

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. (11) 공개번호 10-2006-0103322  
*C07D 223/16* (2006.01) (43) 공개일자 2006년09월28일  
*A61K 31/55* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-7010371  
 (22) 출원일자 2006년05월26일  
 번역문 제출일자 2006년05월26일  
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2004/013416 (87) 국제공개번호 WO 2005/051916  
 국제출원일자 2004년11월25일 국제공개일자 2005년06월09일

(30) 우선권주장 0327740.7 2003년11월28일 영국(GB)  
 (71) 출원인 글락소 그룹 리미티드  
 영국 유비6 0엔엔 미들섹스 그린포우드 버클리 애비뉴 글락소 웰컴 하우스  
 (72) 발명자 클라팜, 데이비드  
 영국 씨엠19 5에이더블유 하를로우 에섹스 씨드 애비뉴 뉴프론티어즈  
 사이언스 파크 사우쓰 글락소스미스클라인  
 (74) 대리인 장수길  
 김영

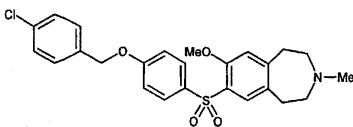
심사청구 : 없음

(54) 항정신병제로서의 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀움 말레에이트 또는 토실레이트

요약

본 발명은 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 신규 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물, 제약 제제, 이의 제조 방법, 및 의약에서의 이의 용도에 관한 것이다. 상기 화학 물질은 특히 항정신병제로서 요법에서 유용하다.

<화학식 I>



색인어

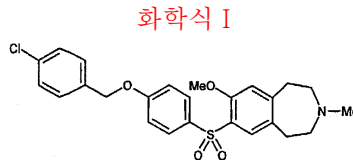
항정신병제, 정신병적 장애, 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀

명세서

발명의 상세한 설명

본 발명은 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 신규 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물, 제약 제제, 이의 제조 방법, 및 의약에서의 이의 용도에 관한 것이다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 구조는 하기에 화학식 I의 화합물로서 나타내어진다:



화학식 I의 화합물은 7-(4-플루오로-벤젠술포닐)-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀을 염기, 예를 들어 포타슘 tert-부톡시드의 존재 하에 적합한 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 중에서 4-클로로벤질 알코올과 반응시켜 제조할 수 있다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 히드록로라이드 염은 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 유리 염기를 에테르성 염화수소로 처리하고 에탄올로부터 결정화시켜 제조할 수 있다.

화학식 I의 화합물 및 이의 제약상 허용되는 염 및 용매화물은 항정신병제로서, 예를 들어 정신분열증, 정신병적 정서 장애 및 정신분열형 질환 및 기타 장애, 예컨대 정신성 우울증 (양극성 우울증, 단극성 우울증, 정신병 특징, 긴장성 특징, 우울성 특징, 비정형적 특징 또는 산후 발병이 있거나 없는 단일 또는 재발성 주요 우울 에피소드, 계절 정동 장애 및 기분저하증, 비제한적으로 심근경색증, 당뇨병, 유산 또는 낙태를 비롯한 일반 의학 상태로부터 생성된 우울 장애 포함), 불안 장애 (일반적인 불안 및 사회 불안 장애 포함), 조증, 급성 조증, 편집증 및 망상 장애의 치료에서 유용한 것으로 문헌 [WO 03/099786]에 보고되어 있다.

의약에서 사용하기 위해, 대량 생산에서의 단리 용이성 및 환자 투여용으로 허용가능한 제품으로의 제제화 용이성에 적합한 형태로 제조되는 화합물이 요구된다. 화합물의 임의의 특정 염의 물리적 특성은 예측하기 어렵고, 물리적 특성에서의 작지만 유의한 차이는 화합물을 함유하는 의약품의 제조 및 제제화에서 크게 비용을 절감시킬 수 있다.

유리 염기로서의 화학식 I의 화합물 (이하 또한 "유리 염기"로 언급됨)은 다중 형태로 존재하고, 시험된 모든 것이 흡습성인 것으로 관찰되었다. 히드록로라이드 염으로서의 화학식 I의 화합물도 다중 형태로 존재할 수 있고, 시험된 모든 것이 또한 흡습성인 것으로 관찰되었다. 이러한 흡습성은 주변 조건 하에서의 화학식 I의 화합물의 취급 용이도에 영향을 미친다. 흡습성은 정밀하게 물질의 중량을 측정하는 능력에 영향을 미치므로, 예를 들어 글러브-박스의 사용에 의한 분위기 조건의 조절이 측량 및 제제화와 같은 절차 동안 화학식 I의 화합물이 물을 흡수하는 것을 방지하기 위해 필수적이다. 제약 조성물 내 활성 화합물의 일정하고 정밀한 중량이 극히 중요함을 인지할 것이다.

본 발명은 말레에이트 및 p-톨루엔술포네이트로부터 선택된 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 신규 염 (이하 또한 각각 "말레에이트" 및 "토실레이트"로 언급함)을 제공하며, 이는 치료적 투여를 위해 화학식 I의 화합물의 유리 염기 또는 히드록로라이드 염에 대한 대체물로서, 또는 기타 염의 제조에서 중간체로서 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 상업적 용도에 적합한 화학식 I의 화합물의 신규 염의 신규 제조 방법을 제공한다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 및 토실레이트 염은 대량 생산에 특히 적합하다. 상기 방법은, 예를 들어 효율적 방법, 경제적 방법 또는 재현가능한 방법일 수 있다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 및 토실레이트 염은 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 유리 염기 및 히드로클로라이드 염에 비해, 특히 흡습성 면에서 개선된 안정성을 갖는다.

화학식 I의 화합물의 말레에이트 및 토실레이트 염은 유리 염기 및 히드로클로라이드 염보다 제조가 용이할 수 있고, 특정 제약 조성물의 제조에서 유리할 수 있다.

따라서, 본 발명의 제1 국면으로서, 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀류 말레에이트 및 이의 제약상 허용되는 용매화물로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 제공한다.

본 발명의 다른 국면에서, 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀류 토실레이트 및 이의 제약상 허용되는 용매화물로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 제공한다.

본 발명의 추가 국면에서, 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 대 말레산의 비율 (몰 기준)이 1:1인 7-[4-(4-클로로벤질옥시)-벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀류 말레에이트를 제공한다.

본 발명의 다른 국면에서, 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 대 p-톨루엔술포산의 비율 (몰 기준)이 1:1인 7-[4-(4-클로로벤질옥시)-벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀류 토실레이트를 제공한다.

말레에이트가 회수되는 용매에 따라, 말레에이트는 용매화물로서 수득되고 상기 용매화물은 또한 본 발명의 한 국면을 형성한다. 용매화물은 제약상 허용되는 용매화물일 수 있다. 적합한 용매화물은 수화물, 예컨대 이수화물, 및 아세트산 용매화물을 포함한다.

토실레이트가 회수되는 용매에 따라, 토실레이트는 용매화물로서 수득될 수 있고 상기 용매화물은 또한 본 발명의 한 국면을 형성한다. 용매화물은 제약상 허용되는 용매화물일 수 있다. 적합한 용매화물은 수화물을 포함할 수 있다.

별법으로, 말레에이트 및 토실레이트는 각각 무수물로서 수득된다. 무수물은 2% 미만의 수분, 예를 들어 1% 미만의 수분을 함유할 수 있다. 말레에이트 및 토실레이트 무수물은 독립적으로 흡습성 및 수분 손실에 대하여 특유한 안정성을 나타낸다. 또한, 말레에이트 및 토실레이트 무수물은 매우 높은 습도에 노출될 경우 가역적인 변화를 나타낸다.

추가 국면에서, 단리된 형태의 말레에이트 및 이의 제약상 허용되는 용매화물로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 제공한다. 다른 추가 국면에서, 다른 염, 다른 용매화물 또는 화학식 I의 화합물의 유리 염기 또는 다른 불순물을 실질적으로 함유하지 않는, 말레에이트 및 이의 제약상 허용되는 용매화물로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 제공한다.

다른 국면에서, 단리된 형태의 토실레이트 및 이의 제약상 허용되는 용매화물로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 제공한다. 추가 국면에서, 다른 염, 다른 용매화물 또는 화학식 I의 화합물의 유리 염기 또는 다른 불순물을 실질적으로 함유하지 않는, 토실레이트 및 이의 제약상 허용되는 용매화물로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 제공한다.

"다른 염, 다른 용매화물 또는 화학식 I의 화합물의 유리 염기 또는 다른 불순물을 실질적으로 함유하지 않는"은 다른 염, 다른 용매화물 또는 화학식 I의 화합물의 유리 염기 또는 다른 불순물을 10% 미만, 예를 들어 5% 미만, 예컨대 2% 미만으로 함유하는 것을 의미한다. 용어 "기타 불순물"은 화학식 I의 화합물이 아닌 다른 임의의 화합물을 포함한다.

말레에이트 및 이의 제약상 허용되는 용매화물은 각각 비-결정질 또는 결정질 형태로 수득될 수 있다. 토실레이트 및 이의 제약상 허용되는 용매화물은 각각 비-결정질 또는 결정질 형태로 수득될 수 있다.

추가 국면에서, 하나 이상의 다형성 형태(들)의 말레에이트 및 이의 제약상 허용되는 용매화물로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 제공한다. 추가 국면에서, 하나 이상의 다형성 형태(들)의 토실레이트 및 이의 제약상 허용되는 용매화물로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 제공한다.

본 발명자들은 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 대 말레산의 비율 (몰 기준)이 1:1이고, 독립적으로 하나 이상의 다형성 형태로 존재하는 결정질 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트를 발견하였다.

본 발명자들은 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 대 p-톨루엔술포산의 비율 (몰 기준)이 1:1이고, 독립적으로 하나 이상의 다형성 형태로 존재하는 결정질 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 토실레이트를 발견하였다.

본 발명자들은 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 대 말레산의 비율 (몰 기준)이 1:1이고, 독립적으로 하나 이상의 다형성 형태로 존재하는 결정질 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트, 이수화물을 발견하였다.

본 발명자들은 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 대 말레산의 비율 (몰 기준)이 1:1이고, 독립적으로 하나 이상의 다형성 형태로 존재하는 결정질 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트, 아세트산 용매화물을 발견하였다.

따라서, 본 발명의 추가 국면은 실질적으로 표 1에 나열된 바와 같은 신호에 따른 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 (1:1) 말레에이트를 제공한다.

따라서, 본 발명의 추가 국면은 실질적으로 표 2에 나열된 바와 같은 신호에 따른 XRPD 패턴을 갖는 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 (1:1) 토실레이트를 제공한다.

따라서, 본 발명의 추가 국면은 실질적으로 표 3에 나열된 바와 같은 신호에 따른 XRPD 패턴 패턴을 갖는 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 (1:1) 말레에이트, 이수화물을 제공한다.

따라서, 본 발명의 추가 국면은 실질적으로 표 4에 나열된 바와 같은 신호에 따른 XRPD 패턴 패턴을 갖는 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 (1:1) 말레에이트, 아세트산 용매화물을 제공한다.

본 발명은 또한 다른 물질, 예를 들어 화학식 I의 화합물의 또 다른 다형성 형태와 혼합할 경우에, 말레에이트 및 이의 제약상 허용되는 용매화물 및 토실레이트 및 이의 제약상 허용되는 용매화물로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 제공한다.

화학식 I의 화합물의 말레에이트 염은 적절한 화학량론적 양의 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 유리 염기를 적합한 용매 중에서 말레산과 접촉시켜 제조할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 토실레이트 염은 적절한 화학량론적 양의 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 유리 염기를 적합한 용매 중에서 p-톨루엔술포산과 접촉시켜 제조할 수 있다. 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 유리 염기는, 예를 들어 고체로서 첨가된 적합한 산과 함께 용액 중에 존재할 수 있거나 또는 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 유리 염기 및 적합한 산 양쪽은 용액 중에 독립적으로 존재할 수 있다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 유리 염기를 가용화시키는데 적합한 용매는, 예를 들어 에탄올과 같은 알코올, 아세톤과 같은 케톤, 디클로로메탄과 같은 할로젠화 탄화수소, 및 테트라히드로푸란과 같은 에테르를 포함한다. 말레산 또는 p-톨루엔술포산을 각각 용매 중 용액으로서 첨가할 경우, 사용된 용매는 아세톤, 에탄올, 메탄올, 프로판-2-올 또는 물을 포함할 수 있다.

말레에이트 및 토실레이트 염의 제조에 있어서, 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 유리 염기의 농도는, 예를 들어 3 내지 25% 중량/부피의 범위, 예컨대 5 내지 15% 중량/부피의 범위일 수 있다. 용액 중에 사용할 경우, 말레산 또는 p-톨루엔술포산의 농도는, 예를 들어 0.5 내지 5몰의 범위일 수 있다. 유리 염기 및(또는) 산의 용해도를 증가시키기 위해, 승온 (예를 들어, 사용된 용매의 비점 정도)을 사용할 수 있다.

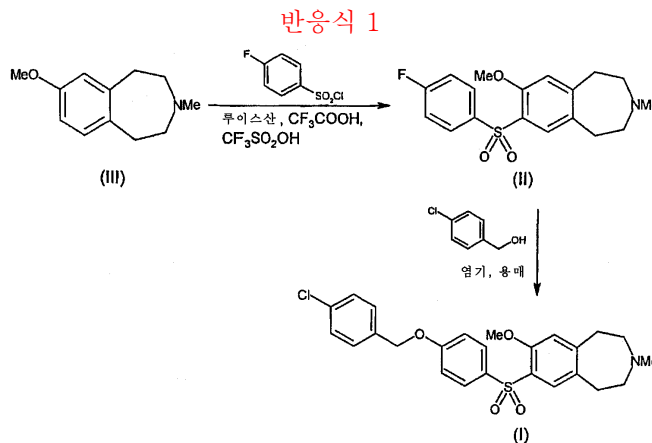
말레에이트 염 및 토실레이트 염은 각각 상기 수득한 이의 용액으로부터 통상의 방식에 의해 고체 형태로 분리될 수 있다. 예를 들어, 비-결정질 염은 용액으로부터 침전, 용액의 스프레이 건조 또는 동결 건조, 유리로의 용액 증발, 또는 오일의 진공 건조, 또는 유리 염기와 산의 반응으로 수득한 용융물의 고체화에 의해 제조될 수 있다.

결정질 말레에이트 염 및 결정질 토실레이트 염은 각각 상기 염이 제한된 용해도를 갖는 용매로부터 직접 결정화시키거나 또는 연마처리 또는 달리 비-결정질 염을 결정화시켜 제조될 수 있다. 예를 들어, 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트는 다양한 유기 용매, 예컨대 아세톤, 아세트 니트릴, 부탄논, 1-부탄올, 에탄올, 1-프로판올 또는 테트라히드로푸란 또는 상기 용매의 혼합물로부터 재결정화될 수 있다. 일부 또는 모든 용매를 증발시키거나 또는, 예를 들어 단계별로 승온에서 결정화시키고 이어서 조절 냉각시켜 염의 개선된 수율을 수득할 수 있다. 침전 온도 및 시딩의 세심한 조절을 사용하여 제조 방법의 재현성 및 생성물의 입자 크기 분포 및 형태를 개선시킬 수 있다. 개별 다형체는, 예를 들어 염의 용액으로부터 직접 결정화시킬 수 있지만, 또한 특정 다형체의 용액을 다른 다형체의 시드를 사용하여 재결정화시킬 수 있다.

본 발명의 추가 국면에서, 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠-술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 유리 염기를 적합한 용매, 예를 들어, 에탄올 중에서 말레산과 반응시키는 것을 포함하는 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 염의 제조 방법을 제공한다.

본 발명의 추가 국면에서, 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠-술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 유리 염기를 적합한 용매, 예를 들어, 아세톤 중에서 p-톨루엔술포산과 반응시키는 것을 포함하는 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 토실레이트 염의 제조 방법을 제공한다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 유리 염기는 반응식 1에 나타난 하기의 공정 또는 본원에 참고문헌으로 혼입된 문헌 [WO 03/99786]에 개시된 공정에 의해 제조될 수 있다.



화학식 I의 화합물은 4-클로로벤질 알코올과 염기, 예를 들어 수소화나트륨 또는 포타슘 tert-부톡시드의 존재 하에 적합한 용매, 예를 들어 디메틸 술포사이드 또는 테트라히드로푸란 중에서 화학식 II의 화합물과의 반응에 의해 제조할 수 있다.

화학식 II의 화합물은 화학식 III의 화합물과 루이스 산, 예를 들어, 인듐(III) 트리플루오로메탄술포네이트, 주석(II) 트리플루오로메탄술포네이트, 비스무트(III) 클로라이드, 또는 인듐(III) 클로라이드, 또는 이의 혼합물, 및 트리플루오로메탄술포산의 존재 하에 적합한 용매, 예를 들어, 트리플루오로아세트산 및, 임의로 공용매, 예를 들어 디클로로메탄 중에서 4-플루오로벤젠술포닐 클로라이드와의 반응에 의해 제조할 수 있다.

화학식 III의 화합물은 문헌에 기술된 방법, 예를 들어 유럽 특허 제EP285287호에 기술된 방식을 사용하여 제조될 수 있다. 4-클로로벤질알코올 및 4-플루오로벤젠술포닐 클로라이드는 공지된 방법을 통해 제조될 수 있고(거나) 시판되고 있다. 말레산 및 p-톨루엔술포산도 시판되고 있다.

말레에이트 염 및 토실레이트 염의 용매화물은 각각 말레에이트 또는 토실레이트 염의 용액으로부터 통상의 방식으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 말레에이트 염의 이수화물은, 예를 들어 1:9의 비율의 에탄올 및 물의 혼합물로부터 말레에이트 염을 재결정화시켜 제조될 수 있다. 말레에이트 염의 아세트산 용매화물은 실온에서 또는 승온 (예를 들어, 사용된 용매의 비점 정도)에서 적합한 양의 아세트산 중에 말레에이트 염을 용해시켜 제조될 수 있다. 염을 용해시킨 후, 생성된 용액은 결정화가 일어날 때까지 실온에 정치시킨다.

본원에 사용된 바와 같이, 어구 "말레에이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물"은 말레에이트 염, 말레에이트 염의 제약상 허용되는 용매화물 또는 말레에이트 염 및 하나 이상의 제약상 허용되는 용매화물의 혼합물을 포함하는 것으로 한다. 이와 같이, 어구 "토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물"은 토실레이트 염, 토실레이트 염의 제약상 허용되는 용매화물 또는 토실레이트 염 및 하나 이상의 제약상 허용되는 용매화물의 혼합물을 포함하는 것으로 한다.

### 도면의 간단한 설명

도 1은 실시예 1에 기술된 바와 같이 제조된 말레에이트에 대해 취득한 X-선 분말 회절 (XRPD) 데이터를 도시한다.

실시예 1에 기술된 바와 같은 말레에이트는 실질적으로 표 1에 나열된 바와 같은 신호에 따른 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.

도 2는 실시예 1에 기술된 바와 같이 제조된 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트의 라만 스펙트럼을 도시한다.

도 3은 실시예 1에 기술된 바와 같이 제조된 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트의 시차 주사 열량계 (DSC: Differential Scanning Calorimetry) 열분석도를 도시한다.

도 4는 실시예 2에 기술된 바와 같이 제조된 토실레이트에 대해 취득한 XRPD 데이터를 도시한다.

실시예 2에 기술된 바와 같은 토실레이트는 실질적으로 표 2에 나열된 바와 같은 신호에 따른 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.

도 5는 실시예 2에 기술된 바와 같이 제조된 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 토실레이트의 라만 스펙트럼을 도시한다.

도 6은 실시예 2에 기술된 바와 같이 제조된 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 토실레이트의 DSC 열분석도를 도시한다.

도 7은 실시예 3에 기술된 바와 같이 제조된 7-[4-(4-클로로-벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트, 이수화물에 대해 취득한 X-선 분말 회절 (XRPD) 데이터를 도시한다.

실시예 3에 기술된 바와 같은 말레에이트, 이수화물은 실질적으로 표 3에 나열된 바와 같은 신호에 따른 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.

도 8은 실시예 3에 기술된 바와 같이 제조된 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트, 이수화물의 라만 스펙트럼을 도시한다.

도 9는 실시예 3에 기술된 바와 같이 제조된 7-[4-(4-클로로-벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트, 이수화물의 시차 주사 열량계 (DSC) 열분석도를 도시한다.

도 10은 실시예 4에 기술된 바와 같이 제조된 7-[4-(4-클로로-벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트, 아세트산 용매화물에 대해 취득한 X-선 분말 회절 (XRPD) 데이터를 도시한다.

실시에 4에 기재된 바와 같은 말레에이트, 아세트산 용매화물은 실질적으로 표 4에 나열된 바와 같은 신호에 따른 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 한다.

도 11은 실시예 4에 기술된 바와 같이 제조된 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트, 아세트산 용매화물의 라만 스펙트럼을 도시한다.

도 12는 실시예 4에 기술된 바와 같이 제조된 7-[4-(4-클로로-벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트, 아세트산 용매화물의 시차 주사 열량계 (DSC) 열분석도를 도시한다.

스펙트럼 및 회절 데이터는 다양한 인자, 예컨대 온도, 농도 및 사용된 기구에 따라 근소하게 변화함을 인지할 것이다. 당업자는 XRPD 피크 위치가 샘플 높이의 차이에 따라 영향을 받음을 인지할 것이다. 따라서, 본원에 인용된 피크 위치는  $+/-0.15^\circ$   $2-\theta$ 의 편차를 적용한다.

본 발명은 또한 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 7-[4-(4-클로로벤질옥시)-벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 무수 말레에이트 염을 제공한다.

본 발명은 또한 실질적으로 표 1에 나열된 바와 같은 신호를 갖는 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 무수 말레에이트 염을 제공한다.

본 발명은 또한 실질적으로 도 4에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 7-[4-(4-클로로벤질옥시)-벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 무수 토실레이트 염을 제공한다.

본 발명은 또한 실질적으로 표 2에 나열된 바와 같은 신호를 갖는 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 무수 토실레이트 염을 제공한다.

본 발명은 또한 실질적으로 도 7에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 7-[4-(4-클로로벤질옥시)-벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 염의 이수화물을 제공한다.

본 발명은 또한 실질적으로 표 3에 나열된 바와 같은 신호를 갖는 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 염의 이수화물을 제공한다.

본 발명은 또한 실질적으로 도 10에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 7-[4-(4-클로로벤질옥시)-벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 염의 아세트산 용매화물을 제공한다.

본 발명은 또한 실질적으로 표 4에 나열된 바와 같은 신호를 갖는 XRPD 패턴을 제공하는 것을 특징으로 하는 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 염의 아세트산 용매화물을 제공한다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트 및 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물은 도파민 수용체, 특히  $D_3$  및  $D_2$  수용체에 대해 친화도를 보이는 것으로 밝혀졌고, 상기 수용체의 조절을 필요로 하는 질환 상태, 예컨대 정신병적 상태의 치료에 유용하다. 이들 염은 또한  $D_2$  수용체보다 도파민  $D_3$ 에 높은 친화도를 갖는 것으로 밝혀졌다. 최근에 시판되고 있는 항정신병제 (신경이완제)의 치료 효과는 일반적으로  $D_2$  수용체의 차단을 통해 이루어지는 것으로 생각된다; 그러나 이러한 메카니즘은 또한 여러 항정신병제와 관련된 원하지 않은 추체외로 부작용 (eps)을 초래하는 것으로 고려된다. 이론에 얽매이기를 원하지 않으나, 도파민  $D_3$  수

용체의 차단은 심각한 추체외로 부작용없이 유리한 항정신병 활성을 초래한다 (예를 들어, 문헌 [Sokoloff et al, Nature, 1990; 347: 146-151] 및 문헌 [Schwartz et al, Clinical Neuropharmacology, Vol 16, No. 4, 295-314, 1993]을 참조한다).

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트 및 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물은 또한 세로토닌 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> 및 5-HT<sub>6</sub> 수용체에 대해 길항제 친화도를 갖는 것으로 밝혀졌다. 이러한 특성은 유도된 추체외로 부작용을 갖는 항정신병 활성 (예를 들어, 인지 기능장애 상의 개선된 효과), 및(또는) 항불안성/항우울성 활성을 초래할 수 있다. 이들은 비제한적으로, 5-HT<sub>6</sub> 수용체 차단을 통한 인지 징후의 쇠퇴 (문헌 [Reavill, C. and Rogers, D. C., 2001, Investigational Drugs 2, 104-109] 참조), 및 감소된 불안 (예를 들어, 문헌 [Kennett et al., Neuropharmacology 1997 Apr-May; 36(4-5): 609-20] 참조), 추체외로 부작용에 대한 보호 (문헌 [Reavill et al., Brit. J. Pharmacol., 1999; 126: 572-574]) 및 5-HT<sub>2R</sub> 수용체 차단을 통한 항우울성 활성 (문헌 [Bristow et al., Neuropharmacology 39: 2000; 1222-1236])을 포함할 수 있다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트 및 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물은 또한 유리한 항정신병 활성을 유도하는, 상기 언급되지 않은 기타 수용체에 대한 친화도를 나타낼 수 있다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물은 정신병적 장애의 치료에 사용된다.

따라서 추가 국면에서, 본 발명은 요법에서 사용하기 위한, 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 제공한다.

다른 국면에서, 본 발명은 도파민 수용체의 조절을 필요로 하는 상태의 치료에서 사용하기 위한, 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 제공한다.

다른 국면에서, 본 발명은 정신병적 장애의 치료에서 사용하기 위한, 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 제공한다.

다른 국면에서, 본 발명은 도파민 수용체의 조절을 필요로 하는 상태의 치료에서 사용하기 위한, 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 제공한다.

다른 국면에서, 본 발명은 정신병적 장애 치료용 약제의 제조에서의 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질의 용도를 제공한다.

다른 국면에서, 본 발명은 도파민 수용체의 조절이 요구되는 상태의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 유효량의 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 투여하는 것을 포함하는, 도파민 수용체의 조절이 요구되는 상태의 치료 방법을 제공한다.

다른 국면에서, 본 발명은 정신병적 장애의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 유효량의 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 투여하는 것을 포함하는, 정신병적 장애의 치료 방법을 제공한다.

본 발명의 문맥에서, 본원에 사용된 증상을 기술하는 용어는 문헌 [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, published by the American Psychiatric Association (DSM-IV)] 및(또는) 문헌 [International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10)]에 분류되어 있다. 본원에 언급된 장애의 다양한 아형은 본 발명의 일부로서 고려된다. 하기에 나열된 질환 뒤의 괄호 안 숫자는 DSM-IV의 분류 코드를 나타낸다.

본 발명의 문맥 내에서, 용어 "정신병적 장애"는 하기를 포함한다:

아형으로 편집 유형 (295.30), 파괴 유형 (295.10), 긴장 유형 (295.20), 미분화 유형 (295.90) 및 잔류 유형 (295.60)을 포함하는 정신분열증; 정신분열형 장애 (295.40); 아형으로 양극 유형 및 우울 유형을 포함하는 정신분열정동 장애 (295.70); 아형으로 색정광 유형, 과대망상 유형, 질투 유형, 박해 유형, 신체 유형, 혼합 유형 및 비특이 유형을 포함하는 망상 장애 (297.1); 단기 정신병적 장애 (298.8); 공유 정신병적 장애 (297.3); 아형으로 망상 또는 환각을 포함하는 일반 의학 상태에 기인하는 정신병적 장애; 아형으로 망상 (293.81) 또는 환각 (293.82)을 포함하는 물질 유도 정신병적 장애; 및 달리 명시되지 않은 정신병적 장애 (298.9).

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물이 또한 하기 장애의 치료에 사용될 수 있다:

주요 우울 에피소드, 조증 에피소드, 혼합 에피소드 및 경조증 에피소드를 비롯한 우울 및 기분 장애; 주요 우울 장애, 기분 저하 장애 (300.4), 달리 명시되지 않은 우울 장애 (311)를 비롯한 우울 장애; 양극성 I 장애, 양극성 II 장애 (경조증 에피소드를 갖는 재발성 주요 우울 에피소드)(296.89), 순환성 장애 (301.13) 및 달리 명시되지 않은 양극성 장애 (296.80)를 비롯한 양극성 장애; 기타 기분 장애 (아형으로 우울 특징, 주요 우울-유사 에피소드, 조증 및 혼합된 특징을 포함하는 일반 의학 상태 (293.83)에 기인한 기분장애를 포함), 물질 유도 기분 장애 (아형으로 우울증, 조증 및 혼합된 특징을 포함) 및 달리 명시되지 않은 기분 장애 (296.90):

사회 불안 장애를 비롯한 불안 장애, 공황 발작, 광장공포증, 공황 장애, 공황 장애의 병력이 없는 광장공포증 (300.22), 특정 공포증 (300.29)(아형으로 동물 유형, 천연 환경 유형, 혈액주입 손상 유형, 상황 유형 및 기타 유형 포함), 사회 공포증 (300.23), 강박 반응성 장애 (300.3), 외상후 스트레스 장애 (309.81), 급성 스트레스 장애 (308.3), 일반적인 불안 장애 (300.02), 일반 의학 상태에 기인한 불안 장애 (293.84), 물질 유도 불안 장애 및 달리 명시되지 않은 불안 장애 (300.00):

물질 사용 장애, 예컨대 물질 의존성, 물질 욕구 및 물질 남용을 비롯한 물질-관련 장애; 물질 유도 장애, 예컨대 물질 중독, 물질 위축, 물질 유도 섬망, 물질 유도 지속 치매, 물질 유도 지속 기억상실 장애, 물질 유도 정신병적 장애, 물질 유도 기분 장애, 물질 유도 불안 장애, 물질 유도 성기능장애, 물질 유도 수면 장애 및 환각제 지속 인식 장애 (플래시백); 알코올-관련 장애, 예컨대 알코올 의존증 (303.90), 알코올 남용 (305.00), 알코올 중독 (303.00), 알코올 위축 (291.81), 알코올 중독 섬망, 알코올 위축 섬망, 알코올 유도 지속 치매, 알코올 유도 지속 기억상실 장애, 알코올 유도 정신병적 장애, 알코올 유도 기분 장애, 알코올 유도 불안 장애, 알코올 유도 성기능장애, 알코올 유도 수면 장애 및 달리 명시되지 않은 알코올-관련 장애 (291.9); 암페타민 (또는 암페타민-유사물)-관련 장애, 예컨대 암페타민 의존증 (304.40), 암페타민 남용 (305.70), 암페타민 중독 (292.89), 암페타민 위축 (292.0), 암페타민 중독 섬망, 암페타민 유도 정신병적 장애, 암페타민 유도 기분 장애, 암페타민 유도 불안 장애, 암페타민 유도 성기능장애, 암페타민 유도 수면 장애 및 달리 명시되지 않은 암페타민-관련 장애 (292.9); 카페인 관련 장애, 예컨대 카페인 중독 (305.90), 카페인 유도 불안 장애, 카페인 유도 수면 장애 및 달리 명시되지 않은 카페인 관련 장애 (292.9); 대마초 관련 장애 예컨대 대마초 의존증 (304.30), 대마초 남용 (305.20), 대마초 중독 (292.89), 대마초 중독 섬망, 대마초 유도 정신병적 장애, 대마초 유도 불안 장애 및 달리 명시되지 않은 대마초-관련 장애 (292.9); 코카인-관련 장애, 예컨대 코카인 의존증 (304.20), 코카인 남용 (305.60), 코카인 중독 (292.89), 코카인 위축 (292.0), 코카인 중독 섬망, 코카인 유도 정신병적 장애, 코카인 유도 기분 장애, 코카인 유도 불안 장애, 코카인 유도 성기능장애, 코카인 유도 수면 장애 및 달리 명시되지 않은 코카인-관련 장애 (292.9); 환각제 관련 장애, 예컨대 환각제 의존증 (304.50), 환각제 남용 (305.30), 환각제 중독 (292.89), 환각제 지속 인식 장애 (플래시백) (292.89), 환각제 중독 섬망, 환각제 유도 정신병적 장애, 환각제 유도 기분 장애, 환각제 유도 불안 장애 및 달리 명시되지 않은 환각제 관련 장애 (292.9); 흡입제-관련 장애, 예컨대 흡입제 의존증 (304.60), 흡입제 남용 (305.90), 흡입제 중독 (292.89), 흡입제 중독 섬망, 흡입제 유도 지속 치매, 흡입제 유도 정신병적 장애, 흡입제 유도 기분 장애, 흡입제 유도 불안 장애 및 달리 명시되지 않은 흡입제-관련 장애 (292.9); 니코틴-관련 장애, 예컨대 니코틴 의존증 (305.1), 니코틴 위축 (292.0) 및 달리 명시되지 않은 니코틴-관련 장애 (292.9); 아편유사물-관련 장애, 예컨대 아편유사물 의존증 (304.00), 아편유사물 남용 (305.50), 아편유사물 중독 (292.89), 아편유사물 위축 (292.0), 아편유사물 중독 섬망, 아편유사물 유도 정신병적 장애, 아편유사물 유도 기분 장애, 아편유사물 유도 성기능장애, 아편유사물 유도 수면 장애 및 달리 명시되지 않은 아편유사물 관련 장애 (292.9); 펜시클리딘 (또는 펜시클리딘-유사물) 관련 장애, 예컨대 펜시클리딘 의존증 (304.60),

펜시클리딘 남용 (305.90), 펜시클리딘 중독 (292.89), 펜시클리딘 중독 섭망, 펜시클리딘 유도 정신병적 장애, 펜시클리딘 유도 기분 장애, 펜시클리딘 유도 불안 장애 및 달리 명시되지 않은 펜시클리딘 관련 장애 (292.9); 진정제, 최면제, 또는 항불안제 관련 장애, 예컨대 진정제, 최면제, 또는 항불안제 의존증 (304.10), 진정제, 최면제, 또는 항불안제 남용 (305.40), 진정제, 최면제, 또는 항불안제 중독 (292.89), 진정제, 최면제, 또는 항불안제 위축 (292.0), 진정제, 최면제, 또는 항불안제 중독 섭망, 진정제, 최면제, 또는 항불안제 위축 섭망, 진정제, 최면제, 또는 항불안제 지속 치매, 진정제, 최면제, 또는 항불안제 지속 기억상실 장애, 진정제, 최면제, 또는 항불안제 유도 정신병적 장애, 진정제, 최면제, 또는 항불안제 유도 기분 장애, 진정제, 최면제, 또는 항불안제 유도 불안 장애 진정제, 최면제, 또는 항불안제 유도 성기능장애, 진정제, 최면제, 또는 항불안제 유도 수면 장애 및 진정제, 최면제, 또는 달리 명시되지 않은 항불안제 관련 장애 (292.9); 복합물질 관련 장애 예컨대 복합물질 의존증 (304.80); 및 기타 (또는 공지되지 않은) 물질 관련 장애, 예컨대 동화작용 스테로이드, 질산 흡입제 및 아산화질소:

1차 수면 장애, 예컨대 1차 불면증 (307.42), 1차 과수면 (307.44), 기면증 (347), 호흡-관련 수면 장애 (780.59), 일주기 리듬 수면 장애 (307.45)와 같은 수면 이상 및 달리 명시되지 않은 수면이상 (307.47)을 비롯한 수면 장애; 1차 수면 장애, 예컨대 악몽 장애 (307.47), 수면 공포 장애 (307.46), 몽유병 장애 (307.46)와 같은 사건수면 및 달리 명시되지 않은 사건 수면 (307.47); 기타 정신병적 장애와 관련된 수면 장애, 예컨대 기타 정신병적 장애와 관련된 불면증 (307.42) 및 기타 정신병적 장애와 관련된 과수면 (307.44); 일반 의학 상태에 기인한 수면장애; 및 아형으로 불면증 유형, 과수면 유형, 사건 수면 유형 및 혼합 유형을 포함하는 물질 유도 수면 장애;

식사 장애, 예컨대 아형으로 제한 유형 및 폭식/하제 사용 유형을 포함하는 신경성 식욕부진 (307.1); 아형으로 하제 사용 유형 및 하제 비사용 유형을 포함하는 신경성 거식증 (307.51); 비만; 강박성 식사 장애; 및 달리 명시되지 않은 식사 장애 (307.50):

자폐 장애 (299.00); 아형으로 주의력 결핍/과잉행동 장애 조합 유형 (314.01), 주의력 결핍/과잉행동 장애 우세 주의력 장애 유형 (314.00), 주의력 결핍/과잉행동 장애 과잉행동 중동 유형 (314.01)을 포함하는 주의력 결핍/과잉행동 장애, 및 달리 명시되지 않은 주의력 결핍/과잉행동 장애 (314.9); 운동과다 장애; 파괴적 행동 장애, 예컨대 아형으로 아동 기발병 유형 (321.81), 청소년 기발병 유형 (312.82) 및 명시되지 않은 청소년 기발병 유형 (312.89), 적대적 반항 장애 (313.81)를 포함하는 행실 장애, 및 달리 명시되지 않은 파괴적 행동 장애; 및 틱장애, 예컨대 뚜렛 장애 (307.23):

아형으로 편집 인격 장애 (301.0), 분열성 인격 장애 (301.20), 분열 유형 인격 장애 (301.22), 반사회적 인격 장애 (301.7), 경계 인격 장애 (301.83), 히스테리 인격 장애 (301.50), 자기애적 인격 장애 (301.81), 회피성 인격 장애 (301.82), 의존성 인격 장애 (301.6), 강박 반응성 인격 장애 (301.4)를 포함하는 인격 장애 및 달리 명시되지 않은 인격 장애 (301.9):

기타 질환, 예컨대 정신분열증, 양극성 장애, 우울, 기타 정신병적 장애 및 인지 장애, 예를 들어 알츠하이머병과 관련된 정신병성 상태의 치료를 포함하는 인지 개선: 및

성욕 장애, 예컨대 과잉행동 성욕 장애 (302.71), 및 성 혐오 장애 (302.79)를 비롯한 성기능장애; 성 흥분 장애, 예컨대 여성 성 흥분 장애 (302.72) 및 남성 발기 장애 (302.72); 오르가즘 장애, 예컨대 여성 오르가즘 장애 (302.73), 남성 오르가즘 장애 (302.74) 및 조루증 (302.75); 성 동통 장애, 예컨대 성교통증 (302.76) 및 질경련 (306.51); 달리 명시되지 않은 성기능장애 (302.70); 성 도착증, 예컨대 성기노출 (302.4), 절편 음란증 (302.81), 접촉도착증 (302.89), 소아성애증 (302.2), 성 자학성애증 (302.83), 성 가학증 (302.84), 의상도착 절편 음란증 (302.3), 관음증 (302.82) 및 달리 명시되지 않은 성도착증 (302.9); 성 정체성 장애, 예컨대 소아 성 정체성 장애 (302.6) 및 청소년 또는 성인 성 정체성 장애 (302.85); 및 달리 명시되지 않은 성 장애 (302.9).

본원에 언급된 장애의 모든 다양한 형태 및 아형태는 본 발명의 일부로서 고려된다.

"치료"는 관련된 상태(들)에 대한 적절한 예방을 포함한다.

당업자는 본 발명에 따른 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 및 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질이 하나 이상의 다른 치료제, 예를 들어 5HT<sub>3</sub> 길항제, 세로토닌 효능제, NK-1 길항제, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), 노르아드레날린 재흡수 억제제 (SNRI), 하나 이상의 세로토닌, 노르아드레날린 및 노르에피네프린의 비-선택적 재흡수 억제

제, CRF-1 길항제, 트리시클릭 항우울제, 도파민성 항우울제, H<sub>3</sub> 길항제, 5HT<sub>1A</sub> 길항제, 5HT<sub>1B</sub> 길항제, 5HT<sub>1D</sub> 길항제, 5HT<sub>4</sub> 부분 효능제, D1 효능제, M1 효능제, 항경련제 및(또는) 시클로옥시게나제-2 (COX-2) 억제제와 조합하여 사용하는 것이 유리할 수 있음을 인지할 것이다.

조합물 또는 조성물 중의 화합물은 동시에 (동일하거나 상이한 제약 제제로), 별도로 또는 순차적으로 투여될 수 있음을 인지할 것이다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물과 조합하여 사용될 수 있는 적합한 5HT<sub>3</sub> 길항제는, 예를 들어 온단 세트론, 그라니세트론 및 메토클로프라미드로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 포함한다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물과 조합하여 사용될 수 있는 적합한 세로토닌 효능제는, 예를 들어 수 매트립탄, 라우올신, 요힘빈 및 메토클로프라미드로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 포함한다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물과 조합하여 사용될 수 있는 적합한 SSRI는, 예를 들어 플루옥세틴, 시 탈로프람, 페복세틴, 플루복스아민, 파록세틴, 인달핀, 세르트랄린 및 지멜딘으로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 포함한다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물과 조합하여 사용될 수 있는 적합한 SNRI는, 예를 들어 벤라팍신 및 레복세틴으로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 포함한다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물과 조합하여 사용될 수 있는 적합한 트리시클릭 항우울제는, 예를 들어 이미프라민, 아미트리프틸린, 클로미프라민 및 노르트립틸린으로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 포함한다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물과 조합하여 사용될 수 있는 적합한 도파민성 항우울제는, 예를 들어 부프로피온 및 아미네프틴으로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 포함한다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물과 조합하여 사용될 수 있는 적합한 항경련제는, 예를 들어 디발프로 엑스, 카르바마제핀 및 디아제팜으로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 포함한다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물과 조합하여 사용될 수 있는 적합한 NSAID 제제는, 예를 들어 이부프로펜, 아스피린 및 이의 활성 대사 산물인 살리실레이트로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 포함한다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물과 조합하여 사용될 수 있는 적합한 COX-2 억제제는, 예를 들어 로페 콕시브 (머크 (Merck)사 제조, 상표명 VIOXX (등록상표)로 시판, US 특허 번호 제5,474,995호); 셀레콕시브 (화이자 (Pfizer)사 제조, 상표명 CELEBREX (등록상표)로 시판, US 특허 번호 제5,466,823호); 발데콕시브 (화이자사 제조, 상표명 BEXTRA (등록상표)로 시판, US 특허 번호 제6,633,272호); 에토리콕시브 (머크사 제조, 상표명 ARCOXIA (등록상표)로 시판, US 특허 번호 제5,861,419호); 루미라콕시브 (노바티스 (Novartis)사 제조, 상표명 PREXIGE (등록상표)로 시판); 파라콕시브 (US 특허 번호 제5,932,598호); 노바티스사 제조, COX-189; 브리스틀마이어스 스쿼브 (Bristol Myers Squibb)사 제조, BMS347070; 재팬 토바코 (Japan Tobacco)사 제조, 티라콕시브 (JTE522); 아보트 (Abott)사 제조, ABT963; 산료사 제조, CS502; 2-(4-에톡시페닐)-3-(3-메탄술포닐페닐)-피라졸로 [1,5-b] 피리다진 (글락소스미스클라인 (GlaxoSmithKline)) 및 2-부톡시-4-[4-(메틸술포닐)페닐]-6-(트리플루오로메틸)피리미딘 (글락소스미스클라인)을 포함한다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 및 이의 제약상 허용되는 용매화물은 또한 정신병적 장애의 개선된 치료를 제공하기 위한 기타 정형적 및 비정형적 항정신성 물질과 조합하기에 적합하다. 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물의 조합물, 용도 및 치료 방법과 관련된 특이한 이점은 개별 성분으로 통상적으로 사용되는 것보다 낮은 투여량으로 등가 또는 개선된 효능을 포함한다. 또한 정신병적 장애의 포지티브 징후 및(또는) 네거티브 징후 및(또는) 인지 징후의 개선된 치료를 관찰할 수 있다. 또한 본 발명의 조합물, 용도 및 치료 방법은 적절하게 반응하는데에 실패하거나 또는 특정 항정신병제 (또한 신경이완제로서 공지됨)의 치료에 내성이 있는 환자의 치료에 이점을 제공할 수 있다.

본 발명의 조합 요법은 바람직하게는 보조적으로 투여된다. 보조 투여는 동일 연장으로 또는 분리 제약 조성물 또는 디바이스의 형태로 각각의 성분과 중첩하여 투여하는 것을 의미한다. 둘 이상의 치료제의 요법 투여 섭생은 일반적으로 당업자 및 본원에 보조 요법 투여로서 언급되어 있고 또한 부가 요법 투여로서 공지되어 있다. 환자가 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물 및 하나 이상의 항정신병제를 별개이나 동일 연장으로 또는 중첩으로 받는 임의의 및 모든 치료 섭생 또는 요법 투여가 본 발명의 범주 내에 있다. 본원에 기술된 바와 같은 보조 요법 투여의 한 실시양태에서, 환자는 일정 기간 동안 하나 이상의 성분의 요법 투여로 정형적으로 안정화된 후에, 다른 성분을 투여받는다. 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물은 보조 요법 치료로서 하나 이상의 항정신병제를 투여받는 환자에게 투여될 수 있으나, 또한 본 발명의 범주는 화학식 I의 화합물의 말레에이트 또는 토실레이트 염 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물을 투여받는 환자에게 하나 이상의 항정신병제를 보조 요법으로 투여하는 것을 포함한다.

또한 본 발명의 조합 요법은 동시에 투여할 수 있다. 동시 투여는 둘 다의성분을 포함하거나 함유하는 단일 제약 조성물 또는 디바이스의 형태로, 또는 성분 중 하나를 각각 포함하는 분리 조성물 또는 디바이스로서 개별의 성분을 함께 동시에 투여하는 치료 섭생을 의미한다. 동시 조합물에 대한 분리 개별 성분의 조합물은 부분들의 키트(kit-of-parts)의 형태로 제공될 수 있다.

따라서 추가 국면에서, 본 발명은 하나 이상의 항정신병제를 요법 투여받는 환자에게 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물을 보조 요법으로 투여하여 정신병적 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 추가 국면에서, 본 발명은 하나 이상의 항정신병제를 요법 투여로 환자에서 정신병적 장애의 치료를 위한 보조 요법 투여용 약제의 제조에서의 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물의 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 하나 이상의 항정신병제를 요법 투여로 받는 환자에서의 정신병적 장애의 치료를 위해 보조 요법 투여용으로 사용하기 위한 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물을 제공한다.

추가 국면에서, 본 발명은 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물을 요법 투여로 받는 환자에게 하나 이상의 항정신병제를 보조 요법으로 투여하여 정신병적 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 추가 국면에서, 본 발명은 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물을 요법 투여로 받는 환자에서의 정신병적 장애를 치료하기 위한 보조 요법 투여용 약제 제조에서의 하나 이상의 항정신병제의 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물을 요법 투여로 받는 환자에서의 정신병적 장애를 치료하기 위한 보조 요법 투여용 하나 이상의 항정신병제를 제공한다.

추가 국면에서, 본 발명은 하나 이상의 항정신병제와 조합하여 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물을 동시 요법으로 투여하여 정신병적 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 정신병적 장애의 치료에서 동시 요법 투여용 약제의 제조에서의 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물 및 하나 이상의 항정신병제의 조합물의 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 정신병적 장애의 치료에서 하나 이상의 항정신병제와 함께 동시 요법으로 투여하기 위한 약제의 제조에서의 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제

핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물의 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 정신병적 장애의 치료에서 하나 이상의 항정신병제와 함께 동시 요법으로 투여하기 위한 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물을 제공한다. 본 발명은 또한 정신병적 장애의 치료에서 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물과 함께 동시 요법으로 투여하기 위한 약제의 제조에서의 하나 이상의 항정신병제의 용도를 제공한다.

추가 국면에서, 본 발명은 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물 및 하나 이상의 기분 안정화제 또는 조증 치료제를 포함하는 제약 조성물, 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물 및 하나 이상의 기분 안정화제 또는 조증 치료제를 포함하는 제약 조성물의 동시 요법 투여에 의한 정신병적 장애의 치료 방법, 정신병적 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물 및 하나 이상의 기분 안정화제 또는 조증 치료제를 포함하는 제약 조성물의 용도, 및 정신병적 장애의 치료에서 사용하기 위한 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물 및 하나 이상의 기분 안정화제 또는 조증 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

추가 국면에서, 본 발명은 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 말레에이트 또는 토실레이트 염 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물을 포함하는 1차 투여 형태 및 동시 요법 투여용 항정신병제를 각각 포함하는, 정신병적 장애의 치료에서 사용하기 위한 부분들의 키트를 제공한다.

본 발명에 유용한 항정신성 약물의 예는, 비제한적으로: 부티로페논, 예컨대 할로페리돌, 피모지드, 및 드로페리돌; 페노티아진, 예컨대 클로르프로마진, 티오리다진, 메소리다진, 트리플루오페라진, 퍼페나진, 플루페나진, 티플루프로마진, 프로클로르페라진, 및 아세토페나진; 티옥산텐, 예컨대 티오티센 및 클로르프로티센; 티에노벤조디아제핀; 디벤조디아제핀; 벤즈이속사졸; 디벤조디아제핀; 이미다졸리딘; 벤즈이소-티아졸릴-피페라진; 트리아진, 예컨대 라모트리진; 디벤족사제핀, 예컨대 록사핀; 디히드로인돌론, 예컨대 몰린돈; 아리피프라졸; 및 항정신병 활성을 갖는 이의 유도체를 포함한다.

본 발명에서 사용하기에 적합한 선택된 항정신성 약물의 상표명 및 공급자의 예는 다음과 같다: 클로자핀 (상표명 CLOZARIL (등록상표)로 시판, 밀란 (Mylan)사, 제니스골드라인 (ZenithGoldline)사, UDL사, 노바티스 (Novartis)사 제조); 올란자핀 (상표명 ZYPREXA (등록상표), 릴리사 제조); 지프라시돈 (상표명 GEODON (등록상표)으로 시판, 화이저사 제조); 리스페리돈 (상표명 RISPERDAL (등록상표)로 시판, 얀센 (Janssen)사 제조); 퀘티아핀 푸마레이트 (상표명 SEROQUEL (등록상표)로 시판, 아스트라제네카(AstraZeneca)사 제조); 세르틴돌 (상표명 SERLECT (등록상표)로 시판); 아미솔프리드 (상표명 SOLION (등록상표)사 제조, 사노피-신테라보 (Sanofi-Synthelabo)사 제조); 할로페리돌 (상표명 HALDOL (등록상표)로 시판, 오르토-맥네일 (Ortho-McNeil)사 제조); 할로페리돌 데카노에이트 (상표명 HALDOL decanoate (등록상표)로 시판); 할로페리돌 락테이트 (상표명 HALDOLS (등록상표) 및 INTENSOL (등록상표)로 시판); 클로르프로마진 (상표명 THORAZINE (등록상표)로 시판, 스미스클라인 비참 (SmithKline Beecham)(GSK)사 제조); 플루페나진 (상표명 PROLIXIN (등록상표)로 시판, 아포테콘 (Apothecon)사, 코플레이 (Copley)사, 쉐링 (Schering)사, 테바 (Teva)사, 및 아메리칸 파마슈티칼 파트너즈 (American Pharmaceutical Partners)사, 파사데나 (Pasadena)사 제조); 플루페나진 데카노에이트 (상표명 PROLIXIN decanoate (등록상표)로 시판); 플루페나진 에난테이트 (상표명 PROLIXIN (등록상표)으로 시판); 플루페나진 히드로클로라이드 (상표명 PROLIXIN (등록상표)로 시판); 티오티센 (상표명 NAVANE (등록상표)으로 시판, 화이저사 제조); 티오티센 히드로클로라이드 (상표명 NAVANE (등록상표)으로 시판); 트리플루오페라진 (10-[3-(4-메틸-1-피페라지닐)프로필]-2-(트리플루오로메틸)페노티아진 디히드로클로라이드, 상표명 STELAZINE (등록상표)으로 시판, 스미스클라인 베크만 (SmithKline Beechman)사 제조); 퍼페나진 (상표명 TRILAFON (등록상표)으로 시판; 쉐링사 제조); 퍼페나진 및 아미트리프틸린 히드로클로라이드 (상표명 ETRAFONTRILAFON (등록상표)으로 시판); 티오리다진 (상표명 MELLARIL (등록상표)로 시판; 노바티스사, 록산 (Roxane)사, 하이테크 (HiTech)사, 테바 (Teva), 및 알파마 (Alpharma)사 제조); 몰린돈 (상표명 MOBAN (등록상표)으로 시판, 엔도 (Endo)사 제조); 몰린돈 히드로클로라이드 (상표명 MOBAN (등록상표)으로 시판); 록사핀 (상표명 LOXITANE (등록상표)으로 시판; 왓슨 (Watson)사 제조); 록사핀 히드로클로라이드 (상표명 LOXITANE (등록상표)으로 시판) 및 록사핀 숙시네이트 (상표명 LOXITANE (등록상표)으로 시판). 또한, 벤페리돌 (Glianimon (등록상표)), 페라진 (Taxilan (등록상표)), 오르멜페론 (Eunerpan (등록상표))이 사용될 수 있다.

기타 적합한 항정신성 약물은 프로마진 (상표명 SPARINE (등록상표)으로 시판), 트리프루르프로마진 (상표명 VESPRIN (등록상표)으로 시판), 클로르프로티센 (TARACTAN (등록상표)으로 시판, 드로페리돌 (상표명 INAPSINE (등록상표)으로

로 시판), 아세트페나진 (상표명 TINDAL (등록상표)로 시판), 프로클로르페라진 (상표명 COMPAZINE (등록상표)으로 시판), 메토티리메프라진 (상표명 NOZINAN (등록상표)으로 시판), 피포티아진 (상표명 PIPOTRIL (등록상표)로 시판), 일로페리돈, 피모지드 및 플루벤틱솔을 포함한다.

본 발명의 한 추가 국면에서, 적합한 항정신병제는 올란자핀, 리스페리돈, 퀘티아핀, 아리피프라졸, 할로페리돌, 클로자핀, 지프라시돈 및 오사네탄트를 포함한다.

의약에서 사용하기 위해, 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트 또는 토실레이트, 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물은 일반적으로 표준 제약 조성물로서 투여된다. 제약 조성물은 본원에 기술된 임의의 상태의 치료에 사용될 수 있다.

따라서, 본 발명의 추가 국면에서, 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트 및 이의 제약상 허용되는 용매화물로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

본 발명의 다른 국면에서, 7-[4-(4-클로로벤질옥시)-벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 토실레이트 및 이의 제약상 허용되는 용매화물로부터 선택된 하나 이상의 화학 물질을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트 또는 토실레이트, 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물은 임의의 편리한 방법, 예를 들어 경구, 비경구 (예를 들어, 정맥내), 흡입, 설하, 비내, 직장 또는 경피 투여에 의해 및 이에 따라 적합화시킨 제약 조성물에 따라 투여될 수 있다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트 또는 토실레이트, 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물은 액체 제제 또는 고체 제제, 예를 들어 시럽, 현탁액제 또는 에멀전, 정제, 캡슐제 및 로젠지로서 제제화될 수 있다.

액체 제제는 일반적으로 적합한 액체 담체(들), 예를 들어 물, 에탄올 또는 글리세린과 같은 수성 용매 또는 폴리에틸렌 글리콜 또는 오일과 같은 비수성 용매 중 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트 또는 토실레이트, 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물의 현탁액 또는 용액으로 이루어질 것이다. 또한, 상기 제제는 현탁화제, 방부제, 향미제 또는 착색제를 함유할 수도 있다.

정제 형태의 조성물은 고체 제제 제조에 통상적으로 사용되는 임의의 적합한 제약상 담체(들)를 사용하여 제조할 수 있다. 이러한 담체의 예로는 스테아르산마그네슘, 전분, 락토스, 수크로스 및 셀룰로스가 있다.

캡슐제 형태의 조성물은 통상의 캡슐화 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 활성 성분을 함유하는 펠렛을 표준 담체를 사용하여 제조한 후에 경질 젤라틴 캡슐에 충전하여 제조할 수 있다. 별법으로, 분산액 또는 현탁액을 임의의 적합한 제약상 담체(들), 예를 들어 수성 겔, 셀룰로스, 실리카이트 또는 오일을 사용하여 제조한 후에 상기 분산액 또는 현탁액을 연질 젤라틴 캡슐에 충전할 수 있다.

전형적인 비경구 조성물은 멸균 수성 담체 또는 비경구용으로 허용가능한 오일, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 레시틴, 아라키스 오일 또는 참깨유 중의 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트 또는 토실레이트, 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물의 용액 또는 현탁액으로 이루어진다. 별법으로, 상기 용액을 동결건조시킨 후에, 투여 직전에 적합한 용매로 재구성할 수 있다.

비강 투여용 조성물은 에어로졸제, 점적제, 겔제 및 분말제로서 편리하게 제제화할 수 있다. 에어로졸 제제는 전형적으로 제약상 허용가능한 수성 또는 비수성 용매 중 상기 활성 물질의 용액제 또는 미세 현탁액제를 포함하고, 일반적으로 단일 투여량 또는 다중투여량의 살균 형태로 밀폐 용기 내에 존재하며, 밀폐 용기는 카트리지 형태일 수 있거나, 또는 아토마이즈 디바이스로 재충전하여 사용될 수 있다. 별법으로, 상기 밀폐 용기는 단일 디스펜싱 디바이스, 예컨대 용기의 내용물이 방출되었을 때 폐기하기 위한, 계측 밸브가 장착된 단일 투여용 비내 흡입기 또는 에어로졸 디스펜서일 수 있다. 투여 형태가 에어로졸 디스펜서인 경우, 이는 압축 공기와 같은 압축 기체 또는 플루오로클로로히드로카본과 같은 유기 분사제일 수 있는 분사제를 함유할 수 있다. 또한, 에어로졸 투여 형태는 펌프-아토마이저 형태일 수 있다.

협측 또는 설하 투여에 적합한 조성물로는 정제, 로젠지제 및 파스틸제가 있고, 여기서 활성 성분은 담체, 예컨대 당 및 아카시아, 트래거캔스 또는 젤라틴 및 글리세린 등을 사용하여 제제화한다.

직장 투여용 조성물은 편리하게는 코코아 버터와 같은 통상의 좌제 기재를 함유하는 좌제 형태이다.

경피 투여에 적합한 조성물로는 연고제, 젤제 및 패치 등이 있다. 상기 조성물은 정제, 캡슐제 또는 앰플제와 같은 단위 투여량 형태인 것이 바람직하다.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트 또는 토실레이트, 또는 이의 제약상 허용되는 용매화물은 통상적으로 유리 염기로서 계산된 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄의, 예를 들어 1 mg 내지 250 mg, 예컨대 1 mg 내지 250 mg, 예컨대 2 mg 내지 100 mg, 예를 들어 2 내지 50 mg의 경구 투여량 또는 0.1 mg 내지 100 mg, 예를 들어 0.1 mg 내지 50 mg, 예를 들어, 1 내지 25 mg의 정맥내, 피하내 또는 근육내 투여량의 일일 투여 섭생 (성인 환자의 경우) 으로 투여될 수 있으며, 상기 화합물은 1일 1 내지 4회 투여된다. 적합하게는, 화합물은 지속적 요법, 예를 들어 1주 이상 동안 투여될 것이다.

요법 투여용으로 승인될 것으로 기대되는 투여량에서 본 발명의 화합물에 대해 어떠한 독성학적 부작용도 관찰되지 않았다.

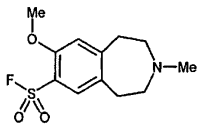
본 발명은 또한 하기의 비제한적 실시예로 예시된다.

### 실시예

#### 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀의 제조

##### 설명 1

#### 8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-7-술포닐 플루오라이드 (D1)



#### a) 8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-7-술포산

7-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (문헌 [EP 285287] 참조)(23 g)을 트리플루오로아세트산 (125 mL) 중에 용해시킨 다음, 클로로술포산 (16.5 mL, 250 mmol)을 적가하면서 얼음조에서 교반하였다. 상기 용액을 30분 동안 교반한 다음, 증발 건조시켜 표제 술포산을 수득하고 다음 단계에 바로 사용하였다.

#### b) 8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-7-술포닐 클로라이드

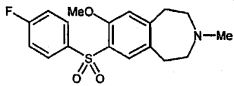
부분 (a)로부터의 술포산을 티오닐 클로라이드 (75 mL) 중에 용해시키고, 용액을 30분 동안 환류시켰다. 냉각시킨 후에, 용액을 증발 건조시켜 표제 술포닐 클로라이드를 수득하고 다음 단계에 바로 사용하였다.

#### c) 8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-7-술포닐 플루오라이드

부분 (b)로부터의 술포닐 클로라이드를 아세트니트릴 (500 mL) 중에 용해시키고, 불소화칼륨 (37 g, 625 mmol) 및 18-크라운-6 (1 결정체)을 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 교반한 다음, pH가 8이 될 때까지 냉 중탄산나트륨 수용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 중탄산 용액 이어서 염수로 세척하고, 건조시키고 증발시켜 술포닐 플루오라이드 (D1)(25 g)를 수득하였다.

##### 설명 2a

7-(4-플루오로벤젠설포닐)-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (D2)



8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀-7-설포닐 플루오라이드 (25 g)를 무수 테트라히드로푸란 (250 mL) 중에 용해시키고, 테트라히드로푸란 (2.5 당량) 중 4-플루오로페닐마그네슘 브로마이드를 냉각시킨 얼음조에서 15분에 걸쳐 첨가하였는데, 첨가의 제일 처음 부분만 분명한 발열 반응이었다. 생성된 혼합물을 냉각시키지 않고 밤새 교반한 다음, 이 용액을 10분에 걸쳐 물 (450 mL) 중 소듐 포타슘 타르트레이트 테트라히드레이트 (250 g)의 용액에 교반하면서 첨가하였다. 디에틸 에테르를 첨가하고 (400 mL), 유기층을 분리시키고, 건조시키고, 증발시켜 표제 생성물 (D2) (17 g)을 결정화시켰다.

설명 2b

7-(4-플루오로벤젠설포닐)-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (D2)

(i) 7-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 트리플루오로아세테이트

트리플루오로아세트산 (2 mL)을 30°C 미만의 온도로 유지시키면서 이소프로필 아세테이트 (20 mL) 중 7-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (5 g)의 용액에 첨가하였다. n-헵탄 (20 mL)을 25°C에서 첨가하고, 혼합물을 시딩하고 20-25°C에서 교반하여 생성물을 결정화시켰다. 생성된 고체를 여과하고, n-헵탄 (10 mL)으로 세척하고 40-45°C에서 진공하에 건조시켜 회백색 고체로서 표제 생성물 (6.4 g)을 수득하였다.

Mp 91 - 92°C;  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO) 2.84 (3H, s,  $NCH_3$ ), 2.90 - 3.57 (8H, br m,  $CH_2CH_2$ ), 3.73 (3H, s,  $OCH_3$ ), 6.76 (1H, d,  $J = 8$  Hz, ArH), 6.83 (1H, s, ArH), 7.13 (1H, d,  $J = 8$  Hz, ArH), 10.26 (1H, br s); MS (ES+)  $m/z$  192 ( $MH^+$ ).

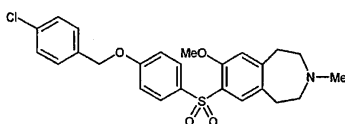
(ii) 7-(4-플루오로벤젠설포닐)-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (D2)

트리플루오로메탄설포산 (2.2 mL, 25 mmol)을 주변 온도에서 질소 대기 하에 트리플루오로아세트산 (10 mL) 중 7-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 트리플루오로아세테이트 (5 g, 16.4 mmol), 4-플루오로벤젠설포닐 클로라이드 (4.8 g, 25 mmol), 및 인듐(III) 클로라이드 (0.36 g, 1.6 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 환류하에 7시간 동안 가열한 다음 냉각시키고 온도를 20°C로 유지하면서 디클로로메탄 (25 mL), 이어서 물 (15 mL)로 희석하였다. 첨가가 완료된 후에, 40% w/v 수성 수산화나트륨 (15 mL)을 첨가하여 pH를 2로 조정하고 상을 분리시켰다. 물 (10 mL)을 첨가한 다음, 10% w/v 수성 수산화나트륨으로 pH를 10으로 조정하였다. 상을 분리시키고, 유기상을 물 (15 mL)로 세척하고, 건조시키고 ( $MgSO_4$ ) 여과하였다. 여액을 이소프로필 아세테이트 (35 mL)로 희석하고, 감압하에 농축시켜 잔여 부피를 15 mL로 하고 주변 온도에서 교반하여 생성물을 결정화시켰다. 생성된 슬러리를 얼음조에서 1시간 동안 교반한 다음, 여과하고 케이크를 2:1 헵탄:이소프로필 아세테이트 (10 mL)로 세척하고, 이어서 진공하에 40°C에서 케이크를 건조시켜 백색 고체로서 표제 생성물 (D2)(4.06 g)을 수득하였다.

Mp 129 - 130°C;  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO) 2.23 (3H, s,  $NCH_3$ ), 2.44 (4H, m,  $CH_2CH_2$ ), 2.87 (4H, m,  $CH_2CH_2$ ), 3.70 (3H, s,  $OCH_3$ ), 6.97 (1H, s, ArH), 7.40 (2H, dd,  $J = 9.0, 9.0$  Hz, ArH), 7.70 (1H, s, ArH), 7.94 (2H, dd,  $J = 9.0, 5.2$  Hz, ArH); MS (ES+)  $m/z$  350 (100%,  $MH^+$ ).

설명 3

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠설포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (D3)의 제조

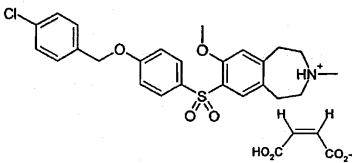


테트라히드로푸란 (20 mL) 중 4-클로로벤질 알코올 (4.9 g, 34.4 mmol)의 용액을 25°C 미만의 온도로 유지시키면서 테트라히드로푸란 (30 mL) 중 포타슘 tert-부톡시드 (4.9 g, 43.2 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 질소하에 10분 동안 교반하고, 이어서 25°C 미만의 온도로 유지시키면서 테트라히드로푸란 (45 mL) 중 7-(4-플루오로벤젠술포닐)-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (D2)(10 g, 28.6 mmol)의 용액을 적가하고, 혼합물을 1.75시간 동안 교반하였다. 10% w/v 수성 염화암모늄 (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 상을 분리시키고, 물 (70 mL)을 유기상에 첨가하고 혼합물을 15-25°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 케이크를 물 (20 mL)로 세척하고 진공하에 50°C에서 건조시켜 백색 고체로서 표제 생성물 (D3)(10.99 g)을 수득하였다.

Mp 120 - 122°C;  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO) 2.25 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 2.46 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.88 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.70 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.19 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 6.95 (1H, s, ArH), 7.16 (2H, d, J = 7.0 Hz, ArH), 7.46 (4H, m, ArH), 7.68 (1H, s, ArH), 7.81 (2H, d, J = 7.0 Hz, ArH); MS (ES+) *m/z* 474 (MH<sup>+</sup>), 472 (MH<sup>+</sup>, 100%) 192.

실시예 1

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 말레에이트 (E1)의 제조



에탄올 (100 mL) 중 말레산 (27.1 g, 233.4 mmol)의 용액을 에탄올 (1.05 L) 중 7-[4-(4-클로로벤질옥시)-벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (D3)(100.1 g, 212.0 mmol)의 비등 용액에 부분씩 첨가하고, 생성된 용액을 10분 동안 교반하여 환류로 되돌렸다. 용액을 75°C로 냉각시키고, 말레에이트 염 (100.8 mg)으로 시딩한 다음 주변 온도로 냉각시켰다. 생성된 슬러리를 주변 온도에서 2시간 동안 교반하고 여과하였다; 케이크를 에탄올 (300 mL)로 세척하고 진공하에 60°C에서 건조시켜 백색 고체로서 표제 생성물(E1)(122.4 g)을 수득하였다.

Mp 170 - 172°C;  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO) 2.81 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 3.10 (4H, br s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.34 (4H, br s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.72 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.18 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 6.02 (2H, s, -CH=CH-), 7.07 (1H, s, ArH), 7.17 (2H, d, J = 7, ArH), 7.46 (4H, m, ArH), 7.80 (2H, d, J = 7, ArH), 7.82 (1H, s, ArH), 9.0 - 10.0 (1H, br s); MS (ES+) *m/z* 474 (MH<sup>+</sup>), 472 (MH<sup>+</sup>, 100%) 192.

[표 1]

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트에 대한 X-선 분말 회절(XRPD) 각 및 d 간격. 상대 강도가 5% 초과인 피크를 기록하였다.

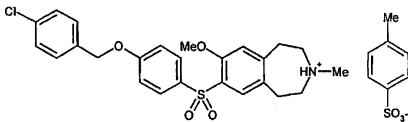
위치 [°2Th.]	d-간격 [Å]
5.9	15.0
9.6	9.2
10.0	8.8
10.2	8.6
11.3	7.8
11.5	7.7
14.8	6.0
15.5	5.0
16.2	5.5
16.9	5.2
17.2	5.1
18.2	4.9
18.8	4.7
19.5	4.5
19.7	4.5
20.0	4.4
20.5	4.3
21.3	4.2
21.8	4.1
22.0	4.0

위치 [°2Th.]	d-간격 [Å]
23.3	3.8
24.0	3.7
24.6	3.6
24.8	3.6
25.0	3.6
25.5	3.5
25.9	3.4
26.1	3.4
26.9	3.3
27.1	3.3
27.4	3.3
27.9	3.2
28.1	3.2
28.6	3.1
28.8	3.1
29.7	3.0
30.4	2.9
33.7	2.7
35.7	2.5

말레에이트에 대해 수득한 데이터는 도 1 내지 3 및 표 1에 제시되어 있다.

실시예 2

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 p-톨루엔술포네이트 (E2)의 제조



아세톤 (1 mL) 중 파라-톨루엔술포산 (105 mg, 0.55 mmol)의 용액을 50°C에서 아세톤 (1.5 mL) 중 7-[4-(4-클로로벤질옥시)-벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 (D3)(255 mg, 0.54 mmol)의 용액에 적가하였다. 생성된 용액을 50°C에서 30분 동안 교반한 다음, 주변 온도로 냉각시키고 1시간 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 아세톤 (2.5 mL)으로 세척하고 진공하에 45°C에서 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물 (E2)(329 mg)을 수득하였다.

Mp 190 - 192°C; δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO) 2.35 (3H, s, ArCH<sub>3</sub>), 2.90 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 3.09-3.19 (6H, br m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.65 (2H, br s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.79 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.26 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 7.14-7.18 (3H, m, ArH), 7.22-7.25 (2H, m, ArH), 7.50-7.55 (6H, m, ArH), 7.86-7.89 (3H, m, ArH), 9.73 (1H, br s). MS (ES+) m/z 474 (MH<sup>+</sup>), 472 (MH<sup>+</sup>, 100%), 225, 192.

[표 2]

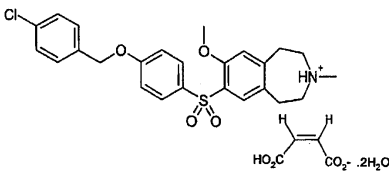
7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 토실레이트에 대한 XRDP 각 및 d-간격. 상대 강도가 5% 초과인 피크를 기록하였다.

위치 [°2Th.]	d-간격 [Å]	위치 [°2Th.]	d-간격 [Å]
5.7	15.5	21.3	4.2
6.4	13.8	21.8	4.1
9.6	9.2	22.2	4.0
11.5	7.7	22.8	3.9
12.1	7.3	23.4	3.8
13.8	6.4	23.8	3.7
14.1	6.3	24.5	3.6
14.5	6.1	25.1	3.6
15.8	5.6	26.0	3.4
16.5	5.4	27.3	3.3
17.2	5.2	28.3	3.2
18.7	4.7	29.1	3.1
19.5	4.5	30.5	2.9
19.9	4.5	33.4	2.7
20.4	4.4	34.4	2.6
21.0	4.2		

토실레이트에 대해 수득한 데이터는 도 4 내지 6 및 표 2에 제시되어 있다.

실시예 3

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트 디히드레이트(E3)의 제조



7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트 (E1)(20.7 g)를 에탄올 (15 mL) 및 물 (135 mL)의 혼합물 중에 교반하고 70°C로 가열하였다. 용액을 교반하면서 주변 온도로 냉각시켰다. 생성된 슬러리를 주변 온도에서 2시간 동안 교반하고 여과하였다; 케이크를 9:1 물:에탄올 (100 mL)로 세척하고, 50°C에서 진공하에 건조시켜 백색 고체로서 표제 생성물 (E3)(21.5 g)을 수득하였다.

Mp 90 - 98°C; 카를 피셔 적정에 의한

수분 함량 5.9%; δ<sub>H</sub> (400 MHz, DMSO) 2.83 (3H, s, NCH<sub>3</sub>), 3.12 (4H, br s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.33 (4H, br s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.74 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.21 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 6.04 (2H, s, -CH=CH-), 7.09 (1H, s, ArH), 7.19 (2H, d, J = 7, ArH), 7.47 (4H, m, ArH), 7.82 (2H, d, J = 7, ArH), 7.84 (1H, s, ArH), 9.0 - 10.0 (1H, br s); MS (ES+) m/z 474 (MH<sup>+</sup>), 472 (MH<sup>+</sup>, 100%), 192.

[표 3]

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트에 대한 XRPD 각 및 d-간격.  
상대 강도가 5% 초과인 피크를 기록하였다.

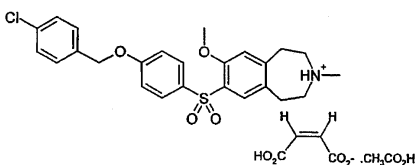
위치 [°2Th.]	d-간격 [Å]
6.8	13.0
9.7	9.1
9.8	9.0
10.1	8.7
12.3	7.2
13.6	6.5
13.8	6.4
15.5	5.7
15.7	5.6
16.5	5.4
18.3	4.8
19.4	4.6
19.6	4.5
19.8	4.5
20.3	4.4
20.4	4.4
20.6	4.3
20.9	4.3
21.1	4.2
21.8	4.1
22.7	3.9
23.0	3.9
24.4	3.6
24.8	3.6
25.4	3.5
26.5	3.4

위치 [°2Th.]	d-간격 [Å]
26.8	3.3
27.3	3.3
27.6	3.2
27.7	3.2
27.8	3.2
28.3	3.2
28.8	3.1
28.8	3.1
29.6	3.0
29.9	3.0
30.0	3.0
30.6	2.9
30.7	2.9
31.3	2.9
31.7	2.8
31.8	2.8
32.8	2.7
33.2	2.7
33.6	2.7
34.1	2.6
35.1	2.6
37.0	2.4
37.8	2.4
39.6	2.3

말레에이트, 이수화물에 대해 수득한 데이터는 도 7 내지 9 및 표 3에 제시되어 있다.

실시예 4

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트, 아세트산 용매화물 (E4)의 제조



7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트 (E1)(12 g)를 아세트산 (10 mL) 중에 72시간 동안 교반하였다. 생성된 생성물을 흡입하에 30분 동안 여과하고 케이크를 주변온도 및 상압하에 18시간 동안 두어 백색 고체로서 표제 생성물 (E4)(13.2 g)을 수득하였다.

Mp 96 - 98°C;  $\delta_H$  (400MHz, DMSO) 1.92 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ ), 2.83 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 3.12 (4H, br s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.32 (4H, br s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.73 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 5.20 (2H, s,  $\text{ArCH}_2$ ), 6.03 (2H, s,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ), 7.09 (1H, s,  $\text{ArH}$ ), 7.18 (2H, d,  $J = 8$ ,  $\text{ArH}$ ), 7.47 (4H, m,  $\text{ArH}$ ), 7.82 (3H, m,  $\text{ArH}$ ); MS (ES+)  $m/z$  474 ( $\text{MH}^+$ ), 472 ( $\text{MH}^+$ , 100%), 192.

[표 4]

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트에 대한 XRPD 각 및 d-간격.

위치 [°2 $\theta$ .]	d-간격 [Å]	위치 [°2 $\theta$ .]	d-간격 [Å]
6.3	14.1	24.9	3.6
9.5	13.7	25.1	3.5
10.2	8.7	25.4	3.5
11.8	7.5	26.2	3.4
12.6	7.0	26.5	3.4
13.9	6.4	26.9	3.3
14.3	6.2	27.2	3.3
15.0	5.9	27.5	3.2
15.7	5.6	27.9	3.2
16.3	5.4	28.4	3.1
16.8	5.3	28.9	3.1
17.2	5.1	29.7	3.0
18.7	4.7	30.0	3.0
18.9	4.7	31.0	2.9
19.1	4.7	31.7	2.8
19.2	4.6	32.7	2.7
19.5	4.5	33.5	2.7
19.7	4.5	34.0	2.6
20.6	4.3	35.2	2.6
21.5	4.1	35.7	2.5
22.5	3.9	37.2	2.4
22.8	3.9	37.9	2.4
23.0	3.9	38.5	2.3
23.4	3.8	39.1	2.3
23.8	3.7		
24.3	3.7		

말레에이트, 아세트산 용매화물에 대해 수득한 데이터는 도 10 내지 12 및 표 4에 제시되어 있다.

X-선 분말 회절

X-선 분말 회절 (XRPD) 분석은 엑스'셀러레이터 (X'Celerator)를 사용하여 필립스 엑스'퍼트 (X'pert) 프로 분말 회절 검출기 상에서 수행하였다. 획득 조건은 조사:  $\text{Cu K}\alpha$ , 발전기 장력: 40 kV, 발전기 전력: 45 mA, 개시각:  $2.0^\circ 2\theta$ , 종결각:  $40.0^\circ 2\theta$ , 단계 크기:  $0.0167^\circ 2\theta$ , 단계당 시간: 31.75초였다. 말레에이트 및 토실레이트의 샘플은 역충전 (backfill) 기술을 사용하여 제조하였다. 말레에이트, 이수화물 및 아세트산 용매화물의 샘플은 실리콘 와퍼 기술을 사용하여 제조하였다.

라만 분광법

니콜레트 (Nicolet) 960 E.S.P. FT-라만 분광계를 사용하여 출력이 400 mW인  $\text{Nd:VO}_4$  레이저 (1064 nm)로 여기시켜  $4 \text{ cm}^{-1}$  해상도에서 NMR 튜브 내에 라만 스펙트럼을 기록하였다. 피크 선택을 위해 절대 역치 0.5 및 감도 65%를 적용시켰다.

시차 주사 열량계 (DSC)

말레에이트 및 토실레이트에 대한 DSC 열분석도는 퍼킨 엘머 다이아몬드 (Perkin Elmer Diamond) DSC를 사용하여 기록하였다. 말레에이트, 이수화물 및 아세트산 용매화물에 대한 DSC 열분석도는 열 분석기 DSC Q1000을 사용하여 기록하였다. 샘플을 10°C min<sup>-1</sup>에서 오픈 팬 내에서 가열하였다.

특허 및 특허 출원을 비제한적으로 포함하는 본 명세서에 언급된 모든 공보는 각 개별 공보가 완전히 기재된 것처럼 본원에 참고문헌으로 혼입된 것으로 구체적이고 개별적으로 제시된 바와 같이 본원에 참고문헌으로 혼입되어 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레에이트 및 이의 제약상 허용되는 용매화물로부터 선택되는 하나 이상의 화학 물질.

청구항 2.

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 토실레이트 및 이의 제약상 허용되는 용매화물로부터 선택되는 하나 이상의 화학 물질.

청구항 3.

제1항에 있어서, 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 대 말레산의 비율 (몰 기준)이 1:1인 화학 물질.

청구항 4.

제2항에 있어서, 7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제핀 대 p-톨루엔술포산의 비율 (몰 기준)이 1:1인 화학 물질.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태인 화학 물질.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에서 청구된 바와 같은 화학 물질 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 7.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에서 사용하기 위한 화학 물질.

청구항 8.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 정신병적 장애의 치료에서 사용하기 위한 화학 물질.

청구항 9.

정신병적 장애의 치료를 위한 약제 제조에서의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화학 물질의 용도.

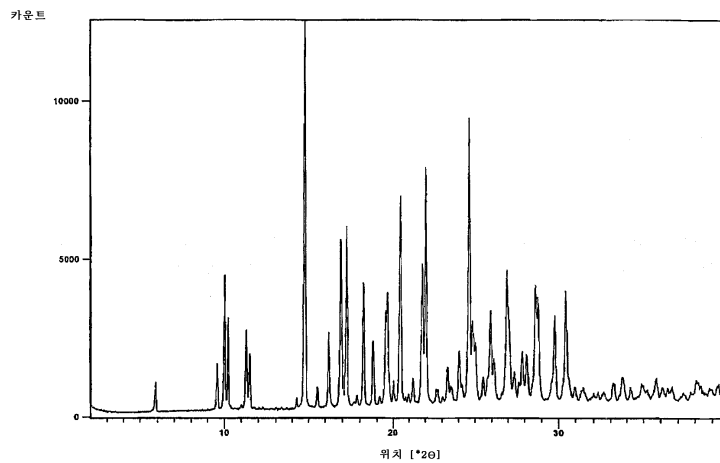
청구항 10.

정신병적 장애의 치료가 필요한 인간을 비롯한 포유동물에게 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화학 물질을 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간을 비롯한 포유동물에서의 정신병적 장애의 치료 방법.

도면

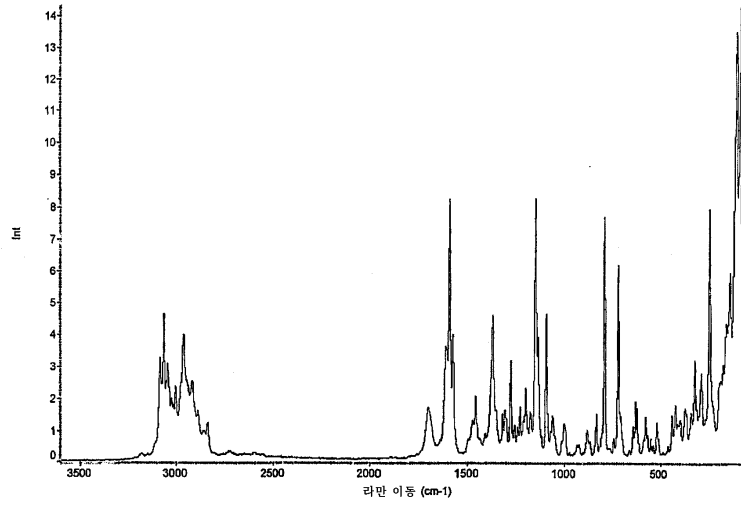
도면1

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피눔 말레이트에 대한 X-선 분말 회절 (XRPD).  
XRPD 각 및 d-간격은 표1에 기록하였다.



도면2

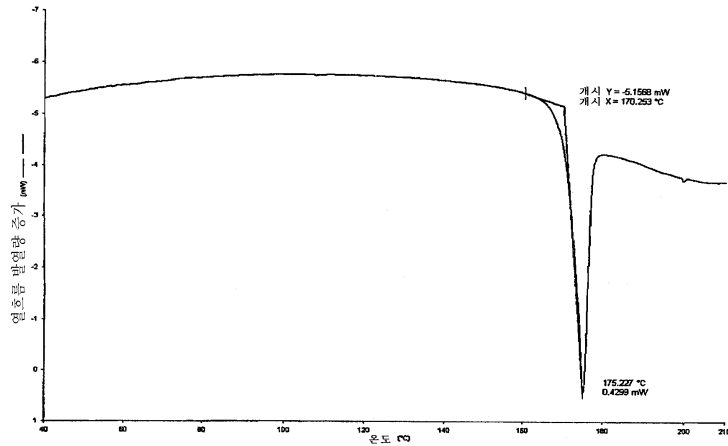
7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레이트의 라만 스펙트럼.



하기에서 밴드가 관찰되었다 : 3082, 3062, 3042, 3002, 2963, 2918, 2843, 1702, 1611, 1590, 1574, 1459, 1369, 1316, 1305, 1276, 1256, 1239, 1226, 1199, 1176, 1148, 1136, 1093, 1060, 1000, 924, 883, 836, 795, 750, 727, 648, 636, 628, 582, 555, 520, 441, 421, 396, 372, 341, 322, 289, 247, 178, 162, 144, 113, 93  $\text{cm}^{-1}$ .

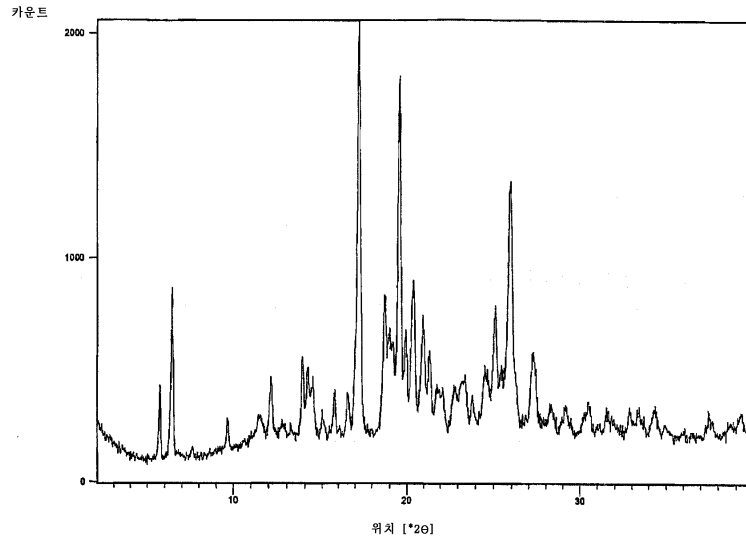
도면3

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레이트의 시차 주사 열량계(DSC) 열분석도



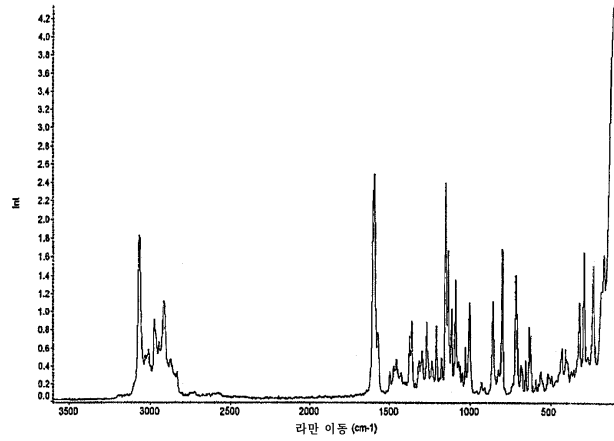
도면4

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레이트에 대한 XRPD. XRPD 각 및 d-간격은 표2에 기록하였다.



도면5

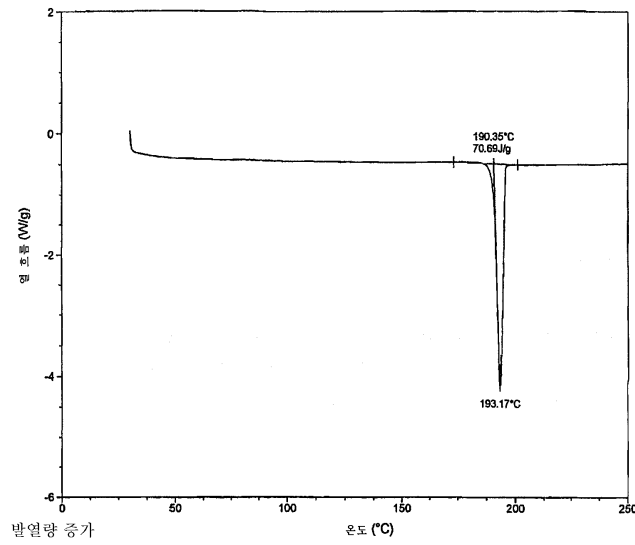
7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 토실레이트의 라만 스펙트럼.



하기에서 밴드가 관찰되었다: 3068, 3012, 2975, 2947, 2915, 2877, 1600, 1592, 1575, 1495, 1457, 1379, 1365, 1319, 1301, 1272, 1240, 1210, 1178, 1151, 1135, 1113, 1090, 1049, 1027, 1003, 927, 859, 801, 721, 689, 659, 637, 627, 593, 564, 518, 495, 430, 408, 320, 293, 236, 168, 109  $\text{cm}^{-1}$ .

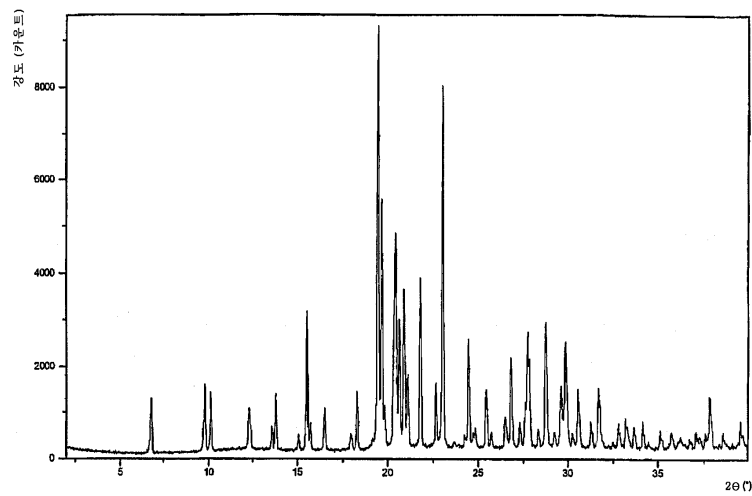
도면6

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 토실레이트의 DSC 열분석도



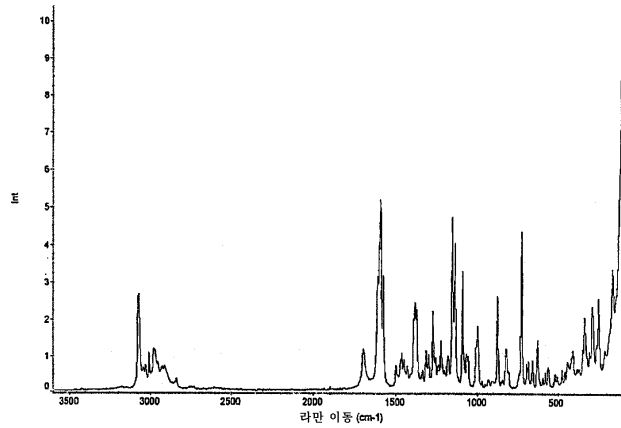
도면7

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-메톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레이트, 이수화물에 대한 XRPD. XRPD 각 및 d-간격은 표3에 기록하였다.



도면8

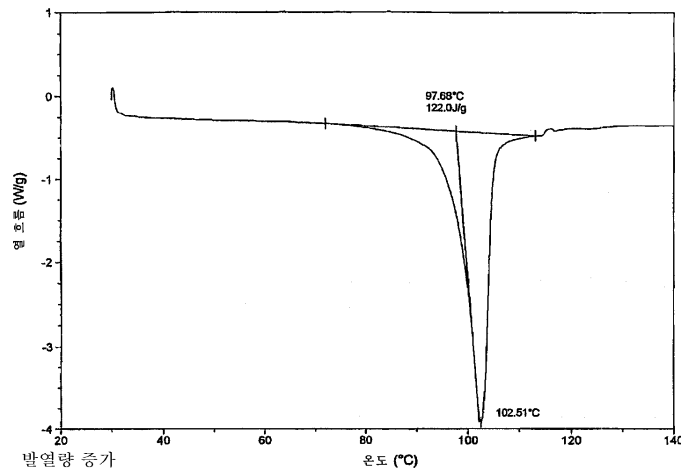
7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-데톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레레이트, 이수화물의 라만 스펙트럼



하기에서 밴드가 관찰되었다 : 3070, 3030, 3007, 2977, 2912, 1697, 1609, 1600, 1591, 1575, 1498, 1464, 1449, 1428, 1380, 1370, 1334, 1314, 1298, 1271, 1238, 1221, 1178, 1152, 1136, 1092, 1068, 996, 871, 817, 723, 693, 684, 659, 629, 580, 561, 519, 475, 456, 438, 404, 332, 300, 284, 246, 164, 105, 87 cm<sup>-1</sup>.

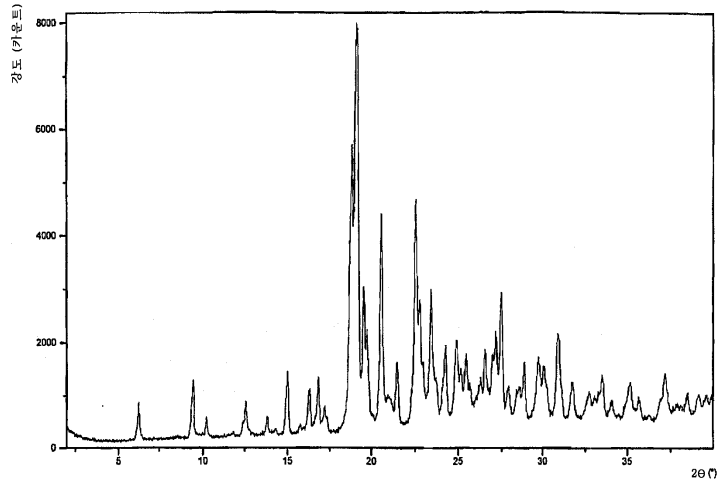
도면9

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-데톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피늄 말레레이트, 이수화물의 DSC 열분석도



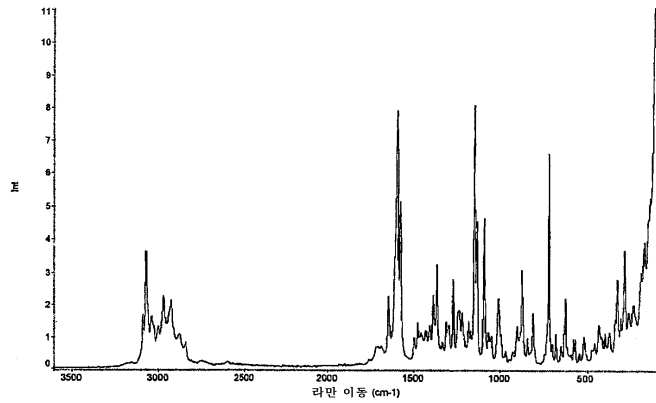
도면10

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-데톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피눔 말레이트, 아세트산 용매화물에 대한 XRPD.  
XRPD 각 및 d-간격은 표4에 기록하였다.



도면11

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술폰닐]-8-데톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피눔 말레이트, 아세트산 용매화물의 라만 스펙트럼



하기에서 밴드가 관찰되었다: 3088, 3070, 3040, 3000, 2972, 2927, 2849, 1683, 1643, 1591, 1576, 1496, 1477, 1431, 1409, 1389, 1368, 1335, 1313, 1298, 1272, 1238, 1220, 1182, 1170, 1147, 1132, 1090, 1067, 1009, 968, 902, 873, 842, 811, 723, 704, 682, 655, 629, 578, 569, 521, 459, 434, 398, 374, 328, 308, 284, 260, 234, 189, 170, 114, 92 cm<sup>-1</sup>.

도면12

7-[4-(4-클로로벤질옥시)벤젠술포닐]-8-데톡시-3-메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-3-벤즈아제피눔 말레이트, 아세트산 용매화물의 DSC 열분석도

