학적 스트레스가 사회적 접촉에 대한 마우스의 동기화에서 장기간 지속되는 변화를 생성하는 관찰에 기초한다. 마우스는 이 마우스가 사회적 스트레스의 1일 한차례 노출되는 10일 트레이닝 기간 처리하고, 즉 다른 공격성 마우스('공격자')에 매일 노출된다. 이어서, 마우스는 친숙하지 않는 마우스에 접근하는 경향, 즉 비친숙한 침입자에 대하여 가까운 근접 내에 있는 "상호작용 구역"에서 시간을 보내는 경향을 측정함으로써 그 사회적 행동에 대하여 관찰한다. 마우스는 비디오테입으로 기록하고, 사회적 행동(즉, 상호작용 구역에 있는 시간) 및 혐오하는 행동(코너 구역에 있는 시간)에 대하여 점수화한다. 정상적인 마우스가 비친숙한 마우스와 사회적 상호작용(즉, 상호작용 구역에서 보다 많은 시간을 보낸 것)을 나타내는 반면에, 반복된 사회적 패배 조건에 노출된 마우스는 혐오 반응(즉, 코너 구역에서 보다 많은 시간을 보낸 것)을 나타내고, 비친숙한 테스트 마우스(즉, 거주자-침입자 또는 표적)와 접촉한 정상 마우스보다 더 적은 시간을 보낸다.

[0215] "사회적 패배된" 마우스의 혐오 반응은 탄력적이며; 혐오 행동은 수주 동안 지속되고, 10일 사회적 스트레스 종료후에도 4 주 동안 이끌어 낼 수 있다. "사회적 패배된" 마우스의 이상 행동은 만성 항우울제 약제에 반응한다. 30일 동안 매일 항우울제 약물, 플루옥세틴 또는 이미프라민으로 처리된 마우스는 다시 한번 더 비친숙한 마우스에 노출될 때 개선된 사회적 행동(즉, 코너 구역에 비하여 상호작용 구역에서 보다 많은 시간을 보낸 것)을 나타낸다. 놀랍게도, 급성 아닌 만성 플루옥세틴 처리는 사회적 행동을 개선시킨다. 인간 우울증과 같은 사회적 패배 패러다임에 의해 측정된 사회적 행동이 만성 항우울증 요법에 반응함에 따라, 그 패러다임은 새로운 항우울증 요법의 이익적 작용을 보다 정확하게 반영할 수 있고, 동시에 만성 항우울증 효능을 기본적으로 예측되지 않는 약물의 급성 약리학적 효과에 반응하는 전형적인 모델(예컨대, Forced Swim 및 Tail Suspension model)에 비하여 이점을 제공한다.

[0216] 대표적인 본 발명의 화합물, 화합물 A는 사회적 패배 패러다임에서 시험한다. 정상 수컷 마우스 및 10일 동안 매일 1회 사회적 패배 스트레스를 받게 되는 마우스(N = 8-12 C57B1/6 마우스/군)는 29일 동안 화합물 A(1mg/kg, IP) 또는 비히클 용액(5% DMSO/5% Tween-20/15% PEG 400/75% 물)에 대하여 매일 1일 1회 주입하였다. 30일에, 모든 마우스는 비친숙한 마우스에 대한 사회적 반응에 대하여 시험한다. 30일 동안 1일 1회 화합물 A로 처리된 정상 마우스는 건강하고, 정상적으로 보이며, 보통 체중이 정상적으로 늘어난다. 이러한 마우스는 비히클 주사액을 수용한 마우스와 비교하여 상호작용 구역에서 상당한 시간을 보낸다. 예측되는 바와

같이, 10일 사회적 스트레스로 처리되는 마우스는 현저한 사회적 패배 행동을 나타내었고, 동시에 스트레스 받지 않은 정상 마우스보다 비친숙한 마우스의 주변에서 시간 양의 1/2 미만 보냈다. 그러나, 화합물 A로 만성적으로 치료되는 사회적 패배 마우스는 사회적 행동에서의 현저한 증가를 나타내었고, 동시에 비히클 주사액을 복용한 사회적 패배된 마우스와 비교하여 비친숙한 마우스에 노출될 때 상호작용 구역에서 훨씬 더 많은 시간만큼 거의 2배를 보낸다. 따라서, 화합물 A를 복용한 사회적 패배 마우스에 의해 상호작용 구역에서 보낸 시간의 양은 비히클 주사액을 수용하는 정상 마우스와는 식별가능하다. 따라서, 사회적 패배 마우스는 정상(스트레스 받지 않은) 마우스와 비교하여 원거리 조절 구역(들)에서 현저히 많은 시간을 보낸다. 본 발명의 화합물의 투여는 이러한 행동적 선호를 현저하게 역전시킨다.

[0217] 함께 고려하면, 이들 데이터는 화합물 A의 1일 투여가 항우울증 효능과 일치하는 사회적 스트레스 받은 마우스에서 행동 반응을 유도하고, 플루옥세틴과 같은 항우울제 약제에 의해 유도된 것과 필적한다.

[0218] 실시예 3: L-도파 유도된 행동이상을 경감시킬 때의 효능

[0219] L-DOPA와 조합하여 본 발명의 화합물이 매일 주입된 운동이상 마우스에서 표준 비정상 불수의 운동 척도(AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale)를 사용하는, 축, 구설 및 사지 비정상 불수의 운동에서의 감소는 화학식 I의 화합물의 동시 투여가 운동이상 행동(구설, 축 및 사지) 및 운동 활동(운동 AIMS)과 관련된 AIMS의 발생 및 발현을 감소시킨다는 점을 보여준다. 단일측부 6-OHDA-병변 마우스는 화학식 I의 화합물(화합물 A)을 다음의 일정표에 따라 투여한다:

[0220] 대조군:

[0221] 1일-9일: L-DOPA/벤세라지드에 의한 치료

[0222] 10일: L-DOPA/벤세라지드에 의한 치료 + (운동이상) AIMS 평가

[0223] 실험 1(만성): 운동이상의 발생

[0224] 1일-10일: L-DOPA/벤세라지드 + ITI-007 ITI-007PD에 의한 치료

[0225] 11일: L-DOPA/벤세라지드에 의한 치료 + (운동이상) AIMS 평가

[0226] 실험 2(급성): 운동이상의 발현

[0227] 1일-10일: L-PODA/벤세라지드에 의한 치료

[0228] 11일: L-DOPA/벤세라지드 + ITI-007에 의한 치료 + (운동이상) AIMS 평가

[0229] 화합물 A(0.3 mg/kg IP)은 단일측부 6-OHDA-병변 마우스에 레보도파(10 mg/kg IP)와 만성 동시 투여한 후 운동 이상 행동을 감소시킨다. 그 화합물은 PD 마우스(즉, 만성 치료군)에서 운동이상 행동의 발생을 (약 ~50%) 감소시킨다. 그 화합물은 달성된 운동이상 행동(즉, 급성 치료군)에서 보다 덜 강력하지만 여전히 유의적인 효과(~25% 감소)를 갖는다. 함께 고려하면, 이들 데이터는 화학식 I의 화합물이 PD에서 L-DOPA-유도된 운동이상의 방지 및 치료에 유용성을 갖는다는 것을 보여준다. 상기 설명된 바와 같이, L-DOPA 유도된 운동이상을 감소시키는 것 이외에도, 화학식 I의 화합물은 또한 PD 정신병 및 우울증을 감소시키고, 불량한 야간 수면을 개선시키며, 과도한 주간 졸음을 감소시킨다.

[0230] 실시예 4 : 정신의학 및 신경학적 질환과 관련된 수면 유지 불면증 및 수면 장애에 대한 저 용량 임상 시험

[0231] 상기 설명된 바와 같이, 저 용량에서, 화학식 I의 화합물은 일차적으로 세로토닌 5-HT_{2A} 길항약이다. 고 용량에서, 그 화합물은 또한 D₂ 도파민 수용체에서 시냅스전(pre-synaptic) 부분 작용약, 시냅스후(post-synaptic) 길항약으로서 작용하고, 세로토닌 수송체를 억제한다. 본 연구는 수면 유지 불면증(SMI)을 지닌 환자에서 화학식 I의 화합물(화합물 A)의 일련의 용량을 평가하기 위한 것이다. 이 연구의 주요 목적은 그 화합물이 수면 개시후 각성 시간(WASO: wake time after sleep onset)을 감소시키는지의 여부를 수면 유지 효능의 측정 수단으로서 측정하고, 그 화합물이 서파 수면(SWS: slow wave sleep)을 증가시키는지의 여부를 5-HT_{2A} 뇌 수용체 점유율에 대한 바이오마커로서 측정하는 것이다.

[0232] 본 연구는 무작위의 이중 맹검의 완전 교차 설계(randomized, double-blind, complete cross-over design)이다. 연령이 18세 내지 65세인 SMI를 경험한 18명 환자는 효능 분석에 포함된다. 모든 환자에게 플라시보와 3개의 단일 용량의 화합물 A를 복용시키는데, 밤새 PSG 기록 전에 저녁에 투여하고, 그 PSG 기록은 용량들 사이에 1주간 중단한다. SWS, WASO, 다른 PSG 측정, 및 안전성을 분석한다.

[0233] 화합물 A는 용량 의존적으로 WASO($p = 0.032$)를 감소시키고, SWS($p = 0.002$)를 증가시킨다. 화합물 A는 야간에 걸쳐 정상 수면 구조를 보존시킨다. 화합물 A는 안전하고 잘 허용된다. 화합물 A는 SMI를 지닌 환자에서 WASO를 용량 의존적으로 강력하게 감소시키고, 이는 개선된 수면 유지에 대한 효능을 제시하여 보여준다. 가장 높은 시험된 용량에서 WASO에 대한 효과의 크기는 화학식 I의 화합물의 독특한 약리학적 프로파일이 5-HT_{2A} 길항작용에 의해 제공된 것 이상 및 이하로 수면을 유지하는데 유용하다는 것을 제시하여 보여준다. 또한, SWS 수면의 증가는 5-HT_{2A} 수용체의 유의적인 점유율이 발생한다는 것을 보여준다. 화학식 I의 화합물은 SMI를 지닌 환자에 유용하고, 정신의학 및 신경학적 질환과 연관된 수면 장애의 치료에 유용하다.

표 3

[0234] PSG(깨어 있는 시간/침대에 있는 시간으로서 정의된 수면 효능)에 의해 측정된 바와 같은 개선된 수면

결과 측정 (n = 18)	기준선으로부터 평균 변화(분)				용량-반응 경향 분석 p-값
	플라시보	1 mg	5 mg	10 mg	
SWS	-3.75	0.47	5.53	8.94	$p = 0.002$
WASO	-1.86	-12.69	-14.31	-33.22	$p = 0.001$
전체 수면 시간	-9.22	4.17	0.56	27.61	$p < 0.001$
전체 각성 시간	9	-4.08	-1.42	-28.31	$p < 0.001$
수면 효능	-1.94	0.82	0.14	5.80	$p < 0.001$

[0235] 화합물은 REM에 대한 잠재시간의 어떠한 변화도 야기하지 않고($p = 0.143$), REM의 지속시간의 어떠한 변화도 야기하지 않는다($p = 0.124$). 화합물은 수면에 떨어지는 잠재시간을 손상하지 않는다($p = 0.124$). 화합물은 야간의 제1 절반 동안 서파 수면을 증가시키고(1/4 $p = 0.022$; 4/2 $p = 0.029$), 야간의 제2 절반 동안 단계 2 수면을 증가시킨다(4/3 $p = 0.048$; 4/4 $p = 0.004$). 화합물은 수면 유지 불면증을 지닌 환자에서 안전하고, 잘 허용된다. 심각한 부작용이 존재하지 않는다. 용량 관련된 부작용 발병 또는 안전성 파라미터의 변화도 존재하지 않는다. 화합물은 DSST(Digital Symbol Substitution Test), WPAT(Word Pair Associates Test) 또는 Leeds Psychomotor Test에 의해 PSG후 아침에 측정된 바와 같이 인지 기능을 손상시키지 않는다.

[0236] 양전자 방출 단층촬영법을 이용하여 건강한 지원자에서 선조체 D2 수용체 점유율은 용량 의존적이다. 수면 장애에 대한 평가된 용량은 고 선조체 D2 점유율이 존재하는 용량 이하인 것으로 나타난다.

표 4

용량	10 mg	20 mg	30 mg
선조체 D2 점유율(%)	~12%	~20%	~32%