



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0019982
(43) 공개일자 2010년02월19일

- (51) Int. Cl.
C07C 215/42 (2006.01) A61K 31/135 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2009-7024132
(22) 출원일자 2008년06월02일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2009년11월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/065571
(87) 국제공개번호 WO 2008/151156
국제공개일자 2008년12월11일
- (30) 우선권주장
60/941,242 2007년05월31일 미국(US)

- (71) 출원인
세프라코 아이엔시.
미국 매사추세츠 01752-7010 말보로 워터포드 드
라이브 84
- (72) 발명자
샤오, 리밍
미국 매사추세츠 01773 링컨 사우스 그레이트 로
드 158
왕, 핑지양
미국 매사추세츠 01532 노스보로 에드먼즈 웨이 6
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
박종혁, 김정욱, 정삼영, 송봉식

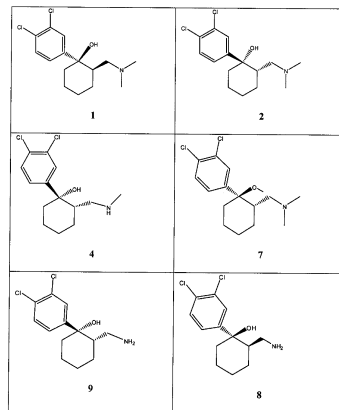
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 모노아민 재흡수 억제제로서 페닐 치환된 시클로알킬아민

(57) 요약

페닐-치환된 시클로헥실아민 유도체 및 이들의 합성을 위한 방법 및 특징이 개시된다. 신경 장애의 치료/예방을 위한 이들 화합물의 사용 및 이들의 합성을 위한 방법이 본원에 설명된다. 본 발명의 예시적 화합물은 도파민, 세로토닌 및 노르에피네프린과 같은 내인성 모노아민의 (예컨대 시냅스 간극으로부터의) 재흡수를 억제하고, 하나 이상의 모노아민 운반체를 조절한다. 본 발명의 화합물을 조합하는 약학적 제제 또한 제공된다.

대표도 - 도1A



(72) 발명자

말콤, 스코트, 크리스토퍼

미국 매사추세츠 01772 사우스보로 사우스우드 드라이브 25

휴잇, 마이클, 찰스

미국 매사추세츠 02144 서머빌 유닛 2 홀랜드 스트리트 186

마, 지안구오

미국 매사추세츠 01760 나틱 미들 스트리트 7

리베, 세스

미국 매사추세츠 01602 우스터 아틀레타 애비뉴 15

바니, 마크, 에이.

미국 캘리포니아 92677 라구나 니겔 도헤니 23

캠벨, 우나

미국 매사추세츠 01752 말보로 랑게리어 레인 81

앵겔, 샤론, 래

미국 매사추세츠 01749 허드슨 옷세고 드라이브 8

하디, 래리, 웬델

미국 매사추세츠 01566 스타브릿지 리버 로드 122

코크, 패트릭

미국 매사추세츠 01752 말보로 매티슨 드라이브 19

슈라이버, 루디

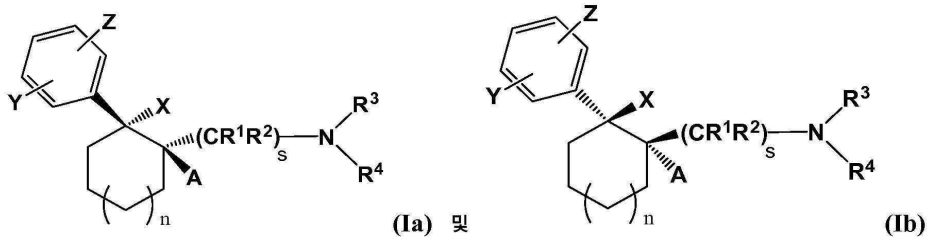
미국 매사추세츠 02472 워터타운 윈저 애비뉴 43

스피어, 케리, 엘.

미국 매사추세츠 01742 콩코드 렉싱턴 로드 601

특허청구의 범위

청구항 1



으로 구성된 군에서 선택된 구성원인 구조를 갖는 화합물.

여기서

n은 0 내지 2로 구성된 군에서 선택된 정수이고;

s는 0 내지 2로 구성된 군에서 선택된 정수이고;

A는 H, 치환된 또는 미치환된 알킬, 할로젠 및 치환된 또는 미치환된 할로알킬로 구성된 군에서 선택된 구성원이고;

X는 H, 할로젠, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 할로알킬 및 OR⁵로 구성된 군에서 선택된 구성원이고

여기서 R⁵는 H, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴, 아실 및 S(O)₂R^{5a}로 구성된 군에서 선택된 구성원이고,

여기서 R^{5a}는 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군에서 선택된 구성원이고;

Y 및 Z는 할로젠, CF₃, CN, OR⁹, SR⁹, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬, NR¹⁰R¹¹ 및 NO₂로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 구성원이고,

이때 Y와 Z는 이들이 부착된 원자와 함께 선택적으로 결합하여 1 내지 3개 헤테로원자를 선택적으로 포함하는 5-원 내지 7-원 고리를 형성하고,

여기서 R⁹는 H, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군에서 선택된 구성원이고; 그리고

R¹⁰ 및 R¹¹은 H, OR¹², 아실, S(O)₂R¹³, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 구성원이고,

여기서 R¹²는 H, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군에서 선택된 구성원이고; 그리고

R¹³은 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군에서 선택된 구성원이고,

이때 R¹⁰과 R¹¹은 이들이 부착된 원자와 함께 선택적으로 결합하여 1 내지 3개 헤테로원자를 선택적으로 포함하는

3-원 내지 7-원 고리를 형성하고;

R^1 및 R^2 는 H, 할로젠, CN, CF_3 , OR^6 , 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 구성원이고,

여기서 R^6 은 H, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군에서 선택된 구성원이고; 그리고

R^3 및 R^4 는 H, OR^7 , 아실, $S(O)_2R^8$, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 구성원이고,

여기서 R^7 은 H, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군에서 선택된 구성원이고;

R^8 은 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군에서 선택된 구성원이고; 그리고

이때 R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 중 적어도 둘은 이들이 부착된 원자와 함께 선택적으로 결합하여 1 내지 3개 헤테로원자를 선택적으로 포함하는 3-원 내지 7-원 고리를 형성한다.

청구항 2

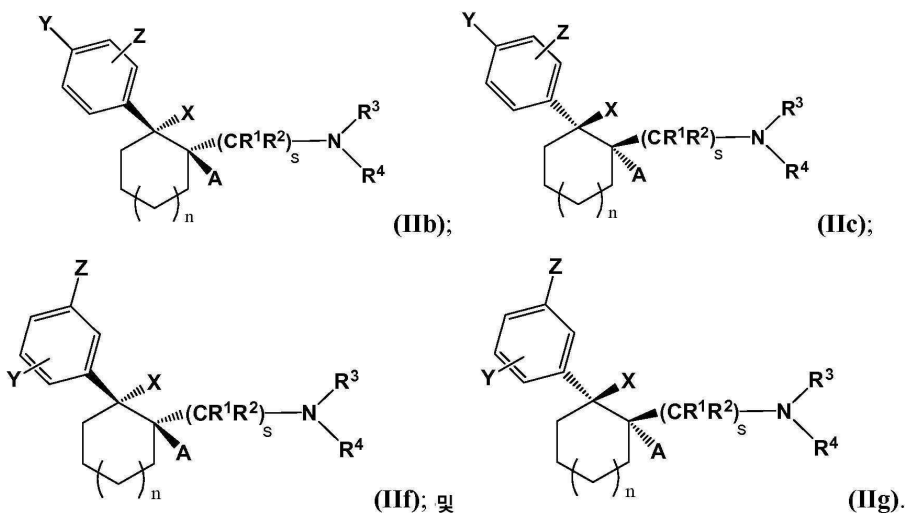
제1항에 있어서, R^3 및 R^4 는 치환된 또는 미치환된 C_1 - C_4 알킬 및 치환된 또는 미치환된 C_1 - C_4 헤테로알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 구성원인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^3 및 R^4 는 치환된 또는 미치환된 알케닐, 치환된 또는 미치환된 알키닐 및 치환된 또는 미치환된 시클로알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 구성원인 것을 특징으로 하는 화합물.

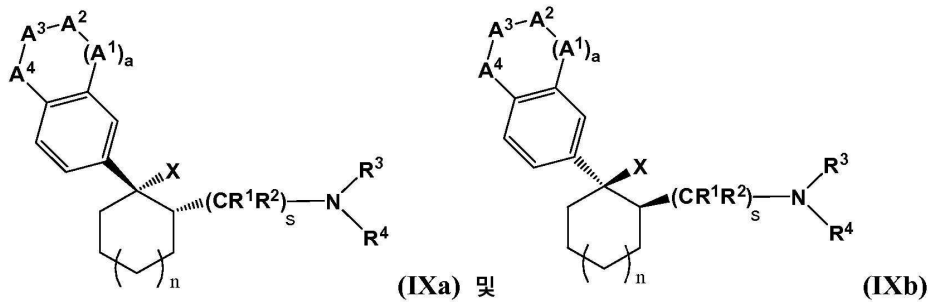
청구항 4

제1항에 있어서,



청구항 11

제4항에 있어서,



로 구성된 군에서 선택된 구성원인 구조를 갖고,

여기서

A^1 , A^2 , A^3 및 A^4 는 각각 O, S, $N(R^b)_b$, 및 $C(R^b)_b(R^c)$ 로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고;

a는 0 내지 2로 구성된 군에서 선택된 정수이고;

b는 0 내지 1로 구성된 군에서 선택된 정수이고;

R^b 및 R^c 는 H, 할로젠, CF_3 , CN, OR^{14} , SR^{14} , $NR^{15,16}$, $NR^{15}S(O)_2R^{14}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, 아실, $C(O)OR^{14}$, $C(O)NR^{15,16}$, $S(O)_2NR^{15,16}$, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 구성원이고;

각 R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 은 H, 아실, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 구성원이며, 이때 R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 중 둘은 이들이 부착된 원자와 함께 선택적으로 결합하여 3-원 내지 7-원 고리를 형성하며, 이것은 선택적으로 1 내지 3개 헤테로원자를 포함하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제1항의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 비히클 또는 희석제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 13

치료적으로 유효한 양의 제1항의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물을 그것을 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 신경 장애의 치료 또는 예방 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 신경 장애는 약물 남용, 섬유근육통, 통증, 수면 장애, 주의력 결핍 장애(ADD), 주의력 결핍 과다행동 장애(ADHD), 하지불안 증후군, 우울증, 정신분열증, 불안증, 강박장애, 공황장애, 외상후 스트레스 장애, 월경전 불안증 및 신경퇴행성 질환으로 구성된 군에서 선택된 구성원인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 수면 장애는 수면 무호흡증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 통증은 신경병성 통증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

치료적으로 유효한 양의 제1항의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물을 그것을 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는, 섭식 장애의 치료 또는 예방 방법.

청구항 18

치료적으로 유효한 양의 제1항의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물을 그것을 필요로 하는 개체에 투여하는 것을 포함하는, 비만의 치료 또는 예방 방법.

청구항 19

제1항의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물을 포유동물 개체에 투여하는 것을 포함하는, 세포로부터 적어도 하나의 모노아민의 재흡수를 억제하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 모노아민은 세로토닌, 도파민 및 노르에피네프린으로 구성된 군에서 선택된 구성원인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제1항의 화합물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물을 포유동물 개체에 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 모노아민 운반체의 조절 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 모노아민 운반체는 세로토닌 운반체(SERT), 도파민 운반체(DAT) 및 노르에피네프린(NET) 운반체로 구성된 군에서 선택된 구성원인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

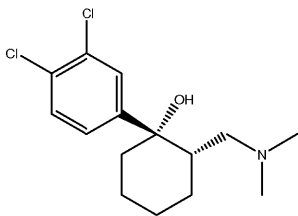
제14항에 있어서, 상기 약물 남용은 코카인, 니코틴 또는 이들의 조합에서 선택된 구성원의 남용인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

제14항에 있어서, 상기 신경퇴행성 질환은 파킨슨병인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

식



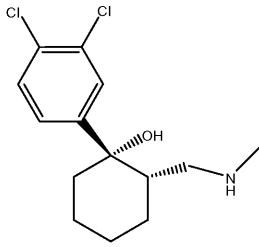
을 갖는 화합물.

청구항 26

약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 조합하여 제25항에 따른 화합물을 포함하는 약학적 제제.

청구항 27

식



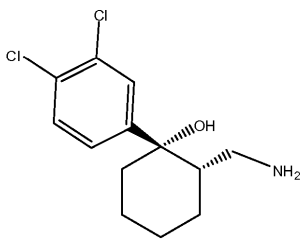
을 갖는 화합물.

청구항 28

약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 조합하여 제27항에 따른 화합물을 포함하는 약학적 제제.

청구항 29

식



을 갖는 화합물.

청구항 30

약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 조합하여 제29항에 따른 화합물을 포함하는 약학적 제제.

명세서

기술분야

[0001] (관련 출원에 대한 상호 참조)

[0002] 본 출원은 2007년 5월 31일 출원된 미국 가특허출원 제60/941,242호에 대한 우선권을 주장하며, 그 개시는 모든 목적으로 그 전체로 참조로서 본원에 포함된다.

[0003] 본 발명은 신경 장애의 치료를 위한 화합물 및 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0004] 정신적 장애는 인식, 감정, 기분, 또는 감정의 비정상을 초래하는 확인가능한 증상에 의해 특징지어지는 뇌의 병적 이상이다. 이들 장애는 증상의 심각성, 지속기간 및 기능적 부전에서 다양할 수 있다. 정신적 장애는 세계적으로 수백만명의 인간들에게 고통을 주어 생산성 감소 및 의존적 보호로 인하여 극심한 인간적 고통 및 경제적 부담을 초래한다.

[0005] 지난 수십년 동안, 주로 신경과학 및 분자생물학에서의 연구 발전에 의하여 정신적 장애를 치료하기 위한 약리학적 제제의 사용이 크게 증가하였다. 또한, 화학자들은 정신적 장애를 수반하는 생화학적 변형을 바로잡는 것이 목표인, 부작용이 적은 보다 효과적인 치료제인 화학적 화합물을 만드는데 점차 정교하게 되었다.

[0006] 그러나, 많은 진전이 일어났음에도 불구하고, 많은 정신적 질환들이 현재의 의약제로 치료되지 않거나 불충분하게 치료된 채로 남아있다. 또한, 많은 현재의 제제들은 정신적 질환과 연관되지 않은 분자 표적과 상호작용한다. 이러한 무차별적 결합은 종합적인 치료의 결과에 크게 영향을 미칠 수 있는 부작용을 초래할 수 있다. 일부 경우 부작용이 매우 심각하여 치료의 중단이 요구된다.

[0007] 우울증은 감정적 장애이며, 그 병인은 어떤 하나의 원인 또는 이론으로 설명할 수 없다. 이는 지속적인 침울한 기분 또는 주변에 대한 관심 감소에 의해 특징지어지며 하기 징후 중 적어도 하나를 수반한다: 에너지 및 동기

감소, 집중력 저하, 수면 및 식욕 변화, 및 때때로 자살 충동(American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ed. 4. Washington, American Psychiatric Association, 1994). 주요 우울증은 10-25%의 자살율과 함께 높은 이환율 및 사망율과 연관된다(Kaplan H I, Sadock B J (eds): *Synopsis of Psychiatry*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, p. 866). 또한 이중 재흡수 억제제는 통상 우울증과 관련된 피로를 감소시키는데 사용될 수 있다(예를 들면 "Bupropion augmentation in the treatment of chronic fatigue syndrome with coexistent major depression episode" Schonfeldt-Lecuona et al, *Pharmacopsychiatry* 39(4): 152-4, 2006; "Oysthymia: clinical picture, extent of overlap with chronic fatigue syndrome, neuropharmacological considerations, and new therapeutic vistas" Brunello et al, *J. Affect. Disord.* 52(1-3):275-90, 1999; "Chronic fatigue syndrome and seasonal affective disorder: comorbidity, diagnostic overlap, and implications for treatment" Terman et al., *Am. J. Med.* 105(3A):115S-124S, 1998. 참조).

- [0008] 우울증은 노르아드레날린 또는 세로토닌 시스템의 기능부전, 보다 구체적으로 기능적으로 중요한 아드레날린 또는 세로토닌 수용체에서 특정 신경전달물질(NT)의 결핍에 기인하는 것으로 생각된다.
- [0009] 신경전달물질은 특이적 수용체와의 상호작용의 결과로서 그들의 효과를 생성한다. 노르에피네프린(NE) 및/또는 세로토닌(5-히드록시트립타민 또는 5-HT)를 포함하는 신경전달물질은 뇌 뉴런에서 합성되어 소낭에 저장된다. 신경 충동시, NT는 시냅스 간극으로 방출되어, 여기에서 다양한 시냅스후 수용체와 상호작용한다. 5-HT 및/또는 NE의 시냅스 수준의 국소적 결핍은 우울증, 불면증 및 주의력의 병인과 관련된 것으로 생각된다.
- [0010] 노르에피네프린은 각성, 꿈 및 기분의 조절과 연관된다. 또한 노르에피네프린은 혈관 수축 및 심박동 증가에 의해 혈압의 조절에 기여할 수 있다.
- [0011] 세로토닌(5-HT)은 여러가지 장애의 병인 또는 치료와 관련된다. 가장 널리 연구되는 5-HT의 효과는 CNS에 대한 것이다. 5-HT의 기능은 다수이며 식욕 조절, 수면, 기억 및 학습, 온도 조절, 기분, 행동(성적 및 환각유발 행동 포함), 심혈관 기능, 평활근 수축 및 내분비 조절을 포함한다. 부수적으로, 5-HT는 혈소판 항상성 및 GI 트랙의 운동성에서 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. 5-HT의 작용은 3가지 주요 메커니즘: 확산; 대사; 및 재흡수에 의해 한정된다. 5-HT이 한정되는 주요 메커니즘은 시냅스전 막을 통한 재흡수에 의한 것이다. 5-HT가 다양한 시냅스후 수용체 상에 작용한 후, 다른 생체 아민과 유사한 방식으로 특이적 막 운반체를 수반하는 흡수 메커니즘을 통해 시냅스 간극으로부터 신경 말단으로 다시 이동한다. 이 흡수를 선택적으로 억제하는 제제는 시냅스후 수용체에서 5-HT의 농도를 증가시키고 여러가지 정신적 장애, 특히 우울증의 치료에 유용한 것으로 발견되었다.
- [0012] 수년 동안 우울증의 치료에 대한 접근은 NE 및 5-HT의 수준을 이들의 대사 억제(예를 들면 모노아민 옥시다제 억제제) 또는 재흡수(예를 들면 삼환계 항우울제 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)) 억제에 의해 증가시키는 제제의 사용과 연관되어 있었다.
- [0013] 미국에서 이용가능한 20개 이상의 승인된 항우울제가 있다. 현재 이용가능한 전통적인 삼환계 항우울제(TCA)는 일차적으로 NE의 흡수를 차단하고, 또한 이들이 2차 또는 3차 아민인지 여부에 따라 5-HT의 흡수를 다양한 정도로 차단한다. 이민프라민 및 아미트리프탈린과 같은 3차 아민은 데시프라민과 같은 2차 아민과 비교하여 카테콜아민의 흡수보다 5-HT의 흡수에 대해 보다 선택적인 억제제이다.
- [0014] 선택적 세로토닌 재흡수 억제제가 잠재적 항우울제로서 연구되었다. 플루옥세틴(PROZAC[®]), 서트랄린(ZOLOFT[®]) 및 파록세틴(PAXIL[®])은 현재 미국 시장에서 통용되는 SSRI의 세가지 예이다. 이들 제제는 TCA 보다 더 큰 효능을 보유하지도 않고, 일반적으로 더 빠른 작용의 개시를 보유하지도 않지만; 그러나 이들은 부작용을 덜 유발하는 이점을 갖는다. 이들 세가지 SSRI 중에서, 파록세틴이 가장 효능이 있는 5-HT 흡수 억제제이고, 가장 마지막은 플루옥세틴이다. 서트랄린은 NE 흡수에 비해 5-HT에 가장 선택적이고, 플루옥세틴이 가장 덜 선택적이다. 플루옥세틴 및 서트랄린은 활성 대사산물을 생성하는 한편, 파록세틴은 불활성 대사산물로 대사된다. SSRI는 일반적으로 세로토닌의 흡수에만 영향을 미치며 무스카린, 아드레날린, 도파민 및 히스타민 수용체를 포함하는 다양한 수용체 시스템에 대하여 적은 친화성 또는 친화성 없음을 나타낸다.
- [0015] 우울증 치료 이외에, SSRI에 대한 몇몇의 다른 잠재적 치료 용도가 연구되었다. 이들은 알츠하이머병, 공격 행동, 월경전 증후군, 당뇨병 신경병증, 만성 통증, 섬유근육통 및 알콜 남용의 치료를 포함한다. 예를 들면, 플루옥세틴은 강박 장애(OCD)의 치료를 위해 승인된다. 특히 중요한 점은 5-HT가 암페타민-유사 약물과 관련된 남용 가능성의 행동 효과를 생성하지 않고 음식-유도된 포만감 증가 및 공복 감소에 의해 식품 소비를 감소시킨다

는 발견이다. 따라서, 비만 치료에 SSRI의 사용에 대한 관심이 존재한다.

[0016] 벤라팍신(EFFEXOR[®])은 5-HT와 NE 모두의 흡수의 유력한 억제제로서 작용한다는 점에서 화학적으로 그리고 약리학적으로 전통적 TCA 및 SSRI와 다른 이중-재흡수 항우울제이다. 벤라팍신도 그것의 주요 대사물질도 아드레날린 알파-1 수용체에 대하여 상당한 친화성을 가지지 않는다. 벤라팍신은 TCA와 동등한 효능 및 SSRI와 유사한 양호한 부작용 프로파일을 보유한다.

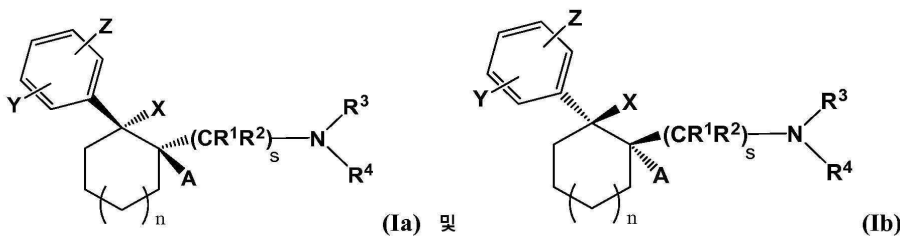
[0017] 도파민은 정신이상 및 파킨슨병과 같은 특정 신경퇴행성 질환에서 중요한 역할을 하는 것으로 가정되며, 이때 도파민성 뉴런의 결핍이 기초 병리가 되는 것으로 생각된다. 도파민은 움직임, 감정 반응, 및 기쁨과 통증을 경험하는 능력을 제어하는 뇌 과정에 영향을 미친다. DA의 조절은 우리의 정신 및 신체 건강에서 결정적인 역할을 한다. 특정 약물은 DA 재흡수를 방지하고 시냅스에 보다 많은 DA를 남김으로써 DA 농도를 증가시킨다. 예는 소아 운동과다증 및 정신분열증의 증상 치료에 치료적으로 사용되는 메틸페니데이트(RITALIN[®])이다. 도파민 비정상은 급성 정신분열증에서 목격되는 일부 핵심 주의력 비정상의 원인이 되는 것으로 생각된다.

[0018] 치료 지연이 이들 약물의 사용과 관련된다. 환자는 임상적으로 의미있는 증상 경감을 이루기 전에 적어도 3주 동안 약물을 복용해야 한다. 또한, 상당한 수의 환자는 현재 치료에 전혀 반응하지 않는다. 예를 들면, 임상적으로 진단된 우울증의 경우의 최대 30%는 현재 모든 형태의 약물 치료에 저항하는 것으로 추정된다.

[0019] **발명의 개요**

[0020] 본 발명은 신규의 시클로알킬아민 및 그것의 염에 관한 것이다. 또한 신규의 약학적 조성물, 및 장애 및 이상의 치료에서 이들의 사용에 관한 것이다. 본 발명의 화합물에 대한 예시적 징후는 우울증(예를 들면 주요 우울 장애, 양극성 장애), 섬유근육통, 통증(예를 들면 신경병성 통증), 수면 무호흡증, 주의력 결핍 장애(ADD), 주의력 결핍 과다행동 장애(ADHD), 하지불안 증후군, 정신분열증, 불안증, 강박장애, 외상후 스트레스 장애, 계절성 정동 장애(SAD), 월경전 불안증 및 신경퇴행성 질환(예를 들면 파킨슨병, 알츠하이머병)과 같은 신경 장애를 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 비만의 치료 또는 예방, 또는 니코틴 및 코카인 남용, 의존 또는 중독을 포함하지만 이에 한정되지 않는 약물 남용, 의존 또는 중독의 치료에 사용된다.

[0021] 따라서, 제1 양태에서 본 발명은 식:



[0022] 을 갖는 화합물을 제공하며, 여기서 n은 0 내지 2로 구성된 군에서 선택된 정수이고; s는 0 내지 2로 구성된 군에서 선택된 정수이다. A는 H, 치환된 또는 미치환된 알킬, 할로겐 및 치환된 또는 미치환된 할로알킬로 구성된 군에서 선택된 구성원이다. X는 H, 할로겐, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 할로알킬 및 OR⁵로 구성된 군에서 선택된 구성원이며, 여기서 R⁵는 H, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴, 아실 및 S(O)₂R^{5a}로 구성된 군에서 선택된 구성원이고, 여기서 R^{5a}는 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군에서 선택된 구성원이다.

[0024] Y 및 Z는 할로겐, CF₃, CN, OR⁹, SR⁹, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬, NR¹⁰R¹¹ 및 NO₂으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 구성원이다. R⁹는 H, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬을 나타낸다. 라디칼 R¹⁰ 및 R¹¹은 H, OR¹², 아실, S(O)₂R¹³, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미

치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬을 독립적으로 나타낸다. R^{10} 과 R^{11} 은 이들이 부착되는 질소와 함께 선택적으로 결합하여 R^{10} 및 R^{11} 가 결합되는 질소원자 이외에 1 내지 3개 헤테로원자를 선택적으로 갖는 3-원 내지 7-원 고리를 형성한다.

[0025] 기호 R^{12} 는 H, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬에서 선택된 구성원이다. R^{13} 은 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬에서 선택된 구성원이다.

[0026] Y와 Z는 이들이 부착된 원자와 함께 선택적으로 결합하여 5-원 내지 7-원 고리를 형성하며, 이것은 그 안에 1 내지 3개 헤테로원자를 선택적으로 가질 수 있다. 당업자에게 자명하듯이, Y와 Z가 고리로 결합되는 경우, 고리에 포함되는 원자 상의 치환기(예를 들면 R^9 , R^{10} 및 R^{11})는 이들 치환기가 부착된 원자의 원자를 만족하기 위해 필요에 따라 존재(예를 들면 고리의 환상 구조에 포함됨) 또는 부재할 것이다.

[0027] R^1 및 R^2 는 H, 할로젠, CN, CF_3 , OR^6 , 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 구성원이다. R^6 은 H, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬에서 선택된 구성원이다.

[0028] R^3 및 R^4 는 H, OR^7 , 아실, $S(O)_2R^8$, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬에서 독립적으로 선택된 구성원이다. R^7 은 H, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬에서 선택된 구성원이다. R^8 은 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬에서 선택된 구성원이다.

[0029] R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 중 둘 이상은 이들이 부착된 원자와 함께 선택적으로 결합하여 3-원 내지 7-원 고리를 형성하며, 이것은 1 내지 4개, 바람직하게는 1 내지 3개 헤테로원자를 선택적으로 포함한다.

[0030] 상기 설명한 화합물의 어떤 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미 혼합물, 거울상 이성질체적으로 풍부한 혼합물, 및 거울상 이성질체적으로 순수한 형태는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0031] 제2 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0032] 제3 양태에서, 본 발명은 세로토닌 운반체, 도파민 운반체 및 노르에피네프린 운반체와 같은 모노아민 운반체에 대한 모노아민 운반체 리간드의 결합을 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 모노아민 운반체와 본 발명의 화합물의 접촉을 포함한다. 한 예시적 실시형태에서 모노아민 운반체 리간드는 세로토닌, 도파민 및 노르에피네프린과 같은 모노아민이다.

[0033] 제4 양태에서, 본 발명은 세로토닌 운반체, 도파민 운반체 및 노르에피네프린 운반체와 같은 적어도 하나의 모노아민 운반체의 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 모노아민 운반체와 본 발명의 화합물의 접촉을 포함한다.

[0034] 다른 양태에서, 본 발명은 세로토닌, 도파민 및 노르에피네프린과 같은 적어도 하나의 모노아민의 세포에 의한 흡수를 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 세포를 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다. 예시적 실시상태에서, 세포는 뉴런세포 또는 신경교세포와 같은 뇌세포이다.

[0035] 또 다른 양태에서, 본 발명은 적어도 하나의 모노아민 운반체의 활성 억제에 의한 우울증의 치료방법을 제공한다. 이 방법은 본 발명의 화합물을 포유동물 개체에 투여하는 것을 포함한다. 예시적인 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 적어도 두개의 상이한 모노아민 운반체의 활성을 억제한다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, 포유

동물 개체는 인간이다.

[0036] 다른 양태에서, 본 발명은 신경 장애의 치료방법을 제공한다. 이 방법은 치료적으로 유효한 양의 본 발명의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물을 그것을 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 예시적 실시형태에서, 개체는 인간이다.

발명의 상세한 설명

[0043] **I. 정의**

[0044] 용어 "알킬"은 달리 설명하지 않는다면 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 직쇄 또는 분기쇄 또는 환상 탄화수소 라디칼, 또는 이들의 조합을 의미하며, 이는 완전히 포화, 불포화, 예를 들면 단일- 또는 고도불포화 될 수 있고, 2가 및 다가 라디칼을 포함할 수 있다. 알킬 라디칼은 기술된 범위 내의 탄소수를 가지도록 선택적으로 지정되며, 즉 C₁-C₁₀은 1 내지 10개의 탄소를 가지는 치환된 또는 미치환된 알킬 모이어티를 의미한다. 포화 탄화수소 라디칼의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸과 같은 기, 동족체 및 이성질체, 예를 들면 n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸; 환상 알킬, 예를 들면, 시클로헥실, (시클로헥실)메틸, 시클로프로필메틸, 예를 들면 융합 시클로알킬(예를 들면 데칼린) 등을 포함하는 융합 고리 종을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 불포화 알킬기는 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 갖는 것, 예를 들면 "알케닐" 및 "알키닐"이다. 불포화 알킬기의 예는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에티닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐 및 고급 동족체 및 이성질체를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 용어 "알킬"은 달리 설명하지 않으면 "हे테로알킬"과 같은 하기 더욱 상세히 정의되는 알킬의 유도체를 포함하는 것으로도 의미된다. 탄화수소기에 한정된 알킬기는 "호모알킬"로 명명된다. "치환된 알킬" 모이어티에서 발견되는 예시적 치환기를 하기에 설명한다.

[0045] 용어 "알킬렌"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서 이에 제한되는 것은 아니지만 -CH₂CH₂CH₂CH₂-으로 예시되는 알칸으로부터 유도된 2가 라디칼을 의미하며, "हे테로알킬렌"으로 하기 설명되는 기를 더 포함한다. 통상적으로, 알킬(또는 알킬렌)기는 1 내지 24개 탄소 원자를 가질 것이며, 이들 기는 본 발명에서 10개 이하의 탄소 원자를 갖는 것이 바람직하다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은 일반적으로 8개 이하의 탄소 원자를 갖는 단쇄 알킬 또는 알킬렌 기이다.

[0046] 용어 "알콕시", "알킬아미노" 및 "알킬티오"(또는 티오알콕시)는 이들의 통상적인 의미로 사용되며, 각각 산소 원자, 아미노기 또는 황 원자를 통해 분자의 나머지에 부착된 알킬기를 의미한다.

[0047] 용어 "हे테로알킬"은 달리 설명하지 않으면, 그 자체로 또는 다른 용어와 조합하여, 다수의 탄소 원자(선택적으로 기술된) 및 바람직하게는 B, O, N, P, Si 및 S에서 선택된 적어도 하나의 헤테로원자로 구성된 상기 설명한 "알킬"의 아속, 직쇄 또는 분기쇄, 또는 환상 알킬 라디칼 또는 이들의 조합, 포화 또는 불포화 알킬 라디칼이다. 여기서 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고 질소 헤테로원자는 선택적으로 4급화될 수 있다. 헤테로원자(들) B, O, N, P, Si 및 S는 헤테로알킬기의 어떤 내부 위치 또는 헤테로알킬기가 분자의 나머지에 부착되는 위치, 또는 이들의 정반대쪽 말단에 존재할 수 있다. 예로는 -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, 및 -CH=CH-N(CH₃)-CH₃을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 둘 이상의 헤테로원자는 예를 들면 -CH₂-NH-OCH₃ 및 -CH₂-O-Si(CH₃)₃와 같이 연속적일 수 있다. 마찬가지로, 용어 "हे테로알킬렌"은 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 이에 제한되는 것은 아니지만 -CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- 및 -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-로 예시되는 헤테로알킬로부터 유래한 2가 라디칼을 의미한다. 헤테로알킬렌기에 대하여, 헤테로원자는 또한 쇠 말단 중 어느 하나 또는 전부를 차지할 수 있다(예를 들면 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노 등). 또한, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결기에 대하여, 연결기의 식이 기록된 방향으로 연결기의 배향이 암시되지 않는다. 예를 들면, 식 -CO²R'-은 선택적으로 -C(O)OR' 및 -OC(O)R' 모두를 나타낸다.

[0048] 용어 "시클로알킬" 및 "हे테로시클로알킬"은 달리 설명하지 않으면 이들 자체로 또는 다른 용어와 조합하여 각각 "알킬" 및 "हे테로알킬"의 환상 형태를 나타낸다. 추가적으로, 헤테로시클로알킬에 대하여, 헤테로원자는 분자의 나머지에 헤테로환이 부착되는 위치를 차지할 수 있다. 시클로알킬의 예는 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 시클로헵틸 등을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 헤테로시클로알킬의 예는 1-(1,2,5,6-테트라히드로피리딜), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐,

테트라히드로푸란-2-일, 테트라히드로푸란-3-일, 테트라히드로티엔-2-일, 테트라히드로티엔-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐 등을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0049] 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 달리 설명하지 않으면 이들 자체로 또는 다른 치환기의 일부로 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다. 추가적으로, "할로알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하도록 의미된다. 예를 들면, 용어 "할로(C₁-C₄)알킬"은 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하도록 의미되지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0050] 용어 "아릴"은 달리 설명하지 않으면 단일 고리 또는 다중 고리(바람직하게는 1 내지 3개 고리)일 수 있는 고도 불포화 방향족 치환기를 의미하며, 이들은 함께 융합되거나 공유 결합된다. "아릴" 종은 시클로알킬, 헤테로시클로알킬 및 헤테로아릴 고리와 융합된 아릴 고리를 포함하는 구조를 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 "아릴"의 아속이며 B, O, N, P, Si 및 S에서 바람직하게 선택되는 1 내지 4개 헤테로원자를 함유하는 아릴기를 말하고, 여기서 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화되고, 질소 원자(들)는 선택적으로 4급화된다. 헤테로아릴기는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 부착될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴 기의 비제한적 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-비페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-벤조티아졸릴, 푸리닐, 2-벤즈이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 3-퀴놀릴, 및 6-퀴놀릴을 포함한다. 상기 나타난 아릴 및 헤테로아릴 고리계의 각각에 대한 치환기는 하기 설명하는 허용가능한 치환기의 군에서 선택된다.

[0051] 간략하게 하기 위해서, 용어 "아릴"은 치환기를 정의하는데 사용되는 경우 (예를 들면 아릴옥시, 아릴티옥시, 아릴알킬) 선택적으로 상기 정의한 아릴 및 헤테로아릴 고리를 모두 포함한다.

[0052] 따라서, 용어 "아릴알킬"은 탄소 원자(예를 들면 메틸렌기)가 예를 들면 산소 원자로 대체된 알킬기(예를 들면 페녹시메틸, 2-피리딜옥시메틸, 3-(1-나프틸옥시)프로필 등)를 포함하는 알킬기에 아릴기가 부착된 라디칼을 포함하는 것을 의미한다(예를 들면 벤질, 페네틸, 피리딜메틸 등).

[0053] 상기 용어 각각(예를 들면 "알킬", "헤테로알킬", "아릴" 및 "헤테로아릴")은 표시된 라디칼의 치환된 형태와 미치환된 형태를 모두 포함하도록 의미된다. 각 형태의 라디칼에 대하여 바람직한 치환기를 하기에 제공한다.

[0054] 알킬 및 헤테로알킬 라디칼(알킬렌, 알케닐, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 시클로알케닐 및 헤테로시클로알케닐로서 지칭되기도 하는 기)을 위한 치환기는 일반적으로 "알킬기 치환기"를 말하며, 이들은 이에 한정되는 것은 아니지만, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬, -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -할로겐, -SiR'R'R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR-C(O)NR'R''', -NR'C(O)₂R', -NR-C(NR'R'R''')=NR''', -NR-C(NR'R'R''')=NR''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -CN 및 -NO₂에서, 바람직하게는 0 내지 (2m'+1) 범위의 수로 선택된 다양한 기 중 하나 이상일 수 있으며, 여기서 m'은 이러한 라디칼 중의 탄소 원자의 총수이다. R', R'', R''' 및 R''''은 바람직하게는 각각 독립적으로 수소, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 예를 들면 1-3 할로겐으로 치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 알킬, 알콕시 또는 티오알콕시기 또는 아릴알킬기를 말한다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 R기를 포함하는 경우, 예를 들면 각 R기는 R', R'', R''' 및 R''''기 중 하나 이상이 존재할 때 각 R', R'', R''' 및 R''''기로서 독립적으로 선택된다. R' 및 R''이 동일한 질소 원자에 부착된 경우, 이들은 질소 원자와 조합하여 5-원, 6-원 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들면, -NR'R''은 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함하도록 의미되지만 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 치환기의 논의로부터, 당업자는 용어 "알킬"이 할로알킬(예를 들면 -CF₃ 및 -CH₂CF₃) 및 아실(예를 들면 -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃ 등)과 같은 수소기 이외의 기에 결합된 탄소 원자를 포함하는 기를 포함하도록 의미된다는 것을 이해할 것이다.

[0055] 알킬 라디칼에서 설명한 치환기와 마찬가지로, 아릴 및 헤테로아릴기에 대한 치환기는 일반적으로 "아릴기 치환기"로 언급된다. 치환기는 예를 들면 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬, -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -할로겐, -SiR'R'R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'',

$-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R''')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ 및 $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, 플루오로(C_1-C_4)알킬 및 플루오로(C_1-C_4)알킬에서 0 내지 방향족 고리계 상의 개방 원자의 총수 범위의 수로 선택되며; 이때 R' , R'' , R''' 및 R'''' 은 바람직하게는 수소, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴 및 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴에서 독립적으로 선택된다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 R기를 포함하는 경우, 예를 들면 각 R기는 하나 이상의 R' , R'' , R''' 및 R'''' 기가 존재할 때 각각 R' , R'' , R''' 및 R'''' 기로서 독립적으로 선택된다.

[0056] 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접 원자 상의 치환기 중 두개는 선택적으로 식 $-T-C(O)-(CRR')_q-U$ 의 치환기로 대체될 수 있으며, 여기서 T 및 U는 독립적으로 $-NR-$, $-O-$, $-CRR'-$ 또는 단일 결합이고, q는 0 내지 3의 정수이다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접 원자 상의 치환기 중 두개는 선택적으로 식 $-A-(CH_2)_r-D$ 의 치환기로 대체될 수 있으며, 여기서 A 및 D는 독립적으로 $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ 또는 단일결합이고, r은 1 내지 4의 정수이다. 형성되는 새로운 고리의 단일 결합 중 하나는 이중 결합으로 선택적으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접 원자 상의 치환기 중 두개는 식 $-(CRR')_s-X''-(CR''R''')_d$ 의 치환기로 선택적으로 대체될 수 있으며, 여기서 s 및 d는 독립적으로 0 내지 3의 정수이고, X'' 는 $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2NR'-$ 이다. 치환기 R , R' , R'' 및 R''' 은 바람직하게는 수소 또는 치환된 또는 미치환된 (C_1-C_6)알킬에서 독립적으로 선택된다.

[0057] 본원에 사용된 용어 "아실"은 카르보닐 잔기, $C(O)R$ 를 함유하는 치환기를 말한다. R을 위한 예시적 종은 H, 할로젠, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴, 및 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬을 포함한다.

[0058] 본원에 사용된 용어 "축합 고리계"는 적어도 두개의 고리를 의미하며, 여기서 각 고리는 또 다른 고리와 공통으로 적어도 2개의 원자를 갖는다. "융합 고리계"는 방향족(즉 아릴 또는 헤테로아릴) 및 포화 또는 불포화 비방향족 고리(즉 시클로알킬, 헤테로시클로알킬)를 포함할 수 있다. "융합 고리계"의 예는 나프탈렌, 인돌, 퀴놀린, 크로멘, 데칼린 등이다.

[0059] 본원에 사용된 용어 "헤테로원자"는 산소(O), 질소(N), 황(S), 규소(Si), 붕소(B), 및 인(P)을 포함한다.

[0060] 기호 "R"은 "알킬기 치환기" 또는 "아릴기 치환기"(예를 들면 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴, 및 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬 기에서 선택된 치환기)를 나타내는 일반적인 약어이다.

[0061] 본원에 사용된 어구 "치료적으로 유효한 양"은 (예를 들면 포유동물의 시냅스 간극으로부터 모노아민의 흡수를 억제함으로써 치료하는 유기체에서 그 경로의 생물학적 결과를 조절하여) 어떤 의료적 치료에 적용가능한 합당한 이익/위험 비율로 어떤 원하는 치료적 효과를 생성하는데 유효한 본 발명의 조성물을 포함하는 화합물 또는 조성물의 양을 의미한다.

[0062] 본원에서 어구 "약학적으로 허용가능한"은 정상적인 의료적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물에 사용하기에 적합한 합당한 이익/위험 비에 상응하는 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투약 형태를 의미하는데 사용된다.

[0063] 본원에 사용된 어구 "약학적으로 허용가능한 담체"는 액체 또는 고체일 수 있는 어떤 약학적으로 허용가능한 물질을 의미한다. 대표적인 담체는 비히클, 희석제, 첨가제, 액체 및 고체 필러, 부형제, 용매, 용매 캡슐화 물질을 포함한다. 각 담체는 다른 제형 성분과 양립가능하고 환자에게 유해하지 않은 관점에서 "허용가능"하여야 한다. 약학적으로-허용가능한 담체로서 기능할 수 있는 물질의 일부 예는: (1) 락토스, 글루코스 및 수크로스와 같은 당; (2) 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; (3) 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 셀룰로오스 및 이것의 유도체; (4) 분말 트래저캔스; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 탈크; (8) 코코아 버터 및 좌약 왁스와 같은 부형제; (9) 땅콩유, 목화씨유, 해바라기씨유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; (10) 플로필렌 글리콜과 같은 글리콜; (11) 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; (12) 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; (13) 아가; (14) 마그네슘 히드록시드 및 알루미늄 히드록시드와 같은 완충제; (15) 알긴산; (16) 피로젠이 없는 물; (17) 등장 식염수; (18) 링거 용액; (19) 에틸 알콜; (20) pH 완충 용액; (21) 폴리에스테르, 폴리카르보네이트 및/

또는 폴리안하이드로이드; 및 (22) 약학적 제제에 사용되는 다른 비독성 양립가능 물질이다.

[0064] 상기 설명한 바와 같이, 본 발명의 특정 실시형태는 아미노 또는 알킬 아미노와 같은 염기성 관능기를 함유할 수 있고, 따라서 약학적으로 허용가능한 산과 함께 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 이 점에서 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 본 발명의 화합물의 비교적 비독성인, 무기 및 유기 산 부가염을 말한다. 이들 염은 투여 비히클 또는 투약 형태 제조 과정에서 인시츄, 또는 본 발명의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 산과 함께 그 자유 염기 형태로 별도로 반응시키고, 후속 정제 동안 염을 분리하여 형성함으로써 제조할 수 있다. 대표적인 염은 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 술페이트, 술포메이트, 비술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 아세테이트, 발레레이트, 올리에이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 벤조에이트, 락테이트, 토실레이트, 시트레이트, 말레에이트, 아스코르베이트, 팔미테이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 히드록시말레이트, 페닐아세테이트, 글루타메이트, 글루코헵토네이트, 살리실레이트, 술포닐레이트, 2-아세톡시벤조에이트, 메탄술포네이트, 에탄 디술포네이트, 옥살레이트, 이소티오네이트, 락토비오네이트 및 라우릴술포네이트 염 등을 포함한다. 예를 들면 Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1-19 참조.

[0065] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 본원에 설명된 화합물에서 발견되는 특정 치환기에 따라서 비교적 비독성인 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 비교적 산성 관능성을 함유하는 경우, 이러한 화합물의 중성 형태를 순수하게 또는 적합한 불활성 용매 중에서 충분한 양의 원하는 염기와 접촉시킴으로써 염기 부가 염을 얻을 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염의 예는 소듐, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘 염 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기 관능성을 함유하는 경우, 이러한 화합물의 중성 형태를 순수하게 또는 적합한 불활성 용매 중에서 충분한 양의 원하는 산과 접촉시킴으로써 산 부가 염을 얻을 수 있다. 약학적으로 허용가능한 산 부가 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산 또는 아인산 등과 같은 무기산으로부터 유래된 것, 및 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠술포산, p-톨릴술포산, 시트르산, 타르타르산, 메탄술포산 등과 같은 비교적 비독성의 유기산으로부터 유래된 염을 포함한다. 또한 알기네이트 등과 같은 아미노산의 염 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등과 같은 유기산의 염을 포함한다(예를 들면, Berge et al, *Journal of Pharmaceutical Science*, 66: 1-19 (1977) 참조). 본 발명의 어떤 특정 화합물은 화합물을 염기부가염 또는 산부가염으로 변환시킬 수 있는 염기관능성 및 산성관능성을 모두 포함한다.

[0066] 화합물의 중성 형태는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 모체 화합물을 통상의 방식으로 분리함으로써 바람직하게 재생된다. 화합물의 모체 형태는 극성 용매에서의 용해도와 같은 어떤 물성에서 여러가지 염 형태와 다르지만, 염은 본 발명의 목적을 위한 화합물의 모체 형태와 동등하다.

[0067] 염 형태에 더하여, 본 발명은 프로드러그 형태에 있는 화합물을 제공한다. 본원에 설명된 화합물의 프로드러그는 생리적 조건하에서 용이하게 화학적 변화가 일어나 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물이다. 추가적으로, 프로드러그는 생체외에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 변환될 수 있다. 예를 들면, 프로드러그는 적절한 효소 또는 화학 시약과 함께 경피 패치 저장소에 위치할 때 본 발명의 화합물로 천천히 변환될 수 있다.

[0068] 본 발명의 특정 화합물은 수화 형태를 포함하여 미용매화 형태 및 용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 미용매화 형태와 동등하고 본 발명의 범위 내에 포괄된다. 본 발명의 특정 화합물은 다수 결정질 또는 비결정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 계획되는 용도에 동등하며 본 발명의 범위 내로 의도된다. "화합물 또는 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물"은 염 및 용매화합물인 물질이 포괄된다는 점에서 "또는"의 총괄적 의미를 의도한다.

[0069] 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 중심) 또는 이중 결합을 갖고; 라세미체, 부분입체 이성질체, 기하 이성질체 및 개별 이성질체가 본 발명의 범위 내에 포괄된다. 광학 활성 (R)- 및 (S)-이성질체는 키랄 신티온 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 또는 종래 기술을 사용하여 분해될 수 있다. 본원에 설명된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 기하 비대칭의 다른 중심을 포함하는 경우, 달리 설명하지 않으면 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체를 모두 포함한다. 마찬가지로, 모든 토토머 형태도 포함되는 것으로 의도된다.

[0070] 본원에 사용된 라세미, 앰비스칼레믹(ambiscalemic) 및 스칼레믹(scalemic) 또는 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물들에 대한 도시적 표현은 Maehr, *J. Chem. Ed.*, 62:114-120(1985)로부터 가져온다: 물질선은 결합이 생성될 수 있는 어떠한 입체화학적 암시의 부정을 나타내고; 실선 및 파단된 썸머는 보여지는 상대 배열을 나타내

지만 절대 입체화학을 암시하지는 않는 기하 표시이고; 썬기 아웃라인 및 점선 및 과단된 선은 불확정의 절대 배열의 거울상 이성질체적으로 순수한 화합물들을 나타낸다.

- [0071] 용어 "거울상 이성질체 과잉율" 및 "부분입체 이성질체 과잉율"은 본원에서 서로교환적으로 사용된다. 단일 입체중심을 갖는 화합물들은 "거울상 이성질체 과잉율"로서 존재한다고 언급하고, 적어도 두 개의 입체중심을 갖는 화합물들은 "부분 입체 이성질체 과잉율"로서 존재한다고 언급한다.
- [0072] 본 발명의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에 비자연적 비율의 원자적 동위원소를 포함할 수 있다. 예를 들면, 화합물은 예를 들어 트리튬(³H), 요오드-125(¹²⁵I) 또는 탄소-14(¹⁴C)와 같은 방사성 동위원소로 방사표지될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형체는 방사성이던지 그렇지 않던지 본 발명의 범위 내에 포괄되도록 의도된다.
- [0073] 용어 "모노아민 운반체 리간드"는 모노아민 운반체에 결합하는 어떤 화합물을 의미한다. 리간드는 내인성 모노아민을 포함하는데, 이것은 주어진 모노아민 운반체를 위한 천연 리간드, 및 특정 모노아민 운반체에 결합하는 것으로 알려진 합성 분자와 같은 약물 분자 및 다른 화합물이다. 한가지 예에서, 리간드는 트리튬과 같은 방사성 동위 원소를 포함하거나, (예를 들면 형광으로) 표시된다. 주어진 모노아민 운반체를 위한 적절한 리간드의 선택은 당업자의 능력 내에 있다. 예를 들면, 도파민 운반체를 위한 알려진 리간드는 도파민 및 WIN35428을 포함하고, 세로토닌 운반체를 위한 알려진 리간드는 5-히드록시트립타민(세로토닌)을 포함하고, 노르에피네프린 운반체를 위한 리간드는 노르에피네프린 및 니속세틴을 포함한다.
- [0074] 용어 "섭식 장애"는 섭식을 회피하는 것에 대한 비정상적 압박 또는 비정상적으로 대량의 음식을 섭취하는 제어 불가능한 충동을 의미한다. 이들 장애는 사회적 안정뿐만 아니라 환자의 신체적 안정에 영향을 미친다. 섭식 장애의 예는 신경성 식욕부진증, 과식증 및 폭식증을 포함한다.
- [0075] 용어 "신경 장애"는 포유동물의 중추 또는 말초 신경계의 어떤 이상을 의미한다. 용어 "신경 장애"는 신경퇴행성 질환(예를 들면 알츠하이머병, 파킨슨병 및 루게릭병), 신경정신성 질환(예를 들면 정신분열증 및 범불안 장애와 같은 불안)을 포함한다. 예시적 신경 장애는 MLS(소녀성 운동 실조증), 헌팅턴병, 다운 증후군, 다발 경색성 치매, 간질 지속증, 타박 외상(예를 들면 척수 외상 및 두부 외상), 바이러스 감염 유도된 신경퇴행(예를 들면 AIDS, 해면상뇌증), 간질, 건망증, 폐쇄성 뇌손상, 수면 장애, 우울증(예를 들면 양극성 장애), 치매, 운동 장애, 정신 이상, 알콜 중독, 외상후 스트레스 장애 등을 포함한다. "신경 장애"는 또한 이 장애와 연관된 어떤 이상을 포함한다. 예를 들면, 신경퇴행성 장애의 치료방법은 신경퇴행성 장애와 연관된 기억 손실 및/또는 인지 손실의 치료방법을 포함한다. 예시적 방법은 또한 신경퇴행성 장애의 신경 기능 특징을 치료 또는 예방하는 것을 포함한다. "신경 장애"는 또한 모노아민(예를 들면 노르에피네프린) 신호 경로에 적어도 일부 연관된 어떤 질환 또는 이상을 포함한다(예를 들면 심혈관계 질환).
- [0076] "통증"은 불쾌한 감각 및 감정 경험이다. 통증 구분은 지속기간, 병인 또는 병태생리, 메커니즘, 강도 및 증상에 기초하였다. 본원에 사용된 용어 "통증"은 모든 통증의 범주를 의미하며, 자극 또는 신경 반응의 관점에서 설명되는 통증, 예를 들면 체성 통증(유해 자극에 대한 정상 신경 반응) 및 신경병성 통증(때로는 명확한 유해 입력 없이 손상된 또는 변경된 감각 경로의 비정상 반응); 시간적으로 분류되는 통증, 예를 들면, 만성 통증 및 급성 통증; 그 심각성의 관점에서 분류되는 통증, 예를 들면 경증, 중간 또는 중증; 및 질환 상태 또는 증후군의 증상, 또는 결과인 통증, 예를 들면 염증성 통증, 암 통증, AIDS 통증, 관절증, 편두통, 삼차 신경통, 심장 허혈, 및 당뇨병성 말초 신경병성 통증(예를 들면 Harrison's Principles of Internal Medicine, pp. 93-98(Wilson *et al.*, eds., 12th ed. 1991); Williams *et al.*, *J. of Med. Chem.* 42: 1481-1485 (1999) 참조하며, 이들의 전체가 참고로 본원에 포함된다)을 포함한다. "통증"은 또한 혼합 병인 통증, 이중 메커니즘 통증, 이질통, 작열통, 중추성 통증, 감각 과민, 지각 과민, 감각 이상, 및 통각 과민을 포함하도록 의도된다.
- [0077] 상기 기술된 "체성" 통증은 상해 또는 병, 예를 들면 외상, 화상, 감염, 염증, 또는 암과 같은 질환 진행 등의 유해 자극에 대한 정상 신경 반응을 의미하며, 표재성 통증(예를 들면 피부, 근육 또는 관절 유래) 및 내장 통증(예를 들면 장기 유래)을 모두 포함한다.
- [0078] "신경병성 통증"은 신경계 손상으로 인한 신경 이상의 이중의 군이다. 상기 기술한 "신경병성" 통증은 말초 감각 경로 및/또는 중추 감각 경로에 대한 손상 또는 이들의 부전, 및 신경계의 부전으로 인한 통증을 의미하며, 이때 통증은 명백한 유해 입력 없이 발생하거나 지속되기도 한다. 이는 말초 신경병 및 중추 신경병성 통증에 관련된 통증을 포함한다. 중추 신경병성 통증의 일반적 종류는 당뇨병성 신경병증(당뇨병성 말초 신경병성 통증 또는 DN, DPN, 또는 DPNP라고도 함), 포진후 신경통(PHN) 및 삼차 신경통(TGN)을 포함한다. 뇌 또는 척수에 대

한 손상을 수반하는 중추 신경병성 통증은 뇌졸중, 척수 손상 후에, 그리고 다발성 경화증의 결과로서 발생할 수 있다. 신경병성 통증의 정의에 포함되도록 의미되는 다른 통증의 종류는 신경병성 압 통증, HIV/ AIDS 유도 통증, 환각 사지 통증, 및 복합 부위 통증 증후군으로부터의 통증을 포함한다. 예시적 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 신경병성 통증 치료에 사용된다.

- [0079] 신경병성 통증의 일반적인 임상적 특징은 감각 손실, 이질통(비-유해 자극 생성 통증), 통각 과민 및 지각 과민(지연된 지각, 가중 및 통증 잔류감각)을 포함한다. 통증은 때로는 침해수용성 타입과 신경병성 타입, 예를 들면 기계적 척추 통증과 신경근병증 또는 척수병증의 조합이다.
- [0080] "급성 통증"은 침습적 과정, 외상 및 질환과 통상적으로 연관된 유해한 화학적, 열적 또는 기계적 자극에 대한 정상적 예견되는 생리적 반응이다. 이는 일반적으로 한시적이고, 조직 손상을 위협 및/또는 생성하는 자극에 대한 적절한 반응으로서 보일 수 있다. 상기 설명한 "급성 통증"은 짧은 지속기간 또는 갑작스러운 발병이 특징인 통증을 의미한다.
- [0081] "만성 통증"은 넓은 범위의 장애로 발생하며, 예를 들면 외상, 악성 종양 및 류마티스 관절염과 같은 만성 염증성 질환이다. 만성 통증은 대개 약 6개월 이상 지속된다. 또한, 만성 통증의 강도는 유해 자극 또는 근원적 과정의 강도에 비할 수 없을 수 있다. 상기 설명한 "만성 통증"은 만성 장애와 연관된 통증, 또는 원인 장애의 해소 또는 상해 치유 후에 존속하고 예상된 원인 과정보다 더 강한 통증인 통증을 의미한다. 이는 빈번하게 재발할 수 있다.
- [0082] "염증성 통증"은 조직 손상 및 결과적인 염증 과정에 대한 반응인 통증이다. 염증성 통증은 이것이 치유를 촉진하는 생리적 반응을 도출한다는 점에서 적합하다. 그러나, 염증이 신경 기능에 영향을 미칠 수도 있다. COX2 효소, 브래디키닌 및 다른 물질에 의해 유도되는 PGE₂를 포함하는 염증 매개체가 통증-전달 뉴런 상의 수용체에 결합하고, 그들의 기능을 변경시키며, 그들의 흥분성이 증가하여 통증 지각을 증가시킨다. 많은 만성 통증은 염증성 요소를 갖는다. 상기 설명한 "염증성 통증"은 염증 또는 면역계 장애의 증상 또는 결과로서 생성되는 통증을 의미한다.
- [0083] 상기 설명한 "내장 통증"은 내부 장기에 위치하는 통증을 의미한다.
- [0084] 상기 설명한 "혼합 병인" 통증은 염증성 요소 및 신경병성 요소를 모두 함유하는 통증을 의미한다.
- [0085] 상기 설명한 "이중 메커니즘" 통증은 말초적 감각과 중추적 감각 모두에 의해 확장 및 유지되는 통증을 의미한다.
- [0086] 상기 설명한 "작열통"은 때로는 혈관운동 및 발한 기능장애 및 후기 영양 변화와 조합되는, 외상적 신경 손상 후의 지속되는 작열감, 이질통 및 지각 과민의 증후군을 의미한다.
- [0087] 상기 설명한 "중추" 통증은 중추 신경계에서 1차 손상 또는 부전에 의해 개시되는 통증을 의미한다.
- [0088] 상기 설명한 "감각 과민"은 특수한 감각을 제외한, 자극에 대하여 증가된 민감성을 의미한다.
- [0089] 상기 설명한 "지각 과민"은 자극, 특히 반복적 자극에 대한 비정상적 통증 반응 및 증가된 역치에 의해 특징화되는 통증성 증후군을 의미한다. 이는 이질통, 감각 과민, 통각 과민, 또는 감각 이상과 함께 발생할 수 있다.
- [0090] 상기 설명한 "감각 이상"은 자발적이던지 유발된 것이던지 불쾌한 비정상적 감각을 의미한다. 특수 경우의 감각 이상은 통각 과민 및 이질통을 포함한다.
- [0091] 상기 설명한 "통각 과민"은 정상적으로 통증이 있는 자극에 대한 증가된 반응이다. 이는 역치상 자극에 대하여 증가된 통증을 반영한다.
- [0092] 상기 설명한 "이질통"은 정상적으로 유발된 통증이 아닌 자극으로 인한 통증을 의미한다.
- [0093] 용어 "통증"은 신경계의 부전으로 초래되는 통증: 신경병성 통증 및 가능한 일반적인 생애병리 메커니즘의 임상적 특징을 보유하지만, 신경계의 어떤 부분에서 식별가능한 손상에 의해 개시되지 않는 장기의 통증 상태를 포함한다.
- [0094] 용어 "당뇨병성 말초 신경병성 통증"(DPNP, 당뇨병성 신경병증, DN 또는 당뇨병성 말초 신경병증이라고도 함)은 당뇨병과 연관된 신경병증에 의해 유발된 만성 통증을 의미한다. DPNP의 전형적 징후는 "작열감" 또는 "쿵쿵 쑤시는 통증" 뿐만 아니라 심한 쑤시는 통증으로서도 설명될 수 있는 발의 통증 또는 얼얼함이다. 그다지 일반적이지 않지만, 환자들이 가려움, 찢는 듯한 통증 또는 치통과 같은 통증을 나타낼 수 있다. 통증은 이질통 및 통

각 과민, 및 저림과 같은 증상 부재를 동반할 수 있다.

- [0095] "포진후 신경통"(PHN)이라고도 하는 용어 "대상포진후 신경통"은 신경 섬유 및 피부에 영향을 미치는 통증성 이 상이다. 이는 처음으로 수두르 유발하는 대상포진, 배리셀라 조스터 바이러스(VZV)의 2차 발병의 합병증이다.
- [0096] 용어 "신경병성 암 통증"은 암의 결과로서 말초 신경병성 통증을 의미하며, 종양에 의한 신경의 침투 또는 압박 에 의해 직접적으로 유발되거나, 방사선 치료 및 화학요법과 같은 암 치료에 의해 간접적으로 유발될 수 있다 (화학요법-유도 신경병증).
- [0097] 용어 "HIV/AIDS 말초 신경병증" 또는 "HIV/AIDS 관련 신경병증"은 급성 또는 만성 염증성 탈수초성 신경병증(각 각 AIDP 및 CIDP)과 같은 HIV/AIDS에 의해 유발되는 말초 신경병증, 및 HIV/AIDS 치료에 사용되는 약물의 부작용 의 결과로서 말초 신경병증을 의미한다.
- [0098] 용어 "환각 사지 통증"은 사용하는 절단된 사지로부터 유래한 것으로 보이는 통증을 의미한다. 환각 사지 통증 은 또한 마비 후 사지에서 발생할 수 있다(예를 들면 척수 손상 후). "환각 사지 통증"은 대개 자연적으로 만성 이다.
- [0099] 용어 "삼차 신경통"(TN)은 신경의 가지가 분포하는 얼굴의 부분(입술, 눈, 코, 두피, 이마, 상악골 및 하악골) 에서 심한, 찌르는 듯한, 전기-충격-유사 통증의 증상을 유발하는 제5 뇌(삼차) 신경의 장애를 의미한다. 이것은 "자살 질환"으로서도 알려져 있다.
- [0100] 이전부터 반사성 교감신경 이영양증((RSD))으로 알려진 용어 "복합 부위 통증 증후군(CRPS)"은 만성 통증 이상 이다. CRPS의 핵심 증상은 손상의 심각성에 비례하지 않는 연속적이고 심한 통증이며, 시간이 지남에 따라 나아 지지 않고 오히려 더 나빠진다. CRPS는 말초 신경 보다는 조직 손상에 의해 유발되는 이상을 포함하는 1형과 증후 군이 주요 신경 손상에 의해 유발되는 2형으로 분류되고, 작열통이라고도 한다.
- [0101] 용어 "섬유근육통"은 피로 및 다른 범위의 증상과 함께, 확산을 특징으로 하는 만성 이상 또는 특정한 근육, 관 절 또는 뼈의 통증을 의미한다. 이전부터, 섬유근육통은 섬유조직염, 만성 근육 통증 증후군, 심인성 류머티즘 및 긴장성 근육통과 같은 다른 명칭으로 알려져 있었다.
- [0102] 용어 "경련"은 신경 장애를 의미하며, 많은 종류의 발작이 있고 그중 일부는 경련 대신에 미세하거나 가벼운 증 상을 갖지만, "발작"과 서로교환적으로 사용된다. 모든 종류의 발작은 뇌에서의 와해되고 갑작스러운 전기 활동 에 의해 유발될 수 있다. 경련은 빠르고 제어불가능한 떨림이다. 경련 동안 근육은 반복적으로 수축 및 이완한 다.
- [0103] 용어 "우울증"은 모든 형태의 우울증을 포함하며, 주요 우울 장애(MDD), 양극성 장애, 계절성 정동 장애(SAD) 및 기분부전증을 포함한다. 본원에서 "주요 우울 장애"는 "단극성 우울증" 및 "주요 우울증"과 서로교환적으로 사용된다. "우울증"은 또한 모든 형태의 피로(예를 들면 만성 피로 증후군) 및 인지 결핍과 같이 우울증과 일반 적으로 연관되는 어떤 이상을 포함한다.
- [0104] **II. 도입**
- [0105] 신경 장애에 대한 효과적인 요법을 개발하기 위한 한가지 전략은 세로토닌(5-HT), 노르에피네프린(NE) 및 도파 민(DA)과 같은 하나 이상의 생체 아민의 재흡수를 동시에 억제하는 광역 스펙트럼 항우울제의 사용이다. 이 접 근에 대한 이론은 도파민 작동성 기능의 결핍이 우울증의 주요 증상인 쾌감 상실과 서로 관련될 수 있다는 것을 나타내는 임상 및 전임상 증거에 기초한다. Baldessarini, R.J., "Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders: Depression and Mania, in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 431-459(9th ed 1996) Hardman et al. eds.
- [0106] 본 발명의 예시적 화합물 및 조성물의 장점은 적어도 두 신경전달물질(예를 들면 NE, 5-HT 및 DA)의 활용성을 예를 들면 시냅스 간극으로부터 이들의 이중 (재)흡수를 억제함으로써 증가시키는 능력이다. Skolnick 및 동료 들은 DA, NE 및 5-HT의 시냅스 활용성을 동시에 증가시키는 항우울제의 치료 프로파일이 단지 NE 및/또는 5-HT를 억제하는 화합물과 상이할 것이라는 것을 암시하는 전임상 증거의 주요내용을 보고한다. Skolnick, P. *et al.*, "Antidepressant-like actions of DOV-21,947: a "triple" reuptake inhibitor," *Eur. J. Pharm.* 2003, 461, 103.
- [0107] 예를 들면, Skolnick 및 동료들은 화합물, DOV 21,947 ((+)-1-(3,4-디클로로페닐)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산 이 대응 인간 재조합 운반체를 발현하는 인간 배아 신장(HEK293) 세포에서 세로토닌, 노르에피네프린 및 도파민

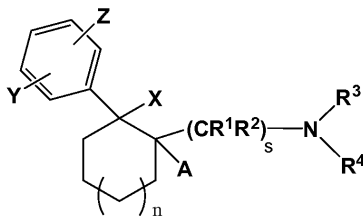
의 재흡수를 억제한다는 것을 보고하였다(각각 12, 23 및 96 nM의 IC₅₀ 값). Skolnick, P. *et al.*, "Antidepressant-like actions of DOV-21,947: "triple" reuptake inhibitor," *Eur. J. Pharm.* 2003, 461, 99. 또한, DOV 21,947는 강제 수영 테스트(래트)에서 비이동성의 기간을 감소시키고, 또한 꼬리 현수 테스트에서 투약-의존 비이동성 감소를 생성한다. 추가적 증거는 예를 들면 미국 특허 제6,372,919호에서 DOV 21,947과 같은 신규의 삼중 재흡수 억제제에 대한 전임상 데이터에서 발견할 수 있으며, 여기에서 DOV 21,947은 라세미 화합물, (±)-1-(3,4-디클로로페닐)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산보다 노르에피네프린 및 세로토닌 재흡수 부위에 대하여 상당히 큰 친화성을 갖는 것으로 개시되었다.

[0108] 종합하면, DOV 21,947과 같은 화합물에 대한 전임상 데이터는 이중 또는 삼중 재흡수 억제제가 임상에서 우울증에 대한 새로운 치료수단으로서 가능성을 보유한다는 것을 나타낸다.

[0109] III. 조성물

[0110] A. 시클로알킬 아민

[0111] 예시적 실시형태에서, 본 발명은 식:



[0112] 을 갖는 화합물을 제공하며, 여기서 표시 n은 0, 1 및 2로 구성된 군에서 선택된 정수이고; s는 0, 1 및 2로 구성된 군에서 선택된 정수이다. A는 H, 치환된 또는 미치환된 알킬, 할로젠 및 치환된 또는 미치환된 할로알킬에서 선택된 구성원이다. X는 H, 할로젠, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 할로알킬 및 OR⁵에서 선택되고, 여기서 R⁵는 H, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴, 아실 및 S(O)_nR^{5a}에서 선택되고, 여기서 R^{5a}는 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬에서 선택된다.

[0114] Y 및 Z는 H, 할로젠, CF₃, CN, OR⁹, SR⁹, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬, NR¹⁰R¹¹ 또는 NO₂를 독립적으로 나타낸다. Y와 Z는 이들이 부착된 원자와 함께 선택적으로 결합하여 5-원 내지 7-원 고리를 형성하고, 이것은 그 안에 1, 2 또는 3개 헤테로원자를 선택적으로 가질 수 있다. R⁹는 H, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴, 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬을 나타낸다. 라디칼 R¹⁰ 및 R¹¹은 H, OR¹², 아실, S(O)_nR¹³, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬을 독립적으로 나타낸다. R¹⁰과 R¹¹은 이들이 부착된 질소와 함께 선택적으로 결합하여 R¹⁰ 및 R¹¹가 결합된 질소 이외에 1, 2 또는 3개 헤테로원자를 선택적으로 갖는 3-원, 4-원, 5-원, 6-원 또는 7-원 고리를 형성한다. 기호 R¹²는 H, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬을 나타낸다. R¹³은 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬에서 선택된다.

[0115] R¹ 및 R²는 독립적으로 H, 할로젠, CN, CF₃, OR⁶, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로

시클로알킬이다. R⁶은 H, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬에서 선택된다.

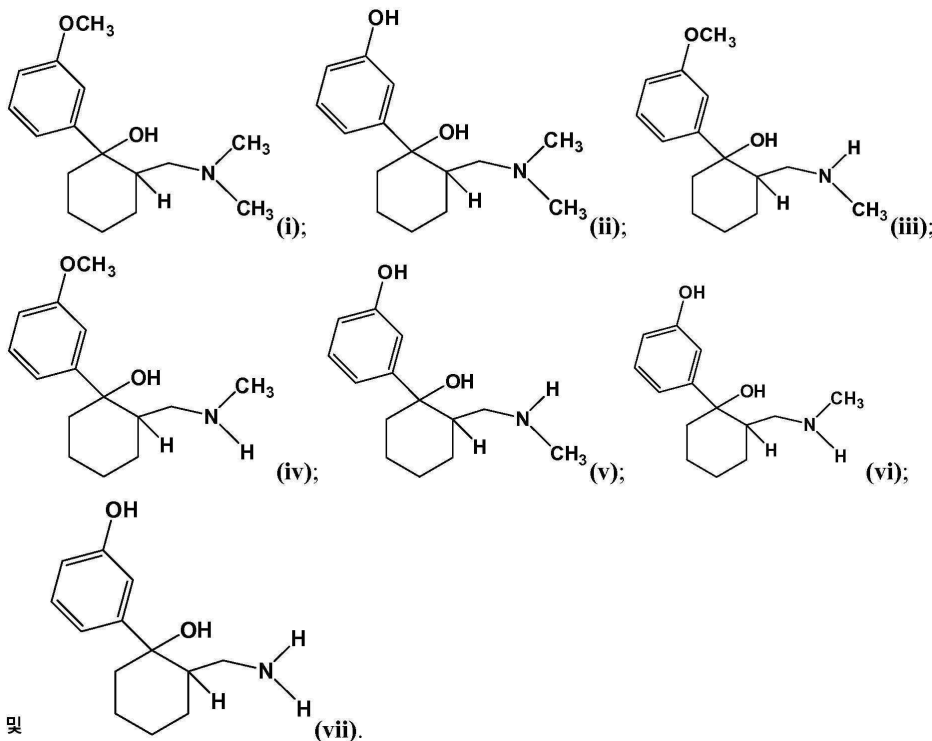
[0116] R³ 및 R⁴는 독립적으로 H, OR⁷, 아실, S(O)₂R⁸, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬을 나타낸다. R⁷은 H, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 또는 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬이다. R⁸은 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬에서 선택된 구성원이다.

[0117] R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 둘 이상은 이들이 부착된 원자와 함께 선택적으로 결합하여 3-원, 4-원, 5-원, 6-원 또는 7-원 고리를 형성하며, 이것은 선택적으로 1, 2, 3 또는 4개 헤테로원자를 포함한다.

[0118] Y와 Z는 이들이 부착된 원자와 함께 선택적으로 결합하여 5-원, 6-원 또는 7-원 고리를 형성하며, 이것은 그 안에 선택적으로 1, 2 또는 3개 헤테로원자를 가질 수 있다. 당업자에게 자명하듯이, Y와 Z가 결합하여 고리를 형성하는 경우, 고리에 포함된 원자 상의 치환기(예를 들면 R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹)는 이들 치환기가 부착된 원자의 원자가를 만족하기 위해 필요에 따라 존재(예를 들면 고리의 환상 구조에 포함됨) 또는 부재할 것이다.

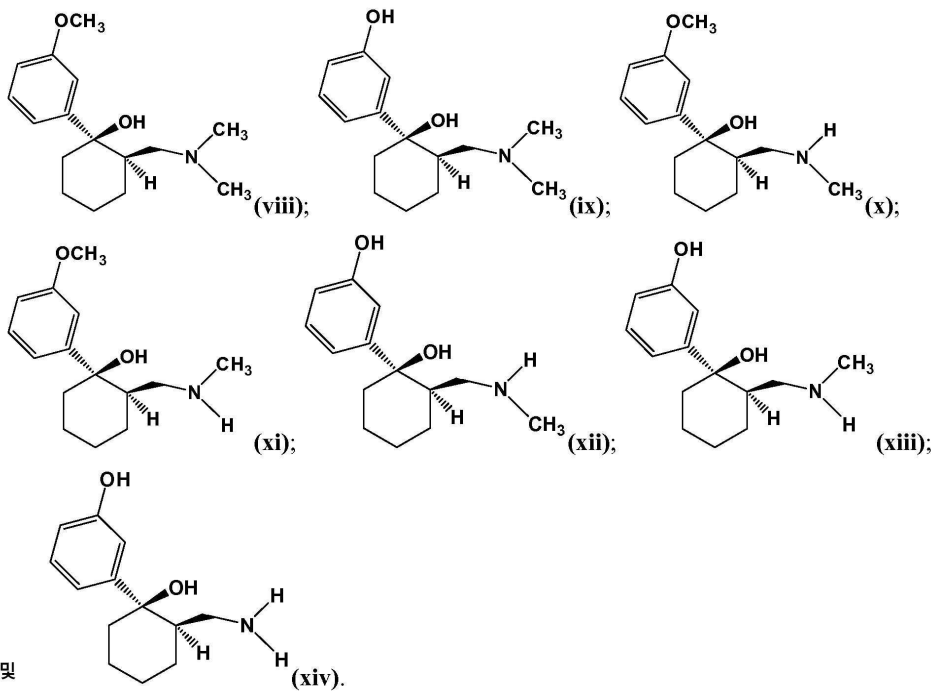
[0119] 예시적 실시형태에서, Y 및 Z는 독립적으로 할로겐, CF₃, CN, OR⁹, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬, NR¹⁰R¹¹ 및 NO₂를 나타낸다. Y와 Z는 이들이 부착된 원자와 함께 선택적으로 결합하여 5-원, 6-원 또는 7-원 고리를 형성하며, 이것은 그 안에 선택적으로 1, 2 또는 3개 헤테로원자를 가질 수 있다.

[0120] 예시적 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 하기 식에 따른 구조를 갖지 않는다:



[0121]

[0122] 또 다른 예시적 실시형태에서, 화합물은 하기 식에 따른 구조를 갖지 않는다:



[0123]

[0124] 예시적 실시형태에서, 화합물은 Y 또는 Z가 H인 경우, R⁹는 H 및 치환된 또는 미치환된 알킬에서 선택된 구성원이 아닌 구조를 갖는다. 예시적 실시형태에서, 화합물은 Y 또는 Z가 H인 경우, R⁹는 H 및 미치환된 알킬에서 선택된 구성원이 아닌 구조를 갖는다. 예시적인 실시형태에서, 화합물은 Y 또는 Z가 H인 경우, R⁹는 H, 메틸 및 에틸에서 선택된 구성원이 아닌 구조를 갖는다.

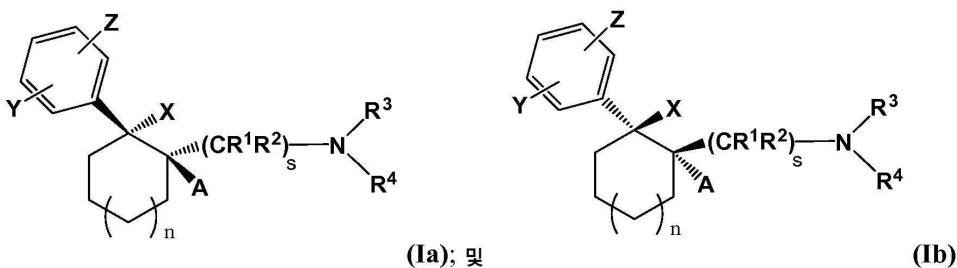
[0125] 예시적 실시형태에서, 화합물은 R⁵가 H 및 치환된 또는 미치환된 알킬에서 선택된 구성원이 아닌 구조를 갖는다. 예시적 실시형태에서, 화합물은 R⁵가 H 및 미치환된 알킬에서 선택된 구성원이 아닌 구조를 갖는다. 예시적 실시형태에서, 화합물은 R⁵가 H, 메틸 및 에틸에서 선택된 구성원이 아닌 구조를 갖는다.

[0126] 여러가지 예시적인 실시형태에서, 표시 s는 1이다. 예시적인 실시형태에서, 표시 n은 1이다. 여러가지 예시적인 실시형태에서, s와 n은 모두 1이다.

[0127] 예시적인 실시형태에서, Y 및 Z는 H, 할로젠, CN 및 CF₃에서 독립적으로 선택된다. 여러가지 실시형태에서, Y 및 Z 중 적어도 하나는 H가 아니다. 예시적인 실시형태에서, Y와 Z는 모두 H가 아니다.

[0128] 예시적인 실시형태에서, R³ 및 R⁴는 치환된 또는 미치환된 C₁-C₄ 알킬 및 치환된 또는 미치환된 C₁-C₄ 헤테로알킬에서 독립적으로 선택된 구성원이다. 예시적인 실시형태에서, R³ 및 R⁴는 치환된 또는 미치환된 알케닐, 치환된 또는 미치환된 알키닐 및 치환된 또는 미치환된 시클로알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 구성원이다.

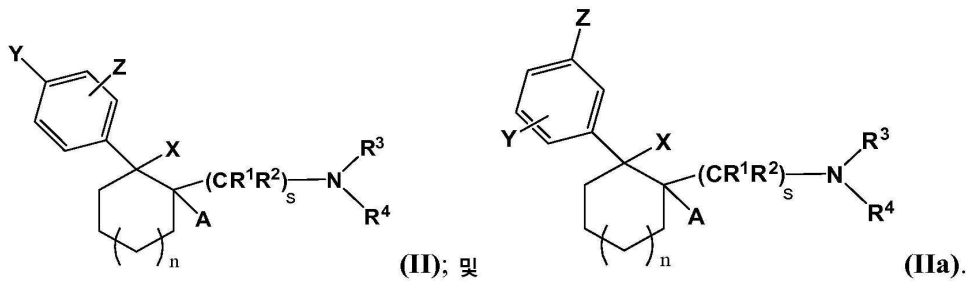
[0129] 여러가지 실시형태에서, 본 발명의 화합물은



[0130]

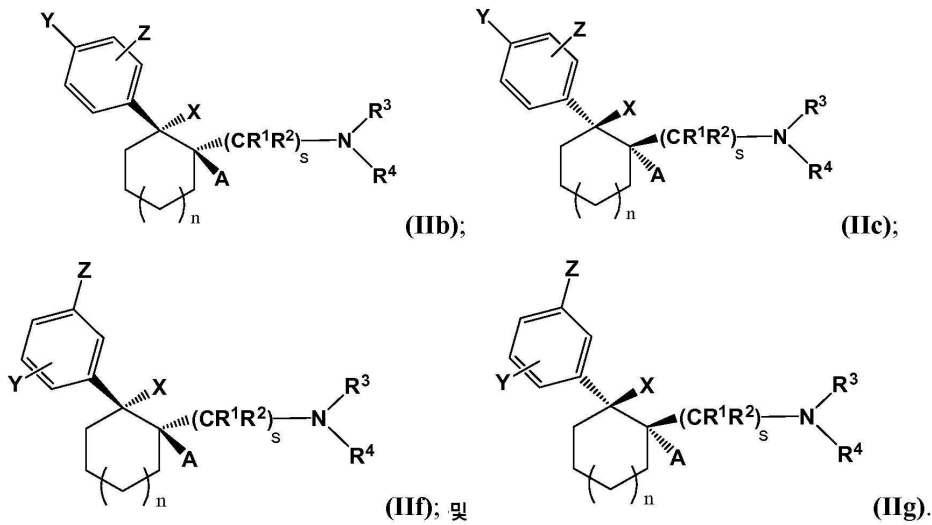
[0131] 로 구성된 군에서 선택된 구성원인 구조를 갖는다.

[0132] 선택된 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 식 II 및 IIa에서 선택된 구조를 갖는다:



[0133]

[0134] 식 II 및 IIa에 따른 예시적 화합물은

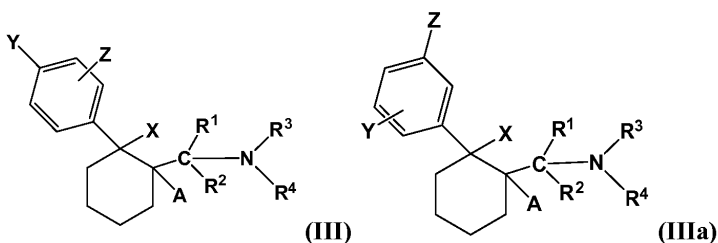


[0135]

[0136] 를 포함한다.

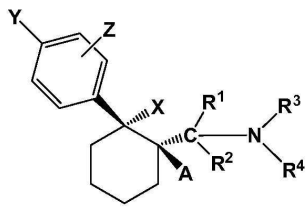
[0137] 예시적인 실시형태에서, Y 및 Z는 H, 할로겐, CN 및 CF₃로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 구성원이다. 예시적인 실시형태에서, Y 및 Z는 할로겐이다. 예시적 실시형태에서, Y 및 Z는 클로로이다. 예시적인 실시형태에서, s는 1이다. 예시적인 실시형태에서, n은 1이다. 예시적인 실시형태에서, R¹ 및 R²는 H이다. 예시적인 실시형태에서, A는 H이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, R¹ 및 R²는 H이고, A는 H이다.

[0138] 선택된 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 식 III 및 IIIa에서 선택된 구조를 갖는다:

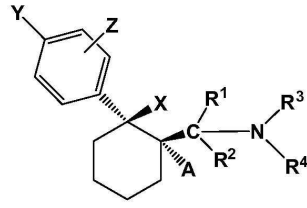


[0139]

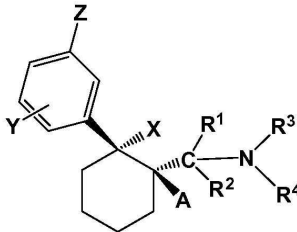
[0140] 식 III 및 IIIa에 따른 예시적인 화합물은



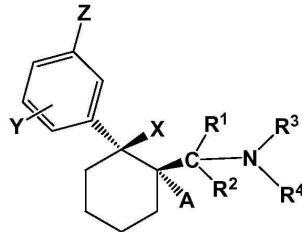
(IIIb);



(IIIc);



(IIIf); 및



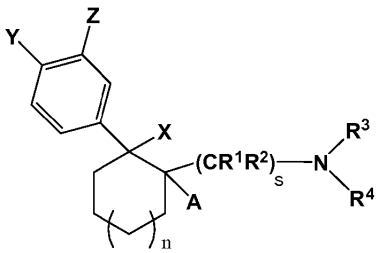
(IIIg).

[0141]

[0142] 를 포함한다.

[0143] 예시적인 실시형태에서, Y 및 Z는 H, 할로겐, CN 및 CF₃으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 구성원이다. 예시적인 실시형태에서, Y 및 Z는 할로겐이다. 예시적인 실시형태에서, Y 및 Z는 클로로이다. 예시적인 실시형태에서, s는 1이다. 예시적인 실시형태에서, n은 1이다. 예시적인 실시형태에서, R¹ 및 R²는 H이다. 예시적인 실시형태에서, A는 H이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, R¹ 및 R²는 H이고, A는 H이다.

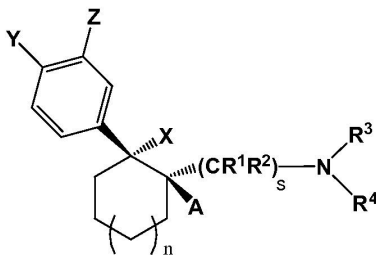
[0144] 예시적인 실시형태에서, 화합물은 식 (IV)에 따른 구조를 갖고:



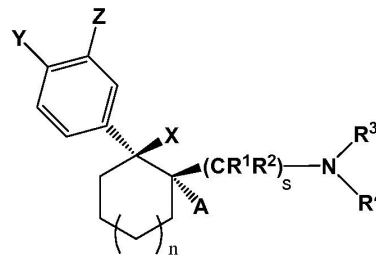
(IV)

[0145]

[0146] 여기서 Y 및 Z는 독립적으로 선택된 할로겐이다. 예시적인 실시형태에서, 화합물은



(IVa);

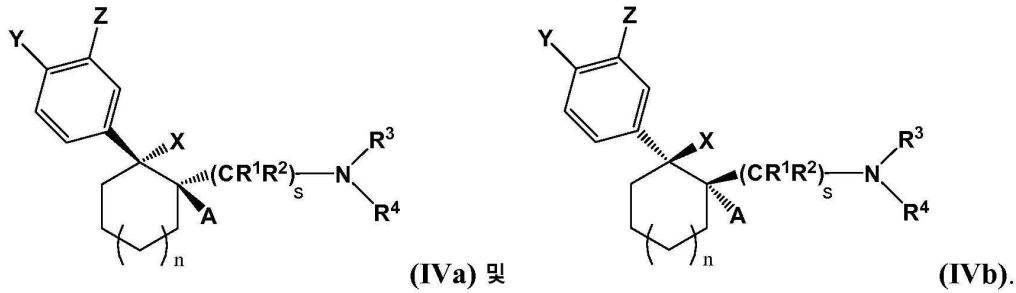


(IVb).

[0147]

[0148] 에 따른 구조를 갖는다:

[0149] 예시적인 실시형태에서, 화합물은

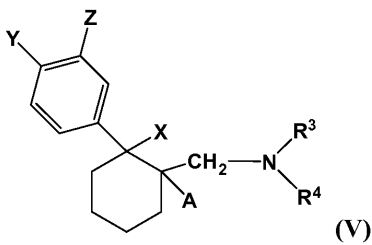


[0150]

[0151] 에 따른 구조를 갖는다.

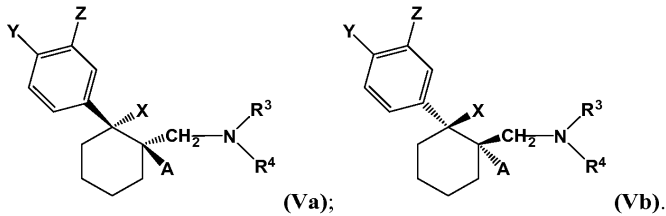
[0152] 또 다른 실시형태에서, Y는 F 및 Cl에서 선택된 구성원이다. 또 다른 실시형태에서, Z는 F 및 Cl에서 선택된 구성원이다. 또 다른 실시형태에서, Y는 Cl이고 Z는 Cl이다. 또 다른 실시형태에서, Y는 F이고 Z는 Cl이다. 또 다른 실시형태에서, Y는 Cl이고 Z는 F이다.

[0153] 예시적인 실시형태에서, 화합물은 식 (V)에 따른 구조를 갖고:



[0154]

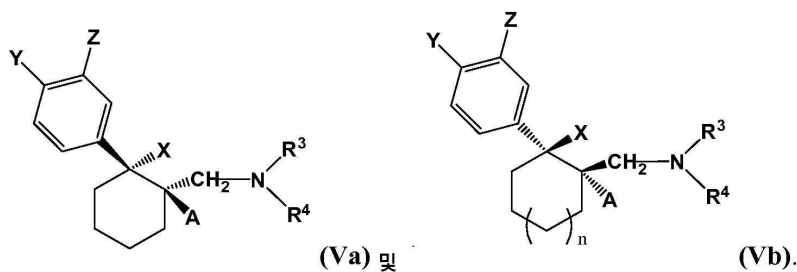
[0155] 여기서 Y 및 Z는 독립적으로 선택된 할로겐이다. 예시적인 실시형태에서, 화합물은



[0156]

[0157] 에 따른 구조를 갖는다.

[0158] 예시적인 실시형태에서, 화합물은

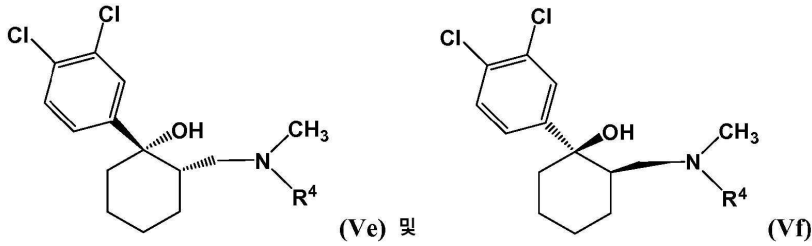


[0159]

[0160] 에 따른 구조를 갖는다:

[0161] 또 다른 실시형태에서, Y는 F 및 Cl에서 선택된 구성원이다. 또 다른 실시형태에서, Z는 F 및 Cl에서 선택된 구성원이다. 또 다른 실시형태에서, Y는 Cl이고 Z는 Cl이다. 또 다른 실시형태에서, Y는 F이고 Z는 Cl이다. 또 다른 실시형태에서, Y는 Cl이고 Z는 F이다.

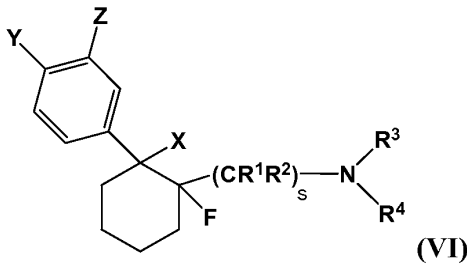
[0162] 본 발명의 예시적인 화합물은 식



[0163]

[0164] 을 갖고, 여기서 R^4 는 H 또는 CH_3 이다.

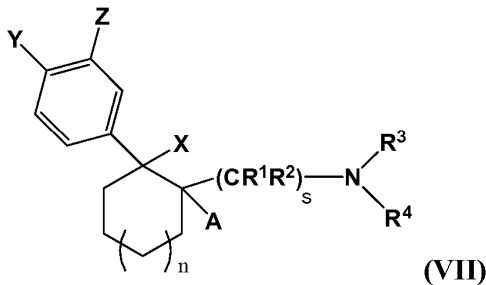
[0165] 예시적인 실시형태에서, 화합물은 식 (VI)에 따른 구조를 갖는다:



[0166]

[0167] 또 다른 예시적인 실시형태에서, 이 구조를 갖는 화합물은 할로젠인 Y 및 Z에서 선택된 적어도 하나의 구성원을 갖는다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, Y 및 Z는 할로젠이다. 또 다른 실시형태에서, Y는 F 및 Cl에서 선택된 구성원이다. 또 다른 실시형태에서, Z는 F 및 Cl에서 선택된 구성원이다. 또 다른 실시형태에서, Y는 Cl이고 Z는 Cl이다. 또 다른 실시형태에서, Y는 F이고 Z는 Cl이다. 또 다른 실시형태에서, Y는 Cl이고 Z는 F이다.

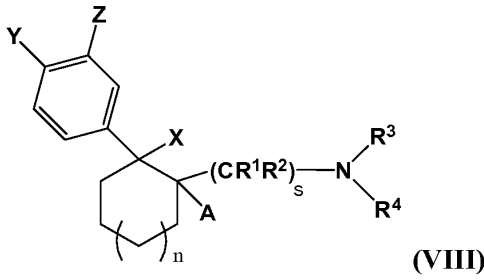
[0168] 예시적인 실시형태에서, 화합물은 식 (VII)에 따른 구조를 갖고:



[0169]

[0170] 여기서 Y 및 Z는 H가 아니며 A는 치환된 또는 미치환된 알킬에서 선택된 구성원이다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 이 구조를 갖는 화합물은 할로젠인 Y 및 Z에서 선택된 적어도 하나의 구성원을 갖는다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, Y 및 Z는 할로젠이다. 또 다른 실시형태에서, Y는 F 및 Cl에서 선택된 구성원이다. 또 다른 실시형태에서, Z는 F 및 Cl에서 선택된 구성원이다. 또 다른 실시형태에서, Y는 Cl이고 Z는 Cl이다. 또 다른 실시형태에서, Y는 F이고 Z는 Cl이다. 또 다른 실시형태에서, Y는 Cl이고 Z는 F이다. 예시적인 실시형태에서, A는 치환된 또는 미치환된 메틸이다. 예시적인 실시형태에서, A는 메틸이다.

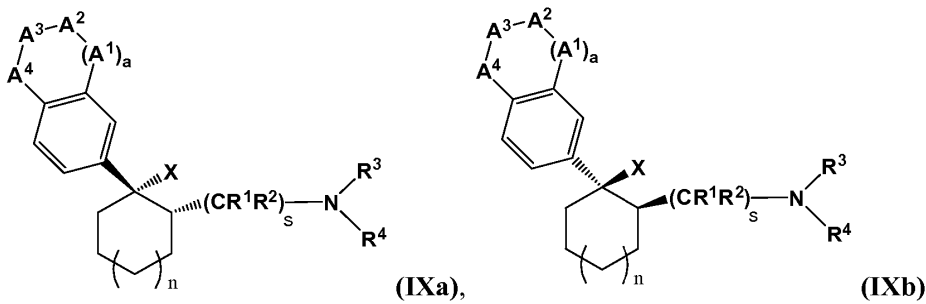
[0171] 예시적인 실시형태에서, 화합물은 식 (VIII)에 따른 구조를 갖고:



[0172]

[0173] 여기서 Y 및 Z는 H가 아니며 R³ 및 R⁴는 H 및 치환된 또는 미치환된 알킬에서 각각 독립적으로 선택된다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, R³ 및 R⁴는 H 및 치환된 또는 미치환된 메틸에서 각각 독립적으로 선택된다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, R³ 및 R⁴는 H 및 메틸에서 각각 독립적으로 선택된다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 이 구조를 갖는 화합물은 할로젠인 Y 및 Z에서 선택된 적어도 하나의 구성원을 갖는다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, Y 및 Z는 할로젠이다. 또 다른 실시형태에서, Y는 F 및 Cl에서 선택된 구성원이다. 또 다른 실시형태에서, Z는 F 및 Cl에서 선택된 구성원이다. 또 다른 실시형태에서, Y는 Cl이고 Z는 Cl이다. 또 다른 실시형태에서, Y는 F이고 Z는 Cl이다. 또 다른 실시형태에서, Y는 Cl이고 Z는 F이다.

[0174] 본 발명의 예시적인 화합물은 하기 식에 따른 구조를 갖고:

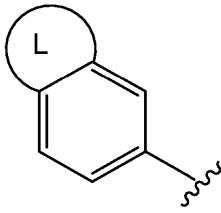


[0175]

[0176] 여기서 A¹, A², A³ 및 A⁴는 각각 O, S, N(R^b)_b, 및 C(R^b)_b(R^c)에서 독립적으로 선택된다. 기호 a는 0, 1 및 2에서 선택된 정수이다. 기호 b는 부착되는 원자의 원자가 필요조건을 만족하도록 필요에 따라 0 또는 1이다. R^b 및 R^c는 H, 할로젠, CF₃, CN, OR¹⁴, SR¹⁴, NR^{15,16}, NR¹⁵S(O)₂R¹⁴, NR¹⁵C(O)R¹⁴, S(O)₂R¹⁴, 아실, C(O)OR¹⁴, C(O)NR^{15,16}, S(O)₂NR^{15,16}, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴 및 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬에서 독립적으로 선택된 구성원이다. 각 R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶은 H, 아실, 치환된 또는 미치환된 알킬, 치환된 또는 미치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 미치환된 아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 미치환된 헤테로시클로알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 구성원이며, 여기서 R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶ 중 둘은 이들이 부착된 원자와 함께 선택적으로 결합하여 3-원, 4-원, 5-원, 6-원 또는 7-원 고리를 형성하며, 이것은 선택적으로 1, 2 또는 3개 헤테로원자를 포함한다.

[0177] 예시적인 실시형태에서, R^b 및 R^c는 H, 할로젠, CN, 할로젠 치환된 C₁-C₄ 알킬(예를 들면 CF₃) 및 C₁-C₄ 알콕시(예를 들면 OMe, OEt, OCF₃)으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 구성원이다.

[0178] 예시적인 실시형태에서, Y 및 Z는 결합하여 5, 6 또는 7개 구성원을 갖고 선택적으로 1, 2 또는 3개 헤테로원자를 포함하는 융합 고리계를 형성한다. 그러므로, 한 실시형태에서, 페닐 고리 치환기는 구조



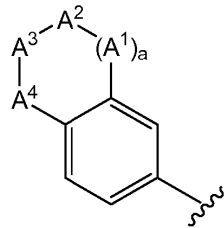
[0179]

[0180]

를 갖고, 여기서 고리 L은 치환된 또는 미치환된, 포화 또는 불포화 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬이거나, 이것은 치환된 또는 미치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0181]

예시적인 융합 고리 구조는:



[0182]

[0183]

이며, 여기서 A^1 , A^2 , A^3 및 A^4 및 a는 본원에 설명된다.

[0184]

본 발명의 화합물은 아민 모이어티(예를 들면 1차, 2차 또는 3차 아미노기)를 포함하며 이것으로서 화합물(예를 들면 자유 염기)을 산과 접촉시켜서 염 형태로 변환할 수 있다. 예시적인 실시형태에서, 염 형태가 발생되어 유성 또는 점성 화합물이 취급하기 용이한 고체 물질로 변환된다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 본 발명의 화합물의 자유 염기를 대응 염으로 변환시키는 것은 수성 매질에서 화합물의 용해도를 증가시키며, 이는 생체적합성, 약동학 및 약력학과 같은 생물학적 특징에 영향을 미칠 수 있다. 그러므로, 본 발명의 화합물의 무기산의 염(예컨대 염산염) 또는 유기산의 염을 포함하는 약학적으로 허용가능한 염과 같은 어떤 염 형태는 본 발명의 범위 내에 있다. 또한 본 발명의 범위 내에는 본 발명의 화합물의 어떤 프로드러그가 있다. 예를 들면, R^3 및 R^4 는 생체 내에서 분해되어 아민, 예를 들면 1차 또는 2차 아민을 생성하는 어떤 기일 수 있다.

[0185]

B. 입체 이성질체를 포함하는 조성물

[0186]

본 발명의 화합물은 하나 이상의 입체중심을 포함하고 특히 기하 형태 또는 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 화합물은 키랄, 라세미일 수 있거나, 또는 하나 이상의 입체 이성질체를 포함하는 조성물에 존재할 수 있다. 본 발명은 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미 혼합물, 거울상 이성질체적으로 풍부한 혼합물 및 부분입체 이성질체적으로 풍부한 혼합물을 포괄한다. 추가적 비대칭 탄소 원자는 알킬기와 같은 치환기에 존재할 수 있다. 이러한 모든 이성질체 및 그것의 혼합물은 본 발명에 포함되도록 의도된다.

[0187]

예를 들면 본 발명의 화합물의 특정 거울상 이성질체를 원한다면, 비대칭 합성 또는 키랄 보조제를 사용한 유도체화에 의해 제조할 수 있는데, 이 경우 얻어진 부분입체 이성질체 혼합물을 분리하고, 보조기를 분해하여 순수한 원하는 거울상 이성질체를 제공한다. 대안적으로, 분자가 아미노기와 같은 염기성 관능기 또는 카르복실기와 같은 산성 관능기를 함유하는 경우, 적절한 광학 활성 산 또는 염기를 가지고 부분입체 이성질체 염을 형성하고, 그 다음 당업계 알려진 분별 결정 또는 크로마토그래피 수단에 의해 부분입체 이성질체를 분리하고, 이어서 순수한 거울상 이성질체를 회수할 수 있다. 또한, 거울상 이성질체와 부분입체 이성질체의 분리는 대개 선택적으로 화학 유도체화(예를 들면, 아민으로부터 카르바메이트의 형성)와 조합하여, 키랄, 정지상을 사용하는 크로마토그래피를 사용하여 달성된다.

[0188]

본원에 사용된 용어 "거울상 이성질체적으로 풍부한" 또는 "부분입체 이성질체적으로 풍부한"은 약 50% 초과, 바람직하게는 약 70% 초과, 보다 바람직하게는 약 90% 초과하는 거울상 이성질체 과잉율(ee) 또는 부분입체 이성질체 과잉율(de)을 갖는 화합물을 의미한다. 일반적으로, 약 90%를 초과하는 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체 순도가 특히 바람직하며, 예를 들면 약 95%를 초과, 약 97%를 초과, 약 99%를 초과하는 ee 또는 de를 갖는 조성물이다.

[0189]

용어 "거울상 이성질체 과잉율" 및 "부분입체 이성질체 과잉율"이 본원에서 서로교환적으로 사용된다. 단일 입체중심을 갖는 화합물은 "거울상 이성질체 과잉율"로 존재하는 것으로 언급되며; 적어도 두 입체중심을 갖는 것

은 "부분입체 이성질체 과잉율"로 존재하는 것으로 언급된다.

예를 들면, 용어 "거울상 이성질체 과잉율"은 당업계 잘 알려져 있고,

$$ee_a = \left(\frac{a\text{의농도} - b\text{의농도}}{a\text{의농도} + b\text{의농도}} \right) \times 100$$

으로 정의된다.

용어 "거울상 이성질체 과잉율"은 종래의 용어 "광학 순도"와 동일한 현상의 척도라는 점에서 관련되어 있다. ee값은 0 내지 100의 숫자일 것이며, 0은 라세미이고 100은 거울상 이성질체적으로 순수하다. 과거에 98% 광학적으로 순수한 것으로 언급되었던 화합물은 이제 96% ee로 보다 정밀하게 특징화된다. 90% ee는 해당 물질 내에 95%의 한 거울상 이성질체와 5%의 다른 것(들)의 존재를 반영한다.

그러므로, 한 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제1 입체 이성질체 및 적어도 하나의 추가적 입체 이성질체를 포함하는 조성물을 제공한다. 제1 입체 이성질체는 적어도 약 80%, 바람직하게는 적어도 약 90%, 보다 바람직하게는 약 95%의 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체 과잉율로 존재할 수 있다. 특히 바람직한 실시형태에서, 제1 입체 이성질체는 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 적어도 약 99.5%의 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체 과잉율로 존재한다. 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체 과잉율은 정확하게 하나의 다른 입체 이성질체에 상대적으로 측정할 수 있거나, 적어도 두개의 다른 입체 이성질체의 합계에 상대적으로 측정할 수 있다. 예시적인 실시형태에서, 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체 과잉율은 혼합물에 존재하는 모든 다른 검출가능한 입체 이성질체에 상대적으로 측정한다. 입체 이성질체는 분석하는 혼합물 중 이러한 입체 이성질체의 농도를 키랄 HPLC와 같은 일반적인 분석법을 사용하여 측정할 수 있다면 검출할 수 있다.

C. 화합물의 합성

1. 일반

본 발명의 화합물은 순수한 시스 이성질체 또는 라세미 혼합물 또는 둘 이상의 부분입체 이성질체의 혼합물로서 합성될 수 있다. 입체 이성질체는 예를 들면 HPLC와 같은 키랄 컬럼 크로마토그래피에 의해 적절한 합성 단계에서 분리되어 각 입체 이성질체의 거울상 이성질체적으로/부분입체 이성질체적으로 풍부한 또는 거울상 이성질체적으로 또는 부분입체 이성질체적으로 순수한 형태를 제공할 수 있다. 입체화학 지정은 선택적으로 문헌의 값과 함께 NMR 커플링 패턴을 기초하여 이루어질 수 있다. 절대적 입체형태는 알려진 입체형태의 키랄 전구체로부터의 합성에 의해, 또는 결정화된 물질을 사용하는 X선 결정구조 결정에 의해 결정할 수 있다.

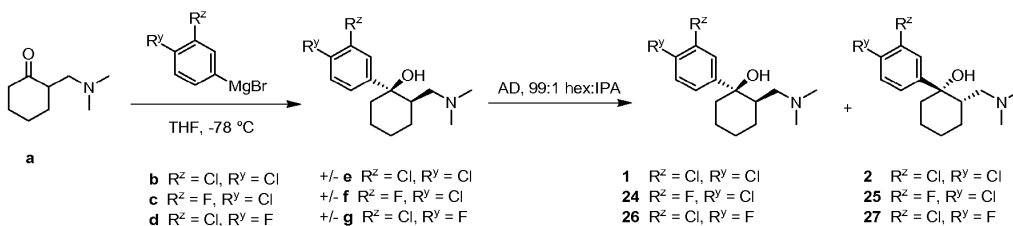
입체화학적-입체형태는 시클로알킬 고리 상의 아민-보유 측쇄 및 치환기의 상대 구조에 따라 정해진다. 하나 이상의 치환기가 존재하는 경우, 입체화학적-입체형태의 결정에 더 높은 차수(IUPAC) 치환기를 사용한다.

본 발명의 화합물은 하기 설명하는 도식에 따라 합성할 수 있다. 본 발명의 원하는 화합물을 합성하기 위해서 도식에 나타난 예시적 시약을 대체하는 적절한 대안적 시약을 선택하는 것은 당업자의 능력 내에 있다. 필요에 따라 합성 단계를 생략 또는 추가하는 것도 당업자의 능력 내에 있다.

2. 시클로알킬아민의 일반적 합성

한 실시형태에서, 하기 도식 1에 나타난 바와 같이 대응 아미노 케톤 a로부터 본 발명의 화합물을 합성하였다.

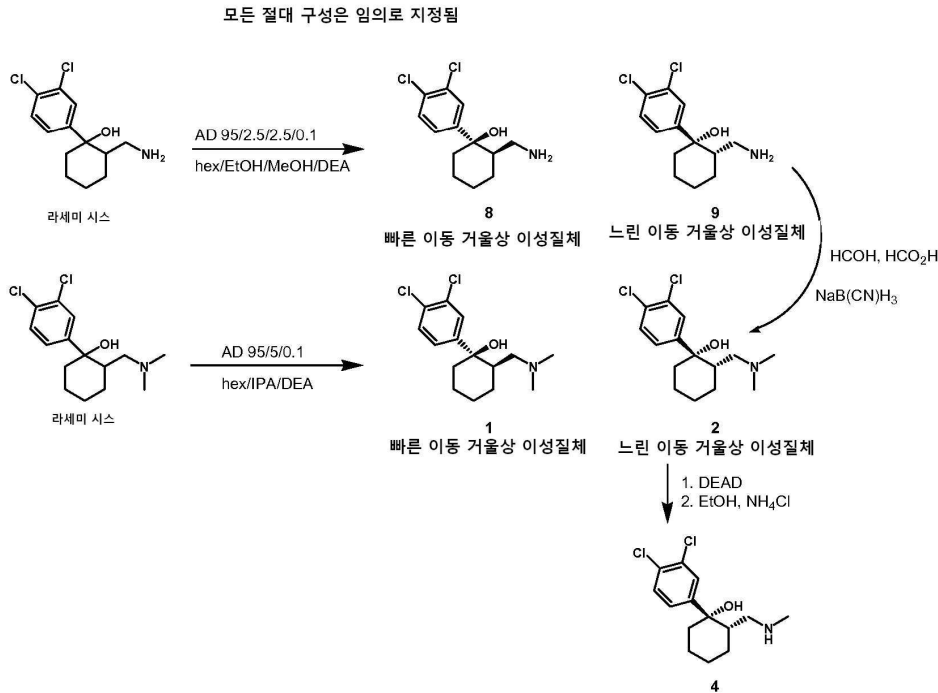
도식 1: 케톤으로부터 시클로알킬아민의 예시적 합성



[0203]

[0204] 디메틸아미노메틸 시클로헥사는 a를 아릴 그리냐르 시약 b-d으로 축합하여 라세미 아미노 알콜을 제공하였다. 라세미 생성물을 반-예비 chiralpak AD 컬럼 상에서 키랄 크로마토그래피에 의해 정제하여 거울상 이성질체 1, 24 및 28, 그리고 2, 26 및 27을 제공하였다. 도식 1에 개시된 R^y 및 R^z의 값 이외에, R^y 및 R^z는 치환된 또는 미치환된 알킬, Cl, Br, F, NR¹⁰, R¹¹, OR⁹, SR⁹ 및 치환된 또는 미치환된 아릴로부터 독립적으로 선택된 구성원이다.

[0205] **도식 2: 시클로알킬아민의 예시적 분리 및 유도체화**



[0206]

[0207] 도식 2를 참조하여, 라세미 시스-2-(아미노메틸)-1-(3,4-디클로로페닐)시클로헥사놀을 키랄 HPLC를 통해 구조 이성질체 8(빠른 이동 거울상 이성질체) 및 9(느린 이동 거울상 이성질체)로 분리하여 2를 위한 모체 1차 아민, 화합물 9를 얻었다. 포름산, 포름알데히드 및 소듐 시아노보로하이드라이드를 가지고 환원 아민화를 통해 9를 2로 변환하였다. 또한 라세미 시스-1-(3,4-디클로로페닐)-2-((디메틸아미노)메틸)시클로헥사놀의 키랄 HPLC 분리 후 느린 이동 거울상 이성질체로서 2를 얻고; DEAD 및 산성 EtOH를 가지고 두 단계 과정으로 2를 환원하여 모노-메틸 유도체 4를 제공하였다.

[0208] **D. 약학적 조성물**

[0209] 예시적 양태에서, 본 발명은 본원에 설명된 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 여러가지 실시형태에서, 화합물은 시스 이성질체이다. 예시적인 실시형태에서, 화합물은 식 (I) 내지 (IX)에서 선택된 구성원인 구조를 갖는다.

[0210] 하기 상세히 설명하는 바와 같이, 본 발명의 약학적 조성물은 경구 투여에 적합한 것, 예를 들면 정제, 물약(수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액), 비경구 투여(정맥내 및 근육내 포함), 또는 예를 들면 멸균 용액 또는 현탁액, 또는 지속 방출 제형과 같은 경막외 주사를 포함하여, 고체 또는 액체 형태 투여를 위해 특수하게 제형화될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 경피 투여를 위해 특수하게 제형화될 수도 있다.

[0211] 본 발명의 약학적 조성물은 경구로, 비경구로, 피하로, 정맥으로, 비강으로, 또는 향문 좌약에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 제어 송달 디바이스를 사용하여 투여될 수도 있다.

[0212] 본 발명의 제형은 경구 및 비경구 투여, 특히 근육내, 정맥내 및 피하 투여에 적합한 것을 포함한다. 제형은 단위 투약 형태로 편리하게 존재할 수 있으며, 약학 분야에서 잘 알려진 어떤 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투약 형태를 제조하기 위해서 담체 물질과 조합할 수 있는 활성 성분의 양은 치료하는 숙주 및 특정 투여 형태에 의존하여 다양할 것이다. 단일 투약 형태를 제조하기 위해서 담체와 조합할 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 환자에게 독성이 없이 치료적 효과를 생성하는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 100퍼센트 중에서,

이 양은 활성 성분의 약 1 퍼센트 내지 약 99 퍼센트의 범위일 것이다.

- [0213] 예시적 단위 투약 제형은 활성 성분 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염의 효과적인 용량 또는 그것의 적절한 분획을 함유하는 것이다. 예방적 또는 치료적 용량의 정도는 통상적으로 치료하는 이상의 성질 및 심각성 및 투여 경로에 따라 다양하다. 용량 및 투여 빈도는 개별 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라라도 다양할 것이다. 일반적으로, 총 일일 용량(단일 또는 분할 용량)은 일일 약 1mg 내지 일일 약 7000mg, 바람직하게는 일일 약 1mg 내지 일일 약 100mg, 보다 바람직하게는 일일 약 10mg 내지 일일 약 100mg, 더욱 바람직하게는 일일 약 20mg 내지 약 100mg, 약 80mg 또는 약 60mg 범위이다. 일부 실시형태에서, 총 일일 용량은 일일 약 50mg 내지 약 500mg, 바람직하게는 일일 약 100mg 내지 약 500mg 범위이다. 또한 어린이, 65세 이상의 환자 및 신장이나 간장 기능이 손상된 인간은 처음에는 적은 용량을 복용할 것 및 개별 반응 및/또는 혈액 농도에 기초하여 투약량을 적정할 것이 권고된다. 당업자에게 자명하듯이 일부 경우 이들 범위 이외의 투약량을 사용할 필요가 있을 수 있다. 또한, 임상의 또는 치료하는 의사는 개별 환자의 반응과 관련하여 요법을 중단, 조정 또는 종결하는 방법 및 시기를 알고 있다는 것이 주지된다.
- [0214] 특정 실시형태에서, 본 발명의 제제는 시클로덱스트린, 리포솜, 미셀 형성제, 예를 들면 담즙산, 및 폴리머 담체, 예를 들면 폴리에스테르 및 폴리안하이드라이드로 구성된 군에서 선택된 부형제; 및 본 발명의 화합물을 포함한다. 특정 실시형태에서, 상술한 제제는 본 발명의 화합물을 경구로 생체이용가능하게 한다.
- [0215] 이들 제제 또는 조성물의 제조방법은 본 발명의 화합물을 담체 및 선택적으로 하나 이상의 보조적 성분과 혼합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 본 발명의 화합물을 액체 담체 또는 미세하게 분할된 고체 담체, 또는 이들과 균일하게 그리고 치밀하게 혼합시키고, 이후 필요에 따라 생성물을 성형하여 제조된다.
- [0216] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 캡슐, 교감, 알약, 정제, 캐플릿, 로렌지(풍미가 있는 기제, 대개 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스 사용), 분말, 그레놀의 형태로, 또는 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서, 또는 유중수 또는 수중유 액체 에멀전으로서, 또는 엘릭시르 또는 시럽으로서, 또는 페스틸로서(젤라틴 및 글리세린과 같은 불활성 기제, 또는 수크로스 및 아카시아 사용) 존재할 수 있으며, 각각은 활성 성분으로서 미리 정해진 양의 본 발명의 화합물을 함유한다. 본 발명의 화합물은 볼루스, 연질제(electuary) 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.
- [0217] 경구 투여를 위한 본 발명의 고체 투약 형태(캡슐, 정제, 캐플릿, 환제, 당의정, 분말, 과립 등)에서, 활성 성분은 시트르산 나트륨 또는 인산 이칼슘과 같은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 및/또는 다음 중 어느 것과 혼합된다: (1) 전분, 락토스, 수크로스, 글루코오스, 만니톨, 시알산 및/또는 규산과 같은 필러 또는 증량제; (2) 예를 들면, 카르복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아와 같은 결합제; (3) 글리세롤과 같은 보습제; (4) 아가-아가, 칼슘 카르보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트, 및 탄산나트륨과 같은 붕해제; (5) 파라핀과 같은 용액 지연제; (6) 4차 암모늄 화합물들과 같은 흡수 가속화제; (7) 예를 들면, 세틸 알콜, 글리세롤 모노스테아레이트, 및 비이온 계면활성제와 같은 습윤제; (8) 카올린 및 벤토나이트 클레이와 같은 흡착제; (9) 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물과 같은 활택제; 및 (10) 착색제. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 본 약학적 조성물은 완충제도 포함할 수 있다. 유사한 타입의 고체 조성물은 또한 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등 뿐만 아니라 락토스 또는 유당류와 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질 젤라틴 캡슐 내 필러로서도 또한 사용될 수 있다.
- [0218] 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 함께, 압축 또는 몰딩에 의해 정제를 제조할 수 있다. 결합제(예를 들면, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스), 활택제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제(예를 들면, 소듐 전분 글리콜레이트 또는 가교된 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스), 계면활성 또는 분산제를 사용하여 압축된 정제를 제조할 수 있다. 불활성 액체 희석제에 의해 축축해진 분말 화합물의 혼합물을 적절한 기계 내에서 몰딩함으로써 몰딩된 정제를 제조할 수 있다.
- [0219] 본 발명의 약학적 조성물의 정제, 및 당의정, 캡슐, 환제 및 과립제와 같은 다른 고체 투약 형태는, 선택적으로 새김눈을 갖거나, 장용 코팅 및 약학적 제형화 분야에서 널리 공지된 다른 코팅과 같은 코팅 및 셀을 사용하여 제조될 수 있다. 이들은 예를 들면, 소정의 방출 프로파일을 제공하기 위한 다양한 비율의 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 기타 폴리머 매트릭스, 리포솜 및/또는 마이크로스피어를 사용하여 활성 성분의 서방출 또는 제어 방출을 제공하도록 제형화될 수도 있다. 이들은 속방출을 위해 제형화, 예를 들면, 동결-건조될 수 있다. 이들은 예를 들면, 박테리아-제거 필터를 통한 여과에 의해, 또는 멸균수, 또는 기타 사용 직전에 멸균 주사가능 매체 내에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 포함시킴으로써 멸균될 수 있다. 이들 조성물은

불투명화제를 선택적으로 포함할 수도 있고, 위장관 경로의 특정 부분에서만 선별적으로 활성 성분(들)만을, 선택적으로 지연된 방식으로 방출할 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예는 폴리머 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한, 적절한 경우 하나 이상의 상기-설명된 부형제와 함께 마이크로-캡슐화 형태일 수 있다.

- [0220] 본 발명의 화합물의 경구 투여를 위한 액체 투약 형태는 약학적으로 허용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분에 부가하여, 액체 투약 형태는 본 업계에서 통상 사용되는 예를 들면, 물 또는 다른 용매와 같은 불활성 희석제, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 솔비탄의 지방산 에스테르와 같은 가용화제 및 유화제, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0221] 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 습윤제, 유화제, 현탁화제, 감미료, 향미제, 착색제, 향료, 및 보존제와 같은 보조제를 또한 포함할 수 있다.
- [0222] 활성 화합물들 이외에, 현탁액은 예를 들면, 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트래커겐스, 및 이들의 혼합물과 같은 현탁화제를 또한 포함할 수 있다.
- [0223] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로-허용가능한 멸균 등장 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 또는 사용 직전에 멸균 주사가능 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있는 멸균 산제와 조합하여 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포함하고, 당류, 알콜, 향산화제, 완충액, 정균제, 제형을 의도된 환자의 혈압과 등장으로 만들어주는 용질 또는 현탁화제 또는 농후제를 포함할 수 있다.
- [0224] 본 발명의 약학적 조성물에 사용될 수 있는 적절한 수성 및 비수성 담체의 예시는 물, 에탄올, 폴리올(글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적절한 혼합물, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 및 에틸 올레이트와 같은 주사용 유기 에스테르를 포함한다. 예를 들면, 레시틴과 같은 코팅 재료의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입자 크기를 유지함으로써, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 적절한 유동성이 유지될 수 있다.
- [0225] 이들 조성물은 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 또한 함유할 수 있다. 목적 화합물에 대한 미생물의 작용의 방지는 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등과 같은 다양한 항생균제 및 항진균제의 포함에 의해 확보할 수 있다. 조성물 내로 당류, 염화나트륨 등과 같은 등장화제를 포함시키는 것이 또한 바람직할 수 있다. 또한, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 제제의 포함에 의해 주사용 약학적 형태의 연장된 흡수를 발생시킬 수 있다.
- [0226] 일부 경우, 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 느리게 하는 것이 바람직하다. 이것은 수용해성이 나쁜 결정성 또는 비결정성 재료의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 이후의 약물의 흡수 속도는 그것의 용해 속도, 다시 말해 결정 크기 및 결정 형태에 의존한다. 대안적으로, 비경구-투여된 약물 형태의 흡수 지연은 오일 비히클 내에 약물을 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다.
- [0227] 주사용 데포 형태는 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해성 폴리머 내에 대상 화합물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 폴리머에 대한 약물의 비율, 및 사용된 특정 폴리머의 성질에 따라, 약물 방출 속도를 제어할 수 있다. 기타 생분해성 폴리머의 예시는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사용 제형은 인체 조직과 적합성이 있는 리포솜 또는 마이크로에멀전 내에 약물을 혼입함으로써 또한 제조된다. 연장-작용 정제 형태의 본 발명의 약학적 조성물 또는 단위 투약 형태는 시간 주기에 걸쳐 의약을 제공하는 방식으로 약물을 방출하도록 제형화된 압축 정제를 포함할 수 있다. 투여 후 시간 간격 동안 또는 특정 생리학적 조건이 존재할 때까지 약물 물질의 방출이 방해되는 지연-작용 정제를 포함하는 수많은 정제 타입이 있다. 위장관 액체로 약물 물질의 전체 용량을 주기적으로 방출하는 반복 작용 정제도 형성될 수 있다. 또한, 함유된 약물 물질을 위장관 액체로 지속적으로 증가시켜 방출하는 확장 방출 정제도 형성될 수 있다.
- [0228] 본 발명의 화합물은 당업자에게 널리 공지된 제어 방출 수단 또는 송달 디바이스에 의해 투여될 수 있다. 예시는 각각이 참고로서 본 명세서에 포함된, 미국특허 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 및 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, 및 5,733,566에 기술된 것들을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 이러한 투약 형태는, 다양한 비율로 소정의 방출 프로파일을 제공하도록 예를 들면, 히드로프로필메틸 셀룰로오스, 기타 폴리머 매트릭스, 겔, 투과성 막, 삼투압 시스템, 다층 코팅, 마이크로입자, 리포솜, 마이크로스피어 또는 이들의 조합을 사용하여, 하나 이상의 활성 성분의

서방출 또는 제어 방출을 제공하도록 사용될 수 있다. 본원에서 설명된 것들을 포함하는, 당업자에게 공지된 적절한 제어 방출 제형은 본 발명의 화합물의 사용을 위해 쉽게 선택될 수 있다. 따라서 본 발명은 제어 방출용으로 적합하게 된 정제, 캡슐, 젤캡, 및 캐플릿과 같은 경구투여용으로 적절한 단위 투약 형태를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

- [0229] 모든 제어 방출 약학적 생성물은 이들의 비-제어 대응물에 의한 것보다 향상된 약물 치료의 공통 목표를 갖는다. 이상적으로는, 의약 치료에서 최적 설계된 제어 방출 제제의 사용은 최소한의 시간 동안 이상을 치유 또는 제어하기 위해 사용되는 최소한의 약물 물질에 의해 특징지어진다. 제어 방출 제제의 장점은 의약의 연장된 활성, 감소된 투약 횟수 및 증가된 환자 순응성을 포함한다. 또한, 제어 방출 제형은 작용의 개시 시간 또는 약물의 혈액 수준과 같은 다른 특성에 영향을 미치도록 사용될 수 있고, 따라서 부작용(예를 들면 나쁜 작용)의 발생에 영향을 미칠 수 있다.
- [0230] 대부분의 제어 방출 제형은 신속하게 소정의 치유 효과를 내는 양의 약물을 초기에 방출하고 연장된 시간 동안에 걸쳐 이 수준의 치유 또는 예방 효과를 유지하도록 다른 양의 약물을 서서히 지속적으로 방출하도록 설계된다. 신체 내에서 이 일정한 수준의 약물을 유지하기 위해, 약물은 대사되어 체외로 배설되는 약물의 양을 대체하는 속도로 투약 형태로부터 약물이 방출되어야만 한다. 활성 성분의 제어 방출은, pH, 온도, 효소, 물, 또는 기타 생리적 조건 또는 화합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 조건에 의해 조절될 수 있다.
- [0231] 본 발명의 화합물들은 또한 안과용 용액, 분무제, 에어로졸제, 크림제, 로션제, 연고제, 젤제, 용액, 에멀전, 현탁액, 또는 기타 당업자에게 공지된 형태를 비제한적으로 포함하는 경피, 국소, 및 점막 투약 형태로서도 제형화될 수 있다. 예를 들면, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th 및 18th eds., Mack Publishing, Easton PA(1980 & 1990); 및 *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia(1985) 참조. 경피 투약 형태는 "저장소 타입" 또는 "매트릭스 타입"을 포함하는데, 이들은 피부에 도포되어 소정량의 활성 성분의 투과를 허용하는 특정 시간 동안 사용될 수 있다.
- [0232] 본 발명에 의해 포함되는 경피, 국소 및 점막 투약 형태를 제공하는데 사용될 수 있는 적절한 부형제(예를 들면, 담체 및 희석제) 및 기타 재료는 약학적 분야의 숙련자에게 널리 공지되어 있고, 약학적 조성물 또는 투약 형태가 적용되는 특정 조직에 의존한다.
- [0233] 치료되는 특이적 조직에 따라, 본 발명의 활성 성분을 이용한 치료 이전에, 함께, 또는 이후에 부가적 성분을 사용할 수 있다. 예를 들면, 활성 성분을 조직에 송달하는 것을 보조하는데 사용되는 투과 촉진제가 사용될 수 있다.
- [0234] 약학적 조성물 또는 투약 형태, 또는 약학적 조성물 또는 투약 형태가 적용되는 조직의 pH는 하나 이상의 활성 성분의 송달을 향상시키도록 또한 조정될 수 있다. 유사하게, 용매 담체의 극성, 그의 이온강도 또는 등장도는 송달을 향상시키도록 또한 조정될 수 있다. 스테아레이트와 같은 화합물을 약학적 조성물 또는 투약 형태에 부가하여 송달을 향상시키도록 하나 이상의 활성 성분의 친수성 또는 친유성을 유리하게 변경시킬 수 있다. 이와 관련하여, 스테아레이트는 제형에 대한 지질 비히클로서, 유화제 또는 계면활성제로서, 및 송달-증강제 또는 투과-증강제로서 작용할 수 있다. 얻어진 조성물의 물성을 추가로 조정하기 위해 활성 성분의 서로 다른 염, 수화물 또는 용매화합물이 사용될 수 있다.
- [0235] 본 발명의 화합물이 약제로서 인간 및 동물에 투여될 때, 그 자체로서, 또는 약학적으로 허용가능한 담체와 조합하여 예를 들면, 0.1 내지 99.5%의 활성 성분을 함유하는 약학적 조성물로서 주어질 수 있다.
- [0236] 본 발명의 제형은 경구 또는 비경구로 주어질 수 있다. 이들은 물론 각각의 투여 경로에 대해 적절한 형태로 주어진다. 예를 들면, 이들은 정제 또는 캡슐 형태로, 주사로, 및 정맥내 투여로 투여된다. 하나의 실시형태에서, 경구 투여가 바람직하다.
- [0237] 본원에 사용된 어구 "비경구 투여" 및 "비경구적으로 투여된"은 내복 및 국소 투여를 제외한, 통상 주사에 의한 투여 모드를 의미하고, 정맥내, 근육내, 관절내, 수막강내, 관절낭내, 안와내, 심장내, 피부내, 복강내, 기관천자내, 피하, 각피하내, 관절내, 관절낭하, 지주막하, 척수내 줄기세포 내 및 주입을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0238] 선택되는 투약 수준은 사용된 본 발명의 특정 화합물, 또는 그것의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용된 특정한 화합물의 배설 또는 대사 속도, 치료 기간, 사용된 특정한 화합물과 병용하여 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 나이, 성별, 체중, 상태, 일반적 건강 및 치료받는 환자의 이전 병력

및 의약계에서 널리 알려진 기타 인자를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라진다.

- [0239] 업계에서 통상의 숙련도를 갖는 내과 의사 또는 수의과 의사는 필요한 약학적 조성물의 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들면, 내과 의사 또는 수의과 의사는 소망하는 치유 효과를 달성하는데 요구되는 것보다 낮은 수준에서 약학적 조성물 내에 사용되는 본 발명의 화합물의 용량으로 시작하여, 소망하는 효과가 달성될 때까지 용량을 점차 증가시킬 수 있다.
- [0240] 일반적으로, 본 발명의 화합물의 적절한 일일 용량은 치유 효과를 내기 위한 최저의 용량인 화합물의 양이다. 이러한 유효한 용량은 일반적으로 상술한 인자에 의존한다. 일반적으로, 환자에 대한 본 발명의 화합물의 경구, 정맥내, 측뇌실내 및 피하 용량은 일일당 체중 킬로그램당 약 0.005mg 내지 약 5mg의 범위일 것이다. 예시적 실시형태에서, 본 발명의 경구 용량은 일일 약 10mg 내지 약 300mg 범위일 것이다. 예시적 실시형태에서, 본 발명의 화합물의 경구 용량은 일일 약 20mg 내지 약 250mg 범위일 것이다. 예시적 실시형태에서, 본 발명의 경구 용량은 일일 약 100mg 내지 약 300mg 범위일 것이다. 예시적 실시형태에서, 본 발명의 화합물의 경구 용량은 일일 약 10mg 내지 약 100mg 범위일 것이다. 예시적 실시형태에서, 본 발명의 화합물의 경구 용량은 일일 약 25mg 내지 약 50mg 범위일 것이다. 예시적 실시형태에서, 본 발명의 화합물의 경구 용량은 일일 약 50mg 내지 약 200mg 범위일 것이다. 상기 언급한 각 용량 범위는 단위 투약 제형으로서 제형화될 수 있다.
- [0241] 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 치유, 예방, 재발 방지, 및 급성 증상의 경감을 포함하도록 의도된다. "치료"는 증상의 경감 또는 원인 이상의 해결, 또는 이들 모두를 말한다. 본 발명의 많은 이상에서, 본 발명의 화합물 또는 조성물의 투여는 질환 상태에 직접 작용하지는 않지만 일부 악성 증상에 작용할 수 있고, 그러한 증상의 개선은 질병 상태의 일반적 및 바람직한 경감을 유도한다. 본 발명의 화합물은 또한 질환을 예방하는데 사용될 수 있다(예방법).
- [0242] 이 치료를 받는 환자는 일반적인 가금류 및 애완동물뿐만 아니라 유인원, 특히 인간, 말, 소, 돼지 및 양과 같은 다른 포유동물을 포함하는 필요로 하는 어떤 동물이다.
- [0243] 본 발명의 화합물 및 약학적 조성물은 예를 들면 페니실린, 세팔로스포린, 아미노글리코사이드 및 글리코펩티드와 같은 항생제와 같은 다른 약학적 제제와 함께 투여될 수 있다. 따라서 병용 요법은 제1 투여된 제제의 치유 효과가 후속 제제가 투여될 때 완전히 사라지지 않도록 하는 방식으로, 연속적, 동시 및 별도 투여를 포함한다.
- [0244] 예시적인 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 치료학적으로 효과적인 징후를 나타내는 개체는 달리 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포괄하는 구조적 부류 내에 있는 화합물로 치료의 필요성이 없다.
- [0245] **IV. 방법**
- [0246] **A. 모노아민 운반체에 대한 결합**
- [0247] 여러가지 양태에서 본 발명은 모노아민 운반체에 본 발명의 화합물을 결합시키는 방법을 제공한다. 이 방법은 모노아민 운반체와 본 발명의 화합물을 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0248] 본 발명은 또한 모노아민 운반체(세로토닌 운반체, 도파민 운반체 및 노르에피네프린 운반체 등)에 대한 모노아민 운반체 리간드의 결합을 억제하는 방법을 제공한다. 이 방법은 모노아민 운반체와 본 발명의 화합물을 접촉시키는 것을 포함한다. 한 예시적 실시형태에서 모노아민 운반체 리간드는 세로토닌, 도파민 또는 노르에피네프린과 같은 내인성 모노아민이다. 또 다른 예시적 실시형태에서, 리간드는 모노아민 운반체에 결합 친화성을 갖는 것으로 공지된 약물 분자 또는 또 다른 소 분자이다. 또 다른 예시적 실시형태에서, 모노아민 운반체 리간드는 모노아민 운반체에 결합한다고 공지된 방사능으로 표지된 화합물이다.
- [0249] 한 예시적 실시형태에서, 리간드 결합의 억제는 본원에 설명한 것과 같은 생체 외 결합 분석법을 사용하여 보여진다. 한 예시적 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 비히클과 비교하여 약 1% 내지 약 100%, 바람직하게는 약 10% 내지 약 100%이, 더욱 바람직하게는 약 20% 내지 약 90% 사이로 평균 결합을 억제한다. 평균 결합 억제는 바람직하게는 용량 의존적이다.
- [0250] **B. 모노아민 운반체 활성의 억제**
- [0251] 여러가지 양태에서, 본 발명은 세로토닌 운반체, 도파민 운반체 및 노르에피네프린 운반체와 같은 적어도 하나의 모노아민 운반체의 활성을 조절(예를 들면, 억제, 증강)하는 방법을 제공한다. 이 방법은 모노아민 운반체와 본 발명의 화합물을 접촉시키는 것을 포함한다. 예시적 실시형태에서, 치료적으로 유효한 양의 본 발명의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물을 개체에 투여함으로써, 모노아민 운반체를 본 발명

의 화합물과 접촉시킨다. 개체는 인간일 수 있다. 예시적 실시형태에서, 모노아민 운반체는 도파민 운반체(DAT), 세로토닌 운반체(SERT) 또는 노르에피네프린 운반체(NET)이다. 여러가지 예시적 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 적어도 두 개의 서로 다른 모노아민 운반체의 활성을 억제한다. 모노아민 운반체 활성의 억제는 당업계에서 공지된 분석법을 사용하여 측정될 수 있다. 예시적 분석 포맷은 시험관내 기능적 흡수 분석을 포함한다. 예시적 실시형태에서, 기능적 흡수 분석은 소정의 모노아민 운반체를 발현시키는 적절한 셀라인을 이용한다. 다양한 예시적 실시형태에서, 기능적 흡수 분석은 적절한 유기체의 뇌 조직으로부터 분리된 시냅소솜을 이용한다. 대안적으로, 모노아민 운반체 활성의 억제는 당업계에서 공지된 수용체 결합 실험, 예를 들면, 적절한 막 준비를 사용하여 측정될 수 있다. 예시적 분석은 시험 개체(예를 들면, 래트)를 본 발명의 화합물 및 참조 화합물로 처리하고, 이후 본원에 기술된 바와 같이 뇌 조직의 분리 및 수용체 점유의 생체의 분석을 수반한다.

[0252] **C. 모노아민 흡수의 억제**

[0253] 여러가지 양태에서, 본 발명은 세포에 의한 적어도 하나의 모노아민(예를 들면, 도파민, 세로토닌, 노르에피네프린)의 흡수를 억제하는 방법을 제공한다. 본 방법은 세포를 본 발명의 화합물과 접촉시키는 것을 포함한다. 예시적 실시형태에서, 세포는 뉴런 또는 신경교세포와 같은 뇌 세포이다. 한 예시에서, 모노아민 흡수 억제는 생체내에서 일어난다. 유기체 내에서, 도파민 또는 세로토닌과 같은 모노아민의 뉴런 흡수(또한 재흡수로 명명됨), 예를 들면 시냅스 간극으로부터 발생한다. 따라서, 하나의 실시형태에서, 뉴런 세포는 포유동물의 시냅스 간극과 접촉한다. 또 다른 예시적 실시형태에서, 모노아민 흡수 억제는 시험관내에서 일어난다. 그러한 방법에서, 세포는 뉴런 세포와 같은 뇌 세포 또는 재조합 모노아민 운반체를 발현하는 세포-타입일 수 있다.

[0254] 하나의 실시형태에서, 화합물은 적어도 두 개의 서로 다른 모노아민의 흡수를 억제한다. 이것은 예를 들면, 여러 서로 다른 모노아민 운반체(분리된 시냅소솜 등)를 동시에 발현하는 세포-타입을 이용하는 다양한 시험관내 기능적 흡수 분석을 수행함으로써 나타내어지거나, 또는 재조합 도파민 운반체와 같은 서로 다른 모노아민 운반체를, 적절히 표지된 모노아민과 함께 각각 발현시키는 서로 다른 두 개의 세포 타입을 사용함으로써 나타내어질 수 있다. 모노아민 흡수 억제는 억제제(예를 들면, 본 발명의 화합물)가 이하 본원에 설명되는 바와 같은 기능적 모노아민 흡수 분석에서 약 0.1 nM 내지 약 10 μM, 바람직하게는 약 1 nM 내지 약 1 μM, 더욱 바람직하게는 약 1 nM 내지 약 500 nM, 더욱 더 바람직하게는 약 1 nM 내지 약 100 nM의 IC₅₀을 가질 때 입증된다.

[0255] **D. 신경 장애의 치료**

[0256] 또 다른 양태에서, 본 발명은 적어도 하나의 모노아민 운반체 활성을 억제함으로써 신경 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 본 발명의 조성물 또는 화합물의 치료적으로 유효한 양을 그것을 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 예시적 실시형태에서, 포유동물 개체는 인간이다. 또 다른 예시적 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 적어도 두 개의 서로 다른 모노아민 운반체의 활성을 억제한다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 세로토닌 운반체, 도파민 운반체 및 노르에피네프린 운반체 중 적어도 두 개의 활성을 억제한다. 모노아민 운반체 활성 억제는 본원에서 하기 설명되는 기능적 모노아민 흡수 분석에 의해 보여질 수 있다.

[0257] 화합물 활성의 입증은 여러가지 업계에 인식된 동물 모델에서 행할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 항우울제 활성은 래트 강제 수영 테스트, 마우스 꼬리 현수 테스트 및 래트 일반운동 활성 분석과 같은 우울증의 적절한 동물 모델을 이용함으로써 나타내어질 수 있다. 래트 강제 수영 테스트는 하나 이상의 모노아민 운반체에 대해 활성(혼합 모노아민 운반체 활성)을 갖는 화합물의 분석에도 또한 적절하다. 예를 들면, 수영 활성의 증가는 세로토닌 재흡수 억제를 나타내고, 반면 오르기(climbing) 활성의 증가는 노르에피네프린 재흡수 억제를 나타낸다.

[0258] 여러가지 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화합물의 활성을 측정하고 신경 장애 치료에서 그들의 효능을 추정하는데 사용될 수 있는 적어도 하나의 동물 모델에서 활성이다. 예를 들어, 동물 모델이 우울증(예컨대 평균 비이동성)을 위한 것인 경우, 본 발명의 화합물은 비히클과 비교할 때 적어도 하나의 동물 모델에서 약 5% 내지 약 90%, 바람직하게는 약 10% 내지 약 70%, 보다 바람직하게는 약 10% 내지 약 50%, 더욱 바람직하게는 약 15% 내지 약 50% 만큼 평균 비이동성을 저해할 때 활성이다. 여러가지 실시상태에서, 본 발명의 화합물은 치료하는 동물과 비히클 투여된 동물간에 측정된 종말점에서 유사한 불일치를 생성한다.

[0259] 여러가지 실시형태에서, 본 발명은 항우울제-유사 효과를 나타내게 하는 방법을 제공한다. 본 방법은 치료적으로 유효한 양의 본 발명의 화합물 또는 조성물, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화합물을 그것을 필요로 하는 포유동물 개체에 투여하는 것을 포함한다. 항우울제-유사 효과는 본원에 설명된 바와 같은 질환

의 동물 모델을 사용하여 측정될 수 있다.

- [0260] 여러가지 예시적 실시형태에서, 신경 장애는 우울증(예를 들면, 주요 우울 장애, 이극성 장애, 단극성 장애, 기분부전증 및 계절성 정동 장애), 인지 결핍, 섬유근통, 통증(예를 들면, 신경병성 통증), 정신병적 이상에 의해 생기는 수면 장애를 포함하는 수면 관련 장애(예를 들면, 수면 무호흡증, 불면증, 몽유병, 탈력 발작), 만성 피로 증후군, 주의력 결핍 장애(ADD), 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 하지불안 증후군, 정신분열증, 불안증(예를 들면 일반적 불안증 장애, 사회 불안증 장애, 공황 장애), 강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 계절성 정동 장애(SAD), 월경전 불쾌증, 폐경기 혈관운동성 증상(예를 들면, 홍조, 야간 땀), 및 퇴행성 신경 질환(예를 들면, 파킨슨병, 알츠하이머병 및 근위축성 측삭경화증), 조병 이상, 감정부전 장애, 순환성 장애, 비만 및 약물 남용 또는 의존(예컨대 코카인 중독, 니코틴 중독)으로 구성된 군으로부터 선택되는 구성원이다. 예시적 실시형태에서, 신경 장애는 주요 우울 장애와 같은 우울증이다. 예시적 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 인지 결핍 및 우울증과 같이 동반질환인 두 개의 이상/장애를 치료하는데 유용하다.
- [0261] 신경 장애는 노인성 치매, 알츠하이머병, 인지, 기억 상실, 기억 상실/기억 상실적 증상, 간질, 의식 교란, 혼수, 집중력 저하, 언어 장애, Lennox 증후군, 자폐증 및 과운동성 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0262] 신경병성 통증은 포진후(또는 대상포진후) 신경통, 반사성 교감신경 퇴행위축/작열통 또는 신경 외상, 환상 사지 통증, 손저림 증후군(carpal tunnel syndrome), 및 말초 신경병증(당뇨성 신경병증 또는 만성알콜 사용으로 인해 생기는 신경병증 등)을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0263] 본 발명의 본 방법을 사용하여 치료될 수 있는 다른 예시적 질환 및 이상은 비만; 편두통 또는 편두통성 두통; 비자발적 배뇨, 노점적 또는 노누출, 스트레스성 요실금(SUI), 절박성 실금, 운동성 요실금, 반사 요실금, 수동 요실금 및 축노성 요실금을 포함하지만 이에 제한되는 않는 요실금; 심리적 및/또는 생리적 인자에 의한 성기능 부전, 발기 부전, 조루, 질건조증, 성적 흥분 결핍, 불감증을 포함하지만 이에 제한되지 않는 남성 및 여성에서의 성부전뿐만 아니라, 성욕 저하, 성적 흥분 저하, 여성 오르가즘 저하, 남성 오르가즘 저하, 기능적 성교통증, 기능적 질경련증, 및 비전형적인 심리성적 기능장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는 심리성적 기능 장애를 포함한다.
- [0264] 예시적 실시형태에서, 신경 장애는 비만이고, 환자에게 적용하는 화합물의 치료적으로 유효한 양은 상기 환자가 만족함을 느끼도록 충분하다.
- [0265] 예시적 실시형태에서, 본원에 설명된 화합물은 상기 화합물에 대한 중독을 유발하지 않고 중추 신경 장애를 치료/예방한다.
- [0266] 하기 실시예는 본 발명의 예시적 특징을 설명하기 위해 제공된다.

실시예

[0267] 하기 실시예는 선택된 본 발명의 실시형태를 설명하기 위해 제공되며, 그 범위를 제한하도록 구성되지 않는다.

[0268] **실시예 1**

[0269] **1a. 일반 절차**

[0270] 아래의 실시예에서, 달리 언급하지 않는 한 다음 일반적 실험 절차를 사용하였다: 모든 시판 시약은 추가의 정제 없이 사용하였다. 무수 반응은 N₂ 하에서 화염-건조된 유리용기 내에서 수행하였다. NMR 스펙트럼은 중수소화 클로로포름 또는 메탄올-d⁴ 내에서 트리메틸실란(TMS)을 내부 표준으로서 사용하여 Varian 400 MHz 분광계 상에 기록하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피는 254 nm에서의 검출로 ISCO Combiflash 시스템을 사용하여 또는 ISCO 정상 상 실리카겔 카트리지를 사용하여 수행하였다.

[0271] **1b. 분석 HPLC**

[0272] 분석 HPLC을, 214 및 254nm에서 모니터링하는 Hewlett Packard 시리즈 1100 UV/Vis 검출기 상에서의 검출로, Agilent Zorbax RX-C18 5µm, 4.6 X 250mm 컬럼에 접속된 Hewlett Packard 시리즈 1100 펌프 상에서 수행하였다. 전형적인 유속=1ml/분. 세 개의 서로 다른 HPLC 컬럼 및 다양한 용리 프로토콜을 사용하였다. 예를 들면, (1) 선형 구배를 이용하는 Agilent Zorbax RX-C18 5µm, 4.6 X 250mm 컬럼. 용매 A = H₂Ow/0.05% TFA, 용매 B = MeCN w/0.05 % TFA. 시간 0분 = 5% 용매 B, 시간 4분 = 40% 용매 B, 시간 8분 = 100% 용매 B, 12분 = 5% 용매 B, 20분 = 5% 용매 B; (2) 5->100% B(아세트니트릴/0.1% 포름산) 및 용매 A(물/0.1% 포름산)의 3분 구배를

이용하는 Phenomenex 3 μ C18 컬럼; (3) 5 \rightarrow 100% B, 여기서 용매 B는 (아세트니트릴/0.1% 포름산) 및 용매 A (물/0.1% 포름산)의 5분 구배를 이용하는 Phenomenex 5 μ C18 컬럼.

[0273] **1c. 역상 HPLC 정제**

[0274] 역상 HPLC 정제를 Phenomenex 5 μ C18(50 X 21.2 mm) 컬럼을 사용하여 Gilson 시스템 상에서 수행하였다. 표준 분리 방법은 용매 A(물/0.1% 포름산) 중 10 \rightarrow 100% B(아세트니트릴/0.1% 포름산)의 10분 구배였다. 미정제 샘플을 전형적으로 MeOH 내에 용해시켰다. 분획을 Genovac에 의해 농축시켰다(저압에서 원심분리).

[0275] **1d. GC-MS**

[0276] 가스 크로마토그래피를 Hewlett Packard 5973 시리즈 Mass Selective Detector에 커플링된 HP1 컬럼(30미터, 0.15 μ 필름 두께)을 사용하여 Hewlett Packard 6890 시리즈 GC 시스템 상에서 수행하였다. 다음 선형 온도 구배를 사용하였다: 100 $^{\circ}$ C 5분간, 이후 320 $^{\circ}$ C까지 20 $^{\circ}$ C/분. 10분간 320 $^{\circ}$ C에서 유지.

[0277] **1e. LCMS**

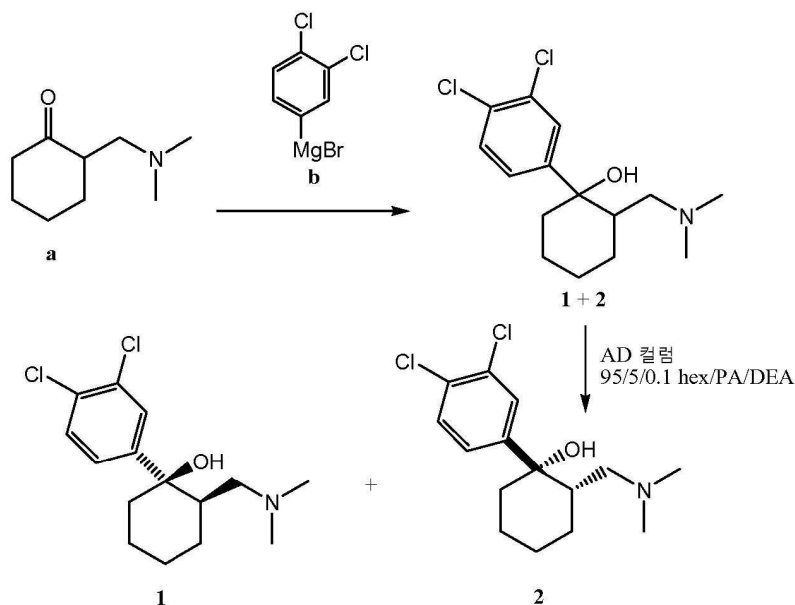
[0278] Micromass Platform LC에 접속된 Agilent 1100 시리즈 시스템 상에서 LCMS를 수행하였다. 다음 컬럼 및 구배를 사용하였다: 컬럼: Luna C18(2), 3 μ m 입자 크기 30 x 2.0mm 컬럼 치수. 유속 = 0.5 mL/분, 용매 A = 95% H₂O, 5% MeOH 중 0.1M NH₄Ac, pH 6.0, 용매 B = 용매 B: MeOH 중 0.1M NH₄Ac. 6 엔트리를 사용한 선형 구배: 시간 0분 = 100% 용매 A, 시간 10분 = 100% 용매 B, 시간 12분 = 100% 용매 B, 시간 12분 10초 = 100% 용매 A, 시간 14분 = 100% 용매 A, 시간 14분 20초 = 100% 용매 A.

[0279] **1f. 극초단파(μ W) 재결정화**

[0280] 미정제 염(예를 들면, HCl 염)을 교반 바를 갖는 극초단파 용기 내로 넣었다. 재결정화 용매를 첨가하고 용기를 목표 온도에서 주어진 시간동안 가열시켰다. 이 용기를 반응기 내에서 50 $^{\circ}$ C까지 냉각시키고, 이후 이동하고 천천히 실온까지 냉각하도록 방치하였다. N,N-디메틸 아민을 전형적으로 EtOAc 또는 EtOAc:CH₃CN(2:1) 중에서 재결정시켰다. N-Me 또는 1차 아민을 전형적으로 CH₃CN 중에서 재결정시켰다.

[0281] **실시예 2**

[0282] **2a. 실험 과정 및 특성화 데이터**



[0283]

[0284] THF(20mL) 중의 케톤 a(2.0g, 13mmol) 용액에 -78 $^{\circ}$ C에서 3,4-디클로로페닐마그네슘 브로마이드(THF 중 0.5M, 38mL, 19mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 -78 $^{\circ}$ C에서 교반한 후 30분에 걸쳐 0 $^{\circ}$ C로 가온하였다. NH₄Cl의 포화 용액(30mL)을 반응 혼합물에 첨가하여 반응을 퀸칭하였다. 얻어진 생성물을 디에틸 에테르(2x 100mL)로 추출하였다. 조합된 추출물을 건조하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아

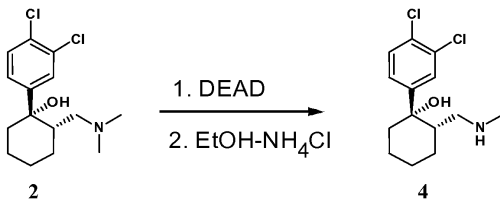
세테이트/헥산/Et₃N = 1:10:0.1)하여 1과 2의 라세미 혼합물(3.5g, 90%)을 제공하였다. 라세미 혼합물을 키랄 AD 컬럼(용리액으로서 헥산/iPrOH/DEA=95/5/0.1)으로 분리하여 순수한 1(빠른 이동 거울상 이성질체) 및 2(느린 이동 거울상 이성질체)를 제공하였다.

[0285] 2a1. 1/2에 대한 데이터

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.73 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J*=1.6, 8.4 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J*=13.2, 10.4 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.57 (dd, *J*=2.0, 13.2 Hz, 1H), 2.28 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.6 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 148.86, 132.32, 130.32, 127.49, 125.08, 74.11, 60.22, 45.03, 41.22, 40.29, 25.71, 24.64, 21.16; ESI MS *m/z* 302.1, 304.0.

[0286]

[0287] 2b. 시클로알킬아민의 탈알킬화



[0288]

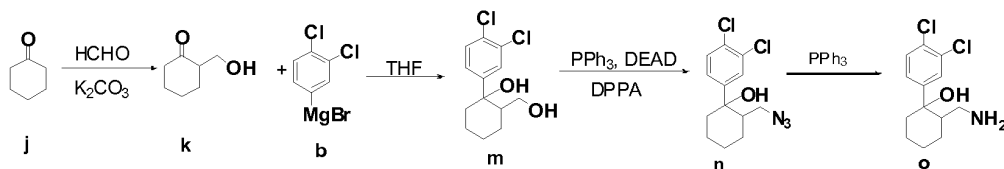
[0289] 톨루엔 중의 2(0.8g, 2.65mmol)의 용액에 DEAD(0.69g, 0.63mL, 3.96mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 가열한 후 농축하였다. 잔류물을 30mL EtOH에 용해하고 NH₄Cl의 포화 용액(30mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 6시간 동안 교반한 후 농축하였다. NaOH 용액(2M, 10mL)을 얻어진 혼합물에 첨가하고 생성물을 디에틸 에테르(2x80mL)로 추출하였다. 조합된 추출물을 건조하고 농축하였다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(CH₃CN/H₂O=5/95 내지 95/5)로 정제하여 4(0.32g, 42%)를 제공하였다.

[0290] 2b1. 4에 대한 데이터

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.60 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 2.57 (dd, *J*=2.0, 12.4 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J*=2.8, 12.4 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.40 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 150.86, 132.40, 130.21, 130.09, 127.56, 124.77, 77.03, 53.54, 43.95, 40.82, 36.81, 26.45, 26.05, 22.05; ESI MS *m/z* 288.1.

[0291]

[0292] 2c. 시클로헥사논으로부터 시클로헥실아민의 합성



[0293]

[0294] H₂O(50mL) 중의 시클로헥사논의 용액(23.7g, 25.0mL, 0.242mol)에 HCHO(37%, 37.5mL, 0.46mol) 및 K₂CO₃(0.52g, 3.76mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 그 다음 생성물을 디에틸 에테르(2x300mL)로 추출하였다. 조합된 추출물을 건조하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산=1:7 내지 1:2)로 정제하여 k(10.8g, 35%)를 제공하였다.

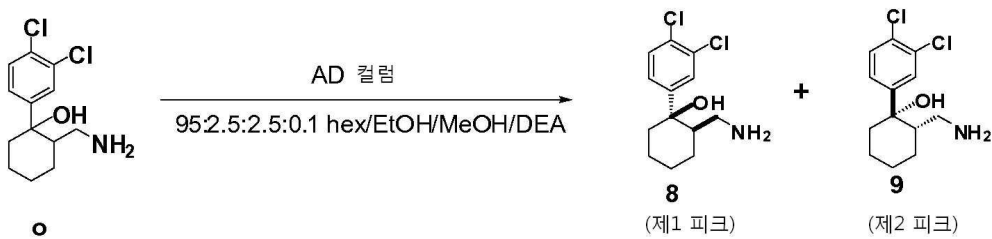
[0295]

THF(60mL) 중의 k(3.2g, 25mmol)의 용액에 -20℃에서 3,4-디클로로페닐마그네슘 브로마이드 용액(0.5M, 100mL, 50mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 후 NH₄Cl 용액(20mL)으로 킨칭하였다. 그 다음 생성물을 디에틸 에테르(2x100mL)로 추출하였다. 조합된 추출물을 건조하고 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크

로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트=1:7 내지 1:2)로 정제하여 m(2.1g, 31%)을 제공하였다.

[0296] THF(40 mL) 중의 m(1.6g, 5.8mmol) 용액에 실온에서 PPh₃(1.8g, 7.0mmol), DEAD(1.2g, 7.0mmol) 및 디페닐포스포아지데이트(DPPA)(1.9g, 7.0mmol)를 첨가하였다. 얻어진 노란색 용액을 밤새 교반한 후 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트)=1:10 내지 1:1하여 원하는 생성물 n(1.32g, 74%)을 얻었다.

[0297] THF(30mL) 중의 n(1.00g, 3.34mmol) 용액에 PPh₃(1.75g, 6.68mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 교반한 후 H₂O(10mL)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 다시 2일 동안 교반한 후 농축하였다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(CH₃CN/H₂O=5/95 내지 95/5)하여 원하는 생성물 o(0.75g, 82%)을 제공하였다. 라세미 혼합물을 (에탄올/메탄올/헥산/DEA=3/2/95/0.1)을 갖는 키랄 AD 컬럼으로 분리하여 순수한 거울상 이성질체 8(빠른 이동 거울상 이성질체) 및 9(느린 이동 거울상 이성질체)를 제공하였다.



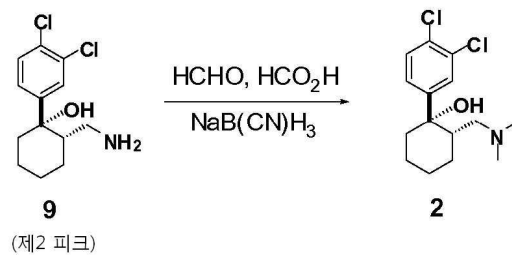
[0298]

[0299] 2c1. 8/9에 대한 데이터

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.73 (broad, 1H), 7.40 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 2.69 (dd, *J*=2.0, 13.2 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J*=2.8, 13.2 Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.50 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 150.75, 132.38, 130.19, 130.06, 127.64, 124.81, 77.28, 43.63, 43.45, 41.16, 26.38, 25.34, 22.06; ESI MS *m/z* 274.1, 276.0.

[0300]

[0301] 화합물 9를 포름알데히드를 가지고 환원 아미노화를 통해 2로 전환하였다.

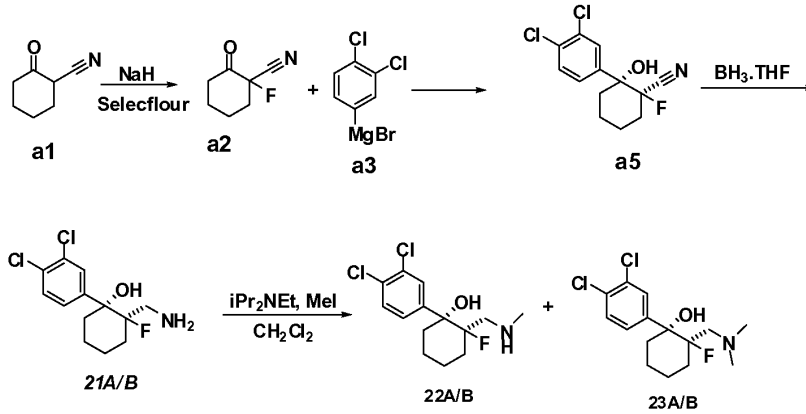


[0302]

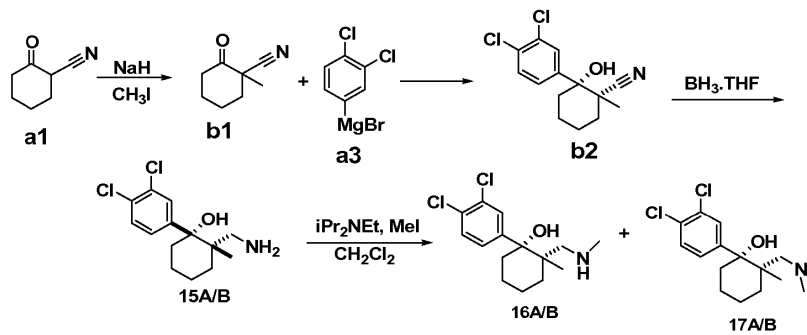
[0303]

실시예 3

[0304] 3a. 실험 과정



[0305] 이들 합성에 사용된 실험 조건은 실시예 1 및 2에서 사용한 것과 유사하였다.
 [0306]



[0307] 이들 합성에 사용된 실험 조건은 실시예 1 및 2에서 사용한 것과 유사하였다.
 [0308]

[0309] 실시예 4

[0310] 4a. 시험관 내 인간 5-HT/NE/DA 재흡수 억제 데이터

[0311] 래트 전뇌, 시상하부 또는 선조체로부터 각각 준비된 시냅토솜에서, 및/또는 재조합 인간 운반체를 사용하여 세로토닌(5-HT), 노르에피네프린(NE) 및 도파민(DA)의 기능적 흡수의 억제에 대하여 화합물을 테스트하였다. 분석의 상세는 US 2007/0203111 A1에 설명되어 있으며, 이는 참고로 포함된다. 인간 재흡수 운반체의 기능적 흡수 분석에 대한 결과를 하기에 나타낸다.

고유 ID	5-HT IC ₅₀ (nM)	NE IC ₅₀ (nM)	DA IC ₅₀ (nM)
2	+++	*	#
4	++++	*	#
9	++++	***	#
1	+	**	##
8	+++	****	##

5-HT IC ₅₀	NE IC ₅₀	DA IC ₅₀
1-2000 nM (+)	10-200 nM (*)	10-200 nM (#)
2001-7000 nM (++)	201-1000 nM (**)	201-1000 nM (##)
7001-10000 nM (+++)	1001-5000 nM (***)	1001-5000 nM (###)
>10001 nM (++++)	>5001 nM (****)	5001-10000 nM (####)

[0312]

[0313] 4b. 시험관내 PK 데이터(인간 대사 안정성, CYP450 효소의 억제, HERG 흐름의 억제)

고유 ID	HLM t _{1/2} (분)	HERG IC ₅₀ (마이크로 M)	CYP 억제 IC ₅₀ (마이크로M) 5 이소형(2D6, 2C9, 3A4, 2C19, 1a)
2	+	**	##
4	++	*	#
1	+	-	-

HLM t _{1/2}	HERG IC ₅₀	CYP1 IC ₅₀
25-175 분 (+)	1-15 μM (*)	>10 μM (#)
176-325 분 (++)	16-30 μM (**)	>20 μM (##)

[0314] [0315] 4c. 꼬리 현수 테스트, 일반운동 활성 테스트 및 강제 수영 테스트

[0316] 4c1. 마우스 꼬리 현수 테스트

[0317] 항우울제 활성을 검출하는 방법은 Steru 등(*Psychopharmacology*, 85, 367-370, 1985)에 의해 설명된 것에 따른다. 꼬리를 매달린 설치류는 재빨리 비이동성이 된다. 항우울제는 비이동성의 기간을 감소시킨다.

[0318] Steru 등 (*Prog. Neuropsychopharmacol. Exp. Psychiatry*, 11, 659-671, (1987))에 의해 개발된 방법과 유사한 컴퓨터화된 장치(Med-Associates Inc.)를 사용하여 동물의 행동을 자동으로 5분 동안 기록하였다. 각 그룹 당 10 내지 12 마리 마우스를 테스트하였다. 화합물을 테스트 전에 경구로 30-60분의 어떤 시간에 경구 투여된 세 가지 용량(1-30mg/kg)에서 통상적으로 평가하고, 비히클 대조군과 비교하였다. 동일한 실험 조건 하에서 투여된 데시프라민(100mg/kg)을 양성 참조 물질로서 사용하였다.

[0319] 일원 배치 분산 분석(ANOVA) 후 적절한 경우 사후 비교(post-hoc comparison)에 의해 데이터를 분석하였다. p < 0.05일 때 효과는 유의성있는 것으로 고려된다. 평균 및 평균에 대한 표준 에러(s.e.m)로서 데이터를 나타낸다.

[0320] 4c2. 일반운동(Locomotor) 활성

[0321] 비이동성 시간에 대한 화합물의 효과가 기초 일반운동 활성에 대한 일반적인 자극 효과와 상관되어 있지 않다는 것을 확인하기 위해, 포토셀(photocell) 모니터링 케이지(Med-Associates Inc.)를 사용하여 일반운동 활성을 평가하였다. 각각의 테스트 챔버는 동물의 움직임을 측정하기 위한 적외선 포토셀 빔을 구비하였다. 수평 및 수직 활성을 측정하였다.

[0322] 래트 또는 마우스를 비히클 또는 테스트 화합물로 예비처리하고 홈 케이지 내에 다시 넣고, 이후 이들을 일반운동 케이지로 개별적으로 넣고 활성을 60분까지 1-5분 간격으로 모니터링하였다.

[0323] 일원 배치 분산 분석(ANOVA) 후 적절한 경우 사후 비교(post-hoc comparison)에 의해 데이터를 분석하였다. p < 0.05일 때 효과는 유의성있는 것으로 고려된다. 평균 및 평균에 대한 표준 에러(s.e.m)로서 데이터를 나타낸다.

[0324] 4c3. 결과 요약

[0325] 본 발명의 화합물의 효과를 마우스 꼬리 현수 및 일반운동 활성 테스트에서 평가하였다. 결과는 모든 테스트한 화합물이 3-30mg/kg, PO의 범위에서 MED와 함께 항우울제-유사 프로파일(즉, 상당히 감소된 비이동성 시간)을 나타내었음을 보여주었다. 꼬리 현수 테스트에서 활성인 용량에서, 기초 일반운동 활성에서 어떠한 변화나 감소도 관찰되지 않아서, 항우울제-유사 활성이 일반적인 자극 효과로 인한 것이 아님을 나타내었다.

[0326] 본 발명의 화합물을 래트 강제 수영 및 일반운동 활성 시험에서 또한 평가하였다. 모든 화합물들이 10-30mg/kg, PO의 범위에서 MED와 함께 항우울-유사 효과를 나타내었다. 이들 화합물에 의해 생성된 비이동성의 감소는 수영 및 오르기 행동의 증가로 인한 것으로 보여서 혼합된 운반체 활성(즉, SNRI 프로파일)을 나타내었다. 마우스 꼬리 현수 결과와 유사하게, 래트 강제 수영 테스트도 이 화합물의 항-우울제 유사 활성을 나타내었다.

마우스 꼬리 현수 및 일반운동 활성 결과

치료 용량 (mg/kg, PO)		마우스 꼬리 현수	마우스 일반운동 활성
		평균 비이동 시간 ± S.E.M.	이동한 총 거리 ± S.E.M.
2	0	+++	***
	0.3	+++	**
	1	+++	**
	3	+	***
2	0	++++	**
	3	+++	**
	10	+	****
	30	+	*
4	1	++++	**
	3	++++	**
	10	+++	***
	30	+	*

마우스 꼬리 현수	마우스 일반운동 활성
100-160 (+)	100-500 (*)
161-170 (++)	501-700 (**)
171-190 (+++)	701-900 (***)
>191 (++++)	>901 (****)

[0327]

[0328]

TST 후, 뇌 및 혈장 샘플을 2 및 4 노출 수준의 분석을 위해 각 치료군으로부터 4마리의 대표 마우스로부터 이들 조직에서 수집하였다. 2는 이 테스트에서 용량-의존적 비이동성 감소를 나타내었다(상기 참조). 경구 투여 후에 상당한 수준의 4 대사산물이 혈장 및 뇌에서 발견되었다.

[0329]

4c4. 래트 강제 수영 시험

[0330]

항우울제 활성을 검출하는 방법은 Porsolt 등(*Eur. J. Pharmacol*, 47, 379-391, 1978)에 의해 설명되고 Lucki 등(*Psychopharm.*, 121, 66-72, 1995)에 의해 변형된 방법을 사용하였다. 벗어날 수 없는 상황에서 수영하도록 강제된 래트는 재빨리 비이동성이 된다. 항우울제는 비이동성 기간을 감소시킨다. 또한, 이 테스트에서 노르에피네프린(NE) 및 세로토닌(5-HT) 흡수를 선택적으로 저해하는 항우울제에 의해 능동적 행동의 뚜렷한 패턴이 생성된다. 선택적 NE 재흡수 억제제는 오르기(climbing) 행동을 증가시킴으로써 비이동성을 감소시키고, 반면 선택적인 5-HT 재흡수 억제제는 수영 행동을 증가시킴으로써 비이동성을 감소시킨다.

[0331]

래트를 실험(세션 1) 첫날 15분간 22cm 물(25°C)을 함유하는 실린더(높이=40cm; 직경=20cm) 내에 개별적으로 넣고, 5분 테스트(세션 2)을 위해 24시간 후 물 안에 다시 넣었다. 세션들을 비디오 녹화하고 5분 테스트 동안의 비이동 기간 및 수영 및 오르기 행동을 측정한다. 각 그룹 당 열 두마리의 래트를 테스트하였다. 테스트는 맹검으로 수행되었다. 화합물을 시험(세션 2) 전에 24시간 및 30-60분에 2회 경구 투여된 세 가지 용량(1-30mg/kg)에서 대표적으로 평가하였다. 동일한 실험 조건 하에서 투여된 데시프라민(20mg/kg i.p.)을 양성 참조 물질로서 사용하였다.

[0332]

일원 배치 분산 분석(ANOVA) 후 적절한 경우 사후 비교(post-hoc comparison)에 의해 데이터를 분석하였다. p < 0.05일 때 효과는 유의성있는 것으로 고려된다. 평균 및 평균에 대한 표준 에러(s.e.m)로서 데이터를 나타낸다

랫 강제 수영 및 일반운동 활성 결과

치료 용량 (mg/kg, PO)		랫 강제 수영 (평균 ± S.E.M.)			랫 일반운동 활성
		비이동성	수영	오르기	총 이동 거리 ± S.E.M.
2	0	+++	*	#	°
	1	+++	*	##	°
	3	+++	*	#	°
	10	+	**	###	°°°

비이동성	수영	오르기	총 이동 거리
1-20 (+)	1-5 (*)	1-10 (#)	100-2500 (°)
21-40 (++)	6-9 (**)	11-20 (##)	2501-5000 (°°)
>41 (+++)	>10 (***)	>21 (###)	>5001 (°°°)

[0333]

[0334]

실시예 5

[0335]

5a. 생체의 결합 분석

[0336]

화합물의 말초 투여 이후 중추 노르아드레날린(NA), 5-HT 및 도파민(DA) 운반체 부위의 수용체 점유를 [³H] 니속세틴, [³H] 시탈로프람 및 [³H] WIN 35428 결합을 각각 사용하여 측정하였다. 액체 섬광 카운팅을 사용하여 방사능을 측정하였다.

[0337]

C57BL/6 마우스(25-30g)에 4 용량 수준으로 비히클 또는 화합물을 경구로 투여하였다. 처리 60분 후 마우스를 희생시켰다. 전뇌를 제거하고 피질 및 선조체를 제거하고 건조 얼음 상에서 동결시켰다. 뇌 조직을 분석 당일까지 -20℃에서 저장하였다. 각 반구로부터의 피질은 별도로 동결시켰다. 하나는 NA 운반체 부위의 점유를 결정하기 위해 사용되고, 다른 하나는 5-HT 운반체 부위의 점유를 결정하기 위해 사용되었다. DA 운반체 부위의 점유를 결정하는데 선조체를 사용하였다.

[0338]

각 반구로부터의 전두엽 피질 또는 선조체를 단단히 밀봉되는 유리/테플론 균질기를 사용하는 얼음-냉각 분석 완충액 내에서 각각 균질화시키고 결합 분석에 바로 사용하였다.

[0339]

5b. 마우스 뇌 중 5-HT 운반체(SERT) 부위에 대한 [³H] 시탈로프람 결합

[0340]

피질 막(400 μl; 1.25mg 조직의 습중량/튜브에 해당)을 1.3nM의 단일 농도에서 50 μL의 [³H] 시탈로프람 및 50 μL의 완충액(총결합) 또는 50 μL의 파록세틴(0.5 μM; 비특이적 결합)과 함께 1시간 동안 27℃에서 인큐베이션하였다. 각 동물에 대해, 총 결합의 결정을 위해 세 개의 튜브를 사용하였고 비특이적 결합의 결정을 위해 세 개의 튜브를 사용하였다.

[0341]

5c. 마우스 뇌 중 노르에피네프린 운반체(NET) 부위에 대한 [³H] 니속세틴 결합

[0342]

피질 막(400 μl; 6.0mg 조직의 습중량/튜브에 해당)을 0.6nM의 단일 농도에서 50 μL의 [³H] 니속세틴 및 50 μL의 완충액(총결합)과 함께 또는 50 μL의 마진돌(0.5 μM; 비특이적 결합)과 함께 4시간 동안 4℃에서 인큐베이션하였다. 각 동물에 대해, 총 결합의 결정을 위해 세 개의 튜브를 사용하였고 비특이적 결합의 결정을 위해 세 개의 튜브를 사용하였다.

[0343]

5d. 마우스 뇌 중 DA 운반체(DAT) 부위에 대한 [³H] WIN 35428 결합

[0344]

선조체 막(200 μl; 2mg 조직의 습중량/튜브에 해당)을 24nM의 단일 농도에서 25 μL의 [³H] WIN 35428 및 25 μL의 완충액(총결합) 또는 25 μL의 GBR12935(1 μM; 비특이적 결합)과 함께 2시간 동안 4℃에서 인큐베이션하였다. 각 동물에 대해, 총 결합의 결정을 위해 세 개의 튜브를 사용하였고 비특이적 결합의 결정을 위해 세 개의 튜브를 사용하였다.

[0345]

Skatron 세포 수확기를 사용하여, 0.5% PEI에 미리 적신 Skatron 11731 필터를 통해 진공하 여과에 의해 막결합

방사능을 회수하였다. 얼음-냉각된 인산 완충액을 사용하여 필터를 신속히 세척하고, 액체 섬광 카운팅(1ml Packard MV Gold scintillator)에 의해 방사능(dpm)을 결정하였다.

[0346] **5e. 데이터 분석**

[0347] 특이적 결합에 대한 값(dpm)은 각 동물에 대한 평균 총결합(dpm)으로부터 평균 비특이적 결합(dpm)을 감산함으로써 계산하였다. 데이터는 평균 특이적 결합(dpm)으로서 그리고 100%로 취해진 비히클-처리 대조구의 %로서 나타낸다.

[0348] **5f. 결과 요약**

[0349] 생체의 SERT, NET 및 DAT 결합/수용체 점유 데이터를 2에 대해 계산하였다.

마우스에서 2에 대한 생체의 결합 프로파일

처리 용량 (mg/kg, PO)	평균 특이적 결합 (dpm) ± S.E.M. (괄호 안의 값은 운반체 점유 %를 나타냄)			
	NET	SERT	DAT	
2	0	1050 ± 34	3302 ± 111	43327 ± 4273
	1	845 ± 44 (19)*	2926 ± 119 (11)	36886 ± 1873 (15)
	3	583 ± 20 (44)*	3330 ± 176 (-1)	21744 ± 1050 (50)*
	10	271 ± 12 (74)*	3104 ± 131 (6)	8941 ± 305 (79)*
	30	115 ± 13 (89)*	3126 ± 204 (5)	4236 ± 538 (90)*

[0350]

[0351]

실시예 6

테스트 화합물에 대한 선택된 시험관내 데이터의 요약

	5-HT IC50 nM	NE IC50 nM	DA IC50 nM
1	+	**	##
2	+	*	#
4	++++	*	#
7	++	**	#
8	+++	****	##
9	++++	***	#
10	++	**	#
11	+	**	#
12 A/B	+++	****	###
13 A/B	n.t.	n.t.	n.t.
14 A/B	++	****	##
15 A/B	++	****	##
16 A/B	+	****	#
17 A/B	++	****	##
18 A/B	+++	***	#
19 A/B	n.t.	n.t.	n.t.
20 A/B	n.t.	n.t.	n.t.
21 A/B	+	****	#
22 A/B	n.t.	n.t.	n.t.
23 A/B	++	****	##
24	+++	****	####
25	++++	*	#
26	+	***	####
27	++	*	##

5-HT IC50	NE IC50	DA IC50
1-2000 nM (+)	10-200 nM (*)	10-200 nM (#)
2001-7000 nM (++)	201-1000 nM (**)	201-1000 nM (##)
7001-10000 nM (+++)	1001-5000 nM (***)	1001-5000 nM (###)
>10001 nM (++++)	>5001 nM (****)	5001-10000 nM (####)

인간 간 마이크로솜 = HLM; 래트 간 마이크로솜 = RLM;
 마우스 간 마이크로솜 = MLM.

[0352]

[0353]

실시예 7

[0354]

7a. 레세르핀 래트 모델

[0355]

화합물 4 단독 및 L-DOPA와의 조합의 효과를 레세르핀-치료된 래트 파킨슨병 모델에서 평가하였다. 항파킨슨 활성(운동 결핍 및 무운동의 반전)을 검출하는 방법은 Johnston et al.(Exp Neurol, 191, 243-250, 2005)에 기재된 것을 따른다. 거동 테스트 18시간 전에, 래트를 이소플루란으로 가볍게 마취하고 레세르핀(3mg/kg, sc)을 식염수(50ml/kg)와 함께 주사하여 탈수를 예방하였다.

[0356]

7b. 행동 평가

[0357]

가속 로타로드: 4-스테이션 래트 로타로드(MedAssociates, USA)를 사용하여 가속 로타로드에 대한 수행을 평가하였다. 로타로드의 회전 속도를 5분에 걸쳐서 3.5rpm에서 35rpm으로 증가시키고 동물이 로드 위에 체류하는 시간을 3회 시도의 평균으로 측정하였다.

[0358]

강직증 테스트: 벤치 표면 6cm 위에 매달린 수평 나무 막대의 상단에 래트의 앞발을 위치시킴으로써 강직증을 평가하였다. 최대 120초까지 막대로부터 두 발을 움직이는데 걸린 시간을 기록하였다. 동물마다 3회 시도를 행하였다.

[0359]

오픈 필드: 자동 활성 모니터(Linton Instrumentation, UK)를 사용하여 오픈 필드 아래나에서의 활성을 평가하였다. 래트를 활성 박스에 위치시키고 일반운동 활성을 240분 시간에 걸쳐서 기록하였다.

[0360] 약물 투여: 단독요법 실험을 위해서, 5가지 상이한 처리의 효과를 평가하였다: 1) 비히클(멸균수, PO), 2) 3mg/kg 화합물 4(PO), 3) 10mg/kg 화합물 4(PO), 4) 30mg/kg 화합물 4 및 5) 80mg/kg(IP) 양성 참조 물질, L-DOPA(80mg/kg). 조합 실험에서, 5가지 상이한 처리를 평가하였다: 1) 화합물 4 비히클(PO) + L-DOPA 비히클(IP), 2) 화합물 4(10mg/kg, PO) + L-DOPA 비히클(IP), 3) 화합물 4 비히클(PO) + L-DOPA(30mg/kg, IP), 4) 화합물 4(10mg/kg, PO) + L-DOPA(30mg/kg, IP) 및 5) 화합물 4 비히클(PO) + L-DOPA(80mg/kg, IP). 랜덤 방식으로 치료를 부여하였고 각 동물은 모든 치료 조건을 수용하였다. 화합물 4를 행동 분석 60분 전에 투여하고 L-DOPA를 행동 테스트 직전에 투여하였다.

[0361] 결과는 화합물 4(3-30mg/kg, PO) 단독이 다양한 행동 테스트에서 성능을 용량-의존적으로 개선시킨다는 것으로 나타났다(기초 일반운동 활성, 도 2, 로타로드, 도 3, 및 강직증, 도 4). 행동 테스트에 의존하여, 화합물 4의 효과는 L-DOPA(80mg/kg)에서 관찰된 것과 유사하거나 이보다 작았다. 조합 실험에서, 화합물 4(10mg/kg, PO)와 저용량 L-DOPA(30mg/kg)의 조합은 고용량 L-DOPA 용량(80 mg/kg)에 의해 제공된 것과 동일한 정도 및 이보다 긴 지속기간의 효과를 나타내었다, 도 5.

[0362] 데이터는 화합물 4가 L-DOPA만큼 강력하지는 않지만 단일요법으로서 일부 항-파킨슨 작용을 가질 수 있다는 것을 암시한다. 화합물 4와 저용량 L-DOPA의 조합 실험은 높은 L-DOPA 용량에 의해 제공된 것과 동일한 정도 및 이보다 더 긴 지속기간으로 항-파킨슨 작용을 나타내었다. 따라서 화합물 4는 "L-DOPA 절약(sparing)"으로서 기술될 수 있다.

[0363] **실시예 8**

[0364] **8a. 래트 일방(Unilateral) 6-히드록시도파민(6-OHDA) 손상 모델**

[0365] 화합물 4 단독 및 L-DOPA과 조합의 효과를 설치류 6-OHDA-손상 래트 파킨슨 질환 모델에서 평가하였다. 항파킨슨 활성(운동 결핍 및 무운동의 반전)을 감지하는 방법은 Henry et al.(Exp Neural, 151(2): 334-42, 1998)에 설명된 것을 따른다.

[0366] 동물 준비: 수술 이전에 래트에 파르길린(5mg/kg, ip) 및 데시프라민(25mg/kg ip)을 투여하여 이후의 6-OHDA 활용성을 최적화하고 도파민 작동성 뉴런에 대한 독성에 대한 특이성을 증가시킨다. 그 다음 래트를 이소플루란으로 마취하고 정위 프레임에 위치시켰다. 브레그마(Bregma)의 노출 후, 두개골에서 우측 정중전뇌관속 위에 좌표: 브레그마에 대하여 2.8mm 후부 및 2mm 측부에서 천공 구멍을 뚫었다(Paxinos 및 Watson의 아틀라스, 1986에 따라). 그 다음 28G 해밀턴 바늘을 두개골 9mm 아래로 낮추었다. 그 다음 6-OHDA(2.5µl 중의 12.5µg)의 주사를 행하였다(1µl/분). 그 다음 바늘을 4분 동안 제자리에 놓아 용액의 완전한 흡수를 확보하였다. 주사 바늘을 서서히 빼낸 후, 상처를 봉합하고 동물에 식염수(50ml/kg, sc), 진통제(Ketoprofen, 0.5 mg/kg) 및 광역 스펙트럼 항생제(enrofloxacin, 75mg/kg)을 투여하였다. 수술 후, 동물을 3주 동안 치료하지 않고 방치하여 행동 평가의 시작 이전에 손상을 발현시키고 안정화시켰다.

[0367] **8b. 행동 평가**

[0368] 발 위치 테스트: 발 위치 테스트는 감각 자극에 대한 반응으로 각 앞발의 정확한 위치를 평가한다. 래트를 이들의 몸통을 가볍게 고정시키고 각 앞발을 엄지와 집게 사이에 속박하면서 반대쪽 발은 자유롭게 둔다. 그 다음 자유로운 앞다리를 테이블의 가장자리에 인접하게 위치시키면서 래트를 테이블의 가장자리에 평행하게 고정시켰다. 그 다음 동물을 테이블을 향해 이동시키고 수업을 테이블 가장자리에 대하여 빗어서 자유로운 다리로부터 앞다리 위치 반응을 도출하였다. 또 다른 발에 대하여 이 과정을 반복하기 이전에 신속하게 연속으로 총 10회 시도를 행하였다. 6-OHDA 손상측에 반대쪽의 다리의 성공적인 위치 반응의 퍼센트로서 테스트를 측정하였다. 손상측에 동일한 쪽의 발의 위치는 모든 동물의 경우 100% 성공적이었다.

[0369] 약물 투여: 단일요법 실험을 위해서, 5가지 상이한 처리의 효과를 평가하였다: 1) 비히클(멸균수, PO), 2) 3mg/kg 화합물 4(PO), 3) 10mg/kg 화합물 4(PO), 4) 30mg/kg 화합물 4 및 5) 6.5mg/kg (IP)의 양성 참조 물질, L-DOPA. 조합 실험에서, 5가지 상이한 처리를 평가하였다: 1) 화합물 4 비히클(PO) + L-DOPA 비히클(IP), 2) 화합물 4(10mg/kg, PO) + L-DOPA 비히클(IP), 3) 화합물 4 비히클(PO) + L-DOPA (2mg/kg, IP), 4) 화합물 4(10mg/kg, PO) + L-DOPA(2mg/kg, IP) 및 5) 화합물 4 비히클(PO) + L-DOPA(6.5mg/kg, IP). 치료는 임의의 방식으로 제공하였고 각 동물은 각 치료 조건을 수용하였다. 행동 분석 60분 전에 화합물 4를 투여하고 행동 테스트 직전에 L-DOPA를 투여하였다.

[0370] 결과는 화합물 4(3-30mg/kg, PO) 단독이 발 위치 작업에서 미미한 수행 개선을 야기하거나 개선이 없었다는 것

을 나타내었다. 화합물 4(10mg/kg, PO)와 저용량 L-DOPA의 조합은 발 위치 수행을 상당히 증가시켜 화합물 4와 L-DOPA의 작용간의 시너지의 일부 증거를 제공하였다(도 6).

[0371] 본 발명은 본 발명의 일부 양태의 설명으로서 의도된 실시예에 개시된 특정 실시형태 및 기능적으로 동등한 어떤 실시형태에 의해 범위가 제한되지 않으며 본 발명의 범위 내에 있다. 실제로, 본원에 나타나고 설명한 것 이외에 여러가지 변형이 당업자에게 자명할 것이며 첨부한 청구범위 내에 있는 것으로 의도된다.

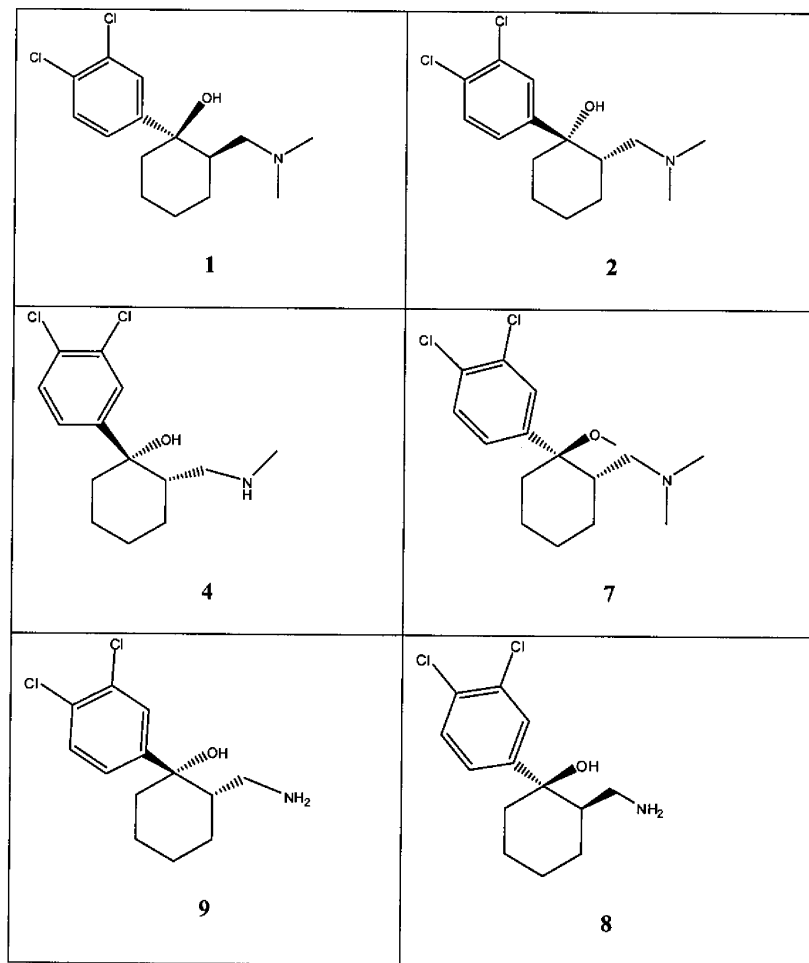
[0372] 본 명세서에 언급된 모든 특허, 특허출원 및 다른 문헌들은 그 전체가 모든 목적으로 본원에 참고로 포함된다.

도면의 간단한 설명

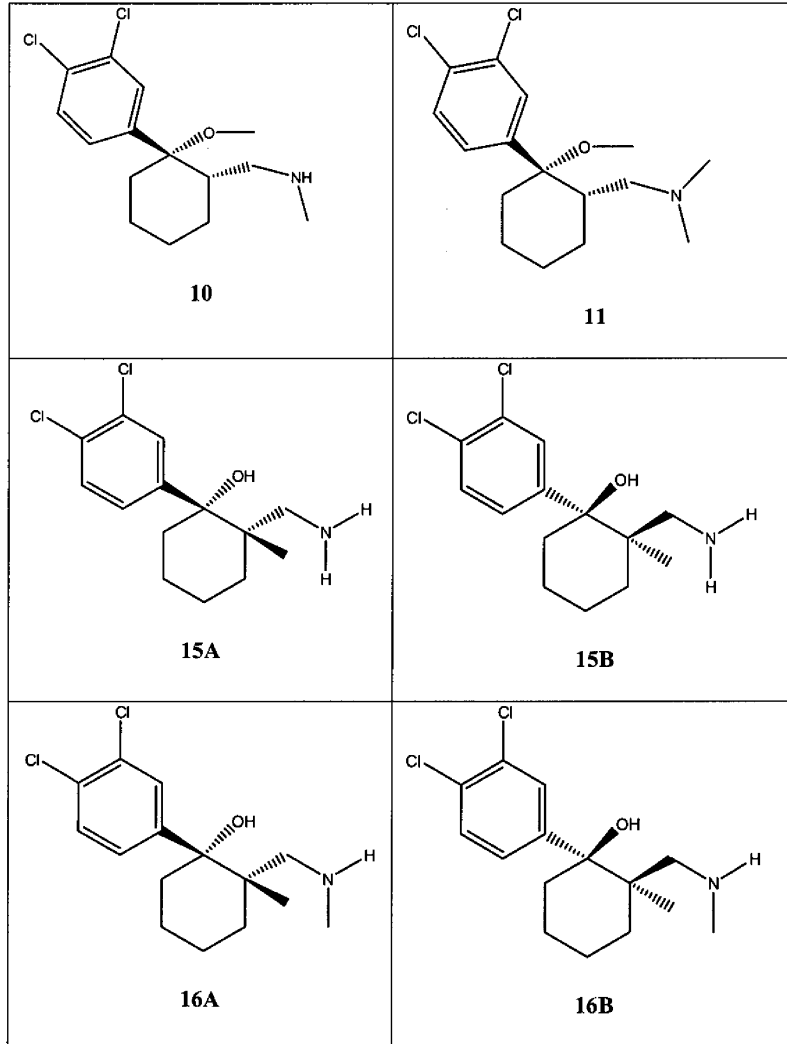
- [0037] 도 1(A-G)은 본 발명의 예시적 화합물의 표이다.
- [0038] 도 2는 레세르핀 투여된 래트에서 기초 일반운동 활성에 대한 화합물 4의 효과를 나타내는 그래프이다.
- [0039] 도 3은 레세르핀 투여된 래트에서 로타로드 수행에 대한 화합물 4의 효과를 나타내는 그래프이다.
- [0040] 도 4는 레세르핀 투여된 래트에서 강직증에 대한 화합물 4의 효과를 나타내는 그래프이다.
- [0041] 도 5는 고용량 L-DOPA와 비교하여 조합된 화합물 4와 저용량 L-DOPA 로타로드 수행을 나타내는 그래프이다.
- [0042] 도 6은 6-OHDA 손상된 래트에서 L-DOPA와 화합물 4의 조합의 효과를 나타내는 그래프이다.

도면

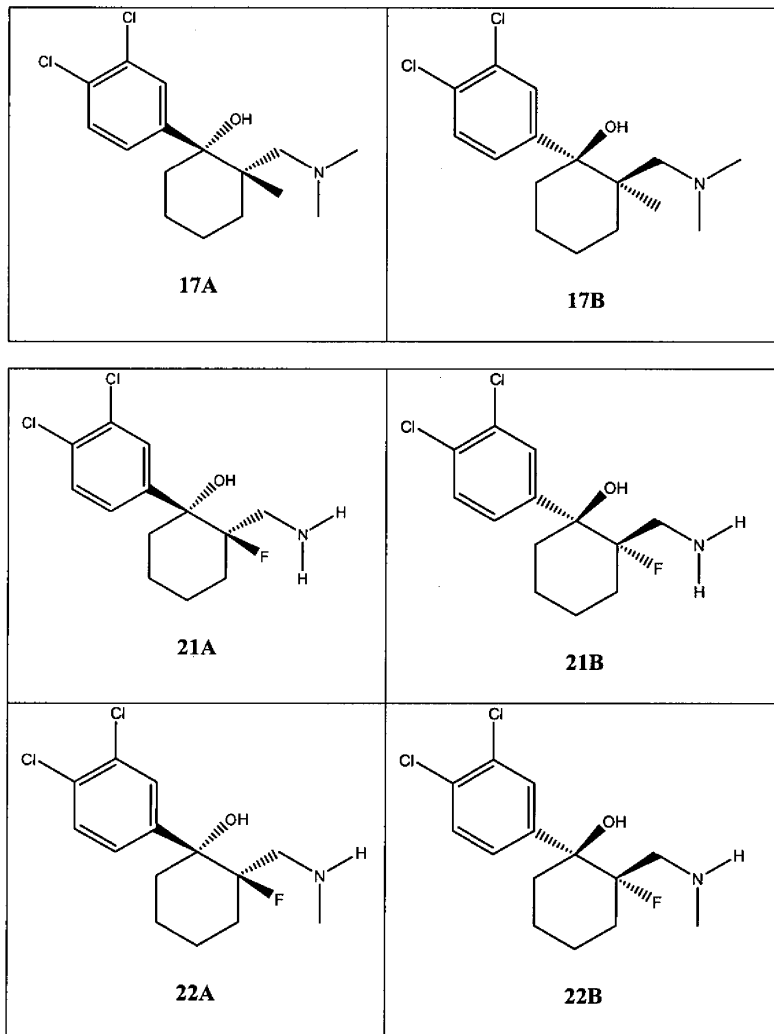
도면1A



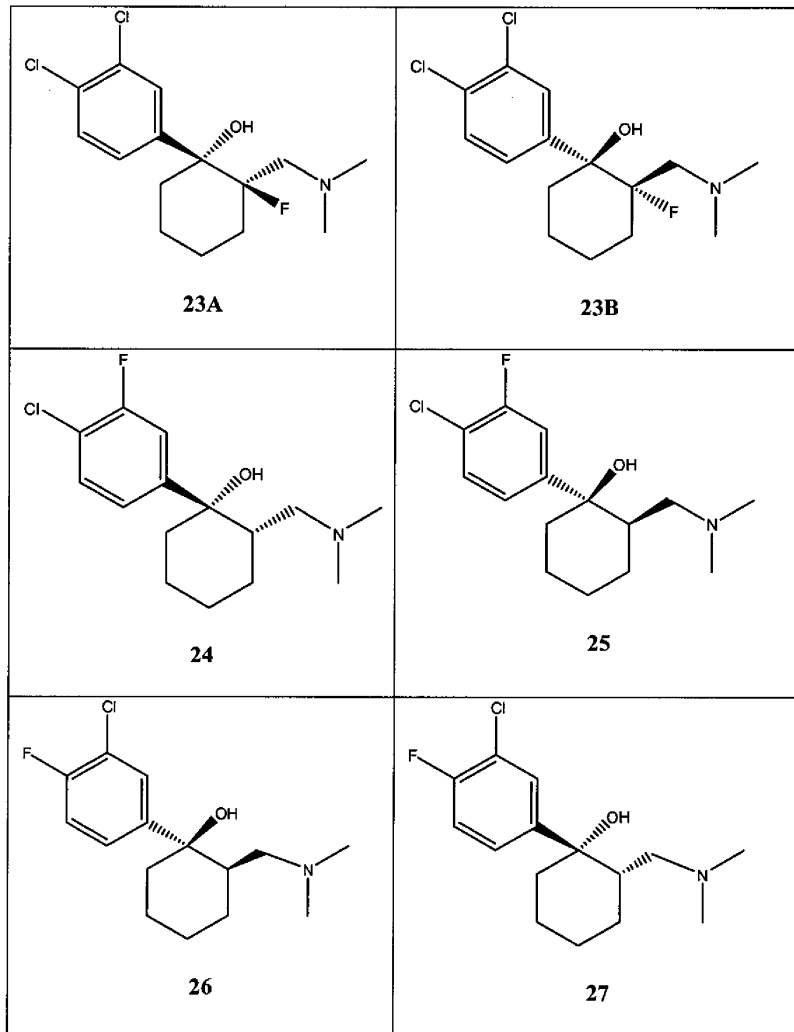
도면1B



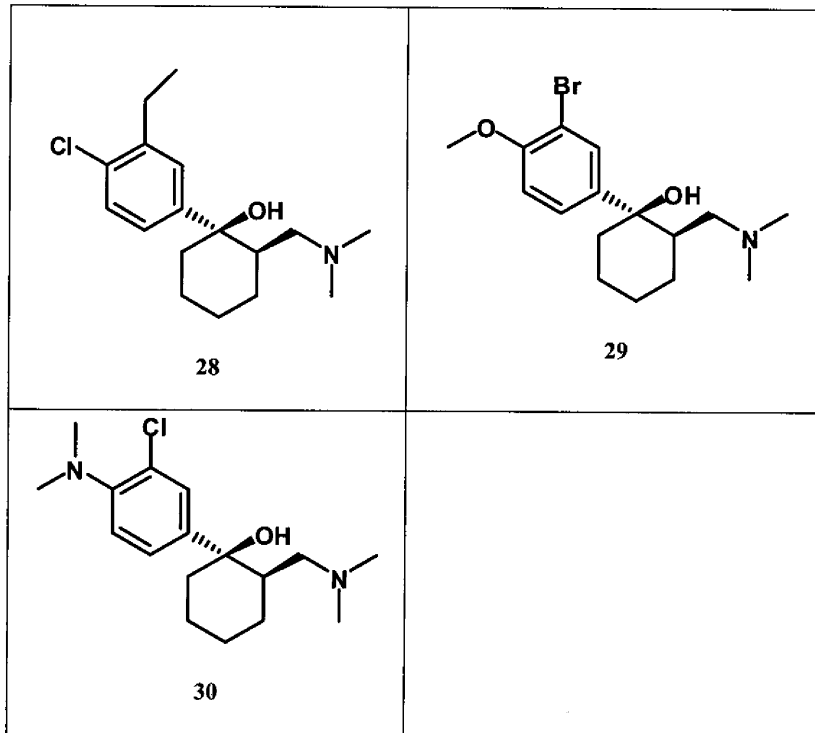
도면1C



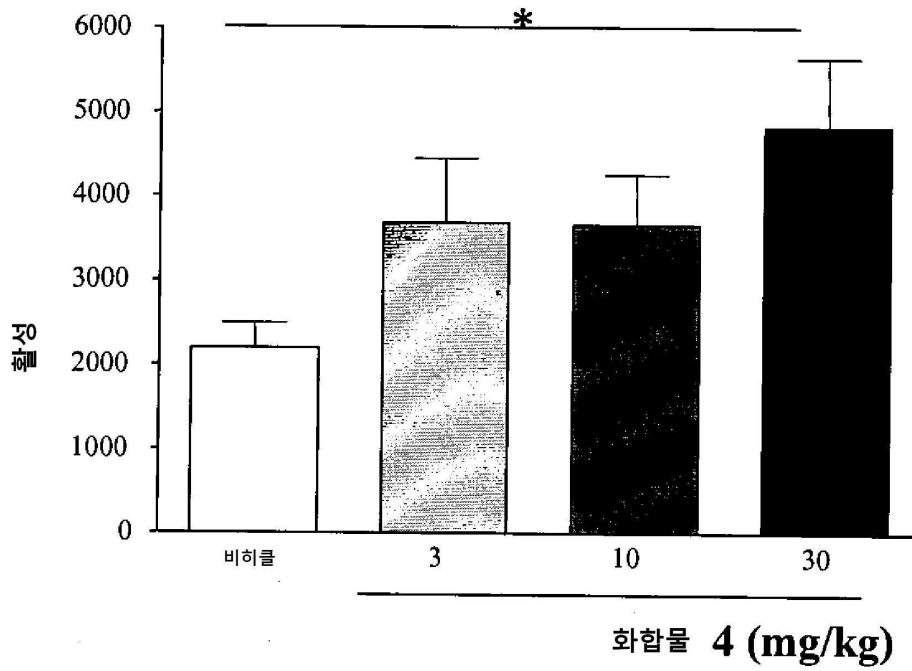
도면1D



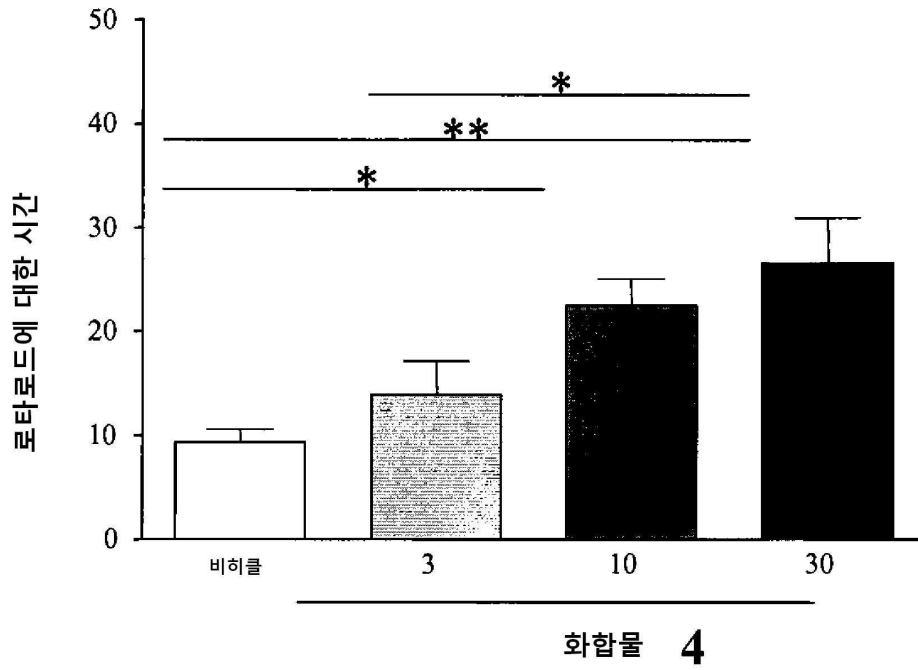
도면1E



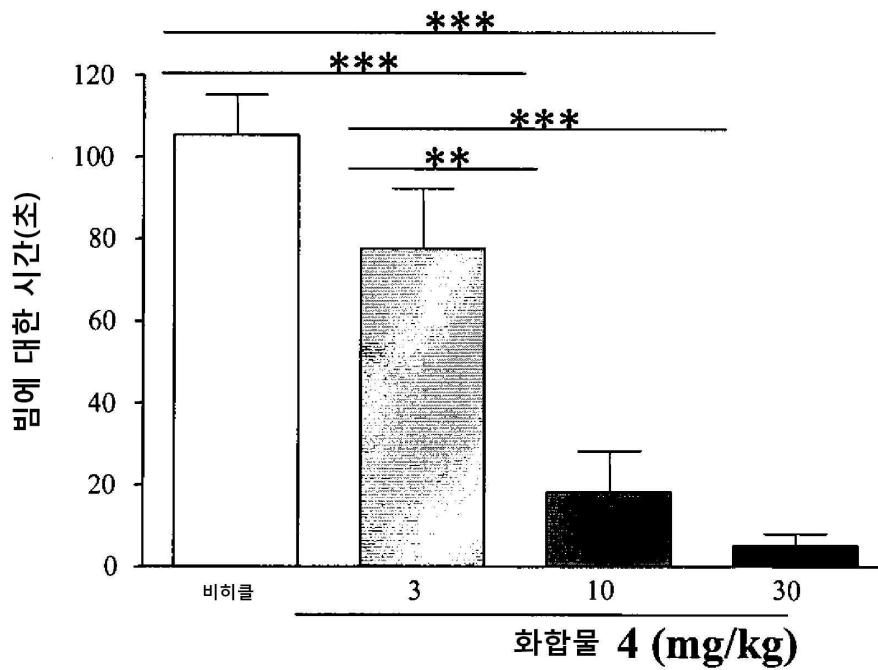
도면2



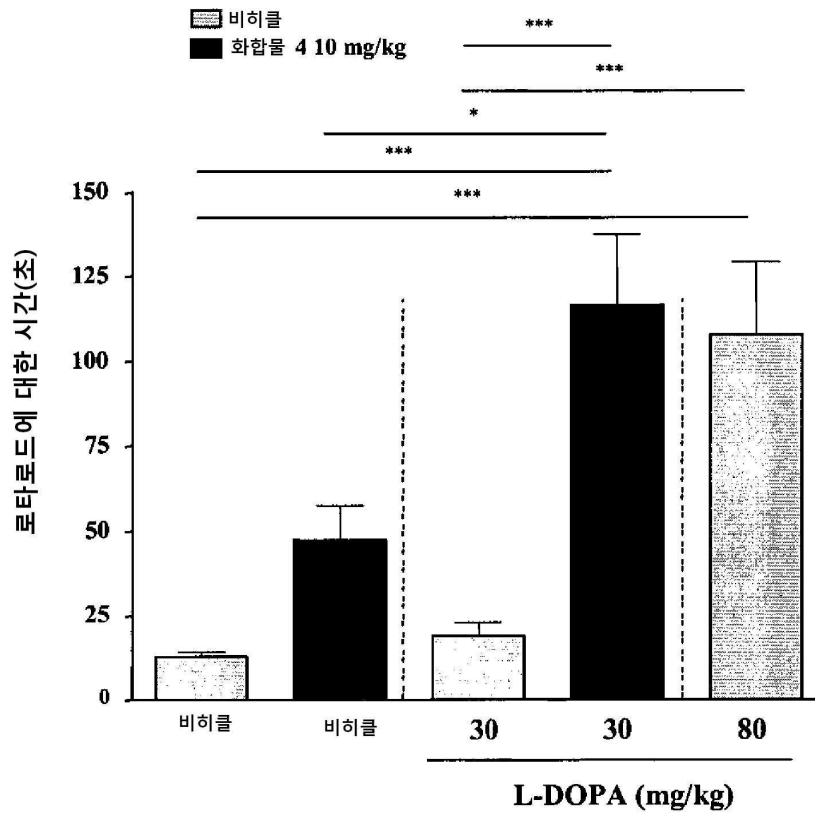
도면3



도면4



도면5



도면6

