



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0019781
 (43) 공개일자 2011년02월28일

(51) Int. Cl.
 C07D 417/04 (2006.01) C07D 281/16 (2006.01)
 A61K 31/554 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2011-7001427
 (22) 출원일자(국제출원일자) 2009년06월18일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2011년01월19일
 (86) 국제출원번호 PCT/SE2009/050763
 (87) 국제공개번호 WO 2009/154563
 국제공개일자 2009년12월23일
 (30) 우선권주장
 61/074,417 2008년06월20일 미국(US)

(71) 출원인
아스트라제네카 아베
 스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
 (72) 발명자
브라운, 던
 미국 02451 메사추세츠주 월섬 게이트하우스 드라
 이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스턴
데임우드, 제임스 알.
 미국 19850-5437 델라웨어주 윌밍턴 피.오. 박스
 15437 콩코드 파이크 1800 아스트라제네카 알앤디
 윌밍턴
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
양영준, 위혜숙

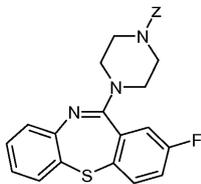
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 디펜조티아제핀 유도체 및 그의 용도

(57) 요약

하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 이를 포함하는 조성물, 및 상기 화합물로 양극성 장애, 불안 장애, 기분 장애 또는 정신분열증 또는 기타 정신병 장애를 치료하는 방법:

<화학식 I>



상기 식에서 Z는 명세서에 기재된 바와 같다.

(72) 발명자

에드워즈, 필

미국 19850-5437 델라웨어주 윌밍턴 피.오. 박스 15437 콩코드 파이크 1800 아스트라제네카 알앤디 윌밍턴 아스트라제네카 인터랙츄얼 프로퍼티 내

홀시저, 제임스

미국 19850-5437 델라웨어주 윌밍턴 피.오. 박스 15437 콩코드 파이크 1800 아스트라제네카 알앤디 윌밍턴 아스트라제네카 인터랙츄얼 프로퍼티 내

뮤어, 제임스 캠벨

영국 에스케이10 2엔에이 체셔 메이클즈필드 차터웨이 아스트라제네카

피어슨 제이알., 엠. 에드워드

미국 19850-5437 델라웨어주 윌밍턴 피.오. 박스 15437 콩코드 파이크 1800 아스트라제네카 알앤디 윌밍턴

센비, 아쇼쿠마, 브리카파

미국 19850-5437 델라웨어주 윌밍턴 피.오. 박스 15437 콩코드 파이크 1800 아스트라제네카 알앤디 윌밍턴 아스트라제네카 인터랙츄얼 프로퍼티 내

베슬로브스키, 스티븐

미국 02451 메사추세츠주 월섬 게이트하우스 드라이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스턴

비드조브스키, 단

미국 02451 메사추세츠주 월섬 게이트하우스 드라이브 35 아스트라제네카 알앤디 보스턴

우드, 마이클

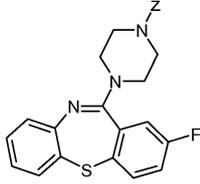
미국 19850-5437 델라웨어주 윌밍턴 피.오. 박스 15437 콩코드 파이크 1800 아스트라제네카 알앤디 윌밍턴

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

<화학식 I>



상기 식에서, Z는 H, $-C(=O)-R^1$, $-C(=O)OR^1$, $-C(=O)OCH_2$, $-CH(R^1)-NHC(=O)R^2$, $-C(=O)OCHR^2OC(=O)R^3$, $-CR^1=CR^2$ 또는 $-CH=CHC(=O)R^4$ 이고, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 각 경우에서 각각 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬이거나 또는 본원에 추가로 기재된 바와 같다.

청구항 2

제1항에 있어서, Z가 H인 화합물, 즉 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제2항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 4

정신 장애의 치료가 필요한 동물에게 치료적 유효량의 제2항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 정신 장애를 치료하는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 정신 장애가 양극성 장애, 불안 장애, 기분 장애 또는 정신분열증 또는 기타 정신병 장애인 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 정신 장애가 양극성 장애인 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 정신 장애가 정신분열증인 방법.

청구항 8

정신 장애의 치료를 위한 제1항에 따른 화합물 또는 이 화합물의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 9

제8항에 있어서, 양극성 장애, 불안 장애, 기분 장애 또는 정신분열증 또는 기타 정신병 장애의 치료에서의 용도.

청구항 10

제9항에 있어서, 양극성 장애 또는 정신분열증의 치료를 위한 용도.

청구항 11

양극성 장애, 불안 장애, 기분 장애 또는 정신분열증 또는 기타 정신병 장애의 치료용 약제를 제조하기 위한 제 1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 12

제1항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 13

정신 장애의 치료가 필요한 동물에게 치료적 유효량의 제12항에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 정신 장애를 치료하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 정신 장애가 양극성 장애, 불안 장애, 기분 장애 또는 정신분열증 또는 기타 정신병 장애인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 정신 장애가 양극성 장애 또는 정신분열증인 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 양극성 장애, 기분 장애, 불안 장애, 및 정신분열증 및 기타 정신병 장애를 치료하는 방법, 상기 치료용으로 적합한 화합물, 그의 제약상 허용되는 염, 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물, 상기 화합물 및 그의 전구약물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 많은 약물 (예를 들어, 항경련제 및 비정형 항정신병제)이 양극성 장애 및 정신분열증의 치료에 대해 승인되어 왔고, 조증의 치료는 몇몇 비정형 항정신병제 (예를 들어, 리스페리돈, 올란자핀 및 퀘티아핀)로 달성되어 왔다. 기타 화합물이 주요 우울증성 장애 (예를 들어, 레복세틴 및 데심프라민) 및 양극성 우울증 (퀘티아핀)의 임상 치료를 위해 사용되어 왔다. 하지만, 우수한 완화율, 더 효과적인 우울증 치료 및 개선된 부작용 프로파일 (예를 들어, 감소된 진정 및 감소된 체중 증가)의 달성의 관점에서의 치료 개선이 여전히 요구된다.

[0003] 1960년대 초 이래로 거의 50년 동안, 과학 및 임상 연구자들은 삼환계 신경이완 화합물의 약리학을 이해하기 위해 시도해왔다. 많은 US 및 외국 특허 및 과학 간행물이 다양한 항정신병 및 항-우울증성 특성을 가진 수백 개의 상이한 삼환계 화합물을 기재해왔다. 1960년대에는, 1961년에 출원된 스위스 특허 CH422793, 및 1963년에 출원된 네덜란드 특허 출원 NL293210에 삼환계 화합물이 기재되어 있다. 거의 40년 후, 2001년에 발행된 과학 논문 (문헌 [Behavioral Approach to Nondyskinetic Antagonists: Identification of Seroquel, J. Med. Chem. 2001, 44, 372-380])에 기타 상이한 삼환계 화합물이 기재되어 있다. 보다 더 최근에는 2009년 초에, 신규 클로자핀 유사체를 기재하는 US 특허 7,491,715 B1 및 7,517,871 B1이 허여되었다.

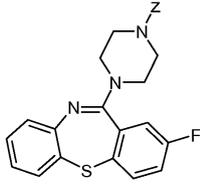
[0004] 광범위한 약리 활성을 갖음에도 불구하고, 현재의 양극성 및 정신분열증 약물은 변화하는 효능 및 부작용 프로파일을 나타낸다. 현재의 몇몇 약물이 급성 효능을 갖지만, 완화율은 여전히 낮다. 대략 75%의 환자가 부작용을 경험하므로 안전성 및 관용성은 여전히 쟁점인데, 치료 순응성이 주요 쟁점이다. 또한, 비정형 항정신병제의 작용 메커니즘이 잘 이해되지 않고, 예를 들면 세로켈의 표지에 다음과 같이 설명되어 있다:

[0005] "양극성 장애와 연관된 정신분열증 및 급성 조증 에피소드의 치료에서 효능을 갖는 기타 약물과 함께 사용시 세로켈의 작용 메커니즘은 알려져 있지 않다. 하지만 정신분열증에서 이 약물의 효능은 도파민 유형 2 (D2) 및 세로토닌 유형 2 (5HT2) 길항작용의 조합을 통해서 매개된다고 제안되어 왔다. 유사한 수용체 친화력을 갖는 도파민 및 5HT2 이외의 수용체에서의 길항작용은 세로켈의 기타 효과의 일부를 설명할 수 있다. 히스타민 H1 수용체에 대한 세로켈의 길항작용은 이 약물에서 관찰되는 졸음을 설명할 수 있다. 아드레날린성 α1 수용체에

대한 세로켈의 길항작용은 이 약물에서 관찰되는 기립성 저혈압을 설명할 수 있다."

- [0006] 마찬가지로, 올란자핀에 대한 표지에 다음과 같이 서술되어 있다:
- [0007] "정신분열증에 효능을 갖는 기타 약물과 함께 사용시 올란자핀의 작용 메카니즘은 알려져 있지 않다. 하지만 정신분열증에서 이 약물의 효능은 도파민 및 세로토닌 유형 2 (5HT₂) 길항작용의 조합을 통해서 매개된다고 제안되어 왔다. 양극성 I 장애와 연관된 급성 조증 에피소드의 치료에서 올란자핀의 작용 메카니즘은 알려져 있지 않다.
- [0008] 유사한 수용체 친화력을 갖는 도파민 및 5HT₂ 이외의 수용체에서의 길항작용은 올란자핀의 기타 치료 효과 및 부작용의 일부를 설명할 수 있다. 무스카린성 M₁₋₅ 수용체에 대한 올란자핀의 길항작용은 그의 항콜린성 효과를 설명할 수 있다. 히스타민 H₁ 수용체에 대한 올란자핀의 길항작용은 이 약물에서 관찰되는 졸음을 설명할 수 있다. 아드레날린성 α₁ 수용체에 대한 올란자핀의 길항작용은 이 약물에서 관찰되는 기립성 저혈압을 설명할 수 있다."
- [0009] 따라서, 항정신병 및 항우울제 활성을 갖는 많은 삼환계 화합물이 기재되고 치료에 사용됨에도 불구하고, 정신분열증 및 양극성 질환을 치료하기 위한 개선된 방법이 여전히 시도된다. 특히, 양극성 장애의 환자에 대한 조증기의 치료, 기분 안정 및 유지와 마찬가지로 양극성 장애의 우울증기의 효과적 치료가 요구되고, 여전히 시도된다.
- [0010] **본 발명의 기술:**
- [0011] 본 발명자들은 양극성 장애에서 퀘티아핀의 추정된 작용 메카니즘 (즉, 강력한 NET 저해 및 보통의 D₂ 길항작용)과 일치하는 신규 표적 생성물 효능 프로파일을 예상한다. 퀘티아핀으로의 임상 연구는 30 내지 60% 범위의 NET 및 D₂ 점유가 양극성 장애에서 치료 효과를 제공하기에 충분할 수 있음을 제안한다. 또한, 개선된 안전성은 50% NET 점유를 달성하는 임상 투여량에서 기타 표적 (예를 들어, H₁, M₁)과 덜 상호작용하여 달성될 수 있다.
- [0012] 이러한 프로파일을 갖는 치료제는 양극성 장애의 우울증기의 치료에 대해 이점을 제공하고, 양극성 장애 환자의 기분 안정 및 유지에 대해 잠재성을 가지고, 양극성 증상과 연관된 조증의 개선에 사용하기 위한 잠재성을 갖는다고 기대된다.
- [0013] 따라서 한 측면에서, 다음의 속성의 하나 이상에서 얻는 것이 바람직하다: 보통의 D₂ 길항작용; 강력한 NET 저해; 또는 NET에 대한 K_i의 값에 가까운 H₁ 시험관내 결합 K_i 값. 특정 측면에서, 다음의 시험관내 속성의 하나 이상을 얻는 것이 바람직하다: 약 600 nM 미만의 D₂ GTP γS IC₅₀; 약 200 nM 미만의 D₂ 결합 K_i; 약 50 nM 미만의 NET 저해 K_i; 또는 NET에 대한 K_i값의 약 절반 이상 내지 NET에 대한 K_i 보다 큰 값의 범위에서 K_i를 갖는 H₁.
- [0014] 또다른 측면에서, 노르에피네프린 운반체 (NET)의 강력한 저해, 보통의 D₂ 수용체 길항작용 및 NET에 비해 2차 표적 (예를 들어, H₁, M₁)에서 감소된 친화력을 갖는 화합물을 확인하는 것이 바람직하다.
- [0015] 더 특정 측면에서, 강력한 NET 저해 (흡수 K_i < 50 nM) 보통의 D₂ 길항제 효력 (GTP γS IC₅₀ < 500 nM) 및 NET K_i와 동등하거나 그보다 적은 H₁ K_i를 갖는 화합물을 확인하는 것이 바람직하다.
- [0016] 본 발명자들은 종래 기재된 바 없고, 상기 기재된 바람직한 특성을 갖는 화합물인 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀을 확인하여 본원에 기재하였다.
- [0017] 따라서, 약리적 활성 화합물인 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀, 그의 제약상 허용되는 염, 그의 전구약물, 상기 화합물, 전구약물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유하는 조성물, 및 상기 화합물, 전구약물 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 양극성 장애 및 정신분열증을 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있다.
- [0018] 따라서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:

[0019] <화학식 I>



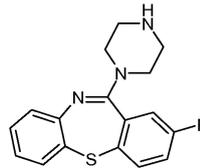
[0020]

[0021] 상기 식에서, Z는 H, $-C(=O)-R^1$, $-C(=O)OR^1$, $-C(=O)OCH_2$, $-CH(R^1)-NHC(=O)R^2$, $-C(=O)OCHR^2OC(=O)R^3$, $-CR^1=CR^2$ 또는 $-CH=CHC(=O)R^4$ 이고, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 각 경우에서 각각 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬이거나 또는 본원에 추가로 기재된 바와 같다.

[0022] 또한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 하나 이상의 조성물이 본원에 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 조성물은 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.

[0023] 또한 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 정신 장애를 치료하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 특히, 치료적 유효량의 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 정신 장애를 치료하기 위한 방법이 본원에 제공된다.

[0024] <화학식 II>



[0025]

[0026] 더 추가해서, 치료적 유효량의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 양극성 장애, 기분 장애, 정신분열증 및 기타 정신병 장애, 또는 불안 장애를 치료하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 특히, 치료적 유효량의 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 양극성 장애, 기분 장애, 정신분열증 및 기타 정신병 장애, 또는 불안 장애를 치료하기 위한 방법이 본원에 제공된다.

[0027] 하나 더 추가해서, 정신분열증 및 기타 정신병 장애, 불안 장애, 및/또는 기분 장애를 치료하는데 사용하기 위한 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.

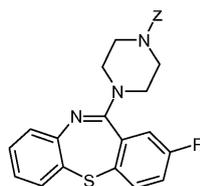
[0028] 추가로, 정신분열증 및 기타 정신병 장애, 양극성 장애, 불안 장애, 및/또는 기분 장애의 치료용 약제를 제조하는데 사용하기 위한 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.

[0029] 하나 더 추가해서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제조하기 위한 방법; 이러한 화합물의 제조에 유용한 중간체 및 이러한 중간체를 제조하고 사용하는 방법이 본원에 제공된다.

[0030] **실시양태의 구체적인 기술**

[0031] 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:

[0032] <화학식 I>



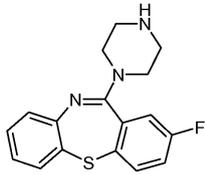
[0033]

[0034] 상기 식에서, Z는 H, $-C(=O)-R^1$, $-C(=O)OR^1$, $-C(=O)OCH_2$, $-CH(R^1)-NHC(=O)R^2$, $-C(=O)OCHR^2OC(=O)R^3$, $-CR^1=CR^2$ 또는

는 $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{R}^4$ 이고, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 각 경우에서 각각 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬이거나 또는 본원에 추가로 기재된 바와 같다.

[0035] 특히, Z가 H인 화학식 I의 화합물 또는 하기 화학식 II의 화합물 (본원에서 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀으로 지칭됨) 및 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:

[0036] <화학식 II>

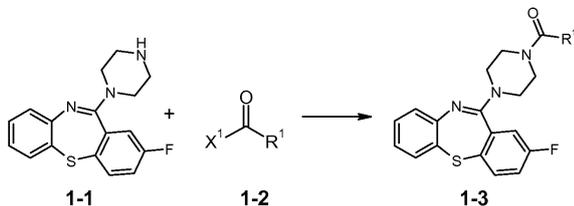


[0037]

[0038] 본원에 개시된 화합물은 유기 합성 분야의 당업자에 의해 본원에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다. 화합물은 본원에 기재된 방법, 합성 유기 화학 분야의 당업계에 공지된 합성 방법, 또는 당업자에 의해 이해되는 바와 같은 상기 방법의 변형법을 사용하여 합성될 수 있다. 본원에 기재된 방법에서 사용되는 출발 물질 및 전구체는 시판되거나, 또는 확립된 유기 합성 방법에 의해 또는 본원에 기재된 바와 같이 쉽게 제조된다. 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기가 제안된 시약 및 반응에 적합해야 한다는 것은 유기 합성 분야의 당업자에 의해 이해될 것이다. 반응 조건에 적합한 치환기에 대한 이러한 제한은 당업자에게 매우 자명할 것이며, 다른 방법도 사용된다.

[0039] 반응식 1에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 amid 화합물 (화학식 1-3)은 유기 합성 분야의 당업자에게 공지된 적절한 조건 하에 산 또는 산 유도체 1-2 (여기서 X^1 은 OH 또는 이탈기, 예를 들어 브로모, 클로로, 4-니트로페녹시, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^1$ 등이고; R^1 은 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬 등일 수 있음)와 본원의 실시예 1의 화합물과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0040] <반응식 1>



[0041]

[0042] X^1 : OH, Cl, $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^1$ 등

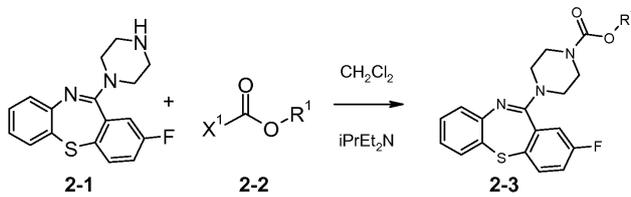
[0043] 예를 들면, 아민 화합물 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀 1-1의 산 화합물 1-2 (여기서 X^1 는 OH임)로의 커플링은 통상적인 amid 결합 형성 방법에 의해, 예를 들어 커플링 시약을 사용하여 수행될 수 있다. 다양한 적합한 커플링 시약은 amid-결합 형성의 커플링 반응을 촉진시키는데 사용될 수 있다. 당업자는 이러한 커플링 시약을 쉽게 인식할 것이다. 적합한 커플링 시약의 몇몇 비제한적 예는 벤조트리아졸-함유 커플링 시약, 예를 들어 N-히드록시벤조트리아졸 (HOBT), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BOP), 및 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU); 아자벤조트리아졸-함유 시약, 예를 들어 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N, N,N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU); 및 디카르보이미드, 예를 들어 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드 (EDC), 및 디시클로헥실 카르보디이미드 (DCC)를 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는다. 커플링 반응은 적합한 유기 용매에서 수행될 수 있다. 몇몇 적합한 유기 용매는 극성 유기 용매, 예를 들어 알콜 (예컨대 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올), 또는 테트라히드로푸란 (THF)을 포함한다. 몇몇 적합한 유기 용매는 비양성자성 용매를 포함한다. 몇몇 적합한 유기 용매는 극성 비양성자성 유기 용매, 예를 들어 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), 테트라히드로푸란 (THF), 디메틸설폭사이드 (DMSO) 또는 메틸렌 클로라이드를 포함한다. 커플링 반응은 적합한 염기의 존재 하에, 적합한 온도에서 충분한 시간 동안 수행되어 amid 화합물 1-3을 얻을 수 있다. 적합한 염기는 유기 염기, 예를 들어 3차 아민 (예를 들어, 트리에틸아민 (Et_3N 또는 TEA), 디이소프로필에틸아민

(iPr_2NEt 또는 $DIPEA$) 및/또는 디메틸아미노피리딘 ($DMAP$))을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 반응 혼합물을 상승된 온도 (즉, 실온 초과)로 가열한다. 몇몇 실시양태에서, 반응 혼합물을 약 $40\text{ }^\circ\text{C}$, 약 $50\text{ }^\circ\text{C}$, 약 $60\text{ }^\circ\text{C}$, 약 $70\text{ }^\circ\text{C}$, 약 $80\text{ }^\circ\text{C}$, 약 $90\text{ }^\circ\text{C}$, 약 $100\text{ }^\circ\text{C}$, 약 $110\text{ }^\circ\text{C}$, 약 $120\text{ }^\circ\text{C}$, 약 $130\text{ }^\circ\text{C}$, 약 $140\text{ }^\circ\text{C}$, 약 $150\text{ }^\circ\text{C}$, 또는 약 $160\text{ }^\circ\text{C}$ 의 온도로 가열한다. 반응 진행은 통상적인 방법, 예를 들어 TLC 또는 NMR 에 의해 모니터링할 수 있다.

[0044] 별법으로, 산 **1-2** (여기서 X^1 은 OH 임)는 더 반응성인 산 유도체 **1-2** (여기서 X^1 은 브로모, 클로로, 4-니트로페녹시, $OC(=O)R^1$ 등임), 예를 들어 산 클로라이드, 에스테르, (혼합된) 무수물로 전환될 수 있고, 산 유도체는 선택적으로 분리될 수 있다. 또한 산 유도체는 적합한 조건, 예를 들어 적합한 염기 (예를 들어, 트리에틸아민 또는 피리딘)의 존재 하에 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀 **1-1**과 반응하여 아마이드 **1-3**을 형성할 수 있다.

[0045] 반응식 2에 나타난 바와 같이, 본 발명의 카르바메이트 화합물 (화학식 **2-3**)은 클로로포르메이트 **2-2** (여기서 R^1 은 알킬, 아릴알킬 등임)와 본원의 실시예 1의 화합물, **2-1**과의 반응에 의해 합성될 수 있다.

[0046] <반응식 2>

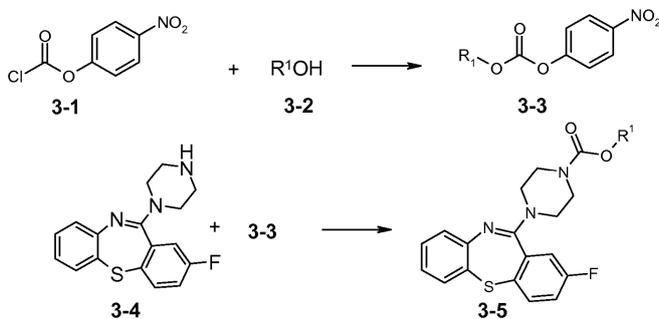


[0047] 반응식 2의 반응은 적합한 유기 용매, 예를 들어 극성 비양성자성 유기 용매 (예를 들어, 메틸렌 클로라이드) 중에서 적합한 염기, 예를 들어 3차 아민 (예를 들어, 트리에틸아민 (Et_3N 또는 TEA), 디이소프로필에틸아민 (iPr_2NEt 또는 $DIPEA$), 피리딘, 및/또는 디메틸아미노피리딘 ($DMAP$))의 존재 하에 수행될 수 있다.

[0049] 반응식 3에 나타난 바와 같이, 본 발명의 카르바메이트 화합물 (화학식 **3-5**)은 4-니트로페닐 카르보네이트 중간체 **3-3**을 통해 합성될 수 있다.

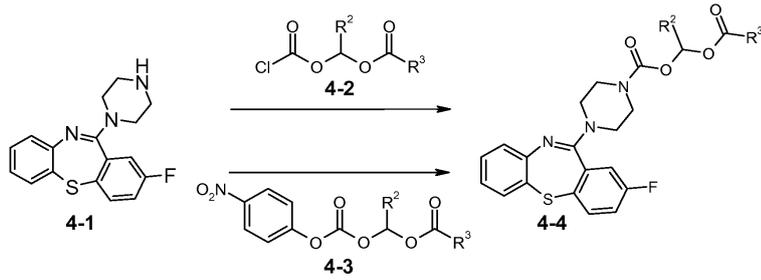
[0050] 4-니트로페닐 클로로포르메이트 **3-1**은 적합한 유기 용매, 예를 들어 극성 비양성자성 유기 용매 (예를 들어, 클로로포름) 중에서 적합한 염기, 예를 들어 3차 아민 (예를 들어, 트리에틸아민 (Et_3N 또는 TEA), 디이소프로필에틸아민 (iPr_2NEt 또는 $DIPEA$), 피리딘, 및/또는 디메틸아미노피리딘 ($DMAP$))의 존재 하에 알콜 **3-2**와 반응시켜 4-니트로페닐 카르보네이트 중간체 **3-3**을 형성할 수 있다. 중간체 **3-3**은 적합한 유기 용매, 예를 들어 극성 비양성자성 유기 용매 (예를 들어, N,N -디메틸포름아미드 또는 헥사메틸포스포아미드) 중에서 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀 **3-4**와 반응시켜 카르바메이트 **3-5**를 형성할 수 있다.

[0051] <반응식 3>



[0052] 반응식 4에 나타난 바와 같이, 본 발명의 카르바메이트 화합물 (화학식 **4-4**)은 클로로포르메이트 **4-2** 또는 4-니트로페닐 카르보네이트 화합물 **4-3** (여기서 R^2 는 H , 메틸 등일 수 있고; R^3 은 알킬 (예를 들어, 메틸 또는 에틸), 알콕시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬 등일 수 있음)과 본원의 실시예 1의 화합물 (**4-1**)과의 반응에 의해 합성될 수 있다.

[0054] <반응식 4>



[0055]

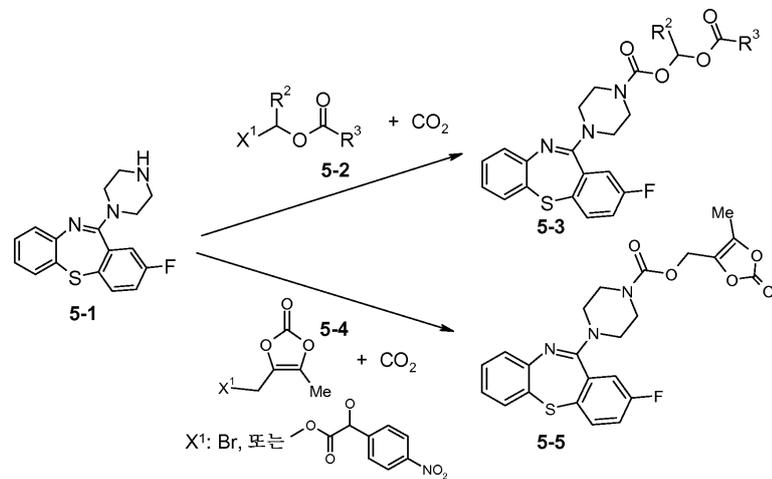
[0056]

반응은 반응식 2 및 3에 기재된 바와 유사한 조건에서 수행될 수 있다. 클로로포르메이트 4-2는 예를 들어, 문헌 [Folkmann *et al.*, *Synthesis*, 1990, 1159-1166]에 보고된 것과 유사한 방법을 사용하여 당업자에 의해 제조될 수 있다. 니트로페닐 카르보네이트 4-3은 예를 들어, 문헌 [Alexander and co-workers in *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 318-322]에 보고된 것과 유사한 방법을 사용하여 당업자에 의해 제조될 수 있다. 각 참고문헌은 그의 전부가 본원에 포함된다.

[0057]

반응식 5에 나타낸 바와 같이, 문헌 [Lin *et al.*, *Biorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 1997, 7, 2909-2912]에 보고된 것과 유사한 방법을 사용하여 이산화탄소 및 적합한 염기, 예를 들어 세슘 카르보네이트의 존재 하에 적합한 용매, 예를 들어 N, N-디메틸포름아미드 중에서, 화학식 5-2 (여기서 X는 이탈기, 예를 들어 요오도, 브로모 또는 클로로이고; R²는 H, 메틸 등일 수 있고; R³은 알킬 (예를 들어, 메틸 또는 에틸), 알콕시, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬 등일 수 있음)의 화합물과 본원의 실시예 1의 화합물, 5-1과의 반응에 의해 본 발명의 카르바메이트 화합물 (화학식 5-3)을 제조할 수 있다. 마찬가지로, 이산화탄소 및 적합한 염기, 예를 들어 세슘 카르보네이트의 존재 하에, 실시예 1의 화합물, 5-1 및 화학식 5-4 (여기서 X¹은 이탈기, 예를 들어 요오도, 브로모, 클로로 또는 4-니트로페닐카르보네이트임)의 화합물로부터 화학식 5-5의 화합물을 제조할 수 있다.

[0058] <반응식 5>

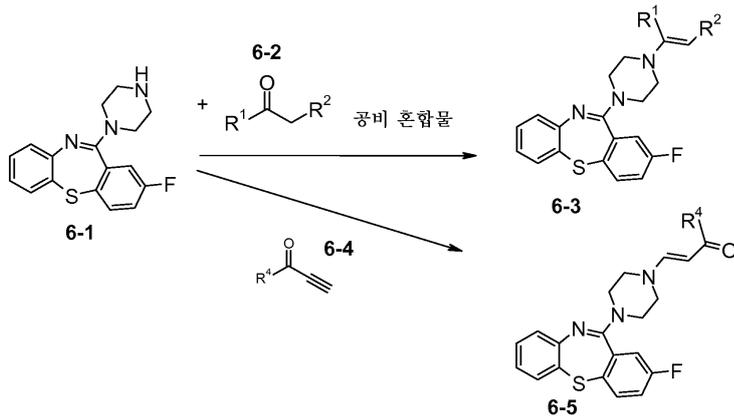


[0059]

[0060]

반응식 6에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 에나민 화합물 (화학식 6-3)은 케톤 또는 알데히드 6-2 (여기서 R¹은 H, 알킬 등일 수 있고; R²는 H, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬 등일 수 있음)와 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀 6-1과의 반응에 의해 합성될 수 있다. 반응은 적합한 조건에서, 예를 들어 촉매, 예컨대 p-톨루엔술폰산의 존재 하에, 생성된 물을 제거하기 위한 딘-스타크 트랩 (Dean-Stark trap)을 사용하여 적합한 유기 용매, 예를 들어 벤젠 또는 톨루엔 중에서 수행될 수 있다. 본 발명의 신규 에나민 화합물 (화학식 6-5)은 적합한 조건에서, 예를 들어 적합한 유기 용매, 예를 들어 에틸 아세테이트 중 환류 하에 알킨 6-4 (여기서 R⁴는 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬 등일 수 있음)와 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀 6-1과의 반응에 의해 합성될 수 있다.

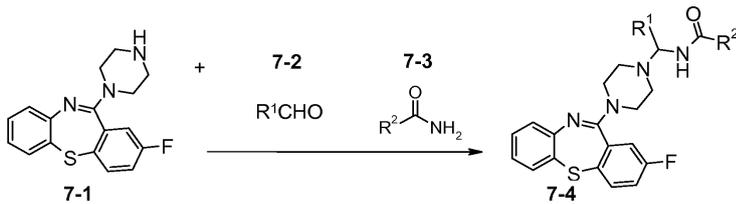
[0061] <반응식 6>



[0062]

[0063] 반응식 7에 나타난 바와 같이, 본 발명의 신규 마니히(Mannich)-염기-유형 화합물 (화학식 7-4)은 적합한 조건에서, 예를 들어 환류 하에 알데히드 7-2 (여기서 R¹은 H, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬 등일 수 있음) 및 친핵체, 예를 들어 아마이드 7-3 (여기서 R²는 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬 등일 수 있음)과 본원의 실시예 1의 화합물, 7-1과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀, 포름알데히드 수성 용액 및 아마이드 7-3은 알콜 용매, 예를 들어 에탄올 중 환류 가열하여 화학식 7-4 (여기서 R¹은 H임)의 화합물을 형성할 수 있다.

[0064] <반응식 7>



[0065]

[0066] 본원에 기재된 모든 반응식에서 치환기, 예를 들어 R¹, R², R³ 등에 존재하는 관능(반응)기가 있으면, 적절하거나/바람직하다면 추가의 변형을 수행할 수 있다는 것에 유의하여야 한다. 예를 들면, CN 기는 가수분해되어 아마이드기를 제공할 수 있고; 카르복실산은 아마이드로 전환될 수 있고; 카르복실산은 에스테르로 전환될 수 있는데, 이는 다시 알콜로 환원될 수 있고, 이는 다시 추가로 변형될 수 있다. 또 다른 예에서, OH 기는 또 다른 이탈기, 예를 들어 메실레이트로 전환될 수 있고, 이는 다시 친핵성 치환, 예를 들어 CN에 의한 치환에 적합하다. 또한 당업자는 이러한 변형을 인식할 것이다. 따라서, 관능기를 함유하는 치환기를 갖는 화학식 I의 화합물은 상이한 치환기를 갖는 또 다른 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

[0067] 본 출원에 설명한 정의는 본 출원을 통해 사용된 용어를 명확하게 하기 위함이다. 용어 "본원"은 전체 출원을 의미한다.

[0068] 본 발명의 다양한 화합물은 특히 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 본 발명의 범위 내에서 다루어지는 바와 같이 시스- 및 트랜스 이성질체, R- 및 S- 거울상이성질체, 부분입체이성질체, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 그의 라세미 혼합물, 및 그의 다른 혼합물을 비롯한 모든 이러한 화합물을 고려한다. 추가의 비대칭 탄소 원자는 치환기, 예를 들어 알킬 기 중에 존재할 수 있다. 모든 이러한 이성질체 및 그의 혼합물은 본 발명에 포함하도록 의도된다. 본원에 기재된 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있다. 비대칭적으로 치환된 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학적으로 활성 형태 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 광학적으로 활성인 형태를 제조하는 방법, 예를 들어 라세미 형태의 분할에 의해 또는 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성에 의해 제조하는 방법은 당업계에 충분히 공지되어 있다. 필요시, 라세미 물질의 분리는 당업계에 공지된 방법에 의해 달성될 수 있다. 본 발명의 화합물의 광학적으로 활성인 형태는, 예를 들어 라세미체의 키랄 크로마토그래피 분리, 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성 또는 이하에 기재된 절차에 기초한 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다.

- [0069] 화합물이 키랄 중심을 함유하는 경우, 화합물의 모든 개별 광학 형태, 예를 들어 거울상이성질체, 에피머 및 부분입체이성질체 및 라세미 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0070] 광학 이성질체는 당업자에게 공지된 표준 절차에 의해 순수한 형태로 수득될 수 있고, 부분입체이성질체 염 형성, 동적 분할, 및 비대칭 합성을 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는다. 예를 들면, 문헌 [Jacques *et al.*, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981)]; 문헌 [Wilen *et al.*, Tetrahedron, 1977, 33, 2725; Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962)]; 문헌 [Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조하고, 이들 각각은 그 전부가 본원에 참고로 포함된다. 또한 본 발명은 모든 가능한 구조이성질체, 및 그의 혼합물을 포함하는데, 이는 컬럼 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피, 및 고성능 액체 크로마토그래피를 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는, 당업자에게 공지된 표준 분리 절차에 의해 순수한 형태로 수득될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0071] 또한, 본 발명의 특정 화합물은 기하 이성질체, 예를 들어 알켄의 E 및 Z 이성질체로 존재할 수 있음이 이해될 것이다. 본 발명의 화합물, 2-플루오로-11-피페라진-1-일-디벤조[b,f][1,4]티아제핀은 이론상 (E) 또는 (Z) 형태로 존재할 수 있지만, (E)-2-플루오로-11-피페라진-1-일-디벤조[b,f][1,4]티아제핀이 관찰된 형태이다. 그럼에도 불구하고, 본 발명은 본 발명의 화합물의 임의의 기하 이성질체를 포함한다.
- [0072] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 5 내지 14 개의 탄소 원자로 구성되는 방향족 고리 구조를 지칭한다. 5, 6, 7, 및 8 개의 탄소 원자를 함유하는 고리 구조는 단일-고리 방향족 기, 예를 들면 페닐이다. 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14 개의 탄소 원자를 함유하는 고리 구조는 하나 이상의 탄소가 그 안의 임의의 두 개의 인접한 고리 (예를 들면, 고리는 "융합된 고리"임)에 공통적인 폴리시클릭 잔기, 예를 들면 나프틸이다. 방향족 고리는 상기 기재한 이러한 치환기로 하나 이상의 고리 위치에서 치환될 수 있다. 또한 용어 "아릴"은 두 개 이상의 탄소가 두 개의 인접한 고리에 공통적인 두 개 이상의 시클릭 고리를 갖는 폴리시클릭 고리계를 포함하고 (고리는 "융합된 고리"임), 여기서 하나 이상의 고리는 방향족이고, 예를 들어 다른 시클릭 고리는 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 시클로알킬닐일 수 있다. 용어 오르쏘, 메타 및 파라는 각각 1,2-, 1,3-, 및 1,4-이치환된 벤젠에 적용된다. 예를 들면, 명칭 1,2-디메틸벤젠과 오르쏘-디메틸벤젠은 동의어이다.
- [0073] 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 접미사 또는 접두사로 사용되는 "알킬", "알킬레닐" 또는 "알킬렌"은 1 내지 12 개의 탄소 원자 또는 특정 수를 의도하는 것을 전체로 특정 수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기를 둘 다 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들면 "C₁₋₆ 알킬"은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 의미한다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 및 헥실, 또는 그의 임의의 하위세트를 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, "C₁₋₃ 알킬"은 말단 치환기인지 또는 두 개의 치환기를 연결하는 알킬렌 (또는 알킬레닐)기인지 여부와 상관없이 구체적으로는 분지쇄 및 직쇄 메틸, 에틸, 및 프로필을 모두 포함하는 것으로 이해된다.
- [0074] 본원에 사용된 바와 같이, "알콕시" 또는 "알킬옥시"는 산소 가교를 통해 부착되는 탄소 원자의 지시된 숫자를 갖는 상기 정의된 알킬 기를 나타낸다. 알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로톡시, 이소프로톡시, n-부톡시, 이소부톡시, t-부톡시, n-펜톡시, 이소펜톡시, 시클로프로필메톡시, 알릴옥시, 및 프로파르길옥시, 또는 그의 임의의 하위세트를 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는다. 마찬가지로, "알킬티오" 또는 "티오알콕시"는 황 가교를 통해 부착되는 탄소 원자의 지시된 숫자를 갖는 상기 정의된 알킬 기를 나타낸다.
- [0075] 본원에 사용된 바와 같이, "제약상 허용되는"은 정상적인 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알려지 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 합리적인 이점/위험 비율에 상응하여 인간 및 동물의 조직에 접촉하여 사용하기에 적합한 상기 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여 형태를 지칭한다.
- [0076] 본원에 사용된 바와 같이, "제약상 허용되는 염"은 개시된 화합물의 유도체를 지칭하며, 여기서 모 화합물은 산성 또는 염기성 반대 이온과 회합되어 있다. 예를 들면, 제약상 허용되는 염은 무기산, 예를 들면: 염산, 질산, 인산, 황산, 요오드화 수소산, 아질산, 및 아인산으로부터 유도되는 것들을 포함한다. 또한 제약상 허용되는 염은 지방족 단일 디카르복실레이트 및 방향족 산을 비롯한 유기산으로 발생할 수 있다. 다른 제약상 허용되는 염은 히드로클로라이드, 술페이트, 파이로술페이트, 비술페이트, 비술폜이트, 니트레이트, 포스페이트, 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 히드록시말레산, 벤조산, 히드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 2-페녹시벤조산, p-톨루엔술포산 및 다른 술포산, 예를 들어 메탄술포산 및 2-히드록시에탄술포산을 포함하지만 이들로만

제한되지는 않는다.

- [0077] 화합물은 다수의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며 화합물에 대한 언급은 모든 이러한 형태를 포함한다. 명확히 하자면, 화합물이 여러 호변이성질체 형태 중 하나로 존재할 수 있는 경우, 하나만이 구체적으로 기재되거나 나타나 있더라도, 본 발명의 범위에는 모든 다른 것들이 포함된다.
- [0078] 본 발명의 화합물은 수화물 및 용매화물을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 특정 화합물은 용매화된 형태, 예를 들어 수화된 형태 뿐만 아니라 용매화되지 않은 형태로도 존재할 수 있음이 이해될 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물의 이러한 모든 용매화된 형태를 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0079] 화합물의 전구약물인 유도체는 생체내 또는 시험관내에서 모 화합물로 전환가능하다. 전형적으로, 화합물의 생물학적 활성 중 하나 이상은 화합물의 전구약물 형태에서 감소될 것이고, 전구약물의 전환에 의해 활성화되어 화합물 또는 그의 대사산물을 방출할 수 있다. 몇몇 전구약물은 활성 화합물의 에스테르 (예를 들어, 생리학적 으로 허용되는 대사적으로 불안정한 에스테르)이다. 대사 동안, 에스테르 기 (-C(=O)OR)는 절단되어 활성 약물을 산출한다. 이러한 에스테르는, 예를 들어 모 화합물 중 임의의 카르복실산 기 (-C(=O)OH)의 에스테르화와, 경우에 따라 모 화합물 중 존재하는 임의의 다른 반응기의 적절한 예비 보호에 이어서, 필요하다면 탈보호에 의해 형성될 수 있다.
- [0080] 이러한 대사적으로 불안정한 에스테르의 예는 화학식 -C(=O)OR (여기서 R은 C₁₋₇알킬 (예를 들어, Me, Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, tBu); C₁₋₇아미노알킬 (예를 들어, 아미노에틸; 2-(N,N-디에틸아미노)에틸; 2-(4-모르폴리노)에틸); 및 아실옥시-C₁₋₇알킬 (예를 들어, 아실옥시메틸; 아실옥시에틸; 피발로일옥시메틸; 아세톡시메틸; 1-아세톡시에틸; 1-(1-메톡시-1-메틸)에틸-카르보닐옥시에틸; 1-(벤조일옥시)에틸; 이소프로폭시-카르보닐옥시메틸; 1-이소프로폭시-카르보닐옥시에틸; 시클로헥실-카르보닐옥시메틸; 1-시클로헥실-카르보닐옥시메틸; 시클로헥실옥시-카르보닐옥시메틸; 1-시클로헥실옥시-카르보닐옥시메틸; (4-테트라히드로피라닐옥시)카르보닐옥시메틸; 1-(4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시메틸; (4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시메틸; 및 1-(4-테트라히드로피라닐)카르보닐옥시메틸), 또는 그의 임의의 하위세트 임)의 에스테르를 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는다.
- [0081] 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물 또는 제제는 다른 화합물 또는 하기로부터 선택된 화합물과 공동으로, 동시에, 순차적으로 또는 별도로 투여될 수 있다:
- [0082] (i) 항우울제, 예를 들어 아미트리프틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시탈로프람, 클로미프라민, 데시프라민, 도세핀, 돌록세틴, 엘자소난, 에스시탈로프람, 플루옥사민, 플록세틴, 케피론, 이미프라민, 이프사피론, 마프로틸린, 노르트리프틸린, 네파조돈, 파록세틴, 페넨진, 프로트리프틸린, 레복세틴, 로바이조탄, 세르트랄린, 시부트라민, 티오니속세틴, 트라닐시프로마인, 트라조돈, 트리미프라민, 벤라팍신, 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및/또는 대사물(들);
- [0083] (ii) 비정형 항정신병약물, 예를 들어 퀘티아핀 및 이의 제약상 활성인 이성질체(들) 및/또는 대사물(들);
- [0084] (iii) 항정신병약물, 예를 들어 아미술프리드, 아리피프라졸, 아세나핀, 벤즈이속시딜, 비페프루녹스, 카르바마제핀, 클로자핀, 클로르프로마진, 테벤자핀, 디발프로엑스, 돌록세틴, 에스조피클론, 할로페리돌, 일로페리돈, 라모트리진, 록사핀, 메소리다진, 올란자핀, 팔리페리돈, 페르페나진, 페노티아진, 페닐부틸피페리딘, 피모지드, 프로클로르페라진, 리스페리돈, 세르틴돌, 술피리드, 수프로클론, 수리클론, 티오리다진, 트리플루오페라진, 트리메토진, 발프로에이트, 발프로산, 조피클론, 조테핀, 지프라시돈 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및/또는 대사물(들);
- [0085] (iv) 항불안제, 예를 들어 알네스피론, 아자피론, 벤조디아제핀, 바르비투레이트 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들). 예시적인 항불안제는 아디나졸람, 알프라졸람, 발레제팜, 벤타제팜, 브로마제팜, 브로티졸람, 부스피론, 클로나제팜, 클로라제페이트, 클로르디아제폭시드, 시프라제팜, 디아제팜, 디펜히드라민, 에스타졸람, 페노밤, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 포사제팜, 로라제팜, 로르메타제팜, 메프로바메이트, 미다졸람, 니트라제팜, 옥사제팜, 프라제팜, 쿠아제팜, 레클라제팜, 트라카졸레이트, 트레피팜, 테마제팜, 트리아졸람, 울다제팜, 및 졸라제팜 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및/또는 대사물(들)을 포함한다.

- [0086] (v) 항경련제, 예를 들어 카르바마제핀, 발프로에이트, 라모트린, 및 가바펜틴 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및/또는 대사물(들);
- [0087] (vi) 알츠하이머병 치료제, 예를 들어 도네페질, 메만틴, 타크린 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및/또는 대사물(들);
- [0088] (vii) 파킨슨병 치료제, 예를 들어 데프레닐, L-도파, 레퀴(Requip), 미라펙스(Mirapex), MAOB 억제제, 예컨대 셀레진 및 라사길린, comP 억제제, 예컨대 타스마(Tasmar), A-2 억제제, 도파민 재흡수 억제제, NMDA 길항제, 니코틴 효능제, 및 도파민 효능제 및 신경 산화질소 신타제의 억제제 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및/또는 대사물(들);
- [0089] (viii) 편두통 치료제, 예를 들어 알모트립탄, 아만타딘, 브로모크립틴, 부탈비탈, 카베르골린, 디클로랄페나존, 엘레트립탄, 프로바트립탄, 리수리드, 나라트립탄, 페르골리드, 프라미펙솔, 리자트립탄, 로피니롤, 수마트립탄, 졸미트립탄, 및 조미트립탄 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및 대사물(들);
- [0090] (ix) 졸중 치료제, 예를 들어 아브식시마브, 악티바스, 시티콜린, 크로베네티, 데스모테플라스, 레피노탄, 트락소프로딜 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및/또는 대사물(들);
- [0091] (x) 요실금 치료제, 예를 들어 다라페나신, 팔복세이트, 옥시부티닌, 프로피베린, 로발조탄, 솔리페나신, 및 톨테로딘 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및/또는 대사물(들);
- [0092] (xi) 신경병증성 통증 치료제, 예를 들어 가바펜틴, 리도테름, 및 프레가블린 및 이들의 동등물 및/또는 제약상 활성인 이성질체(들) 및/또는 대사물(들);
- [0093] (xii) 침해수용성 통증 치료제, 예를 들어 셀레콕시브, 에토리콕시브, 루미라콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브, 디클로페낙, 록소프로펜, 나프록센, 및 파라세타몰, 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및/또는 대사물(들);
- [0094] (xiii) 불면증 치료제, 예를 들어 알로바르비탈, 알로니미드, 아모바르비탈, 벤즈옥타민, 부타바르비탈, 카푸리드, 클로랄, 클로페리돈, 클로레테이트, 텍스클라몰, 에트클로르비놀, 에토미데이트, 글루테티미드, 할라제팜, 히드록시진, 메클로퀼론, 멜라토닌, 메포바르비탈, 메타퀼론, 미다플루르, 니소바메이트, 펜토바르비탈, 페노바르비탈, 프로포폴, 롤레타미드, 트리클로포스, 세코바르비탈, 잘레플론, 및 졸피뎀 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및/또는 대사물(들);
- [0095] (xiv) 기분 안정화제, 예를 들어 카르바마제핀, 디발프로엑스, 가바펜틴, 라모트리진, 리튬, 올란자핀, 퀘티아핀, 발프로에이트, 발프로산, 및 베라파밀 및 이들의 동등물 및 제약상 활성인 이성질체(들) 및/또는 대사물(들);
- [0096] (xv) 5HT_{1B} 리간드, 예를 들어 W099/05134, W002/08212에 개시된 화합물;
- [0097] (xvi) mGluR2 효능제, 예를 들어 (1S,3R)-1-아미노시클로펜탄-1,3-디카르복실산, (2S,3S,4S)알파-(카르복시시클로프로필)글리신, 및 3,5-디히드록시페닐글리신 또는 예를 들어 W02004092135, W02006071730, W02008100715, W02008150232 및 W02008150233에 기재된 mGluR2 조절인자;
- [0098] (xvii) 알파 7 니코틴 효능제, 예를 들어 W096/006098, W097/030998, W099/003859, W000/042044, W001/029034, W001/160821, W001/136417, W002/096912, W003/087102, W003/087103, W003/087104, W004/016617, W004/016616, 및 W004/019947에 개시된 화합물;
- [0099] (xviii) 케모카인 수용체 CCR1 저해제;
- [0100] (xix) 델타 오피오이드 효능제, 예를 들어 W097/23466 및 W002/094794에 개시된 화합물; 및
- [0101] (xx) 5-HT_{1D} 리간드, mGluR5 길항제, NK1 수용체 길항제, 및 세로토닌 재흡수 저해제.
- [0102] 상기 조합물은 본원에 기재된 투여량 범위 내의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 승인된 투여량 범위 및/또는 공개 문헌에 기재된 바와 같은 투여량 내의 기타 제약상 활성제를 사용할 수 있다. 적절한 투여 요법, 투여된 활성제의 각 투여량의 양, 및 각 활성제의 투여 사이의 특정 간격은 치료될 대상체, 투여될 특정 활성제 및 치료될 특정 장애 또는 증상의 특성 및 중증도에 달려있을 것이다.

- [0103] 조성물은 활성 성분 또는 제약상 허용되는 염과 제약상 허용되는 담체, 및 선택적으로 다른 성분과의 제제를 포함하도록 의도된다. 제약 조성물을 제조하는 경우, 불활성의, 제약상 허용되는 담체는 고체이거나 또는 액체일 수 있다. 예를 들면, 조성물은 당업계에 공지된 방법에 의해 예컨대, 정제, 캡슐제, 수성 또는 유성 용액, 현탁액, 에멀전, 크림, 연고, 겔, 비강 스프레이, 좌제, 미분된 산제 또는 에어로졸 또는 흡입용 분무기의 형태, 및 비경구적 용도 (정맥내, 근육내 또는 주입을 포함)의 경우 멸균 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액 또는 멸균 에멀전의 형태로 제제화될 수 있다.
- [0104] 액체 형태 조성물은 용액, 현탁액, 및 에멀전을 포함한다. 활성 화합물의 멸균수 또는 물-프로필렌 글리콜 용액은 비경구적 투여에 적합한 액체 제제의 예로서 언급될 수 있다. 액체 조성물은 또한 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액중의 용액중의 제제화될 수 있다. 경구 투여용 수성 용액은 물에 활성 성분을 용해시키고, 필요시 적합한 착색제, 향미제, 안정화제, 및 증점제를 첨가하여 제조할 수 있다. 경구용 수성 현탁액은 미분된 활성 성분을 제약 제제 분야에 공지된 점성 물질, 예를 들어 천연 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 및 다른 현탁화제와 함께 물에 분산시켜 제조될 수 있다.
- [0105] 고체 형태 조성물은 산제, 정제, 분산성 과립제, 캡슐제, 사세제, 및 좌제를 포함한다. 고체 담체는 회석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 현탁화제, 결합제 또는 정제 봉해제로 작용할 수도 있는 하나 이상의 물질일 수 있으며, 이는 또한 캡슐화 물질일 수 있다.
- [0106] 산제에서, 담체는 미분된 활성 성분과 혼합물로 존재하는 미분된 고체이다.
- [0107] 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합 성질을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되고, 목적하는 형상 및 크기로 압축된다.
- [0108] 좌제 조성물을 제조하는 경우, 저융점 왁스, 예컨대 지방산 글리세리드와 코코아 버터의 혼합물을 먼저 용융시키고, 여기에 활성 성분을, 예를 들어 교반에 의해 분산시킨다. 이어서, 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의 주형에 붓고 냉각시켜 고형화시킨다.
- [0109] 적합한 담체로는 탄산 마그네슘, 스테아르산 마그네슘, 활석, 락토스, 당, 펙틴, 텍스트린, 전분, 트래거캔스, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이 있다.
- [0110] 용어 "조성물"은 또한 활성 성분이 담체로 (다른 담체가 있거나 없이) 둘러싸이고 그에 따라 담체가 활성 성분과 회합된 캡슐을 제공하는 담체로서의 캡슐화 물질과 활성 성분의 제제를 포함하도록 의도된다. 마찬가지로, 사세제가 포함된다.
- [0111] 제약 조성물은 단위 투여 형태로 존재할 수 있다. 이러한 형태에서, 조성물은 활성 성분의 적절한 양을 함유하는 단위 투여량으로 나누어진다. 단위 투여 형태는 패키지화 제제, 분리된 양의 제제를 함유하는 패키지, 예를 들면 패킷화 정제, 캡슐제, 및 바이알 또는 앰플 중의 산제일 수 있다. 단위 투여 형태는 캡슐제, 사세제, 또는 정제 그 자체일 수도 있고, 적절한 수의 임의의 이들 패키지화 형태일 수도 있다. 투여 형태를 제조하는 방법은 예를 들면, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15th Edition, 1975]에 개시되어 있다.
- [0112] 조성물은 임의의 적합한 투여 경로 및 방법으로 제제화될 수 있다. 제약상 허용되는 담체 또는 회석제는 경구, 직장, 비강, 국소 (구강 및 설하를 포함), 질 또는 비경구적 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 척추강내, 경막의, 복강내, 흉곽내, 뇌실내를 비롯하여 관절로의 주사를 포함) 투여용으로 사용되는 이들 적합한 제제를 포함한다. 제제는 단위 투여 형태로 편리하게 제시될 수 있고, 제약 업계에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0113] 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 특별한 양은 약 0.25 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 범위의 양으로 투여될 수 있다. 보다 특히, 환자가 약 0.25 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 치료될 수 있다고 예상된다. 가장 특히, 양극성 장애를 겪는 환자가 약 0.25 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg의 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 치료될 수 있다고 예상된다. 보다 더 특히, 양극성 장애의 우울증기를 겪는 환자가 약 0.25 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg 범위의 적은 양의 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 치료될 수 있다고 예상되는 반면, 양극성 장애의 조증기를 겪는 환자가 약 0.25 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg 범위의 많은 양의 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 치료될 수 있다고 예상된다.
- [0114] 하나 이상의 부형제와 조합되어 단일 투여 형태를 생성하는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정한 투여 경

로에 따라 반드시 다양할 것이다. 활성 화합물(들)의 치료적 또는 예방적 목적을 위한 치료적으로 효과적인 투여량의 크기는 증상 또는 질병의 특성 및 중증도, 동물 또는 환자의 나이 및 성별 및 투여 경로에 따라, 약물의 잘 알려진 원리에 따라 본원에 제공된 지침으로부터 당연히 다를 것이다. 임상적은 당업계에 이미 공지된 많은 방법을 사용하여 쉽게 유효량을 결정할 수 있고, 모든 이러한 유효량은 본 발명의 범위 내에서 예상된다.

[0115] 또한 정신 장애와 연관된 하나 이상의 증상 또는 질병으로 고통받는 포유동물에게 유효량의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 본원에 제공된다. 몇몇 실시양태에서, 정신 장애는: 1) 광장 공포증을 갖지 않는 공황 장애, 광장 공포증을 갖는 공황 장애, 공황 장애의 전력이 없는 광장 공포증, 특정 공포증, 대인 기피증, 강박-반응성 장애, 외상후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애, 범불안 장애 및 일반적 의학 증상에 기인한 범불안 장애를 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는 불안 장애; 2) 기분 장애는, a) 주요 우울증성 장애 및 기분저하 장애를 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는 우울증성 장애, 및 b) 조증, 우울증 또는 혼합된 에피소드를 비롯한 양극성 I 장애 및 양극성 II 장애를 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는 양극성 우울증 및/또는 양극성 조증, c) 순환기분 장애, 및 d) 일반적 의학 증상에 기인한 기분 장애; 및 3) 정신병 장애, 정신분열형 장애, 분열정동 (Schizoaffective) 장애, 망상 장애, 단기 정신병 장애, 공유 정신병 장애, 및 일반적 의학 증상에 기인한 정신병 장애, 치매 및 여타 인지 장애를 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는 정신분열증 및 기타 정신병 장애를 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는다. 상기 증상 및 장애의 정의의 예는, 예를 들면 문헌 [the American Psychiatric Association: Diagnostic and 통계적 Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision, Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000 (본원에서는 "DSM-IV"로 지칭됨)]에서 발견될 수 있다.

[0116] 특히, 우울증, 조증, 또는 혼합된 에피소드를 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는 양극성 I 장애, 및 양극성 II 장애, 순환기분 장애, 및 일반적 의학 증상에 기인한 기분 장애; 및 정신분열증의 치료가 필요한 환자에게 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 가장 특히, 우울증, 조증, 또는 혼합된 에피소드를 갖는 양극성 장애를 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는 양극성 장애의 치료가 필요한 환자에게 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 (여기서 Z는 H임) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0117] 몇몇 실시양태에서, 증상 및 질병은 불안, 초조, 적의, 공황, 섭식 장애, 정동 증상, 기분 증상, 통상적으로 정신병 및 신경퇴행성 장애와 연관된 음성 및 양성 정신병 증상을 포함하지만 이들로만 제한되지는 않는다.

[0118] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조 [b,f][1,4]티아제핀의 전구약물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포유동물에게 투여하여 전달된다. 이러한 전구약물의 비제한적 예는 Z가 $-C(=O)-R^1$, $-C(=O)OR^1$, $-C(=O)OCH_2$, $-CH(R^1)-NHC(=O)R^2$, $-C(=O)OCHR^2OC(=O)R^3$, $-CR^1=CR^2$ 또는 $-CH=CHC(=O)R^4$ 이고, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 각 경우에서 각각 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로시클로알킬이거나 또는 본원에 추가로 기재된 바와 같은 본 출원의 실시양태에서 찾을 수 있다.

[0119] 본 발명의 문맥 내에서 용어 "치료"는 기존에 앓던 질환 상태, 급성 또는 만성, 또는 재발성 증상 또는 질병을 완화시키거나 저해하기 위한 치료적 유효량의 본 발명의 화합물의 투여를 포함한다. 또한 재발성 증상의 예방 요법 및 만성 장애에 대한 지속적 요법이 포함된다.

[0120] 용어 "포유동물"은 임의의 온혈 동물, 예를 들어 인간을 지칭한다. 몇몇 실시양태에서, 포유동물은 본원에 언급된 하나 이상의 증상, 질환, 또는 장애를 겪고 있거나 또는 이의 발병이 쉽기 때문에 치료의 필요성이 있다.

[0121] 용어 "투여"는 제약적 활성 성분 또는 투여시 제약적 활성 성분으로 전환될 수 있는 그의 전구-약물의 투여를 포함한다.

[0122] 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조 [b,f][1,4]티아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염의 투여의 한가지 예상되는 이점은 하나 이상의 잠재적인 부작용, 예를 들면, 졸음, 진정, 심혈관계 부작용, 또는 D2 길항제와 연관된 부작용 (예를 들어, 운동 장애)의 발생이 더 적다는 것이다. 또한, 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조 [b,f][1,4]티아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염은 하나 이상의 위장의 부작용에서의 감소를 제공할 것이라고 예상된다.

[0123] 따라서, 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조 [b,f][1,4]티아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염으로의 치료는,

DSM-IV 코드 296 및 그의 세부항목에서 분류된 양극성 및 관련된 기분 장애의 치료에 있어서 노르에피네프린 운반체 (NET)의 강력한 저해, 보통의 D2 수용체 길항작용 및 NET에 관한 2차 표적 (예를 들어, H1 또는 M1)에서의 감소된 친화력을 갖는 화합물을 제공함에 의해 이로운 개선을 제공할 것으로 예상된다. 상응하여, 화학식 I의 화합물, 특히 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염이 양극성 및 관련된 기분 장애를 치료하는데 유용할 것이지만 이러한 증상은 장래에 DSM-V에서 분류될 것이라고 예상된다.

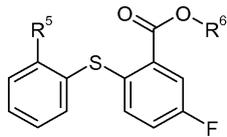
[0124] 또한, 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염으로의 치료는 DSM-IV 코드 300 및 그의 세부항목에서 분류된 불안 증상을 치료하기에 유용할 것으로 예상된다. 상응하여, 화학식 I의 화합물, 특히 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염으로의 치료는 불안 증상을 치료하는데 유용할 것이지만 이러한 증상은 장래에 DSM-V에서 분류될 것이라고 예상된다.

[0125] 또한 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염으로의 치료는 DSM-IV 코드 295 및 그의 세부항목에서 분류된 정신분열 증상을 치료하는데 유용할 것으로 예상된다. 상응하여, 화학식 I의 화합물, 특히 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀 또는 그의 제약상 허용되는 염으로의 치료는 정신분열 증상을 치료하는데 유용할 것이지만 이러한 증상은 장래에 DSM-V에서 분류될 것이라고 예상된다.

[0126] **중간체 화합물:**

[0127] 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 합성에 유용한 화학식 (A)의 중간체 화합물은 본원의 실시예 및 반응식에 기재된다.

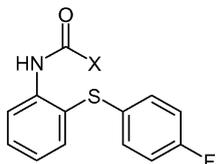
[0128] <화학식 (A)>



[0129] 상기 식에서, R⁵는 NH₂ 또는 NO₂이고, R⁶은 H 또는 C₁₋₄알킬이다. 화학식 A의 화합물의 더 특별한 실시양태에서, R⁵는 NH₂이고, R⁶은 H, 메틸 또는 에틸이다.

[0131] 또한 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 합성에 유용한 화학식 (B)의 다른 중간체는 본원의 실시예 및 반응식에 기재된다.

[0132] <화학식 (B)>



[0133] 상기 식에서, X는 Cl 또는 페녹시이다.

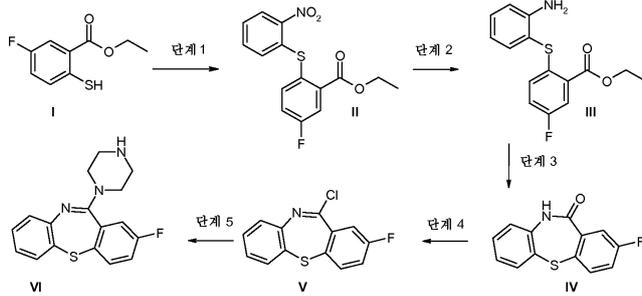
[0135] 본원에 개시된 발명이 더 효율적으로 이해될 수 있도록, 실시예를 하기에 제공한다. 이들 실시예는 예시 목적으로만 존재하고, 어떤 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로서 해석되지는 않음을 이해해야 한다.

[0136] **실시예**

[0137] **실시예 1A: 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀**

[0138] 반응식 A는 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀 (VI)를 제조하는 한가지 방법을 나타낸다.

[0139] <반응식 A>



[0140]

[0141] 따라서, 5-단계 과정에서: 5-플루오로-2-메르캅토-벤조산 에틸 에스테르는 1-플루오로-2-니트로벤젠과 반응하여 5-플루오로-2-(2-니트로-페닐술폰과닐)-벤조산 에틸 에스테르를 형성할 수 있고; 에틸 에스테르는 5-플루오로-2-(2-아미노-페닐술폰과닐)-벤조산 에틸 에스테르로 전환될 수 있고; 아미노페닐 화합물은 환화되어 2-플루오로-10H-디벤조[b, f][1,4]티아제핀-11-온을 형성할 수 있고, 이는 11-클로로-2-플루오로-디벤조[b, f][1,4]티아제핀으로 전환될 수 있고, 이어서 피페라진과 반응하여 표제 화합물을 형성할 수 있다.

[0142] 단계 1:

[0143] 아세톤 (700 mL) 중 에틸 5-플루오로-2-메르캅토벤조에이트 (I) (25.0 g, 124.9 mmol) 및 1-플루오로-2-니트로벤젠 (13.2 mL, 124.9 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (34.5 g, 249.7 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 황색 현탁액을 5 시간 동안 가열하여 환류 (60 °C)시켰다. 반응 혼합물을 1N HCl (500 mL)로 켄칭시키고, EtOAc (1000 mL)로 희석하고, 규조토의 베드를 통해 여과하였다. 수성 층을 제거하고, EtOAc 층을 1N HCl (250 mL x 2) 및 염수 (200 mL x 1)로 세척하고, 건조하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 물질을 추가 정제 없이 다음으로 전달하여 짙은 황색 고체로서 에틸 5-플루오로-2-(2-니트로페닐티오)벤조에이트 (II) (39.3 g, 95 %)를 수득하였다.

m/z (ES+) M + 1 = 322.1; HPLC t_R = 0.88분. ¹H NMR (300

MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.09 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.16 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 7.2

Hz), 7.40-7.75 (m, 5H), 8.20 (d, 1H, J = 7.2 Hz).

[0144]

[0145] 단계 2:

[0146] MeOH (530 mL) 중 에틸 5-플루오로-2-(2-니트로페닐티오)벤조에이트 (II) (39.0 g, 121.4 mmol)의 용액에 틴 (II) 클로라이드 디히드레이트 (301 g, 1335.1 mmol)를 주위 온도에서 첨가하였다. 뿌연 황색 현탁액을 5 시간 동안 가열하여 환류 (65 °C)시킨 다음, 냉각시켰다. 냉각된 혼합물에 EtOAc (1000 mL) 및 고체 Na₂CO₃ (141.5 g, 1335 mmol)을 첨가하였다. 맹렬히 교반하면서, 발포 및 틴 염 형성이 중단될 때까지 물을 천천히 첨가하였다. 규조토 (500 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30 분 동안 교반하고 여과하였다. 수성 층을 제거하고 유기 층을 염수 (500 mL X 1)로 세척하고, 건조하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 물질을 추가 정제 없이 다음으로 전달하여 엷은 황색의 걸쭉한 시럽으로서 아닐린 에스테르 (III) (17.7 g, 60.6%)를 수득하였다.

m/z (ES+) M + 1 = 292.1; HPLC t_R = 0.88분.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.34 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.35 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 5.36 (s,

2H), 6.57-6.70 (m, 2H), 6.85 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.18-7.35 (m, 3H), 7.70 (dd, 1H, 9.3 Hz).

[0147]

[0148] 단계 3:

[0149] 톨루엔 (300 mL) 중 아닐린 에스테르 (III) (17.6 g, 60.5 mmol)의 용액에 p-톨루엔술폰산 (11.6 g, 60.5 mmol)을 주위 온도에서 질소하에 첨가하였다. 혼합물을 110 °C에서 16 시간 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하였다. 생성된 시클릭 락탐 백색 침전물 (3.9 g)을 수집하고, 여과액을 감압하에 농축하였다. 반응 혼합물을 MeOH (100 mL)로 분쇄하고, 생성된 시클릭 락탐 (5.8 g)을 수집하고, 여과액을 다시 감압하에 농축하였다. 용리액으로서 CH₂Cl₂ 중 0-10 %의 MeOH를 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 물질을 정제하여 백색 분말로서 시클릭 락탐 (1.8 g)을 수득하였다. 모아진 생성물 배치는 회백색 분말로서 최종 시클릭 락탐 (IV) (11.2 g, 75%)을 제공하였다.

m/z (ES⁺) $M + 1 = 246.1$; HPLC $t_R = 0.71$ 분. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.15 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.36 (m, 2 H), 7.45 (dd, 1H, J = 9.3 Hz), 7.55 (m, 2H), 10.78 (s, 1H).

[0150]

[0151] 단계 4:

[0152] POCl₃ (6.8 mL, 73.4 mmol) 중 시클릭 락탐 (IV) (3.0 g, 12.2 mmol) 및 N,N-디메틸아닐린 (0.03 mL, 0.24 mmol)의 현탁액을 125 °C에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂ (100 mL) 중 용해시키고, 냉수 (50 mL x 2) 및 염수 (50 mL x 1)로 세척하고, 건조하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 물질을 추가 정제 없이 다음으로 전달하여 호박색 시럽으로서 이미노 클로라이드 (V) (3.1 g, 95%)를 수득하였다. m/z (ES⁺) $M + 1 = 264.1$; HPLC $t_R = 0.95$ 분.

[0153] 단계 5:

[0154] 자일렌 (115 mL) 중 이미노 클로라이드 (V) (3.0 g, 11.5 mmol)의 용액에 피페라진 (7.9 g, 92.2 mmol)을 주위 온도에서 질소하에 첨가하였다. 혼합물을 138 °C에서 2 시간 동안 가열한 후, 반응을 실온으로 냉각하였다. 반응을 2N HCl로 pH 2.0으로 켄칭시키고, 산성 수성 층을 분리하고, CH₂Cl₂ (2 X 100 mL)로 세척하였다. pH 10이 될 때까지 잔류 산성 수성 층에 고체 K₂CO₃를 첨가하고, EtOAc (200 mL)를 첨가하였다. 생성된 에멀전을 건조도를 통해 여과하고, 유기층을 분리하였다. 유기 층을 염수 (1 X 50 mL)로 세척하고, MgSO₄상에서 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 용리액으로서 CH₂Cl₂ 중 0-5 %의 7N NH₃/MeOH를 사용하여 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 물질을 정제하여 옅은 황색 분말로서 표제 화합물 (2.0 g, 55%)을 수득하였다.

[0153]

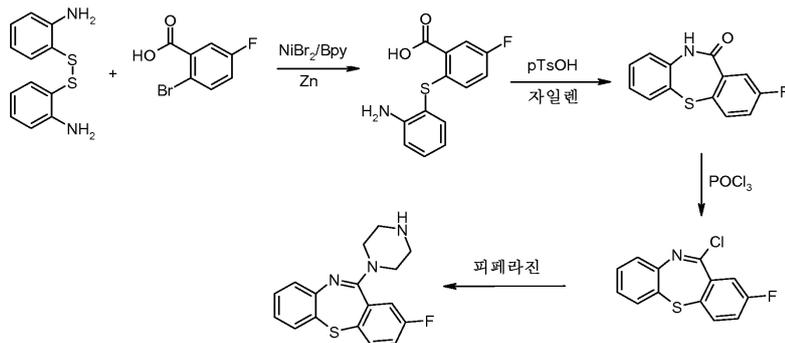
[0154]

[0155]

[0156] 실시예 1B: 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b, f][1,4]티아제핀

[0157] 반응식 B는 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b, f][1,4]티아제핀을 제조하는 또 다른 예상 방법을 나타낸다.

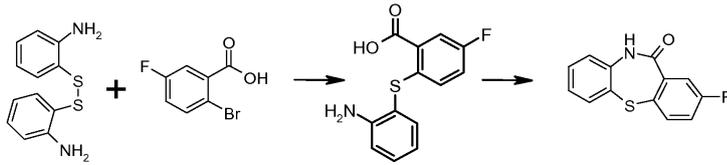
[0158] <반응식 B>



[0159]

[0160] 따라서, 3-단계 과정에서: 2,2'-디술폰다이디아닐린은 2-브로모-5-플루오로-벤조산과 반응하여, 나타낸 바와 같이 2-(2-아미노-페닐술폰과닐)-5-플루오로-벤조산을 형성할 수 있고; 벤조산은 환화되어, 나타낸 바와 같이 2-플루오로-10H-디벤조[b, f][1,4]티아제핀-11-온을 형성할 수 있고, 이는 11-클로로-2-플루오로-디벤조[b, f][1,4]티아제핀으로 전환될 수 있고, 이는 피페라진과 반응하여 표제 화합물을 형성할 수 있다.

[0161] 2-플루오로디벤조[b,f][1,4]티아제핀-11(10H)-온의 합성:



[0162]

[0163]

200 mL 건조 아세트니트릴 중 브롬화 니켈 (5 mmol, 1.09g), 비피리딘 (5 mmol, 0.78g) 및 아연 가루 (200 mmol, 13.08g)의 현탁액을 자기로 교반하고, 2,2'-디술판다일디아닐린 (52 mmol, 12.92 g)으로 처리하고, 최대 내부 온도에 도달한 후, 75 °C에서 30분 동안 설정된 오일 조에서 가열하였다. 이 기간의 끝에, 2-브로모-5-플루오로벤조산 (100 mmol, 21.90g)을 나누어 반응 혼합물을 처리하고, 75 °C에서 1 시간 동안 교반하고 오일 조를 제거하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 1-넥 플라스크로 전달하고, 감압하에 농축하였다. 생성된 질은 고체를 200 mL의 메탄올에 현탁시키고, 얼음에서 냉각시키고, 적가 깔때기를 통한 첨가에 의해 100 mL의 트리플루오로 아세트 산으로 처리하였다. 생성된 질은 용액을 모든 기체 발생이 멈출 때까지 30 분 동안 교반하고, 규조토의 3 cm 패드를 통해 여과하고, 총 400 mL 메탄올을 사용하여 여과 패드를 세척하였다. 생성된 회색 현탁액을 1.5 시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각하고, 16 시간 동안 교반하고, 여과하여 고체를 수득하였다. 여과액을 증발시키고, 생성된 포말체를 300 mL 15% 염화암모늄 용액 및 500 mL 에틸 아세테이트로 처리하였다. 현탁액을 고체 중탄산나트륨으로 pH 6- 7이 될 때까지 (16.8 g, 20 mmol) 처리하였다. 생성된 백색 현탁액을 1 시간 동안 교반하고 여과하였다. 고체 잔류물을 500 mL 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과액으로부터의 유기 층을 수성 층으로부터 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 200 mL 에테르에 현탁시키고, 1 시간 동안 교반하고, 여과하고 고체를 100 mL 에테르로 세척하였다. 모아진 고체를 250 mL의 뜨거운 메탄올과 함께 10 분 동안 교반하고, 여과하여 고체로서, 목적하는 2-(2-아미노페닐티오)-5-플루오로벤조산 (17.42g, 66%)을 수득하였다.

MS (M+1)

264; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.06 - 3.45 (m, 1 H) 4.84 - 5.70 (m, 2 H) 6.53 - 6.70 (m, 2 H) 6.82 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.09 - 7.25 (m, 2 H) 7.26 - 7.36 (m, 1 H) 7.66 (dd, *J*=9.5, 3.0 Hz, 1 H).

[0164]

[0165]

500 mL 자일렌 중 2-(2-아미노페닐티오)-5-플루오로벤조산 (64.57 mmol, 17.51g)의 현탁액을 p-톨루엔술폰산 모노히드레이트 (64.57 mmol, 12.2g)로 처리하고 가열하였다. 추가로 200 mL의 자일렌을 첨가하고, 물을 공비 제거하면서 16 시간 동안 가열을 지속하였다. 생성된 분홍색 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 300 mL의 물을 첨가하였다. 15분 동안 교반시킨 후 고체를 여과에 의해 제거하고, 3X100 mL 물로 세척하고, 공기 중에서 4 시간 동안, 이후 고 진공 하에 20 시간 동안 건조하여 회백색 고체로서 2-플루오로디벤조[b,f][1,4]티아제핀-11(10H)-온 (11.6 g, 73%)을 수득하였다;

MS (M+1) 246; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.16 (t, 1 H) 7.24 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H) 7.29 - 7.42 (m, 2 H) 7.47 (dd, *J*=9.3, 2.9 Hz, 1 H) 7.52 - 7.71 (m, 2 H) 10.47 - 11.20 (m, 1 H), MS 081119 M+1 246(0.72).

[0166]

[0167]

2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀은 실시예 1a의 과정의 단계 4 및 5에 기재된 바와 같이 2-플루오로디벤조[b,f][1,4]티아제핀-11(10H)-온으로부터 제조할 수 있다.

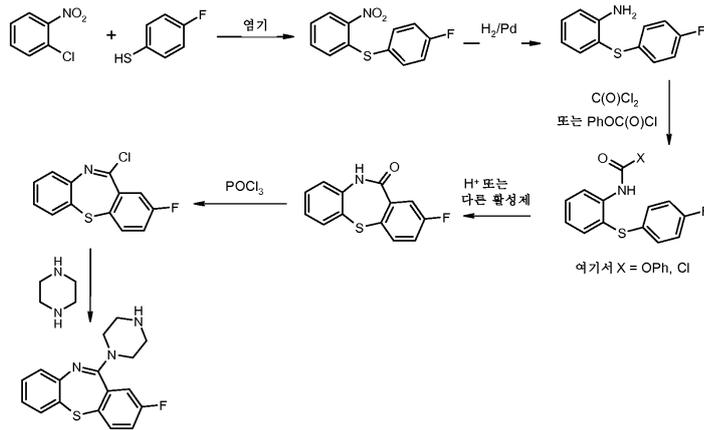
[0168]

실시예 1C: 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀

[0169]

반응식 C는 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀을 제조하는 또 다른 예상 방법을 나타낸다.

[0170] <반응식 C>



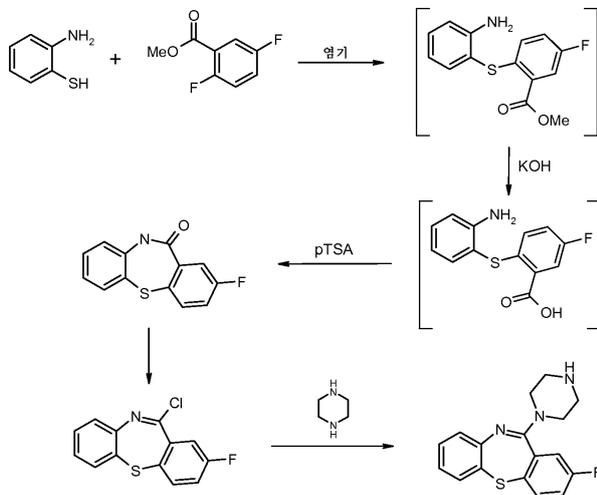
[0171]

[0172] 따라서, 1-클로로-2-니트로벤젠은 염기의 존재 하에 4-플루오로벤젠티올과 반응하여 1-니트로-2-페닐술폰과닐-(4-플루오로벤젠)을 형성할 수 있다. 니트로플루오로벤젠은 1-아미노-2-페닐술폰과닐-(4-플루오로벤젠)으로 환원될 수 있으며, 이는 [2-(4-플루오로-페닐술폰과닐)-페닐]-카르바산 페닐 에스테르로 전환 (예를 들면, 나타넨 바와 같이)될 수 있다. 이러한 에스테르는 나타넨 바와 같이 환화되어 2-플루오로-10H-디벤조[b,f][1,4]티아제핀-11-온을 형성할 수 있고, 이는 11-클로로-2-플루오로-디벤조[b,f][1,4]티아제핀으로 전환될 수 있고, 이어서 피페라진과 반응하여 표제 화합물을 형성할 수 있다.

[0173] 실시예 1D: 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀

[0174] 반응식 D는 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀을 제조하는 또 다른 예상 방법을 나타낸다.

[0175] <반응식 D>



[0176]

[0177] 따라서, 2-아미노벤젠티올은 2,5-디플루오로-벤조산 메틸 에스테르와 반응하여 2-[(E)-2-아미노-1-에트-(E)-일리덴-부트-2-에닐술폰과닐]-5-플루오로-벤조산 메틸 에스테르 중간체를 형성할 수 있고, 알칼리 처리에 의해 2-[(E)-2-아미노-1-에트-(E)-일리덴-부트-2-에닐술폰과닐]-5-플루오로-벤조산으로 전환될 수 있다. 벤조산은 환화되어 2-플루오로-10H-디벤조[b,f][1,4]티아제핀-11-온을 형성할 수 있고, 이는 11-클로로-2-플루오로-디벤조[b,f][1,4]티아제핀으로 전환될 수 있고, 이는 추가로 피페라진과 반응하여 표제 화합물을 형성할 수 있다.

[0178] 실시예 2: 1-(4-(2-플루오로디벤조[b,f][1,4]티아제핀-11-일)피페라진-1-일)에타논

[0179] Z가 -C(=O)R¹이고 R¹이 메틸인 화학식 I의 화합물을 다음과 같이 제조하였다. DCM (3 mL) 중 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀 VI (반응식 A 참조) (0.05 g, 0.16 mmol) 및 트리에틸아민 (0.05 mL, 0.32 mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드 (0.02 mL, 0.32 mmol)를 0 °C에서 질소하에 적가하였다. 0 °C에

서 1 시간 동안 혼합물을 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 반응 혼합물을 에테르 (1 X 20 mL)로 분쇄하고, 불용물을 여과하고 여과액을 감압 하에 농축하여 매우 엷은 황색 분말로서 1-(4-(2-플루오로디벤조[b,f][1,4]티아제핀-11-일)피페라진-1-일)에탄논 (0.05 g, 80%)을 수득하였다.

m/z (ES+) $M + 1 = 356.0$; HPLC $t_R = 0.64$ 분. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.03 (s, 3H), 3.35-3.61 (br m, 8H), 6.90 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.22 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.31-7.40 (br m, 3H), 7.60 (dd, 1H, $J = 5.7$ Hz).

[0181] 실시예 3: 에틸-4-(2-플루오로디벤조[b,f][1,4]티아제핀-11-일)피페라진-1-카르복실레이트

Z가 $-C(=O)OR^6$ 이고 R^6 이 에틸인 화학식 I의 화합물을 다음과 같이 제조하였다. DCM (3 mL) 중 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀 VI (반응식 A 참조) (0.05 g, 0.16 mmol) 및 트리에틸아민 (0.05 mL, 0.32 mmol)의 용액에 에틸 카본클로리데이트 (에틸 클로로포르메이트) (0.03 mL, 0.32 mmol)를 0 °C에서 질소하에 적가하였다. 0 °C에서 1 시간 동안 혼합물을 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 반응 혼합물을 에테르 (1 X 20 mL)로 분쇄하고, 불용물을 여과하고 여과액을 감압 하에 농축하여 황색 분말로서 에틸-4-(2-플루오로디벤조[b,f][1,4]티아제핀-11-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.05 g, 76%)를 수득하였다.

m/z (ES+) $M + 1 = 386.4$; HPLC $t_R = 0.82$ 분. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.19 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 3.09 (br s, 1H), 3.32-3.61 (br m, 7H), 4.07 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 6.92 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.02 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.22 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.30-7.42 (br m, 3H), 7.60 (dd, 1H, $J = 5.4$ Hz).

[0184] 실시예 4: 벤질-4-(2-플루오로디벤조[b,f][1,4]티아제핀-11-일)피페라진-1-카르복실레이트

Z가 $-C(=O)OR^6$ 이고 R^6 이 벤질인 화학식 I의 화합물을 다음과 같이 제조하였다. DCM (3 mL) 중 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀 VI (반응식 A 참조) (0.05 g, 0.16 mmol) 및 트리에틸아민 (0.05 mL, 0.32 mmol)의 용액에 벤질 카본클로리데이트 (벤질 클로로포르메이트) (0.03 mL, 0.32 mmol)를 0 °C에서 질소하에 적가하였다. 0 °C에서 1 시간 동안 혼합물을 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 반응 혼합물을 에테르 (1 X 20 mL)로 분쇄하고, 불용물을 여과하고 여과액을 감압 하에 농축하여 엷은 황색의 왁스질 고체로서 벤질-4-(2-플루오로디벤조[b,f][1,4]티아제핀-11-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.06 g, 90%)를 수득하였다.

m/z (ES+) $M + 1 = 448.2$; HPLC $t_R = 0.94$ 분. 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.33-3.59 (br m, 8H), 5.12 (s, 2H), 6.93 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.23 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.25-7.42 (br m, 8H), 7.60 (m, 1H).

[0187] 실시예 5: D2 검정

시험관내 실험 검정은 본원에 기재된 바와 같이 일반적으로 수행될 수 있다. 요약하면, 도파민 D2s 수용체로 안정되게 형질감염된 CHO-K1 세포가 실험에 사용될 수 있고, 2 mM L-글루타민, 10% FBS, 및 500 μ g/ml 히그로마이신으로 보충된 햄 F12 배양 배지에서 유지될 수 있다.

[0189] D2 수용체 결합 검정:

D2s 수용체에서 3H -라클로프라이드를 대체하는 시험 화합물의 능력은 D2s-형질감염된 CHO 세포로부터 막 상에서 결정될 수 있다 (B_{max} 13 pmol/mg 단백질). 검정은 표준 96-웰 유리-섬유 여과 플레이트를 사용하여 수용체에 의해 결합된 방사성리간드를 보유할 수 있다. 보유된 3H 는 탑카운트 (TopCount) 섬광 플레이트 계수기에서 각 웰에 섬광성 액체를 첨가한 다음에 결정될 수 있다. 화합물은 그의 효능에 대하여 경쟁 곡선 분석을 사용하여 평가하여 계산된 K_i 값을 얻을 수 있다. 이 방법을 본원에 기재된 바와 같이 일반적으로 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀으로 수행했을 때, 수득된 한가지 평균 결과는 약 11 nM의 D2 결합 K_i 를 나타냈다.

[0191] D2 수용체 시험관내 기능 검정:

GTP γ S 검정은 실질적으로 문헌 [Lazareno, Methods in Molecular Biology, 1999, 106, 231-245]에 기재된 바와

같이 수행될 수 있다. 화합물의 길항제 활성은 도파민-자극된 [³⁵S]-GTP γ S가 D2s 안정되게-형질감염된 CHO 세포로부터의 세포막에 결합하는 것을 차단하는 시험 화합물의 능력에 의해 결정될 수 있다. 이 방법을 본원에 기재된 바와 같이 일반적으로 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀으로 수행했을 때, 수득된 한가지 평균 결과는 약 404 nM의 GTP γ S IC₅₀을 나타냈다.

[0193] **실시예 6: D-암페타민-유도된 과잉운동 활성 (LMA)**

[0194] 생체내 연구는 항정신병 효과를 결정하기 위해 사용될 수 있고, 일반적으로 다음과 같이 수행된다. 요약하면, 순응된 래트 모델에서의 D-암페타민-유도된 과잉운동 활성 (LMA)은, 순응기에 이어서 1 mg/kg D-암페타민의 투여를 포함하는 페러다임을 사용하여 수컷 롱 에반스 (Long Evans) 래트에서 평가될 수 있다. 동물은 체계하여 활성 챔버에 배치하기 전에 1 시간 동안 시험실에 적응할 수 있도록 허용될 수 있다. LMA 측정을 시작한 후 30 분에 동물을 일시적으로 내보내고, 상이한 투여량에서 비히클 또는 시험 약물로 피하 경로 (s.c.)를 통해 투여하고, 챔버로 돌려보낼 수 있다. 추가로 30 분 후, 동물을 다시 내보내고 1 mg/kg (s.c.)의 비히클 또는 D-암페타민을 투여할 수 있다. 동물이 활성 챔버로 돌아온 후에, LMA는 추가로 60 분 동안 평가될 수 있다. 할로페리돌 (H₂O 중 용해된 0.1 mg/kg)은 s.c. 경로를 통해 D-암페타민에 앞서 15 분 먼저 투여될 수 있다. 통계적 분석은 경우에 따라 ANOVA 및 터키 (Tukey) 사후 검정 분석을 사용하여 D-암페타민 투여 후에 이동한 총 거리로 수행될 수 있다. 모든 값은 평균 및 SD로 표현될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이 일반적으로 이 방법을 수행했을 때, 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀이 30 mg/kg 및 60 mg/kg (sc)에서 활성을 나타냈다.

[0195] **실시예 7: 조건부 회피 반응 (CAR) 검정**

[0196] 수컷 롱 에반스 래트는 우리의 바닥에 대한 전기 충격의 전달을 피하기 위해 청각 및 시각 자극의 제시 후 표준 서틀 우리의 맞은 편으로 횡단하도록 훈련될 수 있다. 일일 세션은 80회 시행까지로 구성될 수 있다. 충격이 전달되면, 동물은 우리의 맞은 편으로 횡단하여 충격을 피할 기회를 갖는다. 약물은 시험 시작 60 분 전에 (s.c. 또는 p.o. 경로를 통해) 투여될 수 있고, 충격을 회피하여 탈출하는 시행의 비율이 기록될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이 일반적으로 이 방법을 수행했을 때, 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀이 30 mg/kg 및 60 mg/kg (sc)에서 활성을 나타냈다.

[0197] **실시예 8: 노르에피네프린 흡수**

[0198] 노르에피네프린 흡수를 측정하기 위한 검정은 하기 기재된 바와 같이 수행될 수 있다. 요약하면, 시험 화합물은 생물기원 아민 신경전달물질을 모방한, 몰레쿨라 디바이시즈로부터의 독점 형광 기질 (염료)의 흡수를 저해하는 그의 능력에 대하여 11-지점 IC₅₀ 곡선에서 평가될 수 있다. 인간 노르에피네프린 운반체 (75 mg/ml 히그로마이신 B를 갖는 프리스타일 293 발현 배지 중 배양함)로 형질감염된 HEK293F 세포의 안정한 집단은 냉동 보관된 다음, 검정하는 날에 플레이팅되고, 사용될 수 있다. 세포는 60K/웰로 존재할 수 있고; 염료는 벤더-권장 재구성 용적 (100%)의 7% (최종)일 수 있다. 화합물은 완충액 중 1:20으로 희석될 수 있고, 염료의 첨가 전에 30 분 동안 세포와 함께 인큐베이션될 수 있다. 이 형광 강도 검정에서, 플레이트는 20 분 염료 인큐베이션 후에 판독되어 총 신호 (0.5% DMSO, 최종) 및 배경 신호 (10 μ M 테시프라민, 최종)에 대하여 퍼센트 효과를 결정할 수 있다. 대조군 반응의 절반인 IC₅₀은 표준 첩-프루소프 (Cheng-Prusoff) 방정식을 사용하여 K_i로 전환될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀으로 일반적으로 이 방법을 수행했을 때, 수득된 한가지 평균 결과는 약 10 nM의 NET 저해 K_i를 나타냈다.

[0199] **실시예 9: H1 수용체 결합**

[0200] H1 수용체 결합 방법은 문헌 [De Backer *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 1993, 197(3), 1601]에 준하여 수행될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이 2-플루오로-11-(피페라진-1-일)디벤조[b,f][1,4]티아제핀으로 일반적으로 이 방법을 수행했을 때, 수득된 한가지 평균 결과는 약 7.1 nM의 H1 결합 K_i를 나타냈다.

[0201] 실시예 1의 화합물 및 기타 피페라진-1-일-디벤조[b,f][1,4]티아제핀에 관한 약리 데이터는 하기 표에 나타났다.

표 1

화합물명	hNET 흡수 HEK FLInt CR 평균 Ki (M)	D2 Ant GTPyS IC50	D2 Ant GTPyS 최고 효과	D2 결합 w/ NaCl Ki (nM)	H1 Hu 결합 평균 Ki (M)
(실시예1)2-플루오로-11- 피페라진-1-일- 디벤조[b,f][1,4]티아제핀	9.60E-09	4.00E-07	97	11	7.12E-09
11-피페라진-1-일- 디벤조[b,f][1,4]티아제핀	2.40E-08	8.00E-07	89	37	3.33E-09
2-클로로-11-피페라진-1- 일-디벤조[b,f][1,4]티아제핀	4.10E-08	3.50E-08	100	0.7	3.87E-09
2-클로로-11-(4-메틸- 피페라진-1-일)- 디벤조[b,f][1,4]티아제핀	5.10E-08	8.40E-09	100	0.49	1.52E-09
2-플루오로-11-(4-메틸- 피페라진-1-일)- 디벤조[b,f][1,4]티아제핀	5.90E-08	1.70E-07	100	1.1	1.82E-09

[0202]

[0203]

본원에 기재된 변형에 첨가하여 본 발명의 다양한 변형은 앞서 기재한 바로부터 당업자에게는 자명할 것이다. 또한 이러한 변형은 첨부한 청구 범위 내에 속하는 것으로 의도된다. 가출원 60/074,417 및 언급된 각 참고문헌은 그 전부가 본원에 참고로 포함된다.