

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 31/445

(45) 공고일자 1999년05월01일

(11) 등록번호 10-0181740

(24) 등록일자 1998년12월09일

(21) 출원번호	10-1993-0702617	(65) 공개번호	특1993-0702977
(22) 출원일자	1993년09월01일	(43) 공개일자	1993년11월29일
번역문제출일자	1993년09월01일		
(86) 국제출원번호	PCT/DK 92/00062	(87) 국제공개번호	WO 92/15302
(86) 국제출원일자	1992년02월28일	(87) 국제공개일자	1992년09월17일
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 이탈리아 룩셈부르크 네덜란드 스웨덴 그리스 모나코 국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 핀란드 일본 체코슬로바키아 대한민 국 노르웨이 미국 러시아		
(30) 우선권주장	363/91 1991년03월01일 덴마크(DK)		

(73) 특허권자 하.룬트베크 아크티에 셀스카브 에바 스테인네스

덴마크 디케이-2500 코펜하겐-발비 윗티리아베이 9

(72) 발명자 젠스 크리스티안 페레가르트

덴마크 디케이-3620 자에게르스프리스 티라스베이 22

브렌다 코스탈

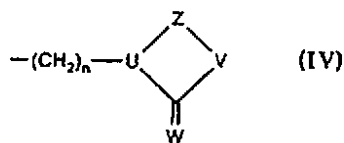
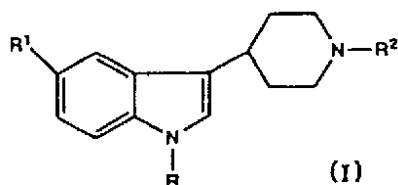
영국 브렛포드 비디7 1디피 리치몬드 로드 파마콜러지 디파트먼트 유니버시
티 오브 브렛포드 내

(74) 대리인 장용식

심사관 : 이병현

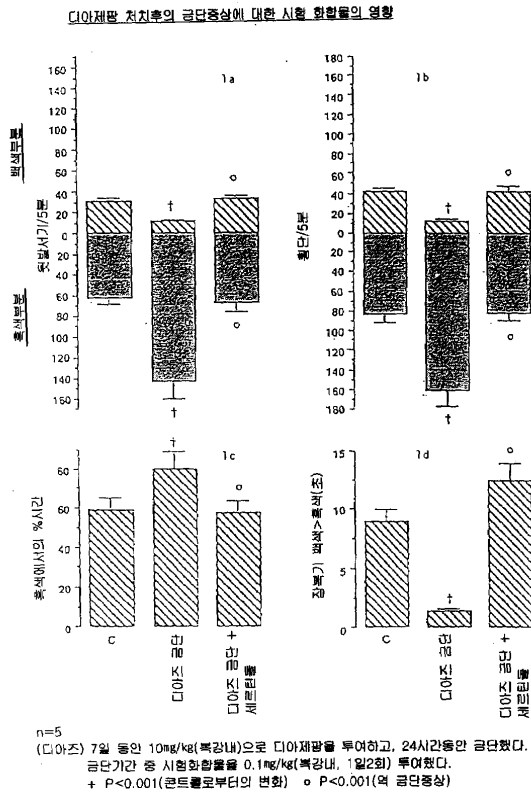
(54) 약물 및 남용물질 탐닉의 치료용 약학적 제제

요약



상기의 일반식(I)을 가지는 1-아릴-3-(4-피페리딜)-인돌 유도체는 금단증상을 경감, 완화 또는 억제하거나 약물 또는 남용물질 의존성을 억제하는데 유용한데, 상기식에서 R¹은 수소, 할로겐, 알킬, 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 알킬티오, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메틸티오, 알킬술포닐, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노이고; R은 임의로 치환된 페닐 또는 헤테로 방향족 기이고; R²는 수소, 1 또는 2개의 히드록시기로 임의로 치환된 시클로알킬, 알킬 또는 알케닐이거나, 또는 R²는 식(IV)의 기인데, 여기서 n은 2 내지 6의 정수이고; W는 O, S, 또는 N-R³(여기서 R³는 H, 알킬 또는 시클로알킬)이고; U는 N 또는 CH이고; Z는 -(CH₂)- (m은 2 또는 3)이거나 또는 Z는 -CH=CH-, 1,2-페닐렌, -COCH₂- 또는 -CSCCH₂-이고; V는 O, S, CH₂, 또는 NR⁴(여기서 R⁴는 수소, 임의로 히드록시기로 치환된 알킬, 알케닐 또는 시클로알킬메틸)이다.

대표도



명세서

[발명의 명칭]

약물 및 남용물질 탐닉 치료용 약학적 제제

[도면의 간단한 설명]

제1a-d도는 디아제팜 처치후의 금단증상에 대한 본 발명의 화합물인 세르틴돌 투여(복강내 0.1mg/kg의 투여량)의 효과를 도해로 설명하는 것이다.

제2a-d도는 니코틴 금단증상에 대한 본 발명의 화합물인 세르틴돌 투여(복강내 0.1mg/kg의 투여량)의 효과를 도해로 설명하는 것이다.

제3a-d도는 코카인 금단증상에 대한 본 발명의 화합물인 세르틴돌 투여(복강내 0.1mg/kg의 투여량)의 효과를 도해로 설명하는 것이다.

제4a-d도는 알코올 금단증상에 대한 본 발명의 화합물인 세르틴돌 투여(복강내 0.1mg/kg의 투여량)의 효과를 도해로 설명하는 것이다.

[발명의 상세한 설명]

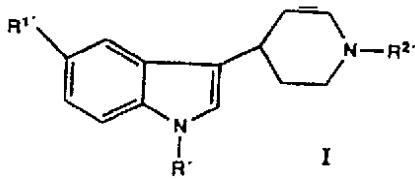
[발명의 분야]

본 발명은 인간의 약물 또는 알코올이나 니코틴과 같은 남용물질의 탐닉을 치료하기 위한 1-아릴-3-(4-피페리딜)-인돌 유도체의 어떤 종류에 속하는 화합물의 사용에 관한 것이다.

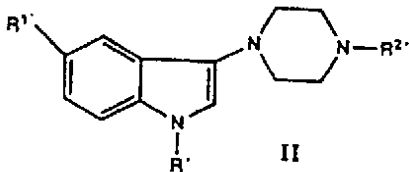
[발명의 배경]

유럽 특허 EP 200,322B에 대응하는 미합중국 특허 제4,710,500호에는 일반적으로 하기의 식을 가지는 임의로 5-치환된 1-아릴-3-(4-피페리딜)-인돌 유도체(I'), 1-아릴-3-(1-피페라지닐)-인돌 유도체(II), 또는 1-아릴-3-(1,2,3,6-테트라히드로-4-피리딜)-인돌 유도체(III)가 개시되어 있다.

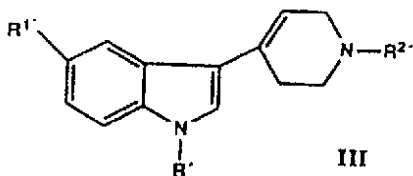
화학식 1



화학식 2



화학식 3



상기식에서 식 R¹는 임의로 치환된 페닐 또는 헤테로 방향족 기이고, R¹는 수소 또는 할로겐, 알킬, 알콕시, 시아노, 니트로 등과 같은 치환기이고, R²는 수소, 알킬, 알케닐 또는 어떤 헤테로고리-저급알킬 치환기이다.

이 화합물의 대부분은 생체내에서 효능있고 지속적인 도파민 길항물질로서 정신병 치료에 유용함이 밝혀졌고, 또한 이 화합물은 모두 생체내에서 강한 세로토닌-S₂(5-히드록시트립타민-2; 5-HT₂)수용체 길항물질로서 우울증과 정신분열증의 부정 증상의 치료에 효과가 있는 것으로 나타났다. 체내에서 도파민작용활성을 차단시킴을 증명하는 데 사용되는 시험으로 카탈렐시 시험과 메틸페니데이트 시험이 있었는데, 그 당시에는 이 시험들이 도파민 작용 활성을 측정하기 위한 시험으로 간주되었다. 그러나, 현재는 상기 두 시험이 추체외로의 부작용을 유발하는 항정신병 화합물의 성향의 척도인 것으로도 또한 간주되고 있다.

미합중국 특허 제4,710,500호에는 일반적으로 상기에 개시된 식 I'의 3-(4-피페리딜)화합물이 개시되어 있으나, 단지 5개의 그러한 화합물, 즉 1-(4-플루오로페닐)-5-메틸-3-(1-메틸-4-피페리딜)-1H-인돌, 히드로브로마이드(일명 Lu 21-037); 1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(2-이미다졸리딘-1-일)에틸]-4-피페리딜]-1H-인돌(일명 Lu 23-086); 1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(2-피롤리딘-1-일)에틸]-4-피페리딜]-5-트리플루오로메틸-1H-인돌, 푸마레이트(일명 Lu 23-158); 1-(4-플루오로페닐)-3-(1-메틸-4-피페리딜)-5-트리플루오로메틸-1H-인돌, 옥살레이트(일명 Lu 21-131); 5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(2-이미다졸리딘-1-일)에틸]-4-피페리딜]-1H-인돌(세르틴돌)만이 구체적으로 개시되어 있다.

상기식 I'에서 R¹가 클로로, R'가 4-플루오로페닐, R²가 2-(2-이미다졸리딘-1-일)에틸인 화합물인 세르틴돌은 신경이완제로 알려져 있으며, 이 화합물의 신경이완 활성은 유럽 특허 EP 392,959A에 대응하는 동시 계류중의 미합중국 특허출원 제07/508,240호에 기술되어 있다.

본원인의 동시 계류중의 국제특허출원공개번호 WO 92/00070에는 식 I'의 3-(4-피페리딜) 화합물이 카탈렐시 활성이 없이 불안제거 활성을 가지고 있는 것으로서 개시되어 있고, 본원인의 동시 계류중의 국제특허출원번호 PCT/DK91/00291에는 세르틴돌의 프로드러그가 기술되어 있다.

코카인, 아편제, 벤조디아제핀 등과 같은 약물의 신체적 및 심리적 의존성에 의한 탐닉과 알코올, 니코틴 및 기타 물질의 남용은 전세계에 걸쳐서 큰 사회 건강문제를 야기하고 있다. 상기의 약물 또는 남용물질에 의존하던 환자가 그것을 끊게 되면 그 환자는 난폭한 행동, 흥분 및 그 약물 또는 남용물질에 대한 강렬한 열망과 같은 신체적·심리적 금단증상이 나타나게 된다. 따라서, 탐닉자 또는 남용자들이 그러한 물질을 끊는 것은 매우 어렵고, 현재로는 금단증상의 효과적인 치료법이나 끊는 방법이 없는 실정이다. 따라서, 금단증상을 억제하거나, 약물 또는 기타 남용물질에의 의존성을 억제하는 화합물을 찾는 것이 매우

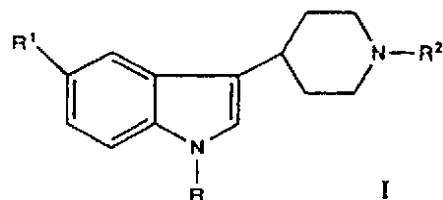
바람직하다.

놀랍게도, 상기 일반식 I'를 가지는 어떤 1-아릴-3-(4-피페리딜)-인돌 유도체는 5-HT₂ 수용체 길항작용 활성에 부가하여 금단증상을 경감, 완화 또는 억제하는 성질도 또한 가지며 약물 또는 남용물질 의존성을 억제함이 발견되었다. 더욱이 이들은 카탈렐시를 일으키지 않는다는 것이 발견되었다.

[발명의 개시]

본 발명은 금단증상을 경감, 완화 또는 억제하거나 약물 또는 남용물질 의존성을 억제하기 위한 약학적 제제의 제조를 위한 다음 일반식 I을 가지는 1-아릴-3-(4-피페리딜)-인돌 유도체 또는 그것의 약학적으로 수용가능한 산부가염 또는 프로드러그의 사용을 제공한다.

화학식 4

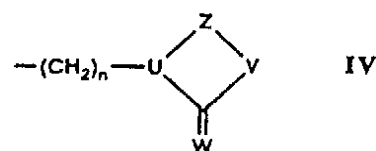


상기식에서 R¹은 수소, 할로겐, 저급알킬, 저급알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로, 저급알킬티오, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메틸티오, 저급알킬술포닐, 아미노, 저급알킬아미노 또는 저급디알킬아미노이고;

R은 할로겐, 저급알킬, 저급알콕시, 히드록시, 트리플루오로메틸 및 시아노로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐이거나, 또는 R은 2-티에닐, 3-티에닐, 2-푸로일, 3-푸로일, 2-티아졸릴, 2-옥사졸릴, 2-이미다졸릴, 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜이고;

R²는 수소이거나, 1 또는 2개의 히드록시기로 임의로 치환되어 있고 이 히드록시기가 2 내지 24개의 탄소 원자를 가지는 지방족 카르복실산으로 임의로 에스테르화되어 있는 시클로알킬, 저급알킬 또는 저급알케닐이거나, 또는 R²는 다음 식 IV의 기이다.

화학식 5



상기식에서 n은 2 내지 6의 정수이고;

W는 O, S 또는 N-R³(여기서 R³는 H, 저급알킬 또는 시클로알킬이다)이고;

U는 N 또는 CH이고;

Z는 -(CH₂)_m-(여기서 m은 2 또는 3이다)이거나, -CH=CH-이거나, 할로겐 또는 트리플루오로메틸로 임의로 치환된 1,2-페닐렌이거나, -COCH₂- 또는 -CSCH₂-이고;

V는 O, S, CH₂ 또는 NR⁴(여기서 R⁴는 수소이거나, 1 또는 2개의 히드록시기로 임의로 치환된 저급알킬이거나, 저급알케닐이거나, 시클로알킬메틸기이고, 이 시클로알킬은 3 내지 6개의 탄소원자를 가진다)이다.

다른 견지에서 보면, 본 발명은 금단증상의 경감, 완화 또는 억제나 약물 또는 남용물질 의존성의 억제가 필요한 사람에게 상기에 정의된 바의 식 I을 가지는 화합물을 치료적으로 효과적인 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 금단증상을 경감, 완화 또는 억제하거나, 약물 또는 남용물질 의존성을 억제하기 위한 방법을 제공한다.

금단증상을 일으키는 약물은 모르핀 및 헤로인과 같은 아편제, 코카인, 암페타민 그리고 디아제팜, 클로나제팜 및 니트라제팜과 같은 벤조디아제핀 등이 있고, 특히 남용물질은 니코틴과 알코올일 수 있다.

용어 저급알킬은 1 내지 4개의 탄소원자를 가지는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미하고, 예로서는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸 등이 있다. 저급알콕시, 저급알킬티오, 저급알킬술포닐, 저급알킬아미노 그리고 저급디알킬아미노도 마찬가지로 알킬부분이 상기에 정의된 바의 저급알킬기인 것을 지칭한다.

용어 시클로알킬은 3 내지 8개의 탄소원자를 가지는 탄소고리식 고리를 지칭한다.

용어 저급알케닐은 2 내지 4개의 탄소원자를 함유하는 알케닐기를 의미하고, 그 예로서는 에테닐, 1-프로페닐, 2-부테닐 등이 있다.

Z기인 $-COCH_2-$ 또는 $-CSC_2-$ 는 고리내에서 어떤 방향으로든지 향하게 될 수 있다.

일반식 I와 화합물중 어떤 것들은 그것의 광학 이성체로 존재할 수도 있고, 그러한 광학 이성체의 투여도 또한 본 발명의 방법에 포함된다.

본 발명에 사용되는 프로드러그는 이용가능한 히드록시기를 가지는 통상의 에스테르일 수도 있고, 특히 만일 본 화합물이 일반식 I에서 W가 산소, V가 NR^4 (R^4 는 수소)인 화합물이라면, 프로드러그는 V기의 질소 원자를 아실화함으로써 형성되고 따라서 이 경우에는 W가 산소이고, V가 $N-R^4$ 인 식 I로 표시될 수도 있다. 여기서, R^4 는 -A-B기를 지칭하는데, A는 CO, CS, 또는 CH_2 중에서 선택되고, 만일 A가 CO 또는 CS라면, B는 다음의 것으로 구성되는 군에서 선택된다.

i) 수소, 1 또는 2개의 히드록시기로 임의로 치환된 알킬, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 시클로알크(엔)일알크(엔)일, 또는 할로겐, 트리플루오로메틸, 저급알킬, 저급알콕시, 저급알킬티오, 아실옥시 또는 시아노로 구성되는 군에서 선택되는 1개 이상의 치환기로 임의로 치환된 페닐, 또는

ii) QR^5 (여기서 Q는 O 또는 S이고, R^5 는 상기 i)에서 B에 대해 정의된 치환기에서 선택된다); 및

iii) NR^6R^7 (여기서 R^6 과 R^7 은 독립적으로 상기 i)에서 B에 대해 정의된 치환기에서 선택되거나, 또는 R^6 과 R^7 은 함께 1 내지 3개의 질소원자와 0 내지 3개의 산소원자 또는 황원자를 함유하는 4 내지 8원의 헤테로고리식 고리를 형성한다).

또 만일 A가 CH_2 라면, B는 다음의 것으로 구성되는 군에서 선택된다.

iv) ii)에서 정의된 바의 QR^5 기;

v) iii)에서 정의된 바의 NR^6R^7 기; 또는

vi) $OC(O)R^8$ 기 (여기서 R^8 은 i)에서 B에 대해 정의된 바의 것이다).

비록 후자의 프로드러그들이 에스테르는 아니지만, 코코넛유(예를들면, viscoleo[®]), 땅콩유, 참기름, 면실유, 옥수수유, 콩기름, 올리브유 등과 같은 적절한 오일, 또는 지방산과 글리세롤 또는 프로필렌글리콜의 합성 에스테르중의 depote 제제로서 비경구 투여될 때, 원하는 기간에 걸쳐 본 발명의 화합물을 방출하기 위해 적절히 분해하는 것으로 밝혀졌다.

본 발명에 사용되는 화합물의 약학적으로 수용가능한 산부가염은 비독성 유기산 또는 무기산과 형성된 염이다. 이러한 유기염의 예로는 말레산, 푸마르산, 벤조산, 아스코르브산, 엠본산, 숙신산, 옥살산, 비스-메틸렌살리실산, 메탄술폰산, 에탄디술폰산, 아세트산, 프로피온산, 타르타르산, 살리실산, 시트르산, 글루콘산, 락트산, 말산, 만델산, 신남산, 시트라콘산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, 이타콘산, 글리콜산, p-아미노-벤조산, 글루탐산, 벤젠술폰산 및 테오필린 아세트산뿐만 아니라 8-브로모-테오필린과 같은 8-할로테오필린과의 염이 있다. 상기 무기염의 예로서는 염산, 브롬화수소산, 황산, 술판산, 인산 및 질산과의 염이 있다.

식 I의 화합물과 그것의 약학적으로 수용가능한 산부가염류는 어떤 적당한 방식으로, 예를 들면 경구 또는 비경구적으로 투여될 수 있고, 본 화합물은 정제, 캡슐, 분말, 시럽, 또는 주사용의 용액 또는 분산액의 형태로 이러한 투여에 적합한 어떤 형태로든 제공될 수 있다.

식 I의 화합물 또는 그것의 약학적으로 수용가능한 염의 효과적인 일일 투여량은 체중 1kg당 1.0 μ g 내지 1.0mg이다.

본 발명의 방법에 사용되는 화합물은 마우스를 사용한 생체내 약물 및 남용물질 금단시험에서 효과가 있음이 발견되었고, 또한 이들은 오늘날 추체외로의 부작용을 의미하는 것으로 간주되고 있는 카탈렙시(본원인의 국제특허출원공개번호 WO 92/00070 참조)를 약간만 유발하거나 또는 전혀 유발하지 않음이 밝혀졌다. 실로 매우 놀라운 것은 본 발명의 화합물이 카탈렙시를 일으키지 않는 반면에 상기 미합중국 특허의 식 II 및 III의 화합물들은 카탈렙시를 일으키는 것으로 입증되었고(하기의 약리학적 데이터 참조), 이에 대한 메카니즘은 충분히 해명되지 못하고 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 종래의 항정신약에서 알려져 있는 추체외로의 부작용을 유발함이 없이 약물 및 남용물질 탐닉의 치료에, 특히 금단증상을 경감 또는 완화하고 의존성을 감소시키는 데에 유용한 것으로 생각된다.

선택적인 5-HT₃ 수용체 길항물질로 알려져 있고 소위 불안제거 효과를 갖는 어떤 이미다졸릴-피리도인돌 및 이미다졸릴-아제피노인돌 화합물도 또한 약물 및 기타 남용물질을 끊는데 효과가 있는 것으로 유럽 특허공개 제357 415 A2호에 개시되어 있다. 그러나, 불안제거의 효능을 또한 가지고 있는 것으로 밝혀진 본 발명에 사용되는 화합물(참조: 본 출원인의 동시 계류중인 국제특허출원공개번호 제 92/00070)은 뇌에 있는 5-HT₃ 수용체에 영향을 미치지 않는 매우 다른 화학구조로 되어 있다. 더욱이, 벤조디아제핀과 같은 기타 불안 제거제는 상기에 언급된 시험에서 효과를 나타내지 않는 것으로 공지되어 있다. 또한, 공지의 불안제거제인 부스피론은 금단증상을 저지하지 않는 것으로 공지되어 있다(Schweizer and Rickels, Am. J. Psychiat., 143: 1590-1592(1986)). 따라서, 금단증상에 대한 작용 메카니즘은 유럽특허공개 제357 415 A2호의 화합물의 작용메카니즘과 다르거나, 또는 미지의 공통 활성에 기인하는 것이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명의 바람직한 구체예에서 사용되는 화합물은 상기에 정의된 식 I의 화합물로서 식에서 R¹이 플루오르로 4위치에서 치환된 페닐이거나, 또는 R¹이 2- 또는 3-티에닐이고; R²이 수소, 할로겐, 저급알킬, 저급알콕기, 시아노, 트리플루오로메틸, 또는 저급알킬술포닐이고; R³가 상기에 정의된 바의 식 IV를 가지는 기이고; 여기서, n=2 내지 6이고; W가 0 또는 S이고; U가 N이고; Z가 -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, 또는 -CH=CH-이고; V가 0, CH₂ 또는 NR₄(단 R₄는 수소 또는 저급알킬)인 화합물 또는 그것의 약학적으로 수용가능한 산부가염 또는 프로드러그이다.

본 발명에 사용되는 특히 바람직한 화합물은 R¹이 클로로이고 R²이 4-플루오로페닐이고 R³가 2-(2-이미다졸리딘-1-일)에틸인 식 I의 화합물로서 세르틴돌로 알려져 있다.

본 발명에 사용되는 식 I의 화합물들은 미합중국 특허 제4,710,500호에 기술된 방법 (b), (c) 또는 (d)에 따라 제조될 수 있다. 2-피롤리딘티온은 적절한 온도의 라웨송(Lawesson)시약 또는 5황화인을 사용하여 문헌의 방법(Bull. Soc. Chim. Belg. 87, 223, 229, 299, 525(1978))에 따라 대응하는 락탐 유도체로부터 제조될 수 있다. 이미다졸리딘-2-티온 유도체는 2황화탄소, 티오포스겐 또는 대응하는 티오키아르보닐 전구체 화합물로 적절히 치환된 에틸렌디아민으로부터의 폐환(ring closure)반응에 의해 제조된다.

5-히드록시 치환 인돌은 대응하는 메틸에테르의 종래의 메틸제거방법으로 제조된다.

메탄술포산중의 피리딘 히드로클로라이드 또는 히드로브로마이드 또는 메티오닌이 메틸기를 떼어내기 위해 사용된다.

5-시아노 화합물은 고온에서 N,N-디메틸포름아미드, N-메틸-2-피롤리돈(NMP) 또는 HMPA와 같은 비양성자성 극성 용매중에서 CuCN을 사용하여 적절한 치환된 화합물에서의 5-브로모 또는 5-요오드의 치환으로 제조된다.

본 발명에 사용되는 화합물의 산부가염류는 당업계에서 주지된 방법으로 용이하게 제조된다. 염기를 아세트 또는 에탄올과 같은 수산화성 용매중에서 계산된 양의 유기산 또는 무기산과 반응시키면서 농축·냉각에 의해 염을 분리하거나, 또는 에틸에테르 또는 클로로포름과 같은 수 비혼화성 용매중에서 과량의 산화 반응시키면서 원하는 염을 직접 분리한다.

물론, 이 염류는 종래의 방법인 적절한 염류의 이중 분해법으로도 또한 제조될 수 있다.

미합중국 특허 제4,710,500호에 구체적으로 언급된 물질 외에도, 본 발명에 따라 사용되는 화합물의 구체예로는 미합중국 특허 제4,710,500호에 기술된 방법(b), (c) 또는 (d)에 따라 제조되는 하기의 화합물, 또는 적절한 온도의 라웨송 시약 또는 5황화인을 사용하여 문헌의 방법(Bull. Soc. Chim. Belg. 87, 223, 229, 299, 525(1978))에 따라 대응하는 락탐 유도체로부터 제조되는 하기의 화합물들이 있다.

5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-[1-(2-히드록시에틸)-4-피페리딜]-1H-인돌, 히드로클로라이드, 1, MP: 266-269°C

5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(2-옥사졸리딘-1-일)에틸]-4-피페리딜]-1H-인돌, 푸마레이트, 2, MP: 203-205°C

5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(3-메틸-2-이미다졸리딘-1-일)에틸]-4-피페리딜]-1H-인돌, 푸마레이트, 3, MP: 198-199°C

5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(2-피롤리딘-1-일)에틸]-4-피페리딜]-1H-인돌, 푸마레이트, 4, MP: 209-211°C

1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(3-메틸-2-이미다졸리딘-1-일)에틸]-4-피페리딜]-5-트리플루오로메틸-1H-인돌, 5, MP: 144-145°C

1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(2-옥사졸리딘-1-일)에틸]-4-피페리딜]-5-트리플루오로메틸-1H-인돌, 푸마레이트, 6, MP: 212-213°C

5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(2-피롤리딘티온-1-일)에틸]-4-피페리딜]-1H-인돌, 푸마레이트, 7, MP: 195-199°C

1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(2-이미다졸리딘-1-일)에틸]-4-피페리딜]-5-메틸술포닐-1H-인돌, 푸마레이트, 8, MP: 188-192°C

5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[6-(2-피롤리딘-1-일)-1-헥실]-4-피페리딜]-1H-인돌, 히드로클로라이드, 9, MP: 123-128°C

5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-(4-피페리딜)-1H-인돌, 푸마레이트, 10, MP: 196-201°C

1-(4-플루오로페닐)-3-(4-피페리딜)-5-트리플루오로메틸-1H-인돌, 히드로클로라이드, 11, MP: 281-284°C

1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(2-이미다졸리딘-1-일)에틸]-4-피페리딜]-5-트리플루오로메틸-1H-인돌, 12, MP: 169-171°C

1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[6-(2-피롤리딘-1-일)-1-헥실]-4-피페리딜]-5-트리플루오로메틸-1H-인돌, 옥살레이트, 13, MP: 85-87°C

5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-[3-(2-프로필)-2-이미다졸리딘-1-일]에틸]-4-피페리딜]-1H-인돌, 옥살레이트, 14, MP: 92-96°C

5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-(4-피페리딜)-1H-인돌, 푸마레이트, 15, MP: 198-200℃

5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(2-이미다졸리딘-1-일)에틸]-4-피페리딜]-1H-인돌, 옥살레이트, 16, MP: 188-190℃

5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(2-피롤리딘-1-일)에틸]-4-피페리딜]-1H-인돌, 푸마레이트, 17, MP: 178-180℃

5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-[3-(2-프로필)-2-이미다졸리딘-1-일]에틸]-4-피페리딜]-1H-인돌, 푸마레이트, 18, MP: 115-120℃

5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[5-(2-이미다졸리딘-1-일)-1-펜틸]-4-피페리딜]-1H-인돌, 옥살레이트, 19, MP: 145-147℃

5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[4-(2-이미다졸리딘-1-일)-1-부틸]-4-피페리딜]-1H-인돌, 옥살레이트, 20, MP: 178-179℃

5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[6-(2-이미다졸리딘-1-일)-1-헥실]-4-피페리딜]-1H-인돌, 옥살레이트, 21, MP: 156-158℃

5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(히단토인-2-일)에틸]-4-피페리딜]-1H-인돌, 22, MP: 174-176℃

5-플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[6-(2-피롤리딘-1-일)-1-헥실]-4-피페리딜]-1H-인돌, 23, 오일

1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(2-이미다졸리딘-1-일)에틸]-4-피페리딜]-5-메틸-1H-인돌, 24, MP: 187-189℃

1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-[3-(2-프로필)-2-이미다졸리딘-1-일]에틸]-4-피페리딜]-5-메틸-1H-인돌, 히드로클로라이드, 수화물, 25, MP: 214-215℃

1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(2-피롤리딘-1-일)에틸]-4-피페리딜]-5-메틸-1H-인돌, 히드로클로라이드, 반수화물, 26, MP: 265-266℃

1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-[3-(2-프로필)-2-이미다졸리딘-1-일]에틸]-4-피페리딜]-5-트리플루오로메틸-1H-인돌, 27, MP: 99-100℃

3-[1-[2-(2-이미다졸리딘-1-일)에틸]-4-피페리딜]-1-(3-티에닐)-1H-인돌, 옥살레이트, 28, MP: 139-140℃

1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(2-이미다졸리딘-1-일)에틸]-4-피페리딜]-5-메톡시-1H-인돌, 29, MP: 167℃

5-플루오로-3-[1-[2-[3-(2-프로필)-2-이미다졸리딘-1-일]에틸]-4-피페리딜]-1-(3-티에닐)-1H-인돌, 옥살레이트, 반수화물, 30, MP: 95-97℃

5-플루오로-3-[1-[2-[3-(2-프로필)-2-이미다졸리딘-1-일]에틸]-4-피페리딜]-1-(2-티에닐)-1H-인돌, 디옥살레이트, 31, MP: 173-174℃

5-브로모-1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(2-이미다졸리딘-1-일)에틸]-4-피페리딜]-1H-인돌, 32, MP: 171-172℃

1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-[3-(2-프로필)-2-이미다졸리딘-1-일]에틸]-4-피페리딜]-1H-인돌, 히드로클로라이드, 33, MP: 226-227℃

5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[3-(2-이미다졸리딘-1-일)-1-프로필]-4-피페리딜]-1H-인돌, 푸마레이트, 34, MP: 203-205℃

다음 실시예에서 이미다졸리딘-2-티온 유도체와, 인돌 고리의 5위치에 각각 히드록실 및 시아노기를 가지는 두 유도체의 제조를 보여준다.

[실시예 1]

5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(2-이미다졸리딘티온-1-일)에틸]-4-피페리딜]-1H-인돌, 옥살레이트, 35, MP: 150℃

150mL의 N-메틸-2-피롤리돈중의 5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-(4-피페리딜)-1H-인돌 25g의 용액에 6g의 클로로아세트나이트릴과 10mL의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 가열하고, 계속해서 분쇄된 얼음위에 부었다. 침전된 5-클로로-3-(1-시아노메틸-4-피페리딜)-1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌을 여과 제거한 후, 물로 세척하였다. 산출량은 20g이었다. MP: 170-172℃.

150mL의 건조 THF 중의 상기와 같이 분리된 시아노메틸유도체 24g의 용액을 250mL의 건조 디에틸에테르 중의 AlH_3 (8g의 LiAlH_4 와 8g의 AlCl_3 로 만듦)의 사전에 준비한 용액에 적하식으로 첨가하였다. 그 혼합물을 환류하에 1시간 동안 가열하고, 동시에 냉각하는 조건하에서 10mL의 진한 NaOH 수용액을 주의하여 첨가함으로써 최종적으로 가수분해하였다. 여과하여 무기염류를 제거하고, 계속해서 뜨거운 디클로로메탄(2 × 100mL)으로 주의하여 세척하였다. 합한 유기상을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 최종으로 증발시켜 3-[1-(2-아미노에틸)-4-피페리딜]-5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌(25g)을 오일로 얻었다. 더 이상 정제하지 않고, 이 생성물 12g과 4.2g와 트리에틸아민을 50℃ 내지 55℃에서 100mL의 1,1,1-트리클로로에탄에서 가열하였다. 10mL의 1,1,1-트리클로로에탄중의 클로로아세트나이트릴 3.6g의 용액을 10분 동안 적하식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 더 가열하였다. 200mL의 에틸아세테이트를 첨가하고, 이 혼합물을 얼음으로 냉각된 400mL의 묽은 NaOH 수용액에 부었다. 유기상을 분리하고, 소금물로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 용매를 증발시켜 오일로서 5-클로로-3-[1-[2-(N-시아노메틸)아미노에틸]-4-피

페리딜]-1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌을 14g 얻었다.

이렇게 분리된 오일을 100ml의 건조 THF에 용해시키고, 200ml의 건조 디에틸에테르중의 AlH_3 (6g의 LiAlH_4 와 6g의 AlCl_3 로 만듦)의 사전에 준비한 용액에 적하식으로 첨가하였다. 이 혼합물을 1시간 동안 환류시키고, 동시에 냉각하는 조건하에서 8ml의 진한 NaOH 수용액을 주의하여 첨가함으로써 최종적으로 가수분해하였다. 여과하여 무기염류를 분리시키고, 곧 뜨거운 디클로로메탄($2 \times 100\text{ml}$)으로 세척하였다. 합한 유기상을 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 최종으로 증발시켜 8.5g의 3-[1-[N-(2-아미노에틸)-2-아미노에틸]-4-피페리딜]-5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌을 오일로 얻었다. 이 오일 4.5g을 50ml의 1-펜타놀에 용해시키고 나서 5 ml의 2황화탄소를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후에, 그 결과로 생긴 현탁액을 1.5시간 동안 140°C 로 가열하였다. 잉여 CS_2 를, N_2 가스를 부드럽게 내뿜음으로써 제거하였다. 최종적으로 대부분의 1-펜타놀을 감압에서 증발시켰다. 잔류오일을 실리카겔(에틸아세테이트/에탄올/트리에틸아민-80:20:4의 비율로 용리함)을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 본 실시예의 표제화합물 35의 옥살레이트염을 아세톤으로부터 결정화시켰다. 산출량은 250mg이었다. MP: 150°C .

[실시예 2]

1-(4-플루오로페닐)-5-히드록시헬-[1-[2-(2-이미다졸리딘-1-일)에틸]-4-피페리딜]-1H-인돌, 36, MP: 220°C

60g의 피리딘 히드로클로라이드와 6g의 화합물 29, 즉 1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(2-이미다졸리딘-1-일)에틸]-4-피페리딜]-5-메톡시-1H-인돌을 혼합하여 1.5시간 동안 N_2 존재하에 180°C 로 가열하였다. 냉각 후에 300ml의 물과 100ml의 에틸아세테이트를 첨가하였다. NH_4OH 용액을 첨가하여 pH를 9를 초과하게 조정하였다. 유기상을 분리하고, 50ml의 물로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고 나서, 용매를 증발시켜 오일로서 본 실시예의 표제의 페닐계 미정제 화합물을 얻었다. 실리카겔(에틸아세테이트/디클로로메탄/에탄올/트리에틸아민 60:20:20:5의 비율로 용리함)을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 본 실시예의 화합물 36을 결정물질로서 얻었다. 산출량은 1.9g이었다. MP: 220°C

[실시예 3]

5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(2-이미다졸리딘-1-일)에틸]-4-피페리딜]-1H-인돌, 37, MP: 209°C .

170ml의 디클로로메탄중의 17g의 5-브로모-1-(4-플루오로페닐)-3-(4-피페리딜)-1H-인돌의 용액에, 30ml의 디클로로메탄중의 12g의 디-tert-부틸옥시카보네이트 용액을 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후에, 디클로로메탄을 진공에서 증발시켰다. n-헵탄으로 부터 5-브로모-3-(1-tert-부틸옥시카보닐-4-피페리딜)-1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌을 결정화시켰다. 산출량은 14g이었다. HP: 155°C . 75ml의 N-메틸-2-피롤리돈에 모든 결정물질을 용해시키고, 5g의 CaCN 을 첨가하였다. 이 혼합물을 6시간 동안 160°C 에서 가열한 후에 200ml의 물중의 10g의 NaCN 의 용액에 부은 후, 20분 동안 교반하였다. 그런 후에 200ml의 디에틸에테르를 첨가하였다. 에테르상을 분리하고, 소금물 50ml로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시킨 후, 에테르를 증발시켜 5-브로모 및 5-시아노 화합물의 혼합물을 얻고, 이것을 실리카겔(디에틸에테르로 용리함)을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 분리하였다. 오일로 3-(1-tert-부틸옥시카보닐-4-피페리딜)-5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-1H-인돌을 분리하였다. 산출량은 4.5g이었다. 보호기인 tert-부틸옥시카보닐을 표준 산성(CF_3COOH)분해법으로 분리하였다. 이렇게 하여 얻은 3.2g의 5-시아노-1-(4-플루오로페닐)-3-(4-피페리딜)-1H-인돌을 90ml의 메틸이소부틸 케톤에 용해시켰다. 그런 후에, 4.5g의 탄산칼륨, 0.5g의 요오드화칼륨 및 2.3g의 1-(2-클로로에틸)-2-이미다졸리딘을 첨가하였다. 이 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 냉각한 후에, 여과하여 무기염류를 제거하고, 유기용매를 증발시켰다. 100ml의 물과 50ml의 에틸아세테이트를 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고 나서, 마지막으로, 에틸아세테이트를 증발시켜, 본 실시예의 미정제의 표제화합물을 오일로 얻었다. 실리카겔(에틸아세테이트/에탄올/트리에틸아민을 80:20:4로 용리함)을 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 본 실시예의 화합물 37을 2.1g의 순수 결정물질로서 얻었다. MP: 209°C

[약리학]

본 발명에 사용하는 화합물을 널리 인정되고 신뢰성 있는 시험방법에 준하여 시험하였는데, 이 시험들은 다음과 같다.

[카탈렘시 시험]

카탈렘시 평가는 Arnt(Eur. J. Pharmacol 90, 47-55(1983))의 방법에 따라서 실시한다. 시험화합물을 여러 다른 투여량으로 피하 투여한다. 체중 170g내지 240g의 마우스를 메쉬 직경이 12mm인 수직 와이어 메쉬위에 올려 놓는다. 이 마우스가 15초 이상 동안 움직이지 않고 있으면, 카탈렘시를 일으키는 마우스로 간주한다. 초기 6시간내에 카탈렘시를 보이는 최대수의 마우스를 각각의 투여량 군에 대하여 기록한다. 그 결과를 분율(fractions)로 기록하고, ED_{50} 값을 로그-프로빗 분석법으로 계산한다. 그 결과가 표 1에 나타나 있다(참조: 본 출원인의 국제특허출원공개번호 WO 92/00070). 각각 세르틴돌과 화합물 No.12의 유사체인 다음의 대응 1-아릴-3-(1,2,3,6-테트라히드로 피리딜)- 또는 1-아릴-3-(피페라지닐)인돌 유도체를 비교화합물로서 본 시험에 포함시켰다.

1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(2-이미다졸리딘-1-일)에틸]-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일]-5-트리플루오로메틸-1H-인돌(화합물 A);

5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-[1-[2-(2-이미다졸리딘-1-일)에틸]-1,2,3,6-테트라히드로-4-피리딜]-1H-인돌(화합물 B); 및

5-클로로-1-(4-플루오로페닐)-3-[4-[2-(2-이미다졸리딘-1-일)에틸]-1-피페라지닐]-1H-인돌(화합물 C).

[표 1]

카탈렙시 활성

화합물	ED ₅₀ (피하)(μ mol/kg)
세르틴돌	>98
화합물 No.12	38
화합물 No.2	>18
화합물 No.3	31
화합물 No.4	23
화합물 No.14	>69
화합물 No.16	>78
화합물 No.24	>95
화합물 A	0.49
화합물 B	2.2
화합물 C	4.5

더욱이, 대응 1-아릴-3-(1,2,3,6-테트라히드로-4-피리딜)- 또는 1-아릴-3-(1-피페라지닐)인돌 유도체들의 ED값은 미합중국 특허 제4,710,500호에 나와 있다.

[마우스에 있어서의 금단증상의 억제]

이 시험은 약물 또는 남용물질을 끊은 후 어떤 특정 행동변화에 대한 효과로서 측정되는, 마우스에서 약물 또는 남용물질의 끊음에 의해 유발되는 금단증상에 대한 물질의 효과에 관한 시험이다. 이러한 동물모델은 금단증상에 대한 효과의 표시인 것으로 나타났다(Barry et al. Pharmac Biochem. Behav. 27: 239-245, Costall et al. Pharmac. Biochem. Behav., 33, 1989, 197, 및 Kelly et al. Eur. Neurosci Ass. Winter School Meet Zuos, Switzerland, 10-17th Jan, 1987).

[재료]

이 시험은 뚜껑없는 흑색의 실험상자(45×27×27cm)를 사용하여 실시했는데, 이 상자의 2/5 부피는 나머지 부분과 칸막이로 구분되어 있고, 약한 붉은 전등(1×60와트, 0룩스)으로 조명되었다. 이 상자의 나머지 부분은 백색으로 색칠되었고, 백색전등(60와트, 400룩스)으로 밝게 조명되었다. 전등은 실험상자위로 17cm 지점에 위치되었고, 상자의 바닥은 9cm로 정렬되었다. 두 칸막이 방 사이의 출입은 칸막이 중간의 마루높이에 위치한 7.5×7.5cm크기의 문을 사용하였다.

마우스들은 10마리 단위로 한 방에 배치한 체중 25g 내지 30g의 수컷 B6W 마우스이었고, 마음대로 먹고 마시게 했으며 12시간 주기의 소동/점등을 지속적으로 실시하였다.

A) 디아제팜 금단

마우스들에게 디아제팜을 7일간 하루에 두번씩 10mg/kg(복강내) 투여하고, 끊었다. 최종 투여시에 마우스들에게 시험물질을 투여하고, 그 다음날 아침 8시에 한번, 시험받기 40분전에 또 한번 시험물질을 투여하였다. 이 시험은 마우스들을 어둡게 조명된 방으로 옮겨 놓고나서, 그들을 시험상자의 백색부분의 중앙에 두어 새 환경에 1시간 적응을 시킴으로써 실시하였다. 행동 변화를 원격 영상 기록에 의해 측정하였다. 다음과 같은 행동변화를 측정하였다:

- 백색부분 및 흑색부분에서 보낸 시간;
- 백색부분 및 흑색부분에서의 뒷발서기의 수;
- 백색부분 및 흑색부분에서의 선 횡단의 수;
- 백색부분으로부터 흑색부분으로의 초기이동의 잠복기.

별개 군의 마우스들을 각각의 행동 측정을 위해 사용하여, 실험을 실시하였다. 컨트롤 군은 15마리 마우스에 대한 컨트롤 데이터의 평균을 의미한다.

그 결과가 0.1mg/kg의 투여량으로 투여된 본 발명에 따르는 한 화합물인 세르틴돌에 대해 제1도에 도식적으로 나타나 있다.

B) 니코틴 금단

실험설계는 디아제팜 금단연구에 대해 상술되어 있는 대로이다. 니코틴을 7일 동안 0.1mg/kg(1일 2회, 복강내)으로 투여하고, 시험화합물을 니코틴의 최종 투여시에 같이 투여하였다. 시험화합물을 총 3번 투여한 바로 다음날 그 동물들을 시험하였다. 행동 변화의 측정은 디아제팜에 대해 상술한 대로이다.

그 결과가 0.1mg/kg의 투여량으로 투여된 본 발명에 따르는 한 화합물인 세르틴돌에 대해 제2도에 도식적

으로 나타나 있다.

C) 코카인 금단

실험설계는 디아제팜 금단 연구에 대해 상술되어 있는 대로이다. 코카인을 14일 동안 1mg/kg(1일 2회, 복강내)으로 투여하고, 시험화합물을 24시간(복강내, 1일 2회) 동안 금단 중에 투여하였다. 행동변화의 측정은 디아제팜에 대해 상술한 대로이다.

그 결과가 0.1mg/kg의 투여량으로 투여된 본 발명에 따르는 한 화합물인 세르틴돌에 대해 제3도에 도식적으로 나타나 있다.

D) 알코올 금단

실험설계는 디아제팜 금단 연구에 대해 상술되어 있는 대로이다. 알코올을 14일 동안 투여하고(식수중 8%로), 24시간 동안 금단하였다. 시험화합물을 금단중에 투여하였다(1일 2회, 복강내). 행동변화의 측정은 디아제팜에 대해 상술한 대로이다.

그 결과가 0.1mg/kg의 투여량으로 투여된 본 발명에 따르는 한 화합물인 세르틴돌에 대해 제4도에 도식적으로 나타나 있다.

표 1로부터, 본 발명의 화합물은 카탈렙시 활성이 없거나 실질적으로 없고, 따라서 그에 대응하는 공지의 3-(1,2,3,6-테트라히드로-4-피리딜) 및 3-(1-피페라지닐)유도체와 아마 관련되어 있을 추체외로의 부작용이 없음을 알 수 있다.

제1도 및 제2도로부터, 본 발명에 의한 화합물은 각각 디아제팜 및 니코틴의 금단에 따르는 증상에 대한 뚜렷한 경감 효과가 있음이 분명히 증명되고 있다. 그래서, 시험화합물은 디아제팜 및 니코틴에 관한 한 금단 행동변화에 대해 통계적으로 의미있는 억제효과를 가지고 있는 것으로 보여진다.

[조제 실시예]

본 발명의 약학적 조제물은 종래의 방법에 의해 제조할 수 있다. 예를 들면, 정제는 활성 성분을 통상의 보조약 및/또는 희석제와 혼합하고, 이어서 이 혼합물을 종래의 정제를 만드는 기계에서 압축시켜서 조제할 수 있다. 보조약 또는 희석제의 예로서는 옥수수 녹말, 감자 녹말, 활석, 스테아르산마그네슘, 젤라틴, 락토스, 검 등이다. 어떤 다른 보조약 또는 부가 착색제, 방향제, 방부제등이라도 이들이 활성 성분과 상용성이면 사용할 수 있다.

주사용 용액은 활성 성분과, 가능한 첨가제를 주사용 용매(평균수가 바람직)의 일부분에 녹이고 원하는 부피로 용액을 조정하고, 그 용액을 멸균하고, 적절한 앰풀이나 바이알에 채워서 제조할 수 있다. 예를 들면, 강장제, 방부제, 산화방지제등과 같은 종래 사용되던 적절한 첨가제는 어떠한 것이라도 사용할 수 있다.

본 발명의 조제물에 대한 전형적인 처방전의 예는 다음과 같다.

1) 유리염기로서 계산하여 0.5mg의 세르틴돌을 함유하는 정제:

세르틴돌	0.5mg
락토스	18mg
감자녹말	27mg
자당	58mg
소르비톨	3mg
활석	5mg
젤라틴	2mg
포비돈	1mg
스테아르산마그네슘	0.5mg

2) 유리염기로서 계산하여 1mg의 화합물 No.3를 함유하는 정제:

화합물 3	1.0mg
락토스	16mg
감자녹말	45mg
자당	106mg
소르비톨	6mg
활석	9mg
젤라틴	4mg
포비돈	3mg
스테아르산마그네슘	0.6mg

3) 시럽의 함유물(1ml 당)

화합물 16	5.0mg	
소르비톨	500mg	
트라가칸스	7mg	
글리세롤	50mg	
메틸-파라벤	1mg	
프로필-파라 벤	0.1mg	
에탄올	0.05mg	
물		1ml 까지

4) 주사용 용액의 함유물(1ml당):

세르틴돌	0.2mg	
아세트산	17.9mg	
멸균수		1ml 까지

5) 주사용 용액의 함유물(1ml당):

화합물 3	0.5mg	
소르비톨	42.9mg	
아세트산	0.63mg	
수산화나트륨	22mg	
멸균수		1ml 까지

(57) 청구의 범위

청구항 1

치료적으로 효과적인 양의 세르틴돌 또는 그것의 약학적으로 수용가능한 산부가염을 함유하는, 금단증상을 경감, 완화 또는 억제하거나 약물 또는 남용물질 의존성을 억제하기 위한 약학적 제제.

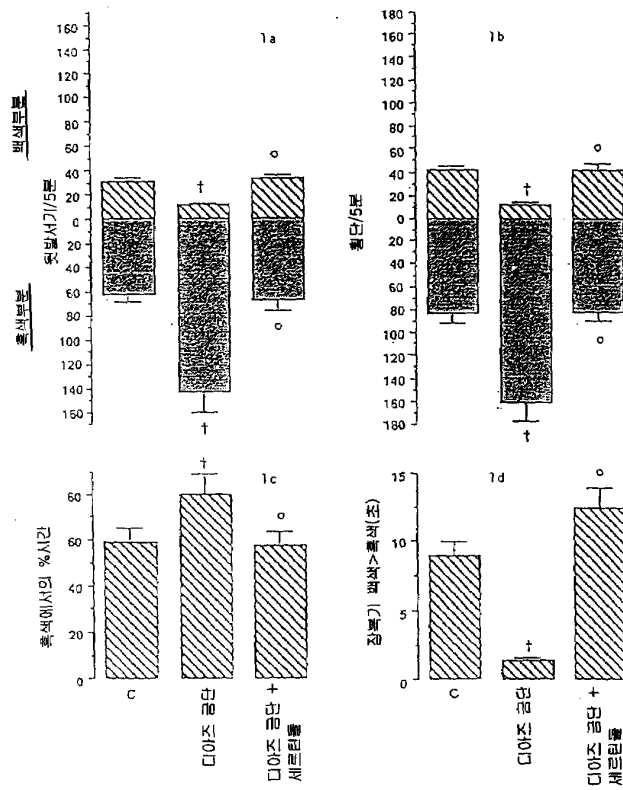
청구항 2

제1항에 있어서, 금단증상을 경감, 완화 또는 억제하거나, 코카인, 디아제팜, 니코틴 또는 알코올 의존성을 억제하기 위한 것임을 특징으로 하는 약학적 제제.

도면

도면1

디아제팜 처치후의 금단증상에 대한 시험 약물의 영향



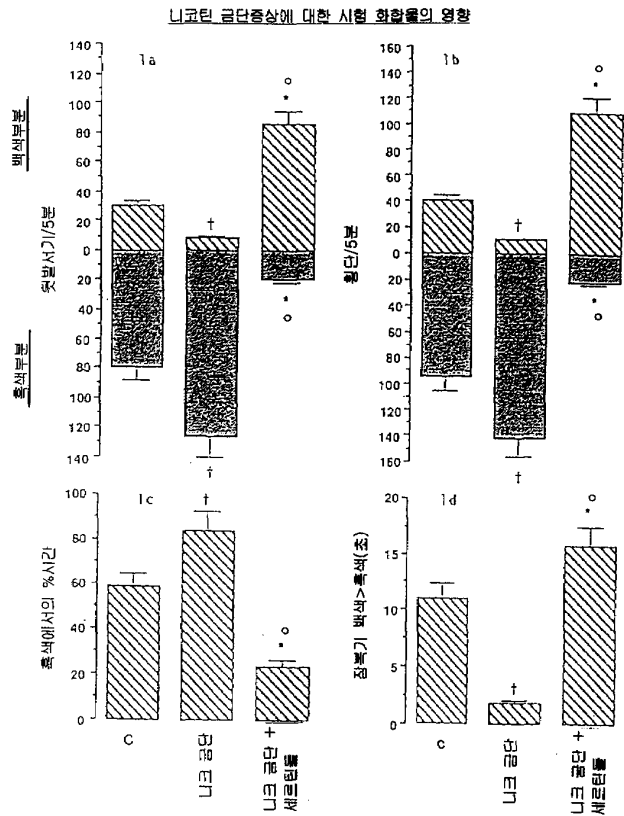
n=5

(디아즈) 7일 동안 10mg/kg(복강내)으로 디아제팜을 투여하고, 24시간동안 금단했다.

금단기간 중 시험약물들을 0.1mg/kg(복강내, 1일2회) 투여했다.

+ P<0.001(컨트롤로부터의 변화) ° P<0.001(적 금단증상)

도면2

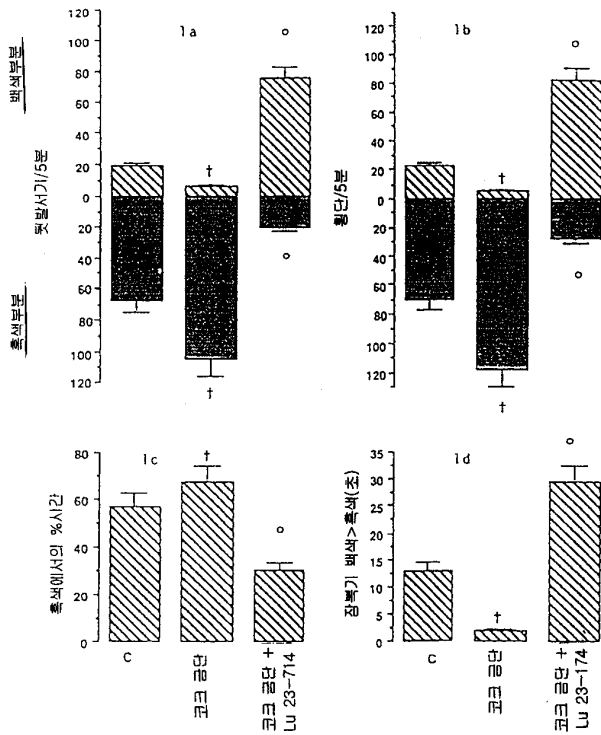


n=6

(니크) 7일 동안 0.1mg/kg(복강내)으로 니코틴을 투여하고, 24시간동안 금단했다.
 금단기간 중 시험화합물을 0.1mg/kg(복강내, 1일2회) 투여했다.
 + P<0.001(컨트롤로부터의 변화) ° P<0.001(의 금단증상)

도면3

코카인 금단증상에 대한 시험 화합물의 영향

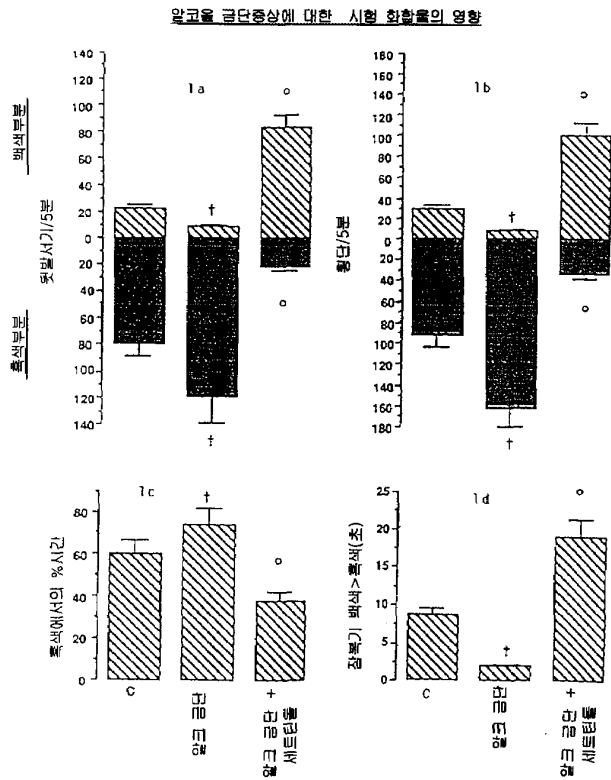


n=5

(코크)

14일 동안 1mg/kg(복강내)으로 코카인을 투여하고, 24시간동안 금단했다.
 금단기간 중 시험화합물을 0.1mg/kg(복강내, 1일2회) 투여했다.
 + P<0.001(컨트롤로부터의 변화) o P<0.001(역 금단증상)

도면4



n=5

(알코) 식수중 8%(중량/부피) 알코올을 14일동안 투여하고, 24시간동안 금단했다.

금단기간 중 시험화합물을 0.1mg/kg(복강내, 1일2회) 투여했다.

+ P<0.001(컨트롤로부터의 변화) o P<0.001(역 금단증상)