



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년07월04일
(11) 등록번호 10-1415532
(24) 등록일자 2014년06월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/352 (2006.01) A61K 31/353 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2008-7017574
(22) 출원일자(국제) 2006년12월19일
심사청구일자 2011년11월23일
- (85) 번역문제출일자 2008년07월18일
(65) 공개번호 10-2008-0089414
(43) 공개일자 2008년10월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/048538
(87) 국제공개번호 WO 2007/075751
국제공개일자 2007년07월05일
- (30) 우선권주장
11/612,249 2006년12월18일 미국(US)
60/751,730 2005년12월19일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
MARYANOFF B. E. et al. JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY, Vol. 48(6), pages
1941-1947(2005.03.24. 공개)
- 전체 청구항 수 : 총 25 항
- (73) 특허권자
얀센 파마슈티카 엔.브이.
벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30
- (72) 발명자
스미스-스윈토스키 버지니아 엘.
미국 펜실바니아 19440 헤트필드 라인 렉싱턴 로드 3163
리츠 앨런 비.
미국 펜실바니아 19446 랜스테일 그린브리어 로드 109
- (74) 대리인
이은선, 최규팔
- 심사관 : 정의준

(54) 발명의 명칭 **우울증 치료를 위한 벤조-융합된 헤테로사이클 설파미드유도체의 용도**

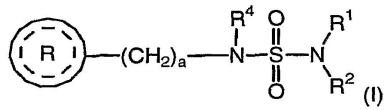
(57) 요약

본 발명은 본원에 정의된 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 하나 이상의 신규한 벤조-융합된 헤테로사이클 설파미드 유도체의 치료적 유효량을 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 우울증의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명은 단독 요법, 또는 적어도 하나의 항우울제를 이용한 병용 요법을 포함하는 우울증의 치료 방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 우울증 치료용 약제:

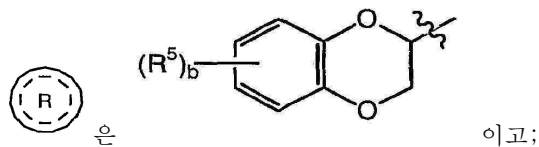


상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^4 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

a 는 1 내지 2의 정수이고;



여기에서, b 는 0 내지 4의 정수이고;

R^5 는 할로젠 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

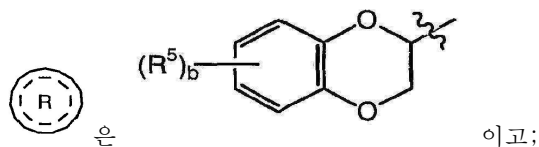
청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^4 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

a 는 1 내지 2의 정수이고;



여기에서, b 는 0 내지 2의 정수이고;

R^5 는 할로젠 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 3

제2항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^4 는 수소 및 메틸로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

a 는 1 내지 2의 정수이고;



은

2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐),

2-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐),

2-(6-플루오로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐),

2-(5-플루오로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐),

2-(7-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐),

2-(7-메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐),

2-(5-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐),

2-(6-브로모-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐),

2-(6,7-디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐) 및

2-(8-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 4

제3항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 수소 및 메틸로 구성된 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^4 는 수소 및 메틸로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

a는 1 내지 2의 정수이고;



은

2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐),

2-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐),

2-(7-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐),

2-(7-메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐),

2-(6-브로모-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐) 및

2-(6,7-디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 5

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 (2S)-(-)-N-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설파미드 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 6

제1항에 있어서, 우울증이 주요 우울성 장애, 단극성 우울증, 치료 저항성 우울증, 난치성 우울증, 불안 우울증 및 기분저하증으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 7

제1항에 있어서, 우울증이 단극성 우울증, 치료 저항성 우울증, 난치성 우울증 및 불안 우울증으로 구성되는 그

룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 8

제1항에 있어서, 우울증이 주요 우울성 장애, 치료 저항성 우울증, 난치성 우울증 및 불안 우울증으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 9

제1항에 있어서, 우울증이 주요 우울성 장애인 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 10

(2S)-(-)-N-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설��파미드 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물의 치료적 유효량을 포함하는 우울증 치료용 약제.

청구항 11

제10항에 있어서, 우울증이 주요 우울성 장애, 단극성 우울증, 치료 저항성 우울증, 난치성 우울증, 불안 우울증 및 기분저하증으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 12

제10항에 있어서, 우울증이 단극성 우울증, 치료 저항성 우울증, 난치성 우울증 및 불안 우울증으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 13

제10항에 있어서, 우울증이 주요 우울성 장애, 치료 저항성 우울증, 난치성 우울증 및 불안 우울증으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 14

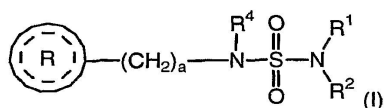
제10항에 있어서, 우울증이 주요 우울성 장애인 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 15

하기 (i)과 (ii)의 배합물의 치료적 유효량을 포함하는 우울증 치료용 배합물:

(i) 적어도 하나의 항우울제; 및

(ii) 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:

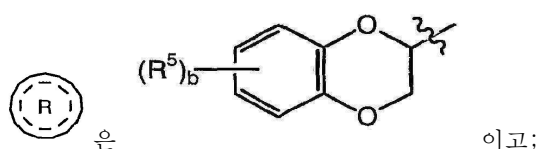


상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^4 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

a 는 1 내지 2의 정수이고;



여기에서, b는 0 내지 4의 정수이고;

R⁵는 할로젠 및 C₁₋₄알킬로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

청구항 16

제15항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 (2S)-(-)-N-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설파미드 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 배합물.

청구항 17

제15항에 있어서, 항우울제가 이미프라민, 아미트리프틸린, 데시프라민, 노르트리프틸린, 독세핀, 프로트리프틸린, 트리미프라민, 마프로틸린, 아목사핀, 트라조돈, 부프로피온, 클로미프라민, 플루옥세틴, 돌록세틴, 에스시탈로프람, 시탈로프람, 세르트랄린, 파록세틴, 플루복사민, 네파자돈, 벤라팍신, 밀나시프란, 레복세틴, 미르타자핀, 페넨진, 트라닐사이프로민, 모클로베마이드, 카바-카바(Kava-Kava), 세인트 존스 워트(St. John's Wart), s-아데노실메티오닌, 갑상선 자극 호르몬 방출 호르몬, 뉴로키닌 수용체 길항제 및 트리오오도티로닌으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 배합물.

청구항 18

제15항에 있어서, 항우울제가 모노아민 산화효소 저해제, 삼환계 항우울제, 세로토닌 재흡수 저해제, 세로토닌 노르아드레날린성 재흡수 저해제; 노르아드레날린성/특이적 세로토닌성 약제 및 비정형 항우울제로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 배합물.

청구항 19

제15항에 있어서, 항우울제가 페넨진, 트라닐사이프로민, 모클로베마이드, 이미프라민, 아미트리프틸린, 데시프라민, 노르트리프틸린, 독세핀, 프로트리프틸린, 트리미프라민, 클로미프라민, 아목사핀, 플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 시탈로프람, 플루복사민, 벤라팍신, 밀나시프란, 미르타자핀 및 부프로피온으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 배합물.

청구항 20

제15항에 있어서, 항우울제가 신경 펩티드, 신경 펩티드 수용체를 표적으로 하는 화합물 및 호르몬으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 배합물.

청구항 21

하기 (i)과 (ii)의 배합물의 치료적 유효량을 포함하는 우울증 치료용 배합물:

(i) 적어도 하나의 항우울제; 및

(ii) (2S)-(-)-N-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설파미드 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 화합물.

청구항 22

제21항에 있어서, 항우울제가 이미프라민, 아미트리프틸린, 데시프라민, 노르트리프틸린, 독세핀, 프로트리프틸린, 트리미프라민, 마프로틸린, 아목사핀, 트라조돈, 부프로피온, 클로미프라민, 플루옥세틴, 돌록세틴, 에스시탈로프람, 시탈로프람, 세르트랄린, 파록세틴, 플루복사민, 네파자돈, 벤라팍신, 밀나시프란, 레복세틴, 미르타자핀, 페넨진, 트라닐사이프로민, 모클로베마이드, 카바-카바, 세인트 존스 워트, s-아데노실메티오닌, 갑상선 자극 호르몬 방출 호르몬, 뉴로키닌 수용체 길항제 및 트리오오도티로닌으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 배합물.

청구항 23

제21항에 있어서, 항우울제가 모노아민 산화효소 저해제, 삼환계 항우울제, 세로토닌 재흡수 저해제, 세로토닌 노르아드레날린성 재흡수 저해제; 노르아드레날린성/특이적 세로토닌성 약제 및 비정형 항우울제로 구성되는 그

룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 배합물.

청구항 24

제21항에 있어서, 항우울제가 페넨진, 트라닐사이프로민, 모클로베마이드, 이미프라민, 아미트리프틸린, 데시프라민, 노르트리프틸린, 독세핀, 프로트리프틸린, 트리미프라민, 클로미프라민, 아목사핀, 플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 시탈로프람, 플루복사민, 벤라팍신, 밀나시프란, 미르타자핀 및 부프로피온으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 배합물.

청구항 25

제21항에 있어서, 항우울제가 신경 펩티드, 신경 펩티드 수용체를 표적으로 하는 화합물 및 호르몬으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 배합물.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

명세서

기술 분야

[0001]

관련 출원의 상호 참조:

[0002]

본 출원은 전체로서 본원에 참조로 인용되는 2005년 12월 19일자로 출원된 미국 가특허 출원 제60/751,730호에 대한 이익을 주장한다.

[0003]

본 발명은 단독 요법, 또는 적어도 하나의 항우울제를 이용한 병용 요법을 포함하여, 우울증의 치료를 위한 벤조-융합된 헤테로사이클 설파이드 유도체의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0004]

단극성 우울증은 2주간의 최소 지속기간 동안에 일상적으로 일어나는 우울한 기분으로서 정의된다. 에피소드는 슬픔, 무관심 또는 냉담, 또는 성마름을 특징으로 할 수 있으며, 통상 수면 패턴, 식욕 및 체중, 운동 초조 또는 지연, 피로, 집중력 및 의사 결정 장애, 수치심 또는 죄악감, 및 죽음에 대한 생각을 포함한 다수의 자율신경기능의 변화와 관련되어 있다 (Harrison's Principles of Internal Medicine, 2000). 주요 우울증 에피소드에 대한 기준은 동일한 2주간의 기간에 나타나는 5개 이상의 증상을 포함하는 것으로, 이는 이전의 기능 변화를 나타내고, 증상 중의 적어도 하나가 우울한 기분 또는 흥미 또는 즐거움 상실이다. 우울증 에피소드 증상은 우울한 기분; 하루 중 대부분을 모든 또는 거의 모든 활동에 있어서의 현저하게 감소된 흥미 또는 즐거움; 거의 매일 다이어트를 하지 않거나 체중 증가시의 체중 감소 또는 식욕 증감; 거의 매일 불면증 또는 수면 과잉; 거의 매일 정신운동 초조 또는 지연; 거의 매일 피로 또는 에너지 상실; 거의 매일 무기력 또는 과도하거나 부적

절한 죄악감; 거의 매일 사고력 또는 집중력 저하, 또는 우유부단함; 죽음에 대한 반복적인 관념, 구체적인 계획이 없는 반복적인 자살 사고, 또는 자살 기도 또는 자살 기도에 관한 구체적인 계획을 포함한다. 또한, 이들 증상은 임상적으로 현저한 사회적, 직업적 또는 기타 주요 기능면에서의 고통 또는 장애의 원인이 된다 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision, American Psychiatric Association, 2000).

[0005] 현재의 단극성 우울증 치료의 선택은 모노아민 산화효소 저해제, 삼환계 항우울제, 세로토닌 재흡수 저해제, 세로토닌 노르아드레날린성 재흡수 저해제, 노르아드레날린성/특이적 세로토닌성 약제, 노르아드레날린 재흡수 저해제, "천연물" (예컨대, 카바-카바 (Kava-Kava), 세인트 존스 워트 (St. John's Wort)), 영양보조식품 (예컨대, s-아데노실메티오닌) 및 기타를 포함하는 각종 분류의 약물을 이용한 단독 요법 또는 병용 요법을 포함한다. 보다 구체적으로는, 우울증의 치료에 사용되는 약물은 이미프라민, 아미트리프틸린, 데시프라민, 노르트리프틸린, 독세핀, 프로트리프틸린, 트리미프라민, 마프로틸린, 아목사핀, 트라조돈, 부프로피온, 클로미프라민, 플루옥세틴, 시탈로프람, 세르트랄린, 파록세틴, 플루복사민, 네파자돈, 벤라파신, 레복세틴, 미르타자핀, 페넬진, 트라닐사이프로민, 및/또는 모클로베마이드를 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다 (예를 들면, J.M. KENT, Lancet 2000, 355, 911-918; J.W. WILLIAMS JR, C.D. MULROW, E. CHIQUETTE, P.H. NOEL, C. AGUILAR, and J. CORNELL, Ann. Intern. Med. 2000, 132, 743-756; P.J. AMBROSINI, Psychiatr. Serv. 2000, 51, 627-633). 세로토닌 재흡수 저해제를 포함하나, 이것에 한정되지 않는 이들 약제 중 일부는 또한 우울증 및 불안이 공존하는 경우, 예컨대 불안 우울증인 경우에도 사용된다 (R.B. LYDIARD and O. BRAWMAN-MINTZER, J. Clin. Psychiatry 1998, 59, Suppl. 18, 10-17; F. ROUILLON, Eur. Neuropsychopharmacol. 1999, 9 Suppl. 3, S87-S92).

[0006] 클리닉에 있어서, 초기에 처방된 항우울제 치료를 받은 40 내지 50%의 우울증 환자는 적시에 우울증 증상의 경감을 경험하지 않는다. 이러한 그룹은 치료 저항성 우울증, 즉, "적절한" 치료 시험에 대한 "적절한" 반응 (즉, 충분한 기간 동안 충분한 치료 강도)의 입증 실패를 예시한다 (R.M. BERMAN, M. NARASIMHAN, and D.S. CHARNEY, Depress. Anxiety 1997, 5, 154-164). 또한, 약 20 내지 30%의 우울증 환자는 병용 요법을 포함한 약물 요법에 대하여 부분적으로 또는 전적으로 저항성을 나타낸다 (J. ANANTH, Psychother. Psychosom. 1998, 67, 61-70; R.J. CADIEUX, Am. Fam. Physician 1998, 58, 2059-2062). 더욱더, 치료 저항성 우울증의 치료는 약제, 예컨대 리튬, 카르바마제핀, 트리아오도티론 등을 사용한 치료를 포함한 증강 전략을 포함한다 (M. HATZINGER and E. HOLSBOER-TRACHSLER, Wien. Med. Wochenschr. 1999, 149, 511-514; C.B. NEMEROFF, Depress. Anxiety 1996-1997, 4, 169-181 ; T.A. KETTER, R.M. POST, P.I. PAREKH and K. WORTHINGTON, J. Clin. Psychiatry 1995, 56, 471-475; R.T. JOFFE, W. SINGER, A.J. LEVITT, C. MACDONALD Arch. Gen. Psychiatry 1993, 50, 397-393).

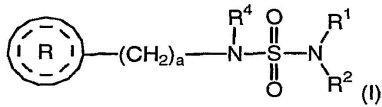
[0007] 기분저하증은 적어도 2년간의 만성 우울한 기분을 특징으로 하는 기분 장애로서 정의된다. 기분저하증은 지속성 또는 간헐성 과정으로 나타날 수 있으며, 우울한 기분은 하루 종일, 꽤 며칠간 및 적어도 2년간 일어난다 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, American Psychiatric Association, 1994).

[0008] 반면에, 양극성 장애는 조병 (mania)과 우울증 (양극성 I 장애), 또는 경증 조병과 우울증 (양극성 II 장애) 간의 예기치 못한 기분 변동을 특징으로 한다 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, American Psychiatric Association, 1994). 양극성 장애에 있어서의 항우울제 용도는 통상 의도적으로 조병의 위험성 및 양극성 장애에 있어서의 항우울제로 유도되는 신속한 사이클링의 위험성을 피하도록 제한된다 (H.J. MOLLER and H. GRUNZE, Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2000, 250, 57-68; J.R. CALABRESE, D.J. RAPPORT, S.E. KIMMEL, and M.D. SHELTON, Eur. Neuropsychopharmacol. 1999, 9, S109-S112). 또한, 양극성 장애에 사용되는 기분 안정제는 모두 항우울 효과를 갖지 않는 것으로 입증되었다 (H.J. MOLLER and H. GRUNZE, Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2000, 250, 57-68).

[0009] 우울증의 효과적인 치료가 여전히 필요하다.

발명의 상세한 설명

[0010] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 우울증의 치료 방법에 관한 것이다:



상기식에서,

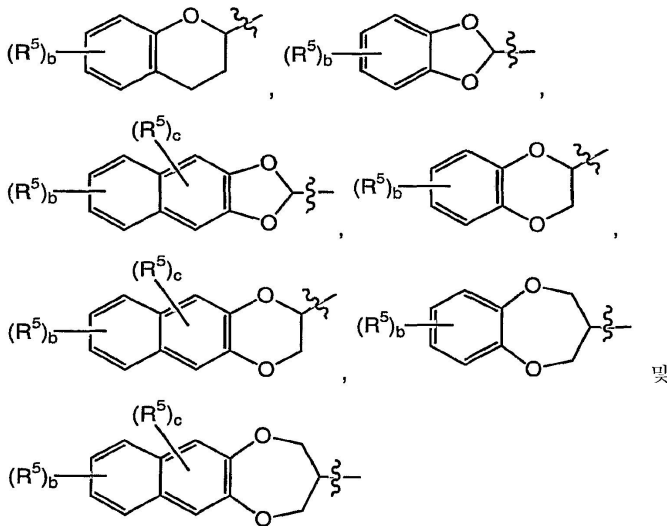
R^1 및 R^2 는 각각 수소 및 저급 알킬로 구성되는 그룹 중에서 독립적으로 선택되고;

R^4 는 수소 및 저급 알킬로 구성되는 그룹 중에서 선택되며;

a 는 1 내지 2의 정수이고;



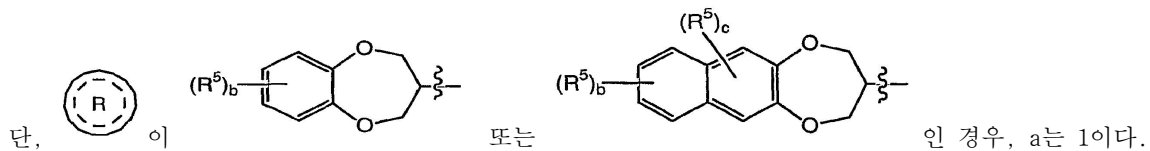
는



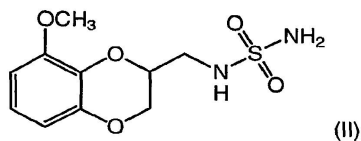
로 구성되는 그룹 중에서 선택되며;

b 는 0 내지 4의 정수이고; c 는 0 내지 2의 정수이며;

각 R^5 는 할로젠, 저급 알킬 및 니트로로 구성되는 그룹 중에서 독립적으로 선택되나;



본 발명은 또한 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 우울증의 치료 방법에 관한 것이다:



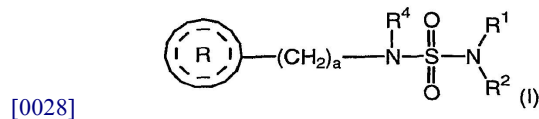
본 발명은 또한 적어도 하나의 항우울제 및 본원에 정의된 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 치료적 유효량으로의 병용 요법을 치료를 요하는 대상에게 적용하는 것을 포함하는 우울증의 치료 방법에 관한 것이다.

본 발명은 상술한 화합물 또는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 주요 우울성 장애, 단극성 우울증, 치료 저항성 우울증, 난치성 우울증, 불안 우울증 또는 기분저하증의

치료방법을 예시한다.

[0026] 다른 일례로서, 본 발명은 치료를 요하는 대상에게 적어도 하나의 항우울제를 상술한 화합물 또는 약제학적 조성물과 병용 투여하는 것을 포함하는 주요 우울성 장애, 단극성 우울증, 치료 저항성 우울증, 난치성 우울증, 불안 우울증 또는 기분저하증의 치료방법에 관한 것이다.

[0027] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 우울증의 치료 방법에 관한 것이다:



[0029] 상기식에서, , a, R¹, R² 및 R⁴는 본원에 정의된 바와 같다.

[0030] 본 발명은 또한 치료를 요하는 대상에게 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 치료적 유효량을 적어도 하나의 항우울제와 병용 투여하는 것을 포함하는 우울증의 치료방법에 관한 것이다.

[0031] 본원에 사용된 용어 "우울증"은 주요 우울성 장애 (단회 에피소드 및 재발성 에피소드 포함), 단극성 우울증, 치료 저항성 우울증, 난치성 우울증, 불안 우울증 및 기분저하증 (기분 변조성 장애라고도 칭함)을 포함하는 것으로 정의될 것이다. 또한, 용어 "우울증"은 문헌 [참조: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision, American Psychiatric Association, 2000]에 리스트된 이의 진단 기준으로 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, 주요 우울성 장애, 기분 변조성 장애, 우울증 특성을 갖는 병상으로 인한 기분 장애, 주요 우울성 에피소드를 갖는 병상으로 인한 기분 장애, 우울증 특성을 갖는 물질 유발성 기분 장애 및 우울성 장애를 포함할 것이다. 바람직하게는, 우울증은 주요 우울성 장애, 단극성 우울증, 치료 저항성 우울증, 난치성 우울증 또는 불안 우울증이다. 보다 바람직하게는 우울증은 주요 우울성 장애이다.

[0032] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "항우울제"는 우울증을 치료하는 모든 의약품을 의미할 것이다. 적절한 예로는 모노아민 산화효소 저해제, 예컨대 페넬진, 트라닐사이프로민, 모클로베마이드 등; 삼환계 항우울제, 예컨대 이미프라민, 아미트리프틸린, 데시프라민, 노르트리프틸린, 독세핀, 프로트리프틸린, 트리티프라민, 클로미프라민, 아목사핀 등; 사환계 항우울제, 예컨대 마프로틸린 등; 비환상 항우울제, 예컨대 노미펜신 등; 트리아졸로피리딘 항우울제, 예컨대 트라조돈 등; 세로토닌 재흡수 저해제, 예컨대 플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 시탈로프람, 플루복사민 등; 세로토닌 수용체 길항제, 예컨대 네파자돈 등; 세로토닌 노르아드레날린성 재흡수 저해제, 예컨대 벤라팍신, 밀나시프란 등; 노르아드레날린성/특이적 세로토닌성 약제, 예컨대 미르타자핀 등; 노르아드레날린 재흡수 저해제, 예컨대 레복세틴 등; 비정형 항우울제, 예컨대 부프로피온 등; 천연물, 예컨대 카바-카바, 세인트 존스 워트 등; 영양보조식품, 예컨대 s-아데노실메티오닌, 등; 및 신경 펩티드, 예컨대 갑상선 자극 호르몬 방출 호르몬 등; 신경 펩티드 수용체를 표적으로 하는 화합물, 예컨대 뉴로킨인 수용체 길항제 등; 및 호르몬, 예컨대 트리오오도티로닌 등을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 바람직하게는, 항우울제는 플루옥세틴, 이미프라민, 부프로피온, 벤라팍신 및 세르탈린으로 구성되는 그룹 중에서 선택된다.

[0033] 당업자는 적절한 참조서, 예컨대 의약품 첨부문서, FDA 가이드라인, 의사용 탁상 편람 등을 참고함으로써, 공지되고/되거나 시판되는 항우울제 및 항정신병약의 권장 용량을 용이하게 결정할 수 있을 것이다.

[0034] 본원에서 사용되는 용어 "대상"은 치료, 관찰 또는 실험의 대상인 동물, 바람직하게는 포유류, 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

[0035] 본원에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 학자, 의사, 개업의 또는 다른 임상가에 의해 조사되는, 치료되는 질환 또는 질병의 증상 완화를 포함하는, 조직 시스템, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 약효 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 의약품의 양을 의미한다.

[0036] 본 발명이 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 하나 이상의 화합물(들) 또는 하나 이상의 항우울제의 투여를 포함하는 병용 요법 또는 병합 요법 (combination therapy)의 경우, "치료적 유효량"은 결합된 효과가 원하는 생물학적 또는 의약적 반응을 유도하도록 하는 함께 섭취된 약제의 배합 양을 의미한다. 예를 들어, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 및 적어도 하나의 항우울제의 투여를 포함하는 병용 요법의 치료적 유효량은 함께, 또는 연속적으로 섭취되었을 때 치료적으로 유효한 결합된 효과를 갖는 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 및 항

우울제의 양이다. 또한, 해당 분야의 숙련자들은 상기의 예에서와 같이 치료적 유효량으로의 병용 요법인 경우, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 양 및/또는 항우울제의 양은 개별적으로 치료적으로 유효할 수 있거나, 그렇지 않을 수 있다.

[0037] 본원에서 사용되는 용어 "병용 요법" 및 "병합 요법"은 하나 이상의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물을 하나 이상의 항우울제(들)과 배합 투여하여 치료를 요하는 대상을 치료하는 것을 의미하고, 여기에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 및 항우울제는 임의의 적절한 수단으로, 동시에, 연속적으로, 개별적으로, 또는 단일 약제학적 제제로 투여된다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 및 항우울제(들)이 개별적인 제형으로 투여되는 경우, 각 화합물에 대하여 1일당 투여되는 용량의 회수는 같거나, 다를 수 있다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 및 항우울제(들)은 같거나, 다른 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 적절한 투여 방법의 예는, 제한없이, 경구, 정맥내 (iv), 근육내 (im), 피하 (sc), 경피 및 직장을 포함한다. 화합물은 제한없이, 펌프 장치와 함께, 또는 펌프 장치없이 두개내 또는 척추내 바늘 및/또는 카테터를 통한 전달에 의해 뇌내, 심실내, 뇌실내, 경막내, 수조내, 척추관내 및/또는 척수주위 투여 경로를 포함하는 신경계로 직접적으로 투여될 수도 있다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 및 항우울제(들)은 동시 또는 교차 치료법 (regimen)에 따라 요법의 과정 도중에 같은 시간에 또는 다른 시간에, 분할되거나 단일한 형태로 동시에 투여될 수 있다.

[0038] 본 발명의 일구체에는 하나 이상의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물과, 모노아민 산화효소 저해제, 예컨대 페넨진, 트라닐사이프로민, 모클로베마이드 등; 삼환계 항우울제, 예컨대 이미프라민, 아미트리프틸린, 데시프라민, 노르트리프틸린, 독세핀, 프로트리프틸린, 트리미프라민, 클로미프라민, 아목사핀 등; 사환계 항우울제, 예컨대 마프로틸린 등; 비환상 항우울제, 예컨대 노미펜신 등; 트리아졸로피리딘 항우울제, 예컨대 트라조돈 등; 세로토닌 재흡수 저해제, 예컨대 플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 시탈로프람, 플루복사민, 에스시탈로프람 옥살레이트 등; 세로토닌 수용체 길항제, 예컨대 네파자돈 등; 세로토닌 노르아드레날린성 재흡수 저해제, 예컨대 벤라팍신, 밀나시프란, 둘록세틴 등; 노르아드레날린성/특이적 세로토닌성 약제, 예컨대 미르타자핀 등; 노르아드레날린 재흡수 저해제, 예컨대 레복세틴 등; 비정형 항우울제, 예컨대 부프로피온 등; 천연물, 예컨대 카바-카바, 세인트 존스 워트 등; 영양보조식품, 예컨대 s-아데노실메티오닌 등; 및 신경 펩티드, 예컨대 갑상선 자극 호르몬 방출 호르몬 등; 신경 펩티드 수용체를 표적으로 하는 화합물, 예컨대 뉴로키닌 수용체 길항제 등; 및 호르몬, 트리오도티로닌 등으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물의 배합물을 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 우울증의 치료방법이다.

[0039] 본 발명의 일구체에는 하나 이상의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물과, 모노아민 산화효소 저해제; 삼환계 항우울제; 사환계 항우울제; 비환상 항우울제; 트리아졸로피리딘 항우울제; 세로토닌 재흡수 저해제; 세로토닌 수용체 길항제; 세로토닌 노르아드레날린성 재흡수 저해제; 세로토닌 노르아드레날린성 재흡수 저해제; 노르아드레날린성/특이적 세로토닌성 약제; 노르아드레날린 재흡수 저해제; 비정형 항우울제; 천연물; 영양보조식품; 신경 펩티드; 신경 펩티드 수용체를 표적으로 하는 화합물; 및 호르몬으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물의 배합물을 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 우울증의 치료방법이다.

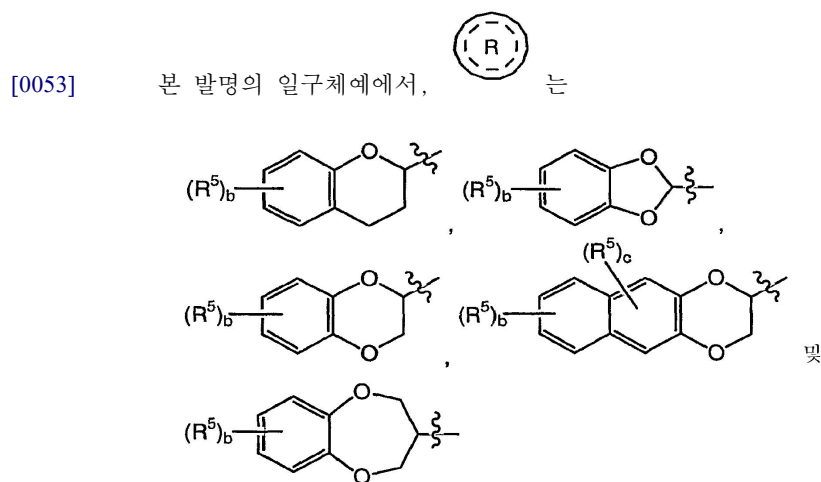
[0040] 바람직하게는, 하나 이상의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 모노아민 산화효소 저해제, 삼환계 항우울제, 세로토닌 재흡수 저해제, 세로토닌 노르아드레날린성 재흡수 저해제; 노르아드레날린성/특이적 세로토닌성 약제 및 비정형 항우울제로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물과 병용 투여된다.

[0041] 보다 바람직하게는, 하나 이상의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 모노아미노 산화효소 저해제, 삼환계 항우울제 및 세로토닌 재흡수 저해제로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물과 병용 투여된다.

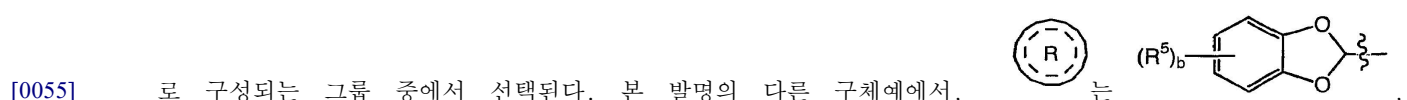
[0042] 가장 바람직하게는, 하나 이상의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 세로토닌 재흡수 저해제로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물과 병용 투여된다.

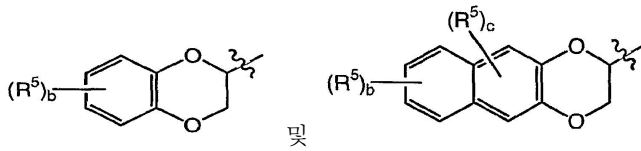
[0043] 본 발명의 일구체에는 하나 이상의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물과, 페넨진, 트라닐사이프로민, 모클로베마이드, 이미프라민, 아미트리프틸린, 데시프라민, 노르트리프틸린, 독세핀, 프로트리프틸린, 트리미프라민, 클로미프라민, 아목사핀, 플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 시탈로프람, 플루복사민, 벤라팍신, 밀나시프란, 둘록세틴, 미르타자핀, 부프로피온, 갑상선 자극 호르몬 방출 호르몬 및 트리오도티로닌으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물의 배합물을 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 우울증의 치료방법이다.

- [0044] 바람직하게는, 하나 이상의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 페넨진, 트라닐사이프로민, 모클로베마이드, 이미프라민, 아미트리프틸린, 데시프라민, 노르트리프틸린, 독세핀, 프로트리프틸린, 트리미프라민, 클로미프라민, 아목사핀, 플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 시탈로프람, 플루복사민, 벤라팍신, 밀나시프란, 미르타자핀 및 부프로피온으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물과 병용 투여된다.
- [0045] 보다 바람직하게는, 하나 이상의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 페넨진, 트라닐사이프로민, 모클로베마이드, 이미프라민, 아미트리프틸린, 데시프라민, 노르트리프틸린, 독세핀, 프로트리프틸린, 트리미프라민, 클로미프라민, 아목사핀, 플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 시탈로프람, 에스시탈로프람 및 플루복사민으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물과 병용 투여된다.
- [0046] 가장 바람직하게는, 하나 이상의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물은 플루옥세틴, 세르트랄린, 파록세틴, 시탈로프람 및 플루복사민으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물과 병용 투여된다.
- [0047] 본 발명의 일구체예는 하나 이상의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물과, 신경 펩티드, 예컨대 갑상선 자극 호르몬 방출 호르몬 등; 신경 펩티드 수용체를 표적으로 하는 화합물, 예컨대 뉴로키닌 수용체 길항제 등; 및 호르몬, 예컨대 트리오도티로닌 등으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 하나 이상의 화합물의 배합물을 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 우울증의 치료방법이다.
- [0048] 본 발명의 일구체예에서, R^1 은 수소 및 메틸로 구성되는 그룹 중에서 선택된다. 본 발명의 다른 구체예에서, R^2 는 수소 및 메틸로 구성되는 그룹 중에서 선택된다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^1 및 R^2 는 각각 수소이거나, 또는 R^1 및 R^2 는 각각 메틸이다.
- [0049] 본 발명의 일구체예에서, $-(CH_2)_a-$ 는 $-CH_2-$ 및 $-CH_2-CH_2-$ 로 구성되는 그룹 중에서 선택된다. 본 발명의 다른 구체예에서, $-(CH_2)_a-$ 는 $-CH_2-$ 이다.
- [0050] 본 발명의 일구체예에서, R^4 는 수소 및 메틸로 구성되는 그룹 중에서 선택되고, 바람직하게는, R^4 는 수소이다.
- [0051] 본 발명의 일구체예에서, a 는 1이다.
- [0052] 본 발명의 일구체예에서, b 는 0 내지 2의 정수이다. 본 발명의 다른 구체예에서, c 는 0 내지 2의 정수이다. 본 발명의 다른 구체예에서, b 는 0 내지 1의 정수이다. 본 발명의 다른 구체예에서, c 는 0 내지 1의 정수이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, b 와 c 의 합은 0 내지 2의 정수이고, 바람직하게는 0 내지 1의 정수이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, b 는 0 내지 2의 정수이고, c 는 0이다.



[0054]





및 로 구성되는 그룹 중에서 선택된다.



[0056] 본 발명의 일구체예에서, 는 2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(벤조[1,3]디옥솔릴), 3-(3,4-디하이드로-벤조[1,4]디옥세피닐), 2-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(6-플루오로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(크로마닐), 2-(5-플루오로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(7-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(6-클로로-벤조[1,3]디옥솔릴), 2-(7-니트로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(7-메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(5-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(6-브로모-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(6,7-디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(8-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(2,3-디하이드로-나프토[2,3-b][1,4]디옥시닐) 및 2-(4-메틸-벤조[1,3]디옥솔릴)로 구성되는 그룹 중에서 선택된다.



[0057] 본 발명의 다른 구체예에서, 는 2-(벤조[1,3]디옥솔릴), 2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(7-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(7-메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(6-브로모-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐) 및 2-(6,7-디클로로-2,3-



디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)로 구성되는 그룹 중에서 선택된다. 본 발명의 다른 구체예에서, 는 2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(7-메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐) 및 2-(6-브로모-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)로 구성되는 그룹 중에서 선택된다.

[0058] 본 발명의 일구체예에서, R^5 는 할로젠 및 저급 알킬로 구성되는 그룹 중에서 선택된다. 본 발명의 다른 구체예에서, R^5 는 클로로, 플루오로, 브로모 및 메틸 중에서 선택된다.

[0059] 본 발명의 일구체예에서, 화학식 (I)의 화합물의 입체 중심은 S 배열이다. 본 발명의 다른 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물의 입체 중심은 R 배열이다.

[0060] 본 발명의 일구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 에난티오머적으로 풍부해진 혼합물로 존재하고, 여기에서 에난티오머성 풍부 % (% ee)는 약 75%를 초과하고, 바람직하게는 약 90%를 초과하고, 보다 바람직하게는 약 95%를 초과하며, 가장 바람직하게는 약 98%를 초과한다.

[0061] 본 발명의 부가적인 구체예는, 본원에서 정의된 하나 이상의 변수에 대하여 선택된 치환체 (즉, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X-Y 및 A)가 본원에서 정의된 바와 같은 완전한 목록으로부터 선택되는 임의의 개별적인 치환체 또는 치환체의 임의의 하위 세트가 되도록 독립적으로 선택되는 것들을 포함한다.

[0062] 본 발명의 대표적인 화합물은 하기 표 1에 열거되었다. 본 발명의 부가적인 화합물은 표 3에 열거되었다. 하기 표 1 및 2에서, "입체"로 표제가 붙여진 컬럼은 별표가 있는 결합에서 부착된 헤테로사이클의 탄소 원자에서 입체 배열을 정의한다. 지시가 열거되지 않은 경우, 화합물은 입체 배열의 혼합물로 제조된 것이다. "R" 또는 "S" 지시가 열거된 경우, 입체 배열은 에난티오머적으로 풍부해진 출발 물질에 기초한 것이다.

[0063] 표 1: 화학식 (I)의 대표적인 화합물

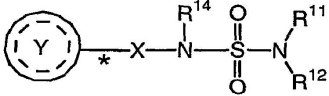
ID No.		입체	(CH ₂) _a	NR ⁴	R ¹	R ²
1	2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)		CH ₂	NH	H	H
2	2-(벤조[1,3]디옥솔릴)		CH ₂	NH	H	H
3	3-(3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]디옥세피닐)		CH ₂	NH	H	H
4	2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
5	2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	R	CH ₂	NH	H	H
6	2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)		CH ₂	NH	메틸	메틸
7	2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)		CH ₂	N(CH ₃)	H	H
8	2-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
9	2-(6-플루오로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
10	2-(크로마닐)		CH ₂	NH	H	H
13	2-(5-플루오로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H

[0064]

14	2-(7-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
15	2-(6-클로로-벤조[1,3]디옥솔릴)		CH ₂	NH	H	H
16	2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)		CH ₂ CH ₂	NH	H	H
18	2-(7-니트로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
19	2-(7-메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
20	2-(5-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
22	2-(8-메톡시-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
24	2-(6-브로모-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
29	2-(6,7-디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
30	2-(8-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
33	2-(2,3-디하이드로-나프토[2,3-b][1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
35	2-(4-메틸-벤조[1,3]디옥솔릴)		CH ₂	NH	H	H

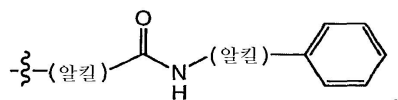
[0065]

[0066] 표 2: 본 발명의 추가적인 화합물

						
ID No.		입체	X	NR ¹⁴	R ¹¹	R ¹²
23	2-(5-메톡시-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
26	2-(6-메틸카보닐-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
32	2-(6-메톡시카보닐-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
34	2-(6-하이드록시메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
36	2-(7-아미노-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H

[0067]

- [0068] 본원에서 사용되는 "할로젠"은 달리 언급되지 않는 한, 염소, 브롬, 불소 및 요오드를 의미한다.
- [0069] 본 원에 사용되는 용어 "알킬"은 달리 언급되지 않는 한, 단독으로 사용되든지 치환체 그룹의 일부로 사용되든지에 상관없이 직쇄 및 측쇄를 포함한다. 예를 들어, 알킬 라디칼은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸 등을 포함한다. 달리 언급되지 않는 한, "저급"은 알킬과 함께 사용될 때, 탄소쇄 조성이 1-4개의 탄소 원자임을 의미한다.
- [0070] 본원에서 사용되는 "알콕시"는 달리 언급되지 않는 한, 상술된 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹의 산소 에테르 라디칼을 나타낸다. 예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, sec-부톡시, t-부톡시, n-헥실옥시 등이다.
- [0071] 본원에서 사용되는 "*" 표시는 입체 중심 (stereogenic center)의 존재를 나타낸다.
- [0072] 특정 그룹이 "치환된" 경우 (예: 알킬, 아릴 등), 이들 그룹은 치환체 목록에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체, 바람직하게는 1 내지 5개의 치환체, 보다 바람직하게는 1 내지 3개의 치환체, 가장 바람직하게는 1 내지 2개의 치환체를 가질 수 있다.
- [0073] 치환체와 관련하여, 용어 "독립적으로"란 하나 이상의 이러한 치환체가 가능한 경우, 이러한 치환체는 서로 동일하거나 상이할 수 있음을 의미한다.
- [0074] 본 명세서에 사용된 표준 명명법에 따라, 지명된 측쇄의 말단부가 가장 먼저 표시되고, 그 후, 부착점을 향하여 인접한 작용기가 표시된다. 따라서, 예를 들어 "페닐-알킬-아미노-카보닐-알킬" 치환체는 하기 식의 그룹을 의미한다:



- [0075]
- [0076] 명세서, 특히 반응도식 및 실시예에 사용된 약어는 다음과 같다:
- | | | | |
|--------|--------------------------|---|----------------|
| [0077] | DCC | = | 디사이클로헥실 카보디이미드 |
| [0078] | DCE | = | 디클로로에탄 |
| [0079] | DCM | = | 디클로로메탄 |
| [0080] | DIPEA 또는 DIEA | = | 디이소프로필에틸아민 |
| [0081] | DMF | = | N,N-디메틸포름아미드 |
| [0082] | DMSO | = | 디메틸설폭사이드 |
| [0083] | EDC | = | 에틸카보디이미드 |
| [0084] | Et ₃ N 또는 TEA | = | 트리에틸아민 |
| [0085] | Et ₂ O | = | 디에틸 에테르 |
| [0086] | EA 또는 EtOAc | = | 에틸 아세테이트 |
| [0087] | EtOH | = | 에탄올 |
| [0088] | IPA | = | 2-프로판올 |
| [0089] | Hept | = | 헵탄 |
| [0090] | HOBt | = | 1-하이드록시벤조트리아졸 |
| [0091] | HPLC | = | 고압 액체 크로마토그래피 |
| [0092] | LAH | = | 수소화알루미늄리튬 |
| [0093] | M 또는 MeOH | = | 메탄올 |

[0094]	NMR	=	핵자기공명
[0095]	Pd-C	=	카본에 담지된 팔라듐 촉매
[0096]	RP HPLC	=	역상 고압 액체 크로마토그래피
[0097]	RT 또는 rt	=	실온
[0098]	TEA	=	트리에틸아민
[0099]	TFA	=	트리플루오로아세트산
[0100]	THF	=	테트라하이드로푸란
[0101]	TLC	=	박막 크로마토그래피

[0102] 본 발명에 따른 화합물이 적어도 하나의 키랄 중심을 갖는 경우, 그들은 그에 따라 에난티오머로 존재할 수 있다. 화합물이 두개 이상의 키랄 중심을 갖는 경우, 그들은 부가적으로, 디아스테레오머로 존재할 수 있다. 모든 이러한 이성체 및 그의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해될 것이다. 또한, 화합물의 일부 결정 형태는 다형체로 존재할 수 있고, 이로써 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다. 또한, 일부 화합물은 물(즉, 수화물) 또는 통상적인 유기 용매와의 용매화물을 형성할 수 있고, 이러한 용매화물은 또한, 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0103] 의약으로서의 사용을 위해, 본 발명의 화합물의 염이란 비독성인 "약제학적으로 허용가능한 염"을 의미한다. 그러나, 다른 염들도 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는데 유용할 수 있다. 화합물의 적절한 약제학적으로 허용가능한 염은 예를 들어, 염산, 황산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 아세트산, 벤조산, 시트르산, 타르타르산, 탄산 또는 인산과 같은 약제학적으로 허용가능한 산 용액과 함께 화합물 용액을 혼합하여 형성될 수 있는 산 부가염을 포함한다. 또한, 본 발명의 화합물이 산성 부분을 가지는 경우, 그의 적절한 약제학적으로 허용가능한 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어, 나트륨 또는 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 적절한 유기 리간드로 형성된 염, 예를 들어, 4차 암모늄 염을 포함할 수 있다. 따라서, 대표적인 약제학적으로 허용가능한 염은 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비카보네이트, 비설페이트, 비타르테이트, 보레이트, 브로마이드, 칼슘 에데테이트, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 클라블라네이트, 시트레이트, 디하이드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 핵실레소시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 아이오다이드, 이소티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 납실레이트, 니트레이트, N-메틸글루카민 암모늄염, 올레에이트, 파모에이트 (엠보네이트), 팔미테이트, 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 설페이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르테이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드 및 발레레이트를 포함한다.

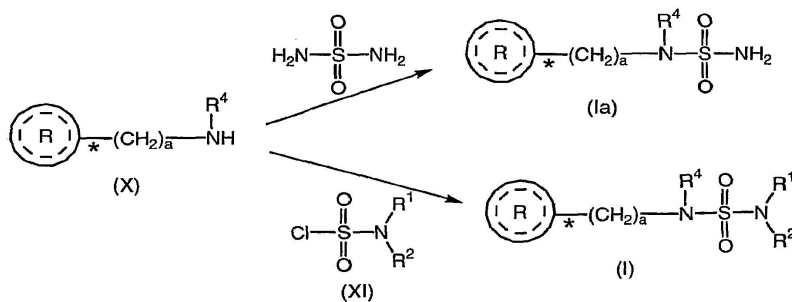
[0104] 약제학적으로 허용가능한 염의 제조에 사용될 수 있는 대표적인 산 및 염기는 아세트산, 2,2-디클로로락트산, 아실화 아미노산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 벤젠설포산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, (+)-캄포산, 캄포설포산, (+)-(1S)-캄포-10-설포산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 신남산, 시트르산, 시클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디설포산, 에탄설포산, 2-하이드록시에탄설포산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, D-글루코톤산, L-글루탐산, α-옥소-글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 하이드로브롬산, 염산, (+)-L-락트산, (±)-DL-락트산, 락토비온산, 말레산, (-)-L-말산, 말론산, (±)-DL-만델산, 메탄설포산, 나프탈렌-2-설포산, 나프탈렌-1,5-디설포산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트린산, 파모산, 인산, L-피로글루탐산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세바산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 탄닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설포산 및 운데실렌산을 비롯한 산; 및

[0105] 암모니아, L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 수산화칼슘, 콜린, 데아놀, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-(디에틸아미노)에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, L-리신, 수산화마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)모폴린, 피페라진, 수산화칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 이차 아

민, 수산화나트륨, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 수산화아연을 비롯한 염기를 포함한다.

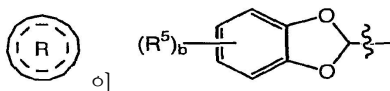
화학식 (I)의 화합물은 반응도식 1에 예시된 방법에 따라 제조될 수 있다.

반응도식 1



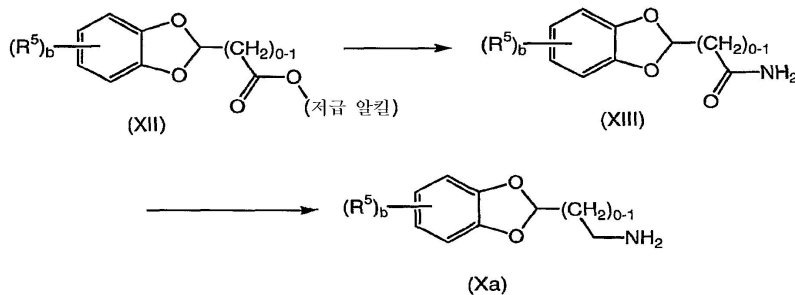
따라서, 공지된 화합물 또는 공지된 방법으로 제조된 화합물인 적절히 치환된 화학식 (X)의 화합물을 공지된 화합물인 설파미드와 (여기에서 설파미드가 약 2 내지 약 5 당량의 범위의 양으로 존재하고) 바람직하게는, THF, 디옥산 등의 유기 용매중에서, 바람직하게는 약 50℃ 내지 약 100℃ 범위의 승온에서, 보다 바람직하게는 약 환류 온도에서 반응시켜 대응하는 화학식 (Ia)의 화합물을 수득한다.

택일적으로, 공지된 화합물 또는 공지된 방법으로 제조된 화합물인 적절히 치환된 화학식 (X)의 화합물을 공지된 화합물 또는 공지된 방법으로 제조된 화합물인 적절히 치환된 화학식 (XI)의 화합물과 염기, 예를 들어, TEA, DIPEA, 피리딘 등의 존재하에서, DMF, DMSO 등의 유기 용매 중에서 반응시켜, 대응하는 화학식 (I)의 화합물을 수득한다.



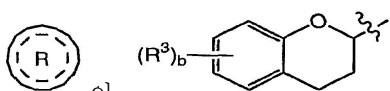
이 인 화학식 (X)의 화합물은 반응도식 2에 약술된 방법에 따라 제조될 수 있다.

반응도식 2



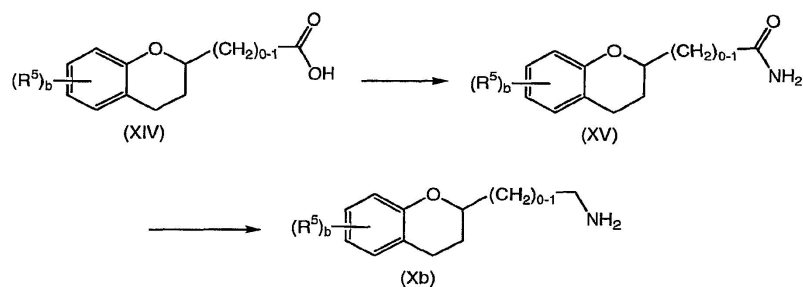
따라서, 공지된 화합물 또는 공지된 방법 (예: 상기 반응도식 3에 기술된 바와 같이)으로 제조된 화합물인 적절히 치환된 화학식 (XII)의 화합물을 공지된 화합물인 NH_4OH 와 임의로, 아세트니트릴 등과 같은 유기 용매중에서 반응시켜, 대응하는 화학식 (XIII)의 화합물을 수득한다.

화학식 (XIII)의 화합물을 LAH 등과 같은 적절히 선택된 환원제와 THF, 디에틸 에테르 등과 같은 유기 용매의 존재하에서 반응시켜, 대응하는 화학식 (Xa)의 화합물을 수득한다.



이로부터 선택되는 화학식 (X)의 화합물은 반응도식 3에 약술된 방법에 따라 제조될 수 있다.

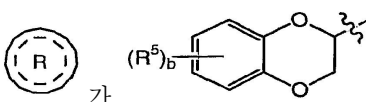
[0117] 반응도식 3



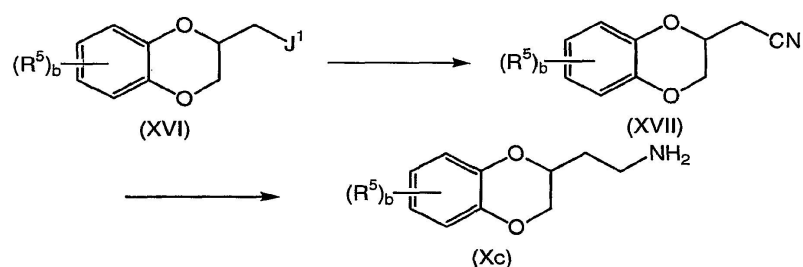
[0118]

[0119] 따라서, 공지된 화합물 또는 공지된 방법으로 제조된 화합물인 적절히 치환된 화학식 (XIV)의 화합물을 DCC 등의 커플링제의 존재하에서, 임의로 아세트니트릴 등의 유기 용매중에서 NH_4OH 와 반응시켜, 대응하는 화학식 (XV)의 화합물을 수득한다.

[0120] 화학식 (XV)의 화합물을 LAH 등과 같은 적절히 선택된 환원제와, THF, 디에틸 에테르 등과 같은 유기 용매 중에서 반응시켜, 대응하는 화학식 (Xb)의 화합물을 수득한다.

[0121]  가 로부터 선택되고, a가 2인 화학식 (X)의 화합물은 반응도식 4에 약술된 방법에 따라 제조될 수 있다.

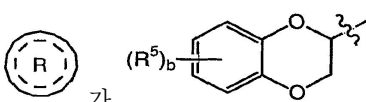
[0122] 반응도식 4



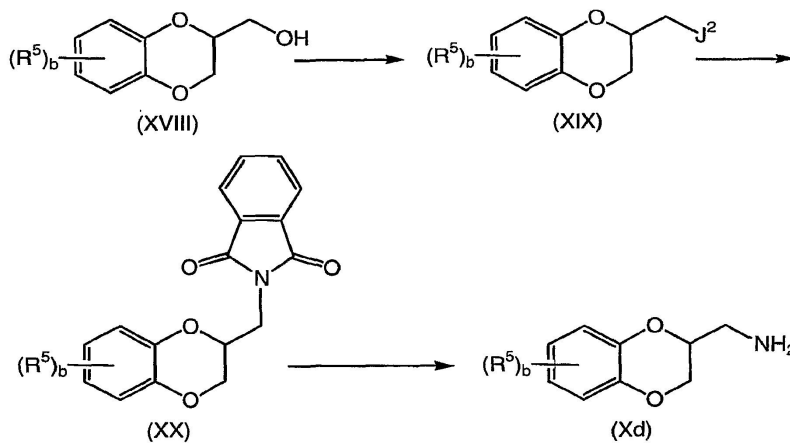
[0123]

[0124] 따라서, 공지된 화합물 또는 공지된 방법 (예: J^1 이 OH인 대응하는 화합물을 활성화시키므로써)으로 제조된, J^1 이 Br, Cl, I, 토실, 메실, 트리플릴 등과 같은 적절한 이탈기인, 적절히 치환된 화학식 (XVI)의 화합물을 시안화칼륨, 시안화나트륨 등과 같은 시안화물과, 유기 용매, 예를 들어, DMSO, DMF, THF 등의 중에서 반응시켜 대응하는 화학식 (XVII)의 화합물을 수득한다.

[0125] 화학식 (XVII)의 화합물을 공지된 방법, 예를 들어, 적절한 환원제, 예를 들어, LAH, 보란 등과 반응시켜 대응하는 화학식 (Xc)의 화합물을 수득한다.

[0126]  가 로부터 선택되고, a가 1인 화학식 (X)의 화합물은 반응도식 5에 약술된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0127] 반응도식 5



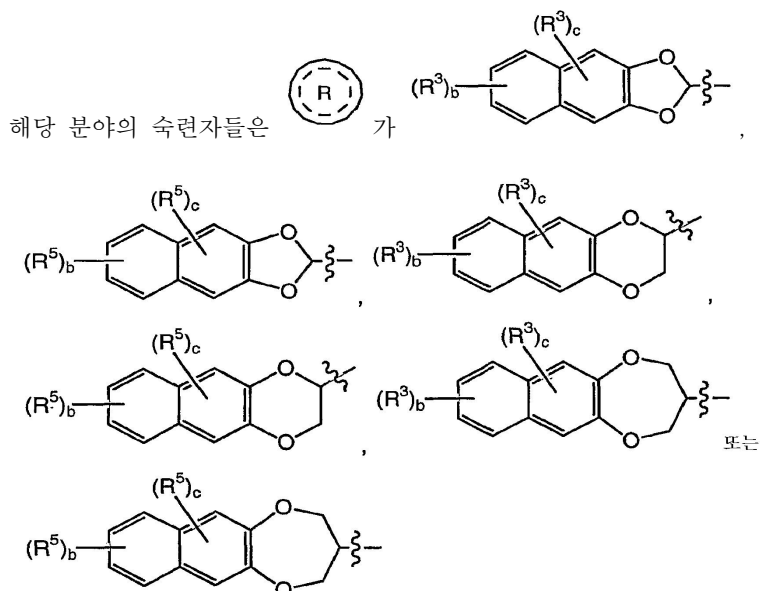
[0128]

[0129] 따라서, 공지된 화합물 또는 공지된 방법으로 제조된 화합물인 적절히 치환된 화학식 (XVIII)의 화합물을 공지된 방법에 따라 활성화하여 J^2 가 적절한 이탈기, 예를 들어, 토실레이트, Cl, Br, I, 메실레이트, 트리플레이트 등인 대응하는 화학식 (XIX)의 화합물을 수득한다.

[0130] 화학식 (XIX)의 화합물을 프탈이미드 염, 예를 들어, 포타슘 프탈이미드, 소듐 프탈이미드 등과, DMF, DMSO, 아세토니트릴 등 유기 용매중에서 바람직하게는 50℃ 내지 약 200℃ 범위의 승온에서, 보다 바람직하게는, 약 환류 온도에서 반응시켜 대응하는 화학식 (XX)의 화합물을 수득한다.

[0131] 화학식 (XX)의 화합물을 공지된 화합물인 N_2H_4 와, 에탄올, 메탄올 등과 같은 유기 용매중에서 약 50℃ 내지 약 100℃ 범위의 승온에서, 보다 바람직하게는 약 환류 온도 등에서 반응시켜, 대응하는 화학식 (Xd)의 화합물을 수득한다.

[0132]



[0133]

[0134] 중에서 선택되는 화학식 (X)의 화합물이 공지된 방법, 또는 예를 들어, 상기 반응도식 2 내지 5에서 약술된 방법에 따라, 벤조-융합된 출발 물질 대신에 대응하는 나프틸-융합 화합물을 선택하여, 치환함으로써 유사하게 제조될 수 있음을 인식할 것이다.

[0135] 해당 분야의 숙련자들은 또한 화학식 (X)의 화합물의 단일 에난티오머 (또는 하나의 에난티오머가 풍부해진 에난티오머 혼합물)를 원하는 경우, 반응도식 1 내지 5에 기술된 바와 같은 상기의 방법이 적절한 출발 물질에 대하여 대응하는 단일 에난티오머 (또는 하나의 에난티오머가 풍부해진 에난티오머 혼합물)를 치환하여 적용될 수 있다.

- [0136] 해당 분야의 숙련자들은 본 발명의 반응 단계가 다양한 용매 또는 용매 시스템중에서 수행될 수 있으며, 상기 반응 단계가 적합한 용매 또는 용매계의 혼합물 중에서도 수행될 수 있음을 인식할 것이다.
- [0137] 본 발명에 따른 화합물의 제조 방법이 입체이성체의 혼합물을 제공하는 경우, 이들 이성체는, 예를 들어 분취용 크로마토그래피와 같은 통상적인 기술에 의해 분리될 수 있다. 화합물은 라세미 형태로 제조될 수 있거나, 각각의 에난티오머가 에난티오특이적 (enantiospecific) 합성 또는 분할에 의해 제조될 수 있다. 화합물은, 예를 들어 (-)-디-p-톨루오일-D-타르타르산 및/또는 (+)-디-p-톨루오일-L-타르타르산과 같은 광학적 활성산과의 염 형성에 의한 디아스테레오머 쌍을 형성한 후 분별 결정화 및 유리 염기를 재생성시키는 것과 같은 표준 기술에 의해 그들의 성분 에난티오머로 분리될 수 있다. 화합물은 또한 디아스테레오머 에스테르 또는 아마이드의 형성후 크로마토그래피 분리 및 키랄 보조제의 제거에 의해 분할될 수도 있다. 또한, 화합물은 키랄 HPLC 컬럼을 사용하여도 분할될 수 있다.
- [0138] 본 발명의 화합물을 제조하는 임의 공정시에, 관여하는 임의의 분자상의 민감성 또는 반응성 그룹을 보호하는 것이 필요하고/하거나 바람직할 수 있다. 이는 문헌[참조: Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; 및 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991]에 기술된 것과 같이 통상적인 보호기에 의해 달성될 수 있다. 보호기는 해당 분야에 공지된 방법을 사용하여 편리한 후속 단계에서 제거될 수 있다.
- [0139] 본 발명은 또한 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께, 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 활성 성분으로 본원에 개시된 하나 이상의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물은 화합물 (들)을 약제학적 담체와 통상적인 약제 배합 기술에 따라 긴밀히 혼합하여 제조할 수 있다. 담체는 목적하는 투여 경로(예: 경구, 비경구)에 따라 다양한 형태를 취할 수 있다. 따라서, 예를 들어 현탁액, 엘릭시르 및 용액과 같은 경구용 액체 제제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 방부제, 안정화제, 착색제 등을 포함하고; 산제, 캡슐 및 정제와 같은 경구용 고체 제제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 전분, 당, 희석제, 제립제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등을 포함한다. 고체 경구용 제제는 또한 주요 흡수 부위를 조절할 목적으로 당피복 또는 장용 피복될 수도 있다. 비경구용의 경우에, 담체는 일반적으로 멸균수로 구성될 것이지만, 용해성 또는 보존성을 증진시키기 위해 다른 성분들도 포함될 수 있다. 적절한 첨가제와 함께 수성 담체를 사용하여 주사용 현탁액 또는 액체가 또한 제조될 수도 있다.
- [0140] 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위해서는 활성 성분으로서 본 발명의 하나 이상의 화합물을 투여, 예를 들어 경구 또는 근육내 등의 비경구를 목적으로 하는 제제의 형태에 따라 다양한 형태를 취할 수 있는 약제학적으로 허용가능한 담체와 통상적인 약제 배합 기술에 따라 긴밀히 혼합시킨다. 조성물을 경구 제형으로 제조하는 경우에, 임의의 통상적인 약제학적 매질이 사용될 수 있다. 따라서, 예를 들어 현탁액, 엘릭시르 및 용액과 같은 경구용 액체 제제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 방부제, 착색제 등을 포함하고; 산제, 캡슐, 캡렛 (caplet), 젤캡 (gelcap) 및 정제와 같은 경구용 고형 제제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 전분, 당, 희석제, 제립제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등을 포함한다. 투여의 용이함 때문에, 정제 및 캡슐이 가장 유리한 경구 복용 단위형을 나타내는데, 이 경우에는 고체 약제학적 담체가 명백히 사용된다. 경우에 따라, 정제는 표준 기술에 의해 당피복 또는 장용 피복될 수 있다. 비경구용의 경우에 담체는 예를 들어 용해를 돕거나 보존 목적을 위해 다른 성분들이 포함될 수도 있지만, 일반적으로는 멸균수를 함유한다. 주사용 현탁액도 또한 제조될 수 있으며 이 경우에는 적절한 액체 담체, 현탁화제 등이 사용될 수 있다. 본원에 약제학적 조성물은 예를 들어 정제, 캡슐, 산제, 주사제, 티스폰형 등의 복용 단위당 상술한 바와 같은 유효량을 전달하기에 필요한 양의 활성 성분을 함유할 것이다. 본원에 약제학적 조성물은 예를 들어 정제, 캡슐, 산제, 주사제, 좌제, 티스폰형 등의 복용 단위당 약 0.1-1000 mg을 함유할 것이며, 약 0.01-200.0 mg/kg/일, 바람직하게는 약 0.1-100 mg/kg/일, 보다 바람직하게는 약 0.5-50 mg/kg/일, 보다 더 바람직하게는 약 1.0-25.0 mg/kg/일의 용량 또는 그 안의 임의의 범위로 주어질 수 있다. 그러나, 용량은 환자의 요구, 치료 증상의 중증도 및 사용되는 화합물에 따라 달라질 수도 있다. 연일 투여 또는 간헐적인 투여 (post-periodic dosing) 중 어느 하나가 이용될 수 있다.
- [0141] 바람직하게는, 이들 조성물은 경구, 비경구, 비강내, 설하 또는 직장 투여용, 또는 흡입 또는 통기에 의한 투여용, 예를 들어 정제, 환제, 캡슐, 분말, 과립, 멸균 비경구 용액 또는 현탁액, 정량식 에어로졸 또는 액체 스프레이, 점적제 (drops), 앰플, 자가 주사기 또는 좌제와 같은 단위 제형이다. 택일적으로, 조성물은 주 1회용 또는 월 1회용에 적합한 형태로 존재할 수 있고; 예를 들어, 테카노에이트 염과 같은 활성 화합물의 불용성 염은 근육내 주사용 데포 제제를 제공하도록 적합화될 수 있다. 정제와 같은 고체 조성물을 제조하기 위해, 주요 활성 성분을 약제학적 담체, 예를 들어 통상적인 정제화 성분, 예를 들어 옥수수 전분, 락토스, 수크로스, 소르비

톨, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘 또는 검 및 기타 약제학적 희석제, 예를 들어 물과 혼합하여 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 균일한 혼합물을 포함하는 고체 예비제제(preformulation) 조성물을 형성한다. 예비제제 조성물이 균일하다는 것은, 예를 들어 정제, 환제 및 캡슐과 같은 동일한 유효 제형으로 용이하게 나누어질 수 있도록 활성 성분이 조성물을 통해 균일하게 분산되어 있는 조성물을 의미한다. 이들 고체 예비제제 조성물은 후에 약 0.1 내지 1000 mg의 본 발명의 활성 성분을 포함하는 상술된 유형의 단위 제형으로 나누어진다. 신규한 조성물의 정제 또는 환제는 코팅 또는 배합되어 장기 작용의 장점을 제공하는 제형을 제공할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 제형 및 외부 제형을 포함할 수 있고, 후자는 전자의 외피 형태이다. 두 성분은 위에서 붕괴되지 않아 내부 성분이 십이지장으로 온전히 통과되도록 하거나, 방출이 지연되도록 장용층(enteric layer)으로 분리될 수도 있다. 다양한 물질이 이러한 장용층 또는 코팅용으로 사용될 수 있으며, 이러한 물질에는 셀락, 세틸 알콜 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질과 함께 다수의 폴리머 산이 포함된다.

[0142] 본 발명의 신규 조성물을 경구 또는 주사에 의해 투여하기 위해 포함될 수 있는 액체 형태는, 엘릭시르 및 유사한 약제학적 비히클뿐만 아니라 수성 용액, 적절히 착향된 시럽, 수성 또는 오일 현탁액 및 예를 들어, 면실유, 참기름, 코코넛유 또는 땅콩유와 같은 식용 오일로 착향된 유제를 포함한다. 적절한 수성 현탁액 분산제 또는 현탁화제는 합성 및 천연 검, 예를 들어 트래거캔스(tragacanth), 아카시아, 알기네이트, 텍스트란, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 또는 젤라틴을 포함한다.

[0143] 본 발명에 기재된 우울증의 치료 방법은 또한 본원에 정의된 바와 같은 임의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 사용하여 수행될 수 있다. 약제학적 조성물은 화합물을 약 0.1 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 50 내지 500 mg으로 함유할 수 있으며, 선택한 투여 형식에 적합한 임의의 형태로 구성될 수 있다. 담체는 결합제, 현탁화제, 윤활제, 향미제, 감미료, 방부제, 염료 및 코팅을 비롯한 필요한 불활성 약제학적 부형제를 포함한다. 경구 투여에 적합한 조성물은 환제, 정제, 캐플릿, 캡슐(각각 즉시 방출, 시간 조절 방출 및 서방성 제제 포함), 과립제 및 산제와 같은 고체 형태 및 용액제, 시럽제, 엘릭시르, 유제 및 현탁액과 같은 액체 형태를 포함한다. 비경구 투여에 유용한 형태는 멸균 용액, 유제 및 현탁액을 포함한다.

[0144] 유리하게는, 본 발명의 화합물은 1일 1회 용량으로 투여될 수 있거나, 1일 총용량이 하루에 2, 3 또는 4회 나누어 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 적합한 비강내 비히클의 국소적 사용으로 비강내 형태로 또는 해당 분야의 숙련자들에게 잘 알려진 경피용 피부 패치제로 투여될 수도 있다. 경피 전달 시스템 형태로 투여하기 위하여, 용량 투여는 물론, 용량 요법 동안 간헐적이기보다는 연속적 형태를 취할 것이다.

[0145] 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태로 경구 투여하는 경우, 활성 약물 성분은 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 경구용 비독성 약제학적으로 허용가능한 불활성 담체와 함께 배합될 수 있다. 또한, 원하거나 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제, 봉해제 및 착색제가 또한 혼합물에 도입될 수도 있다. 적절한 결합제는 진분, 젤라틴, 자연당, 예를 들어, 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미료, 천연 및 합성 검, 예를 들어 아카시아, 트래거캔스 또는 소듐 올레이트, 소듐 스테아레이트, 스테아르산마그네슘, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 염화나트륨 등을 포함하나, 이들에 국한되지 않는다. 봉해제는 진분, 메틸 셀룰로스, 아가, 벤토나이트, 크산탄 검 등을 포함하나, 이들에 국한되지 않는다.

[0146] 적절히 착향된 현탁화제 또는 분산제, 예를 들어, 합성 및 천연 검, 이를테면 트래거캔스, 아카시아, 메틸 셀룰로스 등의 액체 형태가 가능하다. 비경구 투여의 경우, 멸균 현탁액 및 용액이 바람직하다. 정맥내 투여가 바람직한 경우, 일반적으로 적합한 방부제를 함유하는 등장성 제제가 사용된다.

[0147] 본 발명의 화합물은 우울증의 치료가 필요한 것에 대해 해당 분야에 확립되어 있는 용량 요법에 따라 상술한 임의의 조성물로 투여될 수 있다.

[0148] 제품의 1일 용량은 성인에 대해 1일 0.01 내지 200 mg으로 광범위하게 변할 수 있다. 경구 투여의 경우, 조성물은 투여량을 치료 환자의 증상에 따라 조정하기 위해 활성 성분을 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250, 500 및 1000 mg으로 함유하는 정제 형태로 제공된다. 약물의 유효량은 통상 1일 체중 1 kg당 약 0.01 mg 내지 약 200 mg의 투여 수준으로 공급된다. 바람직하게는, 범위는 1일 체중 1 kg당 약 0.1 내지 약 100.0 mg, 보다 바람직하게는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 보다 바람직하게는 1일 체중 1 kg당 약 1.0 내지 약 25.0 mg이다. 화합물은 1일 1 내지 4회의 요법으로 투여될 수 있다.

[0149] 최적의 투여량은 해당 분야의 숙련자들이 용이하게 결정할 수 있으며, 사용된 특정 화합물, 투여 방식, 제제의 강도, 투여 방식 및 질병 증상의 진전에 따라 달라질 것이다. 또한, 환자 연령, 체중, 식이 및 투여 시간을 포

함하여, 치료되는 특정 환자와 연관된 인자가 용량을 조절하는데 고려될 것이다.

[0150] 해당 분야의 숙련자들은 공지되어 일반적으로 허용되고 있는 적합한 세포 및/또는 동물 모델을 사용한 생체내 및 시험관내 시험이 주어진 질환을 치료 또는 예방하는데 시험 화합물이 가능성이 있는지를 알아보기 위한 척도임을 알 수 있을 것이다.

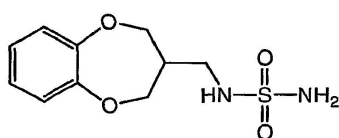
[0151] 해당 분야의 숙련자들은 또한 건강한 환자 및/또는 제시된 질환으로 고통받는 환자에서 임상시험 (first-in-human), 용량 범위 및 효능 시험을 포함하는 인간 임상 시험이 임상 의학 업계에 익히 알려진 방법에 따라 완성될 수 있음을 알 수 있을 것이다.

[0152] 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것이며, 이후 청구의 범위에 설명된 본 발명을 어떤 방식으로든 제한하고자 의도된 것은 아니고, 또한 그렇게 해석되어서도 안된다.

실시예

[0153] 실시예 1

[0154] ((3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-3-일)메틸)설파미드 (화합물 #3)



[0155]

[0156] 카테콜 (5.09 g, 46.2 mmol) 및 탄산칼륨을 아세트니트릴 중에서 혼합하여, 1시간 동안 가열 환류하였다. 2-클로로메틸-3-클로로-1-프로펜 (5.78 g, 46.2 mmol)을 첨가하고, 환류에서 24시간 동안 반응을 계속하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 여과시켰다. 여과액을 증발시키고, 잔류물을 물로 희석시키고, 디에틸 에테르 (3x)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (헥산 중의 2% 에틸 에테르)로 무색 오일로서의 3-메틸렌-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀을 수득하였다.

MS (ESI): 163.2 (M+H⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 6.94 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 4.76 (s, 4H).

[0157]

[0158] 3-메틸렌-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀 (5.00 g, 30.8 mmol)을 건조 THF (100 mL)에 용해시켰다. 보란-THF (THF 중의 1.0 M, 10.3 mL)를 0°C에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 아미노설폰산 (6.97 g, 61.6 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 하룻밤 동안 가열 환류하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 수산화나트륨 용액 (3.0 M, 100 mL)을 첨가하였다. 용액을 에틸 아세테이트 (3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 MgSO₄로 건조시켰다. 용액을 진공하에서 농축시키고, 크로마토그래피 (디클로로메탄 중의 2% 내지 8% 메탄올)로 정제하여, 무색 오일로서의 ((3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-3-일)메틸)아민을 수득하였다.

MS (ESI): 180.1 (M+H⁺)

¹H NMR (300 MHz, DMSO), δ: 6.92 (m, 4H), 4.21 (m, 2H), 4.07 (m, 2H),

3.33 (브로드, 2H), 3.16 (d, J = 4 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 4 Hz, 1H), 2.30 (m, 1H).

[0159]

[0160] ((3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-3-일)메틸)아민 (2.90 g, 16.2 mmol) 및 설파미드 (3.11 g, 32.4 mmol)를 건조 디옥산 (60 mL)중에서 혼합하여, 하룻밤 동안 가열 환류하였다. 클로로포름을 첨가하고, 침전물을 여과로 제거하였다. 여과액을 진공하에서 농축시키고, 크로마토그래피 (디클로로메탄 중의 2% 내지 8% 아세톤)로 정제하여, 회색이 감도는 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다.

258.8 (M+H⁺)

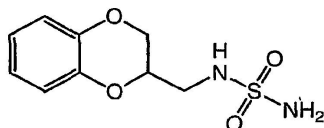
¹H NMR (300 MHz, DMSO), δ: 6.92 (m, 4H), 6.71 (브로드, 1H), 6.59

(브로드, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.39 (m, 1H).

[0161]

[0162] 실시예 2

[0163] N-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설파미드 (화합물 #1)



[0164]

[0165] 라세미 2,3-디하이드로-1,4-벤즈디옥신-2-일메틸아민 (4.4 g, 26 mmol) 및 설파미드 (5.1 g, 53 mmol)를 1,4-디옥산 (100 mL) 중에서 혼합하여, 2시간 동안 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 소량의 고체를 여과시키고, 버렸다. 여과액을 진공에서 증발시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM:메탄올 - 10:1)를 사용하여 정제하여, 백색 고체를 수득하였다. 고체를 DCM으로 재결정하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다.

mp: 97.5 – 98.5°C

원소 분석:

분석 이론치: C, 44.25; H, 4.95; N, 11.47; S, 13.13

분석 실험치: C, 44.28; H, 4.66; N, 11.21; S, 13.15

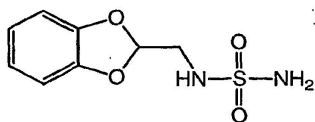
^1H NMR (DMSO d_6) δ 6.85 (m, 4H), 6.68 (bd s, 3H, NH), 4.28 (m, 2H),

3.97 (dd, J = 6.9, 11.4 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.10 (m, 1H).

[0166]

[0167] 실시예 3

[0168] (벤조[1,3]디옥솔-2-일메틸)설파미드 (화합물 #2)



[0169]

[0170] 카테콜 (10.26 g, 93.2 mmol), 소듐 메톡사이드 (메탄올중에 25 중량%, 40.3 g, 186 mmol) 및 메틸 디클로로아세테이트 (13.3 g, 93.2 mmol)를 무수 메탄올 (100 mL)에서 혼합시켰다. 용액을 하룻밤 동안 가열 환류하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 진한 염산을 첨가하여 산성화시킨 후, 진공하에서 약 50 mL로 부피를 감소시켰다. 물을 첨가하고, 혼합물을 디에틸 에테르 (3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 MgSO_4 로 건조시키고, 갈색 고체로 농축시키고, 크로마토그래프로 분석하여 (헥산 중의 2% 에틸 아세테이트), 무색 오일로서의 벤조[1,3]디옥솔-2-카복실산 메틸 에스테르를 수득하였다.

MS (ESI): 195.10 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 6.89 (브로드, 4H), 6.29 (s, 1H), 4.34 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7 Hz, 3H).

[0171]

[0172] 벤조[1,3]디옥솔-2-카복실산메틸 에스테르 (7.21 g, 40.0 mmol)에 수산화암모늄 (수중 29%, 10 mL) 및 충분한 아세트니트릴을 첨가하여, 혼합물을 균일하게 하였다 (~5 mL). 용액을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 증류수를 첨가하였다. 벤조[1,3]디옥솔-2-카복실산 아마이드가 백색 고체로 침전하였고, 여과로 수집하여, 추가의 정제 없이 사용하였다.

MS (ESI): 160.00 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO), δ : 7.99 (s, 브로드, 1H), 7.72 (s, 브로드, 1H), 6.94 (m, 2H) 6.86 (m, 2H), 6.30 (s, 1H).

[0173]

[0174] 벤조[1,3]디옥솔-2-카복실산 아마이드 (5.44 g, 32.9 mmol)를 테트라하이드로푸란 (THF, 100 mL) 중에 용해시켰다. 수소화알루미늄리튬 (LAH, THF 중의 1M, 39.5 mL, 39.5 mmol)를 용액에 실온에서 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 증류수를 첨가하여 과량의 LAH를 파괴하였다. 수산화나트륨 용액 (3.0 M, 100 mL)을 첨가하고, 용액을 에틸 아세테이트 (3 × 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 물로 세척하고, MgSO_4 로 건조시켰다. 용매를 증발시켜, 무색 오일로의 C-벤조[1,3]디옥솔-2-일-메틸아민을 수득하였

다.

MS (ESI): 152.1 (M+H⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 6.87 (m, 4H), 6.09 (t, J = 4 Hz, 1H), 3.13

(d, J = 4 Hz, 2H)

[0175]

[0176]

C-벤조[1,3]디옥솔-2-일-메틸아민 (2.94 g, 19.4 mmol) 및 설파미드 (3.74 g, 38.9 mmol)를 건조 디옥산 (50 mL) 중에서 혼합하여, 용액을 하룻밤 동안 가열 환류하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피로 분석하여 (디클로로메탄 중의 2% 내지 10% 아세톤), 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다.

MS (ESI): 230.0 (M+H⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 6.87 (m, 4H), 6.25 (t, J = 4 Hz, 1H), 4.79

(브로드, 1H), 4.62 (브로드, 1H), 3.64 (d, J = 4 Hz, 2H).

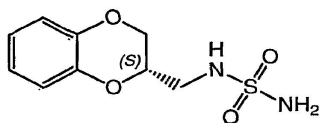
[0177]

[0178]

실시예 4

[0179]

(2S)-(-)-N-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설파미드 (화합물 #4)



[0180]

[0181]

카테콜 (13.2 g, 0.12 mol) 및 탄산칼륨 (16.6 g, 0.12 mol)을 DMF (250 mL)중에서 교반하고, (2R)-글리시딜 토실레이트 (22.8 g, 0.10 mol)를 첨가하여, 반응물을 60°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 얼음물 (1 L)로 희석시키고, 디에틸 에테르 (4회)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 10% 탄산칼륨으로 3회, 물로 1회, 염수로 1회 세척하고, 진공에서 증발시켜 백색 고체를 수득하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM:메탄올 - 50:1)로 정제하여, 고체로서의 ((2S)-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-메탄올을 수득하였다.

[0182]

고체 (13.3 g, 68 mmol)를 0°C로 냉각시킨 피리딘 (85 mL)에 용해시키고, p-톨루엔설포닐 클로라이드 (13.0 g, 68 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 디에틸 에테르 (1 L) 및 1N HCl (1.2 L)로 희석시켰다. 유기층을 분리하고, 1N HCl (500 mL)로 2회, 물 (150 mL)로 4회, 염수로 1회 세척하여, 건조시키고 (MgSO₄), 진공에서 증발시켜 백색 고체를 수득하였고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (Hept:EA - 2:1)로 정제하여, 백색 고체로서의 톨루엔-4-설포산 (2S)-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸 에스테르를 수득하였다.

[0183]

백색 고체를 DMF (250 mL)중에서 포타슘 프탈이미드 (14.4 g, 78 mmol)와 혼합하여, 1시간 동안 가열 환류하고, 실온으로 냉각시켜, 격렬히 교반하는 물 (1.5 L)에 붓고, 30분간 교반하였다. 백색 고체를 여과하고, 고체를 물로 수차례, 2% NaOH 및 물로 다시 세척하여 공기 건조시켜, 백색 분말상 고체로서의 (2S)-2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-이소인돌-1,3-디온을 수득하였다.

[0184]

분말상 백색 고체를 EtOH (225 mL) 중에서 히드라진 (2.75 g, 86 mmol)과 혼합하여, 2시간 동안 환류하에 가열하고, 실온으로 냉각시켜, pH 1.0이 되도록 1 N HCl을 첨가하여, 15분간 교반하였다. 백색 고체를 여과하고, 새로운 EtOH (고체는 버림)로 세척하여, 여과액을 진공에서 고체로 증발시키고, 이를 디에틸 에테르와 희석 NaOH 수용액에 분배하였다. 디에틸 에테르 용액을 건조시켜 (Na₂SO₄), 진공에서 증발시켜, 연노란색 오일을 수득하였다. 오일을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH - 10:1)로 정제하여, 오일을 수득하였다. 2-프로판올 (250 mL)중에 일부의 오일 (4.82 g, 29 mmol)을 1N HCl (30 mL)로 처리하고, 증기 배스에서 균일하게 될 때까지 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 3시간 후, 혼합물을 2시간 동안 빙냉시켰다. 백색의 조각 모양의 고체 ((2S)-C-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-메틸아민의 대응하는 HCl 염)를 여과시킨 후, 다시 2-프로판올로 재결정하여, 백색 고체를 수득하였다.

[0185]

[α]_D = -69.6 (c = 1.06, EtOH)

[0186]

백색 고체를 DCM과 희석 NaOH에 분배하여, DCM을 건조시키고 (NaSO₄), 진공에서 증발시켜, 오일로서의 (2S)-C-

(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-메틸아민을 수득하였다.

[0187] $[\alpha]_D = -57.8$ ($c = 1.40$, CHCl_3)

[0188] 오일 (2.1 g, 12.7 mmol) 및 설파미드 (2.44 g, 25.4 mmol)를 디옥산 (75 mL)중에서 2시간 동안 환류시키고, 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH 10:1)로 정제하여, 백색 고체를 수득하였고, 이를 DCM으로 재결정하여, 백색 결정성 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다.

mp 102-103°C

$[\alpha]_D = -45.1^\circ$ ($c = 1.05$, M);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) δ 6.86 (m, 4H), 6.81 (bd s, 3H, NH), 4.3 (m, 2H),

3.97 (dd, $J = 6.9, 11.4$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 5.5, 13.7$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 6.9, 13.7$ Hz, 1H)

원소 분석:

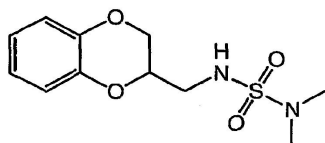
분석 이론치: C, 44.25; H, 4.95; N, 11.47; S, 13.13

분석 실측치: C, 44.20; H, 4.69; N, 11.40; S, 13.22.

[0189]

[0190] 실시예 5

[0191] N-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-N',N'-디메틸설파미드 (화합물 #6)



[0192]

[0193] 라세미 2,3-디하이드로-1,4-벤즈디옥신-2-일메틸아민 (8.25 g, 5.0 mmol) 및 트리에틸아민 (1.52 g, 15 mmol)을 DMF (10 mL) 중에서 혼합하여, 빙욕 중에서 디메틸설파모일 클로라이드 (1.44 g, 10 mmol)를 첨가하면서 냉각시켰다. 그 후, 반응 혼합물을 계속 냉각시키면서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트과 물에 분배하고, 에틸 아세테이트 용액을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 진공에서 증발시켜, 오일을 수득하였다. 플래시 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헵탄 - 1:1)를 사용하여 오일을 정제하여, 백색 고체를 수득하였고, 이를 재결정하여 (에틸 아세테이트/헵산), 백색의 양털같은 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다.

mp 76 – 78°C

MS 273 (MH^+)

원소 분석:

분석 이론치: C, 48.52; H, 5.92; N, 10.29; S, 11.78

분석 실측치: C, 48.63; H, 5.62; N, 10.20; S, 11.90

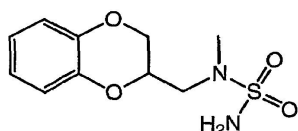
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.87 (m, 4H), 4.59 (bd m, 1H, NH), 4.35 (m, 1H), 4.27

(dd, $J = 2.3, 11.4$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 7.0, 11.4$, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.82 (s, 6H).

[0194]

[0195] 실시예 6

[0196] N-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-N-메틸설파미드(화합물 #7)



[0197]

[0198] 라세미 2,3-디하이드로-1,4-벤즈디옥신-2-일메틸아민 (825 mg, 5 mmol)을 포름산에틸 (15 mL) 중에 용해시키고, 30분간 환류시키고, 진공에서 증발시켜, 오일로서의 N-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-포름아미드

를 수득하였다.

[0199]

디에틸 에테르 중의 오일 (25 mL)을 THF 중의 1 M LAH (9.0 mL, 9.0 mmol)로 0℃에서 처리하고, 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 빙욕에서 냉각시키고, 물 (0.50 mL), 이어서 3N NaOH (0.50 mL) 및 (0.50 mL)로 퀀칭하였다. 그 후, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과액을 진공에서 증발시켜, 잔류물을 생성하였고, 이를 1N HCl과 디에틸 에테르에 분배하였다. 수성상을 1N NaOH로 염기성화하고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO₄), 진공에서 증발시켜, 오일로서의 (2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-메틸-아민을 수득하였다.

MS 180 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.85 (m, 4H), 4.30 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 7.9, 11.6

Hz, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.50 (s, 3H)

[0200]

[0201]

오일 (380 mg, 2.1 mmol) 및 설파미드 (820 mg, 8.5 mmol)를 디옥산 (15 mL)중에서 혼합하여, 1.5시간 동안 환류시키고, 진공에서 증발시켜 조잔류물 (crude residue)을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헵탄 1:1)로 정제하고, 수득한 고체를 에틸 아세테이트/헵산으로 재결정하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다.

mp 97-98°C

MS 257 (M⁺)

원소 분석:

분석 이론치: C, 46.50; H, 5.46; N, 10.85; S, 12.41

분석 실측치: C, 46.48; H, 5.65; N, 10.90; S, 12.07

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.86 (m, 4H), 4.52 (bs, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.29 (dd, J = 2.3, 11.5 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 6.5, 11.5 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 6.7, 14.9 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 5.9, 14.9 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H).

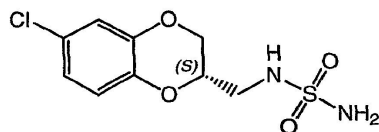
[0202]

[0203]

실시예 7

[0204]

(2S)-(-)-N-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설파미드 (화합물 #8)



[0205]

[0206]

상기 실시예 4에 약술한 방법에 따라, 4-클로로카테콜을 반응시켜, (2S)-C-(7-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-메틸아민 및 (2S)-C-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-메틸아민 (RP HPLC에 의한 6-클로로:7-클로로 이성체의 비는 약 3:1)의 혼합물을 수득하였다.

[0207]

혼합물을 2-프로판올 (100 mL)중에 용해시키고, 디에틸 에테르중에 1N HCl을 pH = 1.0이 될 때까지 첨가하였다. 침전된 하이드로클로라이드 염을 여과하고 (2.65 g), 메탄올/IPA로 재결정하여, 백색 결정을 수득하였다. 백색 결정을 DCM과 희석 NaOH에 분배하였다. DCM을 건조시키고, 진공에서 증발시켜, 오일로서의 정제된 (2S)-C-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-메틸아민을 수득하였다.

[0208]

[α]_D = -67.8 (c = 1.51, CHCl₃)

[0209]

오일 (7.75 mmol) 및 설파미드 (1.50 g, 15.5 mmol)를 디옥산 (50 mL) 중에서 혼합하여, 2.0 시간 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 진공에서 증발시켜 고체를 수득하였다. DCM/메탄올 20:1을 사용하는 플래시 컬럼을 통해 생성물을 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다.

MS 277 (M^{-1}) $[\alpha]_D = -59.9^\circ$ ($c = 1.11$, M)

1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.90 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.29 (dd, $J = 2.4$, 11.5 Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 7.1$, 11.5 Hz, 1H), 3.45 (m, 2H)

원소 분석:

분석 이론치: C, 38.78; H, 3.98; N, 10.05

분석 실측치: C, 38.80; H, 3.67; N, 9.99.

[0210]

[0211]

상기에서 제조한 (2S)-C-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-메틸아민의 결정화한 하이드로클로라이드 염의 여과액을 회수하고 (6-클로로:7-클로로 이성체 약 1:1), 진공에서 증발시켜 고체를 수득하였고, 이를 DCM (200 mL)과 희석 NaOH (0.5 M, 50 mL)에 분배하였다. DCM 용액을 염수로 1회 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜 오일을 수득하였고, 이를 역상 HPLC (0.20% TFA를 가진 수중에 0.16% TFA를 가진 10 - 50% ACN)로 정제하여, 잔류물로서의 (2S)-C-(7-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-메틸아민을 수득하였다.

[0212]

잔류물을 디옥산 (25 mL)중에서 설파미드 (0.90 g, 9.4 mmol)와 혼합하여, 2.5시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 진공에서 증발시켜 오일을 수득하였다. DCM/메탄올 - 10:1을 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 오일을 정제하여, 백색 고체로서의 (2S)-(-)-N-(7-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설파미드를 수득하였다.

MS 277 (M^{-1})

1H NMR ($CDCl_3/CD_3OD$) δ 6.88 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.30 (dd, $J = 2.3$, 11.6 Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 7.0$, 11.6 Hz, 1H), 3.38 (m, 2H).

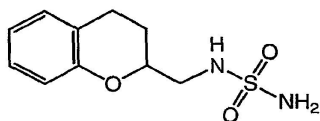
[0213]

[0214]

실시예 8

[0215]

크로만-2-일메틸설파미드 (화합물 #10)



[0216]

[0217]

크로만-2-카복실산 (4.5 g, 25 mmol) 및 HOBt (3.86 g, 25 mmol)를 DCM (40 mL) 및 DMF (10 mL) 중에서 혼합하였다. 디메틸아미노프로필 에틸카보디이미드 (EDC, 4.84 g, 25 mmol)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 30분간 교반하였다. 수산화암모늄 (2.26 mL, 33.4 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL) 및 물 (50 mL)로 희석하고, 혼합물의 pH를 1N HCl로 약 pH 3.0으로 조절하였다. DCM을 분리하고, 수성상을 DCM으로 두번 추출하였다. 합한 DCM상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜, 오일을 수득하였고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)로 정제하여, 오일을 수득하였다.

[0218]

THF (90 mL) 중의 오일 (5.35 g, 30 mmol)을 THF 중의 1M LAH (36 mL, 36 mmol)를 첨가하면서 교반하고, 그 후, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 퀀칭하고, 2시간 동안 교반하고, 용액을 따르고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공에서 증발시켜, 오일성 아민으로의 C-크로만-2-일-메틸아민을 수득하였다.

[0219]

오일성 아민 (1.63 g, 10 mmol) 및 설파미드 (1.92 g, 20 mmol)를 디옥산 (50 mL) 중에서 혼합하여, 2시간 동안 환류시켰다. 용액을 냉각시키고, 진공에서 증발시켜, 오일을 수득하였고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (DCM:메탄올 10:1)로 정제하여, 백색 고체를 수득하였다. 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로 재결정하여, 백색 고체로서의 크로만-2-일메틸설파미드를 수득하였다.

mp 100-101°C

MS 241 (M⁻¹)

원소 분석:

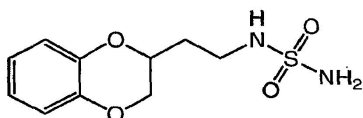
분석 이론치: C, 49.57; H, 5.82; N, 11.56; S, 13.23

분석 실측치: C, 49.57; H, 5.80; N, 11.75; S, 13.33.

[0220]

[0221] 실시예 9

[0222] 2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-에틸설파미드 (화합물 #16)



[0223]

[0224] 시안화칼륨 (2.05 g, 31.5 mmol)를 DMSO (90 mL) 중에서 2-브로모메틸-(2,3 디하이드로벤조[1,4]디옥신) (6.87 g, 30 mmol)에 첨가하고, 주위 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 (250 mL), 디에틸 에테르로 두번 추출하였다. 디에틸 에테르를 물, 그 후, 염수로 두번 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발시켜, 백색 고체로서의 2-시아노메틸-(2,3 디하이드로벤조[1,4]디옥신)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.89 (m, 4H), 4.50 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 2.3, 11.5 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 6.2, 11.6 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 6.1, Hz, 2H)

[0225]

[0226] 2-시아노메틸-(2,3 디하이드로벤조[1,4]디옥신)을 THF (50 mL) 중에 용해시키고, THF 중의 1M BH₃ (80 mL, 80 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5시간 동안 환류시킨 후, 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 빙욕 냉각시키면서, pH가 1.0이 될 때까지 2N HCl을 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 진공에서 증발시켜, 오일을 수득하였다. 오일을 3N NaOH와 디에틸 에테르에 분배하고, 디에틸 에테르 용액을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발시켜, 미정제의 2-(2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥신-2-일)에틸아민을 수득하였다.

[0227] MS (M+H)⁺ 180.

[0228] 디옥산 (100 mL) 중의 미정제의 2-(2,3-디하이드로벤조[1,4]디옥신-2-일)에틸아민을 설파미드 (3.0 g, 31 mmol)와 혼합하여, 2시간 동안 가열 환류하였다. 용액을 냉각시키고, 진공에서 증발시켜, 오렌지색 고체를 수득하였고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 10:1)로 정제하여, 백색 고체를 수득하였다. 고체를 DCM으로 재결정하여, 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다.

MS (M-1) 257

MP 101 – 103°C (corr)

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.86 (m, 4H), 4.70 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 7.4, 11.3 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 6.4, 12.9 Hz, 2H), 1.94 (dd, J = 6.5, 12.9, 2H).

원소 분석:

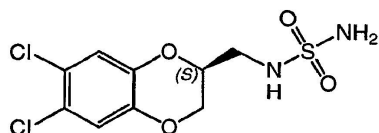
실측치: C, 46.48; H, 5.60; N, 10.81; S, 12.41

이론치: C, 46.50; H, 5.46; N, 10.85; S, 12.41

[0229]

[0230] 실시예 10

[0231] (2S)-(-)-N-(6,7-디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설퍼미드 (화합물 #29)



[0232]

[0233] 4,5 디클로로카테콜 (8.6 g, 48 mmol) 및 탄산칼륨 (6.64 g, 48 mmol)를 DMF (200 mL)중에서 교반하였다. (2R)-글리시딜 토실레이트 (9.12 g, 40 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 얼음물 (600 mL)로 희석하고, 디에틸 에테르 (4회)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 10% 탄산칼륨으로 3회, 염수로 2회 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공에서 증발시켜 점성의 오일인 (2S)-2-(6,7-디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신) 메탄올을 수득하였다.

[0234]

(2S)-2-(6,7-디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신) 메탄올 오일 (6.4 g, 27 mmol)을 피리딘 (50 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 그 후, p-톨루엔설포닐 클로라이드 (5.2 g, 27 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 및 1N HCl (750 mL)로 희석시키고, 유기층을 분리하고, 1N HCl (250 mL)로 2회, 물 (150 mL)로 1회, 염수로 2회 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공에서 증발시켜, 연노란색 고체인 톨루엔-4-설포산 (2S)-6,7-디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸 에스테르를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H),

6.94 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.2 (m, 3H), 4.03 (dd, J = 6.3, 11.7 Hz,

1H), 2.47 (s, 3H).

[0235]

[0236] 톨루엔-4-설포산 (2S)-6,7-디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸 에스테르 (8.0 g, 20.5 mmol)를 DMF (75 mL) 중에서 포타슘 프탈이미드 (6.1 g, 33 mmol)와 혼합하여, 1시간 동안 가열 환류하고, 실온으로 냉각시키고, 격렬히 교반하는 물 (0.5 L)에 붓고, 그 후 30분간 교반하였다. 백색 고체를 여과하고, 고체를 물, 2% NaOH 및 다시 물로 수차례 세척한 후, 공기 건조시켜, 백색 분말상 고체로서의 (2S)-2-(6,7-디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-이소인돌-1,3-디온 (6.0 g, 80%)을 수득하였다.

[0237]

백색 분말상 고체를 EtOH (80 mL) 중에서 히드라진 (1.06 g, 33 mmol)과 혼합하여, 환류하에 2시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 1N HCl을 첨가하여, 반응 혼합물의 pH를 pH 1.0으로 조절한 후, 반응 혼합물을 15분간 교반하였다. 백색 고체를 여과하고, 새로운 EtOH (고체는 버림)로 세척하고, 여액을 진공에서 고체로 증발시키고, 이를 디에틸 에테르와 희석 NaOH 수용액에 분배하였다. 디에틸 에테르 용액을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발시켜, 점성 오일인 (2S)-2-아미노메틸-(6,7-디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.98 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.25 (dd, J = 2.0, 11.2 Hz,

1H), 4.15 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 2.97 (d, J = 5.5 Hz, 2H)

[0238]

[0239] 일부의 오일 (3.8 g, 16 mmol) 및 설퍼미드 (3.1 g, 32.4 mmol)를 디옥산 (100 mL)중에서 2시간 동안 환류시키고, 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH 20:1)로 정제하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였고, 이를 에틸 아세테이트/헥산으로 재결정하여, 백색 결정성 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다.

MS [M-H]⁺ 311.0

mp 119-121℃

[α]_D = -53.4 ° (c = 1.17, M)

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.22 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.91 (bd s, 1H), 6.68

(bd s, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 6.5, 11.5 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H)

원소 분석:

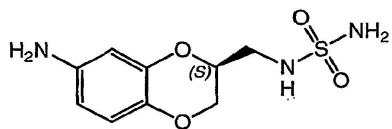
실측치: C, 34.52; H, 3.22; N, 8.95; Cl, 22.64; S, 10.24

이론치: C, 34.64; H, 2.68; N, 8.87; Cl, 22.94; S, 10.35.

[0240]

[0241] 실시예 11

[0242] (2S)-(-)-N-(7-아미노-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설��파미드 (화합물 #36)



[0243]

[0244] (2S)-(-)-N-(2,3-디하이드로-7-니트로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설��파미드 (1.2 g, 4.15 mmol)를 4-니트로카테콜로부터 실시예 4에 약술한 방법에 따라 제조하였다. (2S)-(-)-N-(2,3-디하이드로-7-니트로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설��파미드를 그 후, 메탄올 (120 mL) 중에서 10% Pd/C와 혼합하여, 수소 분위기하 (39 psi)에 실온에서 3시간 동안 진탕시켰다. 고체를 여과하고, DCM 중에 10% M으로 세척하고, 여과액을 진공에서 증발시켜 조생성물을 수득하였다. 조생성물을 0.2N HCl (25 mL)중에 용해시키고, 냉동시키고, 동결건조시켜, 백색 박편상 고체로서의 표제 화합물을 대응하는 하이드로클로라이드 염으로서 수득하였다.

MS (M+H)⁺ 260

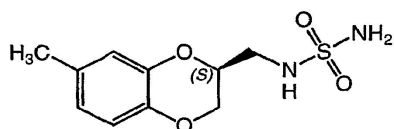
¹H NMR (DMSO d₆): δ 10.2 (bd s, 3H), 6.86 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.74

(dd, J = 2.5, 8.4 Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 6.7, 11.4 Hz, 1H), 3.04 (m, 2H)

[0245]

[0246] 실시예 12

[0247] (2S)-(-)-N-(7-메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설��파미드 (화합물 #19)



[0248]

[0249] 표제 화합물을 상기 실시예 4에 기술한 방법에 따라 4-메틸카테콜로 출발하여 제조하여, 백색 고체를 수득하였고, 이를 에틸 아세테이트/헥산으로 재결정하여, 백색 고체로서의 표제 화합물을 수득하였다.

MS [M-H]⁻ 257

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.76 (m, 1H), 6.66 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.57 (bd s, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 6.9, 11.4 Hz, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

원소 분석:

분석 이론치: C, 46.50; H, 5.46; N, 10.85; S, 12.41

분석 실측치: C, 46.65; H, 5.60; N, 10.84; S, 12.61.

[0250]

[0251] 실시예 13

[0252] 래트의 생체 내 분석에 있어서의 지배-복종 관계 (Dominant-Submissive Relations; DSR)

[0253] DSR 분석을 2개의 모델로 분할한다: 조병의 지배 행동 모델의 감소 (RDBM) 및 우울증의 복종 행동 모델의 감소 (RSBM). 지배 동물이 테스트 화합물로 처리되는 RDBM은 조병을 치료하는 테스트 화합물의 능력을 예측한다. 복종 동물이 테스트 화합물로 치료되는 RSBM은 우울증을 치료하는 테스트 화합물의 능력을 예측한다.

[0254] 수컷 스프라그 다울리 (Sprague Dawley) 래트 (140 내지 160 g; Charles River Laboratories Wilmington, MA)를 본 분석에 사용하였다. 래트 선적물을 2주 간격으로 수취하였다. 각 선적물을 5일간의 검역 기간, 1주간의 순화 기간, 및 1주간의 선정 과정을 통과한 후에, 선택된 이들 쌍에 대하여 5주간의 약물 또는 비히클 처리를 행하였다.

[0255] 래트를 케이지당 4 마리를 수용하였다. 음식물 접근은 월요일에서 목요일까지의 테스트 후에는 매일 1 시간으로 제한시켰다. 금요일의 테스트 후에는, 일요일에 다시 단식시킬 때까지, 래트가 자유로이 음식물에 접근할 수 있게 하였다. 래트에게 물을 끊지 않았다. 사용된 음식물 박탈 기간은 래트의 평균 체중이 연구 종료시에 약 300

g이었기 때문에, 체중 증가에 거의 영향을 미치지 않았다. 실험의 종료시에, 래트를 단두하여 희생시키고, 트렁크 (trunk) 혈액 및 뇌를 시험관 내 실험 및 약물 농도 측정을 위해 수집하였다.

[0256] 기본 테스트 장치를 래트 1 마리가 한번에 통과하기에 충분히 큰 정도의 터널과 연결되는 2개의 챔버로 구성시켰다. 플로어 상의 터널의 중간 지점에는 가당 우유 용기가 있었다. 이러한 기본 장치를 복제하여, 총 4쌍의 래트를 동시에 비디오 트래킹할 수 있었다. 카메라는 상이한 색상으로 마크된 래트를 구별할 수 있다. 따라서, 비디오 트래킹을 위해, 한 케이지의 래트 두부를 적색으로, 다른 케이지의 래트 두부를 황색으로 착색하였다. 한 번에 단 1마리의 동물이 피더에 편하게 접근할 수 있으나, 두 마리의 동물은 5분간의 데일리 세션 (daily session) 시에 우유를 마실 수 있다. 5분간의 데일리 세션시에, 각 래트가 피더 준에서 보낸 시간을 비디오 트래킹 소프트웨어로 기록하여, 텍스트 파일로 저장하였다.

[0257] 쌍으로 된 래트를 무작위로 지정하여 테스트를 시작하였다. 각 쌍의 멤버를 테스트 장치의 반대 챔버에 두었다. 각 동물이 피더 준에서 보낸 시간을 기록하였다. 테스트 제 1 주간 (5일간) 시에, 동물을 새로운 환경에 길들인다. 세가지 기준이 달성되는 경우에 테스트 제 2 주간 시에 최고 스코어를 갖는 동물에게 지배가 할당되었다. 첫째로, 양쪽 동물의 1일 평균 드링킹 스코어 사이에 유의차가 있을 것이다 (양측 t 검정 (two-tailed t-test), $P < 0.05$). 둘째로, 지배 동물 스코어는 복종 동물 스코어보다 적어도 25% 클 것이다. 마지막으로, 추정상의 복종 래트가 분리된 경우에 이의 지배 파트너보다 아웃스코어하는 쌍 (pair) 선택 주간에 "역전"되지 않을 것이다. 이상적으로, 게다가 순화 주간에 최소한의 역전이 있었다. 초기 동물 쌍의 약 25 내지 33%가 이들 기준을 달성하였고, 이들 쌍 만을 본 연구에 계속해서 사용하였다.

[0258] 최종 혈액 샘플 (0.5 내지 1.0 mL)을 실험 후에 헤파린화 튜브에 수집하였다. 혈액 샘플을 세포 제거를 위해 원심분리시킨 다음에, 플라스마 상청액 200 μ L를 클린 바이알에 옮겨, 드라이 아이스에 놓고, 이어서 분석하기 전에 -80°C 프리저에 보관하였다. 아세트오니트릴 함유 내부표준물질 200 μ L를 플라스마 또는 뇌조직 100 μ L에 가해, 단백질을 및/또는 조직내 잔류물을 침전시켰다. 샘플을 원심분리하여, 액체 크로마토그래피-트리플 쿼드러플 질량 분석 (LC-MS-MS)에 의한 분석을 위해 상청액을 제거하였다. 적절한 체적의 원액을 직접 블랭크 플라스마 또는 뇌조직 호모제네이트에 가해, 교정용 표준물질을 제조하여, 수집된 샘플에 대하여 동등하게 처리하였다. 정량 분석을 위해 교정용 표준물질을 0.01 내지 10 μM 의 범위로 준비하였다. 테스트 화합물에 대한 특징적인 이온 검출을 위해 다중 반응 모니터링 (MRM)을 이용하여, LC-ESI-MS/MS (네가티브 모드) 분석을 행하였다.

[0259] 지배 및 복종 래트가 피더에서 보낸 시간 사이의 유의차를 그래프패드 프리즘 소프트웨어 (GraphPad Prism software; GraphPad Software, Inc. San Diego, CA)를 이용하여 ANOVA에 의해 측정된 다음에, 양측 t 검정 ($P < 0.05$)을 행하였다. 쌍을 이룬 동물의 정규화 지배 레벨값을 이용하여, 처리군을 비교하였다. 지배 레벨은 쌍을 이룬 대상 사이의 사회적 관계를 측정하는 값이다. 지배 레벨 (DL) = FTD-FTS (여기서, FTD는 지배 래트의 피더 시간이고, FTS는 복종 래트의 피더 시간이다)이다. 하기식에 따라 정규화를 행하였다:

[0260] 지배 레벨 (n 주간 (%)) = (지배 레벨 (n 주간)) / (지배 레벨 (2 주간))

[0261] 대조군 (지배 및 복종 동물이 비히클로 처리된 래트 쌍)과 처리군 (복종 래트를 약물로 처리하고, 지배 래트를 비히클로 처리함) 사이의 지배 레벨의 통계적 유의차를 ANOVA로 측정된 다음에, t 검정을 행하였다. 50% 반응시의 작용 개시 시간값 (AOT-50), 및 최소 및 최대 약물 반응도를 비선형 회귀 분석 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA)을 이용한 지배 레벨값의 감소에 의거하여 계산하였다. 정규화 DL값을 이 계산에 사용하고, 처리 주간에 대한 DL값은 상기식에 따라 쌍의 제 2 주간 (전처리) 값의 퍼센트로서 정규화하였다. 이러한 세팅에 있어서, DL값이 약물 반응이 양성인 경우에 항상 감소되기 때문에, 최소 반응도 (DL)에 의해 효능에 대응하는 약물 양성 작용을 측정하였다. 약물 음성 반응의 경우에는(증상 악화), DL값이 증가하였다. 약물이 이러한 작용을 나타내지 않으면, 최대 반응도는 100%를 초과하지 않았다. 대조값 (약 100%) 보다 상당히 높은 최대 DL값은 약물 음성 작용을 나타내었다.

[0262] 화합물 #8을 우울증의 래트 복종 행동 모델의 감소 (RSBM)로 평가하였다 (Malatynska, E., Rapp, R., Harrawood, D., and Tunnicliff, G., Neuroscience and Biobehavioral Review, 82 (2005) 306-313; Malatynska, E., and Knapp, R.J., Neuroscience and Biobehavioral Review, 29 (2005) 715-737).

[0263] 보다 구체적으로는, 화합물 #8을 복종 래트에게 5 주간 동안에 1일 1회 2.5 mg/kg (n=8), 12 mg/kg (n=12), 60 mg/kg (n=12) 및 120 mg/kg (n=7)으로 경구 투여하는 반면에, 지배 파트너에게는 비히클 (0.5% 메틸셀룰로스 수용액)을 투여하였다. 대조군으로서, 추가의 래트 그룹을 플루옥세틴으로 10.0 mg/kg (n=10)으로, 벤라팍신으로

30.0 mg/kg (n=6)으로 복강내 처리하였다. 모든 처리군에게 테스트 약 1 시간 전에 투여하였다. 화합물 #8은 용량 의존적으로 복종 행동을 감소시키는 것으로 관찰되었다.

[0264] 복종 동물을 화합물 #8로 처리한 경우에는, 지배 래트와 복종 래트 사이의 유의차가 제 1 처리 주간 후에 저하되었다. 이는 사용된 모든 투여량에 적용되는 것으로, 작용 개시는 투여량과 무관하다는 것을 나타내었다. 이와 대조적으로, 복종 동물을 플루옥세틴으로 처리한 경우에는, 지배 래트와 복종 래트 사이의 유의차는 제 3 처리 주간 후에 저하되었다 (이러한 데이터 분석 방법은 대조군에서 일어나는 행동 변동을 고려하지 않았다). 상이한 약물-용량 효과를 비교하기 위해, 데이터를 초기 대조군 주간 값으로 정규화하였다.

[0265] 2.5 mg/kg 용량의 화합물 #8로 처리된 복종 래트 그룹의 지배 래벨 (DL)값은 대조군과 유의차를 나타내지 않았다. 그러나, 12.0 mg/kg의 화합물 #8로 처리된 그룹은 DL값이 제 2, 제 4 및 제 5 처리 주간 후에 비히클로 처리된 대조군과 유의차를 보였다. 유사하게는, 60 mg/kg의 화합물 #8로 처리된 그룹은 제 1 주간에서 시작하여 5 주간의 처리 기간을 통해 연속되는 비히클에 관하여 DL값에 유의차를 나타내었다. 최고 용량 (120 mg/kg)의 화합물 #8에 의해서는 DL값이 제 1 주간 후에 대조군과 유의차가 있었으나, 이러한 유의성은 제 2 처리 주간 후에 사라졌다.

[0266] 플루옥세틴으로 처리된 동물 (10 mg/kg)은 제 1 처리시에 일관되게 증가된 복종 상태를 나타내었다. 플루옥세틴으로 처리된 동물 (10 mg/kg)과 비교하여, 화합물 #8로 처리된 그룹은 이러한 효과를 나타내지 않았다. 60.0 mg/kg 용량의 화합물 #8에서는, 플루옥세틴으로 처리된 그룹과 DL값에서 제 1 처리 주간 후에는 $p < 0.001$ 에서, 제 2 처리 주간 후에는 $p < 0.05$ 에서 통계적 유의차를 나타내었다. 후속 처리 주간시에 플루옥세틴 및 화합물 #8로 처리된 쌍의 정규화 DL값 사이에는 유의차가 없었다.

[0267] 작용 개시 시간을 평가하기 위해, 지배 및 복종 동물 쌍의 피더 시간에 대한 1일 평균값을 플롯하여, 이들 2개의 그룹 간의 유의차를 양측 t 검정을 이용하여 계산하였다. 일관된 통계적 유의성 결여 첫날은 12.0 mg/kg의 화합물 #8로 처리된 후 6일째에, 60 mg/kg의 화합물 #8로 처리된 후 4일째에 일어났다. 2.5 mg/kg 및 120.0 mg/kg의 화합물 #8로 처리된 후에 지배 래트 피더 시간과 복종 래트 피더 시간 사이에는 일관되게 유의성이 저하되지 않았다.

[0268] 상이한 처리 사이의 작용 개시 시간을 비교하기 위해, 작용 개시 시간을 비선형 회귀 피트로부터 평가하였다. 비선형 회귀 모델을 각각의 약물 및 용량 정규화 1일 DL값에 피트하였다. 2.5 mg/kg, 12 mg/kg 및 60 mg/kg의 화합물 #8에 대한 50% 효과 (AOT_{50}) 및 E_{max} 에서의 작용 개시 시간은 각각 2.1, 5.3 및 1.6일이고, 용량 간에는 유의차가 없었다. 이러한 분석으로부터 유도되는 효과의 최대값은 2.5 mg/kg, 12 mg/kg 및 60 mg/kg 용량에 대하여, 각각 $52.4 \pm 32.7\%$ (SEM), $87.9 \pm 42.6\%$ (SEM) 및 $116.9 \pm 29.5\%$ (SEM)이고, 이들 용량 간에도 유의차가 없었다.

[0269] 요약하면, RSBM 분석에 있어서의 화합물 #8의 효과는 6.6 ± 0.8 mg/kg [$CI = 3.0 - 10.2$]의 계산된 ED_{50} 및 $131.4 \pm 4.7\%$ [$CI = 111.3 - 151.5$]의 E_{max} 와 함께, 용량 의존적이었다.

[0270] 본 분석에서, 화합물 #8은 복종 행동을 감소시켰는데, 이는 이 화합물이 항우울제로서 작용한다는 것을 나타낸다.

[0271] 실시예 14

[0272] 마우스 테일 서스펜션 (tail suspension) 분석 (급성)

[0273] 항우울 작용에 대한 화합물을 평가하기 위한 테일 서스펜션 테스트 (TST)에서, 마우스를 클립 또는 스카치 테이프를 이용하여 금속 또는 플라스틱 로드에서 꼬리로 매달았다. 본 테스트를 통상 아주 짧은 5 내지 7 분간으로, 마우스가 부동 자세로 보낸 시간은 수동으로 또는 자동 장치로 기록한다. 항우울 작용을 갖는 약제는 본 테스트에서 마우스의 부동 자세 시간을 감소시킨다.

[0274] 테일 서스펜션 분석에 대한 기본 장치는 두께가 0.75 cm인 황색 플라스틱 벽으로 분리되는 폭이 25, 20, 20 및 25 cm인 4개의 아래나로 분할된 황색 플라스틱 챔버 ($91 \times 45 \times 10$ cm)로 구성되었다. 이의 길이를 통해 테스트 챔버 중간 지점의 상부에 놓인 플라스틱 로드에서 부착된 고무 클립 (7 cm 길이)을 사용하여, 마우스를 꼬리로 매달았다. 각 실험 세션을 컴퓨터 소프트웨어 ("Depression Scan" Clever Sys Inc.)로 실시간으로 4마리의 동물에 대하여 비디오 테이프에 녹화하여 분석하였다. 부동에 관한 컴퓨터 근거를 로라제팜으로 투여된 동물을 이

용하여 보정하는 반면에, 이동 근거는 고 용량의 데시프라민으로 처리된 동물로 보정하였다. 대조군, 비히클로 처리된 동물 및 화합물 #8로 처리된 동물을 보정된 세팅하에 분석하였다. 세팅을 다크 (CH₃/HeJ 및 C57BI/6J 스트레인) 및 화이트 마우스 (Balb/cJ 및 A/J 스트레인)에 대하여 별도로 조절하였다. 다크 마우스에 대해서는 황색 백그라운드를 사용하고, 화이트 마우스의 이동을 기록하도록 청색 백그라운드를 사용하였다.

- [0275] 부동 자세 시간을 감소시키거나 이동성을 증가시키는 테스트 화합물의 능력을 상술한 TST 절차를 이용하여 측정하였다. 잠재적인 항우울작용을 갖는 임상적으로 유효한 항우울제 및/또는 신규한 화합물에 의한 급성기 치료는 TST에서 부동 자세 시간을 감소시키고, 동시에 이동성을 증가시킨다.
- [0276] 데이터를 그래프패드 프리즘 소프트웨어 (GraphPad Prism software; GraphPad Software, Inc. San Diego, CA)를 사용하여 분석하였다. TST에서 부동성에 대한 각종 약물의 상이한 용량 효과를 비교하기 위해, 일원배치 분산분석 (ANOVA)을 이용한 다음에, 던넛 다중 비교 검정 (Dunnett's multiple comparison test)을 행하였다. ED₅₀ 및 E_{max} 값을 곡선 맞춤에 대한 단상 지수 함수적 감쇠식 (one phase exponential decay equation)과 함께 비선형 회귀 분석을 이용하여, DMI, VLX, DLX 및 화합물 #8에 대하여 계산하였다. ED₅₀ 및 E_{max} 값을 이원배치 분산분석 (two-way ANOVA) 및 본페로니 사후 검정 (Bonferroni post-hoc test)을 이용하여 비교하였다.
- [0277] CH₃/HeJ 마우스에서의 상이한 항우울제 및 화합물 #8에 대한 용량 반응을 평가하였다. 화합물 #8을 0.5% 메틸셀룰로스에 현탁시켰다. 양성 대조군은 0.5% 메틸셀룰로스에 용해되어 있는 둘록세틴 (DLX), 벤라팍신 (VLX) 및 데시프라민 (DMI), 및 초음파 처리에 의해 수중의 0.5% 메틸셀룰로스에 현탁되어 있는 로라제팜 (LOR)을 포함하였다. 모든 약물 및 비히클을 가비지 (gavage)에 의해 10 mL/kg의 체적으로 경구 (p.o.) 투여하였다.
- [0278] 5주령의 마우스를 주문하고, 실험 개시시에는 이들의 체중이 20 ± 5 g이었다. 자동화된 12/12 시간의 명암 사이클과 함께, 21°C 내지 23°C의 주위온도에서 플라스틱 케이지에, 동물을 4마리씩 그룹을 이루어 수용하여, 물 및 시판용 설치류 사료에 마음대로 접근할 수 있게 하였다.
- [0279] 이 그룹을 화합물 #8, 상이한 용량의 양성 대조군 (DMI, VLX, DLX) 및 5 mg/kg의 음성 대조군 (LOR)의 효과를 테스트하는 8개의 실험으로 분할하였다. 각 실험은 그룹 당 4 마리의 동물로 된 7개의 처리군으로 구성되었다. 실험 당 총 28 마리의 동물을 사용하였다. 모든 2개의 연속 실험 (1과 2, 3과 4, 5와 6, 및 7과 8)은 서로 정확하게 재현되었다. 이것에 의해, 조사 종료시에 처리군 당 총 8마리의 동물이 되었다. 각 실험에서 4 마리의 동물로 된 하나의 처리군은 비히클로 처리된 그룹이었다. 비히클로 처리된 그룹 이외에, 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 및 120 mg/kg의 DMI, 및 5 mg/kg의 LOR의 효과를 실험 1 및 2에서 테스트하였다. 실험 3 및 4에서, 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg, 120 mg/kg 및 240 mg/kg의 화합물 #8의 효과를 테스트하였다. 실험 5 및 6에서, 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg, 120 mg/kg의 DLX, 및 5 mg/kg의 LOR의 효과를 테스트하였다. 실험 7 및 8에서, 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg, 120 mg/kg의 VLX, 및 5 mg/kg의 LOR의 효과를 테스트하였다. 본 조사 과정 시에, 1 마리의 마우스가 12 mg/kg의 화합물 #8로 처리된 그룹 중에서 미스 투여 (miss-dosing)로 인해 사망하여, 이 그룹은 조사 종료시에 7 마리의 동물로 구성되어 있었다.
- [0280] 화합물 #8 및 모든 테스트된 항우울제는 7분간의 테스트 세션시에 CH₃/HeJ 마우스에서 부동 자세 시간을 감소시키고, 이동 시간을 증가시켰다. 화합물 #8 효과는 12 mg/kg, 60 mg/kg, 및 120 mg/kg에서 통계적으로 유의하였다. 비히클로 처리된 병행 (parallel) 대조군과 비교하여, 유의성을 측정하였다.
- [0281] DMI 효과는 12, 30, 60 및 120 mg/kg에서 통계적으로 유의하였다. VLX 효과는 6, 12, 30, 60 및 120 mg/kg에서 통계적으로 유의하였다. DLX 효과는 60 및 120 mg/kg에서 통계적으로 유의하였다.
- [0282] ED₅₀ 및 E_{max} 값을 비선형 회귀 분석에 의해 이들 결과로부터 계산하였다. ED₅₀ 및 E_{max} 값을 하기 표 3에 나타낸다. 부동성 및 이동성에 대한 ED₅₀ 값은 처리를 통해 통계적으로 유의하지 않았다. 화합물 #8에 대한 ED₅₀ 값은 DLX에 대한 ED₅₀ 값보다 상당히 낮으나, DMI 및 VLX에 대한 ED₅₀ 값과 유의차가 없었다. 부동성 및 이동성에 대한 E_{max} 값은 화합물 #8에 대해서는 유의차가 없었으나, 모든 테스트된 항우울제에 대해서는 유의차가 있었다. 화합물 #8에 대한 E_{max} 이동성 값은 또한 항우울제보다 상당히 낮았다.

[0283] 표 3: TST에서의 상이한 약물에 대한 ED₅₀ 및 E_{max} 값

이동성			
약물	ED ₅₀ mg/kg	SEM ED ₅₀	CI
화합물 #8	3.6	2.9	-4.6 - 11.8
DMI	24.4	9.0	-0.5 - 49.3
VLX	21.1	8.4	-2.1 - 44.4
DLX	61.5	20.9	3.6 - 119.3
약물	E _{max} % of C	SEM E _{max}	CI
화합물 #8	95.6	13.0	59.4 - 131.7
DMI	195.7	24.9	126.7 - 264.7
VLX	412.6	53.9	263.0 - 562.2
DLX	175.5	28.3	96.9 - 254.2
부동성			
약물	ED ₅₀ mg/kg	SEM ED ₅₀	CI
화합물 #8	5.6	3.3	1.7 - 12.1
DMI	27.4	16.0	11.3 - 55.0
VLX	25.0	15.4	8.8 - 55.1
DLX	31.4	15.7	22.4 - 42.6
약물	E _{max} % of C	SEM E _{max}	CI
화합물 #8	22.2	6.1	2.8 - 41.6
DMI	38.5	6.3	18.5 - 58.5
VLX	63.7	11.1	28.4 - 98.9
DLX	80.4	6.4	59.9 - 100.9

[0284]

[0285] 요약하면, 본 실시예에 기재된 연구 조사로부터, 화합물 #8은 테일 서스펜션 테스트에 의해 측정된 바와 같이, 항우울제양 활성을 갖는 것을 알 수 있다. 화합물 #8에 대한 ED₅₀ 값은 본 발명자들의 연구 조사 조건하에서 3.6 ± 2.9 mg/kg로서 계산되었고, E_{max} 값은 22.2 ± 6.1%로서 계산되었다.

[0286] 실시예 15

[0287] 강제 수영 테스트 (급성)

[0288] 강제 수영 테스트 (FST)는 잠재적인 항우울작용에 대한 화합물을 스크린하는데 통상적으로 사용되는 절차이다. 본 테스트는 절망 행동 테스트로도 알려져 있다. 물로 채워진 낮은 탱크에 놓인 설치류는 다양한 도피 행동 또는 부동 자세를 나타낸다. 상이한 부류의 항우울제는 도피 행동을 현저하게 증가시키고/시키거나 부동 자세 잠복기 또는 부동 자세 시간을 감소시킨다. 이들 효과가 임상 활성을 지닌 항우울제의 특징을 나타내기 때문에, FST에서 이러한 효과를 나타내는 미지의 임상 활성을 갖는 화합물은 인간 기분 장애를 치료할 가능성이 있는 것으로 해석된다.

[0289] 화합물 #8 및 마프로틸린을 10% 슬러틀에 용해시켰다. 벤라팍신 및 데시프라민을 물에 용해시켰다. 모든 약물 및 이들의 비히클을 5 mL/kg의 체적으로 가비지에 의해 경구 (p.o.) 투여하였다.

[0290] 수컷 스프라그 다울리 래트 (140 내지 160 g; Charles River Laboratories Wilmington, MA)를 사용하였다. 동물을 실험절차를 행하기 전에 5일간의 검역 기간을 거쳤다.

[0291] 자동화된 12 시간의 명암 사이클과 함께, 21℃ 내지 23℃의 주위온도에서 플라스틱 케이지에, 동물을 4마리씩 그룹을 이루어 수용하여, 물 및 시판용 설치류 사료에 마음대로 접근할 수 있게 하였다. 동물을 예비테스트 수영 세션 이전에 정기적인 깔짚 교환시보다 더 많이 핸들링하지 않았다.

[0292] 본 조사를 상이한 용량의 화합물 #8, 3개의 양성 대조군 (데시프라민, 마프로틸린, 벤라팍신) 및 음성 대조군 (로라제팜)의 효과를 테스트하는 6개의 실험으로 분할하였다. 각 실험은 그룹 당 n=4의 동물로 된 7개의 처리군으로 구성되었다. 실험 당 총 28 마리의 동물을 사용하였다. 모든 2개의 연속 실험 (1과 2, 3과 4, 및 5와 6)은 서로 정확하게 재현되었다. 이것에 의해, 조사 종료시에 처리군 당 총 8마리의 동물이 되었다. 각 실험에서 n=4의 동물로 된 하나의 처리군은 비히클로 처리된 그룹이었다. 비히클로 처리된 그룹 이외에, 3 mg/kg, 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg 및 60 mg/kg의 데시프라민, 및 1 mg/kg의 로라제팜의 효과를 실험 1 및 2에서 테스트하였다. 실험 3 및 4에서, 3 mg/kg, 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 60 mg/kg 및 120 mg/kg의 화합물 #8의 효과를 테스트하였다. 실험 5 및 6에서, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 및 60 mg/kg의 벤라팍신 및 마프로틸린의 효과를 테스트

하였다. 본 조사 과정 시에, 1 마리의 래트가 12 mg/kg의 데시프라민로 처리된 그룹 중에서 미스 투여로 인해 사망하여, 이 그룹은 조사 종료시에 7 마리의 동물로 구성되어 있었다.

[0293] 기본 장치는 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 의 온도에서 30 cm 깊이로 물로 채워진 실린더 (46 cm 높이 $\times$ ~20 cm 직경)로 구성되었다. FST의 자동 버전을 사용하여, 실험을 행하였다. 물을 자동으로 채우고 배수하는 배관을 4개의 실린더에 연결시켰다. 동물을 육안으로 분리하도록 실린더를 폭이 25 cm인 분할 챔버에 실린더를 두었다. 각 5분간의 실험 세션을 컴퓨터 소프트웨어 (Clever Systems, Inc.)로 실시간으로 4마리의 동물에 대하여 한번에 비디오 테이프에 녹화하여 분석하였다. 부동 자세, 수영, 기어오르기 및 도피 시간을 소프트웨어로 기록하였다. 네가지 행동을 다음과 같이 정의한다. 부동 자세: 동물이 움직임이 없이 떠다니거나 그의 두부를 물 위로 유지하기에 필요한 운동만을 행하며; 기어오르기: 동물이 실린더 주위의 벽을 긁어면서 격렬하게 수직으로 이동하고; 수영: 동물이 그의 두부를 물 위로 유지하기에 필요한 것보다 더 많이 실린더에서 주위로 수평으로 이동하며; 도피: 활발한 적극적인 운동의 총합이다.

[0294] 부동 자세 시간 또는 횡수, 또는 수영, 기어오르기 및 도피 시간 변화량을 감소시키는 테스트 화합물의 능력을 상술한 FST 절차를 이용하여 측정하였다. 잠재적인 항우울작용을 갖는 임상적으로 유효한 항우울제 및/또는 신규한 화합물은 예비 테스트 세션과 테스트 세션 사이에 투여되는 경우에, FST에서 부동 자세 시간 또는 횡수를 감소시킨다. 상술한 조사의 결과 분석은 5 분간의 테스트 세션시의 부동 자세 시간에 초점을 두었다.

[0295] 각 실험에는 2개의 수영 세션이 있었다. 먼저, 15 분간의 예비 테스트 수영 세션을 행하였다. 이어서, 48 시간 후에, 5 분간의 테스트 세션을 행하였다. 수영 세션이 완료시에, 각 동물을 저체온증을 예방하도록 약 15 분간 소프트한 깔짚을 갖는 케이지에서 히트 램프하에 두었다.

[0296] 동물을 예비 테스트 수영 세션을 완료한 다음, 24 시간 후에 5 분간의 테스트 세션 바로 직전에, 비히클 또는 테스트 화합물로 전처리하였다. 즉, 세가지 주사액을 3일간 연속해서 일어나는 2개의 수영 세션 사이에 각 동물에게 주입하였다. 테스트 세션 이전의 시간은 데시프라민, 마프로틸린, 벤라팍신, 로라제팜에 대해서는 1 시간이고, 화합물 #8에 대해서는 4시간이며; 최대 전기쇼크 발작 (MES) 테스트에서의 최대 효과 시간이다.

[0297] 데이터를 그래프패드 프리즘 소프트웨어 (GraphPad Prism software; GraphPad Software, Inc. San Diego, CA)를 이용하여 분석하였다. TST에서 부동성에 대한 각종 약물의 상이한 용량 효과를 비교하기 위해, FST 일원배치 분산분석 (ANOVA)을 이용한 다음에, 던넷 다중 비교 검정을 행하였다. ED_{50} 및 E_{max} 값을 곡선 맞춤에 대한 단상 지수 함수적 감쇠식과 함께 비선형 회귀 분석을 이용하여, 데시프라민 및 화합물 #8에 대하여 계산하였다. ED_{50} 및 E_{max} 값을 양측 t 검정을 이용하여 통계적으로 비교하였다.

[0298] 모든 테스트된 항우울제는 5 분간의 테스트 세션시에 부동 자세 시간을 감소시켰다. 데시프라민 효과는 6 mg/kg, 12 mg/kg, 30 mg/kg, 및 60 mg/kg에서 통계적으로 유의하였다. 데시프라민에 대한 계산된 ED_{50} 은 2.0 ± 0.1 mg/kg ($CI = 1.3 - 3.3$ mg/kg)이고, 이의 E_{max} 는 50.0 ± 8.4 초 ($CI = 31.8 - 57.7$)이었다. 화합물 #8을 사용한 처리 효과는 비히클로 처리된 대조군과 비교하여, 12 mg/kg, 60 mg/kg, 및 120 mg/kg에서 통계적으로 유의하였다. 개별 래트 간의 큰 변동성으로 인해, 대조군과 유의차를 보이지 않는 화합물 #8의 30 mg/kg 용량 효과를 나타내게 된다. 이 때문에, 30 mg/kg 용량에 대한 부동성 데이터는 ED_{50} 계산에 사용되지 않았다. 화합물 #8에 대하여 계산된 ED_{50} 은 5.6 ± 0.6 mg/kg ($CI = 2.2 - 15.6$ mg/kg)이고, 이의 E_{max} 는 67.0 ± 11.6 초 ($CI = 30.3 - 103.8$)이었다. 화합물 #8에 대한 ED_{50} 값은 $p < 0.001$ (양측 t 검정)에서 데시프라민에 대한 ED_{50} 값과 유의차가 있었다. 데시프라민 및 화합물 #8에 대한 E_{max} 값 사이에는 통계적 유의차가 없었다. 벤라팍신 및 마프로틸린 (양성 대조군)을 12 mg/kg, 30 mg/kg, 및 60 mg/kg의 3개의 용량에서만 테스트하였다. 30 mg/kg 및 60 mg/kg 용량으로 처리된 동물의 부동성은 벤라팍신 및 마프로틸린에 대해서는 비히클로 처리된 대조군과 유의차가 있었다. 그러나, 데이터 포인트가 너무 적어서 이들 2종의 약물에 대한 ED_{50} 을 계산할 수 없었다. 로라제팜 (음성 대조군)을 1 mg/kg에서 테스트하고, 테스트 세션시에 래트의 부동 자세 시간에 유의한 작용을 미치지 않음을 나타냈다. 이 결과는 화합물 #8이 FTS에서 항우울제양 활성을 갖는 것을 나타낸다.

[0299] 표 4: FST에서의 화합물 #8 및 DMI에 대한 ED₅₀ 및 E_{max} 값

	ED ₅₀ mg/kg	SEM ED ₅₀	CI ED ₅₀	E _{max} %	SEM E _{max}	CI E _{max}
화합물 #8	5.6	0.6	2.2 – 15.6	57.0	11.6	30.3 – 103.8
DMI	2.0	0.1	1.3 – 3.3	50.0	8.4	31.8 – 57.7

[0300]

[0301] 실시예 16

[0302] 만성 경도 스트레스 모델 (만성)

[0303] 만성 경도 스트레스 (CMS) 모델에 있어서, 장기간 다양한 경도 스트레스 요인에 노출된 래트는 기타 행동 장애, 생화학적 장애 및 생리적 장애 중에서, 보수 자극에 대한 이들의 반응성이 크게 저하된다. 이러한 장애는 통상 1% 자당 용액의 소비량의 감소에 의해 모니터링되나, 다른 테스트, 예컨대 장소 선호도 컨디셔닝 또는 뇌내 자기 자극에서도 보여질 수 있다. 보수에 대한 저 반응도 (subsensitivity)가 주요 우울성 장애의 중핵 증상인 무쾌감증 (즐거움을 경험하는 능력의 상실)을 반영하는 것으로 나타나기 때문에, CMS 절차는 항우울작용 메카니즘으로의 연구 조사에 있어서 적절한 연구 도구로서 기능을 할 수 있다.

[0304] 수컷 위스타 (Wistar) 래트를 실험 개시 2개월 전에 실험실에 가져왔다. 하기에 기재된 것을 제외하고는, 동물을 자유로이 이용할 수 있는 음식물 및 물과 함께 1 마리씩 수용하여, 12 시간 명암 사이클에서 일정한 온도 (22 ± 2°C) 및 습도 (50 ± 5%) 조건으로 유지하였다.

[0305] 동물을 처음에 1% 자당 용액을 소비하도록 홈 케이지에서 트레이닝 (트레이닝은 자당이 제공되는 8개의 1 시간의 기준 테스트로 구성되었다)시킨 다음에, 14 시간의 절식 및 절수를 행하며, 자당 섭취량을 테스트의 종료시에 자당 용액을 포함하는 미리 중량을 잰 바틀의 중량을 잴으로써 측정하였다. 이어서, 자당 소비량을 전체 실험을 통해 주 1회 간격으로 유사한 조건하에서 모니터링하였다.

[0306] 최종 기준 테스트에서의 이들의 자당 섭취량에 근거하여, 동물을 2개의 대응 그룹으로 분할하였다. 한 그룹의 동물에 대하여 연속 7 주간 만성 경도 스트레스 절차를 행하였다. 각 주간의 스트레스 체계 (stress regime)는 절식 또는 절수의 2개의 기간, 케이지가 45도 경사진 2개의 기간, 간헐 조사 (2 시간마다 라이트 온 및 라이트 오프)의 2개의 기간, 오손된 (soiled) 케이지의 2개의 기간 (톱밥 깔짚 중의 250 ml 물), 쌍을 이루어 수용한 1개의 기간, 저 강도의 스트로보스코프 조사의 2개의 기간 (150 플래시/min), 및 비스트레스의 3개의 기간으로 구성되었다. 모든 스트레스 요인은 지속시간이 10 내지 14 시간이며, 개별적으로 주야로 연속적으로 가해졌다. 대조 동물을 분리된 룸에 수용하여, 스트레스 동물과 접촉시키지 않았다. 14 시간의 상술한 각 자당 테스트에서, 이들을 절식 및 절수시키거나, 아니면 홈 케이지에서는 음식물 및 물을 자유로이 이용할 수 있었다.

[0307] 초기 2 주간의 스트레스 후의 이들의 자당 섭취량에 근거하여, 스트레스 동물 및 대조 동물을 각각 추가로 대응 서브그룹으로 분할하여 (n = 8), 그 후 5주간 이들에게 기준 처리로서 비히클 (0.5% 메틸셀룰로스, 1 ml/kg), 12 mg/kg, 30 mg/kg 또는 60 mg/kg의 화합물 #8, 10 g/kg의 이미프라민 또는 10 mg/kg의 벤라팍신을 1일 1회 복강내 투여하였다. 약물을 약 10.00로 투여하고, 최종 약물 주사 후 24 시간 후에 주 1회 자당 테스트를 행하였다. 5주 후에, 모든 처리를 종료하고, 24 시간 후에, 혈액 및/또는 뇌 샘플을 모든 동물로부터 수집하여, 추가의 생화학 분석을 위해 제출하였다. 스트레스는 전체 처리기간을 통해 계속되었다.

[0308] 동물을 희생시키기 위해 개별적으로 이들의 수용 룸에서 다른 룸으로 이동시켰다. 그 다음에, 이들을 반무작위 순서로 단두시켰다. 희생시킨 직후에, 전체 뇌를 제거하여, 드라이아이스/n-헵탄 중에서 신속하게 동결시켜, -70°C의 플라스틱 바이알에 보관하였다. 플라스마의 트렁크 혈액을 EDTA (혈액 약 1.6 mg/ml)를 포함하는 EDTA 튜브에 수집하였다. EDTA 혈액을 4°C에서 10 분간 1500 xg로 직접 원심분리하였다. 플라스마를 흡인하여, -70°C에서 에펜도르프 (Eppendorf) 튜브에 보관하였다. 게다가, 생물분석을 위한 화합물 표준곡선을 형성시키기 위해, 나이브 (naive) 동물의 플라스마 20 ml로 된 2개의 로트를 준비하였다.

[0309] 본 조사에서 얻어진 모든 결과를 3개의 개체간 인자 (three between-subjects factors; 스트레스/대조군, 약물 치료 및 후속 자당 테스트)를 이용한 다중분산분석 (multiple analyses of variance)에 의해 분석하였다. 피서의 최소유의차검정 (Fisher's LSD test)을 평균값의 사후 비교 (post-hoc comparisons)에 사용하였다.

- [0310] 만성 정도 스트레스는 1% 자당 용액의 소비량을 서서히 감소시켰다. 최종 기준 테스트에서, 모든 동물에게 약 11 g의 자당 용액을 마시게 하였다. 초기 2 주간의 스트레스 후에, 섭취량은 대조군에서와 유사한 레벨로 남아 있으나, 스트레스 동물은 약 6 g으로 감소되어, 유의한 그룹 효과를 보였다 [$F(1,84) = 87.204$; $p < 0.001$]. 이러한 비히클로 처리된 대조군 동물과 스트레스 동물 사이의 차이는 남아 있는 부분의 실험에 대해서도 유사한 레벨로 지속되었다.
- [0311] 비히클 투여와 비교하여, 이미프라민은 대조군에서 불활성을 나타내고 [치료 효과: $F(1,84) = 1.578$; 구체적으로 병기되지 않음 (NS)], 스트레스 동물에서는 유의한 치료 효과를 보였다: $F(1,84) = 22.651$; $p < 0.001$ 및 치료 x 주간 상호작용: $F(5,84) = 2.717$; $p = 0.025$]. 유사하게는, 벤라팍신은 대조군에서 불활성을 나타내고 [치료 효과: $F(1,84) = 0.208$; 구체적으로 병기되지 않음], 스트레스 동물에서는 유의한 치료 효과를 보였다: $F(1,84) = 35.724$; $p < 0.001$ 및 치료 x 주간 상호작용: $F(5,84) = 3.219$; $p = 0.010$].
- [0312] 0 주간 스코어와 비교하여, 스트레스 동물에 있어서의 자당 섭취량 증가는 이미프라민 ($p < 0.05$) 및 벤라팍신 ($p < 0.01$)을 이용한 치료 4주 후에 통계적 유의성에 도달하였으며, 이러한 효과는 그 후에 유지되었다. 1 마리의 스트레스 동물 (no 480)은 벤라팍신 치료에 반응하지 않았으나, 통계적 분석에서 제외되지 않았다.
- [0313] 비히클 투여와 비교하여, 화합물 #8은 대조군 [$F(3,168) = 1.198$; 구체적으로 병기되지 않음] 및 스트레스 동물 [$F(3,168) = 1.676$; 구체적으로 병기되지 않음]에서 유의한 치료 효과를 보이지 않았는데, 이는 화합물이 우울 증의 CMS 모델에서 불활성을 나타낸다는 것을 보여준다.
- [0314] 실시예 17
- [0315] 거주자 (resident)/침입자 (intruder) 분석 (만성 사회적 스트레스 분석으로도 공지됨)
- [0316] 거주자/침입자 행동 분석을 이용하여, 항우울제양 활성에 관한 화합물을 스크린한다. 화합물 #8을 문헌 [참조: Rygula, R., Abumaria, N., Flugge, G., Fuchs, E., Ruther, E., Havemann-Reinecke, U., Behavioral Brain Research, 162 (2005), pp. 127-134]에 기재된 절차에 따라 행해진 분석을 이용하여, 본 분석에서 테스트하였다.
- [0317] 하기 표 5, 6 및 7은 경구 투여된 하기 화합물에 대한 측정된 파라미터에 관한 평균값 및 표준편차값을 나타낸다: 비히클, 대조 화합물 10 mg/kg의 이미프라민 및 10 mg/kg의 벤라팍신, 60 mg/kg의 화합물 #8 및 120 mg/kg의 화합물 #8.

[0318] 표 5: 자당 섭취량에 대한 거주자 침입자 효과

치료	용량 mg/kg	자당 섭취량 평균값 $\pm$ SD		
		3주간	4주간	5주간
비히클 - 비스트레스	0	90.2 $\pm$ 2.5*	89.0 $\pm$ 4.2*	91.7 $\pm$ 2.1*
비히클 - 스트레스	0	51.7 $\pm$ 26.7	69.3 $\pm$ 7.5	66.3 $\pm$ 6.1
이미프라민 - 비스트레스	10	87.9 $\pm$ 2.7	89.7 $\pm$ 5.3	91.0 $\pm$ 3.7
이미프라민 - 스트레스	10	70.5 $\pm$ 19.5	78.3 $\pm$ 15.1	73.6 $\pm$ 19.4
벤라팍신 - 비스트레스	10	88.4 $\pm$ 9.1	91.5 $\pm$ 5.6	87.9 $\pm$ 15.0
벤라팍신 - 스트레스	10	74.5 $\pm$ 16.7	76.1 $\pm$ 18.2	73.3 $\pm$ 17.6
화합물 #8 - 비스트레스	60	90.9 $\pm$ 3.5	92.3 $\pm$ 1.4	88.9 $\pm$ 7.4
화합물 #8 - 스트레스	60	92.1 $\pm$ 3.2*	89.5 $\pm$ 6.9*	92.4 $\pm$ 4.5*
화합물 #8 - 비스트레스	120	83.6 $\pm$ 22.1	91.3 $\pm$ 4.6	89.3 $\pm$ 5.1
화합물 #8 - 스트레스	120	76.1 $\pm$ 20.8	75.5 $\pm$ 20.6	87.4 $\pm$ 7.9*

[0319] *비히클 스트레스 동물과 통계적 유의차를 보임

[0320]

표 6: 운동 활성화에 대한 거주자 침입자 효과

치료	용량 mg/kg	이행운동 평균값 $\pm$ SD	사육(rearing) 평균값 $\pm$ SD	스니핑(sniffing) 업 평균값 $\pm$ SD	스니핑 다운 평균값 $\pm$ SD
비히클 비스트레스	0	1주간 8184.7 $\pm$ 1597.2 5주간 8102.3 $\pm$ 1805.6*	1주간 50.8 $\pm$ 10.2* 5주간 46.8 $\pm$ 7.6*	1주간 47.8 $\pm$ 9.6 5주간 43 $\pm$ 6.6*	1주간 24.5 $\pm$ 4.9 5주간 29.8 $\pm$ 5.3*
비히클 스트레스	0	1주간 5816.8 $\pm$ 1589.6 5주간 3920.8 $\pm$ 887.3	1주간 28 $\pm$ 11.2 5주간 18 $\pm$ 9.1	1주간 27.5 $\pm$ 10.8 5주간 14.5 $\pm$ 6.7	1주간 15.8 $\pm$ 5.7 5주간 9 $\pm$ 2.6
이미프라민 비스트레스	10	1주간 8162.8 $\pm$ 929.9 5주간 7278 $\pm$ 1030	1주간 51.5 $\pm$ 12.6 5주간 42.1 $\pm$ 2.9	1주간 48.1 $\pm$ 10.3 5주간 37.5 $\pm$ 2.1	1주간 25.8 $\pm$ 4.9 5주간 26.4 $\pm$ 5.2
이미프라민 스트레스	10	1주간 6037.8 $\pm$ 1382.8 5주간 5642.8 $\pm$ 998.6	1주간 30 $\pm$ 9.5 5주간 27.8 $\pm$ 7.4	1주간 27.5 $\pm$ 7.9 5주간 24.3 $\pm$ 5.1	1주간 14.4 $\pm$ 4.4 5주간 17.3 $\pm$ 3.4*
멜라팍신 비스트레스	10	1주간 9094.9 $\pm$ 1832.7 5주간 8078.6 $\pm$ 1665.2	1주간 48.3 $\pm$ 11.2 5주간 40.1 $\pm$ 8.9	1주간 43.3 $\pm$ 8.9 5주간 38.6 $\pm$ 7.7	1주간 27.1 $\pm$ 5.2 5주간 27 $\pm$ 4.7
멜라팍신 스트레스	10	1주간 6233.6 $\pm$ 1087.2 5주간 6250.1 $\pm$ 789.2*	1주간 30.8 $\pm$ 6.6 5주간 35.1 $\pm$ 7.4	1주간 28.6 $\pm$ 6.5 5주간 33.1 $\pm$ 7.5*	1주간 14.9 $\pm$ 3.5 5주간 18.3 $\pm$ 3.6*
화합물 #8 비스트레스	60	1주간 8288.6 $\pm$ 2117.5 5주간 7922.9 $\pm$ 1476	1주간 49.6 $\pm$ 8.7 5주간 37.4 $\pm$ 11.5	1주간 44.1 $\pm$ 9.4 5주간 33.4 $\pm$ 11.2	1주간 20.9 $\pm$ 3.3 5주간 23.5 $\pm$ 6.4
화합물 #8 스트레스	60	1주간 5858.5 $\pm$ 708.2 5주간 7080.9 $\pm$ 1238.7*	1주간 26.5 $\pm$ 6.1 5주간 32.8 $\pm$ 10.3	1주간 25 $\pm$ 7.3 5주간 30.6 $\pm$ 11.1	1주간 13 $\pm$ 3.3 5주간 24.8 $\pm$ 5.7*
화합물 #8 비스트레스	120	1주간 8056.6 $\pm$ 867.2 5주간 8648.3 $\pm$ 1060.9	1주간 42 $\pm$ 10.6 5주간 36.5 $\pm$ 6.3	1주간 37.6 $\pm$ 8.4 5주간 33.5 $\pm$ 5.9	1주간 22.8 $\pm$ 3.7 5주간 25.5 $\pm$ 4.1
화합물 #8 스트레스	120	1주간 6168.3 $\pm$ 1132.1 5주간 6444 $\pm$ 1010.3*	1주간 29.3 $\pm$ 7 5주간 30.1 $\pm$ 6.4	1주간 27.5 $\pm$ 6.1 5주간 30.4 $\pm$ 7.5	1주간 13 $\pm$ 3.6 5주간 22.5 $\pm$ 4.1*

*비히클 스트레스 동물과 통계적 유의차를 보임

[0321]

[0322] 표 7: 강제 수영 테스트에 대한 거주자 침입자 효과

치료	용량 mg/kg	5분간의 부동성: 5주간 평균값 $\pm$ SD
비히클 - 비스트레스	0	165.5 $\pm$ 25*
비히클 - 스트레스	0	227 $\pm$ 40.2
이미프라민 - 비스트레스	10	125.3 $\pm$ 50.1
이미프라민 - 스트레스	10	157.5 $\pm$ 71.6
벤라팍신 - 비스트레스	10	181.8 $\pm$ 27.6
벤라팍신 - 스트레스	10	190.4 $\pm$ 36.8
화합물 #8 - 비스트레스	60	164.3 $\pm$ 25.3
화합물 #8 - 스트레스	60	175.1 $\pm$ 29.5
화합물 #8 - 비스트레스	120	136.7 $\pm$ 34.9
화합물 #8 - 스트레스	120	128.3 $\pm$ 37.4 *

[0323] *비히클 스트레스 동물과 통계적 유의차를 보임

[0324] 화합물 #8은 거주자/침입자 분석에서 활성을 나타내었는데, 이는 화합물 #8이 항우울제로서 활성을 나타내는 것으로 기대된다는 것을 예시한다.

[0325] 실시예 18

[0326] 경구용 조성물의 구체예로서, 실시예 7에서와 같이 제조된 100 mg의 화합물 #8을 충분히 미분화된 락토스와 함께 제형화하여, 580 내지 590 mg의 총량을 제공하여, 사이즈 0의 하드 젤 캡슐을 채운다.

[0327] 상술한 명세서가 예시할 목적으로 제공한 실시예와 함께, 본 발명의 원리를 교시하지만, 본 발명의 실시는 하기 청구의 범위 및 이의 동등물의 범위 내에서 모든 통상적인 변형, 개조 및/또는 변경을 포함하는 것으로 이해될 것이다.