

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵

A61K 31/445

A61K 31/415

A61K 31/405

(45) 공고일자 1992년 10월 08일

(11) 공고번호 92-0008703

(21) 출원번호	특1990-0004984	(65) 공개번호	특1990-0015730
(22) 출원일자	1990년 04월 11일	(43) 공개일자	1990년 11월 10일
(30) 우선권 주장	89-8085.7 1989년 04월 11일 영국(GB)		
(71) 출원인	하. 룬트베크 아크티에 셀스카브 할도르 크리스텐센, 포울 엘가르트 페데르센 덴마크 코펜하겐-발비 오틸리아베이 7-9		

(72) 발명자 옌스 페레가르트
덴마크 야에게르스프리스 티아라스베이 22
토오르벤 스카르스펠트
덴마크 브로엔트비 슈트란트 글 켄게 란데베이 661데

(74) 대리인 장용식

심사관 : 이병현 (책자공보 제2983호)

(54) 사람의 정신질환 치료용 제약학적 조성물

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

사람의 정신질환 치료용 제약학적 조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 정신장애, 특히 정신질환을 치료하는 제약학적 조성물에 관한 것이다.

DA-수용체 차단제를 사용하여 도파민(DA)과 활성을 감소시키는 것은 오늘날 정신분열병 치료에 가장 중요한 원리이다.

할로페리돌, 시스(Z)-플루펜텍솔 또는 클로로프로마진 같은 "고전적인 신경이완제"는 DA-수용체 차단을 통해 항정신병 효과를 나타낸다.

약리학적으로 그러한 화합물들은 마우스 또는 쥐에게 도파민 화합물(예를 들어, 메틸페니데이트, 아포모르핀, 암페타민)로 초래된 상동증에 대항한다. 불행하게도, 이러한 신경 이완제로 자이간 치료할 때 심한 추체 외로의 부작용(EPS) (이긴장증, 장시간의 정좌불능증, 파킨슨 증후군)이 아주 빈번하게 발생하고 임상 학자들간에 지대한 관심을 일으키고 있다.

EPS는 처리하기가 힘들고, 성공적이지 못한 처치는 흔히 무능력한 투약 굴중으로 이끈다. 일반적으로 무의식적 운동장애를 포함하여, 이러한 신경학적 부작용 중 몇몇은 쥐에서 강경증을 유발하는 약제의 성질에 관계가 있다(Arnt, et al., Neuropharmacology 20, 1331-1334(1981)).

EPS를 초래하지 않으며 정신분열장애를 치료하는데 효과적인 일군의 화합물을 "이형성 신경 이완제"라고 칭한다. 클로자핀은 그러한 약제의 원형이다. 클로자핀은 사람에게 있어 효과적인 항정신병 약제이지만, 무 과립구증이 심하게 발생하기 때문에 임상학적으로 좀처럼 사용되지 않는다.

약리학적으로 클로자핀은 쥐에 있어서 강경증을 유발하지 않고 설치류 동물에 있어서 도파민 길항제에 의해 초래되는 상동증을 억제하지 않는다.

클로자핀은 동물연구에 있어서 중심적인 세로토닌 및 노르아드레날린 수용체를 차단한다. 최근에, 몇몇 보고서는 신경 이완제로 반복해서 치료할 때 쥐뇌의 복면 피개 지역(VTA)의 DA 뉴우런의 자발적인 자극활성을 억제하는 것이 그 화합물의 항정신병 잠재력의 표시이고, 반면 흑질 치밀부(SNC)에서의 활성 억제는 EPS의 발전을 일으킨다(Bunney and Grace, Life Science 25, 1715-1725(1978), White and Wang, Science 221, 1054-1057(1983), Chiodo and Bunney, J. Neuroscience 5, 2539-2544(1985), Skarsfeldt, Life Science 42, 1037-1044(1988)).

"고전적인 신경 이완제"는 동일한 투여량 범위내에서 양 지역에서 활성적이고, 반면에 "이형성

신경 이완제 " 는 VTA지역에서 주로 DA-뉴우런을 비활성화한다. 클로자핀은 VTA지역에서만 활성적임을 나타내었다.

미합중국 특허 제4,710,500호는 약리학적 테스트에서 테스트된 것처럼 생체내와 시험관내에서 유력한 도파민 길항제 활성을 가지는 일군의 임의적으로 5-치환-1-아릴-3-피페리디닐-, 1-아릴-3-1,2,3,6-테트라하드로피리디닐 또는 1-아릴-3-피레라니지닐-인돌 유도체가 개시되어 있다. 사용된 테스트는 메틸페니데이트 길항작용, 강경증 3H-스피로페리돌 결합 테스트였다. 따라서, 미합중국 특허 제4,710,500호의 화합물은 " 고전적인 신경 이완 활성 " 을 가짐을 나타내었다.

놀랍게도, 상기한 미합중국 특허로부터 공지된 화합물인 5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-(1-(2-(2-아미다졸리디논-1-일)에틸)-4-피레리딜)-1H-인돌(Lu23-174) 및 그 염은 쥐의 VTA 지역에서 자발적으로 활성인 DA-뉴우런을 선택적으로 차단함을 발견하였다.

선택성은 넓은 투여량 범위에 걸쳐 있고 단지 매우 높은 투여량 수준에서만 활성 DA-뉴우런이 SNC 지역에서도 차단된다(표 1).

이 효과는 미합중국 특허 제4,710,500호에 개시된 기타 페닐인돌의 효과에 비해 이 화합물에 있어 현저하고 독특하다.

1-(4-플루오로페닐)-3-(4-(3-히드록시프로필)-1-피페라지노)-5-트리플루오로메틸-1H-인돌(Lu24-143)같은 밀접한 유사체는 SNC와 VTA양 지역에서 등위적으로 활성을 억제하거나 또는 1-(4-플루오로페닐)-3-(1-(2-(2-아미다졸리디논-1-일)에틸)-4-피레리딜)-1H-인돌(Lu23-086) 같은 유사체는 비활성적이다(표 1). 클로자핀에 대해 보고된 것처럼, 5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-(1-(2-(2-아미다졸리디논-1-일)에틸)-4-피레리딜)-1H-인돌은 마우스에 있어서의 메틸페니데이트-유도 갈아먹음 같은 도파민 상동증 또는 암페타민의 투여로 유발되는 쥐에 있어서의 머리와 사지의 상동증적인 움직임을 차단시키지 않는다(표 2).

이 화합물은 매우 높은 투여량에서조차도 강경증을 나타내지 않는다(표 2). 미합중국 특허 제4,710,500호에 제시된 것처럼 신경 이완 활성(즉 강경증 및 도파민 상동증의 차단)에 대한 고전적인 테스트에 따르면, 본 발명의 화합물은 비교적 비활성적임을 나타낸다.

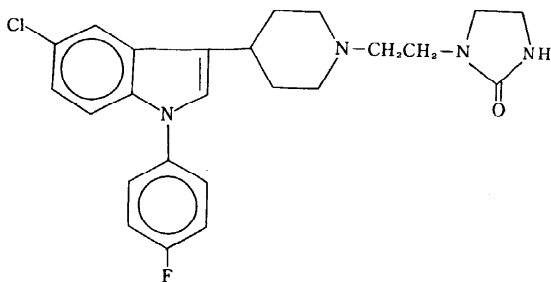
그러나 그것은 현재 독특한 " 이형성 신경 이완 " 윤곽을 가지고 정신 분열증 및 관련 정신장해를 치료하는 매우 가망있는 약제임이 입증되었다.

중심적으로 작용하는 세로토닌 5-HT₂ 길항제는 5-HT₂ 동근 쿠파진을 투여함으로써 유발되는, 쥐에 있어서의 머리를 독특하고 신속하게 흔드는 것(연축)을 차단할 수 있다.

5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-(1-(2-(2-아미다졸리디논-1-일)에틸)-4-피레리딜)-1H-인돌은 그러한 쿠파진 유도 머리 연축에 대해 매우 유력하고 오랫동안 작용하는 억제 활성을 가진다(표 2).

유력하고 중심적인 5-HT₂ 길항제 효과는 그 화합물이 부가적으로 정신분열증 환자에 있어 음성적인 증상에 효과를 나타내고 수면의 질을 향상시킴을 제시한다(Janssen P.A.J, 1988, Pharmacopsychiat. 21, 33-27).

따라서, 본 발명은 실질적으로 어떤 대체로의 부작용없이, 이형성 신경 이완제인 5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-(1-(2-(2-아미다졸리디논-1-일)에틸)-4-피페리딜)-1H-인돌,



또는 그의 제약학적으로 허용되는 산 부가염으로 이루어지는, 사람의 정신질환을 치료하는 제약학적 조성물을 제공한다.

본 명세서에서 용어 " 이형성 신경 이완 " 은 복면 피개지역 또는 가장자리 지역에서의 DA-뉴우런을 선택적으로 차단하고 실질적으로 흑질 치밀부(SNC)에서의 활성이 없는 것을 의미한다.

이 명세서에서의 용어 " 도파민 뉴우런의 차단 " 은 자발적으로 활성인 도파민 뉴우런의 수를 감소시키거나 실질적으로 모든 그러한 뉴우런을 비활성화시키는 것을 뜻한다.

본 발명에서의 본 물질의 효과적인 양은 0.0001 내지 1.0mg/kg · 일이다. 바람직하게는 1일 투여량은 하나 또는 그 이상의 단위 투여량으로 투여되고, 따라서 바람직한 단위 투여량은 0.001 내지 7.0mg 이다.

본 발명의 다른 면에 있어서, 5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-(1-(2-(2-아미다졸리디논-1-일)에틸)-4-피페리딜)-1H-인돌 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염을 그를 필요로 하는 환자에게 효과적인 양을 투여하여 사람의 음성적인 정신분열 증상을 치료하는 것이 제공된다.

또 다른 면에서, 본 발명은 5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-(1-(2-(2-아미다졸리디논-1-일)에틸)-4-피페리딜)-1H-인돌 또는 제약학적으로 허용되는 그의 염을 효과적인 양을 투여하여 정신분열증 환자

의 수면의 질을 향상시키는 것이 제공된다.

본 발명의 화합물인 5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-(1-(2-(2-이미다졸리딘-1-일)에틸)-4-피페리딘)-1H-인돌은 또한 세트틴돌(추천된 INN명)로 표시되고, 이하 이 INN명을 사용할 것이다.

세트틴돌은 미합중국 특허 제4,710,500호에 개시된 것처럼 합성될 수 있다. 본 화합물의 제약학적으로 허용되는 산 부가염은 농축, 냉각하여 염을 분리시키면서 아세트론 또는 에탄올같은 물과 섞이는 용매중의 비독성유기 또는 무기산으로 형성되거나, 필요로 하는 염을 직접 분리시키면서 에틸에테르 또는 클로로포름같은 물과 섞이는 용매중의 과량의 산으로 형성될 수 있다.

그러한 유기염의 예로는 말레산, 푸마르산, 벤조산, 아스코르브산, 엠본산, 숙신산, 옥살산, 비스메틸렌-살리실산, 메탄술폰산, 에탄디술폰산, 아세트산, 프로피온산, 타르타르산, 살리실산, 시트르산, 글루콘산, 락트산, 말산, 만델산, 신남산, 시트라콘산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미프산, 이타콘산, 글리콜산, p-아미노-벤조산, 글루탐산, 벤조술폰산, 테오필린 아세트산과 예를 들어 8-브로모-테오필린 같은 8-할로테오필린과의 염을 들 수 있다. 그러한 무기염의 예로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 술폰산, 인산, 질산의 염을 들 수 있다.

물론 이러한 염들은 본 분야 공지인, 적당한 염을 이중 분해하는 고전적인 방법으로 제조될 수 있다.

세트틴돌과 제약학적으로 허용되는 그의 염은 예를 들어 정제, 캡슐, 분말, 시럽 또는 주사용 용액 형태로경구 및 비경구 투여될 수 있다.

[약리학적 시험 방법]

세트틴돌과 기준 화합물을 다음과 같이 신뢰성있고 공지의 약리학적 방법에 따라 테스트하였다.

1) VAT와 SNC 지역에서의 DA세포 자극 억제

이 테스트 모델은 반복된 경구처리시에 복면 피개지역(VTA)과 흑질 치밀부(SNC)중의 자발적 활성 DA 뉴우런에 대한 효과를 조사하는데 사용하였다. VTA중의 활성 DA뉴우런 수의 억제는 화합물의 항정신 질환 효과를 나타내고, SNC중의 활성 DA 뉴우런 수의 억제는 신경학적 부작용의 발생을 설명해준다.

더 많은 정보를 얻기 위해서는 여기 참고로 포함된 Skarsfeldt(1988)을 참조하라.

실험 개시때 중량이 250g인 쥐를 사용하였다. 상이한 투여량이 시험 화합물로 경구 치료하고 나서 21일 후에 쥐를 마취시키고, 추측성 장치에 놓았다. 두개골 속에 구멍(3×3mm)을 뚫었다. DA 뉴우런 활성을 단일 원통 유리 전극으로 기록하였다. VTA 와 SNC를 통해 8번 전극을 통과시켰다. 데이터는 비처리 동물에서의 활성 억제의 백분율로서 나타내었다. ED₅₀은 로그-프로빗으로 계산하였다.

참조 : Skarsfeldt, T. : Eur. J. Pharmacol. 145, 239-243(1988).

2) 메틸페니데이트 길항작용

쥐에 있어서의 메틸페니데이트-유도 감아먹음에 있어 테스트 물질의 억제효과는 페더슨과 크리스텐센이 기재한 것처럼(1972)측정하였다. 테스트 물질을 상이한 투여량으로 피하주사하고, 테스트 물질을 주사한뒤 2시간 후에 60mg/kg의 투여량으로 메틸페니데이트를 피하주사하였다.

테스트 물질 투여량당 3×2 마우스(18-25g)를 사용하였다. 결과는 분수 0/3, 1/3, 2/3 및 3/3으로 나타내었는데 여기서 0, 1, 2 및 3은 테스트 물질을 가했을 때 감아먹음이 일어나지 않은 쌍의 수를 나타낸다. ED₅₀값은 로그-프로빗 분석으로 계산하고 $\mu\text{mol/kg}$, s.c로 표현하였다.

참조 : Pedersen, V. and Christensen, A.V. : Acta pharmacol. et toxicol. 31, 488-496, 1972.

3) 암페타민 길항작용

쥐의 머리와 사지의 암페타민 유도 상동중에 의한 움직임에 있어서의 테스트 물질의 억제효과를 Møller Nielsen 등이 기재한 것처럼(1973) 측정하였다.

테스트 물질은 상이한 양으로 피하주사하고 테스트 물질 주사후 2시간후 암페타민을 10mg/kg의 투여량으로 피하주사하였다. 테스트 물질의 각 투여량에 대해 5마리의 쥐(230-270g)를 사용하였다. 결과는 분수 0/3, 1/3, 2/3 및 3-3으로 표시하는데 여기서 0, 1, 2 및 3은 테스트 물질을 가했을 때 상동중을 나타내지 않는 쥐의 수이다. ED₅₀ 값은 로그-프로빗 분석으로 계산하고 $\mu\text{mol/kg}$, s.c.로 표시하였다.

참조 : Møller Nielsen, I. et al. : Acta Pharmacol. et Toxicol. 33, 353-362, 1973.

4) 강경증

이 효능은 추체외로의 부작용을 유발하는 화합물의 능력을 평가하는데 사용된다. 강경증의 평가는 Arnt(1983)에 따라 행해졌다. 테스트 화합물은 상이한 투여량으로 피하주입하였다. 쥐(170-240g)를 수직 와이어 메쉬(메쉬 직경 12mm)위에 놓았다. 쥐는 15초 이상 움직이지 않고 있으면 강경증이라고 간주된다. 최초 6시간내에 강경증을 나타내는 쥐의 최대수를 각 투여량 군에 대해 기록하였다. 결과는 분수로 기록하고 ED₅₀ 값을 로그 프로빗 분석으로 계산하였다.

참조 : Arnt, J. : Eur. J. Pharmacol. 90, 47-55(1983).

5) 쿠파진 길항작용

테스트 화합물 또는 식염수를 쿠파진 헤미말레에이트(6.8mg/kg)를 피하주사하기 2시간 또는 24시간 전에 피하주사하였다. 각각 4마리 이상의 쥐로 이루어진 3개 이상의 투여량 군을 사용하였다. 쥐를

각각 관찰 우리(12×25cm)속에 놓았다. 머리 연속 횟수는 쿠파진을 투여한 뒤 30-40분 후 헤아렸다. 머리 연속 억제제는 대조표준 군에서의 머리 연속 수에 대한 퍼센트로 나타내었다. ED₅₀ 값은 로그-프로빗 분석으로 계산하였다.

참조 : Arnt, J. et al : Drug Development Research, 1989, 16, 59-70.

[표 1]

반복 처리 후(21일) DA 뉴우런의 자극속도의 억제

화합물	VTA 지역	SNC 지역	SNC/VTA 비
	ED ₅₀ (μmol/kg/day) (po)	ED ₅₀ (μmol/kg/day) (po)	
세르틴돌	0.015	1.6	107
Lu24-143	0.048	0.033	0.7
Lu23-086	>12	>12	
클로자핀	56	>120	>2.2
할로페리돌	0.043	0.033	0.8
시스(Z)-플루펜티솔	9.037	0.044	1.2

[표 2]

마우스에 있어서의 메틸페니테이트-유도 감아먹음(MePh, antg.), 쥐에 있어서의 암페타민 유도 상동 증(Amph.antg)에 있어서의 상이한 신경 이완제의 효과 쥐에 있어서의 강경증 효과 및 쥐에 있어서의 쿠파진 유도 머리 연속의 억제(약제 처리후 2시간과 24시간).

ED₅₀ 값은 로드-프로빗 분석으로 계산하였고 μmol/kg. sc로 표현하였다.

화합물	MePh. antg ED ₅₀ (μmol/kg) (sc)	Amph. antg. ED ₅₀ (μmol/kg) (sc)	강경증 ED ₅₀ (μmol/kg) (sc)	쿠파진 억제 ED ₅₀ (μmol/kg) (sc)	
				2시간	24시간
세르틴돌	>180	>45	>91	0.04	0.03
Lu24-143	0.08	0.02	0.07	0.005	0.22
Lu23-086	>98	NT*	>98	0.04	0.08
클로자핀	>120	>120	>120	1.1	>7.6
클로프로마진	5.1	20(ip)	19	0.37	NT
할로페리돌	0.19	0.15	0.33	0.99	NT
시스(Z)-플루펜티솔	0.10	0.06	0.16	0.04	>4.9

*) NT : 시험하지 않음

표 1로부터 세르틴돌은 SNC/VTA 비가 매우 높고 따라서 미함중국 특허 제4,710,500호의 가장 밀접하게 관련된 화합물인 1-(4-플루오로페닐)-3-(4-(3-히드록시프로필)-1-피페라지노)-5-트리플루오로메틸-1H-인돌(Lu24-143)과 1-(4-플루오로페닐)-3-(1-(2-(2-이미다졸리딘-1-일) 에틸)-4-피페리딜)-1H-인돌(Lu23-086)과 고전적인 신경 이완제 할로페돌과 시스(Z)-플루펜티솔과 비교했을 때 VTA 지역에 있어서의 DA-뉴우런을 매우 선택적으로 차단함을 볼 수 있다. 더욱이, 세르틴돌은 기준 화합물인 클로자핀보다 훨씬 더 선택적이고 유력함을 알 수 있다.

표 2로부터 세르틴돌은 고전적인 신경 이완 테스트에 있어서 비교적 비활성적이기 때문에 실질적으로 EPS가 없다고 예상됨을 알 수 있다. 또한 세르틴돌은 유력하고 지속적인 쿠파진 억제를 나타내고 따라서 5HT₂ 길항 활성을 나타낸다.

쥐에 있어서의 생체내 활성

세르틴돌의 "이형성 신경 이완" 유효도 쥐에 있어서의 생체내 도파민 주입모델로 설정하였다(이 동물모델의 상세한 기술에 대해 B.Costall et al., Br.J. Pharmacol. 90, p.89(1987)과 B.Costall et al., Reviews in the Neurosciences 2(1), 41-65(1988) 참조). 0.0025-1.25mg/kg/일(s.c)의 양으로 세르틴돌을 투여하면 핵 측위에서 양측으로 주입된 도파민으로 유발되는 운동기능항진이 상당히 감소되었다. 세르틴돌 처리를 끝낸 후에는 "반동" 기능항진은 관찰되지 않았다. 한편 플루페나진 같은 고전적인 신경 이완제로 처리를 끝낸 후에는 운동 활성이 현저히 지속적으로 증가되었다.

활성 성분으로서 세르틴돌 또는 그의 제약학적으로 허용되는 산부가염을 함유한 조성물의 대표적인 조성에는 다음과 같다.

1) 유리 염기로 계산하여 0.5mg의 세르틴돌을 함유한 정제 :

세르틴돌	0.5mg
락토스	18 mg
감자녹말	27 mg
사카로스	58 mg
소르비톨	3 mg
탈크	5 mg

젤라틴	2 mg
포비돈	1 mg
스테아린산 마그네슘	0.5mg

2) 유리 염기로 계산하여 5.0mg의 세르틴돌을 함유한 정제 :

세르틴돌	5.0mg
락토스	16 mg
감자녹말	45 mg
사카로스	106 mg
소르비톨	6 mg
탈크	9 mg
젤라틴	4 mg
포비돈	3 mg
스테아린산 마그네슘	0.6mg

3) ml당 다음을 함유한 시럽

세르틴돌	1.0mg
소르비톨	500 mg
트라가칸트	7 mg
글리세롤	50 mg
메틸-파라벤	1 mg
프로필-피라벤	0.1mg
에탄올	0.005ml
물	1ml가 되도록

4) ml당 다음을 함유한 주사용 용액 :

세르틴돌	2 mg
아세트산	17.9mg
무균수	1ml가 되도록

5) ml당 다음을 함유한 주사용 용액 :

세트틴돌	0.10mg
소르비톨	42.9 mg
아세트산	0.63mg
수산화나트륨	22 mg
무균수	1ml가 되도록

기타 제약학적 정제화 보조약은 활성성분에 적합하면 사용될 수 있고, 부가의 조성물과 투여량 형태는 클로펜티솔, 플루펜티솔 또는 플루페나진같은 신경이완제용으로 현재 사용되는 것들과 유사하다.

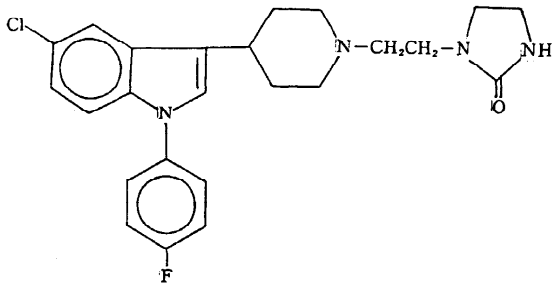
또한 일반식 I의 화합물 및 그의 비독성상 염과 다른 활성성분, 특히 기타 신경이완제, 티모렙틱스(thymoleptics), 정신안정제, 진통제 등과의 조합물도 본 발명의 범위에 속한다.

명백한 수정물과 등가물이 본 분야 전문가들에게 뚜렷한 것처럼, 본 발명은 나타내고 기술된 작용의 엄밀한 세부사항 또는 엄밀한 화합물 또는 조성물에 제한되지 않는다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-(1-(2-(2-이미다졸리딘-1-일) 에틸)-4-피페리딜)-1H-인돌.



또는 약제학적으로 허용되는 그의 산부가염으로 이루어진 것을 특징으로 하는 사람의 정신질환치료용 제약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 단위투여량 형태로 투여하는 것을 특징으로 하는 사람의 정신질환치료용 제약학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 단위투여량에는 0.001 내지 7.0mg의 화합물 5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-(1-(2-(2-이미다졸리딘-1-일) 에틸)-4-피페리딜)-1H-인돌 또는 약제학적으로 허용되는 그의 산부가염이 포함되는 것을 특징으로 하는 사람의 정신질환치료용 제약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 정신분열증의 양성증상을 치료하기 위한 것을 특징으로 하는 사람의 정신질환치료용 제약학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 정신분열증의 양성증상의 치료와 함께 그것의 음성증상을 치료하기 위한 것을 특징으로 하는 사람의 정신질환치료용 제약학적 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서, 정신분열증의 양성증상의 치료와 함께 정신분열증 환자에 있어서 수면의 질을 개선시키기 위한 것을 특징으로 하는 사람의 정신질환치료용 제약학적 조성물.