



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. (11) 공개번호 10-2007-0026605
C07D 295/02 (2006.01) (43) 공개일자 2007년03월08일

(21) 출원번호 10-2006-7026645
(22) 출원일자 2006년12월18일
심사청구일자 없음
번역문 제출일자 2006년12월18일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/052732 (87) 국제공개번호 WO 2005/123707
국제출원일자 2005년06월14일 국제공개일자 2005년12월29일

(30) 우선권주장 60/581,363 2004년06월22일 미국(US)
PA 2004 00959 2004년06월18일 덴마크(DK)

(71) 출원인 뉴로서치 에이/에스
덴마크 디케이-2750 발러럽 페더스트립베이 93

(72) 발명자 페터스 단
덴마크 디케이-2750 발러럽 페더스트립베이 93 뉴로서치에이/에스
올센 군나르 엠
덴마크 디케이-2750 발러럽 페더스트립베이 93 뉴로서치에이/에스
니일센 엘세베트 외슈테르가르
덴마크 디케이-2750 발러럽 페더스트립베이 93 뉴로서치에이/에스
셸-크뤼거 요르겐
덴마크 디케이-2750 발러럽 페더스트립베이 93 뉴로서치에이/에스

(74) 대리인 장훈
이범래

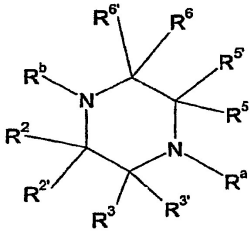
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 신규한 알킬 치환된 피페라진 유도체 및 모노아민신경전달물질 재흡수 억제제로서의 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 모노아민 신경전달물질 재흡수 억제제로서 유용한 신규한 알킬 치환된 피페라진 유도체에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 발명은 치료 방법에 있어서 당해 화합물의 용도 및 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[화학식 I]

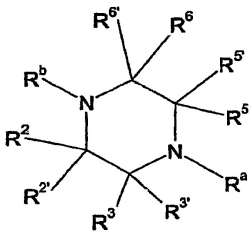


특허청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 피페라진 유도체, 이의 임의의 이성체, 이의 이성체의 임의의 혼합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

[화학식 I]



위의 화학식 I에서,

R^a는 수소; 또는 할로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시아노, 하이드록시, 아미노, 니트로, 알콕시, 사이클로알콕시, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 알킬이고,

R^b는 할로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시아노, 하이드록시, 아미노, 니트로, 알콕시, 사이클로알콕시, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 그룹이고,

각각의 R², R^{2'}, R³, R^{3'}, R⁵, R^{5'}, R⁶ 및 R^{6'}은 서로 독립적으로 수소 또는 알킬이고,

단, R², R^{2'}, R³, R^{3'}, R⁵, R^{5'}, R⁶ 및 R^{6'} 중 하나 이상은 알킬이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R^a가 수소 또는 알킬인 화합물.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, R^b가 할로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시아노 및 알콕시로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐 그룹인 화합물.

청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서, R^b가 할로로 2회 임의 치환된 페닐 그룹인 화합물.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, R², R^{2'}, R³, R^{3'}, R⁵, R^{5'}, R⁶ 및 R^{6'} 중 2개가 알킬이고, R², R^{2'}, R³, R^{3'}, R⁵, R^{5'}, R⁶ 및 R^{6'} 중 나머지 6개가 수소인 화합물.

청구항 6.

제1항에 있어서,

(±)-1-(3,4-디클로로-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

1-(3,4-디클로로-페닐)-시스-3,5-디메틸-피페라진;

(±)-1-(4-클로로-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

(±)-1-(4-요오도-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

1-(3,4-디클로로-페닐)-시스-2,6-디메틸-피페라진;

(±)-1-(4-브로모-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

(±)-1-(4-트리플루오로메틸-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

(±)-1-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

(±)-1-(2,4-디클로로-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

1-(2,4-디클로로-페닐)-시스-3,5-디메틸-피페라진;

(±)-1-(3,4-디클로로-페닐)-3-메틸-피페라진;

(±)-1-(2-나프틸)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

(±)-1-(6-메톡시-나프트-2-일)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

1-(3,4-디클로로-페닐)-4-메틸-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

(±)-1-(3,4-디클로로-페닐)-4-메틸-시스-3,5-디메틸-피페라진;

(±)-1-(4-클로로-페닐)-4-메틸-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

1-(3,4-디클로로-페닐)-4-메틸-시스-2,6-디메틸-피페라진;

(±)-1-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-4-메틸-트랜스-2,5-디메틸-피페라진 또는

(±)-1-(2-나프틸)-4-메틸-트랜스-2,5-디메틸-피페라진인 화합물; 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 7.

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 따른 화합물, 임의의 이의 이성체, 이의 이성체의 임의의 혼합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 8.

약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 따른 화합물, 임의의 이의 이성체, 이의 이성체의 임의의 혼합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도.

청구항 9.

제8항에 있어서, 사람을 포함하는 포유동물의 중추 신경계의 모노아민 신경전달물질 재흡수의 억제에 반응하는 질병, 장애 또는 상태를 치료, 예방 또는 완화하기 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한 용도.

청구항 10.

제9항에 있어서, 질병, 장애 또는 상태가 기분장애, 우울증, 비정형 우울증, 통증에 대한 이차성 우울증, 주요우울장애, 기분저하장애, 양극장애, 양극 I 장애, 양극 II 장애, 순환성기분장애, 일반적인 의학 상태로 인한 기분장애, 물질유발 기분장애, 가성치매, 간저 증후군(Ganser's syndrome), 강박장애, 공황장애, 광장공포증이 없는 공황장애, 광장공포증이 있는 공황장애, 공황장애 병력이 없는 광장공포증, 공황발작, 기억력결핍, 기억상실, 주의력결핍 과다활동장애, 비만, 불안, 범불안장애, 섭식장애, 파킨슨병, 파킨슨증(parkinsonism), 치매, 노화에 따른 치매, 노인성 치매, 알츠하이머병, 후천성면역결핍증 치매 복합, 노화에 따른 기억력기능장애, 특정 공포증, 사회적 공포증, 외상후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애, 약물 중독, 약물 남용, 코카인 남용, 니코틴 남용, 담배 남용, 알코올 중독, 알코올리즘(alcoholism), 통증, 만성 통증, 염증 통증, 신경병증 통증, 편두통 통증, 긴장성두통, 만성 긴장성두통, 우울증과 관련된 통증, 섬유근육통, 관절염, 골관절염, 류마티스 관절염, 등 통증(back pain), 암 통증, 과민대장통증, 과민대장증후군, 수술후 통증, 유방절제술후 통증 증후군(PMPS), 발작후 통증, 약물유발 신경병증, 당뇨병 신경병증, 교감신경성 통증, 삼차신경통, 치통, 근막 통증, 환지통, 병적 과식, 월경전 증후군, 후기 황체기 증후군, 외상후 증후군, 만성 피로 증후군, 요실금, 스트레스성 요실금, 절박요실금, 야간 요실금, 성기능장애, 조루증, 발기곤란, 발기기능장애, 조급한 여성 오르가즘, 하지불안증후군, 섭식장애, 신경성식욕부진, 수면장애, 자폐증, 무언증, 발모광, 기면증(narcolepsy), 발작후우울증, 발작유발 뇌손상, 발작유발 신경세포손상 또는 길드라뚜렛장애(Gilles de la Tourettes disease)인 용도.

청구항 11.

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 임의의 이성체, 이의 이성체의 임의의 혼합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 중추 신경계에서의 모노아민 신경전달물질 재흡수의 억제에 반응하는 질병, 장애 또는 상태의 치료, 예방 또는 완화가 필요한 살아있는 동물체에 투여하는 단계를 포함하는, 사람을 포함하는 살아있는 동물체의 상기한 질병, 장애 또는 상태의 치료, 예방 또는 완화 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 모노아민 신경전달물질 재흡수 억제제로서 유용한 신규한 알킬 치환된 피페라진 유도체에 관한 것이다.

기타의 관점에서, 본 발명은 치료 방법에서의 당해 화합물의 용도 및 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

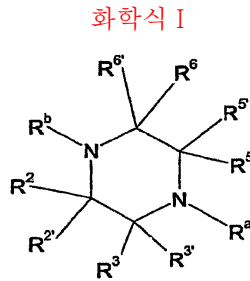
배경기술

제WO 97/30997호[뉴로서치 에이/에스(NeuroSearch A/S)]에는 신경전달물질 재흡수 억제체로서 트로판 유도체의 작용이 기재되어 있다.

그러나, 모노아민 신경전달물질 세로토닌, 도파민 및 노르아드레날린의 재흡수에 대한 작용으로 여겨지는 최적화된 약리학 적 프로파일, 예를 들면, 세로토닌 재흡수 대 노르아드레날린 및 도파민의 재흡수 작용 비가 최적화된 화합물이 여전히 요구되고 있다.

발명의 요약

제1 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 피페라진 유도체, 이의 임의의 이성체 또는 이의 이성체의 임의의 혼합물, 또는 약제학 적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다:



위의 화학식 I에서,

R^a, R^b, R², R^{2'}, R³, R^{3'}, R⁵, R^{5'}, R⁶ 및 R^{6'}은 하기 기재된 바와 같다.

제2 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 이의 임의의 이성체 또는 이의 이성체의 임의의 혼합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

추가 측면에서, 본 발명은 사람을 포함하는 포유동물의 중추 신경계에서의 모노아민 신경전달물질 재흡수의 억제에 반응하는 질병, 장애 또는 상태의 치료, 예방 또는 완화용 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 본 발명의 화합물, 이의 임의의 이성체 또는 이의 이성체의 임의의 혼합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 용도를 제공한다.

추가 측면에서, 본 발명은 살아있는 생물체에게 본 발명의 화합물, 이의 임의의 이성체 또는 이의 이성체의 임의의 혼합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 치료학적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 사람을 포함하여 살아있는 동물체의 중추 신경계에서 모노아민 신경전달물질 재흡수의 억제에 반응하는 질병, 장애 또는 상태의 치료, 예방 또는 완화 방법에 관한 것이다.

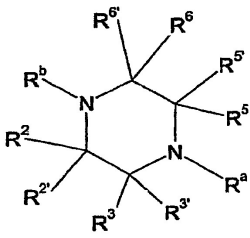
본 발명의 다른 목적은 하기 기재된 설명 및 실시예로부터 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다.

발명의 상세한 설명

알킬 치환된 피페라진 유도체

제1 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 이의 임의의 이성체 또는 이의 이성체의 임의의 혼합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다:

[화학식 I]



위의 화학식 I에서,

R^a 는 수소; 또는 할로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시아노, 하이드록시, 아미노, 니트로, 알콕시, 사이클로알콕시, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 알킬이고,

R^b 는 할로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시아노, 하이드록시, 아미노, 니트로, 알콕시, 사이클로알콕시, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 알케닐 및 알키닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 그룹이고,

각각의 $R^2, R^2', R^3, R^3', R^5, R^5', R^6$ 및 R^6' 은 서로 독립적으로 수소 또는 알킬이고,

단, $R^2, R^2', R^3, R^3', R^5, R^5', R^6$ 및 R^6' 중 하나 이상은 알킬이다.

하나의 양태에서, R^a 는 수소 또는 알킬이다. 특정한 양태에서, R^a 는 수소이다. 추가의 양태에서, R^a 는 알킬, 예를 들면, 메틸이다.

추가의 양태에서, R^b 는 임의로 치환된 아릴, 예를 들면, 임의로 치환된 페닐이다.

추가의 양태에서, R^b 는 할로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시아노 및 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 페닐 그룹이다.

추가의 양태에서, R^b 는 할로로 임의로 2회 치환된 페닐 그룹이다. 특정한 양태에서, R^b 는 디클로로-페닐, 예를 들면, 3,4-디클로로-페닐 또는 2,4-디클로로-페닐이다.

추가의 양태에서, R^b 는 할로로 1회 치환된 페닐 그룹이다. 특정한 양태에서, R^b 는 클로로-페닐, 예를 들면, 4-클로로-페닐이다. 추가의 양태에서, R^b 는 브로모-페닐, 예를 들면, 4-브로모-페닐이다. 추가의 양태에서, R^b 는 요오도-페닐, 예를 들면, 4-요오도-페닐이다.

추가의 양태에서, R^b 는 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시로 1회 치환된 페닐 그룹이다. 특정한 양태에서, R^b 는 트리플루오로메틸-페닐, 예를 들면, 4-트리플루오로메틸-페닐이다. 추가의 양태에서, R^b 는 트리플루오로메톡시-페닐, 예를 들면, 4-트리플루오로메톡시-페닐이다.

추가의 양태에서, R^b 는 할로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시아노 및 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 나프틸 그룹이다. 특정한 양태에서, R^b 는 나프틸, 예를 들면, 나프탈렌-2-일이다. 추가의 양태에서, R^b 는 알콕시나프틸, 예를 들면, 메톡시나프틸, 예를 들면, 6-메톡시-나프탈렌-2-일이다.

추가 양태에서, R², R^{2'}, R³, R^{3'}, R⁵, R^{5'}, R⁶ 및 R^{6'} 중 2개는 알킬이고, R², R^{2'}, R³, R^{3'}, R⁵, R^{5'}, R⁶ 및 R^{6'} 중 나머지 6개는 수소이다.

특정한 양태에서, R² 및 R⁵는 알킬, 예를 들면, 메틸이고, R^{2'}, R³, R^{3'}, R^{5'}, R⁶ 및 R^{6'}은 수소이다. 추가 양태에서, R³ 및 R⁵는 알킬, 예를 들면, 메틸이고, R², R^{2'}, R^{3'}, R^{5'}, R⁶ 및 R^{6'}은 수소이다. 추가 양태에서, R² 및 R⁶은 알킬, 예를 들면, 메틸이고, R^{2'}, R³, R^{3'}, R⁵, R^{5'} 및 R^{6'}은 수소이다. 추가 양태에서, R³은 알킬, 예를 들면, 메틸이고, R², R^{2'}, R^{3'}, R⁵, R^{5'}, R⁶ 및 R^{6'}은 수소이다.

특정한 양태에서, 본 발명의 화합물은 트랜스-디알킬-피페라진 유도체, 예를 들면, 트랜스-디메틸-피페라진 유도체, 예를 들면, 트랜스-2,5-디메틸-피페라진 유도체이다. 추가 양태에서, 본 발명의 화합물은 시스-디알킬-피페라진 유도체, 예를 들면, 시스-디메틸-피페라진 유도체, 예를 들면, 시스-3,5-디메틸-피페라진 유도체 또는 시스-2,6-디메틸-피페라진 유도체이다.

특정한 양태에서, 본 발명의 화합물은

- 1-(3,4-디클로로-페닐)-2,5-디메틸-피페라진;
- 1-(3,4-디클로로-페닐)-3,5-디메틸-피페라진;
- 1-(4-클로로-페닐)-2,5-디메틸-피페라진;
- 1-(4-요오도-페닐)-2,5-디메틸-피페라진;
- 1-(3,4-디클로로-페닐)-2,6-디메틸-피페라진;
- 1-(4-브로모-페닐)-2,5-디메틸-피페라진;
- 1-(4-트리플루오로메틸-페닐)-2,5-디메틸-피페라진;
- 1-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-2,5-디메틸-피페라진;
- 1-(2,4-디클로로-페닐)-2,5-디메틸-피페라진;
- 1-(2,4-디클로로-페닐)-3,5-디메틸-피페라진;
- 1-(3,4-디클로로-페닐)-3-메틸-피페라진;
- 1-(2-나프틸)-2,5-디메틸-피페라진;
- 1-(6-메톡시-나프트-2-일)-2,5-디메틸-피페라진;
- 1-(3,4-디클로로-페닐)-4-메틸-2,5-디메틸-피페라진;
- 1-(3,4-디클로로-페닐)-4-메틸-3,5-디메틸-피페라진;
- 1-(4-클로로-페닐)-4-메틸-2,5-디메틸-피페라진;
- 1-(3,4-디클로로-페닐)-4-메틸-2,6-디메틸-피페라진;
- 1-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-4-메틸-2,5-디메틸-피페라진 또는

1-(2-나프틸)-4-메틸-2,5-디메틸-피페라진; 또는 임의의 이의 이성체 또는 이의 이성체의 임의의 혼합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

특정한 양태에서, 본 발명의 화합물은

(±)-1-(3,4-디클로로-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

1-(3,4-디클로로-페닐)-시스-3,5-디메틸-피페라진;

(±)-1-(4-클로로-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

(±)-1-(4-요오도-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

1-(3,4-디클로로-페닐)-시스-2,6-디메틸-피페라진;

(±)-1-(4-브로모-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

(±)-1-(4-트리플루오로메틸-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

(±)-1-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

(±)-1-(2,4-디클로로-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

1-(2,4-디클로로-페닐)-시스-3,5-디메틸-피페라진;

(±)-1-(3,4-디클로로-페닐)-3-메틸-피페라진;

(±)-1-(2-나프틸)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

(±)-1-(6-메톡시-나프트-2-일)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

1-(3,4-디클로로-페닐)-4-메틸-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

(±)-1-(3,4-디클로로-페닐)-4-메틸-시스-3,5-디메틸-피페라진;

(±)-1-(4-클로로-페닐)-4-메틸-트랜스-2,5-디메틸-피페라진;

1-(3,4-디클로로-페닐)-4-메틸-시스-2,6-디메틸-피페라진;

(±)-1-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-4-메틸-트랜스-2,5-디메틸-피페라진 또는

(±)-1-(2-나프틸)-4-메틸-트랜스-2,5-디메틸-피페라진; 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

상기 기재된 둘 이상의 양태의 조합은 본 발명의 범위로 여겨진다.

치환체의 정의

본원에서, 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다.

본원에서, 알킬 그룹은 1가의 포화된 직쇄 또는 측쇄인 탄화수소 쇄를 의미한다. 탄화수소 쇄는 바람직하게는 탄소수가 1 내지 6이고(C_{1-6} -알킬), 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 3급 펜틸, 헥실 및 이소헥실을 포함한다. 바람직한 양태에서, 알킬은 C_{1-4} -알킬 그룹을 의미하고, 부틸, 이소부틸, 2급 부틸 및 3급 부틸을 포함한다. 본 발명의 또 다른 바람직한 양태에서, 알킬은 C_{1-3} -알킬 그룹을 의미하고, 특히, 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필일 수 있다.

본원에서, 알케닐 그룹은 하나 이상의 이중결합을 함유하는 탄소 쇄를 의미하고, 디-엔, 트리-엔 및 폴리-엔을 포함한다. 바람직한 양태에서, 본 발명의 알케닐 그룹은 탄소수가 2 내지 6이고(C_{2-6} -알케닐), 하나 이상의 이중결합을 포함한다. 가장 바람직한 양태에서, 본 발명의 알케닐 그룹은 에틸렌; 1- 또는 2-프로페닐; 1-, 2- 또는 3-부테닐, 또는 1,3-부트디에닐; 1-, 2-, 3-, 4- 또는 5-헥세닐, 또는 1,3-헥스디에닐 또는 1,3,5-헥스트리에닐이다.

본원에서, 알키닐 그룹 하나 이상의 삼중결합을 함유하는 탄소 쇄를 의미하고, 디-인, 트리-인 및 폴리-인을 포함한다. 바람직한 양태에서, 본 발명의 알키닐 그룹은 탄소수가 2 내지 6이고(C_{2-6} -알키닐), 하나 이상의 삼중결합을 포함한다. 가장 바람직한 양태에서, 본 발명의 알키닐 그룹은 에티닐; 1- 또는 2-프로필; 1-, 2- 또는 3-부티닐 또는 1,3-부티디닐; 1-, 2-, 3-, 4-펜티닐 또는 1,3-펜트디이닐; 1-, 2-, 3-, 4- 또는 5-헥시닐 또는 1,3-헥스디이닐 또는 1,3,5-헥스트리이닐을 포함한다.

본원에서, 사이클로알킬 그룹은 바람직하게는 탄소수가 3 내지 7인 사이클로알킬 그룹(C_{3-7} -사이클로알킬)이고, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함한다.

알콕시는 O-알킬을 의미하고, 여기서, 알킬은 상기 기재된 바와 같다.

사이클로알콕시는 O-사이클로알킬을 의미하고, 여기서, 사이클로알킬은 상기 기재된 바와 같다.

사이클로알킬알킬은 상기 기재된 바와 같은 사이클로알킬 및 상기 기재된 바와 같은 알킬을 의미하고, 예를 들면, 사이클로프로필메틸이다.

아미노는 NH_2 또는 NH -알킬 또는 N -(알킬) $_2$ 이고, 여기서, 알킬은 상기 기재된 바와 같다.

본원에서, 아릴 그룹은 카보사이클릭 방향족 환 시스템, 예를 들면, 페닐, 나프틸(1-나프틸 또는 2-나프틸) 또는 플루오레닐을 의미한다.

본원에서, 헤테로아릴 그룹은 환 구조에 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족 모노- 또는 바이사이클릭 헤테로사이클릭 그룹을 의미한다. 바람직한 헤테로원자는 질소(N), 산소(O) 및 황(S)을 포함한다.

본 발명의 바람직한 모노사이클릭 헤테로아릴 그룹은 방향족 5 및 6원의 헤테로사이클릭 모노사이클릭 그룹을 포함하고, 예를 들면, 이로서 제한되지는 않지만, 옥사졸릴(옥사졸-2-일, -4-일, 또는 -5-일), 이속사졸릴(이속사졸-3-일, -4-일 또는 -5-일), 티아졸릴(티아졸-2-일, -4-일 또는 -5-일), 이소티아졸릴(이소티아졸-3-일, -4-일 또는 -5-일), 1,2,4-옥사디아졸릴(1,2,4-옥사디아졸-3-일 또는 -5-일), 1,2,4-티아디아졸릴(1,2,4-티아디아졸-3-일 또는 -5-일), 1,2,5-옥사디아졸릴(1,2,5-옥사디아졸-3-일 또는 -4-일), 1,2,5-티아디아졸릴(1,2,5-티아디아졸-3-일 또는 -4-일), 이미다졸릴(2-, 4- 또는 5-이미다졸릴), 피롤릴(2- 또는 3-피롤릴), 푸라닐(2- 또는 3-푸라닐), 티에닐(2- 또는 3-티에닐), 피리딜(2-, 3- 또는 4-피리딜), 피리미딜(2-, 4-, 5- 또는 6-피리미딜) 또는 피리다지닐(3- 또는 4-피리다지닐)을 포함한다.

본 발명의 바람직한 바이사이클릭 헤테로아릴 그룹은, 예를 들면, 이로서 제한되지는 않지만, 인돌리지닐(2-, 5- 또는 6-인돌리지닐), 인돌릴(2-, 5- 또는 6-인돌릴), 이소인돌릴(2-, 5- 또는 6-이소인돌릴), 인다졸릴(1- 또는 3-인다졸릴), 벤조푸라닐(2-, 5- 또는 6-벤조푸라닐), 벤조[b]티에닐(2-, 5- 또는 6-벤조티에닐), 벤즈이미다졸릴(2-, 5- 또는 6-벤즈이미다졸릴), 벤족사졸릴(2-, 5- 또는 6-벤족사졸릴), 벤조티아졸릴(2-, 5- 또는 6-벤조티아졸릴), 벤조[d]이소티아졸릴(1, 2-벤조[d]이소티아졸-3-일), 푸리닐(2- 또는 8-푸리닐), 퀴놀리닐(2-, 3-, 6-, 7- 또는 8-퀴놀리닐), 이소퀴놀리닐(1-, 3-, 5-, 6- 또는 7-이소퀴놀리닐), 신놀리닐(6- 또는 7-신놀리닐), 프탈라지닐(6- 또는 7-프탈라지닐), 퀴나졸리닐(2-, 6- 또는 7-퀴나졸리닐), 퀴녹살리닐(2- 또는 6-퀴녹살리닐), 1,8-나프티리디닐(1,8-나프티리딘-2-, 3-, 6- 또는 7-일), 프테리디닐(2-, 6- 또는 7-프테리디닐) 및 인데닐(1-, 2-, 3-, 5- 또는 5-인데닐)을 포함한다.

약제학적으로 허용되는 염

본 발명의 화합물은 목적하는 투여 방식에 적합한 임의의 형태로 제공될 수 있다. 적합한 형태는 본 발명의 화합물의 약제학적으로(즉, 생리학적으로) 허용되는 염 및 전구약물(predrug/prodrug) 형태를 포함한다.

약제학적으로 허용되는 첨가 염은, 이로써 제한되지는 않지만, 비독성 무기 및 유기 산 첨가 염, 예를 들면, 염산으로부터 유도된 염산염, 브롬화수소산으로부터 유도된 브롬화수소염, 질산으로부터 유도된 질산염, 과염소산으로부터 유도된 과염소산염, 포름산으로부터 유도된 포름산염, 아세트산으로부터 유도된 아세트산염, 아코니트산으로부터 유도된 아코니트산염, 아스코르브산으로부터 유도된 아스코르브산염, 벤젠설폰산으로부터 유도된 벤젠설폰산염, 벤조산으로부터 유도된 벤조산염, 신남산으로부터 유도된 신남산염, 시트르산염으로부터 유도된 시트르산염, 엠본산으로부터 유도된 엠보산염, 에난트산으로부터 유도된 에난트산염, 푸마르산으로부터 유도된 푸마르산염, 글루탐산으로부터 유도된 글루탐산염, 글리콜산으로부터 유도된 글리콜산염, 락트산으로부터 유도된 락트산염, 말레산으로부터 유도된 말레산염, 말론산으로부터 유도된 말론산염, 만델산으로부터 유도된 만델산염, 메탄설폰산으로부터 유도된 메탄설폰산염, 나프탈렌-2-설폰산으로부터 유도된 나프탈렌-2-설폰산염, 프탈산으로부터 유도된 프탈산염, 살리실산으로부터 유도된 살리실산염, 소르브산으로부터 유도된 소르브산염, 스테아르산으로부터 유도된 스테아르산염, 석신산으로부터 유도된 석신산염, 타르타르산으로부터 유도된 타르타르산염, p-톨루엔 설폰산으로부터 유도된 톨루엔-p-설폰산염 등을 포함한다. 이러한 염은 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법으로 형성될 수 있다.

약제학적으로 허용되지 않을 수 있는 다른 산, 예를 들면, 옥살산을 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 산 첨가 염을 수득하기 위해 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용할 수 있다.

본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 양이온 염은, 이로써 제한되지는 않지만, 음이온 그룹을 함유하는 본 발명의 화합물의 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 알루미늄, 리튬, 콜린, 라이신 및 암모늄 염 등을 포함한다. 이러한 양이온 염은 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 방법으로 형성될 수 있다.

본원에서, N-함유 화합물의 "오늄 염"은 또한 약제학적으로 허용되는 염으로 포함된다. 바람직한 "오늄 염"은 알킬-오늄 염, 사이클로알킬-오늄 염 및 사이클로알킬알킬-오늄 염을 포함한다.

본 발명의 화합물의 전구약물의 예는 모 화합물의 반응성 또는 유도성 그룹이 개질된 화합물을 포함하는, 본 발명에 다른 물질의 적합한 전구약물의 예를 포함한다. 특히 흥미로운 것은 카복실 그룹, 하이드록실 그룹 또는 아미노 그룹이 개질된 화합물이다. 적합한 유도체의 예는 에스테르 또는 아마이드이다.

본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올 등과 함께 가용성 또는 불용성 형태로 제공될 수 있다. 가용성 형태는 또한 수화물 형태, 예를 들면, 모노하이드레이트, 디하이드레이트, 헤미하이드레이트, 트리하이드레이트, 테트라하이드레이트 등을 포함한다. 일반적으로, 가용성 형태는 본 발명의 목적을 위한 불용성 형태와 동등한 것으로 여겨진다.

입체 이성체

본 발명의 화합물이 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있고 당해 화합물이 이성체의 형태로 존재할 수 있음이 당해 분야의 숙련가들에게 명백할 것이다.

예를 들면, 본 발명의 화합물은 시스 또는 트랜스 배열 뿐만 아니라 이의 혼합물로서 존재할 수 있다. 예를 들면, 알킬인 치환체 R^2/R^2 , R^3/R^3 , R^5/R^5 및 R^6/R^6 은 특히 서로에 대해(예를 들면, R^2 는 R^5 에 대해, 또는 R^3 은 R^5 에 대해) 시스 또는 트랜스 배열일 수 있다. 당해 예는, 이로써 제한되지는 않지만, 트랜스-2,5-디메틸-피페라진 및 시스-3,5-디메틸-피페라진 유도체를 포함한다. 본 발명은 이러한 이성체 및, 라세미체 혼합물을 포함하는 이의 임의의 혼합물을 모두 포함한다.

또한, 본 발명의 화합물은 (+) 및 (-) 형태의 에난티오머 뿐만 아니라 라세미체 형태(±)로 존재할 수 있다. 이러한 이성체의 라세미체 및 이의 개별적인 이성체는 본 발명의 범위에 속한다.

본 발명은 이러한 이성체 및, 라세미체 혼합물을 포함하는 이의 임의의 혼합물을 모두 포함한다.

라세미 형태는 공지된 방법 및 기술에 의해 광학 거울상이성질체로 분리될 수 있다. 이성체 염의 한 가지 분리 방법은 광학적 활성 산의 사용 및 염기의 처리에 의한 광학적 활성 아민 화합물의 유리이다. 라세미 화합물을 광학 거울상이성질체로 분리하는 또 다른 방법은 광학 활성 매트릭스 상의 크로마토그래피에 기반한 것이다. 본 발명의 라세미 화합물은 따라서, 예를 들면, d- 또는 l-(타르트레이트, 만델레이트 또는 캄포르설포네이트) 염의 분획 결정화에 의해 이의 광학 거울상이성질체로 분리될 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 본 발명의 화합물과, 예를 들면, (+) 또는 (-) 페닐알라닌, (+) 또는 (-) 페닐글라이신, (+) 또는 (-) 캄판산과 같은 광학적으로 활성화된 카복실산의 반응에 의한 디아스테레오머 아미드의 형성; 또는 본 발명의 화합물과 광학적 활성 클로르포르메이트 등의 반응에 의한 디아스테레오머 카바메이트의 형성에 의해 분리될 수 있다.

광학 이성체를 분리하는 추가의 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 이러한 방법은 문헌[참조: Jaques J, Collet A, & Wilen S, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York(1981)]에 기재된 것을 포함한다.

광학 활성 화합물은 또한 광학 활성 출발 물질로부터 제조될 수 있다.

라벨링된 화합물

본 발명의 화합물은 라벨링되거나 라벨링되지 않는 형태로 사용될 수 있다. 본원에서, 라벨링된 화합물은 일반적으로 자연에서 발견되는 원자질량(질량수)와 상이한 원자질량(질량수)를 갖는 원자로 교체된 하나 이상의 원자를 갖는다.

본 발명의 라벨링된 화합물은 다양한 진단 방법 및 생체 내 수용체 이미징에서 진단 도구, 방사능 추적자 또는 모니터링제로서 유용할 수 있다.

본 발명의 라벨링된 이성체는 바람직하게는 하나 이상의 라벨로서 방사성 핵종을 함유한다. 양전자 방출 방사성 핵종은 모두 사용될 수 있다. 본원에서, 방사성 핵종은 바람직하게는 ^2H (중수소), ^3H (삼중수소), ^{13}C , ^{14}C , ^{131}I , ^{125}I , ^{123}I 및 ^{18}F 로부터 선택된다.

본 발명의 라벨링된 이성체를 검침하는 물리적 방법은 양전자 방출 단층촬영(PET), 단일 광자 영상 컴퓨터 단층촬영(SPECT), 자기 공명 분광기(MRS), 자기 공명 영상(MRI) 및 컴퓨터 축 X-선 단층촬영(CAT) 또는 이의 조합으로부터 선택될 수 있다.

제조 방법

본 발명의 화합물은 화학적 합성의 통상적인 방법, 예를 들면, 실시예에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다. 본원에 기재된 공정의 출발 물질은 공지되어 있거나 시판되는 화학물질로부터 통상적인 방법으로 용이하게 제조될 수 있다.

또한, 본 발명의 한 화합물은 통상적인 방법을 사용하여 본 발명의 또 다른 화합물로 전환될 수 있다.

본원에 기재된 반응의 최종 생성물은 통상적인 기술, 예를 들면, 추출, 결정화, 증류, 크로마토그래피 등을 사용하여 분리될 수 있다.

생물학적 활성

본 발명의 화합물의, 예를 들면, WO 제97/30997호에 기재된 바와 같은 시냅소솜에서 모노아민 도파민, 노르아드레날린 및 세로토닌의 재흡수를 억제하는 능력을 시험할 수 있다. 이들 시험에서 관찰된 균형잡힌 작용을 기준으로 하여, 본 발명의 화합물은 중추 신경계의 모노아민 신경전달물질 재흡수의 억제에 반응하는, 사람을 포함하는 포유동물의 질병, 장애 또는 상태의 치료, 예방 또는 완화에 유용한 것으로 여겨진다.

특정한 양태에서, 본 발명의 화합물은 기분장애, 우울증, 비정형 우울증, 통증에 대한 이차성 우울증, 주요우울장애, 기분저하장애, 양극장애, 양극 I 장애, 양극 II 장애, 순환성기분장애, 일반적인 의학 상태로 인한 기분장애, 물질유발 기분장애, 가성치매, 간저 증후군(Ganser's syndrome), 강박장애, 공황장애, 광장공포증이 없는 공황장애, 광장공포증이 있는 공황

장애, 공황장애 병력이 없는 광장공포증, 공황발작, 기억력결핍, 기억상실, 주의력결핍 과다활동장애, 비만, 불안, 범불안 장애, 섭식장애, 파킨슨병, 파킨슨증(parkinsonism), 치매, 노화에 따른 치매, 노인성 치매, 알츠하이머병, 후천성면역결핍 증 치매 복합, 노화에 따른 기억력기능장애, 특정 공포증, 사회적 공포증, 외상후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애, 약물 중독, 약물 남용, 코카인 남용, 니코틴 남용, 담배 남용, 알코올 중독, 알코올리즘(alcoholism), 통증, 만성 통증, 염증 통증, 신경병증 통증, 편두통 통증, 긴장성두통, 만성 긴장성두통, 우울증과 관련된 통증, 심유근육통, 관절염, 골관절염, 류마티스 관절염, 등 통증(back pain), 암 통증, 과민대장통증, 과민대장증후군, 수술후 통증, 유방절제술후 통증 증후군(PMPS), 발작후 통증, 약물유발 신경병증, 당뇨병 신경병증, 교감신경성 통증, 삼차신경통, 치통, 근막 통증, 환지통, 병적과식, 월경 전 증후군, 후기 황체기 증후군, 외상후 증후군, 만성 피로 증후군, 요실금, 스트레스성 요실금, 절박요실금, 야간 요실금, 성기능장애, 조루증, 발기곤란, 발기기능장애, 조급한 여성 오르가즘, 하지불안증후군, 섭식장애, 신경성식욕부진, 수면장애, 자폐증, 무언증, 발모광, 기면증(narcolepsy), 발작후우울증, 발작유발 뇌손상, 발작유발 신경세포손상 또는 질드라뚜렛장애(Gilles de la Tourettes disease)의 치료, 예방 또는 완화에 유용한 것으로 여겨진다. 바람직한 양태에서, 당해 화합물은 우울증의 치료, 예방 또는 완화에 유용한 것으로 여겨진다.

본 발명에서, 활성 약제학적 성분(API)의 적합한 투여량은 약 0.1 내지 약 1000mg API/일, 보다 바람직하게는 약 10 내지 약 500mg API/일, 가장 바람직하게는 약 30 내지 약 100mg API/일의 범위이지만, 투여의 정확한 방식, 투여되는 형태, 고려되는 지침, 대상체 및, 특히, 관계된 대상체의 체중 및 책임이 있는 의사 또는 수의사의 선호도 및 경험에 따라 좌우된다.

본 발명의 바람직한 화합물은 서브마이크로몰 내지 마이크로몰 범위, 즉 1 내지 100 μ M의 생물학적 활성을 나타낸다.

약제학적 조성물

또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 치료학적 유효량을 포함하는 신규한 약제학적 조성물을 제공한다.

치료에 사용되는 본 발명의 화합물이 원료 화합물의 형태로 투여될 수 있는 반면, 생리학적으로 허용되는 염의 형태일 수 있는 활성 성분을 보조제, 부형제, 담체, 완충제, 희석제 및/또는 다른 통상적인 약제학적 첨가물과 함께 약제학적 조성물에 도입하는 것이 바람직하다.

바람직한 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 이의 유도체를 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 및 당해 분야에서 공지되고 사용되는 임의의 다른 치료학적 및/또는 예방학적 성분과 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 담체(들)은 제형의 다른 성분과 혼화성이고 이의 수령인에게 해롭지 않다는 의미로 반드시 "허용되는" 것이어야 한다.

본 발명의 약제학적 조성물은 경구, 직장, 기관지, 코, 폐, 국소(구강 및 설하 포함), 경피, 질 또는 비경구(피부, 피하, 근육내, 복막내, 정맥내, 동맥내, 뇌내, 안내 주사 또는 주입) 투여에 적합한 형태 또는 분제 및 액체 에어로졸 투여를 포함하는 흡입 또는 통기 또는 지속적인 방출 시스템에 의한 투여에 적합한 형태일 수 있다. 지속적인 방출 시스템의 적합한 예는 본 발명의 화합물을 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스이고, 이 매트릭스는 성형된 제품, 예를 들면, 필름 또는 마이크로캡슐의 형태일 수 있다.

따라서, 본 발명의 화합물은 통상적인 보조제, 담체 또는 희석제와 함께 약제학적 조성물 및 이의 단위 용량의 형태로 놓여질 수 있다. 이러한 형태는 고체 및, 특히, 정제, 충전된 캡슐제, 분제 및 펠렛 형, 및 액체, 특히, 수성 또는 비수성 용액제, 현탁액제, 에멀전, 엘릭서제 및 동일한 것으로 충전된 캡슐제, 경구 사용을 위한 모든 것, 직장 투여용 좌제, 비경구 사용을 위한 살균 주사가 가능한 용액제를 포함한다. 이러한 약제학적 조성물 및 이의 단위 용량 형태는 통상적인 비율로, 추가의 활성 화합물 및 원칙과 함께 또는 없이, 포함할 수 있고, 이러한 단위 용량 형태는 사용되는 의도된 일일 용량 범위에 상응하는 활성 성분의 임의의 적합한 유효량을 함유할 수 있다.

본 발명의 화합물은 광범하게 다양한 경구 및 비경구 투여 형태로 투여될 수 있다. 하기 투여 형태가 활성 성분으로서 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있음이 당해 분야의 숙련가들에게 명확할 것이다.

본 발명의 화합물로부터 약제학적 조성물을 제조하기 위해서, 약제학적으로 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체형의 약제는 분제, 정제, 환제, 캡슐제, 카세제, 좌제 및 분산성 입제를 포함한다. 고체 담체는 희석제, 감미제, 용해제, 윤활제, 현탁제, 결합제, 보존제, 정제 붕괴제 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다.

분제에서, 담체는 미분된 활성 성분과 혼합물로 존재하는 미분된 고체이다.

정제에서, 활성 성분은 필요한 결합력을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되고 목적하는 모양과 크기에 채워진다.

분제 및 정제는 바람직하게는 활성 화합물을 5 또는 10 내지 약 70%로 함유한다. 적합한 담체는 탄산마그네슘, 스테아르산마그네슘, 탈크, 당, 락토오스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트래커캔스, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 저비점 왁스, 코코아 버터 등이다. 용어 "제조"는 활성 화합물을 담체로서 캡슐화 물질을 제공함을 포함하는 것이 의도되고, 여기서, 활성 성분은, 담체와 또는 담체없이, 담체로 둘러싸이고, 따라서 이와 연관되어 있다. 유사하게, 카세제 및 로젠지(lozenge)가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐제, 알약, 카세제 및 로젠지는 경구 투여에 적합한 고체형로서 사용될 수 있다.

좌제 제조를 위해, 저비점 왁스, 예를 들면, 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터의 혼합물을 먼저 녹이고, 활성 성분을 이에 교반하여 균일하게 분산시킨다. 그 후, 녹은 균일한 혼합물을 편리한 크기의 주형에 붓고, 냉각되도록 하여 고체화시킨다.

질 투여에 적합한 조성물은 활성 성분을 당해 분야에 명확하게 공지된 담체를 첨가하여 포함하는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 발포제 또는 스프레이로서 존재할 수 있다.

액체 제형은 용액제, 현탁액제 및 에멀전, 예를 들면, 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 예를 들면, 비경구 주사 액체 제형은 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중의 용액으로 제형화될 수 있다.

본 발명에 따른 화합물은 따라서 비경구 투여(예를 들면, 주사, 예를 들면 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의함)용으로 제형화될 수 있고, 보존제가 첨가된 앰플, 예비 충전된 주사기, 저용량 주입 또는 다중-투여 용기 내의 단일 용량 형태로 존재할 수 있다. 당해 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀전으로서 이러한 형태를 취할 수 있고, 약제 제제, 현탁, 안정화 및/또는 분산 제제를 함유할 수 있다. 또는, 활성 성분은 살균한 고체의 무균 분리 또는 사용 전 적합한 비히클, 예를 들면, 살균된 발열원-무함유 물로 구성된 용액으로부터의 동결 건조에 의해 수득된 분말 형태일 수 있다.

경구용으로 적합한 수성 용액제는 물에 활성 성분을 용해시키고, 적합한 착색제, 감미제, 안정화제 및 점증제를 가해 목적하는 바와 같이 제조할 수 있다.

경구용으로 적합한 수성 현탁액제는 미분된 활성 성분을 물에 점성이 있는 물질, 예를 들면, 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스 또는 다른 공지된 현탁제와 함께 분산시킴으로써 제조할 수 있다.

또한, 사용 직전에 경구 투여용 액체형 약제로 전환되는 고체형 약제가 포함된다. 이러한 액체형은 용액제, 현탁액제 및 에멀전을 포함한다. 이러한 약제는 활성 성분 이외에 착색제, 감미제, 안정화제, 완충제, 인공 또는 천연 감미료, 분산제, 증점제, 용해제 등을 포함할 수 있다.

표피에 대한 국소 투여를 위해, 본 발명의 화합물은 연고, 크림 또는 로션 또는 경피성 패치로서 제형화될 수 있다. 연고 및 크림은, 예를 들면, 수성 또는 유성 베이스에 적합한 증점제 및/또는 겔화제를 첨가하여 제형화될 수 있다. 로션은 수성 또는 유성 베이스로 제형화될 수 있고, 일반적으로 또한 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 현탁제, 증점제 또는 착색제를 함유할 것이다.

구강 내 국소 투여를 위해 적합한 조성물은 감미제 베이스, 예를 들면, 슈크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 활성 성분을 포함하는 로젠지; 불활성 베이스, 예를 들면, 젤라틴 및 글리세린 또는 슈크로오스 및 아카시아 중에 활성 성분을 포함하는 향정; 및 적합한 액체 담체 중에 활성 성분을 포함하는 구강청정제를 포함한다.

용액제 또는 현탁액제는 통상적인 방법, 예를 들면, 드롭퍼, 피펫 또는 스프레이를 통해 비강에 직접적으로 적용된다. 당해 조성물은 단일 또는 다중-용량 형태로 제공될 수 있다.

호흡기관에의 투여는 또한 활성 성분이 적합한 추진제, 클로로플루오로탄소(CFC), 예를 들면 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄 또는 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체가 있는 가압된 팩으로 제공되는 에어로졸 제형으로 달성될 수 있다. 또한, 에어로졸은 통상적으로 계면활성제, 예를 들면, 레시틴을 함유한다. 약물의 투여량은 계량 밸브의 제공에 의해 조절될 수 있다.

또는, 활성 성분은 건조 분말, 예를 들면, 적합한 분말 베이스, 예를 들면, 락토오스, 전분, 전분 유도체, 예를 들면, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈(PVP) 중의 당해 화합물의 분말 혼합물의 형태로 제공될 수 있다. 분말 조성물은, 예를 들면, 젤라틴 캡슐제 또는 카트리지 또는 흡입기의 사용하여 분말이 투여되는 경우 기포 팩 중의 단일 용량 형태로 존재할 수 있다.

코 내 조성물을 포함하여 호흡 기관으로 투여되는 조성물에서, 당해 화합물은 일반적으로 작은 입자 크기, 예를 들면, $5\mu\text{m}$ 이하의 단위를 갖는다. 이러한 입자 크기는 당해 분야의 공지된 수단, 예를 들면, 미분화에 의해 획득될 수 있다.

경우에 따라, 활성 성분의 지속적인 방출을 얻기 적합한 조성물이 사용될 수 있다.

약제학적 제형은 바람직하게는 단위 용량 형태이다. 이러한 형태에서, 제형은 활성 성분의 적절한 양을 함유하는 단위 용량으로 하위분리된다. 단위 용량 형태는 팩키지형 제형, 제형의 분리된 양을 함유하는 패키지, 예를 들면, 바이알 또는 앰플 중의 팩키지형 정제, 캡슐제 및 분제일 수 있다. 또한, 단위 용량 형태는 캡슐제, 정제, 카세트 또는 로젠지 자체일 수 있거나 팩키지형 형태 중의 적절한 수의 임의의 이들일 수 있다.

경구 투여용 정제 또는 캡슐제 및 정맥내 투여 및 연속 주입용 액체는 바람직한 조성물이다.

제형 및 투여를 위한 기술에 대한 추가의 상세한 설명은 최근 발행된 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA)]에서 찾을 수 있다.

치료학적 유효량이란 증상 또는 상태를 완화시키는 활성 성분의 양을 의미한다. 치료학적 능력 및 독성, 예를 들면, ED_{50} 및 LD_{50} 는 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약리학적 방법에 의해 측정될 수 있다. 치료학적 효과 및 독성 효과 사이의 투여량 비는 치료학적 지수이고, LD_{50}/ED_{50} 비로 표현될 수 있다. 큰 치료학적 지수를 나타내는 약제학적 조성물이 바람직하다.

투여되는 양은 당연히 연령, 치료받는 개인의 체중 및 상태 뿐만 아니라 투여 경로, 투여 형태 및 방법, 및 목적하는 결과에 따라 세심하게 조절되어야 하고, 정확한 투여량은 당연히 의사에 의해 결정되어야 한다.

실질적인 투여량은 치료되는 질병의 자연상태 및 심각도에 따라 좌우되고, 의사의 판단하에 있으며, 목적하는 치료학적 효과를 획득하기 위해 본 발명의 특정 상황에 대한 투여량의 적정에 의해 다양화될 수 있다. 그러나, 본 발명에서, 개별 투여당 활성 성분을 약 0.1 내지 약 500mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 100mg, 가장 바람직하게는 약 1 내지 약 10mg으로 함유하는 약제학적 조성물이 치료학적 치료를 위해 적합하다.

활성 성분은 일당 1 또는 수회 투여량으로 투여될 수 있다. 만족스러운 결과는, 특정 예에서, $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ (정맥) 및 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ (경구) 이하의 투여량으로서 획득될 수 있다. 본 발명에서, 투여량 범위의 상한선은 약 $10\text{mg}/\text{kg}$ (정맥) 및 $100\text{mg}/\text{kg}$ (경구)로 여겨진다. 바람직한 범위는 약 $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $10\text{mg}/\text{kg}/\text{일}$ (정맥) 및 약 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $100\text{mg}/\text{kg}/\text{일}$ (경구)이다.

치료 방법

또 다른 양태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는, 사람을 포함하는, 살아있는 동물체에 본 발명의 화합물의 유효량을 투여함을 포함하는, 중추 신경계의 모노아민 신경전달물질 재흡수의 억제에 반응하는, 사람을 포함하는 살아있는 동물체의 질병, 장애 또는 상태의 치료, 예방 또는 완화 방법을 제공한다.

본 발명에서, 적합한 투여량 범위는 0.1 내지 $1000\text{mg}/\text{일}$, 10 내지 $500\text{mg}/\text{일}$ 및, 특히, 30 내지 $100\text{mg}/\text{일}$ 이고, 일반적으로 투여의 정확한 방식, 투여되는 형태, 투여 방향에 대한 지침, 관련된 대상체 및 관련된 대상체의 체중 및 추가로 책임이 있는 의사 또는 수의사의 선호도 및 경험에 좌우된다.

실시예

본 발명은 하기 실시예를 참조로 추가로 설명하고 있으나, 이로써 청구되는 본 발명의 범위를 제한하지는 않는다.

일반: 모든 공기에 반응하는 시약 또는 중간체를 포함하는 반응은 질소 하에 또는 무수 용매 중에 수행하였다. 황산마그네슘은 건조제로서 후처리 과정에서 사용하였고, 용매는 감압하에 증발시켰다.

방법 A

(±)-1-(3,4-디클로로-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진 푸마르산 염

트랜스-2,5-디메틸피페라진(10g, 88mmol), 1-브로모-3,4-디클로로-벤젠(22g, 97mmol), KOtBu(20g, 176mmol), 팔라다사이클(100mg) 및 디옥산(100ml)의 혼합물을 환류하에 1시간 동안 교반하였다. 물(100ml)을 혼합물에 가하였다. 혼합물을 디에틸 에테르(2 x 100ml)로 추출하였다. 실리카 겔 상의 크로마토그래피(메탄올:디클로로메탄: 농축 암모니아 = 10:89:1)하여 표제 화합물을 수득하였다. 푸마르산으로 포화된 디에틸 에테르와 메탄올 혼합물(9:1)을 첨가하여 상응하는 염을 수득하였다. 수율 7.0g(31%). 용점 209-211°C.

1-(3,4-디클로로-페닐)-시스-3,5-디메틸-피페라진 푸마르산 염

표제 화합물을 시스-3,5-디메틸-피페라진으로부터 방법 A에 따라 제조하였다. 용점 225-227°C.

(±)-1-(4-클로로-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진 푸마르산 염

표제 화합물을 방법 A에 따라 제조하였다. 용점 165-168°C.

(±)-1-(4-요오도-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진 푸마르산 염

표제 화합물을 방법 A에 따라 제조하였다. 용점. 160-166°C.

1-(3,4-디클로로-페닐)-시스-2,6-디메틸-피페라진 푸마르산 염

표제 화합물을 시스-3,5-디메틸-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르로부터 방법 A에 따라 제조한 다음, 1-카복실산 3급-부틸 에스테르를 염산 및 아세트산 혼합물로 탈보호시켰다. 용점 170-173°C.

(±)-1-(4-브로모-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진 푸마르산 염

표제 화합물을 방법 A에 따라 제조하였다. 용점. 168-170°C.

(±)-1-(4-트리플루오로메틸-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진 푸마르산 염

표제 화합물을 방법 A에 따라 제조하였다. 용점 186-187°C.

(±)-1-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진 푸마르산 염

표제 화합물을 방법 A에 따라 제조하였다. 용점 157-160°C.

(±)-1-(2,4-디클로로-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진 염산 염

표제 화합물을 방법 A에 따라 제조하였다. 용점 197-200°C.

(1-(2,4-디클로로-페닐)-시스-3,5-디메틸-피페라진 푸마르산 염

표제 화합물을 시스-3,5-디메틸-피페라진으로부터 방법 A에 따라 제조하였다. 용점 >270°C.

(±)-1-(3,4-디클로로-페닐)-3-메틸-피페라진 푸마르산 염

표제 화합물을 (±)-3-메틸-피페라진으로부터 방법 A에 따라 제조하였다. 용점 190-192°C.

(+)-1-(2-나프틸)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진 푸마르산 염

표제 화합물을 방법 A에 따라 제조하였다. 융점 178-179°C.

(±)-1-(6-메톡시-나프트-2-일)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진 푸마르산 염

표제 화합물을 방법 A에 따라 제조하였다. 융점. 207°C.

방법 B

(±)-1-(3,4-디클로로-페닐)-4-메틸-트랜스-2,5-디메틸-피페라진 푸마르산 염

(+)-1-(3,4-디클로로-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진(6.0g, 23mmol), 포름산(60ml) 및 포름알데히드(60ml)의 혼합물을 70°C에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시켰다. 암모니아 수용액(100ml, 1M)을 가한 다음, 에틸 에테르(2 x 100ml)로 추출하였다. 푸마르산으로 포화된 디에틸 에테르와 메탄올 혼합물(9:1)을 첨가하여 상응하는 염을 수득하였다. 수율 3.0g(33%). 융점 166-169°C.

1-(3,4-디클로로-페닐)-4-메틸-시스-3,5-디메틸-피페라진 유리 염기

표제 화합물을 (+)-1-(3,4-디클로로-페닐)-시스-3,5-디메틸-피페라진으로부터 방법 B에 따라 제조하였다. 생성물을 오일로서 분리하였다.

(±)-1-(4-클로로-페닐)-4-메틸-트랜스-2,5-디메틸-피페라진 푸마르산 염

표제 화합물을 (±)-1-(4-클로로-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진으로부터 방법 B에 따라 제조하였다. 융점 142-144.5°C.

(1-(3,4-디클로로-페닐)-4-메틸-시스-2,6-디메틸-피페라진 유리 염기

표제 화합물을 (±)-1-(3,4-디클로로-페닐)-시스-2,6-디메틸-피페라진으로부터 방법 B에 따라 제조하였다. 생성물을 오일로서 분리하였다.

(±)-1-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-4-메틸-트랜스-2,5-디메틸-피페라진 염산 염

표제 화합물을 (±)-1-(4-트리플루오로메톡시-페닐)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진으로부터 방법 B에 따라 제조하였다. 융점 167-170°C.

(+)-1-(2-나프틸)-4-메틸-트랜스-2,5-디메틸-피페라진 푸마르산 염

표제 화합물을 (+)-1-(2-나프틸)-트랜스-2,5-디메틸-피페라진으로부터 방법 B에 따라 제조하였다. 생성물을 오일로서 분리하였다.