



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년01월09일

(11) 등록번호 10-1816953

(24) 등록일자 2018년01월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/495 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7004481
- (22) 출원일자(국제) 2011년08월22일
심사청구일자 2016년06월23일
- (85) 번역문제출일자 2013년02월22일
- (65) 공개번호 10-2013-0097162
- (43) 공개일자 2013년09월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/DK2011/050317
- (87) 국제공개번호 WO 2012/025123
국제공개일자 2012년03월01일
- (30) 우선권주장
61/375,885 2010년08월23일 미국(US)
PA201000739 2010년08월23일 덴마크(DK)

(56) 선행기술조사문헌

F. Artigas 외 4명. A randomised, double-blind, placebo-controlled, active-referenced study of Lu AA21004 in patients with major depression. EuropeanNeuropsychopharmacology. Vol.19. pp.S426~S427. (2009)*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 2 항

심사관 : 윤동준

(54) 발명의 명칭 1-[2-(2,4-디메틸-페닐술파닐)페닐]-피페라진의 치료적 용도

(57) 요약

본 발명은 1-[2-(2,4-디메틸-페닐술파닐)페닐]-피페라진 및 이의 약학적으로 허용가능한 염의 신규한 치료적 용도를 제공한다.

명세서

청구범위

청구항 1

치료적 유효량의 1-[2-(2,4-디메틸-페닐슬파닐)페닐]파페라진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 우울증 또는 불안의 12 주를 초과하는 장기간 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 우울증 또는 불안의 치료를 위하여 이전에 약물치료를 받았었고 (또는 여전히 받고 있고), 체중 관련 부작용 때문에 약물치료를 중단하였던 (또는 중단해야 하는) 이를 필요로 하는 환자의 치료에 사용되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 히드로브로마이드 염인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 CNS 질환의 치료에서 1-[2-(2,4-디메틸-페닐술파닐)페닐]-피페라진 및 이의 약학적으로 허용가능한 염의 신규한 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

1-[2-(2,4-디메틸-페닐술파닐)페닐]피페라진은 재흡수 억제 및 수용체 활성의 2 가지 모드의 약리 작용이 조합으로 작용하는 것으로 여겨지는 다중모드 (multimodal) 항우울제이다. 생체 외 연구는 1-[2-(2,4-디메틸-페닐술파닐)-페닐]피페라진이 5-HT₃ 및 5-HT₇ 수용체 길항제, 5-HT_{1B} 수용체 부분 작용제, 5-HT_{1A} 수용체 작용제 및 상기 5-HT 운반체의 억제제임을 나타내었다. 생체 내 비임상 연구는 1-[2-(2,4-디메틸-페닐술파닐)페닐]피페라진이 뇌의 특정 영역에서 신경전달물질인 세로토닌, 노르아드레날린, 도파민, 아세틸콜린 및 히스타민의 수준을 향상시킨다고 입증하였다. 모든 상기 활성들은 임상적 관련성이 있는 것으로 고려되고, 잠재적으로 상기 화합물의 작용 메카니즘과 관련이 있다.

[0003]

1-[2-(2,4-디메틸-페닐술파닐)페닐]피페라진 및 중추 신경계 (CNS) 질환의 치료에서의 이의 용도는 처음으로 WO 02/029232로 출판된 국제 특허 출원에 개시되었다. 이후의 특허 출원 (WO 2007/144005; WO 2008/113359; WO 2009/062517)에는 상기 화합물의 결정성 염, 제조 방법 및 나아가 상기 화합물의 치료적 용도가 개시되어 있다. [the 22nd Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, 12-16 September 2009, Istanbul, Turkey]에서 발표된 포스터 P.2.c.040 및 [the 162nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 16-21 May 2009, San Francisco, USA]에서 발표된 포스터 NR4-024에는 주요 우울 장애 (MDD)를 겪는 환자에 있어서 상기 화합물의 효능 및 내성 (tolerability)을 평가하기 위한 기술검증 (proof-of-concept) 연구로부터의 결과가 개시되어 있다. 각각의 부문 (arm)에서 약 100 명의 환자를 이용한 6 주간, 임의 추출된, 플라시보 (placebo)-조절된 연구로부터의 결과는 1-[2-(2,4-디메틸-페닐술파닐)페닐]-피페라진이 MDD를 겪는 환자에 있어서의 우울 및 불안 증상의 치료에서 플라시보와 유의하게 구분되는 것으로 나타났다. 상기 포스터들에는 또한 임상 실험실 결과, 활력 징후 (vital signs), 체중 또는 ECG 매개변수에서 어떤 임상 관련 변화도 나타나지 않았다고 보고되어 있다. Alvares *et al*에 의해 저술된 상기 언급한 기술검증 연구를 보고한 전문은 [Int. J. Neuropsychopharmacol. 18 July 2011]에서 온라인으로 확인할 수 있다.

[0004]

체중 증가는 향정신성 약물 (psychotropic drugs)을 이용한 치료에 있어서 일반적으로 관찰되는 부작용이다. 보여진 가장 현저한 효과는 아마도 클로자핀 및 올란자핀과 같은 항정신병제와 관련이 있는 체중 증가이지만, 임상 관련 체중 증가는 또한 항우울제에 있어서도 관찰되었다 [Exp. Opin. Pharmacother., 1, 377-389, 2000].

[0005]

[J.Clin.Psychpharm., 8, 323-330, 1988]에는 트리시클릭 항우울제 (TCA) 아미트립ти린 (amitriptyline), 노르트립ти린 (nortriptyline), 이미프라민 (imipramine) 및 데시미프라민 (desimipramine)을 이용한 치료가 0.57-1.37 kg/개월의 용량-의존성 체중 증가를 야기하였다고 보고되어 있다. 유사하게는, [J. Affective. Disord. 7, 133-138, 1984]에는 TCA의 아미트립ти린, 노르트립ти린 또는 이미프라민을 이용한 치료에서 환자가 1.3-2.9 lbs/개월 (0.58- 1.31 kg/개월)의 체중 증가를 경험하였다고 보고되어 있다. 사실, 상기 환자 중 절반이 과도한 체중 증가 때문에 상기 연구 중 중도 하차하였다.

[0006]

[J.Clin.Psychiatry, 65, 1365-1371, 2004]에는 각종 항우울제로 치료받은 강박 장애 (OCD)를 겪는 환자에서 체중 증가를 비교한 2.5 년에 걸친 연구가 보고되어 있다. 상기 연구에서 (다수의 기타 연구와 마찬가지로), 체중 증가는 기저 수준과 비교하여 7% 이상인 경우, 잠재적으로 임상적으로 유의한 (PCS) 것으로 고려된다. 상기 연구 기간의 종료 시, 상기 환자들은 하기 백분율로 PCS 체중 증가를 나타내었다: 클로미프라민 (clomipramine) (34.8%), 시탈로프람 (citalopram) (14.3%), 플루옥세틴 (fluoxetine) (8.7%), 플루복사민 (fluvoxamine) (10.7%), 파록세틴 (paroxetine) (14.3%) 및 세트랄린 (sertraline) (4.5%).

[0007]

[Int. Clin. Psychpharm., 13, 63-73, 1998]에는 항우울제 미르타자핀 (mirtazapine) 및 아미트립ти린의 장기간 (2년 이하) 효과를 비교한 재발 예방 연구에 대하여 보고되어 있다. PCS 체중 증가를 나타낸 환자의 비율은 아미트립ти린 22%, 미르타자핀 12.7% 및 플라시보 3.6% 이었다.

[0008]

[J.Clin.Psychiatry, 61, 863-867, 2000]에는 항우울제 플루옥세틴, 세트랄린 및 파록세틴의 체중 효과를 비교한 장기간 연구 (26-32 주)에 대하여 보고되어 있다. PCS 체중 증가를 나타낸 환자의 비율은 파록세틴 25.5%, 세트랄린 4.2% 및 플루옥세틴 6.6% 이었다. 상기 관찰은 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI)를 이용한 지속 치료 (즉, 장기간)에서 25-33%의 환자는 상당한 체중의 증가가 있었고, 파록세틴은 체중 증가를 유도하는 이러한 계열의 기타 약물보다 그려할 가능성이 높을 것이라고 일화성 (anecdotal) 보고서 [J.Clin.Psychiatry 60 (suppl 21), 16-19, 1999]에 의해 뒷받침되어 있다.

[0009] 한편, 파록세틴을 이용한 다수의 단기간 연구에는 체중 증가가 없거나 오히려 체중 감소가 보고되어 있다. [Acta Psychiatr. Scand. 80 (suppl 350), 117-123, 1989] 에는 파록세틴을 이용한 6 주 연구에 있어서 체중 증가가 전혀 없었다고 보고되어 있다. [Am. J. Psychiatry, 160, 749-756, 2003] 에는 파록세틴을 이용한 8 주 연구에서, 566 명의 환자에서 약간의 체중 감소가 보고되어 있다. [J Clin. Psychiatry, 62, 350-536, 2001] 에는 파록세틴을 이용한 8 주 시험에서, 324 명의 환자에서 체중에 대한 실질적인 효과가 전혀 관찰되지 않았다고 보고되어 있다.

[0010] [Am. J. Psychiatry, 156, 1170-1176, 1999] 에는 플루옥세틴의 체중 효과에 대한 장기간 (1 년) 연구에 대하여 보고되어 있다. 급성기 (acute phase)에서 플루옥세틴이 약간의 체중 감소를 유도하지만, 체중에 대한 장기간 효과는 플라시보와 유사하다.

[0011] 마지막으로, [Clin. Therapeutics, 24, 662-672, 2002] 에는 부프로피온 (bupropion) 의 장기간 (52 주) 체중 효과에 대하여 보고되어 있다. 부프로피온은 보통 정도이지만, 유의한 체중 감소를 야기하였다.

[0012] 상기 참고문헌들은 항우울제를 이용한 치료와 관련된 체중에 대한 효과를 예측하기 곤란하다는 것을 제시하고 있다. 많은 항우울제가 부작용으로서 체중 증가를 가지고 있지만, 일부는 그렇지 않다. 또한, 단기간 연구로부터 보고된 결과로부터 항우울제를 이용한 장기간 치료와 관련된 체중 효과를 예측하기 곤란하다는 것을 나타내고 있다. 이러한 예측불가능성은 적어도 2 가지 인자에 의해 설명될 수 있다. 첫 번째로는, 항우울제를 이용한 치료와 관련된 체중 증가의 심각성에도 불구하고, 이는 일반적으로 항정신병제를 이용한 치료에 대한 것보다 그 규모가 작다. 따라서, 체중의 임의 변화는 발전되고 명확해지는데 더 긴 시간이 소요될 수 있다. 두 번째로는, 체중 감소 또는 증가는 그 자체가 우울증의 증상일 수 있다. 따라서, 치료 발생성 (emergent) 체중 증가 (즉, 상기 화합물과 관련된 체중 증가) 는 질환의 치료의 결과로서 야기되는 체중 변화와 혼돈될 수 있으므로, 2 가지 효과를 구분하는데 더 오랜 시간이 소요될 수 있다. 이러한 관찰은 최근 출판된 체중에 대한 항우울제의 효과에 관한 116 개의 임상 연구의 메타-분석 [J. Clin. Psych. 71, 1259-1272, 2010]에 의해 뒷받침되는 것으로 보인다.

[0013] 치료 발생성 체중 증가는 환자에게 중요한 영향을 줄 수 있을 것이며, 이는 체중 관련 부작용이 없거나 거의 없는 것으로 관련된 항우울제를 이용한 치료를 제공할 수 있기에 중요하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

발명의 요약

[0015] 본 발명자들은 놀랍게도 1-[2-(2,4-디메틸-페닐슬파닐)페닐]페페라진 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 (화합물 I) 을 이용한 장기간 치료가 체중 증가와 관련이 없다는 것을 발견하였다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 CNS 질환 환자의 치료에서의 사용을 위한 것으로, 상기 질환의 치료를 위하여 이전에 약물치료를 받았었고 (또는 여전히 받고 있고), 체중 관련 부작용 때문에 약물치료를 중단 또는 감소시켰던 (또는 중단 또는 감소 시켜야 하는) 환자에 있어서의 사용을 위한 화합물 I 에 관한 것이다.

[0016] 일 구현예에서, 본 발명은 과체중인 CNS 질환 환자의 치료에서의 사용을 위한 화합물 I 을 제공한다.

[0017] 일 구현예에서, 본 발명은 체중 증가를 피해야 하는 추가 질환을 겪는 CNS 질환 환자의 치료에서의 사용을 위한 화합물 I 을 제공한다.

[0018] 일 구현예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화합물 I 을, 상기 질환의 치료를 위하여 이전에 약물치료를 받았었고 (또는 여전히 받고 있고), 체중 관련 부작용 때문에 약물치료를 중단 또는 감소시켰던 (또는 중단 또는 감소 시켜야 하는) 이를 필요로 하는 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는 CNS 질환 환자의 치료 방법을 제공한다.

[0019] 일 구현예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화합물 I 을, 이를 필요로 하는 과체중인 환자에게 투여하는 것을 포함하는 CNS 질환 환자의 치료 방법에 관한 것이다.

[0020] 일 구현예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화합물 I 을, 이를 필요로 하는 체중 증가를 피해야하는 추가 질환을 겪고 있는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 CNS 질환 환자의 치료 방법에 관한 것이다.

[0021] 일 구현예에서, 본 발명은 CNS 질환 환자의 치료를 위한 약제의 제조에서의 사용을 위한 것으로, 상기 질환의 치료를 위하여 이전에 약물치료를 받았었고 (또는 여전히 받고 있고), 체중 관련 부작용 때문에 약물치료를 중단 또는 감소시켰던 (또는 중단 또는 감소 시켜야 하는) 환자에 있어서의 사용을 위한 화합물 I 을 제공한다.

- [0022] 일 구현예에서, 본 발명은 CNS 질환 환자의 치료를 위한 약제의 제조에서의 화합물 I의 용도로, 과체증인 환자에 있어서의 용도에 관한 것이다.
- [0023] 일 구현예에서, 본 발명은 CNS 질환 환자의 치료를 위한 약제의 제조에서의 화합물 I의 용도로, 체중 증가를 피해야하는 추가 질환을 겪는 환자에 있어서의 용도에 관한 것이다.
- [0024] **발명의 상세한 설명**
- [0025] 1-[2-(2,4-디메틸-페닐술파닐)페닐]-피페라진의 분자 구조는 하기에 제시된 바와 같다:
-
- [0026] .
- [0027] 본 발명의 맥락에서, 1-[2-(2,4-디메틸-페닐술파닐)페닐]-피페라진 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 I로서 언급된다. 특정한 염, 예컨대 히드로브로마이드 염은 화합물 I HBr로서 언급된다.
- [0028] 일 구현예에서, 상기 약학적으로 허용가능한 염은 비독성 (non-toxic) 인 산의 산 부가 염이다. 상기 염에는 말레산, 푸마르산, 벤조산, 아스코르브산, 숙신산, 옥살산, 비스-메틸렌살리실산, 메탄술폰산, 에탄디술폰산, 아세트산, 프로피온산, 타르타르산, 살리실산, 시트르산, 글루콘산, 락트산, 말산, 만멜산, 신남산, 시트라콘산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, 이타콘산, 글리콜산, p-아미노벤조산, 글루탐산, 벤젠술폰산, 테오필린 아세트산과 같은 유기산으로부터 제조된 염 뿐 아니라 8-할로테오필린, 예를 들어 8-브로모테오필린이 포함된다. 상기 염은 또한 염산, 브롬화수소산, 황산, 술팜산, 인산 및 질산과 같은 무기 염으로부터 제조될 수 있다. 특히 언급하는 것은 메탄술폰산, 말레산, 푸마르산, 메조-타르타르산, (+)-타르타르산, (-)-타르타르산, 염산, 브롬화수소산, 황산, 아인산 및 질산으로부터 제조된 염이다. 특히 언급하는 것은 히드로브로마이드 염으로 제조된 것이다.
- [0029] 경구 투여량 형태, 및 특히 정제는 투여의 용이성 및 그 결과 더 우수한 순응성 때문에 환자 및 의사에 의해 종종 선호된다. 정제에 있어서, 활성 성분이 결정체인 것이 바람직하다. 일 구현예에서, 본 발명은 결정 형태의 화합물 I의 용도에 관한 것이다. 상기 화합물 I의 결정도는, 예컨대 WO 2007/144005에 제시된 XRDP에 의해 입증된다.
- [0030] WO 2007/144005(참조, 실시예 4a-f)에 제공된 데이터에 의해 입증된 바와 같이, 1-[2-(2,4-디메틸페닐술파닐)-페닐]-피페라진(화합물 I HBr)의 히드로브로마이드 염은 몇몇 형태로 존재할 수 있으며, 즉 다형성 (polymorphic)이다. 상기 다형성 형태는 상이한 성질을 갖는다. 베타 형태 화합물 I HBr(WO 2007/144005에 정의된 바와 같음)은 보다 높은 DSC 용점 및 보다 낮은 용해도에 의해 입증된 바와 같이 더 안정하다. 나아가, 상기 베타 형태는 낮은 흡습성 및 용해도의 매력적인 조합을 갖고, 이는 상기 화합물을 특히 정제로 제조하는데 적합하게 만든다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 약 6.89, 9.73, 13.78 및 14.62 ($^{\circ}2\theta$) (± 0.1)에서, 예컨대 약 6.89, 8.48, 9.73, 13.78, 14.62 및 24.73 ($^{\circ}2\theta$) (± 0.1)에서 XRDP 반사율 이용한 1-[2-(2,4-디메틸페닐술파닐)-페닐]-피페라진의 히드로브로마이드 염의 용도를 제공한다.
- [0031] 대안적으로는, 화합물 I이 경구용 드롭 (drop) 제형으로 제공되는 경우, 보다 높은 용해도를 특징으로 하는 기타 염이 바람직할 수 있다. 화합물이 경구용 드롭 제형으로서 투여되는 경우, 상기 약물의 농축된 액체 제형 몇 방울을 덜어내어, 환자가 마시는 1잔의 물, 주스 등에 첨가한다. 일례로서, 항우울제 시프라밀(cipramil)은 40 mg/ml로 경구용 드롭 제형으로서 제공된다. 상기 화합물 I의 DL-락테이트 염은 높은 용해도를 갖기 때문에, 경구용 드롭 제형에 특히 적합한 것으로 확인되었다. 따라서, 일 구현예에서, 본 발명은 1-[2-(2,4-디메틸페닐술파닐)-페닐]-피페라진의 DL-락테이트 염의 용도를 제공한다.
- [0032] 일반적으로 및 특히 CNS 질환의 치료와 관련하여 체중 증가를 피해야 하는 수많은 이유가 있다. 비만 및 과체중은 제 II 형 당뇨병 멜리티스 (mellitus), 고혈압 및 관상동맥성 심장 질환과 같은 심각한 상태와 관련되어 있다. 성인으로서 5-7.9 kg의 체중이 증가된 사람은 18세 이후 안정된 체중을 유지한 사람보다 제 II 형

당뇨병 멜리터스가 발병할 확률이 1.9 배 더 높다 [J. Clin. Psych., 1999, 60(suppl 21), 5-9, 1999]. 따라서, 제 II 형 당뇨병 멜리터스, 고혈압 및 관상동맥성 심장 질환과 같은 질환의 치료에 있어서 주요 초점은 환자의 체중을 감소시키기 위한 식이요법적 노력이다. 보다 일반적인 관점에서, 체중 증가는 손상된 육체적 기능, 저하된 삶의 질 및 불량한 정신 건강과 관련이 있다. 치료 순응성은 추가적 고려대상이다. 육체적 불편함, 저하된 자준감 및 체중 증가와 관련된 상기 논의된 증가된 건강 위험성 때문에, 치료 발생성 체중 증가를 경험한 많은 환자들이 처방된 약물의 복용을 주저하고, 그 결과 불량한 치료 결과를 나타낸다. 따라서, CNS 질환의 치료와 관련하여 체중 증가는 필수 인자이며, 체중 관련 부작용이 없거나 거의 없는 CNS 질환의 치료를 제공할 수 있는 것이 중요하다.

[0033] 실시예에 나타낸 바와 같이, 화합물 I 은 장기간 치료에서 체중 증가와 관련이 없다. 따라서, 화합물 I 은 체중 관련 부작용 (즉, 2 차 치료로서) 때문에 기타 약물치료를 받을 수 없는 환자, CNS 질환에 더하여 체중 증가를 피하는 것이 중요한 질환을 겪는 환자 및 과체중인 환자의 치료, 장기간 치료를 위해 특히 적합하다.

[0034] 본 발명의 맥락에서, "장기간" 은 지속 치료를 포함하는 것으로 의도되며, 이는 12 주 초과, 예컨대 24 주 초과, 예컨대 48 주 초과, 예컨대 72 주 초과의 치료 기간을 특징으로 한다. 장기간 치료에는 만성 치료, 예컨대 평생 계속되는 치료가 포함된다.

[0035] 일 구현예에서, 본 발명은 CNS 질환 환자의 치료에서의 사용을 위한 화합물 I 에 관한 것으로, 여기서 상기 치료는 체중 증가와 관련이 없거나 거의 관련이 없다. 특히, 상기 치료는 장기간이다.

[0036] 일 구현예에서, 본 발명은 CNS 질환 환자의 치료에서의 사용을 위한 화합물 I 에 관한 것으로, 여기서 상기 환자는 체중이 감소한다. 특히, 상기 환자는 상기 질환의 치료를 위하여 이전에 기타 약물치료를 받았었고, 여기서 상기 기타 약물치료는 체중 증가와 관련이 있다.

[0037] 일 구현예에서, 본 발명은 CNS 질환의 치료에서의 사용을 위한 것으로, 상기 질환의 치료를 위하여 이전에 약물치료를 받았었고 (또는 여전히 받고 있고), 체중 관련 부작용 때문에 약물치료를 중단하였던 (또는 중단해야 하는) 환자에 있어서의 사용을 위한 화합물 I 을 제공한다. 체중 증가 관련 부작용에는 고혈압, 증가된 혈당 수준 및 저하된 자준감 또는 삶의 질이 포함된다. 특히, 상기 부작용은 체중 증가이다. 이전에 받았던 약물치료는 통상적으로 항정신성 약물, 예컨대 항정신병제 또는 항우울제이다.

[0038] 일 구현예에서, 본 발명은 과체중인 환자에 있어서, CNS 질환의 치료에서의 사용을 위한 화합물 I 을 제공한다. 본 발명의 맥락에서, "과체중" 은 체질량 지수 (BMI) 의 용어로 정의될 수 있다. 일 구현예에서, 상기 환자는 25 초과, 예컨대 30 초과의 BMI 를 갖는다. BMI 는 kg 의 질량을 m^2 로 나눈 것으로 정의된다.

[0039] 일 구현예에서, 본 발명은 체중 증가를 피해야하는 (추가) 질환을 겪는 환자에 있어서, CNS 질환의 치료에서의 사용을 위한 화합물 I 에 관한 것이다. 상기 논의한 바와 같이, 상기 추가 질환에는 제 II 형 당뇨병, 고혈압 및 관상동맥성 심장 질환이 포함된다. 또한, 니코틴 삼가, 예컨대 금연과 같은 상태가 포함될 수 있다. 특히, 상기 치료는 장기간이다.

[0040] 화합물 I 은 이의 독특한 약물학적 프로파일에 따라, 각종 CNS 질환의 치료에서 유용할 것으로 예상된다. WO 03/029232, WO 2007/144005, WO 2008/113359 및 WO 2009/062517 로서 출판된 국제 특허 출원에는 상기와 같은 CNS 질환의 예가 개시되어 있다. 특히, 본 발명의 맥락에서 사용된 바와 같은 CNS 질환은 우울증 장애, 불안 장애, 만성 통증 및 남용으로부터 선택되는 질환을 나타낸다.

[0041] 우울증 장애에는 주요 우울 장애, 감정부전 장애, 양극성 장애와 관련된 우울증 및 불안 특성과 관련된 우울증 (불안 우울증) 이 포함된다. 불안 장애에는 일반적 불안 장애, 공황 발작, 공포증, 강박 장애 및 외상 후 스트레스 장애가 포함된다. 만성 통증에는 환지통 (phantom limb pain), 신경병증성 통증, 당뇨병성 말초신경병증, 대상포진 후 신경통, 수근관 증후군 (carpal tunnel syndrome), HIV 신경병증, 편두통, 긴장성 두통 및 섬유근통 증후군이 포함된다. 남용에는 알코올, 마약 및 약물의 남용 또는 갈망이 포함된다.

[0042] 일 구현예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화합물 I 을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 투여는 체중 증가와 관련이 없는 CNS 질환의 장기간 치료 방법을 제공한다.

[0043] 일 구현예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화합물 I 을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 투여는 체중 감소와 관련이 있는 CNS 질환의 치료 방법을 제공한다. 특히, 상기 환자는 상기 질환의 치료를 위한 이전에 기타 약물치료를 받았었고, 여기서 상기 기타 약물치료는 체중 증가와 관련이 있다.

- [0044] 일 구현예에서, 본 발명은 CNS 질환 환자의 치료 방법으로서, 상기 질환의 치료를 위하여 이전에 약물치료를 받았었고 (또는 여전히 받고 있고), 체중 관련 부작용 때문에 약물치료를 중단하였던 (또는 중단해야 하는) 환자에 있어서, 치료적 유효량의 화합물 I 을 이를 필요로 하는 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 체중 증가 관련 부작용에는 고혈압, 증가된 혈당 수준 및 저하된 자존감 또는 삶의 질이 포함된다. 특히, 상기 부작용은 체중 증가이다. 이전에 받았던 약물치료는 통상적으로 향정신성약제, 예컨대 항정신병제 또는 항우울제이다.
- [0045] 일 구현예에서, 본 발명은 과체중인 환자에 있어서, 치료적 유효량의 화합물 I 을 이를 필요로 하는 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는, CNS 질환 환자의 치료 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 상기 환자는 25 초과, 예컨대 30 초과의 BMI 를 갖는다.
- [0046] 일 구현예에서, 본 발명은 a) 환자의 BMI 를 결정하는 단계; 및 b) 상기 BMI 가 25 초과, 예컨대 30 초과로 결정되는 경우, 치료적 유효량의 화합물 I 을 이를 필요로 하는 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, CNS 질환 환자의 치료 방법을 제공한다.
- [0047] 일 구현예에서, 본 발명은 체중 증가를 피해야하는 추가 질환을 겪는 환자에 있어서, 치료적 유효량의 화합물 I 을 이를 필요로 하는 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는 CNS 질환 환자의 치료 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 상기 추가 질환은 제 II 형 당뇨병 멜리터스, 고혈압, 관상동맥성 심장 질환으로부터 선택되거나, 상기 환자는 니코틴을 삼가하는 중이다. 특히, 상기 치료는 장기간이다.
- [0048] 일 구현예에서, 본 발명은 a) 환자가 체중 증가를 피해야 하는 질환을 겪는지 여부를 진단하는 단계; 및 b) 상기 진단이 상기 환자가 체중 증가를 피해야 하는 질환을 겪는 것으로 나타난 경우, 치료적 유효량의 화합물 I 을 이를 필요로 하는 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 CNS 질환 환자의 치료 방법을 제공한다. 특히, 체중 증가를 피해야 하는 상기와 같은 질환에는 제 II 형 당뇨병, 고혈압 및 관상동맥성 심장 질환이 포함된다. 또한, 이는 니코틴 삼가, 예컨대 금연과 같은 상태가 포함될 수 있다. 특히, 상기 치료는 장기간이다.
- [0049] 일 구현예에서, 본 발명은 화합물 I 을 환자에게 투여하는 것이 체중 증가와 불리하게 관련되지 않거나, 화합물 I 을 환자에게 투여하는 것이 체중 증가와 관련이 없거나 단지 제한된 범위로 관련이 있다는 정보를 공공에게 분포하는 것을 포함하는, 화합물 I 의 판매 촉진 방법을 제공한다.
- [0050] 일 구현예에서, 상기 정보의 분포는 언어적 의사소통, 팜플렛 분포, 인쇄 매체, 오디오 테이프, 자기 (magnetic) 매체, 디지털 매체, 시청각 매체, 옥외 광고판, 광고, 신문, 잡지, 광고용 우편물, 라디오, 텔레비전, 전자 메일, 점자, 전자 미디어, 배너 광고, 섬유 광학 및 레이저 광 쇼로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법에 의해 달성된다.
- [0051] 일 구현예에서, 본 발명은 CNS 질환의 장기간 치료를 위한 약제의 제조에서 화합물 I 의 용도로, 여기서 상기 치료는 체중 증가와 관련이 없거나 거의 관련이 없는 용도를 제공한다.
- [0052] 일 구현예에서, 본 발명은 체중이 감소한 환자에 있어서, CNS 질환의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 화합물 I 의 용도에 관한 것이다. 특히, 상기 환자는 상기 질환의 치료를 위하여 이전에 기타 약물치료를 받았었고, 여기서 상기 기타 약물치료는 체중 증가와 관련이 있다.
- [0053] 일 구현예에서, 본 발명은 CNS 질환 환자의 치료를 위한 약제의 제조에서 화합물 I 의 용도로, 상기 질환의 치료를 위하여 이전에 약물치료를 받았었고 (또는 여전히 받고 있고), 체중 관련 부작용 때문에 약물치료를 중단하였던 (또는 중단해야 하는) 환자에 있어서의 용도를 제공한다. 체중 증가 관련 부작용에는 고혈압, 증가된 혈당 수준 및 저하된 자존감 또는 삶의 질이 포함된다. 특히, 상기 부작용은 체중 증가이다. 이전에 받았던 약물치료는 통상적으로 향정신성약제, 예컨대 항정신병제 또는 항우울제이다.
- [0054] 일 구현예에서, 본 발명은 과체중인 환자에 있어서, CNS 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서의 화합물 I 의 용도를 제공한다. 일 구현예에서, 상기 환자는 25 초과, 예컨대 30 초과의 BMI 를 갖는다.
- [0055] 일 구현예에서, 본 발명은 체중 증가를 피해야하는 추가 질환을 겪는 환자에 있어서, CNS 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서의 화합물 I 의 용도에 관한 것이다. 상기 논의한 바와 같이, 상기와 같은 추가 질환에는 제 II 형 당뇨병, 고혈압 및 관상동맥성 심장 질환이 포함된다. 또한, 이는 니코틴 삼가, 예컨대 금연과 같은 상태가 포함될 수 있다. 특히, 상기 치료는 장기간이다.
- [0056] 본원에서 사용된 바 화합물의 "치료적 유효량" 은 상기 화합물의 투여를 포함하는 치료적 중재에서 주어진 질환

및 이의 합병증의 임상적 징후를 치료, 완화 또는 부분적으로 저지하기에 충분한 양을 의미한다. 상기를 달성하는데 충분한 양은 "치료적 유효량"으로서 정의된다. 각각의 목적을 위한 유효량은 유효량은 질환 또는 부상의 심각성 뿐 아니라 개체의 체중 및 일반적 상태에 따라 달라질 수 있다. 적절한 투여량을 결정하는 것은 값들의 매트릭스를 구성하고, 상기 매트릭스 내에서 상이한 점들을 시험하는 것에 의한 통상의 실험을 사용하여 달성될 수 있으며, 이는 모두 숙련된 의사의 일반적 기술에 속한다고 이해될 수 있다.

[0057]

본원에서 사용된 바 용어 "치료" 및 "치료하는 것"은 질환 또는 장애와 같은 상태를 방지하기 위하여 환자를 관리하고 돌보는 것을 의미한다. 상기 용어는 환자가 겪고 있는 주어진 상태를 위한 전 영역의 치료, 예컨대 상기 증상 또는 합병증을 완화하기 위하여, 상기 질환, 장애 또는 상태의 진행을 지연시키기 위하여, 상기 증상 및 합병증을 완화 또는 경감시키기 위하여 및/또는 상기 질환, 장애 또는 상태를 치료 또는 제거하기 위하여 뿐 아니라 상기 상태를 예방하기 위하여 활성 화합물을 투여하는 것을 포함하는 것으로 의도되며, 여기서 예방은 상기 질환, 상태 또는 장애를 방지하기 위한 목적으로 환자를 관리하고 돌보는 것으로 이해되며, 상기 증상 또는 합병증의 발병을 예방하기 위하여 활성 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 그럼에도 불구하고, 예방적 (preventive) 및 치료적 (curative) 치료는 본 발명의 2 가지 구분된 측면이다. 상기 치료될 환자는 바람직하게는 포유동물, 특히 인간이다.

[0058]

화합물 I은 통상적으로 1-100 mg, 예컨대 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 mg의 1일 용량으로 투여된다. 1일 용량은 1회 1일 투여 또는 2회 이상의 1일 투여를 포함할 수 있다.

[0059]

화합물 I은 편리하게는 당업계의 통상적인 방법에 의하여 제조될 수 있는 약학적 조성물로서 투여된다. 특히 언급하는 것은 정제로 만들어진 것으로, 이는 상기 활성 성분을 통상의 보조제 및/또는 희석제와 함께 혼합하고, 이어서 통상적인 정제기에서 상기 혼합물을 압축하여 제조될 수 있다. 보조제 또는 희석제의 예로는 하기가 포함된다: 무수 인산수소칼슘, PVP, PVP-VA 공중합체, 미세결정 셀룰로오스, 전분 글리콜산 나트륨, 옥수수 전분, 만니톨, 감자 전분, 탤컴 (활석), 마그네슘 스테아레이트, 젤라틴, 락토오스, 검 등. 착색제, 향미제, 보존제 등과 같이 목적을 위하여 통상적으로 사용되는 임의의 기타 보조제 또는 첨가제가 상기 활성 성분과 상용가능한 범위에서 사용될 수 있다.

[0060]

주사용 용액은 상기 활성 성분 및 가능한 첨가제를 주사용 용매, 바람직하게는 멸균수의 일부에 용해시키고, 상기 용액을 목적하는 부피로 조정하고, 상기 용액을 멸균하고, 이를 적합한 앰플 또는 바이알에 충전함에 의해 제조될 수 있다. 당업계에서 통상적으로 사용되는 임의의 적합한 첨가제, 예컨대 등장화제 (tonicity agent), 보존제, 항산화제 등이 첨가될 수 있다.

[0061]

경구용 드롭 제형에는 통상적으로 상기 활성 성분에 더하여 용매, 완충액, 계면활성제, 표면 장력 조절제, 점도 조절제, 보존제, 항산화제, 착색제, 미각 차폐제 및 향미제로부터 선택되는 부형제가 포함된다.

[0062]

본 발명에서 사용될 수 있는 약학적 조성물은 임의의 적합한 경로, 예를 들어 정제, 캡슐, 분말, 시럽, 액체 등의 형태로 경구적으로, 또는 주사용 용액의 형태로 비경구적으로 투여될 수 있다. 상기와 같은 조성물의 제조를 위하여, 당업계에 널리 공지된 방법이 사용될 수 있고, 당업계에서 일반적으로 사용되는 임의의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 기타 첨가제가 사용될 수 있다.

[0063]

편리하게는, 화합물 I은 약 1내지 50 mg, 예컨대 5, 10, 15 또는 20 mg의 양으로 상기 화합물을 함유하는 단위 투여량 형태로 투여된다. 화합물 I을 포함하는 정제는 편리하게는 습식 과립법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법을 사용하여, 건조 고체 (활성 성분, 충전제, 결합제 등)를 배합하고, 물 또는 기타 습윤 제제 (예컨대, 알코올)을 이용하여 습윤화하면, 덩어리 또는 과립이 습윤된 고체로 형성된다. 목적하는 균일한 입자 크기가 수득될 때까지 습윤 매싱 (massing)을 지속하고, 그 결과 과립화된 생성물을 건조시킨다. 화합물 I은 통상적으로 락토오스 일수화물, 옥수수 전분 및 코포비돈 (copovidone)과 함께 고전단 혼합기에서 물과 더불어 혼합된다. 과립의 형성에 이어서, 상기 과립은 적합한 체 (sieve) 크기를 가진 체에서 체로 걸러지고, 건조될 수 있다. 그 결과, 그 후 건조된 과립은 미세결정 셀룰로오스, 크로스카멜로오스 (crocscarmellose) 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트와 함께 혼합되고, 이어서 상기 정제는 압축된다. 대안적으로는, 화합물 I의 습식 과립법은 만니톨, 옥수수 전분 및 코포비돈을 사용하여 달성될 수 있고, 상기 과립은 정제가 압축되기 전, 미세결정 셀룰로오스, 전분 글리콜산 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트와 함께 혼합된다. 대안적으로는, 화합물 I의 습식 과립법은 무수 인산수소칼슘, 옥수수 전분 및 코포비돈을 사용하여 달성될 수 있고, 상기 과립은 정제가 압축되기 전, 미세결정 셀룰로오스, 전분 글리콜산 나트륨 (type A), 탈크 및 마그네슘 스테아레이트와 함께 혼합된다. 코포비돈은 PVP-VA 공중합체이다. 대안적으로는, 화합물 I을 포함하는 정제는 화합물 I, 만니톨 및 미세결정 셀룰로오스를 유동층 과립 건조기에서 혼합하여 수득될 수

있고, 상기 혼합물 상에 히드록시프로필 셀룰로오스 수성 용액을 분사하여 과립화된 분말을 제공한다. 그 후, 상기 수득된 과립은 미세결정 셀룰로오스, 전분 글리콜산 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트와 함께 혼합된다. 상기 수득된 혼합물은 그 후에 정제 내에서 압축될 수 있다. 통상적으로, 상기 정제는 적합한 코팅 물질을 이용하여 코팅된다.

[0064] 출판물, 특히 출원 및 본원에 인용된 특허를 포함한 모든 참고문헌은 본원에서 참고로서 그 전체가 인용되며, 이는 임의의 별도로 제공된 특정 문헌의 인용이 본원의 다른 곳에 존재할지라도, 각각의 참고문헌이 개별적으로 및 구체적으로 참고문헌에 의해 인용될 것을 지시하는 바와 같은 동일한 범위로 (법에 의해 최대 허용되는 범위로) 인용된다.

[0065] 본 발명을 기재하는 맥락에서 단수 표현의 용어 ("a", "an" 및 "the") 및 유사한 지시어의 사용은 본원에서 달리 언급되지 않거나 맥락에 의해 분명하게 반박되지 않는 한, 모두 단수 및 복수 형태를 포함하는 것으로 구성된다. 예를 들어, 구절 "상기 화합물"은 달리 언급되지 않는 한, 본 발명 또는 특별히 기술된 측면에서 사용된 각종 화합물을 언급하는 것으로 이해되어야 한다.

[0066] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 제공된 모든 정확한 값은 해당 근사값을 대표한다 (예컨대, 특정한 인자 또는 측정에 관하여 제공된 모든 정확한 예시 값들은 또한 "약"에 의해 적절하게 조정된 해당 근사 측정값을 제공하는 것으로 고려된다).

[0067] 요소 또는 요소들을 인용하는데 있어서, "포함하는", "갖는", "포함되는" 또는 "함유하는"과 같은 용어를 사용하여 본 발명의 특징 또는 임의의 특징을 본원에서의 기재한 것은 본원에서 달리 언급되지 않거나 맥락에 의해 분명하게 반박되지 않는 한, 특정한 요소 또는 요소들로 "이루어지는", "필수적으로 이루어지는" 또는 "실질적으로 포함하는" 것으로, 본 발명의 측면 또는 유사한 측면을 뒷받침하기 위해 제공되는 것으로 의도된다 (예컨대, 특정한 요소를 포함하는 것으로서 본원에서 기재된 조성물은 본원에서 달리 언급되지 않거나 맥락에 의해 분명하게 반박되지 않는 한, 상기 요소로 이루어진 조성물을 또한 기재하는 것으로서 이해되어야 한다).

0068] 실시예

0069] 실시예 1 MDD 환자에 있어서 체중에 대한 장기간 효과

1-[2-(2,4-디메틸-페닐슬파닐)페닐]피페라진 HBr 을 이용한 치료와 관련된 체중에 대한 효과를 주요 우울 장애를 겪는 환자에 있어서의 재발 예방 연구에서 조사하였다. 약 600 명의 환자가 오픈 라벨 (open-label) 연구에 등록하였고, 이들은 5 또는 10 mg 의 화합물 I HBr (유리 염기로서 계산됨) 을 받았다. 12 주 후, 치료에 반응한 환자들 (N~400) 을 24 주 이중 맹검 (double-blind) 플라시보 조절 연구를 위해 플라시보 또는 5/10 mg 의 화합물 I HBr 로 임의 추출 (randomisation) 하였다. 상기 연구의 종료가 상기 24 주 연구를 완결한 마지막 환자에 의해 정의되었기 때문에, 시점 이후에 환자의 모집이 이루어졌고, 일부 환자는 64 주 이하의 이중 맹검 플라시보 조절 치료를 받았다. 상기 연구는 또한 [the 164th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 14-18 2011, Honolulu, Hawaii, USA] 에서 발표된 포스터 NR4-14에 보고되어 있다.

[0071] 하기 표는 오픈 라벨 기간의 시작 및 임의 추출의 시점에 관한 평균 체중 차이 및 상기 연구 동안 7% 이상의 체중 증가, 즉 잠재적으로 임상적으로 유의한 증가를 경험한 환자의 분율을 나타낸 것이다.

표 1

표 1 오픈 라벨 기간의 시작 ($t=0$)에 관한 체중 차이

치료	주	환자 수	Δ 체중 (kg)	$\geq 7\%$ 체중 증가 (%)
플라시보	12	192	0.4	0.5
플라시보	24	188	0.9	4.8
플라시보	36	136	0.8	3.7

[0072]

플라시보	48	66	0.3	4.5
플라시보	60	28	0.9	10.7
플라시보	72	12	0.0	8.3
플라시보	76	3	4.3	33.3
화합물	12	204	0.0	2.0
화합물	24	199	0.3	6.5
화합물	36	157	0.6	8.9
화합물	48	90	0.7	8.9
화합물	60	52	0.4	9.6
화합물	72	19	-0.2	10.5
화합물	76	3	-2.3	0.0

[0073]

표 2

표 2 임의 추출의 시점 ($t=12$ 주)에 관한 체중 차이

치료	주	환자 수	Δ 체중 (kg)	$\geq 7\%$ 체중 증가 (%)
플라시보	24	188	0.5	2.7
플라시보	36	136	0.3	3.7
플라시보	48	66	0.1	4.5
플라시보	60	28	1.1	7.1
플라시보	72	12	0.2	16.7
플라시보	76	3	4.9	66.7
화합물	24	199	0.4	2.0
화합물	36	157	0.6	6.4
화합물	48	90	0.9	8.9
화합물	60	52	0.8	13.5
화합물	72	19	0.3	10.5
화합물	76	3	-0.8	0.0

[0074]

표 1의 데이터를 평가할 때, 플라시보 부문의 환자는 처음 12 주 동안 활성 치료를 받았다는 것을 명심해야 한다. 그럼에도 불구하고, 표 1 및 2에 제시된 데이터는 심지어 장기간 치료 후에, 체중 증가를 고려하는 한 플라시보와 1-[2-(2,4-디메틸-페닐술파닐)페닐]피페라진 HBr 사이에 의미있는 차이가 없다는 것을 분명하게 나타낸다.

[0076]

실시예 2 GAD 환자에 있어서 체중에 대한 장기간 효과

[0077]

1-[2-(2,4-디메틸-페닐술파닐)페닐]피페라진 HBr 을 이용한 치료와 관련된 체중에 대한 효과를 일반적 불안 장애를 겪는 환자에 있어서의 재발 예방 연구에서 조사하였다. 687 명의 환자가 오픈 라벨 연구에 등록하였고, 이들은 5 또는 10 mg 의 화합물 I HBr (유리 염기로서 계산됨) 을 받았다. 20 주 후, 치료에

반응한 환자들 (N=459) 을 24-56 주 이중 맹검 플라시보 조절 연구를 위해 플라시보 또는 5/10 mg 의 화합물 I HBr 로 임의 추출하였다. 상기 연구의 종료가 적어도 24 주 연구를 완결한 마지막 환자에 의해 정의되었기 때문에, 시점 이후에 환자의 모집이 이루어졌고, 일부 환자는 56 주 이하의 이중 맹검 플라시보 조절 치료를 받았다.

[0078] 하기 표는 오픈 라벨 기간의 시작 및 임의 추출의 시점에 관한 평균 체중 차이 및 상기 연구 동안 7% 이상의 체중 증가, 즉 잠재적으로 임상적으로 유의한 증가를 경험한 환자의 분율을 나타낸 것이다.

표 3

표 3 오픈 라벨 기간의 시작 ($t=0$) 에 관한 체중 차이

치료	주	환자 수	Δ 체중 (kg)	$\geq 7\%$ 체중 증가 (%)
플라시보	20	227	0.1	4.0
플라시보	32	222	0.3	5.9
플라시보	44	153	0.4	8.5
플라시보	56	72	0.3	9.7
플라시보	68	20	0.3	5.0
플라시보	76	3	2.0	0.0
화합물	20	227	0.3	2.6
화합물	32	220	0.5	3.6
화합물	44	179	0.8	8.4
화합물	56	84	1.5	17.9
화합물	68	28	1.5	10.7
화합물	76	4	0.9	0.0

[0079]

표 4

표 4 임의 추출의 시점 ($t=20$ 주) 에 관한 체중 차이

치료	주	환자 수	Δ 체중 (kg)	$\geq 7\%$ 체중 증가 (%)
플라시보	32	223	0.2	2.7
플라시보	44	154	0.4	5.8
플라시보	56	72	0.3	5.6
플라시보	68	20	0.5	0.0
플라시보	76	3	1.6	0.0
화합물	32	221	0.3	0.9
화합물	44	180	0.5	4.4
화합물	56	84	1.1	10.7
화합물	68	28	1.7	10.7
화합물	76	4	1.6	0.0

[0080]

[0081]

표 3 의 데이터를 평가할 때, 플라시보 부문의 환자는 처음 20 주 동안 활성 치료를 받았다는 것을 명심해야 한다. 표 1 내지 4 에 제시된 데이터를 조합하면 심지어 장기간 치료 후에, 체중 증가를 고려하는 한 플라시보와 1-[2-(2,4-디메틸-페닐술파닐)페닐]피페라진 HBr 사이에 의미있는 차이가 없다는 것을 분명하게 나타낸다.