



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년08월26일
 (11) 등록번호 10-0854481
 (24) 등록일자 2008년08월20일

(51) Int. Cl.

C07D 401/06 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-7009081
 (22) 출원일자 2003년07월07일
 심사청구일자 2006년12월22일
 번역문제출일자 2003년07월07일
 (65) 공개번호 10-2003-0068579
 (43) 공개일자 2003년08월21일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2001/015311
 국제출원일자 2001년12월24일
 (87) 국제공개번호 WO 2002/57256
 국제공개일자 2002년07월25일

(30) 우선권주장
 10102053.8 2001년01월17일 독일(DE)

(56) 선행기술조사문헌

EP 957100 A

전체 청구항 수 : 총 6 항

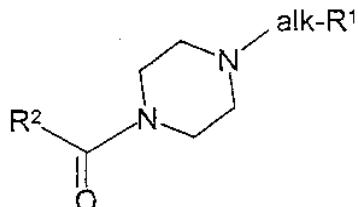
심사관 : 강춘원

(54) 피페라진일카르보닐퀴놀린 및 -이소퀴놀린

(57) 요 약

화학식 I의 화합물:

[화학식 I]

(상기 식에서, R¹, R² 및 alk는 특허청구범위 제 1항에서 정의한 바와 같다)

은 강력한 5-HT_{2A} 길항제이며 정신병, 정신분열증, 우울증, 신경학적 장애, 기억 장애, 파킨슨병, 근위축성측삭경화증, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 폭식증, 거식증과 같은 섭식 장애, 월경전 증후군 및/또는 양성 유도 강박 장애(OCD)의 치료에 적합하다.

(72) 발명자

하르팅유르겐

독일64287다름슈타트로딩베크15

판암스테르담크리스토프

독일64295다름슈타트쉐프-알리47

자이프리트크리스토프

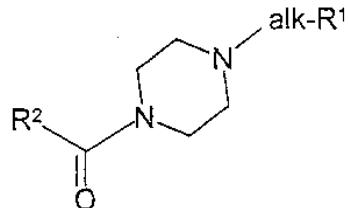
독일64342제하임-유겐하임마틸덴스트라세6

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물:

[화학식 I]



(상기 식에서,

R¹은 치환되지 않거나 R³ 또는 R⁴에 의해 치환되는 페닐 라디칼이고,

R²는 퀴놀린일 또는 이소퀴놀린일 라디칼이고,

R³은 H이고,

R⁴는 Hal이고,

alk는 에틸렌이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이다)

또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제 1항에 따른 화합물:

a) {4-[2-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일}이소퀴놀린-1-일메타논,

b) {4-[2-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일}퀴놀린-2-일메타논,

c) {4-[2-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일}퀴놀린-8-일메타논,

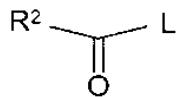
d) {4-[2-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일}이소퀴놀린-3-일메타논,

또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 6

화학식 II의 화합물:

[화학식 II]



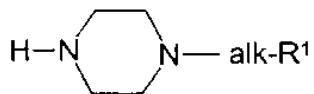
(상기 식에서,

L은 Cl, Br, I, 또는 유리된 또는 기능적으로 변형된 반응성 OH기이고,

 R^2 는 제 1항에서 정의한 바와 같다)

을 화학식 III의 화합물:

[화학식 III]

(상기 식에서, R^1 및 alk는 제 1항에서 정의한 바와 같다)

과 반응시키는 것을 특징으로 하는, 제 1항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제 1항에 따른 약제 활성 성분을 포함하는,

- a) 정신병,
- b) 정신분열증,
- c) 우울증,
- d) 신경학적 장애,
- e) 기억 장애,
- f) 파킨슨병,
- g) 근위축성측삭경화증,
- h) 알츠하이머병,
- i) 헌팅턴병,
- j) 폭식증,
- k) 거식증
- l) 섭식 장애,
- m) 월경전 증후군, 또는

n) 양성 유도 강박 장애(OCD)의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

제 9항에 있어서,

상기 약제활성 성분은 선택적 5-HT_{2A} 길항제이며,

5-HT_{2C}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} 및 5-HT_{1D} 수용체에 결합하지 않는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 17

삭제

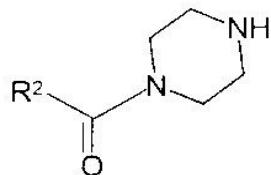
청구항 18

삭제

청구항 19

화학식 IV의 화합물을:

[화학식 IV]



(상기 식에서, R²는 제 1항에서 정의한 바와 같다)

화학식 V의 화합물과 반응시키거나, :

[화학식 V]

L-alk-R¹

(상기 식에서,

L은 Cl, Br, I, 또는 유리된 또는 기능적으로 변형된 반응성 OH기이고,

R¹ 및 alk는 제 1항에서 정의한 바와 같다)

또는 필요한 경우, 예를 들어, OA기를 분해하여 OH기를 형성하거나 또는 CHO기를 CN기로 전환함으로써, 라디칼 R², R³ 또는 R⁴ 중 하나를 다른 라디칼 R², R³ 또는 R⁴로 전환시키거나

또는 생성된 화학식 I의 염기를 산으로 처리하여 이의 염 중 하나로 전환시키는 것을 특징으로 하는, 제 1항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

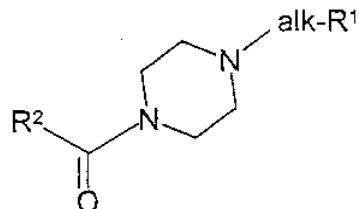
명세서

기술분야

<1>

본 발명은 화학식 I의 화합물:

화학식 I



<2>

(상기 식에서,

<4>

R¹은 치환되지 않거나 R³ 및/또는 R⁴에 의해 치환되는 페닐 또는 나프틸이거나 Het¹이고,

<5>

R²는 치환되지 않거나 R⁵ 및/또는 R⁶에 의해 치환되는 퀴놀린일 또는 이소퀴놀린일이고,

<6>

R³ 및 R⁴는 각각, 서로 독립적으로, H, Hal, A, OA, OH 또는 CN이고,

<7>

R⁵ 및 R⁶는 각각, 서로 독립적으로, H, CN, 아실, Hal, A, OA, OH, CONH₂, CONHA 또는 CONA₂이고,

<8>

Het¹은 치환되지 않거나 Hal, A, OA 또는 OH에 의해 일치환 또는 이치환되고 질소, 산소 및 황과 같은 하나, 두 개 또는 세 개의 동일하거나 서로 다른 혼테로원자를 포함하는, 모노사이클릭 또는 비사이클릭, 불포화 혼테로사이클릭 고리계이고,

<9>

A는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고,

<10>

alk는 탄소수 1 내지 6의 알킬렌이고,

<11>

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이다)

<12>

및 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물에 관한 것이다.

배경기술

<13>

본 발명은 다양한 특성을 갖는 신규 화합물, 특히 약제의 제조에 사용될 수 있는 신규 화합물을 발견하고자 하는 목적을 가졌다.

<14>

화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물은 내성이 우수하며 중추 신경계에 작용하기 때문에 유용한 약리학적 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 놀랍게도, 상기 화합물들은 5-HT_{2A} 수용체에 대한 선

택적 친화성을 가진다. 특히, 이는 선택적 5-HT_{2A} 길항제이다.

- <15> 본원에 기재된 물질은 선택적 5-HT_{2A} 길항제이다. 5-HT_{2A} 길항제는 임상적으로 부작용이 없거나 최소의 부작용을 갖는 항정신병제 활성을 나타낸다. 따라서, 본원의 물질은 부작용이 거의 없는 항정신병제로 간주되어야 한다. 상기 물질은 혈소판 응집을 저해하기 때문에, 이는 또한 우울증, 불안 상태, 공황발작, 강박 장애, 동통, 수면 장애, 불면증과 같은 세로토닌 전달 장애에 기인하는 신경 질환, 신경성 식욕부진, 폭식증과 같은 섭식 장애, 중독성 행동, LSD 및 MDMA와 같은 특정 중독-유발 물질에 대한 의존성, 다양한 안기나 질환과 같은 심혈관 장애, 레이노드 증후군, 간헐적 파행, 심장 또는 말초 혈관 경련, 섬유근육통증후군, 심장 부정맥 및 혈전증의 치료에 사용될 수 있다. 고전적 또는 비정형적 신경이완제와 조합하여, 부작용을 억제할 수 있다. 상기 물질은 안압을 감소시키기 때문에, 상기 물질은 녹내장 치료법에 사용될 수도 있다. 상기 물질을 사용하여, 예를 들어 맥각중독으로 야기된 중독 증상을 억제할 수 있다.
- <16> 5-HT_{2A} 수용체에 대한 친화도의 시험관 내 검출을 위해, 예를 들어, 하기의 검사(실시예 A1)를 이용할 수 있다. 5-HT_{2A} 수용체를 [³H]케탄세린(상기 수용체에 대한 이의 친화성으로 공지된 물질) 및 또한 검사 화합물 모두에 노출시킨다. 상기 수용체에 대한 [³H]케탄세린의 친화도 감소는 5-HT_{2A} 수용체에 대한 검사 물질의 친화도를 나타낸다. 문헌(J.E. Leysen et al., Molecular Pharmacology, 1982, 21: 301-314, 또한 예를 들어, EP 0320983)의 기재내용과 유사하게 검출한다.
- <17> 5-HT_{2A} 수용체 길항제로서의 본 발명에 따른 화합물의 효능은 문헌(W. Feniuk et al., Mechanisms of 5-hydroxytryptamine-induced vasoconstriction, in: The Pheripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine, ed. Fozard J.R., Oxford University Press, New York, 1989, p.110)과 유사하게 시험관 내에서 확인될 수 있다. 따라서, 5-HT_{2A} 수용체는 5-하이드록시트립타민에 의해 야기된 래트 꼬리 동맥의 수축을 매개한다. 검사 시스템을 위해, 래트의 복부 꼬리 동맥으로부터 제조된 혈관 고리를 산소-포화 용액을 포함하는 장기조(organ bath)에서 관류시킨다. 5-하이드록시트립타민의 농도를 증가시키면서 상기 용액에 넣음으로써, 5-HT의 누적 농도에 대한 반응을 얻는다. 그리고 나서 검사 화합물을 적절한 농도로 상기 장기조에 첨가하고, 5-HT에 대한 제 2동도 곡선을 측정한다. 5-HT-유도 농도 곡선을 더 높은 5-HT 농도로 이동시키는 검사 화합물의 농도는 시험관 내에서의 5-HT_{2A} 수용체 길항성에 대한 측정치이다.
- <18> 5-HT_{2A}-길항성은 문헌(M.D. Serdar et al., Psychopharmacology, 1996, 128: 198-205)과 유사하게 생체 내에서 확인될 수 있다.
- <19> 또한 5-HT₂-길항 작용을 나타내는 다른 화합물이 예를 들어, EP 0320983에 기재되어 있다.
- <20> 항부정맥약 특성을 갖는 유사한 피페라진 유도체가 예를 들어, EP 0431944 및 EP 0431945에 개시되어 있다.
- <21> 5-이소퀴놀린술폰아미드는 문헌(A. Morikawa et al. in Chem. Pharm. Bull. 1992, 40, 770-3, 또는 EP 61673)에 혈관확장제로 기재되어 있다.
- <22> 문헌(M. Ohashi et al. in JP 631761177)은 탈색제로서의 피페라진술포닐 유도체를 기재하고 있다.
- <23> 5-HT_{2A} 수용체에서의 선택적 길항제는 바람직하게 5-HT₂ 수용체 길항제에 대해 사용될 수 있다. 이는, 5-HT₂ 수용체 길항제가 예를 들어, 5-HT_{2C} 수용체와 같은 5-HT₂ 그룹의 다른 수용체 서브-타입에도 결합하기 때문이다. 현재 5-HT_{2C} 수용체 길항작용은 원치 않은 중량 증가를 가져올 수 있는 것으로 논의되고 있다(E. Richelson and T. Souder, Life Sci. 2000, 68, 29-39). 선택적 5-HT_{2A} 수용체 길항제는 이러한 효과를 유도하지 않는다.

발명의 상세한 설명

- <24> 화학식 I의 화합물은 동물 및 인간의 의학 모두에서 증추신경계 기능 장애 및 염증의 치료용으로 적합하다. 이들은 졸중 및 뇌허혈과 같은 뇌경색 현상(뇌졸중)의 결과의 예방 및 치료 및 주체외로의 운동 및 신경이완제 및 파킨슨병의 정신적 부작용의 치료, 일반적으로 파킨슨병의 치료, 알츠하이머병의 급성 및 중상적 치료법 및 근위축성측삭경화증의 치료에 사용될 수 있다. 이들은 또한 뇌 및 척수 외상의 치료를 위한 치료제로 적합하다. 그러나, 특히, 이들은 불안완화제, 항우울제, 항정신병제, 신경이완제, 항긴장항진제 및/또는 양성 유도

(positively influencing) 강박장애(OCD), 불안 상태 및 예를 들어, 심박급속증, 진전 또는 발한, 공황발작, 정신병, 정신분열증, 포괄적 분열형 성격 장애와 같은 불안 상태와 관련된 생리적 변화를 위한 약제 활성 성분으로 적합하며, 1급류(first degree relatives)에서의 정신분열증 및 치료-내성 정신분열증, 거식증, 망상성 강박관념, 광장공포증, 편두통, 인지 결함, 알츠하이머병 및 예를 들어, 혈관성 치매, 루이 소체 치매 및 파킨슨 병에서의 치매와 같은 다른 형태의 치매, 치매, 특히 노인성 치매에서의 행동 장애, 수면성무호흡을 포함하는 수면 장애, 지발성 운동 장애 및 지발성 운동 장애에서의 정신병, 학습 장애, 연령-의존성(age-dependent) 기억 장애, 활동항진 및 행동 장애를 수반한 주의 결손 장애, 폭식증과 같은 섭식 장애, 예를 들어, 알콜, 아편, 니코틴, 예를 들어, 코카인 또는 암페타민과 같은 정신자극제와 같은 약물의 남용, 성기능 장애, 아동 및 성인의 공격성 장애, 모든 형태의 통증 상태 및 센유근통의 예방을 위한 약제 활성 성분으로 적합하다.

<25> 화학식 I의 화합물은 신경이완제의 추체외로의 부작용(EPS)의 치료에 적합하다. EPS는 파킨슨병과 유사한 증상, 착좌불능 및 긴장이상 반응을 특징으로 한다(예를 들어, 5-HT₂ 길항제에 대해 EP 337136에 기재됨). 이들은 또한 거식증, 안지나, 레이노드 현상, 관상동맥 혈관경련의 치료 및 편두통(예를 들어, 5-HT₂ 길항제에 대해 EP 208235에 기재됨), 동통 및 신경통(예를 들어, 5-HT₂ 길항제에 대해 EP 320983에 기재됨)의 예방, 자폐증 조짐이 있는 레트 증후군, 아스퍼거 증후군, 자폐증 및 자폐성 장애의 치료, 주의 결함 상태, 발달 장애, 정신적 발육부전을 동반한 활동항진 상태 및 전형적인 행동 상태(예를 들어, 5-HT₂ 길항제에 대해 WO 9524194에 기재됨)에도 적합하다.

<26> 본 발명에 따른 화합물은 특히 정신분열증의 치료에 적합하다.

<27> 이들은 또한 과프로렉틴혈증과 같은 내분비 질환의 치료, 또한 혈관경련, 혈전증(예를 들어, 5-HT₂ 길항제에 대해 WO 9946245에 기재됨), 고혈압 및 위장 질환의 치료에 적합하다. 이들은 또한, 5-HT₂ 길항제에 대해 문헌(WO 99/11641, 2페이지, 24 내지 30행)에 기재된 바와 같이, 심혈관 질환 및 추체외로의 증상의 치료에 적합하다.

<28> 이들은 또한 추가 약제 활성 성분의 제조에서 중간생성물로 사용될 수 있다.

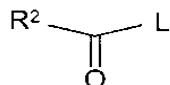
<29> 본 발명은 화학식 I의 피페라진일카르보닐퀴놀린 및 -이소퀴놀린 및 이의 생리학적으로 허용가능한 산-부가염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 예를 들어, 이러한 화합물의 수화물 또는 알콜레이트와 같은 용매화물에 관한 것이다.

<30> 화학식 I의 화합물의 용매화물이라는 용어는, 이의 상호 인력으로 인해 형성된 화학식 I의 화합물에 대한 불활성 용매 분자의 부가물을 의미하는 것으로 생각된다. 용매화물은 예를 들어, 모노- 또는 디하이드레이트 또는 예를 들어, 메탄올 또는 에탄올과 같은 알콜과의 부가 화합물이다.

<31> 본 발명은 특히 청구범위 제 1항에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 염 및 용매화물 및

<32> a) 화학식 II의 화합물:

화학식 II



<33>

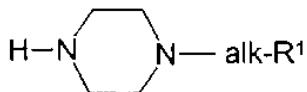
<34> (상기 식에서,

<35> L은 Cl, Br, I 또는 유리 또는 기능적으로 변형된 반응성 OH기이고,

<36> R²는 특히 청구범위 제 1항에서 정의한 바와 같다)

<37> 을 화학식 III의 화합물:

화학식 III



<38>

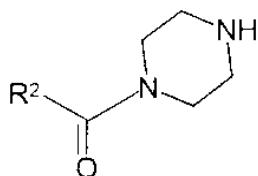
<39> (상기 식에서, R^1 및 alk는 특허청구범위 제 1항에서 정의한 바와 같다)

<40> 과 반응시키거나

<41>

b) 화학식 IV의 화합물:

화학식 IV



<42>

<43> (상기 식에서, R^2 는 특허청구범위 제 1항에서 정의한 바와 같다)

<44>

을 화학식 V의 화합물:

화학식 V

<45>

L-alk-R^1

<46>

(상기 식에서,

<47>

L은 Cl, Br, I 또는 유리 또는 기능적으로 변형된 반응성 OH기이고,

<48>

R^1 및 alk는 특허청구범위 제 1항에서 정의한 바와 같다)

<49>

과 반응시키거나,

<50>

c) 필요한 경우, 예를 들어, OA기를 분해하여 OH기를 형성하거나 및/또는 CHO기를 CN기로 전환함으로써, 라디칼 R^2 , R^3 , R^4 및/또는 R^5 중 하나를 다른 라디칼 R^2 , R^3 , R^4 및/또는 R^5 로 전환시키거나

<51>

및/또는 생성된 화학식 I의 염기를 산으로 처리하여 이의 염 중 하나로 전환시키는 것을 특징으로 하는, 화학식 I의 화합물 및 이의 염 및 용매화물의 제조 방법에 관한 것이다.

<52>

본 발명은 또한 약제 활성 성분으로서의 특허청구범위 제 1항에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물에 관한 것이다.

<53>

본 발명은 또한 5-HT_{2A} 수용체의 저해제로서의 특허청구범위 제 1항에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물에 관한 것이다.

<54>

본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 및 이의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 및 이의 염에 관한 것이다.

<55>

예를 들어 A 또는 Hal과 같이, 1회 이상 나오는 모든 라디칼에 대해, 이들의 의미는 서로 독립적이다.

<56>

라디칼 A는 알킬이며, 탄소수 1 내지 6, 바람직하게는 1, 2, 3 또는 4, 특히 1 또는 2를 가진다. 따라서, 알킬은 특히, 예를 들어, 메틸, 또한 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2차-부틸 또는 3차-부틸, 또한 펜틸, 1-, 2- 또는 3-메틸부틸, 1,1-, 1,2- 또는 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 헥실, 1-, 2-, 3- 또는 4-메틸펜틸, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 또는 3,3-디메틸부틸, 1- 또는 2-에틸부틸, 1-에틸-1-메틸프로필, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2- 또는 1,2,2-트리메틸프로필, 또한 트리플루오로메틸 또는 웨타플루오로에틸이다.

<57>

아실은 바람직하게 탄소수 1 내지 6을 가지며, 예를 들어, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 또한 트리플루

오로아세틸 또는 펜타플루오로프로피오닐이다. 아실은 특히 바람직하게 아세틸이다.

<58> alk는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 알킬렌이며, 직쇄 또는 분지쇄이며, 바람직하게는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌 또는 펜틸렌이다. alk는 매우 특히 바람직하게 에틸렌이다.

<59> OA는 바람직하게 메톡시, 트리플루오로메톡시, 또한 에톡시, n-프로포시, 이소프로포시, n-부톡시, 이소부톡시, 2차-부톡시 또는 3차-부톡시이다.

<60> Het¹은 치환되지 않거나 Hal, A, OA 또는 OH에 의해 일치환 또는 이치환되고 질소, 산소 및 황과 같은 하나, 두 개 또는 세 개의 동일하거나 서로 다른 혜테로 원자를 포함하는, 5 내지 10원 고리를 갖는 모노사이클릭 또는 비사이클릭, 불포화 혜테로사이클릭 고리계이다.

<61> Het¹은 바람직하게 2- 또는 3-퓨릴, 2- 또는 3-티에닐, 1-, 2- 또는 3-파롤일, 1-, 2-, 4- 또는 5-이미다졸일, 1-, 3-, 4- 또는 5-파라졸일, 2-, 4- 또는 5-옥사졸일, 3-, 4- 또는 5-이속사졸일, 2-, 4- 또는 5-티아졸일, 3-, 4- 또는 5-이소티아졸일, 2-, 3- 또는 4-파리딜, 2-, 4-, 5- 또는 6-파리미딘일, 또한 바람직하게 1,2,3-트리아졸-1-, -4- 또는 -5-일, 1,2,4-트리아졸-1-, -3- 또는 -5-일, 1- 또는 5-테트라졸일, 1,2,3-옥사디아졸-4- 또는 -5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3- 또는 -5-일, 1,3,4-티아디아졸-2- 또는 -5-일, 1,2,4-티아디아졸-3- 또는 -5-일, 1,2,3-티아디아졸-4- 또는 -5-일, 2-, 3-, 4-, 5- 또는 6-2H-티오피란일, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조퓨릴, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티에닐, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌일, 1-, 2-, 4- 또는 5-벤즈이미다졸일, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조페라졸일, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤족사졸일, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이속사졸일, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조티아졸일, 2-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈이소티아졸일, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤즈-2,1,3-옥사디아졸일, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀일, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-이소퀴놀일, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-시놀일, 또는 2-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-퀴나졸린일이다.

<62> Hal은 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드, 특히 플루오르 또는 염소이다. Hal은 매우 특히 바람직하게 플루오르이다.

<63> R¹은 각각 치환되지 않거나, Het¹이 상기한 의미 중 하나를 갖고 R³ 및 R⁴가 하기의 의미 중 하나를 갖는, R³ 및/ 또는 R⁴, 또는 Het¹에 의해 치환되는 폐닐 또는 나프틸 라디칼이다.

<64> R¹은 바람직하게 치환되지 않거나 일치환된 폐닐 또는 나프틸, 상세하게는 바람직하게 폐닐, o-, m- 또는 p-톨일, o-, m- 또는 p-에틸페닐, o-, m- 또는 p-프로필페닐, o-, m- 또는 p-이소프로필페닐, o-, m- 또는 p-3차-부틸페닐, o-, m- 또는 p-트리플루오로메틸페닐, o-, m- 또는 p-하이드록시페닐, o-, m- 또는 p-니트로페닐, o-, m- 또는 p-(트리플루오로메톡시)페닐, o-, m- 또는 p-시아노페닐, o-, m- 또는 p-메톡시페닐, o-, m- 또는 p-에톡시페닐, o-, m- 또는 p-플루오로페닐, o-, m- 또는 p-브로모페닐, o-, m- 또는 p-클로로페닐, o-, m- 또는 p-(디플루오로메톡시)페닐, o-, m- 또는 p-(플루오로메톡시)페닐, 또한 바람직하게 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디플루오로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디클로로페닐, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- 또는 3,5-디브로모페닐, 2-클로로-3-메틸-, 2-클로로-4-메틸-, 2-클로로-5-메틸-, 2-클로로-6-메틸-, 2-메틸-3-클로로-, 2-메틸-4-클로로-, 2-메틸-5-클로로-, 2-메틸-6-클로로-, 3-클로로-4-메틸, 3-클로로-5-메틸- 또는 3-메틸-4-클로로페닐, 2-브로모-3-메틸-, 2-브로모-4-메틸-, 2-브로모-5-메틸-, 2-브로모-6-메틸-, 2-메틸-3-브로모-, 2-메틸-4-브로모-, 2-메틸-5-브로모-, 2-메틸-6-브로모-, 3-브로모-4-메틸-, 3-브로모-5-메틸- 또는 3-메틸-4-브로모페닐, 2,4- 또는 2,5-디니트로페닐, 2,4- 또는 3,4-디메톡시페닐, 3-니트로-4-클로로페닐, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- 또는 3,4,5-트리클로로페닐, 2,4,6-트리-3차-부틸페닐, 또한 바람직하게 2-니트로-4-(트리플루오로메틸)페닐, 3,5-디(트리플루오로메틸)페닐, 2,4-디메틸페닐, 2-하이드록시-3,5-디클로로페닐, 2-플루오로-5- 또는 4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐, 4-클로로-2- 또는 4-클로로-3-(트리플루오로메틸)-, 2-클로로-4- 또는 2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐, 4-브로모-2- 또는 4-브로모-3-(트리플루오로메틸)페닐, p-요오도페닐, 2-니트로-4-메톡시페닐, 2,5-디메톡시-4-니트로페닐, 2-메틸-5-니트로페닐, 2,4-디메틸-3-니트로페닐, 4-플루오로-3-클로로페닐, 4-플루오로-3,5-디메틸페닐, 2-플루오로-4-브로모페닐, 2,5-디플루오로-4-브로모페닐, 2,4-디클로로-5-메틸페닐, 3-브로모-6-메톡시페닐, 3-클로로-6-메톡시페닐, 2-메톡시-5-메틸페닐 또는 2,4,6-트리이소프로필페닐이다. R¹은 매우 특히 바람직하게 4-플루오로페닐이다.

<65> R²는, 치환되지 않거나 R⁵ 및 R⁶가 상기한 의미 중 하나를 가질 수 있는 R⁵ 및/또는 R⁶에 의해 치환될 수 있으며

퀴놀린일 라디칼의 결합이 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-위치에서 발생할 수 있으며 이소퀴놀린일 라디칼의 결합이 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-위치에서 발생할 수 있는, 퀴놀린일 또는 이소퀴놀린일 라디칼이다. R^2 는 특히 바람직하게 이소퀴놀린-1-일, 이소퀴놀린-3-일, 퀴놀린-2-일 또는 퀴놀린-8-일이다.

<66> R^3 및 R^4 는 각각, 서로 독립적으로, 바람직하게 H, Hal, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시 또는 하이드록실, 또한 시아노 또는 아실이다.

<67> R^3 는 바람직하게, H, Hal, A, OA, OH, CN 또는 아실이다. R^4 는 바람직하게 H이다. R^3 는 매우 특히 바람직하게 Hal이다.

<68> R^5 및 R^6 는 각각, 서로 독립적으로, 바람직하게, A 및 아실이 상기한 의미 중 하나를 갖는, H, CN, 아실, Hal, A, OA, OH, CONH₂, CONHA 또는 CONA₂이다. R^5 는 바람직하게 H이다. R^6 는 바람직하게 H이다.

<69> 따라서, 본 발명은 특히 상기 라디칼 중 하나 이상이 상기 제시된 바람직한 의미 중 하나를 갖는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 화합물의 바람직한 기들은 하기의 부분화학식 Ia 내지 Ie로 표현될 수 있으며, 이는 화학식 I에 대응하고 보다 자세히 명시되지 않은 라디칼들은 화학식 I에서 정의한 바와 같지만,

<70> Ia에서,

<71> R^1 은 치환되지 않거나 R^3 및/또는 R^4 에 의해 치환되는 페닐 라디칼이고;

<72> Ib에서,

<73> alk는 에틸렌이고;

<74> Ic에서,

<75> R^1 은 치환되지 않거나 R^3 및/또는 R^4 에 의해 치환되는 페닐 라디칼이고

<76> alk는 에틸렌이고;

<77> Id에서,

<78> R^3 는 Hal이고

<79> R^4 는 H이고;

<80> Ie에서,

<81> R^1 은 치환되지 않거나 R^3 및/또는 R^4 에 의해 치환되는 페닐 라디칼이고,

<82> alk는 에틸렌이고,

<83> R^3 는 Hal이고

<84> R^4 는 H이다.

<85> 화학식 1의 화합물 및 또한 이의 제조를 위한 출발물질은, 또한, 문헌(예를 들어, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie[유기화학의 방법], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York과 같은 표준작업서)에 기재된 바와 같이, 그 자체로 공지된 방법에 의해 상기 반응에 공지되고 적합한 반응 조건하에서 정확하게 제조된다. 또한 그 자체로 공지되었지만 본 명세서에 상세히 언급되지 않은 변형법이 사용될 수 있다.

<86> 바람직하다면, 청구된 방법에 대한 출발물질은, 그 자리에서 형성되어 반응 혼합물로부터 분리되지 않고 대신 화학식 1의 화합물로 즉시 전환될 수 있다. 반면에, 순차적 반응을 수행할 수 있다.

<87> 화학식 II 및 V의 화합물에서, 라디칼 L은 바람직하게 Cl 또는 Br이지만; 이는 I, OH 또는 또한 바람직하게 가능적으로 변형된 반응성 OH기, 특히 탄소수 1 내지 6의 알킬슬포닐옥시(예를 들어, 메탄슬포닐옥시) 또는 탄소수 6 내지 10의 아릴슬포닐옥시(예를 들어, 벤젠슬포닐옥시, p-톨루엔슬포닐옥시, 1- 또는 2-나프탈렌슬포닐옥시

시) 또는 선택적으로 트리클로로메톡시, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 또는 부톡시와 같은 알콕시, 또한 폐녹시가 될 수도 있다.

<88> 화학식 I의 화합물은 바람직하게 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시킴으로써 얻어질 수 있다.

<89> 화학식 II 및 III의 화합물의 출발 물질은 일반적으로 공지되어 있고; 공지되지 않은 화학식 II 및 III의 화합물은 공지된 화합물과 유사한 방법으로 용이하게 제조될 수 있다.

<90> 화학식 II 및 III의 화합물의 반응은 아민의 알킬화 또는 아실화에 대해 문헌에 공지된 방법으로 진행된다. 그러나, 불활성 용매의 존재 하에서 상기 화합물을 반응시킬 수도 있다. 적합한 용매의 예로는, 벤젠, 톨루엔 또는 자일렌과 같은 탄화수소; 아세톤 또는 부탄온과 같은 케톤; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 n-부탄올과 같은 알콜; 테트라하이드로퓨란(THF) 또는 디옥산과 같은 에테르; 디메틸포름아미드(DMF) 또는 N-메틸피롤리돈과 같은 아미드; 아세토니트릴과 같은 니트릴, 필요한 경우, 또한 상기 용매의 서로 간의 혼합물 또는 물과의 혼합물이 있다. 산-결합체, 예를 들어 알칼리 또는 알칼리토금속 하이드록사이드, 카보네이트 또는 비카보네이트 또는 알칼리 또는 알칼리토금속, 바람직하게는 칼륨, 나트륨 또는 칼슘의 약산의 다른 염의 첨가, 또는 트리에틸아민, 디메틸아민, 피리딘 또는 퀴놀린, 또는 과량의 화학식 II의 피페라진 유도체의 첨가가 유리할 수 있다. 사용된 조건에 따라, 반응 시간은 수분에서 14일이 걸리며, 반응 온도는 약 0 내지 150°, 일반적으로는 20 내지 130° 이다.

<91> 또한, 화학식 IV의 아민을 라디칼 R¹을 포함하는 화학식 V의 성분과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다. 각각의 성분은 일반적으로 공지되어 있거나 이미 기재된 바와 같은 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

<92> 산을 사용하여 화학식 I의 생성된 염기를 관련 산-부가염으로 전환시킬 수 있다. 이 반응에 적합한 산은, 특히, 생리학적으로 허용가능한 염을 생성하는 산이다. 그러므로, 예를 들어 황산, 염산 또는 브롬산과 같은 할로겐화수소산, 오르소인산과 같은 인산, 질산 또는 술팜산과 같은 무기산, 또한 유기산, 상세하게는, 지방족, 지환족, 방향성지방족, 방향족 또는 헤테로사이클릭 일염기 또는 다염기 카르복실산, 술폰산 또는 황산, 예를 들어 포름산, 아세트산, 프로피온산, 피발산, 디에틸아세트산, 말론산, 숙신산, 피멜산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 타르타르산, 말산, 벤조산, 살리실산, 2-페닐프로피온산, 시트르산, 글루콘산, 아스코르브산, 니코틴산, 이소니코틴산, 메탄- 또는 에탄술폰산, 에탄디솔폰산, 2-하이드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 나프탈렌모노- 및 -디솔폰산, 및 라우릴황산을 사용할 수 있다.

<93> 필요한 경우, 분자가 또 다른 산성 기를 포함하지 않는 한, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 강염기로 처리함으로써, 화학식 I의 유리 염기를 이의 염으로부터 유리해낼 수 있다. 화학식 I의 화합물이 유리 산기를 갖는 경우에도, 염기로 처리하여 염을 형성할 수 있다. 적합한 염기는 알칼리 금속 하이드록사이드, 알칼리토금속 하이드록사이드 또는 1차, 2차 또는 3차 아민 형태의 유기 염기이다.

<94> 본 발명은 또한 정신병, 정신분열증, 우울증, 신경학적 장애, 기억 장애, 파킨슨병, 근위축성측삭경화증, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 폭식증, 거식증과 같은 섭식 장애, 월경전 증후군 및/또는 양성 유도 강박 장애(OCD)의 치료를 위한 5-HT_{2A} 수용체 길항 작용을 갖는 본 발명에 따른 약제에 관한 것이다.

<95> 본 발명은 또한 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 중 하나 또는 용매화물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 보조제를 포함하여 이루어지는 약제학적 제제, 특히, 비화학적 방법으로 제조된 약제학적 제제에 관한 것이다. 본 명세서에서 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 고체, 액체 및/또는 반액체 부형제 또는 보조제와 함께 및 필요한 경우 하나 이상의 추가 활성 성분과 함께 적합한 투여 형태로 전환될 수 있다.

<96> 이러한 제제는 인간 또는 동물의 의약에서 약제로 사용될 수 있다. 적합한 부형제는, 장내(예를 들어, 경구적), 비경구적 또는 국소적 투여에 적합하고, 예를 들어, 물, 식물성 기름, 벤질 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 트리아세테이트, 젤라틴, 락토오스 또는 녹말과 같은 탄수화물, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 또는 바셀린과 같이 신규 화합물과 반응하지 않는 유기 또는 무기 물질이다. 특히, 정제, 환제, 제피정, 캡슐제, 산제, 과립제, 시럽제, 주스제 또는 드롭제가 경구 투여에 적합하고, 죄약이 직장 투여에 적합하며, 용액, 바람직하게 오일계 용액 또는 수용액, 또한 혼탁액, 에멀젼 또는 임플란트가 비경구 투여에 적합하며, 연고제, 크림제 또는 산제가 국소 투여에 적합하다. 신규 화합물은 동결건조될 수 있고, 생성된 동결건조물은 주사제의 제조에 사용될 수 있다. 상기 제제는 멸균처리되거나 및/또는 윤활제, 방부제, 멸균제 및/또는 습윤제, 에멀젼화제, 삼투압 조절용 염, 완충 물질, 착색제 및 향미제 및/또는 예를 들어 하나 이상의 비타민과 같은 다수의 추가 활성 물질과 같은

보조제를 포함할 수 있다.

<97> 본 발명에 따른 물질은 일반적으로, 공지된 제제와 유사하게, 바람직하게 투여용량 단위 당 약 0.1 내지 500 mg, 특히 5 내지 300 mg의 투여량으로 투여된다. 1일 투여량은 바람직하게 체중 1 kg 당 약 0.01 내지 250 mg, 특히 0.02 내지 100 mg이다. 그러나, 각각의 특정 환자에 대한 특정 투여량은, 예를 들어, 사용된 특정 화합물의 효능, 나이, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간 및 방법, 배설 속도, 약제 조합 및 상기 치료법이 적용되는 특정 질환의 경증과 같은 다양한 요인에 따라 결정된다. 경우 투여가 바람직하다.

<98> 본 발명은 또한 약제, 특히 5-HT_{2A} 수용체 길항 작용을 갖는 약제의 제조를 위한, 본 발명에 따른 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물의 용도에 관한 것이다.

<99> 본 발명은 또한 5-HT_{2A} 수용체 길항 작용을 갖는, 정신분열증 치료용 약제의 제조를 위한, 본 발명에 따른 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물의 용도에 관한 것이다.

<100> 본 발명은 또한 5-HT_{2A} 수용체 길항 작용을 갖는, 정신병, 정신분열증, 우울증, 신경학적 장애, 기억 장애, 파킨슨병, 근위축성측삭경화증, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 폭식증, 거식증과 같은 섭식 장애, 월경전 증후군 및/또는 양성 유도 강박 장애(OCD)의 치료용 약제의 제조를 위한, 본 발명에 따른 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및 용매화물의 용도에 관한 것이다.

<101> 본 발명은 또한 정신병, 정신분열증, 우울증, 신경학적 장애, 기억 장애, 파킨슨병, 근위축성측삭경화증, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 폭식증, 거식증과 같은 섭식 장애, 월경전 증후군 및/또는 양성 유도 강박 장애(OCD)의 치료용 약제의 제조를 위한, 선택적 5-HT_{2A} 수용체 길항제에 관한 것이다.

<102> 본 발명은 또한, 상기 길항제가 다른 관련 수용체에 결합하지 않는 것을 특징으로 하는, 정신병, 정신분열증, 우울증, 신경학적 장애, 기억 장애, 파킨슨병, 근위축성측삭경화증, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 폭식증, 거식증과 같은 섭식 장애, 월경전 증후군 및/또는 양성 유도 강박 장애(OCD)의 치료용 약제의 제조를 위한, 선택적 5-HT_{2A} 수용체 길항제에 관한 것이다. 예를 들어, 실시예 1에 기재된 물질에 대한 5-HT_{2A} 수용체에서의 IC₅₀은 1 nM인 반면, 5-HT_{2C} 수용체, 5-HT_{1A} 수용체, 5-HT_{1B} 수용체, 5-HT_{1D} 수용체 및 D₂ 수용체에 대해서는 1 μM 이상으로, 즉, 친화도는 인자에 따라 1000배 이상 차이가 난다. 상기 물질류에서, 10 내지 1000 이상의 다른 G-단백질-결합 수용체에 관한 선택성이 발견된다.

<103> 본 발명은 또한 정신분열증의 치료용 약제의 제조를 위한, 선택적 5-HT_{2A} 길항제의 용도에 관한 것이다.

<104> 본 발명은 또한, 정신병, 정신분열증, 우울증, 신경학적 장애, 기억 장애, 파킨슨병, 근위축성측삭경화증, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 폭식증, 거식증과 같은 섭식 장애, 월경전 증후군 및/또는 양성 유도 강박 장애(OCD)의 치료용 약제의 제조를 위한, 선택적 5-HT_{2A} 길항제의 용도에 관한 것이다.

실시예

<105> 상기 및 하기에서, 모든 온도는 ℃로 주어진다. 하기의 실시예에서, "통상의 반응 마무리"는, 필요하다면 물을 첨가하고, 필요하다면 최종생성물의 조성에 따라 pH를 2 내지 10으로 조절하고, 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄으로 혼합물을 추출하고, 상을 분리하고, 유기 상을 황산 나트륨으로 건조하여 증발시키고, 실리카 겔 상의 크로마토그래피 및/또는 결정화로 생성물을 정제하는 것을 의미한다. 필요한 경우, 정제된 화합물을 동결-건조시킨다.

실시예 A1

<107> 5-HT_{2A} 수용체의 혼탁액 제조:

<108> 래트의 전두골 피질을 얼음처럼 차가운 완충액 중에 균질화한다. 상기 균질화물을 4°C 및 50,000 x에서 10분 동안 원심분리한다. 펠릿을 얼음처럼 차가운 트리스 완충액 2.5 ml 중에 재현탁시키고, 추가 완충액 10 ml로 보충하고 상기한 바와 같이 원심분리한다. 그리고 나서 펠릿을 완충액에 재현탁시키고 회석시켜 1 ml 당 60 mg의 물질을 포함하여 이루어지는 균질화물을 얻는다. 상기 혼탁액 0.1 ml, [³H]케탄세린 5 nM 용액 100 μl, 검사 화합물 용액(리터 당 10⁻⁵ 내지 10⁻¹⁰ 몰의 농도) 100 μl를 배양 튜브에 넣고 완충액 1 ml로 보충한다. 상기 튜브를 37°C에서 15분 동안 배양한다. 상기 튜브를 얼음조에 침지시켜 배양을 중단한 후, 냉각된 혼탁액을 유리 필터를

통해 감압 하에 여과한다. 필터를 차가운 완충액 5 ml로 3회 세척하고 나서 신틸레이션 튜브로 옮긴다. Triton-X 신틸레이터 액체 8 ml 중에서 액체 신틸레이션 분광계로 필터를 분석한다.

<109> 실시예 1:

테트라하이드로퓨란(THF) 100 ml 중의 이소퀴놀린-1-카르복실산 1 g의 용액에 1,1'-카르보닐디이미다졸 0.9 g을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 1-[2-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진 1.6 g 및 트리에틸아민 2.4 ml를 이 혼합물에 첨가하고, 80시간 동안 더 교반한다. 통상의 반응마무리하여 {4-[2-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일}이소퀴놀린-1-일메타논을 얻는다.

<111> 염 형성을 위해, 결정이 형성될 때까지 아세톤 60 ml 및 에테르 50 ml 중의 {4-[2-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일}이소퀴놀린-1-일메타논의 용액에 1N 염산을 첨가한다. 결정화가 종결되면, 모액을 여과하고, 침전을 에테르로 세척하고 건조시켜, 4-[2-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일}이소퀴놀린-1-일메타논, 하이드로클로라이드, m.p. 238-240° 를 얻는다.

<112> 실시예 2:

<113> 실시예 1과 유사하게, 퀴날드산을 1-[2-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진과 반응시켜, {4-[2-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일}퀴놀린-2-일메타논을 얻는다.

<114> 실시예 1과 유사하게 1N 염산을 사용하여 결정화하여, {4-[2-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일}퀴놀린-2-일메타논, 하이드로클로라이드, m.p. 221-222° 를 얻는다.

<115> 실시예 3:

<116> THF 중의 퀴놀린-8-카르복실산 0.4 g의 혼탁액에 티오닐 클로라이드 0.34 ml을 첨가하고, 상기 혼합물을 1시간 동안 리플렉스한다. 그리고 나서 용매로부터 혼합물을 유리해내고, 잔사 (퀴놀린-8-카르보닐 클로라이드)를 디클로로메탄 50 ml에 넣는다. 폴리머성 DMAP(Aldrich, Article No. 35,998-2) 2.1 g, 트리에틸아민 0.6 ml 및 1-[2-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진 0.6 g을 이 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 5일 동안 교반한다. 통상의 반응마무리하여 {4-[2-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일}퀴놀린-8-일메타논을 얻는다.

<117> 아세톤 30 ml 중의 {4-[2-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일}퀴놀린-8-일메타논의 용액을 염산 에탄올용액 0.2 ml와 반응시킴으로써 염을 형성하여, {4-[2-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일}퀴놀린-8-일메타논, 하이드로클로라이드, m.p. 219-220.5° 를 얻는다.

<118> 실시예 4:

<119> 실시예 3과 유사하게, 먼저 이소퀴놀린-3-카르복실산을 티오닐 클로라이드와 반응시키고, 생성된 이소퀴놀린-3-카르보닐 클로라이드를 1-[2-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진과 반응시켜, {4-[2-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일}이소퀴놀린-3-일메타논을 얻는다.

<120> 실시예 3과 유사하게, 퀴놀린-3-카르복실산을 티오닐 클로라이드와 반응시켜, {4-[2-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일}이소퀴놀린-3-일메타논, 하이드로클로라이드, m.p. 163-170° 를 얻는다.

<121> 하기의 실시예는 약제학적 제제에 관한 것이다:

<122> 실시예 A: 주사용 바이알

<123> 2N 염산을 사용하여 이차증류수 3 l 중의 화학식 I의 활성 성분 100 g 및 제2인산나트륨 5 g의 용액의 pH를 6.5으로 조절하고, 멸균 여과하고, 주사용 바이알로 옮겨, 동결건조하고 멸균 조건 하에서 밀봉하였다. 각각의 주사용 바이알은 활성 성분 5 mg을 포함한다.

<124> 실시예 B: 좌제

<125> 화학식 I의 활성 성분 20 g과 콩 레시틴 100 g 및 코코아 버터 1400 g의 혼합물을 용융시키고, 몰드에 부어 냉각시킨다. 각각의 좌제는 활성 성분 20 mg을 포함한다.

<126> 실시예 C: 용액제

<127> 이차증류수 940 ml 중에 화학식 I의 활성 성분 1 g, NaH₂PO₄ x 2H₂O 9.38 g, Na₂HPO₄ x 12H₂O 28.48 g 및 벤즈알코올 클로라이드 0.1 g을 넣어 용액을 제조한다. pH를 6.8로 조절하고 상기 용액이 1 l 가 되게 하여 방사선조

사로 멸균시킨다. 이 용액은 점안액으로 사용될 수 있다.

<128> **실시예 D: 연고제**

무균 조건하에서 화학식 I의 활성 성분 500 mg을 바셀린 99.5 g과 혼합한다.

<130> **실시예 E: 정제**

화학식 I의 활성 성분 1 kg, 락토오스 4 kg, 감자 전분 1.2 kg, 탈크 0.2 kg 및 마그네슘 스테아레이트 0.1 kg의 혼합물을 각각의 정제가 활성 성분 10 mg을 포함하도록 통상의 방법으로 압축하여 정제를 얻는다.

<132> **실시예 F: 제피정**

실시예 E와 유사하게 정제를 압축하고 이어서 통상의 방법으로 수크로스, 감자 전분, 탈크, 트라가칸트 및 염료로 코팅하여 피복시킨다.

<134> **실시예 G: 캡슐제**

화학식 I의 활성 성분 2 kg을 각각의 캡셀이 활성 성분 20 mg을 포함하도록 통상의 방법으로 경질겔라틴 캡슐 안으로 도입한다.

<136> **실시예 H: 앰플**

이차증류수 60 ℥ 중의 화학식 I의 활성 성분 1 kg의 용액을 멸균여과하고, 앰플 속으로 옮기고, 멸균 조건 하에서 동결 건조하고 멸균 조건 하에서 밀봉한다. 각각의 앰플은 활성 성분 10 mg을 포함한다.