



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년10월23일

(11) 등록번호 10-1562835

(24) 등록일자 2015년10월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 403/14* (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)  
*A61P 25/18* (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2009-7020674
- (22) 출원일자(국제) 2008년04월03일  
 심사청구일자 2013년04월02일
- (85) 번역문제출일자 2009년10월01일
- (65) 공개번호 10-2009-0127416
- (43) 공개일자 2009년12월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2008/004336
- (87) 국제공개번호 WO 2008/124030  
 국제공개일자 2008년10월16일
- (30) 우선권주장  
 60/921,759 2007년04월04일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
 JP08333368 A\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
**머크 샤프 앤드 돔 코포레이션**  
 미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스  
 트 링컨 애비뉴 126
- (72) 발명자  
**빌로듀 마크 티.**  
 미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애  
 비뉴 126  
**난다 카우식 케이.**  
 미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애  
 비뉴 126  
**트로터 비. 웨슬리**  
 미국 뉴저지주 07065-0907 라웨이 이스트 링컨 애  
 비뉴 126
- (74) 대리인  
**장훈**

전체 청구항 수 : 총 17 항

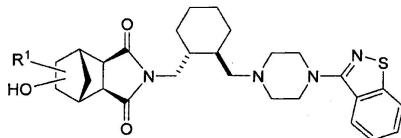
심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 **치료제**

**(57) 요약**

본 발명은 비전형적인 항정신병제이고, 도파민 D2 및 세로토닌 5-HT2A 신경전달 기능장애와 관련된 신경학적 및 정신의학적 장애의 치료시 유용한 화학식 I의 치료제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R<sup>1</sup>은 치환되지 않거나 1 내지 6개의 플루오로에 의해 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬이고, 여기서 환 위의 R<sup>1</sup> 및 하이드록실 그룹은 동일한 탄소 원자에 결합된다.

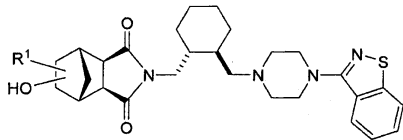
**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 I



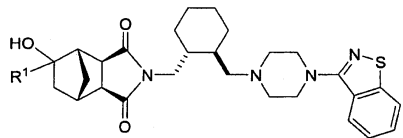
위의 화학식 I에서,

R<sup>1</sup>은 치환되지 않거나 1 내지 6개의 플루오르로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬이고, 여기서 환 위의 R<sup>1</sup> 및 하이드록실 그룹은 동일한 탄소 원자에 결합된다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

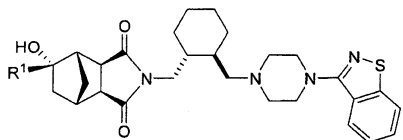
화학식 Ia



**청구항 3**

제2항에 있어서, 화학식 Ia'의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

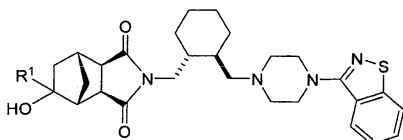
화학식 Ia'



**청구항 4**

제1항에 있어서, 화학식 Ib의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

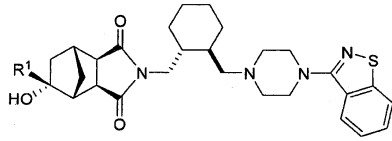
화학식 Ib



**청구항 5**

제4항에 있어서, 화학식 Ib'의 화합물인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 Ib'



**청구항 6**

제1항에 있어서, R<sup>1</sup>이 치환되지 않거나 1 내지 6개의 플루오로로 치환된 C<sub>1-3</sub>알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적 용도로 허용되는 염.

**청구항 7**

제6항에 있어서, R<sup>1</sup>이 (1) 메틸, (2) 에틸, (3) n-프로필, (4) 이소프로필, (5) 트리플루오로메틸, 및 (6) 트리플루오로에틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

**청구항 8**

제7항에 있어서, R<sup>1</sup>이 메틸인, 화합물.

**청구항 9**

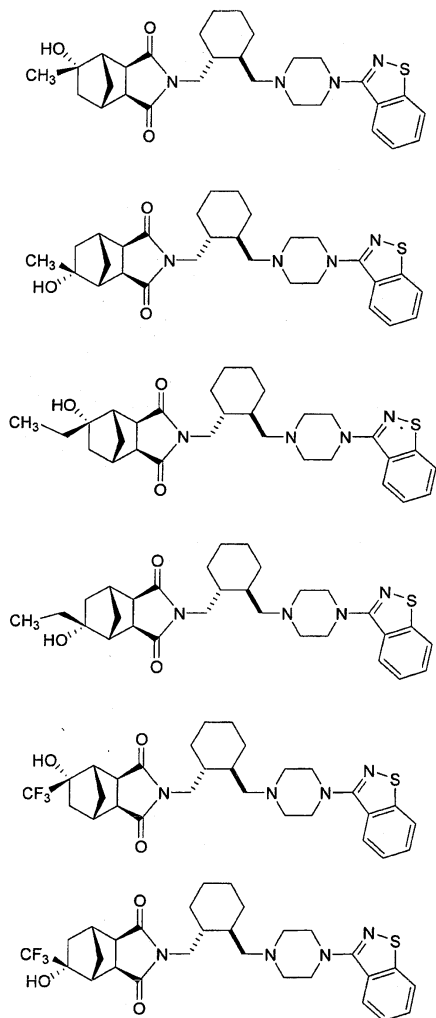
제7항에 있어서, R<sup>1</sup>이 에틸인, 화합물.

**청구항 10**

제7항에 있어서, R<sup>1</sup>이 트리플루오로메틸인, 화합물.

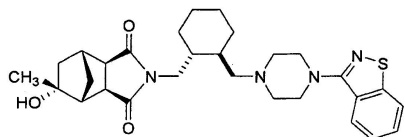
청구항 11

하기 화합물들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.



청구항 12

다음 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.



청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

**청구항 16**

제1항에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 치료학적 유효량으로 포함하는, 정신분열증을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 17**

제1항에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 치료학적 유효량으로 포함하는, 양극성 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 18**

제1항에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 치료학적 유효량으로 포함하는, 알츠하이머병을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 19**

제1항에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 치료학적 유효량으로 포함하는, 인지기능을 개선하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 20**

제1항에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 치료학적 유효량으로 포함하는, 불안을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

**발명의 설명**

**배경 기술**

[0001]

정신분열증은 두드러진 인지기능 결핍 뿐만 아니라, 음성 증상(둔화된 정동, 철퇴, 무쾌감증) 및 양성 증상(편집증, 환각, 망상)의 조합을 특징으로 하는 쇠약해진 정신의학적 장애이다. 정신분열증의 병인은 통상 알려져 있지 않지만, 당해 질환은 생물학적, 환경적 및 유전적 인자의 복잡한 상호작용에 의해 생성되는 것으로 나타난다. 비전형적인 항정신병제는, 정신분열증의 치료에서 및 보다 최근에는 양극성 장애에서 선두를 형성한다. 그러나, 정신분열증 환자의 30% 이하는 현재 이용가능한 약제에 의해 적절히 치료되지 못한다. 현재 이용가능한 다수의 비전형적인 항정신병제가 있지만, 이들 제제는 효능 또는 안전성/내성에 의한 환자 및/또는 의사의 불만족으로 인한 높은 중단 비율로 문제가 된다. 비전형적인 항정신병제는 도파민 D2 및 세로토닌 5-HT<sub>2A</sub> 수용체에서의 길항작용을 통하여 양성 증상에서 효능을 달성하는 이들의 능력에 기초가 되는 것으로 사료되는 약물학을 갖는다. 이들 작용은 음성 증상에 대해 어느 정도 효능을 일으키지만 반대로 부작용에도 기여한다. 이들 부작용은 체중 증가/대사 효과(5-HT<sub>2C</sub>에서의 길항작용 및 히스타민 H1 수용체에서의 길항작용과 관련되는 것으로 사료됨), 피라미드의 효과(extra-pyramidal effect) 및 프롤락틴 분비(도파민 D2 수용체에서의 길항작용과 관련되는 것으로 사료됨), 진정(α<sub>1</sub> 아드레날린에서의 길항작용 및 히스타민 H1 수용체에서의 길항작용과 관련되는 것으로 사료됨) 및 인지기능 장애(무스카린 M1 수용체에서의 길항작용과 관련되는 것으로 사료됨)를 포함한다. 따라서, 양성 증상, 음성 증상에 대한 더 양호한 효능 및/또는 감소된 역부작용을 갖는 비전형적인 항정신병제에 대한 요구가 선행 기술분야에 존재한다.

[0002]

[발명의 요약]

[0003]

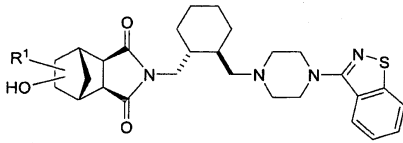
본 발명은 비전형적인 항정신병제이고, 도파민 D2 및 세로토닌 5-HT<sub>2A</sub> 신경전달 기능장애와 관련된 신경학적 및 정신의학적 장애의 치료시 유용한 치료제에 관한 것이다.

**발명의 상세한 설명**

[0004]

본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

**화학식 I**



[0005]

[0006]

위의 화학식 I에서,

[0007]

R<sup>1</sup>은 치환되지 않거나 1 내지 6개의 플루오로에 의해 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬이고, 여기서 환 위의 R<sup>1</sup> 및 하이드록실 그룹은 동일한 탄소 원자에 결합된다.

[0008]

이 상태에서, 본 발명은 R<sup>1</sup>이 치환되지 않거나 1 내지 6개의 플루오로에 의해 치환된 C<sub>1-3</sub>알킬인 화합물을 포함한다.

[0009]

또한, 이 상태에서, 본 발명은 R<sup>1</sup>이 (1) 메틸, (2) 에틸, (3) n-프로필, (4) 이소프로필, (5) 트리플루오로메틸 및 (6) 트리플루오로에틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물을 포함한다.

[0010]

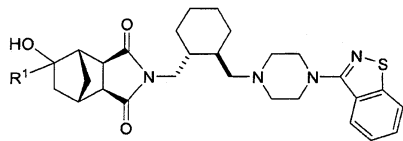
또한, 이 상태에서, 본 발명은 R<sup>1</sup>이 메틸인 화합물을 포함한다. 또한 이 상태에서, 본 발명은 R<sup>1</sup>이 에틸인 화합물을 포함한다. 이 상태에서, 본 발명은 또한 R<sup>1</sup>이 트리플루오로메틸인 화합물을 포함한다.

[0011]

본 발명의 양태는 화학식 Ia의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0012]

화학식 Ia



[0013]

[0014]

위의 화학식 Ia에서,

[0015]

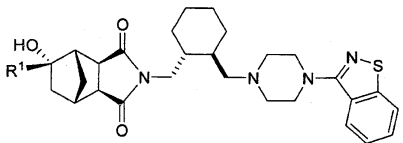
R<sup>1</sup>은 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

[0016]

본 발명의 양태는 화학식 Ia'의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0017]

화학식 Ia'



[0018]

[0019]

위의 화학식 Ia'에서,

[0020]

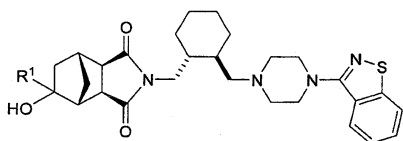
R<sup>1</sup>은 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

[0021]

본 발명의 양태는 화학식 Ib의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0022]

화학식 Ib



[0023]

[0024]

위의 화학식 Ib에서,

[0025]

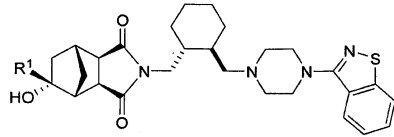
R<sup>1</sup>은 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

[0026]

본 발명의 양태는 화학식 Ib'의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0027]

화학식 Ib'



[0028]

[0029]

위의 화학식 Ib'에서,

[0030]

R<sup>1</sup>은 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

[0031]

본 발명의 특정 양태는 본 명세서의 실시예의 주요 화합물들 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염과, 이들의 개별적인 에난티오머(enantiomer) 및 디아스테레오머(diastereomer)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물을 포함한다.

[0032]

본 발명의 화합물은 하나 이상의 키랄성 중심을 함유할 수 있으므로, 라세미체, 라세미 혼합물, 단일 에난티오머, 디아스테레오머 혼합물 및 개별적인 디아스테레오머로서 존재할 수 있다. 부가의 비대칭 중심은 분자상에 각종 치환체의 성질에 따라 존재할 수 있다. 이러한 각각의 비대칭 중심은 독립적으로 두 개의 광학 이성체를 생성하는 것이며, 이는 혼합물로 및 순수하거나 부분적으로 정제된 화합물로서의 모든 가능한 광학 이성체 및 디아스테레오머를 본 발명의 범위내에 포함하는 것이다. 본 발명은 이들 화합물의 이러한 모든 이성체 형태를 포함하는 것을 의미한다.

[0033]

이들 디아스테레오머의 독립적인 합성 또는 이들의 크로마토그래피 분리는 본 명세서에 기술된 방법의 적절한 변형에 의해 당해 분야에 공지된 바와 같이 달성할 수 있다. 이들의 절대 입체화학은, 경우에 따라, 공지된 절대 배위의 비대칭 중심을 함유하는 시약에 의해 유도체화된 결정성 생성물 또는 결정성 중간체의 x-선 결정학에 의해 측정할 수 있다. 경우에 따라, 상기 화합물의 라세미 혼합물은 개별적인 에난티오머가 분리되도록 분리할 수 있다. 분리는, 화합물의 라세미 혼합물을 에난티오머적으로 순수한 화합물에 커플링시켜 디아스테레오머 혼합물을 형성시키고, 이어서 표준 방법(예: 분별 결정 또는 크로마토그래피)에 의해 개별적인 디아스테레오머를 분리시키는 것과 같은, 당해 분야에 널리 공지된 방법에 의해 수행할 수 있다. 상기 커플링 반응은 종종 에난티오머적으로 순수한 산 또는 염기를 사용하는 염의 형성이다. 이어서, 디아스테레오머 유도체는 부가된 키랄성 잔기의 개열에 의해 순수한 에난티오머로 전환될 수 있다. 상기 화합물의 라세미 혼합물은 또한 당해 분야에 널리 공지된 방법인, 키랄성 정지상을 사용하는 크로마토그래피 방법에 의해 직접 분리될 수 있다. 또한, 화합물의 에난티오머는 당해 분야에 널리 공지된 방법에 의해 광학적으로 순수한 출발 물질 또는 공지된 배위의 시약을 사용하는 입체선택적 합성에 의해 수득될 수 있다.

[0034]

당해 분야의 숙련가에 의해 인지될 수 있는 바와 같이, 본 명세서에 사용된 할로 또는 할로젠은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 포함한다. 유사하게, C<sub>1-6</sub>알킬에서와 같이, C<sub>1-6</sub>은 직쇄 또는 측쇄 배열로 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소를 갖는 그룹을 식별하기 위해 정의되며, C<sub>1-6</sub>알킬은 특히 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 3급 부틸, 펜틸 및 헥실을 포함한다. 치환체에 의해 독립적으로 치환된 것으로 표시된 그룹은, 다수의 이러한 치환체에 의해 독립적으로 치환될 수 있다.

[0035]

"약제학적으로 허용되는 염"은 무기 또는 유기 염기 및 무기 또는 유기산을 포함한 약제학적으로 허용되는 비독성 염기 또는 산으로부터 제조되는 염을 의미한다. 무기 염기로부터 유도되는 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제이철, 제일철, 리튬, 마그네슘, 3가 망간(manganic) 염, 2가 망간(manganous), 칼륨, 나트륨 및 아연 등을 포함한다. 특별한 양태는 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염을 포함한다. 고체 형태의 염은 하나 이상의 결정 구조로 존재할 수 있으며, 수화물의 형태로도 존재할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 유기 비독성 염기로부터 유도되는 염은 1급, 2급 및 3급 아민, 천연으로 존재하는 치환된 아민을 포함한 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온교환 수지(예: 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노-에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸-모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트

로메타민 등)의 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 염기성이면, 염은 무기산 및 유기산을 포함하는, 약제학적으로 허용되는 비독성 산으로부터 제조할 수 있다. 이러한 산은 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 타르타르산 및 p-톨루엔설폰산 등을 포함한다. 특별한 양태는 시트르산, 브롬화수소산, 염산, 말레산, 인산, 황산, 푸마르산 및 타르타르산이다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 본 발명의 화합물에 대한 참조가, 약제학적으로 허용되는 염을 또한 포함함을 의미하는 것으로 이해된다. 본 발명의 예시는 실시예 및 본 명세서에 기술된 화합물의 사용이다.

[0036] 본 발명의 화합물은 유효량의 화합물의 투여를 포함하는, 이러한 억제물 필요로 하는 포유동물과 같은 환자에서의 도파민 D2 및 세로토닌 5-HT2A 신경전달 기능장애와 관련된 신경학적 또는 정신의학적 장애의 치료 방법에 유용하다. 영장류, 특히 사람 이외에도 각종 다른 포유동물을 본 발명의 방법에 따라 처리할 수 있다.

[0037] 추가로, 본 발명은 본 발명의 화합물과 약제학적 담체 또는 희석제와 배합함을 포함하는, 사람 및 동물에서 도파민 D2 및 세로토닌 5-HT2A 신경전달 기능장애와 관련된 신경학적 또는 정신의학적 장애 치료용 약제의 제조 방법에 관한 것이다.

[0038] 본 방법에서 치료되는 대상은 일반적으로 치료를 요하는 포유동물, 특히 남성 또는 여성인 사람이다. "치료학적 유효량"은 연구원, 의사, 또는 다른 임상가가 원하는 조직, 시스템, 동물 또는 사람의 생물학적 또는 의학적 반응을 나타내는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 당해 분야의 숙련가는 유효량의 본 발명의 화합물을 사용하여 현재 질환으로 고생하는 환자를 치료하거나, 이러한 질환으로 고생하는 환자를 예방학적으로 치료함으로써 신경학적 및 정신의학적 장애에 영향을 줄 수 있다고 인식한다. 본 명세서에 사용된 용어 "치료(treatment)" 및 "치료하는(treating)"은 본 명세서에 기술된 신경학적 및 정신의학적 장애의 진행을 느리게하거나, 방해하거나, 저지하거나, 조절하거나 중단할 수 있는 모든 과정을 의미하지만, 특히 상기 질환 또는 장애에 걸리기 쉬운 환자에서 진행을 지연시키거나 제시된 상태의 위험을 감소시키기 위한 예방학적 치료뿐만 아니라, 모든 질환 증상의 총체적 제거를 반드시 나타내지는 않는다.

[0039] 본 명세서에 사용된 용어 "조성물"은 명시된 양으로 명시된 성분들의 조합으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물 뿐만 아니라 명시된 양으로 명시된 성분을 포함하는 생성물을 포함한다. 약제학적 조성물과 관련하여 이러한 용어는, 2개 이상의 성분들의 조합, 착화합물화 또는 응집으로부터, 또는 하나 이상의 성분들의 해리로부터, 또는 하나 이상의 성분들의 다른 형태의 반응 또는 상호작용으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 생성물을 포함할 뿐만 아니라 활성 성분(들), 및 담체를 이루는 불활성 성분(들)을 포함하는 생성물을 포함한다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하여 제조한 임의의 조성물을 포함한다. "약제학적으로 허용됨"은 담체, 희석제 또는 부형제가 제형의 나머지 성분들과 상용성이어야 하고, 이의 수용체에 대해 유해하지 않음을 의미한다. 화합물의 "투여(administration)" 및/또는 화합물을 "투여함(administering)"은 치료를 요하는 개체에게 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물의 프로드럭을 제공함을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0040] 비전형적인 항정신병제로서의 본 발명에 따르는 화합물의 용도는 당해 분야에 널리 공지된 방법으로 입증될 수 있다. 특히, 하기 실시예의 화합물은 도파민 D2, 세로토닌 5-HT2A, α2C 아드레날린 수용체에서 높은 친화력의 길항작용, 5HT1A 수용체에서 부분 효능작용 및 5-HT2C, 히스타민 H1 및 M1 수용체에서 약한 친화력을 나타냄으로써, 참조 검정시 활성을 가졌다.

[0041] 미국 특허 제5,532,372호(1996년 7월 2일 허여됨) 및 일본 특허원 제JP 8-333368호(1996년 12월 17일 공개됨)에 기술된 바와 같은 다른 이미드 화합물에 있어서, 본 발명의 화합물은 관련 수용체에 대해 증가된 대사 안정성, 경구 생체이용률, 안전성 및/또는 선택성과 같은 이례적인 특성을 나타낸다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 도파민 D2, 세로토닌 5-HT2A, α2C 아드레날린 수용체에 대해 상대적으로 높은 친화력의 길항작용, 5HT1A 수용체에서 부분 효능작용, 및 5-HT2C, 히스타민 H1 및 M1 수용체에서 약한 친화력을 갖는다. 이러한 수용체 프로파일은 기본으로 하여, 본 발명의 화합물은 정신분열증의 양성 및 음성 증상에 대해 효능을 가지는 것으로 예상된다. 본 발명의 화합물은 또한 내성이 비교적 양호한 것으로 예상된다. 본 발명의 화합물은 또한 통상 시판중인 비전형적인 항정신병제에 비하여 체중 증가 및 치료 관련 대사성 질환에 대한 경향성이 더 낮은 것으로 예상된다.

[0042] 본 발명의 화합물은 다음과 같은 상태 또는 질환 중의 하나 이상을 포함하는 각종 신경학적 및 정신의학적 장애의 치료시 유용성을 갖는다: 정신분열증(편집증, 해체형, 긴장형 또는 미분류)을 포함하는 정신분열증 또는 정신병, 정신분열형 장애, 분열정동성 장애, 망상성 장애, 단기 정신병적 장애, 공유 정신증적 장애, 일반적인 의



학적 상태로 인한 정신병적 장애 및 물질-유도된 또는 약제-유도된(펜사이클리딘, 케타민 및 기타 해리성 마취제, 암페타민 및 기타 정신자극제와 코카인) 정신병적 장애, 정동 장애와 관련된 정신병, 단기 반응성 정신병, 분열정동형 정신병, "정신분열증 범주(schizophrenia-spectrum)" 장애(예: 분열성 또는 분열형 인격 장애), 또는 정신분열증 및 기타 정신병의 양성 및 음성 증상을 모두 포함하는, 정신병과 관련된 병(예: 주요 우울증, 경 우울성(양극성) 장애, 알츠하이머병 및 외상후 스트레스 증후군); 치매를 포함한 인지기능 장애(알츠하이머병, 허혈증, 다발경색, 외상, 혈관 문제 또는 뇌졸중, HIV 질환, 파킨슨병, 헌팅톤병, 픽병, 크로이츠펠트-야콥병, 주산기 저산소증, 기타 일반적인 의학적 상태 또는 물질 남용); 섬망, 기억상실 장애 또는 연령-관련된 인지기능 저하; 급성 스트레스 장애를 포함한 불안 장애, 광장공포증, 범불안 장애, 강박 장애, 공황 발작, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 분리 불안 장애, 사회 공포증, 특정 공포증, 물질-유도된 불안 장애 및 일반적인 의학적 상태로 인한 불안; 물질-관련된 장애 및 습관성 거동(물질-유도된 섬망, 지속성 치매, 지속성 기억상실 장애, 정신병적 장애 또는 불안 장애; 알콜, 암페타민, 칸나비스, 코카인, 환각제, 흡입제, 니코틴, 아편, 펜사이클리딘, 진정제, 수면제 또는 항불안제를 포함하는 물질에 대한 내성, 의존성 또는 이로부터의 금단을 포함함); 비만, 신경성 거식증 및 강박성 섭식 장애; 양극성 장애, 및 우울성 장애를 포함하는 기분 장애; 단극성 우울증, 계절성 우울증 및 산후 우울증을 포함한 우울증, 월경전 증후군(PMS) 및 월경전 불쾌 장애(PDD), 일반적인 의학적 상태로 인한 기분 장애 및 물질-유도된 기분 장애; 학습 장애, 자폐 장애를 포함한 전반적 발달 장애, 주의력-결핍 과다활동 장애(ADHD)를 포함한 주의력 장애, 및 행동 장애; NMDA 수용체-관련된 장애(예: 자폐증, 우울증, 양성 건망증, 소아 학습 장애 및 폐쇄성 두부 손상); 운동불능 및 무동작-경직 증후군을 포함하는 운동 장애(파킨슨병, 약물-유도된 파킨슨증, 뇌염후 파킨슨 증후군, 진행성 핵상마비, 다발성 시스템 위축, 피질기저핵 퇴행(corticobasal degeneration), 파킨슨증-ALS 치매 합병증 및 대뇌 기저핵 석회화), 약제-유도된 파킨슨증(예: 신경이완제-유도된 파킨슨증, 신경이완제 악성 증후군, 신경이완제-유도된 급성 근긴장 이상, 신경이완제-유도된 급성 정좌 불능증, 신경이완제-유도된 지발성 운동장애 및 약제-유도된 체위성 전진), 질 드라 뚜렛 증후군, 간질, 근연축, 및 전진을 포함한 근강직 또는 무력증과 관련된 장애; 운동장애[전진(예: 안정 전진, 자세 전진 및 의도 전진을 포함함), 무도병(예: 시든햄 무도병(Sydenham's chorea), 헌팅톤병, 양성 유전성 무도병, 뉴로아칸토사이토시스(neuroacanthocytosis), 증후성 무도병, 약물-유도된 무도병 및 반무도병), 간대성 근경련증(전신성 간대성 근경련증 및 국소성 간대성 근경련증을 포함함), 틱증(단순 틱증, 복합 틱증 및 증후성 틱증을 포함함) 및 근긴장 이상증(특발성 근긴장 이상증, 약물-유도된 근긴장 이상증, 증후성 근긴장 이상증 및 발작성 근긴장 이상증과 같은 전신 근긴장 이상증; 및 눈꺼풀연축, 오로만디불라 근긴장 이상(orumandibular dystonia), 연축 근긴장 이상, 연축사경, 축상 근긴장 이상, 근긴장 이상 서경 및 편마비성 근긴장증과 같은 국소 근긴장 이상증을 포함함); 요실금; 눈의 안구 손상, 망막증 또는 황반 퇴행을 포함한 신경 손상, 이명, 청력 장애 및 청력 손실, 뇌부종; 구토; 및 불면증과 기면증을 포함한 수면 장애.

[0043] 상기 장애 중에서, 정신분열증; 양극성 장애; 단극성 우울증, 계절성 우울증 및 산후 우울증을 포함한 우울증; 월경전 증후군(PMS) 및 월경전 불쾌 장애(PDD); 학습 장애; 자폐 장애를 포함한 전반적 발달 장애; 주의력-결핍/과다활동 장애를 포함한 주의력 장애; 자폐증; 뚜렛 장애를 포함한 틱 장애; 공포증 및 외상후 스트레스 장애를 포함한 불안 장애; 치매, AIDS 치매, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병과 관련된 인지기능 장애; 경직, 간대성 근경련증, 근연축, 이명, 청력 장애와 손실의 치료가 특히 중요하다.

[0044] 특정 양태에서, 본 발명은 인지기능 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명의 화합물을 유효량으로 투여함을 포함하는, 인지기능 장애의 치료 방법을 제공한다. 특별한 인지기능 장애는 치매, 섬망, 기억상실 장애 및 연령-관련된 인지기능 저하이다. 현재, 문헌[참조: the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-IV-TR)(2000, American Psychiatric Association, Washington DC)]의 4판 텍스트 개정판은 치매, 섬망, 기억손실 장애 및 연령-관련된 인지기능 저하를 포함한 인지기능 장애를 포함하는 진단 기구를 제공한다. 본 명세서에 사용된 용어 "인지기능 장애"는 DSM-IV-TR에 기술된 바와 같은 정신적 장애의 치료를 포함한다. 숙련가는 정신적 장애에 대한 대안적인 명명법, 질병 분류학 및 분류 시스템이 존재하며, 이들 시스템은 의학적 및 과학적 진행에 따라 발전됨을 인식할 것이다. 따라서, "인지기능 장애"는 다른 진단적 근원에 기술된 유사 장애를 포함한다.

[0045] 다른 특정 양태에서, 본 발명은 불안 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명의 화합물을 유효량으로 투여함을 포함하는, 불안 장애의 치료 방법을 제공한다. 특별한 불안 장애는 범불안 장애, 강박성 장애 및 공황 발작이다. 현재, 문헌[참조: the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-IV-TR)(2000, American Psychiatric Association, Washington DC)]의 4판 텍스트 개정판은 불안 장애가 범불안 장애, 강박성 장애 및 공황 발작인 것을 포함하는 진단 기구를 제공한다. 본 명세서에 사용된 용어 "불안 장애"는 DSM-IV-TR에 기술된 바와 같은 정신적 장애의 치료를 포함한다. 숙련가는 정신 질환에 대한 대안적인 명명법, 질병 분류

학 및 분류 시스템이 존재하며, 이들 시스템은 의학적 및 과학적 진행에 따라 발전됨을 인식할 것이다. 따라서, "불안 장애"는 다른 진단적 근원에 기술된 유사 장애를 포함한다.

[0046] 다른 특정 양태에서, 본 발명은 정신분열증 또는 정신병의 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명의 화합물을 유효량으로 투여함을 포함하는, 정신분열증 또는 정신병의 치료 방법을 제공한다. 특별한 정신분열증 또는 정신병 병리학은 편집증, 해체형, 긴장형 또는 미분류 정신분열증 및 물질-유도된 정신병적 장애이다. 현재, 문헌 [참조: the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-IV-TR)(2000, American Psychiatric Association, Washington DC)]의 4판 텍스트 개정판은 편집증, 해체형, 긴장형 또는 미분류 정신분열증 및 물질-유도된 정신병적 장애를 포함하는 진단 기구를 제공한다. 본 명세서에 사용된 용어 "정신분열증 또는 정신병"은 DSM-IV-TR에 기술된 바와 같은 정신적 장애의 치료를 포함한다. 숙련가는 정신 질환에 대한 대안적인 명명법, 질병 분류학 및 분류 시스템이 존재하며, 이들 시스템은 의학적 및 과학적 진행에 따라 발전됨을 인식할 것이다. 따라서, "정신분열증 또는 정신병"은 다른 진단적 근원에 기술된 유사 장애를 포함한다.

[0047] 다른 특정 양태에서, 본 발명은 물질-관련된 장애 및 습관성 거동의 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명의 화합물을 유효량으로 투여함을 포함하는, 물질-관련된 장애 및 습관성 거동의 치료 방법을 제공한다. 특별한 물질-관련된 장애 및 습관성 거동은 물질 남용에 의해 유도되는 지속성 치매, 지속성 기억상실 장애, 정신병적 장애 또는 불안 장애; 및 남용된 물질의 내성, 이에 대한 의존성 또는 이로부터의 금단이다. 현재, 문헌 [참조: the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-IV-TR)(2000, American Psychiatric Association, Washington DC)]의 4판 텍스트 개정판은 물질 남용에 의해 유도되는 지속성 치매, 지속성 기억상실 장애, 정신병적 장애 또는 불안 장애; 및 남용된 물질의 내성, 이에 대한 의존성 또는 이로부터의 금단을 포함하는 진단 기구를 제공한다. 본 명세서에 사용된 용어 "물질-관련된 장애 및 습관성 거동"은 DSM-IV-TR에 기술된 바와 같은 정신적 장애의 치료를 포함한다. 숙련가는 정신 질환에 대한 대안적인 명명법, 질병 분류학 및 분류 시스템이 존재하며, 이들 시스템은 의학적 및 과학적 진행에 따라 발전됨을 인식할 것이다. 따라서, "물질-관련된 장애 및 습관성 거동"은 다른 진단적 근원에 기술된 유사 장애를 포함한다.

[0048] 다른 특정 양태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 본 발명의 화합물을 유효량으로 투여함을 포함하는, 통증의 치료 방법을 제공한다. 특별한 통증 양태는 뼈 및 관절 통증(골관절염), 반복 운동 통증, 치통, 압 통증, 근막통(근육 손상, 섬유근육통), 수술기 주위 통증(일반적인 수술, 부인과), 만성 통증 및 신경병성 통증이다.

[0049] 다른 특정 양태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자에게 본 발명의 화합물을 유효량으로 투여함을 포함하는, 과도한 음식 섭취와 관련된 비만 또는 섭식 장애 및 이와 관련된 합병증의 치료 방법을 제공한다. 현재, 비만은 일반적인 의학적 상태로서 문헌 [참조: the International Classification of Disease and Related Health Problems(ICD-10)(1992 World Health Organization)]의 10판에 포함된다. 문헌 [참조: the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-IV-TR)(2000, American Psychiatric Association, Washington DC)]의 4판 텍스트 개정판은 의학적 상태에 영향을 주는 심리학적 요인의 존재하에 비만을 포함하는 진단 기구를 제공한다. 본 명세서에 사용된 용어 "과도한 음식 섭취와 관련된 비만 또는 섭식 장애"는 ICD-10 및 DSM-IV-TR에 기술된 의학적 상태 및 장애의 치료를 포함한다. 숙련가는 일반적인 의학적 상태에 대한 대안적인 명명법, 질병 분류학 및 분류 시스템이 존재하며, 이들 시스템은 의학적 및 과학적 진행에 따라 발전됨을 인식할 것이다. 따라서, "과도한 음식 섭취와 관련된 비만 또는 섭식 장애"는 다른 진단적 근원에 기술된 유사 장애를 포함한다.

[0050] 본 발명의 화합물은 본 명세서에 제시된 질환, 장애 및 상태의 위험을 예방, 치료, 조절, 완화 또는 감소시키는 방법에 또한 유용하다. 본 발명의 화합물은 또한 다른 제제와 함께, 상기 언급한 질환, 장애 및 상태의 위험을 예방, 치료, 조절, 완화 또는 감소시키는 방법에 유용하다. 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물 또는 다른 제제가 유용성을 가질 수 있는 질환 또는 상태의 위험의 예방, 치료, 조절, 완화 또는 감소시 하나 이상의 다른 약제와 함께 사용될 수 있으며, 여기서 상기 제제 병용물은 함께 제제 단독인 경우보다 더 안전하거나 보다 효과적이다. 이러한 다른 제제(들)는 이를 위해 통상 사용되는 경로 및 양으로, 본 발명의 화합물과 동시에 또는 차례로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 다른 제제와 동시에 사용되는 경우에, 이러한 다른 제제 및 본 발명의 화합물을 함유하는 단위 투여형인 약제학적 조성물이 바람직할 수 있다. 그러나, 병용 치료법은 또한 본 발명의 화합물과 하나 이상의 다른 제제가 상이한 중복 스케줄에 따라 투여되는 치료법을 포함할 수 있다. 하나 이상의 다른 활성 성분과 병용되는 경우에, 본 발명의 화합물 및 다른 활성 성분은 각각이 단독으로 사용되는 경우보다 낮은 투여량으로 사용될 수 있는 것으로도 간주된다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 이외에, 하나 이상의 다른 활성 성분을 함유하는 것을 포함한다. 상기 조합은 본 발

명의 화합물과 하나의 다른 활성 화합물 뿐만 아니라 2개 이상의 다른 활성 화합물과의 병용물을 포함한다. 마찬가지로, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물이 유용한 질환 또는 상태의 위험의 예방, 치료, 조절, 완화 또는 감소시 사용되는 다른 제제와 병용될 수 있다. 이러한 다른 제제는 이를 위해 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로, 본 발명의 화합물과 동시에 또는 차례로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 이외에, 하나 이상의 다른 활성 성분을 또한 함유하는 것을 포함한다. 제2 활성 성분에 대한 본 발명의 화합물의 중량비는 다양할 수 있고, 각 성분의 유효량에 따라 좌우된다. 일반적으로, 각각의 유효량이 사용될 것이다. 따라서, 예를 들면, 본 발명의 화합물이 다른 제제와 혼합되는 경우에, 본 발명의 화합물 대 다른 제제의 중량비는 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000, 예를 들면 약 200:1 내지 약 1:200의 범위이다. 본 발명의 화합물과 다른 활성 성분들의 병용물은 일반적으로 또한 상기 언급한 범위에 속하지만, 각 경우에, 각 활성 성분의 유효량이 사용되어야 한다.

[0051] 이러한 병용물에서, 본 발명의 화합물 및 다른 활성 제제는 별도로 또는 함께 투여될 수 있다. 또한, 한 가지 성분의 투여는 다른 제제(들)의 투여 전에, 이와 동시에 또는 이어서 할 수 있다.

[0052] 따라서, 본 발명의 화합물은 단독으로 사용되거나, 본 지시에서 유용한 것으로 공지된 다른 제제 또는 본 발명의 화합물의 효능, 안전성, 편리함을 증가시키거나 원치 않는 부작용 또는 독성을 감소시키는 수용체 또는 효소에 영향을 주는 다른 제제와 병용될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 다른 제제는 수반되는 치료법으로 또는 고정된 병용물로 동시 투여될 수 있다.

[0053] 한 양태에서, 본 발명의 화합물은 항-알츠하이머 제제, 베타-세크레타제 억제제, 감마-세크레타제 억제제, HMG-CoA 환원효소 억제제, 이부프로펜 포함 NSAID, 비타민 E 및 항-아밀로이드 항체와 함께 사용될 수 있다.

[0054] 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 진정제, 수면제, 항불안제(anxiolytics), 항정신병 약제, 항불안제(antianxiety agent), 사이클로피롤론, 이미다조피리딘, 피라졸로피리미딘, 약신경안정제, 멜라토닌 효능제 및 길항제, 멜라토닌 제제(melatonergic agent), 벤조디아제핀, 바비투레이트, 5HT-2 길항제 등, 예를 들면, 아디나졸람, 알로바비탈, 알로니미드, 알프라졸람, 아미של프리드, 아미트립틸린, 아모바비탈, 아목사핀, 아리피페라졸, 벤타제팜, 벤족타민, 브로티졸람, 부프로피온, 부스프리온, 부타바비탈, 부탈비탈, 카푸리드, 카보클로랄, 클로랄 베타인, 클로라 수화물, 클로미프라민, 클로나제팜, 클로페리돈, 클로라제페이트, 클로르디아제폭시드, 클로레테이트, 클로르프로마진, 클로자핀, 시프라제팜, 데시프라민, 텍클라몰, 디아제팜, 디클로랄페나존, 디발프로엑스, 디페닐하이드라민, 독세핀, 에스타졸람, 에트클로르비놀, 에토미데이트, 페노밤, 플루니트라제팜, 플루펜티솔, 플루페나진, 플루라제팜, 플루복사민, 플루옥세틴, 포사제팜, 글루테티미드, 할라제팜, 할로페리돌, 하이드록시진, 이미프라민, 리티움, 로라제팜, 로르메타제팜, 마프로틸린, 메클로퀼론, 멜라토닌, 메포바비탈, 메프로바메이트, 메타칼론, 미다플루르, 미다졸람, 네파조돈, 니소바메이트, 니트라제팜, 노르트립틸린, 올란자핀, 옥사제팜, 파르알데히드, 파록세틴, 펜토바비탈, 페르라핀, 페르페나진, 페넨진, 페노바비탈, 프라제팜, 프로메타진, 프로포폴, 프로트립틸린, 콰제팜, 퀘티아핀, 레클라제팜, 리스페리돈, 롤레타미드, 세코바비탈, 세르트랄린, 수프로클론, 테마제팜, 티오리다진, 티오틱센, 트라카졸레이트, 트라닐시프로마인, 트라조돈, 트리아졸람, 트레피팜, 트리세타미드, 트리클로포스, 트리플루오페라진, 트리메토진, 트리미프라민, 울다제팜, 벤라팍신, 잘레플론, 지프라시돈, 졸라제팜, 졸피렘 및 이들의 염, 이들의 병용물 등과 병용되거나, 본 발명의 화합물은 가벼운 치료 또는 전기 자극과 같은 물리적 방법의 사용하에 함께 투여될 수 있다.

[0055] 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 레보도파(카비도파 또는 벤세라지드와 같은 선택적 뇌외 데카복실라제 억제제의 존재 또는 부재하에), 항콜린성 제제[예: 비페리덴(염으로 이의 염산염 또는 락테이트 염으로서) 및 트리헥시페니딜(벤즈헥솔) 하이드로클로라이드], COMT 억제제(예: 엔타카폰), MOA-B 억제제, 산화방지제, A2a 아데노신 수용체 길항제, 콜린성 효능제, NMDA-수용체 길항제, 세로토닌 수용체 길항제 및 도파민 수용체 효능제(예: 알렌테몰, 브로모크립틴, 페놀도팜, 리수리드, 낙사골리드, 페르골리드 및 프라미펙솔)와 병용될 수 있다. 도파민 효능제는 약제학적으로 허용되는 염의 형태로, 예를 들면, 알렌테몰 하이드로브로마이드, 브로모크립틴 메실레이트, 페놀도팜 메실레이트, 낙사골리드 하이드로클로라이드 및 페르골리드 메실레이트로 존재할 수 있음을 알 것이다. 리수리드 및 프라미펙솔이 비-염 형태로 통상 사용된다.

[0056] 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 페노티아진, 티옥산텐, 헤테로사이클릭 디벤즈아제핀, 부티로페논, 디페닐부틸피페리딘 및 인돌론 그룹의 신경이완제로부터 선택된 화합물과 병용될 수 있다. 페노티아진의 적절한 예로는 클로르프로마진, 메소리다진, 티오리다진, 아세토페나진, 플루페나진, 페르페나진 및 트리플루오페라진이 포함된다. 티옥산텐의 적절한 예로는 클로르프로티센 및 티오틱센이 포함된다. 디벤즈아제핀의 예로 클로자핀이 있다. 부티로페논의 예로 할로페리돌이 있다. 디페닐부틸피페리딘의 예로 피모지드가 있다. 인돌론의 예로

물린돌론이 있다. 다른 신경이완제는 록사핀, 술프리드 및 리스페리돈을 포함한다. 본 발명의 화합물과 병용되는 경우, 신경이완제는 약제학적으로 허용되는 염의 형태로, 예를 들면, 클로르프로마진 하이드로클로라이드, 메소리다진 베실레이트, 티오리다진 하이드로클로라이드, 아세트페나진 말레이트, 플루페나진 하이드로클로라이드, 플루르페나진 에나테이트, 플루페나진 데카노에이트, 트리플루오페라진 하이드로클로라이드, 티오틱센 하이드로클로라이드, 할로페리돌 데카노에이트, 록사핀 석시네이트 및 물린돈 하이드로클로라이드로 존재할 수 있음을 알 것이다. 페르페나진, 클로르프로틱센, 클로자핀, 할로페리돌, 피모지드 및 리스페리돈이 비-염 형태로 통상 사용된다. 따라서, 본 발명의 화합물은 아세트페나진, 알렌테몰, 아리피프라졸, 아미술프리드, 벤즈헥솔, 브로모크립틴, 비페리덴, 클로르프로마진, 클로르프로틱센, 클로자핀, 디아제팜, 페놀도팜, 플루페나진, 할로페리돌, 레보도파, 벤세라지드와 함께 레보도파, 카비도파와 함께 레보도파, 리수리드, 록사핀, 메소리다진, 물린돌론, 낙사골리드, 올란자핀, 페르골리드, 페르페나진, 피모지드, 프라미렉솔, 퀴티아핀, 리스페리돈, 술프리드, 테트라베나진, 트리헥시페니딜, 티오리다진, 티오틱센, 트리플루오페라진 또는 지프라지돈과 함께 사용될 수 있다.

[0057] 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 노레피네프린 재흡수 억제제(3급 아민 트리사이클릭 및 2급 아민 트리사이클릭을 포함함), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 모노아민 옥시다제 억제제(MAOI), 모노아민 옥시다제의 가역적 억제제(RIMA), 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제(SNRI), 코르티코트로핀 방출 요인(CRF) 길항제,  $\alpha$ -아드레노수용체 길항제, 뉴로킨인-1 수용체 길항제, 비전형적인 항우울증제, 벤조디아제핀, 5-HT<sub>1A</sub> 효능제 또는 길항제, 특히 5-HT<sub>1A</sub> 부분 효능제 및 코르티코트로핀 방출 인자(CRF) 길항제를 포함하는, 항우울증제 또는 항불안제와 함께 사용될 수 있다. 특정 제제는 아미트립틸린, 클로미프라민, 독세핀, 이미프라민 및 트리미프라민; 아목사핀, 데시프라민, 마프로틸린, 노르트립틸린 및 프로트립틸린; 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴 및 세르트랄린; 이소카복사지드, 페넬진, 트라닐시프로민 및 셀레길린; 모클로베미드; 벤라팍신; 돌록세틴; 아프레피탄트; 부프로피온, 리튬, 네파조돈, 트라조돈 및 빌록사진; 알프라졸람, 클로르디아제폭시드, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 할라제팜, 로라제팜, 옥사제팜 및 프라제팜; 부스피론, 플레시녹산, 게피론 및 입사피론과, 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 포함한다.

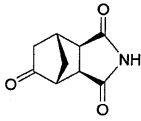
[0058] 본 발명의 화합물은 경구, 비경구(예: 근육내, 복강내, 정맥내, ICV, 수조내 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 이식)에 의해, 흡입 분무, 비내, 질내, 직장내, 설하 또는 국소 투여 경로에 의해 투여할 수 있으며, 각각의 투여 경로에 대해 적합한 통상적인 비독성의 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 적절한 투여량 단위 제형으로, 단독으로 또는 함께 제형화될 수 있다. 온혈 동물(예: 마우스, 쥐, 말, 소, 양, 개, 고양이, 원숭이 등)의 치료 이외에도 본 발명의 화합물은 사람에게 사용하기에 효과적이다.

[0059] 본 명세서에 사용된 용어 "조성물"은 명시된 양의 명시된 성분들의 병용물로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물 뿐만 아니라 명시된 성분들을 소정량 또는 소정비로 포함하는 생성물을 포함한다. 약제학적 조성물과 관련하여, 이 용어는 둘 이상의 성분들의 배합, 착화합물화 또는 응집으로부터, 또는 하나 이상의 성분들의 해리로부터, 또는 하나 이상의 성분들의 다른 형태의 반응이나 상호작용으로부터 직접 또는 간접적으로 생성되는 생성물 뿐만 아니라 불활성 성분을 포함하는 임의의 담체 및 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 생성물을 포함한다. 일반적으로, 약제학적 조성물은, 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 이들 둘 다와 균일하고 친밀하게 회합시킨 다음 경우에 따라 상기 생성물을 원하는 제형으로 성형시켜 제조한다. 상기 약제학적 조성물에서, 활성의 본 발명의 화합물은 질환의 진행 또는 상태에 따라 원하는 효과를 생성시키기에 충분한 양으로 포함된다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하여 제조한 조성물을 포함한다.

[0060] 경구용 약제학적 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위해 당해 분야에 공지된 방법에 따라 제조할 수 있으며, 상기 조성물은 약제학적으로 유효하고 맛이 좋은 제제를 제공하기 위하여 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제에 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 비독성의 약제학적으로 허용되는 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 정제는 피복시키지 않을 수 있거나, 이들이 위장관에서 봉해 및 흡수를 지연시킴으로써 더 오랜 기간동안 서방출 작용을 제공하도록 공지된 기술에 의해 이들을 피복시킬 수 있다. 경구용 조성물은 또한 경질 젤라틴 캡슐제(이때 활성 성분은 불활성 고체 회석제, 예를 들면, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합한다)로서 또는 연질 젤라틴 캡슐제(이때 활성 성분은 물 또는 오일 매질, 예를 들면, 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합한다)로서 존재할 수 있다. 수성 현탁액, 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 수중유 에멀전 및 멸균 주사 가능한 수성 또는 유성 현탁액이 당해 분야에 공지된 표준 방법에 의해 제조될 수 있다.



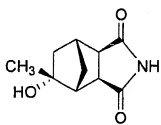
[0066] 단계 1: rac-(3aS,4S,7S,7aR)-테트라하이드로-1H-4,7-메타노이소인돌-1,3,5(4H)-트리온



[0067]

[0068] 삼산화크롬(2.7g)을 농황산(2.3ml)과 물(10ml)에 용해시켰다. 이 용액 12.17ml를 아세톤 20ml 중 rac-(3aS,4R,5S,7R,7aR)-5-하이드록시헥사하이드로-1H-4,7-메타노이소인돌-1,3-디온(4.21g)(1996년 12월 17일자, 일본국 특허공보 제JP 8-333368호의 방법의 변형에 의해 제조됨)의 0°C 용액에 적가하였다. 1시간 후, 2-프로판올(20ml)을 가하고, 반응물을 30분 동안 교반하였다(오렌지 색이 소멸된다). 반응물은 셀라이트를 통해 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH로 용출시키면서 실리카 겔 크로마토그래피로 표제 화합물 4g을 백색 고체로 수득하였다.

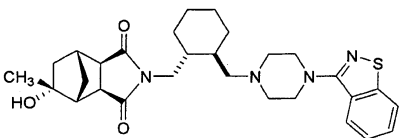
[0069] 단계 2: rac-(3aS,4S,5R,7S,7aR)-5-하이드록시-5-메틸헥사하이드로-1H-4,7-메타노이소인돌-1,3-디온



[0070]

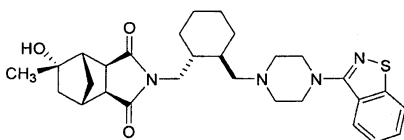
[0071] 무수 THF 50ml 중 rac-(3aS,4S,7S,7aR)-테트라하이드로-1H-4,7-메타노이소인돌-1,3,5(4H)-트리온(1.08g, 6.03mmol)[참조: Kossakowski, Jerzy; Zawadowski, Teodor; Balicka, Eliza., *Acta Poloniae Pharmaceutica* (1997), 54(6), 479-481]의 -78°C 용액에 메틸마그네슘 브로마이드(THF 중의 3M 용액 5.02ml, 15.07mmol)를 가하였다. 2시간 후, 메틸마그네슘 브로마이드 용액을 추가로 3ml 가하였다. 다시 2시간 후, 메틸마그네슘 브로마이드 용액을 추가로 2ml 가하였다. -78°C에서 총 6시간 후, 냉각조를 제거하고, 반응을 실온으로 가온시켰다. 상기 반응물을 아세트산(1.725ml, 30.1mmol)으로 (주의해서) 급냉시켰다. 물 200μl를 가하고, 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 및 2ml MeOH로 희석시켰다. 상기 혼합물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하여 농축시켜, 백색 포움을 수득하였다. 포움을 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고, 실리카의 플리그를 통해 여과하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0072] 단계 3: (3aR,4S,5R,7S,7aR)-2-(((1R,2R)-2-([4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-일)피페라진-1-일]메틸}사이클로헥실)메틸]-5-하이드록시-5-메틸헥사하이드로-1H-4,7-메타노이소인돌-1,3-디온



[0073]

[0074] 및 (3aR,4S,5S,7S,7aR)-2-(((1R,2R)-2-([4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-일)피페라진-1-일]메틸}사이클로헥실)메틸]-5-하이드록시-5-메틸헥사하이드로-1H-4,7-메타노이소인돌-1,3-디온



[0075]

[0076] 톨루엔(5ml) 및 DMF(1.8ml) 중 rac-(3aS,4S,5R,7S,7aR)-5-하이드록시-5-메틸헥사하이드로-1H-4,7-메타노이소인돌-1,3-디온(88mg, 0.451mmol)의 용액에 트랜스-R,R-3a,7a-옥타하이드로이소인돌륨-2-스피로-1'-[4'-(1,2-벤조이소티아졸-3-일)피페라진 메탄설포네이트(191mg, 0.451mmol) 및 탄산칼륨(125mg, 0.902mmol)을 가하였다. 상기 반응물을 110°C에서 23시간 동안 가열한 다음, 열로부터 제거하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고, 수용액을 에틸 아세테이트로 1회 이상 세척하였다. 합한 유기 용액을 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켰다. 잔사는 EtOAc/헥산으로 용출시키면서 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 두 표제 화합물의 혼합물 189mg을 수득하였다. 제조용 HPLC(Chiracel OD, 60% EtOH/헥산 + 0.1% 디에틸아민)에 의해 다음이 제공된다: (3aS,4S,5R,7S,7aR)-2-(((1R,2R)-2-([4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-일)피페라진-1-일]메틸}사이클로헥실)메

틸]-5-하이드록시-5-메틸헥사하이드로-1H-4,7-메타노이소인돌-1,3-디온 및 (3aR,4S,5S,7S,7aS)-2-(((1R,2R)-2-([4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-일)피페라진-1-일]메틸}사이클로헥실)메틸]-5-하이드록시-5-메틸헥사하이드로-1H-4,7-메타노이소인돌-1,3-디온. (3aS,4S,5R,7S,7aR)-2-(((1R,2R)-2-([4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-일)피페라진-1-일]메틸}사이클로헥실)메틸]-5-하이드록시-5-메틸헥사하이드로-1H-4,7-메타노이소인돌-1,3-디온. 체류 시간 4.6분. <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ 7.91(d, 1H, J= 8Hz); 7.80(d, 1H, J= 8Hz); 7.46(t, 1H, J= 8Hz); 7.35(t, 1H, J= 8Hz); 3.94(dd, 1H, J= 13.4Hz); 3.53(t, 3H, J= 5Hz); 3.50(d, 1H, J= 7Hz); 3.34(dd, 1H, J= 13.10Hz); 2.73(d, 1H, J= 7Hz); 2.68-2.59(m, 6H); 2.48(s, 1H); 2.23(dd, 1H, J= 13.7Hz); 1.89(br d, 1H, J= 14Hz); 1.74(dd, 1H, J= 13.5Hz); 1.67(br d, 2H, J= 12Hz); 1.61-1.51(m, 3H); 1.48(d, 2H, J= 11Hz); 1.41(s, 3H); 1.38(dd, 1H, J= 13.3Hz); 1.27-1.09(m, 4H); 1.06-0.96(m, 2H). HRMS(ESI) C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S에 대한 계산치: 523.2738[M+H]<sup>+</sup>; 실측치: 523.2713. 사람 수용체에 대한 시험관내 친화력(Ki): 5HT1A(native) 8nM; α2C 9nM; α2A 59nM; D2 1nM; 5HT2A < 10nM; D3 2nM; 5HT2C 16nM; H1 371nM; D1 457nM; α1A 31nM; α1D 82nM; hERG 644nM. 사람의 수용체에 대한 작용 역가(IC50): 5HT1A EC50 = 98(77% 최대); α2C 160nM; α2A 1217nM; 5HT2A 32nM; D2 25nM; D1 1650nM; 5HT2C 1707nM; H1 3100nM; hERG 4000nM.

[0077]

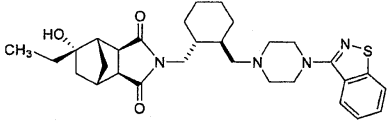
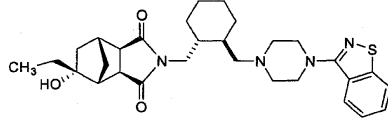
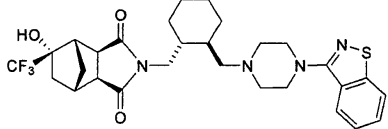
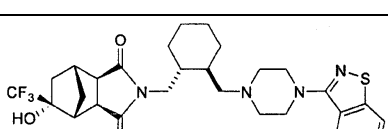
(3aR,4S,5S,7S,7aS)-2-(((1R,2R)-2-([4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-일)피페라진-1-일]메틸}사이클로헥실)메틸]-5-하이드록시-5-메틸헥사하이드로-1H-4,7-메타노이소인돌-1,3-디온. 체류 시간 5.2분. <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ 7.91(d, 1H, J= 8Hz); 7.80(d, 1H, J= 8Hz); 7.46(t, 1H, J= 8Hz); 7.35(t, 1H, J= 8Hz); 3.95(dd, 1H, J= 13.4Hz); 3.53(t, 3H, J= 5Hz); 3.50(d, 1H, J= 7Hz); 3.34(dd, 1H, J= 13.10Hz); 2.73(d, 1H, J= 7Hz); 2.68-2.59(m, 6H); 2.48(s, 1H); 2.23(dd, 1H, J= 13.7Hz); 1.89(br d, 1H, J= 13Hz); 1.74(dd, 1H, J= 13.5Hz); 1.70-1.46(m, 7H); 1.41(s, 3H); 1.37(dd, 1H, J= 13.3Hz); 1.27-1.09(m, 4H); 1.06-0.96(m, 2H). HRMS(ESI) C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S에 대한 계산치: 523.2738[M+H]<sup>+</sup>; 실측치: 523.2709.

[0078]

표 1의 화합물은 상기 제시된 바와 같이 합성하지만, 반응식 및 전술한 실시예에 기술한 바와 같이 적절히 치환된 rac-(3aS,4S,5R,7S,7aR)-5-하이드록시-5-알킬헥사하이드로-1H-4,7-메타노이소인돌-1,3-디온을 치환시켰다. 필수 출발물질은 시판중이거나 문헌에 기술되어 있거나 유기 합성 분야의 숙련가에 의해 용이하게 합성된다.

**표 1**

[0079]

화합물	화합물명	MS M+1
	(3aR,4S,5S,7S,7aS)-2-(((1R,2R)-2-([4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-일)피페라진-1-일]메틸}사이클로헥실)메틸]-5-하이드록시-5-메틸헥사하이드로-1H-4,7-메타노이소인돌-1,3-디온	537.2867
	(3aS,4S,5R,7S,7aR)-2-(((1R,2R)-2-([4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-일)피페라진-1-일]메틸}사이클로헥실)메틸]-5-하이드록시-5-메틸헥사하이드로-1H-4,7-메타노이소인돌-1,3-디온	537.2863
	(3aR,4S,5S,7S,7aS)-2-(((1R,2R)-2-([4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-일)피페라진-1-일]메틸}사이클로헥실)메틸]-5-하이드록시-5-트리플루오로메틸헥사하이드로-1H-4,7-메타노이소인돌-1,3-디온	577.2432
	(3aS,4S,5R,7S,7aR)-2-(((1R,2R)-2-([4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-일)피페라진-1-일]메틸}사이클로헥실)메틸]-5-하이드록시-5-트리플루오로메틸헥사하이드로-1H-4,7-메타노이소인돌-1,3-디온	577.2433

[0080]

본 발명이 이의 특정한 특별한 양태를 참조로 기술되고 제시되었지만, 당해 분야의 숙련가는 본 발명의 취지 및

범위를 벗어남이 없이, 방법 및 절차의 각종 채택, 변화, 변형, 치환, 삭제 또는 부가가 수행될 수 있음을 이해할 것이다.