(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

(45) 공고일자 2007년05월02일
(11) 등록번호 10-0713607
(24) 등록일자 2007년04월25일

(21) 출원번호 10-2006-7014046(분할)
(22) 출원일자 2006년07월12일
심사청구일자 2006년07월12일
번역문 제출일자 2006년07월12일
(62) 원출원 특허10-2005-7019896
원출원일자 : 2005년10월20일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2002/000626
국제출원일자 2002년01월29일

(65) 공개번호 10-2006-0085260
(43) 공개일자 2006년07월26일
심사청구일자 2005년10월20일
(87) 국제공개번호 WO 2002/60423
국제공개일자 2002년08월08일

(30) 우선권주장 09/770,210 2001년01월29일 미국(US)

(73) 특허권자 오쓰까 세이야꾸 가부시키가이샤
일본 도쿄도 지요다꾸 간다-쓰까사쵸 2-9

(72) 발명자 조단 샤운
미국 20876 메릴랜드주 메릴랜드 저먼타운 소저른 코트 21063

기꾸찌 데쯔로
일본 도꾸시마껭 도꾸시마시 가와우찌쵸 고마쯔니시 157-13

도또리 가쯔라
일본 도꾸시마껭 이따노군 가미이따쵸 가미로꾸조 15-1

히로세 쯔요시
일본 도꾸시마껭 도꾸시마시 사꼬 이찌반쵸 8-9-502

우와호도 야스후미
일본 도꾸시마껭 도꾸시마시 오우진쵸 후루까와 아자 미야노마에70-8

(74) 대리인 특허법인코리아나

(56) 선행기술조사문헌
US 4764416
EP 367141
WO 9808817

심사관 : 이재정

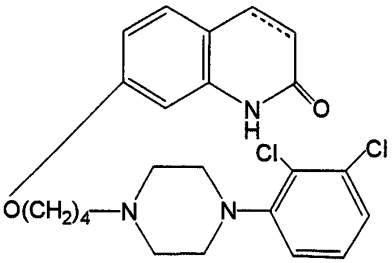
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 5-HT1A 수용체 서브타입 작용물질

(57) 요약

본 발명은 5-HT_{1A} 수용체 서브타입과 관련된 중추 신경계의 장애가 있는 환자의 치료를 위한, 활성 성분으로서 하기 화학식 1로 표시되는 카르보스티릴 유도체 또는 이의 염 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 함유하는 약물의 제조를 위한 화합물의 용도에 관한 것이다.

[화학식 1]



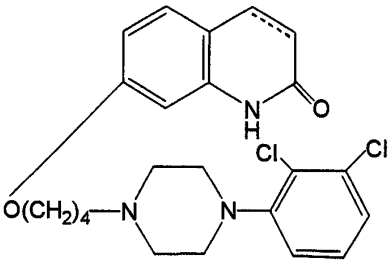
[식중 카르보스티릴 골격 내의 3-위치와 4-위치 간의 탄소-탄소 결합은 단일 또는 이중 결합이다].

특허청구의 범위

청구항 1.

인지 장해가 있거나 없는 치료 내성 정신분열증, 인지 장해가 있거나 없는 난치성 정신분열증 또는 인지 장해가 있거나 없는 만성 정신분열증으로부터 선택되는 5-HT_{1A} 수용체 서브타입과 관련된 중추 신경계의 장애가 있는 환자의 치료를 위한, 치료적 유효량의 하기 화학식 1의 카르보스티릴 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 함유하는 약물:

[화학식 1]



[식중 카르보스티릴 골격 내의 3-위치와 4-위치 간의 탄소-탄소 결합은 단일 또는 이중 결합임].

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 장애가 클로르프로마진, 할로페리돌, 술피리드, 플루페나진, 페르페나진, 티오리다진, 피모지드, 조테핀, 리스페리돈, 올란자핀, 쿼티아핀 및 아미술프리드로 이루어진 군으로부터 선택되는 현재 이용가능한 항정신병 약물에 적절하게 반응하지 못하는, 치료 내성 정신분열증, 난치성 정신분열증 또는 만성 정신분열증인 약물.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 상기 장애가 클로르프로마진, 할로페리돌, 술피리드, 플루페나진, 페르페나진, 티오리다진, 피모지드, 조테핀, 리스페리돈, 올란자핀, 쿼티아핀 및 아미술프리드로 이루어진 군으로부터 선택되는 현재 이용가능한 항정신병 약물에 적절하게 반응하지 못하는, 인지 장해가 있는 치료 내성 정신분열증, 인지 장해가 있는 난치성 정신분열증 또는 인지 장해가 있는 만성 정신분열증인 약물.

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

제 2 항에 있어서, 상기 장애가

(i) 클로르프로마진, 할로페리돌 및 페르페나진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3 종의 정형 항정신병 약물, 및

(ii) 리스페리돈, 올란자핀, 쿼티아핀 및 아미술프리드로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 종의 비정형 항정신병 약물

에 적절하게 반응하지 못하는 것인 약물.

청구항 7.

제 3 항에 있어서, 상기 장애가

(i) 클로르프로마진, 할로페리돌 및 페르페나진으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 3 종의 정형 항정신병 약물, 및

(ii) 리스페리돈, 올란자핀, 쿼티아핀 및 아미술프리드로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 종의 비정형 항정신병 약물

에 적절하게 반응하지 못하는 것인 약물.

청구항 8.

제 6 항에 있어서, 상기 장애가 2 종의 상기 정형 항정신병 약물에 적절하게 반응하지 못하는 것인 약물.

청구항 9.

제 7 항에 있어서, 상기 장애가 2 종의 상기 정형 항정신병 약물에 적절하게 반응하지 못하는 것인 약물.

청구항 10.

제 6 항에 있어서, 상기 장애가 클로로프로마진, 할로페리돌, 또는 클로로프로마진 및 할로페리돌에 적절하게 반응하지 못하는 것인 약물.

청구항 11.

제 7 항에 있어서, 상기 장애가 클로로프로마진, 할로페리돌, 또는 클로로프로마진 및 할로페리돌에 적절하게 반응하지 못하는 것인 약물.

청구항 12.

제 10 항에 있어서, 상기 장애가 클로로프로마진 및 할로페리돌에 적절하게 반응하지 못하는 것인 약물.

청구항 13.

제 11 항에 있어서, 상기 장애가 클로로프로마진 및 할로페리돌에 적절하게 반응하지 못하는 것인 약물.

청구항 14.

제 1 항 내지 제 3 항 또는 제 6 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 카르보스티릴 화합물이 7-{4-[4-(2,3-디클로로페닐)-1-피페라지닐]부톡시}-3,4-디히드로카르보스티릴인 약물.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 5-HT_{1A} 수용체 서브타입과 관련된 중추 신경계의 장애가 있는 환자의 치료 방법에 관한 것이다. 활성 성분은 카르보스티릴 유도체 또는 이의 염을 함유한다.

U.S. 특허 No. 5,006,528; 유럽 특허 No. 367,141 및 일본 특허 공개 공보 7-304,740 (1995)에는 본 발명에서의 카르보스티릴 유도체와 동일한 동일한 화학 구조식이 포함되어 있고, 이들의 약리학적 성질은 정신분열증에 대해 유리한 약물 치료이다.

카르보스티릴 화합물, 뿐만 아니라 일본 특허 공개 공보 9-301,867 (1997)에 개시된 것들은 불안의 치료에 유용하다.

유럽 특허 No. 226,441에 개시된 카르보스티릴 유도체는 본 발명에서의 카르보스티릴 유도체의 부류를 갖고, 이들은 저산소증의 치료에 유용하다.

상기에 더하여, U.S. 특허 No. 4,734,416; 캐나다 특허 No. 1,117,110; 영국 특허 No. 2,017,701; 독일 특허 No. 2,912,105 및 No. 2,953,723; 일본 특허 공개 공보 No. 54-130,587 (1979), No. 55-127,371 (1980) 및 No. 62-149,664 (1987)에 개시된 카르보스티릴 유도체는 본 발명에서의 카르보스티릴 화합물의 부류를 갖고, 이들은 항히스타민 활성 및 중추 신경 조절 활성을 갖는다.

아리피프라졸 (7-{4-[4-(2,3-디클로로페닐)-1-피페라지닐]부톡시}-3,4-디히드로카르보스티릴, OPC-14597, BMS-337,039 및 OPS-31로 또한 공지되어 있음)은 도파민 D_2 수용체에 높은 친화력으로 결합하고, 도파민 D_3 및 5-HT_7 수용체에는 보통의 친화력으로 결합한다는 것이 보고되어 있다 (Masashi Sasa 등, CNS Drug Reviews, Vol. 3, No. 1, pp. 24-33).

또한, 아리피프라졸이 시냅스전 도파민작용성 자가수용체 작용물질 활성, 시냅스후 D_2 수용체 길항물질 활성, 및 D_2 수용체 부분적 작용물질 활성을 갖는다는 것이 보고되어 있다 (T. Kikuchi, K. Tottori, Y. Uwahodo, T. Hirose, T. Miwa, Y. Oshiro 및 S. Morita: J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 274, pp. 329, (1995); T. Inoue, M. Domae, K. Yamada 및 T. Furukawa: J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 277, pp. 137, (1996)).

그러나, 본 발명에서의 화합물이 5-HT_{1A} 수용체 서브타입에서 작용물질 활성을 갖는다는 것은 보고되지 않았다.

5-HT_{1A} 수용체 리간드를 사용하는 치료적 개입이 알콜 남용에 유용한 약물 치료일 수 있다는 것이 보고되었다 (Mark Kleven 등, European Journal of Pharmacology, Vol. 281, (1995) pp. 219-228).

5-HT_{1A} 작용물질 약물이 포유동물에서의 허혈성 사건으로부터 생성된 뉴런 변성과 관련된 장애의 치료 및/또는 예방에 유용할 수 있다는 것이 또한 보고되었다 (U.S. 특허 No. 5,162,375).

5-HT_{1A} 수용체 과민증이 스트레스가 많고 불안한 상태에서 편두통 발병의 빈도가 증가하는 것의 생물학적 근거일 수 있다는 것이 또한 보고되었다 (Massimo Leone 등, Neuro Report, Vol. 9, pp. 2605-2608 (1998)).

5-HT_{1A} 수용체 작용물질인 (-)-(R)-2-[4-[[(3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-2-일)메틸]아미노]부틸]-1,2-벤즈이소티아졸-3(2H)-온 1,1-디옥시드 모노히드로클로라이드 (BAY-3702)가 신경보호, 불안 완화, 항울성 등의 효과를 동물 모델에서 갖는다는 것이 최근에 보고되었다 (Jean De Vry 등, European Journal of Pharmacology, Vol. 357, (1998), pp. 1-8).

5-HT_{1A} 수용체 작용물질이 광범위한 구토억제제인 것으로 나타난다는 것이 또한 보고되었다 (Mary C. Wolff 등, European Journal of Pharmacology, Vol. 340, (1997), pp. 217-220; AB Alfieri 등, British Journal of Cancer, (1995), Vol. 72, pp. 1013-1015; Mary C. Wolff 등, Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1995, Vol. 52, No. 3, pp. 571-575; James B. Lucot, European Journal of Pharmacology, 1997, Vol. 253, pp. 53-60).

세로토닌은 알츠하이머 질환, 우울증, 오심과 구토, 식이 장애, 및 편두통을 포함하여, 여러 신경학적 및 정신의학적 장애에서 기능한다. (Rasmussen 등, "Chapter 1. Recent Progress in Serotonin $5HT_{1A}$ Receptor Modulators", Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 30, Section I, pp. 1-9, 1995, Academic Press, Inc. 참조). WO 00/16777에는 $5HT_{1A}$ 수용체 작용물질인 부스피론이 ADHD와 관련된 다양한 증상의 치료에 효능이 있다는 것과 D2 수용체 작용물질과 5-HT_{1A} 작용물질의 병용이 ADHD 및 파키슨 질환에 대해 효과적인 치료를 제공한다는 것이 개시되어 있다.

$5HT_{1A}$ 작용물질은 알츠하이머 질환, 파키슨 질환 또는 노인성 치매에서의 인지 장해의 치료에 효과적이다. US 5824680에는 5-HT_{1A} 작용물질인 이프사피론이 기억을 개선시킴으로써 알츠하이머 질환의 치료에 효과적이라는 것이 개시되어 있다. US 4687772에는 5-HT_{1A} 부분적 작용물질인 부스피론이 치료를 필요로 하는 환자에서 단기 기억을 개선시키는데 유용하다는 것이 기술되어 있다. WO 93/04681에는 5-HT_{1A} 부분적 작용물질의 사용이 알츠하이머 질환, 파키슨 질환 또는 노인성 치매와 관련된 인지 장애의 치료 또는 예방에 사용되었음이 개시되어 있다.

$5HT_{1A}$ 작용물질은 우울증의 치료에 또한 효과적이다. US 4771053에는 5-HT_{1A} 수용체 부분적 작용물질인 제피론이 특정 일차 우울 장애, 예컨대 중증 우울증, 내인성 우울증, 멜랑코리아가 동반되는 주요 우울증, 및 비정형 우울증의 완화에 유용하다는 것이 기술되어 있다. WO 01/52855에는 $5HT_{1A}$ 수용체 부분적 작용물질인 제피론을 항울제와 병용하여 우울증을 효과적으로 치료할 수 있다는 것이 개시되어 있다.

5-HT_{1A} 수용체 부분적 작용물질인 부스피론은 신경이완제 유도 파키슨증 및 추체외로 증후군과 같은 운동 장애를 완화시킨다. 이러한 관찰들은 US 4438119에 개시되어 있다. 또한 5-HT_{1A} 작용물질은 파키슨 질환에서 관찰된 운동 장해과 유사한, 설치류에서의 신경이완제 유도 강경증을 역행시킨다 (Mark J. Millan, Journal of Pharmacology and Experimental

Therapeutics, 2000, Vol. 295, p853-861). 따라서, 아리피프라졸은 D_2 및 5-HT_{1A} 수용체에서 강력한 부분적 작용물질 활성을 갖기 때문에, 이를 노인병 환자, 알츠하이머 질환, 파키슨 질환 또는 노인성 치매에서의 정신병을 관리하는데 사용할 수 있다. 또한, 이러한 환자들은 아리피프라졸의 이러한 성질로 인해 추체외로 증후군을 겪지 않을 것이다.

지금까지, 정신분열증은 뇌 도파민작용성 시스템에서의 활동항진에 의해 야기되는 것으로 이해되었다. 이러한 이유로, 강한 도파민작용성 수용체 차단 활성을 갖는 일부 약물이 개발되었다. 이러한 정형 항정신병 약물들은 환각, 망상 등이 포함되는, 정신분열증의 양성 증상의 치료에 효과적이다. 최근 10년 동안, 클로자핀, 리스페리돈, 올란자핀, 쿼티아핀이 포함되는 다양한 비정형 항정신병 약물이 개발되었다. 이러한 약물들은 추체외로 부작용이 적고, DA-수용체 차단 활성에 더하여 다른 활성을 갖는다. 클로르프로마진, 할로페리돌 등과 같은 정형 항정신병 약물과 다르게, 비정형 항정신병 약물은 정신분열증과 관련된 음성 증상 및 인지 장해에 대해 정형 항정신병 약물에 비해 더욱 효과적이고, 또한 비정형 항정신병 약물은 추체외로 부작용도 더 적다는 것이 보고되었다 (S. Miyamoto, G. E. Duncan, R. B. Mailman 및 J. A. Lieberman: Current Opinion in CPNS Investigational Drugs, Vol. 2, pp. 25, (2000)). 그러나, 비정형 항정신병 약물이 정신분열증에 대해 적절한 약물요법을 제공하더라도, 특정 환자들은 이러한 약물의 항정신병 요법에 대해 내성이다. 이러한 환자들은 항정신병 요법에 반응하지 않을 수 있거나 또는 이에 반응하여 치료저항성이 될 수 있다 (즉, 불안, 우울 또는 인지 이상을 더욱 느낄 수 있다). 이러한 치료 내성 환자들은 어떻게 의사가 적절한 요법을 제공할 수 있는가에 대한 문제점을 지닌다.

현재, 다수의 치료 내성 또는 치료 저항성 정신분열증 환자들은 다양한 공지된 효과적인 부류 및 용량의 정형 또는 비정형 항정신병 약물의 투여에 적절하게 반응하지 않는 증상을 나타낸다. 또한, 이러한 환자들은 종종 반복적으로 병원에 입원하고 퇴원하는 난치성 정신분열증 또는 만성 정신분열증 환자일 수 있다 (R. R. Conely 및 R. W. Buchanan: Schizophr. Bull., Vol. 23, pp. 663, (1997)).

치료 내성 또는 치료 저항성 정신분열증에 해당되는 환자들의 증상에는 양성 증상뿐만 아니라, 음성 증상 및 감정 장애, 뿐만 아니라 인지 장해 (즉, 인지 이상 또는 인지 방해)가 포함된다 (K. Akiyama 및 S. Watanabe: Jpn. J. Clin. Psychopharmacol., Vol. 3, pp. 423, (2000)).

인지 장해는 정신분열증 개인에서의 정신적 증상과 별도로 존재한다. 따라서, 인지 장해는 이러한 개인들의 사회적으로 허용되는 행동을 방해할 수 있기 때문에, 의학적 치료가 매우 중요하다 (C. Hagger, P. Buckley, J. T. Kenny, L. Friedman, D. Ubogy 및 H. Y. Meltzer: Biol. Psychiatry, Vol. 34, pp. 702, (1993); T. Sharma 및 D. Mockler: J. Clin. Psychopharmacol., Vol. 18, (Suppl. 1), pp. 128, (1998)).

현재, 클로자핀은 치료 내성 정신분열증에 대해 효과적인 항정신병 약물이다. 클로자핀 (상표명 Clozaril로 시판됨)은 표준 항정신병 요법에 적절하게 반응하지 못한 중증 정신분열증 환자의 치료 및 관리에 대해 1990년에 FDA에 의해 허가되었다 (M. W. Jann: Pharmacotherapy, Vol. 11, pp. 179, (1991)). 클로자핀은 치료 내성 정신분열증 환자에서의 인지 장해에 대해 효과적인 것으로 보고되었다 (C. Hagger, P. Buckley, J. T. Kenny, L. Friedman, D. Ubogy 및 H. Y. Meltzer: Biol. Psychiatry, Vol. 34, pp. 702, (1993); M. A. Lee, P. A. Thompson 및 H. Y. Meltzer: J. Clin. Psychiatry, Vol. 55 (Suppl. B), pp. 82, (1994); D. E. M. Fujii, I. Ahmed, M. Jokumsen 및 J. M. Compton: J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci., Vol. 9, pp. 240, (1997)). 예를 들어, 클로자핀이 치료 내성 정신분열증 환자에서 주의, 반응 시간, 유창한 회화 등에서의 인지 장해를 개선시킨다는 것이 보고되었다 (M. A. Lee, P. A. Thompson 및 H. Y. Meltzer: J. Clin. Psychiatry, Vol. 55 (Suppl. B), pp. 82, (1994)). 클로자핀이 웩슬러 성인 지능 척도-개정 전체 척도 (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Full Scale)에서의 객관식 평가 척도에서 인지 장해에서의 효과적인 개선을 제공한다는 것이 또한 보고되었다 (D. E. M. Fujii, I. Ahmed, M. Jokumsen 및 J. M. Compton: J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci., Vol. 9, pp. 240, (1997)).

5-HT_{1A} 수용체는 치료 내성 정신분열증 및 인식 장해에 대한 클로자핀의 치료적 효능에서 기능하는 것으로 설명되었다. 이러한 관계는 인간 5-HT_{1A} 수용체를 사용한 결합 실험에 의해 밝혀졌다 (S. L. Mason 및 G. P. Reynolds: Eur. J. Pharmacol., Vol. 221, pp. 397, (1992)). 또한, 분자 약리학에서의 발전에 따라, 5-HT_{1A} 수용체 작용물질 활성 또는 5-HT_{1A} 수용체 부분적 작용물질 활성이 치료 내성 정신분열증 및 인지 장해에서 중요한 기능을 한다는 것이 명백하게 이해되었다 (A. Newman-Tancredi, C. Chaput, L. Verriele 및 M. J. Millan: Neuropharmacology, Vol. 35, pp. 119, (1996)). 추가적으로, 치료 내성으로 분류된 만성 정신분열증 환자의 전전두엽 피질에서 5-HT_{1A} 수용체의 수가 증가한다는 것이 보고되었다. 이러한 관찰은 만성 정신분열증의 중증 증상의 발현에 의해 기능감퇴 5-HT_{1A} 수용체에 의해 매개되는 손상된 뉴런 기능의 결과가 있는 보상 프로세스에 의해 설명되었다. (T. Hashimoto, N. Kitamura, Y. Kajimoto, Y. Shirai, 0. Shirakawa, T. Mita, N. Nishino 및 C. Tanaka: Psychopharmacology, Vol. 112, pp. S35, (1993)). 따라서,

5HT$_{1A}$ 수용체를 통해 매개되는 뉴런 전달에서의 저하가 치료 내성 정신분열증 환자에서 예상된다. 따라서 클로자핀의 임상 효능은 5-HT$_{1A}$ 수용체에서의 이의 부분적 작용물질 효능에 관련될 수 있다 (A. Newman-Tancredi, C. Chaput, L. Verriele 및 M. J. Millan: Neuropharmacology, Vol. 35, pp. 119, (1996)). 5-HT$_{1A}$ 수용체 작용물질 활성은 클로자핀의 임상 효과에 관련될 수 있고, 이러한 이론은 클로자핀이 치료적으로 효과적인 용량에서 뇌 5-HT$_{1A}$ 수용체와 상호작용한다는 것을 나타내는 영장류에서의 양전자 방출 단층촬영 연구에 의해 지지된다 (Y. H. Chou, C. Halldin 및 L. Farde: Int. J. Neuropsychopharmacol., Vol. 4 (Suppl. 3), pp. S130, (2000)). 또한, 선택적 5-HT$_{1A}$ 수용체 작용물질로 공지된 탄도스피론은 만성 정신분열증 환자에서의 인지 장해를 개선시켰다 (T. Sumiyoshi, M. Matsui, I. Yamashita, S. Nohara, T. Uehara, M. Kurachi 및 H. Y. Meltzer: J. Clin. Pharmacol., Vol. 20, pp. 386, (2000)). 한편, 동물 테스트에서, 모든 보고서가 5-HT$_{1A}$ 수용체 작용물질 활성이 인지 장해에 관련될 수 있다는 것을 항상 제시하지는 않았지만, 선택적 5-HT$_{1A}$ 수용체 작용물질로 공지된 8-OH-DPAT (8-히드록시-2-(디-n-프로필아미노)테트랄린)가 무스카린성 수용체 길항물질로 공지된 스코폴라민에 의해 유도되는 학습 및 기억 장해를 개선시켜, 5-HT$_{1A}$ 수용체 작용물질 활성과 인지 장해에서의 개선 간의 관계를 제시하였다 (M. Carli, P. Bonalumi, R. Samanin: Eur. J. Neurosci., Vol. 10, pp. 221, (1998); A. Meneses 및 E. Hong: Neurobiol. Learn. Mem., Vol. 71, pp. 207, (1999)).

비정형 항정신병 약물, 예컨대 리스페리돈 및 올란자핀이 클로자핀 이후에 판매되었고, 이러한 약물들이 치료 내성 정신분열증 또는 치료 내성 정신분열증 환자에서의 인지 장해를 개선시킨다는 것이 보고되었다 (M. F. Green, B. D. Marshall, Jr., W. C. Wirshing, D. Ames, S. R. Marder, S. McGurck, R. S. Kern 및 J. Mintz: Am. J. Psychiatry, Vol. 154, pp. 799, (1997); G. Bondolifi, H. Dufour, M. Patris, J. P. May, U. Billeter, C. B. Eap 및 P. Baumann, 리스페리돈 스터디 그룹을 대표: Am. J. Psychiatry, Vol. 155, pp. 499, (1998); A. Breier, S. H. Hamilton: Biol. Psychiatry, Vol. 45, pp. 403, (1999)).

치료 내성 정신분열증에 대해 클로자핀이 중간 정도로 효과적이라는 보고서와 대조적으로, 리스페리돈 및 올란자핀은 치료 내성 정신분열증에 대한 유효성에 있어서 정형 항정신병 약물에 대해 일관적으로 우월하지 않았다. 따라서, 리스페리돈 및 올란자핀은 인간 5-HT$_{1A}$ 수용체에 낮은 친화력으로 결합하고 (S. Miyamoto, G. E. Duncan, R. B. Mailman 및 J. A. Lieberman: Current Opinion in CPNS Investigational Drugs, Vol. 2, pp. 25, (2000)), 그 자체로는 이러한 약물들은 임상적 유효 용량에서 인간 5-HT$_{1A}$ 수용체를 통한 활성을 명백하게 수행할 수 없다.

따라서, 현재, 클로자핀이 치료 내성 정신분열증에 효과적인 것으로 이해된다 (D. W. Bradford, M. H. Chakos, B. B. Sheitman, J. A. Lieberman: Psychiatry Annals, Vol. 28, pp. 618, (1998); A. Inagaki: Jpn. J. Clin. Psychopharmacol., Vol. 3, pp. 787, (2000)).

상기 설명된 바와 같이, 5-HT$_{1A}$ 수용체 작용물질 활성은 치료 내성 정신분열증 또는 치료 내성 정신분열증에 의해 야기되는 인지 장해를 개선시키는데 중요하다. 클로자핀이 치료 내성 정신분열증에 대해 효과적이지만, 환자가 주기적인 혈액 테스트를 받도록 하는 무과립구증을 일으키는 이의 심각한 부작용으로 인해 클로자핀의 사용은 제한된다. 이러한 상황 하에, 5-HT$_{1A}$ 수용체에서 강력한 전체적 또는 부분적 작용물질 활성을 갖는 안전한 항정신병 약물의 개발이 진지하게 요구된다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 5-HT$_{1A}$ 수용체 서브타입과 관련된 중추 신경계의 장애가 있는 환자의 치료 방법을 제공하는 것이다.

발명의 구성

본 발명에서의 카르보스티릴 화합물은 5-HT$_{1A}$ 수용체에 높은 친화력으로 결합하여 강력한 부분적 작용물질 활성을 나타내고, 클로자핀과 비교하여 더 높은 내재성 활성 (약 68 %)을 갖는다. 따라서, 본 발명에서의 화합물은 클로자핀의 작용물질 활성보다 더욱 강력한 5-HT$_{1A}$ 수용체 작용물질 활성을 갖는다. 따라서, 본 발명의 카르보스티릴 화합물은 치료 내성 정신분열증, 치료 내성 정신분열증에 의해 야기되는 인지 장해, 난치성 정신분열증, 난치성 정신분열증에 의해 야기되는 인지 장해, 만성 정신분열증, 만성 정신분열증에 의해 야기되는 인지장해 등을 치료하기 위한, 다른 현재 이용가능한 약물요법 치료와 비교하여, 더욱 강력하고 매우 안전한 약물을 나타낼 수 있다. 즉, 본 발명에서의 화합물은 클로르프로마진,

할로페리돌, 술피리드, 플루페나진, 페르페나진, 티오리다진, 피모지드, 조테핀, 리스페리돈, 올란자핀, 쿼티아핀, 아미술프리드 등과 같은 현재 이용가능한 항정신병 약물에 적절하게 반응하지 못한, 치료 내성 정신분열증, 치료 내성 정신분열증에 의해 야기되는 인지 장해, 난치성 정신분열증, 난치성 정신분열증에 의해 야기되는 인지 장해, 만성 정신분열증 또는 만성 정신분열증에 의해 야기되는 인지장해 등에 대해 강력하고 더 안전한 약물 요법인 것으로 입증될 수 있다.

특히, 본 발명에서의 카르보스티릴 화합물은 클로르프로마진, 할로페리돌 및 페르페나진으로 구성되는 군으로부터 선택되는 1 내지 3 종의 정형 항정신병 약물과 리스페리돈, 올란자핀, 쿼티아핀 및 아미술프리드로 구성되는 군으로부터 선택되는 1 종의 비정형 항정신병 약물 모두에 적절하게 반응하지 못한, 치료 내성 정신분열증, 치료 내성 정신분열증에 의해 야기되는 인지 장해, 난치성 정신분열증, 난치성 정신분열증에 의해 야기되는 인지 장해, 만성 정신분열증 또는 만성 정신분열증에 의해 야기되는 인지장해 등에 대해 강력하고 매우 안전한 약물 요법일 수 있다.

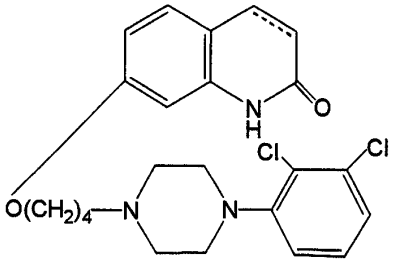
또한, 본 발명에서의 화합물은 클로르프로마진, 할로페리돌 및 페르페나진으로 구성되는 군으로부터 선택되는 2 종의 정형 항정신병 약물과 리스페리돈, 올란자핀, 쿼티아핀 및 아미술프리드로 구성되는 군으로부터 선택되는 1 종의 비정형 항정신병 약물 모두에 적절하게 반응하지 못한, 치료 내성 정신분열증, 치료 내성 정신분열증에 의해 야기되는 인지 장해, 난치성 정신분열증, 난치성 정신분열증에 의해 야기되는 인지 장해, 만성 정신분열증 또는 만성 정신분열증에 의해 야기되는 인지장해 등에 대해 강력하고 매우 안전한 약물 요법일 수 있다.

또한, 본 발명에서의 화합물은 클로르프로마진 및 할로페리돌로 구성되는 군으로부터 선택되는 1 내지 2 종의 정형 항정신병 약물과 리스페리돈, 올란자핀, 쿼티아핀 및 아미술프리드로 구성되는 군으로부터 선택되는 1 종의 비정형 항정신병 약물 모두에 적절하게 반응하지 못한, 치료 내성 정신분열증, 치료 내성 정신분열증에 의해 야기되는 인지 장해, 난치성 정신분열증, 난치성 정신분열증에 의해 야기되는 인지 장해, 만성 정신분열증, 만성 정신분열증에 의해 야기되는 인지장해 등에 대해 강력하고 매우 안전한 약물 요법일 수 있다.

또한, 본 발명에서의 화합물은 클로르프로마진 및 할로페리돌로 구성되는 군으로부터 선택되는 2 종의 정형 항정신병 약물과 리스페리돈, 올란자핀, 쿼티아핀 및 아미술프리드로 구성되는 군으로부터 선택되는 1 종의 비정형 항정신병 약물 모두에 적절하게 반응하지 못한, 치료 내성 정신분열증, 치료 내성 정신분열증에 의해 야기되는 인지 장해, 난치성 정신분열증, 난치성 정신분열증에 의해 야기되는 인지 장해, 만성 정신분열증 또는 만성 정신분열증에 의해 야기되는 인지장해 등에 대해 강력하고 매우 안전한 약물 요법일 수 있다.

본 발명에 따라 사용하기 위한 5-HT_{1A} 수용체 서브타입 작용물질 화합물로서, 하기 화학식 1로 표시되는 카르보스티릴 유도체를 사용한다:

화학식 1



[식중 카르보스티릴 골격 내의 3-위치와 4-위치 간의 탄소-탄소 결합은 단일 또는 이중 결합이다].

상기 화학식 1의 화합물은 U.S. 특허 No. 5,006,528과 같은 공보에 개시되었거나 또는 상기 공보에 기술된 방법에 의해 쉽게 제조할 수 있는 공지된 화합물이다.

본 발명에서 화학식 1로 표시되는 카르보스티릴 유도체는 약학적으로 허용가능한 산과 반응시킴으로써 이의 산 부가염으로 용이하게 전환시킬 수 있다. 이같은 산의 예로는 염산, 황산, 인산, 브롬화수소산 등과 같은 무기 산; 옥살산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산 등과 같은 유기 산이 포함된다.

용질의 용매는 재결정화에서 통상적으로 사용되는 용매이다. 용매의 예로는 반수화물 (hemihydrate), 수화물, 및 에탄올레이트, 메탄올레이트, 이소프로판올레이트 등과 같은 알콜레이트가 포함된다.

상기 언급된 반응에 의해 제조된 원하는 화합물을 용매 추출, 희석, 재결정화, 컬럼 크로마토그래피, 제조용 박층 크로마토그래피 등과 같은 일반적인 분리 절차에 의해 용이하게 단리 및 정제할 수 있다.

본 발명에서의 강력한 부분적 5-HT_{1A} 수용체 작용물질은 양극성 장애, 예컨대 가장 최근에 경조증, 조증, 혼합형, 우울증 또는 비특정형 에피소드를 겪은 양극성 I 장애; 경조증 에피소드와 함께 재발성 주요 우울증 에피소드를 겪은 양극성 II 장애, 및 순환성 장애; 우울증, 예컨대 내인성 우울증, 주요 우울증, 멜랑코리아, 및 치료 내성 우울증; 공황 장애; 강박 장애 (OCD); 수면 장애; 성기능 이상; 알콜 남용 및 약물 중독; 인지 장해; 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머 질환, 파키슨 질환 등, 알츠하이머 질환, 파키슨 질환 및 관련 장애와 같은 신경변성 질환에 의해 야기되는 인지 장해; 구토; 멀미; 비만; 편두통; 자폐증; 다운 증후군; 주의력결핍 과잉행동 장애 (ADHD); 치료 내성, 난치성 또는 만성 정신분열증 (현재 이용가능한 항정신병 약물에 적절하게 반응하지 못함); 치료 내성 정신분열증, 난치성 정신분열증 또는 만성 정신분열증에 의해 야기되는 인지 장해 등을 유도하는 5-HT_{1A} 수용체 서브타입과 관련된 중추 신경계의 다양한 장애에 유용하다.

본 발명의 화합물은 약학적으로 허용가능한 제형물로 적절하게 제조될 수 있다 (본원에 참고로 반영된, U.S. 특허 No. 5,006,528, 유럽 특허 No. 367,141 및 일본 특허 공개 공보 7-304,740 (1995), 및 일본 특허 출원 No. 2000-194976 참조).

본 발명의 이러한 약학적 제제의 투여량은 투여 방법, 환자의 연령, 성별 및 기타 요인, 질환의 심각도 및 기타 요인에 따라 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 일반적으로, 활성 성분 화합물의 일일 용량은 바람직하게는 약 0.0001 내지 약 50 mg/체중 kg 범위 내이다. 활성 성분 화합물이 각각의 단위 투여 형태 내에 약 0.001 내지 약 1,000 mg, 특히 0.01 내지 100 mg, 더욱 특히 0.1 내지 50 mg, 더욱 더 특히 1 mg 내지 20 mg의 양으로 함유되는 것이 바람직하다.

약리학적 테스트

1. 재료 및 방법

1.1 테스트 화합물

7-{4-[4-(2,3-디클로로페닐)-1-피페라지닐]부톡시}-3,4-디히드로카르보스티릴 (아리피프라졸)을 테스트 화합물로 사용하였다.

1.2 대조 화합물

세로토닌 (5-HT) 및 WAY-100635 (N-[2-[4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐]에틸]-N-(2-피리디밀)시클로헥산카르복사미드, 5-HT_{1A} 수용체 길항물질, RBI (Natick, MA) 제조)를 대조 화합물로 사용하였다.

1.3 비히클

Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO)이 제조한 디메틸 술폭시드 (DMSO)를 비히클로 사용하였다.

1.4 테스트 및 대조 화합물의 제조

테스트 화합물을 100 % 디메틸 술폭시드 (DMSO)에 용해시켜 100 μM 저장 용액 (테스트 화합물을 함유하는 모든 튜브 내의 DMSO의 최종 농도는 1 % (부피/부피)였다)을 수득하였다. 모든 다른 대조 화합물들은 이차 증류수를 DMSO 대신 사용하여 동일한 방법으로 제조하였다.

1.5 [^{35}S] $GTP_{\gamma}S$ 결합 분석에 대한 실험 절차

분석

테스트 및 대조 화합물들을 h5-HT_{1A} CHO 세포막에의 기저 [^{35}S] $GTP_{\gamma}S$ 결합에 대한 이들의 효과에 대해 10 종의 상이한 농도 (0.01, 0.1, 1, 5, 10, 50, 100, 1000, 10000 및 50000 nM)에서 3중으로 연구하였다. 반응은 GDP (1 μM), [^{35}S] $GTP_{\gamma}S$ (0.1 nM) 및 h5-HT_{1A} CHO 세포막 (10 ㎍ 단백질/반응; NEN Life Science Products, Boston, MA; 카달로그 # CRM035, 로트 # 501-60024, GenBank # X13556)을 함유하는 792 ㎕의 버퍼 (25 mM Tris HCl, 50 mM NaCl, 5 mM $MgCl_2$, 0.1 mM EGTA, pH = 7.4)와 혼합된 8 ㎕의 테스트/대조 약물을 함유하는 5 ml 유리 시험관에서 수행하였다. 반응을 60 분 동안 실온에서 진행시키고, Brandel 수확기 및 4 ×3 ml 빙냉 버퍼 세정을 사용하여, Whatman GF/B 필터 페이퍼로의 급속한 여과에 의해 종결시켰다. 필터 페이퍼에 결합된 ^{35}S 방사능을 액체 섬광 계수 (1272 Clinigamma, LKB/Wallach)를 사용하여 측정하였다.

1.6 h5-HT_{1A} 수용체에서의 테스트 화합물 (아리피프라졸)의 결합 친화력을 결정하기 위한 실험 절차

테스트 화합물을 10 종의 상이한 농도 (0.01, 0.1, 1, 10, 50, 100, 500, 1000, 5000 및 10000 nM)에서 삼중으로 연구하여, CHO 세포막 (15-20 ㎍ 단백질; NEN Life Science Products, 카탈로그 # CRM035, 로트 # 501-60024) 내의 h5-HT_{1A} 수용체에의 [^{3}H]8-OH-DPAT (1 nM; NEN Life Sciences; 카탈로그 # NET 929, 로트 # 3406035, 비방사능 = 124.9 Ci/mmol) 결합의 치환을 결정하였다. 막 (396 ㎕)를 [^{3}H]8-OH-DPAT (396 ㎕), 테스트 화합물 또는 비히클 (8 ㎕) 및 버퍼 A (50 mM Tris.HCl, 10 mM $MgSO_4$, 0.5 mM EDTA, 0.1 % (중량/부피) 아스코르브산, pH = 7.4)를 함유하는 5 ml 유리관에서 인큐베이션하였다. 모든 분석을 60 분 동안 실온에서 진행시키고, Brandel 수확기 및 버퍼 B로의 4 ×1 ml 빙냉 세정을 사용하여, Whatman GF/B 필터 페이퍼 (버퍼 B (50 mM Tris.HCl, pH = 7.4)에 미리 함침됨)로의 급속한 여과에 의해 종결시켰다. 10 μM (+) 8-OH-DPAT의 존재 하에 비특이적 결합을 결정하였다.

1.7 결정된 파라메터

세로토닌 (5-HT)은 재조합 CHO 세포막 내의 h5-HT_{1A} 수용체에의 기저 [^{35}S] $GTP_{\gamma}S$ 결합에서의 증가를 촉진하는 전체적 5-HT_{1A} 수용체 작용물질이다. 테스트 화합물을 10 종의 농도에서 연구하여, 기저 [^{35}S] $GTP_{\gamma}S$ 결합에 대한 이들의 효과를 10 μM 5-HT에 의해 생산된 것과 비교하여 결정하였다. 완전 농도-효과 데이타의 컴퓨터화 비선형 회귀 분석에 의해 각각의 화합물에 대해 상대 효율 (EC_{50}, 95 % 신뢰 구간) 및 내재성 작용물질 활성 (10 μM 5-HT에 대한 E_{max}의 %)을 계산하였다. h5-HT_{1A} 수용체에서의 테스트 화합물의 결합 친화력은 [^{3}H]8-OH-DPAT가 이러한 수용체를 발현하는 CHO 세포막에 결합하는 것을 방지하는 이의 능력에 의해 결정하였다. 경쟁 결합 데이타의 비선형 회귀 분석을 사용하여 저해 상수 (IC_{50}, 95 % 신뢰구간)를 계산하였고, 이러한 상수는 [^{3}H]8-OH-DPAT가 특이적으로 결합한 h5-HT_{1A} 부위의 절반을 차지하는 테스트 화합물의 농도이다. 테스트 화합물에 대한 h5-HT_{1A} 수용체의 친화력 (Ki, 95 % 신뢰 구간) 은 식 Ki = (IC_{50}) / (1 + ([[^{3}H]8-OH-DPAT] / Kd)에 의해 계산하였고, 식중 h5-HT_{1A}에서의 [^{3}H]8-OH-DPAT에 대한 Kd = 0.69 nM이다 (NEN Life Sciences). 약물 결합 친화력, 효율 및 내재성 효능의 모든 추정치는 윈도우용 GraphPad Prism 3.00판 (GraphPad Software, San Diego, CA)을 사용하여 계산하였다.

2. 결과

테스트 화합물 및 5-HT는 기저 [^{35}S] $GTP_{\gamma}S$ 결합에 대해 농도 의존적 증가를 산출하였다. 단독으로 테스트된 1 % DMSO는 기저 또는 약물 유도 [^{35}S] $GTP_{\gamma}S$ 결합에 효과가 없었다.

테스트 화합물 (EC_{50} = 2.12 nM), 5-HT (EC_{50} = 3.67 nM)은 강력하게 기저 [^{35}S] $GTP_{\gamma}S$ 결합을 자극하였다. 효율 및 내재성 작용물질 효능 추정치는 각각의 경우에 상관 계수 (r^2) > 0.98 로 비선형 회귀 분석에 의해 유도되었다 (표 1). 테스트 화합물은 65-70 % 범위의 부분적 작용물질 효능을 발휘하였다. WAY-100635는 테스트된 모든 농도에서 기저 [^{35}S]

$GTP_{\gamma}S$ 결합에서의 유의한 변화 (언페어드 스튜던트 t-테스트: unpaired Student's t-test)를 산출하지 않았다. 그러나, WAY-100635는 CHO 세포막 내의 h5-HT_{1A} 수용체에의 [^{35}S] $GTP_{\gamma}S$ 결합에 대한 5-HT 및 테스트 화합물의 효과를 완전히 저해하였다 (표 2). 표 1 및 2를 하기에 나타낸다.

테스트 화합물은 CHO 세포막 내의 h5-HT_{1A} 수용체에 대해 높은 친화력 결합을 나타냈다 (IC_{50} = 4.03 nM, 95 % 신뢰 구간 = 2.67 내지 6.08 nM; Ki = 1.65 nM, 95 % 신뢰 구간 = 1.09 내지 2.48 nM).

[표 1]

h5-HT1A [35S] GTPγS CHO-세포막 결합 분석에서의 테스트 화합물 및 대조 약물의 효율 (EC50) 및 내재성 작용물질 효능 (Emax)

약물	EC_{50}, nM (95 % 신뢰 구간)	E_{max} (% ±SEM)	적합도 (r^2)
테스트 화합물	2.12 (0.87 내지 5.16)	68.13 ±3.16	0.986
5-HT	3.67 (1.56 내지 8.63)	98.35 ±4.47	0.986
WAY-100635	-	-	-

[표 2]

h5-HT1A [35S] GTPγS CHO-세포막 결합 분석에서의 1 μM 농도의 5-HT 및 테스트 화합물 대 WAY-100635의 저해 효율 (IC50)

약물 조합	WAY-100635 저해 효율 IC_{50}, nM (95 % 신뢰 구간)	적합도 (r^2)
5-HT + WAY-100635	217.1 (127.4 내지 369.7)	0.988
테스트 화합물 + WAY-100635	392.2 (224.1 내지 686.2)	0.989

발명의 효과

본 발명에서의 카르보스티릴 화합물은 5-HT_{1A} 수용체에 높은 친화력으로 결합하여 강력한 부분적 작용물질 활성을 나타내고, 클로자핀과 비교하여 더 높은 내재성 활성 (약 68 %)을 갖는다. 따라서, 본 발명의 카르보스티릴 화합물은 치료 내성 정신분열증, 치료 내성 정신분열증에 의해 야기되는 인지 장해, 난치성 정신분열증, 난치성 정신분열증에 의해 야기되는 인지 장해, 만성 정신분열증, 만성 정신분열증에 의해 야기되는 인지장해 등을 치료하기 위한, 다른 현재 이용가능한 약물 요법 치료와 비교하여, 더욱 강력하고 매우 안전한 약물로 유용하다.