

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁶ C07D 451/02 A61K 31/46	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2004년11월03일 10-0446571 2004년08월23일
(21) 출원번호 (22) 출원일자 번역문제출일자 (86) 국제출원번호 (86) 국제출원일자 (81) 지정국	10-1998-0706518 1998년08월21일 1998년08월21일 PCT/EP1997/000850 1997년02월21일 국내특허 : 아일랜드 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 쿠바 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 북한 라이베리아 AP ARIPO특허 : 케 냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 케냐 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 오스트리아 스위스 스페인 핀란드 영국	(65) 공개번호 (43) 공개일자 (87) 국제공개번호 (87) 국제공개일자
(30) 우선권 주장	0194/96 1996년02월22일 덴마크(DK)	
(73) 특허권자	뉴로서치 에이/에스	
(72) 발명자	덴마크 디케이-2750 발러럽 페더스트럼베이 93 셀-크뤼거 외르크엔 덴마크 데카-2600 글로스트롬 에이비달스베이 127 몰트 페터 덴마크 데카-3050 훌레벡 랑게브예르크베이 355 베트젠 프랑크 덴마크 데카-2730 헤를레프 아팔데트 22	
(74) 대리인	이병호	

심사관 : 김경미

(54) 트로판-유도체, 이의제조방법및이를포함하는약제학적조성물

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 유용한 모노아민 신경전달물질(예를 들면, 도파민, 세로토닌 및 노르아드레날린) 재흡수 억제제(re-uptake inhibitor)인 신규한 트로판-유도체 및 파킨슨병, 우울증, 강박장애, 공황장애, 치매, 기억력 감퇴, 주의력 결핍 기능항진 장애, 비만증, 불안, 식이 장애 및 코카인 남용을 포함한 약물 중독이나 약물 오용과 같은, 모노아민 신경전달물질의 재흡수 억제에 반응하는 장애 또는 질환을 치료하기 위한 신규한 트로판-유도체의 용도에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 뇌는 화학적 메신저를 통해 서로 교통하는 다수의 뉴런으로 이루어진다. 각각의 뉴런은 뉴런의 세포막에 있는 수용체로서 언급되는 부위에서 작용하는 신경화학물질 또는 신경전달물질을 생성한다. 모노아민 신경전달물질로서 언급되는 신경전달물질의 한가지 그룹으로는 세로토닌, 도파민 및 노르아드레날린이 있다.
- <3> 모노아민 신경전달물질은 뉴런 사이에 있는 시냅스 간극으로 방출되어 시냅스후 수용체 활성을 자극한다. 모노아민 신경전달물질의 제거(또는 불활성화)는 주로 시냅스전 말단으로의 재흡수 메카니즘에 의해 일어난다. 재흡수를 억제함으로써, 모노아민 신경전달물질의 생리학적 활성이 강화된다.
- <4> 뇌의 세로토닌성 신경계가 각종 생리학적 작용에 영향을 미치는 것으로 알려져 왔으며, 이로 인해 세로토닌 재흡수 억제 활성을 가지는 화합물은 사람을 포함한 포유동물에 있어서 신경계와 관련된 각종 질환(예를 들면, 식이 장애, 우울증, 강박장애, 공황장애, 알콜중독, 동통, 기억력 감퇴 및 불안)을 치료할 수 있는 능력을 가질 것으로 예측된다. 이러한 질환으로는 가성 치매 또는 간지 증후군(Ganser's syndrome), 편두통, 병적기아, 비만증, 월경전 증후군 또는 후기 황체기 증후군, 흡연 과다, 공황장애, 외상후 증후군, 기억력 상실, 노화에 따른 치매, 후천성 면역결핍 증후군, 치매 콤플렉스, 노화에 따른 기억력 기능장애, 대인공포증, 주의력 결핍 기능항진 장애, 만성 피로 증후군, 조루증, 발기 곤란, 신경성 식욕부진, 수면장애, 자폐증, 무언증 또는 발모광증과 같은, 우울증과 관련된 질환이 포함된다.

- <5> 주요한 정동성(affective) 질환의 병태생리학에 대하여 충분히 이해되지 못한 상태이며, 몇가지 신경전달물질이 주요 우울증의 병태생리학에 관련된다.
- <6> 이미프라민 및 아미트립틸린과 같은 노르아드레날린과 세로토닌의 혼성 재흡수 억제제와, 데시프라민, 노르트립틸린 및 프로트립틸린과 같은 노르아드레날린-재흡수 억제제는 항우울증 치료에 널리 사용되고 있는 의약품이다. 또한, 예비임상적 증후 및 임상적 증후 중의 몇가지 경향에서는 세로토닌-매개성 신경전달의 강화가 항우울증 치료에서 현재 사용되는 가장 최신의 약제(플루옥세틴, 시탈로프람 및 파록세틴)의 치료학적 효과의 기초가 될 수 있는 것으로 지적하고 있다.
- <7> 현재 사용되는 세로토닌 재흡수 억제제는 역설적으로 수분이내에 세로토닌 수송체를 억제하는데 반하여, 3 내지 4주 동안 치료한 후에만이 이들이 충분한 항우울증 효과를 나타내는데, 이는 재흡수 억제 자체가 항우울성 반응을 초래하는 것이 아니라 추가의 적응성 변화가 이들의 치료 효과의 근간이 되고/되거나 이들의 치료 효과에 기여한다는 사실을 가리킨다. 항우울증 효력 발생 지연이 현재 사용되는 모노아민 재흡수 억제제에 심각한 결점이 되는 것으로 사료된다.
- <8> 강력한 도파민 재흡수 억제 활성은 바람직하지 못한 중추성 자극 효과의 위험 부담을 안고 있다. 다른 한편으로, 중양 대뇌변연계(mesolimbic) 도파민 시스템에 미치는 활성 효과가 내인성 보상 시스템을 강화시키는 메커니즘에 의한 현행 항우울증 치료의 공통적인 메커니즘을 뒷받침하고 있는 것으로 여겨진다. 따라서, 균형잡힌 적당한 도파민 재흡수 억제 활성과 함께 강력한 세로토닌 재흡수 억제 활성을 가지는 화합물은 항우울증 효력을 신속하게 발생시키는 제제를 제공할 수 있다.
- <9> 본 발명의 화합물은 또한 유용한 도파민 재흡수 억제제이며, 파킨슨병, 우울증, 비만증, 수면발작, 코카인 남용을 포함한 약물 중독 또는 오용, 주의력 결핍 기능항진 장애, 투렛병(Gilles de la Tourettes disease) 및 노인성 치매의 치료에 유용한 것으로 간주된다. 도파민 재흡수 억제제는 도파민 뉴런을 통해 아세틸콜린의 방출을 간접적으로 높여주기 때문에 알츠하이머병, 초로성 치매, 노화에 따른 기억 기능장애 및 만성 피로 증후군과 같은 기억력 감퇴를 치료하는 데 유용하다. 노르아드레날린 재흡수 억제제는 주의력, 경계, 각성, 조심성을 강화시키고 우울증을 치료하는 데 유용한 것으로 생각된다.
- <10> 본 발명의 목적은 모노아민 신경전달물질 재흡수 억제제이고, 따라서 파킨슨병, 우울증 및 관련 질환, 강박장애, 공황장애, 치매, 기억력 감퇴, 주의력 결핍 기능항진 장애, 비만증, 불안, 식이 장애 및 코카인 남용을 포함한 약물 중독이나 약물 오용과 같은 질환을 치료하는 데 유용한 신규한 트로판-유도체를 제공하는 것이다.
- <11> 본 발명의 또다른 목적은 신규한 트로판-유도체를 함유하는 신규한 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- <12> 본 발명의 또다른 목적은 파킨슨병, 우울증 및 관련 질환, 강박장애, 공황장애, 치매, 기억력 감퇴, 주의력 결핍 기능항진 장애, 비만증, 불안, 식이 장애, 코카인 남용을 포함한 약물 중독이나 약물 오용과 같은, 모노아민 신경전달 물질의 재흡수 억제에 반응하는 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하는 것이다.
- <13> 그외의 목적들은 이후에서 당해 기술분야의 숙련가들에게 분명해질 것이다.

발명의 상세한 설명

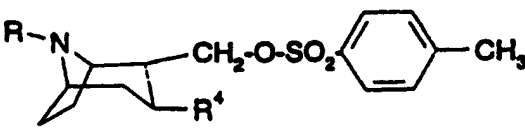
- <14> 본 발명은 특히, 단독으로 또는 배합물로서
- <15> 화학식 a, b, c 또는 d의 화합물 또는 이들의 혼합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염;
- <16> 2-메톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,
- <17> 2-이소프로폭시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,
- <18> 2-에톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,
- <19> 2-사이클로프로필메틸옥시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,
- <20> 2-메톡시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판,
- <21> N-노르메틸-2-메톡시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판,
- <22> 2-에톡시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판,
- <23> N-노르메틸-2-메톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,
- <24> N-노르메틸-2-에톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,
- <25> N-노르메틸-2-에톡시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판,
- <26> 2-에틸티오메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,
- <27> 2-사이클로프로필메틸옥시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판 또는
- <28> N-노르메틸-2-사이클로프로필메틸옥시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 부가염;
- <29> (1R,2R,3S)-2-메톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,
- <30> (1R,2R,3S)-2-이소프로폭시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,
- <31> (1R,2R,3S)-2-에톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,

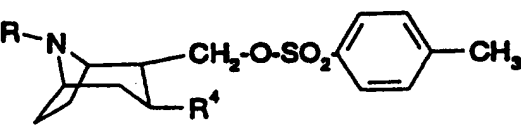
- <32> (1R,2R,3S)-2-사이클로프로필메틸옥시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,
 <33> (1R,2R,3S)-2-메톡시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판,
 <34> (1R,2R,3S)-N-노르메틸-2-메톡시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판,
 <35> (1R,2R,3S)-2-에톡시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판,
 <36> (1R,2R,3S)-N-노르메틸-2-메톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,
 <37> (1R,2R,3S)-N-노르메틸-2-에톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,
 <38> (1R,2R,3S)-N-노르메틸-2-에톡시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판,
 <39> (1R,2R,3S)-N-노르메틸-2-사이클로프로필메틸옥시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판,
 <40> (1R,2R,3S)-2-사이클로프로필메틸옥시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판 또는
 <41> (1R,2R,3S)-2-에틸티오메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판인 화합물 또는 약제학적으로 허용되는
 이의 부가염;

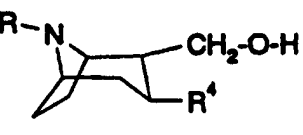
<42> 치료학적 유효량의 상기 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 부가염을 하나 이상의 약제학
 적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 약제학적 조성물;

<43> 중추 신경계에서 모노아민 신경전달물질의 재흡수 억제에 반응하는 장애 또는 질환인, 사람을 포
 함한 살아 있는 동물의 장애 또는 질환 치료용 약제를 제조하기 위한 상기 화합물의 용도;

<44> 파킨슨병, 우울증, 가성 치매, 비만증, 수면발작, 약물 중독 및/또는 남용, 주의력 결핍 기능향
 진 장애, 노인성 치매 또는 인식 기능장애 치료용 약제를 제조하기 위한 상기 화합물의 용도;

- <45>  화학식 R-N 의 화합물 또는 이의 에난티오머 또는
 이의 혼합물(여기서, R 및 R⁴는 청구의 범위 제10항에서 정의한 바와 같다)을 화학식 R'-Z-Na의 알콜레이
 트(여기서, R'는 청구의 범위 제10항에서 정의한 바와 같고, Z는 O 또는 SO이다)와 반응시켜 본 발명의 화
 합물(여기서, X는 O 또는 S이다)을 형성하는 단계,

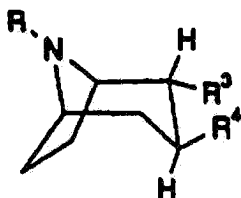
- <46>  화학식 R-N 의 화합물 또는 이의 에난티오머 또는
 이의 혼합물(여기서, R 및 R⁴는 청구의 범위 제10항에서 정의한 바와 같다)을 화학식 NHR''-R'의 아민과 반
 응시켜 본 발명의 화합물(여기서, X는 NR''이다)을 형성하는 단계 또는

- <47>  화학식 R-N 의 화합물 또는 이의 에난티오머 또는 이의 혼합물(여기서,
 R 및 R⁴는 청구의 범위 제10항에서 정의한 바와 같다)을 수소화나트륨 및 화학식 R'-SO₂의 화합물과 반응
 시켜 본 발명의 화합물(여기서, X는 O이다)을 형성하는 단계를 포함하는 상기 화합물의 제조방법;

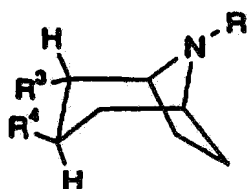
<48> 상기 화합물을 모노아민 신경전달물질 재흡수 억제에 반응하는 장애 또는 질환의 치료를 필요로
 하는, 사람을 포함한 살아 있는 동물에 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하여, 모노아민 신경전
 달물질 재흡수 억제에 반응하는 장애 또는 질환을 치료하는 방법; 및

<49> 파킨슨병, 우울증, 가성 치매, 비만증, 수면발작, 약물중독 및/또는 남용, 주의력 결핍 기능향진
 장애, 인식 기능장애 또는 노인성 치매를 치료하는 상기와 같은 방법을 포함한다.

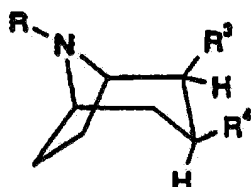
<50> [화학식 a]



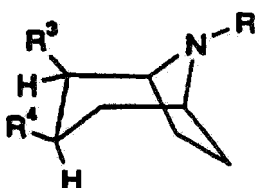
<52> [화학식 b]



<54> [화학식 c]



<56> [화학식 d]



<58> 상기 화학식 a, b, c 및 d에서,

<59> R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 또는 2-하이드록시에틸이고,

<60> R³은 -CH₂-X-R'¹ [여기서, X는 O, S 또는 NR'' (여기서, R''는 수소 또는 알킬이다)이고, R'¹는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 또는 -CO-알킬이다]이며,

<61> R⁴는 할로겐, CF₃, CN, 알콕시, 사이클로알콕시, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 니트로, 헤테로아릴 및 아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 1회 이상 치환될 수 있는 페닐; 3,4-메틸렌디옥시페닐; 할로겐, CF₃, CN, 알콕시, 사이클로알콕시, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 니트로, 헤테로아릴 및 아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 1회 이상 치환될 수 있는 벤질; 할로겐, CF₃, CN, 알콕시, 사이클로알콕시, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 니트로, 헤테로아릴 및 아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 1회 이상 치환될 수 있는 헤테로아릴; 또는 할로겐, CF₃, CN, 알콕시, 사이클로알콕시, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 니트로, 헤테로아릴 및 아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 1회 이상 치환될 수 있는 나프틸이다.

<62> 약제학적으로 허용되는 부가염의 예로는 하이드로클로라이드, 브롬화수소염, 인산염, 질산염, 과염소산염, 황산염, 시트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 말레이트, 푸마레이트, 만델레이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, 신나메이트, 벤젠설포네이트, 메탄설포네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 톨루엔-p-설포네이트, 포르메이트, 말로네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 살리실레이트 및 아세테이트와 같은 유기 산 부가염 및 무기 산 부가염이 있다. 이러한 염들은 당해 기술분야에서 잘 알려져 있는 과정들에 의해 형성된다.

<63> 옥살산과 같은 기타의 산들은 그 자체로 약제학적으로 허용되는 것은 아니지만 본 발명의 화합물과 약제학적으로 허용되는 이의 산 부가염을 수득하는 데 있어서 중간체로서 유용한 염을 제조하는 데 유용할 수 있다.

<64> 할로겐은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.

<65> 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함하지만 이에 국한되지 않는, 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 측쇄를 의미하며, 바람직한 그룹은 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필이다.

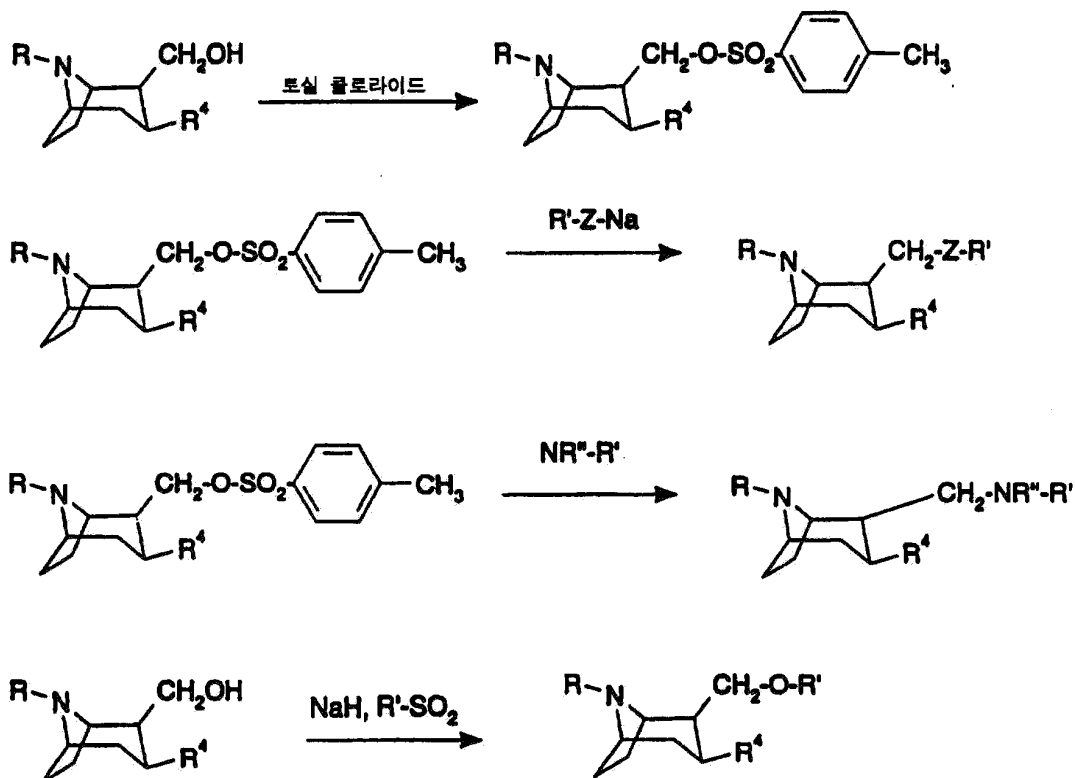
<66> 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실을 포함하지만 이에 국한되지 않는, 탄소수 3 내지 7의 사이클릭 알킬을 의미한다.

<67> 알케닐은 예를 들면, 에테닐, 1,2- 또는 2,3-프로페닐, 1,2-, 2,3- 또는 3,4-부테닐을 포함하지만 이에 국한되지 않는, 하나 이상의 이중결합을 포함하는 탄소수 2 내지 6의 그룹을 의미한다.

<68> 알키닐은 에티닐, 2,3-프로피닐, 2,3- 또는 3,4-부티닐을 포함하지만 이에 국한되지 않는, 하나 이상의 삼중결합을 포함하는 탄소수 2 내지 6의 그룹을 의미한다.

<69> 사이클로알킬알킬은 상기와 같은 사이클로알킬 및 상기와 같은 알킬을 의미하며, 예를 들면 사이클로프로필메틸을 의미한다.

- <70> 알콕시는 0-알킬(여기서, 알킬은 앞서 정의한 바와 같다)이다.
- <71> 사이클로알콕시는 0-사이클로알킬(여기서, 사이클로알킬은 앞서 정의한 바와 같다)이다.
- <72> 아미노는 NH₂ 또는 NH-알킬 또는 N-(알킬)₂(여기서, 알킬은 앞서 정의한 바와 같다)이다.
- <73> 헤테로아릴은 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 모노사이클릭 그룹이다. 이러한 헤테로아릴 그룹으로 는 예를 들면, 옥사졸-2-일, 옥사졸-4-일, 옥사졸-5-일, 이속사졸-3-일, 이속사졸-4-일, 이속사졸-5-일, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 이소티아졸-3-일, 이소티아졸-4-일, 이소티아졸-5-일, 1,2,4-옥사디아졸-3-일, 1,2,4-옥사디아졸-5-일, 1,2,4-티아디아졸-3-일, 1,2,4-티아디아졸-5-일, 1,2,5-옥사디아졸-3-일, 1,2,5-옥사디아졸-4-일, 1,2,5-티아디아졸-3-일, 1,2,5-티아디아졸-4-일, 1-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 2-푸라닐, 3-푸라닐, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 1-피라졸릴, 3-피라졸릴과 4-피라졸릴이 포함된다.
- <74> 아릴은 페닐 및 나프틸과 같은 방향족 탄화수소이다.
- <75> 또한, 이러한 본 발명의 화합물들은 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매로 용매화된 형태 뿐만 아니라 용매화되지 않은 형태로도 존재할 수 있다. 통상적으로, 본 발명의 목적을 위해, 용매화된 형태는 용매화되지 않은 형태와 대등한 것으로 간주된다.
- <76> 당해 기술분야의 숙련가들은 본 발명의 화합물이 여러개의 키랄 중심을 함유하며 이러한 화합물이 이성체(즉, 에난티오머) 형태로 존재한다는 것을 인지할 것이다. 본 발명은 이러한 모든 이성체 및 라세미 혼합물을 포함한 이의 혼합물을 포함한다.
- <77> 라세미 형태는 공지된 방법, 예를 들면 광학활성 산으로 라세미체의 부분 입체이성체 염을 분리시키는 방법 및 염기로 처리함으로써 광학활성 아민 화합물을 유리시키는 방법에 의해 광학 대장체 (antipode)로 분리될 수 있다. 라세미체를 광학 대장체로 분리시키는 또다른 방법은 광학활성 매트릭스 상의 크로마토그래피에 기초한다. 따라서, 본 발명의 라세미 화합물은 예를 들면, d- 또는 l-(타르트레이트, 만델레이트 또는 캄포르설포네이트) 염의 분별 결정화에 의해 이의 광학 대장체로 분리될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 본 발명의 화합물과 (+) 또는 (-) 페닐알라닌, (+) 또는 (-) 페닐글리신, (+) 또는 (-) 캄판산으로부터 유도된 것과 같은 광학적으로 활성인 활성화된 카복실산과의 반응에 의한 부분 입체이성체 아미드의 형성 또는 본 발명의 화합물과 광학활성 클로로포르메이트와의 반응에 의한 부분입체이성체 카바메이트의 형성 등에 의해 분리될 수 있다.
- <78> 당해 기술분야의 숙련가들에게 공지되어 있는, 또다른 광학 이성체의 분리방법이 사용될 수 있으며, 이는 당해 기술분야의 일반적인 기술가들에게 명백할 것이다. 이러한 방법으로는 문헌(참조: J. Jaques, A. Collet and S. Wilen in "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981))에 논의된 방법이 포함된다.
- <79> 또한, 광학활성 화합물을 광학활성 출발물질로부터 제조될 수 있다.
- <80> 하기의 반응식은 본 발명의 화합물을 제조할 수 있는 방법을 예시하고 있다.
- <81> [반응식 1]



- <83> 상기 반응식의 공정들은 통상적인 방법으로 수행된다. 상기 반응식에서, 치환체 Z는 0 또는 S를 의미한다.
- <84> 본원에 기술되어 있는 공정을 위한 출발물질은 공지되어 있거나, 또는 시판되는 물질로부터 공지된 방법으로 제조할 수 있다(WO 제95/28401호 참조).
- <85> 본 발명의 화합물은 통상적인 방법을 사용하여 본 발명의 또다른 화합물로 전환시킬 수 있다.
- <86> 본원에 기술된 반응의 생성물은 추출, 결정화, 증류, 크로마토그래피 등과 같은 통상적인 수단에 의해 분리된다.
- <87> **생물학**
- <88> ³H-WIN 35428의 시험관내 억제에 대한 하기 시험에서, 본 발명의 화합물이 도파민 수송체에 결합할 수 있는 능력을 시험하였다.
- <89> **³H-WIN 35428 결합의 시험관내 억제**
- <90> **배경:**
- <91> 신경 말단에 위치한 도파민 수송체/재흡수 부위가 도파민을 시냅스 간극으로부터 제거시킴으로써 신경원 신호전달을 종결시키는 작용을 하는 것으로 추측된다. ³H-도파민이 시냅토솜으로 흡수되는 정도 또는 수송체에 결합되는 것으로 알려진 ³H-리간드를 사용한 막 결합 분석으로 도파민 수송체 내재성 단백질의 활성 또는 존재를 시험관 내에서 측정할 수 있다.
- <92> 코카인의 시험관내 결합 연구들에서는 코카인이 도파민 수송체에 결합하여 ³H-도파민 흡수를 억제시킨다는 것을 입증하였다. 수많은 리간드 중의 몇가지 구조적 유형이 도파민 흡수 부위에 결합하는 것으로 보고되었으나, 이들의 결합 부위가 코카인의 결합 부위와 동일한지에 대해서는 여전히 의문의 여지가 있다. 코카인의 구조 유사체인 ³H-WIN 35428은 도파민 수송체 복합체에 선택적으로 결합하며 이에 대한 높은 친화력을 가진다.
- <93> **조직 제조:**
- <94> 달리 지시가 없는 한, 0 내지 4°C에서 제조한다. 수컷 위스터 래트(150 내지 200g)로부터의 선조체(corpus striatum)를 균질화기(제품명: Ultra-Turrax homogenizer)를 사용하여 NaH₂PO₄ (50mM, pH 7.4) 10ml 속에서 5 내지 10초 동안 균질화시킨다. 생성된 현탁액을 27,000 x g에서 15분 동안 원심분리한다. 상층액은 버리고, 펠렛은 pH 7.4의 50mM NaH₂PO₄(본래의 조직 1g당 1000ml) 속에서 재현탁하여 결합분석에 사용한다.
- <95> **분석:**
- <96> 조직의 분취량 0.5ml를 시험 용액 25ml와 ³H-WIN 35428(최종 농도 1nM)에 가하고 혼합하여 2°C에서 60분 동안 항온처리한다. 코카인(최종 농도 30mM)을 사용하여 비특이 결합을 측정한다. 항온처리 후, 샘플에 빙냉 완충액 5ml를 가하고, 이를 흡인하에서 와트만 GF/C 유리섬유 필터에 직접 가한 다음 즉시 빙냉 완충액 5ml로 세척한다. 필터의 방사능 양을 통상의 액체 섬광계수기로 측정한다. 특이 결합은 총 결합에서 비특이 결합을 공제한 것이다.
- <97> IC₅₀을 계산하기 전에 특이 결합 억제가 25 내지 75%이어야 한다. 시험치는 IC₅₀(³H-WIN 35428의 특이 결합을 50%까지 억제시키는 시험 물질의 농도(μ M))으로서 나타낸다.
- <98> 본 발명의 화합물을 시험하여 수득한 결과가 하기 표 1에 제시되어 있다.

[표 1]

시험 화합물	시험관내 IC ₅₀ (μ M)
(1R,2R,3S)-2-메톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판	0.015
(1R,2R,3S)-2-에톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판	0.035

- <100> 상기에 제시되어 있는 시험 결과는 본 발명의 화합물이 도파민 수송체 복합체에 대하여 높은 친화력으로 결합함을 보여준다.
- <101> 또한, 본 발명의 화합물이 시냅토솜에서 도파민(DA), 노르아드레날린(NA) 및 세로토닌(5-HT)의 재흡수를 억제할 수 있는 능력을 시험하였다.
- <102> **배경:**
- <103> 신경 말단의 특정 신경전달물질 수송체/흡수 부위가 시냅스 간극으로부터 신경전달물질인 도파민, 노르아드레날린 및 세로토닌을 각각 제거시킴으로써 신경원 신호전달을 종결시키는 작용을 하는

것으로 추측된다. 수송체 내재성 단백질 활성은 ^3H -도파민, ^3H -노르아드레날린 및 ^3H -세로토닌 각각의 시냅소흡수로의 흡수도에 의해 시험관내에서 측정할 수 있다.

<104> **선조체 시냅소흡수에서 ^3H -도파민(^3H -DA) 흡수의 시험관내 억제**

<105> **조직 제조:**

<106> 달리 지시가 없는 한, 0 내지 4°C에서 제조한다. 수컷 위스터 래트(150 내지 200g)로부터의 선조체를 균질화기(제품명: Ultra-Turrax homogenizer)를 사용하여 1mM 파길린을 함유하는 빙냉 0.32M 슈크로스 100용적 속에서 5 내지 10초 동안 균질화시킨다. 모노아민 옥시다제 활성이 파길린의 존재하에서 억제된다. 균질화물을 1,000 x g에서 10분 동안 원심분리한다. 그후, 생성된 상층액을 27,000 x g에서 50분 동안 원심분리하고 상층액은 버린다. 펠렛(P₂)을 122mM NaCl, 0.16mM EDTA, 4.8mM KCl, 12.7mM Na₂HPO₄, 3.0mM NaH₂PO₄, 1.2mM MgSO₄, 1mM CaCl₂, 10mM 글루코즈 및 1mM 아스코브산을 함유하는, 산소화된(O₂ 96%:CO₂ 4%로 이루어진 대기로 30분 이상 평형화시킨) pH 7.2의 크랩스-링거 배양 완충액(본래의 조직 1g 당 8000ml) 속에서 재현탁시킨다.

<107> **분석:**

<108> 조직 현탁액의 분취량 4.0ml를 시험 용액 100 μ l와 ^3H -DA(최종 농도 1nM) 100 μ l에 가하고 혼합하여 37°C에서 25분 동안 항온처리한다. 벤트트로핀(최종 농도 10 μ M)을 사용하여 비특이 흡수를 측정한다. 항온처리 후, 샘플을 흡인하에서 와트만 GF/C 유리섬유 필터에 직접 붓는다. 그후 필터를 0.9%(w/v) NaCl 빙냉 용액 5ml로 3회 세척한다. 필터의 방사능 양을 통상의 액체 섬광계수기로 측정한다. 특이 흡수도를 총 흡수도와 비특이 흡수도 간의 차이로서 계산한다.

<109> IC₅₀을 계산하기 전에 특이 결합 억제율이 25 내지 75%이어야 한다.

<110> 시험치는 IC₅₀(^3H -DA의 특이 결합을 50%까지 억제시키는 시험 물질의 농도(μ M))로서 나타낸다.

<111> **해마 시냅소흡수에서의 ^3H -노르아드레날린(^3H -NA) 흡수의 시험관내 억제**

<112> **조직 제조:**

<113> 달리 지시가 없는 한, 0 내지 4°C에서 제조한다. 수컷 위스터 래트(150 내지 200g)로부터의 해마를 균질화기(제품명: Ultra-Turrax homogenizer)를 사용하여 1mM 파길린을 함유하는 빙냉 0.32M 슈크로스 100용적에서 5 내지 10초 동안 균질화시킨다. 모노아민 옥시다제 활성이 파길린의 존재하에서 억제된다. 균질화물을 1,000 x g에서 10분 동안 원심분리한다. 그후, 생성된 상층액을 27,000 x g에서 50분 동안 원심분리하고 상층액은 버린다. 펠렛(P₂)을 122mM NaCl, 0.16mM EDTA, 4.8mM KCl, 12.7mM Na₂HPO₄, 3.0mM NaH₂PO₄, 1.2mM MgSO₄, 0.97mM CaCl₂, 10mM 글루코즈 및 1mM 아스코브산을 함유하는, 산소화된(O₂ 96%:CO₂ 4%로 이루어진 대기로 30분 이상 평형화시킨) pH 7.2의 크랩스-링거 배양 완충액(본래의 조직 1g당 2000 ml)속에서 재현탁시킨다.

<114> **분석:**

<115> 조직 현탁액의 분취량 4.0ml를 시험 용액 100 μ l와 ^3H -NA(최종 농도 1nM) 100 μ l에 가하고 혼합하여 37°C에서 90분 동안 항온처리한다. 데시프라민(최종 농도 1 μ M)을 사용하여 비특이 흡수도를 측정한다. 항온처리 후, 샘플을 흡인하에서 와트만 GF/C 유리섬유 필터에 직접 붓는다. 그후 필터를 0.9%(w/v) NaCl 빙냉 용액 5ml로 3회 세척한다. 필터의 방사능 양을 통상의 액체 섬광계수기로 측정한다. 특이 흡수도를 총 흡수도와 비특이 흡수도 간의 차이로서 계산한다.

<116> IC₅₀을 계산하기 전에 특이 결합 억제율이 25 내지 75%이어야 한다.

<117> 시험치는 IC₅₀(^3H -NA의 특이 결합을 50%까지 억제시키는 시험 물질의 농도(μ M))로서 나타낸다.

<118> **피질 시냅소흡수에서의 ^3H -5-하이드록시트립타민(^3H -5-HT, 세로토닌) 흡수의 시험관내 억제**

<119> **조직 제조:**

<120> 달리 지시가 없는 한, 0 내지 4°C에서 제조한다. 수컷 위스터 래트(150 내지 200g)로부터의 대뇌 피질을 균질화기(제품명: Ultra-Turrax homogenizer)를 사용하여 1mM 파길린을 함유하는 빙냉 0.32M 슈크로스 100용적 속에서 5 내지 10초 동안 균질화시킨다. 모노아민 옥시다제 활성이 파길린의 존재하에서 억제된다. 균질화물을 1,000 x g에서 10분 동안 원심분리한다. 그후, 생성된 상층액을 27,000 x g에서 50분 동안 원심분리하고 상층액은 버린다. 펠렛(P₂)을 122mM NaCl, 0.16mM EDTA, 4.8mM KCl, 12.7mM Na₂HPO₄, 3.0mM NaH₂PO₄, 1.2mM MgSO₄, 1mM CaCl₂, 10mM 글루코즈 및 1mM 아스코브산을 함유하는, 산소화된(O₂ 96%:CO₂ 4%로 이루어진 대기로 30분 이상 평형화시킨) pH 7.2의 크랩스-링거 배양 완충액(본래의 조직 1g 당 1000ml) 속에서 재현탁시킨다.

<121> **분석:**

<122> 조직 현탁액의 분취량 4.0ml를 시험 용액 100 μ l와 ^3H -5-HT(최종 농도 1nM) 100 μ l에 가하고 혼합하여 37°C에서 30분 동안 항온처리한다. 시탈로프람(최종 농도 1 μ M)을 사용하여 비특이 흡수도를 측정한다. 항온처리 후, 샘플을 흡인하에서 와트만 GF/C 유리섬유 필터에 직접 붓는다. 그후 필터를

0.9%(w/v) NaCl 병용 용액 5ml로 3회 세척한다. 필터의 방사능 양을 통상의 액체 섬광계수기로 측정한다. 특이 흡수도를 총 흡수도와 비특이 흡수도 간의 차이로서 계산한다.

- <123> IC₅₀을 계산하기 전에 특이 결합 억제율이 25 내지 75%이어야 한다.
- <124> 시험치는 IC₅₀(³H-5-HT의 특이 결합을 50%까지 억제시키는 시험 물질의 농도(μ M))으로서 나타낸다.
- <125> 본 발명의 화합물을 시험하여 수득한 시험 결과가 하기 표에 나타나 있다.

[표 2]

시험 화합물	DA-흡수 IC ₅₀ (nM)	NA-흡수 IC ₅₀ (nM)	5-HT-흡수 IC ₅₀ (nM)
(1R,2R,3S)-2-메톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판	10	2	10
(1R,2R,3S)-2-에톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판	8	3.2	11
(1R,2R,3S)-2-페닐티오메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판	4.3	2.8	9.2

- <127> 상기 제시된 결과들은 시험한 화합물들이 시범토سم에서 도파민, 노르아드레날린 및 세로토닌의 재흡수를 효과적으로 억제시킨다는 것을 보여준다.
- <128> **약제학적 조성물**
- <129> 본 발명의 화합물을 치료에 이용하기 위해 원료 화합물로서 투여할 경우, 활성 성분을 약제학적 제형으로서 제공하는 것이 바람직하다.
- <130> 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 유도체를 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 이의 담체 및 임의로, 기타의 치료 및/또는 예방 성분과 함께 포함하는 약제학적 제형을 제공한다. 담체(들)는 제형의 다른 성분들과 양립할 수 있으면서 이의 수검자에게 유해하지 않는다는 의미에서 "허용될 수" 있어야 한다.
- <131> 약제학적 제형으로는 경구, 직장, 비강, 국소(구강 및 설하 포함), 질 또는 비경구(근육내, 피하 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 제형 또는 흡입법 또는 통기법에 적합한 형태의 제형이 포함된다.
- <132> 따라서, 본 발명의 화합물은 통상적인 보조제, 담체 또는 희석제와 함께, 약제학적 조성물 및 이의 단위 투여형태로 될 수 있으며, 이러한 형태에서 경구용의 정제 또는 충전된 캡셀제와 같은 고형물, 또는 용액, 현탁액, 유액, 엘릭서제 또는 이들로 충전된 캡셀제와 같은 액체, 직장 투여용 좌제 형태, 또는 비경구(피하 포함)용 살균 주사 용액 형태로서 사용될 수 있다. 이러한 약제학적 조성물 및 이의 단위 투여 제형은 추가의 활성 화합물 또는 유효 성분을 함유하거나 함유하지 않으면서 통상의 성분들을 통상적인 비율로 포함할 수 있으며, 이러한 단위 투여 제형은 의도된 일일 투여량과 상응하는 정도의 적합한 유효량의 활성 성분을 함유할 수 있다. 따라서, 정제 1개당 활성 성분 10mg, 또는 보다 넓게는 0.1 내지 100mg을 함유하는 제형이 적합한 대표적인 단위 투여 제형이다.
- <133> 본 발명의 화합물은 광범위한 경구 및 비경구 투여 제형으로 투여될 수 있다. 당해 기술분야의 숙련자들에게 하기의 투여 제형이 활성 성분으로서 본 발명의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함할 수 있다는 것은 명백하다.
- <134> 본 발명의 화합물로부터 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 약제학적으로 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태의 제제로는 산제, 정제, 환제, 캡셀제, 카세제, 좌제 및 분산성 입제 등이 포함된다. 고형 담체는 희석제, 방향제, 가용화제, 윤활제, 현탁제, 결합제, 방부제, 정제 붕해제 또는 캡셀화 물질로서 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다.
- <135> 산제에 있어서, 담체는 미분된 활성 성분과의 혼합물인 미분된 고형물이다.
- <136> 정제에 있어서, 활성 성분은 필요한 결합능을 가지는 담체와 적합한 비율로 혼합되고 목적인 형태와 크기로 압축된다.
- <137> 산제와 정제는 바람직하게는 5 또는 10 내지 약 70%의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 담체는 탄산마그네슘, 스테아르산마그네슘, 활석, 당, 락토즈, 펙틴, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이다. "제제"라는 용어는 담체를 함유하거나 함유하지 않는 활성 성분이 담체에 의해 둘러싸여 담체와 결합하는 캡슐을 제공하는 담체로서 캡셀화 물질을 가지는 활성 화합물의 제형을 포함한다. 유사하게는, 카세제와 로젠지제가 포함된다. 정제, 산제, 캡셀제, 환제, 카세제 및 로젠지제가 경구 투여용으로 적합한 고체 제형으로서 사용될 수 있다.

- <138> 좌제를 제조하기 위해, 지방산 글리세라이드의 혼합물 또는 코코아 버터와 같은 저융점 왁스를 먼저 용해시키고, 이 속에서 활성 성분을 교반함으로써 균일하게 분산시킨다. 그후 용해된 균질 혼합물을 적당한 크기의 금형에 붓고 냉각시켜 고화시킨다.
- <139> 질 투여에 적합한 제형은 활성 성분 이외에 당해 기술분야에서 적합한 것으로 공지되어 있는 상기한 담체를 함유하는 페서리(pessary), 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 포움 또는 스프레이로서 존재할 수 있다.
- <140> 액체 형태의 제제로는 용액, 현탁액 및 유액, 예를 들면 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액이 포함된다. 예를 들면, 비경구 주사용 액체 제제는 폴리에틸렌 글리콜 수용액 속에서 용액으로서 제형화될 수 있다.
- <141> 따라서, 본 발명에 따르는 화합물은 비경구 투여용으로 제형화될 수 있으며(예를 들면, 일시 주사 또는 지속 주입과 같은 주사에 의해), 앰플, 예비충전된 시린지, 소량 주입 또는 방부제가 첨가된 다중 투여 용기 속의 단위 투여 제형으로 제공될 수도 있다. 당해 조성물은 현탁액, 용액, 또는 오일성 비히클이나 수성 비히클 중의 유액의 형태를 취할 수도 있고 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다. 또는, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클(예를 들면, 피로겐을 함유하지 않는 멸균수)을 가지는 구성을 위해, 살균된 고형물을 무균분리시키거나 용액으로부터 동결건조하여 수득한 분말 형태일 수 있다.
- <142> 경구용으로 사용하기에 적합한 수용액은 활성 성분을 물에 용해시키고, 경우에 따라 적합한 착색제, 방향제, 안정화제 및 증점제를 가함으로써 제조할 수 있다.
- <143> 경구용으로 사용하기에 적합한 수성 현탁액은 미분된 활성 성분을 천연 또는 합성 고무와 같은 점성 물질, 수지, 메틸셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스 또는 그외의 잘 알려진 현탁제와 함께 물 속에 분산시킴으로써 제조할 수 있다.
- <144> 또한, 사용 직전에 경구 투여용 액체형 제제로 전환되도록 의도된 고체형 제제가 포함된다. 이러한 액체 제형으로는 용액, 현탁액 및 유액이 포함된다. 이러한 제제는 활성 성분 이외에, 착색제, 방향제, 안정화제, 완충액, 인공 감미제 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 포함할 수 있다.
- <145> 표피로 국소 투여하기 위해, 본 발명에 따르는 화합물을 연고, 크림 또는 로션으로서 또는 경피성 패취(patch)로서 제형화시킬 수 있다. 연고와 크림은 예를 들면, 적합한 증점제 및/또는 겔화제를 첨가하여 수성 또는 오일상 기제와 함께 제형화할 수 있다. 로션은 수성 또는 오일상 기제와 함께 제형화할 수 있으며, 일반적으로 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 현탁제, 증점제 또는 착색제를 함유한다.
- <146> 구강으로 국소 투여하기에 적합한 제형으로는 방향성 기제(통상적으로, 슈크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 고무) 속에 활성제를 포함하는 로젠지제, 젤라틴과 글리세린 또는 슈크로스와 아카시아 고무와 같은 불활성 기제 속에 활성 성분을 포함하는 향정 및 적합한 액체 담체 속에 활성 성분을 포함하는 구강세정제가 포함된다.
- <147> 용액 또는 현탁액을 예를 들면, 점적기, 피펫 또는 스프레이와 같은 통상적인 수단에 의해 비강에 직접 적용시킬 수 있다. 제형은 단일 투여 제형 또는 다중 투여 제형으로 제공될 수 있다. 점적기 또는 피펫의 경우에 있어서, 이는 적합한 소정량의 용액이나 현탁액을 환자에게 투여함으로써 성취된다. 스프레이의 경우에 있어서, 이는 예를 들면, 계량 분무 스프레이 펌프에 의해 성취될 수 있다.
- <148> 호흡기로의 투여는 또한 활성 성분이 클로로플루오로카본(CFC)(예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄 또는 디클로로테트라플루오로메탄), 이산화탄소 또는 그외의 적합한 가스와 같은 적합한 추진제로 압축된 팩 속에 제공되어 있는 에어로졸 제형에 의해 성취될 수 있다. 에어로졸은 또한 편리하게는 레시틴과 같은 계면활성제를 함유할 수 있다. 약제 투여량은 계량 밸브의 공급량에 의해 조절될 수 있다.
- <149> 또는, 활성 성분은 예를 들면, 락토즈, 전분, 전분 유도체[하이드록시프로필메틸 셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)]와 같은 적절한 분말 기제 중의 화합물의 분말 혼합물과 같은 건조 분말 형태로 제공될 수 있다. 편리하게는, 분말 담체는 비강에서 겔을 형성한다. 분말 조성물은 예를 들면, 캡슐 또는 카트리지 중의 단위 투여 제형, 예를 들어 젤라틴, 또는 분말이 흡입기에 의해 투여될 수 있는 발포팩 형태로 제공될 수 있다.
- <150> 비강내 제형을 포함하여, 호흡기로 투여되도록 의도된 제형에 있어서, 당해 화합물의 입자 크기는 통상적으로 5 μ 이하와 같이 작다. 이러한 입자 크기는 당해 기술분야에 공지된 방법(예를 들면, 미분화)에 의해 수득될 수 있다.
- <151> 경우에 따라, 활성 성분을 서방출시키도록 변용된 제형이 사용될 수 있다.
- <152> 약제학적 제제는 바람직하게는 단위 투여 제형이다. 이러한 제형에 있어서, 제제는 적정량의 활성 성분을 함유하는 단위 투여량으로 하위분할될 수 있다. 단위 투여 제형은 단위 양으로 분할된 정제, 캡슐 및 바이알 또는 앰플 중의 분말과 같은 개별적 양의 제제를 함유하는 패키지인 팩키징된 제제일 수 있다. 또한, 단위 투여 제형은 캡셀제, 정제, 카세제 또는 로젠지제 자체일 수 있거나, 이들의 적절한 수의 팩키징된 형태일 수 있다.
- <153> 바람직한 조성물은 경구 투여용 정제 또는 캡셀제 및 정맥내 투여용 액체이다.
- <154> **치료 방법**
- <155> 본 발명의 화합물은 화합물의 모노아민 신경전달물질 재흡수 억제 활성에 반응하는 장애 또는 질환을 치료하는 데 유용하다. 본 발명의 화합물의 이러한 활성으로 인해, 이들은 파킨슨병, 우울증, 비만증, 수면발작, 약물 남용(즉, 코카인 오용), 주의력 결핍 기능향진 장애, 노인성 치매 및 인지 기능장애

뿐만 아니라 화합물의 모노아민 신경전달물질 재흡수-억제 활성에 민감한 기타의 장애의 치료에도 매우 유용하다. 따라서, 본 발명의 화합물을 모노아민 신경전달물질 흡수-억제 활성과 관련되거나 이에 반응하는 징후의 치료, 경감 또는 제거를 필요로 하는 사람을 포함한 살아 있는 동물에 투여할 수 있다. 이에 특히 파킨슨병, 우울증, 비만증, 수면발작, 코카인 남용, 주의력 결핍 기능향진 장애, 노인성 치매 및 노화에 따른 기억 기능장애가 포함된다. 적당한 투여량은 통상적으로 정확한 투여 방식, 투여되는 형태, 투여에 따른 징후, 관련 피검자 및 관련 피검자의 체중과 더 나아가 담당 주치의 또는 담당 수의사의 선호도와 경험에 따라 하루 1회 또는 2회로 0.1 내지 500mg, 특히 10 내지 70mg의 양으로 투여된다.

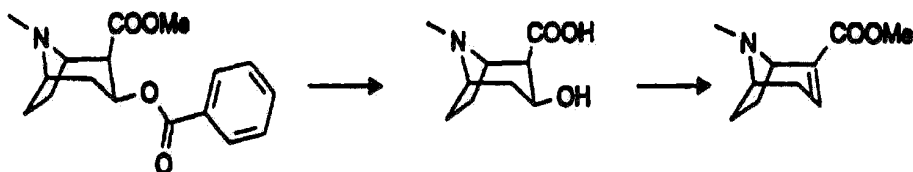
<156> I.p는 잘 알려진 투여 경로인 복강내를 의미한다.

<157> P.o는 잘 알려진 투여 경로인 경구를 의미한다.

<158> 다음의 실시예는 본 발명을 추가로 설명하고자 하는 것이지 제한하고자 함은 아니다.

<159> 실시예 1

<160> (-)-엔하이드로엑고닌 메틸 에스테르



<162> (1R,2R,3S)-2-카보메톡시-3-벤즈옥시트로판, 하이드로클로라이드(100g, 0.29mol)를 1M 염산 1000 ml 속에서 18시간 동안 환류시켜 생성된 용액을 냉각시킨다. 벤조산을 여과하여 수집하고, 여액을 진공하에서 농축시킨다. 잔류물을 에탄올로 연마하고, 여과하여 (1R,2R,3S)-3-하이드록시-트로판-2-카복실레이트, 하이드로클로라이드를 백색 결정 화합물로서 수득하고, 이를 더 이상 정제하지 않고 건조시켜 옥시염화인(50ml)에서 2시간 동안 환류시킨다. 상기 용액을 진공하에서 농축시키고, 무수 에탄올(150ml)을 냉각하에서 천천히 가한다. 용액을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하고 진공하에서 농축시킨다. 잔류물을 냉각시키고, 수산화나트륨 용액(10M, 대략 100ml)을 가하여 염기성으로 만들어 디에틸 에테르로 5회 추출한다. 혼합된 유기상을 건조시키고 진공하에서 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 진공(70 내지 74°C, 1mBar)하에서 증류시켜 표제 화합물을 투명한 오일로서 수득한다.

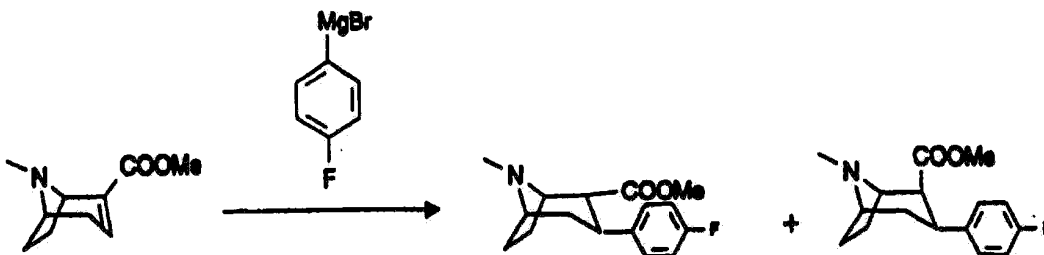
<163> 이와는 다른 방법으로, (-)-엔하이드로엑고닌 메틸 에스테르는 다음과 같이 제조한다:

<164> 무수 에탄올 3.25 l 중의 나트륨 103g(3.05당량)을 에틸아세테이트(HPLC 등급) 3 l 와 코카인 하이드로클로라이드 500g에 가한다. 반응 혼합물을 2.5시간 동안 환류시킨다. 아세트산 150ml를 가한 다음 (pH 약 8), 톨루엔 1.5 l 를 가한다. 용매 2 l 를 감압하에서 증발시킨다. 톨루엔을 2 l 더 첨가하고 용매 2 l 를 증발시킨다. 이러한 처리를 한번 더 반복한다. 톨루엔의 총 첨가량은 5.5 l 이고, 용매 중의 약 6 l 가 증발된다. 반응 혼합물을 여과시키고, 염을 톨루엔 총 1 l 로 세척한다. 용매를 감압하에서 증발시키고, 잔류물 570g을 15cm 비그렉스(Vigreux) 칼럼을 사용하여 증류시킨다. 에틸벤조에이트를 12mmHg, 비점 80 내지 95°C에서 증류시키고, 표제 화합물을 0.2 내지 0.4mbar, 비점 56 내지 80°C에서 비그렉스 칼럼을 사용하지 않고 증류시킨다. 생성물은 투명한 황색 액체이다.

<165> 수율 : 218g(76%)

<166> 실시예 2

<167> (1R,2S,3S)-2-카보메톡시-3-(4-플루오로페닐)트로판 및 (1R,2R,3S)-2-카보메톡시-3-(4-플루오로페닐)트로판



<169> 기계적 교반기, 강력 응축기 및 압력 평형화 펀넬이 장착된 3구 반응 플라스크 속에서 무수 디에틸 에테르 250ml 중의 4-브로모-플루오로벤젠(27.5ml, 250mmol)과 마그네슘 선삭고철(6.3g, 260mmol)을 사용하여 그리냐드(grignard) 시약을 제조한다. 그리냐드 시약 용액을 -20°C로 냉각시키고, 무수 디에틸 에테르 100ml 중의 (-)-엔하이드로엑고닌 메틸 에스테르(21.7g, 120mmol) 용액을 1/2시간에 걸쳐 가한다. 반응물을 -20°C에서 1시간 동안 교반시키고, 하기의 두가지 방법 중의 한가지를 사용하여 반응물을 급냉시킨다.

<170> 1) 반응 혼합물을 파쇄시킨 얼음 250ml에 넣고 교반하고, 수상에 4M 염산을 대략 100ml 가하여 산성화시킨다. 유기상은 버리고, 수상은 디에틸 에테르 100ml로 세척한다. 수상에 25% 수산화암모늄 용액을 가하여 염기성화시킨 다음, 염화나트륨으로 포화시키고 최종적으로 디에틸 에테르로 3회 추출한다. 혼합된 유기상을 건조시키고 진공하에서 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 진공(150 내지 160°C, 2mBar)하에서 증류시킨다. 이러한 방법으로 두가지 입체이성체의 혼합물(2S/2R-1/3)을 수득하고, 이를 용출제로서

디에틸 에테르와 펜탄(1+1) + 1% 트리에틸 아민의 혼합물을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 분리시킨다. 조 생성물을 펜탄 속에서 연마하여 (1R,2S,3S)-2-카보메톡시-3-(4-플루오로페닐)트로판(백색 결정, 융점 91 내지 92°C)과 (1R,2R,3S)-2-카보메톡시-3-(4-플루오로페닐)트로판(백색 결정, 융점 65 내지 66°C)을 수득한다.

<171> 2) 반응 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, 디에틸 에테르 50ml 중의 트리플루오로아세트산(20ml, 250mmol) 용액을 10분에 걸쳐 가한다. 냉욕을 제거하고, 온도가 0°C에 도달할 때까지, 혼합물을 700ml 물에 넣고 교반한다. 진한 염산을 가하여 수상의 pH를 1로 조정한다. 수성 후처리하고 상기와 동일한 방법으로 정제한다. 이러한 방법으로 두가지 입체이성체의 혼합물(2S/2R-2/1)을 수득한다.

<172> 하기의 화합물들이 유사한 방법으로 제조된다:

<173> (1R,2R,3S)-2-카보메톡시-3-벤질트로판 및 (1R,2S,3S)-2-카보메톡시-3-벤질트로판, 방법 2. 기타의 이성체로 오염됨이 없이 (1R,2S,3S)-2-카보메톡시-3-벤질트로판만이 오일로서 수득되며, 이는 정치시 결정화된다(융점 53 내지 54°C). (1R,2R,3S)-2-카보메톡시-3-벤질트로판은 실시예 3에 기술된 바와 같이 혼합물을 이성체화시킴으로써 수득된다.

<174> (1R,2R,3S)-2-카보메톡시-3-(4-클로로페닐)트로판 및 (1R,2S,3S)-2-카보메톡시-3-(4-클로로페닐)트로판, 방법 2. 두가지 이성체를 분리시키지 않고, 혼합물을 실시예 3에 기술된 바와 같이 이성체화시킨다.

<175> (1R,2R,3S)-2-카보메톡시-3-(4-클로로페닐)트로판, (1R,2S,3S)-2-카보메톡시-3-(4-클로로페닐)트로판, (1S,2S,3R)-2-카보메톡시-3-(4-클로로페닐)트로판 및 (1S,2R,3R)-2-카보메톡시-3-(4-클로로페닐)트로판, 방법 2. 엔난티오머쌍 중의 두가지 세트를 분리시키지 않고, 혼합물을 실시예 3에 기술된 바와 같이 이성체화시킨다.

<176> (1R,2R,3S)-2-카보메톡시-3-(4-메틸페닐)트로판 및 (1R,2S,3S)-2-카보메톡시-3-(4-메틸페닐)트로판, 방법 2. 두가지 이성체를 분리시키지 않고, 혼합물을 실시예 3과 같이 이성체화시킨다.

<177> (1R,2S,3S)-2-카보메톡시-3-(2-나프틸)트로판 및 (1R,2R,3S)-2-카보메톡시-3-(2-나프틸)트로판, 방법 2. 디에틸 에테르 중의 2-브로모나프탈렌 및 1,2-디브로모에탄 1당량의 혼합물을 마그네슘 2당량의 환류 현탁액에 가하여 그리냐드 시약을 제조한다. 생성물은 둘 다 백색 결정성 화합물이며, 융점은 각각 79 내지 80°C 및 86 내지 87°C이다.

<178> (1R,2R,3S)-2-카보메톡시-3-(1-나프틸)트로판 및 (1R,2S,3S)-2-카보메톡시-3-(1-나프틸)트로판, 하이드로클로라이드, 방법 2. 디에틸 에테르 중의 1-브로모나프탈렌 및 1,2-디브로모에탄 1당량의 혼합물을 마그네슘 2당량의 환류 현탁액에 가하여 그리냐드 시약을 제조한다. 표제 화합물은 각각 융점이 133 내지 135°C인 백색 결정성 화합물과 무정형 화합물로서 분리된다.

<179> (1R,2S,3S)-2-카보메톡시-3-(3,4-디클로로페닐)트로판 및 (1R,2R,3S)-2-카보메톡시-3-(3,4-디클로로페닐)트로판, 방법 2. 생성물은 둘 다 백색 결정성 화합물이며, 융점은 각각 69 내지 70°C 및 61 내지 63°C이다.

<180> (1R,2R,3S)-2-카보메톡시-3-(3,4-디클로로페닐)트로판과 이의 엔난티오머인 (1S,2S,3R)-2-카보메톡시-3-(3,4-디클로로페닐)트로판의 라세미 혼합물을 출발물질로서 (+)-언하이드로엑고닌 메틸 에스테르를 사용하여 제조한 다음(방법 2), 실시예 3에 기술된 바와 같이 이성체화시킨다.

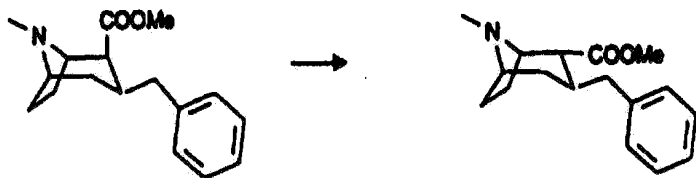
<181> (1S,2S,3R)-2-카보메톡시-3-(3,4-디클로로페닐)트로판을 방법 2를 사용하여 제조한다. 화합물은 분리시키지 않고 실시예 3에 기술된 바와 같이 이성체화시킨다.

<182> (1R,2S,3S)-2-카보메톡시-3-(4-페닐-페닐)트로판 및 (1R,2R,3S)-2-카보메톡시-3-(4-페닐-페닐)트로판, 방법 2. 생성물은 둘 다 백색 결정성 화합물이며, 융점은 각각 130 내지 132°C 및 95 내지 96°C이다.

<183> (1R,2S,3S)-2-카보메톡시-3-(4-t-부틸-페닐)트로판 및 (1R,2R,3S)-2-카보메톡시-3-(4-t-부틸-페닐)트로판, 방법 2. 생성물은 둘 다 백색 결정성 화합물이며, 융점은 각각 84 내지 85°C 및 83 내지 84°C이다.

<184> 실시예 3

<185> (1R,2R,3S)-2-카보메톡시-3-벤질트로판, 하이드로클로라이드



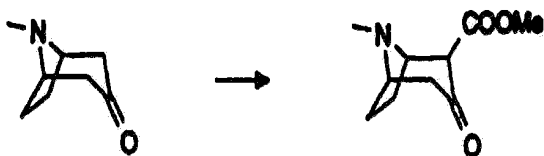
<187> 무수 메탄올(100ml) 중의 (1R,2S,3S)-2-카보메톡시-3-벤질트로판(5.6g, 20.5mmol) 용액에 메탄올(2M, 2ml) 중의 나트륨 메탄올레이트 용액을 가하고, 생성된 혼합물을 16시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고, 잔류물을 디에틸 에테르에 용해시켜 물로 세척한다. 유기상을 건조시키고 진공하에서 농축시킨다. 조 생성물을 용출제로서 디에틸 에테르와 펜탄(1+1) + 1% 트리에틸 아민의 혼합물을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 (1R,2R,3S)-2-카보메톡시-3-벤질트로판을 오일로서 수득한다. 상기 생성물을 디에틸 에테르에 용해시킨 다음 디에틸 에테르 중의 염산 용액을 가함으로써, 표제 화합물을 백색 결정(융점 188 내지 190°C) 상태로 침전시킨다.

<188>

실시예 4

<189>

2-카보메톡시-3-트로판



<191>

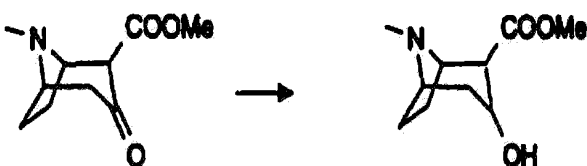
환류 온도로 가열시킨 무수 사이클로헥산 중의 수소화나트륨(3.2g 80%, 107mmol, 사이클로헥산으로 미리 세척함)과 디메틸카보네이트(9.13ml, 108mmol)의 현탁액에 무수 사이클로헥산 50ml 중의 (+)-3-트로판(6.9g, 50mmol) 용액을 15분에 걸쳐 가한다. 확실히 수소가 방출되지 않으면 메탄올 0.2ml를 가한다. 반응 혼합물을 환류 온도에서 밤새 교반하여 주위 온도로 냉각시킨 다음, 물 75ml를 조심스럽게 가한다. 수상에 염화암모늄 40g을 가하고, 생성된 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 8회 추출한다. 혼합된 메틸렌 클로라이드 유기상을 건조시키고 진공하에서 농축시킨 다음, 용출제로서 메탄올의 양을 증가시키면서(10% 이하) 메틸렌 클로라이드를 사용하여 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피한다. 생성물을 함유한 분획을 진공하에서 농축시키고, 이로부터 수득한 오일을 쿠겔로르(Kugelrohr) 증류하여(1mbar, 120°C) 표제 화합물을 융점이 104 내지 107°C인 옐로우색 결정으로서 수득한다.

<192>

실시예 5

<193>

2-카보메톡시-3-하이드록시-트로판, 하이드로클로라이드



<195>

-35°C로 냉각시킨 메탄올 750ml 중의, 실시예 4에서 수득한 2-카보메톡시-3-트로판(17g, 85mmol) 용액에 수소화붕소나트륨(17g, 450mmol)을 가하고, 혼합물을 4시간 동안 교반한다. 냉각시킨 용액을 진한 염산(40ml)을 서서히 가하여 급냉시키고, 혼합물을 진공하에서 농축시킨다. 물(400ml)을 가하고, 진한 염산을 첨가하여 pH를 3으로 조절한다. 수상을 디에틸 에테르로 3회 세척한 다음, 진한 수산화암모늄을 가하여 pH를 11로 조절하고 수상을 메틸렌 클로라이드로 3회 추출한다. 진공하에서 농축시켜 오일을 수득하고, 이를 에탄올에 용해시키고 진한 염산을 가한 다음 진공하에서 농축시킨다. 잔류물을 동결 건조하여 표제 화합물을 무정형 생성물로서 수득한다.

<196>

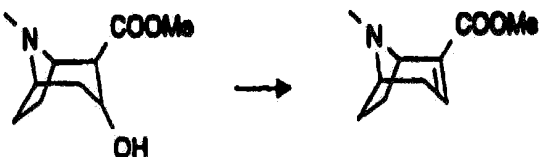
무정형 고체인 (1S)-카보메톡시-3-하이드록시-트로판은 실시예 4에서 수득된 화합물을 문헌(참조; J. Med. Chem., 37, 2007(1994))에 기술된 바와 같이 분리시켜 수득한 (1S)-2-카보메톡시-3-트로판을 출발물질로 사용하여 유사한 방법으로 제조한다.

<197>

실시예 6

<198>

(1R)-연하이드로엑고닌 메틸 에스테르



<200>

실시예 5에서 수득된 2-카보메톡시-3-하이드록시-트로판, 하이드로클로라이드(0.5g, 2.1mmol)과 티오닐 클로라이드(0.4ml, 5.3mmol)의 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하여 투명한 용액을 생성한다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 분쇄시킨 얼음을 가하고 진한 수산화암모늄을 첨가하여 pH를 11로 조절한다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 2회 추출하고, 용매를 진공하에서 제거시켜 표제 화합물을 오일로서 수득하여 증류시킨다(1mbar, 70 내지 85°C).

<201>

오일 상태의 (1S)-연하이드로엑고닌 메틸 에스테르는 실시예 5에서 수득한 (1S)-카보메톡시-3-하이드록시-트로판을 출발물질로서 사용하여 유사한 방법으로 제조한다.

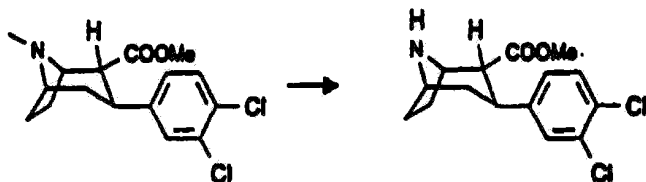
<202>

실시예 7

<203>

(1R,2R,3S)-N-노르메틸-2-카보메톡시-3-(3,4-디클로로페닐)트로판

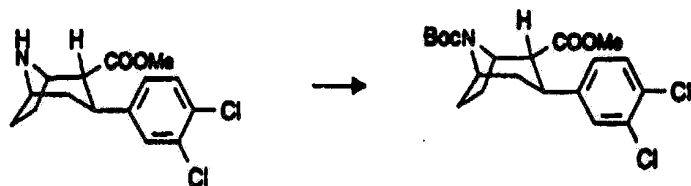
<204> 무수 톨루엔(100ml) 중의 (1R,2R,3S)-2-카보메톡시-3-(3,4-디클로로페닐)-트



<206> 무수 톨루엔(100ml) 중의 (1R,2R,3S)-2-카보메톡시-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판(8.7g, 27mmol) 과 2,2,2-트리클로로에틸 클로로포르메이트(14.6ml, 106mmol)의 혼합물을 18시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 진공하에서 농축시키고 잔류물에 메틸렌 클로라이드를 가한 다음, 물로 세척한다. 유기상을 건조시키고 진공하에서 농축시킨다. 잔류물을 75% 수성 아세트산(60ml)에 용해시키고 아연 분말(8.7g)을 반응 혼합물에 가한 다음, 주위 온도에서 18시간 동안 교반한다. 진한 수산화암모늄을 가하고(pH>7), 혼합 물을 디에틸 에테르로 2회 추출한다. 혼합된 유기상을 건조시키고 진공하에서 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 수득하며, 이를 더 이상 정제하지 않고 사용한다.

<207> 실시예 8

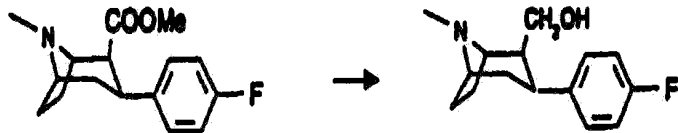
<208> (1R,2R,3S)-N-노르메틸-N-(3급 부톡시카보닐)-2-카보메톡시-3-(3,4-디클로로페닐)트로판



<210> 무수 테트라하이드로푸란(50ml) 중의 (1R,2R,3S)-N-노르메틸-2-카보메톡시-3-(3,4-디클로로-페닐)트로판(7g, 22.3mmol)과 디-3급-부틸-디카보네이트(7.7ml, 33.6mmol) 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 얼음(100ml)을 가하여 반응물을 급냉시키고, 생성된 혼합물을 디에틸 에테르로 2회 추출하여 건조시키고 진공하에서 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 수득하며, 이를 더 이상 정제하지 않고 사용한다.

<211> 실시예 9

<212> (1R,2S,3S)-2-하이드록시메틸-3-(4-플루오로페닐)트로판



<214> 실온에서, 디에틸 에테르(30ml) 중의 수소화알루미늄리튬(0.8g, 21mmol) 현탁액에 디에틸 에테르 100ml 중의 (1R,2S,3S)-2-카보메톡시-3-(4-플루오로페닐)트로판(5g, 18mmol) 용액을 서서히 가한다. 10분 동안 교반한 다음, 반응을 완결시키고, 물 0.8ml, 수산화나트륨(15%) 0.8ml 및 물 2ml를 가하여 급냉시킨다. 여과에 의해 알루미늄 염을 제거시키고, 용매를 진공하에서 제거시켜 오일을 잔류시킨다. 펜탄으로 연마시, 표제 화합물이 융점이 79 내지 80°C인 백색 결정으로서 침전된다.

<215> 하기의 화합물들이 유사한 방법으로 제조된다:

<216> (1R,2R,3S)-2-하이드록시메틸-3-(4-플루오로페닐)트로판, 백색 결정, 융점 169 내지 170°C.

<217> (1R,2R,3S)-2-하이드록시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판, 백색 결정, 융점 145 내지 150°C.

<218> (1R,2R,3S)-N-노르메틸-N-(3급 부톡시카보닐)-2-하이드록시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판, 오일.

<219> (1R,2S,3S)-2-하이드록시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판, 백색 결정, 융점 83 내지 89°C.

<220> (1R,2R,3S)-2-하이드록시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판과 이의 에난티오머인 (1S,2S,3R)-2-하이드록시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판의 라세미 혼합물, 융점 186 내지 187°C.

<221> (1S,2S,3R)-2-하이드록시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판, 융점 179 내지 184°C.

<222> (1R,2R,3S)-2-하이드록시메틸-3-(4-클로로페닐)트로판, 백색 결정, 융점 200 내지 202°C.

<223> 실시예 10

<224> (1R,2R,3S)-2-하이드록시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판 토실레이트

<225> 메틸렌 클로라이드(250ml) 중의 (1R,2R,3S)-2-하이드록시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판(15g, 0.05mol)의 현탁액에 트리에틸아민(8ml)과 토실 클로라이드(10.5g, 0.06mol)를 가한다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한다. 용매를 증발시켜 제거하고, 잔류물을 에테르에 용해시킨다. 에테르상을 수산화나트륨(1N)으로 세척하고 물로 2회 세척한다. 황산마그네슘으로 건조시키고 용매를 증발시켜, 상응하는 토실레

이트 21.1g(93%)을 수득한다.

- <226> 또는, 다음과 같이 토실레이트를 제조한다:
- <227> 피리딘(5ml) 중의 (1R,2R,3S)-2-하이드록시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판(1.5g, 5mmol)의 냉각된(5°C) 현탁액에 토실 클로라이드(1.15g, 6mmol)를 가한다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 10°C 미만의 온도에서 물(50ml)을 가하고, 혼합물을 15분 동안 교반한다.
- <228> 4N NaOH(2.5ml)를 가한다. 생성물을 분리시켜 물로 세척하고 건조시킨다.
- <229> 수율 2.12g(93%)
- <230> 헵탄 100ml로부터 재결정화시켜 순수한 토실레이트 1.61g을 수득한다. 융점 124 내지 125°C.
- <231> 실시예 11
- <232> (1R,2R,3S)-2-메톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판
- <233> (1R,2R,3S)-2-하이드록시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판 토실레이트(9.2g, 0.02mol)를 무수 메탄올(100ml)에 용해시킨다. 메탄올 중의 나트륨 메톡사이드(15ml, 2N, 30mmol)를 가하여 반응물을 96시간 동안 환류시킨다. 용매를 증발시켜 제거하고, 잔류물을 에테르에 용해시킨다. 에테르상을 물로 3회 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증발시켜 표제 화합물 5.98g(95%)을 수득한다. 융점 73 내지 76°C.
- <234> (1R,2R,3S)-2-메톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판, 시트레이트는 다음과 같이 제조한다:
- <235> 96% 에탄올(200ml) 중의 (1R,2R,3S)-2-메톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판(16g, 50mmol) 용액에 시트르산(10.5g, 55mmol)을 가한다. 혼합물이 투명한 용액이 되도록 가열한다. 용액을 냉각시키고, 침전물을 여과시켜 2 × 25ml 에탄올로 세척한다. 수율 21.0g(83%), 융점 159 내지 150°C.
- <236> (1R,2R,3S)-2-메톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판 설페이트는 다음과 같이 제조한다:
- <237> 이소프로판올(10ml) 중의 (1R,2R,3S)-2-메톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판(2.2g, 7mmol) 용액에 이소프로판올 중의 황산(2M, 3.6ml)을 가한다. 황산염은 냉각 및 씨딩시 결정화된다. 결정을 여과시키고, 차가운 이소프로판올로 세척하여 건조시킨다. 수율 1.61g, 융점 171 내지 172°C.
- <238> 하기의 화합물이 유사하게 제조된다:
- <239> (1R,2R,3S)-2-이소프로폭시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판, 푸마레이트. 융점 154 내지 155°C.
- <240> (1R,2R,3S)-2-사이클로프로필메틸옥시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판, 설페이트. 융점 66 내지 75°C.
- <241> (1R,2R,3S)-2-메톡시메틸-3-(4-클로로페닐)트로판, 시트레이트. 융점 165 내지 166°C.
- <242> (1R,2R,3S)-2-메톡시메틸-3-(4-클로로페닐)트로판, 시트레이트. 융점 166 내지 167°C.
- <243> (1R,2R,3S)-N-노르메틸-2-메톡시메틸-3-(4-클로로페닐)트로판, 푸마레이트. 융점 184 내지 186°C.
- <244> (1R,2R,3S)-N-노르메틸-2-메톡시메틸-3-(4-클로로페닐)트로판, 시트레이트. 융점 112 내지 114°C.
- <245> (1R,2R,3S)-2-사이클로프로필메틸옥시메틸-3-(4-클로로페닐)트로판, 시트레이트. 융점 155 내지 157°C.
- <246> (1R,2R,3S)-N-노르메틸-2-사이클로프로필메틸옥시메틸-3-(4-클로로페닐)트로판, 푸마레이트. 융점 176 내지 178°C.
- <247> 실시예 13
- <248> (1R,2R,3S)-2-메톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판
- <249> (1R,2R,3S)-2-하이드록시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판 토실레이트(2.5g, 5.5mmol)를 무수 메탄올(20ml)에 용해시킨다. 메탄올 중의 나트륨 메톡사이드(2.4ml, 2.5M, 6mmol)를 가하여 반응 혼합물을 72시간 동안 환류시킨다. 용매를 증발시켜 제거한다. 잔류물을 물 및 에테르와 함께 교반하고, 에테르(3 × 50ml)로 3회 추출하여 MgSO₄로 건조시킨다. 용매를 증발시켜 표제 화합물 1.75g을 수득한다. 생성물을 실리카 상에서 EtOAc:Et₃N(99:1)을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. 수율 1.24g.
- <250> 상기 화합물의 푸마레이트 염은 다음과 같이 제조한다:
- <251> 에테르 중의 (1R,2R,3S)-2-메톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판(450mg, 1.38mmol) 용액에 MeOH 중에 현탁시킨 푸마르산(160mg, 1.38mmol)을 가하고, 투명한 용액이 수득될 때까지 혼합물을 가열한다. 용액을 증발시키고, 잔류물을 에테르 속에서 연마하고 씨드화하여 밤새 교반한다. 침전물을 여과시키고 에테르로 세척하고 건조하여 푸마레이트 염 370mg을 수득한다. 융점 134 내지 137°C.
- <252> 실시예 14
- <253> (1R,2R,3S)-2-메톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판
- <254> THF(200ml) 중의 (1R,2R,3S)-2-하이드록시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판(26.9g, 0.09mol)에 오일 중의 60% 수소화나트륨(4.6g, 0.12mol)과 에틸설페이트(15.7ml, 0.12mol)를 가하여 오일욕에서 1/2 시간 동안 30 내지 40°C로 가열한다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반한다. 그후, 반응 혼합물을

오일욕에서 30 내지 40℃로 1시간 동안 가열하여 물(500ml)에 붓는다. 혼합물을 3급 부틸메틸에테르로 2회 추출하고, 유기상을 물로 세척하고 MgSO₄로 건조시키고 증발시켜 표제화합물 32.82g을 수득한다.

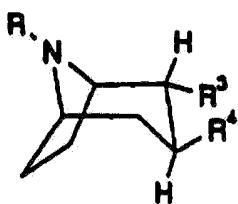
- <255> (1R,2R,3S)-2-에톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판 시트레이트는 다음과 같이 제조한다:
- <256> 96% 에탄올(275ml) 중의 (1R,2R,3S)-2-에톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판 용액에 시트르산(19.2g, 0.1mol)을 가한다. 용액을 환류하에 가열한다. 용액을 주위 온도에서 3시간 동안 방치하여 결정화시킨다. 혼합물을 빙욕에서 1/2시간 동안 방치하고, 결정성 생성물을 여과하여 96% 에탄올(50ml와 25ml)로 세척한다. 결정성 생성물을 건조시킨다. 수율 32.85mg(70%). 융점 153 내지 155.5℃.
- <257> 실시예 15
- <258> (1R,2R,3S)-N-노르메틸-2-에톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판, 시트레이트
- <259> 디클로로에탄(50ml) 중의 (1R,2R,3S)-2-에톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판(5.98g, 19mmol) 용액에 클로로에틸 클로로포르메이트(2.7ml, 25mmol)를 가한다. 반응 혼합물을 밤새 환류시킨다. 용매를 증발시켜 제거하고, 잔류물을 메탄올 속에서 30분 동안 환류시킨다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 물에 용해시킨다. 수성 암모니아를 사용하여 용액을 염기성화시키고, 이를 에테르로 추출한다. 에테르상을 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 건조 증발시켜 5.4g을 수득한다. 잔류물을 CH₂Cl₂/MeOH/NH₃(수성)(40:9:1)를 사용하여 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. 정제된 물질 2.64g이 수득된다. 이러한 물질을 에탄올(20ml, 96%)에 용해시키고, 에탄올(20ml, 96%) 중의 시트르산(1.7g)을 가한다. 5℃에서 정치시켜 융점이 118 내지 120℃인 결정성 고형물 3.82g(41%)을 수득한다.
- <260> (1R,2R,3S)-N-노르메틸-2-에톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판, 시트레이트
- <261> 디클로로에탄(50ml) 중의 (1R,2R,3S)-2-에톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판(4.85g, 14.8mmol) 용액에 클로로에틸 클로로포르메이트(2.4ml, 22mmol)를 가한다. 반응물을 밤새 환류시킨다. 용매를 증발시켜 제거하고, 잔류물을 메탄올(50ml) 속에서 30분 동안 환류시킨다. 용매를 증발시켜 제거하고, 잔류물을 물에 용해시킨다. NH₄OH를 사용하여 용액을 염기성화시키고, 이를 에테르로 추출한다. 에테르상을 물로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 증발시켜 조 생성물 4.35g을 수득한다.
- <262> 생성물을 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH(40:9:1)의 혼합물을 용출제로서 사용하여 실리카(100g) 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. 수율 2.49g.
- <263> 푸마레이트 염은 생성물을 에탄올에 용해시키고, 이에 에탄올 중의 푸마르산(0.25M)을 가함으로 써 형성된다. 염을 여과시키고, 에탄올로 세척하여 건조시킨다. 융점 220 내지 222℃.
- <264> 실시예 16
- <265> (1R,2R,3S)-2-에틸티오메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판
- <266> 디메틸포름아미드(30ml) 중의 에틸티올(0.5ml)의 차거운(0℃) 용액에 수소화나트륨(60%, 0.27g)을 가한다. 수소 방출이 중지되면, 디메틸포름아미드(20ml) 중의 (1R,2R,3S)-2-토실메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판(2.0g, 4.4mmol)을 가한다. 생성된 혼합물을 0℃에서 25분 동안 교반한다. 반응 혼합물을 100℃에서 5일 동안 가열한다. 반응물을 주위 온도로 냉각시켜 물(500ml)과 에테르(100ml)의 혼합물에 붓는다. 상을 분리시키고, 수성상을 에테르(100ml)로 1회 더 추출한다. 에테르상은 증발시키고, 잔류물은 에테르(75ml)에 용해시키고 물(2× 400ml)로 세척하고 MgSO₄로 건조시키고 건조 증발시킨다. 표제 화합물의 수율 1.4g. 조 생성물을 CH₂Cl₂/MeOH/NH₃(수성)(9:1) + 1% NH₃(수성)의 혼합물을 사용하여 실리카 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. 표제 화합물 0.6g을 오일로서 수득한다.
- <267> 에테르(3 내지 4ml) 중의 (1R,2R,3S)-2-에틸티오메틸-3-(3,4-디클로로페닐)트로판(0.3g)의 현탁액에 가온시킨 MeOH(4ml) 중의 푸마르산(1.02당량)을 가한다. 용액을 씨드화하여 주위 온도에서 밤새 정치시킨다. 결정성 생성물을 여과하여 분리한다. 결정을 석유에테르에 현탁시켜 30분 동안 교반하고, 여과하여 분리시키고, 건조시킨다. 수율 0.38g, 융점 69내지 71℃.

(57) 청구의 범위

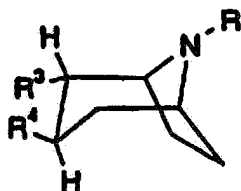
청구항 1

화학식 a 또는 b의 2,3-트랜스 이치환된 트로판 화합물 또는 이들의 혼합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 a



화학식 b



상기 화학식 a 및 b에서,

R은 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필이고,

R³은 -CH₂-X-R' [여기서, X는 O 또는 S이고, R'는 메틸, 에틸, 프로필 또는 사이클로프로필메틸이다]이며,

R⁴는 할로겐, CF₃ 및 CN으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 1회 이상 치환될 수 있는 페닐이다.

청구항 2

제10항에 있어서, R이 수소 또는 메틸이고, R³이 -CH₂-O-R' [여기서, R'는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 사이클로프로필메틸이다]이고, R⁴가 할로겐으로 1회 이상 치환될 수 있는 페닐인 2,3-트랜스 이치환된 트로판 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R이 수소 또는 메틸이고, R³이 -CH₂-O-R' (여기서, R'는 메틸 또는 에틸이다)이고, R⁴가 3,4-디클로로페닐인 2,3-트랜스 이치환된 트로판 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

2-메톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,

2-이소프로폭시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,

2-에톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,

2-사이클로프로필메틸옥시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,

2-메톡시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판,

N-노르메틸-2-메톡시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판,

2-에톡시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판,

N-노르메틸-2-메톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,

N-노르메틸-2-에톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,

N-노르메틸-2-에톡시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판,

2-에틸티오메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,

2-사이클로프로필메틸옥시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판 또는

N-노르메틸-2-사이클로프로필메틸옥시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판인 2,3-트랜스 이치환된 트로판 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 부가염.

청구항 5

제1항에 있어서,

(1R,2R,3S)-2-메톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,

(1R,2R,3S)-2-이소프로폭시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,

(1R,2R,3S)-2-에톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,

(1R,2R,3S)-2-사이클로프로필메틸옥시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,

(1R,2R,3S)-2-메톡시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판,

(1R,2R,3S)-N-노르메틸-2-메톡시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판,

(1R,2R,3S)-2-에톡시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판,

(1R,2R,3S)-N-노르메틸-2-메톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,
 (1R,2R,3S)-N-노르메틸-2-에톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,
 (1R,2R,3S)-N-노르메틸-2-에톡시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판,
 (1R,2R,3S)-N-노르메틸-2-사이클로프로필메틸옥시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판,
 (1R,2R,3S)-2-사이클로프로필메틸옥시메틸-3-(4-클로로페닐)-트로판 또는
 (1R,2R,3S)-2-에틸티오메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판인 2,3-트랜스 이치환된 트로판 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 부가염.

청구항 6

제1항에 있어서,

(1R,2R,3S)-2-메톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,

(1R,2R,3S)-2-에톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,

(1R,2R,3S)-2-이소프로폭시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판,

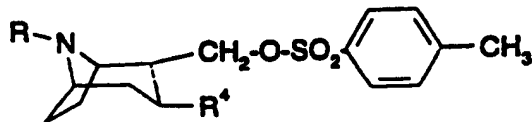
(1R,2R,3S)-N-노르메틸-2-메톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판 또는

(1R,2R,3S)-N-노르메틸-2-에톡시메틸-3-(3,4-디클로로페닐)-트로판인 2,3-트랜스 이치환된 트로판 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 부가염.

청구항 7

치료학적 유효량의 제1항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 부가염을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는, 불안증, 식이 장애, 우울증, 강박장애, 공황장애, 비만증, 수면발작, 약물 중독 및/또는 남용, 주의력 결핍 기능장애, 투렛병(Gilles de la Tourettes), 가성 치매, 치매, 노인성 치매, 초로성 치매, 인식 기능장애, 기억력 기능장애, 알츠하이머병, 파킨슨병 또는 만성 피로 증후군 치료용 약제학적 조성물.

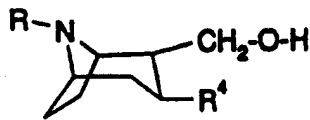
청구항 8



(i) 화학식

의 화합물 또는 이의 에난티오머 또는

이의 혼합물(여기서, R 및 R⁴는 제1항에서 정의한 바와 같다)을 화학식 R'-Z-Na의 알콜레이트(여기서, R'는 제1항에서 정의한 바와 같고, Z는 O 또는 S이다)와 반응시켜 제1항에서 정의한 바와 같은 화학식 a 또는 b의 화합물(여기서, X는 O 또는 S이다)을 형성시키는 단계 또는



(ii) 화학식

의 화합물 또는 이의 에난티오머 또는 이의 혼합물(여

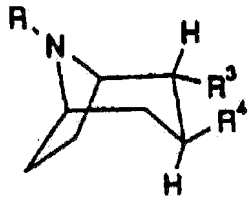
기서, R 및 R⁴는 제1항에서 정의한 바와 같다)을 수소화나트륨 및 화학식 R'-SO₂의 화합물(여기서, R'는 제1항에서 정의한 바와 같다)과 반응시켜 제1항에서 정의한 바와 같은 화학식 a 또는 b의 화합물(여기서, X는 O이다)을 형성시키는 단계를 포함하여, 제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물을 제조하는 방법.

요약

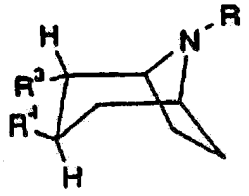
본 발명은 화학식 a, b, c 및 d의 화합물 또는 이들의 혼합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염{여기서, R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 또는 2-하이드록시메틸이고, R³은 CH₂-X-R'¹[여기서, X는 O, S 또는 NR''(여기서, R''는 수소 또는 알킬이다)이고, R'¹는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 또는 -CO-알킬이다]이며, R⁴는 할로겐, CF₃, CN, 알콕시, 사이클로알콕시, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 니트로, 헤테로아릴 및 아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 1회 이상 치환될 수 있는 페닐; 3,4-메틸렌디옥시페닐; 할로겐, CF₃, CN, 알콕시, 사이클로알콕시, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 니트로, 헤테로아릴 및 아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 1회 이상 치환될 수 있는 벤질; 할로겐, CF₃, CN, 알콕시, 사이클로알콕시, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 니트로, 헤테로아릴 및 아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 1회 이상 치환될 수 있는 헤테로아릴; 또는 할로겐, CF₃, CN, 알콕시, 사이클로알콕시, 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 니트로, 헤테로아릴 및 아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체로 1회 이상 치환될 수 있는 나프틸이다}을 기술하고 있다.

본 발명의 화합물은 모노아민 신경전달물질, 즉 도파민, 세로토닌, 노르아드레날린의 재흡수 억제제로서 유용한 약제학적 특성을 가진다.

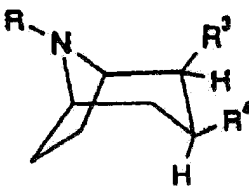
화학식 a



화학식 b



화학식 c



화학식 d

