(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2005-526695
(P2005-526695A)
(43)公表日　平成17年9月8日(2005.9.8)

| (51)Int.Cl.[7] | F I | テーマコード（参考） |
|---|---|---|
| C07C 215/28 | C07C 215/28 | 4C206 |
| A61K 31/137 | A61K 31/137 | 4H006 |
| A61K 31/194 | A61K 31/194 | |
| A61P 1/00 | A61P 1/00 | |
| A61P 1/14 | A61P 1/14 | |

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 49 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2003-526388 (P2003-526388)
(86)(22)出願日　平成14年9月12日 (2002.9.12)
(85)翻訳文提出日　平成16年4月20日 (2004.4.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2002/029014
(87)国際公開番号　WO2003/022259
(87)国際公開日　平成15年3月20日 (2003.3.20)
(31)優先権主張番号　60/318,672
(32)優先日　平成13年9月13日 (2001.9.13)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　60/325,192
(32)優先日　平成13年9月28日 (2001.9.28)
(33)優先権主張国　米国 (US)

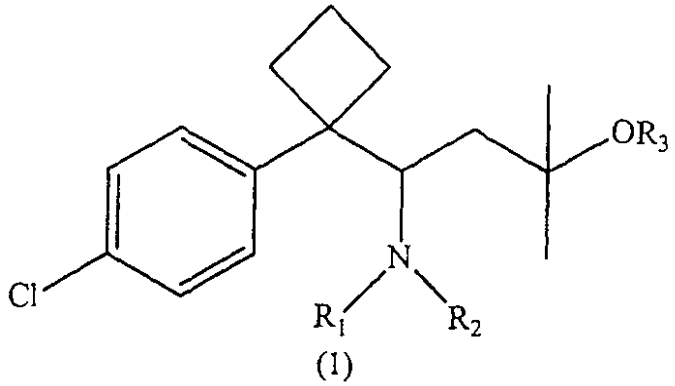
(71)出願人　502337516
セプラコア　インコーポレーテッド
アメリカ合衆国　０１７５２　マサチューセッツ州　マールボロー　ウォーターフォード　ドライブ　８４
(74)代理人　100091096
弁理士　平木　祐輔
(74)代理人　100096183
弁理士　石井　貞次
(74)代理人　100118773
弁理士　藤田　節
(74)代理人　100077425
弁理士　大屋　憲一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】シブトラミンおよびそれの代謝物の２－ヒドロキシ誘導体の製造方法および使用方法

(57)【要約】
本発明は一部には、ラセミ体および立体異性的に純粋なシブトラミンおよびそれの代謝物の2-ヒドロキシ誘導体、特にはデスメチルシブトラミンおよびジデスメチルシブトラミンの2-ヒドロキシ誘導体に関するものである。本発明はさらに、そのような化合物の新規な製造方法に関するものでもある。本発明はまた、場合により別の薬理学的に活性な化合物と組み合わせて、治療上または予防上有効量の前記化合物を含む医薬組成物および製剤に関するものでもある。これらの医薬組成物および製剤は、各種疾患および障害の治療もしくは予防を提供する本発明の方法で使用可能である。

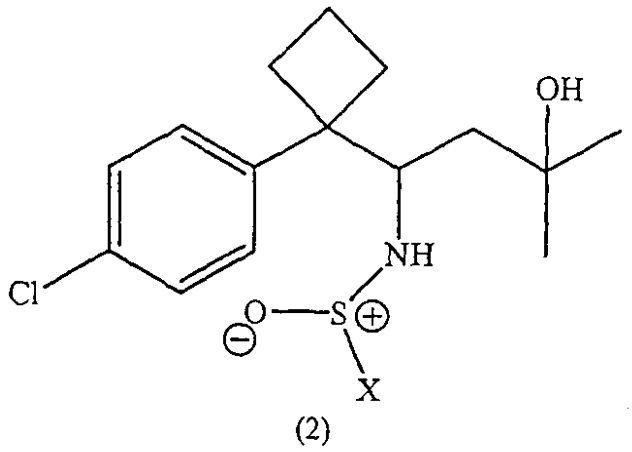
【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記式１の化合物：
【化１】




(I)

［式中、$R_1$および$R_2$はそれぞれ独立に、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラルキル、ケトン、エステルまたはアミドであり；$R_3$は水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラルキルである］および該化合物の薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートおよびプロドラッグ。
【請求項２】
前記化合物が立体異性体的に純粋なものである請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
2-ヒドロキシシブトラミンまたは該化合物の薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグ。
【請求項４】
前記化合物が立体異性体的に純粋なものである請求項３に記載の2-ヒドロキシシブトラミン。
【請求項５】
2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンまたは該化合物の薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグ。
【請求項６】
前記化合物が立体異性体的に純粋なものである請求項５に記載の2-ヒドロキシデスメチルシブトラミン。
【請求項７】
2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンまたは該化合物の薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグ。
【請求項８】
前記化合物が立体異性体的に純粋なものである請求項７に記載の2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミン。
【請求項９】
2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンまたはそれの薬学上許容される塩、溶媒和物、クラスレート、ハイドレートもしくはプロドラッグの製造方法であって、下記式2の化合物：

【化２】




(2)

［式中、Xは、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アラルキルまたは置換もしくは非置換アリールである。］を、2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンの形成に好適な条件下で、窒素－硫黄結合を開裂させることができる試薬と接触させることを含む方法。

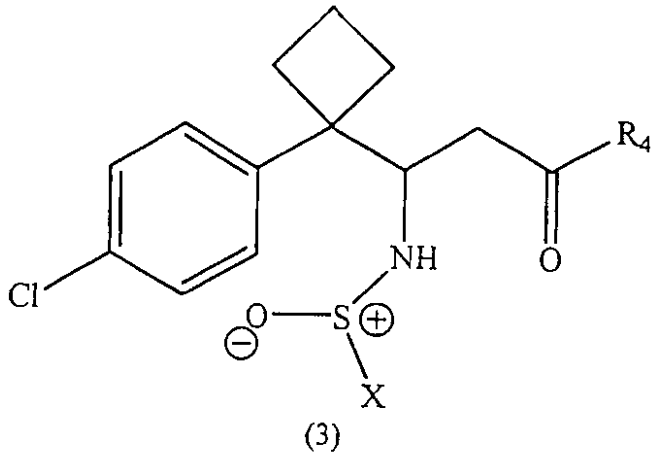
【請求項１０】

2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンまたはそれの薬学上許容される塩、溶媒和物、クラスレート、ハイドレートもしくはプロドラッグの製造方法であって、式2の化合物を2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンの形成に好適な条件下で窒素－硫黄結合を開裂させることができる試薬と接触させ、そして2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンを2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンの形成に十分な条件下でメチル化剤と接触させることを含む方法。

【請求項１１】

下記式3の化合物：

【化３】



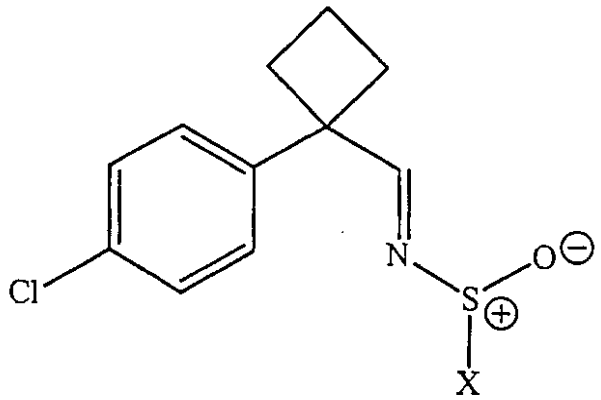

(3)

［式中、$R_4$は置換もしくは非置換アルキル（例：メチル、エチルまたはt-ブチル）、アリール、$-OR_5$または$-SR_5$であり；$R_5$はアルキル、アリールもしくはアラルキルである。］を、式2の化合物の形成に十分な条件下でアルキル化剤と接触させることにより、式2の化合物を製造する請求項９または１０に記載の方法。

【請求項１２】

下記式4の化合物：

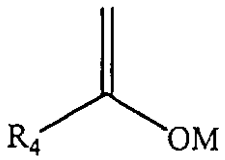
【化４】



(4)

と、下記式5の化合物：

【化５】



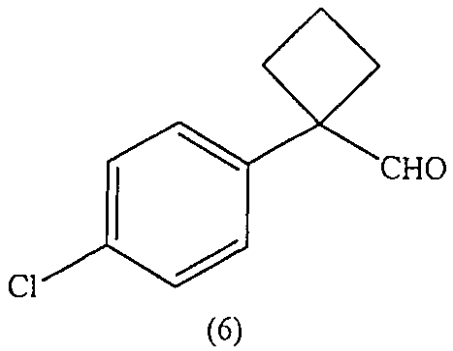
(5)

［式中、Mは金属である。］とを、式3の化合物の形成に十分な条件下で接触させることにより、式3の化合物を製造する請求項１１に記載の方法。

【請求項１３】

下記式6の化合物：

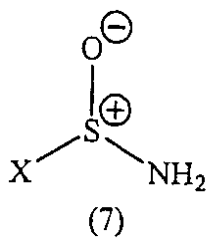
【化６】



(6)

と、下記式7の化合物：

【化７】



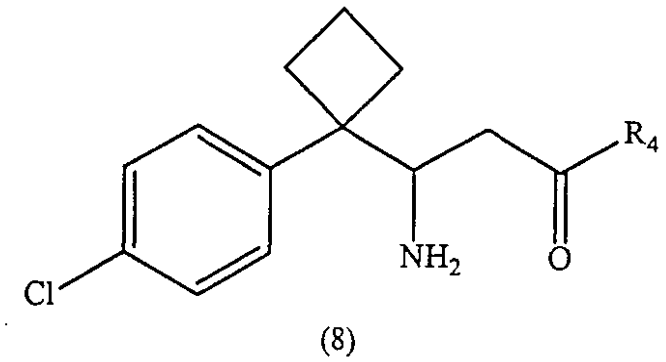
(7)

とを、式4の化合物の形成に好適な条件下で接触させることにより式4の化合物を製造する請求項１２に記載の方法。

【請求項１４】

2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンまたはそれの薬学上許容される塩、溶媒和物、クラスレート、ハイドレートもしくはプロドラッグの製造方法であって、式3の化合物を、下記式8の化合物：

【化８】




(8)

の形成に好適な条件下で窒素－硫黄結合を開裂させることができる試薬と接触させ、そして式8の化合物を2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンの形成に好適な条件下でアルキル化剤と接触させることを含む方法。

【請求項１５】

2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンまたはそれの薬学上許容される塩、溶媒和物、クラスレート、ハイドレートもしくはプロドラッグの製造方法であって、式3の化合物を、式2の化合物の形成に好適な条件下でアルキル化剤と接触させ、そして式2の化合物を2-ヒドロキシジデスメチル-シブトラミンの形成に好適な条件下で窒素－硫黄結合を開裂させることができる試薬と接触させ、そして2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンを2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンの形成に十分な条件下でメチル化剤と接触させることを含む方法。

【請求項１６】

性的機能障害の治療または予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して、治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを、場合により$5\text{-}HT_3$拮抗薬と併用して投与することを含む方法。

【請求項１７】

情動障害の治療または予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対し、治療もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項１８】

前記情動障害が、抑うつ症、注意欠陥障害、双極性および躁状態、気分変調性障害または循環病である請求項１７に記載の方法。

【請求項１９】

体重増加または肥満の治療もしくは予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して、治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを、場合によりリパーゼ阻害薬との併用で投与することを含む方法。

【請求項２０】

肥満または体重管理のためのリパーゼ阻害薬投与に関連する障害の治療もしくは予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグ

を投与することを含む方法。
【請求項２１】
大脳機能障害の治療または予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法。
【請求項２２】
前記大脳機能障害が、老年性痴呆、アルツハイマー型痴呆、記憶喪失、記憶消失／健忘症候群、意識障害、昏睡、注意力低下、言語障害、パーキンソン病、レンノックス症候群、自閉症、てんかん、多動症候群または精神分裂病である請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
下肢静止不能症候群の治療もしくは予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法。
【請求項２４】
疼痛の治療もしくは予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法。
【請求項２５】
前記疼痛が、急性もしくは慢性神経障害性疼痛である請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
強迫性障害の治療または予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法。
【請求項２７】
薬物乱用の治療または予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法。
【請求項２８】
ニコチン中毒の治療または予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法。
【請求項２９】
禁煙の誘導方法であって、処置を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法。
【請求項３０】
慢性障害の治療もしくは予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法。
【請求項３１】
不安の治療もしくは予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-

ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項３２】

食欲不振、大食症、やけ食いおよび間食など（これらに限定されるものではない）の摂食障害の治療もしくは予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項３３】

片頭痛の治療もしくは予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項３４】

月経前症候群、閉経期または閉経の治療もしくは予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項３５】

失禁の治療もしくは予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法。

【請求項３６】

前記シブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体が2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンまたは2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンである請求項１６、１７、１９～２１、２３、２４または２６～３５に記載の方法。

【請求項３７】

前記2-ヒドロキシシブトラミンまたはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体が立体異性体的に純粋なものである請求項３６に記載の方法。

【請求項３８】

前記シブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体がエナンチオマー的に純粋な(R)-2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンまたは(S)-2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンである請求項３７に記載の方法。

【請求項３９】

前記シブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体がエナンチオマー的に純粋な(R)-2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンまたは(S)-2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンである請求項３７に記載の方法。

【請求項４０】

治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを含む医薬組成物。

【請求項４１】

前記組成物が乳糖を含まない請求項４０に記載の医薬組成物。

【請求項４２】

前記組成物が、患者への経口投与、粘膜投与、非経口投与または経皮投与に好適である請求項３８に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、シブトラミンならびにデスメチルシブトラミンおよびジデスメチルシブトラミンを含むシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体、ならびにそれの製造方法および使用方法に関するものである。

【背景技術】

【０００２】

シブトラミンは、化学名[N-1-[1-(4-クロロフェニル)クロロブチル]-3-メチルブチル]-N,N-ジメチルアミンを有するニューロンのモノアミン再取込み阻害薬である。最初に米国特許第4746680号及び第4806570号に開示され、シブトラミンは、ノルエピネフリン、また、これより程度は低いが、セロトニンおよびドーパミンの再取込みを阻害する。例えば、バケットらの報告（Buckett et al., Prog. Neuro-psychopharm. & Biol. Psychiat., 12: 575-584, 1988）およびキングらの報告（King et al., J. Clin. Pharm., 26: 607-611 (1989)）を参照する。

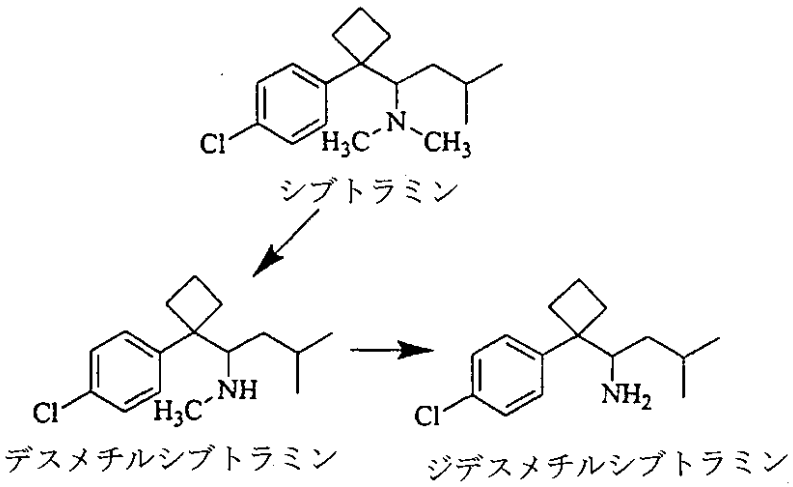
【０００３】

ラセミ型シブトラミンは、MERIDIA（登録商標）の商品名で、塩酸塩・１ハイドレートとして市販されており、肥満症の治療が適応である（医師用卓上参考書（Physician's Desk Reference（登録商標）1509-1513（第54版、2000））。ラセミ型シブトラミンを用いる肥満症の治療は、例えば、米国特許第5436272号に開示されている。

【０００４】

シブトラミンは、経口投与後に消化管から急速に吸収され、広範囲の一次通過代謝を経ることにより、以下に示すように、代謝物であるデスメチルシブトラミン（「DMS」）およびジデスメチルシブトラミン（「DDMS」）を生じる。

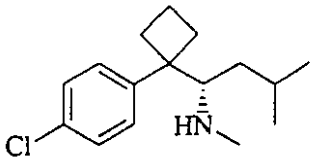
【化１】



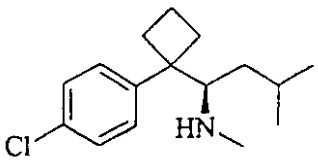

【０００５】

ジデスメチルシブトラミンおよびデスメチルシブトラミンのいずれも興味深く有用な生物特性を有する。これら各シブトラミン代謝物は、やはり興味深く有用な生物特性を示す下記に示したＲおよびＳエナンチオマーのエナンチオマー対として存在することができる。

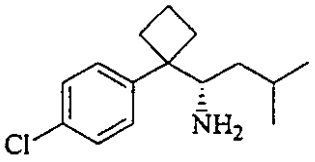
【化２】



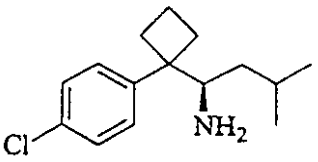

(S)-デスメチルシブトラミン




(R)-デスメチルシブトラミン




(S)-ジデスメチルシブトラミン




(R)-ジデスメチルシブトラミン

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

シブトラミンには、様々な有害効果がある（例えば、医師用卓上参考書（登録商標）1494～1498（第53版、1999）参照）。報告されているシブトラミンの利点および治療上の問題点と併せて、この事実が、性的（例：勃起）機能障害、情動障害、体重増加または肥満症、大脳機能障害、疼痛、強迫性障害、薬物乱用、慢性障害、不安、摂食障害、片頭痛ならびに失禁等（しかし、これらに限定されない）の障害の治療または予防に使用することのできる化合物および組成物の発見を推進することになった。特に、このような障害および症状の治療および予防に使用することができ、しかも、シブトラミンに関連して起こる有害作用が少ない化合物および組成物が求められている。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本発明は一部には、ラセミ体および立体異性的に純粋なシブトラミンおよびシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体、特にはデスメチルシブトラミンおよびジデスメチルシブトラミンの2-ヒドロキシ誘導体に関するものである。本発明はさらに、そのような化合物の新規な製造方法に関するものでもある。

【０００８】

本発明はまた、場合により別の薬理学的に活性な化合物と組み合わせて、治療上または予防上有効量の前記化合物を含む医薬組成物および製剤に関するものでもある。

【０００９】

本発明にはまた、ニューロンモノアミン取り込みの阻害によって改善される疾患および障害の治療および予防方法も包含される。そのような疾患および障害の例には、摂食障害；体重増加；肥満；過敏性腸症候群；強迫性障害；血小板粘着；無呼吸；注意欠陥障害、抑うつおよび不安などの情動障害；男性および女性の性機能障害；下肢静止不能症候群；骨関節炎；ニコチンおよびコカイン常習などの薬物乱用；ナルコレプシー；神経障害性疼痛、糖尿病性神経障害および慢性疼痛などの疼痛；片頭痛；大脳機能障害；月経前症候群などの慢性障害；ならびに失禁などがあるが、これらに限定されるものではない。

【００１０】

3.1：定義

本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、ある化合物の誘導体を意味し，生物学的条件下（in vitroまたはin vivo）で加水分解、酸化その他の形態で反応することができ、該化合物を与える。プロドラッグの例には、生物加水分解可能なアミド類、生物加水分解可能なエステル類、生物加水分解可能なカーバメート類、生物加水分解可能な炭酸化合物類、生物加水分解可能なウレイド類および生物加水分解可能なホスフェ

ートアナログなどの生物加水分解可能な部分を有する2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンの誘導体などがあるが、これらに限定されるものではない。プロドラッグの他の例には、-NO、-$NO_2$、-ONOおよび-$ONO_2$部分を有する2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンの誘導体などがある。本明細書で使用される場合、2-ヒドロキシジデスメチル-シブトラミンのプロドラッグには、ジデスメチルシブトラミン、デスメチルシブトラミン、シブトラミン、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシシブトラミンは含まれず、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンのプロドラッグには、デスメチルシブトラミン、シブトラミン、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシシブトラミンは含まれない。

【００１１】

本明細書で使用される場合、「生物加水分解可能なカーバメート」、「生物加水分解可能な炭酸化合物」、「生物加水分解可能なウレイド」、「生物加水分解可能なホスフェート」という用語はそれぞれ、１）前記化合物の生理活性を妨害しないが、取り込み、作用期間または作用開始などのin vivoでの有利な特性をその化合物に与えることができる化合物；あるいは２）生物学的に活性が低いか不活性であるが、生物学的活性化合物にin vivoで変換される化合物のカーバメート、炭酸化合物、ウレイドまたはホスフェートを意味する。生物加水分解可能なカーバメートの例には、低級アルキルアミン類、置換エチレンジアミン類、アミノ酸類、ヒドロキシアルキルアミン類、複素環およびヘテロ芳香族アミン類、ならびにポリエーテルアミン類などがあるが、これらに限定されるものではない。

【００１２】

本明細書で使用される場合、「生体加水分解可能なエステル」という用語は、１）前記化合物の生理活性を妨害しないが、その化合物に取り込み、作用期間または作用開始などのin vivoでの有利な特性を与えることができる化合物；あるいは２）生理的に活性が低いか不活性であるが、生理活性化合物にin vivoで変換される化合物のエステルを意味する。生体加水分解可能なエステルの例には、低級アルキルエステル類、アルコキシアシルオキシエステル類、アルキルアシルアミノアルキルエステル類およびコリンエステル類などがあるが、これらに限定されるものではない。

【００１３】

本明細書で使用される場合、「生物加水分解可能なアミド」という用語は、１）前記化合物の生理活性を妨害しないが、取り込み、作用期間または作用開始などのin vivoでの有利な特性をその化合物に与えることができる化合物；あるいは２）生物学的にに活性が低いか不活性であるが、生物活性化合物にin vivoで変換される化合物のアミドを意味する。生体加水分解可能なアミドの例には、低級アルキルアミド類、α-アミノ酸アミド類、アルコキシアシルアミド類およびアルキルアミノアルキルカルボニルアミド類などがあるが、これらに限定されるものではない。

【００１４】

本明細書で使用される場合、「薬学上許容される塩」という用語は、薬学上許容される無毒性の無機もしくは有機酸から得られる塩を指す。好適な無毒性の酸には、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸。クエン酸、エテンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコ酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸およびp-トルエンスルホン酸などがあるが、これらに限定されるものではない。例えば、具体的な薬学上許容される塩は、塩酸塩、マレイン酸塩および酒石酸塩である。

【００１５】

本明細書で使用される場合で、別段の断りがない限り、「アルキル」という用語には、飽和１価の直鎖、分岐および環状炭化水素基が含まれる。アルキル基は、１以上の二重結合または三重結合を有することができる。環状アルキル基が少なくとも３個の炭素原子を

有することは明らかである。

【００１６】

本明細書で使用される場合で、別段の断りがない限り、「低級アルキル」という用語は、炭素原子数が１～６、より好ましくは１～４個の分岐もしくは直鎖のアルキルを意味する。例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチルおよびtert-ブチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【００１７】

本明細書で使用される場合で、別段の断りがない限り、「アリール」という用語は、フェニルまたはナフチルなどの１個の水素の脱離によって芳香族炭化水素から誘導される有機基を含む。

【００１８】

本明細書で使用される場合で、別段の断りがない限り、「アラルキル」という用語は、１個または直鎖、分岐もしくは環状のアルキル基で置換されたアリール基を意味する。アラルキル部分は、それのアリールまたはアルキル要素を介して他の部分に結合していても良い。

【００１９】

本明細書で使用される場合で、別段の断りがない限り、「複素環基」および「複素環」という用語は、それぞれＯ、ＳおよびＮから選択される１以上のヘテロ原子を有する芳香族および非芳香族複素環基を含む。非芳香族複素環基は環系に３個のみの原子を有する基を含むが、芳香族複素環基（すなわち、ヘテロアリール基）はその環系に少なくとも５個の原子を有するものでなければならない。複素環基には、ベンゾ縮合環系および１以上のオキソ部分で置換された環系が含まれる。４員複素環基の例は、アゼチジニル（アゼチジンから誘導）である。５員複素環基の例はチアゾリルであり、10員複素環基の例はキノリニルである。非芳香族複素環基の例には、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3H-インドリル、キノリジニルおよびこれらの置換誘導体などがあるが、それらに限定されるものではない。芳香族複素環基の例には、ピリジニル、メチルピリジン類縁体、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾイミダゾール類、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、フロピリジニルおよびこれらの置換誘導体などがあるが、これらに限定されるものではない。上記の化合物から誘導される前記の基は、可能な結合であればC-結合またはN-結合していることができる。例えばピロールから誘導される基は、ピロール-1-イル（N-結合）またはピロール-3-イル（C-結合）であることができる。

【００２０】

本明細書で使用される場合で、別段の断りがない限り、「ヘテロアリール」という用語は、芳香族複素環を意味する。

【００２１】

本明細書で使用される場合で、別段の断りがない限り、化合物または化学部分を説明す

るのに用いられる「置換」という用語は、その化合物または化学部分の少なくとも１個の水素原子が第２の化学部分で置き換わっていることを意味する。第２の化学部分の例には、ハロゲン原子（例：塩素、臭素およびヨウ素）；$C_1$～$C_6$直鎖、分岐もしくは環状アルキル（例：メチル、エチル、ブチル、tert-ブチルおよびシクロブチル）；水酸基；チオール類；カルボン酸類；エステル類、アミド類、シラン類、ニトリル類、チオエーテル類、スタンナン類および１級、２級および３級アミン類（例：$-NH_2$、$-NH(CH_3)$、$-N(CH_3)_2$および環状アミン類）などがあるが、これらに限定されるものではない。好ましい第２の化学部分は、塩素、水酸基、メトキシ、アミン、チオールおよびカルボン酸である。

【００２２】

本明細書で使用される場合で、別段の断りがない限り、ある化合物を「実質的に含まない」組成物とは、その組成物がその化合物を約20重量％未満、より好ましくは約10重量％未満、さらに好ましくは約５重量％未満、最も好ましくは３重量％未満含有することを意味する。

【００２３】

本明細書で使用される場合で、別段の断りがない限り、「立体異性体的に純粋な」という用語は、ある化合物の１種類の立体異性体を含み、その化合物の他の立体異性体を実質的に含まない組成物を意味する。例えば、１個のキラル中心を有する化合物の立体異性体的に純粋な組成物は、その化合物の反対のエナンチオマーを実質的に含まない。２個のキラル中心を有する化合物の立体異性体的に純粋な組成物は、その化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。代表的な立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の立体異性体を約80重量％強およびその化合物の他の立体異性体を約20重量％未満；より好ましくはその化合物の一方の立体異性体を約90重量％強およびその化合物の他の立体異性体を約10重量％未満；さらに好ましくはその化合物の一方の立体異性体を約95重量％強およびその化合物の他の立体異性体を約５重量％未満；最も好ましくはその化合物の一方の立体異性体を約97重量％強およびその化合物の他の立体異性体を約３重量％未満含有する。

【００２４】

本明細書で使用される場合で、別段の断りがない限り、「エナンチオマー的に純粋な」という用語は、１個のキラル中心を有する化合物の立体化学的に純粋な組成物を意味する。

【００２５】

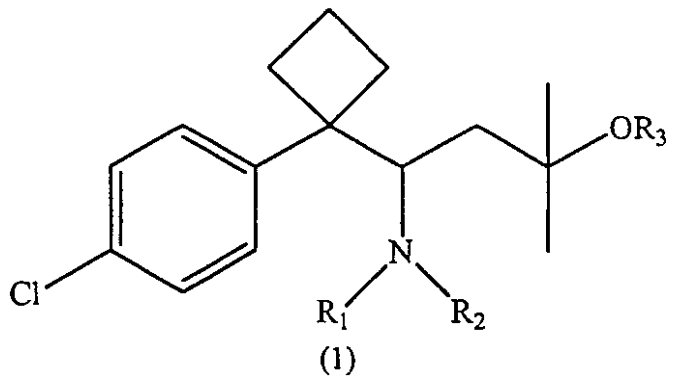
留意すべき点として、描かれた構造とその構造に与えられた名称との間に不一致がある場合、描かれた構造を優先すべきである。さらに、ある構造またはある構造の一部の立体化学が、例えば太字線や点線で示されていない場合、その構造またはその構造の一部はそれの全ての立体異性体を包含するものと解釈すできである。

【発明を実施するための最良の形態】

【００２６】

本発明は、下記式１の化合物：

【化３】




(I)

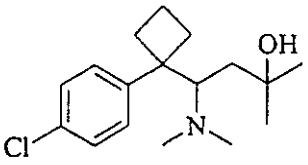
【００２７】

［式中、$R_1$および$R_2$はそれぞれ独立に、水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラルキル、ケトン、エステルまたはアミドであり；$R_3$は水素、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アラルキルである］およびそれの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートおよびプロドラッグに関するものである。本発明はさらに、そのような化合物の製造方法；それを含む医薬組成物および製剤；ならびにそれの使用方法に関するものである。式(1)の好ましい化合物では、本発明の好ましい化合物は、シブトラミンおよびシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体、ならびにそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートおよびプロドラッグである。本発明は、立体異性体的に純粋な形の本発明のキラル化合物ならびに２種類以上の立体異性体的に純粋な形の当該化合物の混合物（例：ラセミ混合物）を包含する。

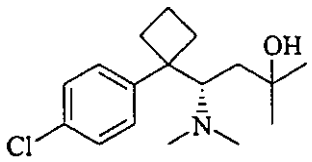
【００２８】

本発明の第１の実施形態は、2-ヒドロキシシブトラミンならびにそれの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートおよびプロドラッグを含む。下記に示したように、2-ヒドロキシシブトラミンは、ラセミ体であるかエナンチオマー的に純粋なものであることができる。

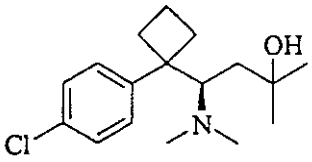
【化４】




2-ヒドロキシシブトラミン




(S)-2-ヒドロキシシブトラミン

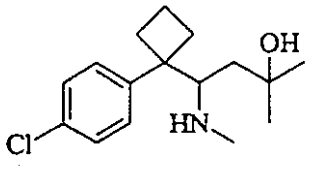



(R)-2-ヒドロキシシブトラミン

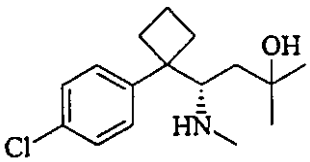
【００２９】

本発明の第２の実施形態は、デスメチルシブトラミンおよびジデスメチルシブトラミンなど（これらに限定されるものではない）のシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体ならびにそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートおよびプロドラッグを包含するものである。下記に示したように、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンは、ラセミ体であるかエナンチオマー的に純粋なものであることができる。

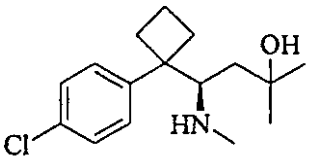
【化５】



2-ヒドロキシデスメチルシブトラミン



(S)-2-ヒドロキシデスメチルシブトラミン

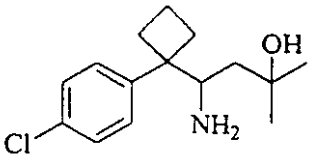


(R)-2-ヒドロキシデスメチルシブトラミン

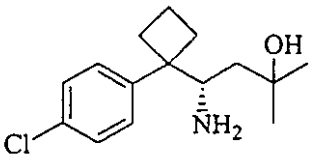
【００３０】

下記に示したように、2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンもラセミ体であるかエナンチオマー的に純粋なものであることができる。

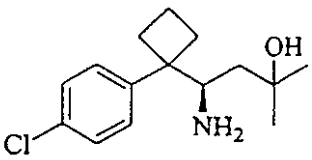
【化６】



2-ヒドロキシジデスメチル
シブトラミン



(S)-2-ヒドロキシジデスメチル
シブトラミン

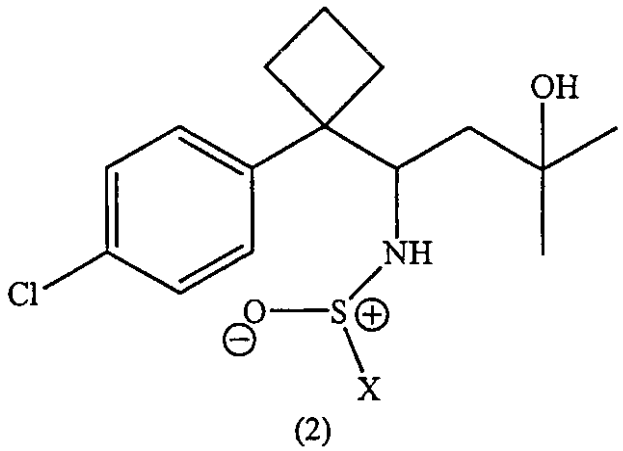


(R)-2-ヒドロキシジデスメチル
シブトラミン

【００３１】

本発明の第３の実施形態は、2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンまたはそれの薬学上許容される塩、溶媒和物、クラスレート、ハイドレートもしくはプロドラッグの製造方法であって、下記式2の化合物：

【化７】




(2)

【００３２】
［式中、Xは、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換アラルキルまたは置換もしくは非置換アリールである。］を、2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンの形成に好適な条件下で、窒素－硫黄結合を開裂させることができる試薬と接触させることを含む方法を包含するものである。好ましい方法では、2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンはエナンチオマー的に純粋なものである。

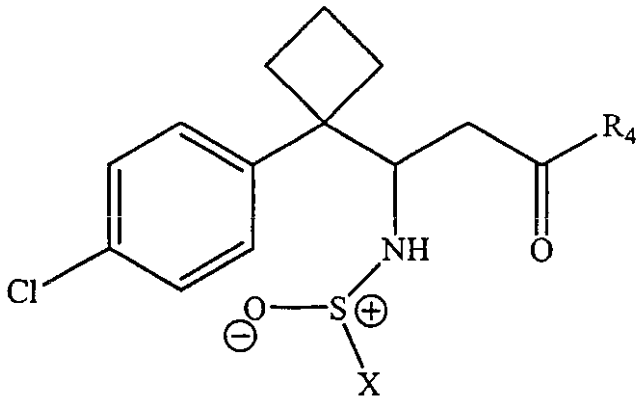
【００３３】
本発明の第４の実施形態は、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンまたはその薬学上許容される塩、溶媒和物、クラスレート、ハイドレートもしくはプロドラッグの製造方法であって、式2の化合物を2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミン形成に好適な条件下で窒素－硫黄結合を開裂させることができる試薬と接触させる段階、ならびに2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンを2-ヒドロキシデスメチルシブトラミン形成に十分な条件下でメチル化剤と接触させることを含む方法を包含するものである。好ましい方法では、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンはエナンチオマー的に純粋なものである。

【００３４】
第３および第４の各実施形態の好ましい方法では、式2の化合物は立体異性体的に純粋なものである。別の好ましい方法では、2-ヒドロキシデスメチル-シブトラミンまたは2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンは、薬学上許容される塩として提供される。好ましい薬学上許容される塩の例には、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グルタミン酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコ酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸およびp-トルエンスルホン酸の塩などがあるが、これらに限定されるものではない。

【００３５】
第３および第４の各実施形態の別の好ましい方法では、窒素－硫黄結合を開裂させることができる試薬は酸である。好ましい酸はHClである。

【００３６】
式2の化合物は、下記式3の化合物：

【化８】



(3)

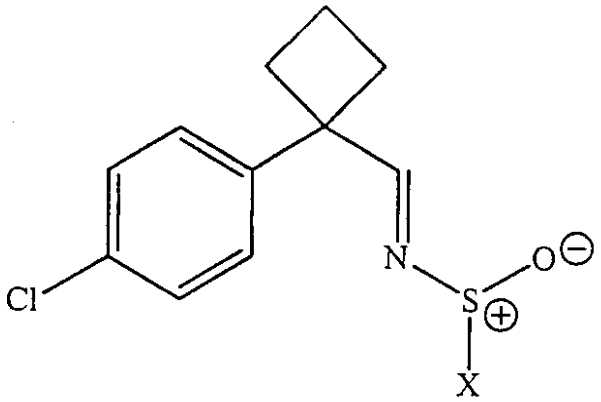
【００３７】

［式中、$R_4$は置換もしくは非置換アルキル（例：メチル、エチルまたはt-ブチル）、アリール、$-OR_5$または$-SR_5$であり；$R_5$はアルキル、アリールもしくはアラルキルである。］を、式2の化合物の形成に十分な条件下でアルキル化剤と接触させることで製造することができる。好ましくは、$R_4$はメチルである。好ましいアルキル化剤には、グリニャール試薬（例：MeMgHal（HalはBrなどのハロゲンである））、MeLi、$Me_2CuLi$、$MeMgBr/CeCl_3$および$MeLi/CeCl_3$などがあるが、これらに限定されるものではない。好ましくは、式3の化合物は立体異性体的に純粋なものである。

【００３８】

式3の化合物は好ましくは、下記式4の化合物：

【化９】

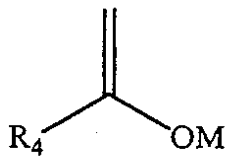


(4)

【００３９】

を、下記式5の化合物：

【化１０】



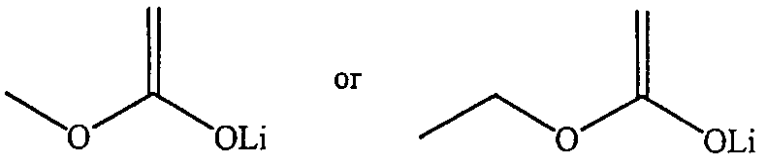
(5)

【００４０】

［式中、$R_4$は上記で定義の通りであり；Mは金属（例：Li、Mg、またはTiの錯体）である

。］と、式3の化合物の形成に十分な条件下で接触させることで製造される。好ましい式5の化合物は、$Ti(i\text{-}PrO)_3Cl$と組み合わせても良い下記式の化合物である。

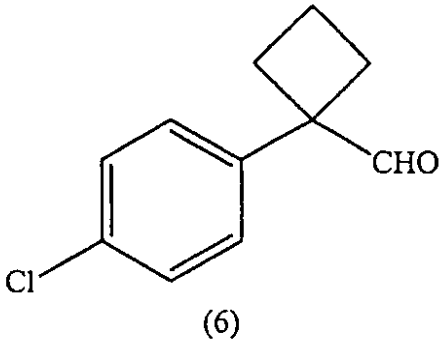
【化１１】




【００４１】

式4の化合物は、下記式6の化合物：

【化１２】

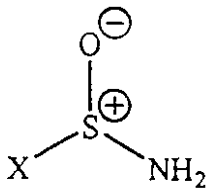



(6)

【００４２】

を、下記式7の化合物：

【化１３】




(7)

【００４３】

［式中、Xは上記で定義の通りである。］と、式4の化合物の形成に好適な条件下で接触させることで製造することができる。

【００４４】

好ましくは式7の化合物は、下記に示したように立体異性体的に純粋なものである。

【化１４】



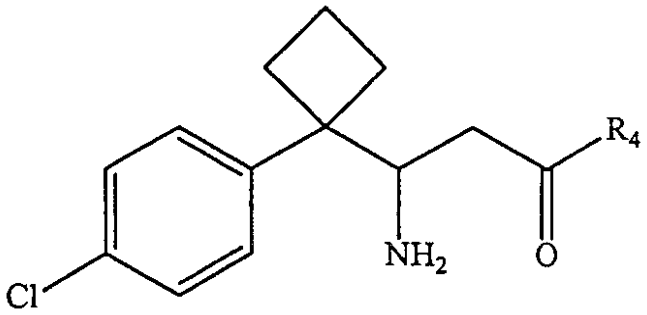

【００４５】

式7の具体的な化合物には、(R)-tert-ブチルスルフィンアミドおよび(S)-tert-ブチルスルフィンアミドなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【００４６】

本発明の第５の実施形態は、2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンまたはそれの薬学上許容される塩、溶媒和物、クラスレート、ハイドレートもしくはプロドラッグの製造方法であって、式3の化合物を、下記式8の化合物：

【化１５】




(8)

【００４７】

の形成に好適な条件下で窒素－硫黄結合を開裂させることができる試薬と接触させる段階、ならびに式8の化合物を2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンの形成に好適な条件下でアルキル化剤と接触させることを含む方法を包含するものである。好ましい方法において、2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンはエナンチオマー的に純粋なものである。好ましいアルキル化剤には、グリニャール試薬（例：MeMgHal（HalはBrなどのハロゲンである））、MeLi、$Me_2CuLi$、$MeMgBr/CeCl_3$および$MeLi/CeCl_3$などがあるが、これらに限定されるものではない。

【００４８】

本発明の第６の実施形態は、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンまたはそれの薬学上許容される塩、溶媒和物、クラスレート、ハイドレートもしくはプロドラッグの製造方法であって、式3の化合物を、式2の化合物の形成に好適な条件下でアルキル化剤と接触させる段階、ならびに式2の化合物を2-ヒドロキシジデスメチル-シブトラミンの形成に好適な条件下で窒素－硫黄結合を開裂させることができる試薬とを接触させる段階、ならびに2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンを2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンの形成に十分な条件下でメチル化剤と接触させることを含む方法を包含するものである。好ましい方法においては、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンはエナンチオマー的に純粋なものである。

【００４９】

本発明の第７の実施形態は、性的機能障害の治療もしくはおよび予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して、治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを、場合により$5\text{-}HT_3$拮抗薬と併用して投与することを含む方法を包含するものである。好ましい2-ヒドロキシ誘導体には、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンなどがあるが、これらに限定されるものではない。好ましい2-ヒドロキシシブトラミンおよびシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体は立体異性体的に純粋なものである。特定の2-ヒドロキシ誘導体は、エナンチオマー的に純粋な(R)-ジデスメチルシブトラミンである。

【００５０】

この実施形態の好ましい方法では、2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを、患者に対して経口投与、経皮投与または粘膜投与する。

【００５１】

この実施形態の別の好ましい方法では、治療または予防を必要とする患者は高齢者もしくは閉経後患者である。

【００５２】

本明細書で使用される場合、「性的機能不全」および「性的機能障害」という用語は、心理的および／または生理的要素によって引き起こされる男性および女性での性的機能不全を包含する。性的機能不全の例には、勃起不全、膣乾燥、性的興奮欠如またはオーガズム達成不能などがあるが、これらに限定されるものではない。「性的機能不全」という用語はさらに、性心理的機能不全を包含する。性心理的機能不全の例には、性欲抑制、性的興奮抑制、女性オーガズム抑制、男性オーガズム抑制、早漏、機能性性交不快症、機能性膣痙および異型性性心理的機能不全などがあるが、これらに限定されるものではない。

【００５３】

本発明の第８の実施形態は、情動障害の治療または予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対し、治療もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法を包含するものである。好ましい2-ヒドロキシ誘導体には、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンなどがあるが、これらに限定されるものではない。好ましい2-ヒドロキシシブトラミンおよびシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体は立体異性体的に純粋なものである。特定の2-ヒドロキシ誘導体は、エナンチオマー的に純粋な(R)-ジデスメチルシブトラミンである。

【００５４】

情動障害には、抑うつ症（例：うつ病）、注意欠陥障害（多動症を伴う注意欠陥障害および注意欠陥／多動障害を含む）、双極性および躁状態、気分変調性障害ならびに循環病などがあるが、これらに限定されるものではない。本明細書で使用される場合、「注意欠陥障害」（ADD）、「多動を伴う注意欠陥障害」（ADDH）および「注意欠陥／多動障害」（AD/HD）という用語は、当業界で認められている意味に従って使用する（例えば、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Ed., American Psychiatric Association, 1997 (DSM-IV（商標））およびDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Ed., American Psychiatric Association (1981)（DSM-III（商標））を参照。）。

【００５５】

この実施形態の好ましい方法は、注意欠陥障害の治療または予防方法である。特定の実施形態では、患者は小児である（例：年齢3～18歳）。

【００５６】

この実施形態の別の好ましい方法は、抑うつの治療もしくは予防方法である。本明細書で使用される場合、「抑うつの治療または予防」という用語は、限定するものではないが、気分の変化、強い憂鬱感、絶望感、精神遅滞症、集中力喪失、悲観的心配、激昂ならびに自己卑下（これらに限定されるものではない）を含む抑うつ症状の軽減もしくは予防を意味する。身体的変化もこの方法により軽減もしくは予防することができ、このような身体的変化は、限定するものではないが、不眠症、食欲不振、エネルギーおよび性欲の低下ならびにホルモン概日リズムの異常を含む。

【００５７】

本発明の第９の実施形態は、体重増加または肥満の治療もしくは予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して、治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを、場合によりリパーゼ阻害薬との併用で投与することを含む方法を包含する。好ましい2-ヒドロキシ誘導体には、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンなどがあるが、これらに限定されるものではない。好ましい2-ヒドロキシシブトラミンおよびシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体は、立体異性体的に純粋なもので

ある。特定の2-ヒドロキシ誘導体は、エナンチオマー的に純粋な(R)-ジデスメチルシブトラミンである。

【００５８】

本明細書で使用される場合、「体重増加もしくは肥満症の治療または予防」という用語は、体重の減少、過体重の軽減、他薬剤の投与によって引き起こされる体重増加の治療、体重増加の軽減、もしくは肥満症の軽減、ならびに体重増加の予防を意味するが、これらの症状はすべて、通常、食物の不必要な消費に起因するものである。本発明はまた、肺高血圧症などの高血圧症（それに限定されるものではない）などの肥満に付随する状態；結腸、胆嚢および子宮内膜などの癌；胆石；脂質代謝異常および頸動脈内膜内側肥厚などの心臓血管疾患；裂孔ヘルニア；骨関節炎；痛風；糖尿病などの甲状腺疾患；胃－食道逆流疾患；月経異常；および不妊症の治療もしくは予防方法をも包含する。

【００５９】

この実施形態の特定の方法では体重増加は、体重増加を誘発する薬剤投与に関連するものである。この実施形態の別の方法では体重増加は、禁煙に関連するものである。

【００６０】

第10の実施形態は、例えばオルリスタット（XENICAL（登録商標））などの肥満または体重管理のためのリパーゼ阻害薬投与に関連する障害の治療もしくは予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法を包含する。好ましい2-ヒドロキシ誘導体には、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【００６１】

好ましい2-ヒドロキシシブトラミンおよびシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体は、立体異性体的に純粋なものである。特定の2-ヒドロキシ誘導体はエナンチオマー的に純粋な(R)-ジデスメチルシブトラミンである。

【００６２】

本明細書で使用される場合、「リパーゼ阻害薬投与に関連する障害の治療または予防」という用語は、リパーゼ阻害薬の投与に関連する有害効果を緩和または軽減することを意味し、その有害効果には感染性下痢、油状糞便点状出血、便排出を伴う放屁、強い便意、脂肪性／油状便、油性排便、排便量増加、肛門漏出および便失禁などがあるが、これらに限定されるものではない。

【００６３】

本発明の第11の実施形態は、大脳機能障害の治療または予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法を包含する。好ましい2-ヒドロキシ誘導体には、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンなどがあるが、これらに限定されるものではない。好ましい2-ヒドロキシシブトラミンおよびシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体は、立体異性体的に純粋なものである。特定の2-ヒドロキシ誘導体は、エナンチオマー的に純粋な(R)-ジデスメチルシブトラミンである。

【００６４】

大脳機能障害には、老年性痴呆症、アルツハイマー型痴呆症、記憶喪失、記憶消失／健忘症候群、意識障害、昏睡、注意力低下、言語障害、パーキンソン病、レンノックス症候群、自閉症、てんかん、多動症候群および精神分裂病などがあるが、これらに限定されるものではない。大脳機能障害には、脳梗塞、脳出血、脳動脈硬化、脳静脈血栓、および頭部外傷等の脳血管性疾患ならびに意識障害、老年性痴呆、昏睡、注意力低下、言語障害からなる群より選択される症状を有する状態を含む要因（これらに限定されるものではない

）により誘発され得る。本明細書で使用する場合の「大脳機能障害の治療または予防」という用語は、大脳機能障害を伴う１以上の症状の軽減または予防を意味する。

【００６５】

第12の実施形態は、下肢静止不能症候群の治療もしくは予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法を包含する。好ましい2-ヒドロキシ誘導体には、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンなどがあるが、これらに限定されるものではない。好ましい2-ヒドロキシシブトラミンおよびシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体は立体異性体的に純粋なものである。特定の2-ヒドロキシ誘導体はエナンチオマー的に純粋な(R)-ジデスメチルシブトラミンである。

【００６６】

好ましい方法において患者は、少なくとも約50歳、60歳または70歳である。別の好ましい方法では、2-ヒドロキシシブトラミンまたはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体は、ペルゴリド、カルビドパ、レボドパ、オキシコドン、カルバマゼピン、ガバペンチンまたはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレート、プロドラッグ、光学活性および薬理学的に活性な立体異性体もしくは薬理学的に活性な代謝物のうちの少なくとも１種類と併用して投与される。

【００６７】

本明細書で使用される場合、「下肢静止不能症候群」という用語は、代表的には睡眠時もしくは休止時、あるいは睡眠もしくは休止の直前に起こり、下肢における不快な感覚を特徴とする障害を包含する。その障害は多くの場合、約50歳より高齢の患者で起こる。下肢における不快な感覚の例には、通常は下肢を動かしたいという強い衝動を伴う引っ張り感、引き寄せ感、むずむず感、虫の這う感覚、退屈感、ヒリヒリ感、チクチク感、刺痛感および場合によって疼痛感などがあるが、これらに限定されるものではない。本明細書で使用される場合、「下肢静止不能症候群」という用語はさらに、エクボム症候群、ウィットマークーエクボム（Wittmaack-Ecbom）症候群、遺伝性先端疼痛症およびアングザイアティース・ティビアリス（Anxieties Tibialis）をも包含するものである。

【００６８】

本発明の第13の実施形態は、疼痛の治療もしくは予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法を包含するものである。好ましい2-ヒドロキシ誘導体には、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンなどがあるが、これらに限定されるものではない。好ましい2-ヒドロキシシブトラミンおよびシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体は立体異性体的に純粋なものである。特定の2-ヒドロキシ誘導体はエナンチオマー的に純粋な(R)-ジデスメチルシブトラミンである。特定の実施形態において疼痛は、神経性疼痛および糖尿病性神経症などの慢性疼痛である。

【００６９】

本発明の第14の実施形態は、強迫性障害の治療または予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法を包含するものである。好ましい2-ヒドロキシ誘導体には、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンなどがあるが、これらに限定されるものではない。好ましい2-ヒドロキシシブトラミンおよびシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体は、立体異性体的に純粋なものである。特定の2-ヒドロキシ誘導体は、エナンチオマー的に純粋な(R)-ジデスメチルシブトラミンである。

【００７０】
本明細書で使用される場合、「強迫性障害」、「月経前症候群」、「不安」および「摂食障害」の各用語は、当業界で認められている意味に従って使用する（例えば、DSM-IV（商標）およびDSM-III（商標）を参照）。「治療または予防方法」という用語は、上記障害に関して用いられる場合、これら障害に関連する症状および／または効果の改善、予防または軽減を意味する。
【００７１】
第15の実施形態は、薬物乱用の治療または予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法を包含するものである。好ましい2-ヒドロキシ誘導体には、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンなどがあるが、これらに限定されるものではない。好ましい2-ヒドロキシシブトラミンおよびシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体は、立体異性体的に純粋なものである。特定の2-ヒドロキシ誘導体はエナンチオマー的に純粋な(R)-ジデスメチルシブトラミンである。特定の実施形態では薬物乱用は、コカイン中毒またはアルコール中毒である。
【００７２】
本明細書で使用される場合、「薬物乱用」という用語は、薬物またはアルコールの乱用ならびに身体的および／または心理的中毒を包含する。「薬物乱用」という用語はさらに、当業界で認められている意味を包含するものである（例えば、DSM-IV（商標）およびDSM-III（商標）参照）。本実施形態によって包含される好ましい方法は、コカインおよび／またはヘロイン乱用の治療もしくは予防方法である。
【００７３】
第16の実施形態は、ニコチン中毒の治療または予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法を包含するものである。好ましい2-ヒドロキシ誘導体には、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンなどがあるが、これらに限定されるものではない。好ましい2-ヒドロキシシブトラミンおよびシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体は立体異性体的に純粋なものである。特定の2-ヒドロキシ誘導体はエナンチオマー的に純粋な(R)-ジデスメチルシブトラミンである。ニコチン中毒には、紙巻タバコ、葉巻および／またはパイプならびに、噛みタバコに対する中毒などのあらゆる既知の形態のニコチン中毒などがある。
【００７４】
本発明の第17の実施形態は、禁煙の誘導方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法を包含するものである。好ましい2-ヒドロキシ誘導体には、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンなどがあるが、これらに限定されるものではない。好ましい2-ヒドロキシシブトラミンおよびシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体は立体異性体的に純粋なものである。特定の2-ヒドロキシ誘導体はエナンチオマー的に純粋な(R)-ジデスメチルシブトラミンである。
【００７５】
好ましい方法において、2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグは、経口投与、粘膜投与または経皮投与される。より好ましい方法では、それは経皮投与される。

【００７６】
この実施形態の別の好ましい方法では、2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグは、治療上もしくは予防上有効量のニコチンと併用して投与される。好ましくはそれら化合物は、経口投与、粘膜投与または経皮投与される。より好ましくはそれらは経皮投与される。
【００７７】
本発明の第18の実施形態は、慢性障害の治療もしくは予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法を包含する。好ましい2-ヒドロキシ誘導体には2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンなどがあるが、これらに限定されるものではない。好ましい2-ヒドロキシシブトラミンおよびシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体は立体異性体的に純粋なものである。特定の2-ヒドロキシ誘導体はエナンチオマー的に純粋な(R)-ジデスメチルシブトラミンである。慢性障害の例には、ナルコレプシー、慢性疲労症候群、季節性情動障害、線維筋痛症および月経前症候群（もしくは月経前不機嫌性障害）、閉経期および閉経などがあるが、これらに限定されるものではない。
【００７８】
本明細書で使用される場合、「閉経前症候群の治療もしくは予防」、「閉経期の治療もしくは予防」および「閉経の治療もしくは予防」という表現は、上記状態の１以上の心理的および／または生理的症状の軽減もしくは緩解を意味する。そのような症状の例には、疲労、被刺激性、不眠症、集中不能、抑うつ、記憶喪失、頭痛、不安および神経質などがあるが、これらに限定されるものではない。
【００７９】
第19の実施形態は、不安の治療もしくは予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法を包含する。好ましい2-ヒドロキシ誘導体には、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンなどがあるが、これらに限定されるものではない。好ましい2-ヒドロキシシブトラミンおよびシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体は立体異性体的に純粋なものである。特定の2-ヒドロキシ誘導体は、エナンチオマー的に純粋な(R)-ジデスメチルシブトラミンである。
【００８０】
第20の実施形態は、食欲不振、大食症、やけ食いおよび間食など（これらに限定されるものではない）の摂食障害の治療もしくは予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法を包含するものである。好ましい2-ヒドロキシ誘導体には、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンなどがあるが、これらに限定されるものではない。好ましい2-ヒドロキシシブトラミンおよびシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体は立体異性体的に純粋なものである。特定の2-ヒドロキシ誘導体は、エナンチオマー的に純粋な(R)-ジデスメチルシブトラミンである。
【００８１】
第21の実施形態は、片頭痛の治療もしくは予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法を包含する

ものである。好ましい2-ヒドロキシ誘導体には、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンなどがあるが、これらに限定されるものではない。好ましい2-ヒドロキシシブトラミンおよびシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体は立体異性体的に純粋なものである。特定の2-ヒドロキシ誘導体は、エナンチオマー的に純粋な(R)-ジデスメチルシブトラミンである。

【００８２】

第22の実施形態は、失禁の治療もしくは予防方法であって、治療もしくは予防を必要とする患者に対して治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを投与することを含む方法を包含するものである。好ましい2-ヒドロキシ誘導体には、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンなどがあるが、これらに限定されるものではない。好ましい2-ヒドロキシシブトラミンおよびシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体は、立体異性体的に純粋なものである。特定の2-ヒドロキシ誘導体はエナンチオマー的に純粋な(R)-ジデスメチルシブトラミンである。本実施形態の方法によって治療可能な特定の種類の失禁には、便失禁、腹圧性尿失禁（「SUI」）、運動性尿失禁、切迫尿失禁、反射性失禁、受動失禁、肛門漏出および溢流尿失禁などがあるが、これらに限定されるものではない。

【００８３】

本明細書で使用される場合、「失禁の治療または予防」という用語は、不随意の排便または排尿ならびに大便または尿の滴下もしくは漏れを含む失禁の症状の治療、予防または軽減を意味する。これらの症状は、括約筋制御を改変する病理、認識機能の喪失、膀胱の過剰膨満、反射亢進および／または不随意の尿道弛緩、膀胱または神経異常に関連する筋肉の衰弱等（これらに限定されるものではない）の１以上の原因によるものであると考えられる。

【００８４】

この実施形態に包含される好ましい方法は、腹圧性尿失禁を治療または予防する方法である。この実施形態に包含されるさらに好ましい方法では、患者は、約50歳を越える高齢者か約13歳未満の子供である。

【００８５】

疾患もしくは状態の治療もしくは予防に関する本発明の各実施形態の特定の方法では、治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを、別の薬理学的に活性な化合物と併用して患者に投与する。別の薬理学的に活性な化合物の例には、5-HT（例：$5\text{-HT}_3$および$5\text{-HT}_{1A}$）作働薬および拮抗薬などの（これらに限定されるものではない）中枢神経系（「CNS」）に作用する薬剤；選択的セロトニン再取り込み阻害薬（「SSRI類」）；催眠薬および鎮静剤；抗精神病薬および精神安定剤、抗不安薬、抗うつ薬および精神安定薬などの精神障害の治療に有用な薬剤；アンフェタミン類などのCNS刺激剤；ドーパミン受容体作働薬；アンチモン薬；抗パニック薬；心血管薬（例：β－遮断薬およびアンギオテンシン変換酵素阻害薬）；ホスホジエステラーゼ阻害薬；抗ウィルス薬；抗生物質；抗真菌剤；および抗腫瘍薬などがあるが、これらに限定されるものではない。本明細書でさらに詳細に説明するように、ある方法で使用される特定の別の薬理学的に活性な化合物は、治療もしくは予防される疾患もしくは状態、ならびに治療される特定の患者によって決まる。

【００８６】

本発明の最後の実施形態は、治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを含む医薬組成物および単一単位製剤を包含するものである。好ましい2-ヒドロキシ誘導体には、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンなどがあるが、これら

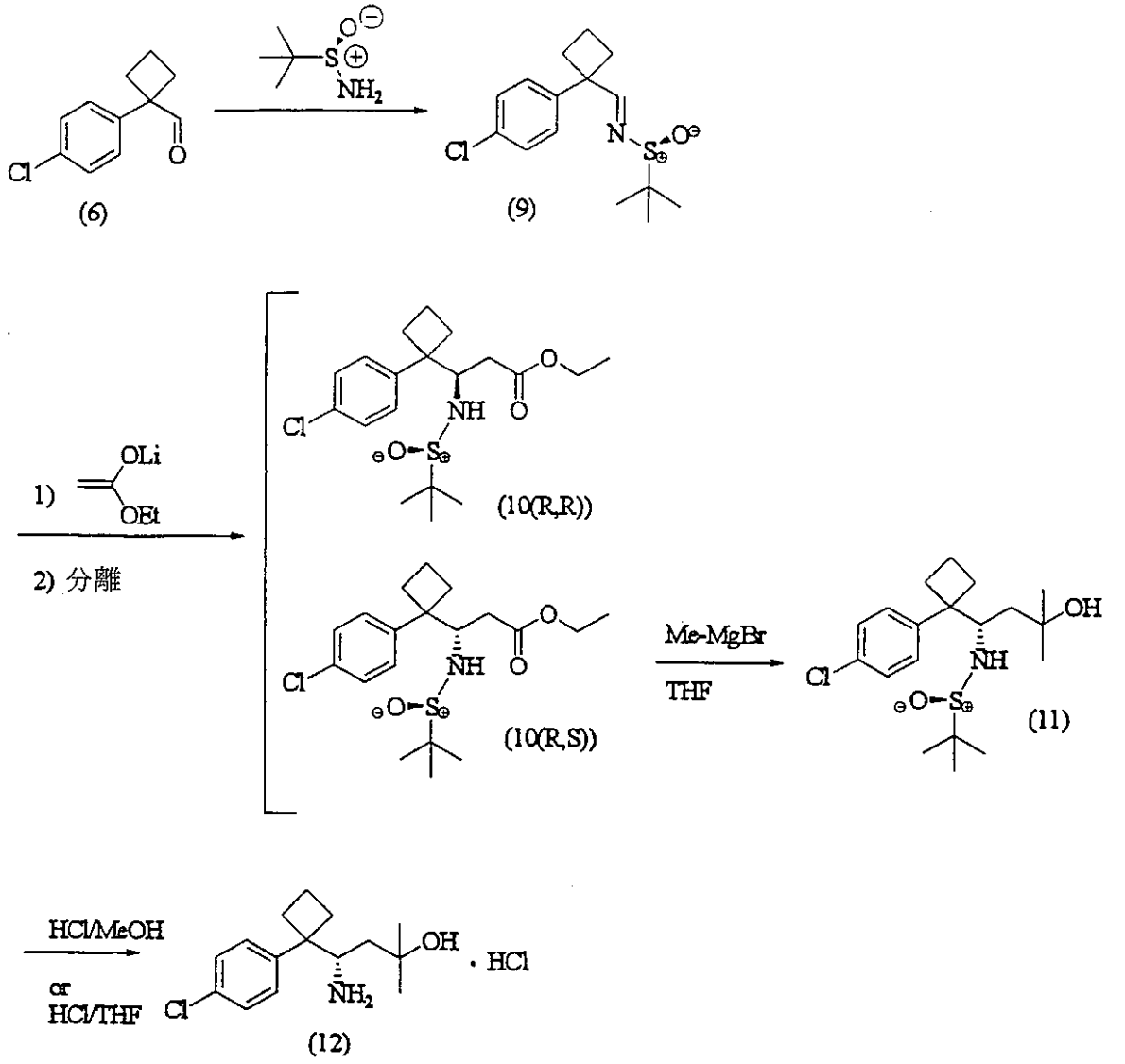
に限定されるものではない。好ましい2-ヒドロキシシブトラミンおよびシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体は立体異性体的に純粋なものである。特定の2-ヒドロキシ誘導体には、エナンチオマー的に純粋な(R)-ジデスメチルシブトラミンおよび(S)-ジデスメチルシブトラミンなどがある。本発明の特定の医薬組成物および単一単位製剤はさらに、別の薬理学的に活性な化合物も含む。

【００８７】

4.1：シブトラミンおよびそれの代謝物の2-ヒドロキシ誘導体の製造

ラセミ体およびエナンチオマー的に純粋な2-ヒドロキシシブトラミン、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよび2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンは、下記の図式Ｉに示した方法に従って容易に製造することができる。この図式は、本明細書に開示の他のものと同様に、単に本発明の方法を表すものであって、いかなる形でも本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。例えば、図式Ｉには(S)-2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンの立体選択的合成が示してあるが、当業者であればこの図式に容易に変更を加えて、(R)エナンチオマーならびにラセミ体を製造することが可能であることは明らかであろう。

【化１６】




図式Ｉ

【００８８】

この方法によれば、1-(4-クロロフェニル)-シクロブタンカルボキシアルデヒド（化合物6）を、化合物9の形成に好適な反応条件下でスルファミドと接触させる。式6の化合物

は、例えば1-(4-クロロフェニル)-シクロブタン-カルボニトリルを水素化ジイソブチルアルミニウム（DIBAL）、Red-Al（登録商標）またはラネーニッケル（登録商標）など（これらに限定されるものではない）の好適な還元剤で還元することで製造することができる。

【００８９】

本発明での使用に好適なスルフィンアミドは、当業界で公知の方法または2001年４月13日出願の同時係属の米国仮特許出願第60/283337号（セナナヤケ（Senanayake）らに対するもの；発明の名称「スルフィンアミド類およびスルホキシド類の製造」；これの全内容は参照によって本明細書に組み込まれる）によって開示の方法に従って製造することができる。好ましいスルフィンアミドは立体異性体的に純粋なものである。好ましいスルフィンアミドは、tert-ブタンスルフィンアミド（「tert-ブチルスルフィンアミド」とも称される）（「TBSA」）である。

【００９０】

化合物6とスルフィンアミドの反応は好ましくは、トルエン、THF、$CH_2Cl_2$、ジエチルエーテル、MTBEおよびこれらの混合物（これらに限定されるものではない）などの溶媒中で行う。この反応は好ましくは、Ti(アルコキシ)$_4$（例：Ti(OEt)$_4$およびTi(O-i-Pr)$_4$）、Ti$Hal_k$(O-i-Pr)$_{4-k}$（Halは、F、Cl、BrまたはIであり；kは1、2または3である）、$SnCl_4$、$MgSO_4$、$CuSO_4$、$Na_2SO_4$など（これらに限定されるものではない）の好適な脱水剤で触媒される。好ましくはこの反応は、化合物5が約1～約4当量、スルフィンアミドが約0.75～約1.5当量、そして脱水剤が約0.1～約10当量という比を用いて行う。反応は、約-20℃～約110℃、より好ましくは約0℃～約40℃、最も好ましくは約15℃～約25℃の温度で行うことができる。

【００９１】

次に、式9のイミンを、例えばリチウムビス(トリメチルシリル)アミド（「LHMDS」）を用いて発生させることができる酢酸エチル・エノラートと接触させて、式10の化合物を得る。図式Ｉに示したように、この反応によってジアステレオマーの混合物が得られるのが普通である。図式Ｉに示した特定の反応では、これらのジアステレオマーは、約2：1の10(R,S)：10(R,R)の比率で、収率約84%で形成される。フラッシュクロマトグラフィーを用いて、それらを分離することができる。

【００９２】

図式Ｉに示した方法（これに限定されるものではない）では、主要なジアステレオマー10(R,S)を過剰のメチルグリニャールまたは別の好適な試薬（例：$CeCl_3$と組み合わせても良いMeLiまたは$Me_2CuLi$）と反応させて、アルコール11を得る。相当するケトンが代表的な不純物であり、それはクロマトグラフィーによって除去することができる。次に、化合物11を酸（例：メタノール中5N　HCl）と接触させて、最終生成物である(S)-(+)-2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンHCl塩を得る。それから他の塩は、標準的な方法を用いて容易に製造することができる。

【００９３】

当業者には明らかなように、図式Ｉに示した方法の各種段階は、所望の生成物が得られるように変更することができる。例えば、化合物10の硫黄系部分を開裂させて中間体を得て、それを単離またはin situで変換して最終生成物を得ることができる。

【００９４】

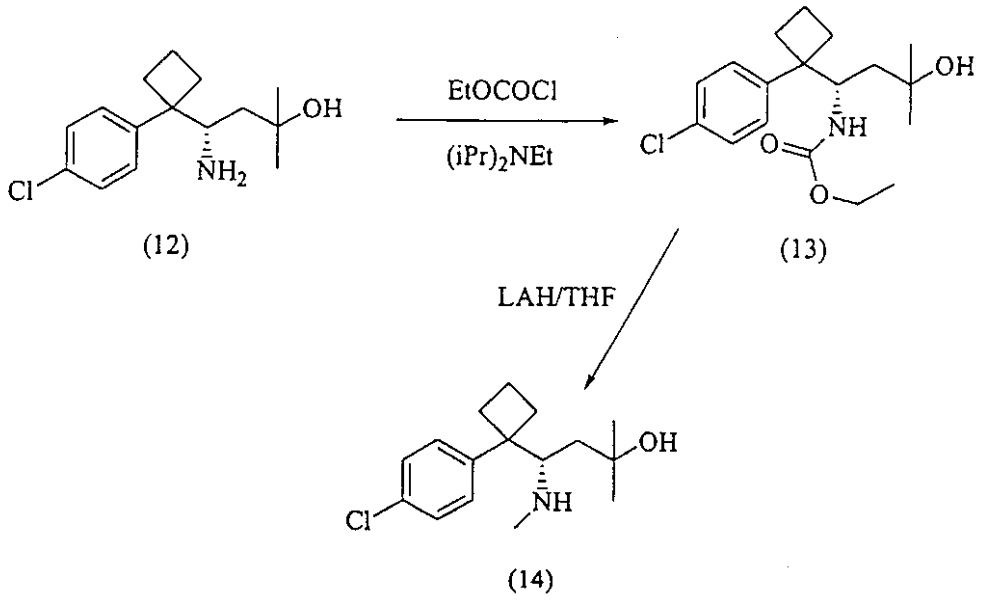
当業者には明らかなように、図式Ｉに示したものと反対の立体化学のスルフィンアミドを用いて、エナンチオマー的に純粋な(R)-(-)-2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンを得ることができる。さらに、図式Ｉに示した方法によって製造される10(R,R)の少量異性体について再結晶を行い、上記と同じ反応を行って(R)-(-)-2-ヒドロキシジデスメチル-シブトラミンを得ることができる。このアプローチでは、グリニャールとの反応によって形成される３級アルコールは、メチルケトン中間体を含み、それは分離が困難な場合がある。結果的に、反応混合物は好ましくは、それを水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤と接触させることでアルコール混合物に変換し、次にクロマトグラフィー精製してエナンチ

オマー的に純粋な最終生成物を得る。

【００９５】

ラセミ体およびエナンチオマー的に純粋な2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンは、図式IIに示した方法に従って、2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンから容易に製造することができる。

【化１７】




図式 II

【００９６】

図式IIには、対応する(S)-(+)-2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミン(化合物12)からの(S)-(-)-2-ヒドロキシデスメチルシブトラミン(化合物14)の製造を示してある。ただし同じアプローチを用いて、対応する形の2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンから(R)-(+)-2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンおよびラセミ体2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンを製造することができる。

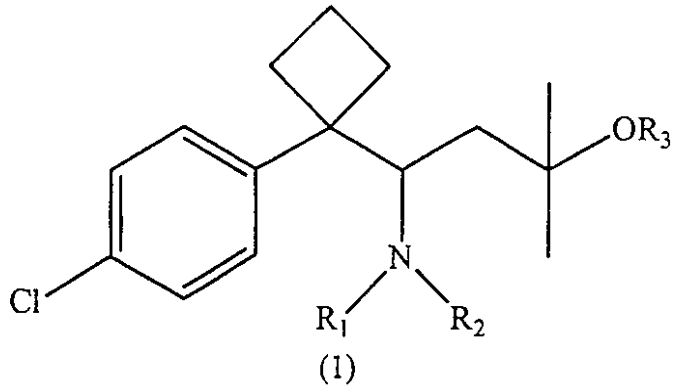
【００９７】

この手法では、2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンをジイソプロピルエチルアミンの存在下にクロルギ酸エチルと接触させて、式13の対応するエチルカーバメートを得る。次にそのカーバメートを、約65℃でTHFなどの好適な溶媒中でLAHで処理して、2-ヒドロキシデスメチルシブトラミンを得て、クロマトグラフィーによって精製して、所望に応じて塩に変換することができる。この同じ手順を用いて、ラセミ体およびエナンチオマー的に純粋な2-ヒドロキシシブトラミンを得ることができる。

【００９８】

当業者には公知の化合物および条件を用いて、ラセミ体および立体異性体的に純粋な式1の化合物ならびにそれの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートおよびプロドラッグを、本発明の合成方法の中間体および最終生成物（例：図式IおよびIIに示したもの）から容易に製造することができる。

【化１８】




(I)

【００９９】

式中、$R_1$、$R_2$および$R_3$は本明細書で定義の通りである。

【０１００】

4.2：治療および予防方法

本発明の各方法では、治療上もしくは予防上有効量の2-ヒドロキシシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを、患者に対して投与する。シブトラミンおよびシブトラミン代謝物の好ましい2-ヒドロキシ誘導体は立体異性体的に純粋なものである。

【０１０１】

本発明の具体的な方法では、シブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグは、約0.1mg～約60mg、好ましくは約2mg～約30mg、より好ましくは約5mg～約15mgの量で患者に投与する。そのような量は、急性および慢性の疾患および状態の治療での必要に応じて毎日投与することができる。

【０１０２】

場合により、シブトラミンまたはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体は、１以上の別の薬理学的に活性な化合物との併用で投与する（すなわち、組み合わせて投与する）。すなわち、シブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体および別の薬理学的に活性な化合物を患者に対して、組み合わせ剤として、いずれか好適な経路によって、組み合わせ剤として、同時であるが別個に、あるいは順次にて投与することができる。好適な投与経路には、経口、粘膜（例：経鼻、舌下、バッカル、直腸および膣）、非経口（例：静脈、筋肉または皮下）および経皮経路などがある。

【０１０３】

医師や薬理分野の当業者であれば容易に理解できるように、シブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体との併用で投与可能な特定の別の薬理学的に活性な化合物は、治療もしくは予防する特定の疾患もしくは状態によって決まり、また化合物を投与する患者の年齢および健康状態によっても決まり得るものである。

【０１０４】

本発明の方法および組成物で使用可能な別の薬理学的に活性な化合物には、5-HT（例：$5\text{-HT}_3$および$5\text{-HT}_{1A}$）作働薬および拮抗薬などの（これらに限定されるものではない）中枢神経系（「CNS」）に作用する薬剤；選択的セロトニン再取り込み阻害薬（「SSRI類」）；催眠薬および鎮静剤；抗精神病薬および神経弛緩薬、抗不安薬、抗うつ薬および精神安定薬などの精神障害の治療に有用な薬剤；アンフェタミン類などのCNS刺激剤；ドーパミン受容体作働薬；アンチモン薬；抗パニック薬；心血管薬（例：β－遮断薬およびアンギオテンシン変換酵素阻害薬）；ホスホジエステラーゼ阻害薬；抗ウィルス薬；抗生物質；抗真菌剤；および抗腫瘍薬などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１０５】

CNSに作用するより具体的な薬剤には、SSRI類、ベンゾジアゼピン化合物、三環系抗うつ薬、抗精神病薬、抗不安薬、β-アドレナリン拮抗薬、5-$HT_{1A}$受容体拮抗薬および5-$HT_3$受容体作働薬などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１０６】

CNSに作用するさらに具体的な薬剤には、ロラゼパム、トモキセチン、オランザピン、レスピラドン、ブスピロン、ヒドロキシジンおよびバリウムなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１０７】

本発明の組成物および方法で使用可能な5-$HT_3$拮抗薬の例には、グラニセトロン（KYTRIL（登録商標））、メトクロプラミド（REGLAN（登録商標））、オンダンセトロン（ZOFRAN（登録商標））、レンザプリド（renzapride）、ザコプリド（zacopride）、トロピセトロンおよびこれらの光学活性立体異性体、活性代謝物ならびに薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレート、プロドラッグ、光学活性および薬理学的に活性な立体異性体ならびに薬理学的に活性な代謝物などがあるが、これらに限定されるものではない。好ましい5-$HT_3$拮抗薬は鎮吐剤である。

【０１０８】

選択的セロトニン再取り込み阻害薬は、他の神経活性受容体に対する親和力を低下もしくは制限しながら、中枢神経系のセロトニン取込みを阻害する化合物である。SSRIの例には、シタロプラム（CELEXA（登録商標））；フルオキセチン（PROZAC（登録商標））、フルボキサミン（LUVOX（登録商標））；パロキセチン（PAXIL（登録商標））；セルトラリン（ZOLOFT（登録商標））；ベンラファキシン（EFFEXOR（登録商標））；ならびに、これらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレート、プロドラッグ、光学活性および薬理学的に活性な立体異性体ならびに薬理学的に活性な代謝物などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１０９】

SSRIとの併用でシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを用いて治療もしくは予防可能な障害には、うつ病、情動障害、不安、摂食障害および本明細書に記載のものなどの大脳機能障害などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１１０】

本発明の方法および組成物に使用することのできるベンゾジアゼピン化合物には、グッドマンおよびギルマンの著作（Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 362-373 ($9^{th}$ ed, McGraw-Hill, 1996)）に記載されているものなどがあるが、これらに限定されるものではない。具体的なベンゾジアゼピンの例として、アルプラゾラム、ブロチゾラム、クロルジアゼポキシド、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼパート、デモキセパム、ジアゼパム、エスタゾラム、フルマゼニル、フルラゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、ニトラゼパム、ノルダゼパム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、テマゼパム、トリアゾラム、これらの薬理学的に活性な代謝物および立体異性体、ならびに薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、エステル、クラスレートおよびプロドラッグなどがあるが、これらに限定されるものではない。これら化合物のいくつかの商品名を以下に挙げる。

【０１１１】

臨床関係者、医師または精神科医であれば、上記のいずれの化合物をシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグと併用して、所定の障害の治療もしくは予防を行うことができるかは明らかであろう。ただし、好ましい組み合わせは本明細書に開示されている。

【０１１２】

上記で挙げたものなどのベンゾジアゼピンとの併用でシブトラミンもしくはシブトラミ

ン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを用いて治療もしくは予防可能な障害には、本明細書に記載のものなどのうつ病、情動障害、不安、摂食障害および大脳機能障害などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１１３】

さらに本発明は、シブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを、抗精神病薬と組み合わせて用いる方法ならびにこれらを含む医薬組成物を含む。抗精神病薬は、主として、精神病、もしくは激昂および理性の欠如を特徴とするその他の深刻な精神医学的疾病を患う患者の管理に使用される。これらの薬剤は、臨床的に有用であり、制吐および抗ヒスタミン作用を含む他の特性、ならびに、鎮痛薬、鎮静薬および全身麻酔薬の効力を増強する能力を有する。具体的な抗精神病薬は、三環式抗精神病薬であり、それらは、次の三つのサブタイプ：フェノチアジン類、チオキサンテン類およびその他の複素環式化合物に分けられる。これらはすべて、本発明の方法および組成物に使用することができる。例えば、グッドマンおよびギルマンの著作（Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 404 (9th ed., McGraw-Hill, 1996）を参照する。

【０１１４】

具体的な三環式抗精神病薬化合物には、クロルプロマジン、メソリダジン、チオリダジン、アセトフェナジン、フルフェナジン、パーフェナジン、トリフルオペラジン、クロルプロチキセン、チオチキセン、クロザピン、ハロペリドール、ロクサピン、モリンドン、ピモジド、リスペリドン、デシプラミン、それらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレート、プロドラッグ、光学活性および薬理学的に活性な立体異性体ならびに薬理学的に活性な代謝物などがあるが、これらに限定されるものではない。これら化合物のうちいくつかの商品名をここに記載する。

【０１１５】

抗精神病薬化合物、特に三環系抗精神病薬化合物との併用でシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを用いて治療もしくは予防可能な障害には、本明細書に記載のものなどの情動障害（例：うつ病）、不安、摂食障害ならびに大脳機能障害（例：精神分裂病）などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１１６】

本発明はさらに、非ベンゾジアゼピン系薬または非三環系薬と組み合わせてシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを使用する方法およびこれらを含む医薬組成物を包含するものである。そのような別の薬理学的に活性な化合物の例には、オランザピン、ブスピロン、ヒドロキシジン、トモキセチンならびにそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレート、プロドラッグ、光学活性および薬理学的に活性な立体異性体ならびに薬理学的に活性な代謝物などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１１７】

クロルプロマジンは、化学名が10-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-クロロフェノチアジンであり、商品名：THORAZINE（登録商標）で市販されている。THORAZINE（登録商標）は、中でも、精神病性障害発現の管理が適応である。Physician's Desk Reference（登録商標）3101～3104（第53版、1999）。

【０１１８】

メソリダジンのベシレートは、化学名が10-[2(1-メチル-2-ピペリジル)エチル]-2-メチル-シルフィニル)-フェノチアジンであり、商品名：SERENTIL（登録商標）で市販されている。SERENTIL（登録商標）は、精神分裂病、精神遅滞における挙動障害、および慢性脳症候群、アルコール中毒、ならびに、精神神経症発現の治療が適応である。Physician's

Desk Reference（登録商標）764～766（第53版、1999）。

【０１１９】

パーフェナジンは、化学名が4-[3-(2-クロロフェノチアジン-10-イル)プロピル-1-ピペラジンエタノールであり、商品名：TRILAFON（登録商標）で市販されている。TRILAFON（登録商標）は、精神病性障害発現の管理、ならびに、成人における重度の吐き気および嘔吐の抑制が適応である。Physician′s Desk Reference（登録商標）2886～2888（第53版、1999）。

【０１２０】

トリフルオペラジンは、化学名が10-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)-プロピル]-2-(トリフルオロメチル)-10H-フェノチアジンであり、商品名：STELAZINE（登録商標）で市販されている。STERAZINE（登録商標）は、精神病性障害発現の管理、ならびに、汎発性非精神病性不安の短期治療が適応である。Physician′s Desk Reference（登録商標）3092～3094（第53版、1999）。

【０１２１】

チオチキセンは、化学名がN,N-ジメチル-9-[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)-プロピリデン]チオキサンテン-2-スルホンアミドであり、商品名：NAVANE（登録商標）で市販されている。NAVANE（登録商標）は、精神病性障害発現の管理が適応である。Physician′s Desk Reference（登録商標）2396～2399（第53版、1999）。

【０１２２】

クロザピンは、化学名が8-クロロ-11-(4-メチル-1-ピペラジニル)5H-ジベンゾ[b,e][1,4]ジアゼピンであり、商品名：CLOZARIL（登録商標）で市販されている。CLOZARIL（登録商標）は、標準的抗精神病薬による治療に適切に応答しない重度の精神分裂病患者の管理が適応である。Physician′s Desk Reference（登録商標）2004～2009（第53版、1999）。

【０１２３】

ハロペリドールは、化学名が4-[4-(p-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-ピペリドノール-4’-フルオロブチロフェノンであり、商品名：HALDOL（登録商標）で市販されている。HALDOL（登録商標）は、非経口抗精神病薬治療の延長を必要とする患者（例えば、慢性精神分裂病患者）の管理が適応である。Physician′s Desk Reference（登録商標）2190～2192（第53版、1999）。

【０１２４】

ロキサピンは、化学名が2-クロロ-11-(4-メチル-1-ピペラジニル)ジベンズ[b,f][1-4]オキサキセピンであり、商品名：LOXITANE（登録商標）で市販されている。LOXITANE（登録商標）は、精神病性障害発現の管理が適応である。Physician′s Desk Reference（登録商標）3224～3225（第53版、1999）。

【０１２５】

モリンドンは、化学名が3-エチル-6,7-ジヒドロ-2-メチル-5-(モルホリノメチル)インドール-4(5H)-オン塩酸塩であり、商品名：MOBAN（登録商標）で市販されている。MOBAN（登録商標）は、精神病性障害発現の管理が適応である。Physician′s Desk Reference（登録商標）978～979（第53版、1999）。

【０１２６】

ピモジドは、化学名が1-[1-[4,4-ビス(4-フルオロフェニル)ブチル]4-ピペリジニル]-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンであり、商品名：ORAP（登録商標）で市販されている。ORAP（登録商標）は、標準的治療に満足に応答しないツレット病障害を患う患者における運動性および音声チック症の抑制が適応である。Physician′s Desk Reference（登録商標）1054～1056（第53版、1999）。

【０１２７】

リスペリドンは、化学名が3-[2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソキサゾール-3-イル)-1-ピペリジニル]エチル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-2-メチル-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-4-オンであり、商品名：RISPERDAL（登録商標）で市販されている。RISPERDAL（登録商標

）は、精神病性障害発現の管理が適応である。Physician′s Desk Reference（登録商標）1432～1436（第53版、1999）。

【０１２８】

デシプラミンの塩酸塩は、化学名が5H-ジベンズ[bf]アゼピン-5-プロパンアミン-10,11-ジヒドロ-N-メチル-モノ塩酸塩であり、商品名：NORPRAMIN（登録商標）で市販されている。NORPRAMIN（登録商標）は、うつ病の治療が適応である。Physician′s Desk Reference（登録商標）1332～1334（第53版、1999）。

【０１２９】

オランザピンは、化学名が2-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-10H-チエノ[2,3-b][1,5]ベンゾジアゼピンであり、商品名：ZYPREXA（登録商標）で市販されている。ZYPREXA（登録商標）は、精神病性障害発現の管理が適応である。Physician′s Desk Reference（登録商標）1641～1645（第53版、1999）。

【０１３０】

ブスピロンの塩酸塩は、化学名が8-[4-[4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジニル]ブチル]-8-アザスピロ-[4.5]デカン-7,9-ジオンモノ塩酸塩であり、商品名：BUSPAR（登録商標）で市販されている。BUSPAR（登録商標）は、不安障害の管理および不安症状の短期軽減が適応である。Physician′s Desk Reference（登録商標）823～825（第53版、1999）。

【０１３１】

ヒドロキシジンの塩酸塩は、化学名が1-(p-クロロベンズヒドリル)-4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)-エチル]ピペラジンジ塩酸塩であり、商品名：ATARAX（登録商標）で市販されている。ATARAX（登録商標）は、不安および精神神経症に関連する緊張の症状軽減が適応であり、また不安が発現される器質病状における補助薬として示されている。Physician′s Desk Reference（登録商標）2367～2368（第53版、1999）。

【０１３２】

抗精神病薬化合物、特には三環系抗精神病薬化合物との併用でラセミ体もしくは立体異性体的に純粋なシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれの薬学上許容される塩、溶媒和物もしくはクラスレートを用いて治療もしくは予防可能な障害には、本明細書に記載のものなどの情動障害（例：うつ病）、不安、摂食障害および大脳機能障害（例：精神分裂病）などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１３３】

ロラゼパム、トモキセチン、オランザピン、レスピラドン、ブスピロン、ヒドロキシジン、バリウム、それらの薬理学的に活性な代謝物および立体異性体ならびにそれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、クラスレートからなる群から選択される化合物との併用でラセミ体もしくは立体異性体的に純粋なシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれの薬学上許容される塩、溶媒和物もしくはクラスレートを用いて治療もしくは予防可能な障害には、不安、うつ病、高血圧症および注意力欠如障害などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１３４】

本発明はさらに、5-$HT_{1A}$受容体拮抗薬および／またはβ-アドレナリン拮抗薬と組み合わせてラセミ体もしくは立体異性体的に純粋なシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれの薬学上許容される塩、溶媒和物もしくはクラスレートを使用する方法およびこれらを含む医薬組成物を包含するものである。本発明の方法および組成物において使用することのできる5-$HT_{1A}$受容体アンタゴニストおよびβ-アドレナリン拮抗薬の例には、限定するものではないが、アルプレノロール；WAY100135；スピペロン；ピンドロール；(S)-UH-301；ペンブトロール；プロプラノロール；テルタトロール；米国特許第5552429号に開示されている式Iの化合物（この特許は参照によって本明細書に組み込まれる）；これらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレート、プロドラッグ、光学活性および薬理学的に活性な立体異性体ならびに薬理学的に活性な代謝物などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１３５】

アルプレノロールは、化学名が、1-(1-メチルエチル)アミノ-3-[2-(2-プロペニル)フェノキシ]-2-プロパノールであり、米国特許第3466325号に記載されている。なおその特許は、参照によって本明細書に組み込まれるものとする。

【０１３６】

WAY100135は、化学名が、N-(t-ブチル)-3-[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-フェニルプロパンアミドであり、米国特許第4988814号に記載されている。なおその特許は、参照によって本明細書に組み込まれるものとする。クリフらの報告（Cliffe et al., J. Med. Chem., 36: 1509-1510(1993)）も参照する。

【０１３７】

スピペロンは、化学名が、8-[4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン)であり、米国特許第3155669号および第3155670号に記載されている。なお、これらの特許はいずれも、参照によって本明細書に組み込まれるものとする。ミドルミスらの報告（Middlmiss et al., Neurosci. and Biobehav. Rev., 16: 75-82(1992)）も参照する。

【０１３８】

ピンドロールは、化学名が、4-(2-ヒドロキシ-3-イソプロピルアミノプロポキシ)-インドールであり、米国特許第3471515号に記載されている。なおその特許は、参照によって本明細書に組み込まれるものとする。ドレシュフィールドらの報告（Dreshfield et al., Neurochem. Res., 21(5): 557-562(1996)）も参照する。

【０１３９】

(S)-UH-301は、化学名が、(S)-5-フルオロ-8-ヒドロキシ-2-ジプロピルアミノテトラリン)であり、薬理学者および製薬化学者には公知である。ヒルヤーらの報告（Hillyer et al., J. Med. Chem., 33: 1541-44(1990)）およびモローらの報告（Moreau et al., Brain Res. Bull., 29: 901-04(1992)）も参照する。

【０１４０】

ペンブトロールは、化学名が(1-(t-ブチルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-(2-シクロペンチル-フェノキシ)プロパン)であり、商品名：LEVATOL（登録商標）で市販されている。LEVATOL（登録商標）は、軽度ないし中等度の動脈性高血圧症の治療に適応である。Physician's Desk Reference（登録商標）2908～2910（第53版、1999）。

【０１４１】

プロプラノロールの塩酸塩は、化学名が1-イソプロピルアミノ-3-(1-ナフタレニルオキシ)-2-プロパノール塩酸塩であり、商品名：INDERAL（登録商標）で市販されている。INDERAL（登録商標）は、高血圧症の管理が適応である。Physician's Desk Reference（登録商標）3307～3309（第53版、1999）。

【０１４２】

テルタトロールは、化学名が、8-(3-t-ブチルアミノ-2-ヒドロキシプロピルオキシ)-チオクロマンであり、米国特許第3960891号に記載されている。なおこの特許は、参照によって本明細書に組み込まれるものとする。

【０１４３】

5-$HT_{1A}$受容体拮抗薬との併用でラセミ体もしくは立体異性体的に純粋なシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれの薬学上許容される塩、溶媒和物もしくはクラスレートを用いることで治療または予防できる障害には、うつ病、強迫性障害、摂食障害、高血圧症、片頭痛、本態性振せん、肥大性大動脈下狭窄およびクロム親和性細胞腫などがあるが、これらに限定されるものではない。治療または予防が可能な具体的障害は、外傷後のうつ病障害である。

【０１４４】

β-アドレナリン拮抗薬との併用でラセミ体もしくは立体異性体的に純粋なシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれの薬学上許容される塩、溶媒和物もしくはクラスレートを用いることで治療もしくは予防可能な障害には、心筋梗塞後うつ病などがあるが、それに限定されるものではない。

【０１４５】
本発明はまた、ホスホジエステラーゼ阻害薬と組み合わせてラセミ体もしくは立体異性体的に純粋なシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはその薬学上許容される塩、溶媒和物もしくはクラスレートを使用する方法およびこれらを含む医薬組成物をも包含するものである。本発明の組成物および方法で使用可能なホスホジエステラーゼ阻害薬の例には、米国特許第5250534号；米国特許第5719283号；米国特許第6127363号；WO 94/28902；WO 97/03675；WO 98/06722（これらはいずれも、参照によってその全内容が明瞭に本明細書に組み込まれるものとする）に開示のものなどがあるが、これらに限定されるものではない。好ましいホスホジエステラーゼ阻害薬は、PDE5およびPDE6阻害薬である。特定のホスホジエステラーゼ阻害薬には、シルデノフィル（バイアグラ（登録商標））、デスメチルシルデノフィル、ビノポセチン（vinopocetine）、ミルリノン、アムリノン、ピモベンダン、シロスタミド（cilostamide）、エノキシモン、ペロキシモン（peroximone）、ベスナリノン、ロリプラン（rolipran）、R020-1724、ザプリナスト、ジピリダモール、ならびにこれらの薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレート、プロドラッグ、光学活性および薬理学的に活性な立体異性体そして薬理学的に活性な代謝物などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１４６】
ホスホジエステラーゼ阻害薬との併用でシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはその薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを用いて治療もしくは予防可能な障害および状態には、性的機能不全および大脳機能障害などがあるが、これらに限定されるものではない。他の障害および状態には、疼痛、片頭痛、骨関節炎および下肢静止不能症候群などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１４７】
ラセミ体および立体異性体的に純粋なシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体ならびにそれの薬学上許容される塩、溶媒和物およびクラスレートと１以上の上記薬理学的に活性な化合物の組み合わせはいずれも有用かつ有益なものとなり得るが、ある種の組み合わせが特に好ましい。好ましい組み合わせの例には、ラセミ体もしくは立体異性体的に純粋なシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはその薬学上許容される塩、溶媒和物、クラスレートもしくはプロドラッグが、アルプラゾラム；ブロチゾラム；クロルジアゼポキシド；クロバザム；クロナゼパム；クロラゼペート；デモキセパム；ジアゼパム；エスタゾラム；フルマゼニル；フルラゼパム；ハラゼパム；ロラゼパム；ミダゾラム；ニトラゼパム；ノルダゼパム；オキサゼパム；プラゼパム；クアゼパム；テマゼパム；トリアゾラム；クロルプロマジン；メソリダジン；チオリダジン；アセトフェナジン；フルフェナジン；パーフェナジン；トリフルオペラジン；クロルプロチキセン；チオチキセン；クロザピン；ハロペリドール；ロキサピン；モリンドン；ピモジド；リスペリドン；アルプレノロール；WAY100135；スピペロン；S(S)ピンドロール；R(R)ピンドロール；ラセミ型ピンドロール；(S)-UH-301；ペンブトロール；テルタトロール；デシプラミン；クロニジン；オランザピン；メチルフェニデート；ブスピロン；ヒドロキシジン；トモキセチン；シルデノフィル；デスメチルシルデノフィル；ビノポセチン；ミルリノン；アムリノン；ピモベンダン；シロスタミド；エノキシモン；ペロキシモン；ベスナリノン；ロリプラン；R020-1724；ザプリナスト；またはジピリダモールのいずれかと組み合わせたものなどがある。

【０１４８】
シブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体と併用投与可能な別の薬理学的に活性な化合物の好適な１日用量範囲は、文献に記載され、かつ、Physician's Desk Reference（登録商標）（第54版、2000）に推奨されているものに従って、当業者が容易に決定することができる。

【０１４９】
例えば、5-$HT_3$ 拮抗薬の好適な１日用量範囲は、当業者であれば容易に決定することが

でき、前述したものを含む要素および使用する特定の5-$HT_3$ 拮抗薬に応じて異なる。一般には、ここに記載された障害の治療または予防のための5-$HT_3$ 拮抗薬の１日当たりの合計投与量は、約0.5mg～約500mg、好ましくは、約1mg～約350mg、さらに好ましくは、約２mg～約250mgである。

【０１５０】

同様に、ホスホジエステラーゼ阻害薬の好適な１日用量範囲は、当業者であれば容易に決定することができる。通常ホスホジエステラーゼ阻害薬の総１日用量は、約0.5mg～約500mg、好ましくは約1mg～約350mgより好ましくは約2mg～約250mgである。

【０１５１】

本発明の有効成分（例：シブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体および別の薬理学的に活性な化合物）の治療および予防のための投与は、比較的低用量で開始し、必要に応じて患者の全体的応答に応じて、単回投与または分割投与のいずれかで推奨される１日用量まで増加させるのが好ましい。シブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体の比較的低用量の例は、約0.1mg～約1mgであり；5-$HT_3$ 拮抗薬の比較的低用量の例は約15mg～約60mgである。さらに、65歳を超える患者は、全体的応答に応じて、１日当たり約0.1mg～約10mgの範囲のシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体用量の投与を受けることが推奨される。上記の範囲外の用量を使用することが必要な場合もあるが、その場合の用量は、製薬業界における当業者であれば容易に決定することが可能であろう。

【０１５２】

上記用量および回数は、本明細書で使用される「治療上有効な」、「予防上有効な」および「治療または予防上有効な」という用語に包含される。ラセミ体もしくは立体異性体的に純粋なシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体の量に関して使用する場合、これらの用語はさらに、ラセミ型シブトラミンの投与に関連するものと比較して、発生する有害効果の頻度または程度が低いラセミ体もしくは立体異性体的に純粋なシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体の量を包含する。ラセミ体シブトラミンに関連する有害効果には、頻拍等の仰臥および起立時の心拍数の有意な増加、血圧増加（高血圧症）、精神運動性活動の増加、口内乾燥、う蝕、便秘、発汗減少症、かすみ目またはぼやけた目、緊張、散瞳、発作、胆石の形成、腎／肝機能障害、発熱、関節炎、心理的不安定、脚痙攣、緊張亢進、異常思考、気管支炎、呼吸困難、掻痒症、弱視、月経障害、斑状出血／出血障害、間質性腎炎、ならびに、神経質などがあるが、これらに限定されるものではない。例えば、Physician's Desk Reference（登録商標）1494～1498（第53版、1999）を参照する。しかしながら、発生する頻度または程度が低い有害効果は、シブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体の投与に起因すると考えられ、その効能は併用投与の場合にははっきり認められないか存在しないかもしれない。

【０１５３】

4.3：医薬組成物

本発明は、シブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはその薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレートもしくはプロドラッグを含む医薬組成物および単一単位製剤を包含するものである。好ましい2-ヒドロキシ誘導体は立体異性体的に純粋なものである。ある種の医薬組成物および単一単位製剤はさらに、少なくとも１種類の別の薬理学的に活性な化合物を含む。

【０１５４】

本発明の医薬組成物および製剤は、本発明の方法で特に有用であり、経口、粘膜（例：経鼻、舌下、口腔内、直腸および経膣）、非経口（例：静脈、筋肉または皮下）または経皮投与に好適であることができる。

【０１５５】

好ましい医薬組成物および製剤は、シブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはその薬学上許容される塩、溶媒和物、ハイドレート、クラスレート

もしくはプロドラッグを約0.1mg～約60mg、好ましくは約2mg～約30mg、より好ましくは約5mg～約15mgの量で含む。本発明の医薬組成物および製剤は代表的には、１以上の薬学上許容される賦形剤または希釈剤も含む。

【０１５６】

本発明の単一単位製剤は、患者に対して経口、粘膜（例：経鼻、舌下、経膣、口腔内または直腸）、非経口（例：皮下、静脈、ボラス注射、筋肉または動脈内）または経皮投与するのに好適である。

【０１５７】

製剤の例には、錠剤；カプレット；軟弾性ゼラチンカプセルなどのカプセル；カシェ剤；トローチ；ローゼンジ；分散剤；坐剤；軟膏；パップ剤（湿布薬）；パスタ剤；粉剤；包帯剤；クリーム；硬膏；液剤；貼付剤；エアロゾル（例：鼻噴霧剤または吸入剤）；ゲル；懸濁液（例：水系もしくは非水系懸濁液、水中油乳濁液または油中水乳濁液）、溶液およびエリキシル剤などの患者への経口もしくは粘膜投与に好適な液体製剤；患者への非経口投与に好適な液体製剤；再生することで患者への非経口投与に好適な液体製剤を提供することができる無菌固体（例：結晶固体もしくは非晶質固体）などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１５８】

本発明の製剤の組成、形状および種類は、それの用途に応じて変わるのが普通である。例えば障害の急性治療に用いられる製剤は、同じ障害の慢性治療に用いられる製剤と比較して、含有する１種類以上の有効成分の量が大きくなるようにすることができる。同様に非経口製剤は、同じ疾患もしくは障害を治療するのに用いられる経口製剤の場合と比較して、それが含有する１以上の有効成分の量が少ないものとすることができる。

【０１５９】

本発明に包含される具体的な製剤が互いに異なる上記および他の形態は、当業者には明らかであろう（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)参照）。

【０１６０】

代表的な医薬組成物および製剤は、１以上の賦形剤を含む。好適な賦形剤は、製薬業界の当業者には公知であり、好適な賦形剤の例は本明細書に記載している（ただし、それらに限定されるものではない）。特定の賦形剤が医薬組成物または製剤への組み込みに好適であるか否かは、製剤を患者に投与する方法など（それに限定されるものではない）の当業界で公知の各種要素によって決まる。例えば錠剤などの経口製剤は、非経口製剤での使用に適さない賦形剤を含むことができる。特定の賦形剤の好適性は、製剤中の具体的な有効成分によっても決まり得る。例えば、デスメチルシブトラミンおよびジデスメチルシブトラミンならびに特にはそれの光学活性エナンチオマーなどの一部の有効成分の分解は、乳糖などの一部の賦形剤によって、あるいは水に曝露した場合に加速され得る。１級もしくは２級アミンを含む有効成分は、そのような加速分解を受けやすい。その結果、本発明は存在しても乳糖や単糖類もしくは二糖類をほとんど含まない医薬組成物および製剤を包含する。本明細書で使用される場合、「乳糖を含有しない」という用語は、あったとしても存在する乳糖の量が有効成分の分解を実質的に増加させるには不十分であることを意味するものである。

【０１６１】

本発明の乳糖を含有しない組成物は、当業界で公知であり、例えば米国薬局方(USP)SP(XXI)/NF(XVI)に挙げられた賦形剤を含むことができる。通常、乳糖を含有しない組成物は、薬学上適合性で薬学上許容される量にて、有効成分、結合剤／充填剤および潤滑剤を含む。好ましい乳糖を含有しない製剤は、有効成分、微結晶セルロース、未糊化デンプンおよびステアリン酸マグネシウムを含む。

【０１６２】

水が一部の化合物の分解を促進し得ることから、本発明は有効成分を含む無水の医薬組成物および製剤を包含するものである。例えば水の添加（例：5%）は、貯蔵寿命または経

時的な製剤の安定性などの特性を決定するために長期保管をシミュレーションする手段として製薬業界で広く受け入れられている（例えば、Jens T. Carstensen, Drug Stability : Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp.379-80参照）。実際には、水および熱が一部の化合物の分解を促進する。そこで、製剤の製造、取り扱い、包装、貯蔵、輸送および使用時に水分および／または湿気に遭遇するのが普通であることから、製剤に対する水の効果はかなり大きいものとなり得る。

【０１６３】

本発明の無水医薬組成物および製剤は、無水または低水分含有成分、および、低水分または低湿度条件を用いて調製することができる。乳糖および１級もしくは２級アミン（例：デスメチルシブトラミンおよびジデスメチルシブトラミン）を含む少なくとも１種類の有効成分を含む医薬組成物および製剤は、製造、包装および／または貯蔵に際し、水分および／または湿気との実質的な接触が予測される場合には、無水であることが好ましい。

【０１６４】

無水医薬組成物は、その無水性が維持されるように調製および貯蔵すべきである。従って、好ましくは、水への曝露を防止する公知の材料を用いて無水組成物を包装し、適切な製剤キットにその組成物を封入できるようにする。適した包装の例として、密封ホイル、プラスチック類、単位用量容器（例：バイアル）、ブリスターパックおよびストリップパックなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１６５】

本発明はさらに、有効成分が分解する速度を低下させる１以上の化合物を含む医薬組成物および製剤を包含する。本明細書で「安定剤」と称されるそのような化合物には、アスコルビン酸などの抗酸化剤、pH緩衝剤または塩緩衝剤などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１６６】

賦形剤の量および種類同様、製剤中の有効成分の量および具体的な種類は、患者に投与すべき経路など（それに限定されるものではない）の要素に応じて変わり得る。しかしながら本発明の代表的な製剤は、ラセミ体もしくは立体異性体的に純粋なシブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれの薬学上許容される塩、溶媒和物、クラスレート、ハイドレートもしくはプロドラッグを、約0.1mg～約60mgの量で、好ましくは約2mg～約30mgの量で、より好ましくは約5mg～約15mgの量で含有する。

【０１６７】

4.3.1：経口製剤

経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、錠剤（例：咀嚼錠）、カプレット、カプセルおよび液体（例：風味シロップ）など（これらに限定されるものではない）の個別の製剤として提供することができる。そのような製剤は所定量の有効成分を含有し、当業者には公知の製薬方法によって調製することができる（Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)参照）。

【０１６８】

本発明の代表的な経口製剤は、従来の医薬配合技術に従って、少なくとも１種類の賦形剤と有効成分を十分に混和することで調製する。賦形剤は、投与に望まれる製製剤態に応じて非常に多様な形態を取り得る。例えば、経口液体もしくはエアロゾル製剤に好適な賦形剤には、水、グリコール類、オイル類、アルコール類、風味剤、保存剤および着色剤などがあるが、これらに限定されるものではない。固体経口製剤（例：粉剤、錠剤、カプセルおよびカプレット）での使用に好適な賦形剤の例には、デンプン類、糖類、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、充填剤および崩壊剤などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１６９】

投与が容易であることから、錠剤およびカプセルが最も有利な経口単位製剤を代表するものであり、その場合には固体賦形剤を用いる。所望に応じて、錠剤は標準的な水系もしくは非水系法によってコーティングすることができる。そのような製剤は、いずれかの製

薬方法によって調製することができる。通常、医薬組成物および製剤は、液体担体、微粉砕固体担体またはその両方と有効成分を均一かつ十分に混合し、必要に応じて得られたものを所望の形態に成形することで調製する。

【０１７０】

例えば錠剤は、圧縮もしくは成形によって製造することができる。圧縮錠剤は、粉末もしくは顆粒などの自由流動型の有効成分を、場合により賦形剤と混合して好適な機械で圧縮することで製造することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を好適な機械で成形することで製造することができる。

【０１７１】

医薬組成物および製剤での使用に好適な結合剤には、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプンもしくはその他のデンプン、ゼラチン、アラビアゴム等の天然および合成ゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、その他のアルギン酸塩、粉末化トラガカント、グアーゴム、セルロースおよびその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ナトリウムカルボキシメチルセルロース）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、未糊化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、No.2208、2906、2910）、微結晶セルロースならびにそれらの混合物などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１７２】

微結晶セルロースの好適な形態には、例えばAVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、 AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105として市販されている材料（FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PAから入手可能）およびそれらの混合物などがあるが、これらに限定されるものではない。具体的な結合剤は、例えば、微結晶セルロースと、AVICEL RC-581として市販されているナトリウムカルボキシメチルセルロースとの混合物である。好適な無水または低水分賦形剤または添加剤には、AVICEL-PH-103（商標）およびデンプン1500 LMなどがある。

【０１７３】

本明細書に記載した医薬組成物および製剤で使用するのに適した充填剤の例には、タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒または粉末）、微結晶セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、未糊化デンプン、ならびにそれらの混合物などがあるが、これらに限定されるものではない。本発明の医薬組成物における結合剤または充填剤は、代表的にはその医薬組成物または製剤の約50～約99重量％を占める。

【０１７４】

本発明の組成物に崩壊剤を用いることにより、水性環境に曝露されると崩壊する錠剤が得られる。含有する崩壊剤の量が多すぎる錠剤は保存中に崩壊する場合があり、含有量が少なすぎる錠剤は所望の速度または所望の条件下で崩壊しない場合がある。従って、有効成分の放出を不都合に改変しないように、過不足のない十分な量の崩壊剤を用いて、本発明の固体経口製剤を形成すべきである。使用する崩壊剤の量は、製剤の種類に応じて変動するが、当業者であれば、容易に判断することができよう。代表的な医薬組成物は、約0.5～約15重量％、好ましくは、約１～約５重量％の崩壊剤を含む。

【０１７５】

本発明の医薬組成物および製剤で使用することのできる崩壊剤には、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、グリコール酸ナトリウムデンプン、ジャガイモまたはタピオカデンプン、その他のデンプン、未糊化デンプン、その他のデンプン、粘土、その他のアルギン、その他のセルロース、ゴムおよびそれらの混合物などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１７６】

本発明の医薬組成物および製剤で使用することのできる潤滑剤には、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱油、軽鉱油、グリセリン、ソルビトール、マンニ

トール、ポリエチレングリコール、その他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素化植物油（例えば、落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天およびそれらの混合物などがあるが、これらに限定されるものではない。これ以外の潤滑剤には、例えば、シロイドシリカゲル（AEROSIL 200：メリーランド州、ボルチモアのW.R. Grace Co.により製造）、合成シリカの凝固エアロゾル（テキサス州、プラノのDegussa Co.により市販）、CAB-O-SIL（マサチューセッツ州、ボストンのCabot Co.により市販されている発熱性二酸化ケイ素製品）およびそれらの混合物などがある。使用するとしたら、潤滑剤は代表的には、それを組み込む医薬組成物もしくは製剤の約１重量％未満の量で用いられる。

【０１７７】

障害または状態の急性もしくは慢性管理における有効成分の予防用量もしくは治療用量の大きさは、治療対象の障害もしくは状態の重度ならびに投与経路に応じて変わる。その用量および恐らくは投与回数も、患者の年齢、体重、応答および既往歴に応じて変わる。好適な投与法は、そのような要素を妥当に考慮することで当業者であれば容易に選択することができる。

【０１７８】

4.3.2：徐放製剤

本発明の有効成分は、当業者に良く知られた徐放手段または送達装置により投与してもよい。例としては、米国特許第3845770号、第3916899号、第3536809号、第3598123号、第4008719号、第5674533号、第5059595号、第5591767号、第5120548号、第5073543号、第5639476号、第5354556号、および第5733566号（これらはそれぞれ参照によって本明細書に組み込まれる）に記載のものなどがある。そのような製剤は、例えばヒドロプロピルメチルセルロースやその他のポリマーマトリックス、ゲル、浸透膜、浸透圧系、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフェアまたはそれらの組み合わせを、所望の放出プロフィールを実現するように様々な割合で使用して、１以上の活性成分を遅延放出または徐放させるように用いることができる。本明細書に記載されたものをはじめとする当業者に公知の好適な徐放製剤は、本発明の有効成分と共に使用することを目的として容易に選択することができる。したがって、経口投与のための単一単位製剤、例えば錠剤、カプセル、ゲルキャップ、キャプレット（これらに限定されるものではない）であって徐放に適したものが、本発明に包含される。

【０１７９】

全ての徐放型医薬品は、非徐放医薬品によって達成されるものを上回るように薬物療法を改善するという共通の目的を有している。理想的には、医療における最適に設計された徐放製剤の使用は、最小量の薬剤物質を用いて最短時間で症状を治癒または抑制することを特徴とする。徐放製剤の利点としては、薬剤の活性延長、投薬回数の減少および患者のコンプライアンスの向上が挙げられる。さらに、徐放製剤を用いて、作用開始時間あるいは薬剤の血中レベルなどの他の特徴に影響を与えることができ、従って副作用（例えば、有害効果）の発生に影響を与えることができる。

【０１８０】

ほとんどの徐放製剤は、直ちに所望の治療効果をもたらす量の薬物（有効成分）を最初に放出し、次いで残りの薬物量を徐々に連続的に放出して長時間にわたってこのレベルの治療もしくは予防効果を維持するように設計される。体内においてこの一定の薬物レベルを維持するためには、代謝され体から排出される薬物量を補う速度で、その製剤から薬物が放出されなくてはならない。有効成分の徐放は、各種条件、例えばpH、温度、酵素、水その他の生理的な条件もしくは化合物によって刺激を受ける可能性がある。

【０１８１】

4.3.3：非経口製剤

非経口製剤は、皮下、静脈（ボーラス注射を含む）、筋肉および動脈内など（これらに限定されるものではない）の各種経路によって患者に投与することができる。それらの投

与は代表的には汚染物に対する患者の自然防御を回避することから、非経口製剤は好ましくは無菌であるか、あるいは患者への投与前に滅菌できるものである。非経口製剤の例には、注射用液剤、注射用の薬学上許容される媒体に溶解もしくは懸濁させる乾燥製品、注射用懸濁液および乳濁液などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１８２】

本発明の非経口製剤を提供するのに用いることができる好適な媒体は、当業者には公知である。例には、注射用水（USP）；食塩注射剤、リンゲル液注射剤、デキストロース注射剤、デキストロース・食塩注射剤ならびに乳酸添加リンゲル液注射剤（これらに限定されるものではない）などの水系媒体；エチルアルコール、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールなど（これらに限定されるものではない）の水混和性媒体；ならびにトウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピルおよび安息香酸ベンジルなど（これらに限定されるものではない）の非水系媒体などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１８３】

本明細書に開示の１以上の有効成分の溶解度を高める化合物も、本発明の非経口製剤に導入することができる。

【０１８４】

4.3.4：経皮、局所および粘膜製剤

本発明の経皮、局所および粘膜製剤には、眼科用液剤、噴霧剤、エアロゾル、クリーム、ローション、軟膏、ゲル、液剤、乳濁液、懸濁液その他の当業者には公知の他の剤形などがあるが、これらに限定されるものではない（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990)およびIntroduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)参照）。口腔内の粘膜組織を治療するのに好適な製剤は、含嗽薬または口腔ゲルとして製剤することができる。さらに経皮製剤には、「レザバー型」または「マトリックス型」の貼付剤などがあり、それは皮膚に当て、所定期間にわたって着用させて、所望量の有効成分の浸透を可能にすることができる。

【０１８５】

本発明によって包含される経皮、局所および粘膜製剤を提供するのに用いることができる好適な賦形剤（例：担体および希釈剤）および他の材料は、製薬業界の当業者には公知であり、所定の医薬組成物または製剤を適用する特定の組織によって決まる。その事実を考慮すると、代表的な賦形剤には、無毒性で薬学上許容されるローション、チンキ剤、クリーム、乳濁液、ゲルまたは軟膏を形成する水、アセトン、エタノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鉱油およびそれらの混合物などがあるが、これらに限定されるものではない。保湿剤または湿潤剤も、所望に応じて医薬組成物および製剤に加えることができる。そのような別の成分の例は、当業界では公知である（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990)参照）。

【０１８６】

治療を受ける具体的な組織に応じて、本発明の有効成分の投与の前、同時または後に、別の成分を用いることができる。例えば浸透促進剤を用いて、有効成分の組織への送達を助けることができる。好適な浸透促進剤には、アセトン；エタノール、オレイルおよびテトラヒドロフリルなどの各種アルコール；ジメチルスルホキシドなどのアルキルスルホキシド；ジメチルアセトアミド；ジメチルホルムアミド；ポリエチレングリコール；ポリビニルピロリドンなどのピロリドン類；コリドングレード（ポビドン、ポリビドン）；尿素；ならびにTween 80（ポリソルベート80）およびSpan 60（モノステアリン酸ソルビタン）などの各種水溶性もしくは水不溶性糖エステル類などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１８７】

医薬組成物もしくは製剤のpHあるいは医薬組成物もしくは製剤を適用する組織のpHを調節して、１以上の有効成分の送達を改善することもできる。同様に、溶媒担体の極性、それのイオン強度または張度を調節して、送達を改善することができる。ステアレート化合物などの化合物も医薬組成物または製剤に加えて、１以上の有効成分の親水性もしくは親油性を有利に変えて、送達を改善することもできる。それに関しては、ステアレート化合物は、製剤用の脂質媒体として、乳化剤もしくは界面活性剤として、そして送達促進剤もしくは浸透促進剤として機能し得る。有効成分の各種塩、ハイドレートまたは溶媒和物を用いて、得られる組成物の特性をさらに調節することができる。

【０１８８】

4.3.5：キット

代表的には本発明の複数の有効成分は、同時または同じ投与経路によって患者に投与しないことが好ましい。従って本発明は、医師が使用する場合に、患者に対する適切な量の複数の有効成分の投与を簡単にすることができるキットを包含する。

【０１８９】

本発明の代表的なキットは、シブトラミンもしくはシブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体またはそれの薬学上許容されるプロドラッグ、塩、溶媒和物、ハイドレートもしくはクラスレートの単位製剤、ならびに別の薬理学的に活性な化合物の単位製剤を含む。別の薬理学的に活性な化合物の例は本明細書に開示している。

【０１９０】

本発明のキットはさらに、有効成分を投与するのに用いることができる装置を含むことができる。そのような装置の例には、注射器、点滴袋、貼付剤および吸入器などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１９１】

本発明のキットはさらに、１以上の有効成分を投与するのに用いることができる薬学上許容される媒体を含むことができる。例えば、有効成分が非経口投与用に再構成しなければならない固体で提供される場合、キットは有効成分を溶かして非経口投与に好適な粒子を含まない無菌溶液を形成することができる好適な媒体の入った密閉容器を含むことができる。薬学上許容される媒体の例には、注射用水（USP）；食塩注射剤、リンゲル液注射剤、デキストロース注射剤、デキストロース・食塩注射剤ならびに乳酸添加リンゲル液注射剤（これらに限定されるものではない）などの水系媒体；エチルアルコール、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールなど（これらに限定されるものではない）の水混和性媒体；ならびにトウモロコシ油、綿実油、落花生油、ゴマ油、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピルおよび安息香酸ベンジルなど（これらに限定されるものではない）の非水系媒体などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１９２】

5：実施例

以下の実施例を参照することで、本発明についての理解をさらに深めることができる。当業者には、本発明の範囲を逸脱しない限りにおいて、材料および方法の両方についての多くの変更が可能であることは明らかであろう。

【０１９３】

5.1：実施例１：2-ヒドロキシジデスメチルシブトラミンの不斉合成

(R)-t-ブタンスルフィン酸1-(4-クロロフェニル)-シクロブチル-メチレンアミドの合成：1-(4-クロロフェニル)-シクロブタンカルボキシアルデヒド(2.0g、10.4mmol)のTHF(25mL)溶液に室温で、$Ti(OEt)_4$(22.5mL、エタノール中約20%)およびt-ブチルスルフィンアミド(1.2g、9.9mmol)を加えた。t-ブチルスルフィンアミドの消失をTLCによってモニタリングしながら6～8時間撹拌後、反応混合物を撹拌しながら室温でブライン溶液(30mL)に投入した。得られた懸濁液を濾過し、フィルターケーキをEtOAcで洗浄した。濾液をブラインで洗浄し、$Na_2SO_4$で脱水し、溶媒留去して、粗スルフィンアミン生成物(2.9g)を収率98%で得た（その生成物を、精製せずに次の段階で用いた）。$^1H$ NMR($CDCl_3$)：δ1.24(s、9H)、1.87-2.20(m、2H)、2.45-2.90(m、4H)、7.08-7.46(m、4H)、8.07(s、1H)。$^{13}C$ NMR(CDC

$l_3$)：δ16.2、22.6、31.0、31.4、52.1、57.3、127.8、128.9、132.7、142.7、170.8。

【０１９４】

3-[1-(4-クロロ-フェニル)-シクロブチル]-3-(2-メチル-プロパン-2-スルフィニルアミノ)-プロピオン酸エチルエステル：リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(24.3mL、24.3mmol)の無水テトラヒドロフラン(60mL)溶液に-78℃で、酢酸エチル(2.37mL、24.2mmol)をゆっくり加えた。-78℃で20分間撹拌後、溶液を10分間かけて昇温させて-40℃とした。2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸1-(4-クロロ-フェニル)-シクロブチリンエチレンアミド(5.57g、18.7inmol)のTHF(10mL)溶液をそれに-40℃で加え、得られた混合物を1時間撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$水溶液(5mL)で反応停止し、昇温させて室温とした。酢酸エチル(60mL)および$NaHCO_3$水溶液(60mL)を加え、分液を行った。水層をEtOAc(60mL)で洗浄し、合わせた有機層を脱水し($MgSO_4$)、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた粗油状物を、28%から35%EtOAc／ヘキサンを溶離液として用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、収量2.55g(26%)で極性が低い方の生成物(R,R)-ジアステレオマーおよび収量5.63g(58%)で極性が高い方の生成物(R,S)-ジアステレオマーを得た。

【０１９５】

極性が低い方の生成物[(R,R)-ジアステレオマー]の$^1$H NMR($CDCl_3$)：δ1.10(s、9H)、1.22(t、J=6.7Hz、3H)、1.81(m、2H)、2.03(m、1H)、2.24(m、1H)、2.45(m、2H)、2.50(dd、J=4.0、14.0Hz、1H)、2.78(m、1H)、3.02(d、J=9.8Hz、1H)、4.06(m、3H)、7.22(d、J=8.7Hz、2H)、7.35(d、J=8.7Hz、2H)。

【０１９６】

極性が高い方の生成物[(R,S)-ジアステレオマー]の$^1$H NMR($CDCl_3$)：δ1.24(m、12H)、1.85(m、1H)、2.02-2.42(m、6H)、2.60(dd、J=4.2、15.7Hz、1H)、3.67(d、J=10.0Hz、1H)、4.03(m、3H)、7.08(d、J=8.5Hz、2H)、7.28(d、J=8.5Hz、2H)。$M^+$385.7。

【０１９７】

3-[1-(4-クロロ-フェニル)-シクロブチル]-3-(2-メチル-プロパン-2-スルフィニルアミノ)-プロピオン酸エチルエステル（チタンエノラートを経由）：LDA(0.625mL、1.25mmol)の脱水テトラヒドロフラン(4mL)溶液に-78℃で、酢酸エチル(0.117mL、1.20mmol)をゆっくり加えた。-78℃で30分間撹拌後、$ClTi(iOPr)_3$(0.621mL、2.60mmol)のTHF(2.0mL)溶液を-78℃で加えた。反応液を-78℃で40分間撹拌し、2-メチル-プロパン-2-スルフィン酸1-(4-クロロ-フェニル)-シクロブチルメチレンアミド(0.30g、1.0mmol)のTHF(3mL)溶液を-78℃で加え、3時間撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$水溶液(5mL)で反応停止し、昇温させて室温とした。酢酸エチル(60mL)および$NaHCO_3$水溶液(60mL)を加え、分液を行った。水層をEtOAc(60mL)で洗浄し、合わせた有機層を脱水し($MgSO_4$)、濾過し、減圧下に濃縮して、(R,S)-立体異性体について91:9の選択性を示す粗生成物を得た。$^1$H NMRスペクトルは、リチウムエノラートから得られた生成物と同じである。

【０１９８】

(R,R)ジアステレオマーからの(R,R)-2-メチルプロパン-2-スルフィン酸{1-[1-(4-クロロフェニル)-シクロブチル]-3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル}-アミドの合成：3-[1-(4-クロロフェニル)-シクロブチル]-3-(2-メチルプロパン-2-スルフィニルアミノ)-プロピオン酸エチルエステル(極性が低い方の(R,R)-異性体、2.9g)を無水THF(30mL)に溶かし、MeMgBr(アルドリッチ（Aldrich）3Mエーテル溶液、14mL)のTHF(20mL)溶液に-78℃で加えた。反応混合物を昇温させて室温として30分間経過させ、次に60℃1.5時間加熱した。反応混合物を冷却して0℃とし、水(30mL)で反応停止し、酢酸エチル(60mL)で抽出した。抽出液を水(10mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、濃縮して油状物(粗生成物)を得た。その粗生成物をMeOH(30mL)に溶かし、水素化ホウ素ナトリウム(1.0g)を室温で加えた。反応混合物を20分間撹拌し、濃縮してMeOHを除去することで、白色固体を得た。それを水(20mL)で反応停止し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、ブラインで洗浄し、濃縮して粗生成物を得た(1.2g)。それをシリカゲルカラム(EtOAc：ヘキサン=1：1)に通して、生成物(1.07g)を白色固体として得た。$^1$H NMR($CDCl_3$)δ1.19(s、9H)、1.20(s、3H)、1.25(s、3H)、1.20-1.30(m、1H)、1.65(dd、$J_1$=1.5Hz、$J_2$=15Hz、1H)、1.70-1.90(m、2H)、2.13-2.25(M、1H)、2.3

5-2.52(m、2H)、2.60-2.72(m、1H)、2.95(s、1H)、3.33(d、J=9.9Hz、1H)、3.74(t、d、$J_1$=1.3Hz、$J_2$=10.2Hz)、7.35(s、4H)。$^{13}$Cδ15.1、22.9、28.7、31.2、32.5、35.0、42.9、50.9、56.7、62.7、70.2、127.9、130.4、132.2、141.7。$M^+$371.9。

【０１９９】

(R,S)ジアステレオマーからの(R,S)-2-メチルプロパン-2-スルフィン酸{1-[1-(4-クロロフェニル)-シクロブチル]-3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル}-アミドの合成：3-[1-(4-クロロフェニル)-シクロブチル]-3-(2-メチルプロパン-2-スルフィニルアミノ)-プロピオン酸エチルエステル(極性が高い方の(R,S)-異性体、3.3g)を無水THF(30mL)に溶かし、MeMgBr(アルドリッチ3Mエーテル溶液、12mL)のTHF(20mL)溶液に-78℃で加えた。反応混合物を昇温させて室温として30分間経過させ、次に50℃で2時間加熱した。反応混合物を冷却して0℃とし、水(30mL)で反応停止し、酢酸エチル(60mL)で抽出した。抽出液をブラインで洗浄し、濃縮して粗生成物(2.6g)を得た。それをシリカゲルのカラム(EtOAc：ヘキサン=7：3)に通して、生成物を油状物(1.2g)として得た。$^1$H NMR($CDCl_3$)δ1.0-1.15(m、1H)、1.1(s、3H)、1.27(s、9H)、1.39(s、3H)、1.50(d、J=13Hz、1H)、1.88-1.90(m、1H)、1.95-2.18(m、2H)、2.19-2.48(m、3H)、3.54(d、J=8Hz、1H)、3.83(m、1H)、4.42(s、1H)、7.07(d、J=8.4Hz、2H)、7.26(d、J=8.4Hz、2H)。$^{13}$Cδ14.8、22.7、26.9、31.3、32.1、43.5、50.9、56.2、59.2、69.6、127.4、128.8、131.6、143.5。$M^+$272.2。

【０２００】

(S)-(+)-4-アミノ-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-2-メチル-ブタン-2-オール[(+)-2-OH-DDMS)の合成：(R,S)-ジアステレオマーからの2-メチルプロパン-2-スルフィン酸{1-[1-(4-クロロフェニル)-シクロブチル]-3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル}-アミド(1.2g)をMeOH(15mL)に溶かし、HCl(5N、25mL)を加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮してMeOHを除去し、残留物を冷却して0～4℃とし、塩基性となるまで50%NaOHで中和した。水溶液をジクロロエタン(60mL)で抽出し、濃縮して粗生成物を得た(0.9g)。生成物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc：MeOH8：2)によって精製して、生成物0.59gを得た。$^1$H NMR($CDCl_3$)δ0.79-0.88(t、J=11Hz、1H)、1.15(s、3H)、1.28(s、3H)、1.50-1.56(1H、dd、$J_1$=1.8Hz、$J_2$=14.1Hz、1.80-2.44(m、6H)、2.40-3.00(広いs、3H)、3.28-3.32(1H、dd、$J_1$=1.8Hz、$J_2$=12Hz)、6.99-7.02(2H、d、J=8.7Hz)、7.28-7.31(2H、d、J=8.4Hz)。$^{13}$Cδ15.2、28.4、31.1、31.3、32.0、42.3、51.1、55.9、69.9、127.9、128.6、131.9、143.5。$M^+$267.8。旋光度[α]：+5.3(c1、MeOH)。エナンチオマー過剰率(98.4)をHPLCによって決定した。キラル（Chiral）OD、10μm、4.6×250m、ヘキサン／EtOH／MeOH／DEA(96:2:2:0.1)。(R)-(-)-異性体17.74分、(S)-(+)-異性体20.99分。

【０２０１】

(R)-(-)-4-アミノ-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-2-メチル-ブタン-2-オール[(R)-(-)-2-OH-DDMS]の合成：(R,R)-ジアステレオマーからの2-メチルプロパン-2-スルフィン酸(1-[1-(4-クロロフェニル)-シクロブチル]-3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル}-アミド(1.1g)をTHF(20mL)に溶かし、冷却して10～15℃とした。それにHCl水溶液(5N、10mL)を加えた。反応混合物を室温で10分間撹拌した。反応混合物を濃縮してTHFを除去した。残留物に水(915mL)を加え、50%NaOHで塩基性となるまで中和し、酢酸エチル(40mL)で抽出した。抽出液を水(10mL)、ブラインで洗浄し、濃縮して最終生成物(0.77g)を得た。HPLCによるエナンチオマー過剰率（ee）(99.4)。旋光度[α]：-5.3(c1、MeOH)。$^1$Hおよび$^{13}$C NMRスペクトルはそれのエナンチオマーと同じである。$M^+$267.8。

【０２０２】

L-酒石酸(R)-2-OH-DDMSの合成：(R)-(-)-2-OH-DDMS(0.6g)のMeOH(10mL)溶液に、L-酒石酸(0.33g)の水溶液(水2mL)を加えた。反応混合物を10分間撹拌し、濃縮して白色固体の生成物を得た。$^1$H NMR(DMSO-$d_6$)δ1.1-1.2(m、1H)、1.12(s、3H)、1.17(s、3H)、1.56-1.59(d、J=9Hz、1H)、1.65-1.80(m、1H)、1.85-1.98(m、1H)、2.22-2.30(m、3H)、5.50-5.70(m、1H)、3.65(d、J=9Hz、1H)、3.9(s、2H)、5.50-7.00(広いs、7H)、7.26-7.29(d、J=9Hz、2H)、7.40-7.43(d、J=9Hz、2H)。

【０２０３】

{(S)-1-[1-(4-クロロ-フェニル)-シクロブチル]-3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル}-カルバミン酸エチルエステルの合成：(S)-(+)-2-OH-DDMS(0.644g、2.40mmol、>99.9%ee)の$CH_2Cl_2$(25mL)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.503mL、2.88mmol)およびクロルギ酸エチル(0.24mL、2.52mmol)を加えた。反応混合物を90分間撹拌し、0.1N HCl水溶液(50mL)で反応停止した。分液を行い、有機層を$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機層を乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、減圧下に濃縮して粗生成物0.82g(100%)を得た。δ0.90(dd、J=10.5Hz、14.4Hz、1H)、1.18(s、3H)、1.25(s、3H)、1.28(m、3H)、1.63(d、J=14.4Hz、1H)、1.85(m、1H)、2.22(m、4H)、4.14(m、2H)、4.28(t、J=10.4Hz、1H)、4.42(d、J=10.4Hz、1H)、7.08(d、J=8.4Hz、2H)、7.31(d、J=8.4Hz、2H)。$M^+(-H_2O)$321.9。

【０２０４】

(-)-4-[1-(4-クロロ-フェニル)-シクロブチル]-2-メチル-4-メチルアミノ-ブタン-２オール[(S)-(-)-2-OH-DMS]の合成：粗(1-[1-(4-クロロ-フェニル)-シクロブチル]-3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル}-カルバミン酸エチルエステル(0.82g)のTHF(24.7mL)溶液を、室温にてLAH(0.44g、12.0mmol)で処理した。反応混合物を65℃で1.5時間撹拌し、次に冷却して0℃とした。反応混合物を水(100mL)で注意深く反応停止した。分液を行い、水層を酢酸エチルで洗浄した(100mLで２回)。合わせた有機層を乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、減圧下に濃縮して粗生成物0.623gを得た。その粗油状物を、溶離液として0%から20%MeOH／EtOAcを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、純粋な生成物を収量623mg(92%)で得た(3段階)。旋光度[α]：-15.3(c1.04、MeOH)。$^1$H NMR($CDCl_3$)δ0.82(dd、J=12.0、13.9Hz、1H)、1.13(s、3H)、1.37(dd、J=1.8、14.0Hz、1H)、1.84(m、2H)、2.18(q、J=9.1Hz、1H)、2.41(m、3H)、2.60(s、3H)、3.11(dd、J=2.0、12.0Hz、1H)、7.23(d、J=8.5Hz、2H)、7.38(d、J=8.5Hz、2H)。$M^+$281.9。

【０２０５】

{1-[1-(4-クロロ-フェニル)-シクロブチル]-3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル}-カルバミン酸エチルエステルの合成：(R)-(-)-2-OH-DDMS(0.68g、2.54mmol、99.8%ee)の$CH_2Cl_2$(26.4mL)溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.532mL、3.05mmol)およびクロロギ酸エチル(0.25mL、2.67mmol)を加えた。反応混合物を90分間撹拌し、0.1N HCl水溶液(50mL)で反応停止した。分液を行い、有機層を$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機層を脱水し($MgSO_4$)、濾過し、減圧下に濃縮して粗生成物を得た。$^1$H NMR($CDCl_3$)δ0.90(dd、J=10.5、14.4Hz、1H)、1.18(s、3H)、1.25(s、3H)、1.28(m、3H)、1.63(d、J=14.4Hz、1H)、1.85(m、1H)、2.22(m、4H)、4.14(m、2H)、4.28(t、J=10.4Hz、1H)、4.42(d、J=10.4Hz、1H)、7.08(d、J=8.4Hz、2H)、7.31(d、J=8.4Hz、2H)。$M^+(-H_2O)$321.9。

【０２０６】

(R)-(+)-4-[1-(4-クロロ-フェニル)-シクロブチル]-2-メチル-4-メチルアミノ-ブタン-2-オール[(R)-(+)-2-OH-DMS]の合成：粗{1-[1-(4-クロロフェニル)-シクロブチル]-3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル}-カルバミン酸エチルエステルのTHF(26.1mL)溶液を、室温にてLAH(0.47g、12.7mmol)で処理した。反応混合物を65℃で1.5時間撹拌し、冷却して0℃とした。反応混合物を水(100mL)で注意深く反応停止した。分液を行い、水層を酢酸エチルで洗浄した(100mLで２回)。合わせた有機層を乾燥し($MgSO_4$)、濾過し、減圧下に濃縮して粗生成物0.623gを得た。粗油状物を、0%から20%MeOH／EtOAcを溶離液として用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、純粋な生成物を収量590mgで得た(82%)(３段階)。旋光度[α]：+15.1(c1.23、MeOH)。$^1$Hおよび$^{13}$C NMRスペクトラムは、それのエナンチオマーと同じである。$M^+$281.9。

【０２０７】

(-)-4-[1-(4-クロロ-フェニル)-シクロブチル]-2-メチル-4-メチルアミノ-ブタン-2-オール(L)-酒石酸[(-)-OH-DMS-L-酒石酸エステル]：(-)-4-[1-(4-クロロ-フェニル)-シクロブチル]-2-メチル-4-メチルアミノ-ブタン-2-オール(0.86g)をメタノール5mLに溶かした。それに室温で、L-酒石酸水溶液(0.46g、$H_2O$ 3mL)を加えた。反応混合物を１時間撹拌した。溶液を減圧下に濃縮して、白色泡状物1.32g(100%)を得た。$^1$H NMR($CDCl_3$)δ1.19(s、3H)、1.54-1.91(m、5H)、2.44(m、3H)、2.55(s、3H)、3.45(bs、1H)、4.41(bs、2H)、

7.37(m、4H)、7.67(bs、2H)。$^{13}$Cδ16.2、27.3、31.8、33.4、38.9、48.7、65.5、70.4、72.8、129.1、133.2、141.7、176.4。$M^+$281.9。

【０２０８】

(+)-4-[1-(4-クロロ-フェニル)-シクロブチル]-2-メチル-4-メチルアミノ-ブタン-2-オール(L)-酒石酸[(+)-OH-DMS-L-酒石酸エステル]の合成：(+)-4-[1-(4-クロロ-フェニル)-シクロブチル]-2-メチル-4-メチルアミノ-ブタン-2-オール(0.59g)をメタノール5mLに溶かした。それに室温で、L-酒石酸水溶液(0.31g、$H_2O$ 3mL)を加えた。反応混合物を１時間撹拌した。溶液を減圧下に濃縮して、白色泡状物0.90gを得た(100%)。$^1$H NMR($CDCl_3$)δ1.19(s、3H)、1.54-1.91(m、5H)、2.44(m、3H)、2.55(s、3H)、3.45(bs、1H)、4.41(bs、2H)、7.37(m、4H)、7.67(bs、2H)。$^{13}$Cδ16.2、27.3、31.8、33.4、38.9、48.7、65.5、70.4、72.8、129.1、133.2、141.7、176.4。$M^+$281.9。

【０２０９】

5.2：実施例２：シブトラミン代謝物の2-ヒドロキシ誘導体のin vitro活性

シブトラミン代謝物であるN-デスメチルおよびN-ジデスメチルシブトラミン(それぞれ、DMSおよびDDMS)の２-ヒドロキシ誘導体について、当業界で公知の方法を用いて、それぞれラットの全脳、視床下部もしくは線条体から得たシナプトソームへのセロトニン(5-HT)、ノルエピネフリン(NE)またはドーパミン(DA)の機能的取り込みの阻害を調べた。さらに、それぞれラット大脳皮質およびラット脂肪組織からの非選択的ムスカリン受容体および$p_3$-受容体で結合を測定した。

【０２１０】

最初に、化合物を３種類の濃度で調べ($10^{-9}$、$10^{-7}$、$10^{-5}$M)、取り込みまたは結合の≧50%阻害が認められたら、それら化合物についてさらに10種類の異なる濃度で二連で試験を行って、完全阻害曲線または拮抗曲線を得た。阻害曲線の非線形回帰分析によって$IC_{50}$値(対照活性を50%阻害する濃度)を求め、下記の表に示した。

【表１】

機能性取り込みアッセイおよびムスカリン結合アッセイにおける DMS および DDMS の 2-OH 代謝物の $IC_{50}$値(nM)

| 化合物 | 5-HT | NE | DA | ﾑｽｶﾘﾝ結合 |
|---|---|---|---|---|
| 2-(R)-OH-DMS | 22 | 23 | 48 | 8,970 |
| 2-(S)-OH-DMS | 5,400 | 310 | 370 | 4,480 |
| 2-(R)-OH-DDMS | 7.2 | 6.2 | 18 | --- |
| 2-(S)-OH-DDMS | 670 | 71 | 59 | --- |
| ｲﾐﾌﾟﾗﾐﾝ | 23 | | | |
| ﾌﾟﾛﾄﾘﾌﾟﾁﾘﾝ | | 2 | | |
| GBR12909 | | | 2.1 | |
| ｱﾄﾛﾋﾟﾝ | | | | 0.38 |

---は、＜50%阻害を示す。

【０２１１】

50%より大きい阻害を示した化合物はなかったことから、$\beta_3$-結合についての$IC_{50}$値は計算しなかった。最大阻害は2-OH-(R)-DDMSで37%であった。

【０２１２】

これらの結果から、エナンチオマー的に純粋な(R)-ジデスメチルシブトラミンが強力なセロトニン再取り込み阻害薬であることが明らかである。しかしながら有利ことに、ムスカリン結合は臨床的に関連がないように思われる。

【０２１３】

以上、特定の実施形態に関して本発明を説明したが、特許請求の範囲で定義される本発明の精神および範囲から逸脱しない限りにおいて、各種の変更および修正を行うことが可能であることは、当業者には明らかであろう。そのような修正も、添付の特許請求の範囲

に含まれるものである。

【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US02/29014

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**
IPC(7) : A61K 31/135; C07C 211/08
US CL : 514/650; 564/308
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 514/650; 564/308

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
NONE

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | US 5,047,432 (HOUSLEY ET AL) 10 September 1991(10.09.91), see claim 1. | 1-8, 40-42 |
| --- | | --- |
| Y | | 9-39 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 21 October 2002 (21.10.2002) | 19 DEC 2002 |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Commissioner of Patents and Trademarks<br>Box PCT<br>Washington, D.C. 20231<br>Facsimile No. (703)305-3230 | Authorized officer<br>Samuel A Barts<br>Telephone No. 703-308-1235 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

フロントページの続き

| (51)Int.Cl.[7] | FI | テーマコード（参考） |
|---|---|---|
| Ａ６１Ｐ 1/16 | Ａ６１Ｐ 1/16 | １０５ |
| Ａ６１Ｐ 3/04 | Ａ６１Ｐ 3/04 | |
| Ａ６１Ｐ 3/06 | Ａ６１Ｐ 3/06 | |
| Ａ６１Ｐ 3/10 | Ａ６１Ｐ 3/10 | |
| Ａ６１Ｐ 5/00 | Ａ６１Ｐ 5/00 | |
| Ａ６１Ｐ 5/24 | Ａ６１Ｐ 5/24 | |
| Ａ６１Ｐ 9/00 | Ａ６１Ｐ 9/00 | |
| Ａ６１Ｐ 9/10 | Ａ６１Ｐ 9/10 | |
| Ａ６１Ｐ 9/12 | Ａ６１Ｐ 9/12 | |
| Ａ６１Ｐ 13/10 | Ａ６１Ｐ 13/10 | |
| Ａ６１Ｐ 15/00 | Ａ６１Ｐ 15/00 | |
| Ａ６１Ｐ 15/08 | Ａ６１Ｐ 15/08 | |
| Ａ６１Ｐ 15/10 | Ａ６１Ｐ 15/10 | |
| Ａ６１Ｐ 15/12 | Ａ６１Ｐ 15/12 | |
| Ａ６１Ｐ 19/02 | Ａ６１Ｐ 19/02 | |
| Ａ６１Ｐ 19/06 | Ａ６１Ｐ 19/06 | |
| Ａ６１Ｐ 25/02 | Ａ６１Ｐ 25/02 | １０１ |
| Ａ６１Ｐ 25/06 | Ａ６１Ｐ 25/06 | |
| Ａ６１Ｐ 25/08 | Ａ６１Ｐ 25/08 | |
| Ａ６１Ｐ 25/16 | Ａ６１Ｐ 25/16 | |
| Ａ６１Ｐ 25/18 | Ａ６１Ｐ 25/18 | |
| Ａ６１Ｐ 25/20 | Ａ６１Ｐ 25/20 | |
| Ａ６１Ｐ 25/22 | Ａ６１Ｐ 25/22 | |
| Ａ６１Ｐ 25/24 | Ａ６１Ｐ 25/24 | |
| Ａ６１Ｐ 25/28 | Ａ６１Ｐ 25/28 | |
| Ａ６１Ｐ 25/30 | Ａ６１Ｐ 25/30 | |
| Ａ６１Ｐ 25/34 | Ａ６１Ｐ 25/34 | |
| Ａ６１Ｐ 29/00 | Ａ６１Ｐ 29/00 | |
| Ａ６１Ｐ 35/00 | Ａ６１Ｐ 35/00 | |
| Ａ６１Ｐ 43/00 | Ａ６１Ｐ 43/00 | １２３ |
| Ｃ０７Ｃ 217/48 | Ｃ０７Ｃ 217/48 | |

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 セナナヤケ，クリス，エイチ.
アメリカ合衆国 ０１５４５ マサチューセッツ州，シュルーベリ，オールド ファーム サークル １１
(72)発明者 ジェルッシ，トーマス，ピー.
アメリカ合衆国 ０１７０１ マサチューセッツ州，フラミンガム，ガーヴェイ ロード １９
(72)発明者 カーリー，マーク，ジー.
アメリカ合衆国 ０１５６４ マサチューセッツ州，スターリング，ホール アベニュー １８
(72)発明者 ファン，クン，ケー.
アメリカ合衆国 ０２１８１ マサチューセッツ州，ウェルズレー，アトウッド ストリート ３

５
(72)発明者　スー，ボブ
アメリカ合衆国　０８５５１　ニュージャージー州，リンゴーズ，メイソン　ファーム　ロード　４８

Ｆターム(参考)　4C206 AA01 AA03 AA04 DA37 FA02 MA01 MA04 MA72 MA75 MA83
NA14 NA15 ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18
ZA21 ZA22 ZA36 ZA42 ZA66 ZA70 ZA77 ZA81 ZA96 ZB26
ZC03 ZC06 ZC11 ZC31 ZC33 ZC35 ZC39
4H006 AA01 AA03 AB20 BJ20 BJ50 BM30 BM72 BN10 BP10 BU34
BU40