



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년04월03일
 (11) 등록번호 10-0891438
 (24) 등록일자 2009년03월26일

(51) Int. Cl.
A61K 31/485 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2004-7004002
 (22) 출원일자 2004년03월18일
 심사청구일자 2007년07월13일
 번역문제출일자 2004년03월18일
 (65) 공개번호 10-2004-0044953
 (43) 공개일자 2004년05월31일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2002/010460
 국제출원일자 2002년09월18일
 (87) 국제공개번호 WO 2003/024444
 국제공개일자 2003년03월27일
 (30) 우선권주장
 10146275.1 2001년09월18일 독일(DE)
 (56) 선행기술조사문헌
 GB0857194 A
 DE3129982 A
 전체 청구항 수 : 총 33 항

(73) 특허권자
 그뤼넨탈 게엠베하
 독일 데-52078 아헨 치글러슈트라쎄 6
 (72) 발명자
 크리스토프토마스
 독일52080아헨쉴더슈트라쎄42
 (74) 대리인
 이병호, 장훈

심사관 : 장제환

(54) 무스카린 길항제와 선택된 오피오이드와의 배합물 및 이를 포함하는 요실금 치료용 약제학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 증가하는 요의 또는 요실금 치료용 약제를 제조하기 위한, 그룹 A의 화합물, 특히, 오피오이드와 그룹 B의 화합물, 특히, 항무스카린제 및 주로 말초 작용을 갖는 기타 물질과의 배합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 증가하는 요의 또는 요실금을 치료하기 위한, 상응하는 약제 및 증가하는 요의 또는 요실금의 치료방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

트라마돌, 0-데메틸트라마돌 또는 0-데메틸-N-모노-데메틸-트라마돌을 포함하는 그룹(a),

코데인, 텍스트로프로폭시펜, 디하이드로코데인, 디페녹실레이트, 에틸모르핀, 맵타지놀, 날부핀, 페티딘(메페리딘), 킬리딘, 트라마돌, 비미놀, 부토르판올, 텍스트로모라미드, 데조신, 디아세틸모르핀(헤로인), 하이드로코돈, 하이드로모르폰, 케토베미돈, 레보메타돈, 레보메타딜 아세테이트[1- α -아세틸메타돌(LAAM)], 레보르파놀, 모르핀, 날로르핀, 옥시코돈, 펜타조신, 피리트라미드, 알펜타닐, 부프레노르핀, 에토르핀, 펜타닐, 레미펜타닐 또는 서펜타닐을 포함하는 그룹(b),

화학식 I의 1-페닐-3-디메틸아미노-프로판 화합물을 포함하는 그룹(c),

치환된 화학식 II의 6-디메틸아미노메틸-1-페닐사이클로hex산 화합물을 포함하는 그룹(d) 및

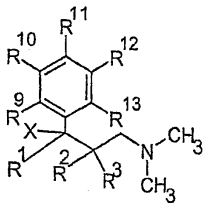
화학식 III의 6-디메틸아미노메틸-1-페닐-사이클로hex산 화합물을 포함하는 그룹(e)

로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 A와,

아트로핀, 옥시부티닌, 프로피베린, 프로판테린, 에메프로늄, 트로스피움, 툴테로딘, 다리페나신 및 α, α -디페닐아세트산 4-(N-메틸피페리딜) 에스테르 뿐만 아니라 둘로세틴, 이미프라민 및 데스모프레신으로 이루어진 항무스카린제로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 B

의 활성 배합물을 포함하는, 증가하는 요의(an increased urge to urinate) 또는 요실금 치료용 약제학적 조성물.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

X는 OH, F, Cl, H 및 OC(O)R⁷로부터 선택되고, 여기서, R⁷은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₃-알킬로부터 선택되고,

R¹은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₄-알킬로부터 선택되며,

R² 및 R³은 각각 서로 독립적으로 H, 또는 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₄-알킬로부터 선택되거나,

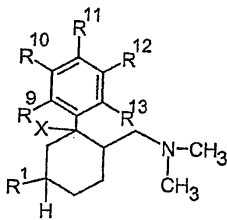
R²와 R³은 함께, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 포화 C₄₋₇-사이클로알킬 라디칼을 형성하고,

R⁹ 내지 R¹³은 각각 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃; SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐로부터 선택되고, 여기서, R¹⁴는 C₁₋₆-알킬; 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 피리딜, 티에닐, 티아졸릴, 페닐, 벤질 또는 퀴에틸; PO(O-C₁₋₄-알킬)₂, CO(OC₁₋₅-알킬), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-알킬), CO(C₁₋₅-알킬), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸

및 CO-C₆H₄-R¹⁵로부터 선택되고 여기서, R¹⁵는 오르토-OCOC₁₋₃-알킬, 메타-CH₂N(R¹⁶)₂ 또는 파라-CH₂N(R¹⁶)₂이고, 여기서, R¹⁶은 C₁₋₄-알킬 또는 4-모르폴리노이고, 라디칼 R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶에서 알킬 그룹은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않으며, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있으며, R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 서로 독립적으로 H; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐, 벤질 또는 페닐로부터 선택되거나,

R⁹와 R¹⁰ 또는 R¹⁰과 R¹¹은 함께, OCH₂O, OCH₂CH₂O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH₃)O, OC(CH₃)=CH, (CH₂)₄ 또는 OCH=CHO 환을 형성한다.

화학식 II



위의 화학식 II에서,

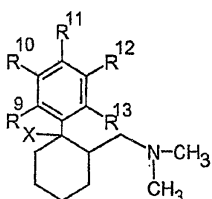
X는 OH, F, Cl, H 및 OC(O)R⁷로부터 선택되고, 여기서, R⁷은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₃-알킬로부터 선택되고,

R¹은 C₁₋₄-알킬, 벤질, CF₃, OH, OCH₂-C₆H₅, O-C₁₋₄-알킬, Cl 및 F로부터 선택되며,

R⁹ 내지 R¹³은 각각 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃; SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐로부터 선택되고, 여기서, R¹⁴는 C₁₋₆-알킬; 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 피리딜, 티에닐, 티아졸릴, 페닐, 벤질 또는 페닐; PO(O-C₁₋₄-알킬)₂, CO(OC₁₋₅-알킬), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-알킬), CO(C₁₋₅-알킬), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸ 및 CO-C₆H₄-R¹⁵로부터 선택되고, 여기서, R¹⁵는 오르토-OCOC₁₋₃-알킬, 메타-CH₂N(R¹⁶)₂ 또는 파라-CH₂N(R¹⁶)₂이고, 여기서, R¹⁶은 C₁₋₄-알킬 또는 4-모르폴리노이고, 라디칼 R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶에서 알킬 그룹은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않으며, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있으며, R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 서로 독립적으로 H; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐, 벤질 또는 페닐로부터 선택되거나,

R⁹와 R¹⁰ 또는 R¹⁰과 R¹¹은 함께, OCH₂O, OCH₂CH₂O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH₃)O, OC(CH₃)=CH, (CH₂)₄ 또는 OCH=CHO 환을 형성한다.

화학식 III



위의 화학식 III에서,

X는 OH, F, Cl, H 및 OC(O)R⁷로부터 선택되고, 여기서, R⁷은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₃-알킬로부터 선택되고,

R⁹ 내지 R¹³은 각각 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR^{17,18}, SOCH₃, SOCF₃; SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR^{17,18}; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐로부터 선택되고, 여기서, R¹⁴는 C₁₋₆-알킬; 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 피리딜, 티에닐, 티아졸릴, 페닐, 벤질 또는 펜에틸; PO(O-C₁₋₄-알킬)₂, CO(OC₁₋₅-알킬), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-알킬), CO(C₁₋₅-알킬), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸ 및 CO-C₆H₄-R¹⁵로부터 선택되고, 여기서, R¹⁵는 오르토-OCOC₁₋₃-알킬, 또는 메타-CH₂N(R¹⁶)₂ 또는 파라-CH₂N(R¹⁶)₂이고, 여기서, R¹⁶은 C₁₋₄-알킬 또는 4-모르폴리노이고, 라디칼 R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶에서 알킬 그룹은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않으며, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있으며, R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 서로 독립적으로 H; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐, 벤질 또는 펜에틸로부터 선택되거나,

R⁹와 R¹⁰ 또는 R¹⁰과 R¹¹은 함께, OCH₂O, OCH₂CH₂O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH₃)O, OC(CH₃)=CH, (CH₂)₄ 또는 OCH=CHO 환을 형성하며, 단 R⁹, R¹¹ 및 R¹³이 H에 해당하고, R¹⁰과 R¹² 중의 하나가 H에 해당하며, 나머지 그룹이 OCH₃에 해당하는 경우, X는 OH일 수 없다.

청구항 2

제1항에 있어서, 그룹(a)에서의 화합물 A가 트라마돌, (+)-트라마돌, (+)-O-데메틸트라마돌 및 (+)-O-데메틸-N-모노-데메틸-트라마돌로부터 선택됨을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 그룹 (b)에서의 화합물 A가 코데인, 텍스트로프로폭시펜, 디하이드로코데인, 디페녹실레이트, 에틸모르핀, 맵타지놀, 날부핀, 페티딘(메페리딘), 킬리딘, 비미놀, 부토르판올, 데조신, 날로르핀, 펜타조신 및 부프레노르핀으로부터 선택됨을 특징으로 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 그룹 (c)에서의 화합물 A가,

X가 OH, F, Cl, OC(O)CH₃ 및 H로부터 선택되고,

R¹이 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₄-알킬로부터 선택되고,

R² 및 R³이 각각 서로 독립적으로 H, 및 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₄-알킬로부터 선택되거나,

R²와 R³이 함께, 포화되거나 포화되지 않고, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₅₋₆-사이클로알킬 라디칼을 형성하고,

R⁹ 내지 R¹³이, 라디칼 R⁹ 내지 R¹³ 중 3개 또는 4개가 H이어야 할 경우, 각각 서로 독립적으로 H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, 또는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₄-알킬; OR¹⁴ 및 SR¹⁴로부터 선택되고, 여

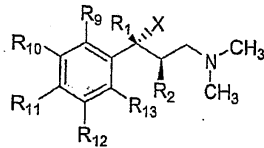
기서, R¹⁴는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₃-알킬로부터 선택되거나, R¹²와 R¹¹이 3,4-OCH=CH 환을 형성하는, 화학식 I에 따르는 화합물로부터 선택됨을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, R³이 H인 화학식 I의 화합물이 화학식 Ia의 상대 배열을 갖는 부분입체이성질체 형태이고, 당해 부분입체이성질체의 함량이 다른 부분입체이성질체의 함량보다 더 높은 혼합물로서, 또는 순수한 부분입체이성질체로서 사용되거나,

화학식 I의 화합물이 (+)-에난티오머 형태로서 사용됨을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

화학식 Ia



청구항 6

제4항에 있어서,

- (2RS, 3RS)-1-디메틸아미노-3-(3-메톡시-페닐)-2-메틸-펜탄-3-올,
- (2R, 3R)-1-디메틸아미노-3-(3-메톡시-페닐)-2-메틸-펜탄-3-올,
- (+)-(2R, 3R)-1-디메틸아미노-3-(3-메톡시-페닐)-2-메틸-펜탄-3-올,
- (2RS, 3RS)-3-(3,4-디클로로페닐)-1-디메틸아미노-2-메틸-펜탄-3-올,
- (2RS, 3RS)-3-(3-디플루오로메틸-페닐)-1-디메틸아미노-2-메틸-펜탄-3-올,
- (2RS, 3RS)-1-디메틸아미노-2-메틸-3-(3-메틸설파닐-페닐)-펜탄-3-올,
- (3RS)-1-디메틸아미노-3-(3-메톡시-페닐)-4,4-디메틸-펜탄-3-올,
- (2RS, 3RS)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-1-하이드록시-2-메틸-프로필)-페놀,
- (1RS, 2RS)-3-(3-디메틸아미노-1-하이드록시-1,2-디메틸-프로필)-페놀,
- (+)-(1R, 2R)-3-(3-디메틸아미노-1-하이드록시-1,2-디메틸-프로필)-페놀,
- (+)-(1R, 2R)-3-(3-디메틸아미노-1-하이드록시-1,2-디메틸-프로필)-페놀,
- (1R, 2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀,
- (-)-(1R, 2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀,
- (1S, 2S)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀,
- (+)-(1S, 2S)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀,
- (+)-(1R, 2R)-아세트산 3-디메틸아미노-1-에틸-1-(3-메톡시-페닐)-2-메틸-프로필 에스테르,
- (1RS)-1-(1-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)-1-(3-메톡시-페닐)-프로판-1-올,
- (2RS, 3RS)-3-(4-클로로페닐)-1-디메틸아미노-2-메틸-펜탄-3-올,
- (+)-(2R, 3R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-1-하이드록시-2-메틸-프로필)-페놀,
- (2RS, 3RS)-4-디메틸아미노-2-(3-메톡시-페닐)-3-메틸-부탄-2-올 및
- (+)-(2R, 3R)-4-디메틸아미노-2-(3-메톡시-페닐)-3-메틸-부탄-2-올로부터 선택된 화합물 A가 사용됨을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 선택된 화합물 A가 염산염 형태임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 그룹 (d)에서의 화합물 A가,

X가 OH, F, Cl, OC(O)CH₃ 및 H로부터 선택되고,

R¹이 C₁₋₄-알킬, CF₃, OH, O-C₁₋₄-알킬, Cl 및 F로부터 선택되고,

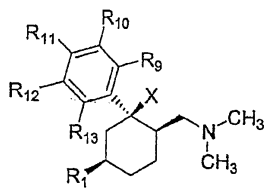
R⁹ 내지 R¹³이, 라디칼 R⁹ 내지 R¹³ 중 3개 또는 4개가 H이어야 할 경우, 각각 서로 독립적으로 H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, 또는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₄-알킬; OR¹⁴ 및 SR¹⁴로부터 선택되고, 여기서, R¹⁴는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₃-알킬로부터 선택되거나, R¹²와 R¹¹이 3,4-OCH=CH 환을 형성하는, 화학식 II에 따르는 화합물로부터 선택됨을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 화학식 II의 화합물이 화학식 IIa의 상대 배열을 갖는 부분입체이성질체 형태이고, 당해 부분입체이성질체의 함량이 다른 부분입체이성질체의 함량보다 더 높은 혼합물로서, 또는 순수한 부분입체이성질체로서 사용되거나,

화학식 II의 화합물이 (+)-에난티오머 형태로서 사용됨을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

화학식 IIa



청구항 10

제8항에 있어서,

- (1RS,3RS,6RS)-6-디메틸아미노메틸-1-(3-메톡시-페닐)-사이클로헥산-1,3-디올,
- (+)-(1R,3R,6R)-6-디메틸아미노메틸-1-(3-메톡시-페닐)-사이클로헥산-1,3-디올,
- (1RS,3RS,6RS)-6-디메틸아미노메틸-1-(3-하이드록시-페닐)-사이클로헥산-1,3-디올,
- (1RS,3RS,6RS)-6-디메틸아미노메틸-1-(3-메톡시-페닐)-사이클로헥산-1,3-디올,
- (+)-(1R,2R,5S)-3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-5-메틸-사이클로헥실)-페놀 및
- (1RS,2RS,5RS)-3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-5-트리플루오로메틸-사이클로헥실)-페놀로부터 선택된 화합물 A가 사용됨을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 선택된 화합물 A가 염산염 형태임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 그룹 (e)에서의 화합물 A가,

X가 OH, F, Cl, OC(O)CH₃ 및 H로부터 선택되고,

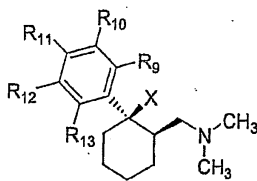
R⁹ 내지 R¹³이, 라디칼 R⁹ 내지 R¹³ 중 3개 또는 4개가 H이어야만 하는 경우, 각각 서로 독립적으로 H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, 또는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₄-알킬; OR¹⁴ 및 SR¹⁴로부터 선택되고, 여기서, R¹⁴는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₃-알킬로부터 선택되거나, R¹²와 R¹¹이 3,4-OCH=CH 환을 형성하는, 화학식 III에 따르는 화합물로부터 선택됨을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 화학식 III의 화합물이 화학식 IIIa의 상대 배열을 갖는 부분입체이성질체 형태이고, 당해 부분입체이성질체의 함량이 다른 부분입체이성질체의 함량보다 더 높은 혼합물로서, 또는 순수한 부분입체이성질체로서 사용되거나,

화학식 III의 화합물이 (+)-에난티오머 형태로서 사용됨을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

화학식 IIIa



청구항 14

제12항에 있어서,

- (+)-(1R,2R)-3-(2-디메틸아미노메틸-1-플루오로-사이클로헥실)-페놀,
- (+)-(1S,2S)-3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)-페놀,
- (1S,2S)-3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)-페놀,
- (-)-(1R,2R)-3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)-페놀,
- (1R,2R)-3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)-페놀,
- (-)-(1R,2R)-[2-(3-메톡시-페닐)-사이클로헥실메틸]-디메틸아민 및
- (1R,2R)-[2-(3-메톡시-페닐)-사이클로헥실메틸]-디메틸아민으로부터 선택된 화합물 A가 사용됨을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 선택된 화합물 A가 염산염 형태임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 있어서, 그룹 B가 다리페나신, 둘로세틴, 옥시부티닌 및 툴테로딘으로부터 선택됨을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 17

트라마돌, 0-데메틸트라마돌 또는 0-데메틸-N-모노-데메틸-트라마돌을 포함하는 그룹(a),

코데인, 텍스트로프로폭시펜, 디하이드로코데인, 디페녹실레이트, 에틸모르핀, 맵타지놀, 날부핀, 페티딘(메페리딘), 툴리딘, 트라마돌, 비미놀, 부토르판올, 텍스트로모라미드, 데조신, 디아세틸모르핀(헤로인), 하이드로코돈, 하이드로모르폰, 케토베미돈, 레보메타돈, 레보메타딜 아세테이트[1- α -아세틸메타돌(LAAM)], 레보르파놀, 모르핀, 날로르핀, 옥시코돈, 펜타조신, 피리트라미드, 알펜타닐, 부프레노르핀, 에토르핀, 펜타닐, 레미펜타닐 또는 서펜타닐을 포함하는 그룹(b),

화학식 I의 1-페닐-3-디메틸아미노-프로판 화합물을 포함하는 그룹(c),

치환된 화학식 II의 6-디메틸아미노메틸-1-페닐사이클로헥산 화합물을 포함하는 그룹(d),

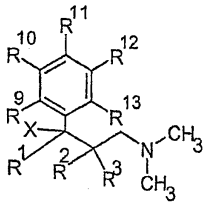
화학식 III의 6-디메틸아미노메틸-1-페닐-사이클로헥산 화합물을 포함하는 그룹(e)

로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 A와,

아트로핀, 옥시부티닌, 프로피베린, 프로판텔린, 에메프로늄, 트로스피움, 톨테로딘, 다리페나신 및 α, α -디페닐아세트산 4-(N-메틸피페리딜) 에스테르 뿐만 아니라 둘로세틴, 이미프라민 및 데스모프레신으로 이루어진 항무스카린제로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 B

와의 활성 배합물.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

X는 OH, F, Cl, H 및 $OC(O)R^7$ 로부터 선택되고, 여기서, R^7 은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C_{1-3} -알킬로부터 선택되고,

R^1 은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C_{1-4} -알킬로부터 선택되며,

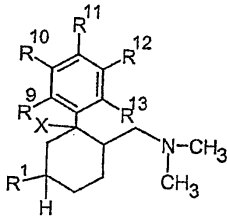
R^2 및 R^3 은 각각 서로 독립적으로 H, 또는 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C_{1-4} -알킬로부터 선택되거나,

R^2 와 R^3 은 함께, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 포화 C_{4-7} -사이클로알킬 라디칼을 형성하고,

R^9 내지 R^{13} 은 각각 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$; SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C_{1-6} -알킬; 및 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐로부터 선택되고, 여기서, R^{14} 는 C_{1-6} -알킬; 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 피리딜, 티에닐, 티아졸릴, 페닐, 벤질 또는 펜에틸; $PO(O-C_{1-4}-알킬)_2$, $CO(OC_{1-5}-알킬)$, $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}-알킬)$, $CO(C_{1-5}-알킬)$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$ 및 $CO-C_6H_4-R^{15}$ 로부터 선택되고, 여기서, R^{15} 는 오르토- $OCOC_{1-3}-알킬$, 메타- $CH_2N(R^{16})_2$ 또는 파라- $CH_2N(R^{16})_2$ 이고, 여기서, R^{16} 은 C_{1-4} -알킬 또는 4-모르폴리노이고, 라디칼 R^{14} , R^{15} 및 R^{16} 에서 알킬 그룹은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않으며, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있으며, R^{17} 및 R^{18} 은 각각 서로 독립적으로 H; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C_{1-6} -알킬; 및 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐, 벤질 또는 펜에틸로부터 선택되거나,

R^9 와 R^{10} 또는 R^{10} 과 R^{11} 은 함께, OCH_2O , OCH_2CH_2O , $OCH=CH$, $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$, $OC(CH_3)=CH$, $(CH_2)_4$ 또는 $OCH=CHO$ 환을 형성한다.

화학식 II



위의 화학식 II에서,

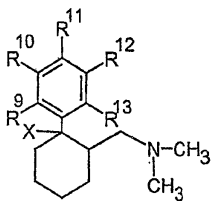
X는 OH, F, Cl, H 및 OC(O)R⁷로부터 선택되고, 여기서, R⁷은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₃-알킬로부터 선택되고,

R¹은 C₁₋₄-알킬, 벤질, CF₃, OH, OCH₂-C₆H₅, O-C₁₋₄-알킬, Cl 및 F로부터 선택되며,

R⁹ 내지 R¹³은 각각 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃; SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐로부터 선택되고, 여기서, R¹⁴는 C₁₋₆-알킬; 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 피리딜, 티에닐, 티아졸릴, 페닐, 벤질 또는 펜에틸; PO(O-C₁₋₄-알킬)₂, CO(OC₁₋₅-알킬), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-알킬), CO(C₁₋₅-알킬), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸ 및 CO-C₆H₄-R¹⁵로부터 선택되고, 여기서, R¹⁵는 오르토-OCOC₁₋₃-알킬, 메타-CH₂N(R¹⁶)₂ 또는 파라-CH₂N(R¹⁶)₂이고, 여기서, R¹⁶은 C₁₋₄-알킬 또는 4-모르폴리노이고, 라디칼 R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶에서 알킬 그룹은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않으며, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있으며, R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 서로 독립적으로 H; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐, 벤질 또는 펜에틸로부터 선택되거나,

R⁹와 R¹⁰ 또는 R¹⁰과 R¹¹은 함께, OCH₂O, OCH₂CH₂O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH₃)O, OC(CH₃)=CH, (CH₂)₄ 또는 OCH=CHO 환을 형성한다.

화학식 III



위의 화학식 III에서,

X는 OH, F, Cl, H 및 OC(O)R⁷로부터 선택되고, 여기서, R⁷은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₃-알킬로부터 선택되고,

R⁹ 내지 R¹³은 각각 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃; SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐로부터

선택되고, 여기서, R¹⁴는 C₁₋₆-알킬; 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 피리딜, 티에닐, 티아졸릴, 페닐, 벤질 또는 펜에틸; PO(O-C₁₋₄-알킬)₂, CO(OC₁₋₅-알킬), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-알킬), CO(C₁₋₅-알킬), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸ 및 CO-C₆H₄-R¹⁵로부터 선택되고, 여기서, R¹⁵는 오르토-OCOC₁₋₃-알킬, 메타-CH₂N(R¹⁶)₂ 또는 파라-CH₂N(R¹⁶)₂이고, 여기서, R¹⁶은 C₁₋₄-알킬 또는 4-모르폴리노이고, 라디칼 R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶에서 알킬 그룹은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않으며, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있으며, R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 서로 독립적으로 H; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐, 벤질 또는 펜에틸로부터 선택되거나,

R⁹와 R¹⁰ 또는 R¹⁰과 R¹¹은 함께, OCH₂O, OCH₂CH₂O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH₃)O, OC(CH₃)=CH, (CH₂)₄ 또는 OCH=CHO 환을 형성하며, 단 R⁹, R¹¹ 및 R¹³이 H에 해당하고, R¹⁰과 R¹² 중의 하나가 H에 해당하며, 나머지 그룹이 OCH₃에 해당하는 경우, X는 OH일 수 없다.

청구항 18

제17항에 있어서, 그룹 (a)에서의 화합물 A가 트라마돌, (+)-트라마돌, (+)-0-데메틸트라마돌 및 (+)-0-데메틸-N-모노-데메틸-트라마돌로부터 선택됨을 특징으로 하는 활성 배합물.

청구항 19

제17항에 있어서, 그룹 (b)에서의 화합물 A가 코데인, 텍스트로프로폭시펜, 디하이드로코데인, 디페녹실레이트, 에틸모르핀, 멩타지놀, 날부핀, 페티딘(메페리딘), 킬리딘, 비미놀, 부토르판올, 데조신, 날로르핀, 펜타조신 및 부프레노르핀으로부터 선택됨을 특징으로 하는 활성 배합물.

청구항 20

제17항에 있어서, 그룹 (c)에서의 화합물 A가,
X가 OH, F, Cl, OC(O)CH₃ 및 H로부터 선택되고,

R¹이 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₄-알킬로부터 선택되고,

R² 및 R³이 각각 서로 독립적으로 H 또는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₄-알킬로부터 선택되거나,

R²와 R³이 함께, 포화되거나 포화되지 않고, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₅₋₆-사이클로알킬 라디칼을 형성하고,

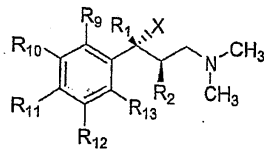
R⁹ 내지 R¹³이, 라디칼 R⁹ 내지 R¹³ 중 3개 또는 4개가 H이어야 하는 경우, 각각 서로 독립적으로 H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, 또는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₄-알킬; OR¹⁴ 및 SR¹⁴로부터 선택되고, 여기서, R¹⁴는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₃-알킬로부터 선택되거나, R¹²와 R¹¹이 3,4-OCH=CH 환을 형성하는 화학식 I에 따르는 화합물로부터 선택됨을 특징으로 하는 활성 배합물.

청구항 21

제20항에 있어서, R³이 H인 화학식 I의 화합물이 화학식 Ia의 상대 배열을 갖는 부분입체이성질체 형태이고, 당해 부분입체이성질체의 함량이 다른 부분입체이성질체의 함량보다 더 높은 혼합물로서, 또는 순수 부분입체이성질체로서 존재하거나,

화학식 I의 화합물이 (+)-에난티오머 형태임을 특징으로 하는 활성 배합물.

화학식 Ia



청구항 22

제20항에 있어서, 화합물 A가,

- (2RS, 3RS)-1-디메틸아미노-3-(3-메톡시-페닐)-2-메틸-펜탄-3-올,
- (2R, 3R)-1-디메틸아미노-3-(3-메톡시-페닐)-2-메틸-펜탄-3-올,
- (+)-(2R, 3R)-1-디메틸아미노-3-(3-메톡시-페닐)-2-메틸-펜탄-3-올,
- (2RS, 3RS)-3-(3, 4-디클로로페닐)-1-디메틸아미노-2-메틸-펜탄-3-올,
- (2RS, 3RS)-3-(3-디플루오로메틸-페닐)-1-디메틸아미노-2-메틸-펜탄-3-올,
- (2RS, 3RS)-1-디메틸아미노-2-메틸-3-(3-메틸설포닐-페닐)-펜탄-3-올,
- (3RS)-1-디메틸아미노-3-(3-메톡시-페닐)-4, 4-디메틸-펜탄-3-올,
- (2RS, 3RS)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-1-하이드록시-2-메틸-프로필)-페놀,
- (1RS, 2RS)-3-(3-디메틸아미노-1-하이드록시-1, 2-디메틸-프로필)-페놀,
- (+)-(1R, 2R)-3-(3-디메틸아미노-1-하이드록시-1, 2-디메틸-프로필)-페놀,
- (+)-(1R, 2R)-3-(3-디메틸아미노-1-하이드록시-1, 2-디메틸-프로필)-페놀,
- (1R, 2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀,
- (-)-(1R, 2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀,
- (1S, 2S)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀,
- (+)-(1S, 2S)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀,
- (+)-(1R, 2R)-아세트산 3-디메틸아미노-1-에틸-1-(3-메톡시-페닐)-2-메틸-프로필 에스테르,
- (1RS)-1-(1-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)-1-(3-메톡시-페닐)-프로판-1-올,
- (2RS, 3RS)-3-(4-클로로페닐)-1-디메틸아미노-2-메틸-펜탄-3-올,
- (+)-(2R, 3R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-1-하이드록시-2-메틸-프로필)-페놀,
- (2RS, 3RS)-4-디메틸아미노-2-(3-메톡시-페닐)-3-메틸-부탄-2-올 및
- (+)-(2R, 3R)-4-디메틸아미노-2-(3-메톡시-페닐)-3-메틸-부탄-2-올로부터 선택됨을 특징으로 하는 활성 배합물.

청구항 23

제17항에 있어서, 그룹 (d)에서의 화합물 A가,

X가 OH, F, Cl, OC(O)CH₃ 및 H로부터 선택되고,

R¹이 C₁₋₄-알킬, CF₃, OH, O-C₁₋₄-알킬, Cl 및 F로부터 선택되고,

R⁹ 내지 R¹³이, 라디칼 R⁹ 내지 R¹³ 중 3개 또는 4개가 H이어야 하는 경우, 서로 독립적으로 H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, 또는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₄-알킬; OR¹⁴ 및 SR¹⁴로부터 선택되고, 여기서,

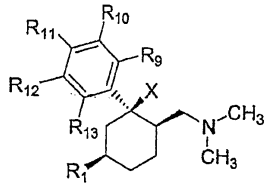
R¹⁴는 포화되거나 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₃-알킬로부터 선택되거나, R¹²와 R¹¹이 3,4-OCH=CH 환을 형성하는 화학식 II에 따르는 화합물로부터 선택됨을 특징으로 하는 활성 배합물.

청구항 24

제23항에 있어서, 화학식 II의 화합물이 화학식 IIa의 상대 배열을 갖는 부분입체이성질체 형태이고, 당해 부분입체이성질체의 함량이 다른 부분입체이성질체의 함량보다 더 높은 혼합물로서, 또는 순수 부분입체이성질체로서 존재하거나,

화학식 II의 화합물이 (+)-에난티오머 형태임을 특징으로 하는 활성 배합물.

화학식 IIa



청구항 25

제23항에 있어서, 화합물 A가,

- (1RS,3RS,6RS)-6-디메틸아미노메틸-1-(3-메톡시-페닐)-사이클로헥산-1,3-디올,
- (+)-(1R,3R,6R)-6-디메틸아미노메틸-1-(3-메톡시-페닐)-사이클로헥산-1,3-디올,
- (1RS,3RS,6RS)-6-디메틸아미노메틸-1-(3-하이드록시-페닐)-사이클로헥산-1,3-디올,
- (1RS,3SR,6RS)-6-디메틸아미노메틸-1-(3-메톡시-페닐)-사이클로헥산-1,3-디올,
- (+)-(1R,2R,5S)-3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-5-메틸-사이클로헥실)-페놀 및
- (1RS,2RS,5RS)-3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-5-트리플루오로메틸-사이클로헥실)-페놀로부터 선택됨을 특징으로 하는 활성 배합물.

청구항 26

제17항에 있어서, 그룹(e)에서의 화합물 A가,

X가 OH, F, Cl, OC(O)CH₃ 및 H로부터 선택되고,

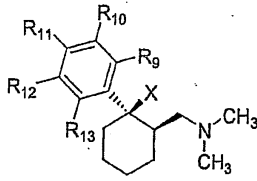
R⁹ 내지 R¹³은, 라디칼 R⁹ 내지 R¹³ 중 3개 또는 4개가 H에 해당해야만 하는 경우, 서로 독립적으로 H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, 또는 포화되거나 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₄-알킬; OR¹⁴ 또는 SR¹⁴로부터 선택되고, 여기서, R¹⁴는 포화되거나 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₃-알킬로부터 선택되거나, R¹² 및 R¹¹이 3,4-OCH=CH 환을 형성하는 화학식 III에 따르는 화합물로부터 선택됨을 특징으로 하는 활성 배합물.

청구항 27

제26항에 있어서, 화학식 III의 화합물이 화학식 IIIa의 상대 배열을 갖는 부분입체이성질체 형태이고, 당해 부분입체이성질체의 함량이 다른 부분입체이성질체의 함량보다 더 높은 혼합물로서, 또는 순수 부분입체이성질체로서 존재하거나,

화학식 III의 화합물이 (+)-에난티오머 형태임을 특징으로 하는 활성 배합물.

화학식 IIIa



청구항 28

제26항에 있어서, 화합물 A가,

- (+)-(1R,2R)-3-(2-디메틸아미노메틸-1-플루오로-사이클로헥실)-페놀,
- (+)-(1S,2S)-3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)-페놀,
- (1S,2S)-3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)-페놀,
- (-)-(1R,2R)-3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)-페놀,
- (1R,2R)-3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)-페놀,
- (-)-(1R,2R)-[2-(3-메톡시-페닐)-사이클로헥실메틸]-디메틸아민 및
- (1R,2R)-[2-(3-메톡시-페닐)-사이클로헥실메틸]-디메틸아민으로부터 선택됨을 특징으로 하는 활성 배합물.

청구항 29

제17항 내지 제28항 중의 어느 한 항에 있어서, 화합물 B가 다리페나신, 돌로세틴, 옥시부티닌 및 툴테로딘으로부터 선택됨을 특징으로 하는 활성 배합물.

청구항 30

제17항 내지 제28항 중의 어느 한 항에 따르는 활성 배합물을 포함하는, 증가하는 요의 또는 요실금 치료용 약제.

청구항 31

제1항에 있어서, 그룹(a), 그룹(b), 그룹(c), 그룹(d) 및 그룹(e)에서의 화합물 A와, 화합물 B의 성분들이 각각 라세미체 형태, 순수 입체이성질체 형태, 입체이성질체의 혼합물 형태, 산 형태, 염기 형태, 염 형태, 또는 용매화물 형태로 존재하는, 증가하는 요의 또는 요실금 치료용 약제학적 조성물.

청구항 32

제17항에 있어서, 그룹(a), 그룹(b), 그룹(c), 그룹(d) 및 그룹(e)에서의 화합물 A와, 화합물 B의 성분들이 각각 라세미체 형태, 순수 입체이성질체 형태, 입체이성질체의 혼합물 형태, 산 형태, 염기 형태, 염 형태, 또는 용매화물 형태로 존재하는, 활성 배합물.

청구항 33

제30항에 있어서, 붕해제, 율활제, 결합제, 충전제, 이형제, 용매, 향미제, 당, 담체, 희석제, 염료, 산화방지제, 왁스, 지방산 에스테르, 캐리어 물질, 방부제, 현탁 보조제 또는 이들의 배합물을 추가로 포함하는, 증가하는 요의 또는 요실금 치료용 약제.

명세서

<1> 본 발명은 증가하는 요의(尿意; an increased urge to urinate) 또는 요실금 치료용 약제를 제조하기 위한, 그룹 A의 화합물, 특히, 오피오이드와 그룹 B의 화합물, 특히, 항무스카린제 및 주로 말초 작용을 갖는 기타 물질과의 배합물의 용도 및 증가하는 요의 또는 요실금을 치료하기 위한 상응하는 약제 및 증가하는 요의 또는 요실금의 치료방법에 관한 것이다.

- <2> 요실금은 불수의적 뇨 배출이다. 요실금은 방광내의 압력이 요관을 폐쇄시키는 데 필요한 압력을 초과하는 경우, 통제되지 않고 발생한다. 한편으로는 방광 내부 압력의 증가(예: 배뇨근 불안정에 의한)로 인한 절박성 실금 및 다른 한편으로는 괄약근 압력의 감소(예: 출산 또는 외과 시술에 따르는)로 인한 긴장성 실금이 일어날 수 있다. 배뇨근은 조약한 다발의 다층 방광벽 근계이고, 배뇨근이 수축하여 소변의 배뇨를 유도하며 괄약근은 요도의 폐쇄근이다. 이러한 실금 형태의 혼합형 및 소위 범람성 실금 또는 반사성 실금(예: 척수 손상에 따르는 요실금)이 발생한다. 따라서, 요실금, 요의 및 증가된 배뇨 빈도는 모두 가능한 양성 전립선비대증의 증상이다. 이러한 복합체에 대한 추가의 상세한 설명이 문헌에 제시되어 있다[참조: Chutka, D. S. and Takahashi, P. Y., 1998, Drugs 560: 587-595].
- <3> "요의"는 방광 최대 용량에 도달(또는 초과)하는 경우, 뇨 배출(배뇨)을 목적으로 하는 방광 근육 장력의 증가 상태이다. 이러한 장력은 배뇨를 자극한다. 증가하는 요의는 특히 조기 또는 때로 통증을 수반하기도 하는, 소위 통증배뇨에 이르기까지의 증가하는 요의의 발생을 의미하는 것으로서 이해된다. 그 결과 명백하게 더 빈번한 배뇨를 유도한다. 이러한 원인은 특히, 방광염, 신경성 방광 장애 및 방광 결핵일 수 있다. 그러나 원인은 아직 완전히 규명되지 않았다.
- <4> 증가하는 요의 및 요실금은 상당히 불쾌한 것으로 인식되어 있으며, 따라서 당해 증상을 앓는 환자 중에 가능한 장기간 동안 개선시킬 필요가 있다.
- <5> 증가하는 요의 및 특히 요실금은 통상적으로, 하부 요로의 반사에 관여하는 물질을 사용하는 약제로 치료된다 [참조: Wein, A. J., 1998, Urology 51(Suppl. 21): 43-47]. 방광의 내부 압력에 관계하는 배뇨근에 억제 작용을 갖는 약제가 일반적이다. 이들 약제는, 예를 들면, 옥시부티닌, 프로피베린 또는 툴테로딘과 같은 부교감 신경 억제제, 이미프라민과 같은 삼환계 항우울제 또는 플라복세이트와 같은 근이완제를 포함한다. 특히 요도 또는 방광 경부의 저항을 증가시키는 다른 약제는 에페드린과 같은 α -아드레날린 수용체 및 클렌부타롤과 같은 β -아드레날린 수용체에 대한 친화력을 나타내거나, 오에스트라디올과 같은 호르몬이다.
- <6> 참고 문헌은 특히 항무스카린제 및 말초 작용을 갖는 기타 물질에 대해 사용된 치료학 및 치료방법을 정확하게 기술하고 있다[참조: K. E. Andersson et al., "The pharmacological treatment of urinary incontinence", BJU International(1999), 84, 923-947].
- <7> 특정 디아틸메틸피페라진 및 디아틸메틸피페리딘 또한 이러한 증상에 관하여 국제 공개특허공보 제WO 93/15062호에 기재되어 있다. 역시 트라마돌에서, 방광의 연동성 수축에 관한 래트 모델에서 방광 기능에 대한 긍정적인 효과가 입증되었다[참조: 니폰 신야쿠(Nippon-Shinyaku)의 국제 공개특허공보 제WO 98/46216호]. 문헌에 뇨 정체의 오피오이드 부작용의 특징에 관한 추가의 연구가 기재되어 있는데, 이로부터 약한 오피오이드(예: 디페녹실레이트[참조: Fowler et al., 1987 J. Urol 138: 735-738]와 메페리딘[참조: Doyle and Briscoe, 1976 Br J Urol 48: 329-335])에 의한, 혼합된 오피오이드 작용제/오피오이드 길항제(예: 부프레노르핀[참조: Malinovsky et al., 1998 Anesth Analg 87: 456-461; Drenger and Magora, 1989 Anesth Analg 69: 348-353], 펜타조신[참조: Shimizu et al. (2000) Br. J. Pharmacol. 131(3): 610-616] 및 날부핀[참조: Malinovsky et al., 1998, loc. cit.])에 의한 및 강력한 오피오이드(예: 모르핀[참조: Malinovsky et al., 1998, loc. cit.; Kontani und Kawabata, (1988); Jpn J Pharmacol. Sep; 48(1): 31]과 펜타닐[참조: Malinovsky et al., 1998, loc. cit.])에 의한 방광 기능의 영향에 대한 일부 지견이 생긴다. 그럼에도 불구하고, 이들 연구는 일반적으로 진통 활성 농도에서 수행된다.
- <8> 본원에 제기된 증상의 경우, 일반적으로 약제의 상당히 장기간 투여법의 문제가 있고, 진통제가 투여되는 다수의 상황과는 대조적으로, 환자가 매우 불쾌하지만 참을 수 있는 상황에 직면한다는 것을 고려해야 한다. 따라서, 이 때-진통제에 의한 것보다 그 이상으로- 환자가 하나의 고통을 또 다른 고통으로 대체하는 것을 원하지 않는 경우, 부작용이 방지된다는 것에 주의해야 한다. 또한, 요실금의 영구적인 치료에 있어서 진통 효과 역시 대부분은 바람직하지 않다.
- <9> 따라서, 본 발명의 목적은, 증가하는 요의 또는 요실금의 치료에 유익하고, 바람직하게는 이와 동시에, 활성 투여량으로 당해 기술 분야에 공지되어 있는 물질에 비해 적은 부작용 및/또는 진통 효과를 나타내며, 특히 요실금의 치료를 위한 상승 효과를 나타내는 물질 또는 물질의 배합물을 개발하는 것이다.
- <10> 놀랍게도, 본 발명에 이르러, 오피오이드 및 중추적인 작용을 하고 오피오이드 수용체와 상호작용을 할 수 있으며 당해 효과가 나록손에 의해 길항될 수 있는 기타 물질, 또는 특히 오피오이드 수용체에 의해 작용하는 물질, 특히 μ -수용체를 포함하는 그룹 A의 화합물과, 무스카린 길항제 및 요실금에 활성이며 주로 말초 작용을 갖는

기타 물질을 포함하는 그룹 B의 화합물의 배합물이 방광 기능에 우수하게 작용함이 밝혀졌다. 이들 배합물은 또한 상당히 이례적으로, 매우 적은 투여량으로도 상당한 활성을 나타내기 때문에, 배합된 활성 화합물을 소량으로 투여할 수 있음이 이미 입증되었다. 그 결과, 치료학적 사용에 있어서, 높은 투여량이 필요한 경우에 발생하는 부작용이 상당히 감소하며, 방광 또는 방광 근계에 주로 직접적으로 작용하는 당해 말초 항무스카린 효과 및 중추 오피오이드 효과 또는 μ -수용체 효과의 배합에 의해 치료학적 작용이 완전히 유지된다.

<11> 따라서, 본 발명은 증가하는 요의 또는 요실금 치료용 약물의 제조를 위한,

<12> 삭제

<13> 트라마돌, 0-데메틸트라마돌 또는 0-데메틸-N-모노-데메틸-트라마돌을 임의로 이들의 라세미체 형태, 이들의 순수 입체이성질체, 특히, 에난티오머 또는 부분입체이성질체 형태, 또는 임의의 목적하는 혼합 비의 입체이성질체, 특히, 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 혼합물 형태, 또는 이들의 산 또는 이들의 염기 형태 또는 이들의 염, 특히, 생리학적으로 허용되는 염 형태, 또는 이들의 용매화물, 특히, 수화물 형태로 포함하는 그룹(a),

<14> 코데인, 텍스트로프로폭시펜, 디하이드로코데인, 디페녹실레이트, 에틸모르핀, 맵타지놀, 날부핀, 페티딘(메페리딘), 틸리딘, 트라마돌, 비미놀, 부토르판올, 텍스트로모라미드, 데조신, 디아세틸모르핀(헤로인), 하이드로코돈, 하이드로모르폰, 케토베미돈, 레보메타돈, 레보메타딜 아세테이트[1- α -아세틸메타돌(LAAM)], 레보르파놀, 모르핀, 날로르핀, 옥시코돈, 펜타조신, 피리트라미드, 알펜타닐, 부프레노르핀, 에토르핀, 펜타닐, 레미펜타닐 또는 서펜타닐을 임의로 이들의 라세미체 형태, 이들의 순수 입체이성질체, 특히, 에난티오머 또는 부분입체이성질체 형태, 또는 임의의 목적하는 혼합 비의 입체이성질체, 특히, 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 혼합물 형태, 또는 이들의 산 또는 이들의 염기 형태 또는 이들의 염, 특히, 생리학적으로 허용되는 염 형태, 또는 이들의 용매화물, 특히 수화물 형태로 포함하는 그룹(b),

<15> 화학식 I의 1-페닐-3-디메틸아미노-프로판 화합물을 임의로 이들의 라세미체 형태, 이들의 순수 입체이성질체, 특히, 에난티오머 또는 부분입체이성질체 형태, 또는 임의의 목적하는 혼합 비의 입체이성질체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 혼합물 형태, 또는 도시된 형태 또는 이들의 산 또는 이들의 염기 형태 또는 이들의 염, 특히 생리학적으로 허용되는 염 형태, 또는 이들의 용매화물, 특히, 수화물 형태로 포함하는 그룹(c),

<16> 치환된 화학식 II의 6-디메틸아미노메틸-1-페닐사이클로헥산 화합물을 임의로 이들의 라세미체 형태, 이들의 순수 입체이성질체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성질체 형태, 또는 임의의 목적하는 혼합 비의 입체이성질체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 혼합물 형태, 또는 도시된 형태 또는 이들의 산 또는 이들의 염기 형태 또는 이들의 염, 특히 생리학적으로 허용되는 염 형태, 또는 이들의 용매화물, 특히 수화물 형태로 포함하는 그룹(d),

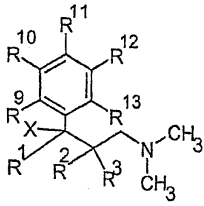
<17> 화학식 III의 6-디메틸아미노메틸-1-페닐-사이클로헥산 화합물을 임의로 이들의 라세미체 형태, 이들의 순수 입체이성질체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성질체 형태, 또는 임의의 목적하는 혼합 비의 입체이성질체, 특히, 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 혼합물 형태, 또는 도시된 형태 또는 이들의 산 또는 이들의 염기 형태 또는 이들의 염, 특히 생리학적으로 허용되는 염 형태, 또는 이들의 용매화물, 특히, 수화물 형태로 포함하는 그룹(e)

로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 A와,

<18> 임의로 이들의 라세미체 형태, 이들의 순수 입체이성질체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성질체 형태, 또는 임의의 목적하는 혼합 비의 입체이성질체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 혼합물 형태, 또는 이들의 산 또는 이들의 염기 형태 또는 이들의 염, 특히 생리학적으로 허용되는 염 형태, 또는 이들의 용매화물, 특히 수화물 형태의, 아트로핀, 옥시부티닌, 프로피페린, 프로판틸린, 에메프로늄, 트로스피움, 툴레로딘, 다리페나신 및 α , α -디페닐아세트산 4-(N-메틸피페리딘) 에스테르 뿐만 아니라 돌로세틴, 이미프라민 및 데스포프레신으로 이루어진 항무스카린제로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 B

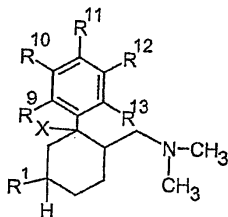
의 활성 배합물의 용도를 제공한다.

화학식 I



- <19>
- <20> 위의 화학식 I에서,
- <21> X는 OH, F, Cl, H 및 OC(O)R⁷(여기서, R⁷은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₃-알킬로부터 선택된다)로부터 선택되고,
- <22> R¹은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₄-알킬로부터 선택되며,
- <23> R² 및 R³은 각각 서로 독립적으로 H, 및 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₄-알킬로부터 선택되거나,
- <24> R²와 R³은 함께, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 포화 C₄₋₇-사이클로알킬 라디칼을 형성하고,
- <25> R⁹ 내지 R¹³은 각각 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃; SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐로부터 선택되고, 여기서, R¹⁴는 C₁₋₆-알킬; 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 피리딜, 티에닐, 티아졸릴, 페닐, 벤질 또는 펜에틸; PO(O-C₁₋₄-알킬)₂, CO(OC₁₋₅-알킬), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-알킬), CO(C₁₋₅-알킬), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸ 및 CO-C₆H₄-R¹⁵로부터 선택되고, 여기서, R¹⁵는 오르토-OCOC₁₋₃-알킬, 메타-CH₂N(R¹⁶)₂ 또는 파라-CH₂N(R¹⁶)₂이고, 여기서, R¹⁶은 C₁₋₄-알킬 또는 4-모르폴리노이고, 라디칼 R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶에서 알킬 그룹은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않으며, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있으며, R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 서로 독립적으로 H; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐, 벤질 또는 펜에틸로부터 선택되거나,
- <26> R⁹와 R¹⁰ 또는 R¹⁰과 R¹¹은 함께, OCH₂O, OCH₂CH₂O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH₃)O, OC(CH₃)=CH, (CH₂)₄ 또는 OCH=CHO 환을 형성한다.

화학식 II



- <27>
- <28> 위의 화학식 II에서,
- <29> X는 OH, F, Cl, H 및 OC(O)R⁷(여기서, R⁷은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않

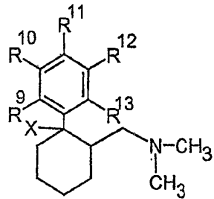
거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₃-알킬로부터 선택된다)로부터 선택되고,

<30> R¹은 C₁₋₄-알킬, 벤질, CF₃, OH, OCH₂-C₆H₅, O-C₁₋₄-알킬, Cl 및 F로부터 선택되며,

<31> R⁹ 내지 R¹³은 각각 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR^{17,18}, SOCH₃, SOCF₃; SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR^{17,18}; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐로부터 선택되고, 여기서, R¹⁴는 C₁₋₆-알킬; 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 피리딜, 티에닐, 티아졸릴, 페닐, 벤질 또는 펜에틸; PO(O-C₁₋₄-알킬)₂, CO(OC₁₋₅-알킬), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-알킬), CO(C₁₋₅-알킬), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸ 및 CO-C₆H₄-R¹⁵로부터 선택되고, 여기서, R¹⁵는 오르토-OCOC₁₋₃-알킬, 메타-CH₂N(R¹⁶)₂ 또는 파라-CH₂N(R¹⁶)₂이고, 여기서, R¹⁶은 C₁₋₄-알킬 또는 4-모르폴리노이고, 라디칼 R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶에서 알킬 그룹은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않으며, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있으며, R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 서로 독립적으로 H; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐, 벤질 또는 펜에틸로부터 선택되거나,

<32> R⁹와 R¹⁰ 또는 R¹⁰과 R¹¹은 함께, OCH₂O, OCH₂CH₂O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH₃)O, OC(CH₃)=CH, (CH₂)₄ 또는 OCH=CHO 환을 형성한다.

화학식 III



<33>

<34> 위의 화학식 III에서,

<35> X는 OH, F, Cl, H 및 OC(O)R⁷(여기서, R⁷은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₃-알킬로부터 선택된다)로부터 선택되고,

<36> R⁹ 내지 R¹³은 각각 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR^{17,18}, SOCH₃, SOCF₃; SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR^{17,18}; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐로부터 선택되고, 여기서, R¹⁴는 C₁₋₆-알킬; 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 피리딜, 티에닐, 티아졸릴, 페닐, 벤질 또는 펜에틸; PO(O-C₁₋₄-알킬)₂, CO(OC₁₋₅-알킬), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-알킬), CO(C₁₋₅-알킬), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸ 및 CO-C₆H₄-R¹⁵로부터 선택되고, 여기서, R¹⁵는 오르토-OCOC₁₋₃-알킬, 메타-CH₂N(R¹⁶)₂ 또는 파라-CH₂N(R¹⁶)₂이고, 여기서, R¹⁶은 C₁₋₄-알킬 또는 4-모르폴리노이고, 라디칼 R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶에서 알킬 그룹은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않으며, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있으며, R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 서로 독립적으로 H; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐, 벤질 또는 펜에틸로부터 선택되거나,

- <37> R⁹와 R¹⁰ 또는 R¹⁰과 R¹¹은 함께, OCH₂O, OCH₂CH₂O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH₃)O, OC(CH₃)=CH, (CH₂)₄ 또는 OCH=CHO 환을 형성하며, 단 R⁹, R¹¹ 및 R¹³이 H에 해당하고, R¹⁰과 R¹² 중의 하나가 H에 해당하며, 나머지 그룹이 OCH₃에 해당하는 경우, X는 OH일 수 없다.
- <38> 놀랍게도, 상기 언급된 물질들의 배합물이 증가하는 요의 또는 요실금에 있어서 중요한 특정 생리학적 파라미터에 상당히 긍정적인 영향을 나타냄이 밝혀졌다. 이들 각각의 화합물이 환자의 증상을 상당히 완화시킬 수 있음을 의미한다.
- <39> 본 발명의 범주에서, 알킬 라디칼 또는 사이클로알킬 라디칼은 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수도 있는 포화되거나 포화되지 않은(방향족이 아닌) 분지되거나 분지되지 않은 사이클릭 탄화수소인 것으로 이해된다. 본 범주에서, C₁₋₂-알킬은 C₁-알킬 또는 C₂-알킬이고; C₁₋₃-알킬은 C₁-알킬, C₂-알킬 또는 C₃-알킬이며; C₁₋₄-알킬은 C₁-알킬, C₂-알킬, C₃-알킬 또는 C₄-알킬이고; C₁₋₅-알킬은 C₁-알킬, C₂-알킬, C₃-알킬, C₄-알킬 또는 C₅-알킬이며; C₁₋₆-알킬은 C₁-알킬, C₂-알킬, C₃-알킬, C₄-알킬, C₅-알킬 또는 C₆-알킬이고; C₁₋₇-알킬은 C₁-알킬, C₂-알킬, C₃-알킬, C₄-알킬, C₅-알킬, C₆-알킬 또는 C₇-알킬이며; C₁₋₈-알킬은 C₁-알킬, C₂-알킬, C₃-알킬, C₄-알킬, C₅-알킬, C₆-알킬, C₇-알킬 또는 C₈-알킬이고; C₁₋₁₀-알킬은 C₁-알킬, C₂-알킬, C₃-알킬, C₄-알킬, C₅-알킬, C₆-알킬, C₇-알킬, C₈-알킬, C₉-알킬 또는 C₁₀-알킬이며; C₁₋₁₈-알킬은 C₁-알킬, C₂-알킬, C₃-알킬, C₄-알킬, C₅-알킬, C₆-알킬, C₇-알킬, C₈-알킬, C₉-알킬, C₁₀-알킬, C₁₁-알킬, C₁₂-알킬, C₁₃-알킬, C₁₄-알킬, C₁₅-알킬, C₁₆-알킬, C₁₇-알킬 또는 C₁₈-알킬이다. 또한 C₃₋₄-사이클로알킬은 C₃-사이클로알킬 또는 C₄-사이클로알킬이고; C₃₋₅-사이클로알킬은 C₃-사이클로알킬, C₄-사이클로알킬 또는 C₅-사이클로알킬 또는 C₆-사이클로알킬이고; C₃₋₇-사이클로알킬은 C₃-사이클로알킬, C₄-사이클로알킬, C₅-사이클로알킬, C₆-사이클로알킬 또는 C₇-사이클로알킬이며; C₃₋₈-사이클로알킬은 C₃-사이클로알킬, C₄-사이클로알킬, C₅-사이클로알킬, C₆-사이클로알킬, C₇-사이클로알킬 또는 C₈-사이클로알킬이고; C₄₋₅-사이클로알킬은 C₄-사이클로알킬 또는 C₅-사이클로알킬이며; C₄₋₆-사이클로알킬은 C₄-사이클로알킬, C₅-사이클로알킬 또는 C₆-사이클로알킬이고; C₄₋₇-사이클로알킬은 C₄-사이클로알킬, C₅-사이클로알킬, C₆-사이클로알킬 또는 C₇-사이클로알킬이며; C₅₋₆-사이클로알킬은 C₅-사이클로알킬 또는 C₆-사이클로알킬이고; C₅₋₇-사이클로알킬은 C₅-사이클로알킬, C₆-사이클로알킬 또는 C₇-사이클로알킬이다. "사이클로알킬"이라는 용어는 또한 탄소원자 1 또는 2개가 헤테로원자, S, N 또는 O로 대체된 포화된 사이클로알킬을 포함한다. 그러나, 사이클로알킬은 또한, 특히 사이클로알킬이 방향족계가 아닌 한, 당해 환 중에 헤테로원자가 없는 단일불포화 또는 다중불포화, 바람직하게는 단일불포화된 사이클로알킬을 포함한다. 바람직한 알킬 라디칼 및 사이클릭알킬 라디칼은 메틸, 에틸, 비닐(에테닐), 프로필, 알릴(2-프로페닐), 1-프로피닐, 메틸에틸, 부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필, 1,1-디메틸에틸, 펜틸, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 헥실, 1-메틸펜틸, 사이클로프로필, 2-메틸사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥틸메틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 및 또한 아다만틸, CHF₂, CF₃ 또는 CH₂OH, 및 피라졸린은, 옥소피라졸린은, [1,4]디옥산 또는 디옥솔란이다.
- <40> 별도로 정의되지 않는 한, 알킬 및 사이클로알킬과 관련한 본 발명의 범주에서, "치환된"이라는 용어는 F, Cl, Br, I, NH₂, SH 또는 OH에 의한 적어도 하나(임의로 또한 여러 개)의 수소 라디칼(들)의 치환으로 이해되고, 다치환의 경우, "다치환된" 또는 "치환된"이라는 용어는 상이하고 동일한 원자에서 상이하거나 동일한 치환체로 수회, 예를 들면, CF₃의 경우처럼 동일한 C 원자에서 또는 -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂의 경우처럼 상이한 C원자 위치에서 3회 치환됨을 의미하는 것으로 이해된다. 본원에서 특히 바람직한 치환체는 F, Cl 및 OH이다. 사이클로알킬에 대해, 수소 라디칼은 또한 OC₁₋₃-알킬 또는 C₁₋₃-알킬(각각 일치환 또는 다치환되거나 치환되지 않는다), 특히, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, CF₃, 메톡시 또는 에톡시로 치환될 수 있다.
- <41> (CH₂)₃₋₆은 -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- 및 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-를; (CH₂)₁₋₄는 -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- 및 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-를; (CH₂)₄₋₅는 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- 및 -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-등을 의미하는 것으로 이해된다.

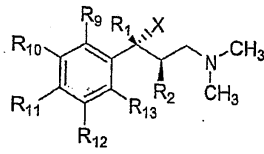
- <42> 아릴 라디칼은 방향족 환을 적어도 하나 포함하지만, 환들 중에서 하나의 환에도 헤테로원자를 포함하지 않는 환 시스템으로 이해된다. 아릴 라디칼의 예는 페닐, 나프틸, 플루오란테닐, 플루오레닐, 테트라리닐 또는 인다닐이고, 특히 9H-플루오레닐 또는 안트라세닐 라디칼이며, 이들은 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있다.
- <43> 헤테로아릴 라디칼은 질소, 산소 및/또는 황으로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고, 일치환되거나 다치환될 수 있는, 포화되지 않은 환을 적어도 하나 포함하는 헤테로사이클릭 환 시스템으로 이해된다. 헤테로아릴 그룹으로부터 언급될 수 있는 예는 푸란, 벤조푸란, 티오펜, 벤조티오펜, 피롤, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 프탈라진, 벤조-1,2,5-티아디아졸, 벤조티아디아졸, 인돌, 벤조트리아졸, 벤조디옥솔란, 벤조디옥산, 카바졸, 인돌 및 퀴나졸린이다.
- <44> 아릴 및 헤테로아릴과 관련된 당해 범주에서, "치환된"은 R^{23} , OR^{23} 및 할로겐에 의한, 바람직하게는 F 및/또는 Cl, CF_3 , CN, NO_2 , $NR^{24,25}$, C_{1-6} -알킬(포화됨), C_{1-6} -알콕시, C_{3-8} -사이클로알콕시, C_{3-8} -사이클로알킬 또는 C_{2-6} -알킬렌에 의한 아릴 또는 헤테로아릴의 치환의 의미로 이해된다.
- <45> 여기서, R^{23} 라디칼은 H 또는 C_{1-10} -알킬이고, 바람직하게는 C_{1-6} -알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼, 또는 C_{1-3} -알킬렌 그룹에 의해 결합된 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼이고, 여기서, 이들 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼 자체는 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼에 의해 치환될 수 없고,
- <46> R^{24} 및 R^{25} 라디칼은 동일하거나 상이하고, H 또는 C_{1-10} -알킬, 바람직하게는 C_{1-6} -알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 라디칼 또는 C_{1-3} -알킬렌 그룹에 의해 결합된 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼이고, 여기서, 이들 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼 자체는 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼에 의해 치환될 수 없거나,
- <47> R^{24} 및 R^{25} 라디칼은 함께 $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{26}CH_2CH_2$ 또는 $(CH_2)_{3-6}$ 이며,
- <48> R^{26} 라디칼은 H 또는 C_{1-10} -알킬, 바람직하게는 C_{1-6} -알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼, 또는 C_{1-3} -알킬렌 그룹에 의해 결합된 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼이고, 여기서, 이들 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼 자체는 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼에 의해 치환될 수 없다.
- <49> 본 발명의 범주에서 "염"이라는 용어는, 이온 형태이거나 하전되고, 짝이온(양이온 또는 음이온)과 결합되거나 용액 상태로 존재하는 본 발명에 따르는 활성 화합물의 임의의 형태의 의미로 이해된다. 또한 당해 용어는 다른 분자 및 이온과 활성 화합물의 착물, 특히 이온성 상호작용에 의해 착화되는 착물의 의미로도 이해된다.
- <50> 본 발명의 범주에서 "(특히 양이온 또는 염기와의) 생리학적으로 허용되는 염"이라는 용어는, 음이온으로서의 본 발명에 따르는 적어도 하나의 화합물-일반적으로 (양성자화되지 않은) 산-과, 특히 사람 및/또는 포유류에게 사용되는 경우, 생리학적으로 허용되는 바람직하게 적어도 하나의 무기 양이온과의 염의 의미로 이해된다. 특히 바람직한 염은 알칼리 금속 및 알칼리토 금속, 특히 NH_4^+ 와의 염, 특히 (일)나트륨염, (이)나트륨염, (일)칼륨염, (이)칼륨염, 마그네슘염 또는 칼슘염이다.
- <51> 또한 본 발명의 범주에서 "(특히 음이온 또는 산과의) 생리학적으로 허용되는 염"이라는 용어는, 양이온으로서의 본 발명에 따르는 적어도 하나의 화합물-일반적으로, 예를 들어, 질소 상에서 양성자화된-과, 특히 사람 및/또는 포유류에게 사용되는 경우, 생리학적으로 허용되는 적어도 하나의 음이온과의 염의 의미로 이해된다. 특히 본 발명의 범주에서 당해 염은 생리학적으로 허용되는 산과 형성된 염, 즉 무기산 또는 유기산과 특수한 활성 화합물의 염의 의미로 이해되고, 이는 특히 사람 및/또는 포유류에게 사용되는 경우, 생리학적으로 허용된다. 특수한 산의 생리학적으로 허용되는 염의 예는 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 메탄술폰산염, 포름산염, 아세트산염, 옥살산염, 석신산염, 말산염, 타르타르산염, 만델산염, 푸마르산염, 락트산염, 시트르산염, 글루탐산염, 1,1-디옥소-1,2-디하이드로 1b6-벤조[d]이소티아졸-3-온염(사카르산염), 모노메틸세박산염, 5-옥소-프롤린염, 헥산-1-설폰산염, 니코틴산염, 2-아미노벤조산염, 3-아미노벤조산염, 4-아미노벤조산염, 2,4,6-트리메틸-벤조산염, α -리폰산염, 아세틸글리신염, 아세틸살리실산염, 히푸르산염 및/또는 아스파르트산염이다. 염산염이 특히 바람직하다.
- <52> 본 발명의 범주에서, 기술되는 각각의 용도 및 기술되는 각각의 약물에 대해 적합한 염은 무기산 또는 유기산

및/또는 당 치환체(예: 사카린, 사이클라메이트 또는 아세실팜)과 특정의 활성 화합물의 염이다. 그러나, 염산 염이 특히 바람직하다.

- <53> 그룹 (c)의 화합물과 이들의 제조방법이 독일 공개특허공보 제44 26 245 A1호와 미국 특허공보 제6,248,737호에 공지되어 있다. 그룹 (d) 및(e)의 화합물과 이들의 제조방법은 독일 공개특허공보 제195 25 137 A1호, 미국 특허공보 제5,733,936호 및 제RE37355E호에 공지되어 있다.
- <54> 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 사용을 위해 그룹(a)에서의 화합물 A는 트라마돌, (+)-트라마돌, (+)-O-데메틸트라마돌 및 (+)-O-데메틸-N-모노-데메틸-트라마돌로부터, 바람직하게는 트라마돌 및 (+)-트라마돌로부터, 특히 바람직하게는 트라마돌로부터 선택된다.
- <55> 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 사용을 위해 그룹 (b)에서의 화합물 A는 코데인, 텍스트로프로폭시펜, 디하이드로코데인, 디페녹실레이트, 에틸모르핀, 맵타지놀, 날부핀, 페티딘(메페리딘), 티리딘, 비미놀, 부토르판올, 데조신, 날로르핀, 펜타조신 및 부프레노르핀으로부터, 바람직하게는 코데인, 텍스트로프로폭시펜, 디하이드로코데인, 맵타지놀, 날부핀, 티리딘 및 부프레노르핀으로부터 선택된다.
- <56> 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 사용을 위해 그룹 (c)에서의 화합물 A는
- <57> X가 OH, F, Cl, OC(O)CH₃ 및 H, 바람직하게는 OH, F, OC(O)CH₃ 및 H로부터 선택되고/되거나,
- <58> R¹이 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₄-알킬, 바람직하게는 CH₃, C₂H₅, C₄H₉ 및 3급-부틸, 특히 CH₃ 또는 C₂H₅로부터 선택되고/되거나,
- <59> R² 및 R³이 서로 독립적으로 H 또는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₄-알킬, 바람직하게는 H, CH₃, C₂H₅, i-프로필 및 3급-부틸, 특히 H 및 CH₃로부터 선택되며, 바람직하게는 R³이 H이거나,
- <60> R²와 R³이 함께, 포화되거나 포화되지 않고, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된, 바람직하게는 포화되고 치환되지 않은 C₅₋₆-사이클로알킬 라디칼, 특히 사이클로헥실을 형성하고/하거나,
- <61> R⁹ 내지 R¹³이, 라디칼 R⁹ 내지 R¹³ 중 3개 또는 4개가 H이어야 하는 경우, 서로 독립적으로 H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, 또는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₄-알킬; OR¹⁴ 및 SR¹⁴로부터 선택되고, 바람직하게는 H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ 및 SCH₃로부터 선택되고, 여기서, R¹⁴는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₃-알킬로부터 선택되거나, R¹²와 R¹¹이 3,4-OCH=CH 환을 형성하고,
- <62> 특히, R⁹, R¹¹ 및 R¹³이 H인 경우, R¹⁰과 R¹² 중의 하나도 H인 한편, 나머지 라디칼이 Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ 및 SR¹⁴, 바람직하게는 OH, CF₂H, OCH₃ 및 SCH₃로부터 선택되거나,
- <63> R⁹ 및 R¹³이 H이고 R¹¹이 OH, CH₃, Cl 또는 F, 바람직하게는 Cl에 해당하는 경우, R¹⁰과 R¹²중의 하나도 H이며, 나머지 라디칼이 OH, OCH₃, Cl 또는 F, 바람직하게는 Cl이거나,
- <64> R⁹, R¹⁰, R¹² 및 R¹³이 H인 경우, R¹¹이 CF₃, CF₂H, Cl 및 F로부터 선택되고, 바람직하게는 F이거나,
- <65> R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²가 H인 경우, R⁹와 R¹³ 중의 하나도 H이며, 나머지 라디칼이 OH, OC₂H₅ 및 OC₃H₇로부터 선택되는, 화학식 I에 따르는 화합물로부터 선택된다.
- <66> 당해 범주에 있어서, R³이 H인 화학식 I의 화합물이 화학식 Ia의 상대 배열을 갖는 부분입체이성질체 형태이고, 특히 당해 부분입체이성질체의 함량이 다른 부분입체이성질체의 함량보다 더 높은 혼합물로서, 또는 순수한 부분입체이성질체로서 사용되고/되거나,
- <67> 화학식 I의 화합물이 (+)-에난티오머 형태로서, 특히 라세미 화합물의 (-)-에난티오머보다 (+)-에난티오머의

함량이 높은 혼합물로서, 또는 순수한 (+)-에난티오머로서 사용되는 것이 그룹 (c)의 화합물에서 특히 바람직하다.

화학식 Ia

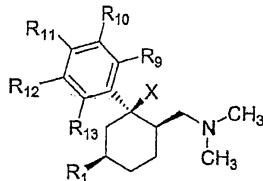


- <68>
- <69> 당해 범주에서, 바람직하게는 염산염으로서의
- <70> · (2RS,3RS)-1-디메틸아미노-3-(3-메톡시-페닐)-2-메틸-펜탄-3-올,
- <71> · (2R,3R)-1-디메틸아미노-3-(3-메톡시-페닐)-2-메틸-펜탄-3-올,
- <72> · (+)-(2R,3R)-1-디메틸아미노-3-(3-메톡시-페닐)-2-메틸-펜탄-3-올,
- <73> · (2RS,3RS)-3-(3,4-디클로로페닐)-1-디메틸아미노-2-메틸-펜탄-3-올,
- <74> · (2RS,3RS)-3-(3-디플루오로메틸-페닐)-1-디메틸아미노-2-메틸-펜탄-3-올,
- <75> · (2RS,3RS)-1-디메틸아미노-2-메틸-3-(3-메틸설파닐-페닐)-펜탄-3-올,
- <76> · (3RS)-1-디메틸아미노-3-(3-메톡시-페닐)-4,4-디메틸-펜탄-3-올,
- <77> · (2RS,3RS)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-1-하이드록시-2-메틸-프로필)-페놀,
- <78> · (1RS,2RS)-3-(3-디메틸아미노-1-하이드록시-1,2-디메틸-프로필)-페놀,
- <79> · (+)-(1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-하이드록시-1,2-디메틸-프로필)-페놀,
- <80> · (+)-(1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-하이드록시-1,2-디메틸-프로필)-페놀,
- <81> · (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀,
- <82> · (-)-(1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀,
- <83> · (1S,2S)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀,
- <84> · (+)-(1S,2S)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀,
- <85> · (+)-(1R,2R)-아세트산 3-디메틸아미노-1-에틸-1-(3-메톡시-페닐)-2-메틸-프로필 에스테르,
- <86> · (1RS)-1-(1-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)-1-(3-메톡시-페닐)-프로판-1-올,
- <87> · (2RS,3RS)-3-(4-클로로페닐)-1-디메틸아미노-2-메틸-펜탄-3-올,
- <88> · (+)-(2R,3R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-1-하이드록시-2-메틸-프로필)-페놀,
- <89> · (2RS,3RS)-4-디메틸아미노-2-(3-메톡시-페닐)-3-메틸-부탄-2-올 및
- <90> · (+)-(2R,3R)-4-디메틸아미노-2-(3-메톡시-페닐)-3-메틸-부탄-2-올로부터 선택된 화합물 A가 사용되는 경우가 특히 바람직하다.
- <91> 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 사용을 위해 그룹 (d)에서의 화합물 A는
- <92> X가 OH, F, Cl, OC(O)CH₃ 및 H, 바람직하게는 OH, F 및 H로부터 선택되고/되거나, 특히 OH이고,
- <93> R¹이 C₁₋₄-알킬, CF₃, OH, O-C₁₋₄-알킬, Cl 및 F, 바람직하게는 OH, CF₃ 및 CH₃로부터 선택되고/되거나,
- <94> R⁹ 내지 R¹³이, 라디칼 R⁹ 내지 R¹³ 중 3개 또는 4개가 H이어야 하는 경우, 서로 독립적으로 H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, 또는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₄-알킬; OR¹⁴ 및 SR¹⁴로부터 선택되고, 바람직하

게는 H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ 및 SCH₃로부터 선택되고, 여기서, R¹⁴는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₃-알킬로부터 선택되거나, R¹²와 R¹¹이 3,4-OCH=CH 환을 형성하고,

- <95> 특히, R⁹, R¹¹ 및 R¹³이 H인 경우, R¹⁰과 R¹²중의 하나도 H이며, 나머지 라디칼이 Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ 및 SR¹⁴, 바람직하게는 OH, CF₂H, OR¹⁴ 및 SCH₃, 특히 OH 및 OC₁₋₃-알킬, 바람직하게는 OH 및 OCH₃로부터 선택되거나,
- <96> R⁹ 및 R¹³이 H이고 R¹¹이 OH, OCH₃, Cl 또는 F, 바람직하게는 Cl인 경우, R¹⁰과 R¹²중의 하나도 H이며, 나머지 라디칼이 OH, OCH₃, Cl 또는 F, 바람직하게는 Cl이거나,
- <97> R⁹, R¹⁰, R¹² 및 R¹³이 H인 경우, R¹¹이 CF₃, CF₂H, Cl 및 F로부터 선택되거나, 바람직하게는 F이거나,
- <98> R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²가 H인 경우, R⁹와 R¹³ 중의 하나도 H이거나, 나머지 라디칼이 OH, OC₂H₅ 및 OC₃H₇로부터 선택되고,
- <99> 매우 특히 바람직하게는, R⁹, R¹¹ 및 R¹³이 H인 경우, R¹⁰과 R¹² 중의 하나도 H이며, 나머지 라디칼이 Cl, F, OH, SH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ 및 SR¹⁴, 바람직하게는 OH 및 OR¹⁴, 특히 OH 및 OC₁₋₃-알킬, 바람직하게는 OH 및 OCH₃로부터 선택되는, 화학식 II에 따르는 화합물로부터 선택된다.
- <100> 당해 범주에 있어서, 화학식 II의 화합물이 화학식 IIa의 상대 배열을 갖는 부분입체이성질체 형태이고, 특히 당해 부분입체이성질체의 함량이 다른 부분입체이성질체의 함량보다 더 높은 혼합물로서, 또는 순수한 부분입체이성질체로서 사용되고/되거나,
- <101> 화학식 II의 화합물이 (+)-에난티오머 형태로서, 특히 라세미 화합물의 (+)-에난티오머의 함량이 (-)-에난티오머의 함량보다 높은 혼합물로서, 또는 순수한 (+)-에난티오머로서 사용되는 것이 그룹 (c)의 화합물에서 특히 바람직하다.

화학식 IIa

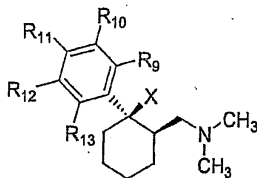


- <102>
- <103> 당해 범주에서, 바람직하게는 염산염으로서의
- <104> · (1R,3R,6R)-6-디메틸아미노메틸-1-(3-메톡시-페닐)-사이클로헥산-1,3-디올,
- <105> · (+)-(1R,3R,6R)-6-디메틸아미노메틸-1-(3-메톡시-페닐)-사이클로헥산-1,3-디올,
- <106> · (1R,3R,6R)-6-디메틸아미노메틸-1-(3-하이드록시-페닐)-사이클로헥산-1,3-디올,
- <107> · (1R,3SR,6R)-6-디메틸아미노메틸-1-(3-메톡시-페닐)-사이클로헥산-1,3-디올,
- <108> · (+)-(1R,2R,5S)-3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-5-메틸-사이클로헥실)-페놀 및
- <109> · (1R,2RS,5RS)-3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-5-트리플루오로메틸-사이클로헥실)-페놀로부터 선택된 화합물 A가 사용되는 경우가 특히 바람직하다.
- <110> 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 사용을 위해 그룹(e)에서의 화합물 A가
- <111> X가 OH, F, Cl, OC(O)CH₃ 및 H, 바람직하게는 OH, F 및 H, 특히 F 및 H로부터 선택되고/되거나,
- <112> R⁹ 내지 R¹³이, 라디칼 R⁹ 내지 R¹³ 중 3개 또는 4개가 H이어야만 하는 경우, 서로 독립적으로 H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, 또는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₄-알킬; OR¹⁴ 및 SR¹⁴로부터 선택되고, 바

람직하게는 H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ 및 SCH₃로부터 선택되고, 여기서, R¹⁴는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₃-알킬로부터 선택되거나, R¹²와 R¹¹이 3,4-OCH=CH 환을 형성하고,

- <113> 특히, R⁹, R¹¹ 및 R¹³이 H인 경우, R¹⁰과 R¹² 중의 하나도 H이며, 나머지 라디칼이 Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ 및 SR¹⁴, 바람직하게는 OH, CF₂H, OR¹⁴ 및 SCH₃, 특히 OH 및 OC₁₋₃-알킬, 바람직하게는 OH 및 OCH₃로부터 선택되거나,
- <114> R⁹ 및 R¹³이 H이고 R¹¹이 OH, CH₃, Cl 또는 F, 바람직하게는 Cl인 경우, R¹⁰과 R¹² 중의 하나도 H이며, 나머지 다른 라디칼이 OH, OCH₃, Cl 또는 F, 바람직하게는 Cl이거나,
- <115> R⁹, R¹⁰, R¹² 및 R¹³이 H인 경우, R¹¹이 CF₃, CF₂H, Cl 및 F로부터 선택되거나, 바람직하게는 F이거나,
- <116> R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²가 H인 경우, R⁹와 R¹³ 중의 하나도 H이며, 나머지 라디칼이 OH, OC₂H₅ 및 OC₃H₇로부터 선택되고,
- <117> 매우 특히 바람직하게는 R⁹, R¹¹ 및 R¹³이 H인 경우, R¹⁰과 R¹² 중의 하나도 H이며, 나머지 라디칼이 Cl, F, OH, SH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ 및 SR¹⁴, 바람직하게는 OH 및 OR¹⁴, 특히 OH 및 OC₁₋₃-알킬, 바람직하게는 OH 및 OCH₃로부터 선택되는, 화학식 III에 따르는 화합물로부터 선택된다.
- <118> 당해 범주에 있어서, 화학식 III의 화합물이 화학식 IIIa의 상대 배열을 갖는 부분입체이성질체 형태이고, 당해 부분입체이성질체의 함량이 다른 부분입체이성질체의 함량보다 더 높은 혼합물로서, 또는 순수한 부분입체이성질체로서 사용되고/되거나,
- <119> 화학식 III의 화합물이 (+)-에난티오머 형태로서, 특히 라세미 화합물의 (+)-에난티오머의 함량이 (-)-에난티오머의 함량보다 높은 혼합물로서, 또는 순수한 (+)-에난티오머로서 사용되는 것이 그룹 (e)의 화합물에서 특히 바람직하다.

화학식 IIIa



- <120>
- <121> 당해 범주에서, 바람직하게는 염산염으로서의
- <122> · (+)-(1R,2R)-3-(2-디메틸아미노메틸-1-플루오로-사이클로헥실)-페놀,
- <123> · (+)-(1S,2S)-3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)-페놀,
- <124> · (1S,2S)-3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)-페놀,
- <125> · (-)-(1R,2R)-3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)-페놀,
- <126> · (1R,2R)-3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)-페놀,
- <127> · (-)-(1R,2R)-[2-(3-메톡시-페닐)-사이클로헥실메틸]-디메틸아민 및
- <128> · (1R,2R)-[2-(3-메톡시-페닐)-사이클로헥실메틸]-디메틸아민으로부터 선택된 화합물 A가 사용되는 경우가 특히 바람직하다.
- <129> 특히 바람직한 사용을 위해, 화합물 B는 다리페나신, 돌로세틴, 옥시부티닌 및 톨테로딘으로부터 선택되고, 바람직하게는 돌로세틴, 옥시부티닌 및 톨테로딘으로부터 선택되며, 바람직하게는 옥시부티닌 및 톨테로딘으로부터 선택된다.
- <130> 비록 본 발명에 따르는 사용이 단지 낮은 수준의 부작용을 나타내지만, 예를 들면, 의존성의 특정한 형태를 방

지하기 위해 화합물 A와 화합물 B의 배합물에 추가하여, 모르핀 길항제, 특히 날록손, 날트렉손 및/또는 레발로르판을 사용하는 것이 또한 유리할 수 있다.

<131> 본 발명은 또한

<132> 삭제

<133> 트라마돌, 0-데메틸트라마돌 또는 0-데메틸-N-모노-데메틸-트라마돌을 임의로 이들의 라세미체 형태, 이들의 순수한 입체이성질체, 특히, 에난티오머 또는 부분입체이성질체 형태, 또는 임의의 목적하는 혼합 비의 입체이성질체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 혼합물 형태, 또는 이들의 산 또는 이들의 염기 형태 또는 이들의 염, 특히 생리학적으로 허용되는 염 형태, 또는 이들의 용매화물, 특히 수화물 형태로 포함하는 그룹(a),

<134> 코데인, 텍스트로프로폭시펜, 디하이드로코데인, 디페녹실레이트, 에틸모르핀, 맵타지놀, 날부핀, 페티딘(메페리딘), 틸리딘, 트라마돌, 비미놀, 부토르판올, 텍스트로모라미드, 데조신, 디아세틸모르핀(헤로인), 하이드로코돈, 하이드로모르폰, 케토베미돈, 레보메타돈, 레보메타딜 아세테이트[1- α -아세틸메타돌(LAAM)], 레보르파놀, 모르핀, 날로르핀, 옥시코돈, 펜타조신, 피리트라미드, 알펜타닐, 부프레노르핀, 에토르핀, 펜타닐, 레미펜타닐 또는 서펜타닐을 임의로 이들의 라세미체 형태, 이들의 순수한 입체이성질체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성질체 형태, 또는 임의의 목적하는 혼합 비의 입체이성질체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 혼합물 형태, 또는 이들의 산 또는 이들의 염기 형태 또는 이들의 염의 형태, 특히 생리학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 용매화물, 특히 수화물 형태로 포함하는 그룹(b),

<135> 화학식 I의 1-페닐-3-디메틸아미노-프로판 화합물을 임의로 이들의 라세미체 형태, 이들의 순수한 입체이성질체, 특히, 에난티오머 또는 부분입체이성질체 형태, 또는 임의의 목적하는 혼합 비의 입체이성질체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 혼합물 형태, 또는 도시된 형태 또는 이들의 산 또는 이들의 염기 형태 또는 이들의 염, 특히 생리학적으로 허용되는 염 형태, 또는 이들의 용매화물, 특히, 수화물 형태로 포함하는 그룹(c),

<136> 치환된 화학식 II의 6-디메틸아미노메틸-1-페닐사이클로헥산 화합물을 임의로 이들의 라세미체 형태, 이들의 순수한 입체이성질체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성질체 형태, 또는 임의의 목적하는 혼합 비의 입체이성질체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 혼합물 형태, 또는 도시된 형태 또는 이들의 산 또는 이들의 염기 형태 또는 이들의 염, 특히 생리학적으로 허용되는 염 형태, 또는 이들의 용매화물, 특히 수화물 형태로 포함하는 그룹(d),

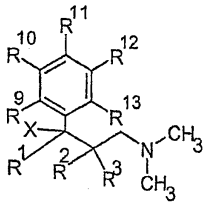
<137> 화학식 III의 6-디메틸아미노메틸-1-페닐-사이클로헥산 화합물을 임의로 이들의 라세미체 형태, 이들의 순수한 입체이성질체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성질체 형태, 또는 임의의 목적하는 혼합 비의 입체이성질체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 혼합물 형태, 또는 도시된 형태 또는 이들의 산 또는 이들의 염기 형태 또는 이들의 염, 특히 생리학적으로 허용되는 염 형태, 또는 이들의 용매화물, 특히, 수화물 형태로 포함하는 그룹(e)

로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 A와,

<138> 임의로 이들의 라세미체 형태, 이들의 순수한 입체이성질체, 특히, 에난티오머 또는 부분입체이성질체 형태, 또는 임의의 목적하는 혼합 비의 입체이성질체, 특히, 에난티오머 또는 부분입체이성질체의 혼합물 형태, 및 이들의 산 또는 이들의 염기 형태 또는 이들의 염, 특히, 생리학적으로 허용되는 염 형태, 또는 이들의 용매화물, 특히, 수화물 형태의, 아트로핀, 옥시부티닌, 프로피베린, 프로판텔린, 에메프로늄, 트로스피움, 톨테로딘, 다리페나신 및 α , α -디페닐아세트산 4-(N-메틸피페리딜) 에스테르 뿐만 아니라 돌로세틴, 이미프라민 및 데스모프레신으로 이루어진 향무스카린제로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물 B

와의 활성 배합물을 제공한다.

<139> 화학식 I



<140>

<141> 위의 화학식 I에서,

<142> X는 OH, F, Cl, H 및 OC(O)R⁷(여기서, R⁷은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₃-알킬로부터 선택된다)로부터 선택되고,

<143> R¹은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₄-알킬로부터 선택되며,

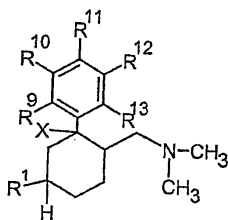
<144> R² 및 R³은 각각 서로 독립적으로 H, 또는 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₄-알킬로부터 선택되거나,

<145> R²와 R³은 함께, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 포화 C₄₋₇-사이클로알킬 라디칼을 형성하고,

<146> R⁹ 내지 R¹³은 각각 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃; SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐로부터 선택되고, 여기서, R¹⁴는 C₁₋₆-알킬; 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 피리딜, 티에닐, 티아졸릴, 페닐, 벤질 또는 펜에틸; PO(O-C₁₋₄-알킬)₂, CO(OC₁₋₅-알킬), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-알킬), CO(C₁₋₅-알킬), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸ 및 CO-C₆H₄-R¹⁵로부터 선택되고, 여기서, R¹⁵는 오르토-OCOC₁₋₃-알킬, 메타-CH₂N(R¹⁶)₂ 또는 파라-CH₂N(R¹⁶)₂이고, 여기서, R¹⁶은 C₁₋₄-알킬 또는 4-모르폴리노이고, 라디칼 R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶에서 알킬 그룹은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않으며, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있으며, R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 서로 독립적으로 H; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐, 벤질 또는 펜에틸로부터 선택되거나,

<147> R⁹와 R¹⁰ 또는 R¹⁰과 R¹¹은 함께, OCH₂O, OCH₂CH₂O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH₃)O, OC(CH₃)=CH, (CH₂)₄ 또는 OCH=CHO 환을 형성한다.

<148> 화학식 II



<149>

<150> 위의 화학식 II에서,

<151> X는 OH, F, Cl, H 및 OC(O)R⁷(여기서, R⁷은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않

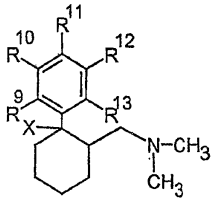
거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₃-알킬로부터 선택된다)로부터 선택되고,

<152> R¹은 C₁₋₄-알킬, 벤질, CF₃, OH, OCH₂-C₆H₅, O-C₁₋₄-알킬, Cl 및 F로부터 선택되며,

<153> R⁹ 내지 R¹³ 각각 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃; SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐로부터 선택되고, 여기서, R¹⁴는 C₁₋₆-알킬; 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 피리딜, 티에닐, 티아졸릴, 페닐, 벤질 또는 펜에틸; PO(O-C₁₋₄-알킬)₂, CO(OC₁₋₅-알킬), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-알킬), CO(C₁₋₅-알킬), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸ 및 CO-C₆H₄-R¹⁵로부터 선택되고, 여기서, R¹⁵는 오르토-OCOC₁₋₃-알킬, 메타-CH₂N(R¹⁶)₂ 또는 파라-CH₂N(R¹⁶)₂이고, 여기서, R¹⁶은 C₁₋₄-알킬 또는 4-모르폴리노이고, 라디칼 R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶에서 알킬 그룹은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않으며, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있으며, R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 서로 독립적으로 H; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐, 벤질 또는 펜에틸로부터 선택되거나,

<154> R⁹와 R¹⁰ 또는 R¹⁰과 R¹¹은 함께, OCH₂O, OCH₂CH₂O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH₃)O, OC(CH₃)=CH, (CH₂)₄ 또는 OCH=CHO 환을 형성한다.

<155> 화학식 III



<156>

<157> 위의 화학식 III에서,

<158> X는 OH, F, Cl, H 및 OC(O)R⁷(여기서, R⁷은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₃-알킬로부터 선택된다)로부터 선택되고,

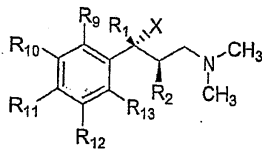
<159> R⁹ 내지 R¹³은 각각 서로 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃; SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐로부터 선택되고, 여기서, R¹⁴는 C₁₋₆-알킬; 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 피리딜, 티에닐, 티아졸릴, 페닐, 벤질 또는 펜에틸; PO(O-C₁₋₄-알킬)₂, CO(OC₁₋₅-알킬), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-알킬), CO(C₁₋₅-알킬), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸ 및 CO-C₆H₄-R¹⁵로부터 선택되고, 여기서, R¹⁵는 오르토-OCOC₁₋₃-알킬, 메타-CH₂N(R¹⁶)₂ 또는 파라-CH₂N(R¹⁶)₂이고, 여기서, R¹⁶은 C₁₋₄-알킬 또는 4-모르폴리노이고, 라디칼 R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶에서 알킬 그룹은 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않으며, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있으며, R¹⁷ 및 R¹⁸은 각각 서로 독립적으로 H; 분지되거나 분지되지 않고, 포화되거나 포화되지 않은, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 C₁₋₆-알킬; 및 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 페닐, 벤질 또는 펜에틸로부터 선택되거나,

<160> R⁹와 R¹⁰ 또는 R¹⁰과 R¹¹은 함께, OCH₂O, OCH₂CH₂O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH₃)O, OC(CH₃)=CH, (CH₂)₄ 또는 OCH=CHO

환을 형성하며, 단 R^9 , R^{11} 및 R^{13} 이 H에 해당하고, R^{10} 과 R^{12} 중의 하나가 H에 해당하며, 나머지 그룹이 OCH_3 에 해당하는 경우, X는 OH일 수 없다.

- <161> 활성 배합물에 있어서, (a) 그룹에서의 화합물 A가 트라마돌, (+)-트라마돌, (+)-0-데메틸트라마돌 및 (+)-0-데메틸-N-모노-데메틸-트라마돌로부터, 바람직하게는 트라마돌 및 (+)-트라마돌로부터, 특히 바람직하게는 트라마돌로부터 선택되는 경우가 특히 바람직하다.
- <162> 활성 배합물에 있어서, 그룹 (b)에서의 화합물 A가 코데인, 텍스트로프로폭시펜, 디하이드로코데인, 디페녹실레이트, 에틸모르핀, 펩타지놀, 날부핀, 페티딘(메페리딘), 틸리딘, 비미놀, 부토르판올, 데조신, 날로르핀, 펜타조신 및 부프레노르핀으로부터, 바람직하게는 코데인, 텍스트로프로폭시펜, 디하이드로코데인, 펩타지놀, 날부핀, 틸리딘 및 부프레노르핀으로부터 선택되는 경우가 특히 바람직하다.
- <163> 활성 배합물에 있어서, 그룹 (c)에서의 화합물 A가
- <164> X가 OH, F, Cl, $OC(O)CH_3$ 및 H, 바람직하게는 OH, F, $OC(O)CH_3$ 및 H로부터 선택되고/되거나,
- <165> R^1 이 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C_{1-4} -알킬, 바람직하게는 CH_3 , C_2H_5 , C_4H_9 및 3급-부틸, 특히 CH_3 및 C_2H_5 로부터 선택되고/되거나,
- <166> R^2 및 R^3 이 서로 독립적으로 H, 및 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C_{1-4} -알킬, 바람직하게는 H, CH_3 , C_2H_5 , i-프로필 및 3급-부틸, 특히 H 및 CH_3 로부터 선택되며, 바람직하게는 R^3 이 H이거나,
- <167> R^2 와 R^3 이 함께, 포화되거나 포화되지 않고, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된, 바람직하게는 포화되고 치환되지 않은 C_{5-6} -사이클로알킬 라디칼, 특히 사이클로헥실을 형성하고/하거나,
- <168> R^9 내지 R^{13} 이, 라디칼 R^9 내지 R^{13} 중 3개 또는 4개가 H이어야 하는 경우, 서로 독립적으로 H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , 또는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C_{1-4} -알킬; OR^{14} 및 SR^{14} 로부터 선택되고, 바람직하게는 H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 및 SCH_3 로부터 선택되고, 여기서, R^{14} 는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C_{1-3} -알킬로부터 선택되거나, R^{12} 와 R^{11} 이 3,4-OCH=CH 환을 형성하고,
- <169> 특히, R^9 , R^{11} 및 R^{13} 이 H인 경우, R^{10} 과 R^{12} 중의 하나도 H인 한편, 나머지 라디칼이 Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} 및 SR^{14} , 바람직하게는 OH, CF_2H , OCH_3 및 SCH_3 로부터 선택되거나,
- <170> R^9 및 R^{13} 이 H이고 R^{11} 이 OH, CH_3 , Cl 또는 F, 바람직하게는 Cl에 해당하는 경우, R^{10} 과 R^{12} 중의 하나도 H이며, 나머지 라디칼이 OH, OCH_3 , Cl 또는 F, 바람직하게는 Cl이거나,
- <171> R^9 , R^{10} , R^{12} 및 R^{13} 이 H인 경우, R^{11} 이 CF_3 , CF_2H , Cl 및 F로부터 선택되고, 바람직하게는 F이거나,
- <172> R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 가 H인 경우, R^9 와 R^{13} 중의 하나도 H이며, 나머지 라디칼이 OH, OC_2H_5 및 OC_3H_7 로부터 선택되는, 화학식 I에 따르는 화합물로부터 선택되는 경우가 특히 바람직하다.
- <173> 당해 범주에 있어서, R^3 이 H인 화학식 I의 화합물이 화학식 Ia의 상대 배열을 갖는 부분입체이성질체 형태이고, 특히 당해 부분입체이성질체의 함량이 다른 부분입체이성질체의 함량보다 더 높은 혼합물이거나, 순수한 부분입체이성질체이고/이거나,
- <174> 화학식 I의 화합물이 (+)-에난티오머 형태, 특히 라세미 화합물의 (-)-에난티오머 함량보다 (+)-에난티오머의 함량이 높은 혼합물이거나, 순수한 (+)-에난티오머인 그룹 (c)의 화합물인 경우가 특히 바람직하다.

<175> 화학식 I a



<176>

<177> 당해 범주에서, 화합물 A가 바람직하게는 염산염으로서의

- <178> · (2RS, 3RS)-1-디메틸아미노-3-(3-메톡시-페닐)-2-메틸-펜탄-3-올,
- <179> · (2R, 3R)-1-디메틸아미노-3-(3-메톡시-페닐)-2-메틸-펜탄-3-올,
- <180> · (+)-(2R, 3R)-1-디메틸아미노-3-(3-메톡시-페닐)-2-메틸-펜탄-3-올,
- <181> · (2RS, 3RS)-3-(3, 4-디클로로페닐)-1-디메틸아미노-2-메틸-펜탄-3-올,
- <182> · (2RS, 3RS)-3-(3-디플루오로메틸-페닐)-1-디메틸아미노-2-메틸-펜탄-3-올,
- <183> · (2RS, 3RS)-1-디메틸아미노-2-메틸-3-(3-메틸설포닐-페닐)-펜탄-3-올,
- <184> · (3RS)-1-디메틸아미노-3-(3-메톡시-페닐)-4, 4-디메틸-펜탄-3-올,
- <185> · (2RS, 3RS)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-1-하이드록시-2-메틸-프로필)-페놀,
- <186> · (1RS, 2RS)-3-(3-디메틸아미노-1-하이드록시-1, 2-디메틸-프로필)-페놀,
- <187> · (+)-(1R, 2R)-3-(3-디메틸아미노-1-하이드록시-1, 2-디메틸-프로필)-페놀,
- <188> · (+)-(1R, 2R)-3-(3-디메틸아미노-1-하이드록시-1, 2-디메틸-프로필)-페놀,
- <189> · (1R, 2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀,
- <190> · (-)-(1R, 2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀,
- <191> · (1S, 2S)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀,
- <192> · (+)-(1S, 2S)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀,
- <193> · (+)-(1R, 2R)-아세트산 3-디메틸아미노-1-에틸-1-(3-메톡시-페닐)-2-메틸-프로필 에스테르,
- <194> · (1RS)-1-(1-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)-1-(3-메톡시-페닐)-프로판-1-올,
- <195> · (2RS, 3RS)-3-(4-클로로페닐)-1-디메틸아미노-2-메틸-펜탄-3-올,
- <196> · (+)-(2R, 3R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-1-하이드록시-2-메틸-프로필)-페놀,
- <197> · (2RS, 3RS)-4-디메틸아미노-2-(3-메톡시-페닐)-3-메틸-부탄-2-올 및
- <198> · (+)-(2R, 3R)-4-디메틸아미노-2-(3-메톡시-페닐)-3-메틸-부탄-2-올로부터 선택되는 경우가 특히 바람직하다.
- <199> 활성 배합물에 있어서, 그룹 (d)에서의 화합물 A가
- <200> X가 OH, F, Cl, OC(O)CH₃ 및 H, 바람직하게는 OH, F 및 H로부터 선택되고/되거나, 특히 OH이고,
- <201> R¹이 C₁₋₄-알킬, CF₃, OH, O-C₁₋₄-알킬, Cl 및 F, 바람직하게는 OH, CF₃ 및 CH₃로부터 선택되고/되거나,
- <202> R⁹ 내지 R¹³이, 라디칼 R⁹ 내지 R¹³ 중 3개 또는 4개가 H이어야 하는 경우, 서로 독립적으로 H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, 또는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₄-알킬; OR¹⁴ 및 SR¹⁴로부터 선택되고, 바람직하게는 H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ 및 SCH₃로부터 선택되고, 여기서, R¹⁴는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₃-알킬로부터 선택되거나, R¹²와 R¹¹이 3,4-OCH=CH 환을 형성하고,

<203> 특히, R⁹, R¹¹ 및 R¹³이 H인 경우, R¹⁰과 R¹² 중의 하나도 H이며, 나머지 라디칼이 Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ 및 SR¹⁴, 바람직하게는 OH, CF₂H, OR¹⁴ 및 SCH₃, 특히 OH 및 OC₁₋₃-알킬, 바람직하게는 OH 및 OCH₃로부터 선택되거나,

<204> R⁹ 및 R¹³이 H이고 R¹¹이 OH, CH₃, Cl 또는 F, 바람직하게는 Cl인 경우, R¹⁰과 R¹² 중의 하나도 H이며, 나머지 라디칼이 OH, OCH₃, Cl 또는 F, 바람직하게는 Cl이거나,

<205> R⁹, R¹⁰, R¹² 및 R¹³이 H인 경우, R¹¹이 CF₃, CF₂H, Cl 및 F로부터 선택되거나, 바람직하게는 F이거나,

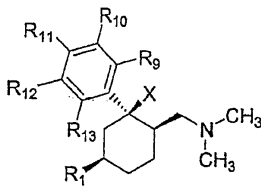
<206> R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²가 H인 경우, R⁹와 R¹³ 중의 하나도 H이고, 나머지 라디칼이 OH, OC₂H₅ 및 OC₃H₇로부터 선택되고,

<207> 매우 특히 바람직하게는, R⁹, R¹¹ 및 R¹³이 H인 경우, R¹⁰과 R¹² 중의 하나도 H이며, 나머지 라디칼이 Cl, F, OH, SH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ 및 SR¹⁴, 바람직하게는 OH 및 OR¹⁴, 특히 OH 및 OC₁₋₃-알킬, 바람직하게는 OH 및 OCH₃로부터 선택되는, 화학식 II에 따르는 화합물로부터 선택되는 경우가 특히 바람직하다.

<208> 당해 범주에 있어서, 화학식 II의 화합물이 화학식 IIa의 상대 배열을 갖는 부분입체이성질체 형태이고, 특히 당해 부분입체이성질체의 함량이 다른 부분입체이성질체의 함량보다 더 높은 혼합물이거나, 순수한 부분입체이성질체이고/이거나,

<209> 화학식 II의 화합물이 (+)-에난티오머 형태, 특히 라세미 화합물의 (+)-에난티오머의 함량이 (-)-에난티오머의 함량보다 높은 혼합물이거나, 순수한 (+)-에난티오머인 그룹 (d)의 화합물인 경우가 특히 바람직하다.

<210> 화학식 IIa



<211> 당해 범주에서, 화합물이 A가 바람직하게는 염산염으로서의

<212> · (1RS,3RS,6RS)-6-디메틸아미노메틸-1-(3-메톡시-페닐)-사이클로hex산-1,3-디올,

<213> · (+)-(1R,3R,6R)-6-디메틸아미노메틸-1-(3-메톡시-페닐)-사이클로hex산-1,3-디올,

<214> · (1RS,3RS,6RS)-6-디메틸아미노메틸-1-(3-하이드록시-페닐)-사이클로hex산-1,3-디올,

<215> · (1RS,3SR,6RS)-6-디메틸아미노메틸-1-(3-메톡시-페닐)-사이클로hex산-1,3-디올,

<216> · (+)-(1R,2R,5S)-3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-5-메틸-사이클로hex실)-페놀 및

<217> · (1RS,2RS,5RS)-3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-5-트리플루오로메틸-사이클로hex실)-페놀로부터 선택되는 경우가 특히 바람직하다.

<218> 활성 배합물에 있어서, 그룹 (e)에서의 화합물 A가

<219> X가 OH, F, Cl, OC(O)CH₃ 및 H, 바람직하게는 OH, F 및 H, 특히 F 및 H로부터 선택되고/되거나,

<220> 라디칼 R⁹ 내지 R¹³ 중 3개 또는 4개가 H에 해당해야만 하는 경우, R⁹ 내지 R¹³이 서로 독립적으로 H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, 또는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₄-알킬; OR¹⁴ 및 SR¹⁴로부터 선택되고, 바람직하게는 H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ 및 SCH₃로부터 선택되고, 여기서, R¹⁴는 포화되고 치환되지 않고, 분지되거나 분지되지 않은 C₁₋₃-알킬로부터 선택되거나, R¹² 및 R¹¹이 3,4-OCH=CH 환을 형성하고,

<221> 특히, R⁹, R¹¹ 및 R¹³이 H에 해당하는 경우, R¹⁰ 또는 R¹² 중의 하나 또한 H에 해당하며, 다른 라디칼이 Cl, F,

OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ 및 SR¹⁴, 바람직하게는 OH, CF₂H, OR¹⁴ 및 SCH₃, 특히 OH 및 OC₁₋₃-알킬, 바람직하게는 OH 및 OCH₃로부터 선택되거나,

<223> R⁹ 및 R¹³이 H에 해당하고 R¹¹이 OH, OCH₃, Cl 또는 F, 바람직하게는 Cl에 해당하는 경우, R¹⁰ 또는 R¹² 중의 하나 또한 H에 해당하며, 다른 라디칼이 OH, OCH₃, Cl 또는 F, 바람직하게는 Cl에 해당하거나,

<224> R⁹, R¹⁰, R¹² 및 R¹³이 H에 해당하는 경우, R¹¹이 CF₃, CF₂H, Cl 또는 F, 바람직하게는 F로부터 선택되거나,

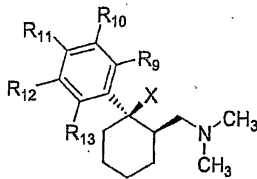
<225> R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²가 H에 해당하는 경우, R⁹ 또는 R¹³ 중의 하나 또한 H에 해당하며, 다른 라디칼이 OH, OC₂H₅ 및 OC₃H₇로부터 선택되고,

<226> 매우 특히 바람직하게는, R⁹, R¹¹ 및 R¹³이 H에 해당하는 경우, R¹⁰ 또는 R¹² 중의 하나 또한 H에 해당하며, 다른 라디칼이 Cl, F, OH, SH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ 및 SR¹⁴, 바람직하게는 OH 및 OR¹⁴, 특히 OH 및 OC₁₋₃-알킬, 바람직하게는 OH 및 OCH₃로부터 선택됨을 특징으로 하는, 화학식 III에 따르는 화합물로부터 선택되는 경우가 특히 바람직하다.

<227> 당해 범주에 있어서, 화학식 III의 화합물이 화학식 IIIa의 상대 배열을 갖는 부분입체이성질체 형태이고, 특히 당해 부분입체이성질체의 함량이 다른 부분입체이성질체의 함량보다 더 높은 혼합물이거나, 순수한 부분입체이성질체이고/이거나,

<228> 화학식 III의 화합물이 (+)-에난티오머 형태, 특히 라세미 화합물의 (+)-에난티오머의 함량이 (-)-에난티오머의 함량보다 높은 혼합물이거나, 순수한 (+)-에난티오머인 그룹 (e)의 화합물인 경우가 특히 바람직하다.

<229> 화학식 IIIa



<230>

<231> 당해 범주에서, 화합물 A가 바람직하게는 염산염으로서의

<232> · (+)-(1R,2R)-3-(2-디메틸아미노메틸-1-플루오로-사이클로헥실)-페놀,

<233> · (+)-(1S,2S)-3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)-페놀,

<234> · (1S,2S)-3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)-페놀,

<235> · (-)-(1R,2R)-3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)-페놀,

<236> · (1R,2R)-3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)-페놀,

<237> · (-)-(1R,2R)-[2-(3-메톡시-페닐)-사이클로헥실메틸]-디메틸아민 및

<238> · (1R,2R)-[2-(3-메톡시-페닐)-사이클로헥실메틸]-디메틸아민으로부터 선택되는 경우가 특히 바람직하다.

<239> 본 발명에 따르는 활성 배합물의 일반적으로 특히 바람직한 형태에서, 화합물 B는 다리페나신, 둘로세틴, 옥시부티닌 및 톨테로딘으로부터 선택되고, 바람직하게는 둘로세틴, 옥시부티닌 및 톨테로딘으로부터 선택되며, 바람직하게는 옥시부티닌 및 톨테로딘으로부터 선택된다.

<240> 본 발명은 또한, 본 발명에 따르는 활성 배합물과 임의로 적합한 첨가제 및/또는 보조제 물질을 포함하는, 바람직하게는 증가하는 효의 또는 요실금 치료용 약제를 제공한다.

<241> 본 발명의 범주에서 적합한 첨가제 및/또는 보조제 물질은, 당해 분야의 선행 기술의 전문가들에게 공지된, 약제학적 제형을 수득하기 위한 모든 물질들이다. 이들 보조제 물질의 선택과 사용되는 보조제의 양은 약제가 경

구, 정맥내, 복막내, 진피내, 근육내, 비강내, 구강내 또는 국소 투여되는지에 좌우된다. 정제, 저작성 정제, 피복된 정제, 캡슐제, 과립제, 점적제, 주스 또는 시럽제 형태의 제형이 경구 투여에 적합하고, 액제, 현탁제 형태의 제형, 재구성이 용이한 건조 제형 및 분무제가 비경구 투여, 국소 투여 및 흡인 투여에 적합하다. 직장 투여용으로는 좌약이 추가로 가능하다. 용해된 형태, 캐리어 필름, 또는 피부 침투를 촉진하는 제제를 임의로 첨가한 패치 형태로 데포(depot)를 사용하는 것은 적합한 경피 투여 형태의 예이다. 경구 투여 형태용 보조제 물질 및 첨가제의 예는 붕해제, 윤회제, 결합제, 충전제, 이형제, 경우에 따라, 용매, 향미제, 당, 특히 담체, 희석제, 염료, 산화방지제 등이다. 좌약용으로 특히 왁스 또는 지방산 에스테르가 사용될 수 있고, 비경구 투여용 조성물에는 캐리어 물질, 방부제 및 현탁 보조제 등이 사용될 수 있다. 환자에게 투여되는 활성 화합물의 양은 환자의 체중, 투여 방법 및 질병의 심각성에 따라 가변적이다. 본 발명에 따르는 화합물은 경구, 직장 또는 비경구 투여용 제형 형태로부터 지연된 방식으로 방출될 수 있다. 본 발명에 따르는 적용에서, 적절한 서방성 제형, 특히 1일 1회만 복용해야 하는 "1일 1회" 제제 형태인 서방형 제형이 특히 바람직하다.

- <242> 부작용 또는 진통 작용을 방지하게 위해, 활성 화합물을 적어도 0.05 내지 90.0%, 특히 낮은 활성을 갖는 투여량을 포함하는 약제가 또한 바람직하다. 적어도 하나의 화학식 I 의 화합물이 통상적으로 체중 1kg당 0.1 내지 5,000mg, 특히 1 내지 500mg, 바람직하게는 2 내지 250mg 투여된다. 그러나, 체중 1kg당 0.01 내지 5mg, 바람직하게는 0.03 내지 2mg, 특히 0.05 내지 1mg 투여하는 것 또한 바람직하며 통상적이다.
- <243> 보조제 물질은, 예를 들면, 물, 에탄올, 2-프로판올, 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 글루코스, 프럭토스, 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 당밀, 전분, 개질된 전분, 젤라틴, 소르비톨, 이노시톨, 만니톨, 미세결정성 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀락, 세틸 알콜, 폴리비닐피롤리돈, 파라핀, 왁스, 천연 고무, 합성 고무, 아라비아 검, 알기네이트, 텍스트란, 포화 지방산, 불포화 지방산, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 식용유, 참기름, 코코넛유, 땅콩유, 대두유, 레시틴, 나트륨 락테이트, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 폴리옥시프로필렌 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 소르브산, 벤조산, 시트르산, 아스코르브산, 탄닌산, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화마그네슘, 염화칼슘, 산화마그네슘, 산화아연, 이산화규소, 산화티탄, 이산화티탄, 황산마그네슘, 황산아연, 황산칼슘, 가성칼륨, 인산칼슘, 인산이칼슘, 브롬화칼륨, 요오드화칼륨, 활석, 카올린, 펙틴, 크로스포비돈, 한천 및 벤토나이트일 수 있다.
- <244> 본 발명에 따르는 약제 및 약제학적 조성물은 문헌[참조: "Remington's Pharmaceutical Sciences", ed. A. R. Gennaro, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), part 8, chapter 76 - 93]에 기술된 바와 같은 약제학적 제형에 관한 당해 분야의 선행 기술에 널리 공지되어 있는 제제, 장치, 방법 및 공정을 사용하여 제조된다.
- <245> 따라서, 예를 들면, 정제와 같은 고형 제형에 있어서, 약제의 활성 화합물은 약제학적 캐리어, 예를 들면, 통상의 정제 성분(예: 옥수수 전분, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 활석, 마그네슘 스테아레이트, 인산이칼슘 또는 약제학적으로 허용되는 검)과 약제학적 희석제(예: 물)와 함께 과립화되어, 활성 화합물을 균질한 분포로 포함하는 고형 조성물을 형성할 수 있다. 본원에서 "균질한 분포"는, 활성 화합물이 전체 조성물에 대해 균일하게 분포되어 동일한 작용을 갖는 단위 투여 형태(예: 정제, 환제 또는 캡슐제)로 용이하게 나눌 수 있음을 의미하는 것으로 이해된다. 따라서 고형 조성물은 단위 투여량 형태로 나누어진다. 본 발명에 따르는 약제의 정제 또는 환제 또는 본 발명에 따르는 조성물의 정제 또는 환제는 또한 피복되거나 또 다른 방식으로 배합되어, 서방성 투여 형태를 제공할 수도 있다. 적합한 피복 조성물은, 특히 중합체성 산 및 중합체성 산과 셀락, 세틸 알콜 및/또는 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질과의 혼합물이다.
- <246> 비록 본 발명에 따르는 약제가 단지 낮은 수준의 부작용을 나타내지만, 예를 들면, 의존성의 특정 형태를 피하기 위해 화합물 A와 화합물 B의 배합물에 추가하여, 모르핀 길항제, 특히 날록손, 날트렉손 및/또는 레발로르판을 사용하는 것이 또한 유리할 수 있다.
- <247> 본 발명은 또한 화합물 A와 화합물 B의 활성 배합물을 특히 (각각) 치료학적으로 활성인 투여량으로 사용하여 증가하는 요의 또는 요실금을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- <248> 다음의 실시예는 본 발명을 대상을 이에 제한하지 않으면서 본 발명을 설명하기 위한 것이다.

실시예

<249> 실시예 1: 투약되지 않은 마취된 래트에 대한 방광내압측정법 시험 시스템

<250> 투약되지 않은 암컷 래트에 대한 방광내압측정법 연구는 문헌[참조: Kimura et al., (1996), Int. J. Urol. 3: 218-227]에 기재된 기무라 등(Kimura et. al.)의 방법으로 수행하였다. 마취되어 산소공급을 받는 래트를 개복하여 요관을 결찰한다. 소변을 신장으로부터 배출시킨다. 카테터를 방광 속에 삽입하여 고정시킨다. 방광이 접촉된 압력 변환기를 통해 기록될 수 있는 수축 형태로 규칙적으로 자발적인 활동을 나타낼 때까지, 카테터를 통해서 생리식염수를 주입펌프에 의해 방광 속으로 주입시킨다. 안정된 출발 수치에 도달한 다음, 시험 물질을 정맥내 투여한다. 방광 기능에 대한 영향이, 자발적 수축의 억제를 통해 입증되었다.

<251> 본 실시예에서, 화합물 A[(+)-(2R,3R)-1-디메틸아미노-3-(3-메톡시-페닐)-2-메틸-펜탄-3-올; 염산염] 0.1mg/kg(정맥내)을 화합물 B(옥시부티닌) 0.03mg/kg(정맥내)과 배합하고, 당해 배합물의 작용을 개개물질의 작용과 비교한다. 개개의 물질과 이들의 배합물은 수축 속도의 억제율을 나타낸다(배뇨 발생/분). 데이터를 다음의 표에 요약하였다.

표 1

물질	화합물 A 0.1mg/kg 정맥내	화합물 B 0.3mg/kg 정맥내	화합물 A 0.1mg/kg 정맥내 + 화합물 B 0.3mg/kg 정맥내	비히클 대조군 정맥내
예비시험과 비교한 수축 속도의 억제율 [%MPE]	21.7%	10.7%	42.5%	4.0%

<253> 본원에 기록된 모든 물질과 배합물로 래트에 대한 자발적 수축의 억제를 관찰할 수 있었다.

<254> 연구된 물질의 배합물은 방광 조절에 양호한 작용을 나타내었으며, 따라서 요실금 치료에 적합하다.

<255> 실시예 2: 비경구 투여 형태

<256> 트라마돌 20g과 톨테로딘 1g을 실온에서 주사용 수 11에 용해시킨 다음, NaCl을 가하여 당해 용액을 등장 상태로 조절한다.