



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년06월23일
(11) 등록번호 10-0965527
(24) 등록일자 2010년06월15일

(51) Int. Cl.

C07F 9/22 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-0043034

(22) 출원일자 2008년05월08일

심사청구일자 2008년05월08일

(65) 공개번호 10-2009-0117127

(43) 공개일자 2009년11월12일

(56) 선행기술조사문헌

US20070098797 A1

(73) 특허권자

제일약품주식회사

서울 서초구 반포동 745-5

(72) 발명자

강석원

경기도 화성시 반송동 83 동탄신도시 시범한빛마을 삼부르네상스 208-303

전종수

경기도 용인시 기흥구 보라동 553 민속마을 쌍용아파트 106-1002

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이원희

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 이시근

(54) 신규(4-(2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸)페녹시)포스페이트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 중추신경계질환 예방 및 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 4-(2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸)페녹시)포스페이트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 중추신경계 질환 예방 및 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 신규 {4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페녹시}포스페이트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 당업계에서 공지된 벤라팍신 및 이의 염의 생물학 및 약학적 활성과 동등한 활성을 나타내고, 특히 종래의 벤라팍신 유도체에 비해 물에 대한 용해도가 뛰어나므로, 우울증(주요 우울 장애, 양극성 장애 및 경우우울증을 포함), 섬유근통, 불안, 공황 장애, 광장 공포증, 외상 후 스트레스 장애, 월경전 불쾌기분 장애(월경전 증후군), 주의력 결핍 장애, 강박성 인격 장애(발모광 포함), 사회 불안 장애, 범 불안 장애, 자폐증, 정신 분열증, 비만증, 신경성 식욕부진, 신경성 대식증, 뚜렛 증후군(Gilles de la Tourette Syndrome), 혈관운동 홍조, 코카인 및 알콜 중독, 성기능장애(조루증 포함), 경계성 인격 장애, 만성 피로 증후군, 요실금, 통증(편두통, 만성 요통, 환지통, 중추성 통증, 당뇨병성 신경병증 및 포진후 신경병증과 같은 신경병증성 통증 포함), 레이노 증후군(Raynaud's syndrome) 등을 포함하는 중추신경계 질환의 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

(72) 발명자

강홍모

서울시 강서구 방화동 태승훼밀리 2차아파트 1202호

홍의석

경기도 안산시 단원구 고잔2동 주공아파트 707-601호

변영석

경기도 용인시 처인구 역북동 464-8호 2층

문영일

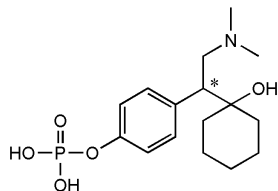
경기도 안양시 동안구 평촌동 933-7 꿈마을 건영아파트 305동 604호

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 {4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페녹시}포스페이트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

[화학식 1]

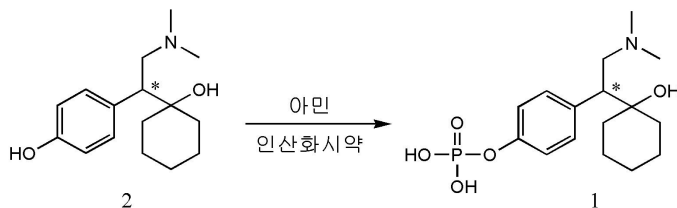


(상기 화학식 1에서, *는 입체중심을 나타내며, 그 배위는 R, S 또는 라세미체를 의미한다.)

청구항 2

하기 반응식 1로 표시되는 바와 같이, 반응 용매 및 아민의 존재하에서 화학식 2의 화합물을 인산화 시약과 반응시켜 {4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페녹시}포스페이트를 제조하는 제1항의 {4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페녹시}포스페이트의 제조방법.

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서, *는 화학식 1의 정의와 같다.)

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 반응 용매는 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란 또는 디메틸포름아미드인 것을 특징으로 하는 {4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페녹시}포스페이트의 제조방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 아민은 트리에틸아민(TEA), 다이에틸아민(DEA), 다이이소프로필에틸아민, 시클로헥실아민 및 다이이소프로필아민으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 {4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페녹시}포스페이트의 제조방법.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 인산화 시약은 옥시 염화인 또는 할로 포스페이트 디에스테르인 것을 특징으로 하는 {4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페녹시}포스페이트의 제조방법.

청구항 6

제2항에 있어서, 상기 반응은 0 ~ 5 °C에서 수행되는 것을 특징으로 하는 {4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페녹시}포스페이트의 제조방법.

청구항 7

제1항의 {4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페녹시}포스페이트 또는 이의 약학적으로 허

용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 중추신경계 질환 예방 및 치료용 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 중추신경계 질환은 우울증, 섬유근통, 불안, 공황 장애, 광장 공포증, 외상 후 스트레스 장애, 월경전 불쾌기분 장애(월경전 증후군), 주의력 결핍 장애, 강박성 인격 장애, 사회 불안 장애, 범 불안 장애, 자폐증, 정신 분열증, 비만증, 신경성 식욕부진, 신경성 대식증, 뚜렛 증후군(Gilles de la Tourette Syndrome), 혈관운동 홍조, 코카인 및 알콜 중독, 성기능장애, 경계성 인격 장애, 만성 피로 증후군, 요실금, 통증 및 레이노 증후군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 중추신경계 질환 예방 및 치료용 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 우울증은 주요 우울 장애, 양극성 장애 및 경우우울증을 포함하는 것을 특징으로 하는 중추신경계 질환 예방 및 치료용 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 통증은 편두통, 만성 요통, 환지통, 중추성 통증, 당뇨병성 신경병증 및 포진후 신경병증 통증을 포함하는 것을 특징으로 하는 중추신경계 질환 예방 및 치료용 조성물.

명 세 서

발명의 상세한 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 신규한 4-(2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸)페녹시)포스페이트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법 및 이를 유효성분으로 함유하는 중추신경계 질환 예방 및 치료용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002]

신경을 통한 흥분의 전도 및 주요기관의 작용은 신경전달물질에 의한다. 이러한 신경전달물질에는 중추 및 말초신경계에서 자극에 의하여 아세틸콜린을 분비하는 콜린성 신경계 및 노르아드레날린을 분비하는 아드레날린성 신경계가 있으며, 이 외에도 중추신경계에서 중요시되는 신경전달물질이 많은데, 도파민, 세로토닌 등과 억제성인 GABA(γ -아미노부틸산)이 그 예이다. 그 중에서도 세로토닌 신경계는 걱정, 불안, 우울증 등의 정신질환과 매우 밀접한 관계가 있다. 정신분열증이나 치매환자에 있어서 그 수용체의 분포가 현저히 감소되어 있음이 알려져 있다. 뇌의 세로토닌계는 걱정 및 정서적인 불안을 포함하는 행동과 물리적인 기능을 통제하는 중요한 신경전달망으로서 다양한 생리작용 및 정신상태를 조절하는 것으로 알려져 있다.

[0003]

중추신경계에서 세로토닌(5-HT)은 많은 질병의 병인과 관련이 있으며, 특히 우울증(depression), 불안(anxiety), 정신분열병(schizophrenia), 섭식 장애(eating disorders), 강박 장애(obsessive compulsive disorder), 편두통(migraine) 및 공황 장애(panic disorder)와 같은 정신병에 중요한 원인이 되는 것으로 알려져 있다. 최근 세로토닌 신경계에 관한 약학, 분자생물학 및 유전학의 발전으로 특정 중추신경계 질환을 치료하기 위한 보다 향상된 약물 요법의 개발이 가능하게 되었다. 사실, 현재 사용되고 있는 이러한 질환에 대한 일반적인 치료방법은 세로토닌성 물질의 생리활성을 조절함으로써 작용하는 것으로 생각되고 있다.

- [0004] 벤라팍신(venlafaxine)의 주요 대사 산물인 O-데스메틸벤라팍신(O-desmethylvenlafaxine, 이하 "ODV")은 세로토닌 및 노르에피네프린의 재흡수를 차단한다[Klamerus, K. J. 등, "Introduction of the Composite Parameter to the Pharmacokinetics of Venlafaxine and its Active O-Desmethyl Metabolite", J. Clin. Pharmacol. 32:716-724 (1992)]. 따라서, 상기 ODV는 중추신경계 질환, 특히 우울증, 범불안장애 등의 치료를 위해 사용되고 있다(US 5,916,923; US 6,444,708; US 6,274,171; US 6,403,120; US 6,419,958; US 6,310,101 참조). 상기 벤라팍신 염산염 정제는 이펙서(EFFEXOR)라는 상품명으로 판매되고 있다.
- [0005] 상기 ODV는 화학명이 1-[2-(디메틸아미노)-1-(4-페놀)에틸]-사이클로헥산올이며, US 4,535,186에서 푸마레이트 염으로서 예시되어 있다. 그러나, ODV의 푸마레이트 염은 부적절한 물리화학적 및 투과 특성을 갖는다. ODV은 또한 WO 00/32555에서 유리 염기로서 예시되어 있다.
- [0006] 상기 ODV와 관련된 종래기술은 다음과 같다.
- [0007] ODV의 숙시네이트 형태는 US 6,673,838에서 개시되어 있다. ODV의 숙시네이트 모노히드레이트 형태는 서방형 하이드로겔 정제로 도입되어 메스꺼움, 구토, 설사, 및 복통과 같은 부작용을 감소시킨다고 알려져 있다.
- [0008] WO 02/064543 A2에서는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)의 하이드로겔 매트릭스로서의 용도를 나타내는 제형이 개시되어 있다.
- [0009] US 4,535,186에서는 (R/S)-1-[2-(디메틸아미노)-1-(4-메톡시페닐)에틸]사이클로헥사놀 및 이의 대사산물인 1-[2-(디메틸아미노)-1-(4-하이드록시페닐)에틸]사이클로헥사놀 및 1-[1-(4-메톡시페닐)-2-(메틸아미노)에틸]사이클로헥사놀을 개시하고 있다.
- [0010] US 5,530,013에서는 인식력 향상의 유도에 있어서 벤라팍신의 용도를 개시하고 있다.
- [0011] US 5,506,270에서는 우울증에 걸리지 않은 여성에게서 시상하부성무월경증을 치료하는 방법에 있어서의 벤라팍신의 용도를 개시하고 있다.
- [0012] US 5,788,986 및 US 5,554,383에서는 개의 습성을 변화시키는데 있어서의 세로토닌 재흡수 억제제의 용도를 개시하고 있다.
- [0013] US 6,348,494에서는 ODV의 에테르, 특히 4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페놀의 O- α -아실옥시알킬 에테르, 이의 제조 방법 및 이의 약제학적 조성물 및 용도에 관하여 개시하였다.
- [0014] 그러나, 상기 물질들은 물에 대한 용해도가 낮아 NMR 분석시에도 극성이 높은 유해한 유기용매에 용해시켜야 하는 등의 문제가 있다.
- [0015] 이에, 본 발명자들은 ODV의 활성은 유지하면서 물에 대한 용해도가 높은 ODV 유도체를 합성하기 위하여 연구하던 중, 4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페놀의 포스페이트 화합물을 합성하고, 상기 화합물이 물에 대한 용해도가 높고, 종래 ODV의 활성과 비교하여 동등 이상의 활성을 나타냄을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- [0016] 본 발명의 목적은 신규한 4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페놀의 포스페이트 화합물을 제공하는 데 있다.
- [0017] 본 발명의 다른 목적은 상기 4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페놀의 포스페이트 화합물의 제조방법을 제공하는 데 있다.
- [0018] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페놀의 포스페이트 화합물을 유효성분으로 함유하는 중추신경계 질환 예방 및 치료용 조성물을 제공하는 데 있다.

과제 해결수단

- [0019] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 신규 {4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페녹시}포스페이트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.
- [0020] 또한, 본 발명은 반응 용매 및 아민의 존재하에서 화학식 2의 화합물을 인산화 시약과 반응시켜 {4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페녹시}포스페이트를 제조하는 {4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페녹시}포스페이트의 제조방법을 제공한다.
- [0021] 나아가, 본 발명은 상기 4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페녹시}포스페이트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 중추신경계 질환 예방 및 치료용 조성물을 제공한다.

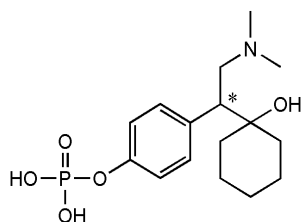
효 과

- [0022] 본 발명에 따른 신규 {4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페녹시}포스페이트 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 당업계에서 공지된 벤라팍신 및 이의 염의 생물학 및 약학적 활성과 동등한 활성을 나타내고, 특히 종래의 벤라팍신 유도체에 비해 물에 대한 용해도가 뛰어나므로 우울증(주요 우울 장애, 양극성 장애 및 경우울증을 포함), 섬유근통, 불안, 공황 장애, 광장 공포증, 외상 후 스트레스 장애, 월경전 불쾌기분 장애(월경전 증후군), 주의력 결핍 장애, 강박성 인격 장애(발모광 포함), 사회 불안 장애, 범 불안 장애, 자폐 증, 정신 분열증, 비만증, 신경성 식욕부진, 신경성 대식증, 뚜렛 증후군(Gilles de la Tourette Syndrome), 혈관운동 홍조, 코카인 및 알콜 중독, 성기능장애(조루증 포함), 경계성 인격 장애, 만성 피로 증후군, 요실금, 통증(편두통, 만성 요통, 환지통, 중추성 통증, 당뇨병성 신경병증 및 포진후 신경병증과 같은 신경병증성 통증 포함), 레이노 증후군(Raynaud's syndrome) 등을 포함하는 중추신경계 질환을 치료 또는 경감시키는데 사용될 수 있다. 또한, 인식력 향상의 유발 및 금연 또는 기타 담배 사용에 대한 처방에 있어서도 유용하게 사용될 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- [0023] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 신규 {4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페녹시}포스페이트, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 이성질체를 제공한다.

화학식 1



- [0024]
- [0025] (상기 화학식 1에서, *는 입체중심을 나타내며, 그 배위는 R, S 또는 라세미체를 의미한다.)

- [0026] 상기 화학식 1의 화합물은 벤라팍신 대사산물인 4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페놀의 약제학적 활성 포스페이트이며, 분자식은 $C_{16}H_{26}NO_5P$ 이고, 분자량은 343.36인 무색의 고체이다.

- [0027] 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 이로부터 제조될 수 있는 가능한 이성질체, 용매화물, 수화물을 모두 포함한다.

- [0028] 본 발명의 화학식 1의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로

허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설포산류와 같은 무독성 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 디하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 또는 만델레이트를 포함한다.

[0029] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1의 화합물을 과량의 산 수용액 중에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다.

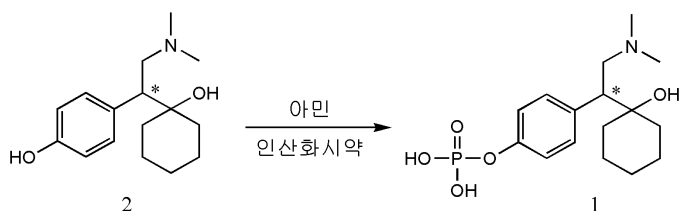
[0030] 동량의 화학식 1의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올을 가열하고, 이어서 이 혼합물을 증발시켜서 건조시키거나 또는 석출된 염을 흡입 여과시켜 제조할 수도 있다.

[0031] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 또한, 이에 대응하는 은 염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염(예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[0032] 또한, 본 발명은 신규 {4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페녹시}포스페이트의 제조방법을 제공한다.

[0033] 본 발명에 따른 신규 {4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페녹시}포스페이트는 하기 반응식 1로 표시되는 바와 같이, 반응 용매 및 아민의 존재하에서 화학식 2의 화합물을 인산화 시약과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

반응식 1



[0034]

[0035] (상기 반응식 1에서, *는 화학식 1의 정의와 같다.)

[0036] 이때, 출발물질인 화학식 2의 1-[2-(디아미노)-1-(4-하이드록시페닐)에틸]사이클로헥사놀 라세미 화합물은 미국 특허등록 제4,535,186호의 실시예 26에 개시된 방법으로 제조될 수 있다. 이때 거울상 이성질체는 당업계에서 공지된 표준 분리 기술(standard resolution technique)에 의해 서로 분리될 수 있으며, 다른 방법으로는 삼브롬화붕소(boron tribromide) 또는 에탄티올 음이온을 사용하는 벤라팍시의 분리된 거울상 이성질체의 O-탈메틸 화에 의해 수득할 수 있다.

[0037] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 반응 용매는 아세토니트릴, 테트라하이드로퓨란, 디메틸포름아미드 등

의 불활성 용매를 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [0038] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 아민은 트리에틸아민(TEA), 다이에틸아민(DEA), 다이이소프로필에틸아민, 시클로헥실아민, 다이이소프로필아민 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0039] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 인산화 시약은 옥시 염화인, 할로 포스페이트 디에스테르 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않으며, 페놀류를 인산화시킬 있는 시약이면 사용가능하다.
- [0040] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 반응은 0 ~ 5 °C에서 수행되는 것이 바람직한 바, 만일 상기 온도범위를 벗어나는 경우에는 반응 효율이 저하되고 부반응이 일어나는 문제가 있다.
- [0041] 나아가, 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 중추신경계 질환 예방 및 치료용 조성물을 제공한다.
- [0042] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 조성물은 당 업계에서 공지된 벤라팍신 및 이의 염의 생물학 및 약학적 활성과 동등한 활성을 나타내고, 특히 종래의 벤라팍신 유도체에 비해 물에 대한 용해도가 뛰어나므로, 우울증(주요 우울 장애, 양극성 장애 및 경우울증을 포함), 섬유근통, 불안, 공황 장애, 광장 공포증, 외상 후 스트레스 장애, 월경전 불쾌기분 장애(월경전 증후군), 주의력 결핍 장애, 강박성 인격 장애(발모광 포함), 사회 불안 장애, 범 불안 장애, 자폐증, 정신 분열증, 비만증, 신경성 식욕부진, 신경성 대식증, 뚜렛 증후군(Gilles de la Tourette Syndrome), 혈관운동 홍조, 코카인 및 알콜 중독, 성기능장애(조루증 포함), 경계성 인격 장애, 만성 피로 증후군, 요실금, 통증(편두통, 만성 요통, 환지통, 중추성 통증, 당뇨병성 신경병증 및 포진후 신경병증과 같은 신경병증성 통증 포함), 레이노 증후군(Raynaud's syndrome) 등을 포함하는 중추신경계 질환을 치료 또는 경감시키는데 사용될 수 있다. 또한, 인식력 향상의 유발 및 금연 또는 기타 담배 사용에 대한 처방에 있어서도 유용하게 사용될 수 있다.
- [0043] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 조성물은 일반적인 의약품 제제의 형태로 사용될 수 있다.
- [0044] 즉, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 실제 임상 투여 시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있다. 또한, 제제화할 경우에는 유효성분 이외에 추가로 약제학적으로 허용 가능한 담체를 1종 이상 포함하여 제조할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로즈 용액, 말토 텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다.
- [0045] 경구투여를 위한 고형 제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함될 수 있으며, 이러한 고형 제제는 화합물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(Calcium carbonate), 수크로스(Sucrose) 또는 락토오스(Lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제된다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용된다.
- [0046] 또한, 경구투여를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면, 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁용제로는 프로필렌글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0047] 나아가, 본 발명의 약학적 조성물은 비경구로 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사 또는 근육내 주사에 의한다. 비경구 투여용 제형으로 제제화하기 위해서는 상기 화합물을 안정제 또는 완충제와 함께 물에서 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고 이를 앰플 또는 바이알의 단위 투여형으로 제제한다.
- [0048] 본 발명에 따른 화합물은 조성물 총 중량에 대하여 0.1~50 중량%로 포함되는 것이 바람직하다. 그러나 상기와 같은 조성은 반드시 이에 한정되는 것은 아니고, 환자의 상태, 질환의 종류 및 진행 정도에 따라 변할 수 있다.
- [0049] 본 발명에 따른 화합물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나 바람직한 효과를 위해서, 1일 0.01 mg/kg 내

지 10 g/kg으로, 바람직하게는 1 mg/kg 내지 1 g/kg으로 투여하는 것이 좋다. 투여는 하루에 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수 있다.

이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

<실시예> {4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페녹시}포스페이트(ODV phosphate)의 합성

4-[2-(디메틸아미노)-1-(1-하이드록시사이클로헥실)에틸]페놀(26.33 g, 0.1 mol)을 테트라하이드로퓨란(1.2 L)에 넣고 45 °C에서 용해시킨 후 0~5 °C에서 냉각시켰다. 이후 트리에틸아민(61.52 mL, 0.44 mol)을 넣고 20분 동안 교반시킨 후, 포스포러스옥시 클로라이드(10.06 mL, 0.11 mol)를 적가하고 1시간 동안 0~5 °C에서 교반시켰다. 반응이 종결된 후, 테트라하이드로퓨란(200 mL)과 탈이온수(200 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2.0시간 동안 교반시킨 후 농축하였다. 이후 혼합물을 메탄올과 클로로포름으로 결정화하여 순수한 목적 화합물을 무색 고체로 얻었다(24 g, 70%).

¹H NMR (D₂O) δ 1.15-1.54(m, 9H), 1.72(d, 1H), 2.81(s, 3H), 2.87(s, 3H), 3.15(dd, 1H), 3.62(dd, 1H), 3.79(t, 1H), 7.24(d, 2H), 7.40(d, 2H);

¹³C NMR (D₂O) δ 21.40, 21.69, 25.24, 34.57, 35.30, 41.73, 45.59, 50.78, 58.73, 73.58, 121.23, 121.27, 131.64, 152.33, 152.40.

<실험예> 용해도 측정

본 발명에 따른 ODV 포스페이트 화합물의 물에 대한 용해도를 알아보기 위하여 다음과 같은 용해도 실험을 수행하였다.

(1) 내부표준물질 준비

먼저, 정확도를 높이기 위해 내부표준물질(ISTD)로서 벤라팍신 100 mg을 물에 희석시켜 500 ml를 제조하였다.

(2) 검량선 설정

이후, 실시예에서 제조된 ODV 포스페이트 화합물 40, 50 및 60 mg을 물 100 ml에 희석시켜 0.4, 0.5 및 0.6 mg/ml의 농도의 ODV 포스페이트 용액을 제조하였다. 상기 ODV 포스페이트 용액과 내부표준물질을 HPLC로 분석하여 ODV 포스페이트 농도에 따른 ODV 포스페이트와 내부표준물질의 피크 면적비를 측정하여 검량선을 설정하였다. 상기 검량선은 상기 HPLC 분석을 수회 반복하여 측정한 평균값으로 설정하였다.

이때, HPLC의 분석조건은 표 1에 나타난 바와 같다.

표 1

컬럼	ODS, 5 μm, 4.6×250 mm
주입량	20 μl
이동상	(A) 포스페이트 완충용액/ (B) 아세트나이트릴 (70:30~30:70 농도구배)
유속	1.5 ml/min
검출	226 nm
* 포스페이트 완충용액 제조: 8.89 g의 Na ₂ HPO ₄ · 2H ₂ O와 2.5 g의 1-옥탄 설펡산 나트륨염을 1000 ml의 물에 용해시킨 후 10% H ₃ PO ₄ 용액 첨가하여 pH를 3.0으로 조정하고 여과시켜 제조함	

(3) 용해도 측정

[0064] 물 2 ml에 실시예에서 제조된 ODV 포스페이트 화합물을 과량(약 400 mg)으로 용해시킨 후, 용해되지 않은 화합물은 여과시켜 포화용액을 제조하였다. 상기 포화 용액 1 ml에 물을 넣어 20 ml로 희석시켰다. 상기 희석 과정을 수 회 거쳐 희석배수가 800배가 되도록 포화용액을 희석시킨 후, 상기 용액과 내부표준물질을 HPLC로 분석하여 ODV 포스페이트와 내부표준물질의 피크 면적비를 측정하였다. 측정값을 검량선에 대입하여 희석배수 800 배일 때의 농도를 계산하여 희석배수를 곱함으로써 용해도를 측정하였다.

[0065] 비교예로는 종래 사용되던 ODV 숙시네이트 화합물을 사용하였으며, 검량선 설정시 농도를 0.1, 0.15 및 0.2 mg/ml로 제조하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 용해도를 측정하여 그 결과를 표 2에 나타내었다.

표 2

[0066]

구분	용해도 (mg/ml)
실시예	313.4
비교예(ODV 숙시네이트)	84.2

[0067] 표 2에 나타난 바와 같이 본 발명에 따른 ODV 포스페이트 화합물은 물에 대한 용해도가 313.4 mg/ml로서 종래 사용하던 ODV 화합물(84.2 mg/ml)보다 약 4배 정도 높은 용해도를 나타내었다.

[0068] 따라서, 본 발명에 따른 ODV 포스페이트 화합물은 물에 대한 우수한 용해도를 나타냄으로써 종래 ODV 화합물을 대신하여 ODV가 사용되는 질환의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[0069] <제제예 1> 약학적 제제의 제조

[0070] <1-1> 산제의 제조

[0071] 화학식 1의 화합물 2 g

[0072] 유당 1 g

[0073] 상기의 성분을 혼합한 후, 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.

[0074] <1-2> 정제의 제조

[0075] 화학식 1의 화합물 100 mg

[0076] 옥수수전분 100 mg

[0077] 유당 100 mg

[0078] 스테아린산 마그네슘 2 mg

[0079] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라서 타정하여 정제를 제조하였다.

[0080] <1-3> 캡슐제의 제조

[0081] 화학식 1의 화합물 100 mg

[0082] 옥수수전분 100 mg

[0083] 유당 100 mg

[0084] 스테아린산 마그네슘 2 mg

- [0085] 상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.
- [0086] <1-4> 주사액제의 제조
- [0087] 화학식 1의 화합물 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$
- [0088] 묽은 염산 BP pH 3.5로 될 때까지
- [0089] 주사용 염화나트륨 BP 최대 1ml
- [0090] 적당한 용적의 주사용 염화나트륨 BP 중에 화학식 1의 화합물을 용해시키고, 생성된 용액의 pH를 묽은 염산 BP를 사용하여 pH 3.5로 조절하고, 주사용 염화나트륨 BP를 사용하여 용적을 조절하고 충분히 혼합하였다. 용액을 투명 유리로 된 5 ml 타입 I 앰플 중에 충전시키고, 유리를 용해시킴으로써 공기의 상부 격자하에 봉입시키고, 120°C 에서 15 분 이상 오토클레이브시켜 살균하여 주사액제를 제조하였다.