



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0106682  
(43) 공개일자 2007년11월05일

(51) Int. Cl.

C07D 495/04(2006.01) A61K 31/4365(2006.01)

A61P 25/16(2006.01) A61P 25/28(2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7008043

(22) 출원일자 2007년04월09일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2007년04월09일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/035935

국제출원일자 2005년10월06일

(87) 국제공개번호 WO 2006/041985

국제공개일자 2006년04월20일

(30) 우선권주장

10/960,769 2004년10월07일 미국(US)

(71) 출원인

에픽스 텔라웨어, 인코포레이티드

미국 02421 매사추세츠주 렉싱턴 매규어 로드 4

(72) 발명자

다노아, 데일, 에스.

미국 01880 매사추세츠주 웨이크필드 유닛 23 알  
비온스트리트 252

베커, 오렌

이스라엘 메바세레트 치온 수트 4 헤르몬 42 스트  
리트

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김영, 장수길

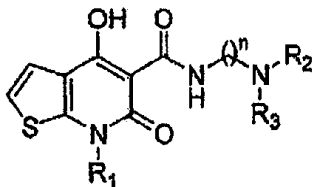
전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 티에노피리디논 화합물 및 치료 방법

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 5-HT<sub>4</sub> 수용체 작용제 및 부분 작용제에 관한 것이다. 신규의 티에노피리디논 화합물, 및 5-HT<sub>4</sub> 수용체에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 매개되는 질병을 치료하기 위한 그의 합성 및 용도가 개시되어 있다. 이러한 병은 알츠하이머병, 인지 장애, 과민성 대장 증후군, 파킨슨병, 구역, 입덧, 구토, 위장운동촉진, 위식도 역류병 및 비-폐양성 소화불량을 포함한다. 그의 제조 방법, 및 신규의 중간체 및 제약학적으로 허용가능한 염이 또한 포함된다.

<화학식 I>



(72) 발명자

**노이만, 실비아**

이스라엘 헤르츨리야 키부쉬 하보다 12에이 스트리트

**우, 로렌스**

미국 01801 매사추세츠주 우번 아파트 106 웨스트 게이트드라이브 20

**로베라, 메르세데스**

미국 01742 매사추세츠주 콩코드 콩코드 크로싱 39

**모한티, 프래디움나**

미국 01801 매사추세츠주 우번 아파트 #4 밀 스트리트 50

**마란츠, 야엘**

이스라엘 60920 카디마 피오비 934 하바르버 스트리트 14

**인발, 보아즈**

이스라엘 99788 크파르 슈무엘 피오비 263

**샤캄, 샤론**

이스라엘 44851 알피 메나셰 해길라드 스트리트 29

**첸, 동리**

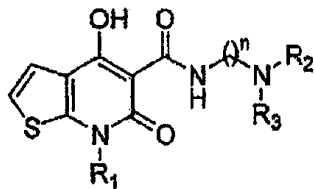
미국 02135 매사추세츠주 브라이튼 #14 커먼웰스 애브뉴2031

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 그의 제약학적으로 허용가능한 염 및/또는 에스테르.

<화학식 I>



상기 식에서,

R<sub>1</sub>은 에틸 또는 이소프로필이고;

R<sub>2</sub>는 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜틸, 메틸시클로프로필, 이소프로판올 및 페닐에틸로 이루어진 군으로부터 선택되는, 임의로 치환된 알킬 기이다.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제약학적으로 허용가능한 염이 히드로클로라이드, 말레에이트, 시트레이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 타르타레이트, 메실레이트, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물이 5-HT<sub>1</sub> 수용체 길항제인 화합물.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화합물이 5-HT<sub>1</sub> 수용체 작용제인 화합물.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화합물이 5-HT<sub>1</sub> 수용체 부분 작용제인 화합물.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 화합물이 h5-HT<sub>1a</sub> 수용체 부분 작용제인 화합물.

### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 화합물이 h5-HT<sub>1c</sub> 수용체 부분 작용제인 화합물.

### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 화합물이 h5-HT<sub>1a</sub> 수용체 작용제인 화합물.

### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 화합물이 h5-HT<sub>1c</sub> 수용체 작용제인 화합물.

### 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 화합물이 5-HT<sub>1</sub> 수용체 역 작용제인 화합물.

#### 청구항 11

CNS 또는 말초신경계 장애를 치료하는데 효과적인 양으로 제1항의 화합물을 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 상기 CNS 또는 말초신경계 장애가 알츠하이머병, 인지 장애, 과민성 대장 증후군, 파킨슨병, 구역, 입덧, 구토, 위장운동촉진, 위식도 역류병, 비-궤양성 소화불량, 우울증, 불안, 요실금, 편두통, 부정맥, 심방세동, 허혈성 뇌졸중, 위염, 위 배출 장애, 섭식 장애, 위장 장애, 변비, 발기부전 및 호흡 저하로 이루어진 군으로부터 선택되는 제약 조성물.

#### 청구항 13

CNS 또는 말초신경계 장애를 치료하는데 효과적인 양으로 제1항의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, CNS 또는 말초신경계 장애의 치료 방법.

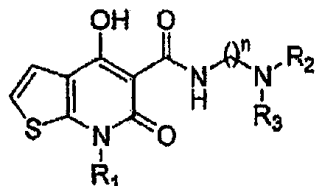
#### 청구항 14

제13항에 있어서, 상기 CNS 또는 말초신경계 장애가 알츠하이머병, 인지 장애, 과민성 대장 증후군, 파킨슨병, 구역, 입덧, 구토, 위장운동촉진, 위식도 역류병, 비-궤양성 소화불량, 우울증, 불안, 요실금, 편두통, 부정맥, 심방세동, 허혈성 뇌졸중, 위염, 위 배출 장애, 섭식 장애, 위장 장애, 변비, 발기부전 및 호흡 저하로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 15

CNS 또는 말초신경계 장애를 치료하기 위한 유효량으로 하기 화학식 II의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, CNS 또는 말초신경계 장애의 치료 방법.

<화학식 II>



상기 식에서,

R<sub>1</sub>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 분지쇄 또는 비분지쇄 알킬 또는 알케닐; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 치환 또는 비치환 카르보시클릭 고리; 치환 또는 비치환 아릴 또는 헤테로아릴 고리; 분지쇄 또는 비분지쇄 할로알킬 (예를 들어, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-); 또는 치환 또는 비치환 (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-아릴 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-헤테로아릴 고리 (여기서, p는 1, 2, 3, 또는 4임)이고;

R<sub>2</sub>는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 분지쇄 또는 비분지쇄 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬히드록시, 알킬알콕시 또는 알킬아실기이다.

#### 청구항 16

제13항에 있어서, 상기 CNS 또는 말초신경계 장애가 알츠하이머병, 인지 장애, 과민성 대장 증후군, 파킨슨병, 구역, 입덧, 구토, 위장운동촉진, 위식도 역류병, 비-궤양성 소화불량, 우울증, 불안, 요실금, 편두통, 부정맥, 심방세동, 허혈성 뇌졸중, 위염, 위 배출 장애, 섭식 장애, 위장 장애, 변비, 발기부전 및 호흡 저하로 이루어진 군으로부터 선택되는 치료 방법.

#### 청구항 17

제15항에 있어서, 상기 CNS 또는 말초신경계 장애가 알츠하이머병, 인지 장애, 과민성 대장 증후군, 파킨슨병, 구역, 입덧, 구토, 위장운동촉진, 위식도 역류병, 비-궤양성 소화불량, 우울증, 불안, 요실금, 편두통, 부정맥, 심방세동, 허혈성 뇌졸중, 위염, 위 배출 장애, 섭식 장애, 위장 장애, 변비, 발기부전 및 호흡 저하로 이루어

진 균으로부터 선택되는 치료 방법.

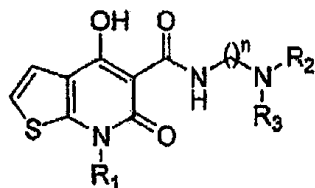
#### 청구항 18

과민성 대장 증후군을 치료하는데 효과적인 양으로 제1항의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 과민성 대장 증후군의 치료 방법.

#### 청구항 19

CNS 또는 말초신경계 장애를 치료하기 위한 유효량으로 하기 화학식 II의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 과민성 대장 증후군의 치료 방법.

<화학식 II>



상기 식에서,

R<sub>1</sub>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 분지쇄 또는 비분지쇄 알킬 또는 알케닐; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 치환 또는 비치환 카르보시클릭 고리; 치환 또는 비치환 아릴 또는 헤테로아릴 고리; 분지쇄 또는 비분지쇄 할로알킬 (예를 들어, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-); 또는 치환 또는 비치환 (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-아릴 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-헤테로아릴 고리 (여기서, p는 1, 2, 3, 또는 4임)이고;

R<sub>2</sub>는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 분지쇄 또는 비분지쇄 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬히드록시, 알킬알콕시 또는 알킬아실기이다.

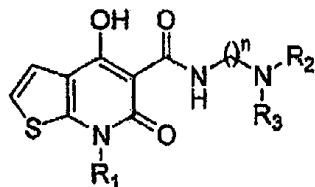
#### 청구항 20

알츠하이머병을 치료하는데 효과적인 양으로 제1항의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머병의 치료 방법.

#### 청구항 21

CNS 또는 말초신경계 장애를 치료하기 위한 유효량으로 하기 화학식 II의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 알츠하이머병의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머병의 치료 방법.

<화학식 II>



상기 식에서,

R<sub>1</sub>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 분지쇄 또는 비분지쇄 알킬 또는 알케닐; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 치환 또는 비치환 카르보시클릭 고리; 치환 또는 비치환 아릴 또는 헤테로아릴 고리; 분지쇄 또는 비분지쇄 할로알킬 (예를 들어, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-); 또는 치환 또는 비치환 (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-아릴 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-헤테로아릴 고리 (여기서, p는 1, 2, 3, 또는 4임)이고;

R<sub>2</sub>는 임의로 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 분지쇄 또는 비분지쇄 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬히드록시, 알킬알콕시 또는 알킬아실기이다.

#### 청구항 22

6,7-디히드로-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-4-히드록시-7-이소프로필-6-옥소티에노[2,3-b]피리딘-5-카르복스아미드 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염.

#### 청구항 23

6,7-디히드로-4-히드록시-7-이소프로필-6-옥소-N-(1-프로필피페리딘-4-일)티에노[2,3-b]피리딘-5-카르복스아미드 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염.

#### 청구항 24

N-(1-부틸피페리딘-4-일)-6,7-디히드로-4-히드록시-7-이소프로필-6-옥소티에노[2,3-b]피리딘-5-카르복스아미드 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염.

#### 청구항 25

6,7-디히드로-4-히드록시-N-(1-(3-히드록시프로필)피페리딘-4-일)-7-이소프로필-6-옥소티에노[2,3-b]피리딘-5-카르복스아미드 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염.

#### 청구항 26

N-(1-(시클로프로필메틸)피페리딘-4-일)-6,7-디히드로-4-히드록시-7-이소프로필-6-옥소티에노[2,3-b]피리딘-5-카르복스아미드 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염.

#### 청구항 27

6,7-디히드로-4-히드록시-N-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-7-이소프로필-6-옥소티에노[2,3-b]피리딘-5-카르복스아미드 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염.

#### 청구항 28

6,7-디히드로-4-히드록시-7-이소프로필-6-옥소-N-(1-펜에틸피페리딘-4-일)티에노[2,3-b]피리딘-5-카르복스아미드 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염.

#### 청구항 29

6,7-디히드로-4-히드록시-7-이소프로필-6-옥소-N-(1-펜틸피페리딘-4-일)티에노[2,3-b]피리딘-5-카르복스아미드 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염.

#### 청구항 30

6,7-디히드로-7-에틸-4-히드록시-6-옥소-N-(1-프로필피페리딘-4-일)티에노[2,3-b]피리딘-5-카르복스아미드 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염.

#### 청구항 31

6,7-디히드로-7-에틸-4-히드록시-N-(1-(3-히드록시프로필)피페리딘-4-일)-6-옥소-티에노[2,3-b]피리딘-5-카르복스아미드 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염.

### 명세서

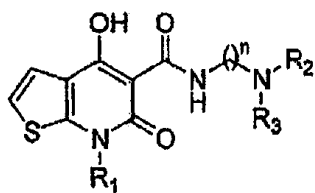
### 기술분야

<1> 본 발명은 일반적으로 세로토닌 (5-히드록시트립타민 또는 5-HT) 수용체 조절 인자, 예를 들어 5-HT<sub>4</sub> 작용제, 부분 작용제, 역작용제, 및 길항제 분야, 더욱 구체적으로는 신규 티에노피리딘 화합물, 이러한 화합물의 합성, 및 세로토닌 작용과 연관된 생리학 적 질환, 예컨대 알츠하이머병, 인지 장애, 과민성 대장 증후군, 구역, 입덧, 구토, 위장운동촉진, 위식도 역류병 및 비-궤양성 소화불량의 치료, 조절 및(또는) 예방에서의 이러한 화합물 및 그들의 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.

## 배경 기술

- <2> 뇌의 세로토닌작동성 신경계는, 알츠하이머병, 인지 장애, 과민성 대장 증후군, 구역, 입덧, 구토, 위장운동촉진, 위식도 역류병, 비-궤양성 소화불량, 우울증, 불안, 요실금, 편두통, 부정맥, 심방세동, 허혈성 뇌졸중, 위염, 위 배출 장애, 섭식 장애, 위장 장애, 변비, 발기부전 및 호흡 저하와 같은 다양한 장애에서 나타나는 다양한 생리학적 기능에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다.
- <3> 상기 질환의 치료뿐만 아니라 혈관확장, 평활근 수축, 기관지수축, 뇌장애, 예컨대 협심증 및 편두통과 같은 혈관 장애; 및 파킨슨병 및 알츠하이머병을 포함한 신경병리학적 장애의 치료를 위해, 5-HT 수용체 조절 인자, 예를 들어 작용제, 부분 작용제, 역작용제 및 길항제, 및(또는) 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 예컨대 플루옥세틴, 파록세틴, 플루복사민, 세르트랄린, 로라제팜, 이미프라민, 시탈로프람, 및 노르트립틸린이 사용될 수 있다. 이들은 대뇌 순환의 조절에 관여하고, 따라서 편두통을 조절하는데 효과적인 약제이다. 이들은 뇌경색(아포프렉시아 세레브리)의 발생 효과, 예컨대 졸중 또는 뇌허혈의 예방 및 제어에 적절하다. 이들은 또한 세로토닌작동성 체계의 교란 및 탄수화물 대사의 교란을 특징으로 하는 장관의 장애를 제어하는데 적절하다. 이들은 과민성 대장 증후군을 비롯한 위장 장애의 치료에 적절하다.
- <4> 5-HT<sub>4</sub> 작용제로서 작용하는 인다졸 카르바지미다미드인 테가세로드가 과민성 대장 증후군에 대해 승인되었다 [Buchheit 등, *J.Med.Chem.* 1995, **38**, 2331-2338; Buchheit 등, *J.Med.Chem.* 1995, **38**, 2326-2330].
- <5> 5-HT<sub>4</sub> 수용체는, 아데닐레이트 시클라제에 확실하게 결합되는 G-단백질에 결합된 7회 막통과성(7TM) 도메인을 가진 수용체 일족의 일원을 대표한다. 5-HT<sub>4</sub> 수용체는 인간 뇌 및 설치류 뇌, 인간, 개, 돼지 및 설치류 위장관, 및 돼지 및 인간 심장을 비롯하여 다양한 종류의 조직에서 발현된다. 포유동물 뇌에서, 5-HT<sub>4</sub> 수용체는 도파민 분비에 기여하고, 아세틸콜린 방출의 변형을 통해 학습 및 장기 기억력을 조절한다. 말초 조직에서, 5-HT<sub>4</sub> 수용체는 위장관 운동성, 장 전해질 분비, 코르티코스테로이드의 분비, 방광 수축 및 심방 수축성을 조절하는 것으로 입증되었다.
- <6> 5-HT<sub>4</sub> 수용체는 심부정맥 및 신경퇴행성 장애, 더욱 구체적으로는 알츠하이머병, 인지 장애, 과민성 대장 증후군, 구역, 입덧, 구토, 위장운동촉진, 위식도 역류병, 비-궤양성 소화불량, 우울증, 불안, 요실금, 편두통, 부정맥, 심방세동, 허혈성 뇌졸중, 위염, 위 배출 장애, 섭식 장애, 위장 장애, 변비, 발기부전 및 호흡 저하를 비롯한 다양한 종류의 중추 및 말초 장애에 관여한다.
- <7> 5-HT<sub>4</sub> 수용체 조절 인자, 예를 들어 작용제, 부분 작용제, 역작용제 및 길항제의 개발은, 중추 도파민작동성 체계의 기능부전과 관련된 신경정신병적 장애, 예컨대 파킨슨병을 치료하기 위해, 또는 알츠하이머병을 앓고 있는 환자에게 나타나는 기억상실을 치료하기 위해 중추 신경계에서 치료적 용도를 가질 수 있다. 이러한 의약은 과민성 대장 증후군, 위마비, 요실금 및 심부정맥과 같은 말초 장애를 치료하는데 유용할 수도 있다. 예를 들어 생체 내에서, 양호한 생체이용성, CNS 침투 및 양호한 약동학적 성질을 가진 선택적, 고 친화성, 대사 안정성 5-HT<sub>4</sub> 수용체 조절 인자가 바람직하다.
- <8> **발명의 요약**
- <9> 본 발명은 5-HT-관련 질환, 예컨대 알츠하이머병, 인지 장애, 과민성 대장 증후군, 파킨슨병, 위마비, 요실금 및 심부정맥의 치료, 예방 또는 치유에 사용될 수 있는 5-HT<sub>4</sub> 조절 인자, 예를 들어 작용제, 부분 작용제, 역작용제 및 길항제인 신규 화합물의 발견에 관한 것이다.
- <10> 특히, 특정한 티에노피리딘 화합물이 효과적인 5-HT<sub>4</sub> 수용체 부분 작용제 및(또는) 완전 작용제이고, 길항제 및(또는) SSRI로서 작용함을 알아내었다. 일 실시태양에서, 이러한 화합물은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염 및(또는) 에스테르를 포함한다.

### 화학식 I



<11>

<12>

상기 식에서,

<13>

R<sub>1</sub>은 에틸 또는 이소프로필일 수 있고;

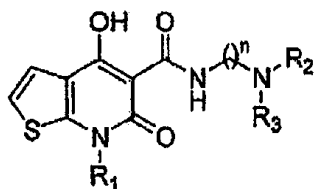
<14>

R<sub>2</sub>는 임의로는 치환된 알킬 기, 예컨대 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜틸, 메틸 시클로프로필, 이소프로판올, 또는 페닐에틸일 수 있다.

<15>

본 발명의 화합물은 또한 하기 화학식 II의 화합물을 포함한다.

### 화학식 II



<16>

<17>

상기 식에서,

<18>

R<sub>1</sub>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 분지쇄 또는 비분지쇄 알킬 또는 알케닐; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 치환 또는 비치환 카르보시클릭 고리; 치환 또는 비치환 아릴 또는 헤테로아릴 고리; 분지쇄 또는 비분지쇄 할로알킬 (예를 들어, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-); 또는 치환 또는 비치환 (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-아릴 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-헤테로아릴 고리일 수 있고, 여기서 p는 1, 2, 3 또는 4이며;

<19>

R<sub>2</sub>는 임의로는 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 분지쇄 또는 비분지쇄 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬히드록시, 알킬알콕시, 또는 알킬아실기일 수 있다. R<sub>2</sub>의 적절한 치환기는 치환 또는 비치환 아릴; 히드록실; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 치환 또는 비치환 카르보시클릭 고리; 치환 또는 비치환 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬히드록시, 치환 또는 비치환 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬알콕시, 치환 또는 비치환 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, 치환 또는 비치환 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노아실, 또는 치환 또는 비치환 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노아릴을 포함한다.

<20>

적절한 R<sub>2</sub> 기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 또는 sec-부틸을 포함한다.

<21>

본 발명의 화합물은 또한 5-HT 수용체 조절 인자, 예를 들어 5-HT<sub>4</sub> 수용체 작용제, 부분 작용제, 역작용제 및 (또는) 길항제일 수 있다.

<22>

다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 또한 5-HT 수용체 작용제, 예를 들어 5-HT 수용체 작용제일 수 있다.

<23>

다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 또한 5-HT 수용체 부분 작용제, 예를 들어 5-HT<sub>4</sub> 수용체 부분 작용제일 수 있다.

<24>

다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 또한 5-HT 수용체 역작용제, 예를 들어 5-HT<sub>4</sub> 수용체 역작용제일 수 있다.

<25>

다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 또한 5-HT 수용체 길항제, 예를 들어 5-HT 수용체 길항제일 수 있다.

<26>

본 발명의 다른 측면은, 알츠하이머병, 인지 장애, 과민성 대장 증후군, 파킨슨병, 구역, 입덧, 구토, 위장운동



촉진, 위식도 역류병, 비-궤양성 소화불량, 우울증, 불안, 요실금, 편두통, 부정맥, 심방세동, 허혈성 뇌졸중, 위염, 위 배출 장애, 섭식 장애, 위장 장애, 변비, 발기부전 또는 호흡 저하와 같은 질병을 치료하는데 효과적인 양의 화학식 I 또는 II의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물이다.

- <27> 본 발명의 다른 측면은, 화학식 I 또는 II에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 인간과 같은 포유동물에서 알츠하이머병, 인지 장애, 과민성 대장 증후군, 구역, 입덧, 구토, 위장운동촉진, 위식도 역류병, 비-궤양성 소화불량, 우울증, 불안, 요실금, 편두통, 부정맥, 심방세동, 허혈성 뇌졸중, 위염, 위 배출 장애, 섭식 장애, 위장 장애, 변비, 발기부전 및 호흡 저하와 같은 질병의 치료 방법이다.
- <28> 본 발명의 다른 측면은, 알츠하이머병을 앓고 있는 포유동물에서 알츠하이머병을 치료하는데 효과적인 양의 화학식 I 또는 II에 따른 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물이다.
- <29> 본 발명의 다른 측면은, 화학식 I 또는 II에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 인간과 같은 포유동물에서 알츠하이머병의 치료 방법이다.
- <30> 본 발명의 다른 측면은, 치료가 필요한 포유동물에서 기억 증진에 효과적인 양의 화학식 I 또는 II의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물이다.
- <31> 본 발명의 다른 측면은 화학식 I 또는 II에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 인간과 같은 포유동물에서 기억을 증진시키는 방법이다.
- <32> 본 발명의 다른 측면은 과민성 대장 증후군(IBS)의 치료에 효과적인 양의 화학식 I 또는 II에 따른 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물이다.
- <33> 본 발명의 다른 측면은 화학식 I 또는 II에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 과민성 대장 증후군(IBS)의 치료 방법이다.
- <34> 화합물의 제조 방법 및 신규 중간체가 또한 본 발명에 포함된다.

### 발명의 상세한 설명

- <35> 본 발명의 특징 및 기타 세부사항은 이하 첨부된 도를 참조하여 더욱 구체적으로 기재될 것이고 청구의 범위에서 지적될 것이다. 여기에 기재된 특정한 실시태양들은 단지 일례로 주어진 것이고 본 발명을 결코 제한하지 않는다는 것을 이해할 것이다. 본 발명의 주요 특징들은, 본 발명의 범위에서 벗어나지 않으면서 다양한 실시태양에서 사용될 수 있다. 달리 규정되지 않는 한 모든 부 및 퍼센트는 중량 기준이다.
- <36> **정의**
- <37> 편의상, 본 명세서, 실시예 및 청구의 범위에서 사용된 특정한 용어들을 여기에 정리한다.
- <38> "5-HT 수용체 조절 인자" 또는 "5-HT 조절 인자"는, 5-HT<sub>1A,B,C,D,E</sub> 또는 F; 5-HT<sub>2A,B</sub> 또는 C; h5-HT<sub>4a,b,c,d</sub> 또는 e; 및 5-HT<sub>5A</sub> 또는 B와 같은 각 수용체 유형의 아형을 비롯하여, 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 또는 5-HT<sub>7</sub> 수용체에서 효과를 갖는 화합물을 포함한다. 5-HT 조절 인자는 작용제, 부분 작용제, 역작용제 또는 길항제일 수 있다.
- <39> "치료"는 예를 들어 질환, 질병, 장애 등의 개선을 가져오는 감쇠, 감소, 완화 또는 제거 효과를 포함한다.
- <40> "알킬"은, 직쇄 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실), 분지쇄 알킬기 (예를 들어, 이소프로필, tert-부틸, 이소부틸), 시클로알킬 (예를 들어, 지환족)기 (예를 들어, 시클로프로필, 시클로헵틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸), 알킬 치환된 시클로알킬기 및 시클로알킬 치환된 알킬기를 비롯한 포화 지방족 기를 포함한다. "알킬"은 하나 이상의 탄화수소 주쇄 탄소 원자를 대체하는 산소, 질소, 황 또는 인 원자를 갖는 알킬기를 더 포함한다. 특정한 실시태양에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 그의 주쇄에 6개 또는 그 이하의 탄소 원자 (예를 들어, 직쇄의 경우 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 분지쇄의 경우 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)를 갖고, 더욱 바람직하게는 4개 또는 그 이하의 탄소 원자를 갖는다. 유사하게, 바람직한 시클로알킬은 그들의 고리 구조에 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖고, 더욱 바람직하게는 고리 구조에 5 또는 6개 탄소를 갖는다. "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>"는 1 내지 6개 탄소 원자를 함유하는 알킬 기를 포함한다.
- <41> 용어 "알킬"은 "비치환 알킬" 및 "치환 알킬"을 모두 포함하며, 후자는 탄화수소 주쇄의 하나 이상의 탄소 위에 있는 수소를 대체하는 치환기를 가진 알킬 잔기를 가리킨다. 이러한 치환기는 예를 들어 알킬, 알케닐,

알키닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술포네이트, 술파모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기를 포함할 수 있다. 시클로알킬은 예를 들어 상기 기재된 치환기로 더욱 치환될 수 있다. "알킬아릴" 또는 "아르알킬" 잔기는, 아릴로 치환된 알킬(예를 들어, 페닐메틸(벤질))이다. "알킬"은 또한 자연적 및 비자연적 아미노산의 측쇄를 포함한다.

<42> "아릴"은, 0 내지 4개의 헤테로원자뿐만 아니라 적어도 하나의 방향족 고리를 가진 "공액" 또는 다고리 체계를 포함할 수 있는, 5- 및 6-원 "비공액" 또는 단일고리 방향족 기를 비롯한 방향성을 가진 기를 포함한다. 아릴 기의 예는 벤젠, 페닐, 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등을 포함한다. 또한, 용어 "아릴"은 다고리형, 예를 들어 삼고리형, 이고리형 아릴 기, 예를 들어 나프탈렌, 벤족사졸, 벤조디옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 벤조티오펜, 메틸렌디옥시페닐, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 나프트리딘, 인돌, 벤조푸란, 퓨린, 벤조푸란, 테아자퓨린 또는 인돌리진을 포함한다. 고리 구조에 헤테로원자를 가진 아릴 기는 또한 "아릴 헤테로고리", "헤테로고리", "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"으로 지칭될 수 있다. 방향족 고리는 하나 이상의 고리 위치에서 치환될 수 있고, 이러한 치환기는 앞서 기재된 바와 같으며, 예를 들어 할로젠, 히드록실, 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아르알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술포네이트, 술파모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기이다. 아릴 기는 또한 방향족이 아닌 지환족 또는 헤테로시클릭 고리와 융합되거나 다리결침되어, 다고리형 시스템 (예를 들어, 테트라린, 메틸렌디옥시페닐)을 형성할 수 있다.

<43> "알케닐"은, 길이가 유사하고 상기 기재된 알킬에 대해 가능한 치환을 갖지만 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 불포화 지방족 기이다. 예를 들어, 용어 "알케닐"은 직쇄 알케닐 기(예를 들어, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 데세닐), 분지쇄 알케닐 기, 시클로알케닐 (예를 들어, 지환족)기 (예를 들어, 시클로프로페닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐), 알킬 또는 알케닐 치환된 시클로알케닐기, 및 시클로알킬 또는 시클로알케닐 치환된 알케닐 기를 포함한다. 용어 "알케닐"은 하나 이상의 탄화수소 주쇄 탄소를 대체하는 산소, 질소, 황 또는 인 원자를 포함한 알케닐 기를 더 포함한다. 특정환 실시태양에서, 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 기는 그의 주쇄에 6개 또는 그 이하의 탄소 원자 (예를 들어, 직쇄의 경우  $C_2-C_6$ , 분지쇄의 경우  $C_3-C_6$ )를 포함한다. 유사하게, 시클로알케닐 기는 그들의 고리 구조에 3 내지 8개 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 고리 구조에 5 또는 6개 탄소 원자를 가질 수 있다. 용어 " $C_2-C_6$ "는 2 내지 6개 탄소 원자를 함유하는 알케닐기를 포함한다.

<44> 용어 "알케닐"은 또한 "비치환 알케닐" 및 "치환된 알케닐"을 모두 포함하고, 후자는 하나 이상의 탄화수소 주쇄 탄소 원자 위에 수소를 대체하는 치환기를 가진 알케닐 잔기를 가리킨다. 이러한 치환기는 예를 들어 알킬기, 알키닐기, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술포네이트, 술파모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기를 포함할 수 있다.

<45> "알키닐"은, 길이에서 유사하고 상기 기재된 알킬에 대해 가능한 치환을 갖지만 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 불포화 지방족 기를 포함한다. 예를 들어, "알키닐"은 직쇄 알키닐 기 (예를 들어, 에티닐, 프로피닐,

부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥티닐, 노니닐, 데시닐), 분지쇄 알키닐기 및 시클로알킬 또는 시클로알케닐 치환된 알키닐 기를 포함한다. 용어 "알키닐"은 하나 이상의 탄화수소 주쇄 탄소를 대체하는 산소, 질소, 황 또는 인 원자를 가진 알키닐 기를 더 포함한다. 특정한 실시태양에서, 직쇄 또는 분지쇄 알키닐 기는 그의 주쇄에서 6개 이하의 탄소 원자(예를 들어, 직쇄의 경우  $C_2-C_6$ , 분지쇄의 경우  $C_3-C_6$ )를 갖는다. 용어 " $C_2-C_6$ "은 2 내지 6개 탄소 원자를 함유한 알키닐 기를 포함한다.

<46> 용어 "알키닐"은 또한 "비치환 알키닐" 및 "치환 알키닐"을 포함하고, 이것의 후자는 하나 이상의 탄소원자 주쇄 탄소 원자 위에 있는 수소를 대체하는 치환기를 가진 알키닐 잔기를 가리킨다. 이러한 치환기는 예를 들어 알킬기, 알키닐기, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕시, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술포네이트, 술파모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기를 포함할 수 있다.

<47> 탄소의 수가 달리 규정되지 않는 한, "저급 알킬"은 그의 주쇄 구조에 1 내지 10개, 더욱 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가진 상기 정의된 바와 같은 알킬 기를 포함한다. "저급 알케닐" 및 "저급 알키닐"은 예를 들어 2 내지 5개 탄소 원자의 사슬 길이를 갖는다.

<48> "아실"은 아실 라디칼( $CH_3CO-$ ) 또는 카르보닐 기를 함유하는 화합물 및 잔기를 포함한다. "치환된 아실"은 하나 이상의 수소 원자가 예를 들어 알킬기, 알키닐기, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술포네이트, 술파모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기로 대체된 아실 기를 포함한다.

<49> "아실아미노"는 아실 잔기가 아미노기에 결합된 잔기를 포함한다. 예를 들어, 이 용어는 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 기를 포함한다.

<50> "알콕시알킬", "알킬아미노알킬" 및 "티오알콕시알킬"은 상기 기재된 알킬기를 포함하고, 하나 이상의 탄화수소 주쇄 탄소 원자를 대체하는 산소, 질소 또는 황 원자를 더 포함한다.

<51> 용어 "알콕시"는 산소 원자에 공유 결합된 치환 및 비치환 알킬, 알케닐 및 알키닐 기를 포함한다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, 프로폭시, 부톡시 및 펜톡시 기를 포함한다. 치환된 알콕시 기의 예는 할로젠화 알콕시기를 포함한다. 알콕시기는 알케닐, 알키닐, 할로젠, 히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 시아노, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술프히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 술페이트, 알킬술피닐, 술포네이트, 술파모일, 술포아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기와 같은 기로 치환될 수 있다. 할로젠 치환된 알콕시 기의 예는, 이에 한정되지 않지만, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 클로로메톡시, 디클로로메톡시 및 트리클로로메톡시를 포함한다.

<52> 용어 "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭 기"는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 폐쇄 고리 구조, 예를 들어 3- 내지 10-, 또는 4- 내지 7-원 고리를 포함한다. 헤테로시클릴 기는 포화 또는 불포화일 수 있고, 피롤리딘, 옥솔란, 티올란, 피페리딘, 피페리진, 모르폴린, 락톤, 락탐, 예컨대 아세트디논 및 피롤리디논, 술탐, 술톤 등을 포함한다. 헤테로시클릭 고리는 하나 이상의 위치에서 상기 기재된 것과 같은 치환기, 예를 들어 할로젠,

히드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬티오키아르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 시아노, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노(알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 술폰히드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오키아르복실레이트, 술폰에이트, 술폰네이트, 술폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로시클릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 잔기로 치환될 수 있다.

- <53> 용어 "티오키아르보닐" 또는 "티오키아르복시"는 황 원자에 이중 결합으로 연결된 탄소를 함유하는 화합물 및 잔기를 포함한다.
- <54> 용어 "에테르"는 2개의 상이한 탄소 원자 또는 헤테로원자에 결합된 산소를 함유하는 화합물 또는 잔기를 포함한다. 예를 들어, 이 용어는 다른 알킬기에 공유 결합된 산소 원자에 공유 결합되어진 알킬, 알케닐 또는 알키닐기를 지칭하는 "알콕시알킬"을 포함한다.
- <55> 용어 "에스테르"는 카르보닐 기의 탄소에 결합되는 산소 원자에 결합된 탄소 또는 헤테로원자를 함유한 화합물 및 잔기를 포함한다. 용어 "에스테르"는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 펜톡시카르보닐 등과 같은 알콕시카르복시기를 포함한다. 알킬, 알케닐 또는 알키닐기는 상기 정의된 바와 같다.
- <56> 용어 "티오에테르"는 2개의 상이한 탄소 또는 헤테로원자에 결합된 황 원자를 함유하는 화합물 및 잔기를 포함한다. 티오에테르의 예는, 이에 한정되지 않지만 알크티오알킬, 알크티오알케닐 및 알크티오알키닐을 포함한다. 용어 "알크티오알킬"은 알킬기에 결합되는 황 원자에 결합된 알킬, 알케닐 또는 알키닐기를 가진 화합물을 포함한다. 유사하게, 용어 "알크티오알케닐" 및 "알크티오알키닐"이란, 알키닐기에 공유 결합된 황 원자에 알킬, 알케닐 또는 알키닐기가 결합되어진 화합물 또는 잔기를 가리킨다.
- <57> 용어 "히드록시" 또는 "히드록실"은 -OH 또는 -O<sup>-</sup>를 가진 기를 포함한다.
- <58> 용어 "할로젠"은 불소, 브롬, 염소, 요오드 등을 포함한다. 용어 "퍼할로겐화"는 일반적으로 모든 수소가 할로젠 원자로 대체된 잔기를 가리킨다.
- <59> "헤테로원자"는 탄소 또는 수소 이외의 원소의 원자를 포함한다. 헤테로원자의 예는 질소, 산소, 황 및 인을 포함한다.
- <60> 본 발명의 일부 화합물의 구조는 비대칭 탄소 원자를 포함하는 것으로 주목된다. 달리 지시되지 않는 한, 이러한 비대칭으로부터 발생된 이성질체(예를 들어, 모든 거울상이성질체 및 부분입체이성질체)가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 이해된다. 전통적인 분리 기술에 의해 그리고 입체화학적으로 조절된 합성에 의해 이러한 이성질체가 실질적으로 순수한 형태로 수득될 수 있다. 또한, 본 출원에 언급된 구조 및 기타 화합물 및 잔기는 그의 모든 호변체를 포함한다. 적절하다면, 알켄은 E- 또는 Z-기하구조를 포함할 수 있다.
- <61> "조합 요법" (또는 "공동-요법")은 본 발명의 5-HT 조절 인자 및 이러한 치료제의 공동-작용으로부터 유리한 효과를 제공하기 위한 특정한 치료 섭생법의 일부로서 적어도 제2의 약제를 투여하는 것을 포함한다. 조합의 유리한 효과는, 이에 한정되지 않지만, 치료제의 조합으로부터 얻어지는 약동학적 또는 약력학적 공동-작용을 포함한다. 이러한 치료제의 조합 투여는 전형적으로 한정된 기간에 걸쳐 수행된다 (보통, 선택된 조합에 의존하여 수 분, 수 시간, 수 일 또는 수 주). "조합 요법"은, 부수적으로 및 임의로 본 발명의 조합을 일으키는, 개별적인 단일요법 섭생법의 일부로서 2 이상의 치료제를 투여하는 것을 포함하는 것으로 해석될 수도 있지만, 일반적으로는 그렇지 않다. "조합 요법"은 이러한 치료제를 연속되는 방식으로 투여하는 것, 다시 말해서 각각의 치료제를 상이한 시간에 투여하는 것 뿐만 아니라 이러한 치료제 또는 치료제의 적어도 2개를 실질적으로 동시에 방식으로 투여하는 것을 포함하는 것으로 해석된다. 실질적으로 동시에 투여는, 예를 들어 각각의 치료제의 고정된 비율을 가진 단일 캡슐을 환자에게 투여하거나, 또는 각각의 치료제에 대해 단일 캡슐들을 여러 개로 동시에 투여함으로써 달성될 수 있다. 각각의 치료제의 연속 또는 실질적으로 동시에 투여는, 이에 한정되지 않지만 경구 경로, 정맥 경로, 근육내 경로 및 점막 조직을 통한 직접적 흡수를 비롯하여 적절한 경로에 의해 실행될 수 있다. 치료제는 동일한 경로에 의해 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 선택된 조합의 첫 번째 치료제는 정맥 주사에 의해 투여될 수 있는 반면, 조합의 다른 치료제는 경구 투여될 수도 있다. 대안적으로, 예를 들어, 모든 치료제가 경구 투여될 수도 있거나, 또는 모든 치료제가 정맥 주사에 의해 투여될 수도 있다. 치료제가 투여되는 순서는 정밀하게 중요하지 않다. "조합 요법"은 또한 다른 생물학적 활성 성분 및 비-약물 요법(예를 들어, 수술 또는 방사능 치료)과 추가로 조합된, 상기 기재된 것과 같은 치료제의 투여를 포



함할 수 있다. 조합 요법이 비-약물 치료를 더욱 포함하는 경우에, 치료제 및 비-약물 치료의 조합의 공동-작용으로부터 유리한 효과가 달성되는 한, 비-약물 치료는 임의의 적절한 시간에 수행될 수 있다. 예를 들어, 적절한 경우에, 비-약물 치료가 치료제의 투여로부터 아마도 수 일 또는 심지어 수 주일 동안 일시적으로 제거될 때도 여전히 유리한 효과가 달성된다.

<62> 여기에서 사용된 "음이온 기"는 생리학적 pH에서 음성 하전된 기를 가리킨다. 바람직한 음이온 기는 카르복실레이트, 술페이트, 술포네이트, 술피네이트, 술파메이트, 테트라졸릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트 또는 포스포로티오에이트 또는 그의 기능적 균등물을 포함한다. 음이온 기의 "기능적 균등물"은 생체동배체(bioisostere), 예를 들어 카르복실레이트 기의 생체동배체를 포함하는 것으로 해석된다. 생체동배체는 전통적인 생체동배체 균등물 및 비-전통적 생체동배체 균등물을 모두 포함한다. 전통적 및 비-전통적 생체동배체는 당 기술분야에 공지되어 있다(예를 들어, 문헌 [Silverman, R.B. The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc.: 미국 캘리포니아주 샌디에고, 1992, pp.19-23] 참조). 특히 바람직한 음이온 기는 카르복실레이트이다.

<63> 용어 "헤테로시클릭 기"는, 고리에 있는 하나 이상의 원자가 탄소 이외의 원소, 예를 들어 질소 또는 산소 또는 황인 폐쇄 고리 구조를 포함하는 것으로 해석된다. 헤테로시클릭 기는 포화 또는 불포화될 수 있고, 피롤 및 푸란과 같은 헤테로시클릭 기는 방향족 특성을 가질 수 있다. 이들은 퀴놀린 및 이소퀴놀린과 같은 융합된 고리 구조를 포함한다. 헤테로시클릭 기의 다른 예는 피리딘 및 퓨린을 포함한다. 헤테로시클릭 기는 또한 예를 들어 할로젠, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 저급 알킬아미노, 저급 알킬카르복실, 니트로, 히드록실,  $-CF_3$ ,  $-CN$  등으로 하나 이상의 구성 원자에서 치환될 수 있다.

<64> 본 발명의 화합물은 위장 장애, 심혈관 장애 및 CNS 장애의 치료 또는 예방에서 일반적으로 사용될 수 있다. 이들은 과민성 대장 증후군(IRS), 특히 IRS의 설사 양상의 치료에서 잠재적으로 중요하고, 다시 말해서 이 화합물은 장내 뉴런의 활성화를 통해 장자 운동성을 자극하기 위한 5-HT의 능력을 봉쇄한다. IRS의 동물 모형에서, 이것은 배변 속도의 감소로서 편리하게 측정될 수 있다. 이것은 또한 종종 IRS와 관련된 요실금의 치료에서 잠재적인 용도를 갖는다. 이들은 또한 다른 위장 장애, 예컨대 위장 장애와 관련된 위장 장애에서, 그리고 항-구토제로서 잠재적인 용도를 가질 수 있다. 특히, 이것은 구역질 및 위 식도 역류 질환 및 소화불량의 위장 증상의 치료에서 잠재적인 용도를 갖는다. 항-구토 활성은 세포독성제/방사선 유도 구토의 공지된 동물 모형에서 결정된다.

<65> 심방 세동 및 5-HT와 관련된 기타 심방 부정맥을 예방하는 특정한 심장 5-HT<sub>4</sub> 수용체 길항제는, 또한 뇌졸중의 발생을 감소시키는 것으로 기대된다(적절한 동물 시험 방법을 위해 문헌 [A.J.Kaumann 1990, *Naumyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.* **342**, 619-622] 참조).

<66> 본 발명은 또한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염의 유효량의 투여를 포함하는, 인간과 같은 포유동물에서 과민성 대장 증후군, 위-식도 역류 질환, 소화불량, 심방 부정맥, 뇌졸중 및 허혈성 뇌졸중, 불안, 편두통, 알츠하이머병, 인지 장애, 과민성 대장 증후군, 파킨슨병, 구역, 입덧, 구토, 위장운동촉진, 위식도 역류병, 비-폐양성 소화불량, 우울증, 불안, 요실금, 심방 세동, 위염, 위 배출 장애, 섭식 장애, 위장 장애, 변비, 발기부전 및(또는) 호흡 저하의 치료 방법을 제공한다. 특히, 이 방법은 IRS 또는 심방 부정맥 및 뇌졸중의 치료를 포함한다.

<67> 본 발명의 화합물은 5-HT<sub>4</sub> 세로토닌작용성 수용체에 대해 높은 친화력 및 특이성을 갖는다. 이들은, 중추 또는 말초 수준에서, 이 수용체 아형의 활성화에 의해 매개되는 효과를 자극하거나 억제할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 시험관내 및 생체내에서 5-HT<sub>4</sub> 수용체의 신규 작용제 또는 부분 작용제, 길항제 또는 역작용제로서 정의될 수 있다. 5-HT<sub>4</sub> 수용체는 세로토닌작용성 수용체 패밀리에 속하고, 이들은 더욱 최근 들어 발견되어, 약리학적으로 특성화되고 클로닝되었다. 기니아-피그 CNS의 분리된 부위에서 처음으로 동정된 후에, 5-HT<sub>4</sub> 세로토닌작용성 수용체는 인간을 비롯한 여러 종의 다른 중추 또는 말초(회장, 심방, 식도, 결장, 방광 및 부신) 지역에서 위치가 확인되었다. 상이한 기관 및 조직에서 이러한 수용체의 존재는, 화합물이 그들의 과다자극반응의 효과를 차단할 수 있도록 하고, 상이한 병리학적인 상황의 치료 및 예방에서 유리하게 사용될 수 있게 한다.

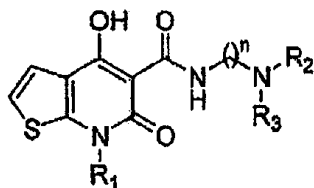
<68> 예를 들어, 수축 및 심박수변동성 효과를 일으키는 것 이외에 5-HT<sub>4</sub> 심방 심장수용체의 자극은 일부 실험 상태에서 관찰되는 부정맥의 원인이 되기 때문에, 이러한 수용체에 대한 길항제가 심방 세동 및 기타 유형의 부정맥과

같은 심장 리듬 장애의 특정한 치료에서 사용될 수 있다. 위장관에서, 5-HT<sub>4</sub> 수용체가 세로토닌의 위장운동촉진 및 분비 작용을 매개하기 때문에, IBS, 더욱 구체적으로는 설사 질환과 조합된 IBS의 형태와 같은 장 운동성 또는 분비의 변화와 관련된 장애의 치료에서 5-HT<sub>4</sub> 길항제의 사용을 제한할 수 있다. 쥐 또는 인간의 중추 신경계에서 5-HT<sub>4</sub> 수용체의 존재는 해마, 전두엽 피질, 바닥핵 및 변연 구조와 같은 한정된 영역으로 제한될 수 있다. 따라서, 알츠하이머병, 인지 장애, 과민성 대장 증후군, 파킨슨병, 과민성 대장 증후군, 구역, 입덧, 구토, 위장운동촉진, 위식도 역류병, 비-궤양성 소화불량, 우울증, 불안, 요실금, 편두통, 부정맥, 심방세동, 허혈성 뇌졸중, 위염, 위 배출 장애, 섭식 장애, 위장 장애, 변비, 발기부전 또는 호흡 저하와 같은 정신질환 및 신경계 분야에서, CNS에서 5-HT<sub>4</sub> 수용체의 자극 변화를 조절할 수 있는 화합물이 사용될 수 있다. 또한, 5-HT<sub>4</sub> 수용체가 에탄올 흡수를 조절하는데 있어서 5-HT의 효과를 부분적으로 매개하는 것으로 기재되었기 때문에, 5-HT<sub>4</sub> 길항제는 알콜 남용의 치료에 유용할 수 있다. 5-HT<sub>4</sub> 수용체는 또한 비노생식 및 부신 체계의 다른 기능을 조절하는데 관여하는데, 여기서 스테로이드성 호르몬의 방출을 매개하는 것으로 보인다. 그 결과, 5-HT<sub>4</sub> 수용체를 차단할 수 있는 화합물로, 호르몬 분비 변화를 특징으로 하는 병변 또는 요실금을 치료할 수도 있다.

<69> 본 발명은 5-HT 조절 인자, 예를 들어 5-HT 관련 질환의 치료, 예방 또는 치유에 사용될 수 있는 작용제, 부분 작용제, 길항제 및(또는) SSRI인 신규 화합물의 발견에 관한 것이다. 특히, 특정한 티에노피리디논 화합물이 효과적인 5-HT 수용체 조절 인자, 더욱 구체적으로 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>4a</sub> 및 5-HT<sub>4c</sub> 수용체 조절 인자 및(또는) SSRI임을 알아내었다.

<70> 본 발명의 화합물은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염 및(또는) 에스테르를 포함한다.

<71> <화학식 I>



<72>

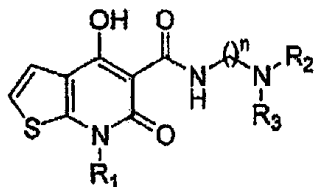
<73> 상기 식에서,

<74> R<sub>1</sub>은 에틸 또는 이소프로필일 수 있고;

<75> R<sub>2</sub>는 임의로는 치환된 알킬 기, 예컨대 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 펜틸, 메틸 시클로프로필, 이소프로판올, 또는 페닐에틸일 수 있다.

<76> 본 발명의 화합물은 또한 하기 화학식 II의 화합물을 포함한다.

<77> <화학식 II>



<78>

<79> 상기 식에서,

<80> R<sub>1</sub>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 분지쇄 또는 비분지쇄 알킬 또는 알케닐; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 치환 또는 비치환 카르보시클릭 고리; 치환 또는 비치환 아릴 또는 헤테로아릴 고리; 분지쇄 또는 비분지쇄 할로알킬 (예를 들어, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>-CF<sub>2</sub>-); 또는 치환 또는 비치환 (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-아릴 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-헤테로아릴 고리일 수 있고, 여기서 p는 1, 2, 3 또는 4이며;

- <81> R<sub>2</sub>는 임의로는 치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 분지쇄 또는 비분지쇄 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬히드록시, 알킬알콕시, 또는 알킬아실기일 수 있다. R<sub>2</sub>의 적절한 치환기는 치환 또는 비치환 아릴; 히드록실; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 치환 또는 비치환 카르보시클릭 고리; 치환 또는 비치환 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬히드록시, 치환 또는 비치환 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬알콕시, 치환 또는 비치환 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노, 치환 또는 비치환 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노아실, 치환 또는 비치환 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬아미노아릴을 포함한다.
- <82> 적절한 R<sub>0</sub> 기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸을 포함한다.
- <83> 본 발명의 화합물은 또한 5-HT 수용체 길항제, 예를 들어 5-HT 수용체 길항제일 수 있다.
- <84> 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 또한 5-HT 수용체 부분 작용제, 예를 들어 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>4a</sub>, 5-HT<sub>4e</sub> 수용체 부분 작용제일 수 있다.
- <85> 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 또한 5-HT 수용체 작용제, 예를 들어 5-HT 수용체 작용제일 수 있다.
- <86> 다른 실시태양에서, 본 발명의 화합물은 또한 5-HT 수용체 역 작용제, 예를 들어 5-HT<sub>4</sub> 수용체 역 작용제일 수 있다.
- <87> 본 발명의 다른 측면은, 중추 신경계 질병을 앓고 있는 포유동물에서 중추 신경계 질병을 치료하는데 효과적인 양의 화학식 I 또는 II에 따른 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물이다.
- <88> 본 발명의 다른 측면은, 화학식 I 또는 II에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 인간과 같은 포유동물에서 중추 신경계의 질병의 치료 방법이다.
- <89> 본 발명의 다른 측면은, 알츠하이머병을 앓고 있는 포유동물에서 알츠하이머병을 치료하는데 효과적인 양의 화학식 I 또는 II에 따른 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물이다.
- <90> 본 발명의 다른 측면은, 치료적 유효량의 화학식 I 또는 II에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 인간과 같은 포유동물에서 알츠하이머병의 치료 방법이다.
- <91> 본 발명의 다른 측면은, 기억력 증진이 필요한 포유동물에서 기억력 증진에 효과적인 양의 화학식 I 또는 II에 따른 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물이다.
- <92> 본 발명의 다른 측면은, 화학식 I 또는 II에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 인간과 같은 포유동물에서 기억력 증진을 위한 방법이다.
- <93> 본 발명의 다른 측면은, 과민성 대장 증후군(IBS)을 치료하는데 효과적인 양의 화학식 I 또는 II의 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물이다.
- <94> 본 발명의 다른 측면은, 화학식 I 또는 II에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 과민성 대장 증후군(IBS)의 치료 방법이다.
- <95> 화합물의 제조 방법 및 신규 중간체가 또한 본 발명에 포함된다.
- <96> 본 발명의 화합물은 세로토닌 과다 또는 부재를 특징으로 하는 다양한 종류의 임상 질환, 예를 들어 세로토닌성 기능저하 또는 기능항진을 치료하는데 중요하다. 이러한 질환은 정신분열 및 기타 정신병 장애, 예를 들어 정신분열 장애, 정신분열정동 장애, 편집 장애, 단기 정신병적 장애, 공유 정신병적 장애 및 편집증 또는 환각을 가진 정신병적 장애; 크론 질병과 같은 위장 장애, 섭식 장애, 신경통 및 마약 중독 장애; 강박 반응성 장애, 공황 장애, 중추 신경계에 의해 유발된 성 기능부전 및 수면 교란 및 식품 흡수, 알콜중독, 통증, 기억력 결핍, 단극성 우울증, 기분저하증, 이극성 우울증, 치료 저항성 우울증, 의학적 병적 상태에서의 우울증, 공황 장애, 강박-반응성 장애, 섭식 장애, 사회 공포, 월경전 불쾌 장애, 기분 장애, 예컨대 우울증 또는 더욱 특별하게는 우울 장애, 예를 들어 1회 발작 또는 재발성 주요 우울 장애 및 기분저하 장애, 또는 이극성 장애, 예를 들어 이극성 I 장애, 이극성 II 장애 및 순환성 장애; 불안 장애, 예컨대 광장공포증을 갖거나 갖지 않은 공황 장애, 공황 장애의 병력을 갖지 않은 광장공포증, 특정 공포증, 예를 들어 특정 동물 공포증, 사회 공포, 외상 후 스트레스 장애 및 급성 스트레스 장애를 포함한 스트레스 장애; 및 범불안 장애; 섬망, 치매 및 기억상실 및 기타 인지 또는 신경퇴행성 장애, 예컨대 알츠하이머병, 노인 치매, 알츠하이머 유형의 치매, 혈관 치매, 및 기타 치매, 예를 들어 HIV 질병, 두부 외상, 파킨슨병, 헌팅턴 무도병, 픽스병, 크로이츠펔트-야콥병에 기인한 치매,

또는 다중 병인론에 기인한 치매; 파킨슨병 및 기타 주체외로 운동 장애, 예컨대 투약-유발 운동 장애, 예를 들어 신경이완제-유발 파킨슨증, 항정신병약물 악성 증후군, 신경이완제-유발 급성 근긴장이상, 신경이완제 유발 급성 좌불안증, 신경이완제 유발 지연 운동 이상증 및 약물 유발 체위성 진전; 알콜, 암페타민 (또는 암페타민-유사 물질), 카페인, 대마, 코카인, 환각제, 흡입제 및 에어로졸 분사제, 니코틴, 아편유사약물, 페닐글리시딘 유도제, 진정제, 수면제 및 항불안제 사용에서 유발된 복합 물질 관련 장애 (이러한 물질-관련 장애는 의존성 및 남용, 중독, 금단증후군, 중독 섬망, 금단 섬망, 지속되는 치매, 정신병성 장애, 기분 장애, 불안 장애, 성 기능 장애 및 수면 장애를 포함한다); 간질; 다운증후군; 탈수초성 질환, 예컨대 MS 및 ALS 및 기타 신경병리학적 장애, 예컨대 말초신경병증, 예를 들어 당뇨병 및 화학적 치료 유발 신경증 및 대상포진후 신경통, 삼차 신경통, 분절 또는 늑간 신경통 및 기타 신경통; 및 급성 또는 만성 뇌혈관 손상으로 인한 뇌혈관 질환, 예컨대 뇌경색증, 거미막밑 출혈 또는 뇌부종을 포함한다.

- <97> 본 발명의 화합물은 상기 질환의 치료뿐만 아니라 혈관확장, 평활근 수축, 기관지수축, 뇌 장애, 예컨대 혈관질환, 예, 혈관확장 및 혈관경축 질환에 기인한 혈류 장애, 예컨대 협심증, 혈관성 두통, 편두통 및 레이노드 질병; 폐동맥 고혈압 및 전신 고혈압; 및 파킨슨병 및 알츠하이머병을 포함한 신경병리학적 장애; 심장혈관계의 변조; 뇌경색증(아포렉시아 세레브리) 발생 효과, 예컨대 졸중 또는 대뇌 허혈의 예방 및 조절; 및 세로토닌 작동성 체계의 교란 및 탄수화물 대사의 교란을 특징으로 하는 위장관 장애의 조절에 사용될 수 있다.
- <98> 상기 화합물은 또한 스트레스 관련 신체 장애; 반사 교감 신경 이상증, 예컨대 어깨/손 증후군; 방광 기능 장애, 예컨대 방광염, 방광 배뇨근 과다반사 및 요실금; 및 상기 질환에 기인하거나 그에 관련된 통증 또는 통각, 특히 편두통에서의 통증 전달을 치료하는데 유용할 수도 있다.
- <99> 특정한 질환을 치료하기 위하여, 다른 약리학적 활성제와 함께 본 발명의 화합물을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 본 발명의 화합물은 다른 치료제와 함께 동시, 별개 또는 연속 사용을 위한 조합된 제제로서 제공될 수 있다. 이러한 조합 제제는 예를 들어 한 쌍의 팩의 형태일 수 있다.
- <100> 본 발명의 추가의 측면은, 하나 또는 다른 5-HT 길항제 및(또는) SSRI, 예를 들어 온단세트론, 그라니세트론, 트로피세트론 또는 자티세트론과 같은 5-HT<sub>3</sub> 길항제와 조합된 본 발명의 화합물을 포함한다. 추가로, 본 발명의 화합물은 항-염증 코르티코스테로이드, 예컨대 텍사메타존과 조합하여 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 상기 기재된 바와 같이 알킬화 제, 항-대사물, 유사분열 억제제 또는 세포독성 항생물질과 조합하여 투여될 수 있다. 일반적으로, 이러한 조합에서 사용하기 위하여 공지된 치료제의 현재 이용가능한 투여 형태가 적절하다.
- <101> 추가의 또는 대안적인 측면에 따르면, 본 발명은 세로토닌 과다 또는 부재와 연관된 생리학적 장애, 예를 들어 세로토닌성 기능저하 또는 기능항진의 치료 또는 예방을 위해 약제의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- <102> 본 발명은 또한, 본 발명의 화합물의 유효량 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물의 유효량을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 세로토닌 과다 또는 부재와 연관된 생리학적 장애, 예를 들어 세로토닌성 기능저하 또는 기능항진의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.
- <103> 편두통의 치료 또는 예방을 위하여, 본 발명의 화합물은 다른 항-편두통 약제, 예컨대 에르고타민 또는 5-HT<sub>1</sub> 작용제, 특히 수마트립탄 또는 리자트립탄과 함께 사용될 수 있다. 유사하게, 행동적 통각과민을 치료하기 위하여, 본 발명의 화합물은 N-메틸 D-아스파테이트(NMDA)의 길항제, 예컨대 디조실핀과 함께 사용될 수 있다.
- <104> 본 발명의 화합물 및 다른 약리학적 활성제가 환자에게 동시에, 연속적으로 또는 조합하여 투여될 수 있다. 본 발명의 조합을 사용할 때, 본 발명의 화합물 및 다른 약리학적 활성제는 동일한 제약학적으로 허용가능한 담체 내에 존재할 수도 있고, 따라서 동시에 투여될 수 있는 것으로 이해된다. 이들은 동시에 섭취되는 통상적인 경구 투여 형태와 같은 별개의 제약학적 담체 내에 존재할 수도 있다. 용어 "조합"은, 화합물이 별개의 투여 형태로 제공되고 순차적으로 투여되는 경우를 가리킨다.
- <105> 본 발명의 화합물은 최적의 제약학적 효능을 제공하는 투여량으로 치료가 필요한 환자 (동물 및 인간)에게 투여될 수 있다. 특정한 용도에서 사용하기 위해 필요한 복용량은 환자에 따라 변하고, 선택되어진 특정한 화합물 또는 조성물 뿐만 아니라 투여 경로, 치료되는 질환의 특성, 환자의 연령 및 상태, 환자가 실행하는 동시적인 약물치료 또는 특정한 식이요법, 및 당업자가 인식할 수 있는 다른 요인에 따라 변하며, 적절한 복용량은 궁극적으로 내과의사의 판단에 따르는 것으로 이해된다.



- <106> 세로토닌 과다 또는 부재와 관련된 질환, 예를 들어 세로토닌성 기능저하 또는 기능항진의 치료에서, 적절한 복용량 수준은 일반적으로 1일 당 환자 체중 1kg 당 약 0.001 내지 50 mg이고, 이것은 한번 또는 여러번의 투여량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 투여량 수준은 약 0.01 내지 약 25 mg/kg/1일; 더욱 바람직하게는 약 0.05 내지 약 10 mg/kg/일이다. 예를 들어, 중추 신경계 장애의 치료 또는 예방에서, 적절한 투여량 수준은 약 0.001 내지 10 mg/kg/일, 바람직하게는 약 0.005 내지 5 mg/kg/일이고, 특히 약 0.01 내지 1 mg/kg/일이다. 화합물은 1일당 1 내지 4회, 바람직하게는 1일당 1회 또는 2회의 섭생법으로 투여될 수 있다.
- <107> 치료법에서 사용하기 위해 요구되는 본 발명의 화합물의 양은, 선택되어진 특정한 화합물 또는 조성물뿐만 아니라 투여 경로, 치료되는 질환의 성질, 및 환자의 연령 및 상태에 따라 변할 수 있고, 궁극적으로 내과의사의 판단에 따르는 것으로 이해된다.
- <108> 본 발명의 조성물 및 조합 요법은, 여기에 기재된 안정화제, 담체 및(또는) 캡슐화 제제를 포함하는 다양한 제약학적 부형제와 조합하여 투여될 수 있다.
- <109> 본 발명의 수성 조성물은 제약학적으로 허용가능한 담체 또는 수성 매체에 용해되거나 분산된, 유효량의 본 발명의 펩티드를 포함한다.
- <110> "제약학적 또는 약리학적으로 허용가능한"은 적절하다면 동물 또는 인간에게 투여될 때 부작용, 알레르기 반응 또는 기타 나쁜 반응을 일으키지 않는 분자 실체 및 조성물을 포함한다. "제약학적으로 허용가능한 담체"는 용매, 분산 매질, 코팅, 향균 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 이러한 매질 및 제약학적 활성 물질을 위한 약제의 사용이 당 기술분야에 공지되어 있다. 종래의 매질 또는 약제가 활성 성분과 비화합성인 경우를 제외하고는, 치료 조성물에서 그것의 사용이 의도된다. 보충 활성 성분이 또한 조성물에 혼입될 수 있다.
- <111> 인간 투여를 위해서, 제제는 FDA 생물제제 심사부(Office of Biologics) 표준에 의해 요구되는 것과 같은 살균성, 발열성, 일반적 안전성 및 순도 표준을 충족해야 한다.
- <112> 본 발명의 조성물 및 조합 요법은 일반적으로 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있고, 예를 들어 정맥내, 근육내, 피하, 병변내 또는 심지어 복강내 경로를 통한 주사를 위해 제형화될 수 있다. 본 발명의 조성물 또는 활성 성분 또는 구성요소를 함유하는 수성 조성물의 제조는 본 발명의 개시내용의 관점에서 당업자에게 알려질 것이다. 전형적으로, 이러한 조성물은 주사제로서, 즉 액체 용액 또는 현탁액으로서 제조될 수 있고; 주사에 앞서서 액체를 첨가하여 용액 또는 현탁액을 제조하기 위해 사용하는 데 적절한 고체 형태를 제조할 수 있고; 제제가 또한 유효될 수 있다.
- <113> 주사 용도를 위해 적합한 제약학적 형태는 무균 수용액 또는 분산액; 참깨씨유, 땅콩유 또는 수성 프로필렌 글리콜을 포함한 제제; 및 무균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 무균 분말을 포함한다. 모든 경우에서, 형태는 멸균되어야 하고, 용이한 주사가능성이 존재하는 정도까지 유체상태이어야 한다. 이것은 제조 및 보관 조건 하에서 안정해야 하고, 세균 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용을 막도록 보존되어야 한다.
- <114> 히드록시프로필셀룰로스와 같은 계면활성제와 적절히 혼합된 물에서, 자유 염기로서 또는 약리학적으로 허용가능한 염으로서 활성 화합물의 용액을 제조할 수 있다. 분산액은 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물, 및 오일 중에서 제조될 수 있다. 통상적인 보관 및 사용 조건 하에서, 이러한 제제는 미생물의 생육을 방지하는 보존제를 함유한다.
- <115> 본 발명의 치료 또는 약리학적 조성물은 일반적으로, 제약학적으로 허용가능한 매체에 용해되거나 분산된 조합요법의 성분(들)의 유효량을 함유한다. 제약학적으로 허용가능한 매체 또는 담체는 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 향균 및 항진균제, 등장 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 이러한 매질 및 제약학적 활성 물질을 위한 약제의 사용이 당 기술분야에 알려져 있다. 보충 활성 성분이 본 발명의 치료 조성물 내에 혼입될 수 있다.
- <116> 제약학적 또는 약리학적 조성물의 제조가 본 발명의 개시내용의 관점에서 당업자에게 공지될 것이다. 전형적으로, 이러한 조성물은 액체 용액 또는 현탁액으로서의 주사액으로서; 주사 전에 액체 중의 용액 또는 액체 중의 현탁액으로 적절한 고체 형태; 경구 투여를 위한 정제 또는 기타 고체; 시간 방출 캡슐; 또는 크림, 로션, 양치 물, 흡입제 등을 포함하여 현재 사용되는 기타 형태로 제조될 수 있다.
- <117> 필요에 따라, 상기 열거된 기타 성분들과 함께 적절한 용매중에서 필요한 양으로 활성 화합물을 혼입한 다음, 여과 살균에 의해, 무균 주사액을 제조한다. 일반적으로, 다양한 무균 활성 성분을, 기본 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터 필요한 기타 성분을 함유하는 무균 부형제 내에 혼입함으로써 분산액이 제조된다. 무균 주

사 용액의 제조를 위한 무균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조 기술이고, 이것은 앞서 무균-여과된 용액으로부터 추가의 바람직한 성분 + 활성 성분의 분말을 생성한다.

- <118> 근육내 주사를 위해 더욱 또는 고 농축된 용액을 제조하는 것이 고려된다. 이에 관해서, DMSO를 용매로 사용하는 것은, 고 농도의 활성 화합물(들) 또는 약제(들)를 작은 부위에 더욱 빨리 침투시키고 전달하기 때문에, 이것의 사용이 바람직하다.
- <119> 수술실에서 특정한 부위를 세정하기 위하여, 염수-기재 세척제와 같은 무균 제제를 외과의사, 내과의사 또는 건강 관리 작업자가 사용하는 것이 특히 유용할 수 있다. 본 발명에 따른 치료 제제는 또한 양치액의 형태로, 또는 항균 시약과 함께 재구성될 수 있다. 흡입제 형태가 또한 의도된다. 본 발명의 치료 제제는 또한 크림 및 로션과 같은 국소 투여에 적절한 형태로 제조될 수 있다.
- <120> 용액에서 사용하기 위해 적절한 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 클로로부탄올, 티메로살 등을 포함한다. 적절한 완충제는 붕산, 중탄산나트륨 및 중탄산칼륨, 붕산나트륨 및 붕산칼륨, 탄산나트륨 및 탄산칼륨, 아세트산나트륨, 이인산나트륨 등을 약 pH 6 내지 pH 8에서 pH를 유지하기 위해 충분한 양으로, 바람직하게는 약 pH 7 내지 pH 7.5를 유지하기 위해 충분한 양으로 포함한다. 적절한 긴장성 약제는 텍스트란 40, 텍스트란 70, 텍스트로스, 글리세린, 염화칼륨, 프로필렌 글리콜, 염화나트륨 등이고, 그 결과 안과 용액의 염화나트륨 균등물은  $0.9 \pm 0.2\%$ 의 범위이다. 적절한 산화방지제 및 안정화제는 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 티오아황산나트륨, 티오우레아 등을 포함한다. 적절한 습윤제 및 정화제는 폴리소르베이트80, 폴리소르베이트20, 폴록사머282 및 틸록사폴을 포함한다. 적절한 점도-증가제는 텍스트란40, 텍스트란70, 젤라틴, 글리세린, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시메틸프로필셀룰로스, 라놀린, 메틸셀룰로스, 페트로라툼, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐알콜, 폴리비닐피롤리돈, 카르복시메틸셀룰로스 등을 포함한다.
- <121> 제형 시에, 치료제는 투여 제제와 상용성인 방식으로 약리학적으로 효과적인 양으로 투여된다. 제제는 다양한 투여 형태로, 예컨대 상기 기재된 주사 용액의 유형으로 쉽게 투여되지만, 약물 방출 캡슐 등이 또한 사용될 수 있다.
- <122> 본 명세서에서, 투여되어지는 조성물의 활성 성분의 양 및 조성물의 부피는 치료되어지는 숙주 동물에 의존된다. 투여를 위해 요구되는 활성 화합물의 정확한 양은 실행자의 판단에 의존하고 각각의 개인에게 고유하다.
- <123> 활성 화합물을 분산시키는데 필요한 조성물의 최소 부피가 전형적으로 사용된다. 투여를 위해 적절한 양식이 또한 중요하지만, 화합물을 먼저 투여하고 그 결과를 감시한 다음 추가의 간격으로 조절된 투여량을 제공함으로써 유형화될 것이다. 예를 들어, 비경구 투여를 위해, 적절히 완충되고 필요하다면 등장성인 수용액을 제조하고, 정맥내, 근육내, 피하 또는 심지어 복강내 투여를 위해 사용될 것이다. 1회 투여량을 1ml의 등장성 NaCl 용액에 용해시킬 수 있고, 1000ml의 피하주사 염용액에 첨가하거나 또는 제안된 주입 부위에 주사할 수 있다(예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 제15판, 1035-1038면 내지 1570-1580면] 참조).
- <124> 특정한 실시태양에서, 활성 화합물을 경구 투여할 수 있다. 이것은 일반적으로 소화 효소에 의한 단백질분해에 대해 내성이거나 내성이 부여된 약제를 위해 계획된다. 이러한 화합물은 화학적으로 고안되거나 개질된 약제; 우선성 펩티드; 및 펩티다제 및 리파제 분해를 피하기 위한 서방성(time release) 캡슐 내의 펩티드 및 리포좀 제제를 포함하는 것으로 생각된다.
- <125> 제약학적으로 허용가능한 염은, 무기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 붕산, 인산, 황산 또는 인산, 또는 유기산, 예를 들어 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 푸마르산, 시트르산, 숙신산, 메실산, 만델산, 숙신산, 벤조산, 아스코르브산, 메탄술폰산,  $\alpha$ -케토 글루타르산,  $\alpha$ -글리세로포스포르산, 글루코스-1 인산 등과 함께 형성되는 산 부가염을 포함한다. 자유 카르복실기와 함께 형성되는 염은 예를 들어 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘 또는 수산화제2철과 같은 무기 염기, 및 이소프로필아민, 트리메틸아민, 히스티딘, 프로카인 등과 같은 유기 염기로부터 유래될 수 있다. 제약학적으로 허용가능한 염의 다른 예는 화학식 I의 화합물의 4급 유도체, 예컨대 화학식 R<sub>x</sub>-T에 의해 사랑화된 화합물 (여기서, R<sub>x</sub>은 C<sub>1-6</sub> 알킬, 페닐-C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>5-7</sub> 시클로알킬이고, T는 산의 음이온에 상응하는 라디칼이다)을 포함한다. R<sub>x</sub>의 적절한 예는 메틸, 에틸 및 n- 및 이소-프로필; 및 벤질 및 페닐을 포함한다. T의 적절한 예는 할라이드, 예를 들어 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드를 포함한다. 제약학적으로 허용가능한 염의 다른 예는 N-옥사이드와 같은 내부 염을 포함한다.

- <126> 담체는 또한, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등)을 함유하는 용매 또는 분산 매질, 적절한 그의 혼합물 및 식물성 오일일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항균 및 항진균 약제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르빈산, 티메로살 등에 의해 일어날 수 있다. 많은 경우에, 예를 들어 당 또는 염화나트륨과 같은 등장성 약제를 포함하는 것이 바람직하다. 주사가 가능한 조성물의 장기간 흡수는 흡수를 지연시키는 약제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물에서 사용함으로써 일어날 수 있다.
- <127> 필요에 따라, 상기 열거된 다양한 다른 성분과 함께 활성 화합물을 적절한 용매 중에 필요한 양으로 혼입한 후, 여과 살균함으로써 무균 주사 용액을 제조한다. 일반적으로, 기본 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터 필요한 다른 성분을 함유하는 살균 부형제 내에 다양한 살균 활성 성분을 혼입함으로써 분산액을 제조한다. 무균 주사 용액의 제조를 위한 무균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 앞서 무균-여과된 용액으로부터 활성 성분 분말 + 추가의 바람직한 성분을 생성하는 진공-건조 및 동결 건조 기술이다.
- <128> 직접적인 주사를 위해 더욱 또는 고 농축된 용액을 제조하는 것도 고려되는데, 이때 고농도의 활성제를 작은 면적으로 극히 빨리 침투시키고 전달하기 위하여 용매로서 DMSO를 사용하도록 고안된다.
- <129> 제제화된 경우, 용액은 투여 제제와 상용성인 방식으로 치료학적으로 효과적인 양으로 투여될 것이다. 제제는 다양한 투여 형태, 예컨대 상기 기재된 유형의 주사 용액으로 쉽게 투여되지만, 약물 방출 캡슐 등이 사용될 수 있다.
- <130> 수용액으로 비경구 투여하는 경우, 예를 들어 필요하다면 용액을 적절히 완충해야 하고, 액체 희석제를 먼저 충분한 염수 또는 글루코스로 등장화되어야 한다. 이러한 특정한 수용액은 정맥내, 근육내, 피하 및 복강내 투여를 위해 특히 적절하다. 이와 관련하여, 사용될 수 있는 무균 수성 매질은 본 발명의 개시내용의 관점에서 당업자에게 알려져 있다.
- <131> 비경구 투여, 예컨대 정맥내 또는 근육내 주사를 위해 제형된 화합물에 추가하여, 다른 제약학적으로 허용가능한 형태는 예를 들어 경구 투여를 위한 정제 또는 기타 고체; 리포솜 제제; 서방성 캡슐; 및 크림과 같이 통상적으로 사용되는 다른 형태를 포함한다.
- <132> 다른 투여 방식에 적절한 추가의 제제는 좌약을 포함한다. 좌약의 경우, 전통적인 결합제 및 담체는 예를 들어 폴리알킬렌 글리콜 또는 트리글리세리드를 포함할 수 있고; 이러한 좌약은 0.5% 내지 10%, 바람직하게는 1% 내지 2% 범위의 활성 성분을 함유하는 혼합물로부터 형성될 수 있다.
- <133> 경구 제제는 제약학적 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 사카린, 셀룰로스, 탄산마그네슘 등과 같은 통상적으로 사용되는 부형제를 포함한다. 이러한 조성물은 용액, 현탁액, 정제, 환제, 캡슐, 지속 방출 제제 또는 분말의 형태를 취한다.
- <134> 특정한 실시태양에서, 경구 제약 조성물은 불활성 희석제 또는 동화가능한 식용 담체를 포함하거나, 또는 이들은 경질 또는 연질 셀 젤라틴 캡슐에 봉입되거나, 또는 정제로 압축될 수 있거나, 또는 이들은 식품에 직접 혼입될 수 있다. 경구 치료 투여를 위하여, 활성 화합물을 부형제와 혼입하여 섭취가능한 정제, 구강정, 구내정제, 캡슐, 엘릭시르, 시럽, 웨이퍼제 등의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 0.1% 이상의 활성 화합물을 함유해야 한다. 조성물 및 제제의 퍼센트는 물론 변할 수 있고, 편리하게는 단위의 약 2 내지 약 75 중량% 또는 바람직하게는 25 내지 60%일 수 있다. 이러한 치료적으로 유용한 조성물에서 활성 화합물의 양은 적절한 복용량이 수득되는 정도이다.
- <135> 또한, 정제, 구내정제, 환제, 캡슐 등은 다음을 함유할 수 있다: 결합제, 고무 트라가칸트, 아라비아고무, 옥수수전분 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 인산이칼슘; 붕해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등; 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트; 및 첨가될 수 있는 감미제, 예컨대 수크로스, 락토스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대 페퍼민트, 윈터그린유 또는 체리향. 복용 단위 형태가 캡슐일 때, 이것은 상기 유형의 물질에 추가로 액체 담체를 함유할 수 있다. 다양한 기타 물질은 코팅으로서 존재할 수 있거나 복용 단위의 물리적 형태를 변형시킬 수 있다. 예를 들어, 정제, 환제 또는 캡슐을 셀락, 당 또는 양쪽 모두로 코팅할 수 있다. 엘릭시르의 시럽은 활성 화합물, 감미제로서의 수크로스, 메틸 및 프로필파라벤사스 보존제, 염료 및 향료, 예컨대 체리 또는 오렌지향을 함유할 수 있다.
- <136> 본 발명의 제약 조성물은 제약학적 제제의 형태, 예를 들어 고체, 반고체 또는 액체 형태로 사용될 수 있고, 이

것은 외부, 장관내 또는 비경구적 적용을 위해 적절한 유기 또는 무기 담체 또는 부형제와 혼합되어 있는, 활성 성분으로서 하나 이상의 본 발명의 화합물을 함유한다. 활성 성분을 예를 들어 정제, 펠릿, 캡슐, 좌약, 용액, 에멀전, 현탁액 및 기타 적절한 사용 형태를 위한 통상적인 비-독성, 제약학적으로 허용가능한 담체와 배합할 수 있다. 사용될 수 있는 담체는 고체, 반고체 또는 액체 형태의 물, 글루코스, 락토스, 아라비아고무, 젤라틴, 만니톨, 전분 페이스트, 마그네슘 트리실리케이트, 탈크, 옥수수전분, 케라틴, 콜로이드성 실리카, 감자 전분, 우레아 및 제제의 제조에서 사용하기에 적절한 기타 담체이고, 추가로 보조제, 안정화제, 증점제 및 착색제 및 향료가 사용될 수 있다. 질병의 과정 또는 상태에 대해 바람직한 효과를 일으키기에 충분한 양으로 목적 활성 화합물이 제약 조성물에 포함된다.

<137> 정제와 같은 고체 조성물의 제조 시, 본 발명의 화합물 또는 비-독성의 제약학적으로 허용가능한 염의 균질 혼합물을 함유하는 고체 예비제형 조성물을 형성하기 위해, 주요 활성 성분을 제약학적 담체, 예를 들어 옥수수 전분, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 탈크, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 이칼슘 포스페이트 또는 고무와 같은 통상적인 정제화 성분, 및 기타 제약학적 희석제, 예를 들어 물과 혼합한다. 예비제형 조성물을 균질한 것으로 언급할 때, 조성물이 정제, 환제 및 캡슐과 같은 동일한 효과의 단위 복용 형태로 쉽게 세분될 수 있도록, 활성 성분이 조성물 전체에 걸쳐 고르게 분산되는 것을 의미한다. 이러한 고체 예비제형 조성물은, 0.1 내지 약 500mg의 본 발명의 활성 성분을 함유하는 상기 기재된 유형의 단위 복용 형태로 세분된다. 신규 조성물의 정제 또는 환제를 코팅하거나 또는 달리 배합하여, 장기간 작용의 장점을 부여하는 투여 형태를 제공한다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 복용 및 외부 복용 성분을 포함할 수 있고, 후자는 전자 위의 외피의 형태로 존재한다. 2개의 성분들은 위장에서의 봉해를 건디는 작용을 하고, 내부 성분이 십이지장 내에 원상태로 통과하거나 방출이 지연되는 것을 가능하게 하는 장용성 층에 의해 분리될 수 있다. 이러한 장용성 층 또는 코팅을 위해 각종 물질이 사용될 수 있으며, 이러한 혼합물은 셀락, 세틸 알콜 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질과 중합체 산의 혼합물 및 다수의 중합체 산을 포함한다.

<138> 경구 투여 또는 주사를 위해 본 발명의 조성물이 혼입될 수 있는 액체 형태는, 수용액, 적절한 양을 가진 시럽, 수성 또는 유성 현탁액, 및 면실유, 참깨씨유, 코코넛유 또는 땅콩유와 같은 허용가능한 오일과의 에멀전 또는 정맥내 사용에 적절한 가용화제 또는 유화제와의 에멀전, 및 엘릭시르 및 유사한 제약학적 부형제를 포함한다. 수성 현탁액에 적절한 분산제 또는 현탁제는 합성 및 천연 고무, 예컨대 트라가칸트, 아라비아고무, 알기네이트, 텍스트란, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 또는 젤라틴을 포함한다.

<139> 흡입 또는 통기를 위한 조성물은 제약학적으로 허용가능한 수성 또는 유성 용매 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상기 기재된 적절한 제약학적으로 허용가능한 부형제를 함유할 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 비내 호흡 경로에 의해 투여된다. 바람직하게는 무균의 제약학적으로 허용가능한 용매 중의 조성물을 불활성 기체의 사용에 의해 분무한다. 분무된 용액을 분무 장치로부터 직접 흡입할 수 있거나, 또는 분무 장치를 얼굴 마스크, 텐트 또는 간헐적 포지티브 압력 호흡 기계에 부착할 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물을 적절한 방식으로 제제를 전달하는 장치로부터 바람직하게는 경구 또는 비내 투여할 수 있다.

<140> 상기 기재된 임상적 질환 및 질병을 치료하기 위하여, 통상적인 비독성 제약학적으로 허용가능한 담체, 보조제 및 비히클을 함유한 투여 단위 제형에서 본 발명의 화합물을 경구, 국소, 비경구, 흡입 분무 또는 직장내 투여할 수 있다. 여기에서 사용된 용어 비경구는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 복강내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.

<141> 본 발명의 화합물의 제조 방법이 하기 합성 체계 및 실시예(들)에서 예증된다. 발명을 예증하기 위해 하기 도식, 실시예 및 생물학적 데이터를 제공하지만, 본 발명의 범위 또는 의도를 결코 제한하지는 않는다.

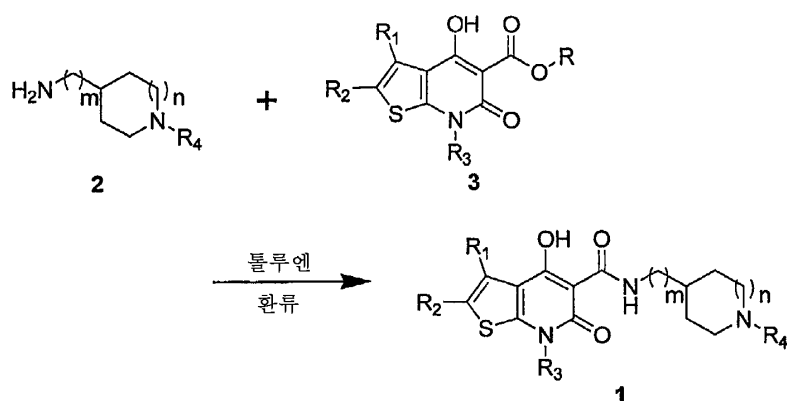
<142> **신규한 티에노피리디논 화합물의 합성**

<143> 본 발명에 따른 신규한 티에노피리디논 화합물을 다음과 같이 합성하였다.

<144> 화학식 (1)의 신규한 티에노피리디논 화합물은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 아민 (2)와 에스테르 (3) 간의 커플링 반응에 의해 합성될 수 있다.



# 반응식 1

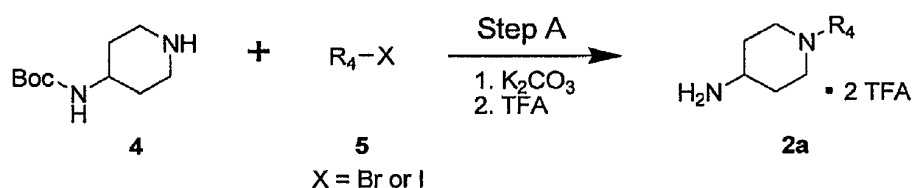


<145>

<146>

더욱 구체적으로, 본 명세서에 개시된 화합물 (여기서,  $m = 0$ 이고  $n = 1$ 임)은 하기 반응식 2 및 3에 도시된 반응 순서에 따라 합성된다. 단계 A에서, N-Boc-4-아미노피페리딘 (4)을 DMF 중 알킬 할라이드 ( $R_4X$ ,  $X = Br$  또는  $I$ ) 및 탄산칼륨을 이용하여 N-알킬화한 뒤, 디클로로메탄 중 트리플루오로아세트산 (TFA)으로 처리하면  $R_4$ -치환된 4-아미노피페리딘 비스-TFA 염 (2a)가 수득된다. 화학식 (1)에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 H를 포함할 수 있고;  $R_3$ 은 에틸 또는 이소프로필, 및 Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu 및 i-Bu를 포함할 수 있다.  $R_4$ 는 Me, Et, n-Pr, i-Pr,  $CH_2$ -시클로프로필, n-Bu, i-Bu, s-Bu, n-펜틸, 벤질, 펜에틸, N-3-히드록시프로필, N-4-히드록시부틸, N-2-히드록시프로필 또는 N-5-히드록시펜틸을 포함할 수 있다.

# 반응식 2

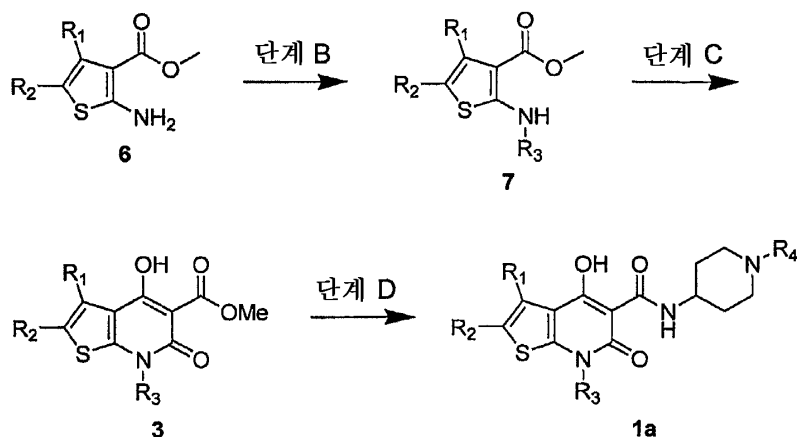


<147>

<148>

단계 B에서, 치환 또는 비치환 2-아미노티오펜-3-카르복실레이트 (6)을 알데히드, 케톤 또는 디메톡시 케탈을 이용하여 환원적 알킬화하면 알킬화된 생성물 (7)이 수득된다. 단계 C에서, 화합물 (7)은 에틸 3-클로로-3-옥소프로피오네이트 및 트리에틸아민을 이용한 아마이드 형성, 그후 소듐 메톡시드의 존재하에서의 분자내 축합 반응이라는 두 단계에 거쳐 에스테르 중간체 (3)로 전환된다. 단계 D에서, 에스테르 (3)는 디이소프로필에틸아민 존재하에서, 크실렌 중 가열환류하면서 화합물 (2a)와 반응하여 화합물 (1a)를 생성한다.

### 반응식 3



단계 B: 알데히드, 케톤 또는 디메틸 케탈, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TFA, AcOH; 단계 C: ClC(=O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 그 후 NaOMe, MeOH; 단계 D: 2a, i-Pr<sub>2</sub>NEt, 크실렌, 환류

<149>

### 실시예

#### 실시예 1

6,7-디히드로-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-4-히드록시-7-이소프로필-6-옥소티에노[2,3-b]피리딘-5-카르복사미드 히드로클로라이드 염

단계 A: 1-에틸피페리딘-4-아민의 제조

에틸 요오다이드 (0.18 mL, 2.3 mmol)를 DMF (10 mL) 중 N-Boc-4-아미노피페리딘 (0.5 g, 2.5 mmol) 및 탄산칼륨 (0.69 g, 4.6 mmol)의 현탁액에 가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반한 뒤, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 물에 용해하고 에테르로 추출한 뒤, 추출물을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 뒤 감압하에서 농축하여 회백색 고체 (0.53 g)를 수득하였다. 이 고체를 디클로로메탄 (10 mL) 중 트리플루오로아세트산 (5 mL)으로 2시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 잔류물을 헥산과 함께 증발시켜 과량의 트리플루오로아세트산을 제거하여, 표제 화합물을 연갈색 오일로 수득하였다.

단계 B: 메틸 2-(이소프로필아미노)티오펜-3-카르복실레이트의 제조

빙초산 (1.34 kg, 22.3 mol) 및 디클로로메탄 (8 L) 중 메틸 2-아미노티오펜-3-카르복실레이트 (1.76 kg, 11.2 mol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (17.8 g, 156 mmol), 2,2-디메톡시프로판 (6.83 kg, 65.6 mmol) 및 소듐 트리야세톡시보로히드라이드 (3.9 kg, 18.4 mol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 뒤, 포화 탄산칼륨 수용액 (13.5 L)으로 3시간에 걸쳐 급냉시키고, 물 (21 L)로 희석하였다. 유기층을 수집하고, 수층을 디클로로메탄 (2 x 6 kg)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염화나트륨 수용액 (10 kg)으로 세척하고, 감압하에서 농축하여 검붉은색 액체 (2.4 kg)를 수득하였다. 이 잔류물을 3% 에틸 아세테이트-헵탄으로 용리하는 15kg-실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 컬럼 상에서 정제하여 표제 화합물을 연노란색 액체로 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.00 (d, 1 H), 6.15 (d, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.51 (m, 1 H), 1.30 (d, 6 H).

단계 C: 메틸 6,7-디히드로-4-히드록시-7-이소프로필-6-옥소티에노[2,3-b]피리딘-5-카르복실레이트의 제조

0℃에서 디클로로메탄 (50 mL) 중 메틸 2-(이소프로필아미노)티오펜-3-카르복실레이트 (3.50 g, 17.6 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (5.33 g, 52.8 mmol), 그 후 에틸 3-클로로-3-옥소프로피오네이트 (3.96 g, 26.3 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 2시간 교반한 뒤, 농축하고 에틸 아세테이트에 용해하였다. 이 용액을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 농축하여 검붉은색의 오일상 잔류물 (3.50 g)을 수득하였다. 실온에서 이 잔류물의 메탄올 (40 mL) 중의 용액에 나트륨 금속의 신선하게 절단한 단편 (0.77 g, 33.5 mmol)을 여러번에 나누어 가하여 약하게 환류하였다. 첨가가 완료된 뒤, 반응 혼합물을 18시간 동안 가열환류

한 뒤, 실온으로 냉각하고, 농축하였다. 잔류물을 물에 용해하고, 생성된 용액을 디클로로메탄으로 세척하고, 농축된 황산으로 산성화한 뒤, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 농축하였다. 잔류 고체를 에테르로부터 재결정화하여 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.84 (s, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 4.83 (br, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 1.63 (d, 6 H).

단계 D: 6,7-디히드로-N-(1-에틸피페리딘-4-일)-4-히드록시-7-이소프로필-6-옥소티에노[2,3-p]피리딘-5-카르복스아미드의 제조

크실렌 (3 mL) 중 메틸 6,7-디히드로-4-히드록시-7-이소프로필-6-옥소티에노[2,3-b]피리딘-5-카르복실레이트 (0.22 g, 0.82 mmol), 1-에틸피페리딘-4-아민 (0.44 g, 1.24 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.35 mL, 2.48 mmol)의 용액을 120°C로 2시간 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 세척하고, 감압하에서 농축하였다. 잔류물을 3% 메탄올-디클로로메탄으로 용리하는 실리카 겔 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.20 g, 67% 수율)을 회백색 고체로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.34 (br s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 4.01 (m, 2 H), 3.03 (m, 2 H), 2.63 (d, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 2.12 (d, 2 H), 1.81 (q, 2 H), 1.62 (d, 6 H), 1.18 (t, 3 H); MS:  $m/e$  364 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## 실시예 2

6,7-디히드로-4-히드록시-7-이소프로필-6-옥소-N-(1-프로필피페리딘-4-일)티에노[2,3-b]피리딘-5-카르복스아미드

표제 화합물을, 단계 A에서 에틸 요오다이드를 프로필 요오다이드로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방법으로 합성하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.30 (br s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 4.00 (br, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.60-1.50 (m, 10 H), 1.60 (d, 6 H), 0.98 (t, 3 H); MS:  $m/e$  378 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## 실시예 3

N-(1-부틸피페리딘-4-일)-6,7-디히드로-4-히드록시-7-이소프로필-6-옥소티에노[2,3-b]피리딘-5-카르복스아미드

표제 화합물을, 단계 A에서 에틸 요오다이드를 부틸 요오다이드로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방법으로 합성하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.25 (br s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 3.96 (m, 2 H), 2.85 (m, 2 H), 2.35 (dd, 2 H), 2.17 (t, 2 H), 2.02 (d, 2 H), 1.73-1.61 (m, 7 H), 1.49 (m, 2 H), 1.34 (m, 2 H), 0.92 (t, 3 H); MS:  $m/e$  392 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## 실시예 4

6,7-디히드로-4-히드록시-N-(1-(3-히드록시프로필)피페리딘-4-일)-7-이소프로필-6-옥소티에노[2,3-b]피리딘-5-카르복스아미드

표제 화합물을, 단계 A에서 에틸 요오다이드를 3-요오도프로판-1-올로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방법으로 합성하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.27 (br s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 3.98 (br, 1 H), 3.82 (t, 2 H), 3.00 (m, 2 H), 2.64 (t, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 2.04 (d, 2 H), 1.76-1.62 (m, 10 H); MS:  $m/e$  394 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

## 실시예 5

N-(1-(시클로프로필메틸)피페리딘-4-일)-6,7-디히드로-4-히드록시-7-이소프로필-6-옥소티에노[2,3-b]피리딘-

5-카르복스아미드

<177> 표제 화합물을, 단계 A에서 에틸 요오다이드를 시클로프로필메틸 브로마이드로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방법으로 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.50 (br s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 4.10 (br, 1 H), 3.91-3.80 (m, 1 H), 2.98-2.30 (m, 4 H), 2.20 (d, 2 H), 1.83-1.52 (m, 4 H), 1.60 (d, 6 H), 0.84-0.80 (m, 1 H), 0.60-0.30 (m, 2 H), 0.20 (m, 2 H); MS:  $m/e$  390 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

<178>

<179> 실시예 6

<180> 6,7-디히드로-4-히드록시-N-(1-이소부틸피페리딘-4-일)-7-이소프로필-6-옥소티에노[2,3-b]피리딘-5-카르복스아미드

<181> 표제 화합물을, 단계 A에서 에틸 요오다이드를 이소부틸 요오다이드로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방법으로 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.27 (br s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 4.00 (br, 1 H), 2.93 (d, 2 H), 2.60-1.50 (m, 8 H), 1.60 (d, 6 H), 1.24 (m, 1 H), 0.90 (d, 6 H); MS:  $m/e$  392 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

<182>

<183> 실시예 7

<184> 6,7-디히드로-4-히드록시-7-이소프로필-6-옥소-N-(1-펜틸피페리딘-4-일)티에노[2,3-b]피리딘-5-카르복스아미드

<185> 표제 화합물을, 단계 A에서 에틸 요오다이드를 펜틸 브로마이드로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방법으로 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.28 (br s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.31-7.26 (m, 2 H), 7.23-7.19 (m, 3 H), 6.94 (d, 1 H), 3.99 (m, 1 H), 2.93 (d, 2 H), 2.82 (dd, 2 H), 2.63 (dd, 2 H), 2.29 (t, 2 H), 2.05 (d, 2 H), 1.76-1.62 (m, 8 H); MS:  $m/e$  440 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

<186>

<187> 실시예 8

<188> 6,7-디히드로-4-히드록시-7-이소프로필-6-옥소-N-(1-펜틸피페리딘-4-일)티에노[2,3-b]피리딘-5-카르복스아미드

<189> 표제 화합물을, 단계 A에서 에틸 요오다이드를 펜틸 요오다이드로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방법으로 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.23 (br s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 2.84 (m, 2 H), 2.32 (m, 2 H), 2.19-1.93 (m, 4 H), 1.72-1.60 (m, 8 H), 1.53-1.43 (m, 2 H), 1.36-1.22 (m, 4 H), 0.89 (t, 3 H); MS:  $m/e$  406 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

<190>

<191> 실시예 9

<192> 6,7-디히드로-7-에틸-4-히드록시-6-옥소-N-(1-프로필피페리딘-4-일)티에노[2,3-b]피리딘-5-카르복스아미드

<193> 표제 화합물을, 단계 A에서 에틸 요오다이드를 프로필 요오다이드로 대체하고, 단계 B에서 트리플루오로아세트산을 사용하지 않고 2,2-디메톡시프로판올 아세트알데히드로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방법으로 합성하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.20 (br s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 4.15 (q, 2 H), 3.96 (m, 1 H), 2.85 (m, 2 H), 2.32 (m, 2 H), 2.20 (t, 2 H), 2.03 (m, 2 H), 1.72 (m, 2 H), 1.53 (m, 2 H), 1.40 (t, 3 H), 0.89 (t, 3 H); MS:  $m/e$  364 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

<194>

<195> 실시예 10

<196> 6,7-디히드로-7-에틸-4-히드록시-N-(1-(3-히드록시프로필)피페리딘-4-일)-6-옥소-티에노[2,3-b]피리딘-5-카르



복스아미드

표제 화합물을, 단계 A에서 에틸 요오다이드를 3-요오도프로판-1-올로 대체하고, 단계 B에서 트리플루오로아세트산을 사용하지 않고 2,2-디메톡시프로판올 아세트알데히드로 대체한 것을 제외하고는 실시예 1에 기재한 것과 유사한 방법으로 합성하였다.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.20 (br s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 4.15 (q, 2 H), 3.96 (m, 1 H), 3.00 (m, 2 H), 2.82 (t, 2 H), 2.64 (t, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 2.03 (m, 2 H), 1.72-1.62 (m, 4 H), 1.40 (t, 3 H); MS:  $m/e$  380 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

#### 티에노피리딘은 유도체의 생물학적 활성

상기와 같이 합성된 본 발명의 화합물 및 그들의 5-HT<sub>4e</sub> 수용체에 대한 결합 친화도를 결정하였다. 신규한 티에노피리딘은 유도체의 생물학적 활성을 표 1에 나타냈다.

표 1

5-HT<sub>4e</sub> 수용체 검정에서의 신규 티에노피리딘은 유도체의 생물학적 활성

실시예	화학 구조	화학명	K <sub>i</sub> vs 5-HT <sub>4e</sub>
1		6,7-디히드로- <i>N</i> -(1-에틸피페리딘-4-일)-4-히드록시-7-이소프로필-6-옥소티에노[2,3- <i>b</i> ]피리딘-5-카르복스아미드	81 nM
2		6,7-디히드로-4-히드록시-7-이소프로필-6-옥소- <i>N</i> -(1-프로필피페리딘-4-일)티에노[2,3- <i>b</i> ]피리딘-5-카르복스아미드	33 nM
3		<i>N</i> -(1-부틸피페리딘-4-일)-6,7-디히드로-4-히드록시-7-이소프로필-6-옥소티에노[2,3- <i>b</i> ]피리딘-5-카르복스아미드	47 nM
4		6,7-디히드로-4-히드록시- <i>N</i> -(1-(3-히드록시프로필)피페리딘-4-일)-7-이소프로필-6-옥소티에노[2,3- <i>b</i> ]피리딘-5-카르복스아미드	31 nM
5		<i>N</i> -(1-(시클로프로필메틸)피페리딘-4-일)-6,7-디히드로-4-히드록시-7-이소프로필-6-옥소티에노[2,3- <i>b</i> ]피리딘-5-카르복스아미드	62 nM
6		6,7-디히드로-4-히드록시- <i>N</i> -(1-이소부틸피페리딘-4-일)-7-이소프로필-6-옥소티에노[2,3- <i>b</i> ]피리딘-5-카르복스아미드	220 nM
7		6,7-디히드로-4-히드록시-7-이소프로필-6-옥소- <i>N</i> -(1-펜틸피페리딘-4-일)티에노[2,3- <i>b</i> ]피리딘-5-카르복스아미드	100 nM
8		6,7-디히드로-4-히드록시-7-이소프로필-6-옥소- <i>N</i> -(1-헥실피페리딘-4-일)티에노[2,3- <i>b</i> ]피리딘-5-카르복스아미드	47 nM
9		6,7-디히드로-7-에틸-4-히드록시-6-옥소- <i>N</i> -(1-프로필피페리딘-4-일)티에노[2,3- <i>b</i> ]피리딘-5-카르복스아미드	31 nM
10		6,7-디히드로-7-에틸-4-히드록시- <i>N</i> -(1-(3-히드록시프로필)피페리딘-4-일)-6-옥소티에노[2,3- <i>b</i> ]피리딘-5-카르복스아미드	100 nM

따라서, 이러한 신규 화합물은, 예를 들어 세로토닌 과다 또는 부족, 예컨대 세로토닌작용성 기능저하 또는 기능항진을 특징으로 하는, 알츠하이머병, 인지 장애, 파킨슨병, 대장 증후군, 파킨슨병, 구역, 입덧, 구토, 위장운

동축진, 위식도 역류병, 비-궤양성 소화불량, 우울증, 불안, 요실금, 편두통, 부정맥, 심방세동, 허혈성 뇌졸중, 위염, 위 배출 장애, 섭식 장애, 위장 장애, 변비, 발기부전 및 호흡 저하를 비롯한 매우 다양한 임상 상태의 치료에서 활성적 및 선택적인 5-HT 수용체 조절인자로서 유용할 것으로 기대된다.

<203>

#### 균등물

<204>

당업자라면, 본 명세서에 기재된 특정한 절차에 대한 다수의 균등물을 이해할 수 있거나, 또는 단지 일상적인 실험을 사용하여 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주되고 하기 청구의 범위에 의해 포함된다. 청구의 범위에 의해 정의되는 본 발명의 본지 및 범위에서 벗어나지 않으면서 본 발명에 대해 다양한 치환, 변경 및 변형을 행할 수 있다. 다른 측면, 장점 및 변형도 본 발명의 범위 내에 있다. 본 출원에서 인용된 모든 참고문헌, 특허 및 공고된 특허출원의 내용은 본 명세서에 참고문헌으로 포함된다. 그러한 특허, 출원 및 기타 문헌의 적절한 성분, 과정 및 방법이 본 발명 및 실시태양을 위해 선택될 수 있다.