



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0033500
(43) 공개일자 2008년04월16일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) Int. Cl.
<i>A61K 31/473</i> (2006.01) <i>A61P 25/18</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7005308</p> <p>(22) 출원일자 2008년03월03일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년03월03일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/GB2006/002936
국제출원일자 2006년08월04일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2007/017654
국제공개일자 2007년02월15일</p> <p>(30) 우선권주장
0516167.4 2005년08월06일 영국(GB)
0516790.3 2005년08월16일 영국(GB)</p> | <p>(71) 출원인
캠브리지 래버러토리스 (아일랜드) 리미티드
아일랜드, 더블린 4, 볼스브리지, 더 스위스데이
크스, 알렉산더 하우스</p> <p>(72) 발명자
더프필드, 앤드류, 존
영국 엔이28 9엔엑스 타인 앤드 웨어 윌센드 킹피
셔 웨이 델틱하우스 캠브리지 래버러토리스 리미
티드</p> <p>(74) 대리인
서종완</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 21 항

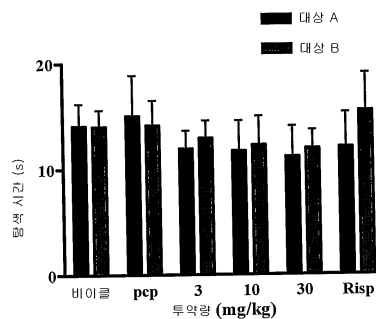
(54) 정신분열증 및 기타 정신병의 치료를 위한 3,11B 시스 디히드로테트라베나진

(57) 요약

본 발명은 정신분열증 및 기타 정신병의 예방용 또는 치료용 약제의 제조를 위한 3,11b-시스-디히드로테트라베나진 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공하는 것이다.

대표도 - 도1

도 1



특허청구의 범위

청구항 1

정신분열증의 예방용 또는 치료용 약제의 제조를 위한 3,11b-시스-디히드로테트라베나진 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 용도.

청구항 2

정신병의 예방용 또는 치료용 약제의 제조를 위한 3,11b-시스-디히드로테트라베나진 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 용도.

청구항 3

정신병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화합물로서, 3,11b-시스-디히드로테트라베나진 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염인 화합물.

청구항 4

정신병의 예방 또는 완화에 사용하기 위한 화합물로서, 3,11b-시스-디히드로테트라베나진 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염인 화합물.

청구항 5

시스-디히드로테트라베나진 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 치료학적 유효량으로 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 정신병을 예방 또는 치료하는 방법.

청구항 6

정신병적 에피소드의 예방용 또는 완화용 약제의 제조를 위한 3,11b-시스-디히드로테트라베나진 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 7

시스-디히드로테트라베나진 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 치료학적 유효량으로 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 정신병적 에피소드를 예방 또는 완화하는 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

정신병 또는 정신병적 에피소드가 정신분열증으로부터 일어나거나 이와 연관된 것인 용도, 용도를 위한 화합물 또는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

예방, 완화 또는 감소 대상의 정신병적 에피소드, 정신병 또는 증상이 망상; 환각; 환시(幻視); 환청; 촉각, 미각 또는 후각과 관련된 환각; 착란; 감정적, 행동적 또는 지적 교란; 현실 도피; 비논리적 및/또는 비유기적 사고양식; 편집 또는 망상적 믿음; 편집증; 피해망상 또는 자기-비난 망상 및 성격의 변화로부터 선택된 것인 용도, 용도를 위한 화합물 또는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

예방, 완화 또는 감소 대상의 정신병적 에피소드, 정신병 또는 증상이 하기 질병으로부터 일어나거나 그와 관련된 것으로부터 선택된 것인 용도, 용도를 위한 화합물 또는 방법:

- 정신분열증에 의해 야기되거나 또는 그와 관련되는 정신병;

- 양극성 장애(조울증)에 의해 야기되거나 또는 그와 관련되는 정신병;
- 극심한 임상학적 우울증에 의해 야기되거나 또는 그와 관련되는 정신병;
- 전해질 장애, 노인의 요로감염, 통증 증후군, 약물 독성, 약물 금단 및 뇌의 전염 도는 손상과 같은 장애 및 상태에 의해 유도되는 정신병;
- 만성적인 심리적 스트레스(일시적 반응성 정신병)에 의해 야기되는 정신병;
- 극심한 정신적 스트레스에 의해 야기되거나 악화되는 정신병; 및
- 질환 및 상태 예컨대 AIDS, 나병, 말라리아 및 볼거리에 의해 야기되거나 또는 그로부터 기인하는 정신병.

청구항 11

정신분열증의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화합물로서, 3,11b-시스-디히드로테트라베나진 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염인 화합물.

청구항 12

하나 이상의 증상의 정신분열증을 예방, 완화 또는 감소시키는 데 사용하기 위한 화합물로서, 3,11b-시스-디히드로테트라베나진 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염인 화합물.

청구항 13

시스-디히드로테트라베나진 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 치료학적 유효량으로 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 정신분열증을 예방 또는 치료하는 방법.

청구항 14

하나 이상의 증상의 정신분열증을 예방, 완화 또는 감소시키기 위한 약제의 제조를 위한 3,11b-시스-디히드로테트라베나진 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염의 용도.

청구항 15

시스-디히드로테트라베나진 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 치료학적 유효량으로 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 증상의 정신분열증을 예방, 완화 또는 감소시키기 위한 방법.

청구항 16

제10항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

시스-디히드로테트라베나진이 망상; 환각; 착란; 감정적, 행동적 또는 지적 교란; 현실 도피 및 비논리적 사고 양식으로부터 선택된 하나 이상의 증상을 예방, 완화 또는 감소의 목적으로 투여되는 것인 용도, 용도를 위한 화합물 또는 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

3,11b-시스-디히드로테트라베나진이 본원에서 정의된 이성질체 A인 용도, 용도를 위한 화합물 또는 방법.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

3,11b-시스-디히드로테트라베나진이 본원에서 정의된 이성질체 D인 용도, 용도를 위한 화합물 또는 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

3,11b-시스-디히드로테트라베나진이 산 부가염의 형태인 용도, 용도를 위한 화합물 또는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서,

염은 메탄 술폰산염인 용도, 용도를 위한 화합물 또는 방법.

청구항 21

실질적으로 본원의 실시예와 관련하여 기술된 용도, 용도를 위한 화합물 또는 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 정신병의 예방 또는 치료에 있어서의 디히드로테트라베나진의 용도에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 정신병은 이성적인 사고 및 지각의 구성요소가 심각하게 손상된 정신 상태에 대한 일반적인 정신의학상의 용어이다. 정신병을 경험한 사람은 환각을 경험하고, 편집 또는 망상적인 믿음에 빠지고, 성격 변화를 나타내고, 비유기적인 사고를 보일 수 있다. 이는 통상 그들 행동을 비정상적 또는 기괴하게 하는 통찰력 결핍, 사회적 상호작용의 장애 및 일상 활동의 수행의 장애를 수반한다. 본질적으로, 정신병적 에피소드는 현실과의 접촉 실패와 연관된다.
- <3> 정신병은 종종 극심한 정신 질환의 증상으로 간주된다. 이는 어떠한 특정한 심리적 또는 육체적 상태로 전적으로 연결되지는 않는다 하더라도 특히 정신분열증, 양극성 장애(조울증) 및 극심한 임상학적 우울증과 연관된다. 또한 정신병적 상태 예를 들어 전해질 장애, 노인의 요로감염, 통증 증후군, 약물 독성 및 약물 금단(특히 알코올, 바르비투르염[barbiturate] 및 때때로 벤조디아제핀)뿐 아니라 뇌의 전염 또는 손상(이러한 정신병은 현재 기질성 정신장애로서 더욱 흔하게 언급된다)을 야기하는 여러가지 육체적 환경이 존재한다.
- <4> 정신병은 뇌 손상에 의해 야기되거나 이에 뒤따를 수 있고, 약물 사용후, 특히 약물 남용, 만성적 사용 후 및 약물 금단 중에 발생 할 수 있다.
- <5> 정신병적 상태를 일으키는 정확한 메카니즘은 분명치는 않지만, 만성적인 심리적 스트레스 역시 정신병적 상태를 유발하는 것으로 알려졌다. 스트레스에 의해 야기된 일시적인 정신병은 단기반응성 정신병으로 알려졌다.
- <6> 정신병적 에피소드는 기분에 의해 크게 좌우될 수 있다. 예를 들어 우울증과 관련된 정신병적 에피소드를 경험하는 사람은, 피해망상 또는 자기-비난 망상 또는 환각을 경험할 수 있으며, 반면에 조증과 관련된 정신병적 에피소드를 경험하는 사람은, 과대 망상에 빠지거나 심오한 종교적 의미의 체험을 하게 된다.
- <7> 환각은 외부 자극 부재하에서의 감각 인지로서 정의된다. 정신병적 환각은 오감 중 어느 것에서도 나타나고 어떠한 형태로든 거의 취할 수 있으며, 그 형태는 간단한 감각(예컨대 빛, 색깔, 맛, 냄새)부터 더욱 유의미한 경험 예컨대 완전한 모습의 동물 및 사람을 만나서 상호작용을 하거나, 여러가지 음성이 들리고, 복잡한 지각 체험을 하는 것 등의 경험을 포함한다.
- <8> 환청, 특히 여러가지 음성이 들리는 경험은 일반적이고 종종 정신병의 두드러진 특징으로 나타난다. 환청 상태의 음성은 특정인과 말하거나, 그 사람에 대해 이야기하는 방식으로 나타나고, 독특한 외적인격(persona)을 가지는 몇몇 화자와 관련될 수 있다. 환청은 경멸적, 지배적 또는 몰입적인 때에 특히 고통스러운 경향이 있다.
- <9> 정신병은 망상적 또는 편집증적 믿음과 관련될 수 있다. 정신병적 망상은 1차적 및 2차적 유형으로 분류될 수 있다. 1차적 유형의 망상은 불시에 일어나는 것으로 정상적인 정신 과정의 견지에서는 이해될 수 없는 것으로 정의되는데 반해, 2차적 유형의 망상은 그 사람을 둘러싼 배경이나 현재적 상황에 의해 영향받는 것으로 이해될 수 있다
- <10> 사고 장애는 의식 사고(conscious thought)에 대한 잠재적인 교란을 의미하며, 주로 말하기와 글쓰기에 미치는 그의 영향에 따라 분류된다. 영향받은 사람에게는 언어압박(계속적으로 및 빠르게 말하기), 사고방식(idea)의 일탈 또는 비약(말하는 도중에 또는 부적절하게 주제 바꾸기), 사고차단, 운달기(rhyming) 또는 말장난하기(punning)가 나타난다.

- <11> 정신병의 중요하면서도 충분히 이해되지 못한 한가지 특징은, 통상 사람의 경험 또는 행동을 평범치않게, 생소하게 또는 이상하게 만드는, 통찰력의 부족을 수반한다는 점이다. 급성 정신병의 경우에서조차 환자가 그의 생생한 환각 및 불가능한 망상이 어쨌든 비현실적이라는 점을 전혀 인식하지 못할 수 있다. 그러나, 통찰력은 개인마다 그리고 정신병적 에피소드의 기간에 걸쳐서 변할 수 있다. 어떤 경우, 특히 청각적 또는 시각적 환각을 가지는 환자의 경우, 양호한 통찰력을 가지며 이것은 환자가 음성을 듣지 말았어야 함에도 들었다는 것을 인식한다는 점에서 더욱 더 공포스럽게 하는 정신병적 경험으로 작용한다.
- <12> 정신병에 있어서는 다수의 가능한 유발 원인이 존재한다. 정신병은 잠재적인 정신질환 예컨대 양극성 장애(조울증으로도 알려짐) 및 정신분열증의 결과일 수 있다. 정신병은 또한 극심한 정신적 스트레스 및 약물 예컨대 암페타민(amphetamine), LSD, PCP, 코카인 또는 스코폴라민(scopolamine)의 높은 투약량 또는 만성적 사용에 의해서도 야기되거나 악화될 수 있다. CNS 진정제 약물, 예컨대 알코올 및 벤조디아제핀으로부터의 갑작스런 금단 또한 정신병적 에피소드를 야기할 수 있다. 정신병이 발병하는 것으로 보고된(예를 들어 AIDS, 나병, 말라리아 및 볼거리) 폭넓고 다양한 질환 및 상태로부터 알 수 있듯이, 정신병적 에피소드의 단독적인 원인은 존재하지 않는다.
- <13> 정신분열증은 통상 현실 도피, 비논리적 사고양식, 망상 및 환각에 의해 특징지워지는 일군의 정신병적 장애를 지칭하는 것으로, 기타 다양한 정도의 감정적, 행동적 또는 지적 교란을 수반한다. 정신분열증은 뇌 속의 도파민 불균형 및 전두엽의 결합과 관련되고, 유전적 및 기타 생물학적 인자 및 정신적 인자에 의해 야기된다.
- <14> 종래 정신분열증과 관련된 정신병을 치료하는 데 사용된 약물(이른바 "전형적인" 항정신병제)은 이러한 상태와 관련된 환각, 망상 및 착란을 효과적으로 조절한다. 이러한 약물, 예를 들어 할로페리돌(haloperidol), 클로르프로마진(chlorpromazine) 및 플루페나진(fluphenazine)은 1950년대 중반 이후 입수가능하였다. 이러한 약물은 주로 도파민 수용체를 차단함으로써 수행하고, 정신병의 "양성" 증상을 치료하는 데 효과적이다.
- <15> 뇌의 4 개의 주된 영역은 도파민의 일차적 통로로서 연관된다. 이들은 흑질선조체(nigrostriatal), 중뇌피질(mesocortical), 중뇌변연(mesolimbic) 및 결절누두(tuberoinfundibular) 계를 포함한다. 중뇌피질경로에서의 도파민 활성이 감소되어(정신분열증 환자에게서 보이는) 뇌의 전(前)전두엽 영역이 활성화할 수 없는 것으로 귀결된다. 양성 증상, 예컨대 환각 및 망상은 중뇌변연경로에서의 도파민의 과도활성이 일어나는 경우에 발생한다. 뇌에는 5 개의 하위범주의 도파민 수용체가 존재한다. 통상적인 항정신병제는 D2 수용체 상에 매우 큰 충격을 준다. 이른바 "비전형적인" 항정신병제(후술하는 내용 참조)는 전형적으로 전두쪽 피질 및 해마에서 대부분 발견되는 D4 수용체 상에 더욱 강하게 차단하고 D2 수용체 상에서는 약한 효과를 갖는다.
- <16> 통상적인 ("전형적인") 항정신병제는 뇌의 4 개의 모든 영역에서 D2 수용체를 비선택적으로 차단한다. 그 결과로 중뇌변연경로에는 환각 및 망상이 감소하는 효과를 얻었다. 그러나, 흑질선조체경로에서 도파민이 동시에 감소하여 추체외로중후군을 유발할 수 있다. 도파민을 차단하는 것 역시 전두쪽 피질에서의 도파민 양의 추가적 감소에 의해 음성 증상 및 인식 기능을 악화시킨다. 결절누두경로는 모든 통상적인 항정신병제에 의해 영향을 받으며, 이는 신경내분비 및 시상하부 기능장애를 야기할 수 있다. 결절누두경로에서의 도파민 차단은 프로락틴 수준을 증가시킬 수 있다.
- <17> 따라서, "전형적인" 항정신병제의 사용은 원치않는 많은 부작용과 관련된다.
- <18> 비전형적인 항정신병제는, 보다 특히 도파민 D2 수용체를 차단하는 경우에 대뇌변연계 영역을 표적으로 한다. 따라서, 흑질선조체경로 및 중뇌피질경로 상에 보다 낮은 충격을 주며, 따라서 부정적 효과의 가능성을 감소시킨다. 전술한 바와 같이 이들은 도파민 D4 수용체에 대해 보다 큰 친화성을 갖는 경향이 있다.
- <19> 비전형적인 항정신병적 약물의 수용체 결합 프로파일은 문헌[A.E.Hensiek & M.R.Trimble, *J.Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, (2002), 72:281-285]에서 검토되었다.
- <20> 보다 신규한 "비전형적인" 항정신병제 - 종종 세로토닌-도파민 길항제(SDA)로서 언급되는 - 는 세로토닌 및 도파민 수용체를 차단하고, 이로써 정신분열증의 "양성" 및 "음성" 증상을 치료한다(참조: H.Y.Meltzer, *J.Clin.Psychopharmacol.* (1995), Feb; 15(1 Suppl 1):2S-3S 및 M.Huttunen, *J.Clin.Psychopharmacol.* (1995), Feb; 15(1 Suppl 1):4S-10S). 이러한 최신의 약제는 광범위한 정신병 및 정신분열증적 증상을 치료하는 데 효과적이고, 종래 항정신병제 보다 부작용이 적다. 예를 들어, 전형적인 항정신병제 보다 추체외로 부작용 및 프로락틴 상승을 야기할 확률이 낮다.
- <21> 상기 신규한 비전형적인 항정신병제("세로토닌-도파민 길항제")의 예로는, 클로파진(clopazine), 리스페리돈

(risperidone), 아세나핀(asenapine), 올란자핀(olanzapine) 및 일로페리돈(iloperidone)을 들 수 있다.

<22> 테트라베나진(화학명: 1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디메톡시-3-(2-메톡시프로필)-2H-벤조(a)퀴놀리진-2-온)은 1950년대 후반부터 약제학적 약물로서 사용되어 왔다. 초기에 항정신병제로서 개발된 테트라베나진은 현재 과다운동성 활동 장애, 예컨대 헌팅톤 병(Huntington's disease), 편무도병, 노인성 무도병, 틱 경련, 지연성 운동장애 및 뚜렛 증후군(Tourette's syndrome) 등의 대증요법에서 사용된다(참조: Jankovic *et al.*, *Am. J. Psychiatry.* (1999) Aug; 156(8):1279-81 및 Jankovic *et al.*, *Neurology* (1997) Feb; 48(2):358-62).

<23> 테트라베나진의 화학 구조는 하기 그림 1에 나타낸 바와 같다.

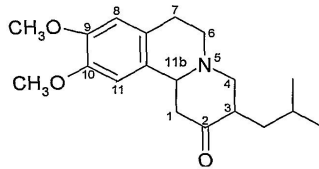


그림 1 - 테트라베나진의 구조

<24>

<25> 상기 화합물은 키랄 중심이 3 및 11b 위치의 탄소 원자에 있으며 그에 따라 이론적으로는 하기 그림 2에 나타낸 바와 같이 전체 4 개의 이성질체 형태가 존재할 수 있다.

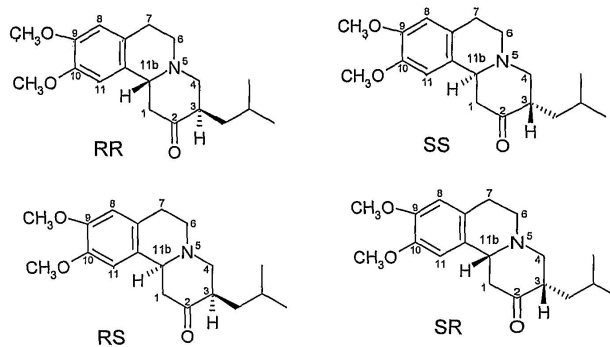


그림 2 - 가능한 테트라베나진 이성질체

<26>

<27> 상기 그림 2에는, 각 이성질체의 입체화학 형태가 칸, 인골드 및 프레로그(Cahn, Ingold and Prelog)에 의해 "R" 과 "S" 용어를 사용하여 정의된다(참조: *Advanced Organic Chemistry* by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, pages 109-114). 상기 그림 2에서 및 본 특허 출원의 다른 곳에서 "R" 또는 "S" 지정은 탄소 원자의 위치 번호 순서대로 주어진다. 따라서, 예를 들어 RS는 3R,11bS를 약칭으로 표기한 것이다. 유사하게, 3 개의 키랄 중심이 존재하는 경우, 하기 디히드로테트라베나진에서와 같이 "R" 또는 "S" 지정은 탄소 원자 2, 3 및 11b의 순서에 따라 나열된다. 따라서, 2S,3R,11bR 이성질체는 약칭 형태인 SRR로서 언급되며 이하 동일한 방식이다.

<28> 상업적으로 입수가 가능한 테트라베나진은 RR 및 SS 이성질체의 라세미 혼합물이고, RR 및 SS 이성질체(3 및 11b 위치의 수소 원자가 트랜스- 관계의 배향을 갖기 때문에 이하에서 개별적으로 또는 총체적으로 트랜스-테트라베나진으로 언급됨)가 가장 열역학적으로 안정된 이성질체인 것으로 보인다.

<29> 테트라베나진은 생체이용률이 약간 불충분하고 변동성이 있다. 이것은 첫번째-통과 대사작용에 의해 다량 대사 되고, 거의 남지 않은 불변의 테트라베나진은 소변에서 전형적으로 발견된다. 주요 대사물은 테트라베나진의 2-케토 기를 환원시킴에 의해 제조되는 디히드로테트라베나진 (화학명: 2-히드록시-3-(2-메톡시프로필)-1,3,4,6,7,11b-헥사히드로-9,10-디메톡시-벤조(a)퀴놀리진)이고, 약물의 활성을 주로 책임지는 것으로 여겨진다(참조: Mehvar *et al.*, *Drug Metab.Disp.*, 15, 250-255 (1987) 및 *J. Pharm. Sci.*, 76, No.6, 461-465 (1987)).

<30> 4개의 디히드로테트라베나진 이성질체는 모두 모 테트라베나진의 더 안정적인 RR 및 SS 이성질체로부터 유래되고 3 및 11b 위치의 수소 원자가 트랜스- 관계의 배향을 갖기 때문에 이들 이성질체는 사전에 확인되었고 분석되었다(참조: Kilbourn *et al.*, *Chirality*, 9:59-62 (1997) 및 Brossi *et al.*, *Helv. Chim. Acta.*, vol. XLI, No. 193, pp1793-1806 (1958)). 4 개의 이성질체는 (+)-α-디히드로테트라베나진, (-)-α-디히드로테트라베나

진, (+)-β-디히드로테트라베나진 및 (-)-β-디히드로테트라베나진이다. 4 개의 공지된 디히드로테트라베나진 이성질체의 구조는 하기 그림 3에서 나타낸 바와 같다고 생각된다.

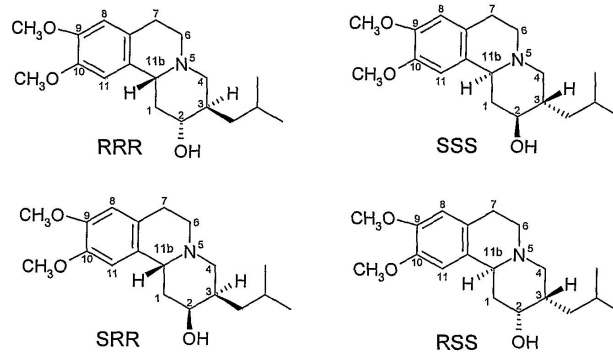


그림 3 - 디히드로 테트라베나진의 공지된 이성질체의 구조

- <31>
- <32> 킬본(Kilbourn) 등은 의식있는 래트의 뇌 속의 개개의 방사능표지된 디히드로테트라베나진 이성질체의 특이적 결합을 조사하였다(참조: *Eur. J. Pharmacol.*, 278:249-252 (1995) 및 *Med. Chem. Res.*, 5:113-126 (1994)). 이들은 (+)-α-[¹¹C]디히드로테트라베나진 (2R,3R,11bR) 이성질체가, 고농도의 신경세포성 막 도파민 전달체 (DAT) 및 다공질 모노아민 전달체 (VMAT2)와 연관된 뇌 부위에 축적되었음을 발견하였다. 그러나, 본질적으로 비활성인 (-)-α-[¹¹C]디히드로테트라베나진 이성질체는 뇌 속에 거의 균일하게 분포되어 있어, DAT 및 VMAT2에 대한 특이적 결합이 발생하지 않음이 암시되었다. 생체내 연구는 체외 연구와 상호관련이 있어 (+)-α-[¹¹C]디히드로테트라베나진 이성질체가 [³H]메톡시테트라베나진에 대한 K_i이 (-)-α-[¹¹C]디히드로테트라베나진 이성질체에 대한 K_i보다 2000 배 초과로 나타나는 것을 설명한다.

- <33> 본 출원인의 선행 국제특허출원 제PCT/GB2005/000464호에서 테트라베나진의 불안정한 RS 및 SR 이성질체(3 및 11b 위치의 수소 원자가 시스- 관계의 배향을 갖기 때문에 이하에서 개별적으로 또는 총체적으로 시스-테트라베나진으로 언급됨)로부터 유래된 디히드로테트라베나진 이성질체의 약제학적 조제 및 사용을 개시하였다.

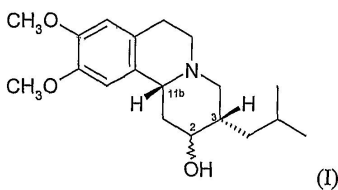
발명의 상세한 설명

- <34> 발명의 요약
- <35> 본 출원인의 선행 국제특허출원 제 PCT/GB2005/000464호에 기술된 시스-디히드로테트라베나진은 비전형적 항정신병제의 수용체 결합 프로파일과 폭넓게 유사한 수용체 결합 프로파일을 설명하고 있음이 현재 발견되었다. 특히, 시스-디히드로테트라베나진은 도파민성 및 세로토닌성 양쪽을 억제하는 활동을 나타낸다. 시스-디히드로테트라베나진의 수용체 결합 프로파일은 정신병, 예를 들어 정신분열증으로부터 일어나거나 이와 관련된 정신병의 예방 또는 치료에 유용함을 나타낸다.
- <36> 따라서, 첫번째 일면으로, 본 발명은 정신병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 3,11-시스-디히드로테트라베나진을 제공하는 것이다.
- <37> 또다른 일면에는, 본 발명은 정신병의 예방 또는 완화에 사용하기 위한 3,11-시스-디히드로테트라베나진을 제공하는 것이다.
- <38> 또다른 일면에는, 본 발명은 하나 이상의 증상의 정신분열증을 예방, 완화 또는 감소시키는 데 사용하기 위한 3,11-시스-디히드로테트라베나진을 제공하는 것이다.
- <39> 본 발명은 또한 하기를 제공한다:
- <40> · 정신병의 예방용 또는 치료용 약제의 제조를 위한 3,11b-시스-디히드로테트라베나진의 용도.
- <41> · 시스-디히드로테트라베나진을 치료학적 유효량으로 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 정신병을 예방 또는 치료하는 방법.
- <42> · 정신병적 에피소드의 예방용 또는 완화를 약제의 제조를 위한 3,11b-시스-디히드로테트라베나진의 용도.

- <43> · 시스-디히드로테트라베나진을 치료학적 유효량으로 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 정신병적 에피소드를 예방 또는 완화하는 방법.
- <44> · 정신병 또는 정신병적 에피소드가 정신분열증으로부터 일어나거나 이와 연관된 것으로서 상기 정의된 방법 또는 용도.
- <45> · 정신분열증의 예방용 또는 치료용 약제의 제조를 위한 3,11b-시스-디히드로테트라베나진의 용도.
- <46> · 정신분열증의 예방 또는 치료를 위한 방법으로서, 시스-디히드로테트라베나진을 치료학적 유효량으로 포유류에 투여하는 것을 포함하는 방법.
- <47> · 하나 이상의 증상의 정신분열증을 예방, 완화 또는 감소시키기 위한 약제의 제조를 위한 3,11b-시스-디히드로테트라베나진의 용도.
- <48> · 시스-디히드로테트라베나진을 치료학적 유효량으로 포유류에 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 증상의 정신분열증을 예방, 완화 또는 감소시키는 방법.
- <49> 본 발명에 따라 예방된, 완화된 또는 감소된 정신병적 에피소드, 정신병 또는 증상들은 하기로부터 선택된 하나 이상의 것일 수 있다:
 - <50> · 망상;
 - <51> · 환각;
 - <52> · 환시;
 - <53> · 환청;
 - <54> · 촉각, 미각 또는 후각과 관련된 환각;
 - <55> · 착란;
 - <56> · 감정적, 행동적 또는 지적 교란;
 - <57> · 현실 도피;
 - <58> · 비논리적 및/또는 비유기적 사고양식;
 - <59> · 편집 또는 망상적 믿음;
 - <60> · 편집증;
 - <61> · 피해망상 또는 자기-비난 망상; 및
 - <62> · 성격의 변화.
- <63> 본 발명에 따라 예방, 완화 또는 감소 대상의 정신병적 에피소드, 정신병 또는 증상들은 하기의 하나 이상의 것 으로부터 일어나거나 이와 연관된 것로부터 선택된 것일 수 있다:
 - <64> · 정신분열증에 의해 야기되거나 또는 그와 관련되는 정신병;
 - <65> · 양극성 장애(조울증)에 의해 야기되거나 또는 그와 관련되는 정신병;
 - <66> · 극심한 임상학적 우울증에 의해 야기되거나 또는 그와 관련되는 정신병;
 - <67> · 이하와 같은 장애 및 상태에 의해 유도되는 정신병;
 - <68> - 전해질 장애;
 - <69> - 노인의 요로감염;
 - <70> - 통증 증후군;
 - <71> - 약물 독성;
 - <72> - 약물 금단; 및
 - <73> - 뇌의 전염 또는 손상;

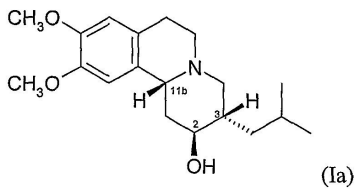
- <74> · 만성적인 심리적 스트레스(일시적 반응성 정신병)에 의해 야기되는 정신병;
- <75> · 극심한 정신적 스트레스에 의해 야기되거나 악화되는 정신병; 및
- <76> · 질환 및 상태 예컨대 AIDS, 나병, 말라리아 및 볼거리에 의해 야기되거나또는 그로부터 기인하는 정신병.
- <77> 하나의 양태에서, 증상 또는 정신병은 정신분열증으로부터 일어나거나 이와 연관되고, 하기로부터 선택된 하나 이상의 증상일 수 있다:
- <78> · 망상;
- <79> · 환각;
- <80> · 착란;
- <81> · 감정적, 행동적 또는 지적 교란;
- <82> · 현실 도피; 및
- <83> · 비논리적 사고양식.
- <84> 본 발명에서 사용된 시스-디히드로테트라베나진은 3, 11b-시스-디히드로테트라베나진이다.
- <85> 본 발명에서 사용된 3, 11b-시스-디히드로테트라베나진은 실질적으로 순수한 형태, 예를 들어 이성질체 순도가 90% 초과이고, 전형적으로는 95% 초과이며, 가장 바람직하게는 98% 초과이다.
- <86> 본원에서 "이성질체 순도"라는 용어는 모든 이성질체 형태의 디히드로테트라베나진의 전체 양 또는 농도에 대한 3, 11b-시스-디히드로테트라베나진의 상대적인 존재량을 지시한다. 예를 들어, 조성물 중 존재하는 총 디히드로테트라베나진의 90%가 3, 11b-시스-디히드로테트라베나진이라면, 이성질체 순도는 90%이다.
- <87> 본 발명에서 사용된 11b-시스-디히드로테트라베나진은 조성물 중 실질적으로 3, 11b-트랜스-디히드로테트라베나진이 없는 형태일 수 있으며, 바람직하게는 5% 미만의 3, 11b-트랜스-디히드로테트라베나진, 더욱 바람직하게는 3% 미만의 3, 11b-트랜스-디히드로테트라베나진, 그리고 가장 바람직하게는 1% 미만의 3, 11b-트랜스-디히드로테트라베나진이다.
- <88> 본원에서 사용된 "3, 11b-시스-"라는 용어는 디히드로테트라베나진 구조의 3- 및 11b-위치의 수소 원자가 시스 관계의 배향이라는 의미이다. 따라서, 본 발명의 이성질체는 화학식 (I) 및 이의 거울상 이성질체(좌우대칭의 상)의 화합물이다.

화학식 I



- <89>
- <90> 3, 11b-시스 배위를 갖는 디히드로테트라베나진의 가능한 4 개의 이성질체가 있고, 이들은 2S, 3S, 11bR 이성질체, 2R, 3R, 11bS 이성질체, 2R, 3S, 11bR 이성질체 및 2S, 3R, 11bS 이성질체이다. 상기 4 개의 이성질체는 유리되고 분석되어, 본 발명의 또다른 일면으로 개개의 3, 11b-시스-디히드로테트라베나진 이성질체를 제공한다. 특히, 본 발명은 하기의 것을 제공한다:
- <91> (a) 화학식 (Ia)를 갖는 3, 11b-시스-디히드로테트라베나진의 2S, 3S, 11bR 이성질체:

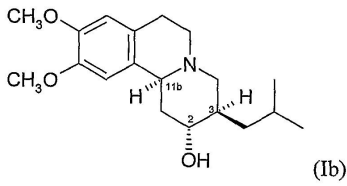
화학식 Ia



<92>

<93> (b) 화학식 (Ib)를 갖는 3,11b-시스-디히드로테트라베나진의 2R,3R,11bS 이성질체:

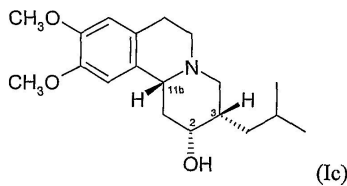
화학식 Ib



<94>

<95> (c) 화학식 (Ic)를 갖는 3,11b-시스-디히드로테트라베나진의 2R,3S,11bR 이성질체:

화학식 Ic

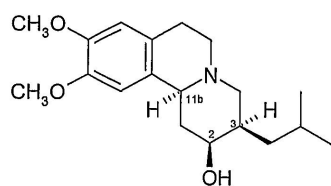


<96>

<97> 및

<98> (d) 화학식 (Id)를 갖는 3,11b-시스-디히드로테트라베나진의 2S,3R,11bS 이성질체:

화학식 Id



<99>

<100> 본 발명의 개개의 이성질체는 분광, 광학 및 크로마토그래프 특성에 의해 분석될 수 있고, X-선 결정학에 의해 측정되는 절대적 입체화학적 배위에 의해서도 분석될 수 있다.

<101> 어떠한 특정한 절대적 배위 또는 입체화학을 내포하지 않고, 상기 신규한 4 개의 이성질체를 하기와 같이 분석할 수 있다:

<102> 이성질체 A

<103> ORD(메탄올, 21°C)로 측정된 광학적 활성 : 좌선성 (-)

<104> 실질적으로 표 1에서 기술된 바와 같은 IR 스펙트럼(KBr 고체), ¹H-NMR 스펙트럼(CDCl₃) 및 ¹³C-NMR스펙트럼(CDCl₃).

<105> 이성질체 B

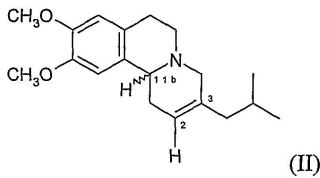
- <106> ORD(메탄올, 21℃)로 측정된 광학적 활성 : 우선성 (+)
- <107> 실질적으로 표 1에서 기술된 바와 같은 IR 스펙트럼(KBr 고체), ¹H-NMR 스펙트럼(CDCl₃) 및 ¹³C-NMR 스펙트럼(CDCl₃) 그리고 실시예 4에서 기술된 바와 같은 X-선 결정학적 특성.
- <108> 이성질체 C
- <109> ORD(메탄올, 21℃)로 측정된 광학적 활성 : 우선성 (+)
- <110> 실질적으로 표 2에서 기술된 바와 같은 IR 스펙트럼(KBr 고체), ¹H-NMR 스펙트럼(CDCl₃) 및 ¹³C-NMR 스펙트럼(CDCl₃).
- <111> 이성질체 D
- <112> ORD(메탄올, 21℃)로 측정된 광학적 활성 : 좌선성 (-)
- <113> 실질적으로 표 2에서 기술된 바와 같은 IR 스펙트럼(KBr 고체), ¹H-NMR 스펙트럼(CDCl₃) 및 ¹³C-NMR 스펙트럼(CDCl₃).
- <114> 각각의 이성질체에 대한 ORD 값은 하기 실시예에 주어졌으나 이러한 값들은 예로서 주어진 것이고 이성질체의 순도의 정도 및 다른 변수들 예컨대 온도 변동 및 잔기 용매 분자의 영향에 따라 변화할 수 있음을 유념해야한다.
- <115> 거울상 이성질체 A, B, C 및 D는 실질적으로 각각 거울상 이성질체로 순수한 형태로 또는 본 발명의 다른 거울상 이성질체와의 혼합물로서 제출된다.
- <116> 본원에서 "거울상 이성질체의 순도" 및 "거울상 이성질체적으로 순수한"이라는 용어는 모든 거울상 이성질체 및 이성질체 형태의 디히드로테트라베나진의 전체 양 또는 농도에 대한 3,11b-시스-디히드로테트라베나진의 주어진 거울상 이성질체의 상대적인 존재량을 지시한다. 예를 들어, 조성물 중 존재하는 총 디히드로테트라베나진의 90%가 단일 거울상 이성질체의 형태라면, 거울상 이성질체의 순도는 90%이다.
- <117> 예로서, 본 발명의 각각의 일면과 양태에서, 이성질체 A, B, C 및 D로부터 선택된 개개의 거울상 이성질체 각각은 적어도 55%(예컨대 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 100%) 순도의 거울상 이성질체로 존재할 수 있다.
- <118> 또한, 본 발명의 이성질체는 1 종 또는 그 이상의 이성질체 A, B, C 및 D의 혼합물의 형태로 제출될 수 있다. 이러한 혼합물은 라세미 혼합물 또는 비-라세미 혼합물일 수 있다. 라세미 혼합물의 예로서 이성질체 A와 이성질체 B의 라세미 혼합물 및 이성질체 C와 이성질체 D의 라세미 혼합물을 들 수 있다.
- <119> 약제학적으로 허용가능한 염
- <120> 본원에 다른 요구 조건이 없다면, 본 출원에서 디히드로테트라베나진 및 이의 이성질체로 언급하는 것은 디히드로테트라베나진의 유리 염기뿐 아니라 이의 염의 범주를 포함하는 것이고 특히 산 부가염을 포함한다.
- <121> 산 부가염을 제조하는 특정한 산은 3.5 미만, 더욱 일반적으로는 3 미만의 pKa 값을 갖는 산을 포함한다. 예를 들어, 산 부가염은 +3.5 내지 -3.5 범위의 pKa 값을 갖는 산으로부터 제조할 수 있다.
- <122> 바람직한 산 부가염은 술폰산, 예를 들어 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠 술폰산, 톨루엔 술폰산, 장뇌 술폰산 및 나프탈렌 술폰산으로 제조된 것을 포함한다.
- <123> 산 부가염을 제조하는 특정한 하나의 산은 메탄술폰산이다.
- <124> 산 부가염은 이하의 방법 또는 종래의 화학적 방법, 예컨대 문헌[*Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002]에 기술된 방법으로 제조할 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은, 물 또는 유기 용매 내에서 또는 이 둘의 혼합물 내에서, 화합물의 유리 염기 형태를 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로서 제조할 수 있고; 일반적으로는, 비-수성 매체 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴이 사용된다.

<125> 상기 염기는 전형적으로 약제학적으로 허용가능한 염이다. 그러나, 약제학적으로 허용불가능한 염들도 이후 약제학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있는 중간체 형태로서 제조될 수 있다. 이러한 비-약제학적으로 허용가능한 염의 형태 또한 본 발명의 부분을 형성한다.

<126> 디히드로테트라베나진 이성질체의 제조 방법

<127> 본 발명의 디히드로테트라베나진은 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (II)의 화합물 내의 2,3-이중 결합을 수화시키는데 적합한 시약(들)과의 반응을 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있고:

화학식 II



<128>

<129> 이후에 바람직한 디히드로테트라베나진 이성질체 형태를 분리하고 유리하는 것이 필요하다.

<130> 2,3-이중결합의 수화는, 붕산 시약 예컨대 디보란 또는 보란-에테르(예를 들어 보란-테트라히드로푸란(THF))을 사용하여 붕수소화시켜 중간체 알킬 보란 부가물을 수득한 다음, 알킬 보란 부가물을 산화시키고 염기의 존재 하에서 가수분해함으로써 수행될 수 있다. 붕수소화는, 일반적으로 비-상승된 온도, 예를 들어 실온에서 건조된 극성 비-양성자성 용매 예컨대 에테르(예를 들어 THF) 내에서 전형적으로 수행된다. 보란-알켄 부가물은, 수산화 이온의 근원을 제공하는 염기, 예컨대 수산화암모늄 또는 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 수산화칼륨 또는 수산화나트륨의 존재하에서 산화제, 예컨대 과산화수소로 전형적으로 산화된다. 공정 A 반응의 붕수소화-산화-가수분해 순서는 2- 및 3-위치의 수소 원자가 트랜스 관계의 배향을 갖는 디히드로테트라베나진 이성질체를 전형적으로 제공한다.

<131> 화학식 (II)의 화합물은 테트라베나진을 환원시켜 디히드로테트라베나진을 수득한 다음, 디히드로테트라베나진을 수화시켜 제조할 수 있다. 테트라베나진의 환원은 알루미늄 하이드라이드 시약 예컨대 리튬 알루미늄 하이드라이드 또는 보로하이드라이드 시약 예컨대 나트륨 보로하이드라이드, 칼륨 보로하이드라이드 또는 보로하이드라이드 유도체, 예를 들어 알킬 보로하이드라이드 예컨대 리튬 트리-sec-부틸 보로하이드라이드를 사용하여 수행할 수 있다. 또는, 환원 단계에 접촉수소화, 예를 들어 라니(Raney) 니켈 또는 백금 산화물 촉매를 사용하여 영향을 줄 수 있다. 환원 단계를 수행하는 적당한 조건은 이하에 상세히 기술되어 있거나, 미국 특허 제 2,843,591호 (Hoffmann-La Roche) 및 문헌[Brossi *et al.*, *Helv. Chim. Acta.*, vol. XLI, No. 193, pp1793-1806 (1958)]에서 발견할 수 있다.

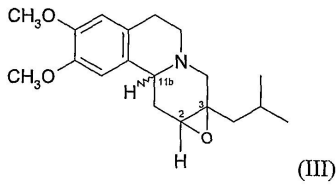
<132> 환원 반응을 위한 시작 물질로서 사용된 테트라베나진이 전형적인 RR 및 SS 이성질체 (즉, 트랜스-테트라베나진)의 혼합물이기 때문에, 환원 단계에 의해 제조된 디히드로테트라베나진은 3- 및 11b 위치의 근처에서 동일한 트랜스 배위를 가질 것이고, 상기 그림 3에서 나타난 하나 또는 그 이상 공지된 디히드로테트라베나진 이성질체의 형태를 취할 것이다. 따라서 공정 A는 디히드로테트라베나진의 공지된 이성질체를 취하여, 이를 탈수하여 알켄 (II)을 제조하고, 이후 본 발명에 필수인 신규한 시스 디히드로테트라베나진 이성질체를 수득하는 조건을 사용하여 알켄 (II)을 "재수화(rehydrating)"하는 것을 수반한다.

<133> 디히드로테트라베나진을 알켄 (II)으로 탈수하는 것은 알코올을 탈수하여 알켄을 제조하기 위한 다양한 표준 조건을 사용하여 수행할 수 있다(참조: J. March (*idem*) pages 389-390 및 이의 참고문헌). 이러한 조건들의 예로는 인계 탈수제, 예컨대 인 할로겐화물 또는 인 옥시할로겐화물, 예를 들어 POCl₃ 및 PCl₅를 들 수 있다. 직접 탈수하는 것에 대한 대안으로서, 디히드로테트라베나진의 히드록실기를 이탈기 L 예컨대 할로겐(예를 들어 염소 또는 브롬)으로 전환하고 이후에 H-L을 제거하기 위한 조건(예를 들어 염기의 존재)에 적용할 수 있다. 히드록실기를 할로겐화물로 전환하는 것은 숙련된 화학자에게 익히 공지된 방법, 예를 들어 트리알킬 또는 트리아릴 포스핀 예컨대 트리페닐 포스핀 또는 트리부틸 포스핀의 존재하에서 사염화탄소 또는 사브롬화탄소와 반응시키는 방법을 사용하여 달성할 수 있다.

<134> 디히드로테트라베나진을 수득하기 위한 환원을 위해 출발 물질로 사용된 테트라베나진을 상업적으로 얻을 수 있거나, 미국 특허 제2,830,993호 (Hoffmann-La Roche)에 기술된 방법에 의해 합성할 수 있다.

<135> 본 발명의 디히드로테트라베나진을 제조하기 위한 또다른 공정 (공정 B)은 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물 내에 2,3-에폭시드기의 개환을 위한 조건에 적용하는 것을 포함하고:

화학식 III



<136>

<137> 이후에 바람직한 디히드로테트라베나진 이성질체 형태를 분리하고 유리하는 것이 필요하다.

<138> 상기 개환은 에폭시드 개환을 위해 공지된 방법에 따라 영향받는다. 그러나, 현재 에폭시드를 개환하는 바람직한 방법은, 환원제 예컨대 보란-THF를 사용하여 달성될 수 있는 환원 개환 방법이다. 보란-THF와의 반응은, 일반적으로 주변 온도에서 극성 비-양자성 용매, 예컨대 에테르(예를 들어 테트라히드로푸란) 내에서 수행할 수 있고, 그렇게 제조된 보란 착물이 용매의 환류 온도에서 물과 염기의 존재하에서 가열됨에 따라 가수분해되었다. 공정 B는 2- 및 3-위치의 수소 원자가 시스 관계의 배향을 갖는 디히드로테트라베나진 이성질체를 전형적으로 발생시킨다.

<139> 화학식 (III)의 에폭시드 화합물은 상기 화학식 (II)의 알켄의 에폭시화함으로써 제조할 수 있다. 에폭시화 반응은, 숙련된 화학자에게 익히 공지된 조건 및 시약을 사용하여 수행할 수 있다(참조: J. March (*idem*), pages 826-829 및 이의 참고문헌). 전형적으로, 과산 예컨대 *meta*-클로로퍼벤조산 (MCPBA) 또는 과산 및 추가적인 산 화제 예컨대 과염소산과의 혼합물이 에폭시화를 일으키는데 사용될 수 있다.

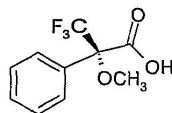
<140> 상기 공정 A 및 B를 위한 출발 물질이 거울상 이성질체의 혼합물인 경우, 이후 상기 공정들의 생성물은, 발생될 수도 있는 편좌우이성질체 불순물과 함께 전형적으로 거울상 이성질체, 예를 들어 라세미 혼합물의 쌍이다. 바람직하지 않은 편좌우이성질체는 크로마토그래피 (예를 들어 HPLC)와 같은 기법에 의해 제거될 수 있고, 개개의 거울상 이성질체는 숙련된 화학자에게 공지된 다양한 방법으로 분리될 수 있다. 예를 들어, 이들을 하기의 방법으로 분리할 수 있다:

<141> (i) 키랄 크로마토그래피(키랄 지지체 상의 크로마토그래피); 또는

<142> (ii) 광학적으로 순수한 키랄 산으로 염을 제조하고, 두 편좌우이성질체의 염을 분별결정에 의해 분리하고, 이후 염으로부터 디히드로테트라베나진을 방출한다; 또는

<143> (iii) 광학적으로 순수한 키랄 유도제(derivatising agent)(예를 들어 에스테르화제)로 유도체(예컨대 에스테르)를 제조하고, 생성된 에피머(epimer)를 분리하고(예를 들어 크로마토그래피에 의해), 이후 유도체를 디히드로테트라베나진으로 전환한다.

<144> 각각의 공정 A 및 B로부터 수득한 거울상 이성질체의 쌍을 분리하는 한가지 방법으로서 특히 효율적인 것으로 밝혀진 것은 디히드로테트라베나진의 히드록실기를 모셔 산(Mosher's acid; α -메톡시트리플루오로페닐아세트산)의 광학적 활성 형태 예컨대 하기 R (+) 이성질체 또는 이의 활성 형태로 에스테르화하는 것이다:



<145>

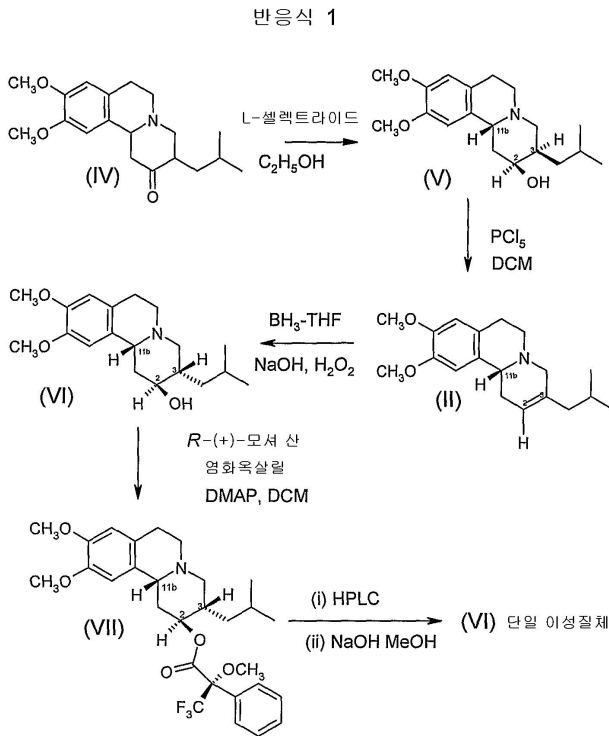
<146> 이후 디히드로테트라베나진의 두 거울상 이성질체의 생성된 에스테르는 크로마토그래피 (예를 들어 HPLC)에 의해 분리될 수 있고, 분리된 에스테르를 가수분해하여, 극성 용매 예컨대 메탄올 중에서 염기 예컨대 알칼리 금속 수산화물(예를 들어 NaOH)을 사용하여 개개의 디히드로테트라베나진 이성질체를 수득하였다.

<147> 거울상 이성질체의 혼합물을 공정 A 및 B의 출발 물질로서 사용하고, 이후 이어서 거울상 이성질체의 분리를 수행하는 대안으로서, 공정 A 및 B는 각각 단일 거울상 이성질체 출발 물질에 수행되어 단일 거울상 이성질체가 두드러진 생성물로 이르게한다. 알켄 (II)의 단일 거울상 이성질체는, RR/SS 테트라베나진을 리튬 트리-*sec*-부

틸 보로하이드라이드를 사용하여 입체선택적 환원(stereoselective reduction)에 적용시킴으로써 제조하여 디히드로테트라베나진의 SRR 및 RSS 거울상 이성질체 혼합물을 수득하고, 거울상 이성질체(예를 들어 분별결정에 의해)를 분리하며, 이후 디히드로테트라베나진의 분리된 단일 거울상 이성질체를 탈수시켜 화학식 (II)의 화합물의 단일 거울상 이성질체를 현저하게 또는 배타적으로 수득한다.

<148> 공정 A 및 B는 각각 반응식 1 및 2로 하기에 더욱 상세히 나타내었다.

반응식 1



<149>

<150> 반응식 1에는 2- 및 3- 위치에 부착된 수소 원자가 트랜스 관계의 배향으로 정렬된 2S,3S,11bR 및 2R,3R,11bS 배위를 갖는 개개의 디히드로테트라베나진 이성질체의 제조를 나타낸다. 상기 반응식은 상기에서 정의된 공정 A를 포함한다.

<151> 반응식 1의 반응 연속의 출발점은 테트라베나진의 RR 및 SS 광학 이성질체의 라세미 혼합물인 상업적으로 입수 가능한 테트라베나진 (IV)이다. RR 및 SS 이성질체의 각각에는 3- 및 11b- 위치의 수소 원자가 트랜스 관계의 배향으로 정렬된다. 상업적으로 입수 가능한 화합물의 사용에 대한 대안으로서, 테트라베나진은 미국 특허 제 2,830,993호에 기술된 공정에 따라 합성될 수 있다(특히 실시예 11 참고).

<152> RR 및 SS 테트라베나진의 라세미 혼합물은 보로하이드라이드 환원제인 리튬 트리-sec-부틸 보로하이드라이드 ("L-셀렉트라이드")를 사용하여 환원시켜서 디히드로테트라베나진의 공지된 2S,3R,11bR 및 2R,3S,11bS 이성질체 (V)의 혼합물을 수득하며, 이중 간략하게 2S,3R,11bR 이성질체만 나타낸다. 보로하이드라이드 환원제로서 나트륨 보로하이드라이드보다 더욱 입체구조적으로 엄격한 L-셀렉트라이드를 사용함으로써, 디히드로테트라베나진의 RRR 및 SSS 이성질체의 제조가 최소화되거나 억제된다.

<153> 디히드로테트라베나진 이성질체 (V)를 비-양성자성 용매 예컨대 염소화 탄화수소 중의 탈수제 예컨대 인 펜타클로라이드(예를 들어 클로로포름 또는 디클로로메탄, 바람직하게는 디클로로메탄)와 반응시켜 거울상 이성질체 쌍으로서 불포화 화합물 (II)를 제조하며, 이중 R-거울상 이성질체만을 반응식에 나타낸다. 탈수 반응은 실온 보다 낮은 온도 예를 들어 0-5 °C에서 전형적으로 수행된다.

<154> 이후 상기 불포화 화합물 (II)을 입체선택적 재-수화에 적용시켜, 3- 및 11b-위치의 수소 원자가 시스 관계의 배향으로 정렬되고 2- 및 3-위치의 수소 원자가 트랜스 관계의 배향으로 정렬된 디히드로테트라베나진 (VI)과 이의 거울상 이미지 즉 거울상 이성질체(나타내지 않음)를 생성시킨다. 입체선택적 재수화는 테트라히드로푸란 (THF) 중 보란-THF를 사용한 붕소수화 공정에 의해 완수되어, 이후 염기 예컨대 수산화나트륨의 존재하에 과산

화수소로 산화시킨 중간체 보란 착물(나타내지 않음)을 제조한다.

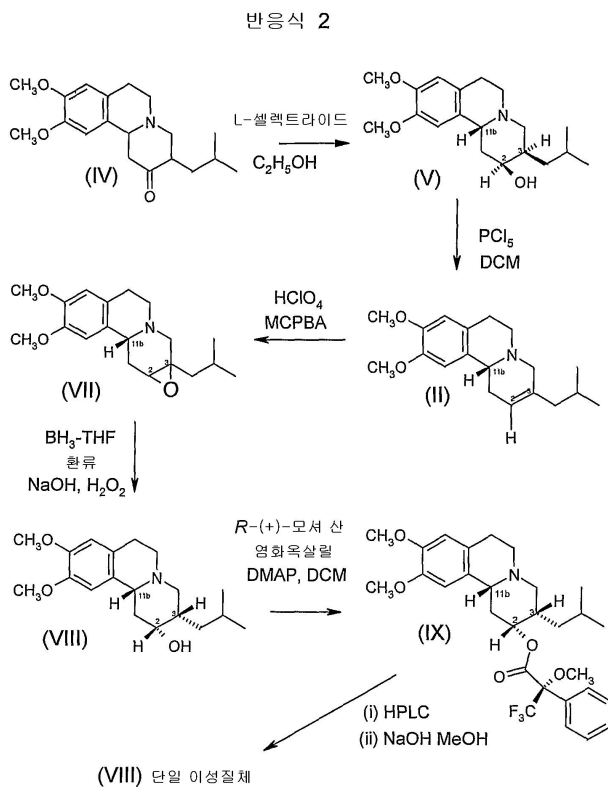
<155> 이후 초기 정화 단계를 수행하여(예를 들어 HPLC에 의해), 2*S*,3*S*,11*bR* 및 2*R*,3*R*,11*bS* 이성질체의 혼합물로서 재수화 반응 연속의 생성물 (V)를 수득하며, 반응식에는 2*S*,3*S*,11*bR* 이성질체만을 나타낸다. 이성질체를 분리하기 위해, 상기 혼합물을 디클로로메탄 중의 염화옥살릴 및 디메틸아미노피리딘(DMAP)의 존재하에 *R* (+) 모셔 산으로 처리하여, 이후에 HPLC를 사용하여 분리할 수 있는 편좌우이성질체 에스테르 (VII) 쌍(하나의 부분입체 이성질체만 나타내었음)을 수득한다. 개개의 에스테르를 이후에 알칼리 금속 수산화물 예컨대 수산화나트륨을 사용하여 가수분해하여 단일한 이성질체 (VI)를 수득한다.

<156> 반응식 1에 나타낸 연속 단계의 변형에는, RR/SS 테트라베나진의 환원 후, 디히드로테트라베나진 (V)의 거울상 이성질체의 생성된 혼합물을 분리하여 개개의 거울상 이성질체를 수득할 수 있다. 키랄 산 예컨대 (+) 또는 (-) 장뇌황산(camphorsulphonic acid)으로 염을 제조하고, 분별결정에 의해 생성된 부분입체 이성질체를 분리하여 단일한 거울상 이성질체의 염을 수득하고, 이후 염으로부터 유리 염기를 방출함으로써 분리를 수행할 수 있다.

<157> 분리된 디히드로테트라베나진 거울상 이성질체를 탈수화시켜 알켄 (II)의 단일한 거울상 이성질체를 수득할 수 있다. 이어지는 알켄 (II)의 재수화로 이후 시스-디히드로테트라베나진 (VI)의 단일한 거울상 이성질체를 현저하게 또는 배타적으로 수득한다. 이러한 변형의 장점은 모셔 산 에스테르의 제조와 결부되지 않으므로 모셔 산 에스테르를 분리하기 위해 전형적으로 사용되는 크로마토그래프 분리를 회피할 수 있다는 것이다.

<158> 반응식 2에는, 2- 및 3-위치에 부착된 수소 원자가 시스 관계의 배향으로 정렬된 2*R*,3*S*,11*bR* 및 2*S*,3*R*,11*bS* 배위를 갖는 개개의 디히드로테트라베나진 이성질체의 제조를 설명한다. 본 반응식은 상기에서 정의된 공정 B를 포함한다.

반응식 2



<159> 반응식 2에는, 테트라베나진을 환원시켜 디히드로테트라베나진의 2*S*,3*R*,11*bR* 및 2*R*,3*S*,11*bS* 이성질체 (V)를 수득하고, 상기 반응식 1에서 기술된 방식으로 PCl₅ 를 탈수시킴으로써 불포화 화합물 (II)를 생성시킨다. 그러나, 화합물 (II)를 불수소화에 적용시키는 대신에, 2,3-이중 결합을 메타-클로로퍼벤조산(MCPBA) 및 과염소산으로 반응시킴에 의해 에폭시드로 전환시킨다. 에폭시드화 반응은 전형적으로 실온 부근의 알코올 용매 예컨대 메탄올에서 편리하게 수행된다.

<161> 이후 보란-THF를 전자친화적 환원제로서 사용하여 에폭시드 (VII)를 환원성 개환에 적용시켜 중간체 보란 착물

(나타내지 않음)을 수득하고, 이후 알칼리, 예컨대 수산화나트륨의 존재하에서 과산화수소로 산화되고 갈라져서 디히드로테트라베나진 (VIII)을 2R,3S,11bR 및 2S,3R,11bS 이성질체 혼합물로서 수득하며, 이중 간략하게 2R,3S,11bR만 나타낸다. 이성질체 (VIII) 혼합물을 디클로로메탄 중 염화옥살릴 및 디메틸아미노피리딘(DMAP)의 존재하에 R (+) 모서 산으로 처리하여 에피머 에스테르 (IX)(이중 하나의 에피머만 나타냈음) 쌍을 수득하고, 이후 반응식 1에 관련된 상기에 기술된 방식으로 크로마토그래피로 분리하고 메탄올 중 수산화나트륨으로 가수분해한다.

<162> 약제학적 제형

<163> 본 발명의 시스-디히드로테트라베나진 화합물은 약제학적 조성물의 형태로서 전형적으로 투여된다.

<164> 약제학적 조성물을 경구적, 비경구적, 국소성의, 비강내의, 기관지내의, 눈의, 귀의, 직장의, 질내부의 또는 경피 투여 등에 적합한 어떠한 형태로 할 수 있다. 조성물을 비경구적 투여로 의도할 경우, 조성물은 정맥내, 근육내, 복막내, 피하 투여를 위해 또는 주사, 주입 또는 기타 다른 전달 방법에 의해 목표 기관 또는 조직 속으로 직접 전달하는 것에 의해 제형화될 수 있다.

<165> 경구 투여에 적합한 약제학적 투약 형태는 정제, 캡슐, 캡슐릿(caplet), 환, 로젠지(lozenge), 시럽, 용액, 분무액, 분말, 과립, 엘릭시르(elixir) 및 현탁액, 혀밀 정제, 분무액, 박판 또는 패치 및 구강 패치를 포함한다.

<166> 본 발명의 디히드로테트라베나진 화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 공지된 기술에 따라 제형화할 수 있다 (참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA).

<167> 따라서, 정제 조성물은, 불활성인 희석제 또는 담체 예컨대 설탕 또는 설탕 알코올 예를 들어 락토오스, 수크로스, 소르비톨 또는 마니톨; 및/또는 무-설탕 유래된 희석제 예컨대 탄산나트륨, 인산칼슘, 활석, 탄산칼슘 또는 셀룰로오스 또는 이들의 유도체 예컨대 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 및 전분 예컨대 옥수수 전분 등과 함께 활성 화합물의 한 단위 투약량을 함유할 수 있다. 정제는, 결합제 및 과립화제 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 붕괴제(예를 들어 팽윤가능성 가교결합 중합체 예컨대 가교결합 카르복시메틸셀룰로오스), 광택제(예를 들어 스테아르산염), 방부제(예를 들어 파라벤), 산화방지제(예를 들어 BHT), 완충제(예를 들어 인산염 또는 구연산 완충용액) 및 비등제(effervescent agent) 예컨대 구연산/중탄산염 혼합물과 같은 표준적인 성분을 또한 포함할 수 있다. 이러한 부형제들은 익히 공지되었고 본원에서 상세히 논할 필요는 없다.

<168> 캡슐 제형은 경질 젤라틴 또는 연질 젤라틴 변종이 있으며, 고체, 반-고체 또는 액체 형태인 활성 성분을 함유할 수 있다. 젤라틴 캡슐은 동물성 젤라틴 또는 합성 또는 식물 유래된 이의 등가물로부터 제조될 수 있다.

<169> 고체 투약 형태(예를 들어 정제, 캡슐 등)는 코팅되거나 코팅되지 않을 수 있지만, 전형적으로는 코팅, 예를 들어 보호 필름 코팅(예를 들어 왁스 또는 바니시) 또는 방출 조절 코팅을 한다. 활성 성분이 위장관(gastro-intestinal tract) 내의 원하는 위치에 방출하도록 코팅(예를 들어 유드라짓(Eudragit)TM 유형 중합체)을 설계할 수 있다. 따라서, 위장관 내의 특정 pH하에서 분해되도록 코팅을 선택할 수 있고, 그로써 위에서 또는 회장 또는 십이지장에서 선택적으로 화합물을 방출할 수 있다.

<170> 코팅 대신에 또는 코팅에 더불어, 방출 조절제 예를 들어 위장관 내의 다양한 산성 또는 알칼리성 조건하에서 선택적으로 화합물을 방출시키도록 적응될 수 있는 방출 지연제를 포함하는 고체 기질로 약물을 나타낼 수 있다. 대신에, 기질 물질 또는 방출 지연 코팅은, 투약 형태가 위장관을 통과함에 따라 실질적으로 지속적으로 붕괴되는 붕괴성 중합체(예를 들어 말레산무수물 중합체)의 형태를 취할 수 있다.

<171> 국소성 사용을 위한 조성물은 연고, 크림, 분무액, 패치, 겔, 액체 방울 및 삽입(예를 들어 안(眼)내 삽입)을 포함한다. 이러한 조성물은 공지된 방법에 따라 제형화될 수 있다.

<172> 비경구적 투여용 조성물은 무균 수성 또는 유성 용액 또는 미세 현탁액으로서 전형적으로 나타내거나, 주사용 무균수로 즉석에서 제조하기 위해 미세하게 분할된 무균 분말 형태로 제공될 수 있다.

<173> 직장 또는 질내 투여용 제형의 예로는 질좌제 및 좌약을 들 수 있고, 이는 예를 들어 활성 화합물을 포함한, 형상을 만들 수 있는 물질 또는 왁스성 물질로부터 제조될 수 있다.

<174> 흡입에 의한 투여용 조성물은 흡입가능한 분말 조성물 또는, 액체 또는 분말 분무의 형태를 취할 수 있고, 분말 흡입 기구 또는 에어로졸 투여 기구를 사용한 표준적인 형태로 투여시킬 수 있다. 이러한 기구들은 익히 알려져 있다. 흡입에 의한 투여를 위해, 분말 제형은 활성 화합물을, 분말화된 희석제 예컨대 락토오스와 같은 불

활성 고형물과 함께 전형적으로 포함한다.

<175> 본 발명의 화합물은 일반적으로 단위 투약량 형태로 나타나며, 예컨대 바람직한 수준의 생물학적 활성을 제공하는데 충분한 화합물을 전형적으로 포함한다. 예를 들어, 경구 투여용으로 의도된 제형은 활성 성분 2 mg 내지 200 mg, 더욱 일반적으로는 10 mg 내지 100 mg, 예를 들어 12.5 mg, 25 mg 및 50 mg을 함유할 수 있다.

<176> **치료방법**

<177> 상기 활성 화합물을 이를 필요로하는 환자(예를 들어 사람 또는 동물 환자)에게 바람직한 치료적 효과를 달성하기에 충분한 양으로 투여될 수 있다.

<178> 이러한 투여를 필요로 하는 환자는 하나 이상의 정신병 예컨대 정신분열증의 정신병 특성으로부터 고통받거나 정신병 특성을 보이는 환자 또는 그러할 위험에 처한 환자이다.

<179> 원하는 효과는 정신병의 극심성 또는 이의 하나 이상의 증상의 예방, 완화 또는 감소이다. 이러한 증상은, 임상학적 평가 및 통상적인 방식의 시험을 통해 본 발명의 화합물의 투여가 환자에게서 나타난 증상을 변화시킬 수 있는지 아닌지를 판단할 수 있는 숙련된 자(예를 들어 숙련된 의사)에게 익히 공지되었다.

<180> 상기 화합물은, 치료적으로 또는 예방적으로 유용하고 일반적으로 무독성인 양으로 전형적으로 투여된다. 그러나, 특정한 상황에서 본 발명의 디히드로테트라베나진 화합물을 투여하는 이익은 어떠한 독성작용 또는 부작용의 불이익을 능가할 수 있고, 그러한 경우에는 독성의 정도에 관련된 양으로 화합물을 투여하는 것이 바람직하다고 간주될 수도 있다.

<181> 본 화합물의 전형적인 일일 투약량은 필요로 하는 곳에 더 많은 또는 더 적은 투약량이 투여될 수 있지만, 하루에 1000 mg 까지, 예를 들어 체중 1 kg당 0.01 mg 내지 10 mg의 범위, 더욱 일반적으로는 체중 1 kg당 0.025 mg 내지 5 mg, 예를 들어 체중 1 kg당 3 mg 까지, 그리고 더욱 전형적으로는 체중 1 kg당 0.15 mg 내지 5 mg까지 가능하다.

<182> 그러나, 궁극적으로 투여되는 화합물의 양은, 질환 또는 치료받는 생리학적 상태의 본성 및 주어진 투약 섭생에 의해 생성되는 치료학적 이득과 부작용의 존재 또는 부존재와 균형잡힌 것이어야 하며, 의사의 판단에 달린 것이다.

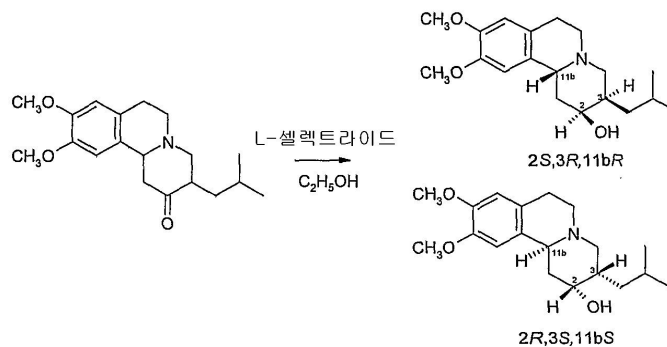
실시예

<183> 하기의 비-제한적인 실시예에는 본 발명의 디히드로테트라베나진 화합물의 합성 및 특성을 설명한다.

<184> **실시예 1**

<185> 2S,3S,11bR 및 2R,3R,11bS 디히드로테트라베나진 이성질체의 제조

<186> 1A. RR/SS 테트라베나진의 환원



<187>

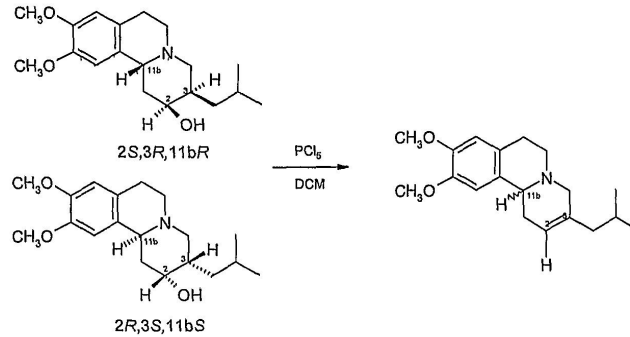
<188> 테트라히드로푸란 중 1M L-셀렉트라이드® (135 ml, 135 mmol, 2.87 당량)를 0 °C에서 30 분 동안 에탄올(75 ml) 및 테트라히드로푸란(75 ml) 중 테트라베나진 RR/SS 라세미체(15 g, 47 mmol)의 교반된 용액에 서서히 첨가하였다. 첨가한 후 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 완전히 교반한 후 실온까지 승온시켰다.

<189> 혼합물을 분쇄된 얼음(300 g) 위로 붓고, 물(100 ml)을 첨가하였다. 상기 용액을 디에틸 에테르(2 x 200 ml)로 추출하고, 합한 에테르 추출물을 물(100 ml)로 세척하고, 무수 탄산칼륨으로 부분 건조시켰다. 건조는 무수 황

산마그네슘을 사용하여 완성하고, 추출 후 용매를 감압 상태에서(차광, 욕조 온도 <math><20\text{ }^\circ\text{C}</math>) 제거하여 연한 황색 고체를 수득하였다.

<190> 상기 고체를 석유 에테르 (30-40 $^\circ\text{C}$)로 슬러리로 만들고 여과하여 백색 분말형 고체를 수득하였다(12 g, 80%).

<191> 1B. 환원된 테트라베나진의 탈수

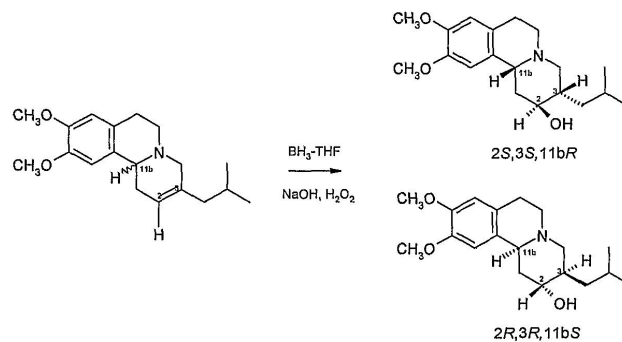


<192>

<193> 오염화인(32.8 g, 157.5 mmol, 2.5 당량)을 30 분 동안 몇 부분으로 나누어 0 $^\circ\text{C}$ 에서 디클로로메탄(200 ml) 중 실시예 1A(20 g, 62.7 mmol)로부터의 환원된 테트라베나진 생성물의 교반된 용액에 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 0 $^\circ\text{C}$ 에서 추가적으로 30 분 동안 교반하고, 분쇄된 얼음을 포함하는 2M 수성 탄산나트륨 용액(0 $^\circ\text{C}$) 속으로 상기 용액을 서서히 부었다. 초기 산가스방출이 멈추고 나면 혼합물을 고체 탄산나트륨을 사용하여 염기화하였다(계산값 pH 12).

<194> 알칼리성 용액을 에틸 아세테이트 (800 ml)를 사용하여 추출하고, 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 여과한 후 용매를 감압 상태에서 제거하여 갈색 기름을 수득하고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (이산화규소, 에틸 아세테이트)로 정제하여 반순수 알켄을 황색 고체로서 수득하였다(10.87 g, 58%).

<195> 1C. 실시예 1B로부터의 조질 알켄의 수화



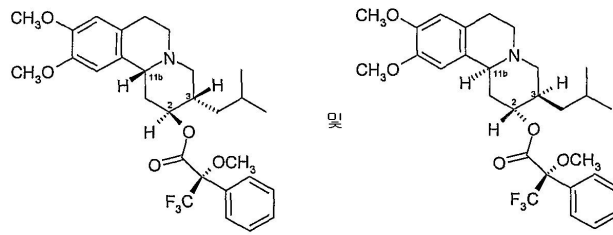
<196>

<197> 건조한 THF(52 ml) 중 실시예 1B로부터의 조질 알켄(10.87 g, 36.11 mmol) 용액을 실온에서 1M 보란-THF(155.6 ml, 155.6 mmol, 4.30 당량)를 적가방식으로 첨가하면서 처리하였다. 반응을 2 시간 동안 교반하고, 물(20 ml)을 첨가하고, 용액을 30% 수성 수산화나트륨 용액으로 pH 12로 염기화하였다..

<198> 수성 30% 과산화수소 용액(30 ml)을 교반된 알칼리성 반응 혼합물에 첨가하고, 용액을 환류로 1시간 동안 가열한 후 방치하여 냉각시켰다. 물(100 ml)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 250 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 후 용매를 감압 상태에서 제거하여 황색 기름을 수득하였다(9 g).

<199> 상기 기름을 분취용 HPLC(칼럼: Lichrospher Si60, 5 μm , 250 x 21.20 mm, 이동상: 헥산 : 에탄올 : 디클로로메탄 (85:15:5); UV 254 nm, 유속: 10 ml min⁻¹)을 사용하여 350 mg 씩 주입하여 정제한 다음 진공하에서 원하는 분획물을 농축시켰다. 이후 생성된 기름을 에테르에 용해시키고, 진공하에서 한번 더 농축시켜 상기에 나타낸 디히드로테트라베나진 라세미체를 황색 포말로서 수득하였다(5.76 g, 50%).

<200> 1D. 모서 에스테르 유도체의 제조



<201>

<202> R-(+)- α -메톡시- α -트리플루오로메틸페닐 아세트산(5 g, 21.35 mmol), 염화옥살릴(2.02 ml) 및 DMF(0.16 ml)를 무수 디클로로메탄(50 ml)에 첨가하고 용액을 실온에서 45 분 동안 교반하였다. 용액을 감압하에서 농축시키고 잔기를 무수 디클로로메탄(50 ml)으로 한번 더 흡수시켰다. 생성된 용액을 얼음-물 욕조를 사용하여 냉각시키고 디메틸아미노피리딘(3.83 g, 31.34 mmol)을 첨가한 다음 실시예 1C(5 g, 15.6 mmol)의 고체 생성물의 무수 디클로로메탄 내의 건조전(pre-dried) 용액(4Å 체로 걸러)을 첨가한다. 실온에서 45 분 동안 교반한 후, 물(234 ml)을 첨가하고 혼합물을 에테르(2 x 200 ml)로 추출하였다. 에테르 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 이산화규소 패드를 통과시키고, 에테르를 사용하여 생성물을 용출시켰다.

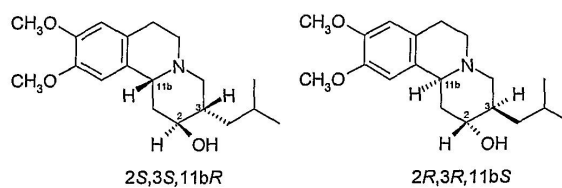
<203> 수집된 에테르 용출액을 감압하에서 농축시켜 기름을 수득하고, 이를 칼럼 크로마토그래피(이산화규소, 헥산 : 에테르 (10:1))를 사용하여 정제하였다. 수집된 원하는 칼럼 분획물을 증발시키고 감압 상태의 용매를 제거하여 고체를 수득하였으며 이는 추가적으로 칼럼 크로마토그래피(이산화규소, 헥산 : 에틸 아세테이트 (1:1))를 사용해서 정제하여, 모서 에스테르의 피크 1 및 2 내로 부분적으로 용해되는 3 개의 주성분을 수득하였다.

<204> 부하 300 mg의 상기 3 개 성분의 분취용 HPLC(칼럼: 2 x Lichrospher Si60, 5 μ m, 250 x 21.20 mm, 이동상: 헥산 : 이소프로판올 (97:3), UV 254 nm; 유속: 10 ml min⁻¹) 정제한 다음 진공하에서 원하는 분획물을 농축시켜 순수한 모서 에스테르 유도체를 수득하였다.

<205> 피크 1 (3.89 g, 46.5%)

<206> 피크 2 (2.78 g, 33%)

<207> 2 개의 피크에 상응하는 일부를 가수분해에 적용하여 이성질체 A 및 B로 확인되고 분석된 개개의 디히드로테트라베나진 이성질체를 유리시켰다. 이성질체 A 및 B는 각각 하기 구조 중 하나를 갖는 것으로 여겨진다.



<208>

<209> 더욱 엄밀하게는, 이성질체 B는 하기 실시예 4에서 기술된 X-선 결정학 실험을 근거로 하여 순수한 2S, 3S, 11bR 배위를 갖는 것으로 여겨졌다.

<210> 1E. 이성질체 A를 수득하기 위한 피크 1의 가수분해

<211> 수성 20% 수산화나트륨 용액(87.5 ml)을 메탄올(260 ml) 중 모서 에스테르 피크 1 (3.89 g, 7.27 mmol)의 혼합물에 첨가하고 혼합물을 교반하고 환류로 150 분 동안 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 물(200 ml)을 첨가하고 용액을 에테르(600 ml)로 추출하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 후, 감압하에서 농축시켰다.

<212> 잔기를 에틸 아세테이트(200 ml)를 사용하여 용해시키고, 용액을 물(2 x 50 ml)로 세척하고, 유기상을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 후, 감압하에서 농축시켜서 황색 포말을 수득하였다. 상기 물질을 칼럼 크로마토그래피(이산화규소, 에틸 아세테이트 : 헥산 (1:1)에서 에틸 아세테이트로 경사 용리)에 의해 정제하였다. 원하는 분획물을 합하고 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔기를 에테르로 흡수시키고 용매를 감압하에서 한번 더 제거하여 이성질체 A를 회색빛이 감도는 백색 포말로서 수득하였다(1.1 g, 47%).

<213> 2R,3R,11bS 배위를 갖는 것으로 여겨지는(절대적 입체화학 구조는 미결정됨) 이성질체 A는 ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, 질량 분석계, 키랄 HPLC 및 ORD에 의해 분석되었다. 이성질체 A에 대한 IR, NMR 및 MS 데이터를 표 1에 나열하고 키랄 HPLC 및 ORD 데이터는 표 3에 나열하였다.

<214> 1F. 이성질체 B를 수득하기 위한 피크 2의 가수분해

<215> 수성 20% 수산화나트륨 용액(62.5 ml)을 메탄올(185 ml) 중 모서 에스테르 피크 2 (2.78 g, 5.19 mmol)의 용액에 첨가하고 혼합물을 교반하여 150 분 동안 환류로 가열하였다. 실온으로 냉각한 후, 물(142 ml)을 첨가하고 용액을 에테르(440 ml)로 추출하고 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 후, 감압하에서 농축시켰다.

<216> 잔기를 에틸 아세테이트(200 ml)를 사용하여 용해하고, 용액을 물(2 x 50 ml)로 세척하고, 유기상을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 후, 감압하에서 농축시켰다. 석유 에테르(30-40 °C)를 잔기에 첨가하고 용액을 진공하에서 한번 더 농축시켜 이성질체 B를 백색의 포말로서 수득하였다(1.34 g, 81%).

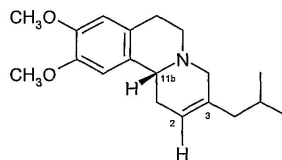
<217> 2S,3S,11bR 배위를 갖는 것으로 여겨지는 이성질체 B는 ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, 질량 분석계, 키랄 HPLC, ORD 및 X-선 결정학에 의해 분석되었다. 이성질체 B에 대한 IR, NMR 및 MS 데이터를 표 1에 나열하고 키랄 HPLC 및 ORD 데이터를 표 3에 나열하였다. X-선 결정학 데이터는 표 4에 나열하였다.

<218> 실시예 2

<219> 2R,3S,11bR 및 2S,3R,11bS 디히드로테트라베나진 이성질체의 제조

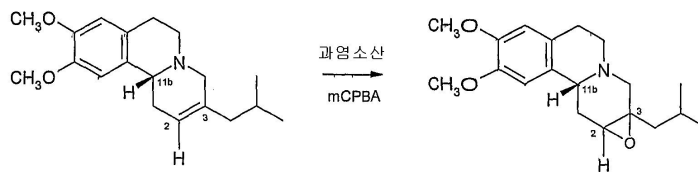
<220> 2A. 2,3-데히드로테트라베나진의 제조

<221> 테트라히드로푸란 중 RR 및 SS 테트라베나진 거울상 이성질체의 라세미 혼합물(15 g, 47 mmol)을 포함하는 용액을 실시예 1A의 방법에 의해 L-셀렉트라이드[®]로 환원시켜 2S,3R,11bR 및 2R,3S,11bS 디히드로테트라베나진 거울상 이성질체의 혼합물을 백색의 분말성 고체로서 수득하였다(12 g, 80%). 이후 부분 정제된 디히드로테트라베나진을 실시예 1B의 방법에 따라 PCl₅를 사용해서 탈수하여 11bR 및 11bS 2,3-데히드로테트라베나진 이성질체의 반-순수 혼합물(이중 11bR 거울상 이성질체는 하기에 나타내었다)을 황색 고체로서 수득하였다(12.92 g, 68%).



<222>

<223> 2B. 실시예 2A로부터 제조된 조질 알켄의 에폭시화



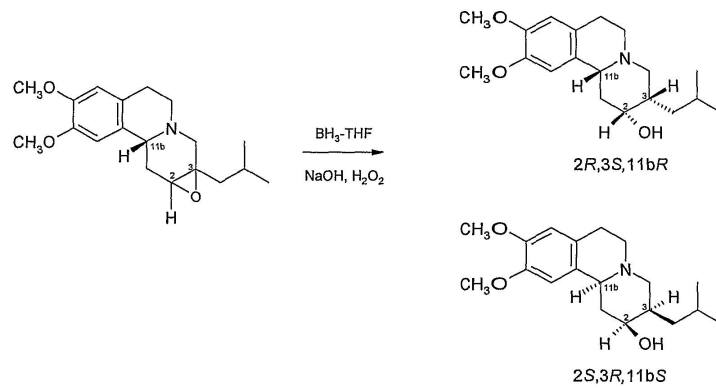
<224>

<225> 메탄올(215 ml) 중 실시예 2A로부터 제조된 조질 알켄의 교반된 용액(12.92 g, 42.9 mmol)에 메탄올(215 ml) 중 70% 과염소산(3.70 ml, 43 mmol) 용액을 첨가하였다. 77% 3-클로로페록시벤조산(15.50 g, 65 mmol)을 반응에 첨가하고 생성된 혼합물을 차광 상태로 실온에서 18 시간 동안 교반하였다.

<226> 반응 혼합물을 포화 수성 아황산나트륨 용액(200 ml)에 붓고, 물(200 ml)을 첨가하였다. 클로로포름(300 ml)을 생성된 에멀전에 첨가하고 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨(400 ml)으로 염기화하였다.

<227> 유기층을 수집하고 수성층을 추가의 클로로포름(2 x 150 ml)으로 세척하였다. 합한 클로로포름 층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 후 용매를 감압 상태에서 제거하여 갈색 기름을 수득하였다(14.35 g, 수율 > 100% - 생성물 내에 용매가 잔존할 개연성이 높음). 상기 물질을 추가적인 정제없이 사용하였다.

<228> 2C. 2B로부터 제조된 에폭시드의 환원성 개환



<229>

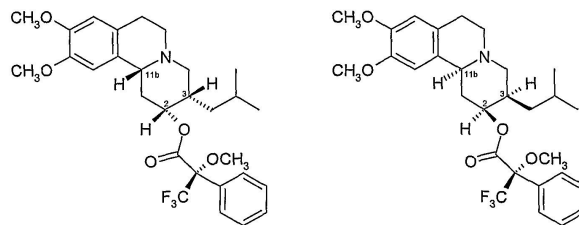
<230> 건조한 THF(80 ml) 중 실시예 2B로부터 제조된 조질 에폭시드(14.35 g, 42.9 mmol, 100% 수율로 가정)의 교반된 용액을 1M 보란/THF(184.6 ml, 184.6 mmol)로 서서히 15 분 동안 처리하였다. 상기 반응을 2 시간 동안 교반하고, 물(65 ml)을 첨가하고, 용액을 30 분 동안 환류로 교반하면서 가열하였다.

<231> 냉각 후, 30% 수산화나트륨 용액(97 ml)을 반응 혼합물에 첨가한 다음 30% 과산화수소 용액(48.6 ml)을 첨가하고, 반응을 교반하고 추가적으로 1 시간 동안 환류로 가열하였다.

<232> 냉각된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(500 ml)로 추출하고 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 후 용매를 감압 상태에서 제거하여 기름을 수득하였다. 헥산(230 ml)을 기름에 첨가하고 용액을 감압하에서 재-농축시켰다.

<233> 유성 잔기를 칼럼 크로마토그래피(이산화규소, 에틸 아세테이트)로 정제하였다. 원하는 분획물을 합하고 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔기를 칼럼 크로마토그래피 (이산화규소, 헥산에서 에테르로 경사)를 사용하여 한 번 더 정제하였다. 원하는 분획물을 합하고 용매를 감압하에서 증발시켜서 연한 황색 고체를 수득하였다(5.18 g, 38%).

<234> 2D. 2R,3S,11bR 및 2S,3R,11bS 디히드로테트라베나진 이성질체의 모서 에스테르 유도체의 제조



<235>

<236> R-(+)- α -메톡시- α -트리플루오로메틸페닐 아세트산(4.68 g, 19.98 mmol), 염화옥살릴(1.90 ml) 및 DMF(0.13 ml)를 무수 디클로로메탄(46 ml)에 첨가하고 용액을 실온에서 45 분 동안 교반하였다. 용액을 감압하에서 농축시키고 잔기를 무수 디클로로메탄(40 ml)으로 한번 더 흡수시켰다. 생성된 용액을 얼음-물 욕조를 사용하여 냉각시키고 디메틸아미노피리딘(3.65 g, 29.87 mmol)을 첨가한 다음 실시예 2C의 고체 생성물(4.68 g, 14.6 mmol)의 무수 디클로로메탄(20 ml) 중 건조된 용액(4Å 체로 걸러)을 첨가하였다. 실온에서 45 분 동안 교반한 후, 물(234 ml)을 첨가하고 혼합물을 에테르(2 x 200 ml)로 추출하였다. 에테르 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 이산화규소 패드를 통과시키고, 생성물을 에테르를 사용하여 용출시켰다.

<237> 수집된 에테르 용출액을 감압하에서 농축시켜 기름을 수득하였고, 이를 칼럼 크로마토그래피(이산화규소, 헥산 : 에테르 (1:1))를 사용하여 정제하였다. 수집된 원하는 칼럼 분획물을 증발시키고 감압 상태에서 용매를 제거하여 핑크색 고체를 수득하였다(6.53 g).

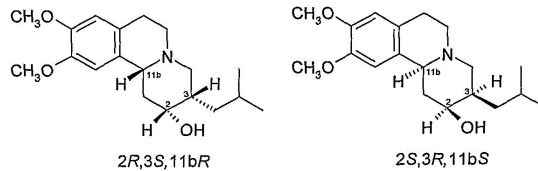
<238> 부하 100 mg으로 상기 고체의 분취용 HPLC(칼럼: 2 x Lichrospher Si60, 5 μm , 250 x 21.20 mm; 이동상 헥산 : 이소프로판올 (97:3); UV 254 nm; 유속: 10 ml min⁻¹)로 정제한 다음 진공하에서 원하는 분획물을 농축시켜 고체를 수득하고, 이를 석유 에테르(30-40 °C)로 슬러리로 만들고 여과를 통해 수집하여 순수한 모서 에스테르 유

도체를 수득하였다.

<239> 피크 1 (2.37 g, 30%)

<240> 피크 2 (2.42 g, 30%)

<241> 상기 2 개의 피크에 상응하는 일부를 가수분해에 적용하여 이성질체 C 및 D로서 확인되고 분석된 개개의 디히드 로테트라메나진 이성질체를 유리시켰다. 이성질체 C 및 D는 각각 하기 구조 중 하나를 갖는 것으로 여겨진다.



<242>

<243> 2F. 이성질체 C를 수득하기 위한 피크 1의 가수분해

<244> 20% 수성 수산화나트륨 용액(53 ml)을 메탄올(158 ml) 중 모셔 에스테르 피크 1 (2.37 g, 4.43 mmol)의 교반된 용액에 첨가하고 혼합물을 환류에서 150 분 동안 교반하였다. 냉각한 후 물(88 ml)을 반응 혼합물에 첨가하고 생성된 용액을 에테르(576 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 후 용매를 감압 상태에서 제거하였다. 에틸 아세테이트(200 ml)를 잔기에 첨가하고 용액을 물(2 x 50 ml)로 세척하였다. 유기 용액을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 여과한 후 용매를 감압 상태에서 제거하였다.

<245> 상기 잔기를 석유 에테르(30-40 °C)로 처리하고 생성된 현탁 고체를 여과를 통해 수집하였다. 여과액을 감압 상태에서 농축시키고, 현탁 고체의 두번째 일단을 여과를 통해 수집하였다. 수집된 고체 모두를 합하고 감압하에서 건조시켜 이성질체 C를 수득하였다(1.0 g, 70%).

<246> 2R,3S,11bR 또는 2S,3R,11bS 배위 (절대적 입체화학 구조는 미결정됨)를 갖는 것으로 여겨지는 이성질체 C를 ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, 질량 분석계, 키랄 HPLC 및 ORD에 의해 분석하였다. 이성질체 C에 대한 IR, NMR 및 MS 데이터를 표 2에 나열하였고, 키랄 HPLC 및 ORD 데이터를 표 4에 나열하였다.

<247> 2G. 이성질체 D를 수득하기 위한 피크 2의 가수분해

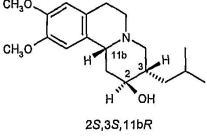
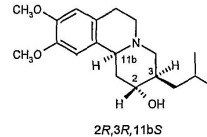
<248> 20% 수성 수산화나트륨 용액(53 ml)을 메탄올(158 ml) 중 모셔 에스테르 피크 2 (2.42 g, 4.52 mmol)의 교반된 용액에 첨가하고, 혼합물을 환류에서 150 분 동안 교반하였다. 냉각 후, 물(88 ml)을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 용액을 에테르(576 ml)로 추출하였다. 유기 추출물을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 후 용매를 감압 상태에서 제거하였다. 에틸 아세테이트(200 ml)를 잔기에 첨가하고, 용액을 물(2 x 50 ml)로 세척하였다. 유기 용액을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 후 용매를 감압 상태에서 제거하였다.

<249> 상기 잔기를 석유 에테르(30-40 °C)로 처리하고, 생성된 옐로우색 현탁 고체를 여과를 통해 수집하였다. 상기 고체를 에틸 아세테이트 : 헥산 (15:85) 중에 용해시키고, 칼럼 크로마토그래피(이산화규소, 에틸 아세테이트 : 헥산 (15:85)에서 에틸 아세테이트로 경사 용리)에 의해 정제하였다. 원하는 분획물을 합하고, 용매를 감압 상태에서 제거하였다. 잔기를 석유 에테르(30-40 °C)로 슬러리로 만들고 생성된 현탁액을 여과를 통해 수집하였다. 수집된 고체를 감압하에서 건조시켜 이성질체 D를 백색 고체로서 수득하였다(0.93 g, 64%).

<250> 2R,3S,11bR 또는 2S,3R,11bS 배위(절대적 입체화학 구조는 미결정됨)를 갖는 것으로 여겨지는 이성질체 D를 ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR, 질량 분석계, 키랄 HPLC 및 ORD에 의해 분석하였다. 이성질체 D에 대한 IR, NMR 및 MS 데이터를 표 2에 나열하였고, 키랄 HPLC 및 ORD 데이터를 표 4에 나열하였다.

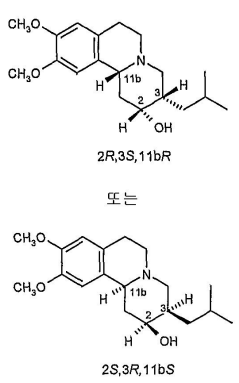
<251> 표 1 및 2에서, 적외선 스펙트럼을 KBr 디스크 방법을 사용하여 측정하였다. Varian Gemini NMR 분광계 (200 MHz.)를 사용하여 중수소화된 클로로포름 중 용액에 ¹H NMR 스펙트럼을 수행하였다. Varian Gemini NMR 분광계 (50MHz)를 사용하여 중수소화된 클로로포름 중 용액에 ¹³C NMR 스펙트럼을 수행하였다. Micromass Platform II (ES⁺ 조건) 분광계를 사용하여 질량 스펙트럼을 수득하였다. 표 3 및 4에서, Optical Activity PolAar 2001 계기를 사용하여 24 °C에서 메탄올 용액 중 광회전 분산도를 수득하였다. HP1050 HPLC 크로마토그래프를 사용하여 HPLC 잔류 시간 측정을 UV 검출로 수행하였다.

표 1

표 1 분광 데이터				
다이하드로테트라베나진 이성질체	¹ H-NMR 스펙트럼 (CDCl ₃)	¹³ C-NMR 스펙트럼 (CDCl ₃)	IR 스펙트럼 (KBr 고체)	질량 스펙트럼 (ES ⁺)
이성질체 A 및 B  <p>2S,3S,11bR</p> 또는  <p>2R,3R,11bS</p>	6.67δ 1H (s); 6.57δ 1H (s); 3.84δ 6H (s); 3.55δ 1H (br. d); 3.08δ 1H (m); 2.79δ 2H (m); 2.55δ 3H (m); 2.17δ 1H (m); 1.72δ 6H (m); 1.02δ 1H (m); 0.88δ 6H (t)	147.7δ; 147.6δ; 130.5δ; 127.6δ; 112.1δ; 108.4δ; 70.5δ; 57.5δ; 56.5δ; 56.3δ; 54.8δ; 53.2δ; 40.4δ; 40.1δ; 36.0δ; 28.8δ; 26.2δ; 23.7δ; 22.9δ	2950 cm ⁻¹ ; 2928 cm ⁻¹ ; 2868 cm ⁻¹ ; 2834 cm ⁻¹ ; 1610 cm ⁻¹ ; 1511 cm ⁻¹ ; 1464 cm ⁻¹ ; 1364 cm ⁻¹ ; 1324 cm ⁻¹ ; 1258 cm ⁻¹ ; 1223 cm ⁻¹ ; 1208 cm ⁻¹ ; 1144 cm ⁻¹ ; 1045 cm ⁻¹ ; 1006 cm ⁻¹ ; 870 cm ⁻¹ ; 785 cm ⁻¹ ; 764 cm ⁻¹	MH ⁺ 320

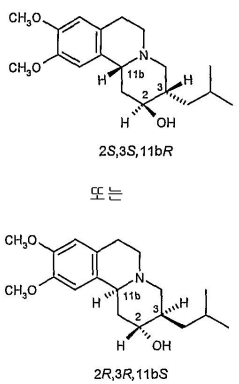
<252>

표 2

표 2 분광 데이터				
다이하드로테트라베나진 이성질체	¹ H-NMR 스펙트럼 (CDCl ₃)	¹³ C-NMR 스펙트럼 (CDCl ₃)	IR 스펙트럼 (KBr 고체)	질량 스펙트럼 (ES ⁺)
이성질체 C 및 D  2R,3S,11bR 또는 2S,3R,11bS	6.68 δ 1H (s); 6.58 δ 1H (s); 3.92 δ 1H (m); 3.84 δ 6H (s); 3.15 δ 1H (m); 2.87 δ 3H (m); 2.43 δ 4H (m); 1.81 δ 1H (m); 1.64 δ 4H (m); 1.21 δ 1H (m); 0.94 δ 3H (d); 0.89 δ 3H (d)	147.8 δ; 147.7 δ; 130.4 δ; 127.2 δ; 112.0 δ; 108.3 δ; 72.4 δ; 61.2 δ; 58.3 δ; 56.5 δ; 56.3 δ; 52.7 δ; 38.6 δ; 36.7 δ; 34.4 δ; 29.6 δ; 26.5 δ; 24.4 δ; 22.5 δ	3370 cm ⁻¹ ; 2950 cm ⁻¹ ; 2929 cm ⁻¹ ; 1611 cm ⁻¹ ; 1512 cm ⁻¹ ; 1463 cm ⁻¹ ; 1362 cm ⁻¹ ; 1334 cm ⁻¹ ; 1259 cm ⁻¹ ; 1227 cm ⁻¹ ; 1148 cm ⁻¹ ; 1063 cm ⁻¹ ; 1024 cm ⁻¹ ; 855 cm ⁻¹ ; 766 cm ⁻¹	MH ⁺ 320

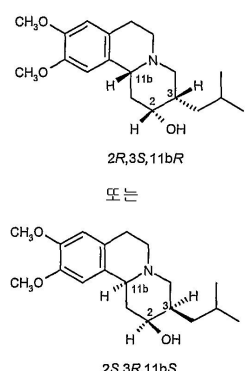
<253>

표 3

표 3 크로마토그래피 및 ORD 데이터		
다이하드로테트라베나진 이성질체	키랄 HPLC 방법 및 잔류 시간	ORD (MeOH, 21°C)
이성질체 A 및 B  2S,3S,11bR 또는 2R,3R,11bS	칼럼: Chirex (S)-VAL, (R)-NEA, 250 x 4.6 mm 이동상: hexan : 1,2-디클로로에탄 : 에탄올 (36:62:2) 유속: 1.0 ml min ⁻¹ UV: 254 nm 잔류 시간: 이성질체 A 16.6 min 이성질체 B 15.3 min	이성질체 A [α _D]-114.6° 이성질체 B [α _D] +123°

<254>

표 4

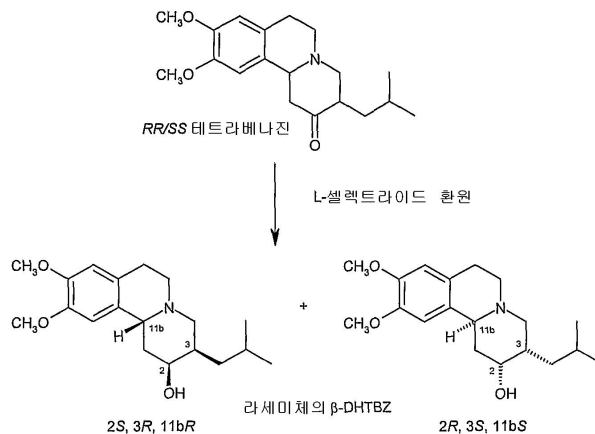
표 4 크로마토그래피 및 ORD 데이터		
이성질체 C 및 D	칼럼: Chirex (S)-VAL, (R)-NEA, 250 x 4.6mm	이성질체 C [α _D] +150.9°
 <p>또는</p>	이동상: hexan : 에탄올 (92:8)	이성질체 D [α _D] -145.7°
	유속: 1.0 ml min ⁻¹	UV: 254 nm
	잔류 시간:	
	이성질체 C 20.3 min	
	이성질체 D 19.4 min	

<255>
<256>
<257>
<258>

실시예 3

이성질체 B의 제조 및 메실레이트 염의 제조의 대체 방법

3A. RR/SS 테트라베나진의 환원



<259>
<260>
<261>
<262>

테트라히드로푸란(52 ml, 52 mmol, 1.1 당량) 중 1M L-셀렉트라이드[®]를 테트라히드로푸란(56 ml) 중 테트라베나진 라세미체(15 g, 47 mmol)의 냉각된(얼음 욕조), 교반된 용액에 30 분 동안 서서히 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 방치하여 실온까지 승온시키고 추가적으로 6 시간 동안 교반하였다. TLC 분석(이산화규소, 에틸 아세테이트)에는 매우 적은 양의 출발 물질만 남아있는 것으로 나타났다.

혼합물을 분쇄된 얼음(112 g), 물(56 ml) 및 냉각된 아세트산(12.2 g)의 교반된 혼합물에 부었다. 생성된 황색 용액을 에테르(2 x 50 ml)로 세척하고, 고체 탄산나트륨(계산값 13 g)을 서서히 첨가함으로써 염기화하였다. 석유-에테르(30-40 °C)(56 ml)를 교반하면서 혼합물에 첨가하고, 여과함으로써 조질 β-DHTBZ를 백색 고체로서 수집하였다.

상기 조질 고체를 디클로로메탄(계산값 150 ml) 중에 용해하고, 생성된 용액을 물(40 ml)로 세척하고, 무수 황산마그네슘을 사용하여 건조시키고, 여과하고, 감압 상태에서 계산값 40 ml로 농축시켰다. 백색 고체의 질은 현탁액이 제조되었다. 석유-에테르(30-40 °C)(56 ml)를 첨가하고, 현탁액을 15 분 동안 실험실 온도에서 교반하였다. 생성물을 여과함으로써 수집하고, 여과기 상에서 순백색이 될 때까지 석유-에테르(30-40 °C)(40 내지 60 ml)를 사용하여 세척하고, 실온에서 공기 건조하여 β-DHTBZ(10.1 g, 67%)를 백색 고체로서 수득하였다. TLC 분석(이산화규소, 에틸 아세테이트)에는 하나의 성분만 나타났다.

<263> 3B. 라세미 β-DHTBZ의 장뇌술폰산 염의 제조 및 분별결정

- <264> 실시예 3A의 생성물 및 1 당량의 (S)-(+)-장뇌-10-술폰산을 최소량의 메탄올 중에 가열하면서 용해하였다. 생성된 용액을 방지하여 냉각시킨 후 생성된 고체 침전물의 형성이 완료될 때까지 에테르로 서서히 희석시켰다. 생성된 백색 결정 고체를 여과함으로써 수집하였고, 에테르로 세척하고 건조시켰다.
- <265> (10 g)의 장뇌술폰산 염을 뜨거운 순수한 에탄올(170 ml) 및 메탄올(30 ml) 혼합물 중에 용해하였다. 생성된 용액을 교반하고, 방지하여 냉각시켰다. 2 시간 후, 형성된 침전물을 여과에 의해 백색 결정 고체(2.9 g)로서 수집하였다. 결정체 물질의 견본을 과잉 포화된 수성 탄산나트륨 및 디클로로메탄으로 분리 깔때기 내에서 진탕시켰다. 유기상을 분리하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 상태에서 농축시켰다. 잔기를 석유-에테르(30-40 °C)를 사용하여 저장하고, 유기 용액을 한번 더 농축시켰다. Chirex (S)-VAL 및 (R)-NEA 250 x 4.6 mm 칼럼을 사용한, 염 및 유속 1 ml/분인 헥산 : 에탄올 (98:2) 용리액의 키랄 HPLC 분석에는 유리된 β-DHTBZ가 하나의 거울상 이성질체로 농축되었음이 나타났다(e.e. 계산값 80%).
- <266> 농축된 장뇌술폰산 염(14 g)을 뜨거운 순수한 에탄올(140 ml) 중에 용해하고, 프로판-2-올(420 ml)을 첨가하였다. 생성된 용액을 교반하고, 1 분 내에 침전물이 형성되기 시작했다. 혼합물을 방지하여 실온으로 냉각하고, 1 시간 동안 교반하였다. 형성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에테르로 세척하고, 건조시켜 백색 결정 고체를 수득하였다(12 g).
- <267> 결정체 물질을 과잉 포화 수성 탄산나트륨 및 디클로로메탄으로 분리 깔때기 내에서 진탕시켰다. 유기상을 분리하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 상태에서 농축시켰다. 잔기를 석유-에테르(30-40 °C)를 사용하여 저장하고, 유기 용액을 한번 더 농축시켜 (+)-β-DHTBZ(6.6 g, ORD +107.8° 를 수득(진공에서 건조시킨 후) 하였다. 유리된 거울상 이성질체는 e.e. >97%이다.

<268> 3C. 이성질체 B의 제조

- <269> 디클로로메탄(55 ml) 중 오염화인(4.5 g, 21.6 mmol, 1.05 당량) 용액을 디클로로메탄(90 ml) 중 실시예 3B(6.6 g, 20.6 mmol) 생성물의 교반된, 냉각된(얼음-물 욕조) 용액에 10 분 동안 서서히 첨가하였다. 첨가가 완료된 때, 생성된 황색 용액을 추가적인 10 분 동안 교반하고, 물(90 ml) 및 분쇄된 얼음(90 g) 중 탄산나트륨(15 g)의 급속히 교반된 혼합물에 부었다. 혼합물을 추가적으로 10 분 동안 교반하고 분리 깔때기로 옮겼다.
- <270> 일단 상이 분리되면, 갈색 디클로로메탄 층을 제거하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압 상태에서 농축시켜 조질 알켄 중간체를 갈색 기름으로서 수득하였다(계산값 6.7 g). TLC 분석(이산화규소, 에틸 아세테이트)에는 (+)-β-DHTBZ이 조질 생성물에 남지 않았음이 나타났다.
- <271> 무수 테트라히드로푸란(40 ml) 중에 조질 알켄을 흡수시키고 (건조한 질소 분위기) THF 중 붕산염의 용액(1 M 용액, 2.5 당량, 52 ml)을 15 분 동안 교반하면서 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. TLC 분석(이산화규소, 에틸 아세테이트)에는 알켄 중간체가 반응 혼합물에 남지 않았음이 나타났다.
- <272> 물(10 ml) 중 수산화나트륨(3.7 g)의 용액을 교반중 반응 혼합물에 첨가한 다음, 과산화수소의 수성 용액(50%, 계산값 7 ml)을 첨가하고, 제조된 2상 혼합물을 1 시간 동안 환류에서 교반하였다. 본 유기상의 TLC 분석(이산화규소, 에틸 아세테이트)에는 이성질체 B로 기대되는 생성물의 출현이 Rf로 나타났다.
- <273> 반응 혼합물을 방지하여 실온으로 냉각시키고, 분리 깔때기 내로 부었다. 상부 유기층을 제거하고, 감압하에서 농축시켜 THF의 다수를 제거하였다. 잔기를 에테르(안정된 (BHT), 75 ml)에 흡수시키고, 물(40 ml)로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜 연한 황색 기름을 수득하였다(8.1 g).
- <274> 상기 황색 기름을 칼럼 크로마토그래피(이산화규소, 에틸 아세테이트 : 헥산 (80:20), 100% 에틸 아세테이트까지 증가)를 사용하여 정제하고, 바람직한 칼럼 분획물을 수집하고, 합하고, 감압 상태에서 농축시켜 연한 기름을 수득하였고, 이를 에테르(안정된, 18 ml)로 처리하고, 감압 상태에서 농축시켜 이성질체 B를 연한 황색 고체 포말로서 수득하였다(2.2 g).
- <275> 실시예 3B에서 나열한 조건을 사용한 키랄 HPLC로 이성질체 B가 97% 초과인 거울상 이성질체 과잉물(e.e.)로 생성되었음이 확인되었다.
- <276> 광회전을 Bellingham Stanley ADP220 편광계를 사용하여 측정하고 +123.5° 의 [α_D]를 수득하였다.

<277> 3D. 이성질체 B의 메실레이트 염의 제조

- <278> 이성질체 B의 메탄술폰산염을 최소량의 에탄올 중 실시예 3C로부터의 이성질체 B의 1 당량 및 메탄 술폰산 1 당량의 혼합물을 용해함으로써 제조하고, 이후 디에틸 에테르를 첨가하였다. 생성된 백색 침전물을 여과함으로써 수집하고, 진공 속에서 건조시켜 수율 계산값 85% 및 순도(HPLC에 의해) 계산값 96%의 메실레이트 염으로 수득하였다.
- <279> 실시예 4
- <280> 이성질체 B에 대한 X-선 결정학적 연구
- <281> 이성질체 B의 (S)-(+)-장뇌-10-술폰산 염을 제조하고, 단일 결정을 하기 조건하에서 X-선 결정학적 연구에 적용시켰다:
- <282> 회절계: Nonius KappaCCD 영역 검출기 (비대칭 단위를 충전시키기 위한 t/i 스캔 및 OJ 스캔).
- <283> 세포 측정: DirAx (참조: Duisenberg, A.J.M.(1992). *J. Appl. Cryst.* 25, 92-96.).
- <284> 데이터 수집: 수집 (참조: Collect: Data collection software, R. Hooft, Nonius B. V, 1998).
- <285> 데이터 정리 및 세포 정제: 데모 (참조: Z. Otwinowski & W. Minor, *Methods in Enzymology* (1997) Vol. 276: *Macromolecular Crystallography*, part A, pp. 307-326; C. W. Carter, Jr & R. M. Sweet, Eds., Academic Press).
- <286> 흡수 보정: Sheldrick, G. M. SADABS - Bruker Nonius 영역 검출기 스케일링 및 흡수 보정 - V2. \ 0.
- <287> 구조 용액(Structure solution): SHELXS97 (참조: G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* (1990) A46 467-473).
- <288> 구조 정제(Structure refinement): SHELXL97 (참조: G. M. Sheldrick (1997), University of Gottingen, Germany).
- <289> 그래픽: Cameron - A Molecular Graphics Package (참조: D. M. Watkin, L. Pearce and C. K. Prout, *Chemical Crystallography Laboratory*, University of Oxford,1993).
- <290> 특이한 세부사항: 상이한 지도 내에 위치시키고 제한을 가하여 정제한 NH 및 OH의 수소를 제외한 모든 수소 원자를 이상적인 위치에 두고, 라이딩 모형(riding model)을 사용하여 정제하였다. 키랄성: NI=R, CI2=S, CI3=S, CI5=R, C21=S, C24=R
- <291> 상기 연구 결과가 하기 표 A, B, C, D 및 E에 나열되었다.
- <292> 표에서 RUS0350 표기는 이성질체 B를 지시한다.

표 A

표 A

기능군식별자	2005bdy0585 (RUS0350)
실형식	$C_{29}H_{45}NO_7S$
분자량	551.72
온도	120(2) K
파장	0.71073 Å
결정계	사방정계
공간군	$P2_12_12_1$
세포크기	$a = 7.1732(9)$ Å $b = 12.941(2)$ Å $c = 31.025(4)$ Å
부피	2880.1(7) Å ³
Z	4
밀도 (calculated)	1.272 Mg / m ³
흡광계수	0.158 mm ⁻¹
$F(000)$	1192
결정	무색판
결정크기	0.2 × 0.2 × 0.04 mm ³
자료수집 θ 범위	3.06 – 27.37°
인덱스 범위	$-8 \leq h \leq 9, -16 \leq k \leq 16, -36 \leq l \leq 39$
반사	36802
독립반사	6326 [$R_{int} = 0.0863$]
$\theta = 27.37^\circ$ 에 대한 완전성	97.1 %
흡수율	등가물로부터 반경험적
최대 및 최소투과	0.9937 및 0.9690
정제방법	F^2 에 대한 Full-matrix least-squares 방법
자료 / 제한 / 계수	6326 / 1 / 357
F^2 에 대한 적합도	1.042
최종 R 인덱스 [$I^2 > 2\sigma(I)$]	$RI = 0.0498, wR2 = 0.0967$
R 인덱스 (all data)	$RI = 0.0901, wR2 = 0.1108$
절대구조계수	0.04(8)
소광계수	0.0059(7)
피크와 홈의 최대차이	0.236 및 $-0.336 e \text{ \AA}^{-3}$

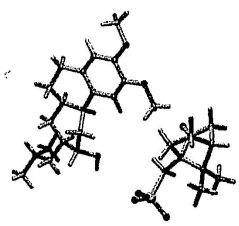


표 B

표 B. 원자좌표 [$\times 10^4$], 동일한 등방성 변위 계수 [$A^2 \times 10^3$] 및 자리 점유율 인자. U_{eq} 는 직교 U^{ij} 텐서의 증적의 3분의 1로서 정의된다.

원자	x	y	z	U_{eq}	S.o.f.
NI	4839(3)	11119(2)	2180(1)	24(1)	1
O1	2515(3)	13171(1)	349(1)	31(1)	1
O2	5581(3)	14030(1)	598(1)	32(1)	1
O3	9220(3)	12834(2)	2385(1)	36(1)	1
Cl	870(4)	12674(2)	190(1)	36(1)	1
C2	3176(3)	12838(2)	739(1)	25(1)	1
C3	2346(4)	12109(2)	997(1)	25(1)	1
C4	3124(3)	11821(2)	1395(1)	24(1)	1
C5	4773(3)	12276(2)	1527(1)	23(1)	1
C6	5629(4)	13024(2)	1262(1)	24(1)	1
C7	4861(4)	13308(2)	875(1)	25(1)	1
C8	7189(4)	14582(2)	747(1)	38(1)	1
C9	2182(3)	11023(2)	1673(1)	28(1)	1
Cl0	2759(3)	11118(2)	2137(1)	26(1)	1
Cl1	5366(3)	11096(2)	2656(1)	25(1)	1
C12	7292(4)	11536(2)	2747(1)	25(1)	1
C13	7468(4)	12663(2)	2590(1)	25(1)	1
C14	5988(4)	12911(2)	2252(1)	25(1)	1
C15	5773(4)	12010(2)	1943(1)	24(1)	1
C16	7734(4)	11477(2)	3232(1)	28(1)	1
C17	7752(4)	10418(2)	3449(1)	34(1)	1
C18	9198(6)	9696(3)	3249(1)	65(1)	1
C19	8114(4)	10562(2)	3930(1)	41(1)	1
C20	7509(4)	8131(2)	1250(1)	31(1)	1
S1	7409(1)	8792(1)	1754(1)	27(1)	1
O4	7758(2)	7965(1)	2064(1)	30(1)	1
O5	8831(3)	9582(2)	1760(1)	49(1)	1
O6	5524(2)	9221(1)	1798(1)	32(1)	1
O7	7406(3)	6932(1)	498(1)	48(1)	1
C21	6858(3)	8622(2)	830(1)	25(1)	1
C22	7154(4)	7851(2)	459(1)	30(1)	1
C23	7073(4)	8450(2)	40(1)	32(1)	1
C24	6648(3)	9544(2)	203(1)	28(1)	1
C25	4742(3)	8877(2)	787(1)	29(1)	1
C26	4742(3)	8877(2)	787(1)	29(1)	1
C27	7773(4)	9610(2)	630(1)	25(1)	1
C28	7431(4)	10628(2)	868(1)	29(1)	1
C29	9895(4)	9489(2)	569(1)	36(1)	1

표 C

표 C. 결합길이 [Å] 및 각도 [°].

NI-C10	1.498(3)	C14-C15	1.518(3)
NI-C15	1.522(3)	C16-C17	1.526(3)
NI-C11	1.524(3)	C17-C18	1.527(4)
01-C2	1.368(3)	C17-C19	1.527(4)
01-C1	1.432(3)	C20-C21	1.525(3)
02-C7	1.369(3)	C20-S 1	1.784(2)
02-C8	1.433(3)	SI-05	1.4442(19)
03-C13	1.425(3)	SI-04	1.4607(17)
C2-C3	1.372(3)	SI-06	1.4676(18)
C2-C7	1.417(3)	07-C22	1.208(3)
C3-C4	1.407(3)	C21-C22	1.537(4)
C4-C5	1.384(3)	C21-C26	1.559(3)
C4-C9	1.506(3)	C21-C27	1.565(3)
C5-C6	1.411(3)	C22-C23	1.517(4)
C5-C15	1.516(3)	C23-C24	1.535(4)
C6-C7	1.372(3)	C24-C25	1.548(4)
C9-C10	1.504(3)	C24-C27	1.554(4)
C11-C12	1.521(3)	C25-C26	1.557(4)
C12-C16	1.540(3)	C27-C28	1.529(3)
C12-C13	1.544(3)	C27-C29	1.542(4)
C13-C14	1.524(3)		
C10-NI-C15	113.33(19)	C12-C11-NI	113.43(19)
C10-NI-C11	109.46(18)	C11-C12-C16	110.5(2)
C15-NI-C11	111.96(19)	C11-C12-C13	111.7(2)
C2-01-C1	116.6(2)	C16-C12-C13	109.84(19)
C7-02-C8	116.27(19)	03-C13-C14	106.0(2)
01-C2-C3	125.5(2)	03-C13-C12	111.1(2)
01-C2-C7	115.0(2)	C14-C13-C12	111.0(2)
C3-C2-C7	119.5(2)	C15-C14-C13	110.1(2)
C2-C3-C4	121.5(2)	C5-C15-C14	114.3(2)
C5-C4-C3	119.2(2)	C5-C15-NI	112.0(2)
C5-C4-C9	120.3(2)	C14-C15-NI	108.7(2)
C3-C4-C9	120.5(2)	C17-C16-C12	118.4(2)
C4-C5-C6	119.4(2)	C16-C17-C18	112.2(2)
C4-C5-C15	124.1(2)	C16-C17-C19	108.7(2)
C6-C5-C15	116.6(2)	C18-C17-C19	110.8(3)
C7-C6-C5	121.3(2)	C21-C20-S1	122.51(18)
02-C7-C6	125.4(2)	05-SI-04	112.93(11)
02-C7-C2	115.4(2)	05-SI-06	112.47(12)
C6-C7-C2	119.2(2)	04-SI-06	111.93(11)
C10-C9-C4	111.7(2)	05-SI-C20	108.81(13)
NI-C10-C9	111.0(2)	04-SI-C20	102.60(11)
06-SI-C20	107.44(12)	C23-C24-C25	106.4(2)
C20-C21-C22	109.0(2)	C23-C24-C27	103.3(2)
C20-C21-C26	117.3(2)	C25-C24-C27	102.3(2)
C22-C21-C26	102.1(2)	C24-C25-C26	102.9(2)
C20-C21-C27	123.4(2)	C25-C26-C21	104.2(2)
C22-C21-C27	100.21(19)	C28-C27-C29	107.8(2)
C26-C21-C27	101.7(2)	C28-C27-C24	112.0(2)
07-C22-C23	126.4(2)	C29-C27-C24	113.7(2)
07-C22-C21	125.9(2)	C28-C27-C21	116.5(2)
C23-C22-C21	107.7(2)	C29-C27-C21	112.3(2)
C22-C23-C24	101.3(2)	C24-C27-C21	94.27(19)

표 D

표 D. 이방성 변위 계수 [$A^2 \times 10^3$]. 이방성 변위 인자 역지수는 $-2\pi^2[h^2 a^2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ 형태를 취한다.

원자	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
NI	26(1)	24(1)	23(1)	2(1)	-1(1)	-3(1)
O1	37(1)	30(1)	24(1)	3(1)	-7(1)	-4(1)
O2	41(1)	31(1)	25(1)	5(1)	-2(1)	-10(1)
O3	26(1)	49(1)	32(1)	7(1)	-3(1)	-9(1)
Cl	41(2)	36(2)	32(2)	3(1)	-9(1)	-8(2)
C2	30(2)	24(2)	22(1)	1(1)	-1(1)	2(1)
C3	25(1)	26(1)	24(1)	-3(1)	-2(1)	2(1)
C4	26(2)	22(1)	23(1)	-1(1)	2(1)	-1(1)
C5	24(1)	22(1)	23(1)	-2(1)	1(1)	0(1)
C6	26(1)	22(1)	24(1)	-3(1)	2(1)	-5(1)
C7	30(2)	22(1)	22(1)	2(1)	4(1)	-4(1)
C8	45(2)	34(2)	36(2)	5(1)	-2(1)	-20(2)
C9	23(1)	32(1)	29(2)	3(1)	-1(1)	-4(1)
ClO	26(1)	29(1)	25(1)	2(1)	0(1)	-5(1)
C11	31(1)	25(1)	20(1)	2(1)	0(1)	-2(1)
C12	26(1)	26(1)	23(1)	-1(1)	1(1)	-1(1)
Cl3	26(1)	28(1)	23(1)	-1(1)	-1(1)	-2(1)
Cl4	30(2)	22(2)	24(1)	-1(1)	1(1)	-1(1)
Cl5	22(1)	22(1)	28(1)	2(1)	0(1)	-4(1)
C16	31(1)	28(1)	24(1)	-1(1)	-3(1)	3(1)
Cl7	46(2)	31(2)	25(1)	1(1)	-7(1)	0(2)
Cl8	106(3)	46(2)	41(2)	6(2)	-1(2)	31(2)
C19	51(2)	41(2)	31(2)	9(2)	-7(1)	-4(2)
C20	30(2)	34(2)	29(1)	2(1)	3(1)	9(2)
S1	27(1)	30(1)	24(1)	4(1)	-2(1)	-5(1)
O4	31(1)	36(1)	23(1)	9(1)	-1(1)	0(1)
O5	53(1)	58(1)	37(1)	13(1)	-11(1)	-35(1)
O6	34(1)	35(1)	28(1)	-3(1)	-2(1)	10(1)
O7	81(2)	25(1)	40(1)	-1(1)	12(1)	6(1)
C21	26(1)	25(2)	24(1)	-1(1)	3(1)	2(1)
C22	35(2)	25(2)	31(2)	0(1)	1(1)	-1(1)
C23	40(2)	30(2)	25(1)	-2(1)	1(1)	-2(1)
C24	28(1)	29(2)	26(2)	2(1)	2(1)	2(1)
C25	30(2)	34(2)	29(2)	-1(1)	-2(1)	0(1)
C26	26(1)	34(2)	28(2)	0(1)	1(1)	-5(1)
C27	23(1)	26(1)	26(1)	0(1)	2(1)	0(1)
C28	31(1)	26(1)	30(1)	0(1)	-2(1)	-6(1)
C29	29(2)	41(2)	40(2)	0(2)	2(1)	-3(1)

표 E

표 E. 수소 좌표 [$\times 10^4$] 및 이방성 변위 계수 [$\text{\AA}^2 \times 10^3$].

원자	x	y	z	U_{eq}	S.o.f
H98	5190(40)	10528(15)	2062(10)	70(8)	1
H99	10030(50)	12950(30)	2575(12)	70(8)	1
H1A	1107	11933	156	54	1
H1B	529	12973	-89	54	1
H1C	-154	12777	395	54	1
H3	1220	11793	904	30	1
H6	6760	13337	1353	29	1
H8A	6872	14966	1009	58	1
H8B	7600	15065	523	58	1
H8C	8193	14091	810	58	1
H9A	814	11106	1651	33	1
H9B	2505	10324	1567	33	1
H10A	2250	11767	2259	32	1
H10B	2235	10534	2304	32	1
H11A	4431	11494	2822	30	1
H11B	5322	10372	2759	30	1
H12	8230	11108	2589	30	1
H13	7334	13145	2840	30	1
H14A	4783	13050	2397	30	1
H14B	6354	13538	2090	30	1
H15	7056	11776	1864	29	1
H16A	8973	11796	3278	33	1
H16B	6813	11911	3386	33	1
H17	6493	10098	3412	41	1
H18A	8906	9588	2944	97	1
H18B	9176	9031	3400	97	1
H18C	10440	10005	3276	97	1
H19A	9329	10894	3971	62	1
H19B	8110	9887	4073	62	1
H19C	7135	10999	4054	62	1
H20A	8824	7924	1207	37	1
H20B	6787	7484	1286	37	1
H23A	6070	8190	-151	38	1
H23B	8277	8423	-116	38	1
H24	6928	10107	-8	33	1
H25A	3773	9195	153	37	1
H25B	4152	10235	426	37	1
H26A	3994	8237	764	35	1
H26B	4300	9279	1039	35	1
H28A	8160	10638	1135	44	1
H28B	6103	10692	936	44	1
H28C	7811	11207	684	44	1
H29A	10358	10042	381	54	1
H29B	10159	8817	436	54	1
H29C	10517	9531	849	54	1

<297>

표 6

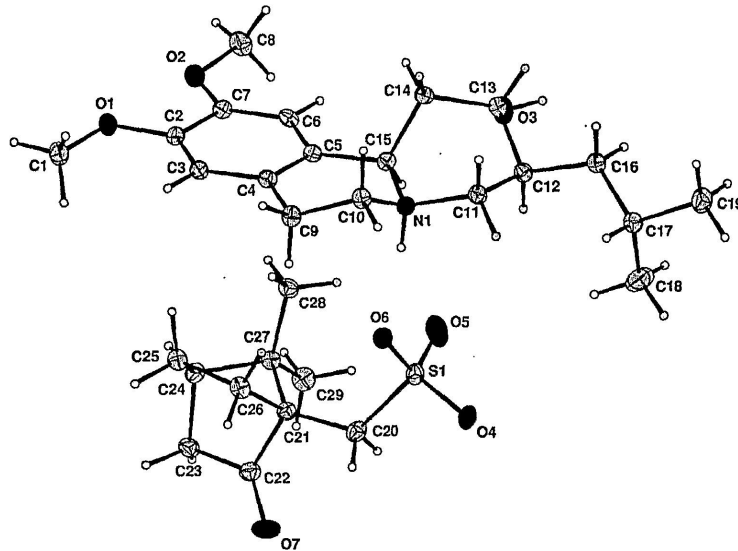
표 6. 수소 결합 [\AA 및 $^\circ$].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(DHA)$
N1-H98...O6	0.885(10)	1.895(12)	2.773(3)	171(3)
N1-H98...S1	0.885(10)	2.914(14)	3.771(2)	163(3)
O3-H99...O4 ⁱ	0.84(4)	1.94(4)	2.766(3)	165(3)
O3-H99...S1 ⁱ	0.84(4)	2.98(4)	3.811(2)	169(3)

등가원자를 생성하기 위해 사용된 대칭변환:

(i) $-x+2, y+1/2, -z+1/2$

<298>

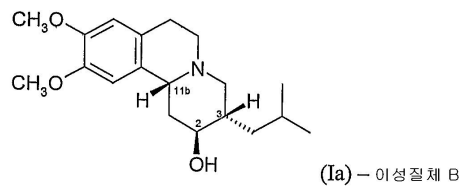


30% 개연성 수준에서 도시한 열적 타원체

<299>

<300> 상기에 나열된 데이터를 근거로, 이성질체 B는 화학식 (Ia)에 상응하는 2S,3S,11bR 배위를 갖는 것으로 여겨진다:

<301> [화학식 Ia]



<302>

<303> 실시예 5

<304> 수용체 및 전달체 단백질 결합 연구

<305> 4 개의 디히드로테트라베나진 이성질체 A, B, C 및 D를 하기 수용체 및 전달체 단백질에 결합하는 능력을 시험하기 위한 특정 결합 시험에 적용하였다. 결과를 표 5에 나열하였다.

<306> **(a) 아드레날린성 α_{2A} 수용체:**

<307> 참조: S.Uhlen *et al.* *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 271:1558-1565 (1994)

<308> 근원: 사람의 재조합체 인섹트(insect) Sf9 세포

<309> 리간드: 1 nM [3 H] MK-912

<310> 비이클(vehicle): 1% DMSO

<311> 배양 시간/온도: 25 °C에서 60 분

<312> 배양 완충액: 75 mM Tris-HCl, pH 7.4, 12.5 mM MgCl₂, 2 mM EDTA

<313> 불특정 리간드: 10 μ M WB-4101

<314> Kd: 0.6 nM

<315> Bmax: 4.6 pmole/mg 단백질

<316> 특정 결합: 95%

<317> 정량 방법: 방사리간드 결합

- <318> 중요성 판단 기준: 최대 자극 또는 억제의 50% 이상
- <319> **(b) 아드레날린성 α_{2B} 수용체:**
- <320> 참조: S.Uhlen *et al.*, *Eur.J.Pharmacol.*, 33 (1):93-1-1 (1998)
- <321> 근원: 사람의 재조합체 CHO-K1 세포
- <322> 리간드: 2.5 nM [3H] 라우윌신(Rauwolscine)
- <323> 비이클: 1% DMSO
- <324> 배양 시간/온도: 25 °C에서 60 분
- <325> 배양 완충액: 25°C에서 50 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, 12.5 mM MgCl₂, pH 7.4, 0.2% BSA
- <326> 불특정 리간드: 10 μ M 프라조신(Prazosin)
- <327> Kd: 2.1 nM
- <328> Bmax: 2.1 pmole/mg 단백질
- <329> 특정 결합: 90%
- <330> 정량 방법: 방사리간드 결합
- <331> 중요성 판단 기준: 최대 자극 또는 억제의 50% 이상
- <332> **(c) 도파민 D₁ 수용체:**
- <333> 참조: Dearry *et al.*, *Nature*, 347:72-76 (1990)
- <334> 근원: 사람의 재조합체 CHO 세포
- <335> 리간드: 1.4 nM [3H] SCH-23390
- <336> 비이클: 1% DMSO
- <337> 배양 시간/온도: 37 °C에서 2 시간
- <338> 배양 완충액: 50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1.4 mM 아스코르브산, 0.001% BSA
- <339> 불특정 리간드: 10 μ M (+)-부타클라몰(butacclamol)
- <340> Kd: 1.4 nM
- <341> Bmax: 0.63 pmole/mg 단백질
- <342> 특정 결합: 90%
- <343> 정량 방법: 방사리간드 결합
- <344> 중요성 판단 기준: 최대 자극 또는 억제의 50% 이상
- <345> **(d) 도파민 D_{2L} 수용체:**
- <346> 참조: Bunzo *et al.*, *Nature*, 336:783-787 (1988)
- <347> 근원: 사람의 재조합체 CHO 세포
- <348> 리간드: 0.16 nM [3H] 스피페론(Spiperone)
- <349> 비이클: 1% DMSO
- <350> 배양 시간/온도: 25 °C에서 2 시간
- <351> 배양 완충액: 50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1.4 mM 아스코르브산, 0.001% BSA
- <352> 불특정 리간드: 10 μ M 할로페리돌

- <353> Kd: 0.08 nM
- <354> Bmax: 0.48 pmole/mg 단백질
- <355> 특정 결합: 85%
- <356> 정량 방법: 방사리간드 결합
- <357> 중요성 판단 기준: 최대 자극 또는 억제의 50% 이상
- <358> **(e) 도파민 D₃ 수용체:**
- <359> 참조: Sokoloff *et al.*, *Nature*, 347:146-151 (1990)
- <360> 근원: 사람의 재조합체 CHO 세포
- <361> 리간드: 0.7 nM [3H] 스피페론(Spiperone)
- <362> 비이클: 1% DMSO
- <363> 배양 시간/온도: 37 °C에서 2 시간
- <364> 배양 완충액: 50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1.4 mM 아스코르브산, 0.001% BSA
- <365> 불특정 리간드: 25 μM S(-)-설피리드(Sulpiride)
- <366> Kd: 0.36 nM
- <367> Bmax: 1.1 pmole/mg 단백질
- <368> 특정 결합: 85%
- <369> 정량 방법: 방사리간드 결합
- <370> 중요성 판단 기준: 최대 자극 또는 억제의 50% 이상
- <371> **(f) 이미다졸린 I₂(중심부) 수용체:**
- <372> 참조: Brown *et al.*, *Brit.J.Pharmacol.*, 99:803-809 (1990)
- <373> 근원: 위스타 래트(wistar rat) 대뇌피질
- <374> 리간드: 2 nM [3H] 이다족산(Idazoxan)
- <375> 비이클: 1% DMSO
- <376> 배양 시간/온도: 25 °C에서 30 분
- <377> 배양 완충액: 25°C에서 50 mM Tris-HCl, 0.5 mM EDTA, pH 7.4
- <378> 불특정 리간드: 1 μM 이다족산
- <379> Kd: 4 nM
- <380> Bmax: 0.14 pmole/mg 단백질
- <381> 특정 결합: 85%
- <382> 정량 방법: 방사리간드 결합
- <383> 중요성 판단 기준: 최대 자극 또는 억제의 50% 이상
- <384> **(g) 시그마 σ₁ 수용체:**
- <385> 참조: Ganapathy *et al.*, *Pharmacol. Exp. Ther.*, 289:251-260, (1999)
- <386> 근원: 사람의 주르카트(jurkat) 세포
- <387> 리간드: 8 nM [3H] 할로페리돌

- <388> 비이클: 1% DMSO
- <389> 배양 시간/온도: 25 °C에서 4 시간
- <390> 배양 완충액: 5 mM K₂HPO₄/KH₂PO₄ 완충액 pH 7.5
- <391> 불특정 리간드: 10 μM 할로페리돌
- <392> K_d: 5.8 nM
- <393> B_{max}: 0.71 pmole/mg 단백질
- <394> 특정 결합: 80%
- <395> 정량 방법: 방사리간드 결합
- <396> 중요성 판단 기준: 최대 자극 또는 억제의 50% 이상
- <397> **(h) 시그마 σ₂ 수용체:**
- <398> 참조: Hashimoto *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 236:159-163, (1993)
- <399> 근원: 위스타 래트의 뇌
- <400> 리간드: 3 nM [3H] 이펜프로딜(Ifenprodil)
- <401> 비이클: 1% DMSO
- <402> 배양 시간/온도: 37 °C에서 60 분
- <403> 배양 완충액: 50 mM Tris-HCl, pH 7.4
- <404> 불특정 리간드: 10 μM 이펜프로딜
- <405> K_d: 4.8 nM
- <406> B_{max}: 1.3 pmole/mg 단백질
- <407> 특정 결합: 85%
- <408> 정량 방법: 방사리간드 결합
- <409> 중요성 판단 기준: 최대 자극 또는 억제의 50% 이상
- <410> **(i) 세로토닌 전달체(SERT):**
- <411> 참조: Gu *et al.* *J. Biol. Chem.*, 269(10):7124-7130 (1994)
- <412> 근원: 사람의 재조합체 HEK-293 세포
- <413> 리간드: 0.15 nM [125I] RTI-55
- <414> 비이클: 1% DMSO
- <415> 배양 시간/온도: 4 °C에서 3 시간
- <416> 배양 완충액: 100 mM NaCl, 50 mM Tris HCl, 1 μM 루펩틴(Leupeptin), 10 μM PMSF, pH 7.4
- <417> 불특정 리간드: 10 μM 이미프라민(Imipramine)
- <418> K_d: 0.17 nM
- <419> B_{max}: 0.41 pmole/mg 단백질
- <420> 특정 결합: 95%
- <421> 정량 방법: 방사리간드 결합
- <422> 중요성 판단 기준: 최대 자극 또는 억제의 50% 이상

<423> **(j) 도파민 전달체(DAT):**

- <424> 참조: Giros *et al.*, *Trends Pharmacol. Sci.*, 14,43-49 (1993)
- <425> Gu *et al.*, *J.Biol.Chem.*, 269(10):7124-7130 (1994)
- <426> 근원: 사람의 재조합체 CHO 세포
- <427> 리간드: 0.15 nM [¹²⁵I] RTI-55
- <428> 비이클: 1% DMSO
- <429> 배양 시간/온도: 4 °C에서 3 시간
- <430> 배양 완충액: 100 mM NaCl, 50 mM Tris HCl, 1 μM 루베펙틴, 10 μM PMSF, pH 7.4
- <431> 불특정 리간드: 10 μM 노미펜신(Nomifensine)
- <432> Kd: 0.58 nM
- <433> Bmax: 0.047 pmole/mg 단백질
- <434> 특정 결합: 90%
- <435> 정량 방법: 방사리간드 결합
- <436> 중요성 판단 기준: 최대 자극 또는 억제의 50% 이상

<437> **(k) α_{2C} 아드레날린성 수용체:**

- <438> 아드레날린 수용체 결합 활성을 Uhlen 등의 방법 및 하기 조건을 사용하여 결정하였다(참조: *J.Pharmacol.Exp.Ther.* (1994), 271:1558-1565):
- <439> 근원: 사람의 재조합체 인섹트 Sf9 세포
- <440> 리간드: 1 nM [³H] MK-912
- <441> 비이클: 1% DMSO
- <442> 배양 시간/온도: 25 °C에서 60 분
- <443> 배양 완충액: 75 mM Tris-HCl, pH 7.4, 12.5 mM MgCl₂, 2 mM EDTA
- <444> 불특정 리간드: 10 μM WB-4101
- <445> Kd: 0.17 nM
- <446> Bmax: 6.8 pmole/mg 단백질
- <447> 특정 결합: 95%
- <448> 정량 방법: 방사리간드 결합
- <449> 중요성 판단 기준: 최대 자극 또는 억제의 50% 이상

<450> **(l) 세로토닌 (5-히드록시트립타민) 5-HT_{2b} 수용체:**

- <451> 5-HT_{2b} 수용체 결합 활성을 Bonhaus 등의 방법 및 하기 조건을 사용하여 결정하였다(참조: *Br.J.Pharmacol.*, (1995) 115:622-628):
- <452> 근원: 사람의 재조합체 CHO-K1 세포
- <453> 리간드: 1.2 nM [³H] 리서그산 디에틸아미드(lysergic acid diethylamide)(LSD)
- <454> 비이클: 1% DMSO
- <455> 배양 시간/온도: 37 °C에서 60 분

- <456> 배양 완충액: 50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 4 mM CaCl₂, 0.1% 아스코르브산
- <457> 불특정 리간드: 10 μM 세로토닌
- <458> Kd: 2.1 nM
- <459> Bmax: 1.1 pmole/mg 단백질
- <460> 특정 결합: 80%
- <461> 정량 방법: 방사리간드 결합
- <462> 중요성 판단 기준: 최대 자극 또는 억제의 50% 이상
- <463> **(m) 세로토닌 (5-히드록시트립타민) 5-HT₆ 수용체:**
- <464> 5-HT₆ 수용체 결합 활성을 Monsma 등의 방법 및 하기 조건을 사용하여 결정하였다(참조: *Mol.Pharmacol.*, (1993), 43:320-327):
- <465> 근원: 사람의 재조합체 HeLa 세포
- <466> 리간드: 1.5 nM [³H] 리서르그산 디에틸아미드(LSD)
- <467> 비이클: 1% DMSO
- <468> 배양 시간/온도: 37 °C에서 2 시간
- <469> 배양 완충액: 50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl, 2 mM 아스코르브산, 0.001% BSA
- <470> 불특정 리간드: 5 μM 세로토닌
- <471> Kd: 1.3 nM
- <472> Bmax: 1.7 pmole/mg 단백질
- <473> 특정 결합: 90%
- <474> 정량 방법: 방사리간드 결합
- <475> 중요성 판단 기준: 최대 자극 또는 억제의 50% 이상

표 5

<476>

수용체 및 전달체 단백질에서의 특정 결합의 디히드로테트라베나진 이성질체의 10 μM 용액에 의한 억제율 (괄호안의 값: IC ₅₀ 값(측정한 경우))				
수용체/단백질	이성질체 A	이성질체 B	이성질체 C	이성질체 D
(a) α _{2A} 수용체	86	12	13	87
(b) α _{2B} 수용체	44	14	-7	50
(c) D ₁ 수용체	78	1	6	38
(d) D _{2L} 수용체	87	16	-14	58
(e) D ₃ 수용체	69	7	9	63
(f) I ₂ 수용체	74	8	0	55
(g) σ ₁ 수용체	48	82	59	82
(h) σ ₂ 수용체	64	64	61	69
(i) SERT	19	86(0.35)	77(2.75)	8
(j) DAT	3	4	-2	2
(k) α _{2c} 수용체	56	-6	3	74
(l) 5-HT _{2b} 수용체	74	10	14	43
(m) 5-HT ₆ 수용체	51	10	10	41

- <477> 도파민 및 세로토닌 수용체용 이성질체 A 및 D에 대한 결합 데이터를 기반으로 하고, 공지된 항정신병제의 도파민-세로토닌 결합 프로파일로 유추함에 의하여 이성질체 A 및 D는 정신병 예를 들어 정신분열증으로부터 일어나거나 이와 연관된 정신병의 치료에 유용할 것임을 파악할 수 있다.
- <478> 실시예 6
- <479> 인지 기능 및 항정신병제: 신규한 대상 인식 과제에서의 아(亞)만성 PCP에 의해 유도된 인식 결손을 개선하기 위한 이성질체 A의 효능 조사
- <480> 정신분열증에서의 인지:
- <481> 가장 최근의 비전형적 항정신병제 조차도 거의 개선을 가져오지 못했으므로, 정신분열증에서 충족되지 않은 주요한 임상학적 요구는 음성 및 인지적 증상의 치료이다. 특히, 정신분열증 환자의 인지 결손이 상기 장애의 핵심 부분으로서 현재 인정되고 있고, 환자의 회복 및 사회 속으로의 재-통합에 대한 중요한 관련이 있는 것으로 여겨진다.
- <482> 더욱 근래의, 어쩌면 더욱 효과적인 동물 모형이 인지 결손을 보여주기는 하지만, 정신분열증에서의 인지 동물을 모형화하려는 시도가 몇 없었다. 가능성있는 항정신병제의 시험용 동물 모형을 제공하는 데 사용된 종래의 접근은 도파민성 약물의 사용에 의존해 왔고, 이의 한계가 점점 인정되고 있다. 글루탐산염/NMDA 길항제 펜시클리딘(phencyclidine)(PCP)의 투여는, 암페타민 정신병과 연관된 양성 증상뿐 아니라 음성 증상 양쪽을 유도할 수 있는 점에서 정신분열증의 개선된 모형을 제공한 것으로 간주되었다(참조: J.D.Jentsch and R.H.Roth, *Neuropsychopharmacology* (1999) 20(3):201-225). 이러한 접근은, 정신분열증에 걸린 뇌 내의 글루탐산염 체계가 비정상이라는 증거가 있다는 점에서 병리학적 타당성을 가질 수 있다; 피질-선조 신경분포에서의 결손을 포함한 이러한 변화는 질환에서의 인지 기능장애에, 기초가 되지는 않더라도, 기여할 수는 있다(참조: Aparicio-Legarza *et al.*, *Neurosci.Lett.* (1997) 232,13-16). 추가로, 몇몇의 PCP-유도된 행동은 전형적 항정신병제가 아닌 특정한 비전형 항정신병제에 의해 전도(轉倒)된다(참조: Geyer *et al.*, *Brain Res.Bull.* (1990) 25:485-498). 이것은, 전형적 약물에 적게 반응하는 음성 또는 기타 증상에 대한 효과와의 가능성있는 상관관계를 제시한다.
- <483> 신규 대상 인식 전형:
- <484> 어떤 전-임상학적 시험은 정신분열증에 걸린 대상이라는 면에서 인지 증상과 공통점이 있는, 래트에서 상대적으로 미묘한 인지 결손의 관찰을 허용한다. 관찰된 인지 결손은, 인식 과제 예컨대 신규 대상 인식(NOR) 전형에 의해 측정될 수 있는 작동 기억 결손과 같은 행동에서 나타난다. 인식 기억 과제는 제시된 자극과 기존의 저장된 정보 사이를 비교하도록 한다. 엔나수르 및 델라코어(Ennaceur & Delacour)는 친숙한 대상과 새로운 대상의 차이를 구별하는 탐색에 기초한, 래트의 NOR 시험을 기술하였다(참조: *Behav.Brain Res.* 31:47-59(1998)). NOR 시험은, 작동 기억을 측정하는, 래트의 즉각적인 탐색의 행동에 기초한 무보상의 행동학상으로 관련된 전형이다. 각각의 세션(session)은 두 번의 시험으로 이루어진다. 첫번째 시험은, 열린 장소에서 두 개의 동일한 물체를 래트에게 노출시킨다. 두번째 시험은, 하나는 첫번째 시험에서의 친숙한 물체이고 하나는 새로운 물체인 두개의 상이한 물체를 래트에게 노출시킨다. 래트의 대상 인식은 친숙한 물체와 새로운 물체를 탐색하는데 사용하 시간의 차이로서 측정할 수 있다. 래트는 새로운 물체를 탐색하는 데 더 많은 시간을 사용하였다. 비록 래트의 성별에 따라 효과의 차이가 있기는 하지만, 래트는 시험간 간격이 1 분에서 1-5 시간 사이인 때에 친숙한 물체와 신규한 물체를 구별할 수 있으나 24 시간보다 큰 때에는 그렇지 않다(참조: Sutcliffe *et al*, *A preliminary investigation into the effects of gender on cognition in male and female rats using the novel object recognition paradigm*. Presented at the 96th meeting of the Society for Endocrinology, 7-9th November 2005). 신규한 물체에 대한 선호성이 처음 1 또는 2 분 동안만 유지되기 때문에 각각의 시험 기간 역시 중요하며, 이 시간 후에는 양쪽 물체가 친숙해지고 동일하게 탐색함에 따라 선호성이 감소한다.
- <485> 그레이슨 및 닐(Grayson and Neill)은 PCP로 급성 및 아만성 치료에 의해 유도된 본 과제에서 선택적 결손을 설명하였다(참조: *J.Psychopharmacology* 18:A55, 2004; and *Proceedings of the BPS at http://wwwP2online.org/vol_12issue4-abst077P.html*. 2005). 상기 결손은 특정되고 상대적으로 미묘한 인지 손상을 암시하는 과제의 잔류 단계에서만 관찰된다. 따라서, 시험의 획득 단계에서의 행동(및 운동 활성)은 PCP 치료에 의해 영향받지 않는다. 이러한 전형에서 PCP 효과는 정신분열증에서 손상된 것으로 공지된 작동 기억에서의 선택적 결손을 나타낸다. 영국 브래드포드 대학의 J.C.Neill 연구그룹은 종래의 항정신병제인 할로페

리돌이 아닌, 비정형적 항정신병제인 클로자핀이 이러한 전형에서 아만성적 PCP(7일간 하루에 두차례씩 2mg/kg 복강내(ip) 투여후 7일간 약물 미투여)에 의해 유도된 인지 결손을 개선(및 예방)시킬 수 있음을 발견하였다(참조: Idris *et al.* *Soc.Neurosci.abstr.* 67.15.2005). 할로페리돌은 정신분열증에서의 인지 결손 증상의 치료에는 비효과적임이 공지되었고 실은 더욱 악화시킬 수도 있는 반면에, 비전형적 항정신병제는 정신분열증에서 인지의 특정한 일면을 개선시킬 수 있다. 또한, Grayson 등은 이러한 전형에서 아만성적 PCP-유도된 결손을 완화시키기 위한 리스페리돈의 효율을 최근 설명하였다. 따라서, 본 시험은 정신분열증의 인지 증상의 치료에 몇 가지 예상되는 유효성을 갖는다. 상기 아만성적 PCP-유도된 결손은 암컷 래트에서 튼튼하고 오래, 즉 치료후 5개월까지 지속된다.

<486> 실험의 대상

<487> 상기 설치류 모형은 신규한 대상 인식(NOR) 전형을 사용하는 작동 기억에서 아만성적 PCP-유도된 결손에 대한 이성질체 A의 효과를 평가하는 데 사용되었다. 작동 가설은, 이성질체 A로 급성 및 아만성적으로 치료하는 양쪽 모두가 NOR 시험 전형에서 측정된 아만성적 PCP에 의해 유도된 선택적 작동 기억 결손을 완화시킬 것이라는 것이다. 이러한 전형에서 숫컷이 PCP에 의해 유도된 결손에 보다 적은 민감도를 보임이 이미 밝혀짐에 따라 암컷 래트가 사용되었고(참조: Grayson and Neill, *idem*), 암컷은 숫컷과 비교하여 시험간 간격을 늘임에 따라 더욱 강건한 수행을 보여주었다(Sutcliffe *et al.*, *idem*).

<488> 방법

<489> 신규한 대상 인식 전형:

<490> 익숙해짐

<491> 래트를 빈 시험 상자 및 행동 시험방 환경에 1일에 한 시간동안 익숙해지게 한다. 2일의 행동 시험에 앞서서 래트를 추가로 3 분 동안 익숙해지게 한다.

<492> 행동 시험

<493> 3 분간 익숙해진 후, 래트에게 3 분 시험을 두 차례 부여(T1 및 T2)하되, 우리에서 시험간 간격은 1 분으로 하여 분리하고, 이 시간 동안 대상을 바꾼다.

<494> T1=시험 1, 획득 시험

<495> 이 시험에는 동물은 2 개의 동일한 대상(A1 및 A2)을 3 분 동안 탐색하도록 한다.

<496> T2=시험 2, 잔류 시험

<497> 이 시험에는 동물은 T1으로부터 친숙한 대상(A) 및 신규한 대상(B)를 3 분 동안 탐색한다. T2 동안 보여준 친숙한 대상은 어떠한 후각 자취도 막기 위해 T1에서 보여준 대상의 복제품이다.

<498> 대상 탐색

<499> 대상 탐색은 동물에 의한 핥기, 냄새맡기 또는 냄새맡으면서 앞발로 대상을 건드리기로 정의되며, 대상에 기대거나, 그 주위를 돌거나, 그 위에 서거나 또는 앉는 것으로 정의되지 않는다. 각 시험에서의 각 대상(A1, A2, A 및 B)의 탐색 시간을 두 개의 스톱워치를 사용하여 기록하고, 하기의 인자를 계산한다:

<500> · 획득 시험에서 양쪽 대상의 전체 탐색 시간.

<501> · 잔류 시험에서 양쪽 대상의 전체 탐색 시간.

<502> · 탐색 활동의 익숙해짐. LMA는 양쪽 시험에 있어서 선을 도과한 횟수에 의해 측정된 바와 같은 탐색 시간을 포함한다.

<503> · 구별 지수는 하기와 같이 계산한다;

<504>
$$\frac{(\text{신규 대상을 탐색하는 데 사용한 시간} - \text{친숙한 대상을 탐색하는데 사용한 시간})}{\text{대상을 탐색하는데 사용한 전체 시간}}$$

<505> 모든 시험에서의 행동은 이어지는 눈가림 점수를 위해 비디오로 기록한다.

<506> 피시험 대상

<507> 50 마리의 암컷 후디드-리스트러 래트(hooded-Lister rat)(할란, UK)를 본 연구를 위한 대상으로서 사용하였다.

래트를 12 시간 밝고:어두운 주기하에서 700 시간에서 밝히고 표준 실험실 조건하에서 5 개의 군으로 나누어 수용하였다. 모든 시험은 밝은 상태에서 수행되었다. 음식과 물은 자유로이 제공되었다. 모든 실험은 [동물 과학 절차 법령, 영국 1986]에 따라 수행되었고, 브래드포드 대학 윤리 조사 위원회에게 승인받았다.

<508> 약물

<509> 래트는 임의적으로 두 개의 치료군으로 배정되고, 7 일 동안 하루에 두 차례씩 비이클, n=10(증류수, 복강내) 또는 PCP, n=40(2 mg/kg, 복강내)으로 치료되었다. 펜시클리딘 염산염(PCP, 시그마 사, UK)을 증류수에 용해하였다. 이후, 7 일의 세척 기간 뒤에 래트를 시험한다. 이성질체 A를 증류수에 용해하고, 시험 30 분 앞서서 3, 10 및 30 mg/kg의 투약량으로 경구 경로를 통해 투여하였다. 리스페리돈(0.2 mg/kg)을 증류수에서 제조하고, 시험에 30 분 앞서서 복강내로 주입하였다. 모든 약물을 1 ml/kg의 부피로 투여하였다. 모든 약물을 당량을 기초로 계산하였다.

<510> 통계학적 분석

<511> 모든 데이터를 평균±s.e.m (n=군 당 7-10)로서 표현하고, 사후 연구자의 t-시험 또는 던넛 t-시험(Dunnett's t-test)(LMA 및 DI)으로 추가 분석하여 두 가지 방식의 ANOVA(인자는; 약물 및 두 대상의 탐색 시간)로써 분석하였다.

<512> 약물 치료

<513> 래트 군(n=7-10)을 상기 정의된 NOR 전형으로 시험하였다. 래트는 이들의 과제 수행을 위해 시험받은 후 PCP(7 일간 하루에 두차례씩 2mg/kg 복강내 투여후 7 일간 약물 미투여) 또는 비이클로 아만성적 치료를 받은 다음 이성질체 A, 리스페리돈 또는 비이클로 급성 치료를 받았다. 래트는 임의적으로 약물 치료 군으로 배정되고, 행동 시험에 30 분 앞서서 비이클 또는 이성질체 A(3.0, 10 및 30 mg/kg)를 경구로 받았다.

<514> 결과

<515> 결과는 도 1 내지 4에 나타내었다.

<516> 도 1은 아만성적 PCP(2 mg/kg, 7 일 동안 하루에 두 차례씩 복강내) 및 비이클 치료된 래트에 이성질체 A(3.0-30 mg/kg, 경구로) 및 리스페리돈(Risp 0.2 mg/kg, 복강내)의 급성 투여 후 획득 단계-T1에서 동일한 대상의 평균 탐색 시간을 도시한다.

<517> 도 2는 암컷 hL 래트의 3 분 잔류 시험에서 친숙한 대상 및 신규 대상의 탐색 시간에 대한 아만성적 PCP의 효과를 완화시키기 위한 급성 이성질체 A(3.0-30 mg/kg, 경구로) 및 리스페리돈(Risp 0.2 mg/kg, 복강내)의 효능을 도시한다. 친숙한 대상 및 신규 대상을 탐색하는 데 사용한 시간의 유의미한 차이 *P<0.05-***P<0.001

<518> 도 3은 구별 지수(DI)에 대한 아만성적 PCP(2 mg/kg, 7 일 동안 하루에 두 차례씩 복강내) 치료의 효과에 대한 이성질체 A(3.0-30 mg/kg, 경구로) 및 리스페리돈(Risp 0.2 mg/kg, 복강내)의 효과를 도시한다.

<519> 도 4는 신규 대상 인식 과제 (T1+T2)에서 선을 도과한 전체 횟수에 대한, 아만성적 PCP 치료된 래트에 이성질체 A(3.0-30 mg/kg, 경구로) 및 리스페리돈(Risp 0.2 mg/kg, 복강내)의 급성 투여의 효과를 도시한다. **p<0.01; 비이클 조절군과 비교시 선 도과 횟수에서 유의미한 감소.

<520> 급성 PCP(0.5-2.0 mg/kg 복강내) 및 아만성적 PCP(2 mg/kg, 7 일간 하루에 두차례씩 2mg/kg 복강내 투여후 7 일간 약물 미투여)는 암컷 래트의 NOR 과제의 잔류 단계에서 선택적 인지 결손을 발생시킨다(참조: Grayson and Neill, 2004;2005a). 할로페리돌(0.005-0.075 mg/kg)이 아닌, 비전형적 항정신병제인 클로자핀(1-5 mg/kg)이 이러한 전형에서 아만성적 PCP에 의해 유도된 결손을 실질적으로 개선시켰다(및 예방시켰다, 참조: Idris et al, 2005)(참조: Grayson and Neill, 2005a). 본 결과가 현존하는 데이터에 더해지고, 이성질체 A 역시 비전형 항정신병제인 리스페리돈과 유사한 방식으로 아만성적 PCP-유도된 결손을 완화시키는 효능을 가짐을 나타낸다.

<521> 이성질체 A로 급성 치료한 효과는 NOR 과제의 잔류 단계에 대해서 선택적이었다(도 2). 이 효과는, 정신분열증의 병리에 대한 다소간의 타당성을 가지면서 전형에서 PCP에 의해 유도된 작동 기억 결손의 개선과 연관되었다. 이러한 효과는, 이성질체의 매우 많은 투약량(30 mg/kg)에서 중요하였다. 대조적으로 이성질체 A는, 과제의 획득 단계에서 동일한 두 개의 대상을 탐색하는 데에 영향을 미치지 못했다(도 1). 30 mg/kg의 이성질체 A 역시 시험장에서 운동 활성을 감소시키는 상당한 효과가 있었다(도 4). 이는 T1 및 T2에서 신규 대상의 장 내의 선을 도과한 횟수의 감소로서 나타났다. 래트의 행동 관찰은 이들은 환경 탐색보다 대상 탐색에 더 시간을 소비

하며, 이것이 상자 내의 이들의 총괄 활성 점수를 감소시켰음을 암시하였다. 이들은 차분해 보이지 않았다. 도 3에서 도시한 데이터는 아만성적 PCP 치료가 구별 지수의 감소를 유도하고, 이는 30 mg/kg의 이성질체 A 및 0.2 mg/kg의 리스페리돈 후에 개선되었음을 도시하였다: 그러나, 이러한 효과들 중 어떤 것도 통계적 유의미성에 도달하지 않았다.

<522> 본원에 나열된 결과는 이성질체 A가 정신분열증의 인지 결손 증상의 개선에 다소간의 치료학적 가치를 가질 수 있음을 암시한다.

<523> 실시예 7

<524> 약제학적 조성물

<525> (i) 정제 제형 - I

<526> 본 발명의 디히드로테트라베나진을 함유하는 정제 조성물을 50mg의 디히드로테트라베나진을 희석제로서의 락토오스(BP) 197mg 및 율활제로서의 스테아린산 마그네슘 3mg과 혼합하고, 공지된 방식으로 정제를 형성하여 압착함으로써 제조하였다.

<527> (ii) 정제 제형 - II

<528> 본 발명의 디히드로테트라베나진을 함유하는 정제 조성물을 화합물(25 mg)을 산화철, 락토오스, 스테아린산 마그네슘, 백색의 옥수수 전분 및 활석과 혼합하고, 공지된 방식으로 정제를 형성하여 압착함으로써 제조하였다.

<529> (iii) 캡슐 제형

<530> 캡슐 제형을 본 발명의 디히드로테트라베나진 100mg을 100mg의 락토오스와 혼합하고, 생성된 혼합물을 표준 불투명 경질 젤라틴 캡슐에 충전함으로써 제조하였다.

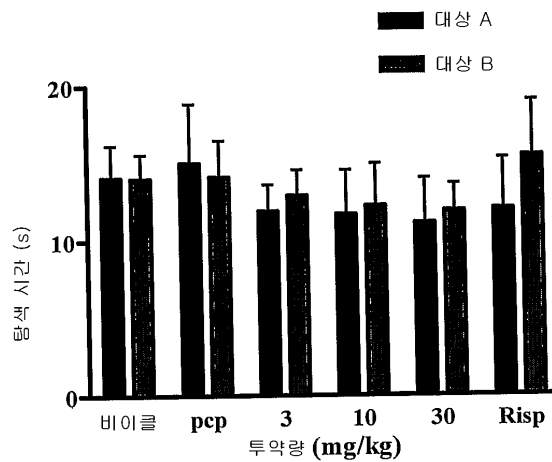
<531> 등가물

<532> 본 발명의 근원을 이루는 원칙에서 이탈하지 않으면서 수많은 변형 및 대안을 상기된 본 발명의 특정한 양태에 가할 수 있다는 것은 당연히 명백하다. 이러한 모든 변형 및 대안은 본 출원에 의해 포함된다.

도면

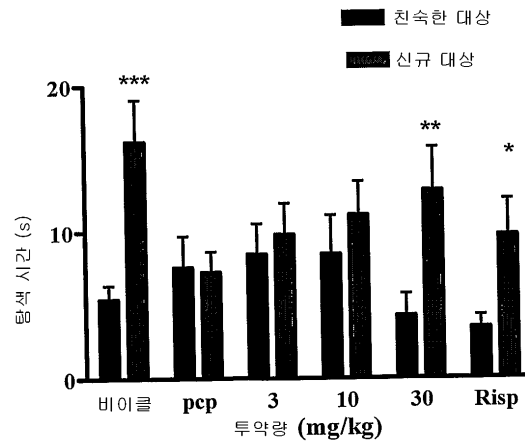
도면1

도 1



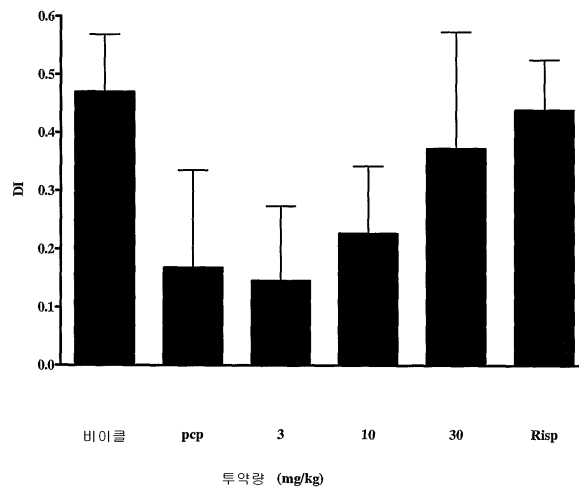
도면2

도 2



도면3

도 3



도면4

