(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[8]
C07D 401/06 (2006.01)

(45) 공고일자 2006년01월20일
(11) 등록번호 10-0543614
(24) 등록일자 2006년01월09일

(21) 출원번호 10-1999-7011625
(22) 출원일자 1999년12월09일
번역문 제출일자 1999년12월09일
(86) 국제출원번호 PCT/NL1997/000328
국제출원일자 1997년06월10일
(65) 공개번호 10-2001-0013615
(43) 공개일자 2001년02월26일
(87) 국제공개번호 WO 1998/56787
국제공개일자 1998년12월17일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탐, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터어키, 트리니아드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탐, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(73) 특허권자
신톤 비.브이.
네덜란드, 엔엘-6545 씨엠 니즈메겐, 마이크로웨그 22

(72) 발명자
벤네커,프란시스코스,버나듀스,젬마
네덜란드,엔엘-6522에이케이니즈메겐,그라아드트반로젠스트라아트10

반다렌,프란스
네덜란드,엔엘-5673비지누에넨,스케펜스미트스라안14

렘멘스,쟈코부스,마리아
네덜란드,엔엘-6585케이엠무크,로데위즈크스트라아트30

피터스,더오도러스,헨드리쿠스,안토니움
네덜란드,엔엘-6814제이비아른헴,지.에이.반니스펜스트라아트22

피샤,프란티섹
체크,61500브르노,모스노바8

(74) 대리인 김윤배

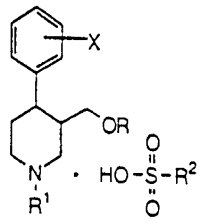
심사관 : 김희진

(54) 4-페닐피페리딘 화합물

요약

본 발명은 다음 화학식 1을 갖는 화합물, 및 제약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

화학식 1



여기서,

R은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬기 또는 알키닐기, 또는 C_{1-4} 알킬, 알킬티오, 알콕시, 할로겐, 니트로, 아실아미노, 메틸술포닐 또는 메틸렌디옥시기로 임의로 치환된 페닐기를 나타내거나, 또는 테트라히드로나프틸기를 나타내고;

R^1은 수소, 트리플루오로 (C_{1-4}) 알킬기, 알킬기 또는 알키닐기를 나타내고;

X는 수소, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬기, 알콕시기, 트리플루오로알킬기, 히드록시기, 할로겐기, 메틸티오기 또는 아랄콕시기를 나타내고;

R^2는

C_1-C_{10} 알킬기;

다음의 기:

C_1-C_{10} 알킬기, 할로겐기, 니트로기, 히드록시기 및/또는 알콕시기 중에서 하나 이상의 기로 임의로 치환된 페닐기를 나타낸다.

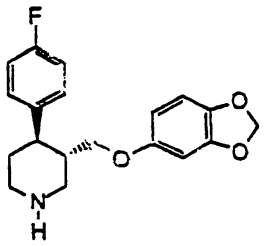
명세서

기술분야

본 발명은 삼치환 4-페닐피페리딘, 상기 화합물을 제조하기 위한 방법, 상기 화합물로 이루어지는 의약, 및 상기 의약 제조를 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

다음의 화학식을 갖는, 화합물 패록세틴(paroxetine), 즉 트랜스-4-(4'-플루오로페닐)-3-(3',4'-메틸렌 디옥시페녹시메틸)피페리딘은 여러 질병 중에서 특히 우울증을 치료하는 의약으로 알려져 있으며, 사용되어 왔었다.



패록세틴은 제약학적으로 허용가능한 산과의 염의 형태로 치료제로서 사용되어 왔었다. 첫 임상 실험은 아세트산염으로 실시되었다.

패록세틴의 알려진 유용한 염은 염산염이다. 이 염은, 예를 들면 팩실(Paxil) 또는 세록샛(Seroxat)과 같은 몇 개의 시판되고 있는 제약 제품에서 활성 물질로 여겨진다. 패록세틴 염산염의 다수의 형태는 다음과 같은 간행물에 기재되어 있다.

-여러 결정 변형에서 무수 형태 (PCT 출원 WO 96/24595);

-수화물 형태 - 반수화물(hemihydrate)(EP 223403)과 용매화물의 형태.

패록세틴 염산염은 무수물과 수화물간의 성질의 비교는 Intl. Journal of pharmaceutics 42호 135-143 페이지에 기재되어 있다.

EP 223403에는 패록세틴 염산염의 반수화물과 그것에 기초한 제약 조성물이 기재되어 있다.

공지된 이들 패록세틴염들의 대부분은 이들의 생산 및 최종 형태로 제형화하는 도중 안전하고 효과적인 취급을 보장해주는 이화학적 특성들이 부적합한데, 그 이유는 상기 패록세틴염들이 불안정하고(아세트산염, 말레산염), 바람직하지 않은 흡습성을 갖고 있기 때문이다.

또한, 결정화에 의한 수용성 또는 비수용성 용매들로부터 이들의 형성은, 이들이 제거하기 어려운 결합용매의 한정되지 않고, 예측되지 않은 양을 함유하므로, 일반적으로 수율을 낮추고, 다루기 힘든 것이다.

결정성 패록세틴 염산염 반수화물은 이러한 문제에 접근하고는 있으나, WO 95/16448에 기재되어 있듯이, 한정된 그의 광안정성은 종래의 습식 타정 과정 동안 바람직하지 않은 착색을 야기한다.

게다가, 결정성 패록세틴 염산염 반수화물은 물에서 한정된 용해도만 나타낸다.

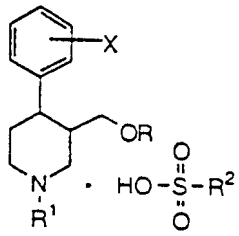
수성 용해도가 낮은 경우, 예를 들면 3mg/ml미만인 경우에는 인 비보(in vivo) 투여에서 용해율은 흡수과정에서 레이트 리미팅(rate-limiting)될 수 있다. 실온에서 패록세틴 반수화물의 수성 용해도는 비교적 작은 폭으로 이 한계치를 초과한다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 개선된 특성을 갖는 화합물을 제공하는 것이다.

제 1면에 의해서, 본 발명은 다음 화학식 1의 화합물, 및 제약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진다.

화학식 1



여기서,

- R은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬기 또는 알키닐기, 또는 C_{1-4} 알킬, 알킬티오, 알콕시, 할로겐기, 니트로, 아실아미노, 메틸술포닐 또는 메틸렌디옥시로 임의로 치환된 페닐기를 나타내거나, 또는 테트라히드로나프틸기를 나타내고,

- R^1은 수소, 트리플루오로 (C_{1-4}) 알킬기, 알킬기 또는 알키닐기를 나타내고,

- X는 수소, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬기, 알콕시기, 트리플루오로알킬기, 히드록시기, 할로겐, 메틸티오기 또는 아랄콕시기를 나타내고,

-R^2는

- C1-C10 알킬기,

- 다음의 기:

- C1-C10 알킬기,

- 할로겐기,

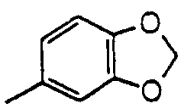
- 니트로기,

- 히드록시기,

- 및/또는 알콕시기 중에서 하나 이상의 기로 임의로 치환된 페닐기를 나타낸다.

본 발명자들은 이러한 화합물들이 양호한 안정성과 매우 높은 용해도를 갖는것을 발견하였다. 이것은 상기 화합물의 고농도가 작은 부피에서도 얻어질 수 있는 잇점을 갖게한다.

R기는 다음 식의 3,4-메틸렌디옥시페닐기인 것이 바람직하다.



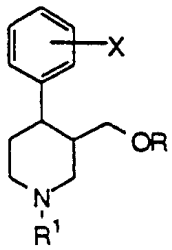
X기는 페닐 고리의 4번 위치에 붙어 있는 플루오로기인 것이 바람직하다.

최적의 용해도를 제공하기 위해, R^2기는 바람직하게는 C1-C4 알킬기를 나타내고, 가장 바람직하게는 C1-C2 알킬기를 나타낸다.

이 화합물은 약 20℃에서 적어도 약 10mg/ml 물의 용해도를 가질 수 있고, 바람직하게는 물에서 적어도 100mg/ml, 예를 들면 500mg/ml, 가장 바람직하게는 적어도 1000mg/ml의 용해도를 가질 수 있다.

본 발명의 제 2면에 의해서, 상기의 화합물을 제조하기 위한 방법을 제공하며, 이 방법은 다음 화학식 2를 갖는 4-페닐 피페리딘 화합물, 그의 염, 및/또는 그의 염기를

화학식 2



(여기서,

- R은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬기 또는 알키닐기, 또는 C_{1-4} 알킬, 알킬티오, 알콕시, 할로겐, 니트로, 아실아미노, 메틸술포닐 또는 메틸렌디옥시로 임의로 치환된 페닐기를 나타내거나, 또는 테트라히드로나프틸기를 나타내고,

- R^1은 수소, 트리플루오로 (C_{1-4}) 알킬기, 알킬기 또는 알키닐기를 나타내고,

- X는 수소, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬기, 알콕시기, 트리플루오로알킬기, 히드록시기, 할로겐기, 메틸티오기 또는 아랄콕시기를 나타낸다)
하기 일반식
R_2-SO_3H

(여기서, R_2는

- C1-C10 알킬기,

- 다음의 기:

- C1-C10 알킬기,

- 할로겐기,

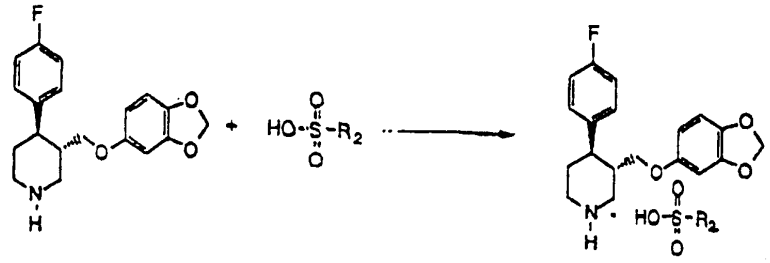
- 니트로기,

- 히드록시기, 및/또는

- 알콕시기 중 하나 이상의 기로 임의로 치환된 페닐기를 나타낸다)
의 술폰산과 혼합해서 용액을 형성하고, 이어서 이 용액으로부터 형성된 화합물을 분리하는 공정으로 이루어진다.

본 발명의 화합물은, 목적하는 산 부가 염의 용액을 형성하기 위해, 화학식 2를 갖는, 바람직하게는 패록세틴인 4-페닐피페리딘의 유리 염기로부터 제조될 수 있으며, 이 것은 적당한 용매 중에서 상기 술폰산으로 처리해서 제조될 수 있으며, 그 후에 상기 화합물은 용액으로부터 석출된다.

패록세틴 유리 염기와 술폰산의 반응식은 다음과 같다 :

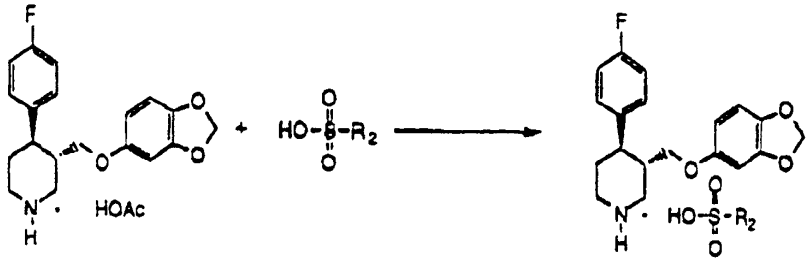


용액의 형성은 약 0℃ 내지 용매의 비등점의 온도에서 진행시키는 것이 바람직하다.

임의로, 용액은 활성탄, 실리카 겔, 규조토 혹은 기타 적합한 물질로 처리하여 정제할 수 있다.

다른 방법으로, 본 발명의 염의 용액은 화학식 2를 갖는 4-페닐 피페리딘의 염을 유기 술폰산으로 용해시켜 형성시킬 수 있다.

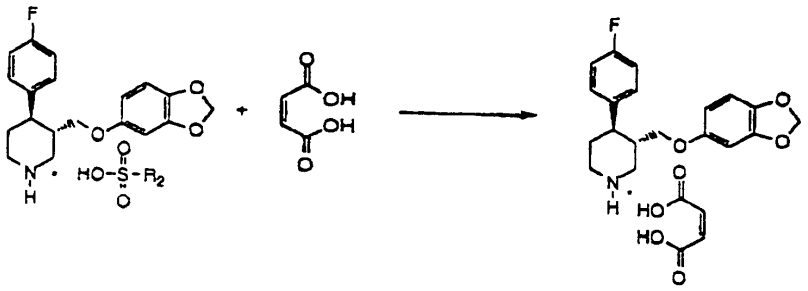
예를 들면, 본 발명의 화합물은, 다음과 같이 카르복실산염 용액에 대응하는 유기 술폰산을 첨가하는 것에 의하여, 패록세틴 C1-C5 카르복실산염, 예를 들면 아세트산염으로부터 제조될 수 있다.



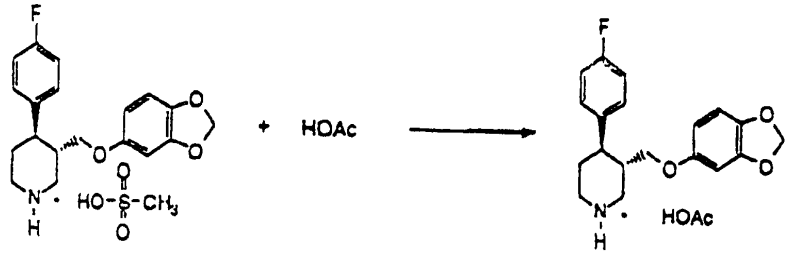
본 발명의 제 3면에 의해서, 상기 방법에 의해 얻어지는 화합물을 제공한다.

본 발명의 제 4면에 의해서, 의약으로서 사용하기 위한 상기 화합물을 제공하고, 제 5면에 의해서, 울병, 강박 반응성 장해, 불안장해, 식욕항진, 식욕부진, 통증, 비만증, 노인성 치매, 편두통, 대인 기피증, 월경전 긴장에서 생기는 울병을 치료하는 상기의 화합물로 이루어지는 의약 및 그의 용도를 제공한다.

본 발명의 제 6면에 의해서, 추가적인 합성에서 시약으로서 본 발명의 화합물의 사용을 제공한다. 더욱 구체적으로는, 본 발명의 화합물은, 적합한 시약, 예를 들면 대응하는 산과 반응시켜 추가의 산 부가 염을 형성하는, 예를 들면 추가적인 패록세틴 산 부가 염을 제공하기 위한 원료 시약으로서 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명에 의한 패록세틴 말레산염의 형성은 다음 반응식에 의해 진행되며,

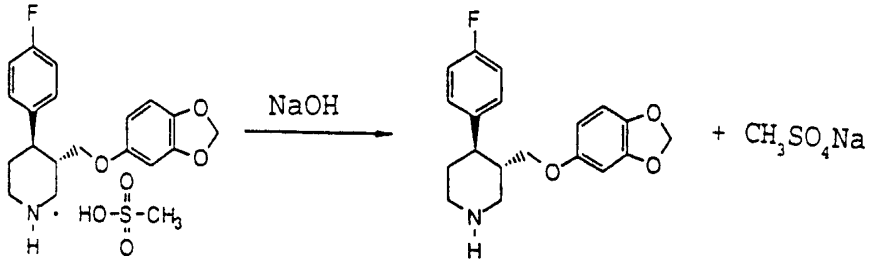


패록세틴 아세트산염의 형성은 다음과 같이 진행된다:



이 방법은 유리한 경로인데, 그 이유는 본 발명에 의하여, 원료 시약으로서 실질적으로 순수한 술폰산을 사용함으로써, 상기와 같은 추가 염의 제조가 순도가 높은 추가염을 생성하기 때문이다. 본 발명자들은 이러한 염들이 놀랍게도 고순도를 갖는 것을 발견했다.

이와 마찬가지로, 본 발명의 화합물은 무기 염기 및/또는 유기 염기 등의 염기와 반응시켜서 대응하는 화합물의 유리 염기를 형성(유리)할 수 있다. 패록세틴에서 예시된 것처럼, 반응은 다음과 같은 반응식에 의해 진행된다.



본 발명의 화합물에서 유리된 유리 염기는 놀랍게도 공지방법으로 제조된 것들보다 높은 순도를 갖는데, 이 것은 특히 약제 생산의 경우에 중요하다.

따라서, 본 발명의 제 1면의 새로운 화합물은 대응하는 반응 파트너, 예를 들면, 물 및/또는 용매와의 접촉을 통해 수화물 및/또는 용매화물을 형성할 수 있다. 이러한 추가적인 염, 수화물 및 용매화물의 예, 예를 들면 패록세틴의 예들은 다음과 같다:

염산염 옥살산염 이수화물

취화수소산염 숙신산염 삼수화물

요오드화수소산염 타르타르산염 육수화물

아세트산염 시트르산염 메탄올레이트

프로피온산염 엠본산염 에탄올레이트

말레산염 반수화물

푸마르산염 수화물

본 발명자들은 이러한 염들이 놀랍게도 고순도를 갖는다는 것을 발견했다.

유리 염기를 제조하기 위해 사용되는 염기로는 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 수산화 칼슘, 수산화 암모늄, 탄산 나트륨, 메틸아민, 디메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘과 같은 것들이 있다.

본 발명에 따른 화합물들은 높은 용해도를 나타내므로, 이러한 화합물들은 고농도의 적은 부피의 용액으로 투약, 예를 들면 주사를 통해 투약될 수 있으며, 이러한 투약은 약을 먹지 않으려 하거나 먹을 수 없는 조울병 등의 환자들에게 있어서 특히 유용하다.

본 발명의 화합물은 인간과 동물의 치료를 위한 다양한 유형의 제약 조성물로 제형화할 수 있다. 본 발명에 따른 제약 조성물은 본 발명에 의한 화합물 단독 또는 제약학적으로 허용가능한 담체나 희석제와 함께 이루어진다. 바람직한 제형은 경구 투여의 것들(정제, 캡슐)이지만, 비경구 또는 국소 투여용 제형도 본 발명의 범위 내에 있다. 본 발명에 의한 화합물의 물에 대한 높은 용해도는, 인 비트로(in vitro)에서 방출되는 동안, 얻어지는 본 발명의 화합물에 기초한 고형 제형에서 용해율을 높혀주고, 또한 인 비보(in vivo)에서 경구투여 후 양호한 생체이용율을 제공한다.

본 발명의 화합물을 함유하고 있는 정제는 물이 존재하는 타정 방법(예를 들면, 수성 과립화) 또는 물이 존재하지 않는 타정 방법(직접 압축, 건조 과립화)을 통해 만들어지며, 적합한 코팅 방법에 의해서 코팅될 수 있다.

이제 본 발명을 다음의 실시예와 결과를 통해 더욱 설명할 것이다.

실시예

패록세틴 메탄 술폰산염의 종정(seeding crystal)을 다음과 같이 만들었다.

패록세틴 2.7g (8.2mmol)을 뜨거운 에탄올 15ml 중에 용해하였다. 이 용액에 에탄올 15ml 중의 메탄술폰산 1.0g (10.4mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 혼합물의 온도가 실온에 도달했을 때, 혼합물을 -20℃의 냉각기에 하룻밤 동안 놓아 두었다. 결정성 화합물은 얻어지지 않았다.

삭제

혼합물을 증발 건조시켜서 오일을 남겨두었다.

실온에서 한달이 지난 후, 납과 같은(waxy) 고형물이 얻어졌다. 이 고형물의 일부를 분리하고, 나머지는 EtOAc 10ml에 용해하였다. 이 용액에 납과 같은 결정을 첨가하고, 이 혼합물을 -20℃의 냉각기에 하룻밤 동안 놓아 두었다. 백색 결정물이 침전되었다. 여과하고, 진공 오븐 중에서 건조 후, 패록세틴 메탄 술폰산염 2.5g (5.9mmol)을 얻었다.

수율 72%

이어서, 이 종정을 다음의 실시예 1 및 3에서 사용하였다.

실시예

실시예 1

패록세틴으로부터 패록세틴 메탄 술폰산염의 제조

미국특허 제 4007196호에 기재된 방법에 의해 제조된 패록세틴 43.5g (132mmol)의 용액에 끓고 있는 아세트산에틸 150㎖ 중의 메탄 술폰산 12.7g (132mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 방치했다. 이어서, 이 혼합물을 종정과 함께 -20℃에서 하룻밤 동안 놓아 두었다. 얻어진 고형물을 여과하고, 에테르 50ml로 세척하였다. 얻어진 백색 고형물을 진공 오븐 중에서 하룻밤 동안 건조하였다.

생성물 47.1g (111mmol)을 얻었다.

수율 99.5%

얻어진 화합물의 분석 특징을 표 1에 나타냈다. 이 화합물의 순도는 98%(HPLC)이였다.

실시예 2

패록세틴으로부터 패록세틴 벤젠 술폰산염의 제조

패록세틴 3.8g (11.5mmol)을 뜨거운 아세트산 에틸 10ml에 용해하였다. 이 용액에 무수 벤젠술폰산 1.82g (11.5mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 방치했다. 이 혼합물을 증발·건조시키고, 디클로로메탄에 용해시킨 후, 다시 증발 건조시켜서 오일을 남겼다. 이 오일을 고진공 (0.1mmHg) 증발을 통해 응고시켜서 회백색 고형물 5.0g (1.3mmol)을 남겼다. 이 고형물에 아세톤 5ml을 첨가하고, 현탁액을 5분 동안 교반하고, 그 사이에 백색의 현탁액을 얻었다. 이 고형물을 여과시키고, 진공하에서 건조시켰다.

삭제

생성물 4.8g (9.9mmol)을 얻었다.

수율 85%

얻어진 화합물의 분석 특징을 표 1에 나타냈다. 이 화합물의 순도는 99.4%(HPLC)이였다.

실시예 3

패록세틴으로부터 p-톨루엔 술폰산염의 제조

패록세틴 5.0g (15mmol)을 뜨거운 아세트산 에틸 25ml에 용해하였다. 이 용액에 p-톨루엔술폰산 2.9g (15mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 방치하고, 이어서 종정과 함께 14시간 동안 냉각기에 놓아 두었다. 얻어진 고형물을 여과시키고, n-헥산 10ml로 1회 세척하였다. 얻어진 백색 고형물을 진공 오븐에서 하룻밤 동안 건조하였다.

삭제

백색 고형물 4.8g (10mmol)을 얻었다.

수율 67%

얻어진 화합물의 분석 특징을 표 1에 나타냈다. 이 화합물의 순도는 99.4%(HPLC)이였다.

실시예 4

패록세틴으로부터 패록세틴 p-클로로벤젠 술폰산염의 제조

패록세틴 1.1g (3.3mmol)을 뜨거운 아세트산 에틸 3ml에 용해하였다. 이 용액에 90% p-클로로벤젠 술폰산 0.76g (3.3mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 방치한 후, 놓아둔 후 물 5ml로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과시킨 후, 증발 건조해서 회백색 고형물 1.5g (2.9mmol)을 남겼다.

삭제

수율 88%

얻어진 화합물의 분석 특징을 표 1에 나타냈다. 이 화합물의 순도는 99.4%(HPLC)이였다.

실시예 5

패록세틴 메탄 술폰산염으로부터 패록세틴 말레산염의 제조

패록세틴 메탄 술폰산염 1.0g (2.4mmol)을 뜨거운 물 5㎖에 용해하였다. 이 용액에 말레산 0.32g (2.8mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 4℃에서 하룻밤 동안 방치한 후, 황색의 오일과 함께 고형물이 플라스크의 바닥에 침전되었다. 이 고형물/오일을 여과한 후, 에테르 10ml로 3회 세척한 다음, 진공오븐에서 건조하였다.

회백색 결정 0.8g(2.0mmol)을 얻었다.

수율 85%

이 화합물의 순도는 99.5%(HPLC)이였다.

실시예 6

<u>패록세틴 메탄 술폰산염으로부터 패록세틴 아세트산염의 제조</u>

패록세틴 메탄 술폰산염 1.0g (2.4mmol)을 뜨거운 이소-프로판올 5ml에 용해하였다. 이 용액에 아세트산 0.2g (3.2mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 4℃에서 하룻밤 동안 방치한 후, 고형물이 침전되었다. 이 고형물을 여과시킨 후, 에테르 10ml로 3회 세척하고, 진공 오븐에서 건조하였다.

회백색 결정 0.5g (1.3mmol)을 얻었다.

수율 54%

이 화합물의 순도는 99.5%(HPLC)이였다.

실시예 7

<u>패록세틴 메탄 술폰산염으로부터 패록세틴 유리 염기의 제조</u>

패록세틴 메탄 술폰산염 10.0g (24.0mmol)을 물 150ml 및 아세트산 에틸 200ml에 용해하였다. 이 용액에 10중량% NaOH 수용액 12.4g (31mmol)을 첨가하고, 현탁액을 15분 동안 교반하였다. 층들을 분리시키고, 수성층을 아세트산 에틸 50ml로 1회 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물 100ml로 1회 세척한 후, Na_2SO_4로 건조하였다. Na_2SO_4를 여과시키고, 아세트산 에틸 50ml로 1회 세척하였다. 아세트산 에틸을 증발시켜, 유성 생성물 7.5g (22.8mmol)을 남겼다.

수율 95%

이 화합물의 순도는 99.5%(HPLC)이였다.

얻어진 많은 화합물에 대해 분석을 하고, 그 결과를 아래의 표 1 내지 5에 나타냈다.

[표 1]

표 1

특정 유기 술폰산 R-SO_3H 을 갖는 패록세틴 염의 특성

R = *CH_3* - (패록세틴 메탄 술폰산염): m.p.: 142°-144°C. DSC 곡선 (closed pan, 10°C/min): onset 145.8°C. 79.0 J/g. IR 스펙트럼 (KBr, in cm^{-1}): 531, 546, 777, 838, 931. 962. 1038, 1100, 1169. 1208, 1469, 1500, 1515, 1615, 2577, 2869, 2900, 3023. 1H-NMR (ppm): 1.99 (br d, H_{5eq}, 1H); 2.27 (ddd, H_{5ax}, 1H); 2.48-2.65 (m, H_3, 1H); 2.82-2.92 (m, H_4 , CH_3, 4H); 2.95-3.20 (m, H_{2ax}, H_{6ax}, 2H); 3.47 (dd , H_7, 1H); 3.58-3.74 (m, H_{2eq}, H_{6eq}, H_7, 3H); 5.88 (s, $H_{7''}$, 2H); 6.10 (dd, $H_{6''}$, 1H); 6.33 (d. $H_{2''}$, 1H); 6.61 (d, $H_{5''}$, 1H); 7.09 (dd, $H_{3'}$, $H_{5'}$, 2H); 7.22 (dd , $H_{2'}$, $H_{6'}$, 2H); 8.85 (br d, NH_{eq}, 1H); 9.11 (br d, NH_{ax}, 1H). 13C-NMR (ppm): 30.0 (s, C_5); 39.3 (s, C_3); 39.5 (s, C_4); 41.7 (s, SC); 44.6 (s, C_6); 46.8 (s, C_2); 67.4 (s, C_7); 97.8 (s, $C_{2''}$); 101.2 (s, $C_{7''}$); 105.4 (s, $C_{6''}$); 107.8 (s, $C_{5''}$); 115.8 (d, $C_{3'}$, $C_{5'}$); 128.4 (s, $C_{6'}$, $C_{2'}$); 137.1 (s, $C_{4''}$); 142.0 (s, $C_{1'}$); 148.2 (s, $C_{3''}$); 153.7 (s, $C_{1''}$); 161.9 (d, $C_{4'}$).
R = *C_6H_5* - (패록세틴 벤젠 술폰산염): m.p.: 55°-60°C. IR 스펙트럼 (KBr, in cm^{-1}): 530, 564, 614, 689, 728, 764, 828, 929, 993, 1007, 1029, 1121, 1179, 1229, 1443, 1471, 1486, 1514, 1600, 1628, 2557, 2842, 3029. 1H-NMR (ppm): 1.90 (br d, H_{5eq}, 1H); 2.10-2.28 (m , H_{5ax}, 1H); 2.38-2.52 (m, H_3, 1H); 2.82 (ddd, H_4, 1H); 3.02-3.18 (m, H_{2ax}, H_{6ax}, 2H); 3.37 (dd, H_7, 1H); 3.48 (d, H_7, 1H); 3.60-3.82 (m, H_{2eq}, H_{6eq}, 2H); 5.87 (s, $H_{7''}$, 2H); 6.06 (dd, $H_{6''}$, 1H); 6.29 (d, $H_{2''}$, 1H); 6.60 (d, $H_{5''}$, 1H); 6.90 (dd, $H_{3'}$, $H_{5'}$, 2H); 7.04 (dd, $H_{2'}$, $H_{6'}$, 2H); 7.40 (d, *ArH*, 3H); 7.94 (d, *SArH*, 2H); 8.81 (br d, NH_{eq}, 1H); 9.04 (br d, NH_{ax} 1H). 13C-NMR (ppm): 29.9 (s, C_5); 39.2 (s, C_3); 41.5 (s, C_4); 44.8 (s, C_6); 47.0 (s, C_2); 67.3 (s, C_7); 97.9 (s, $C_{2''}$); 101.2 (s, $C_{7''}$); 105.5 (s, $C_{6''}$) 107.8 (s, $C_{5''}$); 115.7 (d, $C_{3'}$, $C_{5'}$); 125.9 (s, C_b); 128.6 (s, C_d); 128.8 (s, $C_{6'}$, $C_{2'}$); 130.6 (s, $C_{c\pi}$); 137.1 (s, $C_{4''}$); 141.9 (s, $C_{1'}$); 144.1 (s, C_a); 148.2 (s, $C_{3''}$); 153.7 (s, $C_{1''}$); 161.8 (s, $C_{4'}$).
R = *p-$CH_3C_6H_4$* - (패록세틴 p-톨루엔 술폰산염): m.p.: 148°-150°C. DSC 곡선 (closed pan, 10°C/min): onset 151.6°C, 71.6 J/g. IR 스펙트럼 (KBr, in cm^{-1}): 529, 557, 671, 771, 800, 814, 921, 936, 1000, 1029, 1100, 1157, 1186, 1229, 1471, 1486, 1507, 1600, 2557, 2829, 3029. 1H-NMR (ppm): 1.89 (br d, H_{5eq}, 1H); 2.10-2.50 (m. H_{5ax}, H_3, CH_3, 5H); 2.82 (ddd, H_4, 1H); 2.97-3.18 (m, H_{2ax}, H_{6ax}, 2H); 3.36 (dd, H_7, 1H); 3.48 (dd, H_7, 1H); 3.52-3.77 (m, H_{2eq}, H_{6eq}, 2H); 5.87 (s, $H_{7''}$, 2H); 6.06 (dd, $H_{6''}$,1H); 6.28

표 1 계속

표 1(계속)
특정 유기 술폰산 $R\text{-}SO_3H$ 을 갖는 패록세틴 염의 특성

(d, $H_{2''}$, 1H); 6.59 (d, $H_{5''}$, 1H); 6.90 (dd, $H_{3'}$, $H_{5'}$, 2H); 7.05 (dd, $H_{2'}$, $H_{6'}$, 2H); 7.24 (d, CH_3ArH, 2H); 7.83 (d, $SArH$, 2H); 8.91 (br d, NH_{eq}, 1H); 9.17 (br d, NH_{ax}, 1H).
13C-NMR (ppm): 21.3 (s, C_e); 29.9 (s, C_5); 39.2 (s, C_3); 41.5 (s, C_4); 44.7 (s, C_6); 46.9 (s, C_2); 67.3 (s, C_7); 97.8 (s, $C_{2''}$); 101.1 (s, $C_{7''}$); 105.5 (s, $C_{6''}$); 107.8 (s, $C_{5''}$); 115.6 (d, $C_{3'}$, $C_{5'}$); 125.8 (s, C_b); 129.0 (s, $C_{6'}$, $C_{2'}$); 129.1 (s, C_c); 137.2 (s, $C_{4''}$); 140.8 (s, C_d); 141.5 (s, C_a); 141.9 (s, $C_{1'}$); 148.2 (s, $C_{3''}$); 153.8 (s, $C_{1''}$); 161.8 (d, $C_{4'}$).

R = $p\text{-}ClC_6H_4$ (패록세틴 p-클로로벤젠 술폰산염);
m.p.: 75°-80°C.
IR 스펙트럼 (KBr, in cm^{-1}): 486, 557, 643, 736, 821, 1000, 1029, 1086, 1114, 1186,1229, 1471, 1486, 1514, 1600, 1657, 2857, 3029.
1H-NMR (ppm): 1.91 (br d, H_{5eq}, 1H); 2.15 (ddd, H_{5ax}, 1H); 2.37-2.52 (m, H_3, 1H); 2.81 (ddd, H_4, 1H); 2.93-3.21 (m, H_{2ax}, H_{6ax}, 2H); 3.37 (dd, H_7, 1H); 3.49 (d, H_7, 1H); 3.61-3.81 (m, H_{2eq}, H_{6eq}, 2H); 5.88 (s, $H_{7''}$, 2H); 6.05 (dd, $H_{6''}$, 1H); 6.27 (d, $H_{2''}$, 1H); 6.59 (d, $H_{5''}$, 1H); 6.91 (dd, $H_{3'}$, $H_{5'}$, 2H); 7.03 (dd, $H_{2'}$, $H_{6'}$, 2H); 7.39 (d, $ClArH$, 2H); 7.86 (d, $SArH$, 2H); 8.78 (br d, NH_{eq}, 1H); 9.02 (br d, NH_{ax}, 1H).
13C-NMR (ppm): 30.0 (s, C_5); 39.3 (s, C_3); 41.5 (s, C_4); 44.9 (s, C_6); 47.1 (s, C_2); 67.3 (s, C_7); 97.9 (s, $C_{2''}$); 101.2 (s, $C_{7''}$); 105.5 (s, $C_{6''}$); 107.9 (s, $C_{5''}$); 115.8 (d, $C_{3'}$, $C_{5'}$); 127.6 (s, C_b); 128.8 (s, $C_{6'}$, $C_{2'}$); 132.0 (s, C_d); 137.0 (s, C_c); 137.2 (s, $C_{4''}$); 141.8 (s, $C_{1'}$); 142.0 (s, C_a); 148.2 (s, $C_{3''}$); 153.6 (s, $C_{1''}$); 161.8 (d, $C_{4'}$).

본 발명의 화합물은, 한정된 용융점, DSC 곡선 및 IR 스펙트럼을 갖는 결정성이다. 이러한 화합물들이 그들의 형성에 있어서 다른 조건, 그리고 특정한 조건하에서, 본 명세서에서 설명한 것과는 다를 수 있는 다른 결정이나 다형태 변형으로 또한 존재한다는 사실을 배재할 수 없다. 본 발명의 화합물은 일반적으로 매우 안정하며, 비흡습성이다.

유기 술폰산으로 산 부가 염을 구성하는 본 발명의 화합물은 실질적으로 결합된 유기용매가 없는 것을 이해해야 한다. 바람직하게는, 결합된 유기 용매의 양이 무수성을 기초로 산출했을 때 2.0%(중량/중량)미만이 되어야 한다. 그럼에도 불구하고, 이들은 결정수 및 또한 비결합수, 즉 결정수 이외의 물을 함유할 수 있다.

다음의 표 2와 3에, 흡습성 시험 및 안전성 시험의 결과 (공지된 패록세틴 염과 비교하여)의 예를 나타냈다.

[표 2]

표 2
패록세틴의 특정 염의 흡습성(40°C, 75 % 상대습도).

물 함유량 (%)	t = 0	t = 4 주
메탄 술폰산염	0.35	+ 0.04
p-톨루엔 술폰산염	0.70	< 0.02
염산염	-	+ 2.5

삭제

[표 3]

표 3
물 중에서 패록세틴염의 용해도 (mg/ml)

	20°C	50°C
메탄 술폰산염	> 1000 /min	1300
p-톨루엔 술폰산염	> 1000	> 1000
염산염 반수화물	4.9	12.6
염산염 무수물	8.2	24.2

[표 4]

표 4
HPCL에 의한 패록세틴염의 안정성 (총 분해율(%))

	분해 20°C	80°C
메탄 술폰산염	관찰되지 않음	< 0.2 %, 3 개월
p-톨루엔 술폰산염	관찰되지 않음	< 0.2 %, 3 개월
말레산염	0.2 %, 12 개월	> 50 %, 5 일

[표 5]

표 5
비수용성 용매 중에서 패록세틴염의 용해도(mg/ml)

		메탄 술폰산염	p-톨루엔 술폰산염
에탄올	20°C	36	50
	78°C	250	> 500
2-프로판올	20°C	7	14
	82°C	330	> 500
아세톤	20°C	5	16
	56°C	37	125
아세트산 에틸	20°C	2	22
	77°C	25	> 500
n-헥산	20°C	< 0.05	< 0.05
	69°C	0.05	< 0.05

실시예 5 내지 7에서 제조된 패록세틴 염과 유리 염기의 분석 자료 예를 표 6에 나타냈다.

[표 6]

표 6
패록세틴 염/유리 염기의 특성

패록세틴 말레산염: m.p.: 128-130°C. 1H-NMR (ppm): 1.65-2.00 (m, H_{5eq}, H_{5ax}, 2H); 2.00-2.50 (m, H_3, 1H); 2.55-3.15 (m, H_{2ax}, H_{6ax}, H_4, 3H); 3.15-3.75 (m, H_{2eq}, H_{6eq}, H_7, 3H); 5.67 (s, $H_{7''}$, 2H); 5.97 (s, H_a, 1H); 6.12 (dd, $H_{6''}$, 1H); 6.42 (d, $H_{2''}$, 1H); 6.67 (d, $H_{5''}$, 1H); 6.95-7.35 (m, $H_{2'}$, $H_{3'}$, $H_{5'}$, $H_{6'}$, 4H).
패록세틴 아세트산염: m.p.: 123-125°C. 1H-NMR (ppm): 1.70-2.00 (m, H_{5eq}, H_{5ax}, 2H); 1.97 (s, H_a, 3H); 2.05-2.50 (m, H_3, 1H); 2.50-3.00 (m, H_4, H_{2ax}, H_{6ax}, 3H); 3.05-3.75 (m, H_{2eq}, H_{6eq}, H_7, 3H); 6.05 (s, $H_{7''}$, 2H); 6.28 (dd, $H_{6''}$, 1H); 6.58 (d, $H_{2''}$, 1H); 6.65 (d, $H_{5''}$, 1H); 7.10-7.50 (m, $H_{2'}$, $H_{3'}$, $H_{5'}$, $H_{6'}$, 4H).
패록세틴: 1H-NMR (ppm): 1.60-2.00 (m, H_{5ax}, H_{5eq}, 2H); 2.00-2.35 (m, H_3, 1H); 2.40-2.95 (m, H_4, H_{2ax}, H_{6ax}, 3H); 3.15-3.70 (m, H_{2eq}, H_{6eq}, H_7, 2H); 5.67 (s, $H_{7''}$, 2H); 6.11 (dd, $H_{6''}$,1H); 6.43 (d, $H_{2''}$, 1H); 6.62 (d, $H_{5''}$, 1H); 6.80-7.35 (m, $H_{2'}$, $H_{3'}$, $H_{5'}$, $H_{6'}$, 4H).

본 발명은 상기의 설명에만 한정된 것이 아니며, 다음의 특허청구범위에 의해 결정된다는 것이 분명해 질 것이다.

참조

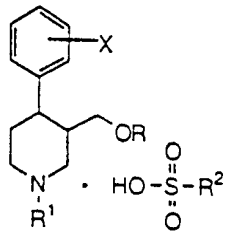
정신약리학 제57호, 151-153페이지(1978년); 동 제68호, 229-233페이지(1980년), European Journal of Pharmacology 47호, 351-358페이지(1978년); 미국특허 제4007196호에 패록세틴 말레산염의 제조가 보고되어 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

다음 화학식 1을 갖는 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 염:

화학식 1



상기 식에서,

- R은 3',4'-메틸렌-디옥시페닐기를 나타내고,

- R^1은 수소, 트리플루오로(C_{1-4})알킬기, C1-C4 알킬기 또는 C1-C4 알키닐기를 나타내고,

- X는 수소, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 알킬기, C1-C4 알콕시기, 트리플루오로(C_{1-4})알킬기, 히드록시기, 할로겐, 메틸티오기 또는 아랄콕시기를 나타내고,

-R^2는

- C1-C10 알킬기,

- 다음의 기들:

- C1-C10 알킬기,

- 할로겐기,

- 니트로기,

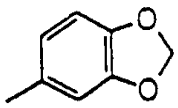
- 히드록시기,

- 및/또는 C1-C4 알콕시기 중 하나 이상의 기로 임의로 치환된 페닐기를 나타내고,

여기서 R^1의 상기 알킬기 또는 알키닐기, 및 X 및/또는 R^2의 상기 알콕시기가 존재하여 상기 화합물이 양호한 안정성 및 매우 높은 용해도를 나타낸다.

청구항 2.

제 1항에 있어서, R기는 다음 식의 3,4-메틸렌 디옥시페닐기이고:



R^1이 수소를 나타내는 화합물.

청구항 3.

제 2항에 있어서, X기가 페닐 고리의 4번 위치에 붙어있는 플루오로기인 화합물.

청구항 4.

제 2항에 있어서, R^2기는 C1-C4 알킬기인 화합물.

청구항 5.

제 4항에 있어서, R^2기는 C1-C2 알킬기인 화합물.

청구항 6.

제 1항 내지 제 5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 20℃에서 10mg/ml물 이상의 용해도를 갖는 화합물.

청구항 7.

제 6항에 있어서, 물에 100mg/ml 이상의 용해도를 갖는 화합물.

청구항 8.

제 1항 내지 제 5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 반드시 다음과 같은 군으로부터 선택되는 화합물:

-패록세틴 메탄 술폰산염 (화학식 I)

(여기서, X는 페닐고리의 P-위치에서 불소이고, R는 3',4'-메틸렌-디옥시페닐기이고, R^1은 수소이고, R^2는 메틸기이다);

-패록세틴 벤젠 술폰산염 (화학식 I)

(여기서, X는 페닐고리의 P-위치에서 불소이고, R는 3',4'-메틸렌-디옥시페닐기이고, R^1은 수소이고, R^2는 페닐기이다);

-패록세틴 P-톨루엔 술폰산염 (화학식 I)

(여기서, X는 페닐고리의 P-위치에서 불소이고, R는 3',4'-메틸렌-디옥시페닐기이고, R^1은 수소이고, R^2는 메틸페닐기이다); 및

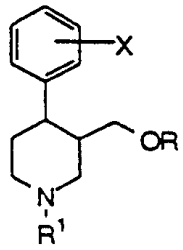
-패록세틴 P-클로로벤젠 술폰산염 (화학식 I)

(여기서, X는 페닐고리의 P-위치에서 불소이고, R는 3',4'-메틸렌-디옥시페닐기이고, R^1은 수소이고, R^2는 클로로페닐기이다).

청구항 9.

다음 화학식 2

화학식 2



(여기서, R는 3',4'-메틸렌-디옥시페닐기를 나타내고, R^1은 수소, 트리플루오로(C_{1-4})알킬기, C1-C4 알킬기 또는 C1-C4 알키닐기를 나타내고, X는 수소, 1-4개의 탄소원자를 갖는 알킬기, C1-C4 알콕시기, 트리플루오로(C_{1-4})알킬기, 히드록시기, 할로겐기, 메틸티오기 또는 아랄콕시기를 나타낸다)

을 갖는 화합물, 그의 염 및/또는 그의 염기를 하기 일반식

R^2-SO_3H

(여기서, R^2는 C_1-C_{10} 알킬기,

다음의 기

-C_1-C_{10} 알킬기,

-할로겐기,

-니트로기,

-히드록시기,

-및/또는 C1-C4 알콕시기 중에서 하나 이상의 기로 임의로 치환된 페닐기를 나타낸다)

을 갖는 술폰산과 함께 혼합하여 용액을 형성한 후에, 형성된 고형물을 분리시키는 공정으로 이루어지는 제 1항 내지 제 5항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물의 제조방법.

청구항 10.
삭제

청구항 11.

제 9항에 따른 방법으로 얻어질 수 있는 제 1항 내지 제 5항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 12.

의약으로서 사용하기 위한 제 1항 내지 제 5항중 어느 하나의 항에 따른 화합물.

청구항 13.
삭제

청구항 14.
삭제

청구항 15.

제 1항 내지 제 5항중 어느 하나의 항에 따른 화합물을 활성성분으로 포함하고, 강박 반응성 장해, 불안장해, 식욕항진, 식욕부진, 통증, 비만증, 노인성 치매, 편두통, 대인 기피증, 월경전 긴장에서 생기는 울병 치료용 의약.

청구항 16.
삭제

청구항 17.

제 15항에 있어서, 정제, 코팅된 정제 또는 캡슐 형태인 의약.

청구항 18.
삭제

청구항 19.
삭제

청구항 20.
삭제

청구항 21.
삭제

청구항 22.
삭제

청구항 23.

제 6항에 있어서, 물에 500mg/ml 이상의 용해도를 갖는 화합물.

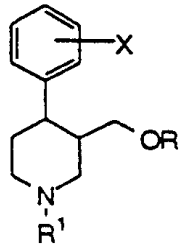
청구항 24.

제 6항에 있어서, 물에 1000mg/ml 이상의 용해도를 갖는 화합물.

청구항 25.

다음 화학식 2

화학식 2



(여기서, R는 3',4'-메틸렌-디옥시페닐기를 나타내고, R^1은 수소, 트리플루오로(C_{1-4})알킬기, C1-C4 알킬기 또는 C1-C4 알키닐기를 나타내고, X는 수소, 1-4개의 탄소원자를 갖는 알킬기, C1-C4 알콕시기, 트리플루오로(C_{1-4})알킬기, 히드록시기, 할로겐기, 메틸티오기 또는 아랄콕시기를 나타낸다)

을 갖는 화합물, 그의 염 및/또는 그의 염기를 하기 일반식

R^2-SO_3H

(여기서, R^2는 C_1-C_{10} 알킬기,

다음의 기

-C_1-C_{10} 알킬기,

-할로겐기,

-니트로기,

-히드록시기,

-및/또는 C1-C4 알콕시기 중에서 하나 이상의 기로 임의로 치환된 페닐기를 나타낸다)

을 갖는 술폰산과 함께 혼합하여 용액을 형성한 후에, 형성된 고형물을 분리시키는 공정으로 이루어지는 제 8항에 따른 화합물의 제조방법.

청구항 26.

삭제

청구항 27.

제 25항에 따른 방법으로 얻어질 수 있는 제 8항에 따른 화합물.

청구항 28.

의약으로서 사용하기 위한 제 8항에 따른 화합물.

청구항 29.

삭제

청구항 30.

제 8항에 따른 화합물을 활성성분으로 포함하고, 강박 반응성 장해, 불안장해, 식욕항진, 식욕부진, 통증, 비만증, 노인성 치매, 편두통, 대인 기피증, 월경전 긴장에서 생기는 울병 치료용 의약.