

(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
A61K 31/4985
A61K 31/495

(11) 공개번호 특2002 - 0008405
(43) 공개일자 2002년01월30일

(21) 출원번호 10 - 2001 - 7014541
(22) 출원일자 2001년11월14일
번역문 제출일자 2001년11월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2000/12820
(86) 국제출원출원일자 2000년05월11일

(87) 국제공개번호 WO 2000/69442
(87) 국제공개일자 2000년11월23일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 - 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구아바부다, 코스타리카, 도미니카연방, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 인도, 그레나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 유고슬라비아, 짐바브웨, 시에라리온, 알제리,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, OA OAPI특허: 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쑤,

(30) 우선권주장 60/134,239 1999년05월14일 미국(US)
60/135,037 1999년05월20일 미국(US)
09/548,607 2000년04월13일 미국(US)

(71) 출원인

세프라코 아이엔시.
더글라스이.리디치
미국 01752 매사추세츠 말보로 록키 드라이브 111

- (72) 발명자 제루시토마스피
미국매사추세츠주01701프레밍햄가베이로드19
세나나야크크리산타에이치
미국매사추세츠주01545쉬루스버리올드팜서클11
루빈폴디
미국매사추세츠주01776서드버리그레이스톤레인37
홍야핑
미국매사추세츠주01701프레밍햄워드팜서클3
바케일로저에이
미국매사추세츠주01545쉬루스버리콧스톡드라이브4
샹팅잔
미국매사추세츠주01532노쓰보로에드먼즈웨이6
맥콘빌프란에이
미국매사추세츠주01536그래프톤웨스트보로로드59
- (74) 대리인 김창세
장성구

심사청구 : 없음

(54) N - 데스메틸조피클론의 제조 방법 및 사용 방법

요약

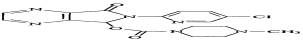
본 발명은 포유동물에서 질환 및 증상을 치료하고 예방하기 위한, 라세미체 N - 데스메틸조피클론, 광학적으로 순수한 (+) - N - 데스메틸조피클론 및 광학적으로 순수한 (-) - N - 데스메틸조피클론을 포함하는 조성물 및 이들의 사용 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 N - 데스메틸조피클론, 광학적으로 순수한 (+) - N - 데스메틸조피클론 및 광학적으로 순수한 (-) - N - 데스메틸조피클론의 신규한 제조 방법에 관한 것이다.

명세서

기술분야

본 발명은 불안증, 경련성 장애 및 기타 장애를 치료하고 예방하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

(±) - 6 - (5 - 클로로 - 2 - 피리디닐) - 6,7 - 디하이드로 - 7 - 옥소 - 5H - 피롤로 - [3,4b] - 피라진 - 5 - 일 - 4 - 메틸피페라진 - 1 - 카복실레이트라는 화학 명칭의 조피클론은 일반식  의 비 - 벤조디아제핀계 수면제이다. 조피클론 및 그의 일부 용도가 미국 특허 제 3,862,149 호 및 미국 특허 제 4,220,646 호에 기술되어 있다. 상기 약물의 광학적으로 순수한 (+) - 거울상이성질체(즉, (+) - 조피클론) 및 광학적으로 순수한 (-) - 거울상이성질체(즉, (-) - 조피클론)의 용도가 각각 미국 특허 제 5,786,357 호 및 국제 특허 공개공보 제 WO 93/10788 호에 기술되어 있다.

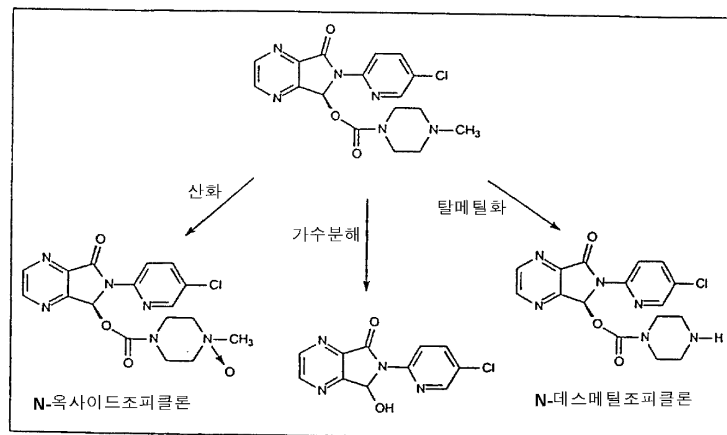
조피클론은 벤조디아제핀 수용체 착체에서 또는 착체 근처에서 결합한다(고아(Goa, K.L.) 및 힐(Heel, R.C.)의 문헌 [Drugs,32:48 - 65, 1986] 참조). 상기 착체는 중추신경계내 및 말초 부분(예를 들어, 내분비계) 둘다에 존재하며, 벤조디아제핀 및 감마아미노부티르산(GABA) 결합 부위를 포함하는 거대분자 착체를 포함한다(베르마(Verma, A.) 및 스나이더(Snyder, S.H.)의 문헌[Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.,29:307 - 322, 1989] 참조). 벤조디아제핀 수용체 착체는 또한 클로라이드 이온 수송을 위한 멤브레인 채널과 결합하고 상호작용한다. 조피클론은 벤조디아제핀 수용체 착체와 결합할 때 클로라이드 이온의 트랜스멤브레인 전기 전도도를 증가시킴으로써 상기 착체의 활성을 다른자리 입체적으로 조절한다고 생각된다. 조피클론은 신경세포의 막전위를 안정화시키고 흥분 상태의 유입을 둔화시킨다. 멜드럼(Meldrum, B.S.)의 문헌[Brit. J. Clin. Pharm.,27(보충판 1):3S - 11S, 1989] 및 문헌[Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Hardman, J.G. 등 편집, p.365, 9th ed., 1996]을 참조한다.

조피클론은 벤조디아제핀과 화학적으로 무관하지만, 벤조디아제핀의 활성 범위와 유사한 활성 범위를 갖는다(고아 및 힐의 문헌[Drugs,32:48 - 65, 1986] 참조). 조피클론 및 그의 광학적으로 순수한 거울상이성질체는 간질, 불안증, 공격적 행동, 근육 긴장, 행동 장애, 우울증, 정신분열증 및 내분비선 장애들을 포함하지만 이에 제한되지 않는 질환 및 증상들의 치료에 유용하다고 보고되어 있다. 국제 특허 공개공보 제 WO 93/10787 호를 참조한다. 라세미체 조피클론은 상황적이고 일시적인 1차 및 2차 불면증을 비롯한 몇몇 유형의 수면 장애를 겪고 있는 성인 및 노인 환자에서 수면 상태를 개선시키기 위해 사용되어 왔다. 예를 들어 브런(Brun, J.P.)의 문헌[Pharm. Biochem. Behav.,29:831 - 832, 1988]을 참조한다.

벤조디아제핀 수용체에서 결합하는 일부 화합물은 또한 아세틸콜린 수용체와 같은 무스카린 수용체에 대한 친화성을 가질 수 있다(줄로우(Julou, L.) 등의 문헌[Pharmacol. Biochem. Behav.,23:653 - 659, 1985] 참조). 결과적으로, 상기 화합물을 투여하면, 무스카린성 작용제 및 길항제에 의해 불리한 영향이 유발될 수 있다. 이러한 불리한 영향은 구내 건조, 갈증, 심장 박동이 느려지거나 빨라지는 현상, 동공 확대, 흐릿한 시각, 안절부절, 피로감, 두통, 환영 및 망상을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다(문헌[Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Hardman, J.G. 등 편집, p. 142, 9th ed., 1996] 참조).

조피클론의 대사과정은 빠르고 복잡하다. 건강한 인간에게 경구 투여되었을 때, 라세미체 조피클론은 하기 반응식 1로 나타낸 바와 같이, 3가지 이상의 주요 경로에 의해 광범위하게 대사된다:

반응식 1



대사 경로는 산화, 가수분해 및 탈메틸화를 포함한다. 산화 경로에서는 조피클론보다 활성이 낮고 라세미체 조피클론의 경구 투여량의 11%를 차지하는 것으로 보고되는 대사물질인 N - 옥사이드조피클론이 생산된다. 가수분해 경로에서는 생물학적으로 불활성인 것으로 보고되는 알콜이 생산된다. 탈메틸화 대사 경로에서는 라세미체 조피클론의 경구 투여량의 15%를 차지하고 또한 불활성인 것으로 보고되는 대사물질인 N - 데스메틸조피클론이 생산된다(고아 및 힐의 문헌 [Drugs,32:48 - 65, 1986] 참조). 추가의 대사물질들이 반응식 1에 나타낸 3가지 경로 각각으로부터 생성된다.

조피클론의 완전한 약리학적 활성은 약물 자체 및 N-옥사이드 대사물질(즉, N-옥사이드조피클론)에서 기인하는 것으로 보고되어 있다(상기 문헌 참조). 불행하게도, 라세미체 조피클론을 투여한 후 상기 2가지 화합물들의 단일 투여에 따른 제거 반감기는 단지 약 3.5 내지 약 6시간이어서, 이러한 짧은 반감기로 인해 광범위한 장애들을 치료하는데 있어서의 조피클론의 유용성이 제한된다. 예를 들어, 조피클론 및 N-옥사이드조피클론이 빨리 제거됨에 따라, 장기간 동안 불안증을 치료하는데 있어서의 이들의 유용성이 제한된다. 라세미체 조피클론을 투여한 후 불활성인 것으로 보고된 N-데스메틸조피클론 대사물질(본원에서는 이하 "N-데스메틸조피클론"으로 지칭된다)의 단일 투여에 따른 제거 반감기는 건강한 개체에서 약 7 내지 약 11시간이다(상기 문헌 참조).

라세미체 조피클론은 추가의 단점들을 갖는데, 특히 이 화합물은 약물의 타액 분비성에 의한 쓴맛 유발, 구내 건조, 심장 두근거림, 졸음, 아침 피로, 두통, 현기증, 정신운동 기능의 손상 및 관련된 영향들을 포함하지만 이에 제한되지 않는 불리한 부작용들을 유발시킨다. 따라서, 라세미체 조피클론과 관련된 단점들을 갖지 않으면서 다양한 장애들을 치료하거나 예방할 수 있는 화합물이 요구된다.

발명의 요약

본 발명은 포유동물에서 질환 및 증상을 치료하고 예방하기 위한, 라세미체 N-데스메틸조피클론((±)-N-데스메틸조피클론), 광학적으로 순수한 (+)-N-데스메틸조피클론 및 광학적으로 순수한 (-)-N-데스메틸조피클론을 포함하는 조성물 및 이들의 사용 방법에 관한 것이다.

본 발명의 한 실시태양은 불안증의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료 효과량의 N-데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물(clathrate)을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 불안증을 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다. 이 실시태양의 한 방법은 급성 불안증을 치료하거나 예방하는 방법이다. 이 실시태양의 다른 방법은 만성 불안증을 치료하거나 예방하는 방법이다. 이 실시태양의 또다른 방법은 일반 불안 장애를 치료하거나 예방하는 방법이다. 이 실시태양의 바람직한 방법에서, N-데스메틸조피클론은 실질적으로 그의 (-)-거울상이성질체를 포함하지 않는 (+)-N-데스메틸조피클론이다.

본 발명의 다른 실시태양은 경련 상태의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료 효과량의 N-데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 경련 상태를 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다. 이 실시태양의 특정 방법은 간질 또는 간질성 발작을 치료하거나 예방하는 방법이다. 이 실시태양의 바람직한 방법에서, N-데스메틸조피클론은 실질적으로 그의 (-)-거울상이성질체를 포함하지 않는 (+)-N-데스메틸조피클론이다.

본 발명의 또다른 실시태양은 정동성 정신장애의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료 효과량의 N-데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 정동성 정신장애를 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다. 이 실시태양의 특정 방법은 우울증을 치료하거나 예방하는 방법이다. 이 실시태양의 또다른 방법은 주의력 결핍 장애 또는 과다활동 동반 주의력 결핍 장애를 치료하거나 예방하는 방법이다. 이 실시태양의 바람직한 방법에서, N-데스메틸조피클론은 실질적으로 그의 (-)-거울상이성질체를 포함하지 않는 (+)-N-데스메틸조피클론이다.

본 발명의 추가의 실시태양은 수면 장애의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료 효과량의 N-데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 수면 장애를 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다. 이 실시태양의 특정 방법은 불면증을 치료하거나 예방하는 방법이다. 이 실

시태양의 바람직한 방법에서, N - 데스메틸조피클론은 실질적으로 그의 (-) - 거울상이성질체를 포함하지 않는 (+) - N - 데스메틸조피클론이다.

본 발명의 또다른 실시태양은 공격성 행동 장애의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료 효과량의 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 공격성 행동 장애를 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다. 이 실시태양의 바람직한 방법에서, N - 데스메틸조피클론은 실질적으로 그의 (-) - 거울상이성질체를 포함하지 않는 (+) - N - 데스메틸조피클론이다.

본 발명의 또다른 실시태양은 연축성 또는 급성 근 경련 연축성의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료 효과량의 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 연축성 또는 급성 근 경련 연축성을 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다. 이 실시태양의 바람직한 방법에서, N - 데스메틸조피클론은 실질적으로 그의 (-) - 거울상이성질체를 포함하지 않는 (+) - N - 데스메틸조피클론이다.

본 발명의 또다른 실시태양은 행동 장애의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료 효과량의 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 행동 장애를 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다. 이 실시태양의 바람직한 방법에서, N - 데스메틸조피클론은 실질적으로 그의 (-) - 거울상이성질체를 포함하지 않는 (+) - N - 데스메틸조피클론이다.

본 발명의 또다른 실시태양은 정신분열성 장애의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료 효과량의 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 정신분열성 장애를 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다. 이 실시태양의 바람직한 방법에서, N - 데스메틸조피클론은 실질적으로 그의 (-) - 거울상이성질체를 포함하지 않는 (+) - N - 데스메틸조피클론이다.

본 발명의 또다른 실시태양은 혈장내 이상 호르몬 농도와 관련된 질환 또는 증상의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료 효과량의 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 혈장내 이상 호르몬 농도와 관련된 질환 또는 증상을 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다. 이 실시태양의 특정 방법에서, 상기 장애는 내분비선 장애이다. 이 실시태양의 바람직한 방법에서, N - 데스메틸조피클론은 실질적으로 그의 (-) - 거울상이성질체를 포함하지 않는 (+) - N - 데스메틸조피클론이다.

본 발명의 또다른 실시태양은 알콜 또는 약물 중독증의 치료가 필요한 환자에게 치료 효과량의 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 알콜 또는 약물 중독증을 치료하는 방법을 포함한다. 이 실시태양의 바람직한 방법에서, N - 데스메틸조피클론은 실질적으로 그의 (-) - 거울상이성질체를 포함하지 않는 (+) - N - 데스메틸조피클론이다.

본 발명의 또다른 실시태양은 약물 금단증상, 알콜 금단증상, 약물 금단증상의 증후들 또는 알콜 금단증상의 증후들의 치료가 필요한 환자에게 치료 효과량의 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 약물 금단증상, 알콜 금단증상, 약물 금단증상의 증후들 또는 알콜 금단증상의 증후들을 치료하거나 예방하는 방법을 포함한다. 이러한 증후들의 예는 본원에 개시되어 있다. 이 실시태양의 바람직한 방법에서, N - 데스메틸조피클론은 실질적으로 그의 (-) - 거울상이성질체를 포함하지 않는 (+) - N - 데스메틸조피클론이다.

본 발명의 방법의 치료적 또는 예방적 이점을 부여받을 수 있는 환자는 전술한 질환 또는 증상을 겪고 있는 환자들 뿐만 아니라 암을 앓고 있는 환자들, 현재 무스카린성 길항제 또는 무스카린성 작용제로 치료중인 환자들 및 라세미체 조피클론과 관련된 불리한 영향들을 받기 쉬운 환자들을 포함한다.

본 발명의 추가의 실시태양은 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 바람직한 약학 조성물에서, N - 데스메틸조피클론은 실질적으로 그의 (-) - 거울상이성질체를 포함하지 않는 (+) - N - 데스메틸조피클론이다. 본 발명의 전형적인 약학 조성물은 N - 데스메틸조피클론 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 것이다. 한 실시태양에서, 본 발명의 약학 조성물은 락토즈, 또는 기타 단당류 또는 이당류를 포함하지 않는다. 또다른 실시태양에서, 본 발명의 약학 조성물은 무수 상태이거나 또는 무수 상태이고 락토즈를 포함하지 않는다.

N - 데스메틸조피클론의 라세미체 및 광학적으로 순수한 거울상이성질체들 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물의 단일 단위 투여 형태도 본 발명에 포함된다. 본 발명의 단일 단위 투여 형태는 경구 투여, 점막 투여(예를 들어, 비내 투여, 설하 투여, 질내 투여, 협측 투여 또는 직장 투여), 비경구 투여(예를 들어, 피하 투여, 정맥내 투여, 일시주사 투여, 근육내 투여 또는 동맥내 투여) 또는 경피 투여에 적합하다. 라세미체 N - 데스메틸조피클론, 광학적으로 순수한 (+) - N - 데스메틸조피클론 또는 광학적으로 순수한 (-) - N - 데스메틸조피클론의 바람직한 단일 단위 투여 형태는 경구 투여에 적합한 형태이다. 라세미체 N - 데스메틸조피클론, 광학적으로 순수한 (+) - N - 데스메틸조피클론 또는 광학적으로 순수한 (-) - N - 데스메틸조피클론의 가장 바람직한 단일 단위 투여 형태는 정제, 캡슐 및 캐플릿(caplet)이다.

본 발명의 또다른 실시태양은 N - 데스메틸조피클론의 광학적으로 순수한 거울상이성질체들의 제조 방법을 포함한다. 한 방법은 조피클론의 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 1 - 클로로에틸 클로로포르메이트로 처리함을 포함한다. 또 다른 방법은 조피클론의 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 아조디카복실레이트로 처리하고, 생성물을 온화한 조건하에 가수분해시킴을 포함한다. 바람직한 아조디카복실레이트는 디에틸 아조디카복실레이트이다. 이 실시태양의 또 다른 방법은 분할 시약으로서 L - N - 벤질옥시카보닐 페닐알라닌(L - ZPA)을 사용하여 라세미체 데스메틸조피클론을 분할함을 포함한다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 이제까지 약리학적 활성을 갖지 않는 것으로 여겨졌던 N - 데스메틸조피클론의 합성, 용도 및 약학 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 광학적으로 순수한 (+) - N - 데스메틸조피클론 및 광학적으로 순수한 (-) - N - 데스메틸조피클론의 합성 및 용도에 관한 것이다. 본 발명의 일반적인 양태는 하나 이상의 중추 또는 말초 벤조디아제핀 수용체의 조절에 의해 영향을 받는 질환 및 증상을 치료하거나 예방하기 위한 ($\pm$) - N - 데스메틸조피클론 또는 N - 데스메틸조피클론의 광학적으로 순수한 거울상이성질체의 용도를 포함한다.

놀랍게도, 약리학적으로 불활성인 것으로 보고되어 있던 N - 데스메틸조피클론은 실제로는 벤조디아제핀 수용체 작용제이다. 또한, 라세미체 N - 데스메틸조피클론 및 광학적으로 순수한 N - 데스메틸조피클론은 무스카린성 수용체를 약하게만 길항한다. 따라서, N - 데스메틸조피클론의 라세미체 또는 N - 데스메틸조피클론의 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 하나 이상의 벤조디아제핀 수용체의 조절에 의해 영향을 받는 질환 또는 증상의 치료 또는 예방에 사용할 수 있다. 더욱이, N - 데스메틸조피클론의 라세미체 및 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 장기간의 단일 투여에 따른 제거 반감기 및 라세미체 조피클론과 관련된 불리한 영향을 피하면서 상기와 같은 질환 및 증상의 치료 또는 예방에 사용할 수 있다. 더욱이, 이제까지 N - 데스메틸조피클론의 라세미체 및 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 무스카린성 수용체 길항제와 관련된 불리한 영향을 피하면서 상기와 같은 질환 및 증상의 치료 또는 예방에 사용할 수 있다.

본원에 사용된 바와 같은 "포유동물" 및 "환자"란 용어는 교대로 사용할 수 있고, 인간을 포함한다.

본원에 사용된 바와 같은 "실질적으로 그의 (-) - 거울상이성질체를 포함하지 않는"이란 용어는 조성물이 N-데스메틸조피클론의 (-) - 거울상이성질체에 대해 상당히 많은 비율의 N-데스메틸조피클론의 (+) - 거울상이성질체를 함유함을 의미한다. 본 발명의 바람직한 실시태양에서, 본원에 사용된 바와 같은 "실질적으로 그의 (-) - 거울상이성질체를 포함하지 않는"이란 용어는 조성물이 약 90 중량% 이상의 (+) - N-데스메틸조피클론 및 약 10 중량% 이하의 (-) - N-데스메틸조피클론을 함유함을 의미한다. 본 발명의 보다 바람직한 실시태양에서, 본원에 사용된 바와 같은 "실질적으로 그의 (-) - 거울상이성질체를 포함하지 않는"이란 용어는 조성물이 약 95 중량% 이상의 (+) - N-데스메틸조피클론 및 약 5 중량% 이하의 (-) - N-데스메틸조피클론을 함유함을 의미한다. 가장 바람직한 실시태양에서, 본원에 사용된 바와 같은 "실질적으로 그의 (-) - 거울상이성질체를 포함하지 않는"이란 용어는 조성물이 약 99 중량% 이상의 (+) - N-데스메틸조피클론 및 약 1 중량% 이하의 (-) - N-데스메틸조피클론을 함유함을 의미한다. 또다른 바람직한 실시태양에서, 본원에 사용된 바와 같은 "실질적으로 그의 (-) - 거울상이성질체를 포함하지 않는"이란 용어는 조성물이 거의 100 중량%의 N-데스메틸조피클론의 (+) - 이성질체를 함유함을 의미한다. 상기 퍼센트는 조성물내에 존재하는 N-데스메틸조피클론의 총량을 기준으로 한다. 또한, "실질적으로 광학적으로 순수한 (+) - N-데스메틸조피클론", "광학적으로 순수한 (+) - N-데스메틸조피클론" 및 "N-데스메틸조피클론의 (+) - 이성질체"란 용어에는 상기 기술된 양이 포함된다.

본원에 사용된 바와 같은 "실질적으로 그의 (+) - 거울상이성질체를 포함하지 않는"이란 용어는 조성물이 N-데스메틸조피클론의 (+) - 거울상이성질체에 대해 상당히 많은 비율의 N-데스메틸조피클론의 (-) - 거울상이성질체를 함유함을 의미한다. 본 발명의 바람직한 실시태양에서, 본원에 사용된 바와 같은 "실질적으로 그의 (+) - 거울상이성질체를 포함하지 않는"이란 용어는 약 90 중량% 이상의 (-) - N-데스메틸조피클론 및 약 10 중량% 이하의 (+) - N-데스메틸조피클론을 함유함을 의미한다. 본 발명의 보다 바람직한 실시태양에서, 본원에 사용된 바와 같은 "실질적으로 그의 (+) - 거울상이성질체를 포함하지 않는"이란 용어는 조성물이 약 95 중량% 이상의 (-) - N-데스메틸조피클론 및 약 5 중량% 이하의 (+) - N-데스메틸조피클론을 함유함을 의미한다. 가장 바람직한 실시태양에서, 본원에 사용된 바와 같은 "실질적으로 그의 (+) - 거울상이성질체를 포함하지 않는"이란 용어는 조성물이 약 99 중량% 이상의 (-) - N-데스메틸조피클론 및 약 1 중량% 이하의 (+) - N-데스메틸조피클론을 함유함을 의미한다. 또다른 바람직한 실시태양에서, 본원에 사용된 바와 같은 "실질적으로 그의 (+) - 거울상이성질체를 포함하지 않는"이란 용어는 조성물이 거의 100 중량%의 N-데스메틸조피클론의 (-) - 이성질체를 함유함을 의미한다. 상기 퍼센트는 조성물내에 존재하는 N-데스메틸조피클론의 총량을 기준으로 한다. 또한, "실질적으로 광학적으로 순수한 (-) - N-데스메틸조피클론", "광학적으로 순수한 (-) - N-데스메틸조피클론" 및 "N-데스메틸조피클론의 (-) - 이성질체"란 용어에는 상기 기술된 양이 포함된다.

본원에 사용된 바와 같은 "약학적으로 허용가능한 염"이란 용어는 무기산 및 유기산을 비롯한 약학적으로 허용가능한 비독성 산으로부터 제조되는 염을 지칭한다. 적합한 비독성 산으로는 무기산 및 유기산이 포함되는데, 예를 들어 아세트산, 알긴산, 안트라닐산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 시트르산, 에텐설폰산, 포름산, 푸마르산, 푸로산, 글루콘산, 글루탐산, 글루코렌산, 갈락투론산, 글리시드산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말린산, 만델산, 메탄설폰산, 뮤신산, 니트르산, 파모산, 판토텐산, 페닐락트산, 프로피온산, 인산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 설파닐산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산 등이 포함된다. 염산, 브롬화수소산, 인산 및 황산이 특히 바람직하고, 하이드로클로라이드 염이 가장 바람직하다.

본원에 사용된 바와 같은 "벤조디아제핀 수용체 작용제"란 용어는 중추 또는 말초 벤조디아제핀 수용체에 대한 벤조디아제핀(예를 들어, 디아제팜)의 생체의 결합 활성을 모방하는 화합물을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같은 벤조디아제핀 수용체 작용제는 문헌[Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Hardman, J.G. 등 편집, p.364, 9th ed., 1996]에 정의된 바와 같은 완전하거나 또는 부분적인 작용 효과를 나타낼 수 있다. 화합물은 본원에서 "벤조디아제핀 수용체 작용제"로 단순히 지칭되나, 이는 화합물의 작용 메카니즘, 작용 부위, 또는 유도된 수용체의 구조적 변화가 벤조디아제핀과 동일함을 의미하지는 않는다.

본원에 사용된 바와 같은 "하나 이상의 중추 또는 말초 벤조디아제핀 수용체의 조절에 의해 영향을 받는 질환 및 증상", "하나 이상의 벤조디아제핀 수용체의 조절에 의해 영향을 받는 질환 및 증상" 및 "벤조디아제핀 수용체의 조절에 의해 영향을 받는 질환 및 증상"이란 용어는 벤조디아제핀 수용체에 화합물을 다른자리입체적으로 결합시킴으로써 완화되거나 또는 경감되는 하나 이상의 징후를 갖는 질환 또는 증상을 의미한다. 바람직하게는, 하나 이상의 징후는 벤조디아제핀 수용체 착체에 GABA만을 결합시키는 것과 관련된 신경세포 멤브레인을 가로지르는 클로라이드 전류의 증가에 의해 완화되거나 또는 경감된다. 하나 이상의 벤조디아제핀 수용체의 조절에 의해 영향을 받는 특정 질환 및 증상으로는 불안증; 우울증, 주의력 결핍 장애(ADD; attention deficit disorder), 및 과다활동 동반 주의력 결핍 장애(ADHD; attention deficit disorder with hyperactivity) 또는 주의력 결핍/과다활동 장애(ADHD; attention deficit/hyperactivity disorder)와 같은 정동성 정신장애; 간질과 같은 경련성 장애; 공격적 행동; 연축성 또는 급성 근 경련; 기분 불안증 및 정신분열증과 같은 행동 장애; 불면증과 같은 수면 장애; 알콜 및 약물 중독증; 및 내분비선 장애와 같은 혈장내의 이상 호르몬 농도와 관련된 장애가 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같은 "불안증을 치료하거나 예방하는" 및 "불안증의 치료 및 예방"이란 용어는 급성 불안증, 만성 불안증, 정신학적 및/또는 생리학적 인자에 의해 야기되는 일반 불안 장애, 및 공황 장애, 기분 불안증, 공황 발작, 공포증, 강박 장애 및 외상후 곤란 장애와 같은 다른 불안 장애와 관련된 징후의 심각성을 감소시킴을 의미한다. 급성 불안증과 관련된 징후로는 자기 자신의 활동을 조절할 수 없을 것 같은 두려움, 명확한 이유없이 일어나는 공포감, 및 재앙에 대한 두려움이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 만성 불안증과 관련된 징후로는 거북함, 신경질, 미래 사건에 대한 계속되는 불확실성, 두통, 피로, 및 아급성 자율신경성 징후가 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같은 "정동성 장애를 치료하거나 예방하는" 및 "정동성 장애의 치료 및 예방"이란 용어는 우울증, 경우울증, 주의력 결핍 장애, 과다활동 동반 주의력 결핍 장애, 양극성 장애, 양극성 및 조증 증상 등을 포함하는 감정 상태의 이상을 특징으로 하는 정신학적 장애와 관련된 징후의 심각성을 감소시킴을 의미한다. 본원에서 "주의력 결핍 장애"(ADD) 및 "과다활동 동반 주의력 결핍 장애"(ADHD), 또는 "주의력 결핍/과다활동 장애"(AD/HD)란 용어는 문헌[Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4thEd., American Psychiatric Association (1997) (DSM - IV; 등록상표)]에서 발견되는 바와 같은 용인된 의미에 따라 사용된다.

본원에 사용된 바와 같은 "우울증을 치료하거나 예방하는" 및 "우울증의 치료 및 예방"이란 용어는 기분의 변화, 강한 슬픈 느낌, 절망, 정신 지체, 집중력 감소, 비관적인 걱정, 흥분 및 자괴감을 포함하지만 이에 제한되지 않는 우울증과 관련된 징후의 심각성을 감소시킴을 의미한다. 또한, 우울증과 관련된 징후는 불면증, 식욕 감퇴, 체중 감소, 에너지 및 성욕 감소, 및 비정상적인 호르몬 주기 리듬을 포함하지만 이에 제한되지 않는 육체적인 징후일 수 있다.

본원에 사용된 바와 같은 "경련 상태를 치료하거나 예방하는" 및 "경련 상태의 치료 및 예방"이란 용어는 재발성이고 갑작스럽고 종종 일어나는 간단한 의식의 변화, 운동 신경 활성화, 지각 현상, 및 사지의 극단적인 경련성 발작 및/또는 긴장성 또는 간대성 율동을 특징으로 하는 자율신경성 반응을 포함하지만 이에 제한되지 않는 경련 상태와 관련된 징후의 심각성 및/또는 빈도를 감소시킴을 의미한다. "경련 상태"란 용어는 긴장성-간대성(대발작), 부분적인(국소) 발작, 정신운동성(부분적으로 복합적인) 발작, 신속소간질(pyknopileptic) 또는 소발작, 및 간대성 근경련성 발작을 포함하지만 이에 제한되지 않는 특정 유형의 간질성 발작 및 간질을 포함한다.

본원에 사용된 바와 같은 "수면 장애를 치료하거나 예방하는" 및 "수면 장애의 치료 및 예방"이란 용어는 불면증, 직접적인 신체적 또는 정신적 사건과 명확하게 관련이 없는 원발성 불면증, 일부 후천성 통증, 불안증 또는 우울증에 의한 속발성 불면증과 같은 수면 장애와 관련된 징후의 심각성을 감소시킴을 의미한다. 수면 장애와 관련된 징후로는 수면 장애 및 방해된 수면 패턴이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같은 "공격적 행동을 치료하거나 예방하는" 및 "공격적 행동의 치료 및 예방"이란 용어는 공격적이거나 사회적으로 부적당한 고함, 및 육체적인 폭력 행동을 포함하지만 이에 제한되지 않는 공격적 행동의 조직의 빈도 및/또는 심각성을 감소시킴을 의미한다.

본원에 사용된 바와 같은 "연축성을 치료하거나 예방하는" 및 "연축성의 치료 및 예방", "연축성 및 급성 근 경련을 치료하거나 예방하는" 및 "연축성 및 급성 근 경련의 치료 및 예방"이란 용어는 신경계의 문제로 일어나는 일정 범위의 골격 근육 조절 이상과 관련된 징후의 심각성을 감소시킴을 포함한다. 우세한 징후는 강화된 근육 상태 또는 긴장성 신장 근육 반사 작용의 과도한 흥분이다. 급성 근 경련의 징후로는 외상, 염증, 불안증 및 통증이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같은 "행동 장애를 치료하거나 예방하는" 및 "행동 장애의 치료 및 예방"이란 용어는 주관적인 공포감, 재앙에 대한 두려움, 거북함, 신경질, 불확실성, 두통, 피곤함, 불안한 생각, 부적당한 정동, 환청 및 공격적인 고함을 포함하지만 이에 제한되지 않는 행동 장애의 징후를 감소시키거나 또는 완화시킴을 의미한다.

본원에 사용된 바와 같은 "정신분열성 장애를 치료하거나 예방하는" 및 "정신분열성 장애의 치료 및 예방"이란 용어는 정신분열성 장애와 관련된 징후의 심각성을 감소시킴을 의미한다. 정신분열성 장애의 징후로는 불안한 생각, 느낌 및 일반적인 행동의 정신병적 징후가 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 정신분열성 장애의 특정 징후로는 명쾌하고도 목표가 정해져 있는 생각을 할 수 없고, 둔하거나 부적당한 정동과 같은 감정적인 변화가 포함된다. 정신분열성 장애의 다른 징후로는 환청, 피해 망상, 폭력의 위협, 덜 공격적인 고함, 공격적 행동, 심한 과활동 및 흥분과 같은 운동 장애, 및 지연 및 무감각이 포함된다.

본원에 사용된 바와 같은 "혈장내의 이상 호르몬 농도와 관련된 질환을 치료하거나 예방하는" 및 "혈장내의 이상 호르몬 농도와 관련된 질환의 치료 및 예방"이란 용어는 성장 호르몬, ACTH, 프롤락틴, 루테인성 호르몬, 및 다른 부신피질성 및 고환의 호르몬을 포함하지만 이에 제한되지 않는 혈장내의 이상 호르몬 농도와 관련된 질환 또는 증상의 징후를 감소시킴을 의미한다. "혈장내의 이상 호르몬 농도와 관련된 질환"이란 용어는 성장 호르몬 결핍증, 고나도트로핀 결핍증, 쿠싱 증후군(Cushing's syndrome), 그레이브병(Grave's disease), 갑상선부전증 및 애디슨병(Addison's disease)과 같은 내분비선 장애를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

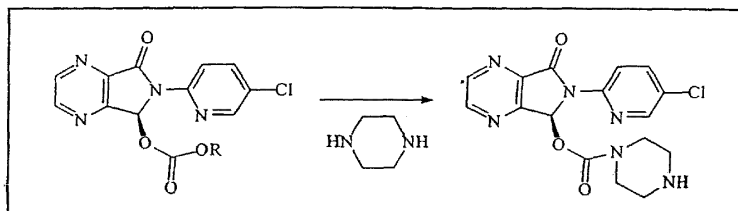
본원에 사용된 바와 같은 "알콜 또는 약물 중독증을 치료하는"이란 용어는 알콜 또는 약물을 금단함으로써 생기는 약물 또는 알콜 중독증 또는 징후를 포함하지만 이에 제한되지 않는 알콜 또는 약물 중독증과 관련된 질환 또는 증상의 징후를 감소시킴을 의미한다. 금단의 징후로는 우울증, 통증, 발열, 안절부절, 울음, 비루(鼻漏), 제어불가능한 하품, 발한, 입모(立毛), 불안한 수면, 동공 산대, 뒤틀림 및 근 경련, 등, 복부 및 다리의 심한 통증, 복부 및 근육의 경련, 뜨겁거나 차가운 순간적인 느낌, 불면증, 구토, 메스꺼움, 설사, 코감기 및 심한 재채기, 및 체온, 혈압, 호흡 속도 및 심장 속도의 증가가 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

합성 및 제조

라세미체 N-데스메틸조피클론은 적합한 N-탈알킬화 반응을 사용하여 조피클론으로부터 쉽게 제조된다. 조피클론은 본원에 참고로 인용되고 있는 미국 특허 제 3,862,149 호 및 제 4,220,646 호에 개시된 방법에 따라 제조될 수 있다. 광학적으로 순수한 (+) - 또는 (-) - N-데스메틸조피클론은 본원에 기술된 바와 같이 라세미체 데스메틸조피클론을 분할함으로써 제조할 수 있다.

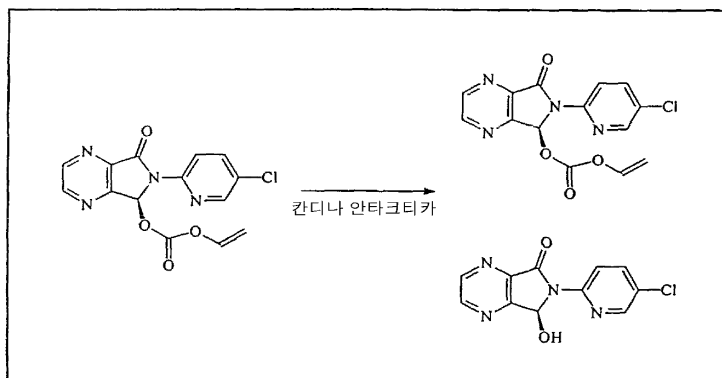
N-데스메틸조피클론의 거울상이성질체를 제조하는 방법중 하나에서는 하기 반응식 2에 개략적으로 설명된 바와 같이 키랄 카보네이트를 이용한다.

반응식 2



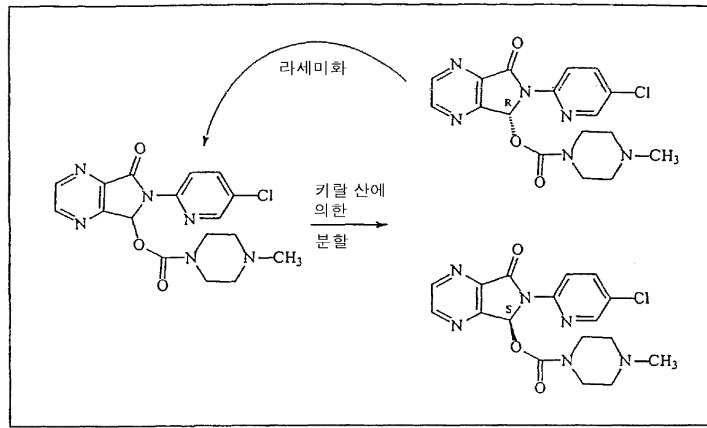
상기 식에서, R은 알킬 또는 비닐이다. 카보네이트는 특정 리파제를 사용하여 분할될 수 있다. 그러나, 이 방법을 사용하면, 하기 반응식 3에 나타난 바와 같이, 가수분해된 키랄 알콜이 반응 매질중에서 자발적으로 라세미화됨에 따라, 단지 하나의 거울상이성질체만이 제조될 수 있다.

반응식 3



따라서, N-데스메틸조피클론의 광학적으로 순수한 거울상이성질체(즉, (+) - N-데스메틸조피클론 및 (-) - N-데스메틸조피클론)를 제조하는 더욱 효율적인 방법은 조피클론 그 자체로부터 제조하는 방법임이 밝혀졌다. 이 방법에 대한 일반적인 접근방법 2가지가 발견되었다. 제 1 접근방법에서는, 라세미체 조피클론((±) - 조피클론)을 목적하는 거울상이성질체로 분할하고, 원하지 않는 거울상이성질체는, 예를 들어 염기(예를 들어 DBU가 있으나 이에 제한되지 않음)를 사용하여 재순환시킨다. 이를 반응식 4에 나타낸다.

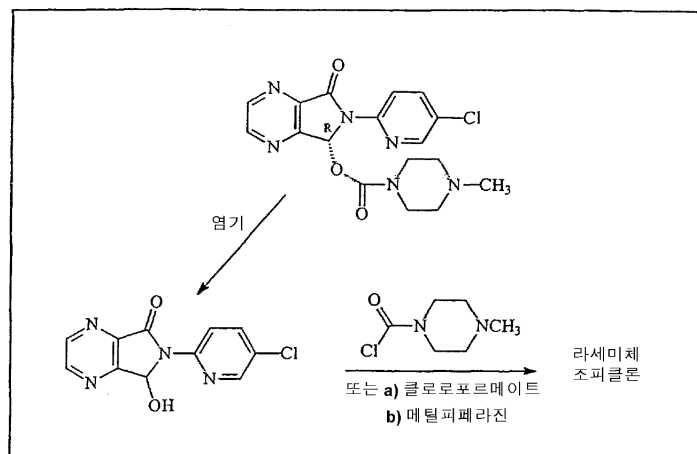
반응식 4



이 접근방법에 따르면, 조피클론이 키랄 크로마토그래피와 같은 방법을 사용하여 분할되지만, 말산, 만달산 및 DBTA와 같은 하나 이상의 키랄 산을 사용하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 잭크스(Jacques, J.) 등의 문헌[Enantiomers, Racemates and Resolutions, (Wiley - Interscience, New York, 1981)], 윌렌(Wilen, S.H.) 등의 문헌[Tetrahedron 33: 2725, 1977], 엘리엘(Eliel, E.L.)의 문헌[Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw - Hill, NY, 1962)], 및 윌렌의 문헌[Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, p. 268(엘리엘 편집, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)]을 참조한다. 이들 방법을 사용하여 조피클론의 광학적으로 순수한 이성질체를 제조하는 경우, 본 출원인은 다량의 키랄 산을 사용하여 분할 공정을 수행하는 것이 바람직함을 밝혀냈다.

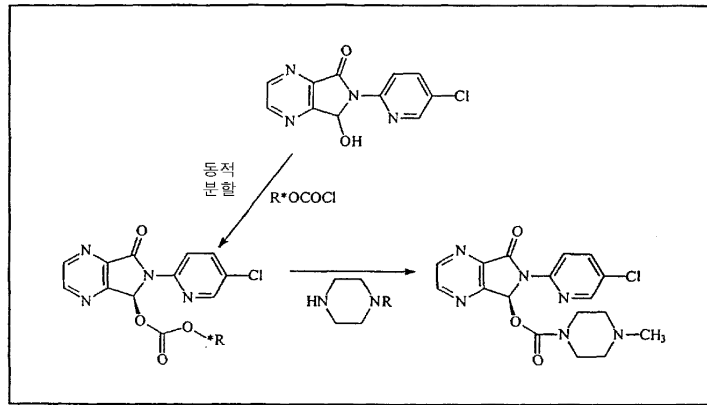
예를 들면, 이 방법은 광학적으로 순수한 (+) - N - 데스메틸조피클론을 제조하는데 사용될 수 있고, 모액중의 (-) - 거울상이성질체는 염기성 조건하에(예를 들어, 3급 아민을 사용하여) 라세미화되어 (±) - 조피클론을 재형성할 수 있었다. 그러나, 조피클론이 이들 조건하에 별로 안정적이지 못하여서 (±) - 조피클론이 원하지 않는 거울상이성질체로부터 저수율로 회수됨이 밝혀졌으므로, 다른 거울상이성질체의 재순환을 위한 다른 경로를 하기 반응식 5에 개략적으로 나타낸다.

반응식 5



따라서, 조피클론의 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 수득하기 위한 제 2 접근방법이 개발되었으며, 이를 하기 반응식 6에 나타낸다.

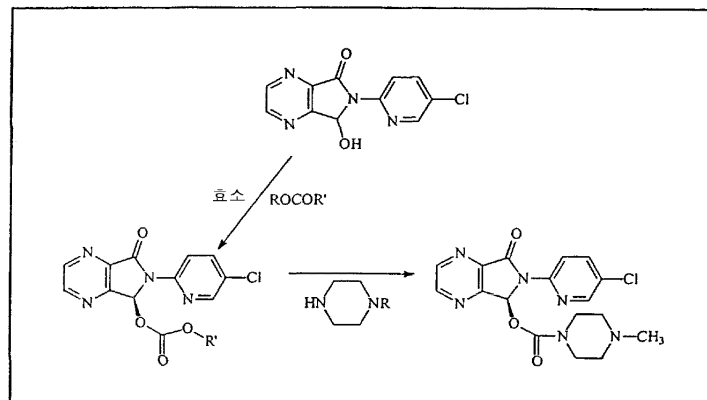
반응식 6



상기 식에서, R은 메틸이다. 이 방법에 따르면, 조피클론의 시판중인 알콜 전구체를 키랄 보조물계(chiral auxiliary-based) 클로로포르메이트로 처리하여 카보네이트 생성물의 한가지 주요 입체이성질체를 수득한다. 반응식 6에서, R^{*}는 통상의 값싼 키랄 알콜(예를 들어 메탄올이 있으나 이에 제한되지 않음) 또는 키랄 아미노알콜(예를 들어 글리시놀 및 아미노인다놀이 있으나 이에 제한되지 않음)인 것이 바람직하다. 이 방법의 특정 이점은, 원하지 않는 거울상이성질체를 재순환시킬 필요가 전혀 없을 뿐더러 키랄 보조물을 재순환시킬 수 있다는 것이다.

이 방법의 다른 실시태양에서, 키랄 보조물은 하기 반응식 7에 개략적으로 나타낸 바와 같이 효소로 치환된다.

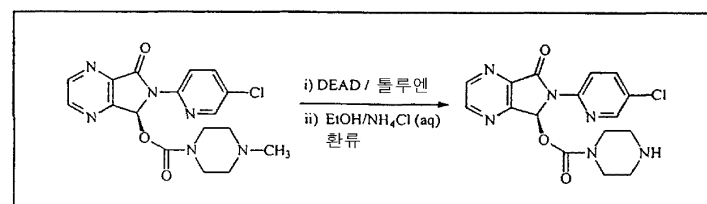
반응식 7



상기 식에서, R은 메틸이고, R'는 비닐 또는 1-메틸비닐이다.

광학적으로 순수한 (+)-N-데스메틸조피클론 및 광학적으로 순수한 (-)-N-데스메틸조피클론의 제조에 유용한 다른 방법은, 클로로알킬 클로로포르메이트를 사용한 후, 강염기 또는 강산으로 가수분해시킴을 포함한다. 예를 들어, 부허(Booher, R.N.) 및 포랜드(Pohland, A.)의 문헌[J. Med. Chem.20(8): 1065 - 1068, 1977]을 참조한다. 그러나, 상기 언급된 바와 같이, 조피클론 및 N-데스메틸조피클론은 강염기 또는 강산으로 처리되는 경우 쉽게 분해되는 경향을 갖는다. 다른 방법은 도 8에 나타낸 바와 같이 조피클론을 아조디카복실레이트로 처리하고, 생성물을 온화한 조건하에 가수분해시킴을 포함한다.

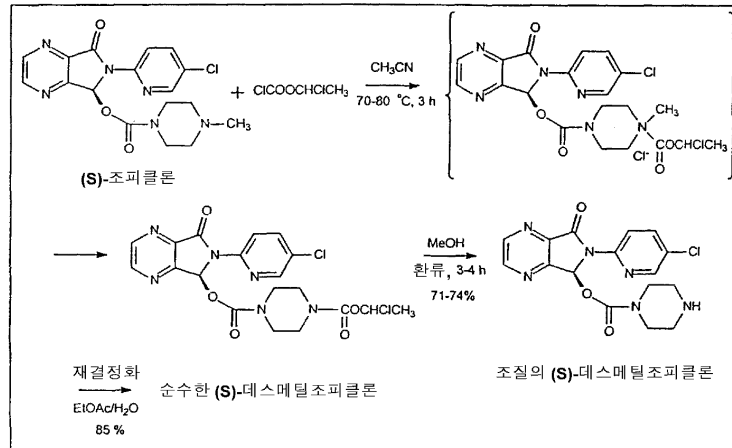
반응식 8



이 방법에 따르면, 아조디카복실레이트는 디에틸 아조디카복실레이트, 디-*t*-부틸 아조디카복실레이트 및 디-트리클로로메틸 아조디카복실레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 아조디카복실레이트는 디에틸 아조디카복실레이트 또는 디-*t*-부틸 아조디카복실레이트이다. 한 실시태양에서, 가수분해제는 에탄올과 NH_4Cl 의 혼합물이다. 적합한 용매로는 톨루엔, 또는 고유 속성을 갖는 다른 용매가 포함된다.

N-데스메틸조피클론의 광학 이성질체, 예를 들어 (S)-데스메틸조피클론을 제조하는 바람직한 방법은 하기 반응식 9에 도시되어 있다.

반응식 9

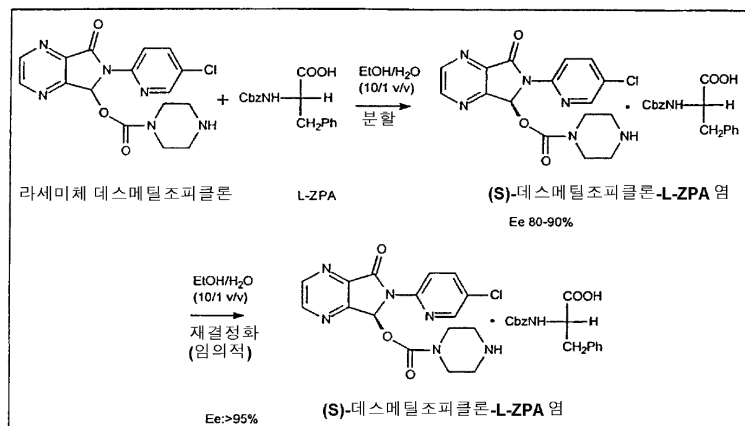


이 방법에 따르면, 광학적으로 순수한 (S)-조피클론을 적합한 용매(예를 들어 CN_3CN 이 있으나 이에 제한되지 않음) 중에서 α -클로로에틸 클로로포르메이트와 접촉시켜 상응하는 4급 아민 염을 형성시킨다. 일반적으로, 올롭손(Olofson, R.A.) 및 마츠(Martz, T.J.)의 문헌[J. Org. Chem., 49: 2081, 1984]을 참조한다. 4급 아민 염을 메탄올분해시키면 (S)-데스메틸조피클론의 하이드로클로라이드 염이 고수율로 수득된다. 하이드로클로라이드 염은 여과에 의해 분리될 수 있으며, 반응 부산물은 제거된다. 조질의 반응 생성물을 정제하면(예를 들어, 재결정화시키면), 순수한 (S)-데스메틸조피클론 하이드로클로라이드가 수득된다.

이 방법의 이점은, 메탄올분해에 의해 생성물이 하이드로클로라이드 염으로서 유리되고, 이것이 반응 시스템으로부터 침출된다는 점이다. 곧바로, 간단한 여과를 필요로 하는 단리가 진행되며, 반응 부산물(여기에는 CH_3Cl , CO_2 및 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OMe})_2$ 가 포함됨)은 휘발성이며 공정 동안 쉽게 제거된다.

N-데스메틸조피클론의 광학적으로 순수한 이성질체(예: (S)-데스메틸조피클론)를 제조하는 또다른 바람직한 방법은 하기 반응식 10에 나타낸다. 이 방법에 따르면, 적합한 분할제(예를 들어 L-N-벤질옥시카보닐 페닐 알라닌(L-ZPA)이 있으나 이에 제한되지 않음)를 사용하여 라세믹 데스메틸조피클론을 분할한다. 라세미체 데스메틸조피클론은 예를 들어 미국 특허 제 3,862,149 호 및 제 4,220,646 호에 개시된 방법에 의해 제조될 수 있다.

반응식 10



N - 데스메틸조피클론의 단리와 정제는 크로마토그래피, 바람직하게는 컬럼 크로마토그래피, 보다 바람직하게는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용하여 실시되는 것이 바람직하다. 다른 방법, 예를 들어 용매의 증발에 의한 단리 후, 재결정화시키는 방법도 또한 사용될 수 있다.

약학 조성물 및 사용 방법

본원에 인용된 질환 또는 증상의 급성 또는 만성 치료에서의 본 발명의 활성 성분(즉, (±) - N - 데스메틸조피클론, 광학적으로 순수한 (+) - N - 데스메틸조피클론 및 광학적으로 순수한 (-) - N - 데스메틸조피클론)의 예방적 또는 치료적 투여량의 크기는 상기 질환 또는 증상의 속성 및 경증도에 따라 달라질 것이다.

본 발명의 활성 성분(즉, (±) - N - 데스메틸조피클론, 광학적으로 순수한 (+) - N - 데스메틸조피클론 또는 광학적으로 순수한 (-) - N - 데스메틸조피클론)의 예방적 또는 치료적 투여량의 크기도 또한 상기 활성 성분이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다. 투여량, 및 가능하다면 투여 빈도도 또한 개별 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 달라질 것이다. 적합한 투여 요법은 이러한 인자를 적절히 고려하면서 당해 분야의 숙련자에게 쉽게 선택될 수 있다. 일반적으로, 본원에 기술된 증상에 추천되는 일일 투여량 범위는 약 0.1 내지 약 500mg/일이며, 이 범위로 매일 단일 투여되거나, 또는 하루 전반에 걸쳐 2 내지 4회 분할 투여된다. 바람직하게는, 일일 투여량 범위는 약 0.5 내지 약 250mg/일, 보다 바람직하게는 약 1 내지 약 200mg/일이어야 한다. 환자를 치료할 때, 치료는 더욱 낮은 투여량, 가능하다면 약 0.1 내지 약 25mg/일에서 시작해야 하며, 필요하다면, 환자의 전반적인 반응에 따라, 단일 투여 또는 분할 투여로서 약 1 내지 약 200mg/일까지 증가시켜야 한다.

일부의 경우, 당해 분야의 숙련자에게 자명하듯이, 본원에 개시된 범위밖의 활성 성분 투여량을 사용하는 것이 필요할 수도 있다. 조피클론 대사물질을 혈류로부터 제거하는 것이 신장과 간의 기능에 의존하기 때문에, 총 일일 투여량은 보통의 간 손상 환자에서는 약 50% 이상 감소시키고, 가벼운 신장 손상 내지 보통의 신장 손상 환자에서는 약 25% 감소시킬 것이 권유된다. 혈액투석을 경험한 환자의 경우, 총 일일 투여량을 약 5% 감소시키며, 투석 치료가 종결될 때까지 투여를 보류할 것이 권유된다. 또한, 임상병리사 또는 치료 의사는 개별 환자의 반응과 결부하여 치료를 중단하거나 조정하거나 종결하는 방법과 시기를 알고 있을 것이다.

질환 및 증상의 치료 또는 예방과 관련하여 본원에 사용된 바와 같은 "치료 효과량"이라는 문구는 전술된 투여량과 투여 빈도 스케줄을 포함하는 의미이다. 당해 분야의 숙련자에게 널리 공지되어 있는 바와 같이, 다양한 치료 효과량이 다양한 질환 및 증상에 적용될 수 있다. 유사하게, 이러한 질환을 치료하거나 예방하기에 충분하지만 조피클론과 관련된 불리한 영향을 유발시키기에는 불충분한 양도 또한 전술된 투여량과 투여 빈도 스케줄에 포함된다.

임의의 적합한 투여 경로가 라세미체 N - 데스메틸조피클론 또는 광학적으로 순수한 (+) - 또는 (-) - N - 데스메틸조피클론을 환자에게 제공하는데 사용될 수 있다. 적합한 경로는 경구 투여, 점막 투여(예를 들어, 비강 투여, 설하 투여, 질내 투여, 협측 투여 또는 직장 투여), 비경구 투여(예를 들어, 피하 투여, 정맥내 투여, 일시주사 투여, 근육내 투여 또는 동맥내 투여), 경피 투여 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 약학 조성물은 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 활성 성분으로서 포함하고, 또한 약학적으로 허용가능한 담체, 및 선택적으로 당해 분야의 숙련자에게 공지된 다른 치료 성분들을 함유할 수 있다. 바람직한 약학 조성물은 광학적으로 순수한 (+) - N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 포함한다.

본 발명의 조성물은 경구 투여, 점막 투여(예를 들어, 비강 투여, 질내 투여 또는 직장 투여), 비경구 투여(예를 들어, 피하 투여, 정맥내 투여, 일시주사 투여, 근육내 투여 또는 동맥내 투여), 설하 투여, 경피 투여 또는 협측 투여에 적합하지만, 임의의 소정의 경우에 가장 적합한 경로는 치료될 증상의 속성과 경증도에 따라 달라질 것이다. 조성물은 편리

하계는 단일 투여 형태로 제공되고, 약학 분야에 잘 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 투여 형태로는 정제, 캡슐, 구내정, 로젠지제, 분산액, 현탁액, 좌제, 용액, 캡슐, 연질 탄성 젤라틴 캡슐, 패치 등이 포함된다. 바람직한 투여 형태는 경구 투여에 적합한 형태이다.

실제 사용시, 라세미체 N - 데스메틸조피클론 또는 광학적으로 순수한 (+) - 또는 (-) - N - 데스메틸조피클론은 활성 성분으로서 통상의 약학 배합법에 따라 약학적으로 허용가능한 담체와 친밀하게 혼합하여 조합될 수 있다. 담체는 매우 다양한 형태를 취할 수 있으며, 투여에 요구되는 제제 형태에 따라 다수의 성분을 포함한다. 본 발명의 조성물은 현탁액, 용액 및 엘릭시르제; 에어로졸; 또는 부형제(전분, 설탕, 미세결정질 셀룰로즈, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등을 포함하지만 이에 제한되지 않음)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 약학 조성물은 경구 제제의 형태이다.

경구 투여에 적합한 본 발명의 약학 조성물은 분리된 약학 단위 투여 형태, 예를 들어 캡슐, 카세제, 연질 탄성 젤라틴 캡슐, 정제, 내구정, 또는 에어로졸 스프레이로서 제공될 수 있으며, 이들 각각은 분말 또는 과립으로서, 또는 수성 액체, 비수성 액체, 수중유적형 유화액 또는 유중수적형 액체 유화액중의 용액 또는 현탁액으로서 소정량의 활성 성분을 함유한다. 이러한 조성물은 활성 성분을 담체와 회합시키는 단계를 포함하는 약학 분야의 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 담체 또는 미세하게 분리된 고체 담체 또는 둘다와 균일하고 친밀하게 혼합시킨 후, 필요하다면 생성물을 목적하는 투여 형태로 형상화시킴으로써 제조된다. 경구용 고체 제제는 경구용 액체 제제보다 바람직하다. 바람직한 경구용 고체 제제는 캡슐 및 정제이다.

정제는 압축 또는 성형 기법에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 적합한 기기내에서 선택적으로 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제, 예를 들어 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 과립화제, 표면 활성제 또는 분산제 등과 혼합된, 자유유동형, 예를 들어 분말 또는 과립의 활성 성분을 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기기내에서, 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다. 바람직하게는, 각각의 정제, 카세제, 캡슐 또는 캡슐은 약 0.1 내지 500mg, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 약 250mg, 가장 바람직하게는 약 1 내지 약 200mg을 함유한다.

본 발명의 약학 조성물은 당해 분야에 잘 알려진 종래의 방법을 사용하여 연질의 탄성 젤라틴 캡슐 단위 투여 형태의 약학 조성물로서 제형화될 수 있다(예를 들어, 에버트(Ebert)의 문헌[Phar. Tech,1(5):44 - 50(1977)] 참조). 연질 탄성 젤라틴 캡슐은 경질 젤라틴 캡슐에 비해서 다소 두꺼운 연질의 구상 젤라틴 쉘을 가지고, 여기서 젤라틴은 가소화제, 예를 들어 글리세린, 소르비톨 또는 유사한 폴리올을 첨가함으로써 가소화된다. 캡슐 쉘의 경도는 사용되는 젤라틴의 유형과 가소제 및 물의 양을 변화시킴으로써 변할 수 있다. 연질 젤라틴 쉘은 방부제, 예를 들어 메틸파라벤, 프로필파라벤 및 소르브산을 함유하여 균류의 성장을 방지할 수 있다. 활성 성분은 액체 비히클 또는 담체, 예를 들어 식물유 또는 광유, 글리콜, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜, 트리글리세라이드, 계면활성제, 예를 들어 폴리소르베이트, 또는 이들의 조합물에 용해하거나 현탁시킬 수 있다.

본 발명의 조성물 및 투여 형태에서 사용되는 약학적으로 허용가능한 부형제는 결합제, 충전제 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 약학적으로 허용가능한 부형제로는 또한 윤활제, 붕해제 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 본 발명의 한 실시양태는 실질적으로 모든 단당류 또는 이당류 부형제를 함유하지 않는 약학 조성물을 포함한다. 다른 실시양태는 락토스를 함유하지 않는 약학 조성물을 포함한다.

본 발명의 조성물 및 투여 형태에서 사용하기에 적합한 결합제로는 옥수수 전분, 감자 전분 또는 기타 전분, 젤라틴, 천연 및 합성 고무, 예를 들어 아카시아 고무, 나트륨 알기네이트, 알긴산, 기타 알기네이트, 분말화 트라가칸쓰, 구아 고

무, 셀룰로즈 및 그의 유도체(예를 들어, 에틸 셀룰로즈, 셀룰로즈 아세테이트, 카복시메틸 셀룰로즈 칼슘, 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로즈, 예비젤라틴화 전분, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈(예를 들어, 제 2208 호, 2906 호, 2910 호), 미세결정질 셀룰로즈 또는 이들의 혼합물을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

미세결정질 셀룰로즈의 적합한 형태로는, 예를 들어 상품명 AVICEL - PH - 101, AVICEL - PH - 103 및 AVICEL - PH - 105(미국 펜실바니아주 마쿠스 호크 소재의 아비셀 세일즈, 아메리칸 비스코즈 지부, FMC 코포레이션(FMC Corporation)에서 입수가가능함)으로 시판중인 물질을 들 수 있다. 예시적인 적합한 결합제는 FMC 코포레이션에서 AVICEL RC - 581로서 시판중인 미세결정질 셀룰로즈와 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈의 혼합물이다.

본 발명의 조성물 및 투여 형태에서 사용하기에 적합한 충전제로는 활석, 탄산칼슘(예를 들어, 과립 또는 분말), 락토즈, 미세결정질 셀룰로즈, 분말화 셀룰로즈, 덱스트레이트, 카올린, 만니톨, 실리산, 소르비톨, 전분, 예비젤라틴화 전분 또는 이들의 혼합물을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 약학 조성물내의 결합제/충전제는 전형적으로 약학 조성물의 약 50 내지 약 99 중량%로 존재한다.

수성 환경에 노출되는 경우 정제를 봉해시키기 위해 봉해제가 사용된다. 과량의 봉해제는 대기중의 수분에 의해 병 안에서 봉해될 수 있는 정제를 생성할 것이고, 너무 소량의 봉해제는 봉해가 일어나기에 불충분하여 투여 형태로부터의 약물 성분의 방출속도 및 방출량을 변화시킬 것이다. 따라서, 본 발명에 따른 라세미체 N - 데스메틸조피클론 및 광학적으로 순수한 (+) - 또는 (-) - N - 데스메틸조피클론의 투여 형태를 형성하기 위해서는, 약물 성분의 방출을 불리하게 변화시킬 만큼 소량 또는 과량이 아닌 충분량의 봉해제를 사용해야 한다. 사용되는 봉해제의 양은 제제의 유형 및 투여 방식에 따라 변하고, 당해 분야의 숙련자라면 용이하게 결정할 수 있을 것이다. 전형적으로 봉해제 약 0.5 내지 약 15 중량%, 바람직하게는 약 1 내지 약 5 중량%를 약학 조성물에서 사용할 수 있다.

본 발명의 조성물 및 투여 형태에서 사용하기에 적합한 봉해제로는 아가 - 아가, 알긴산, 탄산칼슘, 미세결정질 셀룰로즈, 크로스카멜로즈 나트륨, 크로스포비돈, 폴라크릴린 칼륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 기타 전분, 예비젤라틴화 전분, 기타 전분, 클레이, 기타 알긴, 기타 셀룰로즈, 고무 또는 이들의 혼합물을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 조성물 및 투여 형태에서 사용하기에 적합한 윤활제는, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 광유, 저급 광유, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 기타 글리콜, 스테아르산, 나트륨 라우릴 설페이트, 활석, 수 소화 식물유(예를 들어, 땅콩유, 면실유, 해바라기유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유), 아연 스테아레이트, 에틸 올레이트, 에틸 라우레이트, 아가 또는 이들의 혼합물을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 추가의 윤활제로는, 예를 들어 실로이드 실리카 겔(에어로실(AEROSIL) 200, 미국 미들랜드주 볼티모어 소재의 W.R. 그레이스 캄파니(W. R. Grace Co.)에서 제조함), 합성 실리카의 응집된 에어로졸(미국 텍사스주 플라노 소재의 데우사 캄파니(Deaussa Co.)에서 판매함), CAB - O - SIL(미국 매사추세츠주 보스턴 소재의 카보트 캄파니(Cabot Co.)에서 시판중인 발열성 이산화규소 제품) 또는 이들의 혼합물을 들 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 선택적으로 윤활제는 전형적으로 약학 조성물의 약 1 중량% 미만의 양으로 첨가될 수 있다.

전술한 일반적인 투여 형태 이외에, 본 발명의 화합물은, 본원에서 전체가 참고로 인용되는 미국 특허 제 3,845,770 호, 미국 특허 제 3,916,899 호, 미국 특허 제 3,536,809 호, 미국 특허 제 3,598,123 호, 미국 특허 제 4,008,719 호, 미국 특허 제 5,674,533 호, 미국 특허 제 5,059,595 호, 미국 특허 제 5,591,767 호, 미국 특허 제 5,120,548 호, 미국 특허 제 5,073,543 호, 미국 특허 제 5,639,476 호, 미국 특허 제 5,354,556 호 및 미국 특허 제 5,733,566 호에 기술된 바와 같은, 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방출 조절 수단 또는 수송 장치에 의해 투여될 수도 있다. 이러한 약학 조성물은, 예를 들어 하이드로프로필메틸 셀룰로즈, 기타 중합체 매트릭스, 겔, 투과막, 삼투압 시스템, 다층 코팅,

마이크로입자, 리포솜, 미세구 등 또는 이들의 조합물을 사용하여 1종 이상의 활성 성분을 느리게 방출하거나 방출량을 조절하여 다양한 비율의 목적하는 방출 프로파일을 제공할 수 있다. 전술한 바를 비롯한, 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있는 적합한 방출 조절된 제제를 본 발명의 약학 조성물에서 사용하기 위해 용이하게 선택할 수 있다. 따라서, 조절된 방출을 위해 개조된 정제, 캡슐, 겔캡, 캐플릿 등과 같은 경구 투여에 적합한 단일 단위 투여 형태는 본 발명에 포함된다.

모든 조절된 방출 약학 제품은 이들의 비-조절된 대응물에 의해 달성되는 것에 비해 공통의 목적인 개선된 약물 치료 효과를 갖는다. 이상적으로, 의학적 치료에서 최적으로 고안된 조절된 방출 제제를 사용하는 것은, 최소의 약물이 최소의 시간 동안 증상을 치료하거나 조절하는데 사용됨을 특징으로 한다. 조절된 방출 제제의 이점으로는 1) 약물 활성의 연장, 2) 투여 빈도수의 감소 및 3) 환자의 순응도 증가를 들 수 있다. 또한, 조절된 방출 제제는 작용의 개시 시간 또는 다른 특성, 예를 들어 약물의 혈중 농도에 영향을 미치는데 사용될 수 있고, 따라서 부작용의 발생에 영향을 미칠 수 있다.

대부분의 조절된 방출 제제는 목적하는 치료 효과를 즉시 생성하는 약물의 양을 초기에 방출하고, 연장된 기간에 걸쳐 이러한 정도의 치료 효과를 유지하는 추가의 약물의 양을 점차적이고 연속적으로 방출하도록 고안된다. 체내에서 이러한 일정한 약물의 농도를 유지하기 위해, 약물은 체내에서 대사작용되어 배설되는 약물의 양을 대체할 수 있도록 하는 속도로 투여 형태로부터 방출되어야 한다.

활성 성분의 조절된 방출은 다양한 유발인자, 예를 들어 pH, 온도, 효소, 물 또는 다른 생리학적 조건 또는 화합물에 의해 자극될 수 있다. 본 발명에서 사용된 용어중 "조절된 방출 성분"이라는 용어는, 본원에서 활성 성분의 조절된 방출을 용이하게 하는 중합체, 중합체 매트릭스, 겔, 투과막, 리포솜, 미세구 또는 이들의 조합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 화합물로서 정의된다.

본 발명의 약학 조성물은 또한 주사(예를 들어, 피하주사, 정맥주사, 일시주사, 근육주사 또는 동맥주사)에 의해 비경구 투여될 수 있도록 제형화될 수 있고, 단위 투여 형태, 예를 들어 다중투여 용기 또는 앰플로 분배될 수 있다. 이러한 비경구 투여용 조성물은 수성 또는 유성 비히클내 현탁액, 용액, 유화액 등의 형태일 수도 있고, 활성 성분 이외에 1종 이상의 제형화제, 예를 들어 분산제, 현탁제, 안정화제, 방부제 등을 함유할 수도 있다.

본 발명은 본 발명의 조성물의 제조에 대해 상세하게 기술하는 하기 실시예를 참고로 추가로 정의된다. 당해 분야의 숙련자라면 본 발명의 목적 및 진의로부터 벗어나지 않는 범주에서 물질 및 방법을 다양하게 변경할 수 있음이 명백할 것이다.

실시예

D - 데스메틸조피클론의 합성

N - 디스메틸조피클론의 라세미체 및 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 하기에 제공한 방법에 따라 제조하였다. X-선 결정 회절법으로 (+) - 조피클론 및 (+) - N - 데스메틸조피클론의 절대 배열은 S - 배열임이 밝혀졌다.

실시예 1: (±) - N - 데스메틸조피클론의 합성

톨루엔(120mL)중 (±) - 조피클론(6.2g, 20mmol)의 용액에 디에틸 아조디카복실레이트(DEAD, 8.2g, 50.0mmol)를 첨가하고, 상기 용액을 26시간 동안 60°C에서 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 60mL의 EtOH/ NH_4Cl 수용액(1:1)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 에탄올을 제거하고, 포화 NaHCO_3 용액 및 CH_2Cl_2 (100mL)를 첨가하여 잔류물을 분배하였다. 그 다음, 유기상을 분리하고, 물(30mL) 및 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 조질의 생성물을 실리카 겔 컬럼상에 부하하고, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (25:4:1)로 용리하여, 화학적 순도가 약 91%인 생성물 1.56g(수율 25%)을 수득하였다. 두번째 플래쉬 크로마토그래피에 의해 화학적 순도가 98% 이상인 (±) - N - 데스메틸조피클론을 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3), δ : 2.4-3.8 (b, 8H), 7.7-7.82 (dd, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.82-8.88 (dd, 2H), 2-6 (NH). ^{13}C NMR δ : 45.5, 45.9, 79.3, 116.3, 128.5, 138.3, 144.1, 146.9, 148.0, 153.7, 155.8, 163.2.

실시예 2: (+) - 조피클론의 합성

(a) (+) - 조피클론 - D - 말레이트 염의 제조:

3구의 2.0리터의 플라스크를 ($\pm$) - 조피클론(40g, 0.101mol, 1.0 당량), D - 말산(13.4g, 0.97 당량), 406mL의 MeOH 및 754mL의 아세톤으로 채웠다. 반응 혼합물을 오일욕에서 약 30분 동안 55 내지 56°C로 가열하고, 약 30분에 걸쳐 점차적으로 45 내지 47°C로 냉각하였다. (+) - 조피클론 - D - 말레이트 종자(0.1g, 0.02%)를 45 내지 47°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 40°C로 냉각하고, 그 다음 3시간에 걸쳐 10 내지 15°C로 냉각하였다. 그 다음, 슬러리를 30분 동안 10 내지 15°C에서 유지하였다. 고형 생성물을 여과하여 분리하고, 차가운 MeOH($2 \times 50\text{mL}$, 0 내지 5°C)로 세척하였다. 백색 생성물을 30 내지 40°C/28mmHg에서 6 내지 12시간에 걸쳐 건조하여 (+) - 조피클론 - D - 말레이트(22.6g, 42%, 96.5% ee)를 수득하였다.

(b) (+) - 조피클론의 제조:

3구의 250mL의 플라스크를 (+) - 조피클론 - D - 말레이트(10g, 93% ee), 20mL의 물 및 150mL의 EtOAc로 채웠다. 반응 혼합물을 오일욕에서 30 내지 40°C로 가열하였다. 수성 K_2CO_3 용액(40%, 8g)을 5분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 그 다음, 혼합물을 60 내지 65°C로 가열하고, 유기상을 분리하고, 100mL의 물로 세척하였다. 혼합물을 폴리싱 여과하고, EtOAc(20mL)로 세정하고, 70 내지 80mL까지 농축시켰다. 생성된 슬러리를 냉각하고 0 내지 5°C에서 2시간 동안 유지하였다. 결정 생성물을 여과하여 분리하고, 차가운 EtOAc(20mL, 0 내지 5°C)로 세척하였다. 백색 생성물을 30 내지 40°C/28mmHg에서 6 내지 12시간에 걸쳐 건조하여 (+) - 조피클론(6.4g, 86.2%, 99.9% ee)을 수득하였다.

실시예 3: (+) - N - 데스메틸조피클론의 합성

톨루엔(100mL)중 (+) - 조피클론(4.0g, 10.3mmol)의 용액에 DEAD(5.4g, 30.0mmol)를 첨가하고, 상기 용액을 40시간 동안 55°C에서 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물에 60mL의 EtOH/ NH_4Cl 수용액(1:1)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 4시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물은 감압하에 농축시켜 에탄올을 제거하고, 잔류물은 NaHCO_3 용액 및 CH_2Cl_2 (100mL)를 첨가하여 분배하였다. 그 다음, 유기상을 물(30mL) 및 염수(30mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 조질의 생성물을 실리카 겔 컬럼상에 부하하고, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (25:4:1)로 용리하여, 화학적 순도가 약 90%인 생성물 1.25g(수율 27%)을 수득하였다. 두번째 플래쉬 크로마토그래피하여, 키랄 HPLC(키랄셀(Chiralcel) OD, 이동상: 헥산:에탄올:메탄올:DEA (55:15:30:0.1), 체류 시간: (+) - 이성질체의 경우 11.6분이고 (-) - 이성질체의 경우 14.7분임)에 의해 97% 이상의 화학적 순도 및 99% 이상의 ee를 갖는 (+) - N - 데스메틸조피클론을 수득하였다.

($[\alpha]_D^{25} = +141$ $\text{C} = 1$, CDCl_3), ^1H NMR (CDCl_3), δ 2.4-3.8 (b, 8H), 7.7-7.82(dd, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.82-8.88 (dd, 2H), 2-6 (NH). ^{13}C NMR δ : 45.5, 45.9, 79.3, 116.3, 128.5, 138.3, 144.1, 146.9, 148.0, 153.7, 155.8, 163.2.

실시예 4: (-) - N - 데스메틸조피클론의 합성

(-) - 데스메틸조피클론은 전술한 방법에 따라 (-) - 조피클론으로부터 제조되었다.

($[\alpha]_D^{25} = -158$, $C = 1$, $CDCl_3$), 1H NMR ($CDCl_3$), δ : 2.4-3.8 (b, 8H), 7.7-7.82 (dd, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.82-8.88 (dd, 2H), 2-6 (NH). ^{13}C NMR, δ : 45.5, 45.9, 79.3, 116.3, 128.5, 138.3, 144.1, 146.9, 148.0, 153.7, 155.8, 163.2.

실시예 5: (+) - 데스메틸조피클론 하이드로클로라이드의 제조

(a) 탈메틸화:

아르곤 분위기하의 12리터의 반응 플라스크를 (+) - 조피클론(778g, 2.0mmol), ACN(4L) 및 1 - 클로로에틸 클로로포르메이트(328.9g, 2.3mmol)로 채웠다. 반응 혼합물을 교반하면서 6시간 동안 73 내지 75°C에서 가열하였다. MeOH(1.0L)를 첨가하고, 혼합물을 3 내지 4시간 동안 환류하에 가열하였다. 반응 슬러리를 2시간 동안 5 내지 10°C로 냉각하였다. 고형 생성물을 여과하여 분리하고, 그 다음 EtOH(200mL×3) 및 톨루엔(200mL×3)으로 세척하였다. 최종 생성물을 40 내지 45°C에서 12시간 동안 오븐(28mmHg)에서 건조시켰다. 분리된 생성물(즉, 조질의 (+) - 데스메틸조피클론 하이드로클로라이드 염)은 610g(74%)이었다.

(b) (+) - 데스메틸조피클론 하이드로클로라이드(DMZ)의 재결정화:

아르곤 분위기하에 오버헤드 교반기가 장착된 12리터의 플라스크를 조질의 (+) - DMZ · HCl 염(450g), EtOH(4.8L) 및 물(1.5L)로 채웠다. 반응 혼합물을 1시간 동안 환류하에 가열하고, 그 다음 1시간에 걸쳐 20°C로 냉각하였다. 생성된 슬러리를 추가로 0 내지 5°C로 냉각하고, 1시간 동안 상기 온도에서 교반하였다. 백색 고형 생성물을 여과하여 분리한 후, EtOH(500mL)로 세척하였다. 최종 생성물을 12시간 동안 40 내지 45°C에서 오븐(28mmHg)에서 건조시켰다. 분리된 생성물은 377g(84%)이었다.

1H NMR (300 MHz, DMSO), δ (ppm): 8.95 (dd, 2H, $J = 7.2, 3.0$ Hz), 8.57 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 3.60 (bro d, 2H), 3.25 (bro s, 2H), 2.88 (bro s, 2H), 2.62 (bro s, 2H). MS 374 (M+).

상기 방법을 반복하고, 두가지 실험의 결과를 하기 표 1에 요약하였다.

[표 1]

실험	탈메틸화 ¹		재결정화 ²	
	수율(%)	HPLC A(%)	수율(%)	순도(HPLC 분석%)
1	610g(74)	99.74	377g(84)	99.5
2	580g(71)	99.34	485g(86)	99.5
1. 실시예 2에 따라 제조된 (+) - 조피클론(ee > 99%)을 사용함, 2. 부분 조질의 생성물을 재결정화에 사용함				

실시예 6: 라세미체 데스메틸조피클론의 분할

본 방법은 광학적으로 순수한 (+) - 데스메틸조피클론을 제조하는 다른 방법이다. 라세미체 데스메틸조피클론은 출발물질로서 라세미체 조피클론을 사용하여 상기 실시예 5에 기술된 클로로포르메이트 탈메틸화 방법에 의하거나 공지된 문헌적 방법에 의해 수득할 수 있다.

(a) 분할 시약의 동정:

라세미체 N - 데스메틸조피클론의 효과적인 분할제를 동정하기 위해 시약 선별시험을 수행하였다. 선별시험 결과, L - N - 벤질옥시카보닐 페닐 알라닌(L - ZPA)(SEM 케미칼로부터 입수가가능함)이 데스메틸조피클론의 효과적인 분할제로서 동정되었고, 반면 조피클론 분할에 적합한 다른 산류는 N - 데스메틸조피클론의 분할에 효과가 없는 것으로 나타났다. L - ZPA는 또한 라세미체 조피클론의 분할에도 사용될 수 있다. 표 2에 실험 결과를 요약하였다.

[표 2]

실험 번호	(±) - 데스메틸조 피클론(g)	산(g)	용매	조건	비고 및 수율
1	1.0	L - ZPA 0.8(1 당량)	EtOH 70mL/물 7mL	1. 75 - 79°C에서 1시간2. 실온에서 2시간	80% ee,33% 수율
2	10	L - ZPA 30.8(1당량)	EtOH/물	1. 75 - 79°C에서 1시간2. 실온에서 4시간	80% ee,28% 수율
3	8.0	L - ZPA 6.15(1당량)	EtOH/물	1. 75 - 79°C에서 1시간2. 실온에서 12시간	91% ee,31.4% 수율
4	1.0	D - 말산 0.36(1당량)	EtOH 20mL/물 2mL	1. 75 - 79°C에서 1시간2. 실온에서 14시간	결정이 관찰되지 않음
5	1.0	D - 말산 0.36(1당량)	MeOH 20mL/물 2mL	1. 75 - 79°C에서 1시간2. 실온에서 12시간	결정이 관찰되지 않음
6	1.0	D - DTTA 1.0 (1당량)	EtOH 50mL/물 5mL	1. 75 - 79°C에서 1시간2. 실온에서 2시간	1. 실내에서 80% ee2. 1시간 정치후 0% ee
7	1.0	D - DTTA 1.0 (1당량)	EtOH 50mL/물 5mL	1. 75 - 79°C에서 1시간2. 79°C에서 5분	50°C에서 여과하여 15% 수 율 및 95.5% ee
8	32	L - ZPA 1.0 당 량	EtOH 1600mL/ 물 160mL	1. 75 - 97°C에서 1시간2. 실온에서 14시간3. EtOH에서 재슬러리화	27.6% 수율,96% ee

L - ZPA, 및 EtOH와 물의 용매 혼합물을 사용하여 고도로 광학적으로 풍부한(전형적으로 90% ee 이상) (+) - 데스메틸조피클론.L - ZPA 염을 분리하였다. (+) - 데스메틸조피클론.L - ZPA 염을 EtOAc 중에서 K₂CO₃ 용액으로 처리하여 (+) - 데스메틸조피클론의 유리 염기를 수득할 수 있다.

(b) (±) - 데스메틸조피클론의 분할:

(±) - 데스메틸조피클론(8.0g, 21.3mmol) 및 L - ZPA 6.4g(21.3, 1당량)을 물 40mL 및 EtOH 400mL중에서 합하였다. 혼합물을 1시간 동안 75 내지 78°C로 가열하여 맑은 용액을 얻었다. 혼합물을 하룻밤 동안 20°C로 냉각하였다. 고체를 분리하고 케이크를 EtOH 150mL로 세척하였다. 습윤 케이크를 EtOH 150mL가 담긴 500mL 플라스크로 옮겼다. 슬러리를 2시간 동안 환류하였다. 슬러리를 1시간 동안 0 내지 5°C로 냉각하였다. 고체 생성물을 여과하여 분리하고 EtOH(25mL)로 세척하였다. 최종 생성물을 45 내지 50°C에서 12시간 동안 오븐(28mmHg)에서 건조하여 (+) - 데스메틸조피클론 - L - PZA 염(4.5g, 31.4%, 91% ee)을 수득하였다.

실시예 7: 생물학적 활성의 결정

연구를 수행하여 N - 데스메틸조피클론의 상대적 역가, 비교 효능 및 결합 친화도를 결정하였다. 벤조디아제핀류의 최면 - 진정제, 불안완화제로서의 약리학적 프로파일은 잘 확립되어 있으며 사이클로피롤론류의 비 - 벤조디아제핀 약제로 확장되어가고 있다. 예를 들어, 문헌[Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Hardman, J.G., et al., eds. ch. 17, pp.361 - 396(9th ed., 1996); 바돈(Bardone, M.C.) 등의 문헌[Abstract No. 2319,7th Int. Congr. Pharm. Paris, (July, 1978: Pergamon Press, London)]; 줄로우 등의 문헌[Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 23:653 - 659 (1985)] 참조.

진정, 근이완, 항 - 공격성, 진정 - 최면 및 불안완화(즉, 항 - 불안) 활성 등을 포함하는 N - 데스메틸조피클론의 다양한 활성들을 특성화하기 위해 다양한 실험 모델을 사용할 수 있다. 각 요소의 약리학적 프로파일의 실험에서, N - 데스메틸조피클론은 다양한 동물 모델에서 니트라제팜 및 디아제팜과 같은 약리학적 표준물과 비교된다. 예를 들면, 설치류에서, 유도된 반응을 50% 억제할 수 있는 각 시약의 투여량(mg/kg)(ID₅₀ 또는 ED₅₀)을 비교의 기준으로 설정한다. 따라서, 펜테렌테트라졸 - 유도된, 피크로톡신 경련 및 전기적으로 유도된 경련이 N - 데스메틸조피클론의 항 - 경련 활성을 예증하는데 사용될 수 있다(헤펠리(Haefely, W.)의 문헌[Psychotropic Agents, Hofmeister, F and Stille, G., eds., part 11, pp.12 - 262(Springer Verlag, Berlin: 1981)] 참조). 또한, 래트에서, 편도선 - 자극 간질 모델에서 편도선을 매일 전기적으로 자극하면 간질성 행동 증상의 증가와 함께 방전후 간질 지속기간의 점진적 증가를 유도하고, 약 2주후 일반화된 경련성 발증(crisis)을 일으킨다. 추측컨대, 이전의 비효과적인 자극이 신경원세포성 경로를 감각하였고, 이와 유사한 메카니즘이, 인간에 있어서 반복된 스트레스후 불안 상태의 유도에도 존재할 것이라는 사실을 제시한다.

유사한 모델을 이용하여 마우스 및 래트에서 N - 데스메틸조피클론의 근이완, 항 - 공격성 및 진정 - 최면 활성을 결정할 수 있다. 줄로우 등의 문헌[Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 23:653 - 659(1985)] 참조.

N - 데스메틸조피클론의 약리 활성은 또한 CNS 및 말초 벤조디아제핀 수용체 둘다에 대한 결합 친화도에 대하여 벤조디아제핀류와 비교할 수 있다. 이 생화학적 결합 친화도 연구에서는, 암컷 래트 뇌의 대뇌 조직의 시냅소좀 막 조제물에서³H - 방사성 표지된 N - 데스메틸조피클론의 결합을 연구하였다. 상기 조직은 바람직하게는 냉냉 등삼투성(0.32M) 수크로즈에서 균질화하고, 초기 저속 원심분리(10분 동안 1,000×g)하여 생성된 상청액을 고속 원심분리(20분 동안 48,000×g)하여 제조한다. 생성된 펠렛을 pH 7.4의 크렙 - 트리스(Kreb - Tris) 완충액에 현탁시키고 단백질 농도를 15mg/ml로 조정한다. 이 시냅소좀 막 조제물을, 실온(예를 들어, 약 22°C)에서 사용되기 전까지, - 18°C에서 pH 7.4의 크렙 - 트리스 완충액에서 방사성 - 사이클로피롤론과 함께 보관한다. 30분 동안 배양후, 신틸레이션 바이알에서 10분 동안 1,000×g로 농축하여 결합 및 유리 약물의 분리를 행하였다. 상청액을 수집하고 펠렛을 계수 용액에 용해시키고 액체 신틸레이션 계수기로 방사능을 측정한다. 결합하지 않은, 방사성 표지된 약물을 함유하는 1차 배양의 최초 상청액은 동일한 방법을 이용하여 추가의 결합 연구에 사용할 수 있다. 추가의 대조 연구로서, 예를 들면, 10 μM 플루니트라제팜(벤조디아제핀의 일종)의 존재하 결합된 방사능의 연구를 포함할 수 있는데, 이 실험은 비 - 특이적 결합의 평가에 유용하다. 더 나아가, 고정된 농도의 GABA의 존재하 방사성 표지된 N - 데스메틸조피클론의 다양한 농도에 따른 결합은 N - 데스메틸조피클론에 의한 GABA - 성 시스템의 조절에 관하여 추가의 정보를 제공한다. 잭크민(Jacqmin, P.) 등의 문헌[Arch. Int. Pharmacodyn. 282:26 - 32(1986); 잭크민 등의 문헌[J. Pharm. Belg. 40:35 - 54(1985)] 참조. 말초 벤조디아제핀 수용체 및 그것들의 중추 벤조디아제핀 결합 부위와의 차이에 관하여는, 본원에 참고로 인용된 베르마 및 스나이더의 문헌[Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 29:307 - 322(1989)]을 참조할 수 있다.

실시예 8: 생물학적 활성 측정결과

래트의 대뇌 피질로부터 단리한 중추성 벤조디아제핀 수용체 및 비 - 특이적 무스카린성 수용체에서 N - 데스메틸조피클론의 결합을 결정하였다. 시료 화합물들은 최초 10 μM의 농도로 이중으로 시험하였으며, 적어도 특이적 결합의 50% 억제율이 관찰되는 경우 충분한 경쟁 곡선을 얻기 위해 또다른 10가지 농도로 이중으로 시험을 수행하였다. 비선형 회귀 분석법으로 IC₅₀ 값(특이적 결합의 50%를 억제하는데 요구되는 농도)을 결정하고 또한 억제 상수(K_i)를 산출하였다. 이 결과값을 하기 표 3에 나타낸다.

[표 3]

화합물	벤조디아제핀IC ₅₀ 및 (K _i) 값(nM)	무스카린(% 억제)
(±) - N - 데스메틸조피클론	1,100(924)	10
(+) - N - 데스메틸조피클론	545(458)	19
(-) - N - 데스메틸조피클론	7,090(5,960)	24
디아제팜	12(10)	측정하지 않음

N - 데스메틸조피클론의 라세미체 및 광학적으로 순수한 거울상이성질체는 명백히 벤조디아제핀 부위에 친화도를 갖는다. 유익하게도 그리고 위에서 논한 바와 같이 상기 화합물들은 무스카린성 수용체에 거의 활성을 보이지 않았다.

실시예 9: 경구 제형

(+) - N - 데스메틸조피클론의 정제 투여 형태를 위한 적합한 성분들을 표 4에 나타낸다.

[표 4]

성분	정제당 함량(mg)
(+) - N - 데스메틸조피클론	75
락토즈	125
옥수수 전분	5.0
물(정제 1,000개당)	30.0ml *
마그네슘 스테아레이트	0.5
* 물은 제조공정중 증발된다.	

활성 성분(즉, (+) - N - 데스메틸조피클론)을 락토즈와 규질한 배합물이 형성될 때까지 배합한다. 소량의 옥수수 전분을 적당량의 물과 혼합하여 옥수수 전분 페이스트를 만든다. 그 다음, 이것을 상기 규질한 배합물과 혼합하여 규질한 습윤 매스를 형성시킨다. 생성된 습윤 매스에 나머지 옥수수 전분을 첨가하고 혼합하여 균일된 과립을 수득한다. 그 다음, 과립을 1/4 인치 스테인리스 스틸 체를 사용하여 적당한 제분기를 통과시켜 체질을 한다. 그 다음, 분쇄된 과립을 원하는 수분 함량에 도달할 때까지 적당한 건조 오븐에서 건조시킨다. 그 다음, 건조된 과립을 1/4 메쉬 스테리인레스 스틸 체를 사용하는 적당한 제분기를 통과시켜 분쇄를 한다. 그 다음, 마그네슘 스테아레이트를 배합하고 생성된 혼합물을 목적하는 형태, 두께, 경도 및 분해특성에 따라 타정하여 정제를 제조한다. 정제는 표준 수용성 또는 비수용성 기법으로 코팅할 수 있다.

본 발명의 활성 성분과 함께 사용하는데 적합한 또다른 정제 투여 제형을 표 5에 나타낸다.

[표 5]

성분	1정당 함량(mg)		
	제형 A	제형 B	제형 C
(+) - N - 데스메틸조피클론	20	40	100
락토즈 BP	134.5	114.5	309.0
전분 BP	30	30	60
예비젤라틴화 옥수수전분 BP	15	15	30
마그네슘 스테아레이트	0.5	0.5	1.0
타정 중량	200	200	500

활성 성분을 체질하고 락토즈, 전분 및 예비젤라틴화 옥수수 전분과 혼합한다. 적당량의 정제수를 첨가하고 분말을 과립화하였다. 건조후, 과립을 체질하여 선별하고 마그네슘 스테아레이트와 혼합하였다. 그 다음, 펀치를 이용하여 과립을 타정하여 정제를 제조하였다.

약학적으로 허용가능한 담체에 대한 활성 성분의 비율, 타정 중량을 변경하여 또는 다른 펀치를 사용하여 다양한 특성의 정제를 제조할 수 있다.

실시예 10: 경구 제형

(±) - N - 데스메틸조피클론의 캡슐을 표 6의 성분을 사용하여 제조한다.

캡슐 단위 투여 형태

제형	1캡슐당 함량(mg)		
	A	B	C
(±) - N - 데스메틸조피클론	50.0	100.0	200.0
락토즈	48.5	148.5	48.5
티타늄 디옥사이드	0.5	0.5	0.5
마그네슘 스테아레이트	1.0	1.0	1.0
충전 중량	100.0	250.0	250.0

활성 성분(즉, (±) - N - 데스메틸조피클론)을 체질하고 부형제들과 배합한다. 혼합물을 적당한 기계장치를 사용하여 적당한 치수의 2 - 조 경질 젤라틴 캡슐에 충전한다. 활성 성분(예를 들어, (±) - N - 데스메틸조피클론)과 약학적으로 허용가능한 담체의 비율, 충전 중량을 변경하고, 필요시 캡슐 치수를 변화시켜서 다른 투여량의 캡슐을 제조할 수 있다.

실시예 11: 경구 제형

표 7의 성분들을 사용하여 (±) - N - 데스메틸조피클론의 경질 젤라틴 캡슐을 제조한다.

경질 젤라틴 캡슐 단위 투여 형태

성분	0.1mg 캡슐(함량단위 mg)	5mg 캡슐(함량단위 mg)	20mg 캡슐(함량단위 mg)
(±) - N - 데스메틸조피클론	0.1	5.0	20.0
미세결정질 셀룰로즈	90.0	90.0	90.0
예비젤라틴화 전분	102.7	97.8	82.8
크로스카멜로즈	7.0	7.0	7.0
마그네슘 스테아레이트	0.2	0.2	0.2

활성 성분을 체질하고 상기 목록의 부형제들과 배합한다. 혼합물을 적당한 기계장치를 사용하여 당해 분야에 잘 알려진 방법(예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th or 18th Editions] 참조, 각각 본원에 도입됨)으로 적당한 치수의 2 - 조 경질 젤라틴 캡슐에 충전한다. 충전 중량을 변경하고, 필요시 캡슐 치수를 변화시켜서 다른 복용량의 캡슐을 제조할 수 있다. 상기와 같이 안정한, 비 - 락토즈 경질 젤라틴 캡슐 제형을 제조할 수 있다.

실시예 12: 경구 제형

표 8의 성분들을 사용하여 (±) - N - 데스메틸조피클론의 압축 정제 제형을 제조할 수 있다.

압축 정제 제형

성분	0.1mg 정제(함량단위 mg)	5mg 정제(함량단위 mg)	20mg 정제(함량단위 mg)
(±) - N - 데스메틸조피클론	0.1	5.0	20.0
미세결정질 셀룰로즈	90.0	90.0	90.0
예비젤라틴화 전분	102.7	97.8	82.8
크로스카멜로즈	7.0	7.0	7.0
마그네슘 스테아레이트	0.2	0.2	0.2

활성 성분을 적당한 체로 체질하고 비 - 락토즈 부형제들과 배합하여 균질한 배합물을 만든다. 건조한 배합물을 선별 체질하고 마그네슘 스테아레이트와 배합한다. 그 다음, 생성된 분말 배합물을 목적하는 형상과 치수의 정제로 타정한다. 부형제에 대한 활성 성분(즉, (±) - N - 데스메틸조피클론)의 비율 또는 타정 중량을 조절하여 다른 특성의 정제를 제조할 수 있다.

상기 본 발명의 실시태양은 다만 전형적인 예를 설명하기 위한 것이며, 당해 분야의 숙련자는 여기에 기술된 특정의 방법에 상응하는 무수한 동등물을 인지하거나 보통의 실험법으로서 확인할 수 있을 것이다. 그러한 모든 동등물은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주되며 다음 청구범위에 포함된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

불안증을 겪고 있는 환자에게 치료 또는 예방 효과량의 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물(clathrate)을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 불안증을 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

불안증이 급성 불안증인 방법.

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

불안증이 만성 불안증인 방법.

청구항 4.

제 1 항에 있어서,

불안증이 일반 불안 장애인 방법.

청구항 5.

경련을 겪고 있거나 겪기 쉬운 환자에게 치료 또는 예방 효과량의 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 경련 상태를 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 6.

제 5 항에 있어서,

경련 상태가 간질인 방법.

청구항 7.

연축성 또는 급성 근 경련을 겪고 있는 환자에게 치료 또는 예방 효과량의 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 연축성 또는 급성 근 경련을 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 8.

정동성 정신장애를 겪고 있는 환자에게 치료 또는 예방 효과량의 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 정동성 정신장애를 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 9.

제 8 항에 있어서,

정동성 정신장애가 우울증인 방법.

청구항 10.

제 8 항에 있어서,

정동성 정신장애가 주의력 결핍 장애 또는 과다활동 동반 주의력 결핍 장애인 방법.

청구항 11.

행동 장애를 겪고 있는 환자에게 치료 또는 예방 효과량의 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 행동 장애를 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 12.

정신분열성 장애를 겪고 있는 환자에게 치료 또는 예방 효과량의 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 정신분열성 장애를 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 13.

공격성 행동 장애를 겪고 있는 환자에게 치료 또는 예방 효과량의 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 공격성 행동 장애를 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 14.

알콜 또는 약물 중독증을 겪고 있는 환자에게 치료 또는 예방 효과량의 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 알콜 또는 약물 중독증을 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 15.

혈장내 이상 호르몬 농도와 관련된 질환을 앓고 있는 환자에게 치료 또는 예방 효과량의 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 혈장내 이상 호르몬 농도와 관련된 질환을 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 16.

제 15 항에 있어서,

혈장내 이상 호르몬 농도와 관련된 질환이 내분비선 장애인 방법.

청구항 17.

수면 장애를 겪고 있는 환자에게 치료 또는 예방 효과량의 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 수면 장애를 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 18.

제 17 항에 있어서,

수면 장애가 불면증인 방법.

청구항 19.

하나 이상의 중추 또는 말초 벤조디아제핀 수용체의 조절에 의해 영향을 받는 질환 또는 증상, 또는 그의 증후를 가진 환자에게 치료 또는 예방 효과량의 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 투여함을 포함하는, 상기 환자에서 상기 질환 또는 증상, 또는 그의 징후를 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 20.

제 1 항, 제 5 항, 제 7 항, 제 8 항, 제 11 항 내지 제 15 항, 제 17 항 및 제 19 항중 어느 한 항에 있어서,

N - 데스메틸조피클론이 라세미체인 방법.

청구항 21.

제 1 항, 제 5 항, 제 7 항, 제 8 항, 제 11 항 내지 제 15 항, 제 17 항 및 제 19 항중 어느 한 항에 있어서,

N - 데스메틸조피클론이 실질적으로 그의 (-) - 거울상이성질체를 포함하지 않는 (+) - N - 데스메틸조피클론인 방법.

청구항 22.

제 1 항, 제 5 항, 제 7 항, 제 8 항, 제 11 항 내지 제 15 항, 제 17 항 및 제 19 항중 어느 한 항에 있어서,

N - 데스메틸조피클론이 실질적으로 그의 (+) - 거울상이성질체를 포함하지 않는 (-) - N - 데스메틸조피클론인 방법.

청구항 23.

제 21 항에 있어서,

(+) - N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 N - 데스메틸조피클론의 총량의 약 90 중량% 보다 많은 방법.

청구항 24.

제 22 항에 있어서,

(-) - N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 N - 데스메틸조피클론의 총량의 약 90 중량% 보다 많은 방법.

청구항 25.

제 23 항에 있어서,

(+) - N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 N - 데스메틸조피클론의 총량의 약 95 중량% 보다 많은 방법.

청구항 26.

제 24 항에 있어서,

(-) - N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 N - 데스메틸조피클론의 총량의 약 95 중량% 보다 많은 방법.

청구항 27.

제 25 항에 있어서,

(+) - N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 N - 데스메틸조피클론의 총량의 약 99 중량% 보다 많은 방법.

청구항 28.

제 26 항에 있어서,

(-) - N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 N - 데스메틸조피클론의 총량의 약 99 중량% 보다 많은 방법.

청구항 29.

제 1 항, 제 5 항, 제 7 항, 제 8 항, 제 11 항 내지 제 15 항, 제 17 항 및 제 19 항중 어느 한 항에 있어서,

환자가 인간인 방법.

청구항 30.

제 1 항, 제 5 항, 제 7 항, 제 8 항, 제 11 항 내지 제 15 항, 제 17 항 및 제 19 항중 어느 한 항에 있어서,

N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물의 치료 또는 예방 효과량이 약 0.1 내지 약 500mg인 방법.

청구항 31.

제 30 항에 있어서,

N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물의 치료 또는 예방 효과량이 약 0.5 내지 약 250mg인 방법.

청구항 32.

제 31 항에 있어서,

N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물의 치료 또는 예방 효과가 약 1 내지 약 200mg인 방법.

청구항 33.

N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 34.

제 33 항에 있어서,

약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 35.

제 33 항에 있어서,

N - 데스메틸조피클론이 라세미체인 약학 조성물.

청구항 36.

제 33 항에 있어서,

N - 데스메틸조피클론이 실질적으로 그의 (-) - 거울상이성질체를 포함하지 않는 (+) - N - 데스메틸조피클론인 약학 조성물.

청구항 37.

제 33 항에 있어서,

N - 데스메틸조피클론이 실질적으로 그의 (+) - 거울상이성질체를 포함하지 않는 (-) - N - 데스메틸조피클론인 약학 조성물.

청구항 38.

제 36 항에 있어서,

(+) - N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 N - 데스메틸조피클론의 총량의 약 90 중량% 보다 많은 약학 조성물.

청구항 39.

제 37 항에 있어서,

(-) - N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 N - 데스메틸조피클론의 총량의 약 90 중량% 보다 많은 약학 조성물.

청구항 40.

제 38 항에 있어서,

(+) - N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 N - 데스메틸조피클론의 총량의 약 95 중량% 보다 많은 약학 조성물.

청구항 41.

제 39 항에 있어서,

(-) - N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 N - 데스메틸조피클론의 총량의 약 95 중량% 보다 많은 약학 조성물.

청구항 42.

제 40 항에 있어서,

(+) - N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 N - 데스메틸조피클론의 총량의 약 99 중량% 보다 많은 약학 조성물.

청구항 43.

제 41 항에 있어서,

(-) - N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 N - 데스메틸조피클론의 총량의 약 99 중량% 보다 많은 약학 조성물.

청구항 44.

제 33 항에 있어서,

환자에게 비경구, 경구, 국소, 경피 또는 점막 투여하기에 적합한 약학 조성물.

청구항 45.

제 44 항에 있어서,

환자에게 경구 투여하기에 적합한 약학 조성물.

청구항 46.

N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 포함하는, N - 데스메틸조피클론의 개별 투여 형태.

청구항 47.

제 46 항에 있어서,

약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 투여 형태.

청구항 48.

제 46 항에 있어서,

N - 데스메틸조피클론이 라세미체인 투여 형태.

청구항 49.

제 46 항에 있어서,

N - 데스메틸조피클론이 실질적으로 그의 (-) - 거울상이성질체를 포함하지 않는 (+) - N - 데스메틸조피클론인 투여 형태.

청구항 50.

제 46 항에 있어서,

N - 데스메틸조피클론이 실질적으로 그의 (+) - 거울상이성질체를 포함하지 않는 (-) - N - 데스메틸조피클론인 투여 형태.

청구항 51.

제 49 항에 있어서,

(+) - N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 N - 데스메틸조피클론의 총량의 약 90 중량% 보다 많은 투여 형태.

청구항 52.

제 50 항에 있어서,

(-) - N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 N - 데스메틸조피클론의 총량의 약 90 중량% 보다 많은 투여 형태.

청구항 53.

제 51 항에 있어서,

(+) - N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 N - 데스메틸조피클론의 총량의 약 95 중량% 보다 많은 투여 형태.

청구항 54.

제 52 항에 있어서,

(-) - N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 N - 데스메틸조피클론의 총량의 약 95 중량% 보다 많은 투여 형태.

청구항 55.

제 53 항에 있어서,

(+) - N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 N - 데스메틸조피클론의 총량의 약 99 중량% 보다 많은 투여 형태.

청구항 56.

제 54 항에 있어서,

(-) - N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 N - 데스메틸조피클론의 총량의 약 99 중량% 보다 많은 투여 형태.

청구항 57.

제 46 항에 있어서,

환자에게 비경구, 경구, 국소, 경피 또는 점막 투여하기에 적합한 투여 형태.

청구항 58.

제 57 항에 있어서,

정제, 캡슐릿(caplet) 또는 캡슐인 투여 형태.

청구항 59.

제 46 항에 있어서,

약 0.1 내지 약 500mg의 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 포함하는 투여 형태.

청구항 60.

제 59 항에 있어서,

약 0.5 내지 약 250mg의 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 포함하는 투여 형태.

청구항 61.

제 60 항에 있어서,

약 1 내지 약 200mg의 N - 데스메틸조피클론 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 또는 포접화합물을 포함하는 투여 형태.

청구항 62.

생성물을 형성하기에 충분한 조건하에 조피클론을 아조디카복실레이트와 접촉시키고, 상기 생성물을 온화한 조건하에 가수분해시킴을 포함하는 N - 데스메틸조피클론의 제조 방법.

청구항 63.

제 62 항에 있어서,

아조디카복실레이트가 디에틸 아조디카복실레이트, 디 - t - 부틸 아조디카복실레이트 및 디 - 트리클로로메틸 아조디카복실레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 64.

제 63 항에 있어서,

아조디카복실레이트가 디에틸 아조디카복실레이트인 방법.

청구항 65.

라세미체 조피클론을 α - 클로로에틸 클로로포르메이트와 접촉시켜 혼합물을 형성하고, 상기 혼합물을 메탄올중에서 환류시킴을 포함하는 라세미체 N - 데스메틸조피클론의 제조 방법.

청구항 66.

(+) - 조피클론을 α - 클로로에틸 클로로포르메이트와 접촉시켜 혼합물을 형성하고, 상기 혼합물을 메탄올중에서 환류시킴을 포함하는 (+) - N - 데스메틸조피클론의 제조 방법.

청구항 67.

(-) - 조피클론을 α - 클로로에틸 클로로포르메이트와 접촉시켜 혼합물을 형성하고, 상기 혼합물을 메탄올중에서 환류시킴을 포함하는 (-) - N - 데스메틸조피클론의 제조 방법.

청구항 68.

조피클론 또는 데스메틸조피클론을 물 및 에탄올 용매계에서 L - N - 벤질옥시카보닐 페닐 알라닌과 접촉시키고, 광학적으로 풍부한 조피클론 또는 데스메틸조피클론을 분리함을 포함하는 조피클론 또는 데스메틸조피클론의 광학적 순도를 증가시키는 방법.