

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

C07C 323/29

C07C 217/48

**A61K 31/135**

(45) 공고일자 1999년09월15일

(11) 등록번호 10-0221180

(24) 등록일자 1999년06월25일

(21) 출원번호 10-1992-0017511

(22) 출원일자 1992년09월25일

(65) 공개번호 특 1993-0005972

(43) 공개일자 1993년04월20일

(30) 우선권주장 766,993 1991년09월27일 미국(US)

(73) 특허권자 일라이 릴리 앤드 컴퍼니 피터 지. 스트링거

미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터

(72) 발명자 도날드 리차드 게레트

미합중국 인디애나 46202 인디애나폴리스 브로드웨이 1440

데이비드 웨인 로버트슨

미합중국 캘리포니아 92064 포웨이트위스티드 브랜치 로드 14321

데이비드 타이와이 웹

미합중국 인디애나 46217 인디애나폴리스 리지 힐 래인 1640

(74) 대리인 김영, 장수길

**심사관 : 박창희****(54) N-알킬-3-페닐-3-(2-알킬티오페녹시)프로필아민****요약**

본 발명은 노르에피네프린 실조와 관련된 신경학적 질환을 치료하기에 유용한 N-알킬-3-페닐-3-(2-치환된 페녹시) 프로필아민을 제공한다.

**명세서**

[발명의 명칭]

N-알킬-3-페닐-3-(2-알킬티오페녹시)프로필아민

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 노르에피네프린 흡수에 대한 선택적이면서도 효과적인 억제제인 신규의 N-알킬-3-페닐-3-(2-치환된 페녹시) 프로필아민에 관한 것이다.

지난 몇 십년동안, 신경세포(뉴론)의 생물학적 역할에 대한 관심사가 상당히 증가하게 되었다. 구체적으로, 특정 뉴론들은 특정 질병에 연루되어 있었다. 본 발명은 최소한 뉴론의 한 형태인 노르에피네프린뉴론내에서 스냅스전 생물성 아민 흡수를 억제하는 화합물을 제공한다.

노르에피네프린 뉴론은 뇌의 어느곳에서나 발견되며, 또한 방광과 같은 신체의 기타 기관에도 존재하는 것으로 알려져 있다. 본 발명의 화합물은 노르에피네프린 흡수를 억제함으로써 뉴론을 간접적으로 자극 한다. 더욱이, 부신은 스트레스에 대한 반응으로 노르에피네프린을 분비하는 것으로 알려져 있다.

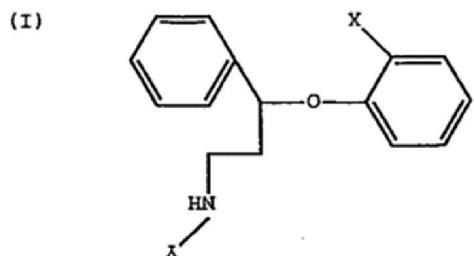
그러므로, 노르에피네프린은 또한 노르아드레날린이라고도 한다.

알쓰하이머 및 코르사코프 증후군 및 우울증에 걸린 환자들은 노르에피네프린이 결여되어 있다. 본 발명은 노르에피네프린 실조와 관련된 질환의 치료에 유용하다. 쉴드크라우트(Schildkraut)의 *Neuropharmacology of Affective Disorders*[427( 1973)]은 배경기술 정보에 대한 우수한 문헌이다.

미합중국 특허 출원 제 4,018,895 호에는 본 발명에 청구된 것들과 유사한 N-알킬-3-페닐-3-페녹시프로필아민의 부류가 기재 및 청구되어 있다. 특히, 실시예 2는 N-알킬-3-페닐-3-(2-알킬티오페녹시)프로필아민을 기술하고 있다.

본 발명에 따라서, 하기 일반식(I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가염이 제공된다.

## 화학식 1



상기식에서, X 는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬티오이고, Y 는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>2</sub> 알킬이다.

본 화합물들의 장점은 이들이 메톡시-치환된 협동근 보다 더욱 효과적인 노르에피네프린 흡수 억제제라는 것이다.

또한, 본 발명은 일반식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 그에 대한 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한 약학적 제형을 제공한다. 본 발명의 추가적인 양태는 물질 남용, 우울증, 수면발작, 공포증, 대식증(bulimia) 및 관계된 정신과 질환을 비롯하여 포유동물에서 노르에피네프린의 감소된 신경 전달과 관계된 각종 질병을 치료하는 방법 뿐만 아니라, 노르에피네프린 흡수를 선택적으로 억제하기 위한 방법이다. 본 발명의 화합물은 이러한 정신 질환의 치료에 유용하다. 이외에도, 비뇨기 계통과 노르에피네프린의 공지된 상호 작용 때문에, 본 화합물은 비뇨실금증을 치료하는데 유용하다.

바람직한 화합물은 Y 가 메틸인 화합물이다. 이러한 계열의 가장 바람직한 화합물은 N-메틸-3-페닐-3-(2-메틸티오 페녹시)프로필아민이다.

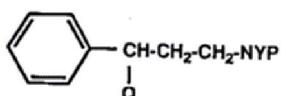
본 발명의 화합물은 라세미 혼합물 뿐만 아니라 개개의 입체 이성체로서 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 d, l-라세메이트일 뿐만 아니라 각각 이들의 광학적 활성 d- 및 l-이성체도 포함한다.

상기 지적한 바와 같이, 본 발명은 상기 일반식 (I)로 정의된 화합물의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염을 포함한다. 본 발명의 혼합물은 아민이므로, 이들은 당연히 염기성이며, 따라서, 다수의 무기 및 유기산과 반응하여 약학적으로 허용가능한 산 부가염을 포함한다. 본 발명의 유리아민은 전형적으로 실온에서 오일이므로, 유리아민의 처리가 용이함을 위해 유리아민을 통상적으로 실온에서 고체인 상응하는 이들의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염으로 전환시키는 것이 바람직하다. 이러한 염을 형성시키는데 통상 사용되는 산으로는 파라톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 옥살산, 파라브로모페닐설폰산, 카본산, 숙신산, 시트르산, 벤조산 및 아세트산 등과 같은 유기산 뿐만 아니라, 염산, 브롬화 수소산, 요오드화 수소산, 황산 및 인산과 같은 무기산, 및 이와 관련된 무기산 및 유기산을 들 수 있다.

그러므로, 이러한 약학적으로 허용가능한 염으로는 설페이트, 피로설페이트, 비설페이트, 설파이트, 비설파이트, 포스페이트, 모노하이드로겐포스페이트, 디하이드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헨타노에이트, 프로피오네이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 서베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부탄-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시멘조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 등과 같은 염을 들 수 있다. 바람직한 약학적으로 허용가능한 산 부가염으로는 염산 및 브롬화 수소산과 같은 무기산으로 형성된 것들, 특히 옥살산 및 말레산과 같은 유기산으로 형성된 것들을 들 수 있다.

하기 화합물들은 본 발명의 범위내에 있는 화합물들이라는 것을 부가적으로 예시하고 있다.

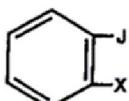
N-에틸-3-페닐-3-(2-메틸티오페녹시)프로필아민 포스페이트, N-메틸-3-페닐-3-(2-t-부틸티오페녹시)프로필아민 하이드로 클로라이드, N-에틸-3-페닐-3-(2-n-프로필티오페녹시)프로필아민 포르페이트, N-메틸-3-페닐-3-(2-에틸티오페녹시)프로필아민 숙시네이트, N-메틸-3-페닐-3-(2-이소프로필티오페녹시)프로필아민 하이드로클로라이드 유리염기 형태의 본 발명의 화합물은 고비등유이지만, 산 부가염 형태의 백색 결정성 고체이다. 본 화합물은 몇 가지 방식으로 제조될 수 있다. 상기 일반식으로 나타낸 화합물을 제조하는데 유용한 한가지 방법은 실질적으로 미합중국 특허 출원 제 4,018,895 호에 기술된 바와 같이 수행한다.



본 발명의 추가의 양태에 따라서, 일반식

(여기서, Q 는 하이드록시 또는 할로

이고, Y 는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>2</sub> 알킬이고, P 는 수소 또는 보호 그룹이다)의 3-페닐프로필아민 유도체를



일반식 (여기서, J는 하이드록시 또는 할로이고, X는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬티오이다)의 화합물과 반응시킨 다음, P가 보호 그룹인 경우에는 탈보호시키고, P가 할로인 경우에는 일반식 YNH<sub>2</sub> 의 아민으로 아민화시키고, 선택적으로 약학적으로 허용가능한 삼 부가염을 형성시키는 것이 요구되는 경우에는 존재하는 유리염기를 염형성시킴을 포함하는, 일반식(I)의 화합물의 제조방법이 제공된다.

#### [실시예 1]

##### N-메틸-3-페닐-3-(2-메틸티오페녹시)프로필아민 하이드로클로라이드의 제조

500mL의 둥근 3구 플라스크네에서 클로로프로피오페논 10.80g을 메탄올 100mL에 용해시켰다. 플라스크에는 질소 유입구와 온도계가 장착되었다. 반응 혼합물을 자기 교반봉으로 교반하고, 질소 기압하에서 유지하였다. 혼합물을 빙욕에서 냉각시키면서, 나트륨 보로하이드라이드 2.03g을 매우 서서히 첨가하였다. 빙욕으로부터 혼합물을 제거한 다음, 그 혼합물을 실온에서 약 2시간동안 교반하였다.

그 다음, 그 혼합물을 증발시켜 황색 오일을 수득하고, 물 약 100mL로 희석하였다. 그 혼합물을 에테르로 3번 세척하여 물로부터 추출시킨 다음, 에테르를 물로 2번, 포화 염화나트륨 용액으로 한번 세척하였다. 수득된 혼합물을 황산 나트륨상에서 건조하고, 증발시켜 3-클로로-1-페닐-1-프로판을 포함한 황색 중간 생성물 11.2g을 수득하였다.

상기 제조된 중간 3-클로로-1-페닐-1-프로판을 4.99g을 질소로 플러쉬(flush)된 250mL의 둥근 3구 플라스크에 옮겼다. 플라스크에는 질수 유입구 및 부가 깔대기가 장착되었다. 2-메틸티오페놀 3.52g 과 트리페닐포스핀 7.69g의 화합물을 테트라하이드로푸란 40mL 내에서 자기적으로 교반시키고, 상기 혼합물에 디에틸아조 디카복실레이트 4.61mL를 적가하였다. 빙욕을 사용하여 반응 혼합물의 온도를 25°C 주위로 유지시키고, 부가 깔대기를 테트라하이드로푸란으로 세정하고, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 디에틸아조디카복실레이트의 첨가도중에, 혼합물은 불투명한 진한 황색으로 되었다. 약 1시간 후, 혼합물은 황색 용액으로 맑게 되었다. 반응 혼합물을 증발시켜 황색 고체로 수득하고, 상기 고체에 헥сан을 가하고, 그 혼합물을 세차게 훈들었다.

그 다음, 불용성 트리페닐포스핀 옥사이드를 흡입 여과하고, 상기 고체에 헥сан을 다시 가하고, 그 혼합물을 훈들어 주고, 재여과하였다. 여과물을 증발시켜 투명한 오일 6.63g을 수득하였다. 그 다음, 투명한 용액을 에테르에 용해시킨 다음, 2N 수산화 나트륨 용액을 가하였다. 수산화 나트륨층을 제거하고, 그 유기층을 물로 1번, 포화된 염화나트륨 용액으로 1번 세척하였다. 그 다음, 그 용액을 황산 나트륨으로 건조하고, 수득된 화합물인 1-(3-클로로-1-페닐프로페니)-2-메틸티오펜을 에탄올중의 메틸아민(수중의 40%)과 130°C에서 4시간동안 반응시킴으로써 아민화시켰다. 에탄올을 증발시킨후, 수득된 황색 오일에 물을 가하고, 그 혼합물을 에테르로 2번 추출시키고, 물로 2번, 염수 용액으로 1번 세척하였다. 그 생성물을 황산 나트륨상에서 건조하였다.

염화메틸렌, 메탄올 및 수산화 암모늄 계통(그 비율은 100:5:1임)을 사용하여 상기 생성물을 습식 충진법에 의해 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 870mg을 회수 하였다.

아민을 메탄올에 용해시키고, 1.05 당량의 12 N HCl을 가하였다. 재결정화하자마자, 회백색 결정 850mg이 수득되었다.

고체의 융점은 143 내지 144.5°C이다.

분석: 이론치 : C, 63.04; H, 6.85; N, 4.32;

실측치 : C, 63.08; H, 6.94; N, 4.23.

상기 주지한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 노르에피네프린의 흡수를 억제하는데 유용하다. 그러므로, 본 발명의 또 다른 양태는 노르에피네프린의 증가된 신경 전달을 필요로 하는 포유동물에게 약학적으로 효과적인 양의 본 발명의 화합물을 투여함을 포함하는, 포유동물의 노르에피네프린 흡수를 억제하는 방법이다.

본문에서 '약학적으로 효과적인 양'이란 노르에피네프린 흡수를 억제할 수 있는 본 발명의 혼합물의 양을 말한다. 물론, 투여되는 화합물의 특정 용량은 투여되는 화합물, 투여경로, 치료받는 환자의 특정 상태 및 이와 유사한 고려 대상을 비롯하여, 특정 상황에 처해있는 경우에 따라서 결정될 수 있다. 본 화합물은 경구, 직장, 경피, 피하, 정맥내, 근육내 또는 비강내경로를 비롯하여 다양한 경로로 투여될 수 있다. 경구투여 방식이 바람직하다.

본 발명의 화합물은 예기치 않게 선택적이면서도 효과적인 방식으로 포유동물에서 노르에피네프린의 흡수를 억제한다. 전형적인 1일 투여량은 본 발명의 활성 화합물 약 0.01 내지 약 20mg/kg, 바람직하게는 약 0.05 내지 10mg/kg, 이상적으로는 약 0.1 내지 5mg/kg이다.

각종 생리학적 기능은 신체중의 노르에피네프린 수준에 의해 영향을 받는 것으로 나타났다. 이와 같이, 본 발명의 화합물은 신체내에서 비정상적인 노르에피네프린 수준과 관련되어 포유동물의 각종 질환을 치료하는 능력을 갖는 것으로 믿고 있다.

노르에피네프린의 흡수를 억제하는 본 발명의 화합물의 능력을 입증하기 위해 다음과 같은 실험을 수행

하였다. 이러한 일반적인 방법은 Wong(1985) 등이 6 Drug Development Research 397(1985)에 나타나 있다.

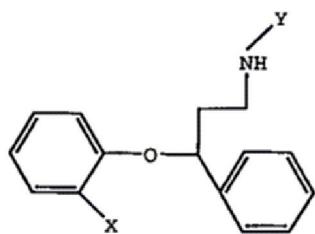
중량 150 내지 250g의 수놈 스프레그-도울리(Sprague-Dawley) 쥐의 목을 자르고, 즉시로 뇌를 제거하였다. 대뇌 피질을 0.32M 스쿠로즈 및 19mM 글루코스를 함유한 9부피의 매질내에서 균질화시켰다. 원시냅토솜(synaptosome) 제제를 1000X g에서 10분 및 17,000X g에서 28분 동안 미분 농축시킨 후 단리시켰다. 최종 팰릿을 동일한 배지내에서 혼탁시키고, 동일한 날짜에서 사용할 때까지 얼음중에 보관하였다.

$^3\text{H}$ -노르에피네프린( $^3\text{H}$ -NE)의 시냅토솜 흡수를 다음과 같이 측정하였다. 피질성 시냅토솜(단백질 1mg에 대한 당량)을, 10mM 글루코스, 0.1mM 이프로니아지드, 1mM 아스코르브산, 0.17mM EDTA 및 50nM  $^3\text{H}$ -NE를 함유한 1mL 크레브스(Krebs)-비카보네이트

배지내에서  $37^\circ\text{C}$ 에서 5분간 배양하였다. 반응 혼합물을 얼음으로 냉각된 크레브스-비카보네이트 완충제 2mL로 즉시로 회석하고, 셀 하비스터(cell harvester) (Brandel, Gaithersburg, MD)로 진공하여 여과하였다. 여과물을 얼음으로 냉각된 0.9% 염수 약 5mL로 2번 세정하고, 방사선 동위원소로 식별된 NE의 흡수율을 액체 섬광 계수에 의해 분석하였다.  $4^\circ\text{C}$ 에서  $^3\text{H}$ -NE의 축적율은 부수적인 하찮은 것으로 생각되므로, 모든 측정 대상에서 제외했다.  $^3\text{H}$ -NE 축적율 50%를 억제하는데 필요한 시험 화합물의 농도( $\text{IC}_{50}$  값)를 선형 회귀 분석에 의해 측정하였다.

측정 결과는 하기 표 1에 나타나 있다. 표에 나타난 바와 같이, 본 화합물은  $\text{IC}_{50}$ 에 의해 나타난 바와 같이 노르에피네프린 50%를 억제하는데 필요한 시험 화합물을 농도를 결정하기 위해 측정되었다.

## 화학식 2



[표 1]

화합물		$\text{IC}_{50}$ NE 흡수율 (nM)
X	Y	
CH <sub>3</sub> S	CH <sub>3</sub>	4.4
CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	7.0

상기 데이터는 본 발명은 메틸티오 유도체가 선행기술의 메톡시 보다 더욱 많은 활성이 있음을 명확히 나타낸다.

본 발명의 화합물은 제형으로 만든 다음, 투여하는 것이 바람직하다. 그러므로, 본 발명의 또 다른 양태는 본 발명의 화합물 및 그에 대해 약학적으로 허용가능한 담체, 회석제 또는 부형제를 포함한 제형이다.

본 약학적 제형은 널리 공지되어 있어 쉽게 구입할 수 있는 성분들을 사용하여 공지된 방법으로 제조된다. 본 발명의 조성물의 제조시, 활성 성분은 보편적으로 캡슐, 향낭, 페이퍼 또는 기타 용기의 형태로 될 수 있는 담체와 혼합된다. 담체가 회석제로서 작용하면, 그것은 활성 성분에 대한 비히클, 부형제 또는 매질로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수도 있다. 그러므로, 본 조성물은 정제, 환, 분말, 로젠지, 향낭, 카세(cachet), 엘릭시르, 혼탁액, 유화액, 용액, 시럽, 활성 화합물 10 중량% 까지 함유한 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 조약, 무균 주사액 및 무균 포장분말의 형태일 수 있다.

적합한 담체, 부형제, 및 회석제의 몇몇 실례로는 락토즈, 덱스트로즈, 스쿠로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 겉아카시아, 인산 칼슘, 알기네이트, 트라가칸드, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세 결정성 셀룰로즈, 폴리비닐파리돈, 셀룰로즈, 물, 시럽, 메틸 셀룰로즈, 메틸- 및 프로필-하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 무기 오일을 들 수 있다. 이들 제형은 부가적으로 윤활제, 습윤제, 유화제, 혼탁제, 방부제, 감미제 또는 향미제를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 환자에게 투여한 후에도, 본

기술 분야에 널리 공지되어 있는 방법을 사용하여 활성 성분이 신속하게 방출되거나, 지속적으로 방출되거나 또는 지연적으로 방출되도록 제형화될 수 있다.

본 조성물은 바람직하게는 활성 성분 약 5 내지 약 500mg, 더욱 바람직하게는 활성 성분 약 25 내지 약 300mg을 함유한 단위 용량 형태로 제형화된다. '단위 용량 형태'란 인간 피검체 및 기타 포유동물에 대해 단일 투여량으로서 적합한 물리적 불연속적인 단위를 말하며, 이러한 단위는 적합한 약학적 담체와 관련하여 목적하는 치료 효과를 얻도록 계산된 활성 성분의 예정량을 함유한다.

다음과 같은 제형 실례는 본 발명을 입증할 목적으로만 예시하는 것이지, 본 발명의 범위를 임의의 방식으로 제한할 의도로 예시하는 것이 아니다.

#### [제형 1]

경질 젤라틴 캡슐을 하기 성분들을 사용하여 제조하였다.

양 (mg/캡슐)	
N-메틸-3-페닐-3-(2-메틸티오페녹시)	
프로필아민	250
전분(건조된 것)	200
마그네슘 스테아레이트	10
합계	460mg

상기 성분들을 혼합하여 460mg 양의 경질 젤라틴 캡슐내에 충전하였다.

#### [제형 2]

하기 활성 성분 60mg을 각각 함유한 정제를 다음과 같이 제조하였다.

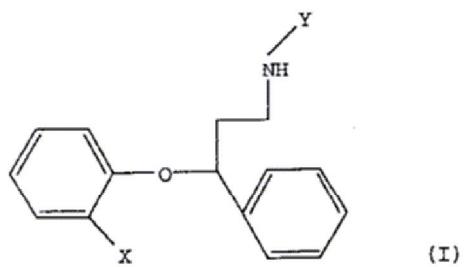
N-메틸-3-페닐-3-(2-메틸티오페녹시)프로필아민	60.0mg
전분	45.0mg
미세결정성 세룰로즈	35.0mg
폴리비닐피롤리돈(수중의 10% 용액으로서)	4.0mg
나트륨 카복시메틸 전분	4.5mg
마그네슘 스테아레이트	0.5mg
탈크	1.0mg
합계	150mg

활성 성분, 전분 및 세룰로즈를 45번 메쉬 U.S. 씨브(sieve)를 통해 통과시켜, 전부 혼합했다. 폴리비닐피롤리돈의 용액을 수득된 분말과 혼합한 다음, 14번 메쉬 U.S 씨브를 통해 통과시켰다. 이리하여 생성된 과립들을 50°C에서 건조시키고, 18번 메쉬 U.S 씨브를 통해 통과시켰다. 그 다음, 60 번 메쉬 U.S 씨브를 통해 미리 통과된 나트륨 카복시메틸 전분, 마그네슘 스테아레이트 및 탈크를 과립에 가하고, 혼합한 후, 정제기상에서 압축시켜 각각 150mg의 중량이 나가는 정제들을 수득한다.

#### (57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가염;



상기식에서, X는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub> 알킬티오이고, Y는 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>2</sub> 알킬이다.

### 청구항 2

N-메틸-3-페닐-3-(2-메틸티오페녹시)프로필아민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가염.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 청구된 바와 같은 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가염을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 포함하는, 노르에피네프린 흡수를 억제하기 위한 약학적 제형.