



등록특허 10-2735964



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/14 (2006.01) *A61K 31/445* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) *A61K 45/00* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/14 (2013.01)
A61K 31/445 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7024393
- (22) 출원일자(국제) 2017년01월26일
심사청구일자 2022년01월24일
- (85) 번역문제출일자 2018년08월23일
- (65) 공개번호 10-2018-0099905
- (43) 공개일자 2018년09월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/015178
- (87) 국제공개번호 WO 2017/132408
국제공개일자 2017년08월03일
- (30) 우선권주장
62/287,264 2016년01월26일 미국(US)
62/440,130 2016년12월29일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
WO20000077001 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 21 항

심사관 : 윤은영

(54) 발명의 명칭 유기 화합물

(57) 요 약

본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 유리의, 고체의, 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 실질적으로 순수한 형태의, 특정의 치환된 해테로사이클 용합된 감마-카르볼린, 이의 프로드러그, 이의 약학 조성물, 및 5-HT_{2A} 수용체, 세로토닌 수송체(SERT), 도파민 D₁ 및 D₂ 수용체 신호전달 시스템을 수반하는 경로 및/또는 μ-오피오이드 수용체를 수반하는 질환의 치료에서 사용하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4985 (2013.01)

A61K 45/00 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

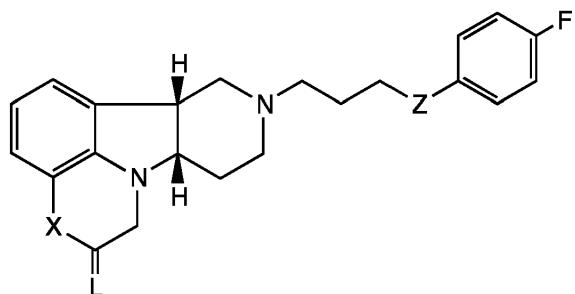
A61K 9/16 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물:



화학식 I

상기 식에서:

X는 $-\text{NH}-$ 또는 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\circ$ 이고;

L은 0이고;

Z는 $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{O}-$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})-\circ$ 이다.

청구항 2

제1항에 있어서, Z는 $-\text{C}(=\text{O})-$ 인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, Z는 $-\text{O}-$ 인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, Z는 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 인 화합물.

청구항 5

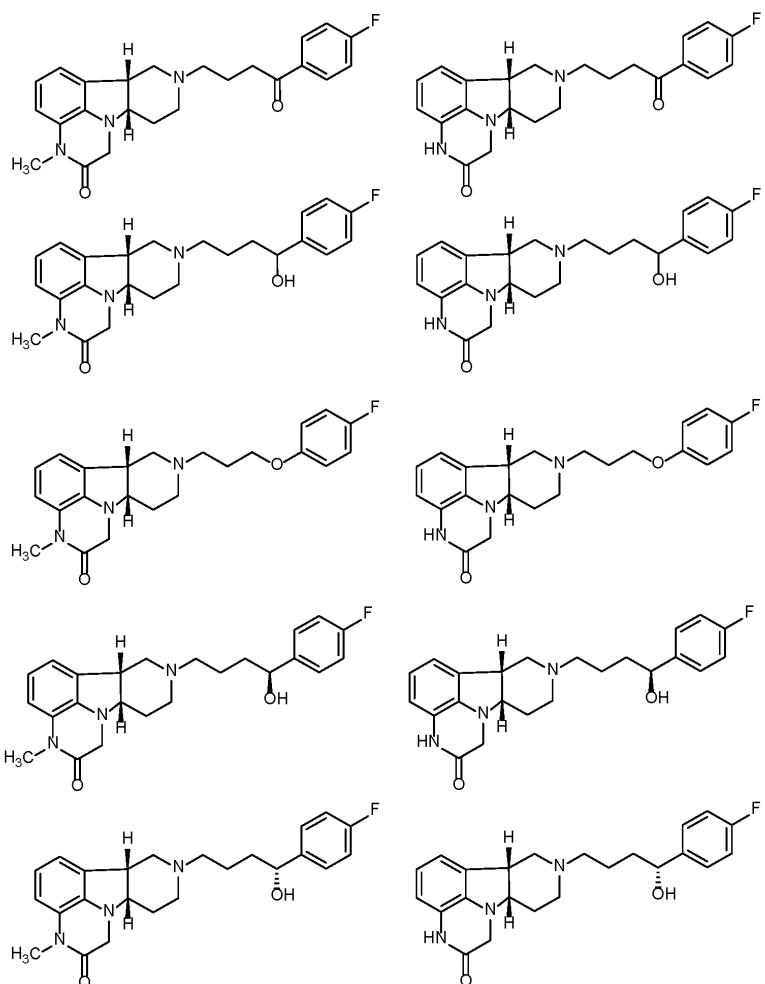
제1항에 있어서, X는 $-\text{NH}-$ 인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, X는 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 인 화합물.

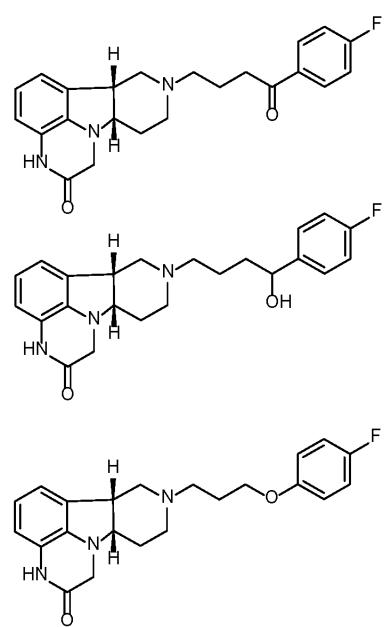
청구항 7

제1항에 있어서, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



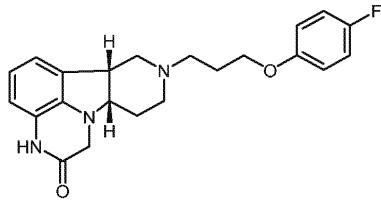
청구항 8

제1항에 있어서, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:



청구항 9

유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 하기 화학식의 화합물:

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 염이 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 아세트산, 프로피온산, 석신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 살파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄 디설폰산, 및 옥살산 염으로부터 선택되는 산 부가염인 화합물.

청구항 12

제10항에 있어서, 염이 톨루엔설폰산 및 옥살산 염으로부터 선택되는 산 부가염인 화합물.

청구항 13

중추 신경계 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약학 조성물로서, 상기 장애가 비만, 불안, 우울증, 조현병, 수면 장애, 성적 장애, 편두통, 두부 통증과 관련된 병태, 사회 공포증, 치매에 있어서의 홍분, 자폐증 및 관련된 자폐증 장애에서의 홍분, 위장 장애, 치매, 기분 장애, 약물 의존증, 약물 또는 알콜 의존증으로부터의 금단, 물질 중독, 물질 사용 장애, 물질 유발성 장애 및 폭식 장애로 이루어진 군으로부터 선택되거나 그 조합인 약학 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 장애가 불응성 우울증, 주요 우울 장애, 양극성 우울증, 치매 관련 정신병, 조현병과 관련된 수면 장애, 알츠하이머병에 있어서의 홍분, 알츠하이머병의 치매, 아편 의존증 및/또는 알콜 의존증, 및 아편 의존증으로부터의 금단으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 장애가 이하의 (1) 우울증을 앓고 있는 환자에서의 조현병; (2) 조현병을 앓고 있는 환자에서의 우울증; (3) 조현병과 관련된 기분 장애; (4) 조현병과 관련된 수면 장애; 및 (5) 물질 중독, 물질 사용 장애 및/또는 물질 유발성 장애로부터 선택되는 장애인 약학 조성물.

청구항 16

제13항에 있어서, 환자가 제2 중추 신경계 장애와 함께 물질 사용 장애를 앓고 있는 것인 약학 조성물.

청구항 17

제13항에 있어서, 상기 장애가 불응성 우울증, 주요 우울 장애, 및/또는 양극성 우울증인 약학 조성물.

청구항 18

제13항에 있어서, 상기 장애가 불안, 우울증, 및 조현병으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 19

제13항에 있어서, 상기 장애가 아편 의존증, 알콜 의존증, 아편 의존증으로부터의 금단, 및 알콜 의존증으로부터의 금단으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 20

제13항에 있어서, 상기 장애가 물질 사용 장애 또는 물질 남용 장애인 약학 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 중추 신경계 장애가 물질 유발성 장애이고, 상기 장애는 중독, 금단, 물질 유발성 정신병, 물질 유발성 양극성 및 관련 장애, 물질 유발성 우울 장애, 물질 유발성 불안 장애, 물질 유발성 강박 및 관련 장애를 포함한 물질 유발성 정신 장애, 물질 유발성 수면 장애, 물질 유발성 성기능장애, 물질 유발성 정신 착란 및 물질 유발성 신경인지 장애로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 유리의, 고체의, 약학적으로 허용가능한 염 및/또는 실질적으로 순수한 형태의 특정의 치환된 헤테로사이를 융합된 감마-카르볼린, 이의 프로드러그, 이의 약학 조성물, 및 5-HT_{2A} 수용체, 세로토닌 수송체(SERT), 도파민 D₁ 및 D₂ 수용체 신호전달 시스템을 수반하는 경로, 및/또는 μ-오피오이드 수용체를 수반하는 질환, 예를 들어, 불안, 정신병, 조현병, 수면 장애, 성적 장애, 편두통, 두부 통증과 관련된 병태, 사회 공포증, 위장 장애 예컨대 위장관의 운동성의 기능장애 및 비만; 정신병 또는 파킨슨병과 관련된 우울증 및 기분 장애; 우울증과 관련된 정신병 예컨대 조현병; 양극성 장애; 기분 장애; 약물 의존증, 예컨대 아편 의존증 및 알콜 의존증, 약물 금단 증상, 및 다른 정신의학적 및 신경학적 병태와 같은 질환 또는 장애의 치료에 있어서의 사용 방법뿐만 아니라, 다른 작용제와의 병용에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 치환된 헤�테로사이를 융합된 감마-카르볼린은 중추 신경계 장애의 치료에 있어서 5-HT₂ 수용체, 특히 5-HT_{2A} 및 5-HT_{2C} 수용체의 작동제 또는 길항제인 것으로 알려져 있다. 이들 화합물은 미국 특허 번호 6,548,493; 7,238,690; 6,552,017; 6,713,471; 7,183,282; 미국 RE39680, 및 미국 RE39679에서, 5-HT_{2A} 수용체 조절과 관련된 장애 예컨대 비만, 불안, 우울증, 정신병, 조현병, 수면 장애, 성적 장애 편두통, 두부 통증과 관련된 병태, 사회 공포증, 위장 장애 예컨대 위장관의 운동성의 기능장애, 및 비만의 치료에 유용한 신규 화합물로서 개시되어 있다. PCT/US08/03340(WO 2008/112280) 및 미국 출원 일련 번호 10/786,935는 또한 치환된 헤�테로사이를 융합된 감마-카르볼린의 제조 방법 및 중추 신경계 장애 예컨대 중독성 행동 및 수면 장애의 제어 및 예방에 유용한 세로토닌 작동제 및 길항제로서 이들 감마-카르볼린의 용도를 개시한다.

[0003] 부가적으로, WO/2009/145900은 정신병 또는 파킨슨병이 있는 환자에서 수면, 우울 및/또는 기분 장애뿐만 아니

라 정신병 및 우울 장애의 병합 치료를 위한 특정의 치환된 헤테로사이클 용합된 감마-카르볼린을 개시한다. 정신병 및/또는 우울증과 관련된 장애 이외에, 이 특히 출원은 이들 화합물을 저 용량으로 사용하여 도파민 D₂ 수용체에 영향을 주지 않거나 최소한으로 영향을 주면서 5-HT_{2A} 수용체를 선택적으로 길항시킴으로서, 도파민 D₂

경로의 부작용 또는 약물 의존증, 근긴장저하증, 허약, 두통, 흐린 시력, 현기증, 구역질, 구토, 명치 불쾌감, 설사, 관절통, 및 가슴 통증의 발생을 포함(이에 한정되지 않음)한 통상의 진정제-최면제(예를 들어, 벤조디아제핀)와 관련된 다른 경로(예를 들어, GABA_A 수용체)의 부작용 없이 수면 장애 치료에 유용함을 개시 및 청구하고 있다. WO 2009/114181은 또한 이들 치환된 헤�테로사이클 용합된 감마-카르볼린의 톨루엔설폰산 부가염 결정의 제조 방법을 개시한다.

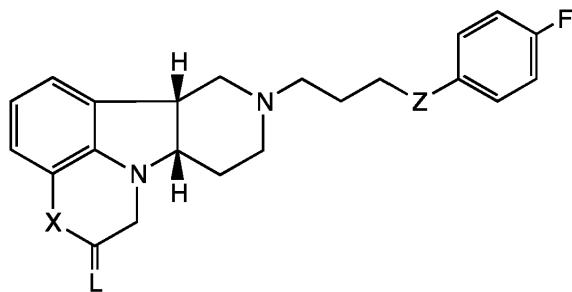
발명의 내용

[0004]

본 개시 내용은 5-HT_{2A}, D₁ 및 뮤(mu) 아편제 수용체에 결합하는, 신규의 수용체 결합 프로파일을 갖는 신규 화합물을 제공한다. 이들 화합물의 독특한 약리학적 프로파일은 - 5-HT_{2A} 길항작용, D₁ 활성 및 모르핀 길항작용 포함 - 본원에 추가로 기재된 바와 같은 각종 물질 사용 장애 및 정신 장애, 예컨대 우울증, 불안, 수면 장애, 정신병, 또는 치매를 치료(물질 사용 장애 및 공존하는 정신 장애를 앓고 있는 환자의 치료를 포함함)하는데 유용한 화합물이도록 해준다.

[0005]

따라서, 본 개시 내용은 중추 신경계 장애의 치료 또는 예방을 위해 유용한 화학식 I의 화합물을 제공한다. 제1 양태에서, 본 개시 내용은 유리 또는 염 형태의, 예를 들면 단리된 또는 정제된 유리 또는 염 형태의 화학식 I의 화합물(화합물 I)에 관한 것이다:



화학식 I

[0006]

상기 식에서:

[0008]

X는 -NH- 또는 -N(CH₃)-이고;

[0009]

L은 O, NH, NR^a, 및 S로부터 선택되고;

[0010]

Z는 -CH(O-R₁)-, -O- 또는 -C(=O)-이고;

[0011]

R₁은 H, -C(O)-C₁₋₂₁ 알킬(예를 들어, -C(O)-C₁₋₅ 알킬, -C(O)-C₆₋₁₅ 알킬 또는 -C(O)-C₁₆₋₂₁ 알킬)이고, 바람직하게는 상기 알킬은 경우에 따라 포화 또는 불포화되고 경우에 따라 하나 이상의 히드록시 또는 C₁₋₂₂ 알콕시(예를 들어, 에톡시)기로 치환된 칙쇄이고, 예를 들면 R₁은 C(O)-C₃ 알킬, -C(O)C₆ 알킬, -C(O)-C₇ 알킬, -C(O)-C₉ 알킬, -C(O)-C₁₁ 알킬, -C(O)-C₁₃ 알킬 또는 -C(O)-C₁₅ 알킬이며;

[0012]

R^a는

[0013]

할로겐, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, 또는 C₃₋₆ 시클로알킬이며, 이들 각각은 3개 이하의 독립적으로 선택된 R^b 기로 독립적으로 치환될 수 있고, 예를 들면 C₁₋₃ 할로알킬 또는 C₁₋₃ 히드록시알킬이거나; 또는

[0014]

경우에 따라 5개 이하의 독립적으로 선택된 R^b로 치환된 아릴이며;

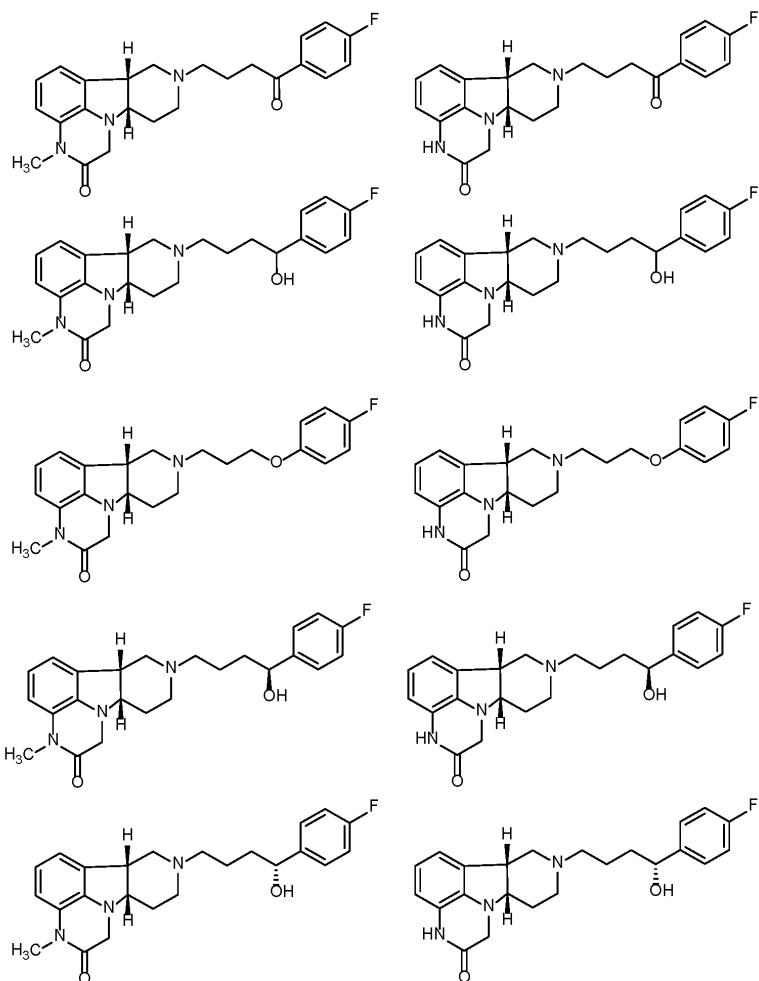
- [0015] 각각의 R^b는 H, 할로겐, NH₂, NO₂, OH, C(=O)OH, CN, SO₃, 및 C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0016] 본 개시 내용은 유리 또는 염 형태, 예를 들면 단리된 또는 정제된 유리 또는 염 형태의 하기를 포함하는, 유리 또는 염 형태의, 예를 들면 단리된 또는 정제된 유리 또는 염 형태의 화학식 I의 화합물의 추가의 예시적인 실시양태를 제공한다:
- [0017] 1.1 L이 -O-인 화합물 I;
- [0018] 1.2 Z가 -CH(O-R₁)-인 화합물 I 또는 1.1;
- [0019] 1.3 Z가 -C(=O)-인 화합물 I 또는 1.1;
- [0020] 1.4 L이 NH인 화합물 I.
- [0021] 1.5 L이 NR^a인 화합물 I;
- [0022] 1.6 L이 S인 화합물 I;
- [0023] 1.7 고체 형태의, 예를 들면 고체 염 형태의 화합물 I 또는 1.1-1.5 중 임의의 화합물;
- [0024] 1.8 Z가 -CH(O-R₁)-인 화합물 I 또는 1.1-1.7 중 임의의 화합물;
- [0025] 1.9 Z가 -C(=O)-인 화합물 I, 또는 1.1-1.7 중 임의의 화합물;
- [0026] 1.10 Z가 -O-인 화합물 I, 또는 1.1-1.7 중 임의의 화합물;
- [0027] 1.11 X가 -NH-인 화합물 I 또는 1.1-1.9 중 임의의 화합물;
- [0028] 1.12 X가 -N(CH₃)-인 화합물 I 또는 1.1-1.9 중 임의의 화합물;
- [0029] 1.13 L이 -O-이고 X가 -N(CH₃)-인 화합물 I 또는 1.1-1.12 중 임의의 화합물;
- [0030] 1.14 L이 -O-이고 X가 -NH-인 화합물 I 또는 1.1-1.12 중 임의의 화합물;
- [0031] 1.15 Z가 -C(=O)-인 화합물 1.13;
- [0032] 1.16 Z가 -C(=O)-인 화합물 1.14;
- [0033] 1.17 Z가 -CH(O-R₁)-이고 R₁이 H인 화합물 I 또는 1.1-1.14 중 임의의 화합물;
- [0034] 1.18 Z가 -CH(O-R₁)-이고 R₁이 -C(O)-C₁₋₅ 알킬, -C(O)-C₆₋₁₅ 알킬 또는 -C(O)-C₁₆₋₂₁ 알킬인 화합물 I 또는 1.1-1.14 중 임의의 화합물;
- [0035] 1.19 Z가 -CH(O-R₁)-이고 R₁이 C(O)-C₃ 알킬, -C(O)C₆ 알킬, -C(O)-C₇ 알킬, -C(O)-C₉ 알킬, -C(O)-C₁₁ 알킬, -C(O)-C₁₃ 알킬 또는 -C(O)-C₁₅ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; 예를 들면, R¹이 아세틸, 에틸카르보닐, 또는 프로필카르보닐인 화합물 I 또는 1.1-1.14 중 임의의 화합물;
- [0036] 1.20 L이 NR^a이고, R^a가 할로겐, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, 또는 C₃₋₆ 시클로알킬이며, 이들 각각은 3개 이하의 독립적으로 선택된 R^b 기로 독립적으로 치환될 수 있거나; 또는 R^a가 경우에 따라 5개 이하의 독립적으로 선택된 R^b로 치환된 아릴이며; R^b는 H, 할로겐, NH₂, NO₂, OH, C(=O)OH, CN, SO₃, 및 C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물 I 또는 1.1-1.12 또는 1.17-1.19 중 임의의 화합물;
- [0037] 1.21 R^a가 경우에 따라 3개 이하의 독립적으로 선택된 R^b 기로 치환된 C₁₋₄ 알킬 또는 C₃₋₆ 시클로알킬인 화합물 1.20;
- [0038] 1.22 R^a가 경우에 따라 3개 이하의 독립적으로 선택된 R^b 기로 치환된 아릴인 화합물 1.20;
- [0039] 1.23 R^a가 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, 또는 페닐로 이루어진 군으로부터

선택되는 것인 화합물 1.20;

[0040] 1.24 Z가 $-\text{CH}(\text{O}-\text{R}_1)-$ 이고; 기 $-\text{CH}(\text{O}-\text{R}_1)-$ 중의 상기 탄소 원자 CH가 R 구성 또는 S 구성, 또는 이의 혼합물을 갖는 것인 화합물 I, 또는 1.1-1.14 또는 1.17-1.23 중 임의의 화합물;

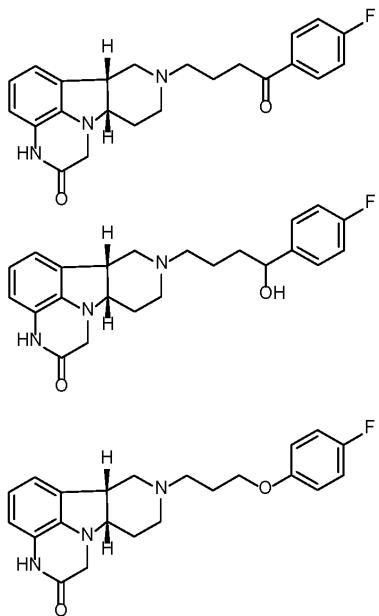
[0041] 1.25 탄소 원자 CH가 실질적으로 R 구성 또는 S 구성으로 존재하고, 예를 들어, 이 탄소에서 R 구성 또는 S 구성을 갖는 부분입체이성질체는 70% 초과의 부분입체이성질체 과잉률, 예를 들면, 75% 초과, 또는 80% 초과, 또는 85% 초과, 또는 90% 초과, 또는 95% 초과, 또는 97% 초과, 또는 98% 초과 또는 99% 초과의 부분입체이성질체 과잉률로 존재하는 것인 화합물 1.24.

[0042] 1.26 화합물이 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 I, 또는 1.1-1.25 중 임의의 화합물:



[0043]

[0044] 1.27 화합물이 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의



[0045]

[0046] (즉, 각각, 4-((6bR,10aS)-2-옥소-2,3,6b,9,10,10a-헥사하이드로-1H,7H-페리도[3',4':4,5]페롤로[1,2,3-de]퀴녹살린-8-일)-1-(4-플루오로-페닐)-부탄-1-온;

[0047] 4-((6bR,10aS)-2-옥소-2,3,6b,9,10,10a-헥사하이드로-1H,7H-페리도[3',4':4,5]페롤로[1,2,3-de]퀴녹살린-8-일)-1-(4-플루오로-페닐)-부탄-1-올; 및

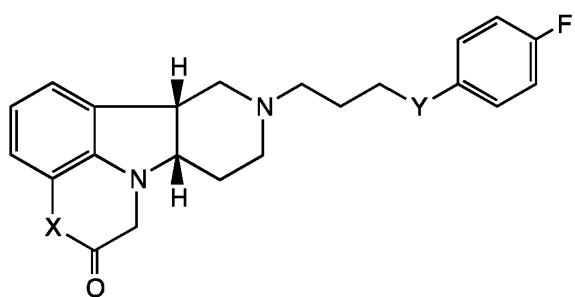
[0048] (6bR,10aS)-8-(3-(4-플루오로페녹시)프로필)-6b,7,8,9,10,10a-헥사하이드로-1H-페리도[3',4':4,5]페롤로[1,2,3-de]퀴녹살린-2(3H)-온)로 이루어진 군으로부터 선택되며; 예를 들면 (6bR,10aS)-8-(3-(4-플루오로페녹시)프로필)-6b,7,8,9,10,10a-헥사하이드로-1H-페리도[3',4':4,5]페롤로[1,2,3-de]퀴녹살린-2(3H)-온인 화합물 I, 또는 1.1-1.26 중 임의의 화합물;

[0049] 1.28 유리 형태의 화합물 I, 또는 1.1-1.27 중 임의의 화합물;

[0050] 1.29 염 형태, 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화합물 I, 또는 1.1-1.28 중 임의의 화합물;

[0051] 1.30 고체 형태의 화합물 I, 또는 1.1-1.29 중 임의의 화합물.

[0052] 제2 양태에서, 본 개시 내용은 유리 또는 염 형태, 예를 들면 단리된 또는 정제된 유리 또는 염 형태의 화학식 II의 화합물(화합물 II)에 관한 것이다:



화학식 II

[0053]

[0054] 상기 식에서:

[0055] X는 $-\text{NH}-$ 또는 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 이고;

[0056] Y는 $-\text{CH}(\text{O}-\text{R}_1)-$ 또는 $-\text{C}(=\text{O})-$ 이고;

[0057] R_1 은 H, $-C(O)-C_{1-21}$ 알킬(예를 들어, $-C(O)-C_{1-5}$ 알킬, $-C(O)-C_{6-15}$ 알킬 또는 $-C(O)-C_{16-21}$ 알킬)이고, 바람직하게는 상기 알킬은 경우에 따라 포화 또는 불포화되고 경우에 따라 하나 이상의 히드록시 또는 C_{1-22} 알콕시(예를 들어, 예톡시)기로 치환된 직쇄이며, 예를 들면 R_1 은 $C(O)-C_3$ 알킬, $-C(O)C_6$ 알킬, $-C(O)-C_7$ 알킬, $-C(O)-C_9$ 알킬, $-C(O)-C_{11}$ 알킬, $-C(O)-C_{13}$ 알킬 또는 $-C(O)-C_{15}$ 알킬이다.

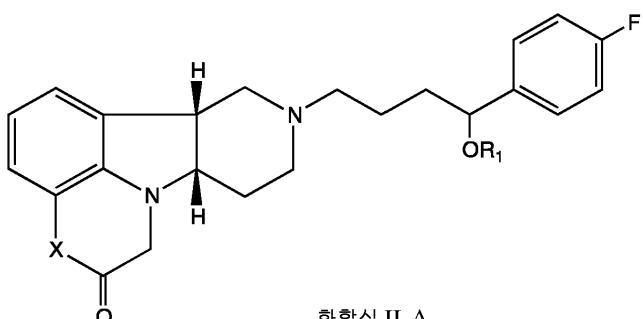
[0058] 본 개시 내용은 하기를 포함하는, 유리 또는 염 형태, 예를 들면 단리된 또는 정제된 유리 또는 염 형태의 화학식 II의 화합물의 추가의 예시적인 실시양태를 제공한다:

[0059] 2.1 X가 $-NH-$ 인 화합물 II;

[0060] 2.2 X가 $-N(CH_3)-$ 인 화합물 II;

[0061] 2.3 Y가 $-C(=O)-$ 인 화합물 II, 또는 2.1-2.4;

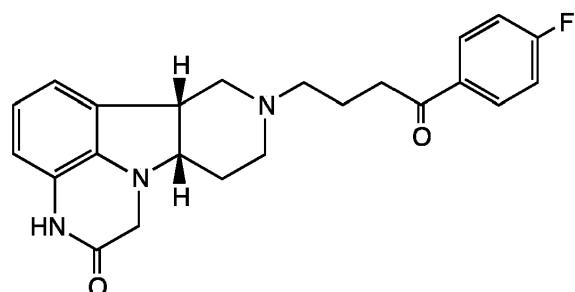
[0062] 2.4 Y가 $-CH(O-R_1)-$ 인; 즉, 화학식 II-A를 갖는 화합물 II:



[0063]

[0064] 2.5 Y가 $-CH(O-R_1)-$ 인 화합물 II, 또는 2.1-2.4;

[0065] 2.6 X가 NH이고 Y가 $-C(=O)-$ 인; 즉, 화학식 II-B를 갖는 화합물 II:

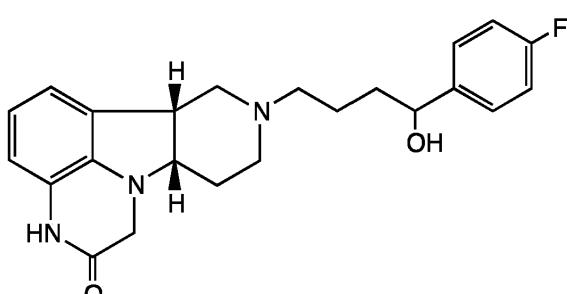


화학식 II-B

[0066]

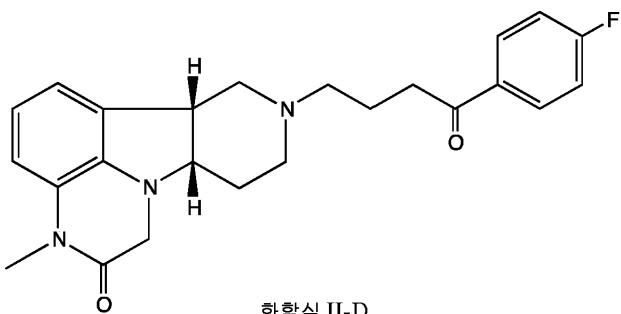
[0067] 2.7 X가 $-NH-$ 이고 Y가 $-CH(O-R_1)-$ 인 화합물 II;

[0068] 2.8 X가 $-NH-$ 이고 Y가 $-CH(O-R_1)-$ 이며, R_1 이 H인; 즉, 화학식 II-C를 갖는 화합물 II:



화학식 II-C

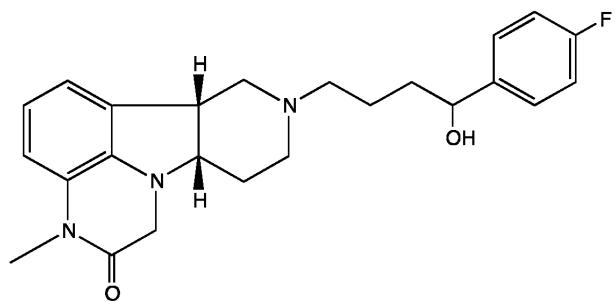
[0070] 2.9 X가 $-N(CH_3)-O-$ 이고 Y가 $-C(=O)-O-$ 인; 즉, 화학식 II-D를 갖는 화합물 II:



[0071]

[0072] 2.10 X가 $-N(CH_3)-O-$ 이고 Y가 $-CH(O-R_1)-O-$ 인 화합물 II;

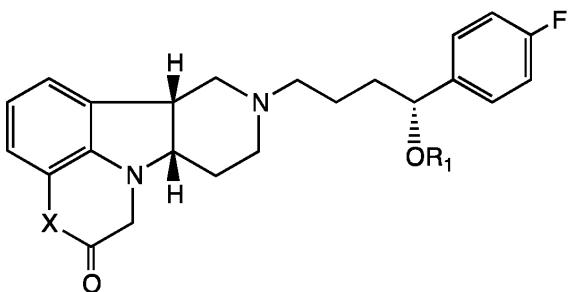
[0073] 2.11 X가 $-N(CH_3)-O-$ 이고 Y가 $-CH(O-R_1)-O-$ 이며, R_1 이 H인; 즉, 화학식 II-E를 갖는 화합물 II:



[0074]

[0075] 2.12 고체 형태의, 예를 들면 고체 염 형태의 화합물 II 또는 2.1-2.11 중 임의의 화합물.

[0076] 제3 양태에서, 본 개시 내용은 유리 또는 염 형태, 예를 들면 단리된 또는 정제된 유리 또는 염 형태의 화학식 III의 화합물(화합물 III)에 관한 것이다:



[0077]

[0078] 상기 식에서:

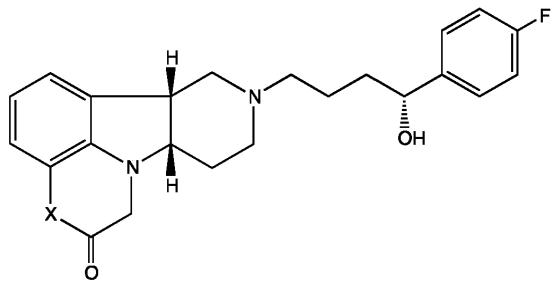
[0079] X는 $-NH-$ 또는 $-N(CH_3)-O-$ 고;

[0080] R_1 은 H, $-C(O)-C_{1-21}$ 알킬(예를 들어, $-C(O)-C_{1-5}$ 알킬, $-C(O)-C_{6-15}$ 알킬 또는 $-C(O)-C_{16-21}$ 알킬)이고, 바람직하게는 상기 알킬은 경우에 따라 포화 또는 불포화되고 경우에 따라 하나 이상의 히드록시 또는 C_{1-22} 알콕시(예를 들어, 예특시)기로 치환된 직쇄이며, 예를 들면 R_1 은 $C(O)-C_3$ 알킬, $-C(O)C_6$ 알킬, $-C(O)-C_7$ 알킬, $-C(O)-C_9$ 알킬, $-C(O)-C_{11}$ 알킬, $-C(O)-C_{13}$ 알킬 또는 $-C(O)-C_{15}$ 알킬이다.

[0081] 본 개시 내용은 하기를 포함하는, 유리 또는 염 형태, 예를 들면 단리된 또는 정제된 유리 또는 염 형태의 화학식 III의 화합물의 추가의 예시적인 실시양태를 제공한다:

[0082] 3.1 유리 또는 염 형태, 예를 들면 단리된 또는 정제된 유리 또는 염 형태의, R_1 이 H인; 즉, 화학식 III-

A를 갖는 화합물 III:



화학식 III-A

[0083]

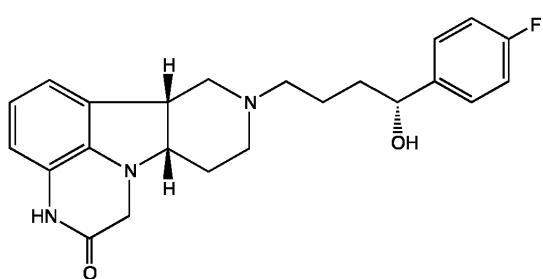
3.2 X가 -NH-인 화합물 III 또는 3.1;

[0085]

3.3 X가 -N(CH₃)-인 화합물 III 또는 3.1;

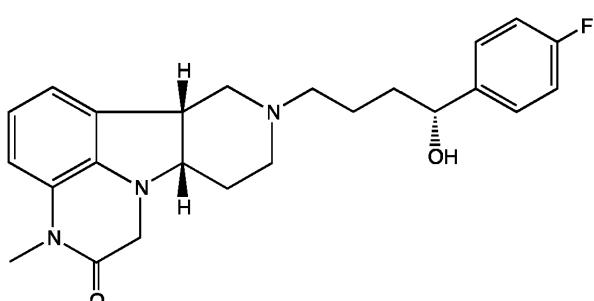
[0086]

3.4 X가 -NH-인; 즉, 화학식 III-B를 갖는 화합물 3.1:



화학식 III-B

[0087]

3.5 X가 -N(CH₃)-인; 즉, 화학식 III-C를 갖는 화합물 3.1:

화학식 III-C

[0089]

3.6 화합물이 70% 초과의 부분입체이성질체 과잉률을 갖는 것인 화합물 III 또는 3.1-3.5 중 임의의 화합물;

[0091]

3.7 화합물이 80% 초과의 부분입체이성질체 과잉률을 갖는 것인 화합물 III 또는 3.1-3.6 중 임의의 화합물;

[0092]

3.8 화합물이 90% 초과의 부분입체이성질체 과잉률을 갖는 것인 화합물 III 또는 3.1-3.7 중 임의의 화합물;

[0093]

3.9 화합물이 95% 초과의 부분입체이성질체 과잉률을 갖는 것인 화합물 III 또는 3.1-3.8 중 임의의 화합물;

[0094]

3.10 화합물이 실질적으로 순수한 부분입체이성질체 형태인 (즉, 다른 부분입체이성질체가 실질적으로 없는) 화합물 III 또는 3.1-3.9 중 임의의 화합물;

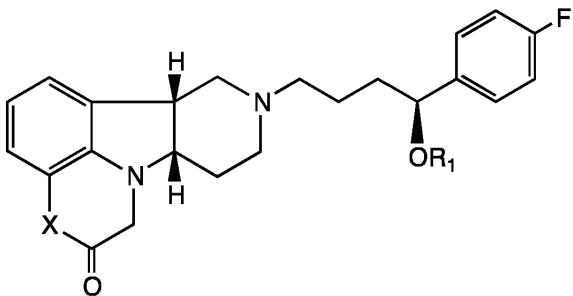
[0095]

3.11 고체 형태의, 예를 들면 고체 염 형태의 화합물 III 또는 3.1-3.10 중 임의의 화합물.

[0096]

제4 양태에서, 본 개시 내용은 유리 또는 염 형태, 예를 들면 단리된 또는 정제된 유리 또는 염 형태의 화학식

IV의 화합물(화합물 IV)에 관한 것이다:



화학식 IV

[0097]

상기 식에서:

[0099]

X는 $-\text{NH}-$ 또는 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 이고;

[0100]

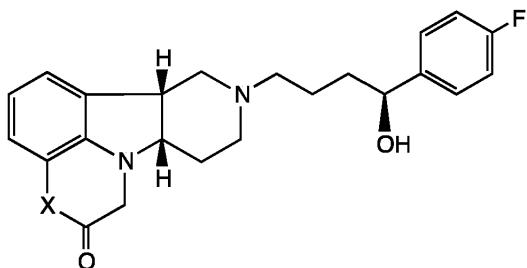
R_1 은 H, $-\text{C}(0)-\text{C}_{1-21}$ 알킬(예를 들어, $-\text{C}(0)-\text{C}_{1-5}$ 알킬, $-\text{C}(0)-\text{C}_{6-15}$ 알킬 또는 $-\text{C}(0)-\text{C}_{16-21}$ 알킬)이고, 바람직하게는 상기 알킬은 경우에 따라 포화 또는 불포화되고 경우에 따라 하나 이상의 히드록시 또는 C_{1-22} 알콕시(예를 들어, 에톡시)기로 치환된 칙쇄이며, 예를 들면 R_1 은 $\text{C}(0)-\text{C}_3$ 알킬, $-\text{C}(0)\text{C}_6$ 알킬, $-\text{C}(0)-\text{C}_7$ 알킬, $-\text{C}(0)-\text{C}_9$ 알킬, $-\text{C}(0)-\text{C}_{11}$ 알킬, $-\text{C}(0)-\text{C}_{13}$ 알킬 또는 $-\text{C}(0)-\text{C}_{15}$ 알킬이다.

[0101]

본 개시 내용은 하기를 포함하는, 유리 또는 염 형태, 예를 들면 단리된 또는 정제된 유리 또는 염 형태의 화학식 IV의 화합물의 추가의 예시적인 실시양태를 제공한다:

[0102]

4.1 유리 또는 염 형태, 예를 들면 단리된 또는 정제된 유리 또는 염 형태의, R_1 이 H인; 즉, 화학식 IV-A를 갖는 화합물 IV:



화학식 IV-A

[0103]

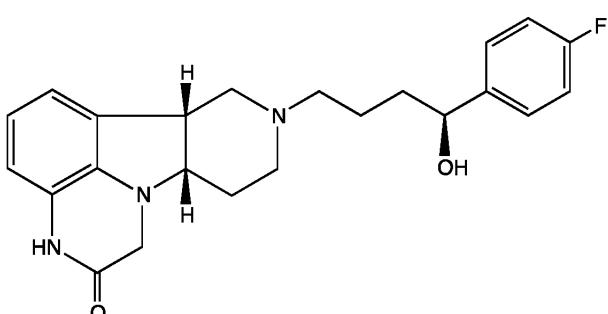
4.2 X가 $-\text{NH}-$ 인 화합물 IV 또는 4.1;

[0105]

4.3 X가 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 인 화합물 IV 또는 4.1;

[0106]

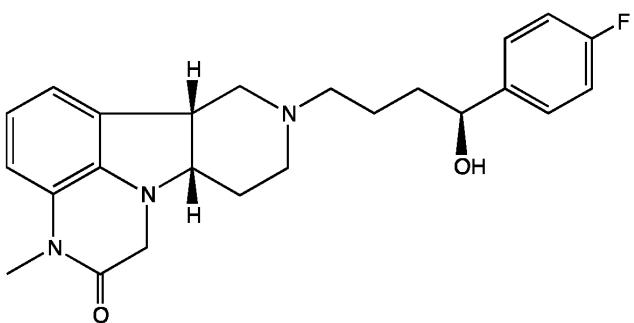
4.4 X가 $-\text{NH}-$ 인; 즉, 화학식 IV-B를 갖는 화합물 4.1:



화학식 IV-B

[0107]

- [0108] 4.5 X가 $-N(CH_3)-$ 인; 즉, 화학식 IV-C를 갖는 화합물 4.1:



화학식 IV-C

- [0109]
- [0110] 4.6 화합물이 70% 초과의 부분임체이성질체 과잉률을 갖는 것인 화합물 IV 또는 4.1-4.5 중 임의의 화합물;
- [0111] 4.7 화합물이 80% 초과의 부분임체이성질체 과잉률을 갖는 것인 화합물 IV 또는 4.1-4.6 중 임의의 화합물;
- [0112] 4.8 화합물이 90% 초과의 부분임체이성질체 과잉률을 갖는 것인 화합물 IV 또는 4.1-4.7 중 임의의 화합물;
- [0113] 4.9 화합물이 95% 초과의 부분임체이성질체 과잉률을 갖는 것인 화합물 IV 또는 4.1-4.8 중 임의의 화합물;
- [0114] 4.10 화합물이 실질적으로 순수한 부분임체이성질체 형태인 (즉, 다른 부분임체이성질체가 실질적으로 없는) 화합물 IV 또는 4.1-4.9 중 임의의 화합물;
- [0115] 4.11 고체 형태의, 예를 들면 고체 염 형태의 화합물 IV 또는 4.1-4.10 중 임의의 화합물.
- [0116] 제5 양태에서, 본 개시 내용은 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의, 상기 화합물 I 또는 1.1-1.30, 화합물 II 또는 2.1-2.12, 화합물 III 또는 3.1-3.11, 또는 화합물 IV 또는 4.1-4.11(이하, 집합적으로 "화학식 I-IV 이하의 화합물" 또는 "본 개시 내용의 화합물")의 각각을 제공한다. 본 개시 내용은 하기를 포함하는, 화학식 I-IV 이하의 화합물의 추가의 예시적인 실시양태를 제공한다:
- [0117] 5.1 염이 염산, 브롬화수소산, 황산, 셀팜산, 인산, 질산, 아세트산, 프로피온산, 석신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 살파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄 디설폰산, 옥살산, 이세티온산, 등으로부터 선택되는 산 부가염인 화학식 I-IV 이하의 화합물;
- [0118] 5.2 염이 푸마르산 부가염인 화학식 I-IV 이하의 화합물;
- [0119] 5.3 염이 인산 부가염인 화학식 I-IV 이하의 화합물;
- [0120] 5.4 염이 톨루엔설폰산 부가염인 화학식 I-IV 이하의 화합물;
- [0121] 5.5 염이 고체 형태인 5.1 - 5.4 중 임의의 화합물.
- [0122] 제6 양태에서, 본 개시 내용은 화합물 I 또는 1.1-1.30, 화합물 II 또는 2.1-2.12, 화합물 III 또는 3.1-3.11, 또는 화합물 IV 또는 4.1-4.11 중 어느 하나에 따른 화합물(집합적으로, 화학식 I-IV 이하의 화합물 또는 본 개시 내용의 화합물)을, 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합하여 포함하는 약학 조성물(약학 조성물 6)을 제공한다. 본 개시 내용은 하기를 포함하는, 약학 조성물 6의 추가의 예시적인 실시양태를 제공한다:
- [0123] 6.1 화합물 I 또는 1.1-1.30 중 임의의 화합물을 포함하는 약학 조성물 6;
- [0124] 6.2 화합물 II 또는 2.1-2.12 중 임의의 화합물을 포함하는 약학 조성물 6;
- [0125] 6.3 화합물 III 또는 3.1-3.11 중 임의의 화합물을 포함하는 약학 조성물 6;
- [0126] 6.4 화합물 IV 또는 4.1-4.11 중 임의의 화합물을 포함하는 약학 조성물 6;
- [0127] 6.5 화학식 I-IV 이하의 화합물이 고체 형태인 약학 조성물 6 또는 6.1-6.4 중 임의의 약학 조성물;
- [0128] 6.6 화학식 I-IV 이하의 화합물이 화합물 5.1-5.5에 기재된 바와 같은 약학적으로 허용가능한 염 형태인 약

학 조성물 6 또는 6.1-6.5 중 임의의 약학 조성물;

[0129] 6.7 화학식 I-IV 이하의 화합물이 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합된 약학 조성물 6 또는 6.1-6.6 중 임의의 약학 조성물.

[0130] 바람직한 실시양태에서, 본 개시 내용의 약학 조성물은 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 II-A, II-B, 또는 II-C의 화합물을, 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합하여 포함한다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 개시 내용의 약학 조성물은 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 III-A, III-B 또는 III-C의 화합물을, 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합하여 포함한다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 개시 내용의 약학 조성물은 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 IV-A, IV-B 또는 IV-C의 화합물을, 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합하여 포함한다.

[0131] 추가 실시양태에서, 본 개시 내용의 약학 조성물은 지속 또는 지연 방출, 예를 들어, 데포(depot) 제제를 위한 것이다. 일 실시양태에서, 데포 제제(데포 제제 6.8)는 바람직하게는 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의, 바람직하게는 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합되어, 예를 들어, 주사가능한 데포로서 지속 또는 지연 방출을 제공하는 6.1-6.7 중 임의의 약학 조성물이다.

[0132] 추가 실시양태에서, 데포 조성물(데포 조성물 6.9)은 R_1 이 $-C(O)-C_{6-15}$ 알킬인, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의, 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합된, 6.1-6.7 중 임의의 약학 조성물을 포함한다.

[0133] 또 다른 양태에서, 본 개시 내용은 화학식 I-IV 이하의 화합물이 폴리머 매트릭스 내에 존재하는 약학 조성물 6 또는 6.1-6.9 중 임의의 약학 조성물인 약학 조성물 6.10을 제공한다. 일 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 폴리머 매트릭스 내에 분산되거나 용해된다. 추가 실시양태에서, 폴리머 매트릭스는 데포 제제에 사용되는 표준 폴리머 예컨대 히드록시지방산의 폴리에스테르 및 이의 유도체, 또는 알킬 알파-시아노아크릴레이트, 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리오르토 에스테르, 폴리카보네이트, 폴리오르토-카보네이트, 폴리아미노산, 히알루론산 에스테르의 폴리머, 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 폴리머를 포함한다. 추가 실시양태에서, 폴리머는 폴리락타이드, 폴리 d,L-락타이드, 폴리 글리콜라이드, PLGA 50:50, PLGA 85:15 및 PLGA 90:10 폴리머로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 폴리머는 폴리(글리콜산), 폴리-D,L-락트산, 폴리-L-락트산, 상기의 코폴리머, 폴리(지방족 카르복실산), 코폴리옥살레이트, 폴리카프로락톤, 폴리디옥소논, 폴리(오르토 카보네이트), 폴리(아세탈), 폴리(락트산-카프로락톤), 폴리오르토에스테르, 폴리(글리콜산-카프로락톤), 폴리산무수물, 및 알부민, 카제인, 및 왁스를 포함한 천연 폴리머, 예컨대, 글리세롤 모노- 및 디스테아레이트, 등으로부터 선택된다. 바람직한 실시양태에서, 폴리머 매트릭스는 폴리(d,L-락타이드-코-글리콜라이드)를 포함한다.

[0134] 예를 들면, 약학 조성물 6.10의 일 실시양태에서, 화합물은 X가 $-NH-$ 또는 $-N(CH_3)-$ 이고 Y가 $-C(=O)-$ 또는 $-C(H)(OH)-$ 인, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물이다. 약학 조성물 6.10의 또 다른 예에서, 화합물은 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합된, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 II-A, II-B, 또는 II-C의 화합물이다. 약학 조성물 6.10의 또 다른 예에서, 화합물은 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합된, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 III-A, III-B 또는 III-C의 화합물이다. 약학 조성물 6.10의 또 다른 예에서, 화합물은 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합된, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 IV-A, IV-B 또는 IV-C의 화합물이다. 약학 조성물 6.10의 상기 예의 각각의 또 다른 실시양태에서, 폴리머 매트릭스는 폴리(d,L-락타이드-코-글리콜라이드)를 포함한다.

[0135] (약학) 조성물 6 및 6.1-6.10은 폴리머 매트릭스의 분해시 본 개시 내용의 화합물이 방출되는, 지속 또는 지연 방출에 특히 유용하다. 이들 조성물은 최대 180일, 예를 들어, 약 14 내지 약 30 내지 약 180일의 기간에 걸쳐 본 개시 내용의 화합물의 제어된- 및/또는 지속된-방출을 위해 (예를 들어, 데포 조성물로서) 제제화될 수 있다. 예를 들면, 폴리머 매트릭스는 분해되어 본 개시 내용의 화합물을 약 30일, 약 60일 또는 약 90일의 기간에 걸쳐 방출할 수 있다. 또 다른 예에서, 폴리머 매트릭스는 분해되어 본 개시 내용의 화합물을 약 120일, 또는 약 180일의 기간에 걸쳐 방출할 수 있다.

[0136] 또 다른 실시양태에서, 본 개시 내용의 약학 조성물, 예를 들면 본 개시 내용의 데포 조성물, 예를 들어, 약학 조성물 6.10은 주사에 의한 투여용으로 제제화된다.

[0137] 제7 양태에서, 본 개시 내용은 WO 2000/35419 및 EP 1 539 115(미국 공보 번호 2009/0202631)(각각의 전문이 본원에서 인용에 의해 포함됨)에 기재된 삼투압 제어 방출 전달 시스템(OROS)에서의 앞서 기재된 바와 같은 화

학식 I-IV 이하의 화합물을 제공한다. 따라서 제7 양태의 일 실시양태에서, 본 개시 내용은 (a) 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I-IV 이하 중 임의의 화합물 또는 앞서 기재된 바와 같은 본 발명의 약학 조성물을 함유하는 젤라틴 캡슐; (b) 캡슐로부터 바깥 순서로: (i) 장벽 층, (ii) 팽창가능한 층, 및 (iii) 반투과성 층을 포함하는 젤라틴 캡슐 위에 놓인 다층 벽; 및 (c) 상기 벽을 통해 형성되거나 형성가능한 오리피스를 포함하는 약학 조성물 또는 디바이스를 제공한다. (조성물 P.1)

[0138] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 액체, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I-IV 이하의 화합물 또는 본 발명의 약학 조성물, 예를 들어, 약학 조성물 6 또는 6.1-6.10 중 임의의 약학 조성물을 함유하는 젤라틴 캡슐을 포함하는 약학 조성물을 제공하며, 젤라틴 캡슐은 젤라틴 캡슐의 외부 표면과 접촉하는 장벽 층, 장벽 층과 접촉하는 팽창가능한 층, 팽창가능한 층을 에워싸는 반투과성 층, 및 벽에 형성되거나 형성가능한 출구 오리피스를 포함하는 복합 벽에 의해 둘러싸인다. (조성물 P.2)

[0139] 제7 양태의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 액체, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I-IV 이하의 화합물 또는 본 발명의 약학 조성물, 예를 들어, 약학 조성물 6 또는 6.1-6.10 중 임의의 약학 조성물을 함유하는 젤라틴 캡슐을 포함하는 조성물을 제공하며, 젤라틴 캡슐은 젤라틴 캡슐의 외부 표면과 접촉하는 장벽 층, 장벽 층과 접촉하는 팽창가능한 층, 팽창가능한 층을 에워싸는 반투과성 층, 및 벽에 형성되거나 형성가능한 출구 오리피스를 포함하는 복합 벽에 의해 둘러싸이며, 장벽 층은 팽창가능한 층과 출구 오리피스에서의 환경 간에 시일(seal)을 형성한다. (조성물 P.3)

[0140] 제7 양태의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 액체, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I-IV 이하의 화합물 또는 본 발명의 약학 조성물, 예를 들어, 약학 조성물 6 또는 6.1-6.10 중 임의의 약학 조성물을 함유하는 젤라틴 캡슐을 포함하는 조성물을 제공하며, 젤라틴 캡슐은 젤라틴 캡슐의 외부 표면과 접촉하는 장벽 층, 장벽 층과 접촉하는 팽창가능한 층, 적어도 팽창가능한 층을 에워싸는 반투과성 층, 및 젤라틴 캡슐의 외부 표면으로부터 사용 환경에 이르도록 연장되는 투여 형태로 형성되거나 형성가능한 출구 오리피스에 의해 둘러싸인다. (조성물 P.4). 팽창가능한 층은 예를 들면, 젤라틴 캡슐의 대향 층 또는 단부에 위치하는 2개의 섹션과 같은 하나 이상의 개별 섹션으로 형성될 수 있다.

[0141] 제7 양태의 특정 실시양태에서, 삼투압 제어 방출 경구 전달 시스템에서(즉, 조성물 P.1-P.4에서)의 본 개시 내용의 화합물은 액체 제제로 존재하고, 제제는 순수(neat), 액체 활성제, 용액, 혼탁액, 에멀젼 또는 자기 유화 조성물 중의 액체 활성제 등일 수 있다.

[0142] 젤라틴 캡슐, 장벽 층, 팽창가능한 층, 반투과성 층; 및 오리피스의 특성을 포함하는 삼투압 제어 방출 경구 전달 시스템 조성물에 대한 추가 정보는 WO 2000/35419에서 확인될 수 있으며, 그 전문이 본원에서 인용에 의해 포함된다.

[0143] 화학식 I-IV 이하의 화합물 또는 본 개시 내용의 약학 조성물에 대한 다른 삼투압 제어 방출 경구 전달 시스템은 EP 1 539 115(미국 공보 번호 2009/0202631)에서 확인할 수 있으며, 그 전문이 본원에서 인용에 의해 포함된다. 따라서, 제7 양태의 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 (a) 2 이상의 층으로서, 상기 2 이상의 층이 제1 층 및 제2 층을 포함하고, 상기 제1 층이 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 I-IV 이하의 화합물, 또는 앞서 기재된 약학 조성물을 포함하고 상기 제2 층이 폴리머를 포함하는 것인 2 이상의 층; (b) 상기 2 이상의 층을 둘러싸는 외부 벽; 및 (c) 상기 외부 벽에서의 오리피스를 포함하는 조성물 또는 디바이스를 제공한다. (조성물 P.5)

[0144] 조성물 P.5는 바람직하게는 3층 코어를 둘러싸는 반투과성 멤브레인을 이용하며: 이들 실시양태에서 제1 층은 제1 약물 층으로서 지칭되고 소량의 약물(예를 들어, 화학식 I-IV 이하의 화합물) 및 삼투압제 예컨대 염을 함유하며, 제2 약물 층으로 지칭되는 중간층은 다량의 약물, 부형제를 함유하고 염을 함유하지 않으며; 푸시 층으로 지칭되는 제3 층은 삼투압제를 함유하고 약물을 함유하지 않는다. 적어도 하나의 오리피스는 캡슐형 정제의 제1 약물 층 단부 상의 멤브레인을 통해 천공된다. (조성물 P.6)

[0145] 조성물 P.5 또는 P.6은 구획을 확정하는 멤브레인으로서, 멤브레인은 내부 보호 서브코트, 내부에 형성되거나 형성가능한 적어도 하나의 출구 오리피스를 둘러싸며, 멤브레인의 적어도 일부는 반투과성인 멤브레인; 출구 오리피스로부터 떨어져 있고 멤브레인의 반투과성 부분과 유체 연통하는 구획 내에 위치하는 팽창가능한 층; 출구 오리피스에 인접하게 위치한 제1 약물 층; 및 제1 약물 층과 팽창가능한 층 사이의 구획 내에 위치하는 제2 약물 층을 포함할 수 있으며, 약물 층들은 본 발명의 화합물을 이의 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염으로 포함한다. 제1 약물 층 및 제2 약물 층의 상대 점도에 따라, 상이한 방출 프로파일이 얻어진다. 각 층의 최적 점

도를 확인하는 것이 중요하다. 본 발명에서, 점도는 염, 염화나트륨의 첨가에 의해 조절된다. 코어로부터의 전달 프로파일은 약물 총 각각의 중량, 제형 및 두께에 의존한다. (조성물 P.7)

[0146] 특정 실시양태에서, 본 발명은 제1 약물 총이 염을 포함하고 제2 약물 총이 염을 함유하지 않는 조성물 P.7을 제공한다. 조성물 P.5-P.7은 멤브레인과 약물 총 사이에 흐름 촉진 층을 경우에 따라 포함할 수 있다.

[0147] 조성물 P.1-P.7은 일반적으로 삼투압 제어 방출 경구 전달 시스템 조성물로 지칭될 것이다.

[0148] 제8 양태에서, 본 발명은 화학식 I-IV 이하의 화합물 또는 약학 조성물 6 또는 6.1-6.10 또는 P.1-P.7을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 중추 신경계 장애의 치료 또는 예방을 위한 방법(방법 1), 예를 들면 투여되는 화합물 또는 조성물이 하기와 같은 방법 1을 제공한다:

[0149] 1.1 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화합물 I 또는 1.1-1.30 중 임의의 화합물;

[0150] 1.2 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화합물 II 또는 2.1-2.12 중 임의의 화합물;

[0151] 1.3 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화합물 III 또는 3.1-3.11 중 임의의 화합물;

[0152] 1.4 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화합물 IV 또는 4.1-4.11 중 임의의 화합물;

[0153] 1.5 실시양태 5 또는 5.1-5.5 중 임의의 실시양태의 화합물;

[0154] 1.6 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합된, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 II-A, II-B, 또는 II-C의 화합물;

[0155] 1.7 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합된, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 III-A, III-B 또는 III-C의 화합물;

[0156] 1.8 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합된, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 IV-A, IV-B 또는 IV-C의 화합물;

[0157] 1.9 조성물 6 및 6.1-6.10 중 임의의 조성물에 의해 기재된 바와 같은 약학 조성물;

[0158] 1.10 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 II-A, II-B, 또는 II-C의 화합물을, 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합하여 포함하는 약학 조성물;

[0159] 1.11 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 III-A, III-B 또는 III-C의 화합물을, 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합하여 포함하는 약학 조성물;

[0160] 1.12 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 IV-A, IV-B 또는 IV-C의 화합물을, 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합하여 포함하는 약학 조성물;

[0161] 1.13 데포 조성물 6.09 또는 6.10에 기재된 바와 같은 데포 조성물;

[0162] 1.14 약학 조성물 P.1-P.7;

[0163] 1.15 앞서 기재된 바와 같은 삼투압 제어 방출 경구 전달 시스템 조성물.

[0164] 제8 양태의 추가 실시양태에서, 본 개시 내용은 추가로 하기와 기재된 바와 같은 방법 1 또는 방법 1.1-1.15 중 임의의 방법을 제공한다:

[0165] 1.16 중추 신경계 장애가 비만, 불안, 우울증(예를 들면 불응성 우울증 및 MDD), 정신병(치매와 관련한 정신병, 예컨대 진행성 파킨슨병에서의 환각 또는 편집 망상 포함), 조현병, 수면 장애(특히 조현병 및 다른 정신의학적 및 신경학적 질환과 관련된 수면 장애), 성적 장애, 편두통, 두부 통증과 관련된 병태, 사회 공포증, 치매에 있어서의 홍분(예를 들어, 알츠하이머병에 있어서의 홍분), 자폐증에서의 홍분 및 관련된 자폐성 장애, 위장 장애 예컨대 위장관의 운동성의 기능장애, 및 치매, 예를 들면 알츠하이머병 또는 파킨슨병의 치매; 기분 장애; 및 약물 의존증, 예를 들면, 아편 의존증 및/또는 알콜 의존증, 또는 약물 또는 알콜 의존증으로부터의 금단(예를 들어, 아편 의존증); 또는 폭식 장애; 예를 들면, 기분 장애 및 물질 사용 장애의 증상, 예를 들어 물질 사용 장애를 갖는 환자에서 아편제 남용, 및 공존하는 중추 신경계 장애, 예를 들어 우울증, 양극성 우울증 포함, 불안, 수면 장애, 정신병, 예를 들어, 조현병, 또는 알츠하이머병을 포함한 치매로 이루어진 군으로부터 선택된 장애인, 방법 1 또는 방법 1.1-1.15 중 임의의 방법;

[0166] 1.17 중추 신경계 장애가 WO/2009/145900(그 전문이 본원에서 인용에 의해 포함됨)에 기재된 바와 마찬가지

로 세로토닌 5-HT_{2A}, 도파민 D2 수용체 시스템 및/또는 세로토닌 재흡수 수송체(SERT) 경로를 수반하는 장애인, 방법 1 또는 방법 1.1-1.16 중 임의의 방법;

[0167] 1.18 중추 신경계 장애가 μ -오피오이드 수용체를 수반하는 장애인, 방법 1 또는 방법 1.1-1.17 중 임의의 방법;

[0168] 1.19 중추 신경계 장애가 이하의: (i) 우울증을 앓고 있는 환자에서의 정신병, 예를 들어, 조현병; (2) 정신병, 예를 들어, 조현병을 앓고 있는 환자에서의 우울증; (3) 정신병, 예를 들어, 조현병 또는 파킨슨병과 관련된 기분 장애; (4) 정신병, 예를 들어, 조현병 또는 파킨슨병과 관련된 수면 장애; 및 (5) 경우에 따라 환자가 불안 또는 불안 장애의 잔존 증상을 겪고 있는 경우의, 물질 중독, 물질 사용 장애 및/또는 물질 유발성 장애로부터 선택된 장애인, 방법 1 또는 방법 1.1-1.18 중 임의의 방법;

[0169] 1.20 중추 신경계 장애가 정신병, 예를 들어, 조현병이고 상기 환자가 우울증을 앓고 있는 환자인, 방법 1 또는 방법 1.1-1.18 중 임의의 방법;

[0170] 1.21 상기 환자가 통상적인 항정신병 약물, 예를 들어, 클로르프로마진, 할로페리돌, 드로페리돌, 플루페나진, 록사핀, 메소리다진 몰린돈, 퍼페나진, 피모지드, 프로클로르페라진 프로마진, 티오리다진, 티오틱센, 트리플루오페라진, 클로자핀, 아리피프라졸, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈 및 지프라시돈의 부작용을 견딜 수 없는 것인 방법 1 또는 방법 1.1-1.20 중 임의의 방법;

[0171] 1.22 상기 환자가 통상적인 항정신병 약물, 예를 들어, 할로페리돌, 아리피프라졸, 클로자핀, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 및 지프라시돈의 부작용을 견딜 수 없는 것인 방법 1 또는 방법 1.1-1.20 중 임의의 방법;

[0172] 1.23 상기 장애가 우울증이고 상기 환자가 정신병, 예를 들어, 조현병, 또는 파킨슨병을 앓고 있는 환자인, 방법 1 또는 방법 1.1-1.22 중 임의의 방법;

[0173] 1.24 상기 장애가 수면 장애이고 상기 환자가 우울증을 앓고 있는 것인 방법 1 또는 방법 1.1-1.22 중 임의의 방법;

[0174] 1.25 상기 하나 이상의 장애가 수면 장애이고 상기 환자가 정신병, 예를 들어, 조현병을 앓고 있는 것인 방법 1 또는 방법 1.1-1.22 중 임의의 방법;

[0175] 1.26 상기 하나 이상의 장애가 수면 장애이고 상기 환자가 파킨슨병을 앓고 있는 것인 방법 1 또는 방법 1.1-1.22 중 임의의 방법;

[0176] 1.27 상기 하나 이상의 장애가 수면 장애이고 상기 환자가 우울증 및 정신병, 예를 들어, 조현병, 또는 파킨슨병을 앓고 있는 것인 방법 1 또는 방법 1.1-1.22 중 임의의 방법.

[0177] 1.28 상기 환자가, 경우에 따라 앞선 임의의 장애와 함께, 약물 의존 장애를 앓고 있고, 예를 들면, 상기 환자가 아편 의존증 및/또는 알콜 의존증, 또는 약물 또는 알콜 의존증으로부터의 금단을 앓고 있으며, 경우에 따라 환자가 불안 또는 불안 장애의 잔존 증상을 앓고 있는 것인 방법 1 또는 방법 1.1-1.27 중 임의의 방법;

[0178] 1.29 유효량이 1mg-1000mg, 바람직하게는 2.5mg-50mg인, 상기 방법 중 임의의 방법;

[0179] 1.30 유효량이 1mg-100mg/일, 바람직하게는 2.5mg-50mg/일인, 상기 방법 중 임의의 방법;

[0180] 1.31 치료하고자 하는 병태가, 예를 들어 도파민성 의약, 예를 들어, 레보도파 및 레보도파 보조제(카르비도파, COMT 저해제, MAO-B 저해제), 도파민 작동제, 및 항콜린제, 예를 들어, 레보도파로부터 선택된 의약을 제공받은 환자에서의, 이상운동증인, 상기 방법 중 임의의 방법;

[0181] 1.32 환자가 파킨슨병을 앓고 있는 것인 상기 방법 중 임의의 방법.

[0182] 물질 사용 장애 및 물질 유발성 장애는 DSM(정신 장애의 진단 및 통계 매뉴얼)의 제5판에 의해 정의된 물질 관련 장애의 두 카테고리이다. 물질 사용 장애는 결과적으로 문제를 경험함에도 불구하고 개인이 계속 복용하는 물질의 사용으로 인해 발생하는 증상 패턴이다. 물질 유발성 장애는 그 물질에 의한 사용으로 유발되는 장애이다. 물질 유발성 장애는 중독, 금단, 물질 유발성 정신병, 물질 유발성 양극성 및 관련 장애, 물질 유발성 우울장애, 물질 유발성 불안 장애, 물질 유발성 강박-정신증 및 관련 장애를 포함한 물질 유발성 정신 장애, 물질 유발성 수면 장애, 물질 유발성 기능장애, 물질 유발성 정신 착란 및 물질 유발성 신경인지 장애를 포함한다.

- [0183] DSM-V는 물질 사용 장애를 경증, 중등도 또는 중증으로 분류하기 위한 기준을 포함한다. 본원에 개시된 방법의 일부 실시양태에서, 물질 사용 장애는 경증 물질 사용 장애, 중등도 물질 사용 장애 또는 중증 물질 사용 장애로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 물질 사용 장애는 경증 물질 사용 장애이다. 일부 실시양태에서, 물질 사용 장애는 중등도 물질 사용 장애이다. 일부 실시양태에서, 물질 사용 장애는 중증 물질 사용 장애이다.
- [0184] 불안은 물질 사용 또는 물질 남용의 치료를 받는 환자에서 매우 널리 퍼져있는 동반이환 장애이다. 물질 남용 장애에 대한 일반적인 치료법은 부분 오피오이드 작동제 부프레노르핀과 오피오이드 길항제 날록손의 병용이지만, 이들 약물 중 어느 것도 불안에 어떠한 유의한 효과를 나타내지 않으며, 이에 벤조디아제핀계 항불안제와 같은 제3의 약물이 일반적인 결과로 이어진다. 이것은 치료 요법과 환자 순응을 더욱 어렵게 만든다. 이에 반해, 본 개시 내용의 화합물은 세로토닌 길항작용 및 도파민 조절과 함께 아편체 길항작용을 제공한다. 이로 인해 불안을 수반하는 물질 사용 또는 남용 장애가 있는 환자의 치료에 있어 상당한 개선이 이루어질 수 있다.
- [0185] 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시 내용은 예를 들면, 불안 증상을 겪고 있거나 또는 동반이환 장애로서, 또는 잔존 장애로서 불안으로 진단된 환자에 있어서, 중추 신경계 장애가 물질 중독, 물질 사용 장애 및/또는 물질 유발성 장애, 또는 물질 사용 장애인, 방법 1, 또는 방법 1.1-1.32 중 임의의 방법에 따른 방법을 제공하며, 상기 방법은 항불안제, 예컨대 벤조디아제핀의 추가 투여를 포함하지 않는다. 벤조디아제핀은 이하의 방법 3.1 및 3.2를 참조하여 논의된 화합물을 포함한, GABA-조절 화합물이다.
- [0186] 또 다른 실시양태에서, 본 개시 내용은 화학식 I-IV 이하의 화합물 또는 약학 조성물 6 또는 6.1-6.10 또는 P.1-P.7이 하기를 포함하는, 방법 1 또는 방법 1.1-1.32 중 임의의 방법을 제공한다:
- [0187] 1.33 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합된, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 II-A, II-B, II-C 또는 II-D의 화합물;
- [0188] 1.34 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합된, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 III-A, III-B 또는 III-C의 화합물; 또는
- [0189] 1.35 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합된, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 IV-A, IV-B 또는 IV-C의 화합물
- [0190] 또 다른 실시양태에서, 본 개시 내용은 장애가 조현병 또는 수면 장애인, 앞서 기재된 바와 같은 방법 1 또는 1.1-1.35 중 임의의 방법을 제공한다.
- [0191] 또 다른 실시양태에서, 본 개시 내용은 본 발명의 데포 조성물(예를 들어, 제형 6.8-6.10 중 임의의 데포 조성물), 또는 (약학) 조성물 6 또는 6.1-6.7, 또는 조성물 P.1-P.7이, 약 14일, 약 30일 내지 약 180일의 기간에 걸쳐, 바람직하게는 약 30일, 약 60일 또는 약 90일의 기간에 걸쳐, 본 발명의 화합물의 제어된- 및/또는 지속된-방출을 위해 투여되는 것인 방법 1.1-1.35 중 임의의 방법을 제공한다. 제어된- 및/또는 지속된-방출은, 특히 약물 처치에 대한 비순응 또는 비준수가 흔히 발생하는 항정신병 약물 요법에 대해, 치료의 조기 중단을 회피하기 위해 특히 유용하다.
- [0192] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 개시 내용의 데포 조성물이 소정 기간에 걸쳐 본 발명의 화합물의 제어된- 및/또는 지속된-방출을 위해 투여되는, 앞서 기재된 바와 같은 임의의 방법 1 또는 1.1-1.35를 제공한다.
- [0193] 제9 양태에서, 본 발명은 필요한 환자에게 화학식 I-IV 이하의 화합물 또는 약학 조성물 6 또는 6.1-6.10 또는 P.1-P.7을 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 수면 장애의 예방 또는 치료를 위한 방법(방법 2), (방법 2) 예를 들면 투여되는 화합물 또는 조성물이 이하와 같은 방법 2를 제공한다:
- [0194] 2.1 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화합물 I 또는 1.1-1.30;
- [0195] 2.2 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화합물 II 또는 2.1-2.12;
- [0196] 2.3 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화합물 III 또는 3.1-3.11;
- [0197] 2.4 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화합물 IV 또는 4.1-4.11;
- [0198] 2.5 화합물 5 또는 5.1-5.5;
- [0199] 2.6 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합된, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 II-A, II-B, II-C 또는 II-D의 화합물;

- [0200] 2.7 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합된, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 III-A, III-B 또는 III-C의 화합물;
- [0201] 2.8 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합된, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 IV-A, IV-B 또는 IV-C의 화합물;
- [0202] 2.9 조성물 6 및 6.1-6.10 중 임의의 조성물에 의해 기재된 바와 같은 약학 조성물;
- [0203] 2.10 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 II-A, II-B, 또는 II-C의 화합물을 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합하여 포함하는 약학 조성물;
- [0204] 2.11 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 III-A, III-B 또는 III-C의 화합물을 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합하여 포함하는 약학 조성물;
- [0205] 2.12 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 IV-A, IV-B 또는 IV-C의 화합물을 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합하여 포함하는 약학 조성물;
- [0206] 2.13 데포 조성물 6.09 또는 6.10에 기재된 바와 같은 데포 조성물;
- [0207] 2.14 약학 조성물 P.1-P.7;
- [0208] 2.15 앞서 기재된 바와 같은 삼투압 제이 방출 경구 전달 시스템 조성물.
- [0209] 제9 양태의 추가 실시양태에서, 본 발명은 수면 장애가 수면 유지 불면증, 빈번한 눈뜸, 및 상쾌하지 않은 깨어난 느낌을 포함하는 것인, 방법 2, 또는 2.1-2.15를 제공하며; 예를 들면 하기와 같다:
- [0210] 2.16 수면 장애가 수면 유지 불면증인 상기 방법 중 임의의 방법;
- [0211] 2.17 유효량이 하루에 1mg-5mg, 바람직하게는 2.5-5mg인 상기 방법 중 임의의 방법;
- [0212] 2.18 유효량이 하루에 2.5mg 또는 5mg인 상기 방법 중 임의의 방법;
- [0213] 2.19 수면 장애가 이상운동증을 앓고 있거나 그러한 위험에 있는 환자, 예를 들어, 레보도파 및 레보도파 보조제(카르비도파, COMT 저해제, MAO-B 저해제), 도파민 작동제, 및 항콜린제로부터 선택되는 도파민성 의약을 제공받는 환자, 예를 들어, 레보도파를 제공받는 환자에서의 수면 장애인 상기 방법 중 임의의 방법;
- [0214] 2.20 환자가 파킨슨병을 앓고 있는 것인 상기 방법 중 임의의 방법.
- [0215] 제9 양태의 추가 실시양태에서, 본 발명은 수면 장애가 수면 유지 불면증, 빈번한 눈뜸, 및 상쾌하지 않은 깨어난 느낌을 포함하는 것인, 방법 2, 또는 2.1-2.20 중 임의의 방법을 제공한다.
- [0216] 본 개시 내용의 화합물, 본 개시 내용의 약학 조성물 또는 본 개시 내용의 데포 조성물은 제2 치료제와 함께, 특히 종래의 단일 요법에서 일반적으로 발생하는 바람직하지 않은 부작용을 일으키지 않으면서 병용된 작용제의 치료 활성을 향상시키기 위해 개개 작용제가 단일 요법으로 사용되는 경우보다 저용량으로 사용될 수 있다. 따라서, 본 개시 내용의 화합물은 다른 항우울제, 항정신병약, 다른 최면제, 및/또는 파킨슨병 또는 기분 장애 치료에 사용되는 작용제와 동시에, 순차적으로, 또는 같은 시기에 투여될 수 있다. 또 다른 예에서, 부작용은 본 개시 내용의 화합물을 유리 또는 염 형태의 하나 이상의 제2 치료제와 함께 투여함으로써 감소되거나 최소화될 수 있으며, 여기서 (i) 제2 치료제(들) 또는 (ii) 본 개시 내용의 화합물과 제2 치료제 둘 모두의 투여량은, 작용제/화합물이 단일요법으로 투여되는 경우보다 더 낮다. 특정 실시양태에서, 본 개시 내용의 화합물은 예를 들어, 파킨슨병의 치료에 사용되는 것과 같은 레보도파 및 레보도파 보조제(카르비도파, COMT 저해제, MAO-B 저해제), 도파민 작동제, 및 항콜린제로부터 선택되는 도파민성 의약을 제공받는 환자에서의 이상운동증을 치료하는데 유용하다.
- [0217] 따라서, 제10 양태에서, 본 개시 내용은 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의, GABA 활성을 조절하는 (예를 들어, 그 활성을 향상시키고 GABA 전달을 촉진하는) 화합물, GABA-B 작동제, 5-HT 조절제(예를 들어, 5-HT_{1a} 작동제, 5-HT_{2A} 길항제, 5-HT_{2A} 역작동제, 등), 멜라토닌 작동제, 이온 채널 조절제(예를 들어, 차단제), 세로토닌-2 길항제/재흡수 저해제(SARI), 오렉신 수용체 길항제, H3 작동제 또는 길항제, 노르아드레날린성 작동제 또는 길항제, 갈라닌 작동제, CRH 길항제, 인간 성장 호르몬, 성장 호르몬 작동제, 에스트로겐, 에스트로겐 작동제, 뉴로키닌-1 약물, 항우울제, 및 아편제 작동제 및/또는 부분 아편제 작동제, 및 항정신병약, 예를 들어, 비정형 항정신병약으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제를 추가로 포함하는, 방법 I, 또는 방법 1.1-35

중 임의의 방법, 또는 방법 2 또는 2.1-20 중 임의의 방법을 제공한다 (각각 방법 I-A 및 II-A; 집합적으로, "방법 3").

- [0218] 제10 양태의 추가 실시양태에서, 본 발명은 하나 이상의 치료제를 추가로 포함하는, 하기와 같은 방법 I-A 또는 II-A를 제공한다.
- [0219] 3.1 치료제(들)가 GABA 활성을 조절하는 (예를 들어, 그 활성을 향상시키고 GABA 전달을 촉진하는) 화합물인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0220] 3.2 GABA 화합물이 독세핀, 알프라졸람, 브로마제팜, 클로바잠, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 로라제팜, 미다졸람, 니트라제팜, 옥사제팜, 테마제팜, 트리아졸람, 인디플론, 조피클론, 에스조피클론, 잘레플론, 졸피뎀, 가복사돌, 비가바트린, 티아가빈, EVT 201(Evotec Pharmaceuticals) 및 에스타졸람 중 하나 이상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법 I-A 또는 II-A 또는 3.1;
- [0221] 3.3 치료제가 추가의 5HT2a 길항제인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0222] 3.4 상기 추가의 5HT2a 길항제가 케탄세린, 리스페리돈, 에플리반세린, 볼리난세린(Sanofi-Aventis, 프랑스), 프루반세린, MDL 100907(Sanofi-Aventis, 프랑스), HY 10275(Eli Lilly), APD 125(Arena Pharmaceuticals, 캘리포니아주 샌디에고), 및 AVE8488(Sanofi-Aventis, 프랑스) 중 하나 이상으로부터 선택되는 것인 방법 I-A 또는 II-A 또는 3.3;
- [0223] 3.5 치료제가 멜라토닌 작동제인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0224] 3.6 멜라토닌 작동제가 멜라토닌, 라엘테온(ROZEREM[®], Takeda Pharmaceuticals, 일본), VEC-162(Vanda Pharmaceuticals, 메릴랜드주 록빌), PD-6735(Phase II Discovery) 및 아고멜라틴 중 하나 이상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법 I-A 또는 II-A 또는 3.5;
- [0225] 3.7 치료제가 이온 채널 차단제인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0226] 3.8 상기 이온 채널 차단제가 라모트리진, 가바펜틴 및 프레가발린 중 하나 이상인 방법 I-A 또는 II-A 또는 3.7.
- [0227] 3.9 치료제가 오렉신 수용체 길항제인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0228] 3.10 오렉신 수용체 길항제가 오렉신, 1,3-바이아릴우레아, SB-334867-a (GlaxoSmithKline, 영국), GW649868 (GlaxoSmithKline) 및 벤즈아미드 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법 I-A 또는 II-A 또는 3.9;
- [0229] 3.11 치료제가 세로토닌-2 길항제/재흡수 저해제(SARI)인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0230] 3.12 세로토닌-2 길항제/재흡수 저해제(SARI)가 하나 이상의 Org 50081 (Organon -네덜란드), 리탄세린, 네파조돈, 세르존 및 트라조돈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법 I-A 또는 II-A 또는 3.11;
- [0231] 3.13 치료제가 5HT1a 작동제인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0232] 3.14 5HT1a 작동제가 레피노탄, 사리조탄, 에프타피론, 부스피론 및 MN-305(MediciNova, 캘리포니아주 샌디에고) 중 하나 이상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법 I-A 또는 II-A 또는 3.13;
- [0233] 3.15 치료제가 뉴로키닌-1 약물인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0234] 3.16 뉴로키닌-1 약물이 카소피탄트(Casopitant)(GlaxoSmithKline)인 방법 I-A 또는 II-A 또는 3.15;
- [0235] 3.17 치료제가 항정신병약인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0236] 3.18 항정신병약이 클로르프로마진, 할로페리돌, 드로페리돌, 플루페나진, 록사핀, 메소리다진, 몰린돈, 퍼페나진, 피모지드, 프로클로르페라진 프로마진, 티오리다진, 티오틱센, 트리플루오페라진, 클로자핀, 아리피프라졸, 울란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 지프라시돈 및 팔리페리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법 I-A 또는 II-A 또는 3.17;
- [0237] 3.19 치료제가 항우울제인 방법 I-A 또는 II-A;
- [0238] 3.20 항우울제가 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시탈로프람, 클로미프라민, 데시프라민, 독세핀, 둘록세틴, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 이미프라민, 이소카르복사지드, 마프로틸린, 미르타자핀, 네

파조돈, 노르트립틸린, 파록세틴, 페넬진 설페이트, 프로트립틸린, 세르트랄린, 트래닐시프로민, 트라조돈, 트리미프라민, 및 벤라파신으로부터 선택되는 것인 방법 I-A 또는 II-A 또는 3.19;

[0239] 3.21 항정신병약이 비정형 항정신병약인 방법 I-A 또는 II-A, 3.17 또는 3.18;

[0240] 3.22 비정형 항정신병약이 클로자핀, 아리피프라졸, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 지프라시돈, 및 팔리페리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법 I-A 또는 II-A, 또는 3.17-3.21 중 임의의 방법;

[0241] 3.23 치료제가 방법 3.1-3.22 중 임의의 방법으로부터 선택되는, 예를 들어, 모다피닐, 아르모다피닐, 독세핀, 알프라졸람, 브로마제팜, 클로바잠, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 로라제팜, 미다졸람, 니트라제팜, 옥사제팜, 테마제팜, 트리아졸람, 인디풀론, 조피클론, 에스조피클론, 잘레플론, 졸피뎀, 가복사돌, 비가바트린, 티아가빈, EVT 201(Evotec Pharmaceuticals), 에스타졸람, 케탄세린, 리스페리돈, 애플리반세린, 볼리난세린 (Sanofi-Aventis, 프랑스), 프루반세린, MDL 100907 (Sanofi- Aventis, 프랑스), HY 10275 (Eli Lilly), APD 125 (Arena Pharmaceuticals, 캘리포니아주 샌디에고), AVE8488 (Sanofi-Aventis, 프랑스), 레피노탄, 사리조탄, 에프타피론, 부스피론, MN-305 (MediciNova, 캘리포니아주 샌디에고), 멜라토닌, 라멜테온(ROZEREM[®], Takeda Pharmaceuticals, 일본), VEC- 162(Vanda Pharmaceuticals, 메릴랜드주 록빌), PD-6735(Phase II Discovery), 아고멜라틴, 라모트리진, 가바펜틴, 프레가발린, 오렉신, 1,3-바이아릴우레이, SB-334867-a(GlaxoSmithKline, 영국), GW649868 (GlaxoSmithKline), 벤즈아미드 유도체, Org 50081(Organon -네덜란드), 리탄세린, 네파조돈, 세르존, 트라조돈, Casopitant(GlaxoSmithKline), 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시탈로프람, 클로미프라민, 데시프라민, 독세핀, 둘록세틴, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 이미프라민, 이소카르복사지드, 마프로틸린, 미르타자핀, 네파조돈, 노르트립틸린, 파록세틴, 페넬진 설페이트, 프로트립틸린, 세르트랄린, 트래닐시프로민, 트라조돈, 트리미프라민, 벤라파신, 클로르프로마진, 할로페리돌, 드로페리돌, 플루페나진, 록사핀, 메소리다진, 몰린돈, 퍼페나진, 피모지드, 프로클로르페라진 프로마진, 티오리다진, 티오틱센, 트리플루오페라진, 클로자핀, 아리피프라졸, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 지프라시돈 및 팔리페리돈으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법 I-A 또는 II-A;

[0242] 3.24 치료제가 H3 작동제인 방법 I-A 또는 II-A;

[0243] 3.25 치료제가 H3 길항제인 방법 I-A 또는 II-A;

[0244] 3.26 치료제가 노르아드레날린성 작동제 또는 길항제인 방법 I-A 또는 II-A;

[0245] 3.27 치료제가 갈라닌 작동제인 방법 I-A 또는 II-A;

[0246] 3.28 치료제가 CRH 길항제인 방법 I-A 또는 II-A;

[0247] 3.29 치료제가 인간 성장 호르몬인 방법 I-A 또는 II-A;

[0248] 3.30 치료제가 성장 호르몬 작동제인 방법 I-A 또는 II-A;

[0249] 3.31 치료제가 에스트로겐인 방법 I-A 또는 II-A;

[0250] 3.32 치료제가 에스트로겐 작동제인 방법 I-A 또는 II-A;

[0251] 3.33 치료제가 뉴로카인-1 약물인 방법 I-A 또는 II-A;

[0252] 3.34 치료제가 화학식 (I)의 화합물과 조합되고 치료제가 항파킨슨제 예컨대 L- 도파, 코-카렐도파, 듀오도파, 스탈레보, 시메트렐, 벤즈트로핀, 비페리텐, 브로모크립틴, 엔타카폰, 페르골리드, 프라미택솔, 프로시클리딘, 로피니롤, 셀레질린 및 틀카폰인 방법 I-A 또는 II-A;

[0253] 3.35 치료제가, 혼합 작동제/길항제(예를 들어, 부분 뮤-작동제 활성 및 카파-길항제 활성을 갖는 작용제)를 포함한, 아편제 작동제 또는 부분 아편제 작동제, 예를 들면, 뮤-작동제 또는 부분 작동제, 또는 카파-작동제 또는 부분 작동제인 방법 I-A 또는 II-A;

[0254] 3.36 치료제가 부프레노르핀인 방법으로서, 경우에 따라, 상기 방법이 항불안제, 예를 들어, GABA 화합물 또는 벤조디아제핀을 이용한 보조 치료를 포함하지 않는 것인 방법 3.35;

[0255] 3.37 화학식 (I)의 화합물이 열거된 질환 및/또는 파킨슨병을 앓고 있는 환자에서 수면 장애, 우울증, 정신병, 또는 이들의 임의의 조합을 치료하는데 사용될 수 있는 것인 방법 I-A 또는 II-A;

[0256] 3.38 장애가 정신병, 예를 들어, 조현병, 우울증, 기분 장애, 수면 장애(예를 들어, 수면 유지 및/또는 수면

개시) 또는 이들 장애의 임의의 조합 중 적어도 하나 또는 그 이상으로부터 선택되는 것인 방법 I-A 또는 II-A;

[0257] 3.39 장애가 수면 장애인 상기 방법 중 임의의 방법;

[0258] 3.40 장애가 정신병, 예를 들어, 조현병 또는 파킨슨병과 관련된 수면 장애인 상기 방법 중 임의의 방법; 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태.

[0259] 본 발명의 제11 양태에서, 방법 I-A, II-A 또는 방법 3 또는 3.1-3.40 중 임의의 방법에 기재된 바와 같은 본 개시 내용의 화합물과 하나 이상의 제2 치료제의 조합은 앞서 기재된 바와 같은 약학 조성물 또는 데포 조성물로서 투여될 수 있다. 조합(복합) 조성물은 약물의 2 이상의 별개의 조성물뿐만 아니라 조합된 약물의 혼합물을 포함할 수 있으며, 개개 조성물은 예를 들면, 환자에게 함께 공동 투여될 수 있다.

[0260] 특정 실시양태에서, 방법 I-A, II-A, 3 또는 3.1-3.40은 필요한 환자에게, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의, 본 발명의 화합물을, 비정형 항정신병약, 예를 들어, 클로자핀, 아리피프라졸, 올란자핀, 쿠에티아핀, 리스페리돈, 지프라시돈, 또는 팔리페리돈으로부터 선택되는 화합물과 함께 투여하는 것을 포함하며, 예를 들면 비정형 항정신병약의 투여량이 감소되고/거나 부작용이 감소된다.

[0261] 또 다른 실시양태에서, 방법 I-A, II-A, 3 또는 3.1-3.40은 필요한 환자에게, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의, 본 발명의 화합물을, 항우울제, 예를 들어, 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 시탈로프람, 클로미프라민, 테시프라민, 독세핀, 둘록세틴, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 이미프라민, 이소카르복사지드, 마프로틸린, 미르타자핀, 네파조돈, 노르트립틸린, 파록세틴, 페넬진 설페이트, 프로트립틸린, 세르트랄린, 트레닐시프로민, 트라조돈, 트리미프라민, 또는 벤라팍신과 함께 투여하는 것을 포함한다. 대안으로, 항우울제는 본 발명의 화합물에 더하여 보조 약제로서 사용될 수 있다.

[0262] 또 다른 실시양태에서, 방법 I-A, II-A, 3 또는 3.1-3.40은 필요한 환자에게, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의, 본 발명의 화합물을, GABA 활성을 조절하는 화합물, 예를 들어, 독세핀, 알프라졸람, 브로마제팜, 클로바잠, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 플루니트라제팜, 플루라제팜, 로라제팜, 미다졸람, 니트라제팜, 옥사제팜, 테마제팜, 트리아졸람, 인디플론, 조피클론, 에스조피클론, 잘레플론, 졸피뎀, 가복사돌, 비가바트린, 티아가빈, EVT 201(Evotec Pharmaceuticals), 에스타졸람 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 화합물과 함께 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 GABA 화합물, 벤조디아제핀 또는 임의의 다른 항불안제의 투여를 추가로 포함하지 않는다.

[0263] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 방법 I-A, II-A, 3 또는 3.1-3.40은 필요한 환자에게, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의, 본 발명의 화합물을, 독세핀과 함께 투여하는 것을 포함한다. 독세핀의 투여량은 당업자에게 공지된 임의의 범위에서 달라질 수 있다. 일예에서, 10 mg 용량의 독세핀이 임의의 투여량의 본 발명의 화합물과 조합될 수 있다.

[0264] 또 다른 실시양태에서, 방법 I-A, II-A, 3 또는 3.1-3.40은 필요한 환자에게, 본 발명의 화합물을 비정형 각성제, 예를 들어, 모다피닐, 아드라피닐, 또는 아르모다피닐과 함께(1일 투여 계획의 일부로서 포함) 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 화합물을 이러한 약물과 혼입하는 계획은 보다 규칙적인 수면을 촉진시키고, 예를 들어 양극성 우울증, 조현병과 관련된 인지, 및 파킨슨병 및 암과 같은 병태에서의 과도한 졸음 및 피로의 치료에 있어, 보다 높은 수준의 약물과 관련된 정신병 또는 조병과 같은 부작용을 피한다.

[0265] 화학식 I-IV 이하의 화합물; 약학 조성물 6 및 6.1-6.8; 데포 조성물 6.9 및 6.10; 조성물 P.1-P.7; 방법 1 및 1.1-1.35; 및 방법 2 및 2.1-2.20 각각의 일부 실시양태에서; 본 개시 내용의 화합물은 실질적으로 화학식 A의 화합물이 없다.

[0266] 제12 양태에서, 본 발명은 앞서 기재된 바와 같은 하나 이상의 장애의 치료 또는 예방을 위한 (약제의 제조에 있어서), 예를 들어, 방법 1 또는 1.1-1.35 중 임의의 방법, 방법 2 및 2.1-2.20 중 임의의 방법, 및 방법 3 또는 3.3-3.40, 또는 본 발명의 제11 양태에 기재된 임의의 방법에 있어서 이하에 기재된 바와 같은 화합물의 용도를 제공한다:

[0267] 11.1 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화합물 I 또는 1.1-1.30;

[0268] 11.2 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화합물 II 또는 2.1-2.12;

[0269] 11.3 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화합물 III 또는 3.1-3.11;

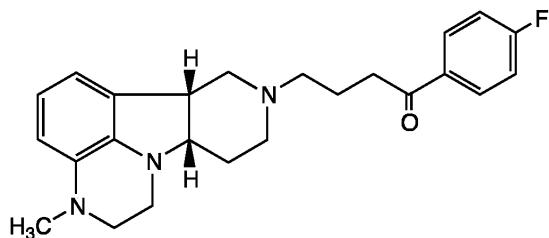
[0270] 11.4 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화합물 IV 또는 4.1-4.11;

- [0271] 11.5 화합물 5 또는 5.1-5.5;
- [0272] 11.6 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 II-A, II-B, II-C, II-D, 또는 II-E의 화합물;
- [0273] 11.7 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 III-A, III-B 또는 III-C의 화합물;
- [0274] 11.8 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 화학식 IV-A, IV-B 또는 IV-C의 화합물;
- [0275] 11.9 약학 조성물 6 및 6.1-6.10;
- [0276] 11.10 약학 조성물 P.1-P.7;
- [0277] 11.11 앞서 기재된 바와 같은 삼투압 제어 방출 경구 전달 시스템 조성물.
- [0278] 제13 양태에서, 본 발명은 앞서 개시된 바와 같은 하나 이상의 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 예를 들어, 방법 1 및 1.1-1.35, 방법 2 및 2.1-2.20, 방법 I-A, II-A, 3 또는 3.1-3.40 중 임의의 방법 또는 본 발명의 제11 또는 제12 양태에 기재된 임의의 방법에 사용하기 위한, 앞서 기재된 바와 같은, 예를 들면 이하의 약학 조성물을 제공한다:
- [0279] 12.1 약학 조성물 6 및 6.1-6.10;
- [0280] 12.2 약학 조성물 P.1-P.7;
- [0281] 12.3 앞서 기재된 바와 같은 삼투압 제어 방출 경구 전달 시스템 조성물.

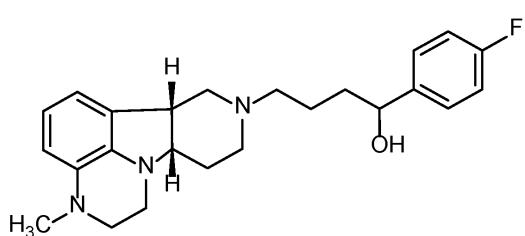
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0282] 문맥상 달리 명시되거나 명확하지 않은 경우, 본 명세서에서 사용되는 다음 용어는 하기의 의미를 갖는다:
- [0283] "알킬"은 본원에서 사용시 달리 명시되지 않는 한, 칙쇄 또는 분지쇄(예를 들어, n-부틸 또는 tert-부틸), 바람직하게는 칙쇄일 수 있는, 예를 들어, 길이가 1개 내지 21개의 탄소 원자인, 포화 또는 불포화 탄화수소 모이어티이다. 예를 들면, "C₁₋₂₁ 알킬"은 1개 내지 21개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타낸다. 일 실시양태에서, 알킬은 하나 이상의 히드록시 또는 C₁₋₂₂ 알콕시(예를 들어, 에톡시)기로 경우에 따라 치환된다. 또 다른 실시양태에서, 알킬은 1개 내지 21개의 탄소 원자를 함유하며, 바람직하게는 칙쇄이고 경우에 따라 포화 또는 불포화되며, 예를 들면 일부 실시양태에서 R₁은 1개 내지 21개의 탄소 원자, 바람직하게는 6-15개의 탄소 원자, 16-21개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 쇄이며, 예를 들어, 이것이 부착되는 -C(O)-와 함께, 예를 들어, 화학식 I의 화합물로부터 절단되는 경우, 천연 또는 비천연, 포화 또는 불포화 지방산의 잔기를 형성한다.
- [0284] 용어 "약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체"는, 약학 조제물에 유용하고, 알레르기성, 발열성 또는 병원성이면서 잠재적으로 질병을 야기하거나 촉진하는 것으로 알려진 물질이 없는 희석제 및 담체를 의미하는 것으로 의도된다. 따라서, 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체는 체액 예컨대 혈액, 소변, 척수액, 타액, 등뿐만 아니라 이들의 구성 성분 예컨대 혈액 세포 및 순환 단백질을 배제한다. 적합한 약학적으로 허용가능한 희석제 및 담체는 약학 제제에 관한 몇몇 익히 알려진 논문 중 어느 하나, 예를 들면 문헌[Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G., eds., *Handbook of Clinical Drug Data*, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., *Principles of Drug Action*, Third Edition, Churchill Livingston, New York, 1990; Katzung, ed., *Basic and Clinical Pharmacology*, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003ybg; Goodman and Gilman, eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; and Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999)]에서 확인할 수 있으며, 이를 모두는 그 전문이 인용에 의해 본원에 포함된다.
- [0285] 화합물에 대한 용어 "정제된", "정제된 형태" 또는 "단리된 및 정제된 형태"는 합성 공정(예를 들어, 반응 혼합물로부터), 또는 천연 공급원 또는 이들의 조합으로부터 단리된 후의 상기 화합물의 물리적 상태를 지칭한다. 따라서, 화합물에 대한 용어 "정제된", "정제된 형태" 또는 "단리된 및 정제된 형태"는 정제 공정 또는 본원에 기재되거나 당업자에게 익히 알려진 공정(예를 들어, 크로마토그래피, 재결정화, LC-MS 및 LC-MS/MS 기법 등)으로부터 얻어진 후의, 본원에 기술되거나 당업자에게 익히 알려진 표준 분석 기법에 의해 특징규명될 수 있을 정도로 충분한 순도의, 상기 화합물의 물리적 상태를 지칭한다.
- [0286] 예를 들면 화학식 II-B 및 II-C의 화합물을 포함한, Z가 -(C=O)- 또는 -(CH(OH))-인 화학식 I의 화합물은, 화학

식 A의 화합물의 대사 물질로서, 및/또는 화학식 B의 화합물의 대사 물질로서 생성될 수 있다:



화학식 A



화학식 B

[0287]

화학식 A의 화합물은, WO 2009/145900(그 전문이 본원에서 인용에 의해 포함됨)에 개시 및 청구된 바와 마찬가지로, 유의한 추체외 부작용없이 5-HT_{2A}, SERT 및/또는 D₂ 수용체 관련 장애의 효과적인 치료를 제공하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 화학식 A의 화합물의 대사로부터 생성되는 화학식 II-B 및 II-C의 화합물의 혈장 수준은 매우 낮고, 아마도 화학식 A의 화합물의 치료 활성에 유의하게 기여하지 못한다. 화학식 II-D 및 II-E의 화합물이 또한 대사 물질로서 존재할 수 있지만, 이것은 지금껏 검출된 적이 없다. 화학식 I의 화합물은 뜻밖에도 μ-오피오이드 수용체의 길항제로서의 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 이것은 화학식 A의 화합물이 어떠한 μ-오피오이드 수용체 활성 또는 결합을 갖는 것으로 알려지거나 이해된 적이 없기 때문에 예상치 못한 결과이다. X 가 -NH-이고 L이 -O-인 화학식 I의 화합물은 특히 우수한 μ-오피오이드 수용체 길항작용을 갖는 것으로 나타난다. 따라서, 화학식 I의 이러한 화합물은, 불법 약물 투여에 대한 내인성 아편제 반응을 억제함은 물론 불법적인 아편제 약물의 섭취에 의한 직접적인 영향을 억제함으로써, 약물 의존증, 예컨대 아편 의존증 및/또는 알콜 의존증의 치료에 유용할 수 있다.

[0289]

화학식 A의 화합물의 대사 물질이 화학식 A의 화합물과 다소 다른 상대적인 수용체 결합 친화성을 갖는 것은 놀랍다. 예를 들면, 화학식 II-B의 화합물의 수용체 결합 프로파일은, 5-HT_{2A}, D₁ 및 뮤 아편제 수용체에서의 길항제 활성의 조합으로 매우 독특하며, 이에 이러한 화합물이 기분 장애의 치료를 위해 매우 흥미롭도록 해준다. 화학식 A의 화합물은 예를 들면 뮤 아편제 수용체에서 활성적이지 않다.

[0291]

달리 지시한 바가 없다면, 본 개시 내용의 화합물, 예를 들어, 화합물 I 또는 1.1-1.30, 화합물 II 또는 2.1-2.18, 화합물 III 또는 3.1-3.13, 또는 화합물 IV 또는 4.1-4.13(집합적으로, 화학식 I-IV 이하의 화합물)은 유리 또는 염 형태, 예를 들어, 산 부가염 형태로 존재할 수 있다. 충분히 염기성인 본 발명의 화합물의 산 부가염은, 예를 들면, 무기산 또는 유기산, 예를 들면 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레산, 톨루엔 셀폰산, 프로피온산, 석신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 셀파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔셀폰산, 메탄셀폰산, 에탄 디셀폰산, 옥살산, 이세티온산, 등과의 산 부가염이다. 나아가, 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 염은 알칼리 금속 염, 예를 들면 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 예를 들면 칼슘 또는 마그네슘 염, 암모늄 염 또는 생리학적으로 허용 가능한 양이온을 제공하는 유기 염기와의 염, 예를 들면 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르핀린 또는 트리스-(2-히드록시에틸)-아민과의 염이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물의 염은 톨루엔셀폰산 부가염이다. 또 다른 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물의 염은 푸마르산 부가염이다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물의 염은 인산 부가염이다.

- [0292] 본 개시 내용의 화합물은 약제로서의 사용을 위해 의도되며, 따라서 약학적으로 허용가능한 염이 바람직하다. 약제의 사용에 적합하지 않은 염은, 예를 들면, 본 발명의 유리 화합물의 단리 또는 정제를 위해 유용할 수 있으며, 따라서 본원에 또한 포함된다.
- [0293] 본 개시 내용의 화합물은 하나 이상의 키랄 탄소 원자를 포함할 수 있다. 따라서 화합물은 개개 이성질체, 예를 들어, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태로 또는 개개 형태들의 혼합물, 예를 들어, 라세믹/부분입체 이성질체 혼합물로서 존재한다. 비대칭 중심이 (*R*)-, (*S*)-, 또는 (*R,S*)- 구성인 임의의 이성질체가 존재할 수 있다. 본 발명은 개개의 광학 활성 이성질체뿐만 아니라 이들의 혼합물(예를 들어, 라세믹/부분입체이성질체 혼합물) 둘 모두를 포함하는 것으로 이해될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 라세믹 혼합물일 수 있거나 또는 주로, 예를 들어, 순수한, 또는 실질적으로 순수한, 이성질체 형태, 예를 들어, 70% 초과의 거울상이성질체/부분입체이성질체 과잉률("ee"), 바람직하게는 80% 초과의 ee, 더 바람직하게는 90% 초과의 ee, 가장 바람직하게는 95% 초과의 ee일 수 있다. 상기 이성질체의 정제 및 상기 이성질체 혼합물의 분리는 당업계에 알려진 표준 기법(예를 들어, 컬럼 크로마토그래피, 조제용 TLC, 조제용 HPLC, 시뮬레이션된 이동식 베드 등)에 의해 달성될 수 있다.
- [0294] 이중 결합 또는 고리 주위의 치환기의 성질에 의한 기하 이성질체는 시스(*Z*) 또는 트랜스(*E*) 형태로 존재할 수 있고, 두 이성질체 형태 모두 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0295] 또한, 본 개시 내용의 화합물은 이들의 안정 및 불안정 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 안정 동위원소는 동일한 종(즉, 원소)의 풍부한 핵종에 비해 하나의 추가 중성자를 함유하는 비방사성 동위원소이다. 이러한 동위원소를 포함하는 화합물의 활성은 유지되고, 이러한 화합물은 비동위원소 유사체의 약물 동태를 측정하기 위한 유용성을 또한 갖는 것으로 예상된다. 예를 들면, 본 개시 내용의 화합물 상의 특정 위치에서의 수소 원자는 중수소(비방사성의 안정한 동위원소)로 대체될 수 있다. 공지의 안정 동위원소의 예는 중수소, ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O 를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 대안으로, 동일한 종(즉, 원소)의 풍부한 핵종에 비해 추가 중성자를 함유하는 방사성 동위원소인 불안정 동위원소, 예를 들어, ^{123}I , ^{131}I , ^{125}I , ^{11}C , ^{18}F 는, I, C 및 F의 상응하는 풍부한 종을 대체할 수 있다. 본 발명의 화합물의 유용한 동위원소의 또 다른 예는 ^{11}C 동위원소이다. 이를 라디오 동위원소는 본 발명의 화합물의 라디오-이미징 및/또는 약물 동태학적 연구에 유용하다. 나아가, 보다 무거운 동위원소로 분포된 천연 동위원소를 갖는 원자의 치환은 이러한 치환이 대사적으로 책임있는(liable) 위치에서 이루어지는 경우 약물 동태학적 속도의 바람직한 변화를 초래할 수 있다. 예를 들면, 수소 대신 중수소(^2H)의 도입은 수소의 위치가 효소 또는 대사 활성 부위인 경우 대사 분해를 느리게 할 수 있다.
- [0296] 본 개시 내용의 화합물의 독특한 특성 이외에, Y가 -C(H)(OH)-인 화학식 I의 화합물은 또한 에스테르화되어 생리학적으로 가수분해가능하고 허용가능한 에스테르 프로드러그를 형성할 수 있다. 본원에서 사용시, "생리학적으로 가수분해가능하고 허용가능한 에스테르"는, 생리학적 조건하에 가수분해가능하여, 투여될 용량에서 그 자체로 생리학적으로 용인가능한, 한편으로 히드록시를 생성하고 다른 한편으로 산, 예를 들어, 카르복실산을 생성하는 본 개시 내용의 화합물의 에스테르를 의미한다. 예를 들면, Y가 -C(H)(OH)인 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물은 에스테르화되어 프로드러그, 즉, R₁이 -C(O)-C₁₋₂₁알킬인 화학식 I 화학식 II의 화합물을 형성할 수 있다. 일부 바람직한 실시양태에서, R₁은 -C(O)-C₁₋₂₁알킬, 예를 들어, 아실산 에스테르, 예를 들어, 헵탄산 에스테르, 옥탄산 에스테르, 데칸산 에스테르, 도데칸산 에스테르, 테트라데칸산 에스테르 또는 헥사데칸산 에스테르이다.
- [0297] 마찬가지로, 본 개시 내용의 화합물이 아민기를 함유하는 경우, 이러한 아민의 프로드러그, 예를 들어, 메틸 아민 프로드러그가 또한 존재할 수 있으며 여기서 프로드러그는 투여 후 생체 내에서 절단되어 아민 대사 물질을 방출한다.
- [0298] R₁이 -C(O)-C₁₋₂₁알킬, 바람직하게는 -C₆₋₂₁알킬, 더 바람직하게는 C₆₋₁₅알킬이고, 더 바람직하게는 선형의, 포화 또는 불포화이며 경우에 따라 하나 이상의 히드록시 또는 알콕시 기로 치환되는 본 개시 내용의 화합물의 프로드러그는, 장기간 작용 효과를 달성하기 위해 지속된- 및/또는 지연된 방출에 특히 유용하며, 예를 들어, 본 개시 내용의 화합물은 예를 들면 본원에 기재된 임의의 데포 조성물에 기재된 바와 같이, 약 14일 내지 약 30일 내지 약 180일의 기간에 걸쳐, 바람직하게는 약 30일 또는 약 60일 또는 약 90일에 걸쳐 방출된다. 바람직하게는, 지속된 및/또는 지연된 방출 제형은 주사 가능한 제형이다.

[0299]

대안으로 및/또는 부가적으로, 본 개시 내용의 화합물은, 예를 들어, 조성물 6 및 6.1-6.10 중 임의의 조성물에 기재된 바와 같이 본 발명의 화합물을 폴리머 매트릭스 내에 분산, 용해 또는 캡슐화함으로써, 테포 제제로서 포함될 수 있어, 폴리머가 시간에 따라 분해됨에 따라 화합물이 지속적으로 방출된다. 폴리머 매트릭스로부터 본 발명의 화합물의 방출은 예를 들면 약학적 테포 조성물로부터 화합물의 제어된- 및/또는 지연된- 및/또는 지속된-방출을, 약학적 테포가 투여되는 대상체에, 예를 들면 사람과 같은 온혈 동물에 제공한다. 따라서, 약학적 테포는 본 발명의 화합물을 대상체에게 특정 질환 또는 의학적 병태의 치료에 효과적인 농도로 14-180일, 바람직하게는 약 30일, 약 60일 또는 약 90일과 같은 지속된 기간에 걸쳐 전달한다.

[0300]

본 발명의 조성물(예를 들어, 본 발명의 테포 조성물)에서 폴리머 매트릭스에 유용한 폴리머는 히드록시지방산의 폴리에스테르 및 이의 유도체 또는 다른 작용제 예컨대 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리시트르산, 폴리말산, 폴리-베타.-히드록시부티르산, 앱실론.-카프로-락톤 개환 폴리머, 락트산-글리콜산 코폴리머, 2-히드록시부티르산-글리콜산 코폴리머, 폴리락트산-폴리에틸렌글리콜 코폴리머 또는 폴리글리콜산-폴리에틸렌글리콜 코폴리머), 알킬 알파-시아노아크릴레이트의 폴리머(예를 들면 폴리(부틸 2-시아노아크릴레이트)), 폴리알킬렌 옥살레이트(예를 들면 폴리트리메틸렌 옥살레이트 또는 폴리테트라메틸렌 옥살레이트), 폴리오르토 에스테르, 폴리카보네이트(예를 들면 폴리에틸렌 카보네이트 또는 폴리에틸렌프로필렌 카보네이트), 폴리오르토-카보네이트, 폴리아미노산(예를 들면 폴리-감마.-L-알라닌, 폴리-감마.-벤질-L-글루탐산 또는 폴리-y-메틸-L-글루탐산), 히알루론산 에스테르, 등을 포함할 수 있으며, 이들 폴리머 중 하나 이상이 사용될 수 있다.

[0301]

폴리머가 코폴리머이면, 이들은 랜덤, 블록 및/또는 그라프트 코폴리머 중 임의의 것일 수 있다. 상기의 알파-히드록시카르복실산, 히드록시디카르복실산 및 히드록시트리카르복실산이 그들의 분자에 광학 활성을 갖는 경우, D-이성질체, L-이성질체 및/또는 DL-이성질체 중 임의의 하나가 사용될 수 있다. 이들 중, 알파-히드록시카르복실산 폴리머(바람직하게는 락트산-글리콜산 폴리머), 이의 에스테르, 폴리-알파-시아노아크릴산 에스테르, 등이 사용될 수 있으며, 락트산-글리콜산 코폴리머(폴리(락타이드-알파-글리콜라이드) 또는 폴리(락트산-코-글리콜산으로도 지칭됨, 이하에서는 PLGA로서 지칭됨)가 바람직하다. 따라서, 일 양태에서 폴리머 매트릭스에 유용한 폴리머는 PLGA이다. 본원에서 사용시, 용어 PLGA는 락트산의 폴리머(폴리락타이드, 폴리(락트산), 또는 PLA로도 지칭됨)를 포함한다. 가장 바람직하게는, 폴리머는 생분해성 폴리(d,L-락타이드-코-글리콜라이드) 폴리머이다.

[0302]

바람직한 실시양태에서, 본 발명의 폴리머 매트릭스는 생체적합성 및 생분해성 폴리머 재료이다. 용어 "생체적 합성"은 신체 조직에 무독성이고, 발암성이 아니며, 염증을 유의하게 유발하지 않는 폴리머 재료로서 정의된다. 매트릭스 재료는 생분해성이어야하며, 여기서 폴리머 재료는 체내 프로세스에 의해 분해되어 신체에 의해 쉽게 처분 가능한 산물을 생성해야 하고 신체에 축적되어서는 안된다. 생분해 산물은 또한 폴리머 매트릭스가 신체와 생체적합하다는 점에서 신체와 생체적합성이어야 한다. 폴리머 매트릭스 재료의 특히 유용한 예는 폴리(글리콜산), 폴리-D,L-락트산, 폴리-L-락트산, 상기의 코폴리머, 폴리(지방족 카르복실산), 코폴리옥살레이트, 폴리카프로락톤, 폴리디옥소논, 폴리(오르토 카보네이트), 폴리(아세탈), 폴리(락트산-카프로락톤), 폴리오르토에스테르, 폴리(글리콜산-카프로락톤), 폴리산무수물, 및 알부민, 카제인, 및 왁스를 포함한 천연 폴리머, 예컨대, 글리세롤 모노- 및 디스테아레이트, 등을 포함한다. 본 발명의 실시에 사용하기 위한 바람직한 폴리머는 dL(폴리락타이드-코-글리콜라이드)이다. 그러한 코폴리머에서 락타이드 대 글리콜라이드의 몰비는 약 75:25 내지 50:50 범위인 것인 바람직하다.

[0303]

유용한 PLGA 폴리머는 약 5,000 내지 500,000 달톤, 바람직하게는 약 150,000 달톤의 중량-평균 분자량을 가질 수 있다. 달성되는 분해 속도에 따라, 폴리머의 상이한 분자량이 사용될 수 있다. 약물 방출의 확산 메카니즘을 위해, 모든 약물이 폴리머 매트릭스로부터 방출될 때까지 폴리머는 온전하게 남아 있어야 하고 이후에 분해되어야 한다. 약물은 또한 폴리머 부형제가 생체침식되면서 폴리머 매트릭스로부터 방출될 수 있다.

[0304]

PLGA는 임의의 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있거나, 또는 상업적으로 입수 가능하다. 예를 들면, PLGA는 시클릭 락타이드, 글리콜라이드, 등으로부터 적합한 촉매를 이용한 개환 중합에 의해 제조될 수 있다 (EP-0058481B2 참조; PLGA 특성에 대한 종합 변수의 영향: 분자량, 조성 및 쇄 구조).

[0305]

PLGA는 생물학적 조건하에 (예를 들면 인간과 같은 온혈 동물의 조직에서 발견되는 물과 생물학적 효소의 존재하에) 가수분해가능하고 효소적으로 절단가능한 에스테르 결합의 파괴로 인해 전체 고체 폴리머 조성물의 분해에 의해 생분해되어 락트산 및 글리콜산을 형성하는 것으로 여겨진다. 락트산과 글리콜산 모두 정상적 대사의 수용성, 무독성 산물이며, 추가 생분해되어 이산화탄소 및 물을 형성할 수 있다. 다시 말해, PLGA는, 예를 들면 인간과 같은 온혈 동물의 신체에서, 물의 존재하에 그의 에스테르기의 가수분해에 의해 분해되어 락트산과 글리-

콜산을 생성하고 산성의 소기후를 생성하는 것으로 여겨진다. 락트산 및 글리콜산은 정상적인 생리학적 조건하에 인간과 같은 온혈 동물의 신체에서 각종 대사 경로의 부산물이며 이에 따라 익히 용인되고 최소한의 전신 독성을 생성한다.

[0306] 또 다른 실시양태에서, 본 발명에 유용한 폴리머 매트릭스는 폴리에스테르의 구조가 별 형상인 스타 폴리머를 포함할 수 있다. 이를 폴리에스테르는 산 잔기 쇄에 의해 둘러싸인 중심 모이어티로서 단일 폴리올 잔기를 갖는다. 폴리올 모이어티는 예를 들면 글루코스 또는 예를 들면 만니톨일 수 있다. 이들 에스테르는 GB 2,145,422 및 미국 특허 번호 5,538,739에 공지 및 기재되어 있으며, 그 전문이 인용에 의해 본원에 포함된다.

[0307] 스타 폴리머는 개시제로서 폴리히드록시 화합물, 예를 들면, 폴리올, 예를 들면, 글루코스 또는 만니톨을 사용하여 제조될 수 있다. 폴리올은 적어도 3개의 히드록시기를 함유하며 분자량이 최대 약 20,000 달톤이며, 폴리올의 히드록시기 중 적어도 1개, 바람직하게는 적어도 2개, 예를 들어, 평균 3개는 폴리락타이드 또는 코-폴리락타이드 쇄를 함유하는 에스테르 기의 형태로 존재한다. 분지형 폴리에스테르, 예를 들면, 폴리(d,L-락타이드-코-글리콜라이드)는 선형 폴리락타이드 쇄의 레이(rays)를 갖는 중심 글루코스 모이어티를 갖는다.

[0308] 앞서 기재된 바와 같은 본 발명의 데포 조성물(예를 들어, 조성물 6 및 6.1-6.10, 폴리머 매트릭스에서)은 마이크로입자 또는 나노입자 형태, 또는 액체 형태의 폴리머를, 본 발명의 화합물이 그 속에 분산되거나 캡슐화된 상태로 포함할 수 있다. "마이크로입자"는 액체 또는 고체 형태의 본 발명의 화합물을 함유하는 고체 입자를 의미하며, 여기서 이러한 화합물은 상기 입자의 매트릭스로서 작용하는 폴리머 내에 분산되거나 용해되어 있다. 폴리머 재료의 적절한 선택에 의해, 결과적인 마이크로입자가 확산성 방출과 생분해성 방출 특성 둘 모두를 나타내도록 마이크로입자 제제가 만들어질 수 있다.

[0309] 폴리머가 마이크로입자 형태인 경우, 마이크로입자는 임의의 적절한 방법을 사용하여, 예컨대 용매 증발 또는 용매 추출 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 용매 증발 방법에서, 본 발명의 화합물 및 폴리머는 휘발성 유기 용매(예를 들면 케톤 예컨대 아세톤, 할로겐화 탄화수소 예컨대 클로로포름 또는 메틸렌 클로라이드, 할로겐화 방향족 탄화수소, 시클릭 에테르 예컨대 디옥산, 에스테르 예컨대 에틸 아세테이트, 니트릴 예컨대 아세토니트릴, 또는 알콜 예컨대 에탄올)에 용해되고 적합한 에멀젼 안정제(예를 들면 폴리비닐 알콜, PVA)를 함유하는 수상에 분산될 수 있다. 이후, 유기 용매는 증발되어 본 발명의 화합물이 그 내부에 캡슐화된 마이크로입자를 제공한다. 용매 추출 방법에서는, 본 발명의 화합물 및 폴리머가 극성 용매(예컨대 아세토니트릴, 디클로로메탄, 메탄올, 에틸 아세테이트 또는 메틸 포르메이트) 중에 용해된 다음 수상으로 (예컨대 물/PVA 용액) 분산될 수 있다. 본 발명의 화합물이 내부에 캡슐화되어 있는 마이크로입자를 제공하기 위한 에멀젼이 제조된다. 분무 건조가 마이크로입자를 제조하기 위한 대안적인 제조 기법이다.

[0310] 본 발명의 마이크로입자의 제조를 위한 또 다른 방법은 또한 미국 특허 번호 4,389,330 및 미국 특허 번호 4,530,840에 기재되어 있다.

[0311] 본 발명의 마이크로입자는 주사 가능한 조성물에 사용하기 위해 허용가능한 크기 범위의 마이크로입자를 생성할 수 있는 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 하나의 바람직한 제조 방법은 미국 특허 번호 4,389,330에 기재된 방법이다. 이 방법에서는 활성제가 적절한 용매에 용해되거나 분산된다. 작용제 함유 매체에 활성제의 원하는 로딩을 갖는 산물을 생성하는 활성 성분에 대한 상대적인 양으로 폴리머 매트릭스 재료를 첨가한다. 경우에 따라, 마이크로입자 생성물의 모든 성분은 용매 매체 중에서 함께 블렌딩될 수 있다.

[0312] 본 발명의 실시에 이용될 수 있는 본 발명의 화합물 및 폴리머 매트릭스 재료를 위한 용매는 유기 용매, 예컨대 아세톤; 할로겐화 탄화수소, 예컨대 클로로포름, 메틸렌 클로라이드, 등; 방향족 탄화수소 화합물; 할로겐화 방향족 탄화수소 화합물; 시클릭 에테르; 알콜, 예컨대, 벤질 알콜; 에틸 아세테이트; 등을 포함한다. 일 실시양태에서, 본 발명의 실시에 이용하기 위한 용매는 벤질 알콜과 에틸 아세테이트의 혼합물일 수 있다. 본 발명에 유용한 마이크로입자의 제조를 위한 추가 정보는 미국 특허 공보 번호 2008/0069885에서 확인할 수 있으며, 그 전문이 인용에 의해 본원에 포함된다.

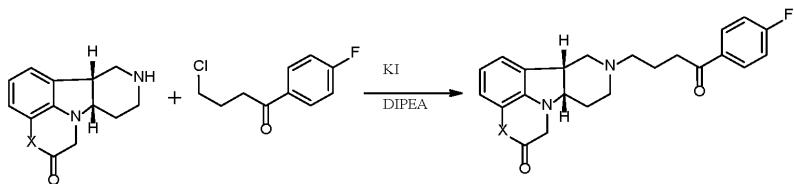
[0313] 마이크로입자에 도입되는 본 개시 내용의 화합물의 양은 일반적으로 약 1 중량% 내지 약 90 중량%, 바람직하게는 30 내지 50 중량%, 더 바람직하게는 35 내지 40 중량% 범위이다. 중량%란 마이크로입자의 총 중량당 본 개시 내용의 화합물의 부(parts)를 의미한다.

[0314] 약학적 데포 조성물은 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체, 예컨대 수흔화성 희석제 또는 담체를 포함할 수 있다.

[0315] 삼투압 제어 방출 경구 전달 시스템 조성물에 대한 상세한 설명은 EP 1 539 115(미국 공보 번호 2009/0202631)

및 WO 2000/35419에서 확인할 수 있으며, 이들 각각은 그 전문이 인용에 의해 본원에 포함된다.

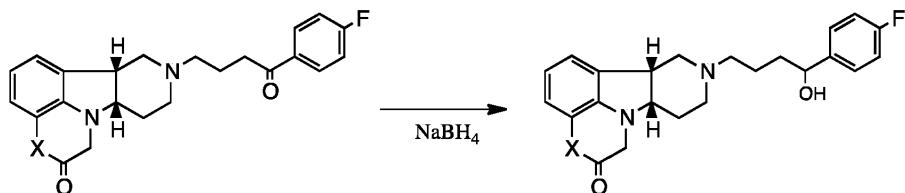
- [0316] "치료적 유효량"은 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체에 투여시, 치료를 위해 의도된 기간에 걸쳐 질환 또는 장애의 경감, 관해 또는 퇴행을 일으키는데 효과적인 본 발명의 화합물(예를 들면 약학적 데포에 함유된 상태)의 임의의 양이다.
- [0317] 본 발명을 실시하는데 이용되는 투여량은 물론, 예를 들어 치료될 특정 질환 또는 병태, 사용되는 본 발명의 특정 화합물, 투여 방식, 및 원하는 요법에 따라 달라질 것이다. 달리 지시한 바가 없다면, 투여를 위한 본 발명의 화합물(유리 염기로 투여되든 염 형태로 투여되든)의 양은 유리 염기 형태의 본 발명의 화합물의 양을 지칭하거나 그러한 화합물의 양에 기초한다 (즉, 양의 계산은 유리 염기 양을 기준으로 한다).
- [0318] 본 발명의 화합물은 경구, 비경구(정맥내, 근육내 또는 피하) 또는 경피를 포함한 임의의 만족스런 루트에 의해 투여될 수 있지만, 바람직하게는 경구 투여된다. 특정 실시양태에서, 예를 들어, 데포 제제에서의 본 발명의 화합물은 바람직하게는 비경구적으로, 예를 들어, 주사에 의해 투여된다.
- [0319] 일반적으로, 방법 1 및 1.1-1.35, 방법 2 및 2.1-2.20, 및 방법 3 및 3.1-3.40에 대한 만족스런 결과, 또는 예를 들어, 앞서 기재된 바와 같이 질환들의 조합 예컨대 적어도 우울증, 정신병의 조합, 예를 들어, (1) 우울증을 앓고 있는 환자에서의 정신병, 예를 들어, 조현병; (2) 정신병, 예를 들어, 조현병을 앓고 있는 환자에서의 우울증; (3) 정신병, 예를 들어, 조현병, 또는 파킨슨병과 관련된 기분 장애; (4) 정신병, 예를 들어, 조현병, 또는 파킨슨병과 관련된 수면 장애; 및 (5) 물질 중독, 물질 사용 장애 및/또는 물질 유발성 장애의 치료를 위한 앞서 기재된 본 개시 내용의 화합물의 용도는 1일 1회 약 1 mg 내지 100 mg, 바람직하게는 1일 1회, 2.5 mg-50 mg, 예를 들어, 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg 또는 50 mg의 오더의 투여량으로 경구 투여시 얻어지는 것으로 나타나며, 바람직하게는 경구 투여에 의한다.
- [0320] 방법 2 또는 2.1-2.20에 대한 만족스런 결과 또는 예를 들어 수면 장애 단독의 치료를 위한 앞서 기재된 바와 같은 본 개시 내용의 화합물의 용도는 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 본 발명의 화합물을 1일 1회 약 2.5mg-5mg, 예를 들어, 2.5mg, 3mg, 4mg 또는 5mg의 오더의 투여량으로 경구 투여시 얻어지는 것으로 나타나며, 바람직하게는 경구 투여에 의한다.
- [0321] 방법 I-A 또는 방법 II-A, 또는 3.1-3.40 중 임의의 방법에 대한 만족스런 결과는 1일 1회, 100mg 미만, 바람직하게는 50mg 미만, 예를 들어, 40mg 미만, 30mg 미만, 20mg 미만, 10mg 미만, 5mg 미만, 2.5mg 미만에서 얻어지는 것으로 나타난다. 방법 II-A 또는 3.1-3.40 중 임의의 방법에 대한 만족스런 결과는 5mg 미만, 바람직하게는 2.5mg 미만에서 얻어지는 것으로 나타난다.
- [0322] 본원에 개시된 장애의 치료를 위해 보다 긴 작용 기간을 달성하기 위해 데포 조성물이 사용되며, 투여량은 보다 짧은 작용의 조성물에 비해 더 높을 것이며, 예를 들어, 1-100mg보다 높은, 예를 들어, 25mg, 50mg, 100mg, 500mg, 1,000mg이거나, 또는 1000mg보다 더 크다. 본 개시 내용의 화합물의 작용 기간은 폴리머 조성물, 즉, 폴리머:약물 비 및 마이크로입자 크기의 조작에 의해 제어될 수 있다. 본 발명의 조성물이 데포 조성물인 경우, 주사에 의한 투여가 바람직하다.
- [0323] 본 개시 내용의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물에서 또는 유기 용매에서, 또는 이들 둘의 혼합물에서 이들 화합물의 유리 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매체가 바람직하다. 이들 염, 예를 들어, 무정형 또는 결정형의 툴루엔설폰산 염의 제조에 대한 추가의 상세한 설명은, PCT/US08/03340 및/또는 미국 출원 번호 61/036,069에서 확인할 수 있다.
- [0324] 본 개시 내용의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 통상적인 희석제 또는 부형제(예로서 참기름이 포함되지만 이에 한정되지 않음) 및 본초 의학 분야에 공지된 기법을 사용하여 제조될 수 있다. 따라서 경구 제형은 정제, 캡슐제, 용액, 혼탁제, 등을 포함할 수 있다.
- [0325] **본 발명의 화합물의 제조 방법:**
- [0326] X가 $-NH-$ 또는 $-N(CH_3)-$ 이고 Y가 $-C(=O)$ 인 본 개시 내용의 화합물은 이하의 반응식 1에 따라 (6bR, 10aS)-2-옥소-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H,7H-페리도[3',4':4,5]페롤로[1,2,3-de]퀴녹살린 또는 이의 1-메틸 유사체를 4-클로로-4'-플루오로부티로페논과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:



반응식 1

[0327]

[0328] X가 $-\text{NH-}$ 또는 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{-}$ 이고 Y가 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 인 본 개시 내용의 화합물은 이하의 반응식 2에 따라, 반응식 1에서 생성된 4-((6bR,10aS)-2-옥소-2,3,6b,9,10,10a-헥사하이드로-1H,7H-페리도[3',4':4,5]페롤로[1,2,3-de]퀴녹살린-8-일)-1-(4-플루오로-페닐)-부탄-1-온(또는 이의 1-메틸 유사체)를 환원제와 반응시킴으로써 제조될 수 있다:



반응식 2

[0329]

[0330] 환원제는 금속 수소화물, 예를 들어, 나트륨 보로하이드라이드, 나트륨 시아노보로하이드라이드, 리튬 알루미늄 하이드라이드, 알루미늄 하이드라이드, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드, 바람직하게는 나트륨 보로하이드라이드일 수 있다. 케톤의 환원을 위한 추가 시약은 문헌[Jerry March, Advanced Organic Chemistry, Reactions Mechanisms and Structures, p. 910-911, (1992, John Wiley & Sons, Inc.), Fourth Edition]에서 확인할 수 있으며, 그 전문이 인용에 의해 본원에 포함된다.

[0331]

본 발명의 화합물의 부분입체이성질체의 단리 또는 정제는 업계에 공지된 통상적인 방법, 예를 들어, 컬럼 정제, 조제용 박층 크로마토그래피, 조제용 HPLC, 결정화, 트리튜레이션(trituration), 시뮬레이션된 이동식 베드 등에 의해 달성될 수 있다.

[0332]

Y가 $-\text{CH}(\text{O}-\text{R}_1)\text{-}$ 이고 R_1 이 H 이외의 것인 화학식 I의 화합물은 몇몇 통상적으로 사용되는 에스테르화 방법 예컨대 아실 할라이드, 무수물 또는 활성 에스테르의 알콜 분해에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, $\text{R}_1\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 알킬인 화학식 I의 화합물은, 바람직하게는 염기(예를 들어, 디이소프로필아민, 트리에틸 아민 또는 피리딘)의 존재하에,

[0333]

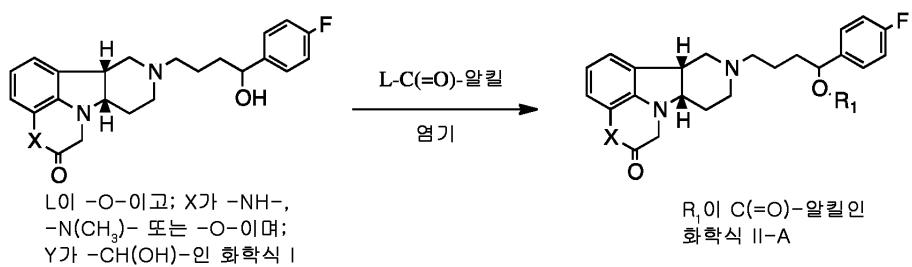
(a) $\text{L}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-21}\text{알킬}$ (여기서 L은 이탈 기 예컨대 할로 기(예를 들면, 클로로 또는 브로모), 트리플루오로메틸설포닐옥시($-\text{OSO}_2\text{CF}_3$), 토실옥시($-\text{O-S(O)}_2\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$), 메틸설포닐옥시($-\text{O-S(O)}_2\text{CH}_3$), 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일옥시 또는 석신이미딜옥시 기임)을,

[0334]

(b) Y가 $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})$ 인 화학식 I의 화합물과

[0335]

반응시킴으로써 제조될 수 있다. 예를 들면 $\text{L}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-21}\text{알킬}$ 은 아세틸 할라이드, 데카노일 할라이드 또는 헵타노일 할라이드이고, 이는 $\text{HO-C}(\text{O})-\text{C}_{1-21}\text{알킬}$ 을, 예를 들어, 티오닐 클로라이드, $\text{P}(\text{X}')_3$ 또는 $\text{P}(\text{X}')_5$ (여기서 X' 는 Cl 또는 Br임)와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. L이 토실옥시- $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-21}\text{알킬}$ 또는 메틸설포닐옥시- $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-21}\text{알킬}$ 인 경우, 이들 화합물은 $\text{HO-C}(\text{O})-\text{C}_{1-21}\text{알킬}$ 을 토실-클로라이드 또는 메실-클로라이드와, 바람직하게는 염기 예컨대 피리딘의 존재하에 반응시킴으로써 제조될 수 있다. R_1 이 H가 아닌 화학식 II-A의 화합물의 합성은 이하의 반응식 3에 요약될 수 있다:



반응식 3

[0336]

[0337] 대안으로, R₁이 H가 아닌 화학식 II-A의 화합물의 합성은 HO-C(O)-C₁₋₂₁알킬을, (i) 염기 예컨대 DIEPA 및 NEt₃의 존재하에 Y가 -C(H)(OH)인 화학식 I의 화합물과, (ii) 탈수 또는 커플링 시약 예컨대 2-플루오로-1-에틸 피리디늄 테트라플루오로보레이트(FEP), 테트라메틸플루오로마미디늄 혼합플루오로포스페이트(TFFH) 또는 1,1,3,3-비스(테트라메틸렌) 클로로우로늄 혼합플루오로포스페이트(PyClU)와 반응시킴으로써 달성될 수 있다.

[0338]

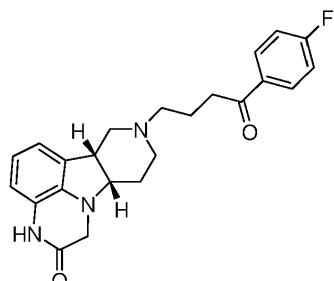
본 개시 내용의 화합물의 염은 미국 특허 번호 6,548,493; 7,238,690; 6,552,017; 6,713,471; 7,183,282; 미국 RE39680; 미국 RE39679; 및 WO 2009/114181에 기재된 바와 마찬가지로 제조될 수 있으며, 각각은 그 전문이 인용에 의해 본원에 포함된다.

[0339]

제조된 화합물의 부분입체이성질체는 예를 들면, 실온에서 CHIRALPAK® AY-H, 5 μ, 30x250mm를 사용하는 HPLC에 의해 분리될 수 있고 10% 메탄올 / 90% 헥산 / 0.1% 디메틸에틸아민으로 용출될 수 있다. 98-99.9%ee의 부분입체이성질체를 생성하는 피크가 230 nm에서 검출될 수 있다.

[0340]

실시예 1: 4-((6bR,10aS)-2-옥소-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H,7H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-de]퀴녹살린-8-일)-1-(4-플루오로-페닐)-부탄-1-온의 합성



[0341]

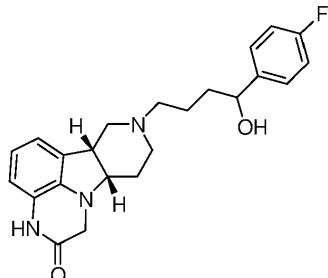
[0342] (6bR, 10aS)-2-옥소-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H,7H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-de]퀴녹살린-8-카르복실산 에틸 에스테르(6.4 g, 21.2 mmol)를 실온에서 HBr 아세트산 용액(64 mL, 33% w/w)에 혼탁시킨다. 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 가열한다. 냉각, 및 에틸 아세테이트(300 mL)를 이용한 처리 후, 혼합물을 여과한다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트(300 mL)로 세척한 다음, 진공하에 건조시킨다. 이후, 얻어진 HBr 염을 메탄올(200 mL)에 혼탁시키고, 이소프로판을 중에서 드라이 아이스로 냉각시킨다. 격렬한 교반 하에, 암모니아 용액(10 mL, 메탄올 중 7N)을 혼탁액에 서서히 첨가하여 혼합물의 pH를 10으로 조정한다. 얻어진 혼합물을 추가 정제없이 진공하에 건조시켜 미정제 (6bR, 10aS)-2-옥소-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H,7H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-de]퀴녹살린(8.0 g)을 얻고, 이는 다음 단계에서 직접적으로 사용된다. MS (ESI) m/z 230.2 [M+H]⁺.

[0343]

미정제 (6bR, 10aS)-2-옥소-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H,7H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-de]퀴녹살린(1.4 g)을 DMF(14 mL) 중에 용해시킨 다음, KI(2.15 g) 및 4-클로로-4'-플루오로부티로페논(2 mL)을 연속하여 첨가한다. 혼합물을 아르곤으로 털기시킨 다음, N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA, 2 mL)을 첨가한다. 혼합물을 78°C에서 2시간 동안 가열한다. 냉각 후, 용매를 감압하에 제거한다. 짙은 갈색의 잔사를 디클로로메탄(100 mL) 중에 혼탁시킨 다음 물(30 mL)로 추출한다. 유기층을 분리하고, K₂CO₃ 위에서 건조시킨다. 여과 후, 용매를 감압하에 제거한다. 얻어진 미정제 생성물을 메탄올 중에 7N 암모니아 0.1%를 함유하는 에틸 아세테이트 중의 메탄올 0 - 10%로 용출하는 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 담황색 고체의 4-((6bR,10aS)-2-옥소-2,3,6b,9,10,10a-헥사히드로-1H,7H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-de]퀴녹살린-8-일)-1-(4-플루오로-페닐)-부탄-1-온(767 mg)를 수득한다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (s, 1H), 8.1 - 8.0 (m, 2H), 7.3 (dd, J

= 8.86 Hz, 2H), 6.8 (d, J = 7.25 Hz, 1H), 6.6 (dd, J = 7.55 Hz, 1H), 6.6 (d, J = 7.74 Hz, 1H), 3.8 (d, J = 14.49 Hz, 1H), 3.3 - 3.3 (m, 1H), 3.2 - 3.2 (m, 1H), 3.1 - 3.0 (m, 1H), 3.0 (t, J = 6.88 Hz, 2H), 2.8 - 2.8 (m, 1H), 2.6 - 2.5 (m, 1H), 2.3 - 2.2 (m, 2H), 2.1 - 2.0 (m, 1H), 1.9 - 1.8 (m, 1H), 1.8 (t, J = 6.99 Hz, 2H), 1.6 (t, J = 11.25 Hz, 2H). MS (ESI) m/z 394.2 [M+H]⁺.

[0344] 실시예 2: 4-((6bR,10aS)-2-옥소-2,3,6b,9,10,10a-헥사하이드로-1H,7H-페리도[3',4':4,5]페롤로[1,2,3-de]퀴녹살린-8-일)-1-(4-플루오로-페닐)-부탄-1-올의 합성

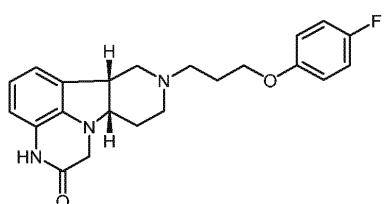


[0345]

[0346] 4-((6bR,10aS)-2-옥소-2,3,6b,9,10,10a-헥사하이드로-1H,7H-페리도[3',4':4,5]페롤로[1,2,3-de]퀴녹살린-8-일)-1-(4-플루오로-페닐)-부탄-1-온(50 mg, 0.127 mmol)을 메탄올(5 mL) 중에 용해시킨다. 교반하여, NaBH₄(31 mg, 0.82 mmol)를 배치식으로 첨가한다. 첨가 완료 후, 혼합물을 실온에서 30분간 교반한다. 메탄올을 감압하에 증발시킨다. 잔사를 디클로로메탄(10 mL)에 용해시킨 다음 물(2 x 0.5 mL)로 추출한다. 모아진 유기 상을 K₂CO₃ 위에서 건조시킨다. 여과 후, 여액을 감압하에 농축한 다음 진공하에 추가 건조시켜 담황색의 거품 고체인 4-((6bR,10aS)-2-옥소-2,3,6b,9,10,10a-헥사하이드로-1H,7H-페리도[3',4':4,5]페롤로[1,2,3-de]퀴녹살린-8-일)-1-(4-플루오로-페닐)-부탄-1-온(45 mg, 수율 90%)을 수득한다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (s, 1H), 7.4 - 7.3 (m, 2H), 7.2 - 7.1 (m, 2H), 6.7 (d, J = 7.29 Hz, 1H), 6.7 - 6.6 (m, 1H), 6.6 (d, J = 7.74 Hz, 1H), 5.4 (s, 1H), 4.7 - 4.4 (m, 1H), 3.8 (d, J = 14.49 Hz, 1H), 3.3 - 3.3 (m, 1H), 3.3 - 3.2 (m, 1H), 3.2 - 3.1 (m, 1H), 2.8 - 2.7 (m, 1H), 2.6 - 2.5 (m, 1H), 2.3 - 2.1 (m, 2H), 2.1 - 2.0 (m, 1H), 2.0 - 1.9 (m, 1H), 1.8 - 1.7 (m, 1H), 1.7 - 1.5 (m, 3H), 1.5 - 1.4 (m, 1H), 1.4 - 1.3 (m, 1H). MS (ESI) m/z 396.2 [M+H]⁺.

[0347]

실시예 3: (6bR,10aS)-8-(3-(4-플루오로페녹시)프로필)-6b,7,8,9,10,10a-헥사하이드로-1H-페리도[3',4':4,5]페롤로[1,2,3-de]퀴녹살린-2(3H)-온의 합성



[0348]

[0349] DMF(2mL) 중의 (6bR,10aS)-6b,7,8,9,10,10a-헥사하이드로-1H-페리도[3',4':4,5]페롤로[1,2,3-de]퀴녹살린-2(3H)-온(100mg, 0.436 mmol), 1-(3-클로로프로필)-4-플루오로벤젠(100 μL, 0.65 mmol) 및 KI(144mg, 0.87 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 3분간 탈기시키고 DIPEA(150 μL, 0.87 mmol)를 첨가한다. 결과적인 혼합물을 78°C로 가열하고 이 온도에서 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 실온으로 냉각한 다음 여과한다. 필터 케이크를 용리제로서 메탄올/메탄올 중의 7N NH₃(1 : 0.1 v/v)의 혼합물에서의 0 - 100% 에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 부분 정제된 생성물을 얻고, 이를 0.1% 포름산을 함유하는 수 중의 0 - 60% 아세토니트릴의 구배를 사용하여 세미-조제용 HPLC 시스템으로 16분에 걸쳐 추가 정제하여 고체의 표제 생성물(50mg, 수율 30%)을 얻는다. MS (ESI) m/z 406.2 [M+1]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (s, 1H), 7.2 - 7.1 (m, 2H), 7.0 - 6.9 (m, 2H), 6.8 (dd, J = 1.03, 7.25 Hz, 1H), 6.6 (t, J = 7.55 Hz, 1H), 6.6 (dd, J = 1.07, 7.79 Hz, 1H), 4.0 (t, J = 6.35 Hz, 2H), 3.8 (d, J = 14.74 Hz, 1H), 3.3 - 3.2 (m, 3H), 2.9 (dd, J = 6.35, 11.13 Hz, 1H), 2.7 - 2.6 (m, 1H), 2.5 - 2.3 (m, 2H), 2.1 (t, J = 11.66 Hz, 1H), 2.0

(d, $J = 14.50$ Hz, 1H), 1.9 – 1.8 (m, 3H), 1.7 (t, $J = 11.04$ Hz, 1H).

[0350] 약리학적 프로파일

앞서 언급한 바와 같이, 본 개시 내용의 화합물은 5-HT_{2A}, D₁ 및 뮤 아편제 수용체에 결합하는 독특한 약리학적 프로파일을 갖는다.

[0352] 예를 들면, 실시예 3의 화합물은 5-HT_{2A}, D₁ 및 뮤 아편제 수용체에 대해 각각 8.3nM, 50nM 및 11nM의 Ki 값의 낮은 나노몰 친화성을 보유한다.

[0353] 실시예 3의 화합물의 약리학적 프로파일은 시험관내 수용체 결합 및 세포 기반 기능 분석 및 5-HT_{2A}, D₁, D₂, 및 뮤 아편제 수용체에서의 기능적 활성의 생체내 시험(DOI-유발성 머리 흔들기, 모르핀-유발성 파잉 행동, 뇌 포스포프로테인 수준(티로신 히드록실라제 및 GluN2B)의 웨스턴 블로팅 측정, 및 통증의 고전적 마우스 꼬리 도파(tail flick) 분석에서 모르핀 활성의 차단 포함)을 이용하여 조사된다.

[0354] 실시예 3의 화합물은 동물에서 구강 활동 및 우수한 대사 안정성을 나타낸다. 실시예 3의 화합물의 경구 투여는 마우스에서 DOI-유발성 머리 흔들기를 강력하게 차단하며 ($EC_{50} = 0.23$ mg/kg, p.o.) 이는 5-HT_{2A} 길항제로서의 강한 기능적 활성을 나타낸다. 실시예 3의 화합물은 도파민 합성의 속도-제한 효소인 선조체 티로신 히드록실라제에 대한 효과의 결여에 의해 지시된 바와 같이, 시험된 용량에서 선조체 도파민 신경 전달을 파괴하지 않는다. 실시예 3의 화합물(0.3mg/kg, p.o.)은 생체내 강력한 모르핀 길항작용을 나타내며, 이의 5-HT_{2A} 수용체 효과에 필적하는 용량 수준에서 (즉, 0.1mg/kg 및 그 이상, p.o.) 마우스에서 모르핀-유발성 파잉 행동 및 모르핀-유발성 무통증을 차단한다.

[0355] 본 개시 내용의 화합물의 약리학적 프로파일의 추가 상세한 설명은 이하의 실시예에서 기재된다.

[0356] 실시예 4: 세포 및 핵 수용체 기능 분석

[0357] 세포 및 핵 수용체 기능 분석은 문헌[Wang, J.B. et al. (1994), FEBS Lett., 338:217-222]의 절차에 따라 화학식 II-B 및 II-C의 화합물에서 실시된다. 화합물은 이들의 IC₅₀ 또는 EC₅₀을 결정하기 위해 몇몇 농도에서 시험된다. 세포 작동제 효과는 각 표적에 대한 공자의 기준 작동제에 대한 대조군 반응의 %로서 계산되고 세포 길항제 효과는 각 타겟에 대한 대조군 기준 작동제 반응의 저해율%로서 계산된다.

[0358] μ (MOP) (h) 수용체에 대한 화학식 II-B의 화합물의 효과를 확인하기 위해 하기의 분석이 수행된다:

분석 (수용체)	공급원	자극	인큐베이션	측정된 성분	검출 방법
μ (MOP) (h) (작동제 효과)	인간 재조합 (CHO 세포)	없음 (0.3 μ M DAMGO 대조군의 경우)	10 min @ 37°C	cAMP	HTRF
μ (MOP) (h) (길항제 효과)	인간 재조합 (CHO 세포)	DAMGO (20 nM)	10 min @ 37°C	cAMP	HTRF

[0359]

[0360] 길항제의 경우, 변형된 Cheng Prusoff 방정식을 사용하여 겉보기 해리 상수(K_B)를 계산한다:

$$K_B = \frac{IC_{50}}{1 + (A/EC_{50A})}$$

[0361]

[0362] 여기서 A = 분석에서 기준 작동제의 농도, 및 EC_{50A} = 기준 작동제의 EC₅₀ 값.

[0363] 화학식 II-B의 화합물은 1.3×10^{-6} M의 IC₅₀; 및 1.4×10^{-7} M의 K_B를 갖는 μ (MOP) (h) (길항제 효과)를 갖는 것으로 확인되었고; 화학식 II-C의 화합물은 시험된 최고 농도인 1×10^{-5} 보다 더 높은 IC₅₀을 갖는 것으로 확인되

었다.

[0364] 화학식 II-B 또는 II-C의 화합물의 존재하에 얻어진 결과는 대조군 작동제 반응의 %로서 표시되고:

$$\frac{\text{측정된 반응}}{\text{대조군 반응}} \times 100$$

[0365]

[0366] 그리고 대조군 작동제 반응의 저해율%로서 표시된다:

$$100 - \left(\frac{\text{측정된 반응}}{\text{대조군 반응}} \times 100 \right)$$

[0367]

[0368] EC₅₀ 값(반 최고치 반응(half-maximal response)을 일으키는 농도) 및 IC₅₀ 값(대조군 작동제 반응의 반 최고치 저해를 일으키는 농도)은 Hill 방정식 곡선 피팅을 사용하여 평균 반복 값으로 생성된 농도-반응 곡선의 비-선형 회귀 분석에 의해 결정된다:

$$Y = D + \left[\frac{A-D}{1 + (C/C_{50})^{nH}} \right]$$

[0369]

[0370] 여기서 Y = 반응, A = 곡선의 좌측 점근선, D = 곡선의 우측 점근선, C = 화합물 농도, 및 C₅₀ = EC₅₀ 또는 IC₅₀, 및 nH = 경사 인자. 분석은 사내에서 개발된 소프트웨어를 사용하여 수행되며 Windows®용 상용 소프트웨어 SigmaPlot® 4.0(SPSS Inc.의 © 1997)에 의해 생성된 데이터와의 비교에 의해 검증된다.

실시예 5: 화학식 II-B 및 II-C의 화합물의 수용체 결합 프로파일

[0372]

수용체 결합은 대조군으로서 화학식 A의 화합물의 토실레이트 염을 사용하여 화학식 II-A 및 II-B 및 실시예 3의 화합물에 대해 결정된다. 이하의 문헌 과정이 사용되며, 각각은 그 전문이 인용에 의해 본원에 포함된다: 5-HT_{2A}: Bryant, H.U. et al. (1996), *Life Sci.*, 15:1259-1268; D2: Hall, D.A. and Strange, P.G. (1997), *Brit. J. Pharmacol.*, 121:731-736; D1: Zhou, Q.Y. et al. (1990), *Nature*, 347:76-80; SERT: Park, Y.M. et al. (1999), *Anal. Biochem.*, 269:94-104; Mu opiate receptor: Wang, J.B. et al. (1994), *FEBS Lett.*, 338:217-222.

[0373]

일반적으로, 시험 화합물의 존재하에 얻어진 결과는 대조군 특이적 결합의 %로서 표시되고:

$$\frac{\text{측정된 특이적 결합}}{\text{대조군 특이적 결합}} \times 100$$

[0374]

[0375] 그리고 대조군 특이적 결합의 저해율%로서 표시된다:

$$100 - \left(\frac{\text{측정된 특이적 결합}}{\text{대조군 특이적 결합}} \times 100 \right)$$

[0376]

[0377] IC₅₀ 값(대조군 특이적 결합의 반 최고치 저해를 일으키는 농도) 및 Hill 계수(nH)는 Hill 방정식 곡선 피팅을 사용하여 평균 반복 값으로 생성된 경쟁 곡선의 비-선형 회귀 분석에 의해 결정된다:

$$Y = D + \left[\frac{A-D}{1 + (C/C_{50})^{nH}} \right]$$

[0378]

[0379] 여기서 Y = 특이적 결합, A = 곡선의 좌측 점근선, D = 곡선의 우측 점근선, C = 화합물 농도, 및 C₅₀ = IC₅₀, 및 nH = 경사 인자. 이 분석은 사내에서 개발된 소프트웨어를 사용하여 수행되며 Windows®용 상용 소프트웨어

SigmaPlot® 4.0(SPSS Inc.의 © 1997)에 의해 생성된 데이터와의 비교에 의해 검증된다. 저해 상수(K_i)는 Cheng Prusoff 방정식을 사용하여 계산되었다:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{(1 + L/K_D)}$$

[0380]

[0381] 여기서 L = 분석에서 라디오리간드의 농도, 및 K_D = 수용체에 대한 라디오리간드의 친화성. 스캐차드 플롯이 K_i 를 결정하는데 사용된다.

[0382]

이하의 수용체 친화성 결과는 대조군으로서 화학식 A의 화합물의 토실레이트 염을 사용하여 얻어진다:

수용체	화학식 II-B (실시예 1)	화학식 II-C (실시예 2)	실시예 3	화학식 A (토실레이트 염)
Ki (nM) 또는 최대 저해율				
5-HT _{2A}	11	240nM에서 31% 저해율	8.3	10
D2	240nM에서 47% 저해율	240nM에서 11% 저해율	160	49
D1	22	100nM에서 13% 저해율	50	41
SERT	240nM에서 44% 저해율	저해는 확인되지 않음	590	16
Mu 아편제 수용체	22	85	11	>10,000

[0383]

실시예 6: 마우스에서 DOI-유발성 머리 혼들기 모델

[0384]

R-(--)-2,5-디메톡시-4-이오도암페타민(DOI)은 세로토닌 5-HT₂ 수용체 패밀리의 작동제이다. 마우스에 투여되면, 이는 빈번한 머리 혼들기와 관련된 행동 프로파일을 나타낸다. 미리 정해진 기간 동안 이러한 머리 혼들기의 빈도가 뇌에서 5-HT₂ 수용체 아고니즘의 추정치로서 취할 수 있다. 이에 반해, 이러한 행동 분석은, 길항제의 존재 또는 부재하에 DOI를 투여하고 길항제의 투여 후 DOI-유발성 머리 혼들기의 감소를 기록함으로써 뇌에서 5-HT₂ 수용체 길항작용을 결정하는데 사용될 수 있다.

[0385]

[0386] 문헌[Darmani et al., *Pharmacol Biochem Behav.* (1990) 36:901-906](그 전문이 인용에 의해 본원에 포함됨)의 방법이 약간 변형하여 이용된다. (\pm)-DOI HCl을 피하 주사하고 마우스를 통상적인 플라스틱 케이지에 즉시 둔다. 머리 혼들기 횟수를 DOI 투여 후 1분에 시작하여 6분간 카운팅한다. DOI의 주입 전 0.5시간째 시험 화합물을 경구 투여한다. 결과는 DOI-유발성 머리 혼들기를 감소시키기 위한 EC₅₀으로서 계산된다. 결과가 하기 표에 제시된다:

화합물	EC ₅₀ (mg/kg, p.o.)
실시예 1 (화학식 II-B)	0.23
실시예 2 (화학식 II-C)	2.03
실시예 3	0.44
화학식 A	0.09
화학식 B	0.31

[0387]

[0388] 결과는, 실시예 1 및 3의 화합물이 DOI 머리 혼들기를 강력히 차단하는 것을 보여주며, 이는 화학식 A 및 C의 기준 화합물에 필적하고, 실시예 5에 제시된 시험관내 5-HT_{2A} 결과와 일치한다. 이에 반해, 실시예 2의 화합물은 기능 분석에서 상대적으로 약하며, 이는 이 화합물이 구조적으로 유사한 다른 화합물에 비해 세로토닌 수용체 (5-HT_{2A}) 길항작용에 있어 비교적 약함을 보여주는 실시예 5의 시험관내 데이터와 일치한다.

[0389]

실시예 7: 마우스 꼬리 도피 분석

[0390]

마우스 꼬리 도피 분석은 구속된 마우스의 통각 반사 역치에 의해 나타내는 무통증의 척도이다. 수컷 CD-1 마우

스는 고밀도 적외선 열원의 집중된 빔 아래에 꼬리를 위치시켜 꼬리를 가열한다. 가열 장치를 켜고 마우스의 꼬리가 열원의 경로 밖으로 도피하는 사이의 시간(대기 시간)을 기록한다. 모르핀의 투여는 무통증을 일으키고, 이는 열에 대한 마우스의 반응에 있어 지연(증가된 대기 시간)을 야기한다. 모르핀 길항제, 즉, 날록손의 사전 투여는 효과를 역전시키고 정상 대기 시간을 초래한다. 이 시험은 뮤-아편체 수용체의 길항작용을 측정하기 위한 기능 분석으로서 사용된다.

[0391]

10마리의 수컷 CD-1 마우스(약 8 주령)를 5개의 처리 그룹의 각각에 할당한다. 그룹은 하기와 같이 처리된다: 그룹 (1) [음성 대조군]: 꼬리 도피 시험 전 60분에 0.25% 메틸셀룰로스 비히클 p.o. 투여, 및 꼬리 도피 시험 전 30분에 식염수 비히클 투여; 그룹 (2) [양성 대조군]: 시험 전 60분에 0.25% 메틸셀룰로스 비히클 p.o. 투여, 및 시험 전 30분에 식염수 중의 5 mg/kg 모르핀 투여; 그룹 (3) [양성 대조군]: 시험 전 50분에 식염수 중의 3 mg/kg 날록손 투여, 및 시험 전 30분에 식염수 중의 5 mg/kg 모르핀 투여; 그룹 (4)-(6): 시험 전 60분에, 0.25% 메틸셀룰로스 비히클 중의 시험 화합물 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg 또는 1 mg/kg p.o. 투여, 및 시험 전 30분에 5 mg/kg 모르핀 투여. 실험은 실시예 1 및 실시예 3의 화합물에 대해 반복된다. 결과는 초 단위로 측정한 평균 대기 시간으로서 하기 표에 표시된다:

	그룹 1 Veh/Veh	그룹 2 Veh/Mor	그룹 3 Nal/Mor	그룹 4 Cmpd/Mor (0.1 mg/kg)	그룹 5 Cmpd/Mor (0.3 mg/kg)	그룹 6 Cmpd/Mor (1 mg/kg)
실시예 1	1.028	9.361	2.496	8.870	6.907	6.240
실시예 3	0.887	8.261	3.013	6.947	5.853	6.537

[0392]

결과는 실시예 1 및 실시예 3의 화합물 둘 모두가 모르핀-유발성 뮤-아편체 수용체 활성의 용량 의존적 차단을 유도하는 것을 입증한다.

[0394]

실시예 8: CNS 포스포프로테인 프로파일

[0395]

포괄적인 문자 인산화 연구가 또한 실시예 1 및 실시예 3의 화합물의 중추 신경계(CNS) 프로파일을 조사하기 위해 수행된다. 선택된 주요 중추 신경계 단백질에 대한 단백질 인산화의 정도는 마우스의 측좌핵에서 측정된다. 조사된 단백질은 ERK1, ERK2, Glu1, NR2B 및 TH(티로신 히드록실라제)를 포함하며, 실시예 1 및 3의 화합물은 항정신병약 리스페리돈 및 할로페리돌과 비교했다.

[0396]

마우스를 실시예 1 또는 3의 화합물을 3 mg/kg으로, 또는 할로페리돌을 2 mg/kg으로 처리했다. 주사 후 30분에서 2시간째 마우스를 집중 마이크로파 두개 조사에 의해 사망시켰으며, 이는 사망 시점에 존재하는 그대로 뇌 포스포프로테인을 보존한다. 이후, 각 마우스 뇌로부터 측좌핵을 해부하고, 슬라이싱하여 액체 질소로 동결시킨다. 문헌[Zhu H, et al., Brain Res. 2010 Jun 25; 1342:11-23]에 기재된 바와 같이, SDS-PAGE 전기영동에 의한 포스포프로테인 분석에 이어 포스포프로테인-특이적 면역블로팅을 위해 샘플을 추가로 준비했다. 각 부위에서의 인산화를 정량하고, (비-인산화된) 단백질의 총 수준으로 정규화하고, 비히클-처리된 대조군 마우스에서의 인산화 수준의 %로서 표시한다.

[0397]

결과는, 실시예 1의 화합물과 실시예 3의 화합물 어느 것도 30분 또는 60분에 Ser40에서 티로신 히드록실라제 인산화에 대해 유의한 효과를 나타내지 않음을 입증하며, 이는 TH 인산화에 있어, 400% 초과의 증가를 나타내는 할로페리돌, 및 500% 초과의 증가를 나타내는 리스페리돈과 대조적이다. 이는 본 발명의 화합물이 도파민 대사를 과과하지 않음을 입증한다.

[0398]

결과는 추가적으로, 실시예 1의 화합물과 실시예 3의 화합물 어느 것도 30-60분에 Tyr1472에서 NR2B 인산화에 대해 유의한 효과를 나타내지 않음을 입증한다. 상기 화합물은 Ser845에서 GluR1 인산화에 있어 약간의 상승과, Thr183 및 Tyr185에서 ERK2 인산화에 있어 약간의 감소를 보여준다.