(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 495/04

(45) 공고일자 1999년06월15일
(11) 등록번호 10-0195566
(24) 등록일자 1999년02월12일

(21) 출원번호 10-1991-0006544
(22) 출원일자 1991년04월24일
(65) 공개번호 특1991-0018387
(43) 공개일자 1991년11월30일

(30) 우선권주장 9009229.7 1990년04월25일 영국(GB)
(73) 특허권자 일라이 릴리 앤드 캄파니 리미티드 테렌스 로저
영국 알지21 2엑스에이 햄프셔 바싱스토크 킹스클레어 로오드
(72) 발명자 지반 쿠마르 샤크라바티
영국 셔리 캠벌리 프림리 홀리 헤지 로오드 3
테렌스 마이클 호튼
영국 햄프셔 판보로우 코브 웨스트 헤스 로오드 134
데이비드 에드워드 터퍼
영국 버크셔 리딩 로워 얼리 밀든홀 클로즈 8
(74) 대리인 이병호, 최달용

심사관 : 신동인

(54) 약제학적 화합물

요약

2-메틸-10-(4-메틸-1-피페라지닐)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀 또는 이의 산 부가염은 약제학적 특성이 있으며, 이의 중추신경계 질환의 치료에 특히 유용하다.

명세서

[발명의 명칭]

약제학적 화합물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 신규한 유기 화합물 및 약제로서의 이의 용도에 관한 것이다.

최근, 중추신경계의 질환을 치료하기 위한 많은 약물들이 시판되고 있다. 이들 약물의 대부분은 정신분열병 및 정신분열형 질병 등의 심각한 정신상태를 치료하기 위한 정신병 치료제로서 공지된 부류이다. 이러한 상태에 이용할 수 있는 약물은 종종 바람직하지 않은 부작용을 지니고 있으므로, 더욱 안전하고 더욱 효과적인 방법으로 증상을 억제 또는 경감하는 더욱 우수한 제품이 요구되고 있다. 또한, 많은 환자들은 현재의 약물 치료에 반응하지 않거나 단지 부분적으로 반응하며, 이러한 부분적 또는 비반응자의 수는 치료받은 사람의 40% 내지 80%이다.

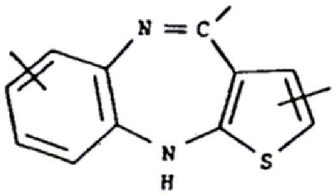
정신병 치료제를 투입할지라도, 환자들은 약물로 인한 파킨슨증후군, 급성 이긴장성 반응, 장시간의 정좌불능증, 만발성 운동장애 및 만발성 이긴장증을 포함하는 약물로 인한 추체외로 증상을 겪기 쉬운 것으로 관찰되었다. 심프슨 앵거스 스케일(Simpson Angus Scale), 반스 장시간 정좌불능증 평가 스케일(Barns Akathisia Rating Scale) 및 이상 불수의 운동 스케일(Abnormal Involuntary Movement Scale ; AIMS)은 추체외로 증상을 평가하기 위한 익히 공지된 스케일이다. 정신분열병 치료용으로 이용가능한 대다수의 약물은 정신 분열병 증상에 대해 유리한 효과를 생성하는 용량으로 사용되는 경우 이러한 추체외로 부작용을 생성하는 경향이 있다. 상당수의 환자에서 심각한 부작용과 효능부족으로 인해, 치료가 거부되거나 종결된다.

많은 약물은 지정효과와 관련이 있으며, 질병의 감정 증상에 바람직하지 않은 영향을 미치어, 우울증을 야기할 수 있다. 몇몇 경우에서, 상기 약물을 장기간 사용하는 경우, 상술한 만발성 운동장애 및 만발성 이긴장증 등의 회복할 수 없는 상태를 유발한다.

널리 사용되는 정신병 치료제인, 할로페리돌은 추체 외로 증상을 많이 유발한다고 보고되어 있으며 또한 만발성 운동장애를 유발할 수도 있다. 더욱 최근에, 트리사이클릭 정신병 치료제의 큰 부류의 하나인 클로자핀이 추체외로 효과를 제거하기 위한 목적으로 도입되었다. 그러나, 당해 화합물은 몇몇 환자에서 무과립세포증을 야기하는 것으로 밝혀졌으며, 이러한 상태는 백혈구 수를 감소시켜 생명을 위협할 수 있으므로, 현재는 매우 엄격한 의학적 관찰 및 감독하에서만 사용된다.

정신병 치료 화합물의 추가의 그룹은 영국 특허 제1 533 235호에 기술되어 있는 화합물이다. 당해 화합물의 다음 구조핵의 티에노벤조디아제핀을 포함한다.

화학식 1



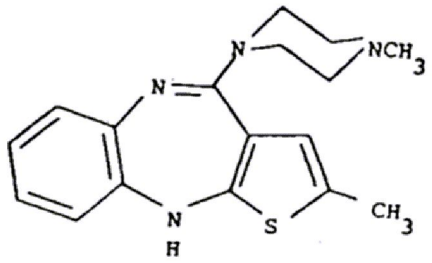
당해 그룹의 주요 화합물인, 플루메자핀, 즉 (7-플루오로-2-메틸-10-(4-메틸-1-피페라지닐)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀)은 정신분열병으로 고생하는 정신병 환자에게 임상적으로 투여하는 단계까지 개발되었다. 플루메자핀으로 치료를 받은 총 17명의 환자에서, 효소 농도가 허용될 수 없을 정도로 높게 증가하였기 때문에, U.S.FDA와 상의후 임상적 시험을 종결하였다. 환자로부터 채취한 혈액 샘플로부터 추정된, 효소 크레아티닌 포스포키나제(CPK) 및 간 효소인, 혈청 글루타메이트 옥살아세트산 트란스아미나제(SGOT) 및 혈청 글루타메이트 피루베이트 트란스아미나제(SGPT)는 통상의 수치를 훨씬 초과하였으며, 이는 독성 가능성을 암시한다. 간 효소 농도를 증가시키는 이러한 면에서, 플루메자핀은 오랫동안 사용되어 왔으나 이의 안전성이 의문시 되고 있는 정신병 치료제인 클로르프로마진과 유사하다.

2명의 환자를 플루메자핀으로 임상 시험한 결과, 상술한 AIMS 스케일에서 측정되는 바와 같은 추체외로 부작용이 나타났다.

본 발명에 이르러, 플루메자핀 및 기타 관련 화합물에 비하여, 놀랍고 기대밖의 특성을 지닌 화합물이 밝혀졌다.

본 발명의 화합물은 구조식(I)의 화합물 또는 이의 산 부가염이다.

화학식 2



(I)

구조식(I)의 유기 염기는 2-메틸-10-(4-메틸-1-피페라지닐)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀이다.

본 발명의 화합물은 다음에 상세히 설명되는 바와 같이 중추신경계에 대한 활성시험용 실험적 스크린 및 임상시험에서 놀랍고도 우수한 결과를 보이며, 이러한 결과는 광범위한 중추신경계 질환의 비교적 안전하고 효과적인 치료를 위한 이의 유용성을 제시한다.

약리학적 시험 결과, 본 발명의 화합물이 D-1 및 D-2 수용체에서 도파민의 길항제이며 또한 항무스카린성, 콜린작용 억제 특성과 5HT-2 수용체 부위에서의 길항 활성을 지닌다는 것이 밝혀졌다. 본 발명의 화합물은 또한 노르아드레날린성 α-수용체에서 길항 활성이 있다. 이러한 특성은 화합물이 이완, 불안해소 또는 구토 억제 특성이 있는 잠재적인 신경이완제이며, 정신 분열병(schizophrenia), 정신 분열형 질병(schizophreniform diseases) 및 급성 조병 등의 정신병 상태를 치료하는데 유용함을 나타낸다. 낮은 복용량에서, 이 화합물은 약한 불안상태를 치료하는데 사용됨을 나타낸다.

상술한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 정신분열병으로 고통받는 정신병 환자의 임상적 평가에서 높은 수준의 활성을 나타내며, 놀랍게도 낮은 복용량 수준에서도 높은 활성을 나타낸다. 복용량 수준은 동물 모델에서의 초기 시험에서 제조된 화합물의 관찰로부터 기대되었던 것보다 더욱 낮은 것으로 밝혀졌다. 성공적으로 사용되는 경우 환자에의 이의 반응 양상은 공지된 정신병 치료제의 반응 양상을 따르며, 주요 평가 스케일로 평가한 결과 본 화합물의 성능과 공지된 정신병 치료제의 효능 사이에는 명백한 유사점이 있다[참조 : Brief Psychiatric Rating Scale(BPRS) (schizophrenia Sub-Scale) 및 Clinical Glibal Impression(CGI)].

정신분열병 환자에 있어서 본 발명의 화합물의 첫 번째 완성된 개방(맹검에 대한 반대 개념으로서) 연구에서, 2주 이상의 치료를 마친 8명의 환자 중 6명은, 1일에 5내지 30㎎을 복용시, BPRS 스케일에서 평가된 바와 같이 4주만에 66 내지 87%의 개선을 나타낸다. 추가적인 2회의 진행중인 임상시험으로부터의 예비적인 결과는, 첫 번째 연구에서 사용된 복용량 수준의 하한선 또는 더 낮은 복용량 수준, 예를 들면,

1일당 2.5 및 5㎎에서 높은 수준의 효능을 입증하고 있다.

더욱이, 치료학적 복용량으로 치료된 환자에서 간 효소의 완만하고 일시적인 증가가 작게 발생하고, 크레아티닌 포스포키나제(CPK)의 혈장 농도는 플루메자핀의 경우보다 더욱 낮으며, 이러한 사실은 근육조직 상에서의 역효과가 낮음을 나타낸다. 또한, 본 발명의 화합물은 기타 최근에 사용되는 신경안정 약물보다 프롤락틴 농도를 더 작게 증가시키며 이러한 사실은 월경주기를 더욱 적게 교란하며 남성의 유방비대증과 유루증을 더 적게 야기함을 암시한다. 임상 연구시 백혈구 세포수의 변화는 관측되지 않는다.

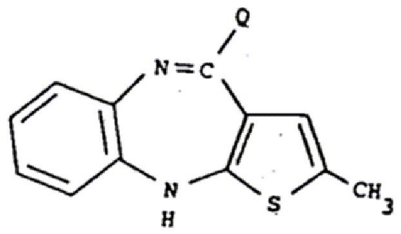
아주 유사한 화합물 , 즉 2-메틸-10-(4-메틸-1-피페라지닐)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀을 8㎎/㎏의 복용량으로 처리한 개의 독성 연구에서, 8마리 개중의 4마리에서 콜레스테롤 농도가 상당히 증가한 반면, 본 발명의 화합물은 콜레스테롤 농도를 전혀 증가시키지 않았다.

따라서, 전체 임상 상황에서 본 발명의 화합물은 탁월한 우수성을 나타내며, 선행기술의 공지된 정신병 치료제보다 부작용 측면이 훨씬 우수하고, 활성 수준이 매우 유리하다.

본 발명의 화합물은 유리 염기 및 산 부가염 형태 모두로 사용될 수 있다. 산 부가염은 바람직하게는 적합한 산, 즉 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산 또는 인산 등의 무기산; 또는 글리콜산, 말레산, 하이드록시말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산 또는 락트산 등의 유기 카복실산, 또는 메탄설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 톨루엔-p-설폰산 또는 나프탈렌-2-설폰산 등의 유기 설폰산 같은 유기산과의 약제학적으로 허용되는, 무독성 산 부가염이다. 약제학적으로 허용되는 산 부가염 이외에도, 피크르산 또는 옥살산과의 기타 산 부가염이 본 발명에 포함되는데, 이는, 이들이 정제 또는 기타 약제학적으로 허용되는 산 부가염의 제조에서 중간체로서 제공될 수 있으며, 또한 유리 염기의 확인, 특성화 또는 정제용으로 유용하기 때문이다.

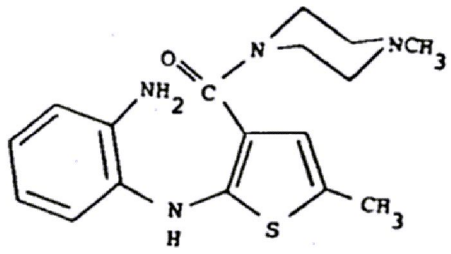
본 발명의 추가의 양태에 따르면, (a) N-메틸피페라진을 일반식(II)의 화합물과 반응시키는 단계 또는 (b) 구조식(III)의 화합물을 폐환시키는 단계를 포함하여 일반식(I)의 화합물 또는 이의 산 부가염을 제조하는 방법이 제공된다.

화학식 3



(II)

화학식 4



(III)

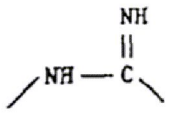
상기식에서 Q는 이탈 가능한 라디칼이다.

적당한 반응 조건 및 Q의 적합한 값은 본 방법을 위해 쉽게 선택할 수 있다.

반응(a)에서, 라디칼 Q는 아미노 그룹 또는 모노- 또는 디알킬-치환된 아미노 그룹(여기서, 각각의 알킬 치환체는 1 내지 4개의 탄소원자를 포함한다), 하이드록실, 티올, 또는 적합하게는 1 내지 4개의 탄소원자를 포함하는 알콕시, 알킬티오 또는 알킬설포닐 그룹, 예를 들면, 메톡시 또는 메틸티오 그룹, 또는 할로겐 원자, 특히 염소 원자일 수 있다. Q는 아미노($-NH_2$), 하이드록실 또는 티올이 바람직하며, 아미노가 가장 바람직하다. 반응은 50 내지 200℃의 온도에서 바람직하게 수행된다.

Q가 아미노인 경우, 일반식(II)의 중간체는 또한 아미노 형태로 존재할 수 있다:

화학식 5

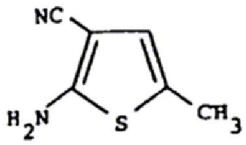
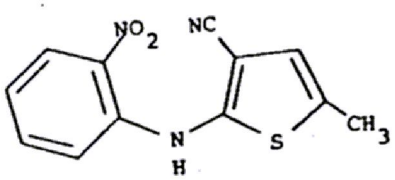


Q가 하이드록실 또는 티올인 경우, 일반식(II)의 중간체는 아미드 또는 티오 아미드 형태로 존재할 수 있다:



또는

일반식(II)의 아미딘(Q는 $-NH_2$이다)은 염 형태, 예를 들면, 염산염 등의 무기산의 염일 수 있으며, 유기 용매, 예를 들면, 아니솔, 톨루엔, 디메틸포름아미드 또는 디메틸설폭사이드중의 N-메틸피페라진과 바람직하게는 100 내지 150℃ 범위의 온도에서 반응시킬 수 있다.

아미딘은, 염기, 예를 들면, 테트라하이드로푸란 등의 용매중 수소화나트륨 또는 테트라하이드로푸한중 n-부틸 리튬; 또는 디메틸설폭사이드중 탄산칼륨 또는 수산화리튬의 존재하에 오르토-할로니트로벤젠과 또는 2상 시스템에서 테트라알킬 암모늄염과 구조식  의 티오펜 화합물을 축합시켜 구조식  의 니토로니트릴을 형성시키고, 당해 니트로니트릴을 수성 에탄올 중에서 염화제 1주석 및 염화수소를 사용하여 일반식(II)의 아미딘으로 동시에 환원시키고 폐환시키거나, 달리는 수소 및 팔라듐/탄소 또는 암모늄 폴리설파이드로 환원시킨 후, 산 촉매로 폐환시킴으로써 제조된다.

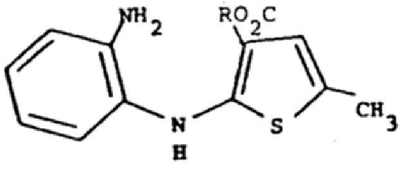
Q가 하이드록실인 경우, 반응(a)는 N-메틸피페라진과 반응하여 금속 아민 착물을 형성할 수 있는 사염화티타늄의 존재하에 바람직하게 수행된다. 지르코늄, 하프늄 또는 바나듐의 염화물 등의 기타 금속 염화물도 사용될 수 있다. 이 반응은 3급 아민(예: 트리에틸아민) 등의 산 결합제의 존재하에 수행될 수 있다.

또한, 반응은 산 결합제로서도 작용하는 과량의 N-메틸피페라진을 사용하여 수행할 수 있다. $TiCL_4$와 가용성 착염을 생성할 수 있는 능력을 갖는다는 점에서, 적어도 보조용매로서 아니솔을 사용하는 것이 특히 바람직할지라도, 톨루엔 또는 클로로벤젠 등의 적합한 유기용매가 반응 매질로서 사용될 수 있다.

경우에 따라, 200℃ 이하의 승온이 반응을 촉진시키기 위해 사용될 수 있으며, 반응을 수행하기 위한 바람직한 온도 범위는 80 내지 120℃이다.

일반식(II)의 중간체 아미드(Q는 -OH이다)는 염기성 가수분해에 의해 상응하는 아미딘(Q는 $-NH_2$이다)으로부터 제조될 수 있거나; 디메틸설폭사이드 등의 적합한 용매중에서 나트륨 메틸설피닐 메타니드를 사용하여 폐환시킴으로써 일반식(IV)로부터 유도될 수 있다:

화학식 6



(IV)

여기서, R은 에스테르 그룹, 바람직하게는 C_{1-4}알킬이다.

또한, 테트라하이드로푸란 등의 적합한 용매중에서, 예를 들면 디사이클로-헥실카보디이미드(DDC)를 사용하여 아미노산을 폐환시킴으로써 당해 아미드를 제조할 수 있다. 예를 들면, 에탄올중 수산화나트륨을 사용하여 염기성 가수분해함으로써, 예를 들면 상기 에스테르로부터 아미노산을 수득할 수 있다.

일반식(II)의 티오아미드(Q는 -SH이다), 이미노티오에테르, 이미노에테르 또는 이미노할라이드, 또는 상기 정의한 바와 같은 Q 라디칼을 포함하는 기타 유도체는 N-메틸 피페라진에 대한 반응성이 더 강한 경향이 있으며, 통상적으로 $TiCL_4$가 존재하지는 않지만 동일한 온도와 용매 조건하에서 반응할 수 있다.

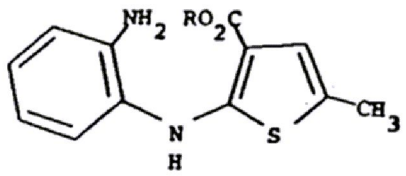
일반식(II)의 티오아미드(Q는 -SH이다)는 무수 염기성 용매(예: 피리딘)중의 상응하는 아미드의 용액을 오황화인으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 유사하게, 아미드는 통상적인 시약으로, 예를 들면, 이미노클로라이드의 경우에는 오염화인으로 처리하여 이미노티오레테르, 이미노에테르 또는 이미노할라이드, 또는 활성 Q 라디칼을 포함하는 기타 유도체로 전환시킬 수 있다.

Q가 이탈 가능한 라디칼인, 특히 Q가 $-NH_2$, -OH 또는 -SH인 일반식(II)의 중간체 화합물 및 Q가 $-NH_2$인 경우 이의 염은 신규한 화합물이고, 본 발명의 추가의 국면을 형성한다.

상기 반응(b)에 대하여, 일반식(III)의 화합물은, 예를 들면, 촉매로서 사염화티타늄을 사용하고 용매로서 아니졸을 사용하여 폐환시킬 수도 있으며, 이러한 반응은 100℃ 내지 250℃, 예를 들면, 150℃ 내지 200℃의 온도에서 수행하는 것이 바람직하다.

일반식(III)의 중간체 화합물은 적합한 용매(예: 아니졸) 중에서 30℃ 내지 120℃, 예를 들면, 약 100℃의 온도로 가열하고, 촉매로서 $TiCl_4$를 사용하여 다음 일반식(IV)의 화합물을 N-메틸피페라진과 반응시킴으로써, 분리하지 않고 동일 반응계 내에서 제조하는 것이 바람직하다:

화학식 7

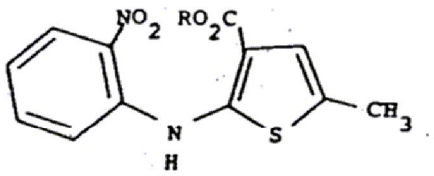


(IV)

상기식에서, R은 에스테르 그룹, 바람직하게는 C_1 내지 C_4 알킬이다.

일반식(IV)의 화합물은 상응하는 다음 일반식(V)의 니트로 화합물로부터 제조될 수 있다:

화학식 8

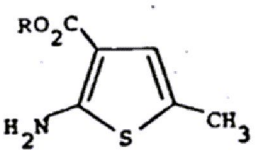


(V)

RO이 에스테르 그룹, 예를 들면, C_1-C_4 알킬인 일반식(V)의 화합물은 신규하며 본 발명의 추가의 국면을 형성한다.

편리할 경우, 이러한 니트로 화합물은 N-메틸피페라진과 반응시키기 전에, 분리하지 않고 일반식(IV)의 아민으로 전환시킬 수 있다. 일반식(V)의 중간체 화합물은, 염기, 예를 들면, (a) -20℃ 내지 30℃의 온도에서, 용매(예: 테트라하이드로푸란)중의 수소화나트륨 또는 (b) 90℃ 내지 120℃의 온도에서, 용매(예: 디메틸설폭사이드) 중의 무수 탄산칼륨 또는 수산화리튬의 존재하에서, 다음 일반식(IV)의 티오펜과 오르토-할로니트로벤젠, 바람직하게는 오르토 플루오로-또는 클로로-니트로벤젠을 축합시킴으로써 제조될 수 있다:

화학식 9



(VI)

상기식에서, R은 전술한 바와 같다.

일반식(V)의 화합물은, 예를 들면, 수소 및 팔라듐/탄소를 사용하여 촉매적으로 환원시키거나; 수성 에탄올중의 염화제 1 주석 및 염화수소 또는 수성암모늄 클로라이드중의 암모늄 폴리설파이드 또는 아연을 사용하여 화학적으로 환원시킴으로써, 일반식(IV)의 화합물로 전환된다.

일반식(I)의 화합물은 그 자체로 분리될 수 있거나, 또는 통상적인 방법으로써 산 부가염으로 전환될 수 있음은 인지해야 할 것이다.

상기 언급한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 유용한 중추신경계 활성을 나타낸다. 이러한 활성은 널리 입증된 방법으로 여러 모델에서 증명되었다. 예를 들면, 당해 화합물은, 항정신성 활성을 예견할 수 있는 수많은 표준 행동 시험에서 평가되었다. 마우스를 대상으로 한 시험에서, 당해 화합물은 10㎎/kg 미만으로 투여시, 아포모르핀에 의해 유도된 클라이밍 행동(Climbing behaviour) 및 저체온증에 대한 길항작용을 나타내었다[참조: Moore, N.A. et al., Psychopharmacology 94(2), 263-266(1988) 및 96, 539(1988)]. 또한, 당해 화합물은 랫트에서 조건부 회피반응(ED_{50} 4.7㎎/kg)을 억제하였지만, 표준 화합물과는 달리, 훨씬 많은 용량 (ED_{50} 39.4㎎/kg)에서만 카탈렙시(catalepsy)를 유발시켰다. 조건부 회피반응을 차단하고 카탈렙시를 유발시키는데 요구되는 복용량 사이에서의 차이는 당해 화합물이 아마도 임상실험 대상에게 추체외로 부작용을 덜 유발시킨다는 것을 나타낸다.

또한, 본 발명의 화합물은, 도파민 수용체 불활성화제인 N-에톡시카보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린(EEDQ)[참조: Meller et al., Central D1dopamine receptors, Plenum Press, 1988]으로 24시간 전에 미리 처리함으로써 야기되는 클라이밍 반응의 파괴를 억제할 수 있는 당해 화합물의 능력을 측정하는, 상기 언급한 아포모르핀 유도된 클라이밍 시험을 근거로 한 시험시 10㎎/kg 미만의 복용량에서 활성을 나타내었다. 이러한 시험은 당해 화합물이 D-1 과 D-2 수용체 모두에서 활성을 나타낸다는 것을 보여준다.

또한, 본 발명의 화합물은 신경 수용체에 대한 결합도를 측정하는, 수많은 시험관내 결합 검정에서 바람직한 활성 측면을 나타내는 것으로 밝혀졌다.

행동 시험에서의 관찰을 토대로 하면, 당해 화합물은 ^{3}H-SCH23390[참조: Billard, W. et al., Life Science 35 1885 (1984)] 및 ^{3}H-스피페론[참조: Seeman, P. et al., Nature 261 717(1976)] 결합 검정에서 각각 1㎛ 미만의 IC_{50}으로 나타난 바와 같이 도파민 D-1과 D-2 수용체 모두에서 활성이 있다.

당해 화합물은 ^{3}H-QNB 결합 검정[참조: Yamamura, HI and Snyder, SH in Proc. Nat. Acad. Sci. USA 71 1725(1974)]에서 IC_{50}이 1㎛미만인데, 이는 당해 화합물이 항무스카린성, 콜린작용 억제 활성을 나타낸다는 것을 나타낸다. 또한, 본 화합물은 낮은 nmole 농도에서 랫트의 전두 피질[참조: Peroutka, SJ and Snyder, SM Mol, Pharmacol. 16 687(1979)]중의 결합 부위로부터 H-스피페론을 제거하는데 있어서 5-HT-2 수용체에서 가장 큰 활성을 나타낸다. 또한 당해 화합물은 5-HT-IC 수용체에서도 활성이 있다.

행동 시험에서 관찰된 바와 마찬가지로, 이러한 시험관내 수용체 결합 검정시의 활성 측면은 당해 화합물이 정신질환의 치료에는 유효하지만 추체외로 부작용은 덜 유발시킬 것이라는 사실을 나타낸다.

본 발명의 화합물은 광범위한 복용량 범위에서 효과적이며, 투여되는 실제 복용량은 치료하고자 하는 병리 상태에 따라서 결정된다. 예를 들면, 성인을 치료하는 경우에는 1일 0.05 내지 30㎎, 바람직하게는 0.1 내지 20㎎의 용량을 사용할 수 있다. 하루에 여러번 나누어서 투여할 수도 있지만, 통상 1일 1회 투여로도 충분하다. 정신질환을 치료하는 경우에는 1일당 2내지 15㎎, 바람직하게는 2.5 내지 10㎎의 복용량 범위가 적합한 반면, 약한 불안상태를 치료하는 경우에는 1일당 0.1 내지 5㎎, 바람직하게는 0.5 내지 1㎎의 저복용량 범위가 더욱 적합할 수 있다. 정신적인 질병으로 고통받고 있는 환자를 위한 최선법을 선택하는데 있어서, 종종 1일당 2내지 15㎎의 복용량으로 치료를 시작하는 것이 필요할 수도 있으며 이러한 정신적 질병이 나아지고 있으면 복용량을 1일당 0.5 내지 1㎎으로 감소시킨다. 본 발명의 방사선표지된 화합물을 이용하는 연구에서는, 잔여물을 타액에서 검출함으로써 화합물을 환자에게서 잠재적으로 기록하여 순응 여부를 평가할 수있다.

본 발명의 화합물은 경구 투여되거나 주입될 것이며 이를 위해서는 본 화합물을 통상적으로 약제학적 조성물의 형태로 사용한다.

따라서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체와 배합된, 활성 성분으로서의 일반식(I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 산 부가염을 함유하는 약제학적 조성물을 포함한다. 본 발명의 조성물을 제조하는데 있어서, 약제학적 조성물을 제조하는 통상적인 기술을 사용할 수도 있다. 예를 들면, 활성 성분을 통상적으로 담체와 혼합하거나, 담체에 의해 희석시키거나, 또는 캅셀, 샤셋(sachet), 종이 또는

기타 컨테이너의 형태일 수 있는 담체내에 봉입시킬 것이다. 담체가 희석제로서 제공되는 경우, 이는 활성성분용 비히클, 부형제 또는 매질로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있다. 활성 성분은 과립상 고체 컨테이너(예: 샤셋) 상세 흡착될 수 있다. 적합한 담체의 예는 락토즈, 덱스트로즈, 슈크로즈, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸드, 젤라틴, 시럽, 메틸 셀룰로즈, 메틸- 및 프로필-하이드록시벤조에이트, 활석, 마그네슘 스테아레이트 또는 광유이다. 본 발명의 조성물은 필요할 경우, 환자에게 투여된 후, 활성 물질이 신속히, 지속적으로 또는 서서히 방출되도록 제형화 할 수 있다.

투여 방법에 따라서, 당해 조성물을 정제, 캅셀제, 비경구 투여용 주사액제, 경구 투여용 현탁제 또는 엘릭서르제 또는 좌제로서 제형화할 수 있다. 바람직하게는, 각각 활성 성분을 0.1 내지 20㎎, 더욱 바람직하게는 0.5 내지 10㎎ 함유하는 복용량 단위 형태로 조성물을 제형화한다.

본 발명의 바람직한 제형은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 활성 성분을 0.1 내지 20㎎ 또는 0.5 내지 10㎎ 함유하는 캅셀제 또는 정제이다.

추가의 바람직한 제형은 약제학적으로 허용되는 희석제와 함께 활성 성분을 0.1 내지 20㎎ 또는 0.5 내지 10㎎ 함유하는 단위 복용량 형태의 주사용 제형이다. 특히 바람직한 주사용 제형의 특정 유형은 근육내 주사용의 서방성제형이다.

본 발명은 다음 실시예로 예시된다.

[실시예 1]

1. 2-아미노-5-메틸티오펜-3-카보니트릴

황(217.8g, 6.78mol), 프로피온알데히드(472.5g, 587ml, 8.13mol) 및 디메틸로포름아미드(1350ml)의 혼합물을 공기 교반기, 공기 응축기, 유효 범위가 넓은 온도계 및 적하 깔때기가 장착된 5ℓ들이 플랜지목 플라스크 내에 둔다. 빙욕으로 포트 온도를 5 내지 10℃로 유지시키면서 트리에틸아민(576ml, 4.13mol)을 30분간에 걸쳐 교반된 냉각 반응 혼합물을 적가한다. 첨가를 완료한 후, 포트를 50분에 걸쳐 18℃로 가온하고, 혼합물을 잘 교반한다. 이어서, 디메틸포름아미드(900ml) 중의 말로노니트릴(450g, 6.8mol)의 용액을, 70분간에 걸쳐 적가하면서 포트 온도를 약 20℃로 유지시킨다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 15 내지 20℃에서 45분 동안 더 교반한 다음 TLC을 위해 샘플링한다. 이어서 혼합물을 교반하면서 얼음(4ℓ)/물(8ℓ)에 따라부으면, 이로써, 목적하는 생성물이 침전된다. 10분 후, 교반기의 스위치를 끈 다음 고체를 정치시킨다. 수성 액을 경사시키고 고체를 여과하여 분리한다. 분리된 고체를 물(탈이온수 4ℓ)로 잘 세척한 다음, 진공하 70 내지 75℃에서 밤새 건조시켜 융점이 100℃인 표제 화합물(585g)을 수득한다.

2. 2-(2-니트로아닐리노)-5-메틸티오펜-3-카보니트릴

질소하에 무수 테트라하이드로푸란(50㎖)중의 수소화 나트륨의 교반된 슬러리(14.4g, 오일중 50% 분산액, 0.3mol)에 무수 테트라하이드로푸란(250ml)중의 2-플루오로-니트로벤젠(28.2g, 0.2mol)과 2-아미노-5-메틸티오펜-3-카보니트릴(27.6g, 0.2mol)의 용액을 적가한다. 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 교반하고, 균열된 얼음 위에 부은 다음 디클로로메탄(3×500ml)으로 추출한다. 합한 추출물을 2N 염산(2×200ml), 물(2×200ml)로 세척하고, 황산마그네슘을 통하여 건조시킨 다음, 감압하에 용매를 제거한다. 잔사를 에탄올로부터 결정화하여 융점이 99 내지 102℃인 표제 화합물 35.2g을 수득한다.

3. 4-아미노-2-메틸-10H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀, 염산염

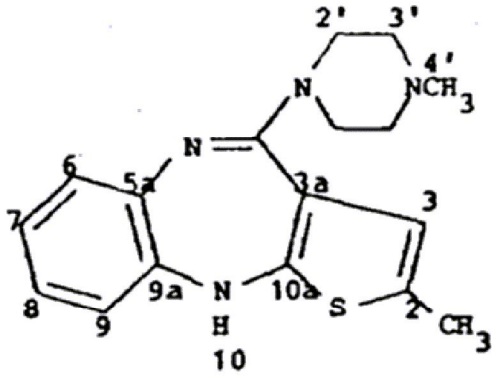
50℃에서 에탄올(35ml) 중의 2-(2-니트로아닐리노)-5-메틸티오펜-3-카보니트릴(3g, 0.011mol)의 교반된 슬러리에 염산(26ml, 5M) 중의 무수 염화 제1주석(6.95g, 0.037mol)의 용액을 10분에 걸쳐 가한다. 이 혼합물을 환류하에 1시간 동안 교반하고, 감압하에 농축시킨 다음, 5℃에서 밤새 결정화한다. 염을 여과하고, 소량의 물로 세척한 다음, 건조시켜 융점이 250℃ 미만인 생성물을 4.3g 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용한다.

4. 2-메틸-10-(4-메틸-1-피페라지닐)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀

조 4-아미노-2-메틸-10H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀, 염산염(4.3g)을 질소 대기하에 20시간 동안 N-메틸피페라진(15ml), 디메틸설폭사이드(20ml) 및 톨루엔(20ml)의 혼합물 내에서 환류시킨다. 혼합물을 약 50℃로 냉각시키고, 물(20ml)을 가한 다음, 생성물을 5℃에서 밤새 결정화한다. 생성물을 여과한 다음, 아세토니트릴(30ml)로부터 결정화하여 융점이 195℃인 표제 화합물(1.65g)을 수득한다.

화합물의 구조는 분광광도계에 의해 다음과 같이 확인되었다:

화학식 10



^{1}H NMR (CDCl$_3$): δ 2.30 (3H, s, 4'-CH$_3$), 2.28 (3H, s, 2-CH$_3$), 2.45 (4H, m, 3'-CH$_2$) 3.49 (4H, m, 2'-CH$_2$), 5.00 (H, 넓은 s, 10-NH), 6.23 (H, 넓은 s, 3-CH), 6-35-7-10 (4H, m, 6, 7, 8, 9-H).

^{3}C NMR (CDCl$_3$): δ 128.5 (s, C-2), 127.8 (d, C-3), 119.1 (s, C-3a), 157.4 (s, C-4) 140.8 (s, C-5a), 123.4, 122.6, 124.1 (d, C-6, 7, 8), 118.8 (d, C-9), 142.5 (s, C-9a), 151.8 (s, C-10a), 46.5 (t, 2'-C), 54.8 (t, 3'-C) 45.9 (q, -4'-C), 15.2 (q, 2-Me).

질량 스펙트럼은 312의 M^+와 m/z 255, 242, 229 및 213의 주요 단편 이온을 나타낸다.

[실시예 2]

1. 메틸 2-아미노-5-메틸티오펜-3-카복실레이트

45℃의 질소 대기하의 무수 메틸포름아미드(12ml) 중 메틸 시아노아세테이트(3.9g, 0.04mol), 황(1.26g, 0.04mol) 및 트리에틸아민(3.2ml, 0.02mol)의 교반된 혼합물에 무수 디메틸포름아미드(2ml) 중 새로이 증류시킨 프로피온알데히드(2.5g, 0.043mol)를 45 내지 47℃의 온도로 유지하면서 적가한다. 혼합물을 45℃에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배한다. 유기 추출물을 물로 세척하고 건조 및 증발시킨다. 표제 화합물을, 중성 알루미나 상에서 클로로포름-헥산을 사용하여 용출시켜 크로마토그래피로 정제한다(4.8g).

2. 메틸 2-(2-니트로아닐리노)-5-메틸티오펜-3-카복실레이트

질소 대기하의 무수 테트라하이드로푸란(25ml) 중 수소화나트륨(2g)의 교반된 현탁액에 무수 테트라하이드로푸란(30ml) 중의 메틸 2-아미노-5-메틸티오펜-3-카복실레이트(4.8g, 0.028mol) 및 2-플루오로니트로벤젠(4.0g, 0.025mol)의 용액을 가한다. 혼합물을 25℃에서 20시간 동안 교반하고, 빙상에 부은 다음, 2N 염산과 에틸 아세테이트 사이에 분배한다. 유기 추출물을 황산마그네슘으로 건조시키고, 용매를 감압하에 증발시킨 다음, 표제 화합물을 실리카겔 상에서 톨루엔을 사용하여 용출시켜 크로마토그래피로 정제하고 에탄올로부터 결정화한다(4.1g).

3. 2-메틸-10-(4-메틸-1-피페라지닐)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀

메틸 2-(2-니트로아닐리노)-5-메틸티오펜-3-카복실레이트(3.7g, 0.0013 mol)를 목탄상 팔라듐 촉매(10%, 200mg)를 사용하여 에탄올-에틸 아세테이트(2:1, 150ml)중 파아르 장치(Parr apparatus)내에서 60psi로 수소화 시킨다. 촉매와 용매를 제거한 후, 디아미노-에스테르를 N-메틸피페라진921ml)과 아니솔(55ml)의 혼합물에 용해시킨다. 질소 대기하의 당해 용액에 아니솔(15ml)중의 사염화티탄(3.45ml) 용액을 교반 하면서 가한다. 혼합물 100℃에서 1시간 동안 교반한 다음 환류하에 48시간 동안 1-{[2-(2-아미노-아닐리노)-5-메틸 티오펜-3-일]카보닐}-4-메틸피페라진을 폐환시킨다.

80℃까지 냉각시킨 후, 30% 암모니아 용액(10ml)과 이소프로판올(10ml)의 혼합물을 조심스럽게 가한 다음, 에틸 아세테이트(25ml)를 가한다. 무기 침전물을 여과하여 제거하고, 여액을 물(3×25ml)로 세척한 다음, 황산마그네슘으로 건조시키고, 이어서 용매를 감압하에 제거한다. 생성물을 플로리실(Florisil) 상에서 에틸 아세테이트를 사용하여 용출시켜 크로마토그래피하여 여과한 다음, 아세토니트릴(40ml)로부터 최종적으로 결정화하여 상기한 바와 동일한 표제 화합물(2.32g)을 수득한다.

[실시예 3]

분쇄 제형은 실리콘 전분과 활성 물질을 배합한 다음 경질 젤라틴 캡슐을 충전시켜 제조한다.

캡슐 300mg 당

본 발명의 화합물	5.0mg
실리콘	2.9mg
전분 유동물	292.1mg

[실시예 4]

정제 제형은 적절한 희석제, 윤활제, 붕해제 및 결합제와 활성 물질을 과립화한 다음, 압착시킴으로써 제조된다.

본 발명의 화합물	5.0mg
마그네슘 스테아레이트	0.9mg
미세결정성 셀룰로오스	75.0mg
포비돈	15.0mg
직접 압착 가능한 전분	204.1mg

[실시예 5]

활성 물질의 수성 주사액을, 사용전에 적절한 멸균 희석제를 재구성시킬(총 용적 10ml) 목적으로 동결건조된 플러그로서 제조한다.

본 발명의 화합물	20.0mg
만니톨	20.0mg

pH를 5 내지 5.5로 조정한

N 염산 및/또는 N 수산화나트륨

[실시예 6]

근육내 주사용인, 조절-방출성 주사액을 유성 비히클 속의 미세화 활성 물질의 멸균 현탁액으로부터 형

성시킨다.

본 발명의 화합물	65.0mg
알루미늄 스테아레이트	0.04mg
참기름	2ml

[실시예 7]

제형을 실리콘 전분과 전분을 활성 물질과 배합한 다음, 경질 젤라틴 캡슐내로 충진시킴으로써 제조한다.

캡슐당 290mg 당

본 발명의 화합물	2.5mg
0.96% 실리콘 220을 사용하여	
유동화시킬 수 있는 전분	217.5mg
유동성 전분	70.0mg

(57) 청구의 범위

청구항 1

2-메틸-10-(4-메틸-1-피페라지닐)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀 또는 이의 산 부가염.

청구항 2

2-메틸-10-(4-메틸-1-피페라지닐)-4H-티에노[2,3-b][1,5]벤조디아제핀.

청구항 3

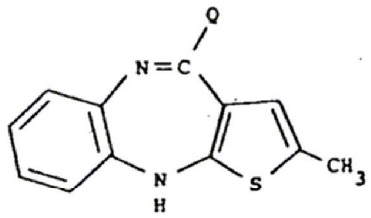
제1항에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 산 부가염을 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 함유하는, 정신병, 급성 조병 또는 약한 불안 상태를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 4

제2항에 따른 화합물 내지 2.5 내지 5mg을 약제학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 함유하는, 정신병, 급성 조병 또는 약한 불안 상태를 치료하기 위한 캅셀제 또는 정제 형태의 약제학적 조성물.

청구항 5

N-메틸피페라진을 다음 일반식(II)의 화합물과 반응시킴을 포함하여, 제1항에 따른 화합물을 제조하는 방법.

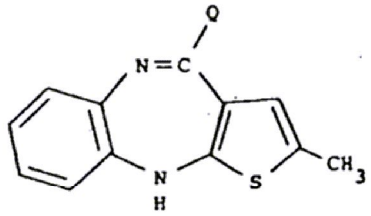


(II)

상기식에서, Q는 이탈 가능한 라디칼이다.

청구항 6

다음 일반식(II)의 화합물 및 Q가 $-NH_2$인 경우 이의 염.

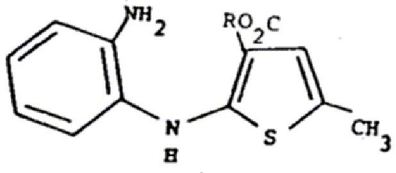


(II)

상기식에서, Q는 $-NH_2$, -OH, -SH이다.

청구항 7

다음 일반식(IV)의 화합물.



(IV)

상기식에서, R은 에스테르 그룹이다.

청구항 8

제3항에 있어서, 정신분열병(schizophrenia)을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 9

제3항에 있어서, 정신분열형 질병(schizophreniform disease)을 치료하기 위한 약제학적 조성물.