(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 31/195
A61K 31/197
A61K 31/4245

(11) 공개번호 10-2005-0085563
(43) 공개일자 2005년08월29일

(21) 출원번호 10-2005-7010639
(22) 출원일자 2005년06월10일
번역문 제출일자 2005년06월10일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2003/005729
국제출원일자 2003년12월03일
(87) 국제공개번호 WO 2004/054560
국제공개일자 2004년07월01일

(30) 우선권주장 0302657.2 2003년02월05일 영국(GB)
60/433,491 2002년12월13일 미국(US)

(71) 출원인 워너-램버트 캄파니 엘엘씨
미국 07950 뉴저지주 모리스 플레인즈 테이버 로드 201

(72) 발명자 테일러, 챨스, 프라이스, 쥬니어
미국 48105 미시건주 앤 아버 플리머스 로드 2800 화이자 글로벌리서치 앤드 디벨롭먼트 앤 아버 라보라토리즈
쇼르프, 앤드류, 죤
미국 48105 미시건주 앤 아버 플리머스 로드 2800 화이자 글로벌리서치 앤드 디벨롭먼트 앤 아버 라보라토리즈
웨스트브룩, 시몬, 렘프리어
영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 램스게이트 로드 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트
우스트로우, 데이비드, 위르겐
미국 48105 미시건주 앤 아버 플리머스 로드 2800 화이자 글로벌리서치 앤드 디벨롭먼트 앤 아버 라보라토리즈

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 있음

(54) 하부요로증상을 치료하기 위한 알파-2-델타 리간드

요약

본 발명은 OAB 및(또는) BPH와 연관된 요실금 이외의 LUTS의 치료제의 제조에 있어서의, 알파-2-델타 리간드 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체의 용도에 관한 것이다.

대표도

도 1

색인어

하부요로증상, 과민성 방광, 양성 전립선 비대증, 알파-2-델타 리간드, 가바펜틴

명세서

본 발명은 알파-2-델타 리간드 및 그의 약학적으로 허용가능한 유도체의 신규한 용도에 관한 것이다. 특히는 본 발명은 가바펜틴(gabapentin) 및 프레가발린(pregabalin)의 신규한 용도에 관한 것이다.

하부요로증상(LUTS)은 3가지의 증상, 즉 자극성, 폐쇄성 및 배뇨후 증상을 포함한다. 자극성 증상은 요절박, 빈뇨 및 야간뇨를 포함하며, 이것은 과민성 방광(OAB) 및 양성 전립선 비대증(BPH)과 연관될 수 있다.

과민성 방광(OAB)은 절박성 요실금을 동반하거나 동반하지 않는, 통상적으로는 빈뇨 및 야간뇨를 동반하는 요절박으로서 정의된다(문헌[Abrams et al., Neurourology and Urodynamics 21:167-178(2002)]을 참고). OAB의 유병률은 남성이나 여성에게 있어 유사한데, 미국인의 약 16%가 이 질환을 앓고 있다(문헌[Stewart et al., Prevalence of Overactive Bladder in the United States: Results from the NOBLE Program; Abstract Presented at the 2nd International Consultation on Incontinence, July 2001, Paris, France]을 참고).

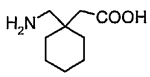
OAT Wet 및 OAB Dry라는 용어는 각각 요실금 증상을 갖는 OAB 환자 및 요실금 증상을 갖지 않는 OAB 환자를 나타낸다. 최근까지, OAB의 주요 증상은 요실금이라고 생각되었다. 그러나 신규한 용어의 출현으로, 이것이 요실금 증상을 갖지 않는 다수의 환자(즉 OAB Dry 환자)에게는 명백히 의미가 없어졌다. 따라서, 리베르만(Liberman) 등은 최근의 연구에서(문헌[Health Related Quality of Life Among Adults with Symptoms of Overactive Bladder: Results From A US Community-Based Survey; Urology 57(6), 1044-1050, 2001]을 참고) 지역사회 중심의 표본에 속한 미국인의 삶의 질에 미치는 모든 OAB 증상의 영향을 연구하였다. 이러한 연구는 어떤 명백한 뇨 손실을 겪지 않는 OAB 환자도 대조군에 비해 삶의 질이 낮음을 입증하였다.

BPH는 급성 요폐, 재발성 요로감염, 방광결석 및 신장기능장애와 같은 합병증을 일으킬 수 있는 만성적으로 진행되는 질환이다. 남성에 있어 BPH와 연관된 LUTS의 유병률 및 평균 중증도는 연령이 많아짐에 따라 증가한다.

BPH는 전립선 용적을 증가시켜, 요로 및 방광 유출로를 폐쇄할 뿐만 아니라 방광 기능에 2차적인 변화를 일으킨다. 그 효과는 저장(자극성) 및 배뇨(폐쇄성) 증상에 의해 입증된다.

알파-2-델타 리간드는 수많은 적응증을 갖는 것으로 알려져 있다. 가장 잘 공지된 알파-2-델타 리간드인 하기 화학식 I의 가바펜틴은 뉴론틴(Neurontin, 등록상표)으로서도 알려진 1-(아미노메틸)-시클로헥실아세트산으로서, US4024175를 포함하는 대응특허에 속하는 특허 문헌에서 최초로 기술되었다.

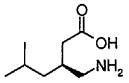
화학식 I



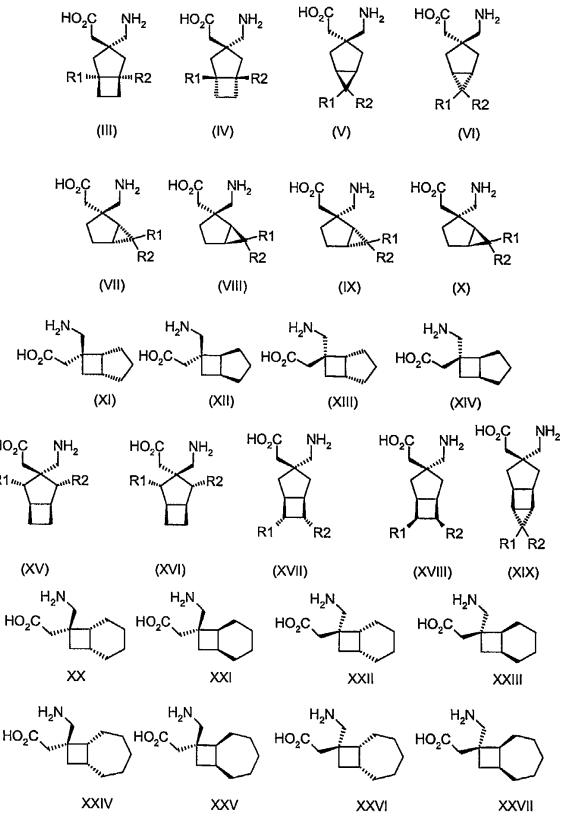
이 화합물은 간질 및 신경병적 통증의 치료용으로 승인된 것이다.

두번째 알파-2-델타 리간드인 하기 화학식 II의 프레가발린, 즉 (S)-(+)-4-아미노-3-(2-메틸프로필)부탄산은 간질의 치료에 유용한 항경련제로서 유럽특허출원 공개 제 EP641330 호 및 통증 치료제로서 제 EP0934061 호에 기술되어 있다.

화학식 II



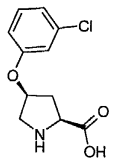
더욱 최근에, 국제특허 공개 제 WO 02/085839 호에, 통증을 포함하는 수많은 증세의 치료에 사용되는, 하기 화학식의 알파-2-델타 리간드가 기술되어 있다.



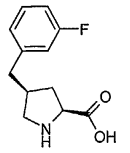
상기 식에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬, 3 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택되지만, 단 화학식 XVIII의 트리시클로옥탄 화합물의 경우를 제외하고, R^1 및 R^2가 동시에 수소는 아니다.

알파-2-델타 리간드의 추가의 예는 아래에 도시된 화합물이다.

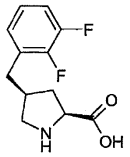
화학식 XXVIII



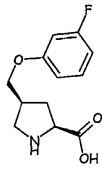
화학식 XXIX



화학식 XXX

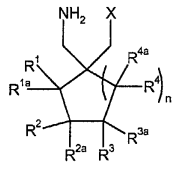


화학식 XXXI



본 발명의 유용한 고리형 알파-2-델타 리간드는 하기 화학식 1의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염으로서 예시된다.

화학식 1



상기 식에서, X는 카르복실산 또는 카르복실산 바이오이소스티어(bioisostere)이고; n은 0, 1 또는 2이고; R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}, R^3, R^{3a}, R^4 및 R^{4a}는 H 및 C_1-C_6 알킬 중에서 독립적으로 선택되거나, R^1 및 R^2 또는 R^2 및 R^3는 함께, 임의적으로 C_1-C_6 알킬 중에서 선택된 하나 또는 둘의 치환체로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬 고리를 형성한다.

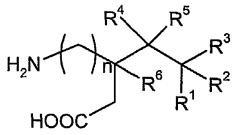
화학식 1에서, 적합하게는, R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4 및 R^{4a}는 H이고, R^2 및 R^3는 H 및 메틸 중에서 독립적으로 선택되거나; R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} 및 R^{4a}는 H이고, R^1 및 R^2 또는 R^2 및 R^3는 함께, 임의적으로 하나 또는 둘의 메틸 치환체로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬 고리를 형성한다. 적합한 카르복실산 바이오이소스티어는 테트라졸릴 및 옥사디아졸로닐 중에서 선택된다. X는 바람직하게는 카르복실산이다.

화학식 1에서, 바람직하게는, R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4 및 R^{4a}는 H이고, R^2 및 R^3는 H 및 메틸 중에서 독립적으로 선택되거나; R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} 및 R^{4a}는 H이고, R^1 및 R^2 또는 R^2 및 R^3는 함께 C_4-C_5 시클로알킬 고리를 형성하거나; n이 0인 경우, R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4 및 R^{4a}는 H이고, R^2 및 R^3는 시클로펜틸 고리를 형성하거나; n이 1인 경우, R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4 및

R^{4a}는 H이고, R^2 및 R^3는 둘 다 메틸이거나, R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4 및 R^{4a}는 H이고, R^2 및 R^3는 시클로부틸 고리를 형성하거나; n이 2인 경우, R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}, R^3, R^{3a}, R^4 및 R^{4a}는 H이거나; n이 0인 경우, R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} , R^4 및 R^{4a}는 H이고, R^2 및 R^3는 시클로펜틸 고리를 형성한다.

본 발명의 유용한 비고리형 알파-2-델타 리간드는 하기 화학식 2의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염으로서 예시된다.

화학식 2



상기 식에서, n은 0 또는 1이고, R^1은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고; R^2는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고; R^3는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고; R^4는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고; R^5는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고; R^2는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이다.

화학식 2에 따라, 적합하게는 R^1은 C_1-C_6 알킬이고, R^2는 메틸이고, R^3 내지 R^6는 수소이고 n은 0 또는 1이다. 더욱 적합하게는 R^1은 메틸, 에틸, n-프로필 또는 n-부틸이고, R^2는 메틸이고, R^3 내지 R^6는 수소이고 n은 0 또는 1이다. R^2가 메틸이고, R^3 내지 R^6가 수소이고 n이 0인 경우, R^1은 적합하게는 에틸, n-프로필 또는 n-부틸이다. R^2가 메틸이고, R^3 내지 R^6가 수소이고 n이 1인 경우, R^1은 적합하게는 메틸 또는 n-프로필이다. 화학식 2의 화합물은 적합하게는 3S,5R 구조를 갖는다.

본 발명에 사용되는 알파-2-델타 리간드의 예는, 일반적으로 또는 구체적으로 US4024175에 개시된 화합물, 특히는 가바펜틴, EP641330에 개시된 화합물, 특히는 프레가발린, US5563175, WO 9733858, WO 9733859, WO 9931057, WO 9931074, WO 9729101, WO 02085839에 개시된 화합물, 특히는 [(1R,5R,6S)-6-(아미노메틸)비시클로[3.2.0]헵트-6-일]아세트산, WO 9931075에 개시된 화합물, 특히는 3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온 및 C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로헵틸]-메틸아민, WO 9921824에 개시된 화합물, 특히는 (3S,4S)-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-아세트산, WO 0190052, WO 0128978에 개시된 화합물, 특히는 (1α,3α,5α)(3-아미노-메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산, EP0641330, WO 9817627, WO 0076958에 개시된 화합물, 특히는 (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산, PCT/IB03/00976에 개시된 화합물, 특히는 (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-헵탄산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-노난산 및 (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산, EP1178034, EP1201240, WO 9931074, WO 03000642, WO 0222568, WO 0230871, WO 0230881, WO 02100392, WO 02100347, WO 0242414, WO 0232736 및 WO 0228881에 개시된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다(상기 모든 문헌은 본원에서 참고로 인용된다).

본 발명의 바람직한 알파-2-델타 리간드는 가바펜틴, 프레가발린, [(1R,5R,6S)-6-(아미노메틸)비시클로[3.2.0]헵트-6-일]아세트산, 3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온, C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로헵틸]-메틸아민, (3S,4S)-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-아세트산, (1α,3α,5α)(3-아미노-메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산, (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-헵탄산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-노난산 및 (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 본 발명의 특히 바람직한 알파-2-델타 리간드는 가바펜틴, 프레가발린 및 (1α,3α,5α)(3-아미노-메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 중에서 선택된다.

WO 00/01135에는 요실금의 치료에 유용한 글루탐산 및 감마-아미노부티르산의 유사체의 용도가 기술되어 있다.

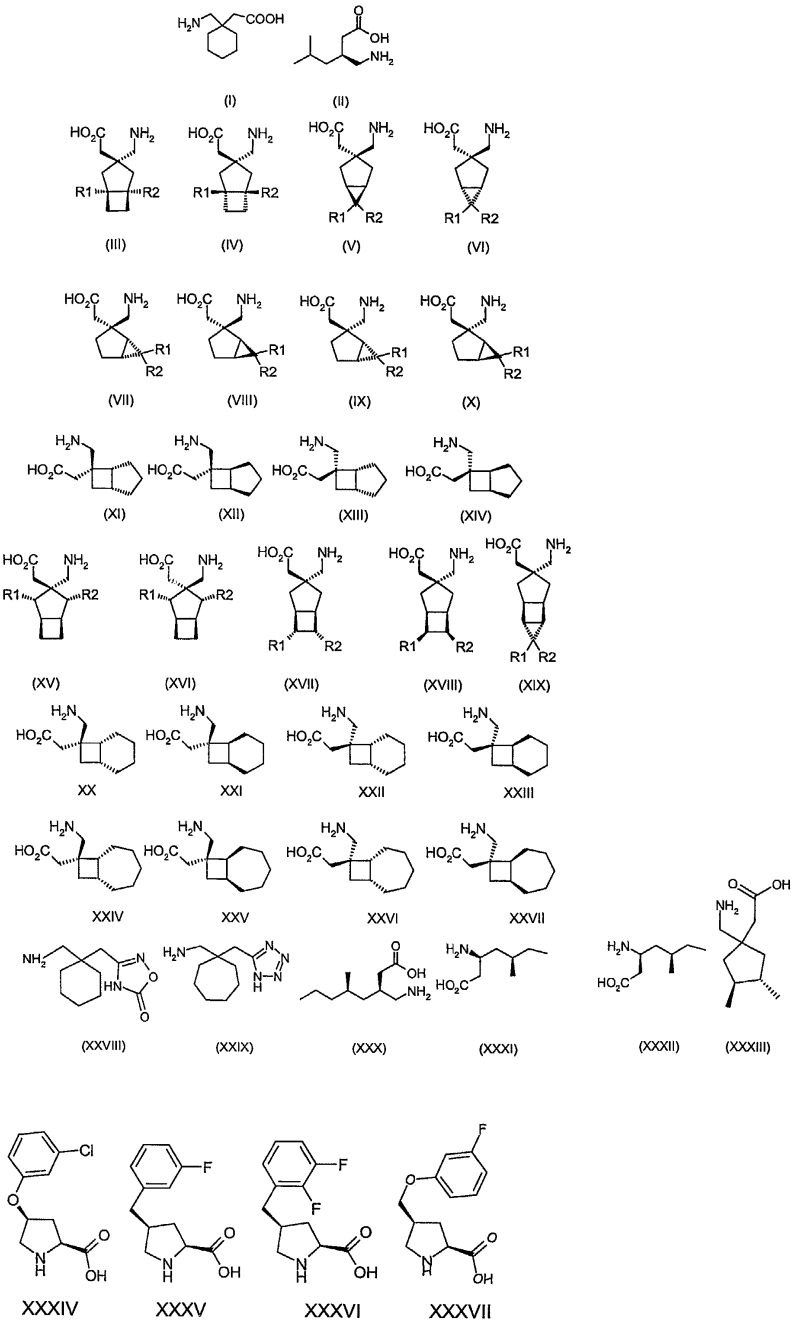
놀랍게도, 전술된 바와 같은 알파-2-델타 리간드가 OAB (과민성 방광) 및(또는) BPH (양성 전립선 비대증)와 연관된 요실금 이외의 LUTS (하부요로증상)의 치료에 유용하다는 것이 밝혀졌다. 더욱 특히는, 알파-2-델타 리간드가 OAB 및(또

는) BPH와 연관된 LUTS의 빈뇨 증상을 치료하는데 유용하다는 것이 밝혀졌다. 요실금(즉 근육 조절 이상으로 인해 원치 않게 빈번하게 무의식적으로 요가 새는 것)의 치료에 유용한 것으로 공지된 화합물이 OAB 및 BPH 환자에게서 나타나는 빈뇨 증상을 감소시키리라고는 예측하지 못했기 때문에, 이러한 발견은 놀라운 것이다.

따라서, 본 발명에 따라, OAB 및(또는) BPH와 연관된 요실금 이외의 LUTS의 치료에 있어서의, 알파-2-델타 리간드 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도가 제공된다.

바람직하게는 LUTS는 빈뇨 증상이다. 바람직하게는 LUTS는 BPH와 연관된다. 바람직하게는 LUTS가 OAB와 연관되어 있을 때, OAB는 OAB Dry이다.

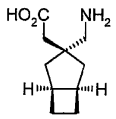
바람직하게는 알파-2-델타-1-리간드는 다음의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 중에서 선택된다.



상기 식에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬, 3 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택되지만, 단 화학식 XVIII의 트리시클로옥탄 화합물의 경우를 제외하고, R^1 및 R^2가 동시에 수소는 아니다.

더욱 바람직하게는, 알파-2-델타-1-리간드는 화학식 I의 가바펜틴, 화학식 II의 프레가발린, 또는 하기 화학식 III'의 (1α,3α,5α)(3-아미노-메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이다.

화학식 III'



알파-2-델타 리간드 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체를 단독으로 또는 임의의 편리한 약학적 제제의 형태로 투여할 수 있다. 경구 투여가 바람직하다. 본 증상에서, 알파-2-델타 리간드 또는 그의 약학적으로 허용가능한 유도체 내 활성 잔기의 적합한 투여량은 약 5 내지 50 ㎎/㎏(체중), 바람직하게는 약 0.1 내지 200 ㎎/㎏이다.

본 발명은 추가로, OAB 및(또는) BPH와 연관된 요실금 이외의 LUTS의 치료를 필요로 하는 환자에게 알파-2-델타 리간드 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여함을 포함하는 상기 LUTS의 치료방법을 제공한다.

알파-2-델타 리간드, 특히 전술된 화합물을 기타 화합물과의 조합으로서 사용할 수 있다. 예를 들면 이것을 α1-아드레날린 길항제와의 조합으로서 사용할 수 있다.

따라서, 본 발명의 추가의 양태는 OAB 및(또는) BPH와 연관된 LUTS의 치료제의 제조에 있어서의, 알파-2-델타 리간드와 α1-아드레날린 길항제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화물의 조합의 용도이다.

추가로, 본 발명은 OAB 및(또는) BPH와 연관된 LUTS의 치료에 동시적, 개별적 또는 순차적으로 사용되는 병용제제로서의, 알파-2-델타 리간드 및 α1-아드레날린 길항제, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화물을 함유하는 제제를 제공한다.

바람직하게는, LUTS는 요실금이 아니다. 더욱 바람직하게는 LUTS는 빈뇨 증상이다. 바람직하게는 LUTS는 BPH와 연관된다. 바람직하게는 LUTS가 OAB와 연관된 경우, OAB는 OAB Dry이다.

알파-2-델타 리간드와 조합되기에 유용한α1-아드레날린 수용체 길항제는 하기 화합물을 포함하나 여기에만 국한되는 것은 아니다:

(i) 테라조신(terazosin)(미국특허 제 4,026,894 호);

(ii) 독사조신(doxazosin)(미국특허 제 4,188,390 호);

(iii) 프라조신(prazosin)(미국특허 제 3,511,836 호);

(iv) 부나조신(bunazosin)(미국특허 제 3,920,636 호);

(v) 알푸조신(alfuzosin)(미국특허 제 4,315,007 호);

(vi) 나프토피딜(naftopidil)(미국특허 제 3,997,666 호);

(vii) 탐술로신(tamsulosin)(미국특허 제 4,703,063 호);

(viii) 실로도신(silodosin)(미국특허 제 5,387,603 호); 또는

(ix) 국제특허출원 공개 제 WO 98/30560 호에 개시된 화합물(특히 실시예 19의 화합물 및 그의 메실레이트 염).

상기 특허출원들의 내용, 및 특히 특허청구범위의 치료학적 활성 화합물 및 거기에 예시된 화합물의 화학식은 본원에서 그대로 참고로 인용된다.

한편으로는, 알파-2-델타 리간드는 NRI 및(또는) SRI 활성을 나타내는 화합물과의 조합으로서 사용될 수 있다. 따라서 본 발명의 추가의 양태는 OAB 및(또는) BPH와 연관된 LUTS의 치료제의 제조에 있어서의, 알파-2-델타 리간드와 NRI 및(또는) SRI 활성을 나타내는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 조합의 용도이다.

추가로, 본 발명은 OAB 및(또는) BPH와 연관된 LUTS의 치료에 동시적, 개별적 또는 순차적으로 사용되는 병용제제로서의, 알파-2-델타 리간드 및 NRI 및(또는) SRI 활성을 나타내는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화물을 함유하는 제제를 제공한다.

바람직하게는, LUTS는 요실금이 아니다. 더욱 바람직하게는 LUTS는 빈뇨 증상이다. 바람직하게는 LUTS는 BPH와 연관된다. 바람직하게는 LUTS가 OAB와 연관된 경우, OAB는 OAB Dry이다.

본 발명에서 사용되기에 유용한 NRI 및(또는) SRI 활성을 갖는 화합물은 하기 화합물을 포함하나 여기에만 국한되는 것은 아니다:

(i) 플루옥세틴(fluoxetine), 플루복사민(fluvoxamine), 파록세틴(paroxetine), 세르트랄린(sertraline), 시탈로프람(citalopram), 반라팍신(vanlafaxine), 네파조돈(nefazodone), 트라조돈(trazodone), 둘록세틴(duloxetine) 및 레복세틴(reboxetine)(라세미적 및 거울상이성질적으로 순수한 형태, 예를 들면 S,S-레복세틴); 및

(ii) 유럽특허 공개 제 1220831 호 및 제 1154984 호, 미국특허 제 4,018,830 호, 국제특허 공개 제 WO 97/17325 호, 미국특허 제 5,190,965 호, 제 5,430,063 호, 제 4,161,529 호 및 미국 가출원 제 60/121313 호에 개시된 화합물.

상기 특허출원들의 내용, 및 특히 특허청구범위의 치료학적 활성 화합물 및 거기에 예시된 화합물의 화학식은 본원에서 그대로 참고로 인용된다.

한편으로는, 알파-2-델타 리간드는 HMG Co-A 환원효소 저해제와의 조합으로서 사용될 수 있다. 따라서 본 발명의 추가의 양태는 OAB 및(또는) BPH와 연관된 LUTS의 치료제의 제조에 있어서의, 알파-2-델타 리간드와 HMG Co-A 환원효소 저해제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 조합의 용도이다.

추가로, 본 발명은 OAB 및(또는) BPH와 연관된 LUTS의 치료에 동시적, 개별적 또는 순차적으로 사용되는 병용제제로서의, 알파-2-델타 리간드 및 HMG Co-A 환원효소 저해제, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화물을 함유하는 제제를 제공한다.

바람직하게는, LUTS는 요실금이 아니다. 더욱 바람직하게는 LUTS는 빈뇨 증상이다. 바람직하게는 LUTS는 BPH와 연관된다. 바람직하게는 LUTS가 OAB와 연관된 경우, OAB는 OAB Dry이다.

본 발명에서 사용되기에 유용한 HMG Co-A 환원효소 저해제는 하기 화합물을 포함하나 여기에만 국한되는 것은 아니다:

(i) 플루바스타틴(Fluvastatin) 나트륨, [R*,S*,-(E)]-(±)-7-[3-(4-플루오로페닐)-1-(1-메틸에틸)-H-인돌-2-일]-3,5-디히드록시-6-헵텐산, 1나트륨염;

(ii) 세리바스타틴(Cerivastatin) 나트륨, [S-[R*,S*-(E)]-7-[4-(4-플루오로페닐)-5-메톡시메틸)-2,6-비스(1-메틸에틸)-3-피리디닐]-3,5-디히드록시-6-헵테노에이트;

(iii) 아토르바스타틴(Atorvastatin) 칼슘, [R-(R*,R*)]-2-(4-플루오로페닐)-베타,델타-디히드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-[(페닐아미노)카르보닐]-1H-피롤-1-헵탄산, 칼슘염(2:1) 3수화물;

(iv) 로바스타틴(Lovastatin), {S-[1-알파(R*), 3-알파, 7-베타, 8-베타(2S*,4S*), 8a베타]}-1,2,3,7,8,8a-헥사히드로-3,7-디메틸-8-[2-(테트라히드로-4-히드록시-6-옥소-2H-피란-2-일)에틸]-1-나프탈레닐-2-메틸부타노에이트;

(v) 프라바스타틴(Pravastatin) 나트륨, 1-나프탈렌-헵탄산, 1,2,6,7,8,8a-헥사히드로-베타,델타,6-트리히드록시-2-메틸-8-(2-메틸-1-옥소부톡시)-,1나트륨염, {1S-[1알파(베타*, 델타*), 2알파, 6알파, 8베타(R*), 8a알파]}; 및

(vi) 심바스타틴(Simvastatin), 부탄산, 2,2-디메틸-1,2,3,7,8,8a-헥사히드로-3,7-디메틸-8-[2-(테트라히드로-4-히드록시-6-옥소-2H-피란-2-일)-에틸]-1-나프탈레닐 에스테르, {1S-[1알파, 3알파, 7베타, 8베타(2S*,4S*), -8a베타]}.

한편으로는, 알파-2-델타 리간드는 PDEV 저해제와의 조합으로서 사용될 수 있다. 따라서 본 발명의 추가의 양태는 OAB 및(또는) BPH와 연관된 LUTS의 치료제의 제조에 있어서의, 알파-2-델타 리간드와 PDEV 저해제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 조합의 용도이다.

추가로, 본 발명은 OAB 및(또는) BPH와 연관된 LUTS의 치료에 동시적, 개별적 또는 순차적으로 사용되는 병용제제로서의, 알파-2-델타 리간드 및 PDEV 저해제, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화물을 함유하는 제제를 제공한다.

바람직하게는, LUTS는 요실금이 아니다. 더욱 바람직하게는 LUTS는 빈뇨 증상이다. 바람직하게는 LUTS는 BPH와 연관된다. 바람직하게는 LUTS가 OAB와 연관된 경우, OAB는 OAB Dry이다.

알파-2-델타 리간드와 조합되기에 유용한 PDEV 저해제는 하기 화합물을 포함하나 여기에만 국한되는 것은 아니다:

(i) 국제특허출원 공개 제 WO 03/000691 호, 제 WO 02/64590 호, 제 WO 02/28865 호, 제 WO 02/28859 호, 제 WO 02/38563 호, 제 WO 02/36593 호, 제 WO 02/28858 호, 제 WO 02/00657 호, 제 WO 02/00656 호, 제 WO 02/10166 호, 제 WO 02/00658 호, 제 WO 01/94347 호, 제 WO 01/94345 호, 제 WO 00/15639 호 및 제 WO 00/15228 호에 언급된 PDE5 저해제;

(ii) 미국특허 제 6,143,746 호, 제 6,143,747 호 및 제 6,043,252 호에 언급된 PDE5 저해제;

(iii) EP-A-0463756에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, EP-A-0526004에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, 국제특허출원 공개 제 WO 93/06104 호에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, 국제특허출원 공개 제 WO 93/07149 호에 개시된 이성질 피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-온, 국제특허출원 공개 제 WO 93/12095호에 개시된 퀴나졸린-4-온, 국제특허출원 공개 제 WO 94/05661 호에 개시된 피리도[3,2-d]피리미딘-4-온, 국제특허출원 공개 제 WO 94/00453 호에 개시된 푸린-6-온, 국제특허출원 공개 제 WO 98/49166 호에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, 국제특허출원 공개 제 WO 99/54333 호에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, EP-A-0995751에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-4-온, 국제특허출원 공개 제 WO 00/24745 호에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, EP-A-0995750에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-4-온, 국제특허출원 공개 제 WO 95/19978 호에 개시된 헥사히드로피라지노[2',1':6,1]피리도[3,4-b]인돌-1,4-디온, 제 WO 00/27848 호에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-4-온, EP-A-1092719 및 국제특허출원 공개 제 WO 99/24433 호에 개시된 이미다조[5,1-f][1,2,4]트리아진-온, 국제특허출원 공개 제 WO 93/07124 호에 개시된 2고리형 화합물, 국제특허출원 공개 제 WO 01/27112 호에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, 국제특허출원 공개 제 WO 01/27113 호에 개시된 피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, EP-A-1092718에 개시된 화합물 및 EP-A-1092719에 개시된 화합물, EP-A-1241170에 개시된 3고리형 화합물, 국제특허출원 공개 제 WO 02/074774 호에 개시된 알킬 술폰 화합물, 국제특허출원 공개 제 WO 02/072586 호에 개시된 화합물, 국제특허출원 공개 제 WO 02/079203 호에 개시된 화합물 및 제 WO 02/074312 호에 개시된 화합물;

(iv) 바람직하게는, 1-[[3-(6,7-디히드로-1-메틸-7-옥소-3-프로필-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-5-일)-4-에톡시페닐]술포닐]-4-메틸피페라진으로서도 공지되어 있는, 5-[2-에톡시-5-(4-메틸-1-피페라지닐술포닐)페닐]-1-메

틸-3-n-프로필-1,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온(실데나필(sildenafil), 예를 들면 비아그라(Viagra, 등록상표)로서 판매)(EP-A-0463756을 참고); 5-(2-에톡시-5-모르폴리노아세틸페닐)-1-메틸-3-n-프로필-1,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온(EP-A-0526004를 참고); 3-에틸-5-[5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)-2-n-프로폭시페닐]-2-(피리딘-2-일)메틸-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온(WO 98/49166을 참고); 3-에틸-5-[5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)-2-(2-메톡시에톡시)피리딘-3-일]-2-(피리딘-2-일)메틸-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온(WO 99/54333을 참고); 3-에틸-5-{5-[4-에틸피페라진-1-일술포닐]-2-([(1R)-2-메톡시-1-메틸에틸]옥시)피리딘-3-일}-2-메틸-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온으로서도 공지되어 있는, (+)-3-에틸-5-[5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)-2-(2-메톡시-1(R)-메틸에톡시)피리딘-3-일]-2-메틸-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온(WO 99/54333을 참고); 1-{6-에톡시-5-[3-에틸-6,7-디히드로-2-(2-메톡시에틸)-7-옥소-2H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-5-일]-3-피리딜술포닐}-4-에틸피페라진으로서도 공지되어 있는, 5-[2-에톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)피리딘-3-일]-3-에틸-2-[2-메톡시에틸]-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온(WO 01/27113의 실시예 8을 참고); 5-[2-이소부톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)피리딘-3-일]-3-에틸-2-(1-메틸피페리딘-4-일)-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온(WO 01/27113의 실시예 15를 참고); 5-[2-에톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)피리딘-3-일]-3-에틸-2-페닐-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온(WO 01/27113의 실시예 66을 참고); 5-(5-아세틸-2-프로폭시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-이소프로필-3-아제티디닐)-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온(WO 01/27112의 실시예 124를 참고); 5-(5-아세틸-2-부톡시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온(WO 01/27112의 실시예 132를 참고); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-헥사히드로-2-메틸-6-(3,4-메틸렌디옥시페닐)피라지노[2',1':6,1]피리도[3,4-b]인돌-1,4-디온(타달라필(tadalafil), IC-351, 시알리스(Cialis, 등록상표)), 즉 국제특허출원 공개 제 WO 95/19978 호의 실시예 78 및 95의 화합물 뿐만 아니라 실시예 1, 3, 7 및 8의 화합물; 1-[[3-(3,4-디히드로-5-메틸-4-옥소-7-프로필이미다조[5,1-f]-아스-트리아진-2-일)-4-에톡시페닐]술포닐]-4-에틸피페라진으로도 공지되어 있는, 2-[2-에톡시-5-(4-에틸-피페라진-1-일-1-술포닐)-페닐]-5-메틸-7-프로필-3H-이미다조[5,1-f][1,2,4]트리아진-4-온(바르데나필(vardenafil), 레비트라(LEVITRA, 등록상표)), 즉 국제특허출원 공개 제 WO 99/24433 호의 실시예 20, 19, 337 및 336의 화합물; 국제특허출원 공개 제 WO 93/07124 호(EISAI)의 실시예 11의 화합물; 문헌[Rotella D P, J.Med.Chem., 2000, 43, 1257]에 기술되어 있는 화합물 3 및 14; 4-(4-클로로벤질)아미노-6,7,8-트리메톡시퀴나졸린; N-[[3-(4,7-디히드로-1-메틸-7-옥소-3-프로필-1H-피라졸로[4,3-d]-피리미딘-5-일)-4-프로폭시페닐]술포닐]-1-메틸-2-피롤리딘프로파미드["DA-8159"(WO 00/27848의 실시예 68)]; 및 7,8-디히드로-8-옥소-6-[2-프로폭시페닐]-1H-이미다조[4,5-g]퀴나졸린 및 1-[3-[1-[(4-플루오로페닐)메틸]-7,8-디히드로-8-옥소-1H-이미다조[4,5-g]퀴나졸린-6-일]-4-프로폭시페닐]카르복사미드; 및

(v) 4-브로모-5-(피리딜메틸아미노)-6-[3-(4-클로로페닐)-프로폭시]-3(2H)피리다지논; 1-[4-[(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)아미노]-6-클로로-2-퀴노졸리닐]-4-피페리딘-카르복실산, 1나트륨염; (+)-시스-5,6a,7,9,9,9a-헥사히드로-2-[4-(트리플루오로메틸)-페닐메틸-5-메틸-시클로펜트-4,5]이미다조[2,1-b]푸린-4(3H)온; 푸라즐로실린(furazlocillin); 시스-2-헥실-5-메틸-3,4,5,6a,7,8,9,9a-옥타히드로시클로펜트[4,5]-이미다조[2,1-b]푸린-4-온; 3-아세틸-1-(2-클로로벤질)-2-프로필인돌-6-카르복실레이트; 3-아세틸-1-(2-클로로벤질)-2-프로필인돌-6-카르복실레이트; 4-브로모-5-(3-피리딜메틸아미노)-6-(3-(4-클로로페닐)프로폭시)-3-(2H)피리다지논; 1-메틸-5(5-모르폴리노아세틸-2-n-프로폭시페닐)-3-n-프로필-1,6-디히드로-7H-피라졸로(4,3-d)피리미딘-7-온; 1-[4-[(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)아미노]-6-클로로-2-퀴나졸리닐]-4-피페리딘카르복실산, 1나트륨염; 파마프로젝츠(Pharmaprojects) 4516번(글락소 웰컴(Glaxo Wellcome)); 파마프로젝츠 5051번(바이엘(Bayer)); 파마프로젝츠 5064번(쿄와 하코(Kyowa Hakko); WO 96/26940을 참고); 파마프로젝츠 5069번(쉐링 플라우(Schering Plough)); GF-196960(글락소 웰컴); E-8010 및 E-4010(에이사이(Eisai)); Bay-38-3045 & 38-9456(바이엘); FR229934 및 FR226807(후지사와(Fujisawa)); 및 Sch-51866.

상기 특허출원의 내용 및 잡지 기사, 및 특히 특허청구범위의 치료학적 활성 화합물 및 거기에 예시된 화합물의 화학식은 본원에서 그대로 참고로 인용된다.

바람직하게는 PDEV 저해제는, 실데나필, 타달라필, 바르데나필, DA-8159 및 5-[2-에톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일술포닐)피리딘-3-일]-3-에틸-2-[2-메톡시에틸]-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 중에서 선택된다.

가장 바람직하게는 PDE5 저해제는 실데나필 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이다. 실데나필 시트레이트가 바람직한 염이다.

한편으로는, 알파-2-델타 리간드는 무스카린 길항제와 조합될 수 있다. 따라서 본 발명의 추가의 양태는 OAB 및(또는) BPH와 연관된 LUTS의 치료제의 제조에 있어서의, 알파-2-델타 리간드와 무스카린 길항제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 조합의 용도이다.

추가로, 본 발명은 OAB 및(또는) BPH와 연관된 LUTS의 치료에 동시적, 개별적 또는 순차적으로 사용되는 병용제제로서의, 알파-2-델타 리간드 및 무스카린 길항제, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 용매화물을 함유하는 제제를 제공한다.

바람직하게는, LUTS는 요실금이 아니다. 더욱 바람직하게는 LUTS는 빈뇨 증상이다. 바람직하게는 LUTS는 BPH와 연관된다. 바람직하게는 LUTS가 OAB와 연관된 경우, OAB는 OAB Dry이다.

무스카린 길항제는 M_3 수용체에 대해 선택적일 수 있거나 비-선택적이어서 M_1, M_2 및 M_3에서 길항작용을 나타낼 수 있다. M_3 수용체에 대해 선택적인 길항제가 바람직하다.

알파-2-델타 리간드와 조합되기에 유용한 무스카린 길항제는 아트로핀(atropine), 플루복세이트(fluvoxate), 히오신(hyoscine), 옥시부티닌(oxybutynin), 톨테로딘(tolterodine) 및 국제특허공개 제 WO 89/06644 호에 개시된 화합물, 프로판텔린(propantheline), 프로피베린(propiverine), 트로스퓸(trospium), 및 국제특허공개 제 WO 98/05641 호에 개시된 화합물, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하나 여기에만 국한되는 것은 아니다.

다리페나신(darifenacin), 옥시부티닌, 톨테로딘, 국제특허공개 제 WO 89/06644 호에 개시된 화합물, 및 국제특허공개 제 WO 98/05641 호에 개시된 화합물, 및 그의 약학적으로 허용가능한 염이 특히 바람직하다.

특히 톨테로딘이 중요하다.

상기 특허출원의 내용 및 잡지 기사, 및 특히 특허청구범위의 치료학적 활성 화합물 및 거기에 예시된 화합물의 화학식은 본원에서 그대로 참고로 인용된다.

한편으로는, 알파-2-델타 리간드는 시클로옥시게나제 저해제와 조합될 수 있다. 따라서 본 발명의 추가의 양태는 OAB 및(또는) BPH와 연관된 LUTS의 치료제의 제조에 있어서의, 알파-2-델타 리간드와 COX 저해제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 조합의 용도이다.

추가로, 본 발명은 OAB 및(또는) BPH와 연관된 LUTS의 치료에 동시적, 개별적 또는 순차적으로 사용되는 병용제제로서의, 알파-2-델타 리간드 및 COX 저해제를 함유하는 제제를 제공한다.

바람직하게는, LUTS는 요실금이 아니다. 더욱 바람직하게는 LUTS는 빈뇨 증상이다. 바람직하게는 LUTS는 BPH와 연관된다. 바람직하게는 LUTS가 OAB와 연관된 경우, OAB는 OAB Dry이다. 바람직하게는 COX 저해제는 COX2 저해제이다.

알파-2-델타 리간드와 조합되기에 유용한 COX 저해제는 하기 화합물을 포함하나 여기에만 국한되는 것은 아니다:

(i) 이부프로펜(ibuprofen), 나프록센(naproxen), 베녹사프로펜(benoxaprofen), 플루르비프로펜(flurbiprofen), 페노프로펜(fenoprofen), 펜부펜(fenbufen), 케토프로펜(ketoprofen), 인도프로펜(indoprofen), 피르프로펜(pirprofen), 카르프로펜(carprofen), 옥사프로진(oxaprozin), 프라포프로펜(prapoprofen), 미로프로펜(miroprofen), 티옥사프로펜(tioxaprofen), 수프로펜(suprofen), 알미노프로펜(alminoprofen), 티아프로펜산(tiaprofenic acid), 플루프로펜(fluprofen), 부클록산(bucloxic acid), 인도메타신(indomethacin), 술린닥(sulindac), 톨메틴(tolmetin), 조메피락(zomepirac), 디클로페낙(diclofenac), 펜클로페넥(fenclofenec), 알클로페낙(alclofenac), 이부페낙(ibufenac), 이속세팍(isoxepac), 푸로페낙(furofenac), 티오피낙(tiopinac), 지도메타신(zidometacin), 아세틸 살리실산, 인도메타신(indometacin), 피록시캄(piroxicam), 테녹시캄(tenoxicam), 나부메톤(nabumetone), 케토롤락(ketorolac), 아자프로파존(azapropazone), 메페남산(mefenamic acid), 톨페남산(tolfenamic acid), 디플루니살(diflunisal), 포도필로톡신(podophyllotoxin) 유도체, 아세메타신(acemetacin), 드록시캄(droxicam), 플록타페닌(floctafenine), 옥시펜부타존(oxyphenbutazone), 페닐부타존(phenylbutazone), 프로글루메타신(proglumetacin), 아세메타신(acemetacin), 펜티아작(fentiazac), 클리다낙(clidanac), 옥시피낙(oxipinac), 메페남산(mefenamic acid), 메클로페남산(meclofenamic acid),

플루페남산(flufenamic acid), 니플룸산(niflumic acid), 플루페니살(flufenisal), 수독시캄(sudoxicam), 에토돌락(etodolac), 피프로펜(piprofen), 살리실산, 콜린 마그네슘 트리살리실레이트, 살리실레이트, 베노릴레이트(benorylate), 펜티아작(fentiazac), 클로피낙(clopinac), 페프라존(feprazone), 이속시캄(isoxicam) 및 2-플루오로-a-메틸[1,1'-비페닐]-4-아세트산, 4-(니트로옥시)부틸 에스테르(문헌[Wenk, et al., Europ. J. Pharmacol. 453:319-324(2002)]을 참고);

(ii) 멜록시캄(meloxicam)(CAS 등록번호 71125-38-7; 미국특허 제 4,233,299 호에 기술되어 있음), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물;

(iii) 미국특허 제 6,271,253 호에 기술되어 있는 치환된 벤조피란 유도체, 미국특허 제 6,034,256 호, 제 6,077,850 호, 국제특허출원 공개 제 WO 98/47890 호 및 제 WO 00/23433 호에 기술되어 있는 벤조피란 유도체;

(iv) 미국특허 제 6,077,850 호 및 미국특허 제 6,034,256 호에 기술되어 있는 크로멘 COX2 선택적 저해제;

(v) 국제특허출원 공개 제 WO 95/30656 호, 제 WO 95/30652 호, 제 WO 96/38418 호 및 제 WO 96/38442 호에 기술되어 있는 화합물, 및 유럽특허출원 공개 제 799823 호에 기술되어 있는 화합물, 및 그의 약학적으로 허용가능한 유도체;

(vi) 셀레콕시브(celecoxib)(미국특허 제 5,466,823 호), 발데콕시브(valdecoxib)(미국특허 제 5,633,272 호), 데라콕시브(deracoxib)(미국특허 제 5,521,207 호), 로페콕시브(rofecoxib)(미국특허 제 5,474,995 호), 에토리콕시브(etoricoxib)(국제특허출원 공개 제 WO 98/03484 호), JTE-522(일본특허출원 공개 제 9052882 호), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 전구약물;

(vii) 3고리형 COX-2 선택적 저해제인 발데콕시브(미국특허 제 5,633,272 호에 기술되어 있음)의 치료학적으로 효과있는 전구약물인 파레콕시브(Parecoxib)(미국특허 제 5,932,598 호에 기술되어 있음), 특히 나트륨 파레콕시브;

(viii) ABT-963(국제특허출원 공개 제 WO 00/24719 호에 기술되어 있음);

(ix) 니메술리드(Nimesulide)(미국특허 제 3,840,597 호에 기술되어 있음), 플로술리드(flosulide)(문헌[J.Carter, Exp.Opin.Ther.Patents, 8(1), 21-29(1997)]에 기술되어 있음), NS-398(미국특허 제 4,885,367 호에 개시되어 있음), SD 8381(미국특허 제 6,034,256 호에 기술되어 있음), BMS-347070(미국특허 제 6,180,651 호에 기술되어 있음), S-2474(유럽특허공개 제 595546 호에 기술되어 있음) 및 MK-966(미국특허 제 5,968,974 호에 기술되어 있음); 및

(x) 미국특허 제 6,395,724 호, 미국특허 제 6,077,868 호, 미국특허 제 5,994,381 호, 미국특허 제 6,362,209 호, 미국특허 제 6,080,876 호, 미국특허 제 6,133,292 호, 미국특허 제 6,369,275 호, 미국특허 제 6,127,545 호, 미국특허 제 6,130,334 호, 미국특허 제 6,204,387 호, 미국특허 제 6,071,936 호, 미국특허 제 6,001,843 호, 미국특허 제 6,040,450 호, 국제특허출원 공개 제 WO 96/03392 호, 국제특허출원 공개 제 WO 96/24585 호, 미국특허 제 6,340,694 호, 미국특허 제 6,376,519 호, 미국특허 제 6,153,787 호, 미국특허 제 6,046,217 호, 미국특허 제 6,329,421 호, 미국특허 제 6,239,137 호, 미국특허 제 6,136,831 호, 미국특허 제 6,297,282 호, 미국특허 제 6,239,173 호, 미국특허 제 6,303,628 호, 미국특허 제 6,310,079 호, 미국특허 제 6,300,363 호, 미국특허 제 6,077,869 호, 미국특허 제 6,140,515 호, 미국특허 제 5,994,379 호, 미국특허 제 6,028,202 호, 미국특허 제 6,040,320 호, 미국특허 제 6,083,969 호, 미국특허 제 6,306,890 호, 미국특허 제 6,307,047 호, 미국특허 제 6,004,948 호, 미국특허 제 6,169,188 호, 미국특허 제 6,020,343 호, 미국특허 제 5,981,576 호, 미국특허 제 6,222,048 호, 미국특허 제 6,057,319 호, 미국특허 제 6,046,236 호, 미국특허 제 6,002,014 호, 미국특허 제 5,945,539 호, 미국특허 제 6,359,182 호, 국제특허출원 공개 제 WO 97/13755 호, 국제특허출원 공개 제 WO 96/25928 호, 국제특허출원 공개 제 WO 96/374679 호, 국제특허출원 공개 제 WO 95/15316 호, 국제특허출원 공개 제 WO 95/15315 호, 국제특허출원 공개 제 WO 96/03385 호, 국제특허출원 공개 제 WO 95/00501 호, 국제특허출원 공개 제 WO 94/15932 호, 국제특허출원 공개 제 WO 95/00501 호, 국제특허출원 공개 제 WO 94/27980 호, 국제특허출원 공개 제 WO 96/25405 호, 국제특허출원 공개 제 WO 96/03388 호, 국제특허출원 공개 제 WO 96/03387 호, 미국특허 제 5,344,991 호, 국제특허출원 공개 제 WO 95/00501 호, 국제특허출원 공개 제 WO 96/16934 호, 국제특허출원 공개 제 WO 96/03392 호, 국제특허출원 공개 제 WO 96/09304 호, 국제특허출원 공개 제 WO 98/47890 호, 및 국제특허출원 공개 제 WO 00/24719 호에 기술되어 있는 화합물 및 약학적으로 허용가능한 유도체.

상기 임의의 특허출원의 내용, 및 특히 특허청구범위의 치료학적 활성 화합물 및 거기에 예시된 화합물의 화학식은 본원에서 그대로 참고로 인용된다.

BPH를 치료하는데 있어서, 알파-2-델타 리간드는 전립선의 성장을 감소시키는 화합물과 조합될 수 있다. 예를 들면, 알파-2-델타 리간드와 인간 5-α 환원효소 저해 화합물을 조합한 제제이다(국제특허출원 제 WO 95/28397 호를 참고).

따라서, 본 발명의 추가의 양태는, 요실금 이외의 BPH와 연관된 LUTS의 치료제의 제조에 있어서의, 알파-2-델타 리간드와 인간 5-α 환원효소 저해 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 조합의 용도이다.

본 발명은 요실금 이외의 BPH와 연관된 LUTS의 치료에 동시적, 개별적 또는 순차적으로 사용되는 병용제제로서의, 알파-2-델타 리간드 및 인간 5-α 환원효소 저해 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 함유하는 제제를 제공한다.

바람직하게는, LUTS는 빈뇨 증상이다.

상기 임의의 공개된 특허출원의 내용, 및 특히 특허청구범위의 치료학적 활성 화합물 및 거기에 예시된 화합물의 화학식은 본원에서 그대로 참고로 인용된다.

본원에서 기술된 화합물 및 조합을 사용하면, OAB 및(또는) BPH와 연관된 LUTS를 치료하는 경우, 특히 LUTS가 빈뇨 증상인 경우, 종래 기술을 사용하는 것에 비해 보다 높은 효능, 보다 긴 작용지속시간, 보다 적은 부작용, 개선된 선택성, 또는 기타 보다 유용한 특성들을 달성하는 이점을 얻을 수 있다.

본 발명의 화합물을 당해 분야의 숙련자에게 잘 공지된 방법으로 제조한다. 구체적으로는, 본원에서 참고로 인용된, 전술된 특허, 특허출원 및 공개에는, 조합하여 사용될 수 있는 본 발명에 따르는 화합물, 약학 조성물, 방법 및 키트가 예시되어 있으며, 이러한 화합물의 제조방법도 언급되어 있다.

본 발명에 사용되기에 적합한 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 그의 산 부가염 및 염기염을 포함한다.

적합한 산 부가염은 무독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 그 예는 아세테이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 히드로클로라이드/클로라이드, 히드로브로마이드/브로마이드, 히드로요오다이드/요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 나프틸레이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로젠 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 사카레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염을 포함한다.

적합한 염기염은 무독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 그 예는 알루미늄, 아르기닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글리신, 리신, 마그네슘, 메글루민, 올라민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연 염을 포함한다.

적합한 염을 재검토하려면, 문헌["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", Stahl and Wermuth(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002]을 참고하도록 한다.

본 발명에 사용되기에 적합한 화합물의 용액을 적당히 원하는 산 또는 염기와 함께 혼합함으로써, 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 쉽게 제조할 수 있다. 염은 용액으로부터 침전될 수 있고, 이것을 여과에 의해 수집하거나 용매를 증발시킴으로써 회수할 수 있다. 염의 이온화도는 완전 이온화 내지 거의 비-이온화의 범위에서 변할 수 있다.

본 발명에 사용되기에 적합한 화합물은 비용매화물 및 용매화물 형태로 존재할 수 있다. "용매화물"이라는 용어는 본원에서는 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 용매 분자, 예를 들면 에탄올을 포함하는 분자 복합체를 기술하는데 사용된다. "수화물"이라는 용어는 상기 용매가 물인 경우에 사용된다.

전술된 용매화물과는 대조적으로, 복합체, 예를 들면 포접화합물(clathrate), 즉 약물과 주체분자(host)를 화학양론적 양 또는 비-화학양론적 양으로 포함하는 약물-주체분자 포접 복합체도 본 발명의 범주에 포함된다. 둘 이상의 유기 및(또는) 무기 성분을 화학양론적 양 또는 비-화학양론적 양으로 함유하는 약물의 복합체도 포함된다. 그 결과의 복합체는 이온화, 부분 이온화 또는 비-이온화될 수 있다. 이러한 복합체를 재검토하려면, 문헌[J Pharm Sci, 64(8), 1269-1288, Haleblian(1975년 8월)]을 참고하도록 한다.

지금부터, 본 발명에 사용되기에 적합한 모든 화합물은 그의 염, 용매화물 및 복합체, 및 그의 염의 용매화물 및 복합체를 포함한다.

본 발명에 사용되기에 적합한 화합물은 전술된 바와 같은 화합물, 다음에 정의되는 그의 다형체, 전구약물 및 이성질체(광학, 기하 및 호변 이성질체를 포함) 및 동위원소-표지된 화합물을 포함한다.

전술된 바와 같이, 본 발명은 앞에서 정의된 바와 같은 본 발명에서 사용되기에 적합한 화합물의 모든 다형체를 포함한다.

본 발명에 사용되기에 적합한 화합물의 소위 "전구약물"도 본 발명의 범주에 속한다. 따라서 그 자체로는 약리학적 활성을 거의 또는 전혀 갖지 않을 수 있는 본 발명에 사용되기에 적합한 화합물의 특정 유도체는, 신체 내에 또는 신체 표면에 투여되면, 예를 들면 가수분해적 절단에 의해 원하는 활성을 갖는 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 유도체를 "전구약물"이라고 한다. 전구약물의 사용에 관한 추가의 정보를 문헌['Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol.14, ACS Symposium Series(T Higuchi and W Stella)] 및 문헌['Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987(ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association]에서 찾을 수 있다.

예를 들면 문헌["Design of Prodrugs", H Bundgaard(Elsevier, 1985)]에 기술된 바와 같이, 본 발명에 사용되기에 적합한 화합물 내에 존재하는 적당한 작용기를 당해 분야의 숙련자에게 "전구-잔기(pro-moiety)"로서 공지된 특정 잔기로 치환함으로써, 본 발명에 따르는 전구약물을 제조할 수 있다.

본 발명에 따르는 전구약물의 몇몇 예는 다음 화합물을 포함한다:

(i) 화합물이 카르복실산 작용기(-COOH)를 함유하는 경우, 예를 들면 수소가 (C_1-C_8)알킬로 치환된 그의 에스테르;

(ii) 화합물이 알콜 작용기(-OH)를 함유하는 경우, 예를 들면 수소가 (C_1-C_6)알카노일옥시메틸로 치환된 그의 에테르;

(iii) 화합물이 1차 또는 2차 아미노 작용기(-NH_2 또는 -NHR, 여기서 R≠H)를 함유하는 경우, 예를 들면 하나 또는 둘 다의 수소가 (C_1-C_{10})알카노일로 치환된 그의 아미드.

전술된 실시예에 따르는 치환기의 추가의 예 및 기타 전구약물 유형의 예를 전술된 참고문헌에서 찾을 수 있다.

끝으로, 본 발명에 사용되기에 적합한 특정 화합물은 그 자체가 본 발명에 사용되기에 적합한 기타 화합물의 전구약물로서 작용할 수 있다.

하나 이상의 비대칭적 탄소원자를 함유하는 본 발명에 사용되기에 적합한 화합물은 둘 이상의 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 화합물이 알케닐 또는 알케닐렌 기를 함유하는 경우, 기하 시스/트란스(또는 Z/E) 이성질체가 가능하다. 화합물이 예를 들면 케토 또는 옥심 기 또는 방향족 기를 함유하는 경우, 호변 이성질현상("토토머현상")이 생길 수 있다. 따라서 단일 화합물은 둘 이상의 유형의 이성질현상을 나타낼 수 있다.

둘 이상의 유형의 이성질현상을 나타내는 화합물 및 이러한 하나 이상의 화합물로 이루어진 혼합물을 포함하여, 전술된 바와 같은, 본 발명에 사용되기에 적합한 화합물의 모든 입체이성질체, 기하이성질체 및 호변이성질체가 본 발명의 범주에 포함된다. 상대이온이 광학 활성적인 산 부가염 또는 염기염, 예를 들면 D-락테이트 또는 L-리신, 또는 라세미체, 예를 들면 DL-타르트레이트 또는 DL-아르기닌도 포함된다.

본 발명은, 하나 이상의 원자가, 동일한 원자번호를 갖되 통상적으로 자연에서 발견되는 원자량 또는 질량수와는 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된, 전술된 바와 같은 본 발명에 사용되기에 적합한 모든 약학적으로 허용가능한 동위원소-표지된 화합물을 포함한다.

본 발명의 화합물에 포함되기에 적합한 동위원소의 예는 수소의 동위원소, 예를 들면 ^{2}H 및 ^{3}H, 탄소의 동위원소, 예를 들면 ^{11}C, ^{13}C 및 ^{14}C, 염소의 동위원소, 예를 들면 ^{36}Cl, 불소의 동위원소, 예를 들면 ^{18}F, 요오드의 동위원소, 예를 들면 ^{123}I 및 ^{125}I, 질소의 동위원소, 예를 들면 ^{13}N 및 ^{15}N, 산소의 동위원소, 예를 들면 ^{15}O, ^{17}O 및 ^{18}O, 인의 동위원소, 예를 들면 ^{32}P, 및 황의 동위원소, 예를 들면 ^{35}S를 포함한다.

본 발명에 따르는 약학적으로 허용가능한 용매화물은 결정화 용매가 동위원소로 치환될 수 있는 것, 예를 들면 D_2O, d_6-아세톤, d_6-DMSO를 포함한다.

약학적 용도의 본 발명의 화합물을 결정질 또는 비결정질 제제로서 투여할 수 있다. 이것을 단독으로, 또는 하나 이상의 본 발명의 기타 화합물과의 조합, 또는 하나 이상의 기타 약물(또는 예를 들면 그의 임의의 조합)과의 조합으로서 투여할 수 있다. 일반적으로, 이것을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와조합된 제제로서 투여할 것이다. "부형제"라는 용어는 본원에서는 본 발명의 화합물 이외의 임의의 성분을 기술하는데 사용된다. 부형제의 선택은 특정 투여 방법, 용해도 및 안정성에 대한 부형제의 효과, 및 제형의 본질과 같은 인자에 크게 좌우될 것이다.

본 발명의 화합물의 전달에 적합한 약학 조성물 및 그의 제조방법은 당해 분야의 숙련자들에게 잘 알려져 있다. 이러한 화합물 및 그의 제조방법을 예를 들면 문헌['Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition(Mack Publishing Company, 1995]에서 찾을 수 있다.

본 발명의 화합물을 경구 투여할 수 있다. 경구 투여는, 화합물이 위장관에 들어가도록 하는 연하, 또는 화합물이 구강으로부터 바로 혈류로 들어가도록 하는 협측 또는 설하 투여를 포함할 수 있다.

경구 투여에 적합한 제제는 고체 제제, 예를 들면 정제, 입자, 액체 또는 분말을 함유하는 캡슐, 로젠지(액체-충전된 것을 포함), 츄(chew), 멀티- 및 나노-입자, 겔, 고용체(solid solution), 리포솜, 필름(점막-점착제를 포함), 오불(ovule), 분무제 및 액체 제제를 포함한다.

액체 제제는 현탁액, 용액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 이러한 제제는 연질 또는 경질 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있고, 전형적으로는 운반체, 예를 들면 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로스 또는 적합한 오일, 및 하나 이상의 유화제 및(또는) 현탁제를 포함한다. 예를 들면 샤세로부터 고체를 용시조제(reconstitution)함으로써, 액체 제제를 제조할 수 있다.

본 발명의 화합물을, 예를 들면 문헌[Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981-986, Liang and Chen(2001)]에 기술된 바와 같은 속용해성, 속붕해성 제형으로 사용할 수도 있다.

정제 제형인 경우, 투여량에 따라서는, 약물은 제형의 1 내지 80 중량%, 더욱 전형적으로는 5 내지 60 중량%를 차지할 수 있다. 약물 외에도, 정제는 일반적으로 붕해제를 함유한다. 붕해제의 예는 나트륨 스타치 글리콜레이트, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 미세정질 셀룰로스, 저급 알킬-치환된 히드록시프로필 셀룰로스, 전분, 전호화 전분 및 나트륨 알기네이트를 포함한다. 일반적으로, 붕해제는 제형의 1 내지 25 중량%, 바람직하게는 5 내지 20 중량%를 차지할 것이다.

결합제가 일반적으로 정제 제제에 응집력을 부여하는데에 사용된다. 적합한 결합제는 미세정질 셀룰로스, 젤라틴, 설탕, 폴리에틸렌 글리콜, 천연 및 합성 검, 폴리비닐피롤리돈, 전호화 전분, 히드록시프로필 셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로스를 포함한다. 정제는 희석제, 예를 들면 락토스(1수화물, 분무-건조된 1수화물, 무수물 등), 만니톨, 자일리톨, 덱스트로스, 수크로스, 소르비톨, 미세정질 셀룰로스, 전분 및 2가 인산칼슘 2수화물을 함유할 수도 있다.

정제는 또한 임의적으로 계면활성제, 예를 들면 나트륨 라우릴 술페이트 및 폴리소르베이트 80, 및 유동화제(glidant), 예를 들면 이산화규소 및 활석을 포함할 수 있다. 이것들이 존재하는 경우, 계면활성제는 정제의 0.2 내지 5 중량%를 차지하고, 유동화제는 정제의 0.2 내지 1 중량%를 차지할 수 있다.

정제는 또한 일반적으로 윤활제, 예를 들면 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 징크 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 마그네슘 스테아레이트와 나트륨 라우릴 술페이트의 혼합물을 함유할 수 있다. 윤활제는 일반적으로 정제의 0.25 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.5 내지 3 중량%를 차지한다.

기타 가능한 성분은 항산화제, 착색제, 향미제, 보존제 및 맛-가림제(taste-masking agent)를 포함한다.

예시적인 정제는 약 80 중량% 이하의 약물, 약 10 내지 약 90 중량%의 결합제, 약 0 내지 약 85 중량%의 희석제, 약 2 내지 약 10 중량%의 붕해제, 및 약 0.25 내지 약 10 중량%의 윤활제를 함유한다.

정제 블렌드를 직접 또는 롤러로 압축하여 정제를 형성할 수 있다. 정제 블렌드 또는 블렌드의 일부를 한편으로는 습식-, 건식- 또는 용융-과립화, 용융 응결, 또는 정제화 전 압출할 수 있다. 최종 제제는 하나 이상의 층을 포함할 수 있고, 코팅되거나 코팅되지 않을 수 있으며, 심지어는 캡슐화될 수 있다.

정제의 배합은 문헌["Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol.1", H.Lieberman and L.Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980(ISBN 0-8247-6918-X)]에 논의되어 있다.

경구 투여용 고체 제제를 속방출형 및(또는) 변형 방출형으로 배합할 수 있다. 변형 방출형 제제는 지연 방출형, 서방출형, 펄스(pulsed) 방출형, 제어 방출형, 표적지향(targeted) 방출형 및 프로그램화(programmed) 방출형을 포함한다.

본 발명의 목적에 적합한 변형 방출형 제제는 미국특허 제 6,106,864 호에 기술되어 있다. 고에너지 분산 및 삼투성 및 코팅된 입자와 같은 기타 적합한 방출 기술에 대한 상세한 내용은 문헌[Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14(2001)]에 기술되어 있다. 제어 방출을 달성하기 위해 츄잉검을 사용하는 것이 WO 00/35298에 기술되어 있다.

본 발명의 화합물을 혈류, 근육 또는 내장에 직접 투여할 수 있다. 적합한 비경구 투여 방법은 정맥내, 동맥내, 복강내, 초내, 실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 및 피하 투여를 포함한다. 적합한 비경구 투여 장치는 바늘(미세바늘을 포함) 주사기, 바늘 없는 주사기 및 주입 기술을 포함한다.

비경구 제제는 전형적으로 염, 탄수화물 및 완충제(바람직하게는 pH가 3 내지 9)와 같은 부형제를 함유할 수 있는 수용액이지만, 어떤 용도에서는, 보다 적합하게는 무균 비-수성 용액 또는 발열원을 함유하지 않는 무균수와 같은 적합한 비히클과 함께 사용되는 건조 형태로서 배합될 수 있다.

무균 조건에서 예를 들면 동결건조에 의해 당해 분야의 숙련자에게 잘 공지된 표준 약학적 기술을 사용하여, 비경구 제제를 쉽게 제조할 수 있다.

용해도를 증가시키는 물질을 혼입시키는 것과 같은 적당한 배합 기술을 사용하여, 비경구 용액의 제조에 사용되는 본 발명의 화합물의 용해도를 증가시킬 수 있다.

비경구 투여용 제제를 속방출형 및(또는) 변형 방출형으로 배합할 수 있다. 변형 방출형 제제는 지연 방출형, 서방출형, 펄스 방출형, 제어 방출형, 표적지향 방출형 및 프로그램화 방출형을 포함한다. 따라서 본 발명의 화합물을, 활성 화합물의 변형 방출을 제공하는 이식 데포(implanted depot)로서 투여되는 고체, 반고체, 또는 요변성 액체로서 배합할 수 있다. 이러한 제제의 예는 약물로 코팅된 스텐트 및 PGLA 미세구를 포함한다.

본 발명의 화합물을 피부 또는 점막에 국소적으로, 즉 피부에 또는 경피적으로 투여할 수 있다. 이러한 목적을 위한 전형적인 제제는 겔, 히드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고, 산포제, 드레싱, 발포체, 필름, 피부 패치, 웨이퍼, 이식물, 스폰지, 섬유, 붕대 및 미세유화액을 포함한다. 리포솜도 사용할 수 있다. 전형적인 운반체는 알콜, 물, 광유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 침투촉진제를 혼입시킬 수 있다(예를 들면 문헌[J Pharm Sci, 88(10), 955-958, Finnin and Morgan(1999년 10월)]을 참고하도록 한다).

기타 국소 투여 수단은 전기영동, 이온영동, 음파영동, 초음파영동 및 미세바늘 또는 바늘 없는(예를 들면 파우더젝트(Powderject, 등록상표), 바이오젝트(Bioject, 등록상표) 등) 주사에 의한 전달을 포함한다.

국소 투여 제제를 속방출형 및(또는) 변형 방출형으로 배합할 수 있다. 변형 방출형 제제는 지연 방출형, 서방출형, 펄스 방출형, 제어 방출형, 표적지향 방출형 및 프로그램화 방출형을 포함한다.

본 발명의 화합물을 전형적으로는, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판과 같은 적합한 추진제를 사용하거나 사용하지 않고서, 가압된 용기, 펌프, 분무기, 미립화기(바람직하게는 미세 안개를 형성하는, 전기

유체역학을 사용한 미립화기) 또는 네불라이저(nebuliser)로부터의 에어로졸 분무제로서, 또는 건조 분말 흡입기로부터의 건조 분말의 형태로서(단독으로, 또는 혼합물의 형태로, 예를 들면 락토스와의 건조 블렌드로서, 또는 예를 들면 포스파티딜콜린과 같은 인지질과 혼합된 혼합 성분 입자로서), 비강내 또는 흡입 투여할 수도 있다.

비강내 사용을 위해서는, 분말은 생체점착제, 예를 들면 키토산 또는 시클로덱스트린을 포함할 수 있다.

가압된 용기, 펌프, 분무기, 미립화기 또는 네불라이저는, 예를 들면 에탄올, 수성 에탄올, 또는 활성 성분을 분산, 가용화 또는 확대 방출시키는 적합한 대체 성분, 용매로서의 추진제 및 임의적 계면활성제(예를 들면 소르비탄 트리올레에이트, 올레산 또는 올리고락트산)을 포함하는, 본 발명의 화합물의 용액 또는 현탁액을 함유한다.

건조 분말 또는 현탁액 제제로서 사용하기 전에, 약물을 흡입 전달에 적합한 크기(전형적으로 5 마이크론 미만)로 미립화시킨다. 임의의 적당한 분쇄 방법, 예를 들면 스피랄 제트 밀링(spiral jet milling), 유동층 제트 밀링, 나노입자를 형성하는 초임계 유체 처리, 고압 균질화 또는 분무 건조에 의해 이를 달성할 수 있다.

흡입기 또는 주입기에 사용되기 위한 캡슐(예를 들면 젤라틴 또는 HPMC로 제조됨), 블리스터 및 카트리지를, 본 발명의 화합물, 락토스 또는 전분과 같은 적합한 분말 기재 및 l-류신, 만니톨 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 성능조절제의 분말 혼합물을 함유하도록 배합할 수 있다. 락토스는 무수성이거나 1수화물 형태일 수 있고, 바람직하게는 1수화물 형태일 수 있다. 기타 적합한 부형제는 덱스트란, 글루코스, 말토스, 소르비톨, 자일리톨, 프럭토스, 수크로스 및 트레할로스를 포함한다.

미세 안개를 형성하는, 전기유체역학을 사용한 미립화기에서 사용되기에 적합한 용액 제제는 본 발명의 화합물을 1회 작동마다 1㎍ 내지 20 ㎎으로 함유할 수 있고, 작동 용적은 1㎕ 내지 100㎕일 수 있다. 전형적인 제제는 본 발명의 화합물, 프로필렌 글리콜, 무균수, 에탄올 및 염화나트륨을 포함할 수 있다. 프로필렌 글리콜 대신에 사용될 수 있는 또다른 용매는 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

적합한 향미제, 예를 들면 멘톨 및 레보멘톨, 또는 감미제, 예를 들면 사카린 또는 사카린 나트륨을, 흡입/비강내 투여용의 본 발명의 제제에 첨가할 수 있다.

흡입/비강내 투여용 제제를, 예를 들면 폴리(DL-락틱-코글리콜산(PGLA))을 사용하여 속방출형 및(또는) 변형 방출형으로 배합할 수 있다.

변형 방출형 제제는 지연 방출형, 서방출형, 펄스 방출형, 제어 방출형, 표적지향 방출형 및 프로그램화 방출형을 포함한다.

본 발명의 화합물을, 예를 들면 좌제, 페서리 또는 관장제의 형태로, 직장 또는 질에 투여할 수 있다. 코코아 버터가 전형적인 좌제용 기재이지만, 다양한 대체물을 적당하게 사용할 수 있다.

직장/질 투여용 제제를 속방출형 및(또는) 변형 방출형으로 배합할 수 있다. 변형 방출형 제제는 지연 방출형, 서방출형, 펄스 방출형, 제어 방출형, 표적지향 방출형 및 프로그램화 방출형을 포함한다.

본 발명의 화합물을, 전형적으로는 등장성의 pH-조절된 무균 식염수중 미립화 현탁액 또는 용액의 액적의 형태로, 눈 또는 귀에 직접 투여할 수도 있다. 눈 및 귀 투여에 적합한 기타 제제는 연고, 생분해성(예를 들면 흡수성 겔 스폰지, 콜라겐) 및 비-생분해성(예를 들면 실리콘) 이식물, 웨이퍼, 렌즈 및 입상 또는 소수포(vesicular) 시스템, 예를 들면 니오솜 또는 리포솜을 포함한다. 중합체, 예를 들면 가교된 폴리아크릴산, 폴리비닐알콜, 히아루론산, 셀룰로스 중합체, 예를 들면 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 또는 메틸 셀룰로스, 또는 헤테로폴리사카라이드 중합체, 예를 들면 겔란 검을 보존제, 예를 들면 벤즈알코늄 클로라이드와 함께 혼입시킬 수 있다. 이러한 제제를 이온영동에 의해 전달할 수도 있다.

눈/귀 투여용 제제를 속방출형 및(또는) 변형 방출형으로 배합할 수 있다. 변형 방출형 제제는 지연 방출형, 서방출형, 펄스 방출형, 제어 방출형, 표적지향 방출형 및 프로그램화 방출형을 포함한다.

본 발명의 화합물을, 임의의 전술된 투여 방법에 사용하기 위해 그의 용해도, 용해속도, 맛-가림, 생체내 이용효율 및(또는) 안정성을 개선하기 위해, 가용성 거대분자, 예를 들면 시클로덱스트린 및 그의 적합한 유도체 또는 폴리에틸렌 글리콜-함유 중합체와 조합할 수 있다.

예를 들면, 약물-시클로덱스트린 복합체는 대부분의 제형 및 투여 방법에 일반적으로 유용한 것으로 밝혀졌다. 포접 복합체 및 비-포접 복합체 둘 다를 사용할 수 있다. 시클로덱스트린을 약물과 직접 복합체를 형성하는 대신에, 보조제, 즉 운반체, 희석제 또는 가용화제로서 사용할 수도 있다. 알파-, 베타- 및 감마-시클로덱스트린이 이러한 목적에 가장 통상적으로 사용되며, 그 예가 국제특허출원 제 WO 91/11172 호, 제 WO 94/02518 호 및 제 WO 98/55148 호에 기술되어 있다.

예를 들면 특정 질환 또는 질병을 치료하기 위해, 활성 화합물의 조합을 투여하는 것이 바람직할 수 있는 한, 둘 이상의 약학 조성물(그 중 하나 이상이 본 발명에 따르는 전술된 화합물을 함유함)을 편리하게는 조성물의 동시투여에 적합한 키트의 형태로 조합하는 것도 본 발명의 범주에 속한다.

따라서, 본 발명의 키트는 둘 이상의 개별적인 약학 조성물(그 중 하나 이상이 본 발명에 따르는 화합물을 함유함) 및 상기 조성물을 개별적으로 보유하기 위한 수단, 예를 들면 용기, 분할된 병, 또는 분할된 호일 패킷을 포함한다. 이러한 키트의 예는 정제, 캡슐 등을 포장하는데 사용되는, 잘 알려져 있는 블리스터 팩을 포함한다.

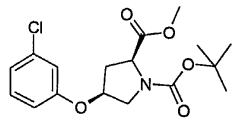
본 발명의 키트는 상이한 제형, 예를 들면 경구 제형 및 비경구 제형을 투여하는데, 또는 개별적인 조성물을 상이한 투여 간격으로 투여하는데, 또는 개별적인 조성물을 서로에 대해 적정하는데 특히 적합하다. 환자 순응을 도와주기 위해, 키트는 전형적으로 투여 설명서를 포함하고 소위 기억 보조물(memory aid)을 포함할 수 있다.

불확실성을 없애기 위해, 본원에서 "치료"라 함은 치유적, 완화적 및 예방적 처치를 말한다.

화학적 실시예

실시예 1

(2S,4S)-4-(3-클로로-페녹시)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-3차-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르

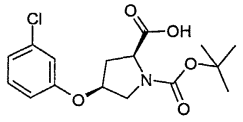


0℃에서, 3차-부틸 메틸 에테르(30.5ℓ)중 (2S,4R)-4-히드록시-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-3차-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르(CAS 등록번호 74844-91-0)(6.1㎏, 24.87mol), 3-클로로페놀(3.52㎏, 27.39mol) 및 트리페닐포스핀(7.18㎏, 27.37mol)의 교반된 용액에, 3차-부틸 메틸 에테르(15ℓ)중 디이소프로필아조디카르복실레이트(5.53㎏, 27.35mol)를 적가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 여과하고, 액체를 0.5M 수산화나트륨(수성)(2×12.5ℓ) 및 물(12.2ℓ)로 세척하였다. 3차-부틸 메틸 에테르 용매를 대기압 증류에 의해 n-헵탄(42.7ℓ)으로 대체하고 냉각하여 조질 생성물을 결정화시키고, 이것을 여과에 의해 수집하였다(11.1㎏, 125% - 약 35% 감소된 디이소프로필 디카르복실레이트 및 트리페닐포스핀 옥사이드로 오염됨 - 보정된 수율 = 86%).

^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$):δ = 1.46, 1.49(2×s,9H), 2.47(2H,m), 3.71(5H,m), 4.42(1H,m), 4.42, 4.54(1H,2×m), 4.87(1H,m), 6.68(1H,m), 6.79(1H,s), 6.92(1H,m), 7.18(1H,m).

LRMS(전자분무): m/z 378(MNa^+).

(2S,4S)-4-(3-클로로-페녹시)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-3차-부틸 에스테르



THF(26.6ℓ)중 (2S,4S)-4-(3-클로로-페녹시)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-3차-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르(11.1㎏, 20.28mol)에, 물(55.5ℓ)중 $LiOH·H_2O$(4.86㎏, 115.4mol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 밤새 교

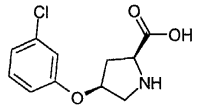
반하였다. 증류에 의해 THF를 제거하고, 그 결과의 수용액을 디클로로메탄(33.3ℓ 및 16.7ℓ)로 추출하였다. 디클로로메탄층을 합한 것을 물(33ℓ 및 16.7ℓ)로 추출하였다. 수성상을 합한 것을 1M 염산(수성)으로써 pH 3 내지 3.5로 조절하고, 디클로로메탄(2×22.2ℓ)으로 추출하였다. 디클로로메탄상을 합한 것을 톨루엔(33.3ℓ)으로 대체하고, 이것을 냉각하여 생성물을 결정화시키고, 이것을 여과에 의해 수집하였다(6.1㎏, 98%).

^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$):δ = 1.42, 1.48(2×s,9H), 2.30-2.70(m,2H), 3.60-3.80(m,2H), 4.40-4.60(m,1H), 4.86(m,1H), 6.71(m,1H), 6.82(m,1H), 6.94(m,1H), 7.16(m,1H).

LRMS(전자분무): m/z [MNa^+] 364, 340 [M-1] 340.

(2S,4S)-4-(3-클로로-페녹시)-피롤리딘-2-카르복실산(XXVIII)

<화학식 XXVIII>



(2S,4S)-4-(3-클로로-페녹시)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-3차-부틸 에스테르(29.25mol)의 용액을 THF(20ℓ)에 용해시키고 여과하였다. 이 용액에 디옥산중 4M HCl(30ℓ)을 첨가하고 밤새 교반하였다. 그 결과의 현탁액에 3차-부틸 메틸 에테르(70ℓ)를 첨가하고, 생성물을 여과에 의해 수집하였다(7.06㎏, 86.7%).

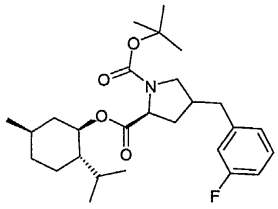
^{1}H-NMR(400MHz, CD_3OD):δ = 2.65(m,2H), 3.60(dd,1H), 3.70(d,1H), 4.60(dd,1H), 5.02(m,1H), 6.88(m,1H), 6.97(s,1H), 7.03(d,1H), 7.29(dd,1H).

LRMS(전자분무): [MH^+] 242, [M-1] 240.

미세분석: 실측치 C, 46.97; H, 4.70; N, 4.90. $C_{11}H_{12}ClNO_3 \cdot HCl \cdot 0.1H_2O$의 요구치, C, 47.20; H, 4.75; N, 5.00.

실시예 2

4-(3-플루오로-벤질)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-3차-부틸 에스테르 2-(2-이소프로필-5-메틸-시클로헥실) 에스테르



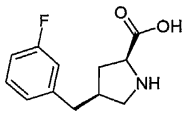
4-(3-플루오로-벤질리덴)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-3차-부틸 에스테르 2-(2-이소프로필-5-메틸-시클로헥실) 에스테르(1.20g, 2.61mmol)를 에틸 아세테이트:톨루엔(1:1, 12㎖)에 용해시켰다. 이 용액을 산화백금(120㎎, 10중량%) 상에서 25℃ 및 15psi에서 1시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 아르보셀을 통해 여과하고 여과액을 감압하에서 감량시켰다. 이 잔사를 헵탄:에틸 아세테이트(15:1)로 용리하는 플래시마스터 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 무색 오일(1.11g, 91%)로서 얻었다.

^{1}H-NMR(400MHz, CD_3OD): δ = 0.72-1.37(m,13H), 1.44(d,9H), 1.43-1.75(m,4H), 1.87-2.01(m,2H), 2.31-2.58(m,2H), 2.83(d,2H), 3.07(t,1H), 3.50-3.65(m,1H), 4.13-4.30(dt,1H), 4.71(td,1H), 6.90(d,2H), 7.00(d,1H), 7.30(q,1H).

LRMS(APCI): m/z[MH-BOC]$^+$ 362

(2S,4S)-4-(3-플루오로-벤질)-피롤리딘-2-카르복실산 모노 히드로클로라이드 염(XXIX)

<화학식 XXIX>



4-(3-플루오로-벤질)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-3차-부틸 에스테르 2-(2-이소프로필-5-메틸-시클로헥실) 에스테르(0.91g, 1.96mmol)를 톨루엔(2㎖)에 용해시켰다. 6N 염산(50㎖)을 첨가하고 18시간 동안 교반 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트(3×20㎖)로 추출하였다. 수성층을 감압하에서 증발시킴으로써 농축하여, 표제 화합물(417㎎, 81%)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H-NMR은 7:1 비율의 시스:트란스 부분입체이성질체를 보여주었으므로, 생성물을 이소프로필 알콜로부터 재결정화하여, 표제 화합물(170㎎, 65%)을 14:1 시스:트란스의 비율로서 얻었다(NMR로 결정).

^{1}H-NMR(400MHz, CD_3OD): (2S,4S:2S,4R(14:1)의 부분입체이성질체 혼합물): δ = 1.85(q,1H), 2.51(quin, 1H), 2.69-2.85(m,3H), 3.07(t,1H), 3.41(dd,1H), 4.38 및 4.48(t,1H), 6.90-7.04(m,3H), 7.32(q,1H).

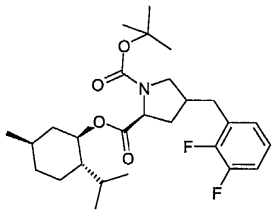
LRMS(APCI); m/z [MH$^+$] 224.

$[\alpha]_D^{25}$-1.27°(c=9.00, 메탄올중)

미세분석: 실측치 C, 55.56; H, 5.81; N, 5.34%. $C_{12}H_{14}FNO_2$·HCl의 요구치, C, 55.50; H, 5.82; N, 5.39%.

실시예 3

4-(3-플루오로-벤질)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-3차-부틸 에스테르 2-(2-이소프로필-5-메틸-시클로헥실) 에스테르



4-(3-플루오로-벤질)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-3차-부틸 에스테르 2-(2-이소프로필-5-메틸-시클로헥실) 에스테르를, 적당한 출발 알케닉 멘톨 에스테르를 사용하여, 4-(3-플루오로-벤질)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-3차-부틸 에스테르 2-(2-이소프로필-5-메틸-시클로헥실) 에스테르의 제조방법과 유사한 방법으로 제조하였다.

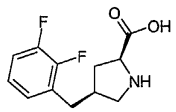
[MH] 480

미세분석(시스(주요)와 트란스 부분입체이성질체 혼합물): 실측치 C, 67.74; H, 8.30; N, 2.90%. $C_{27}H_{39}F_2NO_4$의 요구치, C, 67.62; H, 8.20; N, 2.92%.

$[\alpha]_D^{25}$-71.92°(c=3.26, 메탄올중)

(2S,4S)-4-(2,3-디플루오로-벤질)-피롤리딘-2-카르복실산 모노 히드로클로라이드 염(XXX)

<화학식 XXX>



실시예 2의 방법을 수행하되, 단 4-(3-플루오로-벤질)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-3차-부틸 에스테르 2-(2-이소프로필-5-메틸-시클로헥실) 에스테르를 출발물질로 하고, 아세톤/에테르로 재결정화함으로써 정제하여, 표제 화합물(500㎎, 60%)을, ^{1}H-NMR로 결정시, 부분입체이성질체 혼합물(2S,4S:2S,4R(12:1))로서 백색 고체로서 얻었다.

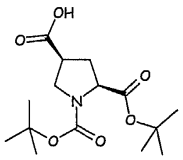
^{1}H-NMR(400MHz, CD_3OD): (시스:트란스(12:1)의 부분입체이성질체 혼합물): δ = 0.80-1.90(m,0.92H), 2.12-2.20(m,0.08H), 2.28-2.36(m,0.08H), 2.49-2.58(q,0.92H), 2.66-2.81(m,1H), 2.83-2.95(m,2H), 3.02-3.13(t,1H), 3.46(dd,1H), 4.40(dd,0.92H), 4.48-4.54(m,0.08H), 7.03-7.20(m,3H).

LRMS(전자분무); m/z $[M+H]^+$ 242.

미세분석: 실측치 C, 51.42; H, 5.08; N, 5.01%. $C_{12}H_{13}NO_2F_2$·HCl의 요구치, C, 51.90; H, 5.08; N, 5.04%.

실시예 4

(2S,4S)-피롤리딘-1,2,4-트리카르복실산 1,2-디-3차-부틸 에스테르



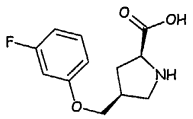
0℃에서, 질소 대기중에서, 에틸 아세테이트(5.5㎖), 아세토니트릴(5.5㎖) 및 물(8.5㎖)중에서 교반되는, 4-페닐-피롤리딘-1,2-디카르복실산 디-3차-부틸 에스테르(CAS 등록번호 344 286-69-7; 문헌[J.Org.Chem., 2001, 3593-3596])(0.78g, 2.24mmol)와 과요오드산나트륨(5.77g, 27mmol)의 혼합물에 삼염화루테늄(10㎎, 0.05mmol)을 첨가하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 디에틸 에테르(20㎖)를 첨가하고, 추가로 1시간 동안 교반하였다. 1M 염산(5㎖)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트(3×30㎖)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 감압하에서 증발시켰다. 잔사를 실리카겔 상에서 50:50:1 에틸 아세테이트:헵탄:빙초산으로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물(501㎎, 78%)을 무색 검으로서 얻었다.

^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40-1.49(m,18H); 2.26-2.40(m,1H); 2.42-2.56(m,1H); 3.02-3.12(m,1H); 3.65-3.80(m,1.4H) & 3.80-3.88(m,0.6H)[회전이성질체]; 4.09-4.20(m,0.7H) & 4.20-4.26(m,0.3H)[회전이성질체]

LRMS(전자분무): [M-1] 314

(2S,4S)-4-(3-플루오로-페녹시메틸)-피롤리딘-2-카르복실산(XXI)

<화학식 XXI>



4-(3-플루오로-페녹시메틸)-피롤린-1,2-디카르복실산 디-3차-부틸 에스테르(475㎎, 1.2mmol)를 디옥산중 무수 염화수소의 용액(4M, 15㎖)에 용해시키고, 50℃에서 질소 대기중에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 그 결과의 반고체를 에틸 아세테이트로 연마하여, 백색 고체를 얻고, 이것을 에틸 아세테이트/이소프로필 알콜로부터 재결정화하여, 표제 화합물을, 부분입체이성질체 혼합물(약 5:1의 2S,4S:2S,4R)로서 백색 고체 히드로클로라이드 염(90㎎, 35%)으로서 얻었다.

^{1}H-NMR(400MHz, CD_3OD): δ = 2.04-2.09(m,0.8H); 2.33-2.47(m,0.4H); 2.65-2.75(m,0.8H); 2.88-3.00(m,1H); 3.33-3.40(m,1H); 3.52-3.60(m,0.8H); 3.60-3.68(0.2H); 3.96-4.04(m,1H); 4.04-4.12(m,1H); 4.42-4.51(m,0.8H); 4.40-4.56(m,0.2H); 6.65-6.80(m,3H), 7.21-7.30(m,1H).

LRMS(전자분무): [M+ 1] 240; [M+ 23] 262; [M-1] 238.

실시예 5

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산 히드로클로라이드(R)-2,6-디메틸-논-2-엔

0℃에서 THF(800㎖)중 (S)-시트로넬릴 브로마이드(50g, 0.228mol)에 LiCl(4.3g)을 첨가한 후, $CuCl_2$(6.8g)를 첨가하였다. 30분 후, 메틸마그네슘 클로라이드(THF중 3M 용액 152㎖, 알드리치(Aldrich))를 첨가하고, 이 용액을 실온으로 가온하였다. 10시간 후, 용액을 0℃로 냉각하고, 염화암모늄의 포화 수용액을 조심스럽게 첨가하였다. 그 결과의 두 층을 분리하고, 수성상을 에테르로 추출하였다. 유기상을 합한 것을 건조시키고($MgSO_4$) 농축하여, (R)-2,6-디메틸-논-2-엔을 얻었다. 32.6g; 93%. 추가의 정제 없이 사용함. ^{1}H-NMR(400MHz; $CDCl_3$) δ 5.1(m,1H), 1.95(m,2H), 1.62(s,3H), 1.6(s,3H), 1.3(m,4H), 1.2(m,2H), 0.8(s,6H).

(R)-4-메틸-헵탄산

아세톤(433㎖)중 (R)-2,6-디메틸-논-2-엔(20g, 0.13mol)에, H_2SO_4(33㎖)/H_2O(146㎖)중 CrO_3(39g, 0.39mol)의 용액을 50분에 걸쳐 첨가하였다. 6시간 후, 추가량의 H_2SO_4(22㎖)/H_2O(100㎖)중 CrO_3(26g, 0.26mol)를 첨가하였다. 12시간 후, 용액을 염수로 희석하고 용액을 에테르로 추출하였다. 유기상을 합한 것을 건조시키고($MgSO_4$) 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(6:1 내지 2:1 구배의 헥산/EtOAc)를 수행하여 (R)-4-메틸-헵탄산을 오일로서 얻었다. 12.1g; 65%. MS, m/z(상대세기): 143[M-H, 100%].

(4R,5S)-4-메틸-3-((R)-4-메틸-헵타노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온

0℃에서 THF(500㎖)중 (R)-4-메틸-헵탄산(19g, 0.132mol) 및 트리에틸아민(49.9g, 0.494mol)에 트리메틸아세틸클로라이드(20g, 0.17mol)를 첨가하였다. 1시간 후, LiCl(7.1g, 0.17mol)을 첨가한 후, (4R,5S)-(+)-4-메틸-5-페닐-2-옥사졸리디논(30g, 0.17mol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온으로 가온하고, 16시간 후 여과액을 여과에 의해 회수하고 용액을 감압하에서 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(7:1 헥산/EtOAc)를 수행하여 (4R,5S)-4-메틸-3-((R)-4-메틸-헵타노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온을 오일로서 얻었다. 31.5g; 79%. $[\alpha]_D$ = +5.5(c 1, $CHCl_3$ 중). MS, m/z(상대세기): 304[M+ H, 100%].

(3S,5R)-5-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-옥탄산 3차-부틸 에스테르

-50℃에서 THF(200㎖)중 (4R,5S)-4-메틸-3-((R)-4-메틸-헵타노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온(12.1g, 0.04mol)에 소디움 비스(트리메틸실릴)아미드(THF중 1M 용액 48㎖)를 첨가하였다. 30분 후, t-부틸브로모아세테이트(15.6g, 0.08mol)를 첨가하였다. 용액을 -50℃에서 4시간 동안 교반한 후, 실온으로 가온하였다. 16시간 후, 염화암모늄의 포화

수용액을 첨가하고, 두 층을 분리하였다. 수성상을 에테르로 추출하고, 유기상을 합한 것을 건조시키고($MgSO_4$) 농축하였다. 플래시 크로마토그래피(9:1 헥산/EtOAc)를 수행하여 (3S,5R)-5-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-옥탄산 3차-부틸 에스테르를 백색 고체로서 얻었다. 12g; 72%. $[\alpha]_D$ = +30.2(c 1, $CHCl_3$ 중). ^{13}C NMR(100MHz; $CDCl_3$) δ 176.47, 171.24, 152.72, 133.63, 128.87, 125.86, 80.85, 78.88, 55.34, 39.98, 38.77, 38.15, 37.58, 30.60, 28.23, 20.38, 20.13, 14.50, 14.28.

(S)-2-((R)-2-메틸-펜틸)-숙신산 4-3차-부틸 에스테르

0℃에서 H_2O(73㎖) 및 THF(244㎖)중 (3S,5R)-5-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-옥탄산 3차-부틸 에스테르(10.8g, 0.025mol)에 LiOH(0.8M 용액 51.2㎖)와 H_2O_2(30% 용액 14.6㎖)의 예비혼합 용액을 첨가하였다. 4시간 후, 추가로 LiOH(0.8M 용액) 12.8㎖ 및 H_2O_2(30% 용액) 3.65㎖를 첨가하였다. 30분 후, 중아황산나트륨(7g), 아황산나트륨(13g) 및 물(60㎖)을 첨가한 후, 헥산(100㎖) 및 에테르(100㎖)를 첨가하였다. 두 층을 분리하고, 수성층을 에테르로 추출하였다. 유기상을 합한 것을 오일이 되게 농축하고, 이 오일을 헵탄(300㎖)에 용해시켰다. 그 결과의 고체를 여과 제거하고, 여과액을 건조시키고($MgSO_4$), 농축하여, (S)-2-((R)-2-메틸-펜틸)-숙신산 4-3차-부틸 에스테르(6g, 93%)를 얻고, 이것을 추가로 정제하지 않고 바로 사용하였다. MS, m/z(상대세기): 257 [M+ H, 100%].

(3S,5R)-3-벤지옥시카르보닐아미노-5-메틸-옥탄산, 3차-부틸 에스테르

톨루엔(200㎖)중 (S)-2-((R)-2-메틸-펜틸)-숙신산 4-3차-부틸 에스테르(6.0g, 23.22mmol) 및 트리에틸아민(3.64㎖, 26.19mmol)의 용액을 디페닐포스포릴 아지드(5.0㎖, 23.22㎖)로 처리하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 3시간 동안 환류 가열하고 단시간 동안 냉각한 후, 벤질 알콜(7.2㎖, 69.7mmol)을 첨가하고, 이 용액을 추가로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물이 냉각되도록 한 후, 이것을 에틸 에테르(200㎖)로 희석하고, 유기층을 합한 것을 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 연속적으로 세척하고 건조시켰다(Ma_2SO_4). 농축된 유기 성분을, 8:1 헥산:에틸 아세테이트로 용리하는 크로마토그래피(MPLC)로써 정제함으로써, (3S,5R)-3-벤지옥시카르보닐아미노-5-메틸-옥탄산, 3차-부틸 에스테르(6.4g, 75.8%)를 얻었다. MS: M+ 1: 364.2, 308.2.

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산, 3차-부틸 에스테르

THF(50㎖)중 (3S,5R)-3-벤지옥시카르보닐아미노-5-메틸-옥탄산, 3차-부틸 에스테르(2.14g, 5.88mmol)의 용액을 Pd/C(0.2g) 및 H_2로 50psi에서 2시간 동안 처리하였다. 이어서 반응 혼합물을 여과하고, 진공중에서 오일이 되게 농축하여, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산, 3차-부틸 에스테르를 정량적 수율로 얻었다. MS: M+ 1: 230.2, 174.1.

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산 히드로클로라이드

6N HCl(100㎖)중 (3S,5R)-아미노-5-메틸-옥탄산, 3차-부틸 에스테르(2.59g, 11.3mmol)의 슬러리를 18시간 동안 환류 가열하고, 냉각하고, 셀라이트 상에서 여과하였다. 여과액을 진공중에서 25㎖가 되게 농축하고, 그 결과의 결정을 수집하고, 건조시켜, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산 히드로클로라이드(mp 142.5-142.7℃, 1.2g, 50.56%)를 얻었다. 두 번째 수득물(0.91g)을 여과액으로부터 얻었다. $C_9H_{19}NO_2$·HCl에 대한 분석 계산치: C: 51.55, H: 9.61, N: 6.68, Cl: 16.91, 실측치: C:51.69, H: 9.72, N: 6.56, Cl: 16.63.

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산 히드로클로라이드 산염

메틸-3차-부틸 에테르 30㎖에 함유된 2S-(2R-메틸-펜틸)-숙신산-4-3차-부틸 에스테르 5.3g을 실온에서 트리에틸아민 3.5㎖와 반응시킨 후 디페닐포스포릴 아지드 6.4g과 반응시켰다. 이 반응을 45℃로 발열시키고 4시간 이상 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 정치시켜 상을 분리하였다. 하부층을 버리고, 상부층을 물로 세척한 후, 묽은 수성 HCl로 세척하였다. 이어서 상부층을 6N 수성 HCl 10㎖와 합하고, 45 내지 65 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 증류에 의해 약 10 내지 14 ㎖가 되게 농축하고, 약 5℃로 냉각하여 결정화되게 하였다. 생성물을 여과에 의해 수집하고, 생성물을 톨루엔으로 세척하고, 톨루엔에 재슬러리화하였다. 생성물을 진공중에서 가열함으로써 건조시켜, 백색 결정질 생성물 2.9g(67%)을 얻었다. 이 생성물을 수성 HCl로부터 재결정화하였다. mp 137℃.

실시예 6

메탄술폰산 (S)-3,7-디메틸-옥트-6-에닐 에스테르

0℃에서 CH_2Cl_2(800㎖)중 S-(-)-시트로넬롤(42.8g, 0.274mol) 및 트리에틸아민(91㎖, 0.657mol)에 CH_2Cl_2(200㎖)중 메탄술포닐 클로라이드(26㎖, 0.329mol)를 첨가하였다. 0℃에서 2시간 후, 용액을 1N HCl로 세척한 후 염수로 세척하였다. 유기상을 건조시키고($MgSO_4$) 농축하여, 표제 화합물을 오일(60.5g, 94%)로서 얻고, 이것을 추가로 정제하지 않고 사용하였다. MS, m/z(상대세기): 139[100%], 143[100%].

(R)-2,6-디메틸-옥트-2-엔

0℃에서 THF(1ℓ)중 메탄술폰산 (S)-3,7-디메틸-옥트-6-에닐 에스테르(60g, 0.256mol)에 리튬 알루미늄 수화물(3.8g, 0.128mol)을 첨가하였다. 7시간 후, 추가로 리튬 알루미늄 수화물 3.8g을 첨가하고, 용액을 실온으로 가온하였다. 18시간 후, 추가로 리튬 알루미늄 수화물 3.8g을 첨가하였다. 추가로 21시간 후, 반응물을 1N 시트르산으로 조심스럽게 급냉하고 용액을 추가로 염수로 희석하였다. 그 결과의 두 상을 분리하고, 유기상을 건조시키고($MgSO_4$), 농축하여, 표제 화합물을 오일로서 얻고, 이것을 추가로 정제하지 않고 사용하였다. MS, m/z(상대세기): 139[M+ H, 100%].

(R)-4-메틸-헥산산

(R)-4-메틸-헵탄산의 합성방법과 유사한 방법을 사용하여, 표제 산을 오일로서 얻었다(9.3g, 56%). MS, m/z(상대세기): 129[M-H, 100%].

(4R,5S)-4-메틸-3-((R)-4-메틸-헥사노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온

(4R,5S)-4-메틸-3-((R)-4-메틸-헵타노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온의 합성방법과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 오일로서 얻었다(35.7g, 95%). MS, m/z(상대세기): 290[M+ H] 100.

(3S,5R)-5-메틸-3-[1-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-일)-메타노일]-헵탄산 3차-부틸 에스테르

(3S,5R)-5-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-옥탄산 3차-부틸 에스테르의 제조방법과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 오일로서 얻었다(7.48g; 31%). MS, m/z(상대세기): 178[100%], 169[100%]; $[\alpha]_D$ = + 21.6($CHCl_3$중 c1).

(S)-2-((R)-2-메틸-부틸)-숙신산 4-3차-부틸 에스테르

0℃에서 H_2O(53㎖) 및 THF(176㎖)중 (3S,5R)-5-메틸-3-[1-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-일)-메타노일]-헵탄산 3차-부틸 에스테르(7.26g, 0.018mol)에 LiOH(0.8M 용액 37㎖)와 H_2O_2(30% 용액 10.57㎖)의 예비혼합 용액을 첨가하고 용액을 실온으로 가온하였다. 2시간 후, 중아황산나트륨(7g), 아황산나트륨(13g) 및 물(60㎖)을 첨가한 후, 두 층을 분리하고, 수성층을 에테르로 추출하였다. 유기상을 합한 것을 오일이 되게 농축하고, 이 오일을 헵탄(200㎖)에 용해시켰다. 그 결과의 고체를 여과 제거하고, 여과액을 건조시키고($MgSO_4$), 농축하여, 표제 화합물을 오일(4.4g)로서 얻고, 이것을 추가로 정제하지 않고 사용하였다. MS, m/z(상대세기): 243 [100%].

(3S,5R)-3-벤지옥시카르보닐아미노-5-메틸-헵탄산, 3차-부틸 에스테르

이 화합물을, (S)-2-((R)-2-메틸-부틸)-숙신산 4-3차-부틸 에스테르를 출발물질로 하여, 전술된 바와 같이 제조함으로써, (3S,5R)-3-벤지옥시카르보닐아미노-5-메틸-헵탄산, 3차-부틸 에스테르를 오일(수율 73.3%)로서 얻었다.

^1H NMR(400MHz; $CDCl_3$) δ 0.84(t,3H,J=7.33Hz), 0.89(d,3H,J=6.60Hz), 1.12-1.38(m,4H), 1.41(s,9H), 1.43-1.59(m,2H), 2.42(m,2H), 4.05(m,1H), 5.07(t,2H,J=12.95Hz) 및 7.28-7.34(m,5H).

(3S,5R)-아미노-5-메틸-헵탄산, 3차-부틸 에스테르

이 화합물을, (3S,5R)-3-벤지옥시카르보닐아미노-5-메틸-옥탄산, 3차-부틸 에스테르 대신에 (3S,5R)-3-벤지옥시카르보닐아미노-5-메틸-헵탄산, 3차-부틸 에스테르를 출발물질로 하여, 전술된 바와 같이 제조함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

^{1}H NMR(400MHz; $CDCl_3$) δ 0.84(중첩 t 및 d, 6H), 1.08-1.16(m,2H), 1.27-1.30(m,2H), 1.42(s,9H), 1.62(br s,2H), 2.15(dd,1H,J=8.54 및 15.62Hz), 2.29(dd,1H,J=4.15 및 15.37Hz), 및 3.20(br s,2H).

(3S,5R)-아미노-5-메틸-헵탄산 히드로클로라이드

3N HCl중 (3S,5R)-아미노-5-메틸-헵탄산, 3차-부틸 에스테르(1.44g, 6.69mmol)의 슬러리를 3시간 동안 환류 가열하고, 뜨거운 셀라이트 상에서 여과하고, 농축 건조시켰다. 그 결과의 고체를 에틸 에테르로 연마하여, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-헵탄산 히드로클로라이드(0.95g, 85%)(mp 126.3-128.3℃)를 얻었다.

실시예 7

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-노난산

(R)-4-메틸-옥탄산

염화리튬(0.39g, 9.12mmol) 및 염화구리(I)(0.61g, 4.56mmol)를 상온에서 THF 45㎖에서 합하고, 15분 동안 교반하고, 0℃로 냉각하면서 에틸마그네슘 브로마이드(THF 1M 용액, 45㎖, 45mmol)를 첨가하였다. (S)-시트로넬릴 브로마이드(5.0g, 22.8mmol)를 적가하고, 용액을 상온으로 서서히 가온하면서 밤새 교반하였다. 포화 NH_4Cl(수성)을 조심스럽게 첨가함으로써 상기 반응물을 급냉시키고, Et_2O 및 포화 NH_4Cl(수성)과 함께 30분 동안 교반하였다. 상을 분리하고 유기상을 건조시키고($MgSO_4$) 농축하였다. 조질 (R)-2,6-디메틸-데크-2-엔을 정제하지 않고 사용하였다. 0℃에서 아세톤 50㎖중 (R)-2,6-디메틸-데크-2-엔(3.8g, 22.8mmol)의 용액에 존스 시약(Jones' reagent)(H_2SO_4(수성)중 2.7M, 40㎖, 108mmol)을 첨가하고, 이 용액을 상온으로 서서히 가온하면서 밤새 교반하였다. 혼합물을 Et_2O와 H_2O 사이에 분배시키고, 상을 분리하고, 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(8:1 헥산:EtOAc)에 의해 정제하여, 표제 화합물 2.14g(59%)을 무색 오일로서 얻었다. LRMS: m/z 156.9(M+). CrO_3 26.7g과 H_2SO_4 23㎖을 합하고 H_2O로써 100㎖가 되게 희석함으로써, 2.7M 용액으로서의 존스 시약을 제조하였다.

(4R,5S)-4-메틸-3-((R)-4-메틸-옥타노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온

0℃에서 CH_2Cl_2 25㎖중 (R)-4-메틸-옥탄산(2.14g, 13.5mmol)에 DMF 3방울을 첨가하고, 옥살릴 클로라이드(1.42㎖, 16.2mmol)를 첨가하여 강한 기체 발생을 유발시켰다. 이 용액을 즉시 상온으로 가온하고, 30분 동안 교반하고, 농축하였다. 그러는 동안, -78℃에서 THF 40㎖중 옥사졸리디논(2.64g, 14.9mmol)의 용액에 n-부틸리튬(헥산중 1.6M 용액, 9.3㎖, 14.9mmol)을 적가하였다. 이 혼합물을 10분 동안 교반하면서 THF 10㎖중 산 클로라이드를 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 후, 즉시 상온으로 가온하고, 포화 NH_4Cl로써 급냉시켰다. 혼합물을 Et_2O와 포화 NH_4Cl(수성) 사이에 분배시키고, 상을 분리하고, 유기상을 건조시키고($MgSO_4$), 농축하여, 표제 화합물 3.2g을 무색 오일로서 얻었다. LRMS: m/z 318.2(M+).

(3S,5R)-5-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-노난산 3차-부틸 에스테르

-78℃에서 THF 30㎖중 디이소프로필아민(1.8㎖, 12.6mmol)의 용액에 n-부틸리튬(헥산중 1.6M 용액, 7.6㎖, 12.1mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 10분 동안 교반하면서 여기에 THF 10㎖중 (4R,5S)-4-메틸-3-((R)-4-메틸-옥타노일)-5-페닐-옥사졸리딘-2-온(3.2g, 10.0mmol)를 적가하였다. 이 용액을 30분 동안 교반하고, -50℃에서 t-부틸 브로모아세테이트(1.8㎖, 12.1mmol)를 빠르게 적가하고, 혼합물을 3시간에 걸쳐 10℃로 서서히 가온하였다. 혼합물을

Et_2O와 포화 NH_4Cl(수성) 사이에 분배시키고, 상을 분리하고, 유기상을 건조시키고($MgSO_4$), 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(16:1 내지 8:1 헥산:EtOAc)에 의해 정제하여, 표제 화합물 2.65g(61%)을 무색 결정질 고체(mp = 84-86℃)로서 얻었다. $[\delta]_D^{23}$ + 17.1(c = 1.00, $CHCl_3$).

(S)-2-((R)-2-메틸-헥실)-숙신산 4-3차-부틸 에스테르

0℃에서 THF 20㎖중 (3S,5R)-5-메틸-3-((4R,5S)-4-메틸-2-옥소-5-페닐-옥사졸리딘-3-카르보닐)-노난산 3차-부틸 에스테르(2.65g, 6.14mmol)의 용액에, H_2O 10㎖중 LiOH 1수화물(1.0g, 23.8mmol)과 과산화수소(30중량% 수용액, 5.0㎖)의 예냉된(0℃) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 90분 동안 격렬하게 교반하고, 이어서 상온으로 가온하고, 90분 동안 교반하였다. 0℃에서 10% $NaHSO_3$(수성) 100㎖를 첨가함으로써 반응물을 급냉시킨 후, Et_2O로 추출하였다. 상을 분리하고, 유기상을 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 농축하였다. 표제 화합물을 정제하지 않고 사용하였다.

(3S,5R)-3-벤지옥시카르보닐아미노-5-메틸노난산, 3차-부틸 에스테르

표제 화합물을, (S)-2-((R)-2-메틸펜틸)-숙신산, 4-3차-부틸 에스테르 대신에 (S)-2-((R)-2-메틸헥실)-숙신산, 4-3차-부틸 에스테르를 출발물질로 하여, 전술된 바와 유사하게 제조함으로써, 표제 화합물을 오일(수율 71.6%)로서 얻었다.

^1H NMR(400MHz; $CDCl_3$) δ 0.81(t,3H,J=4.40Hz), 0.85(d,3H,J=6.55Hz), 1.06-1.20(m,7H), 1.36(s,9H), 1.38-1.50(m,2H), 2.36(m,2H), 3.99(m,1H), 5.02(m+ s,3H) 및 7.28-7.28(m,5H).

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-노난산, 3차-부틸 에스테르

이 화합물을, (3S,5R)-3-벤지옥시카르보닐아미노-5-메틸-옥탄산, 3차-부틸 에스테르 대신에 (3S,5R)-3-벤지옥시카르보닐아미노-5-메틸-노난산, 3차-부틸 에스테르를 출발물질로 하여, 전술된 바와 같이 제조하였다. 수율 = 97%.

^1H NMR(400MHz; $CDCl_3$) δ 0.82(중첩 d 및 t, 6H), 1.02-1.08(m,1H), 1.09-1.36(m,6H), 1.39(s,9H), 1.47(br s,1H), 1.80(s,2H), 2.13(dd,1H,J=8.54 및 15.61Hz) 및 2.27(dd,1H,J=4.15 및 15.38Hz).

(3S,5R)-3-아미노-5-메틸-노난산 히드로클로라이드

3N HCl(100㎖)중 (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-노난산, 3차-부틸 에스테르(1.50g, 6.16mmol)의 혼합물을 3시간 동안 환류 가열하고, 뜨거운 셀라이트 상에서 여과하고, 진공중에서 30㎖가 되게 농축하였다. 그 결과의 결정을 수집하고, 추가의 3N HCl로 세척하고, 건조시켜 표제 화합물(mp 142.5-143.3℃)을 얻었다. 추가의 수득물을 여과액으로부터 얻었다(1.03g, 70.4%). $C_{10}H_{21}NO_2$·HCl에 대한 분석 계산치: C: 53.68, H: 9.91, N: 6.26, Cl: 15.85, 실측치: C:53.89, H: 10.11, N: 6.13, MS: M+ 1: 188.1

생물학적 실시예

본 발명에서 알파-2-델타 리간드로서 사용되기에 적합한 화합물의 생물학적 활성을, [^{3}H]가바펜틴 및 돼지 뇌조직에서 유래된 α2-δ 아단위를 사용하여 방사선리간드 결합 분석법으로 측정할 수 있다(문헌[N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U.K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G.N., J.Biol.Chem., 1996;271:5879-5776]을 참고).

실시예 1: 마비된 쥐의 배뇨반사에 대한 알파-2-델타 리간드의 효과에 대한 연구

1.0 물질 및 방법:

동물

체중이 약 225g인, 제왕절개-분만된(CD) 쥐 4마리를 우레탄으로써 마비시키고, 연속적 방광검사를 수행하였다.

동물을 우레탄(1.2g/㎏, i.p.)으로 마비시켰다. 혈압 및 심박수의 안정성, 및 손톱으로 꼬집는 것에 대한 뒷다리의 움츠림의 결여로써 마비도(depth of anaesthesia)를 평가하였다. 필요하다면, 추가 투여량의 우레탄(0.1g/㎏-1, i.v.)을 투여하였다.

환자의 기도를 유지하기 위해서 기관에 관을 삽입하고, 약물 투여를 위해 외경정맥에 캐뉼라를 삽입하고, 동맥 혈압을 측정하기 위해 헤파린화 캐뉼라(0.9 중량/부피% 식염수중 20단위/㎖ 헤파린)를 총경동맥에 삽입하였다.

혈압을 압력변환기로 측정하고, 폰마(PoneMah)(린톤 피티와이 리미티드 영국(Linton Pty Ltd UK))를 사용하여, 혈압으로부터 온-라인 상으로 전자적으로 유래된 심박수(HR)를 측정하였다. 체온을 직장 체온계로써 감시하고, 항온 블렝킷 시스템(영국, 하바드(Harvard))을 사용하여 36 내지 38 ℃로 유지하였다. 동물이 실험 기간 내내 자발적으로 호흡할 수 있게 허용하였다.

정중앙 복부를 절개함으로써 방광을 노출시켰다. 캐뉼라(내경 약 0.52㎜ 및 외경 1.2㎜)를, 방광에의 주입 수단임에 동시에 방광내압의 기록 수단으로서, 방광 정부에 삽입하였다. 쥐의 시간당 최대 이뇨 속도를 모방하기 위해서, 방광에 생리식염수(0.9%)를 0.046㎖/min의 속도로 주입하였다(문헌[Klevmark B(1974)-Motility of the urinary bladder in cats during filling at physiological rates. I. Intravesical pressure patterns studied by a new method of cystometry. Acta Physiol Scand 90(3):565-77]을 참고).

상기 외과적 절차가 끝나면, 동물을 약 30분 동안 안정화시켰다. 안정화 시간이 끝난 후, 방광검사를 수행하고, 가바펜틴-HCl(0.3, 1, 3 및 10 ㎎/㎏를 정맥내 투여)에 대한 방광 기능(배뇨 간격)을 감시하였다.

통계학적 분석

처리군들 사이의 차이를 ANOVA를 사용하여 연구하였다.

화합물

가바펜틴-HCl(영국의 토크리스(Tocris))을 식염수에 용해시켰다.

2.0 결과:

배뇨 간격

배뇨 간격은, 가바펜틴에 대해, 해당 대조군에 비해 증가하였다(도 1을 참고). 가바펜틴은 배뇨 간격을 투여량-의존 방식으로 크게 연장시킨다는 것이 본 연구에서 밝혀졌다. 실제로, 정맥내 투여된 가바펜틴 10㎎/㎏은 해당 대조군에 비해 배뇨 간격을 크게 연장시켰다(3.1±0.29 v 9.89±2.72 분, P<0.05). 배뇨 간격이 개선된 결과, 방광 용량은 가바펜틴에 대해 200%만큼 크게 개선되었다. 가바펜틴은, 10㎎/㎏로 투여되는 경우, 배뇨 효율, 요의 저류 또는 배뇨시 방광 수축에 어떤 나쁜 영향도 미치지 않는다는 것을 주목하도록 한다.

따라서, 알파-2-델타 리간드의 투여는 방광 용량을 증가시키고, 암컷 동물의 LUTS를 감소시키므로, 이것을 OAB와 연관된 LUTS의 치료에 사용할 수 있다는 것을 알게 되었다.

실시예 2: 수컷 본태성고혈압쥐(SHR)에 있어서, 배뇨빈도 및 방광압에 대한 알파-2-델타 리간드의 효과

1.0 물질 및 방법:

수컷 본태성고혈압쥐 8마리를, 데이타 사이언시즈 인터내셔널(Data Sciences International: DSI) 원격 트랜스폰더(TL11M2-C50-PXT)로써 외과적으로 처치하여 마련하였다. 방광 정부을 통해 삽입된 압력 카테터의 도움을 받아 방광압을 계속 감시하였다.

플라시보 또는 피하 투여된(s/c) 60㎎/㎏ 가바펜틴에 대해, 방광 변수(방광압, 배뇨압 및 배뇨 횟수)를 기록하였다.

2.0 결과:

도 2에 도시된 바와 같이, 피하 투여된 60㎎/㎏ 가바펜틴은 배뇨 간격을 크게 단축시킴으로써($P<0.05$) 방광 용량을 증가시켰다. 더욱이, 하부요로증상(LUTS)에 있어 중요하게도, 배뇨 주기중 충만 단계 동안의 평균 방광압은, 가바펜틴에 대해, 해당 대조군에 비해 크게 감소되었다($P<0.05$)(도 3을 참고).

따라서, 알파-2-델타 리간드의 투여는 수컷 동물에 있어 방광 용량을 증가시키고 LUTS를 감소시키므로, 이것을 BPH와 연관된 LUTS의 치료에 사용할 수 있다는 것을 알게 되었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

OAB (과민성 방광) 및(또는) BPH (양성 전립선 비대증)와 연관된 요실금 이외의 LUTS (하부요로증상)의 치료제의 제조에 있어서의, 알파-2-델타 리간드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도.

청구항 2.

OAB 및(또는) BPH와 연관된 LUTS의 치료제의 제조에 있어서의, 알파-2-델타 리간드와, (i) α1-아드레날린 길항제; (ii) NRI 및(또는) SRI 활성을 갖는 화합물; (iii) HMG Co-A 환원효소 저해제; (iv) PDEV 저해 화합물; (v) 무스카린 길항제; 또는 (vi) COX 저해제 중에서 선택된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 조합의 용도.

청구항 3.

제 2 항에 있어서, 알파-2-델타 리간드가 COX 저해제와의 조합이고, COX 저해제가 COX2 저해제인 용도.

청구항 4.

BPH와 연관된 LUTS의 치료제의 제조에 있어서의, 알파-2-델타 리간드와 인간 5-α 환원효소 저해 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 조합의 용도.

청구항 5.

제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, LUTS가 요실금 이외의 것인 용도.

청구항 6.

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, LUTS가 BPH와 연관된 것인 용도.

청구항 7.

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, LUTS가 OAB와 연관된 것인 용도.

청구항 8.

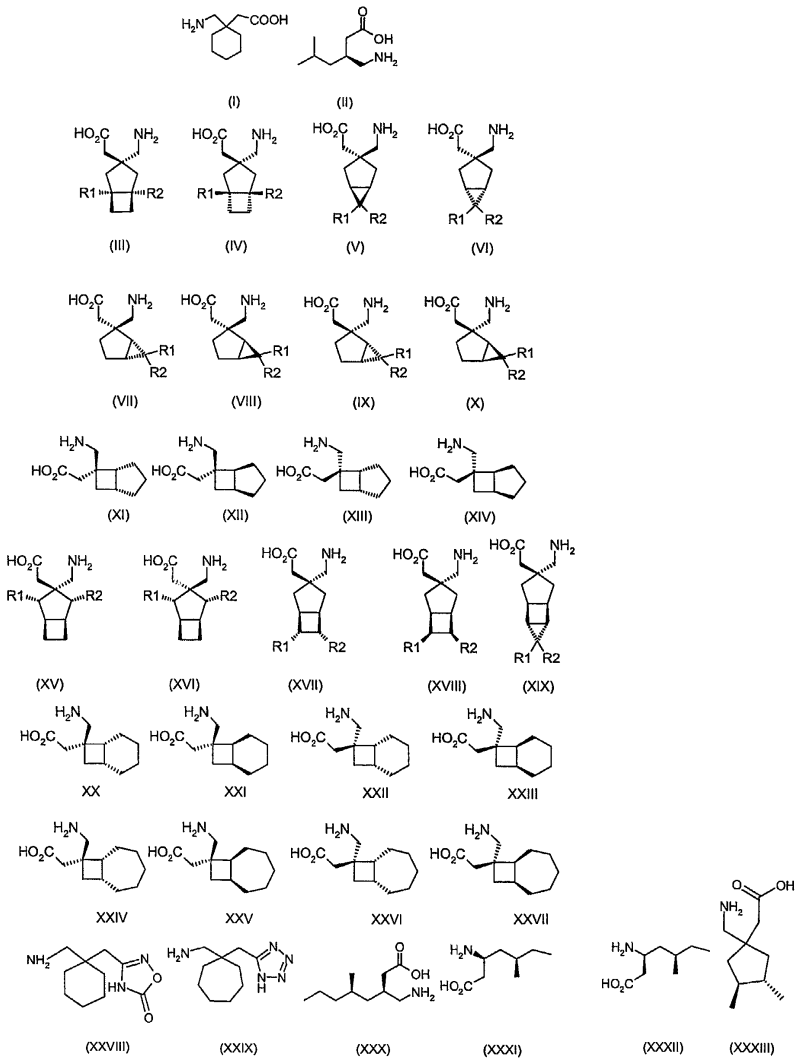
제 7 항에 있어서, OAB가 OAB Dry인 용도.

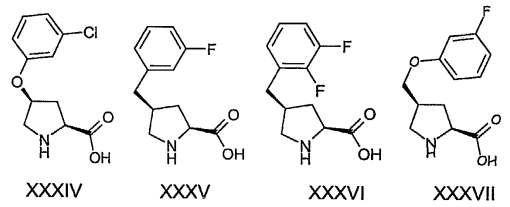
청구항 9.

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, LUTS가 빈뇨 증상인 용도.

청구항 10.

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 알파-2-델타 리간드가 하기 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 중에서 선택되는 것인 용도.



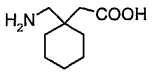


상기 식에서, R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 H, 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 알킬, 3 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택되지만, 단 화학식 XVIII의 트리시클로옥탄 화합물의 경우를 제외하고, R^1 및 R^2가 동시에 수소는 아니다.

청구항 11.

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 알파-2-델타 리간드가 하기 화학식 I의 가바펜틴, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 중에서 선택되는 것인 용도.

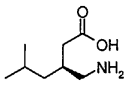
<화학식 I>



청구항 12.

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 알파-2-델타 리간드가 하기 화학식 II의 프레가발린, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 중에서 선택되는 것인 용도.

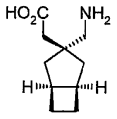
<화학식 II>



청구항 13.

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 알파-2-델타 리간드가 하기 화학식 III'의 (1α,3α,5α)(3-아미노-메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 중에서 선택되는 것인 용도.

<화학식 III'>



청구항 14.

OAB 및(또는) BPH와 연관된 요실금 이외의 LUTS의 치료를 필요로 하는 환자에게 알파-2-델타 리간드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여함을 포함하는, OAB 및(또는) BPH와 연관된 요실금 이외의 LUTS의 치료 방법.

청구항 15.

제 14 항에 있어서, 상기 리간드가 제 10 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에서 정의된 것인 방법.

청구항 16.

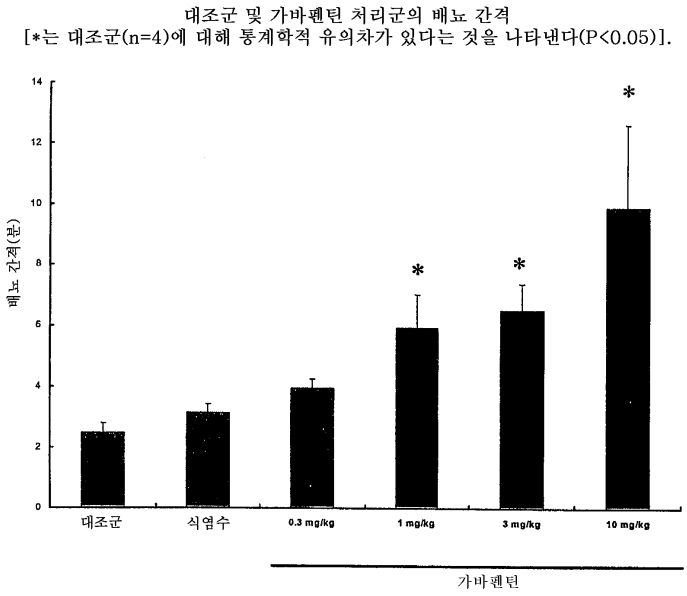
OAB 및(또는) BPH와 연관된 LUTS의 치료에 동시적, 개별적 또는 순차적으로 사용되는 병용제제로서의, 알파-2-델타 리간드, 및 (i) α1-아드레날린 길항제; (ii) NRI 및(또는) SRI 활성을 갖는 화합물; (iii) HMG Co-A 환원효소 저해제; (iv) PDEV 저해제; (v) 무스카린 길항제; 또는 (vi) COX 저해제 중에서 선택된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 함유하는 약학적 제제.

청구항 17.

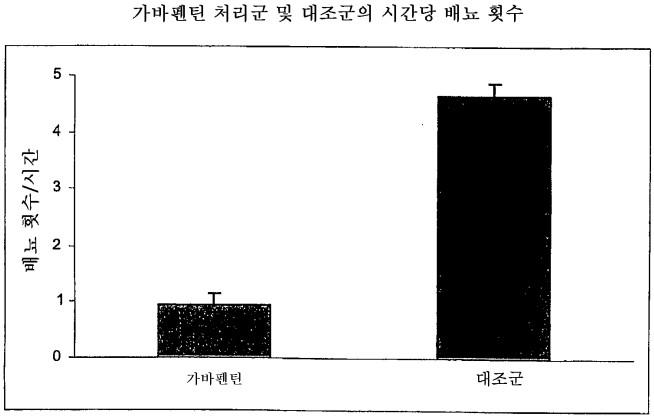
BPH와 연관된 LUTS의 치료에 동시적, 개별적 또는 순차적으로 사용되는 병용제제로서의, 알파-2-델타 리간드 및 인간 5-α 환원효소 저해 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 함유하는 약학적 제제.

도면

도면1



도면2



도면3

가바펜틴 처리군(60㎎/㎏ s/c) 및 대조군의
배뇨 주기의 충만 단계 동안의 평균 방광압

