



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년06월13일
(11) 등록번호 10-1627901
(24) 등록일자 2016년05월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 295/08 (2006.01) A61K 31/495 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) B01J 23/44 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7029366(분할)
(22) 출원일자(국제) 2007년06월15일
심사청구일자 2013년11월05일
- (85) 번역문제출일자 2013년11월05일
(65) 공개번호 10-2013-0133078
(43) 공개일자 2013년12월05일
(62) 원출원 특허 10-2008-7030668
원출원일자(국제) 2007년06월15일
심사청구일자 2012년06월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/DK2007/050075
(87) 국제공개번호 WO 2007/144005
국제공개일자 2007년12월21일
- (30) 우선권주장
PA 2006 00824 2006년06월16일 덴마크(DK)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
W02003029232 A1
W02003053942 A1
- (73) 특허권자
하. 룬트벡 아크티에 셀스카브
덴마크 발비 2500 오틸리아베이 9
- (72) 발명자
방-안데르센 베너
덴마크 디케이-2300 코펜하겐 에스 릴레그룬 33
팔트 안드레
덴마크 디케이-2635 이스호이 바일레브로바이 14
에이치
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 민경난

(54) 발명의 명칭 인지기능 장애의 치료를 위한, 세로토닌 재흡수, 5-HT₃ 및 5-HT_{1A} 활성이 조합된 화합물로서의 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰아닐)-페닐]피페라진

(57) 요약

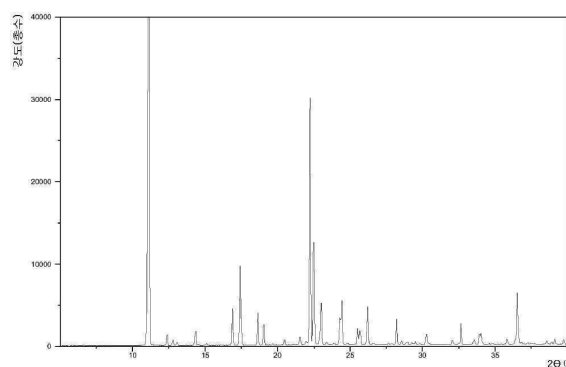
1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰아닐)페닐]피페라진은 SERT, 5-HT₃ 및 5-HT_{1A}에 대해 강력한 활성을 나타내며, 그렇기 때문에 인지기능 장애, 특별히 우울증 환자에서의 상기 장애의 치료에 유용할 수 있다.

[색인어]

인지기능 장애, 세로토닌 재흡수, 5-HT₃ 및 5-HT_{1A}

대표도 - 도1

당해 유리 결정성 염기의 X-선 분말 회절패턴



(72) 발명자

피르크 아르네

덴마크 디케이-2760 몰뢰우 파르크로텐 23

로페 데 디고 헤이디

덴마크 디케이-2850 네룸 헬데르네 5

홀름 레네

덴마크 디케이-4040 질링게 바케게르 11

스텐스빌 티네 브뤼안

덴마크 디케이-3500 베르뢰세 예바바이 21

랑고르 로네 윈크

덴마크 디케이-2400 코펜하겐 엔브이 힐레뢰드가데 116 3

밀리 마이클 제이

덴마크 디케이-4320 라이레 알레르슬레우 라이레바이 32비

락 마이클 해롤드

덴마크 디케이-2650 비도우레 리스비에르바이 28

브로데르센 외르겐

덴마크 디케이-4300 홀베크 윈케벵게트 34

외르겐센 모르텐

덴마크 디케이-2880 바스베르 알데르스빌레바이 94

무어 니콜라스

미국 07450 뉴저지주 릿지우드 죠지 스트리트 441

(30) 우선권주장

PA 2006 01223 2006년09월22일 덴마크(DK)

PA 2006 01384 2006년10월25일 덴마크(DK)

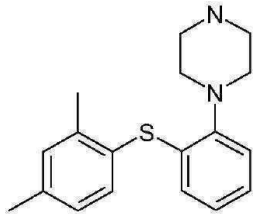
PA 2007 00427 2007년03월20일 덴마크(DK)

명세서

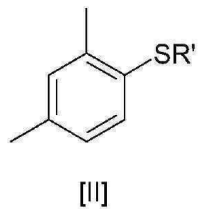
청구범위

청구항 1

하기 화합물 또는 이의 산 부가염의 제조 방법으로서,

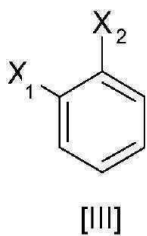


하기 화합물 II

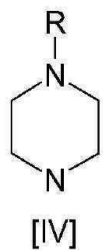


[식 중, R' 는 수소 또는 1가 금속 이온을 나타냄],

을 60℃ 내지 130℃ 의 온도에서 용매, 염기, 및 팔라듐 공급원 및 포스핀 리간드로 이루어진 팔라듐 촉매의 존재하에서, 하기 화학식 III 의 화합물



[식 중, X₁ 및 X₂ 는 독립적으로 할로젠을 나타냄] 및 하기 화학식 IV 의 화합물



[식 중, R 은 수소 또는 보호기를 나타냄] 과 반응시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 화합물 II 및 화합물 III 을 첫번째 반응에서 반응시키고, 이어서 화합물 IV 와 후속적으로 반응시키는 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 화합물 II, 화합물 III 및 화합물 IV 를 상기 방법의 시작시에 함께 혼합하는 방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, X_1 및 X_2 가 독립적으로 Br 또는 I 를 나타내는 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용매가 비양성자성 용매인 방법.

청구항 6

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 팔라듐 공급원이 $Pd dba_2$, $Pd(OAc)_2$ 및 $Pd_2 dba_3$ 로부터 선택되는 방법.

청구항 7

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포스핀 리간드가 하기로부터 선택되는 방법:

2,2'-비스-디페닐포스파닐-[1,1']비나프탈레닐 (rac-BINAP),

1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (DPPF),

비스-(2-디페닐포스피노페닐)에테르 (DPEphos),

트리-t-부틸 포스핀 (Fu's 염),

비페닐-2-일-디-t-부틸-포스핀,

비페닐-2-일-디시클로헥실-포스핀,

(2'-디시클로헥실포스파닐-비페닐-2-일)-디메틸-아민

[2'-(디-t-부틸-포스파닐)-비페닐-2-일]-디메틸-아민, 및

디시클로헥실-(2',4',6'-트리-프로필-비페닐-2-일)-포스핀.

청구항 8

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염기가 $NaO(t-Bu)$, $KO(t-Bu)$, Cs_2CO_3 , DBU 및 DABCO 로부터 선택되는 방법.

청구항 9

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R 이 수소를 나타내는 방법.

청구항 10

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R 이 Boc, Bn, Cbz, $C(=O)Oet$ 및 Me 로부터 선택되는 보호기를 나타내는 방법.

청구항 11

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, R' 가 수소를 나타내는 방법.

청구항 12

제 3 항에 있어서, 2-5 당량의 $NaO(t-Bu)$, 2-5 당량의 피페라진, 0.2-0.6 몰-% $Pd dba_2$ 및 0.6-1 몰-% rac-BINAP 를 톨루엔 중에 분산시켜 혼합물 A' 를 획득하고, 상기 혼합물에 1 당량의 2-브로모-요오도벤젠을 첨가하여 혼합물 B' 를 획득하고, 상기 혼합물에 1 당량의 2,4-디메틸티오펜올을 첨가하고, 생성된 혼합물을 3-7 시간 동안 가열 환류시켜, 1-[2-(2,4-디메틸-페닐술폰닐)-페닐]-피페라진을 획득하는 방법.

청구항 13

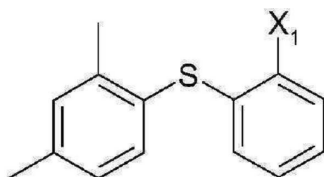
제 12 항에 있어서, 상기 생성된 혼합물을 4-6 시간 동안 가열 환류시키고, 이어서 수득된 생성물을 수성 HBr 과 추가로 반응시켜 대응 브롬화수소산 부가염을 수득하는 후속 단계를 거치는 방법.

청구항 14

1-[2-(2,4-디메틸-페닐술폰닐)-페닐]-피페라진 브롬화수소산 부가염의 제조 방법으로서, 2-5 당량의 NaO(t-Bu), 2-5 당량의 피페라진, 0.2-0.6 몰-% Pddba₂, 및 0.6-1 몰-% rac-BINAP 를 톨루엔 중에 분산시켜 혼합물 A' 를 수득하고, 상기 혼합물에 1 당량의 2-브로모-요오도벤젠을 첨가하여 혼합물 B' 를 수득하고, 상기 혼합물에 1 당량의 2,4-디메틸티오펜올을 첨가하고, 생성된 혼합물을 4-6 시간 동안 가열 환류시켜, 1-[2-(2,4-디메틸-페닐술폰닐)-페닐]-피페라진을 수득하고, 이를 수성 브롬화수소산과 추가로 반응시키는 방법.

청구항 15

제 2 항에 있어서, 화합물 IV 와 반응시키기 전에 첫번째 반응에 대한 반응 생성물



을 분리 및 정제하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 세로토닌 수용체 1A (5-HT_{1A}) 및 세로토닌 수용체 3 (5-HT₃) 에 대한 활성이 조합된 세로토닌 재흡수 억제 활성을 나타내고, 그렇기 때문에 CNS 관련 질병의 치료에 유용한 화합물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI) 는 이전에 사용된 화합물, 즉 종래의 삼환계 화합물과 비교하여 효과적이고, 잘 용인되며, 유리한 안전성 프로필을 갖기 때문에 수년간 특정 CNS 관련 질병, 특히 우울증, 불안 및 사회 공포증의 치료를 위한 최우선의 치료제였다.

[0003] 그럼에도 불구하고, SSRI 를 이용한 치료적 처치는 상당한 비율의 비(非)-반응자, 즉 SSRI 치료에 대해 반응을 보이지 않거나 단지 제한된 정도로 반응을 보이는 환자들 때문에 지장을 받고 있다. 게다가, 전형적으로 SSRI 치료는 수 주간의 치료 후까지 효과를 나타내기 시작하지 않는다.

[0004] SSRI 치료의 이러한 단점 중 일부를 회피하기 위해, 정신과의사들은 때로 증대 전략을 이용한다. 항우울제 증대는 예컨대 탄산리튬 또는 트리요오도티로닌과 같은 기분 안정제들의 조합, 또는 전기충격의 병행 이용에 의해 달성될 수 있다.

[0005] 하나 이상의 세로토닌 수용체에 대한 활성을 가진 세로토닌 전달체 (SERT) 에 대한 억제제의 조합이 이로울 수 있다는 것이 공지되어 있다. 세로토닌 재흡수 억제제를 5-HT_{2C} 길항 또는 역효현 (inverse agonistic) 효과를 가진 화합물 (5-HT_{2C} 수용체에 대해 부정적 효능을 갖는 화합물) 과 병용하면, 미세투석 실험에서 측정된 바, 말단 부위에서 5-HT (세로토닌) 의 수준이 상당히 증가된다는 것이 이전에 발견되었다(WO 01/41701). 이는 임상에서 보다 신속한 항우울제 효과의 발현 및 세로토닌 재흡수 억제제 (SRI) 의 치료 효과의 증대 또는 강화 (potentiation) 를 의미하는 것일 것이다.

[0006] 유사하게, 5-HT_{1A} 부분 효현제 (partial agonist) 인 핀돌롤과 세로토닌 재흡수 억제제를 병용하면 효과의 신속 발현이 야기된다는 것이 보고되었다[Psych. Res., 125, 81-86, 2004].

[0007] 예컨대 우울증, 불안 및 정신분열증과 같은 CNS 관련 질병은 종종 인지 결함 또는 기능장애와 같은 기타 장애 또는 기능이상과 함께 공동-이환된다[Scand.J.Psych., 43, 239-251, 2002; Am.J.Psych., 158, 1722-1725,

2001].

- [0008] 여러 신경전달물질이 인지를 조절하는 신경세포성 사건들에 연루된 것으로 추정된다. 특히, 콜린작용계 (cholinergic system) 는 인지에서 주요한 역할을 하며, 따라서 콜린작용계에 영향을 미치는 화합물들은 인지 기능 장애의 치료에 잠재적으로 유용하다. 5-HT_{1A} 수용체 및/또는 5-HT₃ 수용체에 영향을 미치는 화합물들은 콜린작용계에 영향을 미치는 것으로 공지되어 있으며, 이들은 그렇기 때문에 인지 기능 장애의 치료에 유용할 수 있다.
- [0009] 따라서, 5-HT_{1A} 및/또는 5-HT₃ 수용체 활성을 나타내는 화합물은 인지 기능 장애의 치료에 유용할 것으로 예상할 수 있다. 게다가 또한 SERT 활성까지 나타내는 화합물은 또한 우울증에 대해 신속한 치료의 발현을 제공할 것이므로 우울증 환자에서의 인지 기능 장애의 치료에 특히 유용할 것이다.
- [0010] WO 03/029232 에는 SERT 활성을 가진 화합물로서 예컨대 화합물 1-[2-(2,4-디메틸페닐-술폰닐)페닐]피페라진 (실시예 1e) 이 개시되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0011] 본 발명은, 세로토닌 수용체 1A (5-HT_{1A}) 및 세로토닌 수용체 3 (5-HT₃) 에 대한 활성이 조합된 세로토닌 재흡수 억제 활성을 나타내고, 그렇기 때문에 CNS 관련 질병의 치료에 유용한 화합물에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

- [0012] 발명의 개요
- [0013] 본 발명자들은 놀랍게도 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰닐)페닐]피페라진이 SERT 억제, 5-HT₃ 길항작용 및 5-HT_{1A} 부분 효현작용의 조합을 나타내는 것을 발견하였다.

발명의 효과

- [0014] 따라서, 한가지 구현예에서 본 발명은 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰닐)-페닐]피페라진인 화합물 I 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 단, 비(非)-결정성 형태의 유리 염기가 아닌 것을 제공한다.
- [0015] 한가지 구현예에서, 본 발명은 치료에서의 화합물 I 의 용도를 제공한다.
- [0016] 한가지 구현예에서, 본 발명은 화합물 I 을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0017] 한가지 구현예에서, 본 발명은 유효량의 화합물 I 을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.
- [0018] 한가지 구현예에서, 본 발명은 약제의 제조에서의 화합물 I 의 용도를 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0019] 도 1: 결정성 염기의 XRPD
- 도 2: 하이드로브로마이드 염의 알파 형태의 XRPD
- 도 3: 하이드로브로마이드 염의 베타 형태의 XRPD
- 도 4: 하이드로브로마이드 염의 감마 형태의 XRPD
- 도 5: 하이드로브로마이드 염의 반수화물 (hemi hydrate) 의 XRPD
- 도 6: 하이드로브로마이드 염의 에틸 아세테이트 용매화물 및 알파 형태의 혼합물의 XRPD
- 도 7: 하이드로클로라이드 염의 XRPD
- 도 8: 하이드로클로라이드 염의 1수화물의 XRPD
- 도 9: 메실레이트 염의 XRPD

도 10: 푸마레이트 염의 XRPD

도 11: 말레레이트 염의 XRPD

도 12: 메조-타르트레이트 염의 XRPD

도 13: L-(+)-타르트레이트 염의 XRPD

도 14: D-(-)-타르트레이트 염의 XRPD

도 15: 술페이트 염의 XRPD

도 16: 포스페이트 염의 XRPD

도 17: 니트레이트 염의 XRPD

도 18: 피내 포르말린 시험에서의 본 발명의 화합물의 효과. X-축은 투여된 화합물의 양을 나타내고; Y-축은 발을 핥는데 소비된 시간 (초)의 양을 나타낸다. 도 18a: 0-5 분 기간 내의 반응; 도 18b: 20-30 분 기간 내의 반응

도 19a: 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰닐)페닐]피페라진 HBr 염의 투여시 자유로이 움직이는 래트의 전전두엽 피질에서의 세포외 아세틸콜린 수준.

도 19b: 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰닐)페닐]피페라진 HBr 염의 투여시 자유로이 움직이는 래트의 복측 해마에서의 세포외 아세틸콜린 수준.

도 20: 스프라그-돌리 래트에서 맥락적 공포 조건화에 대한, 습득 60 분 전에 제공된 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰닐)페닐]피페라진 HBr 염의 효과. 동결반응 행동은 발바닥 충격 US 전의 58-s 습관화 기간 동안 점수화되었다(충격 전 습득) (백색 막대). 동결반응 행동은 훈련 24 h 후 측정되었다(유지 시험) (흑색 막대).

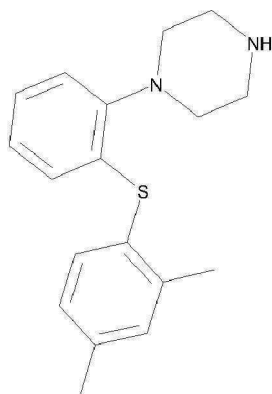
도 21: 스프라그-돌리 래트에서 맥락적 공포 조건화에 대한, 유지 시험 1 h 전에 제공된 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰닐)페닐]피페라진 HBr 염의 효과. 동결반응 행동은 발바닥 충격 US 전에 58-s 동안 점수화되었다(습득) (백색 막대). 동결반응 행동은 훈련 24 h 후 측정되었다(유지 시험) (흑색 막대).

도 22: 스프라그-돌리 래트에서 맥락적 공포 조건화에 대한, 습득 직후 제공된 AA21004 의 효과. 동결반응 행동은 발바닥 충격 US 전에 58-s 동안 점수화 되었다(충격전 습득) (백색 막대). 동결반응 행동은 훈련 24 h 후 측정되었다(유지 시험) (흑색 막대).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020]

본 발명은 하기 구조의 화합물 I, 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰닐)페닐]피페라진 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로서, 단 화합물 I 은 비(非)-결정성 형태에서의 유리 염기가 아니다:



[0021]

[0022]

한가지 구현예에서, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 비(非)-독성인 산의 산 부가염이다. 상기 염으로는, 말레산, 푸마르산, 벤조산, 아스코르브산, 숙신산, 옥살산, 비스-메틸렌살리실산, 메탄술폰산, 에탄디술폰산, 아세트산, 프로피온산, 타르타르산, 살리실산, 시트르산, 글루콘산, 락트산, 말산, 만델산, 신남산, 시트라콘산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, 이타콘산, 글리콜산, p-아미노벤조산, 글루탐산, 벤젠술폰산, 테오필린 아세트산, 및 8-할로테오필린, 예를 들어 8-브로모테오필린과 같은 유기 산으로부터 만들

어진 염을 들 수 있다. 상기 염은 또한 염산, 브롬화수소산, 황산, 술폰산, 인산 및 질산과 같은 무기 염으로부터 만들어질 수도 있다. 메탄술폰산, 말레산, 푸마르산, 메조-타르타르산, (+)-타르타르산, (-)-타르타르산, 염산, 브롬화수소산, 황산, 아인산 및 질산으로부터 만들어진 염이 특히 언급된다. 하이드로브로마이드 염이 특히 언급된다.

[0023] 투여의 용이함 및 그에 따른 더 나은 순응도 때문에 경구 투여 형태, 및 특히 정제가 종종 환자 및 의사에게 선호된다. 정제에 있어서, 활성 성분이 결정성인 것이 바람직하다. 한가지 구현예에서, 본 발명의 화합물은 결정성이다.

[0024] 한가지 구현예에서 본 발명의 결정은 용매화물로서, 즉 용매 분자가 상기 결정 구조의 일부를 형성하는 결정이다. 상기 용매화물은 물로부터 형성될 수 있는데, 이 경우 상기 용매화물은 종종 수화물로 불린다. 다르게는, 상기 용매화물은 다른 용매, 예컨대 에탄올, 아세톤, 또는 에틸 아세테이트로부터 형성될 수도 있다. 용매화물의 정확한 양은 종종 상황에 좌우된다. 예를 들어, 수화물은 전형적으로는 온도가 증가하거나 또는 상대 습도가 감소할 때 물을 방출할 것이다.

[0025] 한가지 구현예에서, 본 발명의 화합물은 비용매화 결정이다.

[0026] 일부 화합물은 흡습성인데, 즉 습기에 노출될 때 물을 흡수한다. 흡습성은 일반적으로 약학 제형물에, 특히 정제와 같은 건조 제형물에 제공될 예정인 화합물에서는 바람직하지 않은 특성으로 간주된다. 한가지 구현예에서, 본 발명은 흡습성이 낮은 결정을 제공한다. 결정성 활성 성분을 사용하는 경구 투여 형태에 있어서는, 상기 결정이 잘 정의되어 있다면 또한 이롭다. 본 맥락에서, "잘 정의된"이란 용어는 특히 화학양론이 잘 정의된 것, 즉 상기 염을 형성하는 이온들 간의 비가 1:1, 1:2, 2:1, 1:1:1 등과 같은 작은 정수들 간의 비인 것을 의미한다. 한가지 구현예에서, 본 발명의 화합물은 잘 정의된 결정이다.

[0027] 본 발명의 결정성 화합물은 하나 초과와 형태로 존재할 수 있는데, 즉 이들은 다형 형태로 존재할 수 있다. 다형 형태는 화합물이 하나 초과와 형태로 결정화될 수 있는 경우 존재한다. 본 발명은 순수 화합물로서 또는 이들의 혼합물로서의 이와 같은 모든 다형 형태를 포괄하는 것으로 의도되었다.

[0028] 한가지 구현예에서, 본 발명의 화합물은 정제된 형태로 존재한다. "정제된 형태"라는 용어는 해당 화합물에 존재할 수 있는 다른 화합물 또는 동일 화합물의 다른 형태가 본질적으로 부재하다는 것을 나타내는 것으로 의도된 것이다.

[0029] 한가지 구현예에서, 본 발명은 도 1-17, 및 특히 도 2, 3, 4 및 5에 나타난 XRDP를 갖는 본 발명의 화합물의 결정성 염을 제공한다.

[0030] 하기 표는 본 발명의 화합물에 있어서의 주요한 XRDP 반사를 보여준다.

[0031] 선택된 X-선 피크 위치 ($^{\circ} 2\theta$), 모든 값은 $\pm 0.1^{\circ}$

결정성 염기	11.10	16.88	17.42	22.23
-하이드로브로마이드 (α)	5.85	9.30	17.49	18.58
-하이드로브로마이드 (β)	6.89	9.73	13.78	14.62
-하이드로브로마이드 (γ)	11.82	16.01	17.22	18.84
-하이드로브로마이드 (수화물)	10.69	11.66	15.40	17.86
-하이드로브로마이드 (에틸아세테이트 용매화물)	8.29	13.01	13.39	16.62
-하이드로클로라이드	9.41	12.37	19.66	22.55
-하이드로클로라이드 (1수화물)	7.72	13.45	15.39	17.10
-메실레이트	8.93	13.39	15.22	17.09
-하이드로겐푸마레이트	5.08	11.32	17.12	18.04
-하이드로겐말레이트	9.72	13.19	14.72	17.88
-메조하이드로겐타르트레이트	9.51	10.17	16.10	25.58
-L-(+)-하이드로겐타르트레이트	13.32	13.65	14.41	15.80
-D-(-)-하이드로겐타르트레이트	13.32	13.65	14.41	15.80
-하이드로겐 술페이트	11.82	17.22	17.72	20.13
-디하이드로겐포스페이트	7.91	11.83	15.69	17.24
-니트레이트	12.50	17.41	18.12	18.47

[0032]

[0033] 예컨대 도 2-5 에서 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물, 경우에 따라서는 이의 하이드로브로마이드 염은 여러 형태로 존재할 수 있는데, 즉 다형성일 수 있다. 다형 형태들은 실시예 4d 에 나타난 바와 같이 상이한 특성을 갖는다. 하이드로브로마이드 염의 베타 형태는 DSC 용점이 더 높고 용해도가 더 낮은 것으로 입증되는 바와 같이 더욱 안정하다. 게다가, 상기 베타 형태는 흡습성 및 용해도가 모두 낮은 매력적인 조합을 갖는데, 이는 상기 화합물을 정제를 만들기 위해 적합하게 한다. 따라서, 한가지 구현예에서, 본 발명은 대략 6.89, 9.73, 13.78 및 14.62 ($^{\circ} 2\theta$) 에서 XRDP 반사를 갖는, 특히 도 3 에 나타난 바와 같은 XRPD 를 갖는 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰아닐)-페닐]피페라진의 하이드로브로마이드 염을 제공한다.

[0034] 활성 성분의 용해도 또한 투여 형태의 선택에 있어서 중요한데, 이는 생체이용률에 직접적인 영향을 미칠 수 있기 때문이다. 경구 투여 형태를 위해서는, 활성 성분의 용해도가 더 높은 것이 생체이용률을 증가시키므로 이롭다는 것이 일반적인 통념이다.

[0035] 피질 및 해마 콜린성 신경전달은 인지에 있어 매우 중요하며, 다수의 전임상적 관찰이 상기 계에 있어서 세로토닌 수용체 1A (5-HT_{1A}) 의 중요성을 지적한다. T. Koyama 는 문헌 [*Neurosci.Lett.*, 265, 33-36, 1999] 에서 5-HT_{1A} 효현제인 BAYX3702 가 래트의 피질 및 해마로부터 아세틸콜린 유출을 증가시킨다는 것을 보고한다. 흥미롭게도, 5-HT_{1A} 길항제인 WAY-100635 는 BAYX3702 의 효과를 제거할 수 있는데, 이는 BAYX3702 의 효과가 5-HT_{1A} 매개성임을 나타낸다.

[0036] 다수의 연구가 5-HT_{1A} 의 조절물질이 인지기능 장애에 미치는 영향에 대해 보고하였다. A. Meneses 는 문헌 [*Neurobiol. Learn.Memory*, 71, 207-218, 1999] 에서 부분 5-HT_{1A} 효현제인 (±)-8-히드록시-2-(디-n-프로필아미노)-테트라린, HCl (8-OH-DPAT) 이 정상 래트에서 학습 강화를 용이하게 하고 인지기능 손상된 래트에서 인지기능을 정상화한다고 보고한다.

[0037] 이들 전임상적 관찰은 임상에서도 또한 반영되는 것으로 보인다. T Sumiyoshi 는 문헌 [*Am.J.Psych.*, 158, 1722-1725, 2001] 에서 전형적인 항-정신병제, 예컨대 할로페리돌, 설프라이드 및 피모자이드 (모두 5-HT_{1A} 활성을 결여함) 를 위약 (placebo) 또는 5-HT_{1A} 효현제인 탄도스피론과 조합하여 환자에 투여한 연구를 보고한다. 항-정신병제에 더하여 탄도스피론을 투여받은 환자는 인지 능력의 향상을 나타낸 반면 위약을 투여받은 환자는 그렇지 않았다. 유사하게, 역시 5-HT_{1A} 효현제인 비정형 항-정신병제, 예컨대 클로자핀은 정신분열증 환자에서 인지를 향상시키는 반면, 5-HT_{1A} 활성이 없는 정형적 항-정신병제, 예컨대 할로페리돌은 그렇지 않다[Y. Chung, *Brain Res.*, 1023, 54-63, 2004].

- [0038] 상기 언급한 바와 같이, 콜린작용계는 인지를 조절하는 신경세포 사건들에 연루된 것으로 여겨지며, 콜린작용계는 세로토닌 수용체 3 (5-HT₃) 에 의한 억제 조절에 영향받을 수 있다[(Giovannini 등, *J Pharmacol Exp Ther* 1998, 285:1219-1225; Costall 및 Naylor, *Current Drug Targets - CNS & Neurobiol Disord* 2004, 3: 27-37)].
- [0039] 마우스에서의 습관화 테스트에서, 래트에서의 T-미로 강화된 교번 과제에서, 및 마모셋에서의 물체 변별 및 역 학습 과제에서, 온단세트론은 무스카린성 길항제인 스코폴라민에 의한 손상 또는 기저핵으로부터 나타나는 콜린성 경로의 병변을 감소시켰다(Barnes 등, *Pharmacol Biochem Behav* 1990, 35: 955-962; Carey 등, *Pharmacol Biochem Behav* 1992, 42: 75-83). Boast 등 (*Neurobiol Learn Mem* 1999, 71: 259-271) 은 NMDA 수용체의 비경쟁적 길항제인 MK-801 을 사용하여 표본 방사형 미로 지연 비(非)-대응 과제에 대해 훈련받은 래트의 인지능력을 파괴시켰다. 온단세트론은 인지기능 장애를 방어하는 것으로 나타났다. 게다가, 마우스에서 수동 회피 과제에서 에탄올의 건망증 효과 (amnesic effect) 에 대한 연구에서, 상기 에탄올의 건망증 효과는 온단세트론에 의해 부분적으로 정상으로 회복되었다(Napiorkowska-Pawlak 등, *Fundam Clin pharmacol* 2000, 14: 125-131). 즉, 전임상 모델에서 콜린작용계의 손상 후 5-HT₃ 길항작용에 의한 콜린성 전달의 촉진 (Diez-Ariza 등, *Psychopharmacology* 2003, 169: 35-41; Gil-Bea 등, *Neuropharmacol* 2004, 47: 225-232) 은, 인지장애의 치료에서 이러한 처치를 이용하는 것에 대한 근거를 제시한다.
- [0040] 건강한 남성 피험자들에서의 무작위 이중 맹검 교차 연구에서, 언어 및 공간 기억 및 지속적 주의력에 대한 평가는 5-HT₃ 길항제인 알로세트론이 스코폴라민에 의해 유도된 언어 및 공간 기억 결손을 악화시킨다는 것을 입증하였다(Preston, *Recent Advances in the treatment of Neurodegenerative disorders and cognitive function*, 1994, (eds.) Racagni 및 Langer, Basel Karger, p. 89-93).
- [0041] 결론적으로, 5-HT₃ 길항 활성과 함께 5-HT_{1A} 부분 효현 활성을 발휘하는 화합물은 인지기능 장애의 치료에 특히 유용한 것으로 여겨진다. 이에 더하여 세로토닌 재흡수 억제를 나타내는 화합물은, 5-HT_{1A} 부분 효현작용과 조합된 세로토닌 재흡수 억제제가 우울증 치료 효과의 보다 신속한 개시를 초래할 것이므로 우울증이 결합된 인지 기능 장애의 치료에 특히 유용할 것이다.
- [0042] 실시예 1 에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물은 인간 세로토닌 전달체의 강력한 억제제인데, 즉 이들은 세로토닌 재흡수를 억제한다. 게다가, 상기 화합물은 마우스, 래트, 기니피그 및 개의 5-HT₃ 수용체에 대한 강력한 길항제이다. 난모세포 내로 클로닝된 인간 5-HT₃ 수용체에 대해, 상기 화합물은 저농도에서는 길항제인 것으로 나타난 반면(IC₅₀ 대략 30 nM), 보다 고농도에서는 상기 화합물은 효현 특성을 나타낸다(ED₅₀ = 2.1 μM). 후속적인 고농도의 본 발명의 화합물의 적용에 의해서는 아무런 효현 반응이 나타나지 않았는데, 이는 시험관내에서의 신속한 탈민감화 또는 직접적인 길항작용에 기인한 것일 수 있다. 따라서, 저농도에서 본 발명의 화합물은 다른 종으로부터의 5-HT₃ 수용체에 대해 관찰된 바와 같이 인간 5-HT₃ 수용체에 대해 뚜렷한 길항작용을 나타낸다.
- [0043] 본 발명의 화합물은 래트 및 마우스 둘 다의 뇌 균질액에서 5-HT_{1A} 수용체에 대해 매우 낮은 친화도로 결합한다. 그러나, 본 발명의 화합물은 인간 5-HT_{1A} 수용체에 40 nM 의 K_i 로 결합한다. 나아가, 기능 데이터는 본 발명의 화합물이 인간 5-HT_{1A} 수용체에 대한 부분 효현제로서, 85%의 효능을 나타낸다는 것을 보여준다.
- [0044] SERT, 5-HT₃- 및 5-HT_{1A} 수용체에 대한 본 발명의 화합물의 활성은 인간에서 상기 화합물의 생체내 프로파일에 기여하는 것으로 예상된다.
- [0045] 실시예 26 에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물은 래트의 전전두엽 피질 및 복측 해마에서 아세틸콜린의 세포외 수준의 증가를 야기한다. 이러한 전임상적 발견은 인지기능 장애의 치료에서, 참고로, 인지기능 장애, 예컨대 알츠하이머병의 치료에서 아세틸콜린 에스테라아제 억제제의 사용으로, 임상 효과로 나타날 것으로 예상된다. 이러한 견해를 추가적으로 지지하는 것을 실시예 27 에서 찾아볼 수 있는데, 여기서 데이터는 본 발명의 화합물이 래트의 상황 기억을 강화하는 것을 보여준다. 대체로, 래트에서의 아세틸콜린 수준 및 기억에 대한 효과와 조합된 본 발명의 화합물의 약리학적 프로파일은 본 발명의 화합물이 인지기능 장애의 치료에 유용하다는 것을 강하게 시사한다.
- [0046] 한가지 구현예에서, 본 발명은 치료상 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 포

함하는 인지적 결함 또는 인지기능 장애의 치료 방법에 관한 것이다.

- [0047] 인지적 결함 또는 인지기능 장애에는 인지 기능 또는 인지적 영역, 예컨대 작업 기억, 주의력 및 경계(vigilance), 언어 학습 및 기억, 시각 학습 및 기억, 추론(reasoning) 및 문제해결 예컨대 실행 기능, 처리 속도 및/또는 사회 인지의 저하가 포함된다. 특히, 인지적 결함 또는 인지기능 장애는 주의력 결핍, 와해된 사고, 느린 사고, 이해 곤란, 집중력 불량, 문제해결 장애, 기억 불량, 생각을 표현함에 있어서의 곤란 및/또는 생각, 감정 및 행동을 통합함에 있어서의 곤란, 또는 무관한 생각들의 소멸의 곤란을 가리킬 수 있다. "인지적 결함" 및 "인지기능 장애"라는 용어들은 동일한 것을 가리키는 것으로 의도된 것으로서, 상호교환가능하게 사용된다.
- [0048] 한가지 구현예에서, 상기 환자는 또한 또 다른 CNS 장애, 예컨대 정동 장애, 예컨대 우울증; 일반화된 우울증; 주요 우울 장애; 범불안 장애 및 공황 장애를 포함하는 불안 장애; 강박 장애; 정신분열증; 파킨슨병; 치매; AIDS 치매; ADHD; 노화 관련 기억 장애; 또는 알츠하이머병을 가진 것으로 진단된다.
- [0049] 인지기능 장애는 예컨대 주요 우울 장애와 같은 우울증의 전형적인 특징 중 하나이다. 인지 장애는 우울한 상태의 개선이 또한 인지기능 장애의 개선으로 이어질 것이라는 의미에서 어느 정도는 우울증에 대해 종속적인 것일 수 있다. 그러나, 또한 인지 장애가 실제로는 우울증과 무관하다는 명백한 증거가 있다. 예를 들어, 우울증으로부터 회복시에도 영속적인 인지기능 장애가 있음이 연구들에 의해 나타났다[J.Nervous Mental Disease, 185, 748-754, 197]. 게다가, 종종 공존 이환 상태가 있기는 하지만, 우울증 및 인지기능 장애에 대한 항우울제의 상이한 효과는 우울증 및 인지기능 장애가 무관하다는 개념을 추가로 지지한다. 세로토닌 및 노르아드레날린 약제가 우울 증상에 있어 상당한 개선을 제공하지만, 여러 연구들은 노르아드레날린성 작동계의 조절이 세로토닌 조절만큼 인지 기능을 향상시키지 않는다는 것을 보여주었다[Brain Res. Bull., 58, 345-350, 2002; Hum Psychopharmacol., 8, 41-47, 1993].
- [0050] 본 발명의 화합물의 투여에 의한 우울증 환자에서 인지기능 장애의 치료는 특히 유리한 것으로 여겨진다. 본 발명의 화합물의 다면적 약리학, 특히 SERT, 5-HT₃ 및 5-HT_{1A} 활성은 우울한 상태의 치료의 신속한 개시와 조합된 인지 기능 개선을 초래할 것으로 기대된다.
- [0051] 인지기능 장애는 노인에서 특히 중요한 고려 사항이다. 인지기능 장애는 정상적으로는 연령에 따라, 또한 우울증에 따라 증가한다. 따라서, 한가지 구현예에서, 인지기능 장애로 치료받을 환자는 노인, 특히 우울증이 있는 노인이다.
- [0052] 인지 기능은, 상기 언급한 바와 같이, 종종 정신분열증 환자에서 손상되어 있다. 연구들은 또한 인지 기능이 정신분열증에서 직업 기능(vocational functioning)과 관련되어 있다는 결론을 지었다[Schizophrenia Res., 45, 175-184, 2000]. 한가지 구현예에서, 인지기능 장애로 치료받을 환자는 정신분열증이 있다.
- [0053] 5-HT₃ 수용체 길항제는 부가적으로 구토, 화학요법-유도 구토, 갈망, 물질 남용, 통증, 과민성 대장 증후군(IRS), 정신분열증 및 섭식 장애와 같은 질병의 치료를 위한 것으로 제안되었다[Eur. J. Pharmacol., 560, 1-8, 2007; Pharmacol. Therapeut., 111, 855-876, 2006; Alimentary Pharmacol. Ther., 24, 183-205, 2006].
- [0054] 임상적 연구들은 부적절한 임상 반응(치료 저항 우울증, TRD, 또는 난치성 우울증)을 가진 우울증 환자의 치료를 위해 미르타자핀(Mirtazapine) 및 SSRI의 조합이 SSRI 단독 보다 뛰어나다는 것을 보여준다[Psychother. Psychosom., 75, 139-153, 2006]. 미르타자핀은 5-HT₂ 및 5-HT₃ 길항제로서, 이는 본 발명의 화합물이 TRD의 치료에 유용하다는 개념을 지지해 준다.
- [0055] 안면 홍조는 폐경 이행기와 관련된 증상이다. 일부 여성들은 수면 또는 일반 활동을 방해받고, 치료가 필요한 정도로 이로부터 고통을 받을 수 있다. 에스트로겐을 이용한 호르몬 대체 치료법은 수십년간 실시되어 성립되어 왔으나, 최근 유방암 및 심장 사건과 같은 부작용에 대한 우려의 목소리가 높아졌다. SSRI를 이용한 임상 시험은 상기 화합물들이 비록 에스트로겐보다는 낮으나, 안면 홍조에 효과가 있다는 것을 나타냈다[J. Am. Med. Ass., 295, 2057-2071, 2006]. 그러나, 본 발명의 화합물과 같은 세로토닌 재흡수를 억제하는 화합물을 이용한 안면 홍조의 치료는 에스트로겐을 수용할 수 없거나 수용하지 않을 여성들을 위한 대안적인 치료가 될 수 있다.
- [0056] 수면 무호흡증 또는 폐쇄성 수면 무호흡증-저호흡 증후군 또는 폐쇄성 수면-호흡 장애는 효과적인 약물요법이 규명되지 않고 있는 장애이다. 그러나, 동물에서의 몇몇 연구는 본 발명의 화합물과 같은 5-HT₃ 길항제가

이들 질병의 치료에 효과적일 수 있다고 제안한다[*Sleep*, 21, 131-136, 1998; *Sleep*, 8, 871, 878, 2001].

- [0057] 한가지 구현예에서, 본 발명은 정동 장애, 우울증, 주요 우울 장애, 산후 우울증, 양극성 장애, 알츠하이머병, 정신병, 암, 노화 또는 파킨슨병과 관련된 우울증, 불안, 범불안 장애, 사회 불안 장애, 강박 장애, 공황 장애, 공황 발작, 공포증, 사회 공포증, 광장공포증, 복합성 요실금, 구토, IBS, 섭식 장애, 만성 통증, 부분 반응자, 치료 저항성 우울증, 알츠하이머병, 인지기능 장애, ADHD, 펠랑콜리아, PTSD, 안면 홍조, 수면 무호흡증, 알콜, 니코틴 또는 탄수화물 갈망, 물질 남용 및 알콜 또는 약물 남용으로부터 선택되는 질병을 치료하는 방법으로서, 치료상 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 환자에 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.
- 한가지 구현예에서, 상기 열거한 질병 중 임의의 것에 대해 치료 중인 상기 환자는 처음에 상기 질병으로 진단되었다.
- [0058] 일반 항우울제 및 특정 SSRI 를 이용한 치료는 성기능장애와 관련될 수 있고, 이는 빈번히 치료 중단으로 이어진다는 것이 익히 공지되어 있다. SSRI 치료 중의 환자의 30-70 % 정도가 성기능에서의 결함을 신고하는데 [*J.Clin.Psych.*, 66, 844-848, 2005], 상기 결함으로는 성욕 감퇴, 오르가즘 지연, 감소 또는 부재, 성적 흥분 감소, 및 발기 부전이 있다. 총 114 명의 피험자들이 임상 시험에서 본 발명의 화합물에 노출되었는데; 이들 114 명의 피험자 중, 오로지 1 명의 피험자만이 성기능장애를 신고하였다. 이들 데이터는 본 발명의 화합물을 사용한 임상적 개입이 성기능 결함에 놀라운 정도로 거의 관련되지 않는다는 것을 시사한다.
- [0059] 상기 언급한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 만성 통증의 치료에 특히 적절하다. 만성 통증에는 하기와 같은 징후가 포함된다: 환지통, 신경병변성 동통, 당뇨병성 신경병증, 대상포진 후 신경통 (PHN), 수근관증후군 (CTS), HIV 신경병증, 복합부위 통증 증후군 (CPRS), 삼차 신경통 (trigeminal neuralgia) / 삼차신경 신경통 (trigeminal neuralgia) / 유통성 티크 (tic douloureux), 외과적 중재술 (예컨대 수술 후 진통제), 당뇨병성 혈관병증, 궤도염과 관련한 모세혈관 저항성 또는 당뇨병 증상, 협심증 관련 통증, 월경 관련 통증, 암 관련 통증, 치통, 두통, 편두통, 긴장성 두통, 삼차 신경통, 악관절 증후군, 근막 통증 근육 손상, 섬유근육통 증후군, 골 및 관절 통증 (골관절염), 류마티스 관절염, 화상 관련 외상에 기인한 류마티스 관절염 및 부종, 골관절염, 골다공증, 골 전이 또는 알려지지 않은 원인으로 인한 염좌 또는 골절 통증, 통풍, 섬유조직염, 근막 통증, 흉곽 출구 증후군, 상배부 통증 또는 하배부 통증 (이 때, 배부 통증은 체계적 (systematic), 부위적 (regional), 또는 원발성 (primary) 척추 질병 (신경근병증)에 기인한 것임), 골반통, 심인성 흉통, 비(非)-심인성 흉통, 척수 손상 (SCI)-관련 통증, 중추성 발작후 통증, 암 신경병증, AIDS 통증, 겸상적혈구 통증 또는 노인 통증.
- [0060] 실시예 16 에 제시된 데이터는 본 발명의 화합물이 통증의 치료에 유용하며, 이들이 심지어 진통 효과를 가질 수 있다는 것을 보여주는데, 부가적으로 신경병변성 동통에 대한 동물 모델에서의 연구는 이러한 관찰을 확인해 준다.
- [0061] 본원에서 사용된 화합물의 "치료상 유효량"은 상기 화합물의 투여를 포함하는 치료적 개입에서 주어진 질병 및 이의 합병증의 임상적 양상을 치료, 완화 또는 부분적으로 정지시키기에 충분한 양을 의미한다. 이를 달성 하기에 적절한 양이 "치료상 유효량"으로 정의된다. 각 목적을 위한 유효량은 질병 또는 손상의 경증도 및 대상의 체중 및 일반 상태에 좌우될 것이다. 값들의 행렬을 구축하고 상기 행렬의 상이한 지점들을 테스트 하는 일상적인 실험을 사용함으로써 적절한 투여량을 결정할 수 있다는 것은 자명할 것인데, 이들은 모두 숙련 된 의사의 통상의 지식에 속한다.
- [0062] 본원에 사용된 "치료" 및 "치료하다"라는 용어는 질병 또는 장애와 같은 병태에 맞서기 위해 환자를 관리하고 돌보는 것을 의미한다. 상기 용어는 환자가 고통받고 있는 주어진 병태를 위한 모든 범위의 치료, 예컨대 당해 증상 또는 합병증을 완화하거나, 당해 질병, 장애 또는 병태의 진행을 지연시키거나, 당해 증상 및 합병증을 완화 또는 경감시키거나, 및/또는 당해 질병, 장애 또는 병태를 치료 또는 제거하거나, 또한 당해 병태를 예방하는 (이 때, 예방은 당해 질병, 병태 또는 장애와의 투쟁을 목적으로 환자를 관리하고 돌보는 것으로 이해되어야 하며 당해 증상 또는 합병증의 발병을 예방하는 활성 화합물의 투여를 포함함) 활성 화합물의 투여를 포함하는 것으로 의도된 것이다. 그럼에도 불구하고, 예방을 위한 (예방적) 및 치료적 (치유적) 처치는 본 발명의 2 가지 개별적 측면이다. 치료 대상 환자는 바람직하게는 포유동물, 특히 인간이다.
- [0063] 전형적으로, 본 발명의 치료는 본 발명의 화합물을 매일 투여하는 것을 포함할 것이다. 이는 1 일 1 회 투여, 또는 1 일 2 회 또는 심지어 더 빈번한 투여를 포함할 수 있다.
- [0064] 한가지 구현예에서, 본 발명은 정동 장애, 우울증, 주요 우울 장애, 산후 우울증, 양극성 장애, 알츠하이머병, 정신병, 암, 노화 또는 파킨슨병과 관련된 우울증, 불안, 범불안 장애, 사회 불안 장애, 강박 장애, 공황 장애,

공황 발작, 공포증, 사회 공포증, 광장공포증, 복압성 요실금, 구토, IBS, 섭식 장애, 만성 통증, 부분 반응자, 치료 저항성 우울증, 알츠하이머병, 인지기능 장애, ADHD, 펠랑쿨리아, PTSD, 안면 홍조, 수면 무호흡증, 알콜, 니코틴 또는 탄수화물 갈망, 물질 남용, 또는 알콜 또는 약물 남용의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 사용에 관한 것이다.

[0065] 한가지 구현예에서, 본 발명은 정동 장애, 우울증, 주요 우울 장애, 산후 우울증, 양극성 장애, 알츠하이머병, 정신병, 암, 노화 또는 파킨슨병과 관련한 우울증, 불안, 범불안 장애, 사회 불안 장애, 강박 장애, 공황 장애, 공황 발작, 공포증, 사회 공포증, 광장공포증, 복압성 요실금, 구토, IBS, 섭식 장애, 만성 통증, 부분 반응자, 치료 저항성 우울증, 알츠하이머병, 인지기능 장애, ADHD, 펠랑쿨리아, PTSD, 안면 홍조, 수면 무호흡증, 알콜, 니코틴 또는 탄수화물 갈망, 물질 남용, 및 알콜 및 약물 남용으로부터 선택되는 질병의 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

[0066] 본 발명의 화합물이 인간의 인지미치는 영향은 다수의 방법으로 평가할 수 있다. 상기 영향은 건강한 자원자들에 상기 화합물을 투여한 후 공인된 테스트, 예컨대 청각 언어 학습 테스트 (Auditory Verbal Learning Test, AVLT), 위스콘신 카드 분류 테스트 (Wisconsin Card Sorting Test, WCST) 에서의 인지 수행능, 또는 지속적 주의력을 측정하는 테스트로 평가할 수 있다[*Psychopharmacol.*, 163, 106-110, 2002; *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 60, 70-76, 2006]. 또한 물론 동일한 종류의 테스트를 사용하여 인지기능 장애로 고생하는 환자에서 상기 효과를 평가할 수 있다. 다르게는, 건강한 자원자들에서 인지기능 장애를 유도하고 본 발명의 화합물의 회복 효과를 측정하는 인지 모델을 사용할 수도 있다. 인지기능 장애는 예컨대 스키폴라민, 수면 박탈, 알콜, 및 트립토판 고갈에 의해 유도할 수 있다.

[0067] 본 발명의 약학 제형물은 당업계의 통상의 방법으로 제조할 수 있다. 특히 정제를 언급하면, 이는 활성 성분을 통상의 보조제 (adjuvant) 및/또는 희석제와 혼합하고 이어서 상기 혼합물을 통상의 타정기에서 압축하여 제조할 수 있다. 보조제 또는 희석제의 예에는 하기가 포함된다: 무수 인산수소칼슘, PVP, PVP-VA 공-중합체, 미세결정성 셀룰로오스, 전분 글리콜산나트륨, 옥수수전분, 만니톨, 감자 전분, 활석 (talcum), 스테아르산 마그네슘, 젤라틴, 락토오스, 검(gum)류 등. 상기와 같은 목적을 위해 통상 사용되는 임의의 기타 보조제 또는 첨가제, 예컨대 착색제, 향미제, 보존제 등도 활성 성분과 상용가능한 것인 한 사용될 수 있다.

[0068] 주사용 용액은 활성 성분 및 가능한 첨가제를 상기 주사용 용매, 바람직하게는 멸균수의 일부에 용해시키고, 상기 용액을 목적하는 부피로 조정하고, 상기 용액을 멸균하고, 이를 적당한 앰플 또는 바이알에 충전함으로써 제조할 수 있다. 당업계에서 통상 사용되는 임의의 적당한 첨가제를 첨가할 수도 있는데, 예컨대 등장화제, 보존제, 산화방지제 등이 있다.

[0069] 본 발명의 약학 조성물 또는 본 발명에 따라 제조되는 것들은 임의의 적당한 경로로 투여될 수 있는데, 예를 들어 정제, 캡슐, 분말, 시럽 등의 형태로 경구적으로, 또는 주사용 용액의 형태로 비경구적으로일 수 있다. 이러한 조성물을 제조하기 위해서는, 당업계에 익히 공지된 방법을 사용할 수 있고, 임의의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 당업계에 정상적으로 이용되는 기타 첨가제를 사용할 수도 있다.

[0070] 편리하게는, 본 발명의 화합물은 상기 화합물을 약 1 내지 50 mg 의 양으로 함유한 단위 투여 형태로 투여된다. 상한은 5-HT₃ 활성의 농도 의존성에 의해 정해질 것으로 여겨진다. 총 1 일 투여량은 보통 본 발명의 화합물 약 1 - 20 mg, 예컨대 약 1 내지 10 mg, 약 5-10 mg, 약 10-20 mg, 또는 약 10-15 mg 범위이다. 5, 10, 15 또는 20 mg 의 1 일 투여량을 특히 언급할 수 있다.

[0071] 본 발명의 화합물을 포함한 정제는 편리하게 습식 과립법으로 제조될 수 있다. 상기 방법을 이용시, 건조 고형물 (활성 성분, 충전제, 결합제 등) 을 블렌딩하고 물 또는 또 다른 습윤제 (예컨대 알콜) 로 적시고, 상기 적셔진 고형물로 이루어진 응집체 또는 과립을 형성시킨다. 목적하는 균일한 입자 크기에 이를 때까지 습식 밀집화 (wet massing) 를 지속시키고, 그 후 과립화된 생성물을 건조시킨다. 본 발명의 화합물을 전형적으로는 고전단 혼합기에서 물과 함께 락토오스 1수화물, 옥수수전분 및 코포비돈과 혼합한다. 과립 형성 후, 상기 과립을 적당한 체 크기를 가진 체로 거른 후 건조시킬 수 있다. 생성되는 건조된 과립을 그 후 미세결정성 셀룰로오스, 크로스카르멜로오스 나트륨 및 스테아르산마그네슘과 혼합한 후, 상기 정제를 압착한다. 다르게는, 본 발명의 화합물의 습식 과립법은 만니톨, 옥수수전분 및 코포비돈을 사용하여 성취할 수 있는데, 이 때는 과립을 미세결정성 셀룰로오스, 전분 글리콜산나트륨 및 스테아르산마그네슘과 혼합하고 그 후 정제를 압착한다. 다르게는, 본 발명의 화합물의 습식 과립법은 무수 인산수소칼슘, 옥수수전분 및 코포비돈을 이용하여 성취할 수 있는데, 이 때 과립을 미세결정성 셀룰로오스, 전분 글리콜산나트륨 (A 형), 탈크 (talc) 및

스테아르산마그네슘과 혼합시킨 후, 정제를 압착한다. 코포비돈은 PVP-VA 공중합체이다.

[0072] 한가지 구현예에서, 본 발명의 화합물은 브롬화수소산 염으로서, 예컨대 베타 형태의 것이고, 적당한 정제는 하기와 같이 구성될 수 있다 - 표시된 백분율은 w/w-% 임.

[0073]	HBr 염	2-20%
[0074]	락토오스 1수화물	30-50%
[0075]	전분	15-30%
[0076]	코포비돈	3-5%
[0077]	미세결정성 셀룰로오스	15-25%
[0078]	크로스카르멜로오스 나트륨	2-5%
[0079]	스테아르산 Mg	0.5-5%

[0080] 특히, 상기 정제는 하기와 같이 구성될 수 있다:

[0081]	HBr 염	3-4%
[0082]	락토오스 1수화물	44-46%
[0083]	전분	22-23%
[0084]	코포비돈	3-4%
[0085]	미세결정성 셀룰로오스	20-22%
[0086]	크로스카르멜로오스 나트륨	3-3.5%
[0087]	스테아르산 Mg	0.5-1%

[0088]	또는	
[0089]	HBr 염	15-16%
[0090]	락토오스 1수화물	35-38%
[0091]	전분	18-20%
[0092]	코포비돈	3-4%
[0093]	미세결정성 셀룰로오스	20-22%
[0094]	크로스카르멜로오스 나트륨	3-3.5%
[0095]	스테아르산 Mg	0.5-1%

[0096]	또는	
[0097]	HBr 염	1-2%
[0098]	락토오스 1수화물	44-46%
[0099]	전분	20-24%
[0100]	코포비돈	3-4%
[0101]	미세결정성 셀룰로오스	22-24%
[0102]	크로스카르멜로오스 나트륨	3-4%
[0103]	스테아르산 Mg	0.5-1%

[0104] 한가지 구현예에서, 본 발명의 화합물은 브롬화수소산 염으로서, 예컨대 베타 형태의 것이고, 적당한 정제는 하기와 같이 구성될 수 있다:

[0105]	HBr 염	2-30%
[0106]	만니톨	25-45%
[0107]	옥수수전분	10-20%
[0108]	코포비돈	2-4%
[0109]	미세결정성 셀룰로오스	22-27%
[0110]	전분 글리콜산나트륨	4-5%
[0111]	스테아르산 Mg	0.25-5%, 예컨대 0.25-2%

[0112] 특히, 상기 정제는 하기와 같이 구성될 수 있다:

[0113]	HBr 염	20-22%
[0114]	만니톨	35-36%
[0115]	옥수수전분	10-12%
[0116]	코포비돈	2.5-3%
[0117]	미세결정성 셀룰로오스	24-25%
[0118]	전분 글리콜산나트륨	3-4%
[0119]	스테아르산 Mg	0.25-1%

[0120]	또는	
[0121]	HBr 염	12-13%
[0122]	만니톨	36-37%
[0123]	옥수수전분	18-19%
[0124]	코포비돈	3-4%
[0125]	미세결정성 셀룰로오스	24-25%
[0126]	전분 글리콜산나트륨	3-4%
[0127]	스테아르산 Mg	0.25-1%

[0128]	또는	
[0129]	HBr 염	25-27%
[0130]	만니톨	27-29%
[0131]	옥수수전분	13-15%
[0132]	코포비돈	3-4%
[0133]	미세결정성 셀룰로오스	24-25%
[0134]	전분 글리콜산나트륨	3-5%
[0135]	스테아르산 Mg	0.25-1%

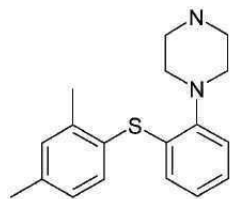
[0136]	또는	
[0137]	HBr 염	3-4%
[0138]	만니톨	40-42%
[0139]	옥수수전분	20-22%
[0140]	코포비돈	3-4%
[0141]	미세결정성 셀룰로오스	26-28%
[0142]	전분 글리콜산나트륨	3-5%
[0143]	스테아르산 Mg	0.5%
[0144]	한가지 구현예에서, 본 발명의 화합물은 브롬화수소산 염이고, 적당한 정제는 하기와 같이 구성될 수 있다:	
[0145]	HBr 염	3-8%
[0146]	무수 인산수소칼슘	35-45%
[0147]	옥수수전분	15-25%
[0148]	코포비돈	2-6%
[0149]	미세결정성 셀룰로오스	20-30%
[0150]	전분 글리콜산나트륨	1-3%
[0151]	탈크	2-6%
[0152]	스테아르산마그네슘	0.5-2%
[0153]	특히, 상기 정제는 하기와 같이 구성될 수 있다:	
[0154]	HBr 염	대략 5%
[0155]	무수 인산수소칼슘	대략 39%
[0156]	옥수수전분	대략 20%
[0157]	코포비돈	대략 3%
[0158]	미세결정성 셀룰로오스	대략 25%
[0159]	전분 글리콜산나트륨	대략 3%
[0160]	탈크	대략 4%
[0161]	스테아르산마그네슘	대략 1%
[0162]	예컨대 2.5, 5, 10, 20, 25, 30, 40, 50, 60 또는 80 mg 의 유리 염기에 상응하는 것과 같은 상이한 양의 활성 화합물을 가진 정제는 올바른 양의 본 발명의 화합물을 적절한 크기의 정제와 조합하여 선택함으로써 수득할 수 있다.	
[0163]	본 발명의 화합물을 포함하는 정제의 제조에 사용되는 결정의 크기는 중요하다. 상기 결정이 너무 작으면, 이들은 타정기 내의 플런저(plunger)에 달라붙을 수 있다. 한편, 이들은 또한 너무 큰 것도 좋지 않다. 결정 크기가 증가하면 장에서의 용해 속도가 감소한다. 따라서, 상기 결정이 너무 크면, 상기 화합물의 생체이용률이 손상될 수 있다. 입도 분포는 백분위수(quantile), 예컨대 D5%, D10%, D50%, D90%, D95% 및 D98% 를 사용하여 기술할 수 있다. 본원에서 사용된 바, "입도 분포"는 Sympatec Helos 장비에서 1 bar 분산 압력으로 레이저 회절로 결정한 바 등가의 구 직경들의 누적 부피 크기 분포를 의미한다.	
[0164]	한가지 구현예에서, 본 발명의 화합물의 결정, 및 특히 브롬화수소산 염의 베타 형태는 D98%:650-680 μm; D50%: 230-250 μm; 및 D5%: 40-60 μm 에 해당하는 입도 분포를 갖는다. 추가적인 구현예에서, 입도 분포는 D98%: 370-390 μm; d50%: 100-120 μm; D5%: 5-15 μm 에 해당한다. 또 다른 구현예에서, 입도 분포는 D98%: 100-125 μm; D50%: 15-25 μm; 및 D5%: 1-3 μm 에 해당한다. 또 다른 구현예에서, 입도 분포는	

D98%: 50-70 μm ; D50%: 3-7 μm ; 및 D5%: 0.5-2 에 해당한다.

[0165] 본 발명의 유리 염기는 WO 2003/029232 에 개시된 바와 같이 제조가능하다. 본 발명의 염은 상기 유리 염기를 적절한 용매 중에 용해시키고, 적절한 산을 첨가한 후, 침전시켜 제조할 수 있다. 침전은 2차 용매 첨가, 및/또는 증발, 및/또는 냉각 중 하나로 성취할 수 있다. 다르게는, 본 발명의 유리 염기 및 궁극적으로는 본 발명의 화합물은 후술한 바와 같은 팔라듐 촉매된 반응으로 합성할 수 있다.

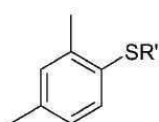
[0166] 방향족 탄소-헤테로원자 결합의 형성은 친핵성 방향족 치환 또는 구리-매개 울만 (Ullman) 반응으로 달성할 수 있다. 보다 최근에는, 팔라듐이 상기와 같은 결합의 형성, 및 특히 C-N 및 C-S 결합의 형성에 대한 강력한 촉매인 것으로 나타났다(예컨대 US 5,573,460 참조).

[0167] 한가지 구현예에서, 본 발명은 하기의 제조 방법을 제공하는데:



[0168]

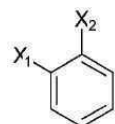
[0169] 상기 방법은 화합물 II



[II]

[0170]

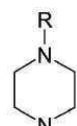
[0171] [식 중, R'는 수소 또는 1가 금속 이온을 나타냄] 을, 60°C 내지 130°C 의 온도에서, 용매, 염기 및 팔라듐 공급원 및 포스핀 리간드로 이루어진 팔라듐 촉매의 존재 하에서 화학식 III 의 화합물



[III]

[0172]

[0173] [식 중, X₁ 및 X₂ 는 독립적으로 할로젠을 나타냄] 및 화학식 IV 의 화합물

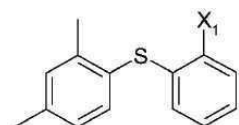


[IV]

[0174]

[0175] [식 중, R 은 수소 또는 보호기를 나타냄] 과 반응시키는 것을 포함한다.

[0176] 한가지 구현예에서, 상기 방법은 화합물 II 및 화합물 III 을 첫번째 반응에서 반응시켜 하기 화학식의 화합물을 생성하는 하위-방법들로 나뉜다:



[0177]

[0178] 상기 화합물을 그 후 임의로는 적당한 정도로 정제한 후, 화합물 IV 와 반응시켜 4-[2-(2,4-디메틸-페닐)-페닐]-피페라진을 생성한다.

[0179] 단일 용기 (one-pot) 합성, 즉 모든 반응물을 반응 또는 공정 시작시에 함께 혼합하는 합성은 그의 내재된 단순성 때문에 특히 유용하다. 한편, 원치 않는 가능한 부-반응의 수는 극적으로 증가하며, 이는 다시 원치 않

는 부 생성물의 수 및/또는 양이 증가할 수 있고 그에 따라 목적하는 생성물의 수율이 감소할 수 있음을 의미한다. 특정 본 발명의 방법에 있어서, 피페라진이 각각 C-N 결합 형성에 참여할 가능성이 있는 2 개의 질소를 갖는 것을 관찰할 수도 있다. 놀랍게도, 본 발명의 방법이 단일 용기 합성, 즉 애초에 화합물 II, 화합물 III 및 화합물 IV 를 혼합하는 방법으로 진행되면서도 순수 화합물에 대한 고수율을 유지할 수 있는 것을 발견하였다.

[0180] 화합물 II 는 티올 또는 대응 티올레이트이다. 산업 안전 관점에서 티올과 관련된 악취 문제를 피하기 위해 Li^+ , Na^+ 또는 K^+ 티올레이트와 같은 티올레이트를 사용하는 것이 유리할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 한가지 구현예에서, R' 는 수소이다.

[0181] 화합물 III 은 1,2-디할로젠 활성화 벤젠이고, 상기 할로젠들은 Cl, Br 및 I 중 임의의 것일 수 있다. 특히, 화합물 II 는 1-브로모-2-요오도-벤젠 또는 1,2-디브로모-벤젠이다.

[0182] 본 발명의 방법에 사용되는 용매는 비등 온도가 상기 반응 온도 범위 내, 즉 60-130°C 인 비양성자성 유기 용매 또는 이러한 용매들의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 전형적으로, 상기 용매는 톨루엔, 자일렌, 트리에틸아민, 트리부틸아민, 디옥산, N-메틸피롤리돈, 또는 임의의 이들의 혼합물 중에서 선택된다. 용매로서 특히 톨루엔을 언급할 수 있다.

[0183] 본 발명의 방법에서 팔라듐 촉매를 사용하는 것이 증추적인데, 상기 촉매 없이는 상기 반응들이 일어나지 않는다. 상기 팔라듐 촉매는 팔라듐 공급원 및 포스핀 리간드로 이루어진다. 유용한 팔라듐 공급원으로는 예컨대 0 및 II 와 같은 상이한 산화 상태의 팔라듐을 들 수 있다. 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 팔라듐 공급원의 예는 Pd_2dba_3 , Pddba_2 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 이다. dba 는 디벤질리덴아세트론의 약어이다. Pddba_2 및 Pd_2dba_3 을 특히 언급할 수 있다. 상기 팔라듐 공급원은 전형적으로 0.1-10 몰-%, 예컨대 1-10 몰-%, 예컨대 1-5 몰-% 의 양으로 적용된다. 본 출원서 전체에 있어서, 몰-% 는 한계 반응물에 대해 계산된다.

[0184] 한자리 및 두자리 둘 다에 대해서 다수의 포스핀 리간드가 공지되어 있다. 유용한 포스핀 리간드에는 하기가 있다: 라세믹 2,2'-비스-디페닐포스파닐-[1,1']비나프탈레닐 (rac-BINAP), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (DPPF), 비스-(2-디페닐포스피노페닐)에테르 (DPEphos), 트리-t-부틸 포스핀 (Fu's 염), 비페닐-2-일-디-t-부틸-포스핀, 비페닐-2-일-디시클로헥실-포스핀, (2'-디시클로헥실포스파닐-비페닐-2-일)-디메틸-아민, [2'-(디-t-부틸-포스파닐)-비페닐-2-일]-디메틸-아민, 및 디시클로헥실-(2',4',6'-트리-프로필-비페닐-2-일)-포스핀. 나아가, 카르벤 리간드, 예컨대 1,3-비스-(2,6-디-이소프로필-페닐)-3H-이미다졸-1-이움; 클로라이드를 포스핀 리간드 대신 사용할 수 있다. 한가지 구현예에서, 상기 포스핀 리간드는 rac-BINAP, DPPF 또는 DPEphos 이고, 특히 rac-BINAP 이다. 상기 포스핀 리간드는 통상 0.1 내지 10 몰-%, 예컨대 1 내지 5 몰-%, 전형적으로 약 1-2 몰-% 의 양으로 적용된다.

[0185] 염기는 pH 를 증가시키기 위해 반응 혼합물에 첨가된다. 특히 NaOt-Bu, KOt-Bu 및 Cs_2CO_3 로부터 선택되는 염기가 유용하다. 유기 염기, 예컨대 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU) 및 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 (DABCO) 이 또한 적용될 수 있다. 특히 NaO(t-Bu) 및 KO(t-Bu) 를 언급할 수 있다. 전형적으로, 염기는 약 1-5 당량, 예컨대 1-3 당량, 예컨대 2-3 당량의 양으로 첨가된다.

[0186] 화합물 IV 는 피페라진 화합물이다. 피페라진은 2 개의 질소를 갖는데, 그 중 단 하나만이 C-N 결합 형성에 참여하게 되어 있다. 한가지 구현예에서는, 단일-보호된 피페라진, 즉 R 이 보호기인 구현예를 사용함으로써 두번째 질소에 결합이 형성되는 것을 피한다. 많은 보호기들이 당업계에서 공지되어 있는데, 유용한 예로서는 boc, Bn, Cbz, C(=O)O 및 Me 를 들 수 있고, 특히는 boc 이다. Bn 은 벤질의 약어이고; boc 는 t-부틸옥시카르보닐의 약어이고; cbz 는 벤질옥시카르보닐의 약어이다. 상기 반응에 보호된 피페라진을 사용하는 경우, 해당 보호기는 이후의 단계에서 제거되어야 하는데, 전형적으로는 수성 산을 첨가하여 제거한다. 상기 보호기로서 메틸을 사용하는 경우, 상기 메틸은 카르바메이트와의 반응 및 후속적인 상기 기의 제거에 의해 제거될 수 있다.

[0187] 놀랍게도 보호되지 않은 피페라진을 사용하여도 또한 원치 않는 두번째 질소에의 결합을 형성하지 않을 수 있는 것이 발견되었다. 보호된 및 보호되지 않은 피페라진은 상이한 용매에서 상이한 용해도를 갖는다; 일례로서, 피페라진은 톨루엔 중에서 사실상 불용성인 반면, boc 보호된 피페라진은 톨루엔 중에서 고도로 가용적이다. 정상적으로는 모든 반응물이 적용된 용매 중에 용이하게 가용성인 것이 성공적인 반응을 위한 요건이라고 예상할 수 있다. 그럼에도 불구하고, 보호되지 않은 피페라진, 즉 R 이 수소인 예 및 용매로서 톨루엔을

이용한 본 발명의 방법이 고수율로 진행된다는 것이 발견되었다. 따라서, 한가지 구현예에서, 상기 용매는 톨루엔이고 화합물 IV 는 피페라진이다. 추가적인 구현예에서는, 이러한 조합의 조건이 단일 용기 합성에서 사용된다.

- [0188] 한가지 구현예에서, 반응 진행 온도는 대략 80℃ - 대략 120℃ 이다.
- [0189] 한가지 구현예에서, 1-[2-(2,4-디메틸-페닐술폰닐)-페닐]-피페라진은 하기 단계들을 포함하는 방법으로 제조된다:
- [0190] a. 1-1.5 당량의 화합물 II, III 및 IV 를 톨루엔 중에 용해 또는 분산시켜, 혼합물 A 를 수득함;
- [0191] b. 1-2 몰-% 의 Pddba₂ 및 1-2 몰-% 의 rac-BINAP 를, 임의로는 톨루엔 중에 분산 또는 용해 또는 분산된, 2-3 당량의 NaOt-Bu 와 함께 혼합물 A 에 첨가하여 혼합물 B 를 수득하고, 이를 화합물 II 및 III 가 완전히 전환될 때까지, 전형적으로는 5-10 시간 100℃ 부근으로 가열함;
- [0192] c. 단계 b 에서 수득한 혼합물의 온도를 화합물 IV 가 완전히 전환될 때까지, 전형적으로 16-32 시간 동안 120℃ 부근으로 증가시킴; 및
- [0193] d. 화합물 III 이 보호된 피페라진인 경우 임의로는 수성 산을 첨가하여 상기 보호기를 제거함.
- [0194] 임의로는, 상기 일련의 반응 단계들에 정제 단계를 포함시킬 수 있다.
- [0195] 한가지 구현예에서, 1-1.5 당량의 2,4-디메틸-티올, 1-브로모-2-요오도 벤젠 (또는 1,2-디브로모-벤젠) 및 피페라진을 톨루엔 중에 분산시킨 후, 이어서 톨루엔 중에 분산시킨 2-5, 예컨대 3 당량의 NaOt-Bu 및 1-2 몰-% Pd₂dba₃ 및 rac-BINAP 를 첨가하여, 혼합물을 수득하고, 이를 2-10 시간, 전형적으로는 3-5 시간 동안 환류시켜, 1-[2-(2,4-디메틸-페닐술폰닐)-페닐]-피페라진을 수득한다. 임의로는, 상기 생성물을 추가로 수성 HBr 과 반응시켜, 대응 브롬화수소산 부가염을 수득할 수 있다.
- [0196] 한가지 구현예에서는, 2-5 당량의 NaOt-Bu, 2-5 당량의 피페라진, 0.2-0.6 몰-% Pddba₂, 및 0.6-1 몰-% rac-BINAP 를 톨루엔 중에 분산시켜, 혼합물 A' 를 수득하고, 상기 혼합물에 대략 1 당량의 2-브로모-요오도벤젠을 첨가하여 혼합물 B' 를 수득하고, 상기 혼합물에 1 당량의 2,4-디메틸티오펜올을 첨가하고, 생성된 혼합물을 3-7 시간, 예컨대 4-6 시간 동안 가열 환류시켜, 1-[2-(2,4-디메틸-페닐술폰닐)-페닐]-피페라진을 수득한다. 임의로는, 상기 생성물을 추가로 수성 HBr 과 반응시켜 대응 브롬화수소산 부가염을 수득할 수 있다.
- [0197] 어떤 상황에서는 유리 염기 보다는 1-[2-(2,4-디메틸-페닐술폰닐)-페닐]-피페라진의 산 부가염을 수득하는 것이 바람직할 수 있다. 산 부가염은 수득한 유리 염기를 적절한 산, 예컨대 푸마르산, 황산, 염산 또는 브롬화수소산과 반응시키는 추가적인 공정 단계로 수득할 수 있다. 상기 산을 상기 반응 혼합물에 직접 첨가할 수 있고, 또는 다르게는, 상기 유리 염기를 상기와 같은 단계 전에 초기에 임의의 적당한 정도로 정제할 수도 있다. 상기 유리 염기가 건조 화합물로서 단리되는 경우, 상기 유리 염기를 상기 산과의 반응 전에 용액으로 만들기 위해 용매를 사용하는 것이 필요할 수 있다. 한가지 구현예에서는, 수성 브롬화수소산을 상기 유리 염기에 대한 임의의 초기 정제 없이 상기 반응 혼합물에 직접 첨가한다.
- [0198] 보호된 피페라진을 사용한 방법에서는, 보호기가 상기 설명한 바와 같이 수성 산의 첨가로 제거되어야 한다. 한가지 구현예에서, 상기 수성 산은 두 가지 변형, 즉 보호된 피페라진의 탈보호화 및 산 부가염의 형성을 달성하도록 선택될 수 있다. 특히, 단일 공정 단계에서 보호된 피페라진을 탈보호화하고 브롬화수소산 부가염을 수득하기 위해 수성 브롬화수소산을 사용할 수 있다.
- [0199] 본원에 언급한 모든 반응 및 반응 혼합물에 있어서 이들을 비활성 기체로 퍼징(purging)하거나 또는 이들을 대량의 비활성 기체 하에 진행시키는 것이 이로울 수 있다. 질소는 저렴하고 용이하게 입수가능한 비활성 기체의 일례이다.
- [0200] 본원에 인용된, 공개물, 특허 출원 및 특허를 포함하는 모든 참조문헌은, 특정 문헌에 대한 임의의 개별적인 병합이 본원의 다른 곳에서 제시된 여부와 관계없이, 각 참조문헌이 개별적으로 및 구체적으로 참조 병합되는 것으로 표시되고 본원에 전문이 개시된 것과 동일한 정도로(법으로 허용되는 최대 정도로) 그들의 전문이 참조로서 본원에 병합된다.
- [0201] 본 발명을 설명하는 문맥에서 단수 형태의 용어 및 유사한 지시 대상의 사용은 본원에서 다르게 지시되거나 또는 문맥상 명백히 반대되지 않는 한, 단수 및 복수 모두를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다. 예를 들어,

"화합물"이라는 구절은 다른 지시가 없는 한 다양한 본 발명의 화합물 또는 특정 기술된 측면을 지칭하는 것으로 해석되어야 한다.

- [0202] 다른 지시가 없는 한, 본원에 제시된 모든 정확한 값들은 대응하는 근사치를 대표하는 것이다(예컨대, 특정 인자 또는 측정치에 대해 제시된 모든 정확한 예시적인 값들은 또한, 적절한 경우 "약"으로 수식되는, 대응하는 대략의 측정치를 제공하는 것으로 간주될 수 있다).
- [0203] 요소 또는 요소들과 관련하여 "포함하는," "가지는," 또는 "함유하는"과 같은 용어들을 사용한 본 발명의 임의의 측면 또는 측면에 대한 본원의 설명은, 다르게 지시되거나 또는 문맥상 명백히 반대되지 않는 한, 상기 특정 요소 또는 요소들"로 이루어진," "~로 본질적으로 이루어진" 또는 "~을 실질적으로 포함하는" 본 발명의 유사한 측면 또는 측면을 지지하는 것으로 의도된 것이다(예컨대, 특정 요소를 포함하는 것으로 본원에 기재된 조성물은, 다르게 지시되거나 또는 문맥상 명백히 반대되지 않는 한, 또한 상기 요소로 이루어진 조성물을 기술하는 것으로 해석되어야 한다).
- [0204] [실시예]
- [0205] 분석 방법
- [0206] ^1H NMR 스펙트럼은 Bruker Avance DRX500 기기 상에서 500.13 MHz 로 측정한다. 용매로서는 디메틸 술폭시드 (99.8%D) 를 사용하고, 내부 참조 표준으로는 테트라메틸실란 (TMS) 을 사용한다.
- [0207] 용점은 시차주사열량계 (DSC) 를 사용하여 측정한다. 장비는 온셋 (onset) 값으로 용점을 나타내도록 $5^\circ/\text{min}$ 으로 조정된 TA-Instruments DSC-Q1000 이다. 약 2 mg 의 시료를 질소 흐름 하에 느슨하게 닫힌 팬에서 $5^\circ/\text{min}$ 로 가열한다.
- [0208] 열 중량 분석 (Thermo gravimetric analysis, TGA) 은 건조물의 용매/물 함량의 추정을 위해 사용되는 것으로, TA-Instruments TGA-Q500 을 사용하여 실시한다. 1-10 mg 시료를 질소 흐름 하의 개방된 팬에서 $10^\circ/\text{min}$ 으로 가열한다.
- [0209] X-선 분말 회절패턴은 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 방사를 사용하여 PANalytical X'pert PRO X-선 회절계 상에서 측정하였다. 시료를 X'celerator 검출기를 사용하여 2θ -범위 $5-40^\circ$ 에서 반사 모드로 측정하였다.
- [0210] 실시예 1 시험관내 수용체 약리학
- [0211] 래트 세로토닌 전달체: IC_{50} 5.3 nM (5-HT 흡수 차단)
- [0212] 인간 세로토닌 전달체: IC_{50} 40 nM (5-HT 흡수 차단)
- [0213] 인간 5-HT_{1A} 수용체: 부분 효현작용과 함께 K_i 40 nM (효능 85%)
- [0214] 래트 5-HT₃ 수용체: IC_{50} 0.2 nM (기능 검정에서 길항작용)
- [0215] 인간 5-HT_{3A} 수용체: IC_{50} 약 20 nM (기능 검정에서 길항작용). 더 높은 농도에서, 상기 화합물은 2.1 μM 의 ED_{50} 을 가진 효현 활성을 나타낸다. 본 발명의 화합물은 또한 시험관내 결합 검정에서 인간 5HT₃ 수용체에 대해 높은 친화도를 나타냈다(K_i 4.5nM).
- [0216] 실시예 2 인지적 효과
- [0217] 상기 논의한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 콜린작용계와 상호작용하며, 하기 생체내 모델 중 하나 이상에서 효과를 보일 것으로 예상된다.
- [0218] · 5가지 선택 연속 반응 시간 테스트 (5-CSRT): 지속적 주의력에 대한 효과를 입증하는데 유용함.
- [0219] · 공간형 Y 미로 테스트: 단기, 장기 및 작업 기억에 대한 효과를 입증하는데 유용함.
- [0220] · 주의 세트 변환 모델 (attentional set shifting model): 실행 기능, 즉 추론 및 문제해결에 대한 효과를 입증하는데 유용함.
- [0221] 실시예 3a 화합물 I 의 유리 염기의 제조
- [0222] 10 그램의 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰닐)-페닐]피페라진 하이드로브로마이드를 교반된 100 ml 3 M NaOH 및 100

ml 에틸 아세테이트의 혼합물로 10 분간 처리하였다. 유기 상을 분리하고, 100 ml 15 %wt NaCl (수성) 로 세정하고, MgSO_4 로 건조하고, 여과한 후, 진공 하에서 농축하여, 7.7 그램 (98 %) 의 화합물 I 염기를 투명한 무색 오일로써 생성하였다.

[0223] NMR 은 구조에 합치된다.

[0224] 실시예 3b 화합물 I 의 결정성 염기의 제조

[0225] 3.0 그램의 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰과닐)-페닐]피페라진 무색 오일을 70 ml 아세토니트릴로 처리하고, 가열 환류시켰다. 거의 투명한 용액을 여과한 후, 투명한 여과액을 자연적으로 냉각시켰는데, 이 때 여과 직후 침전이 시작되었다. 혼합물을 실온 (22℃) 에서 2 시간 동안 교반하고, 생성물을 여과로 분리하고, 진공 하에서 (40℃) 하룻밤 건조시켰다. 상기 결정성 염기를 백색 고체로서 2.7 그램 (90 %) 으로 분리하였다. NMR 은 구조에 합치된다. 원소 분석: 72.40%C, 9.28%N, 7.58%H (이론치: 72.26%C, 9.36%N, 7.42%H)

[0226] 실시예 3c 화합물 I 의 결정성 염기의 특징 분석

[0227] 실시예 3b 에서 제조된 바의 염기는 결정성이다(XRPD) - 도 1 참조. 이는 용점이 ~117℃ 이다. 이는 흡습성이 아니며, 물에서의 용해도가 0.1 mg/ml 이다.

[0228] 실시예 4a 화합물 I 의 하이드로브로마이드 염의 알파 형태의 제조

[0229] 2.0 그램의 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰과닐)-페닐]피페라진을 고온의 30 ml 에틸 아세테이트에 용해시키고, 0.73 ml 48 %wt HBr (수성) 을 첨가하였다. 상기 첨가로 진한 슬러리가 형성되었는데, 적절히 교반되게 하기 위해 추가의 10 ml 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 상기 슬러리를 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 여과 및 진공 하에서 (20℃) 하룻밤 건조하여 2.0 그램의 생성물을 백색 고체로서 생성하였다(80 %). NMR 은 구조에 합치된다. 원소 분석: 57.05%C, 7.18%N, 6.16%H (1:1 염에 대한 이론치: 56.99%C, 7.39%N, 6.11%H)

[0230] 실시예 4b 화합물 I 의 하이드로브로마이드의 알파 형태의 특징 분석

[0231] 실시예 4a 에서 제조된 하이드로브로마이드의 알파 형태는 결정성이다(XRPD) - 도 2 참조. 이는 용점이 ~226℃ 이다. 이는 높은 상대 습도에 노출시 약 0.3%의 물을 흡수하며, 물에서의 용해도는 2 mg/ml 이다.

[0232] 실시예 4c 화합물 I 의 하이드로브로마이드 염의 베타 형태의 제조

[0233] 49.5 그램의 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰과닐)-페닐]피페라진 무색 오일을 500 ml 에틸 아세테이트에 용해시키고, 18.5 ml 48 %wt HBr (수성) 을 첨가하였다. 상기 첨가로 진한 슬러리가 형성되었는데, 이를 실온에서 하룻밤 교반하였다. 여과 및 진공 하에서 (50℃) 하룻밤 건조하여 29.6 그램의 생성물을 백색 고체로서 생성하였다(47 %).

[0234] NMR 은 구조에 합치된다. 원소 분석: 56.86%C, 7.35%N, 6.24%H (1:1 염에 대한 이론치: 56.99%C, 7.39%N, 6.11%H)

[0235] 실시예 4d 화합물 I 의 하이드로브로마이드의 베타 형태의 특징 분석

[0236] 실시예 4c 에서 제조된 하이드로브로마이드의 베타 형태는 결정성이다(XRPD) - 도 3 참조. 이는 용점이 ~231℃ 이다. 이는 높은 상대 습도에 노출시 약 0.6% 의 물을 흡수하며, 물에서의 용해도는 1.2 mg/ml 이다.

[0237] 실시예 4e 화합물 I 의 하이드로브로마이드 염의 감마 형태의 제조

[0238] 실시예 4a 에서 제조된 1 g 의 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰과닐)-페닐]피페라진 하이드로브로마이드에 20 ml 물을 첨가하고, 85℃ 로 가열하였다. 상기 용액은 거의 투명하였다. HBr 1 방울을 첨가하자 이는 투명해졌다. 운점 (cloud point) 이 관찰될 때까지 HBr 을 첨가하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고, 건조시켰다. NMR 은 구조에 합치된다. 원소 분석: 56.63%C, 7.18%N, 6.21%H (1:1 염에 대한 이론치: 56.99%C, 7.39%N, 6.11%H)

[0239] 실시예 4f 화합물 I 의 하이드로브로마이드의 감마 형태의 특징 분석

[0240] 실시예 4e 에서 제조된 하이드로브로마이드는 결정성이다(XRPD) - 도 4 참조. 이의 DSC 곡선은 약 100℃ 에서 일부 열적 사건 (아마도 결정 형태의 변화) 를 나타낸다. 그 후, 이는 약 220℃ 에서 용융된다. 이는 높은 상대 습도에 노출시 약 4.5% 의 물을 흡수하며, 30%RH 및 실온에서 약 2% 의 물을 흡수한다.

- [0241] 실시예 4g 화합물 I 의 하이드로브로마이드 수화물의 제조
- [0242] 1.4 그램의 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰닐)-페닐]피페라진 오일에 20 ml 물을 첨가하고, 60℃ 로 가열하였다. 48% HBr 을 사용하여 pH 를 1 로 조정하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각시키고, 건조시켰다. NMR 은 구조에 합치된다. 원소 분석: 55.21%C, 7.16%N, 6.34%H (1:1 염 반수화물에 대한 이론치: 55.68%C, 7.21%N, 6.23%H)
- [0243] 실시예 4h 화합물 I 의 하이드로브로마이드의 반수화물의 특징 분석
- [0244] 실시예 4g 에서 제조된 수화물은 결정성이다(XRPD)- 도 5 참조. 이의 물 함량은 상대 습도에 강하게 좌우된다. 실온 및 95%RH 에서 물 함량은 약 3.7% 이다. 약 100℃ 로 가열하면 탈수가 일어난다.
- [0245] 실시예 4i 화합물 I 의 하이드로브로마이드 염의 에틸 아세테이트 용매화물의 제조
- [0246] 0.9 그램의 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰닐)-페닐]피페라진 오일을 35 ml 에틸 아세테이트에 용해시키고, 0.5 ml 48 %-wt HBr (수성) 을 첨가하였다. 상기 첨가로 진한 슬러리가 형성되었는데, 이를 실온에서 하룻밤 교반하였다. 여과 및 30 ml 디에틸 에테르로 세정 후 진공 하에서 (50℃) 하룻밤 건조하여 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰닐)-페닐]피페라진 HBr EtOAc 용매화물을 1.0 그램 (65 %) 수득하였다. NMR 은 구조에 합치된다. 원소 분석: 56.19%C, 6.60%N, 6.56%H (TGA 및 KF 로 결정한 바 에틸 아세테이트 8% 및 물 0.5% 로 보정시 1:1 염에 대한 이론치: 56.51%C, 6.76%N, 6.38%H)
- [0247] 실시예 4j 화합물 I 의 하이드로브로마이드의 에틸 아세테이트 용매화물의 특징 분석
- [0248] 실시예 4i 에서 제조된 에틸 아세테이트 용매화물은 결정성이다(XRPD) - 도 6 참조. 상기 배치 (batch) 는 화합물 I 의 용매화물 및 알파 형태의 혼합물을 함유하는데, 이는 아마도 건조 단계에 의해 부분 탈용매화가 일어났기 때문일 것이다. 탈용매화는 10° /min 로 가열시 ~75℃ 에서 시작된다. 탈용매화 후에 알파 형태가 형성된다.
- [0249] 높은 상대 습도에 노출시킬 경우, 상기 에틸 아세테이트는 물로 대체되는데, 이는 이후에 습도를 낮추면 방출된다. 생성되는 고체는 흡습성이며 높은 상대 습도에서 3.2% 의 물을 흡수한다.
- [0250] 실시예 5a 화합물 I 의 하이드로클로라이드 염의 제조
- [0251] 1.0 그램의 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰닐)-페닐]피페라진 오일을 약하게 가열하여 (30℃) 20 ml 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 투명한 용액이 수득되면, 2 M HCl 의 디에틸 에테르 중의 용액을 pH 가 대략 1-2 가 될 때까지 서서히 첨가하였다. 상기 첨가 동안 자발적인 침전이 관찰되었다. 최종 첨가 후 현탁액을 1 시간 동안 교반한 후, 백색 침전물을 여과로 분리하고, 진공 하에서 (40℃) 하룻밤 건조시켰다. 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰닐)-페닐]피페라진 하이드로클로라이드가 1.1 그램 (99 %) 으로 수득되었다.
- [0252] NMR 은 구조에 합치된다. 원소 분석: 64.18%C, 8.25%N, 6.96%H (TGA 로 결정한 바 물 0.66% 로 보정시 1:1 염에 대한 이론치: 64.13%C, 8.31%N, 6.95%H)
- [0253] 실시예 5b 화합물 I 의 하이드로클로라이드의 특징 분석
- [0254] 실시예 5a 에서 제조된 하이드로클로라이드는 결정성이다(XRPD) - 도 7 참조. 이는 융점이 ~236℃ 이다. 이는 높은 상대 습도에 노출시 약 1.5% 의 물을 흡수하며, 물에서의 용해도는 3 mg/ml 이다.
- [0255] 실시예 5c 화합물 I 의 하이드로클로라이드 1수화물의 제조
- [0256] 11.9 그램의 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰닐)-페닐]피페라진 오일을 가열하여 100 ml 에탄올에 용해시켰다. 균일한 용액이 수득되면 3.5 ml 진한 HCl (수성) 을 첨가하였는데, 이로 인해 즉시 백색 고체가 침전되었다. 현탁액을 처음에 5 분간 그 후 얼음-조 상에서 추가 1 시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 상기 백색 고체를 100 ml 의 새로운 저온의 에탄올 (-18℃의 냉동고에 2 시간 동안 둔 것), 50 ml 아세톤 및 마지막으로 50 ml 디에틸 에테르를 사용하여 세정한 후, 진공 하에서 (50℃) 하룻밤 건조시켰다. 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰닐)-페닐]피페라진 HCl 을 5.1 그램 (38 %) 분리하였다.
- [0257] NMR 은 구조에 합치된다. 원소 분석: 61.23%C, 7.91%N, 7.16%H (1:1 염 1수화물에 대한 이론치: 61.26%C, 7.94%N, 7.14%H)
- [0258] 실시예 5d 화합물 I 의 하이드로클로라이드 1수화물의 특징 분석

- [0259] 실시예 5c 에서 제조된 하이드로클로라이드 1수화물은 결정성이다(XRPD) - 도 8 참조. 이는 약 50℃ 에서 시작하여 탈수된다. 추가로 가열하면 일부 열적 사건 (아마도 재배열) 이 일어나고, 이는 약 230℃ 에서 용융된 후, 재결정화되고, 약 236℃ 에서 용융된다. 이는 높은 상대 습도에 노출시 추가량의 물을 흡수하지 않으며, 수화물에 결합된 물은 상대 습도가 실온에서 10%RH 미만으로 감소될 때까지 방출되지 않는다. 이는 물에서의 용해도가 약 2 mg/ml 이다.
- [0260] 실시예 6a 화합물 I 의 메실레이트 염의 제조
- [0261] 1.0 그램의 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰아닐)-페닐]피페라진 오일을 가열하여 (70℃) 20 ml 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 투명한 용액이 수득되면 0.35 그램의 메탄 술폰산 (1.1 당량) 을 서서히 첨가하였다. 최종 첨가 후 상기 용액을 얼음 상에서 냉각시키고, 디에틸 에테르를 서서히 첨가하여, 생성물을 침전시켰다. 현탁액을 얼음 상에서 2 시간 동안 교반한 후, 상기 백색 침전물을 여과로 분리하고, 진공 하에서 (40℃) 하룻밤 건조시켰다. 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰아닐)-페닐]피페라진 메실레이트가 1.1 그램 (85 %) 분리되었다. NMR 은 구조에 합치된다. 원소 분석: 57.81%C, 6.81%N, 6.68%H (1:1 염에 대한 이론치: 57.81%C, 7.10%N, 6.64%H)
- [0262] 실시예 6b 화합물 I 의 메실레이트의 특징 분석
- [0263] 실시예 6a 에서 제조된 메실레이트는 결정성이다(XRPD) - 도 9 참조. 이는 융점이 ~163℃ 이다. 이는 흡습성이다(80% 상대 습도에 노출시 약 8% 의 물을 흡수하여, 수화된 형태로 변환된다. 상기 흡수된 물의 마지막 6% 는 상대 습도가 10%RH 미만일 때까지 방출되지 않는다). 이는 물에서의 용해도가 매우 높다 (>45mg/ml).
- [0264] 실시예 7a 화합물 I 의 푸마레이트의 제조
- [0265] 5.5 그램의 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰아닐)-페닐]피페라진 오일을 50 ml 메탄올 및 50 ml 에틸 아세테이트의 혼합물 중에서 가열 환류시켰다. 상기 용액을 약간 냉각되도록 방치한 후, 2.1 그램의 푸마르산을 첨가하였는데, 이에 의해 발열 반응 및 백색 고체의 침전이 일어났다. 실온으로 냉각되도록 하면서 현탁액을 교반한 후, -18℃ 의 냉동고에 2 시간 두었다. 상기 백색 고체를 여과로 수집하고, 20 ml 저온의 에틸 아세테이트로 세정한 후, 진공 하에서 (50℃) 하룻밤 건조하였다. 생성물은 3.1 그램 (44 %) 분리되었다.
- [0266] NMR 은 구조에 합치된다. 원소 분석: 63.42%C, 6.64%N, 6.42%H (1:1 염에 대한 이론치: 63.74%C, 6.76%N, 6.32%H)
- [0267] 실시예 7b 화합물 I 의 푸마레이트의 특징 분석
- [0268] 실시예 7a 에서 제조된 푸마레이트는 결정성이다(XRPD) - 도 10 참조. 이는 융점이 ~194℃ 이다. 물에서의 용해도는 0.4 mg/ml 이다.
- [0269] 실시예 8a 화합물 I 의 말레레이트의 제조
- [0270] 2.5 그램 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰아닐)-페닐]피페라진 오일을 50 ml 에틸 아세테이트에 용해시키고, 60℃가 되도록 가열한 후, 1.1 그램 말레산을 첨가하였다. 혼합물을 다시 5 분간 가열 환류시키고, 교반하면서 실온으로 냉각되도록 방치하였다. 상기 냉각 동안 침전이 시작되었고, 냉동고 (-18℃) 에서 4 시간 후에 완료되었다. 상기 백색 고체를 여과로 수집하고, 50 ml 디에틸 에테르로 세정한 후, 진공 하에서 (50℃) 하룻밤 건조하였다. 이에 의해 1.3 그램의 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰아닐)-페닐]피페라진 말레이트 (38 %) 가 생성되었는데, 이를 환류 하에 40 ml 에틸 아세테이트 및 5 ml 메탄올로 처리하여 재결정화하였다. 투명한 용액을 실온으로 냉각시키고, 이어서 냉동고 (-18℃) 에서 2 시간 둔 후, 여과하고, 10 ml 저온의 에틸 아세테이트로 2 회 세정한 후, 진공 하에서 (50℃) 이틀간 건조시켰다. 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰아닐)-페닐]피페라진 말레이트가 0.9 그램 (69 %) 분리되었다. NMR 은 구조에 합치된다. 원소 분석: 63.57%C, 6.79%N, 6.39%H (1:1 염에 대한 이론치: 63.74%C, 6.76%N, 6.32%H)
- [0271] 실시예 8b 화합물 I 의 말레레이트의 특징 분석
- [0272] 실시예 8a 에서 제조된 말레레이트는 결정성이다(XRPD) - 도 11 참조. 이는 융점이 ~152℃ 이다. 물에서의 용해도는 ~1 mg/ml 이다.
- [0273] 실시예 9a 화합물 I 의 메조-타르트레이트의 제조

- [0274] 1-[2-(2,4-디메틸페닐술파닐)-페닐]피페라진의 아세톤 중의 0.30 M 용액 11.1 ml 를 5 ml 아세톤에 용해시킨 0.5 그램 메조-타르타르산으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하였는데, 그 동안 침전이 일어났다. 여과 및 먼저 5 ml 아세톤으로 및 그 후 3 ml 디에틸 에테르로 세정하여 백색 고체로서의 생성물을 생성하고, 이를 진공 하에서 (50℃) 하룻밤 건조시켰다. 1-[2-(2,4-디메틸페닐술파닐)-페닐]피페라진 메조-타르타르산이 1.4 그램 (93 %) 단리되었다. NMR 은 구조에 합치된다. 원소 분석: 58.58%C, 6.29%N, 6.40%H (1:1 염에 대한 이론치: 58.91%C, 6.25%N, 6.29%H)
- [0275] 실시예 9b 화합물 I 의 메조-타르트레이트의 특징 분석
- [0276] 실시예 9a 에서 제조된 메조-타르트레이트는 결정성이다(XRPD) - 도 12 참조. 이는 융점이 ~164℃ 이다. 물에서의 용해도는 ~0.7 mg/ml 이다.
- [0277] 실시예 10a 화합물 I 의 L-(+)-타르트레이트의 제조
- [0278] 1-[2-(2,4-디메틸페닐술파닐)-페닐]피페라진의 아세톤 중의 0.30 M 용액 11.1 ml 를 5 ml 아세톤에 용해시킨 0.5 그램 L-(+)-타르타르산으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하였는데, 그 동안 침전이 일어났다. 여과 및 먼저 5 ml 아세톤으로 및 그 후 3 ml 디에틸 에테르로 세정하여 백색 고체로서의 생성물을 생성하고, 이를 진공 하에서 (50℃) 하룻밤 건조시켰다. 1-[2-(2,4-디메틸페닐술파닐)-페닐]피페라진 (+)-타르타르산이 1.2 그램 (81 %) 단리되었다. NMR 은 구조에 합치된다. 원소 분석: 58.86%C, 6.30%N, 6.38%H (1:1 염에 대한 이론치: 58.91%C, 6.25%N, 6.29%H)
- [0279] 실시예 10b 화합물 I 의 L-(+)-타르트레이트의 특징 분석
- [0280] 실시예 10a 에서 제조된 L-(+)-타르트레이트는 결정성이다(XRPD) - 도 13 참조. 이는 융점이 ~171℃ 이다. 물에서의 용해도는 ~0.4 mg/ml 이다.
- [0281] 실시예 11a 화합물 I 의 D-(-)-타르트레이트의 제조
- [0282] 1-[2-(2,4-디메틸페닐술파닐)-페닐]피페라진의 아세톤 중의 0.30 M 용액 11.1 ml 를 5 ml 아세톤에 용해시킨 0.5 그램 D-(-)-타르타르산으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하였는데, 그 동안 침전이 일어났다. 여과 및 먼저 5 ml 아세톤으로 및 그 후 3 ml 디에틸 에테르로 세정하여 백색 고체로서의 생성물을 생성하고, 이를 진공 하에서 (50℃) 하룻밤 건조시켰다. 1-[2-(2,4-디메틸페닐술파닐)-페닐]피페라진 D-(-)-타르타르산이 1.0 그램 (68 %) 단리되었다. NMR 은 구조에 합치된다. 원소 분석: 58.90%C, 6.26%N, 6.35%H (1:1 염에 대한 이론치: 58.91%C, 6.25%N, 6.29%H)
- [0283] 실시예 11b 화합물 I 의 D-(-)-타르트레이트의 특징 분석
- [0284] 실시예 11a 에서 제조된 D-(+)-타르트레이트는 결정성이다(XRPD) - 도 14 참조. 이는 융점이 ~175℃ 이다. 물에서의 용해도는 ~0.4 mg/ml 이다.
- [0285] 실시예 12a 화합물 I 의 술페이트의 제조
- [0286] 1-[2-(2,4-디메틸페닐술파닐)-페닐]피페라진의 아세톤 중의 0.30 M 용액 11.1 ml 를 H₂SO₄ 의 3 M 용액 (수성) 2.2 ml 로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 30 분간, 그 후 얼음-조 상에서 추가 4 시간 동안 교반하였고, 그 후 침전이 일어나 완료되었다. 여과 및 먼저 5 ml 아세톤으로 및 그 후 3 ml 디에틸 에테르로 세정하여 백색 고체로서의 생성물을 생성하고, 이를 진공 하에서 (50℃) 하룻밤 건조시켰다. 1-[2-(2,4-디메틸페닐술파닐)-페닐]피페라진 술페이트가 0.51 그램 (39 %) 단리되었다. NMR 은 구조에 합치된다. 원소 분석: 54.53%C, 7.22%N, 6.28%H (1:1 염에 대한 이론치: 54.52%C, 7.07%N, 6.10%H)
- [0287] 실시예 12b 화합물 I 의 술페이트의 특징 분석
- [0288] 실시예 12a 에서 제조된 술페이트는 결정성이다(XRPD) - 도 15 참조. 이는 융점이 ~166℃ 이다. 물에서의 용해도는 ~0.1 mg/ml 이다.
- [0289] 실시예 13a 화합물 I 의 포스페이트의 제조
- [0290] 1-[2-(2,4-디메틸페닐술파닐)-페닐]피페라진의 아세톤 중의 0.30 M 용액 11.1 ml 를 0.2 ml 65 % H₃PO₄ (수성) 로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하였는데, 그 동안 침전이 일어났다. 여과 및 먼저 5 ml 아세톤으로 및 그 후 3 ml 디에틸 에테르로 세정하여 백색 고체로서의 생성물을 생성하고, 이를 진공 하에서

(50℃) 하룻밤 건조시켰다. 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰닐)-페닐]피페라진 포스페이트가 1.23 그램 (94 %) 단리되었다. NMR 은 구조에 합치된다. 원소 분석: 54.21%C, 7.15%N, 6.43%H (1:1 염에 대한 이론치: 54.53%C, 7.07%N, 6.36%H)

[0291] 실시예 13b 화합물 I 의 포스페이트의 특징 분석

[0292] 실시예 13a 에서 제조된 포스페이트는 결정성이다(XRPD) - 도 16 참조. 이는 용점이 ~224℃ 이다. 물에서의 용해도는 ~1 mg/ml 이다.

[0293] 실시예 14a 화합물 I 의 니트레이트의 제조

[0294] 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰닐)-페닐]피페라진의 아세톤 중의 0.30 M 용액 11.1 ml 를 0.2 ml 의 16.5 M HNO₃ (수성) 로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하였는데, 그 동안 침전이 일어났다. 여과 및 먼저 5 ml 아세톤으로 및 그 후 3 ml 디에틸 에테르로 세정하여 백색 고체로서의 생성물을 생성하고, 이를 진공 하에서 (50℃) 하룻밤 건조시켰다. 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰닐)-페닐]피페라진 니트레이트가 0.87 그램 (73 %) 단리되었다. NMR 은 구조에 합치된다. 원소 분석: 59.80%C, 11.67%N, 6.51%H (1:1 염에 대한 이론치: 59.81%C, 11.63%N, 6.41%H)

[0295] 실시예 14b 화합물 I 의 니트레이트의 특징 분석

[0296] 실시예 14a 에서 제조된 니트레이트는 결정성이다(XRPD) - 도 17 참조. 이는 용융되지 않고 약 160℃ 에서 발열 반응 하에 분해된다. 물에서의 용해도는 ~0.8 mg/ml 이다.

[0297] 실시예 15 정제

[0298] 하기 실시예들은 본 발명의 화합물을 포함하는 정제를 어떻게 제조할 수 있는지에 대한 대표적인 예를 보여준다. 모든 예들에서 상기 하이드로브로마이드 염의 베타 형태가 사용되었다.

[0299] 실시예 15a

[0300] 63.55 g 의 상기 하이드로브로마이드 염, 923.65 g Lactosum 350M, 461.8 g 옥수수전분 및 76.0 g Kollidon VA64 를 Diosna PP1 고전단 혼합기로 임펠러 (impeller) 속도 1000 rpm 으로 2 분간 혼합하였다. 다음으로, 상기 임펠러의 속도를 800 rpm 으로 낮추고, 220 g 물을 1 분에 걸쳐 첨가하였다. 7 분간 밀집화를 실시하고, 생성된 과립을 크기 4000 μm 인 체에 통과시켰다. 상기 과립을 건조시키고, 크기 710 μm 인 체에 통과시켰다. 생성된 과립 1383.5 g 을 400 g Avicel PH200 및 60 g Ac-Di-Sol 과 혼합시켰다. 15 g 스테아르산마그네슘과 혼합하여 당해 블렌드를 윤활시킨 후 상기 분말 블렌드를 정제기 (tablet press) 로 옮겼다. 타겟 코어 중량 (target core weight) 이 200 mg 이고 직경이 8 mm 인 정제를 제조하여 타겟 함량 (target content) 이 당해 유리 염기 5 mg 에 해당하는 정제를 수득하였다.

[0301] 실시예 15b

[0302] 317.75 g 의 상기 하이드로브로마이드 염, 754.15 g Lactosum 350M, 377.1 g 옥수수전분 및 76.0 g Kollidon VA64 를 Diosna PP1 고전단 혼합기에서 임펠러 속도 1000 rpm 으로 2 분간 혼합하였다. 다음으로, 상기 임펠러의 속도를 800 rpm 으로 낮추고, 210 g 물을 1 분에 걸쳐 첨가하였다. 7 분간 밀집화를 실시하고, 생성된 과립을 크기 4000 μm 인 체에 통과시켰다. 상기 과립을 건조시키고, 크기 710 μm 인 체에 통과시켰다. 생성된 과립 1386.2 g 을 400 g Avicel PH200 및 60 g Ac-Di-Sol 과 혼합시켰다. 15 g 스테아르산마그네슘과 혼합하여 당해 블렌드를 윤활시킨 후 상기 분말 블렌드를 정제기로 옮겼다. 타겟 코어 중량이 200 mg 이고, 직경이 8 mm 인 정제를 제조하여, 타겟 함량이 상기 유리 염기 25 mg 에 해당하는 정제를 수득하였다.

[0303] 실시예 15c

[0304] 32.2 g 의 상기 하이드로브로마이드 염, 944.82 g Lactosum 350M, 472.4 g 옥수수전분 및 76.0 g Kollidon VA64 를 Diosna PP1 고전단 혼합기에서 임펠러 속도 1000 rpm 으로 2 분간 혼합하였다. 다음으로, 상기 임펠러의 속도를 800 rpm 으로 낮추고, 220 g 물을 1 분에 걸쳐 첨가하였다. 7 분간 밀집화를 실시하고, 생성된 과립을 크기 4000 μm 인 체에 통과시켰다. 상기 과립을 건조시키고, 크기 710 μm 인 체에 통과시켰다. 생성된 과립 1317 g 을 400 g Avicel PH200 및 60 g Ac-Di-Sol 과 혼합시켰다. 15 g 스테아르산마그네슘과 혼합하여 당해 블렌드를 윤활시킨 후 상기 분말 블렌드를 정제기로 옮겼다. 타겟 코어 중량이 208 mg 이고 직경이 8 mm 인 정제를 제조하여 타겟 함량이 상기 유리 염기 25 mg 에 해당하는 정제를 수득하였다.

- [0305] 실시예 15d
- [0306] 540.85 g 의 상기 하이드로브로마이드 염, 953.00 g Pearlitol 50C, 296.22 g 옥수수전분 및 70.5 g Kollidon VA64 를 Aeromatic-Fielder PMA1 고전단 혼합기에서 임펠러 속도 1000 rpm 으로 2 분간 혼합하였다. 다음으로, 상기 임펠러의 속도를 800 rpm 으로 낮추고, 241.87 g 물을 1 분에 걸쳐 첨가하였다. 7 분간 밀집화를 실시하고, 생성된 과립을 크기 4000 μm 인 체에 통과시켰다. 상기 과립을 건조시키고, 크기 710 μm 인 체에 통과시켰다. 생성된 과립 1500 g 을 531.91 g Avicel PH200 및 85.11 g Primojel 과 혼합하였다. 10.64 g 스테아르산마그네슘과 혼합하여 당해 블렌드를 윤활시킨 후 상기 분말 블렌드를 정제기로 옮겼다. 타겟 코어 중량이 125 mg 이고 직경이 6 mm 인 정제를 제조하여 타겟 함량이 상기 유리 염기 25 mg 에 해당하는 정제를 수득하였다.
- [0307] 실시예 15e
- [0308] 270.45 g 의 상기 하이드로브로마이드 염, 772.0 g Pearlitol 50C, 386.41 g 옥수수전분 및 70.5 g Kollidon VA64 를 Aeromatic-Fielder PMA1 고전단 혼합기에서 임펠러 속도 1000 rpm 으로 2 분간 혼합하였다. 다음으로, 상기 임펠러의 속도를 800 rpm 으로 낮추고, 195 g 물을 1 분에 걸쳐 첨가하였다. 5.5 분간 밀집화를 실시하고, 생성된 과립을 크기 4000 μm 인 체에 통과시켰다. 상기 과립을 건조시키고, 크기 710 μm 인 체에 통과시켰다. 생성된 과립 1200.3 g 을 425.5 g Avicel PH200 및 68.09 g Primojel 과 혼합하였다. 8.8 g 스테아르산마그네슘과 혼합하여 당해 블렌드를 윤활시킨 후 상기 분말 블렌드를 정제기로 옮겼다. 타겟 코어 중량이 100 이고 직경이 6 mm 인 정제를 제조하여 타겟 함량이 상기 유리 염기 10 mg 에 해당하는 정제를 수득하였다.
- [0309] 실시예 15f
- [0310] 504.85 g 의 상기 유리 염기, 552.95 g Pearlitol 50C, 276.53 g 옥수수전분 및 65.7 g Kollidon VA64 를 Aeromatic-Fielder PMA1 고전단 혼합기에서 임펠러 속도 1000 rpm 으로 2 분간 혼합하였다. 다음으로, 상기 임펠러의 속도를 800 rpm 으로 낮추고, 182 g 물을 1 분에 걸쳐 첨가하였다. 5.5 분간 밀집화를 실시하고, 생성된 과립을 크기 4000 μm 인 체에 통과시켰다. 상기 과립을 건조시키고, 크기 710 μm 인 체에 통과시켰다. 생성된 과립 1250.7 g 을 443.31 g Avicel PH200 및 70.8 g Primojel 과 혼합하였다. 8.92 g 스테아르산마그네슘과 혼합하여 당해 블렌드를 윤활시킨 후 상기 분말 블렌드를 정제기로 옮겼다. 타겟 코어 중량이 250 mg 이고 직경이 8 mm 인 정제를 제조하여 타겟 함량이 상기 유리 염기 50 mg 에 해당하는 정제를 수득하였다.
- [0311] 실시예 15g
- [0312] 135.23 g 의 상기 하이드로브로마이드 염, 863.2 g Pearlitol 50C, 432.69 g 옥수수전분 및 70.66 g Kollidon VA64 를 Aeromatic-Fielder PMA1 고전단 혼합기에서 임펠러 속도 1000 rpm 으로 2 분간 혼합하였다. 다음으로, 상기 임펠러의 속도를 800 rpm 으로 낮추고, 195 g 물을 1 분에 걸쳐 첨가하였다. 5.5 분간 밀집화를 실시하고, 생성된 과립을 크기 4000 μm 인 체에 통과시켰다. 상기 과립을 건조시키고, 크기 710 μm 인 체에 통과시켰다. 생성된 과립 1200 g 을 425.28 g Avicel PH200 및 68.2 g Primojel 과 혼합하였다. 8.58 g 스테아르산마그네슘과 혼합하여 당해 블렌드를 윤활시킨 후 상기 분말 블렌드를 정제기로 옮겼다. 타겟 코어 중량이 100 mg 이고 직경이 6 mm 인 정제를 제조하여 타겟 함량이 상기 유리 염기 5 mg 에 해당하는 정제를 수득하였다.
- [0313] 실시예 15h
- [0314] 67.6 g 의 상기 하이드로브로마이드 염, 908.0 g Pearlitol 50C, 453.9 g 옥수수전분 및 70.51 g Kollidon VA64 를 Diosna PP1 고전단 혼합기에서 임펠러 속도 1000 rpm 으로 2 분간 혼합하였다. 다음으로, 상기 임펠러의 속도를 800 rpm 으로 낮추고, 195 g 물을 1 분에 걸쳐 첨가하였다. 5.5 분간 밀집화를 실시하고, 생성된 과립을 크기 4000 μm 인 체에 통과시켰다. 상기 과립을 건조시키고, 크기 710 μm 인 체에 통과시켰다. 생성된 과립 1325 g 을 531.91 g Avicel PH200 및 85.11 g Primojel 과 혼합하였다. 10.64 g 스테아르산마그네슘과 혼합하여 당해 블렌드를 윤활시킨 후 상기 분말 블렌드를 정제기로 옮겼다. 타겟 코어 중량이 207.8 mg 이고 직경이 7 mm 인 정제를 제조하여 타겟 함량이 상기 유리 염기 5 mg 에 해당하는 정제를 수득하였다.
- [0315] 실시예 15i

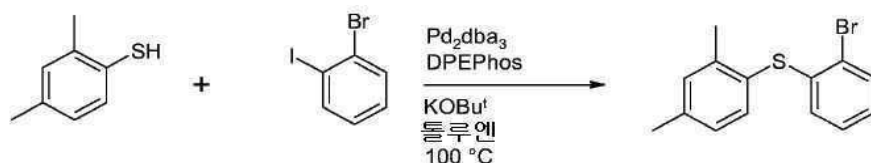
[0316] 2290.1 g 의 상기 하이드로브로마이드 염, 17568 g 무수 인산수소칼슘 및 8783 g 의 옥수수전분 및 1510 g 코포비돈을 Aeromatic-Fielder PMA100 고-전단 혼합기에서 임펠러 속도 200 rpm 으로 3 분간 혼합하였다. 다음으로, 5130 g 물을 임펠러 속도 150 rpm 에서 2 분에 걸쳐 첨가하였다. 15 분간 밀집화를 실시하고, 생성된 과립을, 크기 9.525 mm 의 스크린을 가진 약 2700 rpm 으로 작동하는 콘 밀 (cone mill) 에 통과시켰다. 상기 과립을 건조시키고, 크기 2.388 mm 의 스크린을 가진 약 1500 rpm 으로 작동하는 콘 밀에 통과시켰다. 생성된 과립 28747 g 을 11250 g 미세결정성 셀룰로오스, 1350 g 전분 글리콜산나트륨 (A 형) 및 1800 g 탈크와 혼합하였다. 450 g 스테아르산마그네슘과 혼합하여 당해 블렌드를 윤활시킨 후 상기 분말 블렌드를 정제기로 옮겼다. 타겟 코어 중량이 125 mg 이고 직경이 6 mm 인 정제를 제조하여 상기 하이드로브로마이드 염의 타겟 함량이 상기 유리 염기 5 mg 에 해당하는 정제를 수득하였다. 또한, 타겟 코어 중량이 250 mg 이고 직경이 8 mm 정제를 제조하여 상기 하이드로브로마이드 염의 타겟 함량이 상기 유리 염기 10 mg 에 해당하는 정제를 수득하였다.

[0317] 실시예 16 마우스 피내 포르말린 시험에서의 통증 효과

[0318] 당해 모델에서, 마우스들은 왼쪽 뒷발 내로 포르말린 (4.5%, 20 μ l) 이 주사되었다. 상기 포르말린 주사에 의해 유발된 자극은 손상된 발을 핥는데 소비하는 시간의 양으로 정량되는 특징적인 이상성 (biphasic) 행동 반응을 유도한다. 제 1 상 (~0-10 분) 은 직접적인 화학 자극 및 유해수용 (nociception) 을 나타내고, 제 2 상 (~20-30 분) 은 신경성 원인의 통증을 나타내는 것으로 생각된다. 상기 두가지 상은 행동이 정상으로 돌아오는 휴지기 (quiescent period) 로 분리된다. 통증성 자극 감소에 대한 시험 화합물의 유효성은 상기 두 상에서 손상된 발을 핥는데 소비하는 시간의 양을 계수하여 평가한다.

[0319] 본 발명의 화합물은 제 2 상 통증 점수에서 유의미한 감소를 나타내었는데(도 18b), 이는 신경성 원인의 통증에 대한 효능이 있음을 나타낸다. 나아가, 본 발명의 화합물은 제 1 상 점수에서도 유의미한 감소를 나타냈는데(도 18a), 이는 최고 투여량에서 진통 작용이 더 큰 것을 나타낸다. 요컨대, 이들 결과는 본 발명의 화합물이 통증 장애의 치료에 효과적일 가능성이 있다는 것을 나타낸다.

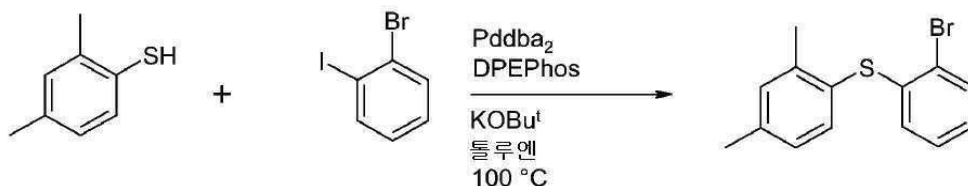
[0320] 실시예 17



[0321]

[0322] 20 g 2-브로모요오도벤젠 (71 mmol) 및 9.8 g 2,4-디메틸티오펜올 (71 mmol) 을 100 ml 톨루엔에 용해시켰다. 상기 용액을 질소로 퍼징한 후, 324 mg Pd_2dba_3 (0.35 mmol; 1 몰-%) 및 381 mg DPEPhos (0.71 mmol; 1 몰-%) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 5 분간 교반하였는데, 그 동안 이의 색이 암적색에서 오렌지색으로 변하였다. 8.7 g KOBu^t (78 mmol) 를 첨가하자, 불균일한 혼합물이 즉시 형성되었다. 현탁액을 질소 하에 100°C 로 가열하였다. 1 시간 후 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하였다. 여과 케이크를 2 x 50 ml 톨루엔으로 세정하고, 수합한 여과액을 증발시켜 21 g 의 오렌지색-적색 계열의 오일 (99 % 수율) 로 하였는데, 이는 HPLC 및 GC-MS 상에서 $> 96\%$ 순수한 것으로 나타났다.

[0323] 실시예 18

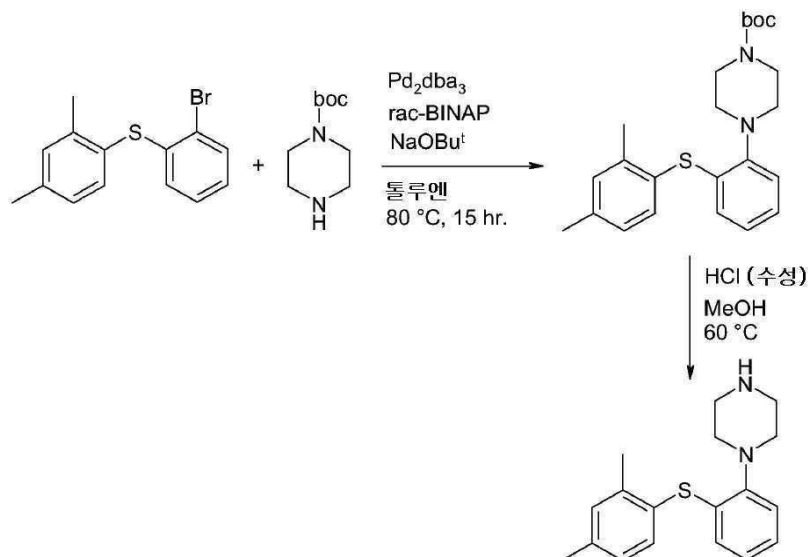


[0324]

[0325] 500 ml 톨루엔을 기계적 교반기가 있는 1L 3목 둥근 병에 넣고, 203 mg Pd_2dba_2 (0.35 mmol; 0.1 몰-%) 및 760 mg DPEPhos (1.5 mmol; 0.4 몰-%) 를 첨가하였다. 당해 암적색 용액을 5 분간 질소로 퍼징한 후, 100 g 2-브로모요오도벤젠 (353 mmol) 및 48.9 g 2,4-디메틸티오펜올 (353 mmol) 을 첨가하였다. 43.6 g KOBu^t

(389 mmol) 를 첨가하자 발열 반응이 일어났는데, 온도가 20℃ 에서 36℃ 로 증가하였으며, 동시에 불균일한 혼합물이 형성되었다. 현탁액을 질소 하에 100℃ 로 가열하였다. 7 시간 후 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 2 시간 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하였다. 여과 케이크를 2 x 200 ml 톨루엔으로 세정하고, 수합한 여과액을 증발시켜 104 g 의 오렌지색 오일 (105 % 수율) 이 되게 하였는데, 이는 HPLC 상에서 97 % 순수한 것으로 나타났고, NMR 은 목적하는 구조와 일치한다. 상기 오일은 실온에서 방치하는 동안 고화하였다.

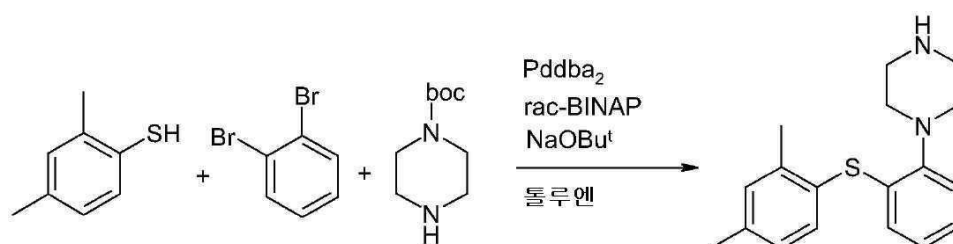
[0326] 실시예 19



[0327]

[0328] 10 그램 1-(2-브로모-페닐술파닐)-2,4-디메틸-벤젠 (34 mmol) 의 50 ml 건조 톨루엔 중의 용액에 7 그램 boc-피페라진 (38 mmol) 을 첨가하고, 질소로 5 분간 탈기하고, 312 mg Pd₂dba₃ (2 몰-%) 및 637 mg rac-BINAP (3 몰-%) 를 첨가하고, 추가 5 분간 탈기한 후, 3.9 그램 Bu^tONa (41 mmol) 를 첨가하고, 80℃가 되도록 15 시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 20 ml 15 % 염수로 2 회 추출하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 찻콜 (charcoal) 을 첨가하고, 15 분간 환류시키고, 셀라이트로 여과한 후, 증발시켜, NMR 로 측정한 순도가 95 % 인 14.2 그램의 갈색 계열의 오일 (4-[2-(2,4-디메틸-페닐술파닐)-페닐]-BOC-피페라진) 을 수득하였다. 상기 미정제 오일을 200 ml MeOH 및 20 ml 6M HCl (수성) 에 용해시키고, 1 시간 동안 환류시켰는데, 그 후 HPLC 결과 완전히 탈보호화된 것으로 나타났다. RT 로 냉각시킨 후, 회전식 증발기 상에서 진공으로 메탄올을 제거하고, 20 ml 진한 NaOH (pH 는 13-14 로 측정됨) 를 첨가한 후, 혼합물을 100 ml EtOAc 와 함께 15 분간 교반하였다. 유기 상을 수집하고, 30 ml 15 % 염수로 2 회 추출하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 30 ml MeOH 중의 5.2 g 푸마르산 (44 mmol) 을 첨가하였다. 가열 환류 동안 균일한 용액이 형성되었는데, 추가 가열 동안 또는 냉각시 이로부터 침전이 신속하게 일어났다. 상기 침전물을 수집하고, 20 ml EtOAc 및 20 ml 아세톤으로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜, LC-MS 에 의한 순도가 99.5 % 인 9.3 그램의 1-[2-(2,4-디메틸-페닐술파닐)-페닐]-피페라진 푸마레이트 (22 mmol) 를 백색 분말로서 전체 수율 66 % 로 수득하였다.

[0329] 실시예 20

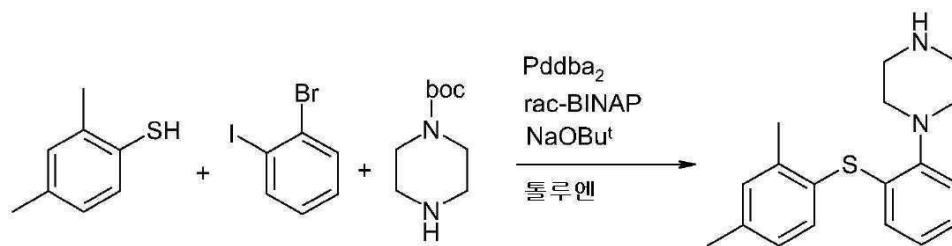


[0330]

[0331] 100 g 1,2-디브로모벤젠 (424 mmol) 및 58.6 g 2,4-디메틸티오펜올 (424 mmol) 을 800 ml 톨루엔에 용해시켰다. 상기 용액을 질소로 퍼징한 후, 4.6 g Pd2dba₂ (8 mmol; 2 몰-%) 및 13.1 g rac-BINAP (21

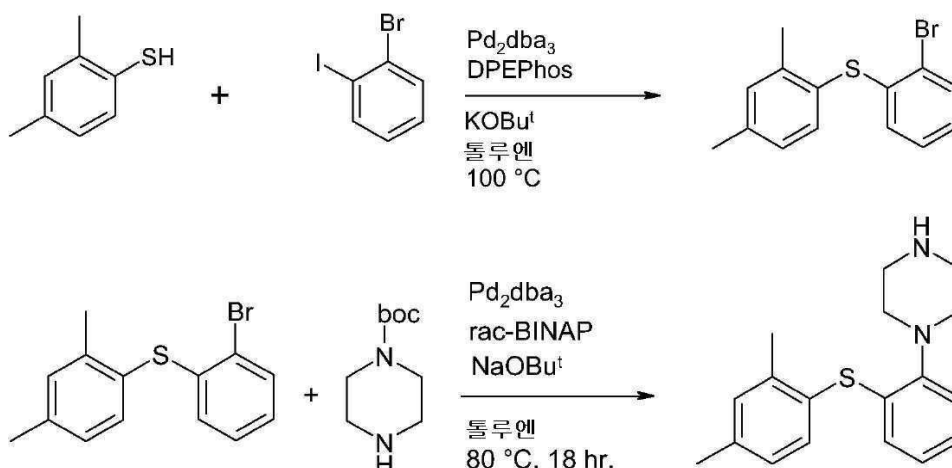
mmol; 5 몰-%) 를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 5 분간 교반하였는데, 그 동안 이의 색이 암적색에서 옐렌지색으로 변하였다. 61 g NaOBu^t (636 mmol) 및 200 ml 톨루엔을 첨가하자, 불균일한 혼합물이 즉시 형성되었다. 현탁액을 질소 하에 80℃가 되도록 가열하였다. 10 시간 후 상기 혼합물을 60℃ 로 냉각시킨 후, 102.6 g boc-피페라진 (551 mmol) 및 또 다른 61 g NaOBu^t (636 mmol) 의 500 ml 톨루엔 중의 슬러리를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 질소로 퍼징한 후, 또 다른 분량의 4.6 g Pddba₂ (8 mmol; 2 몰-%) 및 13.1 g rac-BINAP (21 mmol; 5 몰-%) 를 첨가하였다. 추가 6 시간 동안 또는 HPLC 에 의해 완전한 전환이 확인될 때까지 이번에는 혼합물을 가열 환류시켰다(110℃). 상기 반응 혼합물을 2 시간 동안 얼음 상에서 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하였다. 여과 케이크를 2 x 200 ml 톨루엔으로 세정하고, 수합한 여과액을 증발시켜 242 g 의 적색 오일로 하였다. 상기 오일을 1000 ml MeOH 에 용해시키고, 115 ml 48-중량% HBr (수성) 을 서서히 가한 후, 2 시간 동안 가열 환류시켰는데, 그 후 HPLC 에 의해 완전한 탈보호화가 탐지되었다. 혼합물을 냉각시키고, 1000 ml EtOAc 를 첨가하고, 상기 MeOH 를 증발로 제거하였다. 1000 ml Et₂O 를 첨가하여 침전을 야기시켰다. 실온에서 2 시간 동안 교반을 지속한 후, 당해 슬러리를 냉동고에 하룻밤 방치하였다(-18℃). 여과 및 200 ml Et₂O 로 2 회 세정하고, 진공 하 40℃ 에서 건조시킨 후 172 g 갈색 계열의 고체를 수득하였다. 상기 갈색 계열의 고체를 1500 ml 끓는 H₂O 로 1 시간 동안 처리한 후, 추가 2 시간 동안 실온으로 냉각시켰다. 여과 및 진공 하 40℃ 에서 하룻밤 건조시켜, 98 g 의 4-[2-(2,4-디메틸-페닐술폴라닐)-페닐]-피페라진 하이드로브로마이드 (61 %) 를 수득하였다.

[0332] 실시예 21



102 g 2-브로모-요오도벤젠 (362 mmol) 및 50 g 2,4-디메틸티오펜올 (362 mmol) 을 1000 ml 톨루엔에 용해시켰다. 상기 용액에 81 g BOC-피페라진 (434 mmol) 을 첨가하고, 그 후 2.08 g Pddba₂ (1 mol%) 및 4.51 g rac-BINAP (2 mol%) 를 첨가하였다. 혼합물을 5 분간 질소로 퍼징한 후, 87 g NaOBu^t (905 mmol) 의 300 ml 톨루엔 중의 슬러리를 첨가하였다. 현탁액을 질소 하에서 하룻밤 100℃ 로 가열하였다. GCMS 분석에 의해 중간체 생성물 (1-(2-브로모-페닐술폴라닐)-2,4-디메틸-벤젠) 으로의 완전한 전환을 확인하고, 온도를 추가 24 시간 동안 환류 온도 (120℃) 로 승온시켰다. HPLC 분석으로 중간체 (1-BOC-4-[2-(2,4-디메틸-페닐술폴라닐)-페닐]-피페라진) 으로의 완전한 전환을 확인하였다. 상기 반응 혼합물을 1 시간 동안 얼음 상에서 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하였다. 여과 케이크를 2 x 200 ml 톨루엔으로 세정하고, 수합한 여과액에 80 ml 48-중량% HBr (수성) 을 첨가한 후, 18 시간 동안 가열 환류하였는데, 그 후, HPLC 에 의해 완전한 탈보호화가 탐지되었다. 혼합물을 얼음 상에서 2 시간 동안 냉각시킨 후, 여과하였다. 상기 갈색 계열의 고체를 활성탄 (25 g) 과 함께 1000 ml 끓는 H₂O 에 1 시간 동안 용해시키고, 고온인 동안 여과하고 냉각되도록 방치하였다. 침전물을 여과로 수집하고, 진공 하 40℃ 에서 하룻밤 건조시켜, 49 g 의 4-[2-(2,4-디메틸-페닐술폴라닐)-페닐]-피페라진 하이드로브로마이드 (36 %) 를 백색 고체로서 수득하였다.

[0335] 실시예 22



[0336]

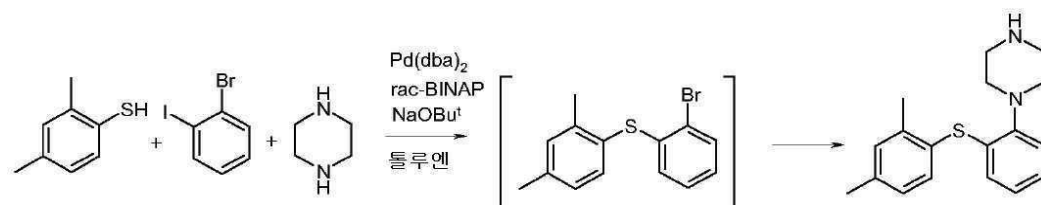
[0337]

500 ml 톨루엔을 기계적 교반기가 있는 1L 3목 둥근 병에 넣고, 809 mg Pd₂dba₃ (0.88 mmol; 0.5 몰-%) 및 952 mg DPEPhos (1.77 mmol; 0.5 몰-%) 를 첨가하였다. 당해 암적색 용액을 5 분간 질소로 퍼징한 후, 100 g 2-브로모요오도벤젠 (353 mmol) 및 48.9 g 2,4-디메틸티오페놀 (353 mmol) 을 첨가하였다. 43.6 g KOBu^t (389 mmol) 을 첨가하자 발열 반응이 일어났는데, 온도가 20℃ 에서 42℃ 로 상승되었고, 동시에 불균일한 혼합물이 형성되었으며, 색이 암적색에서 오렌지색/갈색 계열로 변화하였다. 현탁액을 질소 하에 100℃ 로 가열하였다. 단 20 분 후 HPLC 에 의해 1-(2-브로모-페닐설파닐)-2,4-디메틸-벤젠으로의 완전한 전환이 확인되었다. 혼합물을 40℃ 로 냉각시키고, 600 ml 15-중량% NaCl 을 첨가하고, 5 분간 교반하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 2 x 100 ml 톨루엔으로 세정하였다. 수합한 유기 상들을 100 ml 2M HCl (수성), 100 ml 15-중량% NaCl 로 세정하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 활성탄 (10 g) 과 함께 15 분간 환류시키고, 2 회 여과하고, 증발시켜 107.3 g 오렌지색-적색 오일 (103 %) 을 수득하였는데, 이는 HPLC 결과 순도가 98 % 인 것으로 나타났다.

[0338]

90 그램의 상기 오렌지색-적색 오일 (307 mmol) 의 500 ml 건조 톨루엔 중의 용액에 57 그램 boc-피페라진 (307 mmol) 을 첨가하고, 질소로 5 분간 탈기하고, 1.4 g Pd₂dba₃ (1.53 mmol; 0.5 몰-%) 및 2.9 g rac-BINAP (4.6 mmol; 1.5 몰-%) 를 첨가하고, 추가 2 분 동안 탈기한 후, 35.4 그램 Bu^tONa (368 mmol) 를 첨가하고, 80℃ 가 되도록 18 시간 동안 가열하였다. HPLC 로 완전한 전환을 확인하고, 상기 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 여과한 후, 여과 케이크를 2 x 100 ml 톨루엔으로 세정하였다. 수합한 여과액을 2 x 150 ml 15-중량% NaCl 로 2 회 추출하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 차콜을 첨가하고, 30 분간 환류시키고, 2 회 여과하고, 증발시켜 140.7 그램의 갈색 계열의 오일 (4-[2-(2,4-디메틸-페닐설파닐)-페닐]-BOC-피페라진) 을 수득하였다. 상기 미정제 오일을 300 ml MeOH 및 200 ml 6M HCl (수성) 에 용해시키고, 1 시간 동안 환류시켰는데, 그 후 HPLC 로 완전한 탈보호화가 확인되었다. RT 로 냉각시킨 후, 회전식 증발기 상에서 진공으로 메탄올을 제거하고, 200 ml 진한 NaOH (pH 가 13-14 으로 측정됨) 를 첨가하고, 그 후 혼합물을 1000 ml EtOAc 과 함께 15 분 교반하였다. 유기 상을 수집하고, 300 ml 15-중량% 염수로 추출하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 46.3 g 푸마르산 (399 mmol) 의 300 ml MeOH 중의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 가열 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 그 후 냉동고에 하룻밤 방치하였다(-18℃). 침전물을 수집하고, 100 ml EtOAc 및 100 ml 아세톤으로 세정하고, 진공 하에서 건조시켜(50℃), LC-MS 에 의한 순도가 99 % 인 103.2 g 의 1-[2-(2,4-디메틸-페닐설파닐)-페닐]-피페라진 푸마레이트 (249 mmol) 를 백색 분말로서 전체 수율 81 % 로 수득하였다. 상기 푸마레이트를 EtOAc/H₂O/진한 NaOH 를 사용하여 유리 염기 (1-[2-(2,4-디메틸-페닐설파닐)-페닐]-피페라진) 내로 옮기고, 유기 상을 염수로 세정하고, Na₂SO₄ 를 이용하여 건조시키고, 여과한 후, 여과액에 34 ml 48-중량% HBr (수성) 를 첨가하여, 백색 고체를 침전시켰다. 상기 고체를 수집하고, 1000 ml 끓는 H₂O 로 처리하고, 이를 실온으로 냉각시키자 슬러리가 형성되었다. 최종 생성물 (1-[2-(2,4-디메틸-페닐설파닐)-페닐]-피페라진 하이드로브로마이드) 을 여과로 수집하고, 진공 하에서 건조시켜(50℃), 83 g 의 백색 분말 (71 % 전체 수율) 을 수득하였다; CHN (이론치) 56.99; 6.11; 7.39; CHN (실측치) 57.11; 6.15; 7.35.

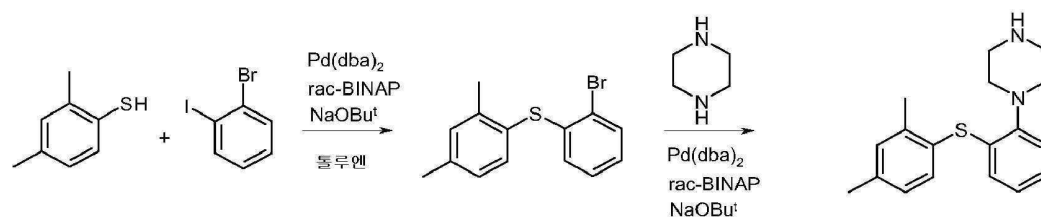
[0339] 실시예 23



[0340]

[0341] 815 g NaOBu^t (8,48 mol), 844 g 피페라진 (9,8 mol), 6,6 g Pd(dba)₂ (11,48 mmol) 및 13,6 g rac-BINAP (21,84 mmol) 를 4 L 톨루엔과 함께 50 분간 교반하였다. 그런 다음, 840 g 2-브로모-요오도벤젠 (2,97 mol) 을 1,5 L 톨루엔과 함께 첨가하고, 30 분간 교반을 지속하였다. 마지막으로 390,8g 2,4-디메틸티오페놀 (2,83 mol) 을 1,5 L 톨루엔과 함께 첨가하였다. 현탁액을 가열 환류시키고, 5 시간 동안 환류를 지속하였다. 상기 반응 혼합물을 하룻밤 냉각시켰다. 2 L 물을 첨가하고, 1 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과 보조제로 여과하였다. 그 후, 여과액을 3x 1L 염수로 세정하였다. 수합한 수상(water phase)들을 600 ml 톨루엔으로 추출하였다. 그 후, 수합한 톨루엔 상들을 70℃ 로 가열하고, 이어서 329,2 ml 48-중량% HBr (수성) 및 164,6 ml 물을 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 실온으로 냉각시켰다. 최종 생성물 (1-[2-(2,4-디메틸-페닐술폴라닐)-페닐]-피페라진 하이드로브로마이드) 을 여과로 수집하고, 진공 하에서 건조시켜(60℃), 895 g (84 % 수율) 을 수득하였다.

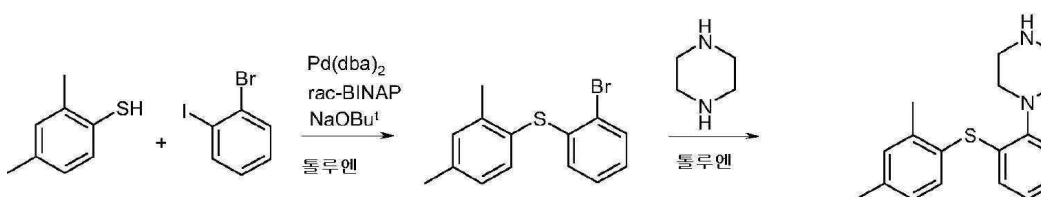
[0342] 실시예 24



[0343]

[0344] 40,76 g NaOBu^t (424,1mmol), 0,33 g Pd(dba)₂ (0,57 mmol) 및 0,68 g rac-BINAP (1,09 mmol) 을 200 ml 톨루엔과 함께 교반하였다. 42 g 2-브로모-요오도벤젠 (362 mmol) 및 19,54 g 2,4-디메틸티오페놀 (362 mmol) 을 50 ml 톨루엔과 함께 첨가하였다. 현탁액을 가열 환류시키고, 하룻밤 환류를 지속하였다. HPLC 분석으로 중간체 생성물 (1-(2-브로모-페닐술폴라닐)-2,4-디메틸-벤젠) 으로의 완전한 전환을 확인하였다. 상기 반응 혼합물을 RT 로 냉각시키고, 여과 보조제로 여과하였다. 여과액을 40,76 g NaOBu^t (424,1 mmol), 42,2 g 피페라진 (489,9 mmol), 0,33 g Pd(dba)₂ (0,57 mmol) 및 0,68 g rac-BINAP (1,09 mmol) 의 혼합물에 첨가하고, 2 시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 하룻밤 냉각시켰다. 100 ml 물을 첨가하고, 수상을 분리하였다. 유기 상을 여과 보조제로 여과하고, 그 후 여과액을 3x 80ml 염수로 세정하였다. 그 후, 수합한 수상들을 50 ml 톨루엔으로 추출하였다. 이어서, 수합한 톨루엔 상들을 70℃ 로 가열한 후, 16,5 ml 48-중량% HBr (수성) 및 8,25 ml 물을 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 실온으로 냉각시켰다. 최종 생성물 (1-[2-(2,4-디메틸-페닐술폴라닐)-페닐]-피페라진 하이드로브로마이드) 을 여과로 수집하고, 진공 하에서 건조시켜(60℃), 40,18 g 의 회백색 분말 (75 % 수율) 을 수득하였다

[0345] 실시예 25



[0346]

[0347] 40,76 g NaOBu^t (424,1mmol), 0,33 g Pd(dba)₂ (0,57 mmol) 및 0,68 g rac-BINAP (1,09 mmol) 를 200 ml 톨루엔

과 함께 교반하였다. 42 g 2-브로모-요오도벤젠 (148,5 mmol) 및 19,54 g 2,4-디메틸티오페놀 (141,4 mmol) 을 50 ml 톨루엔과 함께 첨가하였다. 현탁액을 가열 환류시키고, 하룻밤 환류를 지속하였다. HPLC 분석으로 중간체 생성물 (1-(2-브로모-페닐술폰닐)-2,4-디메틸-벤젠) 으로의 완전한 전환을 확인하였다. 반응을 50℃로 냉각시키고, 42,2 g 피페라진 (489,9 mmol) 을 100 ml 톨루엔과 함께 첨가하였다. 혼합물을 4 시간 동안 가열 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 하룻밤 RT 로 냉각시켰다. 100 ml 물을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 여과 보조제로 여과하였다. 그런 다음, 여과 케이크를 50 ml 톨루엔으로 세정하였다.

[0348] 수상을 분리해 내고, 그런 다음 유기 상을 3x 25 ml 염수 및 25 ml 물로 세정하였다. 그 후, 수합한 수상들을 30 ml 톨루엔으로 추출하였다. 수합한 톨루엔 상들을 그 후 70℃ 로 가열하고, 이어서 16,46 ml 48-중량 % HBr (수성) 및 8,23 ml 물을 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 실온으로 냉각시켰다. 최종 생성물 (1-[2-(2,4-디메틸-페닐술폰닐)-페닐]-피페라진 하이드로브로마이드) 을 여과로 수집하고, 진공 하에서 건조시켜(60℃), 46,8 g (87 % 수율) 을 수득하였다.

[0349] 실시예 26 자유로이 움직이는 래트의 뇌에서의 아세틸콜린의 세포외 수준에 대한 효과

[0350] 방법

[0351] 동물들에 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰닐)페닐]피페라진, HBr 염을 투여하였다.

[0352] 동물

[0353] 수컷 스프라그-돌리 (Sprague-Dawley) 래트 (초기 중량 275-300 g) 를 사용하였다. 상기 동물을 음식물 및 수돗물은 임의로 이용가능하게 하면서 통상의 실내 온도 (21±2℃) 및 습도 (55±5%) 의 통제된 조건 하에서 12-시간 명/암 주기 하에 사육하였다.

[0354] 외과적 처치 및 미세투석 실험

[0355] 래트들을 하이프노름(hypnorm)/도르미쿰(dormicum) (2 ml/kg)으로 마취시키고, 투석 탐침 팁을 복측 해마 (위치: 정수리점 후방 5,6 mm; 외측(lateral) -5,0 mm, 경질막에서 앞쪽으로 7,0 mm) 에 또는 전두엽 (배위: 정수리점 전방 3,2 mm; 외측, 0,8 mm; 경질막에서 앞쪽으로 4,0 mm) 에 위치시키는 것을 목표로하여, 뇌내 가이드 캐놀라 (CMA/12) 를 정위적으로 뇌 내로 임플란트 하였다. 고정 나사 및 아크릴 시멘트를 가이드 캐놀라의 고정에 사용하였다. 상기 동물의 체온을 직장 탐침으로 모니터 하고, 37℃로 유지하였다. 상기 래트를 2 일 동안 외과적 처치로부터 회복되게 하고, 우리 내에서 단독으로 사육하였다. 실험 당일에 미세투석 탐침 (CMA/12, 직경 0,5 mm, 길이 3 mm) 을 가이드 캐놀라를 통해 삽입하였다.

[0356] 상기 탐침을 이중 채널 스위블(swivel)을 통해 미량주사 펌프와 연결하였다. 여과시킨 링거 용액 (0.5 μM 네오스티그민 함유, 145 mM NaCl, 3 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 1,2 mM CaCl₂) 을 사용한 미세투석 탐침의 관류는 뇌 내로 탐침의 삽입 직전에 시작하였고, 당해 실험 동안 1 μl/분의 고정 유속으로 지속하였다. 180 분의 안정화 후, 상기 실험을 개시하였다. 투석액을 매 20 분 마다 수집하였다. 실험 후, 상기 동물을 희생시키고, 이의 뇌를 꺼내어, 동결시킨 후, 탐침 위치 확인을 위해 슬라이스 처리하였다.

[0357] 상기 화합물을 10 % HPβCD 에 용해시키고, 피하 주사하였다(2.5 - 10 mg/kg). 투여량은 (염의 mg 수)/(체중 1 kg) 으로 표시된다. 상기 화합물을 2.5 ml/kg 의 양으로 투여하였다.

[0358] 투석액 아세틸콜린에 대한 분석

[0359] 100 mM 인산수소이나트륨, 2.0 mM 옥탄 술폰산, 0.5 mM 테트라메틸-암모늄 클로라이드 및 0.005% MB (ESA) 로 이루어진 이동상 (pH 8.0) 을 이용한 전기화학적 검출과 함께 HPLC를 사용하여 투석액 중의 아세틸콜린 (ACh) 의 농도를 분석하였다. 분석 컬럼 (ESA ACH-250) 상에서 ACh 를 분리하기 전에 고정화된 콜린 산화효소가 포함된 예비-컬럼 효소 반응기 (ESA) 를 이용하여 상기 주입된 시료 (10 μl) 로부터 콜린을 제거하였다; 유속 0.35 ml/min, 온도: 35℃. 상기 분석 컬럼 후에, 상기 시료를 고정화된 아세틸콜린에스테라아제 및 콜린 산화효소가 포함된 컬럼-후 고체상 반응기 (ESA) 에 통과시켰다. 후자의 반응기는 ACh 를 콜린으로, 이어서 콜린을 베타인 및 H₂O₂ 로 전환시켰다. 후자는 백금 전극을 사용하여 전기화학적으로 검출하였다(분석 전지: ESA, 모델 5040).

[0360] 데이터 표시

- [0361] 단일 주사 실험에서 화합물 투여 직전의 3 개 연속 ACh 시료의 평균값을 각 실험에 대한 기저 수준으로 하고, 데이터는 기저에 대한 백분율로 전환하였다(평균 기저 예비-주사 수치를 100%로 표준화하였다).
- [0362] 결과
- [0363] 상기 화합물은 래트 전전두엽 피질 및 복측 해마에서 ACh 의 세포외 수준을 크게 증가시켰다 - 도 19a 및 19b 참조.
- [0364] 실시예 27 래트에서 맥락적 공포 조건화
- [0365] 본 실험에서 투여된 화합물은 1-[2-(2,4-디메틸페닐술폰아닐)페닐]피페라진 HBr 염이었다.
- [0366] 본 발명자들은 래트에서 맥락적 공포 조건화의 습득, 강화 및 회상 (recall) 에 대한 상기 화합물의 효과를 연구하였다. 상기 공포 조건화 패러다임에서 동물들은 중립 환경 (맥락, 훈련 챔버, CS) 을 혐오 경험 (발바닥 전기 충격, US) 과 연합시키는 것을 학습한다. 상기 훈련 챔버에 다시 노출되는 동안, 동물들은 동결반응 행동 (freezing behaviour) 을 나타내는데, 이는 공포-관련 기억에 대한 직접적인 척도로 취해진다[Pavlov J. Biol. Sci., 15, 177-182, 1980]. 맥락적 공포 조건화의 신경해부학은 철저히 조사되었고, 여러 연구들에 의해 해마 및 편도가 이러한 기억의 형성에 필수적이라는 것이 입증되었다[Hippocampus, 11, 8-17, 2001; J. Neurosci., 19, 1106-1114, 1999; Behav. Neurosci., 106, 274-285, 1992].
- [0367] 동물 및 약물
- [0368] 12h 명/암 주기 하에 우리당 두 마리씩 사육한 Charles River Laboratories 로부터의 수컷 스프라그-돌리 래트 성체 (훈련시 중량 250-300 g) 를 이용하였다. 음식물 및 물은 임의로 이용가능하게 하였다. 래트는 도착 후 1 주일 후에 사용하였다. 상기 화합물을 10 % HPbetaCD 에 용해시키고, 피하 주사하였다. 상기 약물은 2.5 ml/kg 의 양으로 투여하였다.
- [0369] 장치
- [0370] 훈련 및 시험은, 격리된 방에 제공된 것으로 환기 시스템에 연결된 방음장치된 챔버 (30 x 20 x 40 cm) 내에서 실시되었다. 조명은 백색광 (60 와트) 으로 제공되었다. 상기 챔버의 바닥은 전기 충격 발생기에 부착된 금속 격자로 이루어졌다. 훈련 및 시험 전에, 상기 챔버를 70 % 에탄올 용액으로 청결하게 하였다. 비디오 카메라로 행동 관찰 및 오프-라인 분석을 위한 훈련 기간의 기록을 수행하였다.
- [0371] 습득 및 유지 시험
- [0372] 습득 동안 동물들은 1 분의 습관화 기간 동안 새로운 환경을 자유로이 탐색하도록 허락되었는데, 상기 기간은 상기 대전 격자 바닥을 통한 1 회의 피할 수 없는 발바닥-충격 (무조건 자극, US) 과 함께 종료되었다. 상기 발바닥 충격은 2 초 동안 지속되었고 강도는 0.75 mA 이었다. 동물들은 상기 US 후 추가 60 초간 조건화 챔버 (conditioning chamber) 에서 유지되었다. 상기 맥락에 대한 기저선-동결 반응을 결정하기 위해 동결 반응 행동에 대해 처음 58 초 동안 점수가 매겨졌다(충격전 습득; 실험자는 각 군에 대해 알지 못하는 상태였음). 상기 습득의 마지막에 동물들을 천천히 꺼내어 본래 우리에 두었다. 24 h 후 동일한 동물들을 훈련 맥락 (공포 조건화 챔버) 에 재도입하고, 2 분 유지 시험을 수행하였다. 이 기간 동안 발바닥 충격은 가해지지 않았다. 실험자가 각 그룹에 대해 알지 못하는 상태로 전체 시험 동안 동결반응 행동을 점수화하고, 총 시험 기간에 대한 백분율로 나타내었다.
- [0373] 결과 및 토의
- [0374] 래트에서 맥락적 공포 인지에 대한 상기 화합물의 영향
- [0375] 래트에서 맥락적 공포 인지에 대한 상기 화합물의 영향이 하기에 대해 연구되었다: (i) 습득 (습득 전에 약물 적용, 도 20), (ii) 기억 회상 (시험 전에 약물 적용, 도 21) 및 (iii) 강화 (습득 직후 약물 적용, 도 22). 첫번째 세트의 실험에서, 상기 화합물 (1, 5 및 10 mg/kg) 은 습득 기간 1 h 전에 투여되었다. 도 20 은 훈련 동안 (발바닥 충격 전 58 s) 의 동결 행동의 습득 및 24 h 후의 유지 시험을 나타낸다. 하기 발견들이 관찰되었다:
- [0376] - 상기 화합물은 시험된 어떠한 용량으로도 발바닥 충격 제시 전에는 기저선 동결반응 행동에 영향을 주지 않는다.
- [0377] - 5 mg/kg 의 상기 화합물은 습득 24 h 후의 유지 시험 동안 동결에 소비되는 시간을 증가시키는 경향을 갖는다

(비히클-처리된 동물에서 $24.30 \pm 4.40 \%$, $n=16$ 인 것에 반해, $39.24 \pm 13.76 \%$, $n=6$).

[0378] - 10 mg/kg 의 상기 화합물은 습득 24 h 후의 유지 시험 동안 동결에 소비되는 시간을 현저히 증가시킨다(비히클-처리된 동물에서 $24.30 \pm 4.40 \%$, $n=16$ 인 것에 반해, $52.15 \pm 5.68 \%$, $n=10$, $p<0.01$).

[0379] 도 20 에 기재된 바와 같이, 공포 조건화 모델은, 학습 및 기억의 연구에 대한 문헌에 기재된 표준 절차이다. 기억 회상에 대한 상기 약물의 급성 효과를 추가로 밝히기 위해, 상기 화합물 (5, 10 및 20 mg/kg) 을 상기 유지 시험 1 h 전에 적용하였다. 상기 화합물이 기억 시험 동안 5 mg/kg 에서 동결반응 행동의 표출을 억제하는 것을 관찰하였다(비히클-처리된 동물에서 $33.61 \pm 4.29 \%$, $n=13$ 인 것에 반해, $12.86 \pm 3.57 \%$, $n=9$, $p<0.05$) (도 21).

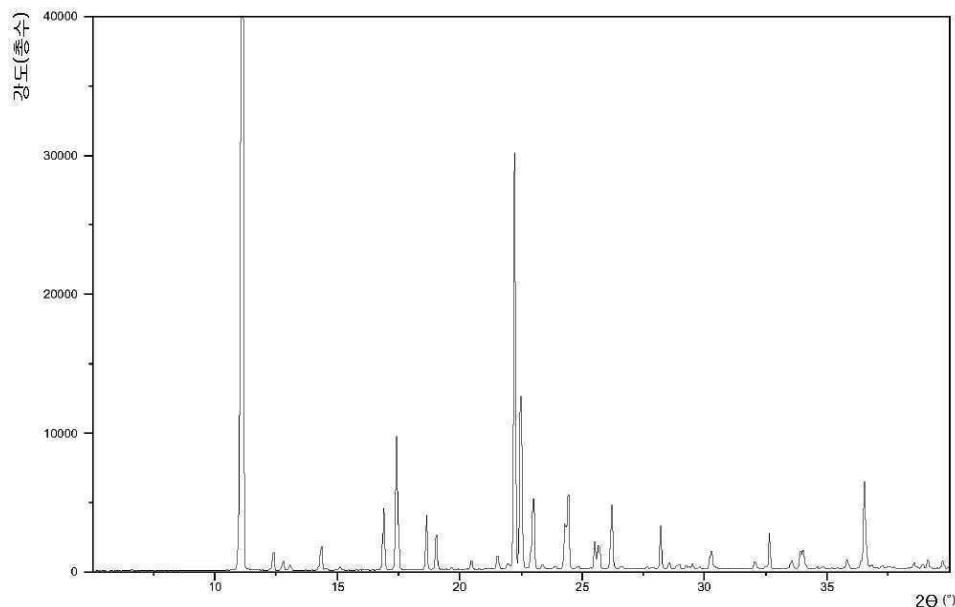
[0380] 상기 기술한 바와 같이, 상기 화합물 자체는 US 개시 전에 기재된 동결반응 행동에 영향을 미치지 않으며(도 20), 따라서 가장 타당한 것으로 여겨지는 가설은 도 21 에서 관찰된 효과가 항불안 효과에 기인한다는 것이다. 상기 조건화된 기억은 항불안 효과를 가질 가능성이 있는 화합물들에 의해 감소되는 반응인 동결반응 행동으로 평가된다. 이 실험은 기억 회상 직전에 제공된 상기 화합물이 항불안 효능을 갖는다는 것을 입증하며, 따라서 도 20 에 나타난 증가된 동결 반응이 상기 화합물의 불안유발 효과에 기인한 것일 가능성은 낮다.

[0381] 상기 화합물이 불안유발적인 것이 아니라 인지-촉진 (pro-cognitive) 잠재성을 갖는다는 것을 확고히 하기 위해, 상기 화합물을 습득 기간 후 5, 10 및 20 mg/kg 투여하였다. 그 결과, 당해 실험 세트에서, 상기 화합물은 습득 동안이나 유지 시험 전체를 통틀어 제공되지 않았다. 여기서, 5 mg/kg 의 상기 화합물이 상기 습득 기간 후 24 h 의 유지 시험 동안 동결에 소비되는 시간을 현저히 강화하는 것을 관찰하였다(비히클-처리된 동물에서 $25.26 \pm 3.57 \%$, $n=19$ 인 것에 반해, $45.58 \pm 4.50 \%$, $n=8$, $p<0.05$). 맥락 재-노출 동안 동결에 소비된 시간의 백분율은 공포-관련 기억의 척도로 기술되었는데[Pavlov J. Biol. Sci, 15, 177-182, 1980], 이는 비히클-처리된 동물과 비교하여 화합물-처리된 래트에서 강화된다(도 20 및 21). 또한, 상기 데이터는 상기 화합물이 상황 기억을 강화시킨다는 것을 보여준다.

도면

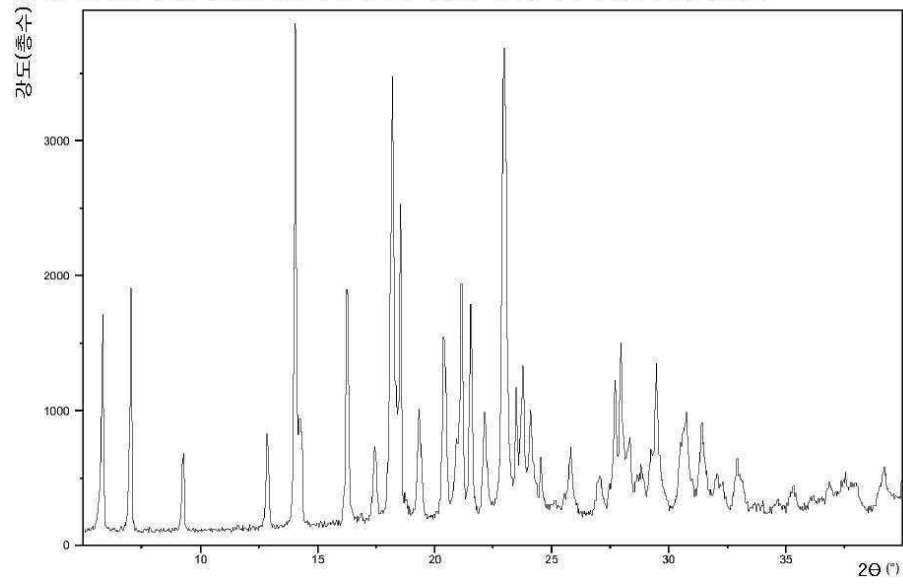
도면1

당해 유리 결정성 염기의 X-선 분말 회절패턴



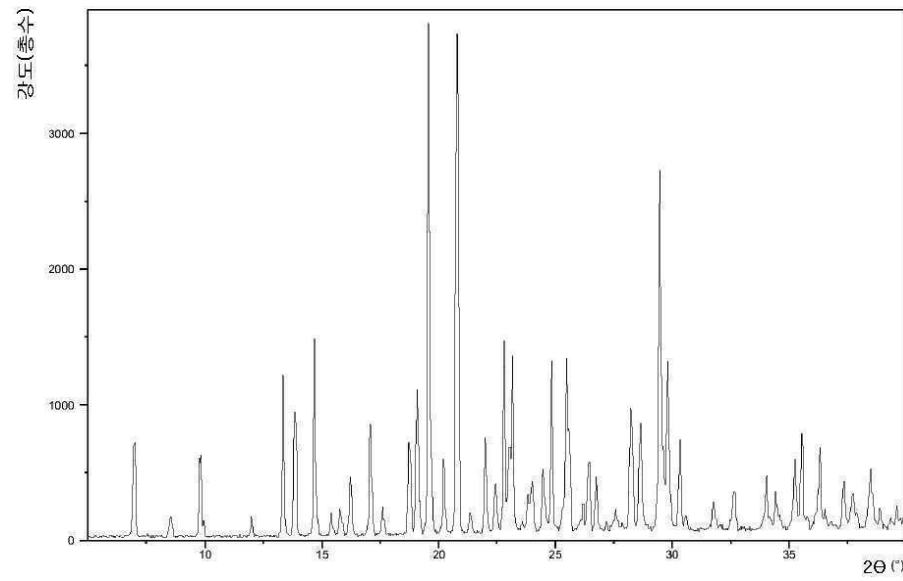
도면2

당해 하이드로브로마이드의 알파 형태의 X-선 분말 회절패턴



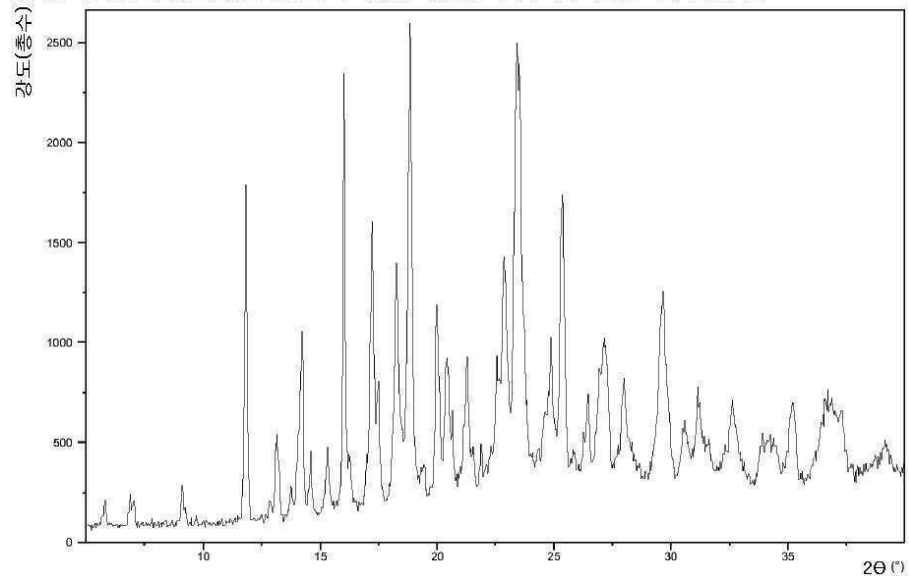
도면3

당해 하이드로브로마이드의 베타 형태의 X-선 분말 회절패턴



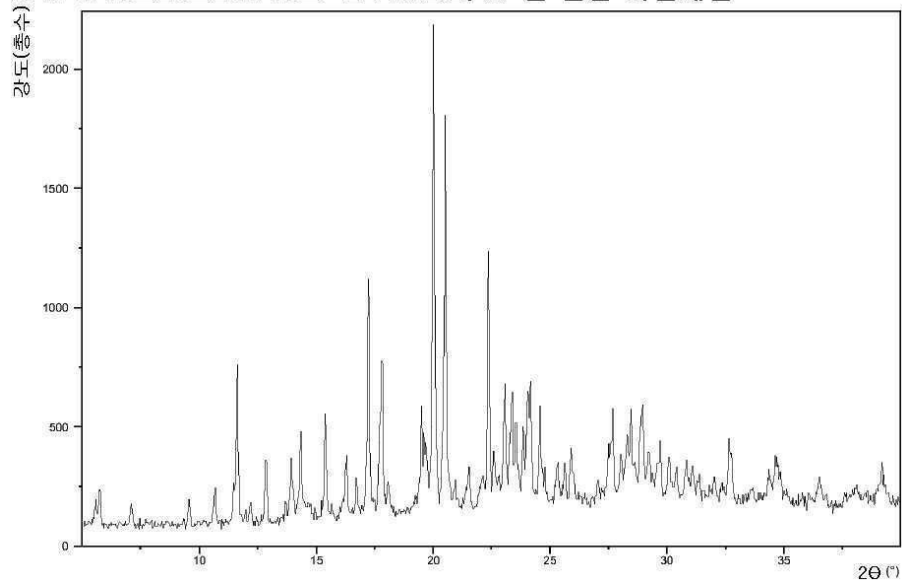
도면4

당해 하이드로브로마이드의 감마 형태의 X-선 분말 회절패턴



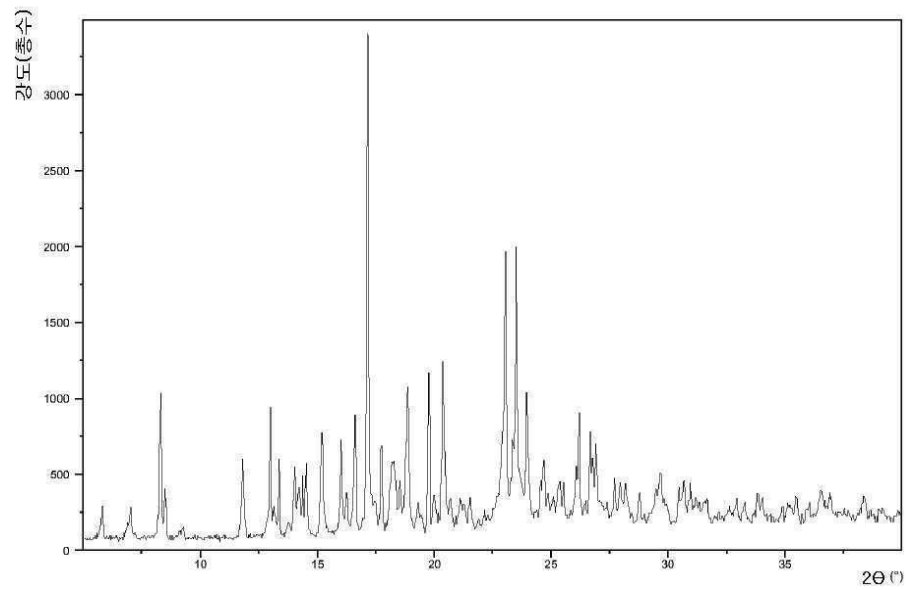
도면5

당해 하이드로브로마이드 반수화물의 X-선 분말 회절패턴



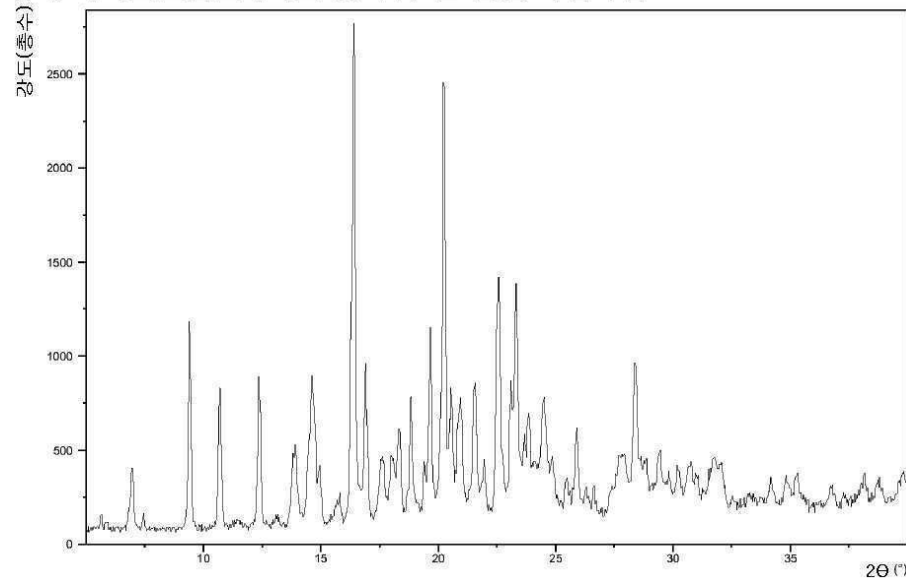
도면6

당해 하이드로브로마이드의 에틸아세테이트 용매화물 및 알파 형태의 혼합물의 X-선 분말 회절패턴



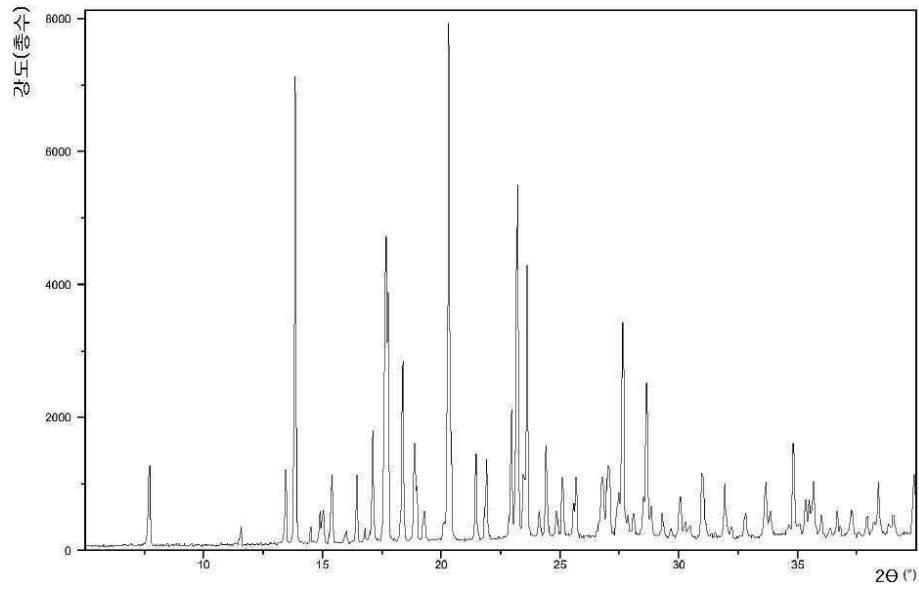
도면7

당해 하이드로클로라이드 염의 X-선 분말 회절패턴:



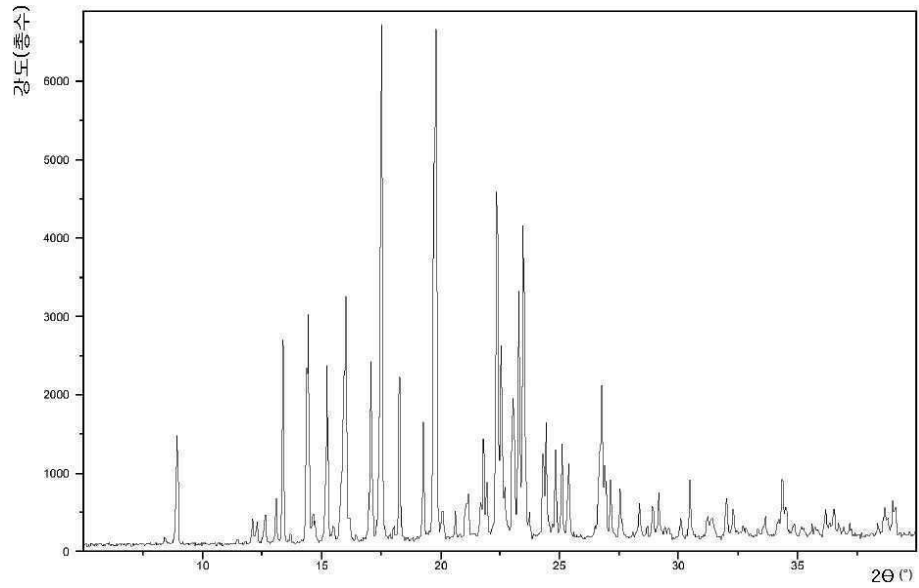
도면8

당해 하이드로클로라이드 1수화물의 X-선 분말 회절패턴:



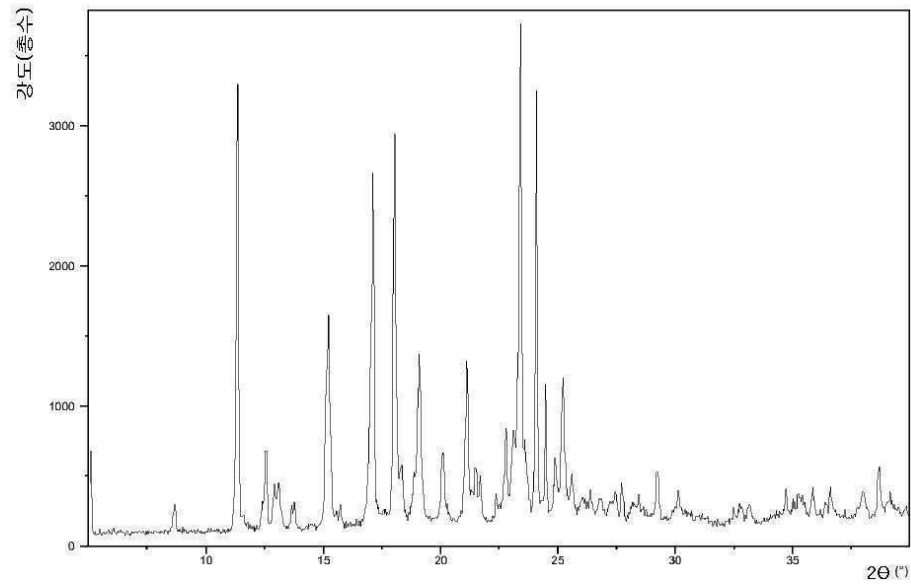
도면9

당해 메실레이트의 X-선 분말 회절패턴:



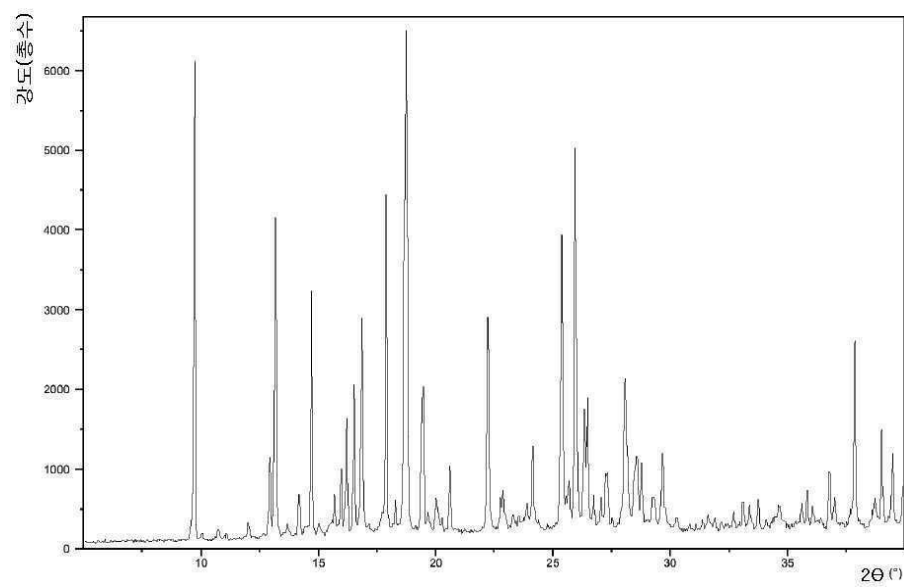
도면10

당해 푸마레이트의 X-선 분말 회절패턴:



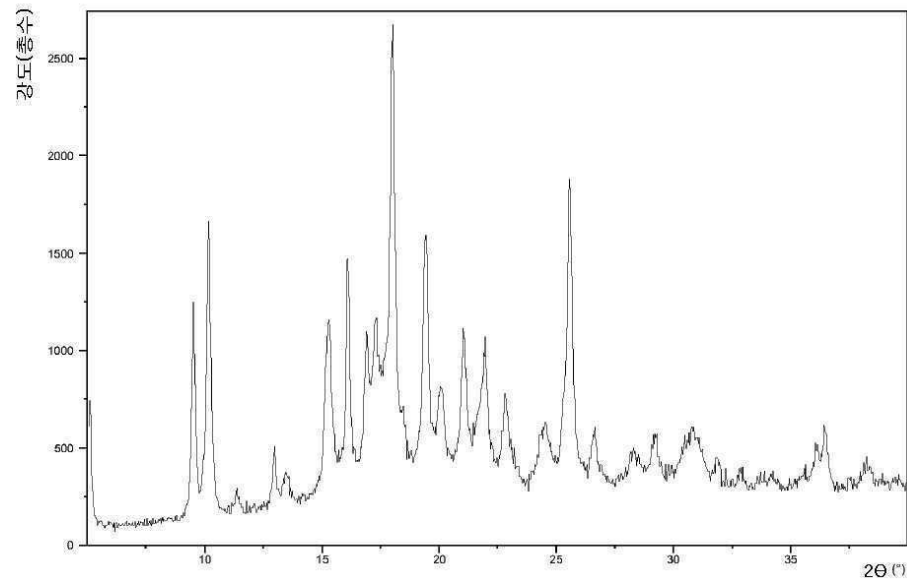
도면11

당해 말레에이트의 X-선 분말 회절패턴:



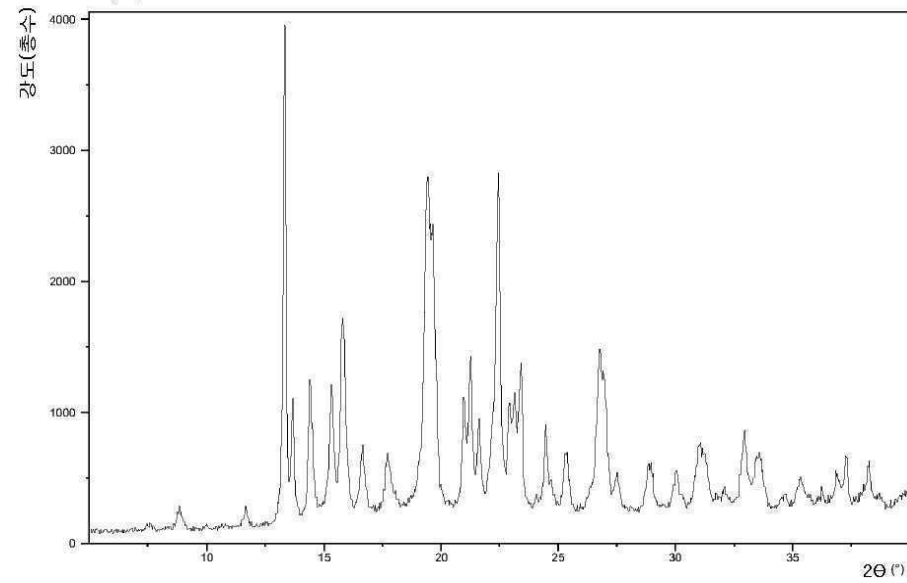
도면12

당해 메조-타르트레이트의 X-선 분말 회절패턴:



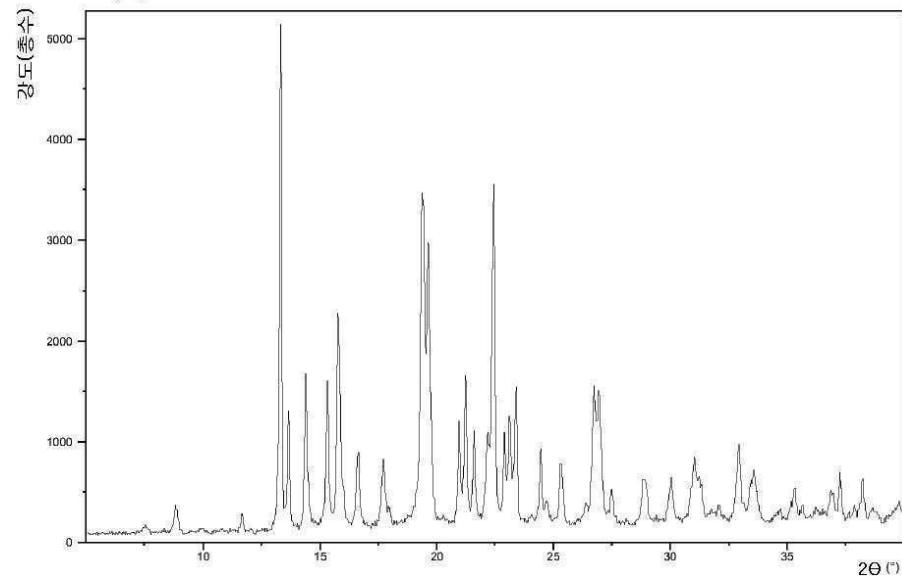
도면13

당해 L-(+)-타르트레이트의 X-선 분말 회절패턴:



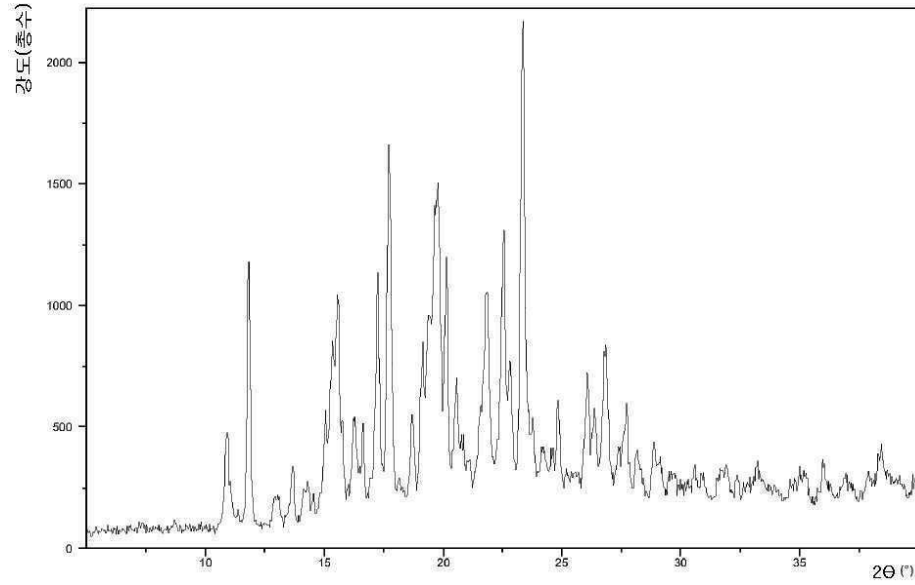
도면14

당해 D-(-)-타르트레이트의 X-선 분말 회절패턴:



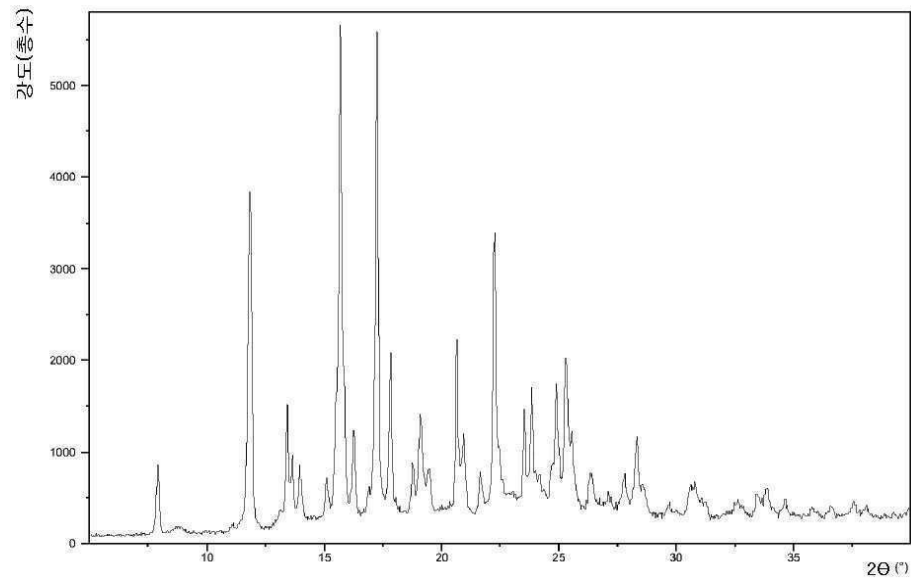
도면15

당해 숯페이트의 X-선 분말 회절패턴:



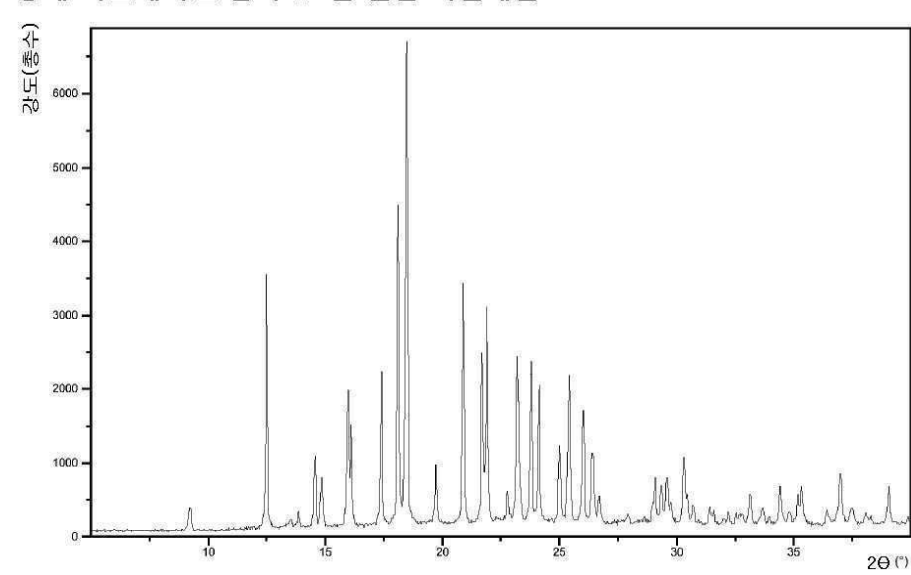
도면16

당해 포스페이트의 X-선 분말 회절패턴:

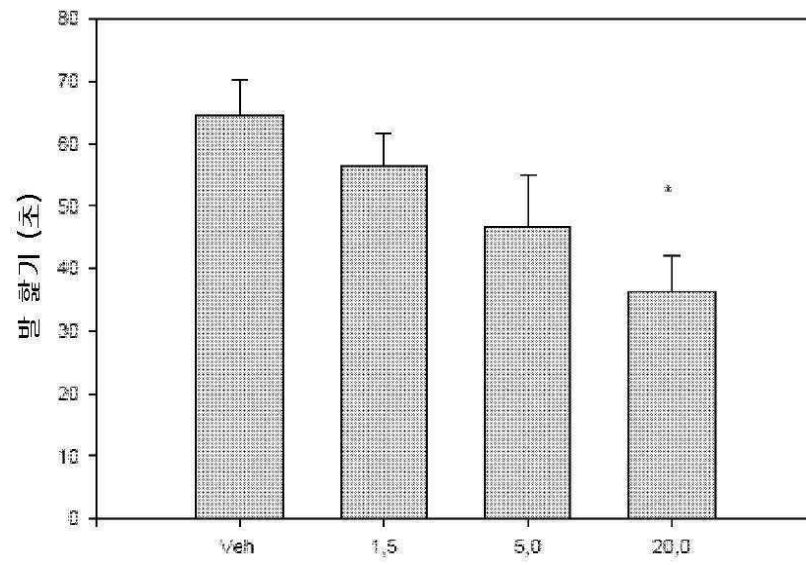


도면17

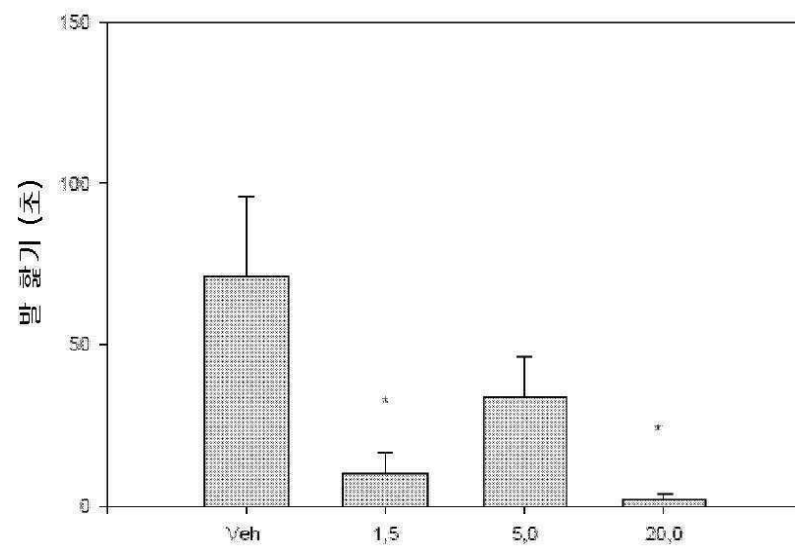
당해 니트레이트 염의 X-선 분말 회절패턴



도면18a

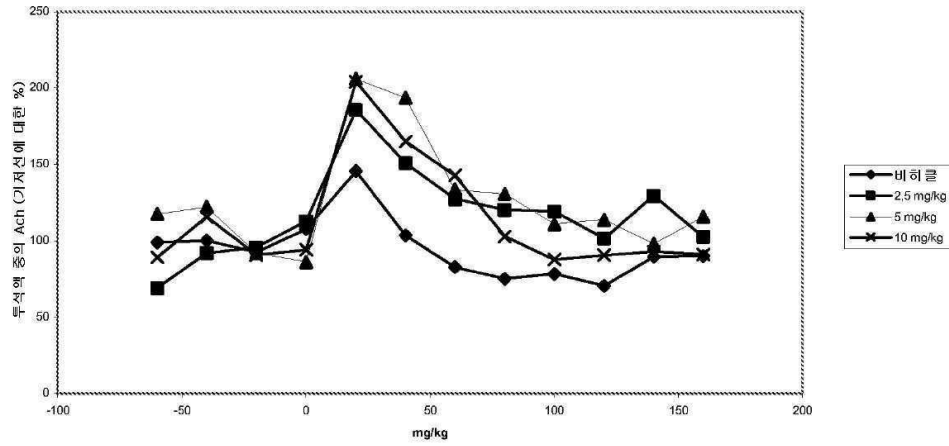


도면18b



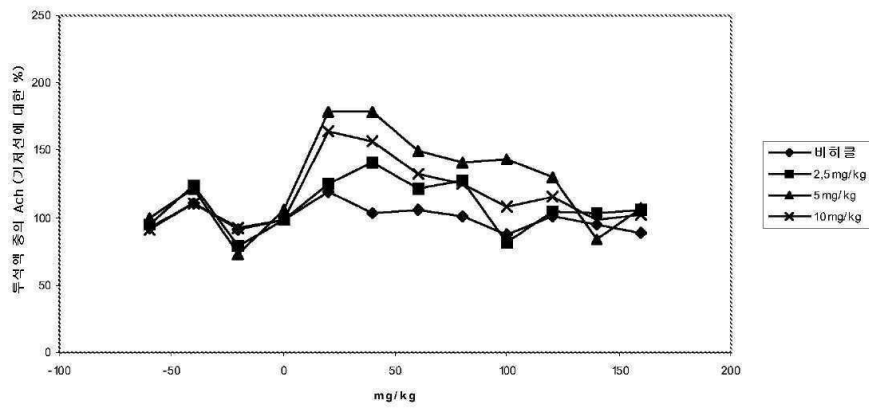
도면19a

자유로이 움직이는 래트의 전전두엽 피질에서의 Ach

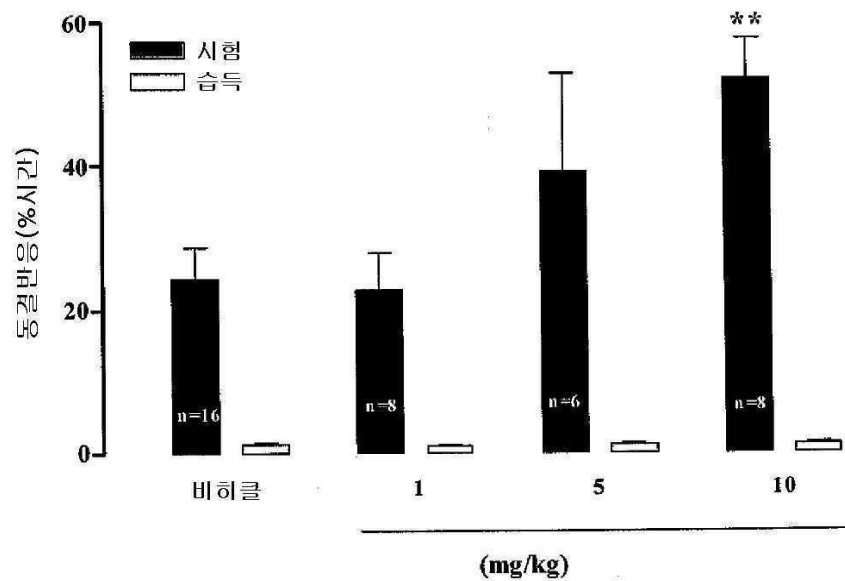


도면19b

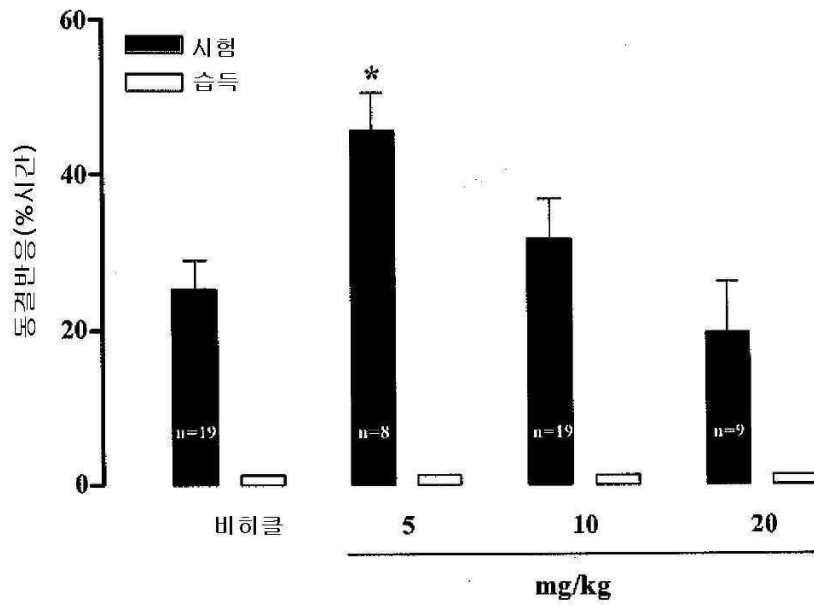
자유로이 움직이는 래트의 복측 해마에서의 Ach



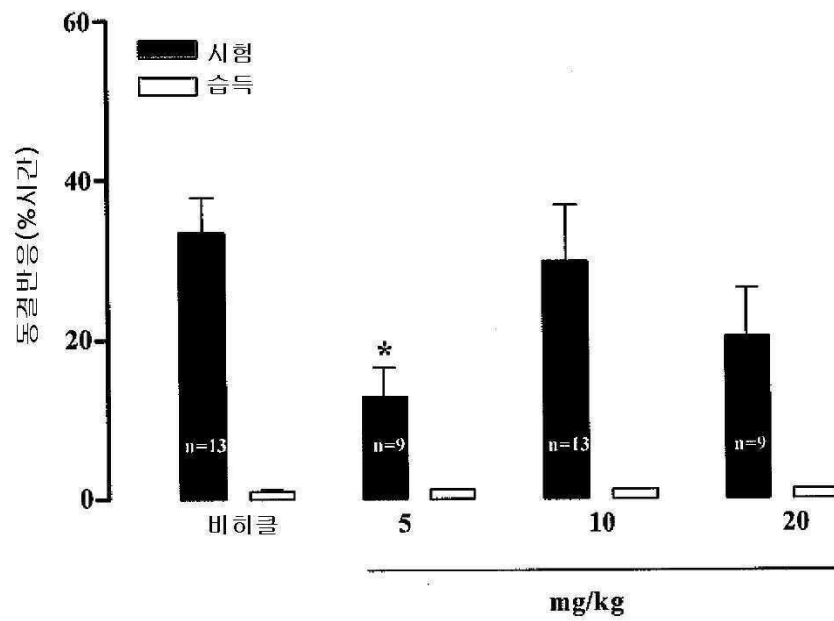
도면20



도면21



도면22



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 1

【변경전】

하기 화합물 및

【변경후】

하기 화합물 또는