

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 31/554 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0082037
(43) 공개일자 2006년07월14일

(21) 출원번호 10-2005-7025264
(22) 출원일자 2005년12월29일
번역문 제출일자 2005년12월29일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2004/002783
국제출원일자 2004년06월28일

(87) 국제공개번호 WO 2005/002586
국제공개일자 2005년01월13일

(30) 우선권주장 60/484,365 2003년07월02일 미국(US)

(71) 출원인 아스트라제네카 아베
스웨덴 에스토-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자 골드스테인, 제프리
미국 19850-5437 엘라웨어주 월밍تون 콩코드 파이크 1800아스트라제
네카 알 앤드 디 월밍تون
그림, 스콧, 더블유.
미국 19850-5437 엘라웨어주 월밍تون 피.오. 박스 15437콩코드 파이크
1800 아스트라제네카 월밍تون
윈터, 헬렌, 알.
미국 19850-5437 엘라웨어주 월밍تون 피.오. 박스 15437콩코드 파이크
1800 아스트라제네카 월밍تون
데이비스, 패트리샤, 씨.
미국 19850-5437 엘라웨어주 월밍تون 피.오. 박스 15437콩코드 파이크
1800 아스트라제네카 월밍تون
수코우, 레이몬드, 에프.
미국 07424 뉴저지주 웨스트 패터슨 반 왕클 코트 32

(74) 대리인 장수길
김영

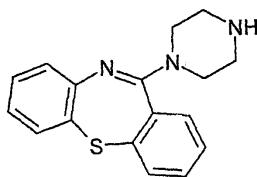
심사청구 : 없음

(54) 퀘티아핀의 대사산물

요약

본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 정신분열증, 치매, 불안, 우울증, 기분 장애, 양극성 장애, 양극성 조증, 양극성 우울증, 인지 장애 및 신경변성 장애와 통상적으로 연관있는 불안, 초조, 적개심, 공황, 섭식 장애, 정동 장애, 기분 장애, 음성 및 양성 정신병 증상의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 일면에서, 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

<화학식 I>



색인어

11-피페라진-1-일디벤조[b,f][1,4]티아제핀, 항정신병제, 퀘티아핀 푸마레이트, 항도파민성

명세서

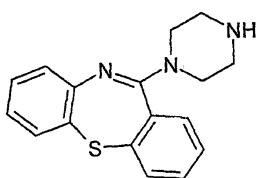
배경기술

항정신병약 개발의 목적은 종래의 항정신병 약제와 통상적으로 연관있는 부작용의 감소와 함께 효능 및 안전성이 증가한 제제를 개발하는 것이었다. 퀘티아핀 푸마레이트는 본원에 참조로 인용되는, 미국 특허 제4,879,288호에 개시되어 있다. 퀘티아핀 푸마레이트는 정신병의 양성 증후(환각, 망상) 및 음성 증후(감정 금단, 감정둔화) 둘 다를 치료할 수 있고 종래의 제제와 비교하였을 때 신경 및 내분비 관련 부작용이 감소하는 것과 연관있다. 퀘티아핀 푸마레이트는 또한 적개심 및 공격성의 약화와 연관있다. 퀘티아핀 푸마레이트는 EPS, 급성 근육긴장이상, 급성 운동이상증 뿐만 아니라, 자연 운동이 상증과 같은 부작용의 감소와 연관있다. 퀘티아핀 푸마레이트는 또한 상습성을 감소시키면서 환자의 치료에 대한 순응도, 기능 능력 및 삶의 전체적인 질을 향상시키는 데 기여한다(문헌 [P. Weiden et al., Atypical antipsychotic drugs and long-term outcome in schizophrenia, 11 J. Clin. Psychiatry, 53-60, 57 (1996)]). 퀘티아핀 푸마레이트의 향상된 관용성 프로파일 때문에 퀘티아핀 푸마레이트를 사용하는 것은 항정신병제의 역효과에 대해 과민성을 보이는 환자(예컨대, 중장년층 환자)의 치료에 특히 유리하다. 퀘티아핀 푸마레이트의 대사산물은 문헌 [E. Warawa et al., Behavioral approach to nondyskinetic dopamine antagonists: identification of Seroquel, 44 J. Med. Chem., 372-389 (2001)] 및 미국 특허 제4,879,288호에서 확인되었다. 미국 특허 제4,879,288호에 개시된 한 화합물은 이제 퀘티아핀 푸마레이트의 대사산물로 확인된 11-피페라진-1-일디벤조[b,f][1,4]티아제핀이다.

<발명의 요약>

11-피페라진-1-일디벤조[b,f][1,4]티아제핀은 하기 화학식 I의 구조를 갖는다.

화학식 I



유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 정신분열증, 치매, 불안, 우울증, 기분 장애, 양극성 장애, 양극성 조증, 양극성 우울증, 인지 장애, 정신병 및 신경변성 장애와 연관있는 하나 이상의 증후 또는 증상을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 본 발명의 또 다른 일면에서 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염 및 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 또한, 유효량의 상기 언급한 제약 조성물을 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 본원에 제공된 증후 또는 증상을 치료하는 방법이 제공된다. 또한, 화학식 I의 화합물 및(또는) 상기 언급한 제약 조성물을 본원에서 제공된 포유동물에서의 증후 또는 증상의 치료에 사용하는 것이 제공된다. 또한 1종 이상의 다른 치료 활성제와 함께 투여되는 화학식 I의 화합물을 사용하는 것이 제공된다. 추가로, 본원에 제공된 포유동물에서의 증후 또는 증상의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서 화학식 I의 화합물 및(또는) 제약 조성물을 사용하는 것이 본원에서 제공된다.

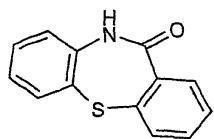
발명의 상세한 설명

화학식 I의 화합물은 항도파민성을 나타내는 디벤조티아제핀이다. 이는 광범위한 신경전달물질 수용체와 상호작용하는 것으로 나타났지만, 뇌에서 도파민 (D_2) 수용체에 비해 세로토닌 ($5-HT_2$) 수용체에 대한 친화도가 더욱 높다. 화학식 I의 화합물은 급성 근육긴장이상, 급성 운동이상증 뿐만 아니라, 지연 운동이상증과 같은 부작용을 일으키는 잠재력이 감소한 항정신병제로서 사용될 수 있다. 추가로 화학식 I의 화합물은 모든 연령대의 환자를 치료하는 데 사용될 수 있고 중장년층 환자의 치료에 유리하다.

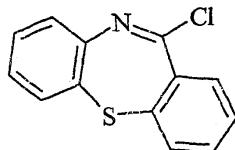
"포유동물"이라는 용어는 온혈동물, 바람직하게는 인간을 의미한다.

화학식 I의 화합물은 화학 업계에서 알려져 있는 다수의 방법으로 제조될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 알려져 있는 화합물 또는 화학식 II의 락탐을 비롯한 용이하게 제조되는 중간체로부터 출발하여 제조될 수 있으며, 화학식 II의 락탐은 문헌, 예를 들면 문헌 [J. Schmutz et al., Helv. Chim. Acta., 48:336 (1965)]에 개시되어 있는 바와 같이, 널리 알려져 있는 방법으로 제조될 수 있다. 화학식 II의 락탐을 염화인으로 처리하여 화학식 III의 염화이미노를 생성한다.

화학식 II



화학식 III



화학식 III의 염화이미노는 또한 염화티오닐 또는 오염화인과 같은 다른 제제를 사용하여 생성될 수 있다. 그 후에 염화이미노를 피페라진과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 생성한다.

본원에서 제공된 화학식 I의 화합물은 유리 염기로서 유용하나, 또한 제약상 허용가능한 염 및(또는) 제약상 허용가능한 수화물 형태로 제공될 수도 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용가능한 염에는 무기산, 예컨대, 염산, 질산, 인산, 황산, 요오드화수소산, 아질산 및 아인산으로부터 유도된 것들이 포함된다. 제약상 허용가능한 염은 또한 지방족 모노디카르복실레이트 및 방향족 산을 비롯한 유기산을 사용하여 생성할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 다른 제약상 허용가능한 염에는 염산염, 황산염, 피로황산염, 중황산염, 질산염, 및 인산염이 포함되나, 이들로 한정되지는 않는다.

임상의는 당업계에 이미 알려져 있는 다수의 방법을 사용하여 유효량을 결정할 수 있고, 그 예로는 적개심 및 양성 증후의 수준을 평가하는 데 사용될 수 있는 BPRS 군집 점수가 있다. 본 발명의 명세서에서 "치료"라는 용어는 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것, 기준의 질환 상태(급성 또는 만성), 또는 재발성 증후 또는 증상을 완화시키는 것을 포함한다. 이 정의는 또한 재발성 증상의 예방을 위한 예방 요법 및 만성 장애를 위한 지속적인 요법을 포함한다.

특히, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 또는 화학식 I의 화합물의 제약 조성물을 투여함으로써 치료될 수 있는 증후 및 증상에는 불안, 초조, 적개심, 공황, 섭식 장애, 정동 장애, 기분 장애, 정신병과 통상적으로 연관있는 음성 정신병 증후 및 양성 정신병 증후 및 신경변성 장애가 포함되나, 이들로 한정되지는 않는다.

특정 양의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염은 1일 750 mg 이하의 양으로 투여될 수 있고; 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염은 1일 1 mg 내지 600 mg의 양으로 투여될 수 있다.

화학식 I의 화합물의 미리 결정된 투여량을 포함하여 화학식 I의 화합물은 1일 1회 내지 4회 포유동물에 투여될 수 있으며, 미리 결정된 투여량은 1 mg 내지 600 mg이다.

본 발명은 또한 초기 미리 결정된 투여량의 화학식 I의 화합물을 인간 환자에 1일 2회 투여하는 단계를 포함하며, 미리 결정된 투여량은 1 mg 내지 30 mg이고, 관용성일 때 둘째날 및 셋째날에 매일 2회 1~50 mg의 증액분으로 증가시키는, 본 원에서 제공된 증후 또는 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 그 후에, 추가의 투여량을 2일 이상의 간격으로 조절할 수 있다.

본 발명의 한 실시양태에서 제약 조성물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 1일 750 mg 이하 포함한다.

본 발명의 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 1일 100 mg 내지 400 mg 포함할 수 있다.

따라서 본 발명의 제약 조성물은 통상의 제약 부형제를 사용하여 통상의 절차에 의해 얻어질 수 있다. 따라서, 경구용 제약 조성물은 예를 들어, 1종 이상의 착색제, 감미료, 향미료 및(또는) 방부제를 함유할 수 있다.

본 발명의 화학식 I의 화합물로부터 제약 조성물을 제조하기 위한, 비활성 제약상 허용가능한 담체는 고형체 또는 액체일 수 있다. 고형체 형태의 제제에는 분말, 정제, 분산가능한 과립, 캡슐제, 카세제, 및 좌약이 포함된다.

본 발명의 조성물은 경구, 근육내, 피하, 국소, 비강내, 복강내, 흉곽내, 정맥내, 경막외, 경막내, 뇌실내를 비롯한 임의의 경로 및 관절에의 주사에 의해 투여될 수 있다.

1회 투여 형태를 생산하기 위해 1종 이상의 부형제와 배합된 활성 성분의 양은 치료하는 수용자 및 특정한 투여 경로에 따라 달라지는 것이 당연할 것이다. 화학식 I의 화합물의 치료용 또는 예방용 투여량은 널리 알려져 있는 의학 원리에 따라, 증후 또는 증상의 특성 및 심각성, 동물 또는 환자의 연령 및 성별 및 투여 경로에 따라 자연히 달라질 것이다.

본 발명의 또 다른 일면은 본원에 제공된 증후 또는 증상을 치료하는 데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약 상 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다.

추가의 일면에서, 본 발명은 본원에 제공된 증후 또는 증상을 치료하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에서 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물을 사용하는 것을 제공한다.

추가의 일면에서, 본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 동일한 제약 조성물의 일부로서 1종 이상의 다른 치료 활성제, 벤조디아제핀, 5-HT_{1A} 리간드, 5-HT_{1B} 리간드, 5-HT_{1D} 리간드, mGluR2A 작용제, mGluR5 길항제, 항정신병제, NK1 수용체 길항제, 항우울제, 또는 세로토닌 재흡수 억제제와 함께 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 정신분열증, 치매, 불안, 우울증, 기분 장애, 양극성 장애, 양극성 조증, 양극성 우울증, 인지 장애, 정신병 및 신경변성 장애와 연관있는 하나 이상의 증후 또는 증상을 치료하는 방법 뿐만 아니라, 이러한 활성제가 조합 요법의 이점을 얻기 위한 적절한 투여 계획의 일부로서 개별적으로 투여되는 방법에 관한 것이다. 적절한 투여 계획, 투여되는 활성제의 각 투여량, 및 각 활성제가 투여되는 특정한 간격은 치료할 대상체, 투여되는 특정 활성제 및 치료할 특정 장애 또는 증상의 특성 및 심각성에 좌우될 것이다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은, 단일 활성제로서 사용되거나 또는 다른 활성제와 함께 사용될 때, 1회로 또는 나눠서 1일 약 750 mg 이하의 양으로 대상체에 투여될 것이다. 이러한 화합물은 1일 6회 이하, 바람직하게는 1일 1회 내지 4회의 계획으로 투여될 수 있다. 그럼에도 불구하고 치료할 대상체 및 치료에 대한 개별 반응 뿐만 아니라, 선택된 제약 제형물의 유형 및 이러한 투여가 행해지는 시간 및 간격에 따라 변화가 있을 수 있다. 몇몇 예에서, 전술한 범위의 하한 미만의 투여 수준이 적절할 수 있고, 반면 다른 경우에는 보다 많은 투여량이 목적하는 효과를 달성하기 위해 이용될 수 있으며, 단 이러한 보다 많은 투여량은 우선 하루동안 투여하기 위한 몇 차례의 소량의 투여로 나눠진다.

예시 벤조디아제핀에는 아디나졸람, 알프라졸람, 브로마제팜, 클로나제팜, 클로라제페이트, 클로르디아제폭시드, 디아제팜, 에스타졸람, 플루라제팜, 빌레제팜, 로라제팜, 미다졸람, 니트라제팜, 옥사제팜, 쿠아제팜, 테마제팜, 트리아졸람 및 이들의 등가물이 포함될 수 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

예시 5-HT_{1A} 및(또는) 5HT_{1B} 리간드에는 부스피론, 알네스피론, 엘자소난, 입사피론, 제피론, 조피클론 및 이들의 등가물이 포함될 수 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

예시 mGluR2 작용제에는 (1S,3R)-1-아미노시클로펜탄-1,3-디카르복실산, (2S,3S,4S)알파-(카르복시시클로프로필)글리신, 및 3,5-디히드록시페닐글리신이 포함될 수 있다.

예시 항우울제에는 마프로틸린, 아미트립틸린, 클로미프라민, 데시프라민, 독세핀, 이미프라민, 노르트립틸린, 프로트립틸린, 트리미프라민, SSRI 및 SNRI, 예컨대 플루옥세틴, 파록세틴, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 세르트랄린, 베날팍신, 플루옥사민, 및 레복세틴이 포함될 수 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

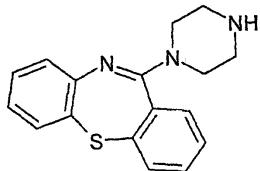
예시 항정신병제에는 클로자핀, 리스페리돈, 퀘티아핀, 올란자핀, 아미술프리드, 술피리드, 조테핀, 클로르프로마진, 할로페리돌, 지프라시돈, 및 세르틴들이 포함될 수 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

하기 실시예는 어떤 식으로든 본 발명을 한정하기 위한 것이 아니며 단지 설명하기 위한 것이다.

실시예

실시예 1

11-피페라진-1-일디벤조[b,f][1,4]티아제핀의 제조



자기 교반바 및 질소 유입구가 있는 환류 냉각기를 갖춘 1000 ml들이 등근바닥 플라스크에 디벤조[b,f][1,4]티아제핀-11(10-H)-온 (문헌 [J. Schmutz et al., Helv. Chim. Acta., 48:336 (1965)]에 개시된 방법에 의해 제조됨) 25.0 그램 (g) (0.110 몰)을 건조 고형물로서 충전한 다음, POCl_3 310 ml 및 N,N-디메틸아닐린 3 ml를 충전하였다. 반응 혼합물을 환경 (106 °C)에서 6시간 동안 가열하여 투명한 오렌지색 용액을 얻었다. 그 후에 반응물을 실온으로 냉각시키고, POCl_3 를 회전식 증발기에서 제거하여 오렌지색 오일을 얻었다. 이 잔여물을 빙수 (500 ml) 및 에틸 아세테이트 (800 ml) 사이에 분배하였다. 상기 층을 분리하고 수성상을 에틸 아세테이트 (3×200 ml)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 추출물을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 그 후에 회전식 증발기에서 스트립핑시켜, 담황색 고형물로서 조 염화이미노 (26.26 g, 97% 수율)를 얻었다. 구조체를 NMR 및 질량 스펙트럼 (300 MHz, CDCl_3 ; ES+, $M+1 = 246.7$)으로 확인하였다. 조 염화이미노 (27.35 g, 0.111 몰)를 자기 교반바 및 질소 유입구가 있는 환류 냉각기를 갖춘 2000 ml들이 등근바닥 플라스크의 o-크실렌 1000 ml에 첨가하였다. 이 용액에 시판용 피페라진 (47.95 g, 0.557 몰)을 건조 고형물로서 실온에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 거의 모든 피페라진이 용해될 때까지 교반하였다. 그 후에 반응 혼합물을 환경 (142 °C)에서 40시간 (편의상) 동안 가열하였다. 그 후에 반응물을 실온으로 냉각시키고, 분취물을 1 N의 $\text{NaOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 사이에 분배하였다. 유기상을 TLC (실리카겔, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{메탄올} 90:10$, 요오도플라티네이트 시각화)로 확인하고 하나의 주 생성물로 분명하게 전환된 것으로 나타났다 ($R_f = 0.45$). 한 방울의 반응 용액을 CH_3CN 으로 회석시켜 LC/MS 분석을 위한 샘플을 제조하고, 목적하는 생성물의 존재를 확인하였다 ($M + 1 = 296.4$). 반응 혼합물을 고진공하 회전식 증발기 상에서 스트립핑하여 크실렌을 제거하였다. 잔여물을 1 N의 NaOH (400 ml)와 CH_2Cl_2 (200 ml) 사이에 분배하였다. 상기 층을 분리하고, 수성상을 추가로 CH_2Cl_2 (3×200 ml)로 추출하였다. 합한 CH_2Cl_2 추출물을 염수 (200 ml)로 세척하고, 그 후에 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 회전식 증발기 상에서 스트립핑시켜 황색 고무로서 조 표제 화합물 (35.3 g)을 얻었다. 조 유리 염기를 실리카겔 (600 g) 상에서 CH_2Cl_2 중의 메탄올 0 내지 20%의 구배로 용출하는 플래쉬 컬럼 크로마토 그래피에 의해 정제하였다. 순수한 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고 회전식 증발기 상에서 스트립핑시켜, 담황색 발포체로서 정제된 유리 염기 (25.67 g, 78% 수율)를 얻었다.

실시예 2

11-피페라진-1-일디벤조[b,f][1,4]티아제핀, 디히드로클로라이드 염의 제조

유리 염기를 메탄올 (125 ml) 및 디에틸 에테르 (125 ml)의 혼합물에 용해시킴으로써 유리 염기를 그의 디히드로클로라이드 염으로 전환시키고, 그 후에 1.0 M의 HCl/에테르 (알드리치(Aldrich)) 250 ml로 처리하였다. 회백색 고무질 고형물이 초기에 분리되었고, 혼합물을 에테르 500 ml로 추가로 희석하였다. 고무질 고형물은 장시간 교반시 고형화되지 않았다. 용매를 고무로부터 기울여 따라내었다. 고무를 무수 에탄올 (200 ml)로 처리하고, 그 후에 결정화가 일어날 때까지 교반하여, 결정체의 진한 백색 혼탁물을 얻었다. 그 후에 상기 혼합물을 에테르 (800 ml)로 서서히 희석하고 밤새 교반하여 결정화를 완료하였다. 디히드로클로라이드 염을 여과에 의해 단리하고, 에테르 (3×50 ml)로 세척하고, 그 후에 진공하 60°C 에서 건조시켜 백색 고형물로서 표제 화합물의 디히드로클로라이드 염 (31.64 g, 98.8% 전환율)을 얻었다.

분석:

생성물을 NMR 및 LC/MS (300 MHz, CDCl_3 ; AP+, $M+ 1 = 296.4$)로 특성 표시하였다.

실시예 3 (마우스 검정법)

도파민 길항작용을 설치류 모델로 평가하였다. 사용된 방법 및 절차는 문헌 [J. Med. Chem., 44(3), 372–389, 2001]에서 찾아볼 수 있고 본원에 참조로 인용되었다. 그 결과는 하기와 같다: 뇌 세로토닌 5-HT_2 수용체에 대한 결합 친화도는 27 K1 nM이었고, 도파민 D_1 및 D_2 수용체에 대한 결합 친화도는 각각 1489 및 234 K1 nM이었다. 이러한 결과로부터 본 발명의 화합물이 디히드로클로라이드 염으로서 광범위한 신경전달물질 수용체와 상호작용한다는 것을 알 수 있지만, 검정법으로부터 또한 본 발명의 화합물이 디히드로클로라이드 염으로서 뇌에서 도파민 (D_2) 수용체에 비해 세로토닌 (5-HT_2) 수용체에 대한 친화도가 더 높다는 것이 알려졌다. D_2 수용체에 비해 5-HT_2 에 대한 친화도가 더 높은, 세로토닌 및 도파민 수용체 길항작용의 이러한 조합으로부터 화학식 I의 화합물이 효능있는 비정형적 항정신병제임을 알 수 있었다 (문헌 [J. Goldstein, Quetiapine Fumarate (Seroquel): a new atypical antipsychotic, 35(3) Drugs of Today 193–210 (1999)]).

(57) 청구의 범위

청구항 1.

유효량의 화학식 11-피페라진-1-일디벤조[b,f][1,4]티아제핀의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 정신분열증, 치매, 불안, 우울증, 기분 장애, 양극성 장애, 양극성 조증, 양극성 우울증, 인지 장애, 정신병 및 신경변성 장애와 연관있는 하나 이상의 증후 또는 증상의 치료 방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, 증후 또는 증상이 불안, 초조, 적개심, 공황, 섭식 장애, 정동 장애, 기분 장애, 음성 및 양성 정신병 증상을 포함하는 것인 방법.

청구항 3.

제1항에 있어서, 제약상 허용가능한 염이 디히드로클로라이드 염인 방법.

청구항 4.

유효량의 제1 성분인 11-피페라진-1-일디벤조[b,f][1,4]티아제핀 또는 그의 제약상 허용가능한 염을, 유효량의 1종 이상의 다른 치료 활성제, 벤조디아제핀, 5-HT_{1A} 리간드, 5-HT_{1B} 리간드, 5-HT_{1D} 리간드, mGluR2A 작용제, mGluR5 길

항제, 항정신병제, NK1 수용체 길항제, 항우울제, 또는 세로토닌 재흡수 억제제로부터 선택된 제2 성분과 함께 투여하는 것을 포함하는, 정신분열증, 치매, 불안, 우울증, 기분 장애, 양극성 장애, 양극성 조증, 양극성 우울증, 인지 장애, 정신병 및 신경변성 장애와 연관있는 하나 이상의 증후 또는 증상의 치료 방법.

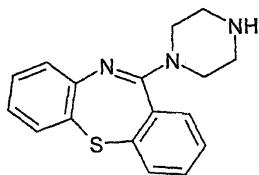
청구항 5.

유효량의 11-피페라진-1-일디벤조[b,f][1,4]티아제핀 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 정신분열증, 치매, 불안, 우울증, 기분 장애, 양극성 장애, 양극성 조증, 양극성 우울증, 인지 장애, 정신병, 신경변성 장애, 불안, 초조, 적개심, 공황, 섭식 장애, 정동 장애, 기분 장애, 음성 및 양성 정신병 증상의 치료에 있어서 11-피페라진-1-일디벤조[b,f][1,4]티아제핀 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 용도.

청구항 6.

유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 조성물.

<화학식 1>



청구항 7.

제5항에 있어서, 제약상 허용가능한 염이 디히드로클로라이드 염인 조성물.

청구항 8.

유효량의 제5항의 제약 조성물을 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 정신분열증, 치매, 불안, 우울증, 기분 장애, 양극성 장애, 양극성 조증, 양극성 우울증, 인지 장애, 정신병 및 신경변성 장애와 연관있는 하나 이상의 증후 또는 증상의 치료 방법.

청구항 9.

제7항에 있어서, 증후 또는 증상이 불안, 초조, 적개심, 공황, 섭식 장애, 정동 장애, 기분 장애, 음성 및 양성 정신병 증상을 포함하는 것인 방법.

청구항 10.

포유동물에서의 정신분열증, 치매, 불안, 우울증, 기분 장애, 양극성 장애, 양극성 조증, 양극성 우울증, 인지 장애, 정신병, 신경변성 장애, 불안, 초조, 적개심, 공황, 섭식 장애, 정동 장애, 기분 장애, 음성 및 양성 정신병 증상의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 제5항의 제약 조성물의 용도.

청구항 11.

포유동물에서의 정신분열증, 치매, 불안, 우울증, 기분 장애, 양극성 장애, 양극성 조증, 양극성 우울증, 인지 장애, 정신병, 신경변성 장애, 불안, 초조, 적개심, 공황, 섭식 장애, 정동 장애, 기분 장애, 음성 및 양성 정신병 증상의 치료를 위한 약제의 제조에 있어서 11-피페라진-1-일디벤조[b,f][1,4]티아제핀의 용도.