(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
A61K 31/135

(11) 공개번호 특2001-0085553
(43) 공개일자 2001년09월07일

(21) 출원번호 10-2001-7002288
(22) 출원일자 2001년02월23일
번역문 제출일자 2001년02월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US1999/19167
(86) 국제출원출원일자 1999년08월23일
(87) 국제공개번호 WO 2000/10551
(87) 국제공개일자 2000년03월02일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀랜드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장
60/097,665 1998년08월24일 미국(US)
60/099,306 1998년09월02일 미국(US)
추후제출 1999년08월11일 미국(US)

(71) 출원인 세프라코 아이엔시.
더글라스이.리디치
미국 01752 매사추세츠 말보로 록키 드라이브 111

(72) 발명자 제루씨,토마스피.
미국,매사추세츠01701,프라밍함,가르베이로드19
세나나야케,크리산타에이치.
미국,매사추세츠01545,쉬레우베리,올드팜서클11
팡,쿤케이.
미국,매사추세츠02181,웰레스레이,아트우드스트리트35

(74) 대리인 강명구

심사청구 : 없음

(54) 도파민 재수용 저해물질로 구성된 조성물 및 이를이용하는 방법

요약

발기기능장애, 정서장애, 체중증가나 비만, 뇌기능질환, 통증, 강박증, 약물남용, 만성질환, 불안, 음식섭취이상, 편두통, 실금을 비롯한 질환과 이상의 치료 및 예방하는 방법을 제시한다. 상기 방법은 도파민 재수용 저해물질 및 선택적으로 추가된 약리학적 활성화합물의 투여로 이루어진다. 도파민 재수용 저해물질 및 선택적으로 추가된 약리학적 활성화합물로 구성된 제약학적 조성물 및 약형을 또한 제시한다. 적절한 도파민 재수용 저해물질은 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물 및 제약학적으로 수용가능한 부형제이다. 적절한 추가된 약리학적 활성화합물에는 중추신경계에 영향을 주는 약물, 예를 들면 5-HT_3 길항물질이 포함된다.

명세서

기술분야

본 발명은 U.S. 분할 출원 No. 60/097,665(August 24,1998)과 U.S. 분할 출원 No. 60/099,306(September 2, 1998)에 우선권을 주장한다.

1. 본 발명의 분야

본 발명은 도파민 재수용 저해물질, 특히, 시부트라민의 라세미와 광학적으로 순수한 대사물질로 구성된 조성물 및 이를 이용하는 방법에 관한다.

배경기술

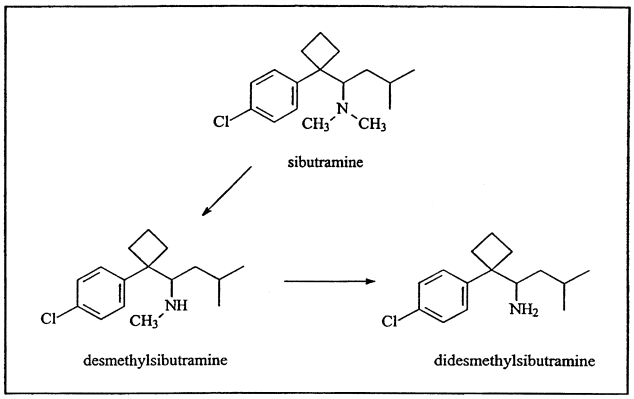
2. 본 발명의 배경기술

시부트라민은 화학명이 [N-1-[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]-3-메틸부틸]-N-,N-디메틸아민으로, U.S.Patent Nos. 4,746,680과 4,806,570에서 공개된 신경 모노아민 재수용 저해물질이다. 시부트라민 저해물질은 노르에피네프린의 재수용을 저해하고, 세로토닌과 도파민의 재수용도 어느 정도 저해한다(Buckettet al.,Prog.Neuro-psychopham. & Biol.Psychiat., 12:575-584, 1998; Kinget al., J.Clin.Pharm., 26:607-611(1989)).

라세미 시부트라민은 MERIDIA®라는 상품명의 염산모노하이드레이트로 판매되고, 비만치료에 처방되고 있다(Physician'sDesk Reference ® 1494-1498(53rd ed., 1999)). 라세미 시부트라민을 이용한 비만치료는 U.S. Patene No. 5,436,272에서 제시한다.

시부트라민은 연구가 광범위하게 진행되었고, 다양한 질환의 치료에 사용할 수 있는 것으로 보고되고 있다. 가령, U.S. Patent No. 4,552,828, 4,746,680, 4,806,570, 4,929,629에서 라세미 시부트라민을 이용하여 우울증을 치료하는 방법을 제시하고, U.S. Patent No. 4,871,774와 4,939,175에서 각각, 라세미 시부트라민을 이용하여 파킨슨씨병과 노인성 치매를 치료하는 방법을 제시한다. 시부트라민의 다른 용도는 PCT 공개공보 WO 95/20949, WO 95/21615, WO 98/11884, WO 98/13033에서 제시한다. 시부트라민의 광학적으로 순수한 거울상이성질체 또한, 개발대상중의 하나다. 가령, PCT WO 94/00047과 94/00114에서 각각, 시부트라민의 (+)-와 (-)-거울상이성질체를 이용하여 우울증 및 관련질환을 치료하는 방법을 제시한다.

시부트라민은 경구투여후 위장관에 급속하게 흡수되고, 하기에 제시한 바와 같이 일차 대사물질인 데스메틸시부트라민과 디데스메틸시부트라민이 생성되는 광범위한 일차-패스 대사를 겪게된다.



데스메틸시부트라민과 디데스메틸시부트라민은 시부트라민보다 훨씬 강력한 시험관내 노르아데르날린과$_5$-하이드록시$_{트립}$ 타민(5HT; 세로토닌)$_{재수}$ 용 저해물질$_{인}$ 것으로 보고되고 있다(Stock, M.J.,Int'l J.Obesity,21(Supp.1):S25-S29 (1997)). 하지만, 시부트라민과 이의 대사물질은 세로토닌 수용체(5-HT1, 5-HT1A, 5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT2C), 아데르날린 수용체, 도파민 수용체, 무스카린 수용체, 히스타민 수용체, 글루타민산 수용체, 벤조디아제핀 수용체를 비롯한 광범위한 신경전달물질 수용체에 대하여 친화성을 거의 보이지 않는다.

시부트라민은 다양한 부작용을 보인다(Physician'sDesk Reference ?1494-1498 (53 rd ed., 1999)). 시부트라민의 공지된 효과와 치료요법적 결점이외에 이런 부작용은 발기기능장애, 정서장애, 체중증가나 비만, 뇌기능질환, 통증, 강박증, 약물남용, 만성질환, 불안, 음식섭취이상, 편두통, 실금과 같은 질환의 치료 또는 예방에 사용할 수 있는 화합물과 조성물의 발견을 요구하고 있다. 특히, 시부트라민과 관련된 부작용을 유발시키지 않으면서 이런 질환과 이상을 치료 또는 예방하는데 사용할 수 있는 화합물과 조성물이 필요하다.

3. 본 발명의 요약

본 발명은 사람을 비롯한 동물에서 신경 모노아민 수용을 저해함으로써 완화시키는 질환의 치료 및 예방을 위한 방법, 제약학적 조성물, 약형에 관한다. 이런 질환의 예로는 발기기능장애, 정서장애, 체중증가나 비만, 뇌기능질환, 통증, 강박증, 약물남용, 만성질환, 불안, 음식섭취이상, 편두통, 실금이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 본 발명의 방법은 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것으로 구성된다.

본 발명에는 또한, 발기기능장애를 치료 또는 예방하는 방법이 포함되는데, 상기 방법은 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 도파민 재수용 저해물질과 5-HT_3 길항물질의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 부가적으로 투여하는 것으로 구성된다.

본 발명의 제약학적 조성물은 신경 모노아민 재수용 저해물질의 치료요법적 또는 예방적 효과량으로 구성된다. 적절한 신경 모노아민 재수용 저해물질에는 아포모르핀, 라세미와 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 그리고 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 본 발명의 제약학적 조성물은 5-HT_3 길항물질을 비롯한 다른 약물을 추가로 함유할 수 있다.

본 발명에는 라세미와 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질의 효과적인 도파민, 세로토닌, 노르에피네프린 재수용 저해물질로서의 용도가 포함된다. 라세미와 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질에는 (+)-데스메틸시부트라민, (-)-데스메틸시부트라민, (±)-데스메틸시부트라민, (+)-디데스메틸시부트라민, (-)-디데스메틸시부트라민, (±)-디데스메틸시부트라민이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 신경 모노아민(예, 도파민, 세로토닌, 노르에피네프린)의 재수용을 저해하는 방법 및 조성물에 관한다. 따라서, 본 발명은 신경 모노아민 재수용을 저해함으로써 완화시키는 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 도파민 재수용 저해물질의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 부가적으로 투여하는 것으로 구성된다. 적절한 신경 모노아민 재수용 저해물질은 라세미와 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질 및 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물이다.

이 글에서 " 신경 모노아민 재수용을 저해함으로써 완화시키는 질환을 치료 또는 예방하는" 은 비정상적 신경 모노아민 수준과 관련된 이상증상의 경감을 의미한다. 신경 모노아민 재수용을 저해함으로써 완화시키는 질환에는 발기기능장애, 정서장애, 체중증가나 비만, 뇌기능질환, 통증, 강박증, 약물남용, 만성질환, 불안, 음식섭취이상, 편두통, 실금이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

본 발명의 첫번째 구체예는 발기기능장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관하는데, 상기 방법은 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 도파민 재수용 저해물질과 5-HT_3 길항물질의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 부가적으로 투여하는 것으로 구성된다. 적절한 도파민 재수용 저해물질에는 아포모르핀, 시부트라민, 라세미와 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 그리고 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 특히 적절한 도파민 재수용 저해물질은 라세미와 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질이다. 적절한 5-HT_3 길항물질에는 그라니세트론(KYTRIL^R), 메토글로프라미드(REGLAN^R), 온단세트론(ZOFRAN^R), 렌자프라이드, 자코프라이드, 트로피세트론, 광학적으로 순수한 입체이성질체, 활성 대사물질, 그리고 이의 제약학적 수용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

상기 구체예의 적절한 방법에서, 도파민 재수용 저해물질은 경피 또는 점막(예, 비강, 설하 또는 구강)으로 투여한다. 좀더 적절한 방법의 구체예에서, 도파민 재수용 저해물질과 5-HT_3 길항물질은 경피 또는 점막으로 동시 투여한다.

본 발명의 두번째 구체예는 발기기능장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관하는데, 상기 방법은 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것으로 구성된다. 상기 구체예의 적절한 방법에서, 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물은 경피 또는 점막으로 투여한다.

본 발명의 세번째 구체예는 정서장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관하는데, 상기 방법은 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것으로 구성된다. 정서장애에는 의기소침(예, 우울증), 주의력 결핍장애(과다활동으로 인한 주의력 결핍장애 및 주의력결핍/과다활동 질환포함), 양극성질환과 조병질환, 정서이상질환, 순환성장애가 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 이 글에서 " 주의력 결핍 장애" (ADD), " 과다활동으로 인한 주의력 결핍 장애" (ADDH), " 주의력결핍/과다활동 질환" (AD/HD)은 당분야에서 통용되는 의미를 따른다(Diagonostic and Statistical Mannual of Mental Disorders, Fourth Ed., American Psychatric Association, 1997(DSM-IV^{TM}), Diagonostic and Statistical Mannual of Mental Disorders, 3rd Ed., American Psychatric Association, 1981(DSM-IV^{TM})).

상기 구체예의 적절한 방법은 주의력결핍 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관하는데, 상기 방법은 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것으로 구성된다. 주의력결핍 장애의 치료 또는 예방에서, 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질은 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질이고, 좀더 바람직하게는 (-)-데스메틸시부트라민 또는 (-)-디데스메틸시부트라민이다.

상기 구체예의 다른 적절한 방법은 의기소침을 치료 또는 예방하는 방법에 관하는데, 상기 방법은 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것으로 구성된다. 이 글에서 " 의기소침을 치료 또는 예방하는" 은 감정변화, 격렬한 슬픔, 절망, 정신지체, 의식상실, 염세적인 근심, 분노, 자기-비하의 경감을 의미한다. 물리적 변화 또한, 이런 방법으로 완화 또는 예방할 수 있는데, 이런 물리적 변화에는 불면증, 식욕감퇴, 정력과 성적충동의 저하, 비정상적인 호르몬 24시간 리듬이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

본 발명의 네번째 구체예는 체중 증가나 비만을 치료 또는 예방하는 방법에 관하는데, 상기 방법은 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것으로 구성된다. 이 글에서 " 체중 증가나 비만을 치료 또는 예방하는" 은 체중 감소, 과체중의 경감, 체중증가의 경감, 체중증가 예방을 의미하는데, 과체중과 체중 증가는 불필요한 음식소비로 인해 발생한다.

본 발명의 다섯번째 구체예는 뇌기능 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관하는데, 상기 방법은 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것으로 구성된다. 뇌기능 장애에는 노인성 치매, 알츠하이머형 치매, 기억상실, 건망증, 의식곤란, 의식불명, 주의력저하, 언어장애, 파킨슨씨병, 렌녹스증후군, 자폐증, 간질, 정신분열증, 과운동성 증후군이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 뇌기능 장애는 뇌혈관질환(예, 뇌경색, 뇌출혈, 뇌죽상경화증, 뇌혈관 혈전증, 머리손상) 및 의식곤란, 노인성 치매, 의식불명, 주의력저하, 언어장애에서 선택되는 증상을 보이는 질환을 포함하지만, 이들에 국한시키지 않는 요인에 의해 유도될 수 있다. 이 글에서 " 뇌기능 장애를 치료 또는 예방하는" 은 뇌기능 장애와 관련된 하나 또는 복수 증상의 경감 또는 예방을 의미한다.

본 발명의 여섯번째 구체예는 만성 통증을 비롯한 통증을 치료 또는 예방하는 방법에 관하는데, 상기 방법은 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것으로 구성된다.

본 발명의 일곱번째 구체예는 강박증을 치료 또는 예방하는 방법에 관하는데, 상기 방법은 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것으로 구성된다.

본 발명의 여덟번째 구체예는 약물남용을 치료 또는 예방하는 방법에 관하는데, 상기 방법은 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것으로 구성된다. 이 글에서 " 약물남용" 에는 약물 또는 알코올의 남용 및 이로 인한 신체적 또는 정신적 중독이 포함된다. " 약물남용" 은 당분야에서 통용되는 의미를 따른다(DSM-IV^{TM}, DSM-III^{TM}).

상기 구체예에서 적절한 방법은 코카인 또는 헤로인 남용을 치료 또는 예방하는 방법이다.

본 발명의 아홉번째 구체예는 니코틴중독을 치료 또는 예방하는 방법에 관하는데, 상기 방법은 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것으로 구성된다. 니코틴 중독에는 모든 알려진 형태의 니코틴 중독, 예를 들면, 궐련, 시가 또는 파이프 흡연 및 담배껌 중독이 포함된다.

본 발명의 열번째 구체예는 흡연중단을 유도하는 방법에 관하는데, 상기 방법은 흡연 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 효과량을 투여하는 것으로 구성된다.

상기 구체예의 적절한 방법에서, 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물은 경구, 점막 또는 경피로 투여한다. 좀더 적절한 방법에서, 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물은 경피로 투여한다.

상기 구체예에서 다른 적절한 방법은 흡연중단을 유도하는 방법에 관하는데, 상기 방법은 흡연 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물 및 니코틴의 치료요법적 효과량을 추가로 투여하는 것으로 구성된다. 바람직하게는, 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물 및 니코틴은 경구, 점막 또는 경피로 투여한다. 좀더 바람직하게는, 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물 및 니코틴은 경피로 투여한다.

상기 구체예에서 다른 방법은 흡연중단과 관련된 체중증가를 치료 또는 예방하는 방법에 관하는데, 상기 방법은 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물 및 니코틴의 치료요법적 효과량을 추가로 투여하는 것으로 구성된다.

본 발명의 열한번째 구체예는 기면발작, 만성 피로 증후군, 계절적 정서장애, 근섬유통, 월경전 증후군(또는 월경전 불쾌 장애)에서 선택되는 만성 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한다. 상기 방법은 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것으로 구성된다.

상기 구체예의 적절한 방법은 월경전 증후군, 기면발작, 만성 피로를 치료 또는 예방하는 방법이다.

본 발명의 열두번째 구체예는 불안을 치료 또는 예방하는 방법에 관하는데, 상기 방법은 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것으로 구성된다.

본 발명의 열세번째 구체예는 음식섭취이상을 치료 또는 예방하는 방법에 관하는데, 상기 방법은 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것으로 구성된다.

본 발명의 열네번째 구체예는 편두통을 치료 또는 예방하는 방법에 관하는데, 상기 방법은 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것으로 구성된다.

이 글에서 " 강박증" , " 월경전 증후군" . " 불안" , " 음식섭취이상" . " 편두통" 은 당분야의 통상적인 의미를 따른다 (DSM-IV^{TM} , DSM-III ^{TM}). 이들 질환에서 " 치료 또는 예방하는 방법" 은 이들 질환과 관련된 증상 또는 효과를 완화, 예방 또는 경감하는 방법을 의미한다.

본 발명의 열다섯번째 구체예는 실금을 치료 또는 예방하는 방법에 관하는데, 상기 방법은 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것으로 구성된다. 특히, 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질은 배변 실금, 스트레스성 요실금(" SUI"), 방광무력증, 절박성 실금, 수동 실금, 일류성 실금을 치료하는데 사용할 수 있다.

이 글에서 " 요실금을 치료 또는 예방하는" 은 괄약근 조절을 변형시키는 병리상태, 인식기능의 상실, 방광의 과다팽창, 과반사성 - 방광수축 또는 비자발적 요도이완, 방광과 관련된 근육의 약화 또는 신경학적 비정상을 포함하나 이들에 국한시키지 않은 하나 또는 복수의 원인에 기인한 변 또는 오줌의 비자발적 배출, 적하 또는 누출을 비롯한 실금 증상의 치료, 예방 또는 경감을 의미한다.

상기 구체예에서 적절한 방법은 스트레스성 요실금을 치료 또는 예방하는 방법이다. 상기 구체예의 다른 적절한 방법에서, 환자는 50세이상의 노인 또는 13세미만의 어린이다.

본 발명의 열여섯번째 구체예는 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물로 구성된 제약학적 조성물 및 약형에 관한다. 이들 제약학적 조성물 및 약형은 전술한 방법에 특히 유용하다. 가령, 본 발명의 약형은 경구, 점막(예, 비강, 설하, 구강, 직장, 질), 장관외(예, 정맥내와 근육내), 경피 또는 피하 투여에 적합하다. 본 발명에 적절한 약형은 경구, 점막 또는 경피 투여에 적합하다.

적절한 라세미와 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질에는 (+) - 데스메틸시부트라민, (-) - 데스메틸시부트라민, (±) - 데스메틸시부트라민, (+) - 디데스메틸시부트라민, (-) - 디데스메틸시부트라민, (±) - 디데스메틸시부트라민이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

광학적으로 순수한 시부트라민 대사산물이 가장 바람직하다. 이 글에서 " 광학적으로 순수한" 은 조성물이 활성성분의 전체중량에 기초하여, 중량당 90%이상의 원하는 입체이성질체, 바람직하게는 중량당 95%이상의 원하는 입체이성질체, 좀더 바람직하게는 중량당 99%이상의 원하는 입체이성질체을 함유한다는 것을 의미한다. 가령, 광학적으로 순수한 (+) - 데스메틸시부트라민에는 (-) - 데스메틸시부트라민이 실제적으로 존재하지 않는다. 이 글에서 " 실제적으로 존재하지 않는" 은 조성물이 10이하의 중량%, 바람직하게는 5이하의 중량%, 좀더 바람직하게는 1미만의 중량%의 화합물을 보유한다는 것을 의미한다.

라세미와 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물을 본 발명의 방법, 제약학적 조성물, 약형에 사용할 수 있다. 이 글에서 " 제약학적으로 수용가능한 염" 은 제약학적으로 수용가능한 비 - 독성 무기 또는 유기산으로부터 만들어진 염을 의미한다. 무기산에는 염산, 브롬산, 요오드산, 질산, 황산, 인산이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 유기산에는 지방족산, 방향족산, 카르복실산, 설폰유기산이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않고, 상기 설폰유기산에는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 벤젠캠포르설폰산, 구연산, 푸마르산, 글루콘산, 이세티온산, 락트산, 사과산, 점액산, 주석산, 파라 - 톨루엔설폰산, 글리콜산, 글루쿠론산, 말레산, 푸로산, 글루탐산, 안식향산, 안트라닐산, 살리사이클산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본(파모)산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 판토텐산, 벤젠설폰산, 스테아르산, 설파닐산, 알긴산, 갈락투론산이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 특히 적절한 산은 브롬산, 염산, 인산, 황산이고, 이중 염산이 가장 적절하다.

본 발명의 각 방법에서, 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물은 하나 또는 복수의 약리학적 활성화합물과 함께 추가적으로 투여할 수 있다; 다시 말하면, 시부트라민 대사물질 및 한가지이상의 약리학적 활성화합물은 혼합물로, 개별적으로 동시에, 또는 순차적으로 임의의 적당한 루트(예, 경구, 경피 또

는 점막)로 투여한다. 또한, 본 발명의 적절한 제약학적 조성물 및 약형은 제약학적으로 수용가능한 부형제 또는 한가지이상의 추가된 약리학적 활성화합물을 함유할 수 있다.

본 발명의 방법 및 조성물에 사용할 수 있는 추가된 약리학적 활성화합물에는 중추신경계(" CNS")에 작용하는 약물, 예를 들면, 5-HT(예, 5-HT_3과 5-HT_{1A}) 작용물질과 길항물질; 선택적 세로토닌 재수용 저해물질(" SSRIs"); 최면제와 진정제; 항정신병약과 신경이완제, 항불안약물, 항우울제, 기분-안정제를 비롯한 정신병을 치료하는 약물; CNS 자극물질(예, 암페타민); 도파민 수용체 작용물질; 안티몬성 약물; 항공황 약물; 심혈관 약물(예, 베타 차단물질과 수용체 길항제 전환효소 저해물질); 안티바이러스제; 안티진균제; 안티신생물제가 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

CNS에 작용하는 좀더 특이적인 약물에는 SSRIs, 벤조디아제핀 화합물, 트리사이클 항우울제, 항정신병약, 불안완화제, β-아데르날린 길항물질, $5HT_{1A}$ 수용체 길항물질, 5-HT_3 수용체 길항물질이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. CNS에 작용하는 이보다 좀더 특이적인 약물에는 로라제팜, 토목세틴, 올란자핀, 레스피라돈, 부스피론, 하이드록시진, 발리움이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

선택적 세로토닌 재수용 저해물질은 다른 신경활성 수용체에 대해서는 제한적인 친화성을 보이면서 세로토닌의 중추신경계 재수용을 저해하는 화합물이다. SSRIs의 예로는 시탈로프람(CELEXA?); 플루옥세틴(PROZAC?), 플루복사민(LUVOX?); 파록세틴(PAXIL?) 세르트랄린(ZOLOFT?); 베닐라팍신(EFFEXOR?); 광학적으로 순수한 입체이성질체, 활성대사물질, 그리고 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물을 들 수 있지만, 이들에 국한시키지 않는다.

본 발명의 방법과 조성물에 사용할 수 있는 벤조디아제핀 화합물에는Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics,362-373 (9 th ed. McGraw-Hill, 1996)에서 기술한 것들이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 특이적인 벤조디아제핀의 예로는 알프라졸람, 브로티졸람, 클로르디아제폭시드, 클로바잠, 클로나제팜, 클로라제파트, 데목세팜, 디아제팜, 에스타졸람, 플루마제닐, 플루라제팜, 할라제팜, 로라제팜, 미다졸람, 니트라제팜, 노르다제팜, 옥사제팜, 르파제팜, 쿠아제팜, 테마제팜, 트리아졸람, 이의 제약학적 활성대사물질과 입체이성질체, 그리고 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물을 들 수 있지만, 이들에 국한시키지 않는다. 일부 화합물의 상품명을 하기에 제시한다.

알프라졸람은 화학명이 8-클로로-1-메틸-6-페닐-4H-s-트리아졸[4,3-α][1,4]벤조디아제핀으로, XANAX?라는 상품명으로 판매되고 있다. XANAX?은 불안질환(DSM-III™ 의 일반적인 불안질환 진단과 거의 상응하는 장애)의 관리 또는 불안증상의 일시적인 경감을 위해 처방된다(Physician'sDesk Reference ?2516-2521 (53 rd ed., 1999)). 클로로디아제폭시드 염산염은 화학명이 7-클로로-2-(메틸아미노)-5-페닐-3H-1,4-벤조디아제핀-4-산화염산염으로, LIBRIUM?라는 상품명으로 판매되고 있다. LIBRIUM?은 불안질환의 관리 또는 불안증상, 급성 알코올 금단증상, 수술전 우려와 불안의 경감을 위해 처방된다(Physician'sDesk Reference ?1369-1370 (53 rd ed., 1999)).

클로나제팜은 화학명이 5-(2-클로로페닐)-1,3-디하이드로-7-니트로-2H-1,4-벤조디아제핀-2-원으로, KLONOPIN?라는 상품명으로 판매되고 있다. KLONOPIN?은 레녹스-가스토 증후군(변이성 소발작), 무동성발작, 간대성 발작의 치료에 단독으로 또는 보조제로 유용하다. KLONOPIN?은 DSM-IVTM에서 정의한 바와 같이, 광장공포증유무하에 공황질환의 치료에 처방되고 있다(Physician's Desk Reference ? 2688-2691 (53rd ed., 1999)).

클로라제파트 중칼륨염은 화학명이 7-클로로-2,3-디하이드로-2,2-디하이드록시-5-페닐-1H-1,4-벤조디아제핀-3-카르복실중칼륨으로, TRANXENE?라는 상품명으로 판매되고 있다. TRANXENE?는 부분발작의 관리 및 급성 알코올 금단증상의 증상완화를 위한 보조치료법으로, 불안의 관리 또는 불안증상의 일시 경감에 처방된다(Physician'sDesk Reference ?475-476 (53 rd ed., 1999).

디아제팜은 화학명이 7-클로로-1,3-디하이드로-1-메틸-5-페닐-2H-1,4-벤조디아제핀-2-원으로, VALIUM?라는 상품명으로 판매되고 있다. VALIUM?은 불안의 관리 또는 불안증상의 일시 경감에 처방된다(Physician'sDesk Reference ?2735-2736 (53 rd ed., 1999)).

에스타졸람은 화학명이 8-클로로-6-페닐-4H-s-트리아졸[4-3-α][1,4]벤조디아제핀으로, PROSOM™ 라는 상품명으로 판매되고 있다. PROSOMTM™ 은 숙면의 어려움, 빈번한 야간 눈뜸 또는 이른 아침 눈뜸으로 특징지어지는 불면증의 단기관리에 처방된다(Physician'sDesk Reference ?473-475 (53rd ed., 1999)).

플루마제닐은 화학명이 에틸 8-플루오르-5,6-디하이드로-5-메틸-6-옥소-4H-이미다졸[1,5-α][1,4]벤조디아제핀-3-카르복실산염으로, ROMAZICON?라는 상품명으로 판매되고 있다. ROMAZICON?은 진단과 치료과정을 위해 벤조디아제핀으로 전신 마취시키거나 또는 이를 유지시키는 경우에 벤조디아제핀의 마취효과의 완전 또는 부분적 경감, 또는 벤조디아제핀 과다용량의 관리를 위해 처방된다(Physician'sDesk Reference ?2701-2704 (53rd ed., 1999)).

플루라제팜의 염산염은 화학명이 7-클로로-1-[2-(디에틸아미노)에틸]-5-(o-플루오르페닐)-1,3-디하이드로-2H-1,4-벤조디아제핀-2-원 중염산염으로, DALMANE?라는 상품명으로 판매되고 있다. DALMANE?은 숙면의 어려움, 빈번한 야간 눈뜸 또는 이른 아침 눈뜸으로 특징지어지는 불면증의 치료에 유용한 최면제다(Physician'sDesk Reference?2520 (52rd ed., 1998)).

로라제팜은 화학명이 7-클로로-5-(o-클로로페닐)-1,3-디하이드로-3-하이드록시-2H-1,4-벤조디아제핀-2-원으로, ATIVAN?라는 상품명으로 판매되고 있다. ATIVAN?은 불안질환의 관리 또는 우울증상과 관련된 불안증상의 일시경감에 처방된다(Physician'sDesk Reference ?3267-3272 (53rd ed., 1999)).

미다졸람의 염산염은 화학명이 8-클로로-6-(2-플로오르페닐)-1-메틸-4H-이미다졸[1,5-α][1,4]벤조디아제핀 염산염으로, VERSED?라는 상품명으로 판매되고 있다. VERSED?은 수술전 마취/불안제거/건망증 및 전신마취를 위해 처방된다(Physician'sDesk Reference ?3267-3272 (53rd ed., 1999)).

옥사제팜은 화학명이 7-클로로-1,3-디하이드로-3-하이드록시-5-페닐-2H-1,4벤조디아제핀-2-원으로, SERAX?라는 상품명으로 판매되고 있다. SERAX?은 불안질환의 관리 또는 불안증상의 일시경감에 처방된다(Physician'sDesk Reference ?3267-3272 (53rd ed., 1999)).

쿠아제팜은 화학명이 7-클로로-5-(o-플루오르-페닐)-1,3-디하이드로-1-(2,2,2-트리플루오르에틸)-2H-1,4--벤조디아제핀-2-티온으로, DORAL?라는 상품명으로 판매되고 있다. DALMANE?은 숙면의 어려움, 빈번한 야간 눈뜸 또는 이른 아침 눈뜸으로 특징지어지는 불면증의 치료에 처방된다(Physician'sDesk Reference ?2958 (53nded., 1998)).

테마제팜은 화학명이 7-클로로-1,3-디하이드로-3-하이드록시-1-메틸-5-페닐-2H-1,4-벤조디아제핀-2-원으로, RESTORIL?라는 상품명으로 판매되고 있다. RESTORIL?은 불면증의 단기치료에 처방된다(Physician'sDesk Reference?2075-2078 (53rd ed., 1999)).

트리아졸람은 화학명이 8-클로로-6-(o-클로로페닐)-1-메틸-4H-s-트리아-졸로-[4,3-α][1,4]-벤조디아제핀으로, HALCION?라는 상품명으로 판매되고 있다. HALCION?은 불면증의 단기치료에 처방된다(Physician'sDesk Reference?2490-2493 (53rd ed., 1999)).

임상의, 내과의사 또는 정신과의사는 임의의 질환을 치료 또는 예방하기 위하여, 상기 화합물중 어떤 화합물을 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물과 혼합할 것인지 용이하게 인지할 수 있다.

전술한 바와 같이 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물 및 벤조디아제핀을 혼합하여 치료 또는 예방할 수 있는 질환에는 이 글에서 제시한 정서장애(예, 우울증), 불안, 음식섭취이상, 뇌기능이상이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

본 발명에는 또한, 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물 및 항정신약물로 혼합구성된 제약학적 조성물 및 이를 이용하는 방법이 포함된다.

항정신약물은 주로, 흥분과 이성상실로 나타나는 정신병 또는 다른 심각한 정신질환 환자의 관리에 사용된다. 이들 약물은 항구토와 항히스타민 효과 및 무통, 마취, 전신 마취를 강화시키는 능력을 비롯하여, 임상적으로 유용한 성질을 보유한다. 특이적인 항정신약물은 트리사이클 항정신약물로, 이것은 3가지 서브타입: 페노티아진, 티옥산텐, 다른 헤테로사이클 화합물로 나누어지는데, 이들 모두 본 발명의 방법과 조성물에 사용할 수 있다(Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 404 (9th ed. McGraw-Hill, 1996)).

특이적인 트리사이클 항정신 화합물에는 클로르프로마진, 메소리다진, 티오리다진, 아세토페나진, 플루페나진, 페르페나진, 트리플루오페라진, 클로르프로틱센, 티오틱센, 클로자핀, 할로페리돌, 록사핀, 몰린돈, 피모지드, 리스페리돈, 데시프라민, 이의 제약학적 활성대사물질과 입체이성질체, 그리고 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 이들중 일부 화합물의 상품명을 하기에 제시한다.

클로르프로마진은 화학명이 10-(3-디메틸아미노프로필)-2-클로로페노티아진으로, THORAZINE®라는 상품명으로 판매되고 있다. THORAZINE®은 정신질환의 증상관리에 처방된다(Physician'sDesk Reference ®3101-3104 (53rd ed., 1999)).

메소리다진의 베실레이트염은 화학명이 10-[2(1-메틸-2-피페리딜)에틸]-2-메틸-실피닐)-페노티아진으로, SERENTIL®라는 상품명으로 판매되고 있다. SERENTIL®은 정신분열증, 정신박약과 만성대뇌증후군에서 행동문제, 알코올중독, 심리신경증상의 치료에 처방된다(Physician'sDesk Reference ®764-766 (53rd ed., 1999)).

페르페나진은 화학명이 4-[3-(2-클로로페노티아진-10-일)-프로필]-1-피페라진에탄올로, TRILAFON®라는 상품명으로 판매되고 있다. TRILAFON®은 정신질환 증상의 관리 및 성인의 심한 멀미와 구토 조절에 처방된다(Physician'sDesk Reference ®2886-2888 (53rd ed., 1999)).

트리플루오페라진은 화학명이 10-[3-(4-메틸-1-피페라지닐)-프로필]-2-(트리플루오르메틸)-10H-페노티아진으로, STELAZINE®라는 상품명으로 판매되고 있다. STELAZINE®은 정신질환의 관리 및 전반적인 비-정신적 불안의 단기치료에 처방된다(Physician'sDesk Reference ®3092-3094 (53rd ed., 1999)).

티오틱센은 화학명이 N,N-디메틸-9-[3-(4-메틸-1-피페라지닐)-프로필리덴]티옥산텐-2-설폰아마이드로, NAVANE®라는 상품명으로 판매되고 있다. NAVANE®은 정신질환 증상의 관리에 처방된다(Physician'sDesk Reference®2396-2399 (53rd ed., 1999)).

클로자핀은 화학명이 8-클로로-11-(4-메틸-1-피페라지닐)-5H-디벤조[b,e][1,4]디아제핀으로, CLOZATIL ®라는 상품명으로 판매되고 있다. CLOZATIL®은 표준 항정신 약물 치료에 적절히 반응하지 않는 심각한 정신분열증 환자의 관리를 위해 처방된다(Physician'sDesk Reference ®2004-2009 (53rd ed., 1999)).

할로페리돌은 화학명이 4-[4-(p-클로로페닐)]-4-하이드록시-피페리도놀-4'-플루오르부티로페논으로, HALDOL®라는 상품명으로 판매되고 있다. HALDOL®은 장기간의 장관외 항정신약물치료를 필요로 하는 환자의 관리를 위해 처방된다(Physician'sDesk Reference ®2190-2192 (53rd ed., 1999)).

록사핀은 화학명이 2-클로로-11-(4-메틸-1-피페라지닐)디벤즈[b,f][1-4]옥삭제핀으로, LOXITANE ®라는 상품명으로 판매되고 있다. LOXITANE®은 정신질환증상의 관리를 위해 처방된다(Physician'sDesk Reference ®3224-3225 (53rd ed., 1999)).

몰린돈은 화학명이 3-에틸-6,7-디하이드로-2-메틸-5-(모르폴리노메틸)인돌-4(5H)-원 염산염으로, MOBAN ®라는 상품명으로 판매되고 있다. MOBAN®은 정신질환 증상의 관리를 위해 처방된다(Physician'sDesk Reference ®978-979 (53rd ed., 1999)).

피모지드는 화학명이 1-[1-[4,4-비스(4-플루오르페닐)부틸]4-피페리디닐]-1,3-디하이드로-2H-벤즈이미다졸-2-원으로, ORAP®라는 상품명으로 판매되고 있다. ORAP®은 표준 항정신 약물 치료에 충분히 반응하지 않는 심각한 정신분열증 환자의 관리를 위해 처방된다(Physician'sDesk Reference ®1054-1056 (53rd ed., 1999)).

리스페리돈은 화학명이 3-[2-[4-(6-플루오르-1,2-벤즈이속카졸-3-일)-1-피페리디닐]에틸]-6,7,8,9-테트라하이드로-2-메틸-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-원으로, RISPERDAL®라는 상품명으로 판매되고 있다. RISPERDAL®은 정신질환 증상의 관리를 위해 처방된다(Physician'sDesk Reference®1432-1436 (53rd ed., 1999)).

데시프라민의 염산염은 화학명이5H-디벤즈[bf]아제핀-5-프로파나민-10,11-다하이드로-N-메틸-모노염산염으로, NORPRAMIN®라는 상품명으로 판매되고 있다. NORPRAMIN®은 우울증 치료에 처방된다(Physician'sDesk Reference®1332-1334 (53rd ed., 1999)).

라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물 및 항정신 화합물(특히, 트리사이클 항정신 화합물)을 이용하여 치료 또는 예방할 수 있는 질환에는 정서장애(예, 우울증), 불안, 음식섭취이상, 뇌기능장애(예, 정신분열증)이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

본 발명에는 또한, 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물 및 5-HT_{1A} 수용체 길항물질 또는 β-아데르날린 길항물질로 혼합구성된 제약학적 조성물 및 이를 이용하는 방법이 포함된다. 본 발명의 방법 및 조성물에 사용할 수 있는 5-HT_{1A} 수용체 길항물질 또는 β-아데르날린 길항물질에는 알프레놀롤; WAY 100135; 스피페론; 핀돌롤; (S)-UH-301; 펜부톨롤; 프로프라놀롤; 테르타톨롤; U.S. Patent No. 5,552,429에서 공개한 화학식 I 화합물; 이의 제약학적 활성대사물질과 입체이성질체; 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매물질, 포접화합물이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

알프레놀롤은 화학명이 1-(1-메틸에틸)아미노-3-[2-(2-프로페닐)페녹시]-2-프로판올로, U.S. Patent No. 3,446,325에서 공개하였다.

WAY 100135은 화학명이 N-(t-부틸)-3-[4-(2-메톡시페닐)-피페라진-1-일]-2-페닐프로판아마이드로, U.S. Patent 4,988,814에서 공개하였다(Cliffeet al., J. Med. Chem.,36:1509-1510 (1993) 참고).

스피페론은 화학명이 8-[4-(4-플루오르페닐)-4-옥소부틸]-1-페닐-1,3,8-트리아자스피로[4,5]데칸-4-원으로, U.S. Patent No. 3,155,669와 3,155,670에서 공개하였다(Middlmisset al., Neurosci. and Biobehav. Rev.,16:75-82(1992) 참고).

핀돌롤은 화학명이 4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노프로폭시)-인돌로, U.S. Patent No. 3,471,515에서 공개하였다(Dreshfieldet al., Neurochem. Res.,21(5):557-562(1996) 참고).

(S)-UH-301은 화학명이 (S)-5-플루오르-8-하이드록시-2-디프로필아미노-테트랄린으로, 약리학자와 제약분야의 화학자들에게 공지된 것이다(Hillyeret al., J. Med. Chem.,33:1541-44(1990) and Moreauet al., Brain Res. Bull.,29:901-04(1992) 참고).

펜부톨롤은 화학명이 1-(t-부틸아미노)-2-하이드록시-3-(2-사이클로펜틸-페녹시)프로판으로, LEVATOL®라는 상품명으로 판매되고 있다. LEVATOL®은 경미한 내지 중등도의 동맥 고혈압 치료에 처방된다(Physician'sDesk Reference®2908-2910 (53rd ed., 1999)).

프로프라놀롤의 염산염은 화학명이 1-이소프로필아미노-3-(1-나프탈레닐옥시)-2-프로판올염산으로, INDERAL®라는 상품명으로 판매되고 있다. INDERAL®은 고혈압 관리에 처방된다(Physician'sDesk Reference®3307-3309 (53rd ed., 1999)).

테르타톨롤은 화학명이 8-(3-t-부틸아미노-2-하이드록시프로필옥시)-티오크로만으로, U.S. Patent No. 3,960,891에서 공개하였다.

라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물 및 5-HT_{1A} 수용체 길항물질로 혼합구성된 제약학적 조성물로 치료 또는 예방할 수 있는 질병에는 우울증, 강박증, 음식섭취이상, 고혈압, 편두통, 본태성 진전증, 대동맥하 비대성 협착, 갈색세포종이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 치료 또는 예방할 수 있는 특이적 질환은 외상후 우울증 장애다.

라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물 및 β-아데르날린 길항물질로 혼합구성된 제약학적 조성물로 치료 또는 예방할 수 있는 질병에는 급성 심근경색 후 우울증이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 특이적 β-아데르날린 길항물질에는S(-)핀돌롤, 펜부톨롤, 프로프라놀롤이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

본 발명에는 또한, 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물 및 벤조디아제핀 또는 비-트리사이클 약물로 혼합구성된 제약학적 조성물 및 이를 이용하는 방법이 포함된다. 이런 추가된 제약학적 활성화합물의 예로는 올란자핀, 부스피론, 하이드록시진, 토목세틴, 이의 제약학적 활성대사물질과 입체이성질체, 그리고 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물을 들 수 있지만, 이들에 국한시키지 않는다.

올란자핀은 화학명이 2-메틸-4-(4-메틸-1-피페라지닐)-10H-티에노[2,3-b] [1,5]벤조디아제핀으로, ZYPREXA™라는 상품명으로 판매되고 있다. ZYPREXA™은 정신질환 증상의 관리를 위해 처방된다(Physician'sDesk Reference™ 1641-1645 (53rd ed., 1999)).

부스피론의 염산염은 화학명이 8-[4-[4-(2-피리미디닐)-1-피페라지닐]부틸]-8-아자스피로-[4.5]데칸-7,9-디온 모노염산염으로, BUSPAR™라는 상품명으로 판매되고 있다. BUSPAR™은 불안질환의 관리 또는 불안증상의 일시 경감을 위해 처방된다(Physician'sDesk Reference™ 823-825 (53rd ed., 1999)).

하이드록시진의 염산염은 화학명이 1-(p-클로로벤즈하이드릴)-4[2-(2-하이드록시에톡시)-에틸]피페라진 중염산염으로, ATARAX™라는 상품명으로 판매되고 있다. ATARAX™은 정신신경증과 관련된 불안과 긴장의 증상완화에 처방되고, 불안이 명백하게 나타난 기질적 장애상태에서 보조제로 사용된다(Physician'sDesk Reference™ 2367-2368 (53rd ed., 1999)).

라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물 및 로라제팜, 토목세틴, 올라자핀, 레스피라돈, 부스피론, 하이드록시진, 발리움, 이의 제약학적 활성대사물질과 입체이성질체, 그리고 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물에서 선택되는 화합물로 혼합구성된 제약학적 조성물로 치료 또는 예방할 수 있는 질병에는 불안, 우울증, 고혈압, 주의력 결핍 장애가 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물 및 전술한 하나 또는 복수의 제약학적 활성화합물의 모든 혼합조성물이 유용하고 귀중하지만, 이들중 특정 혼합조성물이 특히 적절하다. 적절한 혼합조성물의 예에는 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물 및 다음중의 한가지와의 혼합조성물이 포함된다:

알프라졸람; 쿠아제팜; 알프레놀롤;

브로티졸람; 테마제팜; WAY 100135;

클로로디아제폭시드; 트리아졸람; 스피페론;

클로바잠; 클로르프로마진; S(-)-핀돌롤;

클로나제팜; 메소리다진; R(+)-핀돌롤;

클로라제파트; 티오리다진; 라세미 핀돌롤;

데목세팜; 아세토페나진; (S)-UH-301;

디아제팜; 플루페나진; 펜부톨롤;

에스타졸람; 페르페나진; 프로프라놀롤;

플루마제닐; 트리플루오페라진; 테르타톨롤;

플루라제팜; 클로르프로틱센; 데시프라민;

할라제팜; 티오틱센; 클로니딘;

로라제팜; 클로자핀; 올란자핀;

미다졸람; 할로페리돌; 메틸페니다트;

니트라제팜; 록사핀; 부스피론;

노르다제팜; 몰린돈; 하이드록시진;

옥사제팜; 피모지드; 토목세틴;

파라제팜; 리스페리돈.

4.1. 시부트라민 대사물질의 합성

라세미 시부트라민, 데스메틸시부트라민, 디데스메틸시부트라민은 당분야에 공지된 방법으로 만들 수 있다(U.S. Patent No. 4,806,570;J.Med. Chem.,2540 (1993)(토실레인션화와 아지드 치환); Butler, D.,J. Org. Chem.,36:1308 (1971)(DMSO에서 사이클로알킬화);Tetrahedron Lett.,155-528 (1980)(벤젠내부 니트릴에 그리그나드 첨가);Tetrahedron Lett.,857 (1997) (아지드에 OH 첨가) Jeffery, J.E.,et al., J.Chem. Soc. Perkin. Trans1,2583(1996)). 라세미 시부트라민을 제조하는 적절한 방법은 하기 실시예 1에서 제시한다.

라세미 시부트라민, 데스메틸시부트라민, 디데스메틸시부트라민은 서로 만들 수 있다. 다른 화합물로부터 특정 화합물을 제조하는 적절한 방법은 하기 실시예 2, 3, 8에서 제시한다. 시부트라민의 광학적으로 순수한 거울상이성질체는 당분야에 공지된 기술을 이용하여 만들 수 있다. 적절한 기술은 광학적 활성분해약물로 만들어진 부분입체이성질성 염의 분별결정에 의한 분해다(" Enantiomers, Racemates and Resolutions, " by J. Jacques, A. Collet, and S.H.Wilen, (Wiley-Interscience, New York, 1981); S.H. Wilen, A. Collet, and J.Jacques,Tetrahedron, 2725(1977); E.L.ElielStereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill, NY,1962); and S.H. WilenTables of Resolving Agents and Optical Resolutions268 (E.L. Eliel ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame,IN 1972)).

시부트라민, 데스메틸시부트라민, 디데스메틸시부트라민은 염기성 아민이기 때문에, 광학적으로 순수한 키랄산 분해약물을 첨가하여 분별결정에 의한 분리에 적합한 이들 화합물의 부분입체이성질성 염을 만든다. 적절한 분해약물에는 광학적으로 순수한 주석산, 캠포르설포산, 만델산, 이들의 유도체가 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 시부트라민, 데스메틸시부트라민, 디데스메틸시부트라민의 광학적으로 순수한 이성질체는 사용된 특정 산분해용액과 산거울상이성질체의 용해도에 따라 결정화된 부분입체이성질체 또는 모액(母液)으로부터 수거할 수 있다. 이렇게 수거된 특정 시부트라민 또는 시부트라민 대사물질의 정체와 광학적 순도는 편광분석법 또는 다른 분석방법으로 측정할 수 있다.

라세미와 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질은 가급적, Jeffery, J.E.,et al., J. Chem. Soc. Perkin. Trans1, 2 583(1996)에서 제시한 방법으로 직접 합성한다. 라세미 데스메틸시부트라민을 직접 합성하는 적절한 방법은 사이클로부탄카르보니트릴(CCBC)를 환원시켜 알데하이드 중간물질을 만드는 것인데, 이후 상기 중간물질은 아민, 예를 들면, 메틸아민과 반응시킨다. 이런 방법은 하기 실시예 4에서 응용한다.

라세미 데스메틸시부트라민을 직접 합성하는 다른 적절한 방법은 CCBC와 화학식 i-BuMX의 화합물을 반응시키는 것인데, 여기서 X는 Br 또는 I이고, M은 Li, Mg, Zn, Cr, Mn에서 선택된다. 가급적, 화합물은 화학식 i-BuMbBr이 된다. 이후, 이런 반응에서 만들어진 산물은 산화되어 질소원자에 결합된 알데하이드로 구성되는 중간물질로 전환되는데, 상기 중간물질에 루이스 산을 첨가하여 최종적으로 데스메틸시부트라민으로 전환시킨다. 적절한 루이스 산은 BH_3-THF, BF_3-THF, La(O-i-Pr)$_3$, Zr(O-i-Pr)$_4$,Ti-(O-i-Pr)$_2Cl_2$, $SnCl_4$, $MgBr_2$-OEt_2에서 선택된다. 가장 적절한 루이스 산은 BF_3-THF이다. 이런 방법은 실시예 5에서 응용한다.

데스메틸시부트라민의 거울상이성질체는 전술한 바와 같이 키랄염의 형성으로 분해시킬 수 있다. 키랄염을 형성시키는데 사용하는 적절한 키랄산에는 주석산과 만델산이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 주석산을 사용하는 경우에 적절한 용매에는 에탄올/물과 이소프로필 알코올/물이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 만델산을 사용하는 경우에 적절한 용매는 에틸 아세테이트/헥산이다. 데스메틸시부트라민의 분해는 하기 실시예 6과 7에서 보인다.

라세미 디데스메틸시부투라민을 직접 합성하는 적절한 방법은 CCBC와 화학식 i-BuMX의 화합물을 반응시키는 것인데, 여기서 X는 Br 또는 I이고, M은 Li, Mg, Zn, Cr, Mn에서 선택된다. 가급적, 화합물은 화학식 i-BuMbBr이 된다. 이후, 이런 반응에서 만들어진 산물은 적당한 반응조건에서 환원시킨다. 이런 방법은 실시예 9에서 응용한다.

디데스메틸시부트라민의 거울상이성질체는 전술한 바와 같이 키랄염의 형성으로 분해시킬 수 있다. 키랄염을 형성시키는데 사용하는 적절한 키랄산에는 주석산이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 적절한 용매에는 아세토니트릴/물/메탄올과 아세노니트릴/메탄올이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 디데스메틸시부트라민의 분해는 하기 실시예 11과 12에서 보인다.

4.2 제약학적 조성물과 이의 이용방법

질환 또는 이상의 단기 또는 장기 관리에서 활성 성분의 예방적 또는 치료요법적 용량의 정도는 치료할 질환 또는 이상의 심한 정도와 투여경로에 따라 달라지게 된다. 또한, 용량과 투여빈도는 연령, 체중, 반응, 환자의 과거 치료경력에 따라 달라지게 된다. 당업자는 이런 요소를 고려하여 적절한 섭생을 용이하게 선택할 수 있다.

이 글에서 밝힌 질환의 치료 또는 예방에 적합한 일일 용량은 당업자가 용이하게 결정할 수 있다. 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질의 권고량은 아침에 단일복용 또는 하루동안 분할복용으로, 일일 0.1 mg 내지 60 mg이 된다. 바람직하게는, 일일 용량은 2 mg 내지 30 mg이고, 좀더 바람직하게는 5 mg 내지 15 mg이 된다.

라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라미 대사물질과 함께 부가적으로 투여할 수 있는 추가된 제약학적 활성화합물의 적당한 일일 복용범위는 기존 문헌 및Physician'sDesk Reference ? (53rd ed., 1999)에서 권고한 용량에 따라 당업자가 용이하게 결정할 수 있다.

가령, 5-HT_3 길항물질의 적당한 일일 복용범위는 당업자가 용이하게 결정할 수 있는데, 전술한 요인 및 사용한 특정 5-HT_3 길항물질에 따라 달라지게 된다. 일반적으로, 이 글에서 밝힌 질환의 예방 또는 치료를 위한 5-HT_3 길항물질의 전체 일일 분량은 0.5 mg 내지 500 mg, 바람직하게는 1mg 내지 350 mg, 좀더 바람직하게는 2 mg 내지 250 mg이 된다.

가급적, 본 발명 활성화합물의 치료요법적 또는 예방적 투여는 적은 용량, 예를 들면, 2 mg 내지 8 mg 시부트라민 대사물질 및 선택적으로 15 mg 내지 60 mg 5-HT_3 길항물질로 시작하고, 필요한 경우 환자의 전반적인 반응에 따라 단일복용 또는 분할복용으로 일일 권고량까지 증가시킨다. 65세 이상의 노인은 환자의 전반적인 반응에 따라 일일 5 mg 내지 30 mg 범위에서 시부트라민 대사물질을 투여하여야 한다. 이들 범위를 벗어난 용량을 사용할 수도 있는데, 제약학분야에 통상적인 지식을 가진 자라면 용이하게 이를 판단할 수 있을 것이다.

전술한 용량과 투여빈도는 이 글에서 사용된 " 치료요법적 효과" . " 예방적 효과" , " 치료요법적 또는 예방적 효과" 라는 용어에 포함된다. 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질의 양의 측면에서, 이들 용어에는 라세미 시부트라민의 투여과 관련된 부작용을 훨씬 적게 유도하는 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질의 양이 포함된다. 라세미 시부트라민과 관련된 부작용에는 양와위(supine)와 심장 박동의 상당한 증가(빈맥포함), 혈압증가(고혈압), 정신운동 증가, 구강건조, 충치, 변비, 핍한증, 어지러움, 긴장, 동공산대, 발작, 담석형성, 신장/간 기능장애, 열, 관절염, 흥분, 다리 경련, 과다긴장, 비정상적 사고, 기관지염, 호흡곤란, 가려움증, 약시, 월경 질환, 반상출혈/출혈 질환, 간질성 신염, 신경통이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다(Physician'sDesk Reference ? 1494-1498 (53rd ed., 1999)).

본 발명의 방법에 따른 2가지 이상의 활성성분은 동시에 또는 순차적으로 추가투여할 수 있다. 가령, 도파민 재수용 저해물질과 5-HT_3 길항물질은 혼합하여, 개별적으로 동시에, 또는 순차적으로 투여할 수 있다.

활성성분의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 환자에 제공하기 위하여, 적당한 임의의 투여경로를 이용할 수 있다. 가령, 경구, 점막(예, 비강, 설하, 구강, 직장, 질), 장관외(예, 정맥내, 근육내), 경피, 피하경로를 사용할 수 있다. 적절한 투여경로에는 경구, 경피, 점막이 포함된다. 전술한 바와 같이, 발기기능장애의 치료 또는 예방을 위한 활성성분은 가급적, 점막 또는 경피로 투여한다. 이런 경로에 적합한 약형에는 경피패치, 안구용액, 스프레이, 에어로졸이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 경피 조성물은 크림, 로션 또는 에멀젼형태를 취할 수 있는데, 이들은 피부에 도포하기 위한 적당한 접착제내에 포함시키거나 또는 당분야에서 이런 목적에 통상적으로 사용되는 매트릭스 또는 저장기형태의 경피패치에 포함시킬 수 있다.

적절한 경피 약형은 " 저장기형" 또는 " 매트릭스형" 패치가 되는데, 이것은 특정 시간동안 피부에 붙여, 활성성분의 소요량이 침투하도록 한다. 가령, 활성성분이 시부트라민 대사물질인 경우에 패치는 24시간동안 붙여 일일 0.1 mg 내지 60 mg의 용량을 제공한다. 바람직한 일일 분량은 2 mg 내지 30 mg이고, 좀더 바람직한 일일 분량은 5 mg 내지 15 mg이 된다. 패치는 활성성분을 환자에게 지속적으로 투여해야하는 경우 새로운 패치로 교체할 수 있다.

본 발명의 다른 약형에는 정제, 캐플릿, 당, 마름모꼴 정제, 현탁액, 좌약, 연고, 습포제(찜질약), 파스트, 분말, 붕대, 크림, 고약, 용액, 캡슐, 연신축성 젤라틴 캡슐, 패치가 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

한 구체예에서, 본 발명의 제약학적 조성물과 약형은 도파민 재수용 저해물질(예, 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물) 및 선택적으로 추가된 약리학적 활성화합물(예, 5-HT_3 길항물질)로 구성된다. 적절한 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질은 (+)-데스메틸시부트라민, (-)-데스메틸시부트라민, (±)-데스메틸시부트라민, (+)-디데스메틸시부트라민, (-)-디데스메틸시부트라민, (±)-디데스메틸시부트라민이다. 제약학적 조성물과 약형은 제약학적으로 수용가능한 담체 및 당분야에 공지된 다른 치료요법적 성분을 함유할 수 있다.

실질적으로, 활성성분은 통상적인 제약학적 화합기술에 따라 제약학적 담체로 비손상 혼합물과 결합시킬 수 있다. 담체는 투여에 적합한 제제형태에 따라 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 약형용 조성물 제조에서, 경구 액형제제(예, 현탁액, 용액, 엘렉시르)또는 에어로졸의 경우 담체로는 물, 글리콜, 기름, 알코올, 조미료, 방부제, 착색제등과 같은 일상적인 제약학적 매개물을 사용할 수 있다; 또는 경구 고형제제의 경우 담체로는 전분, 당, 미세-결정 셀룰로오스, 희석제, 과립화약물, 윤활제, 교결제, 붕해제를 사용하고, 락토오스는 가급적 사용하지 않는다. 가령, 적당한 담체에는 분말, 캡슐, 정제가 포함되는데, 액형제제보다 고형 경구제제가 선호된다.

투여의 용이함으로 인해 정제와 캡슐은 가장 유리한 경구 약형이 되는데, 이런 경우 제약학적 고형담체를 사용한다. 원하는 경우, 정제는 표준 수화 또는 비수화 기술로 피복할 수 있다.

전술한 통상적인 약형이외에, 활성성분은 당분야에 공지된 조절방출 수단 또는 전달 장치로 투여할 수 있다(U.S. Patent Nos.:3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, 5,733,566). 이들 약형은 하이드로프로필메틸 셀룰로오스, 다른 중합체 매트릭스, 겔, 침투가능막, 삼투압장치, 다중층 피복, 미세입자, 리포좀, 미포 또는 이들의 혼합물을 이용하여 하나 또는 복수의 활성성분을 서방 또는 조절-방출하여, 소요의 방출프로파일을 다양한 비율로 제공하는데 사용할 수 있다. 전술한 것을 비롯하여 당분야에 공지된 적당한 조절-방출 조성물은 본 발명의 제약학적 조성물로 선택하여 용이하게 사용할 수 있다. 따라서, 본 발명에는 경구 투여에 적합한 단일 단위약형이 포함되는데, 이런 단위약형의 예로는 정제, 캡슐, 젤캡(gelcap), 조절-방출용 맞춤캐플릿을 들 수 있지만, 이들에 국한시키지 않는다.

모든 조절-방출용 제약학적 산물은 비-조절 산물에 비하여 향상된 약물요법을 제공하는 공통목적을 갖는다. 이상적인 약물 치료에서, 최적 고안된 조절-방출 제제의 사용은 최소한의 시간동안 최소한의 약물을 사용하여 질환을 치료 또는 조절하는 것으로 특징지어진다. 조절-방출 조성물의 장점에는 1)약물 활성의 확대; 2) 약물투여빈도 감소; 3)환자 컴플라이언스 증가가 포함된다. 또한, 조절-방출 조성물은 작용의 개시시간 또는 다른 특성(예, 약물의 혈액수준)에 영향을 주고, 따라서 부작용 발생에 영향을 줄 수 있다.

대부분의 조절-방출 조성물은 소요의 치료요법적 효과를 즉시 나타내는 약물의 일정량을 초기에 방출하고, 이후 연장된 시간동안 이런 치료요법적 효과수준을 유지시키는 약물의 다른 일정량을 지속적으로 방출하도록 고안한다. 체내에서 일정수준의 약물을 유지시키기 위하여, 대사분해되고 체내에서 배출되는 약물의 양을 대체할 수 있는 속도로 약형에서 약물을 방출시켜야 한다. 활성성분의 조절방출은 다양한 유도인자로 촉진할 수 있는데, 이런 유도인자에는 pH, 온도, 효소, 물 또는 다른 생리학적 조건이나 화합물이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

본 발명에서 경구 투여에 적합한 제약학적 조성물은 개별 약형(예, 캡슐, 교갑 또는 정제) 또는 에어로졸 스프레이로 제공할 수 있는데, 이들 각각은 분말이나 과립, 용액, 수용성이나 비-수용성 액체, 수중유 에멀젼 또는 유중수 에멀젼에 녹인 현탁액으로 사전결정된 양의 활성성분을 함유한다. 이런 약형은 임의의 제약학적 방법으로 만들 수 있지만, 모든 방법에는 하나 또는 복수의 필수성분을 함유하는 담체와 활성성분을 결합시키는 단계가 필요하다. 일반적으로, 조성물은 액형 담체, 미세하게 갈라진 고체 담체 또는 둘 모두와 활성성분을 균질하고 손상되지 않게 혼합하여 만들고, 필요한 경우 산물을 원하는 형태로 성형한다.

가령, 정제는 하나 또는 복수의 보조 성분과 함께 압착 또는 주형하여 만들 수 있다. 압착된 정제는 적당한 기계에서, 선택적으로 교결제, 윤활제, 불활성 희석제, 표면활성제 또는 확산제와 함께 활성성분을 분말 또는 과립과 같은 자유-유동형태로 압착하여 만들 수 있다. 주형된 정제는 불활성 액형 희석제와 축축한 분말화합물의 혼합물을 적당한 기계에서 주형하여 만들 수 있다.

본 발명에는 락토오스-무 제약학적 조성물과 약형이 포함된다(Physician'sDesk Reference ? 1494 (53rd ed., 1999)). 하지만, 데스메틸시부트라민과 디데스메틸시부트라민은 기존특허약물과는 달리, 각각 이차와 일차 아민이기 때문에, 락토오스에 노출되는 경우 시간이 지남에 따라 상당히 분해되게 된다. 따라서, 시부트라민 대사물질로 구성되는 본 발명의 조성물은 가급적, 락토스가 아닌 다른 단일- 또는 이중-사카라이드를 함유한다. 이 글에서 " 락토오스-무" 는 활성성분의 분해속도를 실질적으로 증가시킬 만큼의 락토오스의 양이 존재하지 않는다는 것을 의미한다.

본 발명의 락토오스-무 조성물은 당분야에 공지된 것으로, USP (XXI)/NF (XVI)에 기재되어 있는 부형제를 함유할 수 있다. 일반적으로, 락토오스-무 조성물은 제약학적으로 상보적이고 수용가능한 양의 활성성분, 교결제/충전제, 윤활제로 구성된다. 적절한 락토오스-무 약형은 활성성분, 미세결정 셀룰로오스, 전-젤라틴화된 전분, 스테아르산마그네슘으로 구성된다.

본 발명에는 또한, 활성성분으로 구성된 제약학적 무수 조성물과 약형이 포함되는데, 그 이유는 물이 일부 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문이다. 가령, 당분야에서, 물(예, 5%)의 첨가는 시간경과시 조성물의 저장-수명 또는 안정성과 같은 특성을 결정하는 장기-저장 촉진 수단으로 인식되고 있다(Jens T, Carstensen,Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80). 실질적으로, 물과 열은 분해를 가속화시킨다. 따라서, 제조, 출하, 포장, 저장, 선적, 조성물 사용동안 일반적으로 부딪치게 되는 습기때문에 조성물에 대한 물의 효과는 아주 중요하다고 할 수 있다.

본 발명의 제약학적 무수 조성물과 약형은 무수 또는 저수분 보유 성분 및 저수분이나 저습도 조건을 이용하여 제조할 수 있다. 제조, 포장 또는 저장동안 수분 또는 습기와의 상당한 접촉이 예상되는 경우, 락토오스를 함유한 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질로 구성된 제약학적 조성물과 약형은 무수성이 바람직하다.

제약학적 무수조성물은 무수성이 계속 유지되도록 제조하고 저장하여야 한다. 따라서, 무수조성물은 적당한 키트에서, 물과의 접촉을 예방하는 것으로 알려진 물질을 포함시켜 포장한다. 적당한 포장의 예로는 밀봉된 호일, 플라스틱, 단위용량 용기, 발포제 용기, 스트립 팩을 들 수 있지만, 이들에 국한시키지 않는다.

이런 측면에서, 본 발명에는 활성성분으로 구성된 제약학적 고형조성물을 제조하는 방법이 포함되는데, 상기 방법은 무수 또는 저수분/습도 조건하에서 활성성분과 부형제(예, 락토오스)를 혼합하는 것으로 구성되고, 여기서 상기 성분에는 물이 실질적으로 존재하지 않는다. 상기 방법에는 저수분 조건하에서 무수 또는 비-흡습성 고형조성물을 포장하는 것이 추가로 포함된다. 이런 조건을 이용하여 물과의 접촉위험을 감소시켜, 활성성분의 분해를 예방 또는 최소화시킬 수 있다.

제약학적 조성물과 약형에 사용하기 적절한 교결제에는 옥수수전분, 감자전분 또는 다른 전분, 젤라틴, 분말 트래거컨스 고무, 구아검, 셀룰로오스와 이의 유도체(예, 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨), 폴리비닐 피폴리돈, 메틸 셀룰로오스, 사전-젤라틴화된 전분, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(예, Nos. 2906, 2910), 미세결정 셀룰로오스, 이들의 혼합물이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

적절한 미세결정 셀룰로오스 형태에는 AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105(FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA, U.S.A.)로 판매되고 있는 물질이 포함된다. 전형적인 교결제는 미세결정 셀룰로오스와 카르복시메틸 셀룰로오스나트륨(AVICEL RC-581)의 혼합물이다. 적절한 무수 또는 저습기 부형제나 첨가제에는 AVICEL-PH-103™ 과 전분 1500 LM이 포함된다.

본 발명의 제약학적 조성물과 약형에 사용하기 적합한 충전제의 예로는 활석, 탄산칼슘(예, 과립 또는 분말), 미세결정 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스, 덱스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소비톨, 전분, 사전-젤라틴화된 전분, 이들의 혼합물을 들 수 있지만, 이들에 국한시키지 않는다. 본 발명의 제약학적 조성물에서 교결제/충전제는 제약학적 조성물의 50 내지 99wt%로 존재한다.

본 발명의 조성물에 붕해제를 사용하여, 수용성 환경에 노출되면 붕해되는 정제를 제공한다. 붕해제를 너무 많이 사용하면, 병내에서 정제가 붕해된다. 붕해제를 너무 적게 사용하면, 붕해되지 않아 약형으로부터 활성성분의 방출 속도와 양이 변화될 수 있다. 따라서, 활성성분의 방출에 악형향을 주지 않는 적당한 양의 붕해제를 사용하여, 본 발명 화합물의 약형을 제조한다. 붕해제의 사용량은 조성물 형태와 투여 경로에 따라 달라지는데, 당업자는 이를 용이하게 판단할 수 있다. 일반적으로, 제약학적 조성물에서 0.5 내지 15wt% 붕해제, 바람직하게는 1 내지 5wt% 붕해제를 사용할 수 있다.

본 발명의 제약학적 조성물과 약형을 만드는데 사용할 수 있는 붕해제에는 아가-아가, 알긴산, 탄산칼슘, 미세결정 셀룰로오스, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴라크릴린나트륨, 전분글리콜산나트륨, 감자나 타피오카 전분, 다른 전분, 사전-젤라틴화된 전분, 점토, 다른 알긴, 다른 셀룰로오스, 검 또는 이들의 혼합물이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다.

본 발명의 제약학적 조성물과 약형을 만드는데 사용할 수 있는 윤활제에는 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 미네랄기름, 광미네랄기름, 글리세린, 소비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 다른 글리콜, 스테아르산, 라울황산나트륨, 활석, 수화된 야채기름(예, 땅콩기름, 목화씨 기름, 해바라기 기름, 참깨 기름, 올리브 기름, 옥수수기름, 대두기름), 스테아르산아연, 에틸올레이트, 에틸라우레이트, 아가 또는 이들의 혼합물이 포함되지만, 이들에 국한시키지 않는다. 다른 윤활제의 예로는 실로이드 실리카 겔(AEROSIL 200, W.R. Grace Co. of Baltimore, MD), 합성실리카의 응고된 에어로졸(Degussa Co. of Plano, Texas), CAB-O-SIL(발열성 이산화실리콘, Cabot Co. of Boston, Mass) 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 윤활제는 제약학적 조성물의 1wt%미만의 양으로, 선택적으로 첨가할 수 있다.

시부트라민 대사물질로 구성된 본 발명의 약형은 0.1 mg 내지 60 mg의 대사산물, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물을 함유한다. 가령, 각 정제, 교갑 또는 캡슐은 0.1 mg 내지 60 mg의 활성성분을 함유한다. 가장 바람직한 정제, 당 또는 캡슐은 3가지 용량, 예를 들면, 10 mg, 20 mg 또는 30 mg의 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질을 함유한다(락토오스-무 정제가 바람직한 약형이다).

본 발명은 다음의 실시예를 참고로 하여 명기한다. 본 발명의 범주를 벗어남없이 물질과 방법에 대한 다수의 개변이 실시될 수 있다는 것은 당업자에게 자명하다.

실시예

5. 실시예

실시예 1-2는 라세미와 광학적으로 순수한 시부트라민의 제조를 설명한다.

실시예 3-8는 라세미와 광학적으로 순수한 형태의 데스메틸시부트라민(DMS)의 제조를 설명한다. 이들 각 실험에서, DMS의 거울상이성질체 순도는 20 mM 아세트산암모늄/IPA(65:35)을 이동상으로 하는 Chirobiotic V 분석칼럼(10 ㎛, 4.6 mm x 25 mm)을 이용하여 측정하였다. UV 검출기는 222 nm 파장으로 설정하였다.

실시예 9-12는 라세미와 광학적으로 순수한 형태의 디데스메틸시부트라민(DDMS)의 제조를 설명한다. 이들 각 실험에서, DDMS의 거울상이성질체 순도는 0.01 M KH_2PO_4/MeOH(70:30)를 이동상으로 하는 ULTRON ES-OVM 분석칼럼(150 mm x 4.6 mm)을 이용하여 측정하였다. UV 검출기는 200 nm 파장으로 설정하였다.

실시예 13-14는 본 발명 화합물의 결합 친화도를 측정하는 방법 및 이들 방법을 이용하여 측정한 결합친화도를 설명한다.

최종적으로, 실시예 15는 분 발명의 화합물로 구성된 경구 조성물을 설명한다.

5.1. 실시예 1: 시부트라민의 합성

1-(4-클로로페닐)사이클로부탄카르보니트릴의 합성

실온에서 기계적 교반하여 디메틸설폭사이드(150 ㎖)에 녹인 NaH(17.6g 60%, 헥산으로 세척) 현탁액에 클로르벤질 니트릴(30.3 g)과 1,3-디브로모프로판(22.3 ㎖, 44.5 g)의 혼합물을 1시간동안 첨가하였다. 반응혼합물은 추가로 1시간동안 교반하고, 이소프로필 알코올(10 ㎖)을 천천히 첨가하여 과도한 NaH를 제거하였다. 물(150 ㎖)을 첨가하였다. 반응혼합물은 t-부틸메틸 에테르(MTBE)(2 x 200 ㎖)로 추출하고, 결합된 추출물은 물(3 x 200 ㎖)로 세척하고, 소금물에 절이고, $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 용매는 회전증발기에서 제거하고, 최종산물은 증류하여 엷은 황색 기름의 최종화합물(22 g, 56%)을 얻었다(bp 110-120℃/1.0 mm Hg). 산물의 특성은 ^1H NMR로 확인하였다.

1-[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]-3-메틸부틸아민의 합성

디에틸에테르(Aldrich)에 녹인 브롬화이소부틸마그네슘 용액(2M, 108 ㎖)을 농축시켜 대부분의 에테르를 제거하였다. 잔류물은 툴루엔(150 ㎖)에 녹이고, 이후 상기와 같이 만들어진 니트릴(22 g)을 첨가하였다. 반응혼합물은 105℃에서 17시간동안 가열하였다. 반응혼합물은 실온으로 냉각시키고, 이소프로필 알코올(450 ㎖)에 녹인 $NaBH_4$ 슬러리에 첨가하였다. 반응혼합물은 6시간동안 환류하에 가열하고, 실온으로 냉각하고 농축시켰다. 잔류물은 물(350 ㎖)로 희석하고, 에틸아세테이트(3 x 200 ㎖)로 추출하였다. 결합된 추출물은 물(100 ㎖)로 세척하고 건조($MgSO_4$)시키고 농축하여, 24.2 g 정제되지 않은 산물(83%)을 얻었다.

시부트라민 자유 염기의 합성

1-[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]-3-메틸부틸아민(21.6 g)은 포름산(27 ㎖)과 가수성 포름알데하이드(46 ㎖)에 첨가하였다. 반응혼합물은 85-95℃에서 18시간동안 가열하고, 실온으로 냉각하였다. 반응물이 염기성(pH>11)을 나타낼 때까지 30% NaOH을 첨가하였다. 용액은 클로로포름(3 x 200 ㎖)으로 추출하고, 추출물은 결합시키고 물로 세척하고 소금물에 절이고 농축하여, 15 g 산물을 얻었다.

시부트라민 HCl

시부트라민 자유염기(2.25 g)는 MTBE (20 ㎖)에 녹이고, 상기 용액은 디에틸에테르에 녹인 20 ㎖ 1M HCl에 첨가하였다. 반응혼합물은 30분동안 교반하고, 고체를 여과수거하고 건조시켜, 1.73g 산물을 얻었다. 상기 산물의 특성은 ^1H NMR로 확인하였다.

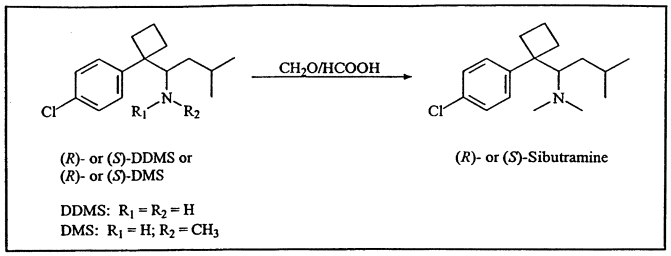
시부트라민의 분해

12.3 g 라세미 시부트라민은 에틸아세테이트(85 ㎖)에 녹이고, 여기에 에틸아세테이트(85 ㎖) 용매의 21.7 g L-디벤질주석산(" L-DBTA")을 첨가하였다. 반응혼합물은 환류하에 가열하고, 실온으로 냉각하였다. 흰 침전물을 수거하였다(염의 ee는 ca 85%). 이후, 고체는 220 ㎖ 에틸아세테이트에 현탁시키고, 30분동안 환류하에 가열하였다. >95% ee 고체를 수득하였다. 염은 이소프로필 알코올(450 ㎖)에서 추가로 결정화시켜, >99.3% ee (-)-시부트라민-L-DBTA(수득율 76%)의 11.3 g 염을 얻었다. 포화된 수용성 $NaHCO_3$으로 염을 처리하여 자유 염기를 수득하고, 이를 클로로포름으로 추출하였다. 전술한 바와 같이 HCl/Et_2O로 자유염기를 처리하여 (-)-시부트라민 HCl염을 수득하였다. HCl 염의 광학적 회전은 [α]=3.15(c=0.9,H_2O), ^1H NMR $^{13}C(CD_3OD)$, M^+=279이었다. 분해 모액을 NaOH로 처리하여 (+)-시부트라민을 주로 만들고, 이후 전술한 바와 같이 D-DBTA로 처리하여 >99.3% ee의 (+)-시부트라민 D-DBTA 염을 얻었다. 시부트라민 거울상이성질체의 특성은 ^1H와 ^{13}C NMR: M^+ = 279 HPLC로 확인하였다. 또한, 상기 물질의 특성은 HPLC와 키랄 HPLC로 확인하였다.

5.2. 실시예 2: 대사산물로부터 시부트라민 제조

라세미와 광학적으로 순수한 시부트라민은 또한, 적당한 반응조건에서 데스메틸시부트라민의 메틸화 또는 디데스메틸시부트라민의 중메틸화로 만들 수 있다. 이런 방법의 예는 반응식 I에 제시한다.

반응식 I



5.3. 실시예 3: 시부트라민으로부터 데스메틸시부트라민 제조

(-)-시부트라민(1.25 g)은 톨루엔(90 ㎖)에 녹이고 디에틸아조디카르복실레이트("DEAD")를 첨가하였다(0.8 g, 1.1 eq). 반응혼합물은 50℃에서 6시간동안 가열하고, 0.8 g DEAD를 첨가하였다. 반응물은 50℃에서 추가로 6시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각하고, 톨루엔은 진공하에서 제거하였다. 잔류물은 45 ㎖에탄올과 45 ㎖ 포화된 수용성 NH_4Cl에 현탁시켰다. 반응혼합물은 3시간동안 환류하에 가열하였다. 반응혼합물은 실온으로 냉각하고 농축시켜, 에탄올을 제거하였다. 농축물이 염기성을 나타낼 때까지 수용성 $NaHCO_3$을 첨가하였다. 염기성 농축물은 디클로로메탄(3 x 50 ㎖)으로 추출하였다. 추출물은 결합시키고 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축시켜, 정제되지 않은 산물을 얻었다. 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2)(에틸아세테이트/TEA 99:1)에서 0.43 g 산물이 만들어졌다. 이의 특징은 ^1H와 ^{13}C NMR, M+ =266, 광학적 회전[α] = -10.6, c=3.3, ($CHCl_3$)으로 확인되었다. 다른 거울상이성질체와 라세미체도 상기와 유사하게 만들었는데, 이성질체는 (-)-이성질체였다.

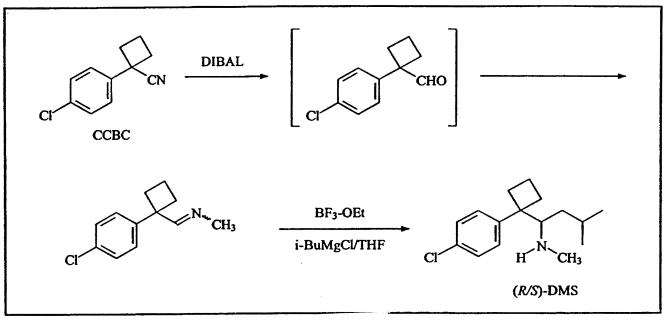
염산데스메틸시부트라민 이성질체의 합성

0℃에서 에틸아세테이트(5 ㎖)에 녹인 (-)-데스메틸시부트라민 용액(0.78 g)을 HCl/디에틸에테르(1 M, 5 ㎖)에 첨가하였다. 반응혼합물은 1시간동안 교반하고, 고체는 여과수거하였다. 이후, 고체를 건조시켜 0.68 g 백색고체를 얻었다. 상기 산물의 특성은 ^1H와 ^{13}C NMR DMSO-d_6)으로 확인하고, >99%의 화학적 순도는 HPLC로 측정하였다. [α] = -5° (c=0.5, H_2O). 라세미체와 다른 거울상이성질체는 상기 동일한 방식으로 제조하고 특성을 확인하였다.

5.4. 실시예 4: (R/S)-데스메틸시부트라민

라세미 데스메틸시부트라민((R/S)-DMS)을 제조하는 다른 방법은 반응식 II에서 보이고, 하기에 상세히 기술한다

반응식 II



1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 카르복스알데하이드의 제조

반응식 II에 따라, 염화디이소부틸알루미늄(DIBAL-H)(87 ㎖, 1M/THF, 87.0 mmol)은 -20℃로 유지시킨 1-(4-클로로페닐)사이클롤부탄카르보니트릴(CCBC; 10g, 52.1 mmol)에 첨가하였다. 반응혼합물은 0℃에서 4-5시간동안 교반하고, 이후 10% 수용성 시트르산용액에 붓고, 200 ㎖ MTBE로 희석하였다. 혼합물은 실온에서 3-4시간동안 교반하였다. 수층은 MTBE(1x50 ㎖)로 세척하고, 결합된 유기층은 $MgSO_4$상에서 건조시키고 농축시켜, 기름상태로 9 g(89%)의 상기 알데하이드를 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.52 (s, 1H), 7.35-7.06 (m, 4H), 2.77-2.68(m, 2H), 2.43-2.32 9m, 2H), 2.06-1.89 (m, 2H). ^{13}C NMR δ 198.9, 139.4, 132.9, 128.9, 127.8, 57.1, 28.3, 15.8.

1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 N-메틸카르바이민의 제조

1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 카르복스알데하이드(3g, 15.4 mmol)와 메틸아민(12 ㎖, 40% 수용성 w/w, 154 mmol)의 혼합물은 실온에서 18-40시간동안 교반하였다. 반응혼합물은 MTBE(2 x 50 ㎖)로 추출하였다. 결합된 유기층은 K_2CO_3상에서 건조시키고 농축시켜, 기름상태로 2.5g(78%)의 상기 이민을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.65 (m, 1H), 7.33-7.11 (m, 4H), 3.34 (s,3H), 2.69-2.44 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.09-1.84 (m, 2H); ^{13}C NMR δ 168.0, 144.0, 131.8, 128.4, 127.4, 50.6, 47.6, 30.6, 15.8.

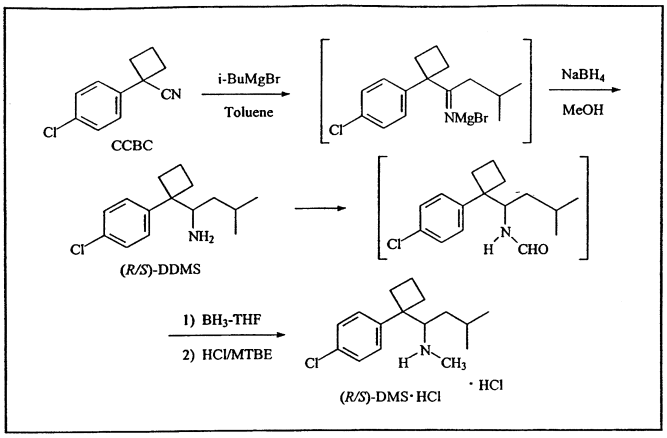
1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸-N-메틸-2-(2-메틸프로필)사이클로부타나메트아민

0℃로 냉각한 1-(4-클로로페닐)-1-사이클로부틸 N-메틸카르바이민(0.5g, 2.4 mmol) 용액에 BF_3-OEt_2 (0.34 g, 2.4mmol)를 첨가하였다. 혼합물은 1시간동안 교반하고 -78℃로 냉각하였다. 이 온도에서, 이소부틸 브롬화마그네슘(2.5 ㎖, 2M/ether, 5 mmol)을 첨가하여 혼합물을 만들고, 상기 혼합물은 -78℃에서 2시간동안 교반한 후, 실온으로 데우고 하룻밤동안 교반하였다. 반응물은 포화된 $NaHCO_3$ 용액(10 ㎖)으로 식히고 MTBE (15 ㎖)로 희석하였다. 유기층은 $MgSO_4$상에서 건조시키고 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(에틸아세테이트에서 1% NEt_3으로 용출)로 정제하여, 기름상태로 380 mg의 상기 아민을 얻었다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.35-7.19 (m, 4H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.20-2.56(m,5H), 1.60-2.00(m, 3H), 1.20-1.00(m, 2H), 0.95-0.90(m, 6H), 0.67-0.60 (m, 1H), ^{13}C NMR δ 144.7, 131.3, 129.1, 127.4, 65.5, 51.7, 41.4, 37.4, 33.7, 32.3, 25.4, 24.0, 22.0, 16.3.

5.5. 실시예 5: (R/S)-데스메틸시부트라민·HCl

라세미 데스메틸시부트라민 염산염((R/S)-DMS-HCl)을 제조하는 방법은 반응식 III에서 제시한다.

반응식 III

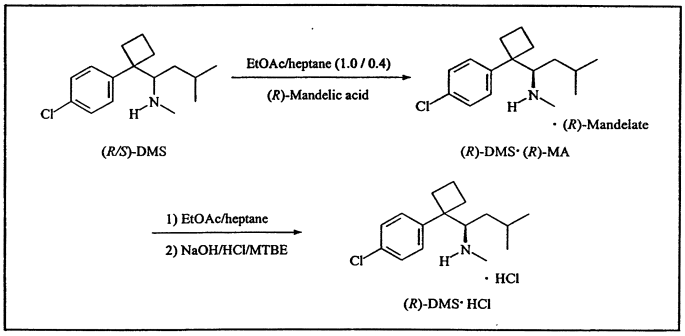


반응식 III에 따라, 툴루엔(150 ㎖) 및 툴루엔(45 ㎖)에 녹인 CCBC(50.0 g, 261 mmol)용액은 THF(392 ㎖, 1M in THF, 392 mmol)에 녹인 이소부틸 브롬화마그네슘에 첨가하였다. 생성혼합물은 내부온도가 105-110℃에 도달할 때까지 증류하고, 이 온도에서 2-4시간동안 환류시켰다. 이후 반응혼합물은 0℃로 냉각하고 메탄올(295 ㎖)로 식혔다. $NaBH_4$ (11 g, 339 mmol)은 0℃에서 15분동안 반응혼합물에 조금씩 첨가하였다. 15분동안 교반한 후, 반응혼합물은 2N 수용성 HCl 용액(365 ㎖)으로 옮겼다. 유기상은 내부온도가 105℃에 도달할 때까지 증류하고, 이후 실온으로 냉각시켰다. 그 다음, 포름산(24 g, 522mmol)을 반응혼합물에 첨가하고, 이후 상기 반응혼합물은 환류(92-96℃)하에 6-8시간동안 가열하고, 그후에 내부온도가 108℃에 도달할 때까지 반응혼합물을 증류하였다. 이후, 혼합물은 10℃로 냉각하고, BH_3 - THF(653 ㎖, 1.0 M, 653 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물은 환류(69℃)하에 15시간동안 가열하였다. 이후, 혼합물은 5℃로 냉각하고 메탄올(105 ㎖)과 결합시키고 45분동안 한번 더 환류시켰다. 반응혼합물은 내부온도가 116℃에 도달할 때까지 증류하고, 그이후 25℃로 냉각시켰다. 이후, MTBE(373g, 18 wt% HCl, 1840 mmol)에 녹인 염산을 혼합물에 첨가하여 흰 슬러리를 만들었는데, 상기 슬러리를 1시간동안 환류하고 여과하여 62.3 g(79.0%)의 (R/S)-DMS-HCl를 얻었다. NMR ($CDCl_3$): ^{1}H(d), 0.85-1.1(m, 6H), 1.24-1.5 (b, 2H), 1.65-2.14(b, 4H), 2-2.5 (b, 4H), 2.5-2.7 (m, 2H), 3.4-3.6 (b,1H), 7.3-7.5 (m, 4H), 9.0-9.5(b, 2H). ^{13}C(d): 15.5, 21.4, 23.5, 24.7, 31.4, 32.4 , 33.2, 35.9, 49.1, 64.2, 128.5, 129.4, 133.0, 141.6.

5.6. 실시예 6: (R)-데스메틸시부트라민·HCl

(R)-데스메틸시부트라민 염산염((R)-DMS-HCl)을 제조하는 방법은 반응식IV에서 보이고, 하기에 상세히 기술한다.

반응식 IV



(R)-DMS의 (R)-만델레이트염 제조

(R/S)-데스메틸시부트라민·HCl((R/S)-DMS-HCl)(60g)은 에틸아세테이트(300 ㎖)에 첨가하고, 생성혼합물은 0℃로 냉각하였다. 이후, 수용성 NaOH(1.5 N, 300 ㎖)를 반응혼합물에 첨가하고, 그이후 상기 반응혼합물을 30분동안 교반하였다. 유기상은 분리하고 물로 세척하고(150 ㎖) 농축시켰다. 그 다음, (R)-만델산(30.3 g), 에틸아세테이트(510 ㎖), 헵탄(204 ㎖)을 농축된 유기상에 첨가하였다. 이후, 생성혼합물은 1시간동안 환류하에 가열하고, 그후에 20-23℃로 냉각하였다. 생성된 슬러리를 여과하여, 36.4 g(43.8%)의 (R)-데스메틸시부트라민·(R)-만델레이트((R)-DMS-(R)-MA; 95.5% ee)를 얻었다.

(RR)-DMS-(RR)-MA의 증가

(R)-DMS-(R)-MA(30 g, 0.072 mmol), 에틸아세테이트(230 ㎖), 헵탄(230 ㎖)의 혼합물은 1시간동안 환류하에 가열하였다. 산물은 20-23℃로 냉각하고 여과하고 건조시켜, 29.6 g(98%)의 (R)- DMS-(R)-MA(99.9%ee)를 얻었다.

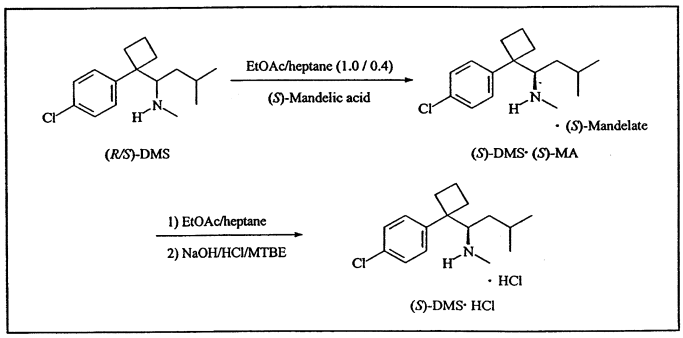
(RR)-DMS HCl염 제조

(R)-DMS-(R)-MA(50 g, 0.12 mol), NaOH(100㎖, 3.0N), 톨루엔(500 ㎖)의 혼합물은 30분동안 교반하였다. 유기상은 물(200 ㎖)로 세척하고 300 ㎖로 농축하고 실온으로 냉각하였다. 혼합물에 HCl/MTBE(100 ㎖, 14%, 0.34 mol)을 서서히 첨가하여 (R)-DMS-HCl을 만들었다. 30분동안 교반한 후, 슬러리는 여과하고, 생성된 젖은 덩어리는 MTBE로 2번 세척하여 34.5 g(95.5%)의 (R)-DMS-HCl(99.9% ee; NMR에서 99.9% 순도)을 얻었다. NMR ($CDCl_3$):^{1}H (δ), 0.85-1.1 (m, 6H), 1.24-1.5 (b,2H), 1.65-2.14(b, 4H), 2.2-2.5 (b, 4H), 2.5-2.7 (m, 2H), 3.4-3.6(b,1H), 7.3-7.5 (m, 4H), 9.0-9.5 (b, 2H), ^{13}C(δ): 15.5, 21.4, 23.5, 24.7, 31.4, 32.4, 33.2, 35.9, 49.1, 64.2, 128.5, 129.4, 133.0, 141.6.

5.7. 실시예 7: (S)-데스메틸시부트라민、HCl

(S)-데스메틸시부트라민 염산염((S)-DMS-HCl)을 제조하는 방법은 반응식V에서 보이고, 하기에 상세히 기술한다.

반응식 V



(S)-DMS의 (S)-만델레이트염 제조

반응식 V에 따라, (R/S)-DMS-HCl(5.0 g), NaOH(1.5N, 20 ㎖), 에틸아세테이트(50 ㎖)의 혼합물은 30분동안 교반하였다. 유기상은 물(20 ㎖)로 세척하고 농축하여, 데스메틸시부트라민 자유염기(4.2 g, 96%)를 만들었다.

데스메틸시부트라민 자유염기(1.1g, 4.1 mmol)는 (S)-만델산(0.62 g, 4.1 mmol), 에틸아세테이트(11 ㎖), 헵탄(4.4 ㎖)과 결합시켰다. 생성혼합물은 30분동안 환류하에 가열하고, 20-23℃로 냉각하였다. 생성슬러리를 여과하여 0.76g의 (S)-데스메틸시부트라민、(S)-만델레이트염((S)-DMS-(S)-MA)(96% ee)을 얻었다.

(RR)-DMS-(RR)-MA의 증가

(S)-데스메틸시부트라민、(S)-만델레이트(0.76g), 에틸아세테이트(5 ㎖), 헵탄(5 ㎖)의 혼합물은 1시간동안 환류하에 가열하였다. 20-23℃로 냉각한 후, 산물을 여과하고 건조시켜, 0.72 g(95%)의 (S)- DMS-(S)-MA(99.9% ee)를 얻었다.

(S)-DMS-(RR)-MA의 모액으로부터 (S)-DMS의 (S)-만델레이트염 회수

에틸 아세테이트-헵탄에 녹인 (S)-DMS-(R)-MA 용액(67% ee 모액)은 NaOH(3N, 400 ㎖)로 채우고, 반응혼합물은 30분동안 교반하였다. 유기상은 물로 세척하고 농축하였다. 생성된 잔류물(130 g, 0.49mol, 67% ee)은 (S)-만델산(28.5 g, 0.49 mol), 에틸아세테이트(1400 ㎖), 헵탄(580 ㎖)으로 채웠다. 혼합물은 1시간동안 환류하에 가열하고, 이후 실온으로 천천히 냉각시켰다. 생성슬러리를 여과하고 건조시켜, 147 g(86% (S)-이성질체)의 (S)-DMS-(S)-MA(99.9%ee)를 얻었다.

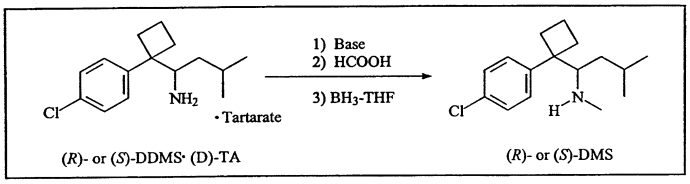
(SS)-DMS HCl염 제조

(S)-데스메틸시부트라민、(S)-만델레이트(20 g, 0.048 mol)는 NaOH(60 ㎖, 3.0N)와 톨루엔(200 ㎖)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물은 30분동안 교반하고, 유기상은 물(100 ㎖)로 세척하고 100 ㎖로 농축하고 실온으로 냉각시켰다. 이후, MTBE(40 ㎖, 14%, 0.13 mol)에 녹인 염산을 반응물에 서서히 첨가하여, (S)-DMS-HCl를 만들었다. 30분동안 교반한 후, 슬러리는 여과하고, 생성된 젖은 덩어리는 MTBE로 2번 세척하고 건조시켜, 14 g(96-7%)의 (S)-DMS-(L)-MA(99.9% ee; 99.9% 화학적 순도)를 얻었다. NMR ($CDCl_3$);^{1}H(δ), 0.84-1.1 (m. 6H), 1.25-1.5 (b, 2H), 1.65-2.15 (b, 4H), 2.2-2.5 (b, 4H), 2.5-2.7 (m,2H) 3.4-3.6(b, 1H), 7.3-7.5 (m, 4H), 9.0-9.5 (b, 2H). ^{13}C(δ):15.5, 21.4, 23.5, 24.7, 31.4, 32.4, 33.2, 35.9, 49.1, 64.2, 128.5, 129.4, 133.0, 141.6.

5.8. 실시예 8: 디데스메틸시부트라민으로부터 데스메틸시부트라민 제조

라세미와 광학적으로 순수한 디데스메틸시부트라민은 또한, 적당한 반응조건에서 데스메틸시부트라민의 중메틸화로 만들 수 있다. 이런 방법의 예는 반응식 VI에 제시한다.

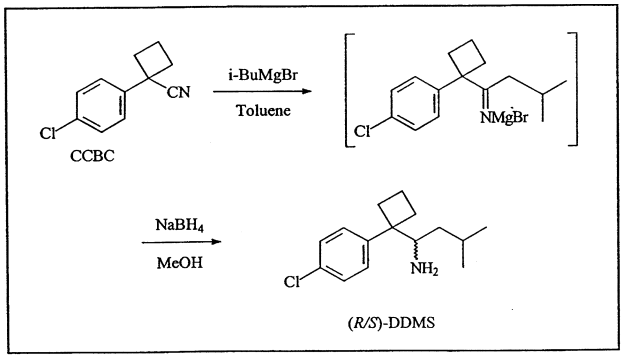
반응식 VI



5.9. 실시예 9: (R/S)-디데스메틸부브트라민

라세미 디데스메틸시부트라민 자유 염기((R/S)-DDMS)를 제조하는 적절한 방법은 반응식 VII에 보이고, 하기에 자세히 기술한다.

반응식 VII

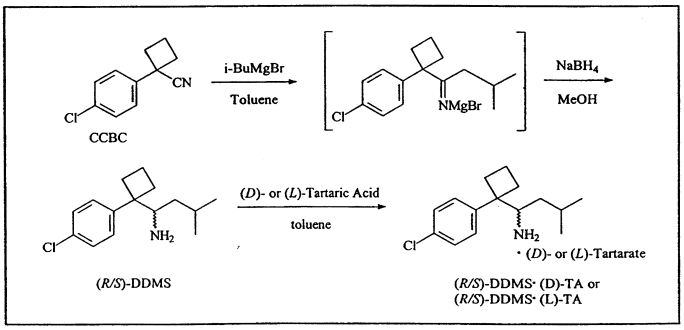


반응식 VII에 따라, 1ℓ 3목 둥근 바닥 플라스크는 이소부틸브롬화마그네슘(200 ㎖, 2.0 M/디에텔에테르)과 툴루엔(159 ㎖)으로 채우고, 생성혼합물은 증류하여 대부분의 에테르를 제거하였다. 혼합물을 20℃로 냉각한 후, 톨루엔(45 ㎖)에 녹인 CCBC(50.0g)를 첨가하고, 생성혼합물은 2-4시간동안 환류시켰다. 반응혼합물은 0℃로 냉각시키고, 여기에 메탄올(300 ㎖)을 첨가하고, 이후 $NaBH_4$(11 g)를 서서히 첨가하였다. 생성혼합물은 0-10℃에서 15분동안 교반하였다. 이후, 반응혼합물은 0℃로 유지시킨 수용성 HCl 용액(365 ㎖, 2N)에 서서히 첨가하고, 생성혼합물은 지속적으로 교반하면서 실온으로 데웠다. 유기상 분리후, 수용상은 물(200 ㎖)로 세척하였다. 결합된 유기상은 물(200 ㎖)로 세척하고 농축하여, (R/S)-DDMS(55 g, 85%)을 얻었다. NMR ($CDCl_3$):^{1}H (δ), 0.6-0.8(m, 1H), 0.8-1.0 (m, 6H), 1.1-1.3(m, 1H), 1.6-2.6 (m, 7H), 3.0-3.3 (m, 1H), 7.0-7.6 (m, 4H). ^{13}C(δ):15.4, 21.5, 24.3, 24.7, 31.5, 31.9, 41.1, 50.73, 56.3, 127.7, 129, 131.6, 144.2.

5.10. 실시예 10: (R/SR/S)-디데스메틸시부트라민·(DD)-주석산염

라세미 디데스메틸시부트라민 (D)-주석산염((R/S)-DDMS-(D)-TA)을 제조하는 방법은 반응식 VIII에서 제시한다. 라세미 디데스메틸시부트라민 (L)-주석산염((R/S)-DDMS-(L)-TA)도 유사한 방식으로 만들 수 있다.

반응식 Ⅷ



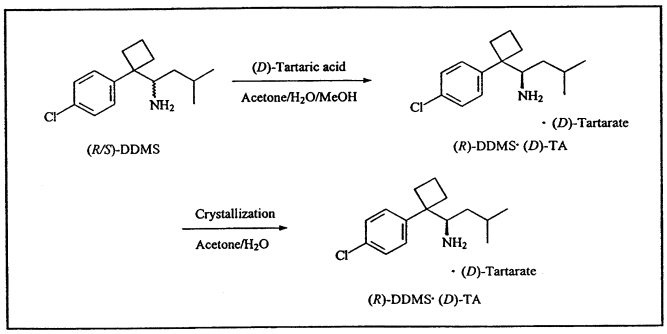
반응식 VIII에 따라, 라세미 디데스메틸시부트라민(15.3 g)과 톨루엔(160 ㎖)의 혼합물은 70-80℃로 가열하고, 물(20 ㎖)과 아세톤(10 ㎖)에 녹인 (D)-주석산(9.1 g)을 서서히 첨가하였다. 생성혼합물은 30분동안 환류하고, 이후 물과 아세톤은 증류하여 제거하였다. 생성혼합물은 실온으로 냉각하여 슬러리를 만들고, 이후 상기 슬러리를 여과하였다. 생성된 젖은 덩어리는 MTBE(20 ㎖ x 2)로 2번 세척하고 건조시켜, (R/S)-DDMS-(D)-TA(22.5g, 98%)를 얻었다. NMR (DMSO); ^{1}H(δ), 0.6-0.92 (m, 6H), 0.92-1.1 (m, 1H), 1.1-1.3(m, 1H), 1.5-1.8(m, 2H), 1.8-2.1 (m, 1H, 2.1-2.4(m, 3H), 2.4-2.6 (m, 1H), 3.4-3.6-(m, 1H), 3.9-4.2, (s, 2H), 6.4-7.2 (b, 6H, OH, COOH and NH_2), 7.3-7.6 (m, 4H), ^{13}C(δ):15.5, 2.1, 23.3, 23.7,31.5, 31.8, 37.7, 39.7, 54.5, 72.1, 128 129.7, 131.3, 142.2, 174.6.

5.11. 실시예 11: (RR)-디데스메틸시부트라민·(D)-주석산염

디데스메틸시부트라민 자유염기의 분리

라세미 디데스메틸시부트라민 자유염기로부터 (R)-디데스메틸시부트라민 (D)-주석산염(R)-DDMS-(D)-TA)을 분리하는 방법은 반응식 IXA에서 보이고, 하기에 자세히 기술한다.

반응식 IXA

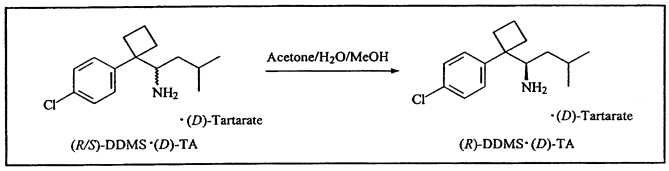


반응식 IXA에 따라, (R/S)-디데스메틸시부트라민(20.3 g), 아세톤/물/메탄올(350 ㎖, 1:0.13:0.7, v:v:v), (D)-주석산(12.1g)의 혼합물은 500 ㎖ 3목 원형박닥 플라스크에 첨가하였다. 반응혼합물은 30분동안 환류하에 가열하고, 이후 45℃로 냉각하였다. 그 다음, 반응혼합물에 (R)-DDMS-(D)-TA(10 mg; 99.6% ee)을 약간 첨가하고 40-45℃에서 30분동안 교반하였다. 이후, 혼합물은 실온으로 냉각하고 1시간동안 교반하였다. 그 다음, 생성된 슬러리는 여과하여 젖은 덩어리를 만들고, 이를 냉각 아세톤/물로 세척하고 건조시켜, 10.3 g(33%)의 (R)-DDMS-(D)-TA(90% ee)을 얻었다.

(R/S)-디데스메틸시부트라민·(D)-주석산염의 분리

라세미 디데스메틸시부트라민 (D)-주석산염으로부터 (R)-디데스메틸시부트라민 (D)-주석산염(R)-DDMS-(D)-TA)을 분리하는 방법은 반응식 IXB에서 보이고, 하기에 자세히 기술한다.

반응식 IXB



반응식 IXB에 따라, 아세톤(50 ㎖), 물(6.7 ㎖), 메탄올(3.3 ㎖)에 녹인 (R/S)-디데스메틸시부트라민·(D)-TA(5.0 g)은 30분동안 환류시켰다. 이후, 반응혼합물은 실온으로 냉각하고, 생성된 슬러리는 여과하여 젖은 덩어리를 만들었는데, 이를 냉각 아세톤으로 세척하고 건조시켜, (R)-DDMS-(D)-TA(1.4 g, 28%; 92% ee)을 얻었다.

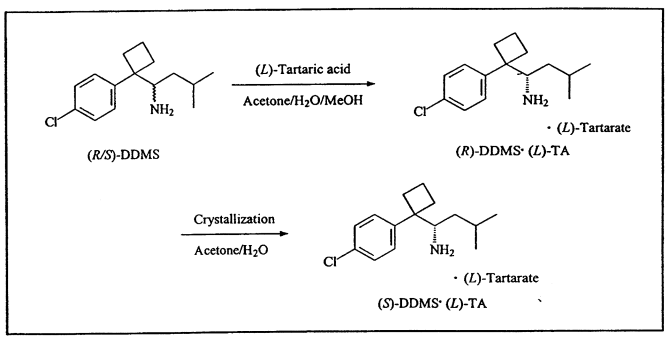
(RR)-DDMS의 (D)-주석산염의 증가

(R)-DDMS-(D)-TA(25 g, 92% ee)와 아세토니트릴/물/에탄올(300 ㎖:65 ㎖: 30㎖)의 혼합물은 1시간동안 환류시켰다. 이후, 혼합물은 실온으로 냉각시켜 슬러리를 만들고, 이를 여과하고 건조시켜, (R)-DDMS-(D)-TA(18g, 71.3%; 99.7% ee; 99.91% 화학적 순도)를 얻었다. NMR (DMSO-d_6):^{1}H(δ), 0.7-0.9(m, 6H), 0.9-1.05 (t, 1H), 1.1-1.24 (b, 1H), 1.5-1.8 (b, 2H), 1.8-2.02 (b, 1H), 2.1-2.4(3,3H), 2.4-2.6(b, 1H), 3.5 (m, 1H), 4.0 (s, 2H), 7.1-7.6(m, 4H, with 6H from NH_2, OH and COOH). ^{13}C(δ):15.4, 21.5, 22.0, 22.2, 32.0, 32.2, 38.4, 49.0, 54.0, 72.8, 128.8, 130.0, 132.0 143.0, 175.5.

5.12. 실시예 12: (S)-디데스메틸시부트라민·(L)-주석산염

라세미 디데스메틸시부트라민 자유염기로부터 (S)-디데스메틸시부트라민 (L)-주석산염((S)-DDMS-(L)-TA)을 분리하는 방법은 반응식 X에서 보이고, 하기에 자세히 기술한다.

반응식 X



(SS)-DDMS의 (L)-주석산염 제조

(R/S)디데스메틸시부트라민(20.5 g), 아세톤/물/메탄올(350 ㎖, 1:0.13:0.7, v:v:v), (L)-주석산(12.2g)은 500㎖ 3목 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 혼합물은 30분동안 환류하에 가열하고, 이후 45℃로 냉각하였다. 그 다음, 반응 혼합물에 (S)-DDMS-(L)-TA(10 mg; 99.7% ee)을 약간 첨가하고 40-45℃에서 30분동안 교반하였다. 이후, 혼합물은 실온으로 냉각하고 1시간동안 교반하였다. 그 다음, 생성된 슬러리는 여과하여 젖은 덩어리를 만들고, 이를 냉각 아세톤/물로 세척하고 건조시켜 10.8 g(33.4%)의 (S)-DDMS-(D)-TA(89.7% ee)을 얻었다.

(RR)-DDMS-(DD)-TA 모액으로부터 (SS)-DDMS의 (L)-주석산염 제조

아세톤/물/메탄올에 녹인 DDMS 용액((R)-DDMS-(D)-TA) 모액)은 농축시켜 아세톤과 메탄올을 제거하였다. 잔류물은 수용성 NaOH(3N, 150 ㎖)로 처리하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기상은 물(100 ㎖)로 세척하고 농축시켜, 디데스메틸시부트라민 자유염기(45g, 0.18 mol, 36% ee (S)-이성질체)를 만들었다. 자유 아민은 (L)-주석산(53.6 g, 0.35 mol), 아세톤(600 ㎖), 물(80 ㎖), 메탄올(40 ㎖)로 채웠다. 혼합물은 환류하에 1시간동안 가열하고, 이후 실온으로 냉각하였다. 생성된 슬러리는 여과하여 젖은 덩어리를 만들고, 이후 이를 냉각 아세톤/물로 2번 세척하여 26.7 g(56% (S)-디데스메틸시부트라민)의 (S)-DDMS-(L)-TA(96% ee)를 얻었다.

(S)-DDMS、(L)-TA의 증가

아세토니트릴/물(475 ㎖, 1:0.2, v:v)에 녹인 (S)-DDMS-(L)-(26.7 g) 혼합물은 1시간동안 환류시키고, 이후 실온으로 냉각하였다. 생성된 슬러리를 여과하고 건조시켜, 17.4 g (65%)의 (S)-DDMS-(L)-TA(99.9% ee; 99.94% 화학적 순도)를 얻었다. NMR (DMSO-d6): ^{1}H(δ), 0.7-0.9(m, 6H), 0.9-1.05 (m, 1H), 1.1-1.3)(b, 1H), 1.52-1.8(b, 2H), 1.84-2.05(b, 1H), 2.15-2.4(b, 3H), 2.4-2.6(b, 1H), 3.65-3.58(m, 1H), 4.0(s,2H), 6.7-7.3(b, 6H from NH_2, OH and COOH) 7.1-7.6(m, 4H). ^{13}C(δ):15.4, 21.5, 22.0, 22.2, 32.0, 32.2, 38.4, 49.0, 54.0, 72.8, 128.8, 130.0, 132.0, 143.0, 175.5.

5.13. 실시예 13: 유효성 및 특이성 측정

시부트라민의 라세미 혼합물, 이의 거울상이성질체, 시부트라민의 대사산물, 이들의 거울상이성질체의 상대적 유효성, 비교효능, 결합친화도, 독성을 측정하기 위하여 약리학적 연구를 실시한다. 모노아민 재수용 저해의 상대적 특이성 프로파일은 뇌조직에서 상기 화합물의 노르에피네프린(NE) 재수용 저해 및 도파민(DA)과 세로토닌(5-HT) 재수용의 저해로부터 측정하였다.

^{3}H-방사성모노아민의 고-친화도 수용은 Kualet al.,Life Sciences34(26):2567-2575, 1984, Baldessariniet al., Life Sciences39:1765-1777, 1986에서 공개한 방법을 이용하여, 죽은 쥐의 선조체(DA 재수용의 억제)와 대뇌피질(5HT와 NE)에서 만든 연접체 제조물에서 조사한다. 조직은 얼음위에서 잘게 절개하고 칭량하였다. Teflon-on-glass 균질화기에서 손으로 균질화[니알아마이드(34μM)을 함유한 10-35 체적의 얼음-냉각한 0.32 M 등장 자당에서 14번 스트로크]시킨 후, 조직은 900 x g에서 10분동안 원심분리한다; 생성 된 상층" 용액" 은 추가 실험없이 사용되는 연접체(synaptosome)을 함유한다. 각 분석 튜브는 새로 준비한 0.5 ㎖ 최종부피의 생리완충용액내 50μℓ의 대뇌 균질물, 방사성라벨된-3H-모노아민, 실험화합물(예, 순수한 시부트라민 거울상이성질체, 라세미체, 적당한 표준)을 함유한다. 조직은 분석전, 37℃에서 15분동안 사전배양한다. 튜브는 배양 개시 때까지 얼음위에서 놓아두는데,3H- 모노아민를 첨가하여 배양을 개시시키고, 최종 농도가 0.1μM가 되게 한다. 튜브는 37℃에서 10분동안3H-DA(26Ci/mmol)와 함께, 20분동안3H-5HT(20 Ci/mmol)와3H-NE(20 Ci/mmol)와 함께 배양한다. 방사성모노아민의 특이적 활성은 물질에 따라 달라지지만, 그다지 중요하지 않다. 얼음에 담그고 20 mM TRIS 완충용액(pH 7.0)을 함유한 3 ㎖ 얼음냉각 등장식염용액으로 희석하여 반응을 종결시켰다. 이들 용액은 셀룰로오스 에스테르 미세필터에 여과시키고, 이후 3 ㎖ 체적의 동일 완충용액으로 2번 세척하였다. 그 다음, 필터는 트리튬에 대한 50% 효능에서, 3.5 ㎖ Polyfluor 상의3H -방사활성을 계산한다. 블랭크[0℃에서 배양, 또는 공지된 특이적 수용 저해물질인 DA(GRB-12909, 10 μM), 5HT-(지멜리딘 10μM) 또는 NE(데시프라민 10μM)와 함께 배양]는 조직없이 실시한 분석과 구분할 수 없는데, 전체 CPM은 평균 2-3%이다.

필터에 남아있는 ^{3}H-방사활성의 양을 비교하면, 이들 조직에서 모노아민의 재수용을 차단하는 시부트라민의 순수한 거울상이성질체와 라세미혼합물(또한, DA, 5-HT, NE 재수용 저해물질)의 능력을 비교할 수 있다. 이런 정보는 본 발명 화합물(예, 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질과 같은 도파민 재수용 저해물질 및 5-HT_3 길항물질)의 상대적 유효성과 효능 평가에 유용하다.

본 발명 화합물의 급성독성은 점진적으로 더 높은 용량(mg/kg)의 순수이성질체 또는 라세미체를 생쥐에 투여하는 실험으로 측정한다. 경구로 투여되어 실험동물의 50%을 죽이는 치사 용량은 LD_{50} 으로 정의한다. 거울상이성질체와 라세미체에 대한 LD_{50} 수치를 비교하여, 조성물의 상대독성을 측정한다.

5.14. 실시예 14: 결합 친화도

라세미와 광학적으로 순수한 시부트라민((±)-, (+)-, (-)-시부트라민), 데스메틸시부트라민((±)-, (+)-, (-)-desMe), 디데스메틸시부트라민((±)-, (+)-, (-)-didesMe)의 결합 친화도는 쥐 대뇌피질의 비선택적 무스카린 수용체와 세로토닌(5-HT) 수용 부위, 성인 재조합 노르에피네프린(NE)수용 부위, 쥐 지방세포의 β_3- 수용체에서 측정하였다. 화합물은 10 ㎛에서 2번씩 실험하였고, ≥50% 특이적인 결합저해가 관찰되는 경우에 10가지 상이한 농도에서 추가로 2번씩 실험하여 완전 경쟁 곡선을 구하였다. IC_{50} 수치(특이적인 결합을 50%저해하는 필요한 농도)는 곡선의 비선형 회귀분석으로 측정하였는데, 결과는 하기와 같다.

Compound	Binding IC_{50} Values (nM)			
	Muscarinic Receptor	NE Uptake	5-HT Uptake	5-HT Selectivity (NE/5-HT)
(±)-Sibutramine	2,650	350	2,800	1,200
(+)-Sibutramine	4,010	110	2,100	650
(-)-Sibutramine	3,020	2,500	4,900	1,500
(±)-desMe	1,170	10	21	19
(+)-desMe	---	4	44	12
(-)-desMe	654	870	9,200	180
(±)-didesMe	---	16	63/14	39/26
(+)-didesMe	--	13	140	8.9
(-)-didesMe	–	6.2	4,300	12
Atropine	0.31	---	---	---
GBR 1909	---	---	---	5.6/2.6
Imipramine	---	---	145/32	---
Protriptyline	---	3.6/0.9	---	---
Zimelidine	---	---	129	---

β_3- 수용체에서 15% 이상의 저해를 보인 화합물은 없었고, 무스카린 부위에 대한 친화도는 아트로핀에 비하여 약했다. 또한, NE와 5-HT 수용 부위와의 결합은 기준물질에 비하여 훨씬 적었다.

실시예 13에서 전술한 바와 같이 만들어진 상기 데이터는 (+)-데스메틸시부트라민과 (+)-디데스메틸시부트라민이 NE 수용과 5HT 수용의 강력한 저해물질이면서도 무스카린 수용체에 대해서는 거의 활성을 보이지 않는다는 것을 보여준다.

5.15. 실시예 15: 경구 조성물

시부트라민 대사물질로 구성된 락토오스-무 경젤라틴 캡슐 약형은 다음의 성분을 이용하여 제조할 수 있다.

라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질은 체로 거르고 부형제와 혼합한다. 혼합물은 당분야에 공지된 적당한 기계와 방법을 이용하여 적당한 크기의 2-조각 경젤라틴 캡슐에 채워넣는다(Remington's Pharmaceutical Sciences,16th or 18th Editions). 다른 용량은 충전중량을 수정하고 필요한 경우에 캡슐 크기를 조정하여 만들 수 있다. 임의의 안정한 락토오스-무 경젤라틴 캡슐 조성물를 만들 수 있다.

시부트라민 대사물질의 압착된 정제 약형은 다음의 성분을 이용하여 만들 수 있다.

성분	5㎎캡슐	10㎎ 캡슐	20㎎ 캡슐
라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질	5.0	10.0	20.0
미세결정 셀룰로오스	900	90.0	90.0
사전-젤라틴화된 전분	100.3	97.8	82.8
크로스카르멜로스	7.0	7.0	7.0
스테아르산마그네슘	0.2	0.2	0.2

라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질은 체로 거르고, 균일한 혼합물이 형성될 때까지 비-락토오스 부형제와 혼합한다. 건조된 혼합물은 체로 거르고 스테아르산 마그네슘과 혼합한다. 생성된 분말 혼합물은 원하는 형태와 크기로 압착한다. 다른 강도의 정제는 활성성분대 부형제의 비율을 수정하거나 또는 정제중량을 수정하여 만들 수 있다.

전술한 본 발명의 구체예는 설명하기 위한 것으로, 당업자는 일상적인 실험을 이용하여 전술한 특정 과정에 대한 다수의 등가물을 용이하게 인지할 수 있다. 이런 등가물은 본 발명의 범주에 속하는 것으로, 첨부된 청구범위에 포함된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

신경 모노아민 수용을 저해함으로써 완화되는 질환 또는 이상을 치료 또는 예방하는 방법에 있어서, 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 신경 모노아민 수용을 저해함으로써 완화되는 질환과 이상은 발기기능장애, 정서장애, 체중증가나 비만, 뇌기능질환, 통증, 강박증, 약물남용, 만성질환, 불안, 음식섭취이상, 편두통, 실금에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3.

제 1항에 있어서, 시부트라민 대사물질은 (+)-데스메틸시부트라민, (-)-데스메틸시부트라민, (±)-데스메틸시부트라민, (+)-디데스메틸시부트라민, (-)-디데스메틸시부트라민, (±)-디데스메틸시부트라민에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4.

제 1항에 있어서, 시부트라민 대사물질의 투여량은 일일 0.1mg 내지 60mg인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5.

제 4항에 있어서, 시부트라민 대사물질의 투여량은 일일 2mg 내지 30mg인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6.

제 5항에 있어서, 시부트라민 대사물질의 투여량은 일일 5mg 내지 15mg인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7.

제 1항에 있어서, 시부트라민 대사물질은 경구, 점막 또는 경피로 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8.

발기기능장애를 치료 또는 예방하는 방법에 있어서, 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 도파민 재수용 저해물질과 5-HT_3 길항물질의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 추가로 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9.

제 8항에 있어서, 도파민 재수용 저해물질은 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10.

제 9항에 있어서, 시부트라민 대사물질은 (+)-데스메틸시부트라민, (-)-데스메틸시부트라민, (±)-데스메틸시부트라민, (+)-디데스메틸시부트라민, (-)-디데스메틸시부트라민, (±)-디데스메틸시부트라민에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11.

제 10항에 있어서, 시부트라민 대사물질의 투여량은 일일 0.1mg 내지 60mg인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12.

제 11항에 있어서, 시부트라민 대사물질의 투여량은 일일 2mg 내지 30mg인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13.

제 12항에 있어서, 시부트라민 대사물질의 투여량은 일일 5mg 내지 15mg인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14.

제 8항에 있어서, 5-HT_3 길항물질은 항구토제인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15.

제 8항에 있어서, 5-HT_3 길항물질은 그라니세트론, 메토글로프라미드, 온단세트론, 렌자프라이드, 자코프라이드, 트로피세트론, 광학적으로 순수한 입체이성질체, 활성 대사물질, 그리고 이의 제약학적 수용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16.

제 8항에 있어서, 도파민 재수용 저해물질 및 5-HT_3 길항물질은 경피 또는 점막으로 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17.

발기기능장애를 치료 또는 예방하는 방법에 있어서, 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18.

제 17항에 있어서, 시부트라민 대사물질은 (+)-데스메틸시부트라민, (-)-데스메틸시부트라민, (±)-데스메틸시부트라민, (+)-디데스메틸시부트라민, (-)-디데스메틸시부트라민, (±)-디데스메틸시부트라민에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19.

제 17항에 있어서, 시부트라민 대사물질은 경피 또는 점막으로 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20.

정서장애를 치료 또는 예방하는 방법에 있어서, 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21.

제 20항에 있어서, 정서장애는 우울증, 주의력 결핍장애, 양극성질환과 조병질환, 정서이상질환, 순환성장애에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22.

제 21항에 있어서, 정서장애는 우울증 또는 주의력결핍장애인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23.

제 21항에 있어서, 정서장애는 주의력결핍장애이고, 시부트라민 대사물질은 (-)-데스메틸시부트라민 또는 (-)-디데스메틸시부트라민인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24.

제 20항에 있어서, 시부트라민 대사물질은 (+)-데스메틸시부트라민, (-)-데스메틸시부트라민, (±)-데스메틸시부트라민, (+)-디데스메틸시부트라민, (-)-디데스메틸시부트라민, (±)-디데스메틸시부트라민에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25.

체중증가 또는 비만을 치료 또는 예방하는 방법에 있어서, 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26.

제 25항에 있어서, 시부트라민 대사물질은 (+)-데스메틸시부트라민, (-)-데스메틸시부트라민, (±)-데스메틸시부트라민, (+)-디데스메틸시부트라민, (-)-디데스메틸시부트라민, (±)-디데스메틸시부트라민에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27.

뇌기능 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 있어서, 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28.

제 27항에 있어서, 뇌기능 장애는 노인성 치매, 알츠하이머형 치매, 기억상실, 건망증, 의식곤란, 의식불명, 주의력저하, 언어장애, 파킨슨씨병, 렌녹스증후군, 자폐증, 간질, 정신분열증, 과운동성 증후군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29.

제 27항에 있어서, 시부트라민 대사물질은 (+)-데스메틸시부트라민, (-)-데스메틸시부트라민, (±)-데스메틸시부트라민, (+)-디데스메틸시부트라민, (-)-디데스메틸시부트라민, (±)-디데스메틸시부트라민에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30.

통증을 치료 또는 예방하는 방법에 있어서, 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31.

제 30항에 있어서, 통증은 만성 통증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32.

제 30항에 있어서, 시부트라민 대사물질은 (+)-데스메틸시부트라민, (-)-데스메틸시부트라민, (±)-데스메틸시부트라민, (+)-디데스메틸시부트라민, (-)-디데스메틸시부트라민, (±)-디데스메틸시부트라민에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33.

강박증을 치료 또는 예방하는 방법에 있어서, 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 34.

제 33항에 있어서, 시부트라민 대사물질은 (+)-데스메틸시부트라민, (-)-데스메틸시부트라민, (±)-데스메틸시부트라민, (+)-디데스메틸시부트라민, (-)-디데스메틸시부트라민, (±)-디데스메틸시부트라민에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 35.

약물남용을 치료 또는 예방하는 방법에 있어서, 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 36.

제 35항에 있어서, 약물남용은 코카인 중독인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 37.

제 35항에 있어서, 시부트라민 대사물질은 (+)-데스메틸시부트라민, (-)-데스메틸시부트라민, (±)-데스메틸시부트라민, (+)-디데스메틸시부트라민, (-)-디데스메틸시부트라민, (±)-디데스메틸시부트라민에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 38.

니코틴 중독을 치료 또는 예방하는 방법에 있어서, 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 39.

제 38항에 있어서, 시부트라민 대사물질은 (+)-데스메틸시부트라민, (-)-데스메틸시부트라민, (±)-데스메틸시부트라민, (+)-디데스메틸시부트라민, (-)-디데스메틸시부트라민, (±)-디데스메틸시부트라민에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 40.

흡연 중단을 유도하는 방법에 있어서, 흡연하는 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 41.

제 40항에 있어서, 시부트라민 대사물질은 (+)-데스메틸시부트라민, (-)-데스메틸시부트라민, (±)-데스메틸시부트라민, (+)-디데스메틸시부트라민, (-)-디데스메틸시부트라민, (±)-디데스메틸시부트라민에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 42.

흡연중단과 관련된 체중증가를 치료 또는 예방하는 방법에 있어서, 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 43.

제 42항에 있어서, 시부트라민 대사물질은 (+)-데스메틸시부트라민, (-)-데스메틸시부트라민, (±)-데스메틸시부트라민, (+)-디데스메틸시부트라민, (-)-디데스메틸시부트라민, (±)-디데스메틸시부트라민에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 44.

기면발작, 만성 피로 증후군, 계절적 정서장애, 근섬유통, 월경전 증후군에서 선택되는 만성 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 있어서, 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 45.

제 44항에 있어서, 만성 통증은 기면발작, 월경전 증후군 또는 만성 피로 증후군인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 46.

제 44항에 있어서, 시부트라민 대사물질은 (+)-데스메틸시부트라민, (-)-데스메틸시부트라민, (±)-데스메틸시부트라민, (+)-디데스메틸시부트라민, (-)-디데스메틸시부트라민, (±)-디데스메틸시부트라민에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 47.

불안을 치료 또는 예방하는 방법에 있어서, 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 48.

제 47항에 있어서, 시부트라민 대사물질은 (+)-데스메틸시부트라민, (-)-데스메틸시부트라민, (±)-데스메틸시부트라민, (+)-디데스메틸시부트라민, (-)-디데스메틸시부트라민, (±)-디데스메틸시부트라민에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 49.

음식섭취이상을 치료 또는 예방하는 방법에 있어서, 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 50.

제 49항에 있어서, 시부트라민 대사물질은 (+)-데스메틸시부트라민, (-)-데스메틸시부트라민, (±)-데스메틸시부트라민, (+)-디데스메틸시부트라민, (-)-디데스메틸시부트라민, (±)-디데스메틸시부트라민에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 51.

편두통을 치료 또는 예방하는 방법에 있어서, 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 52.

제 51항에 있어서, 시부트라민 대사물질은 (+)-데스메틸시부트라민, (-)-데스메틸시부트라민, (±)-데스메틸시부트라민, (+)-디데스메틸시부트라민, (-)-디데스메틸시부트라민, (±)-디데스메틸시부트라민에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 53.

실금을 치료 또는 예방하는 방법에 있어서, 이런 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물의 치료요법적 또는 예방적 효과량을 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 54.

제 53항에 있어서, 실금은 배변 실금, 스트레스성 요실금, 방광무력증, 절박성 실금, 수동 실금, 일류성 실금에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 55.

제 54항에 있어서, 실금은 스테레스성 요실금인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 56.

제 53항에 있어서, 시부트라민 대사물질은 (+)-데스메틸시부트라민, (-)-데스메틸시부트라민, (±)-데스메틸시부트라민, (+)-디데스메틸시부트라민, (-)-디데스메틸시부트라민, (±)-디데스메틸시부트라민에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 57.

제 20항, 제 25항, 제 27항, 제 30항, 제 35항, 제 38항, 제 40항, 제 42항, 제 44항, 제 47항, 제 49항, 제 51항 또는 제 53항에 있어서, 추가된 약리학적 활성화합물을 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 58.

제 57항에 있어서, 추가된 약리학적 활성화합물은 중추신경계에 영향을 주는 약물이고, 상기 약물은 선택적 세로토닌 재수용 저해물질; 5-HT 작용물질과 길항물질; 최면제와 진정제; 정신병 치료에 유용한 약물; CNS 자극물질; 도파민 수용체 작용물질; 안티몬성 약물; 항공황 약물; 심혈관 약물; 안티바이러스제; 안티진균제; 안티신생물제에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 59.

라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물 및 제약학적으로 수용가능한 담체로 구성되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 60.

제 59항에 있어서, 시부트라민 대사물질은 (+)-데스메틸시부트라민, (-)-데스메틸시부트라민, (±)-데스메틸시부트라민, (+)-디데스메틸시부트라민, (-)-디데스메틸시부트라민, (±)-디데스메틸시부트라민에서 선택되는 것을 특징으로 제약학적 조성물.

청구항 61.

제 60항에 있어서, 시부트라민 대사물질은 (+)-데스메틸시부트라민, (-)-데스메틸시부트라민, (+)-디데스메틸시부트라민, (-)-디데스메틸시부트라민에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 62.

제 59항에 있어서, 시부트라민 대사물질의 양은 0.1mg 내지 60mg인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 63.

제 62항에 있어서, 시부트라민 대사물질의 양은 2mg 내지 30mg인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 64.

제 63항에 있어서, 시부트라민 대사물질의 양은 5mg 내지 15mg인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 65.

제 59항에 있어서, 경구, 점막, 직장, 장관외, 경피 또는 피하로 투여하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 66.

제 65항에 있어서, 경구, 점막 또는 경피로 투여하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 67.

제 59항에 있어서, 추가된 약리학적 활성화합물을 투여하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 68.

제 67항에 있어서, 추가된 약리학적 활성화합물은 중추신경계에 영향을 주는 약물이고, 상기 약물은 선택적 세로토닌 재수용 저해물질; 5-HT 작용물질과 길항물질; 최면제와 진정제; 정신병 치료에 유용한 약물; CNS 자극물질; 도파민 수용체 작용물질; 안티몬성 약물; 항공황 약물; 심혈관 약물; 안티바이러스제; 안티진균제; 안티신생물제에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 69.

제 68항에 있어서, 추가된 약리학적 활성화합물은 $5\text{-}HT_3$ 길항물질인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 70.

제 69항에 있어서, $5\text{-}HT_3$ 길항물질은 항구토제인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 71.

제 69항에 있어서, $5\text{-}HT_3$ 길항물질은 그라니세트론, 메토글로프라미드, 온단세트론, 렌자프라이드, 자코프라이드, 트로피세트론, 광학적으로 순수한 입체이성질체, 활성 대사물질, 그리고 이의 제약학적 수용가능한 염, 용매화합물, 포접화합물에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 72.

제 69항에 있어서, 5-HT_3 길항물질의 양은 0.5mg 내지 500mg인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 73.

제 72항에 있어서, 5-HT_3 길항물질의 양은 1mg 내지 350mg인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 74.

제 73항에 있어서, 5-HT_3 길항물질의 양은 2mg 내지 250mg인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 75.

라세미 또는 광학적으로 순수한 시부트라민 대사물질, 또는 이의 제약학적으로 수용가능한 염, 용매화합물 또는 포접화합물 및 제약학적으로 수용가능한 부형제로 구성되는 것을 특징으로 하는 락토오스-무 제약학적 조성물.

청구항 76.

제 75항에 있어서, 부형제는 크로스카르멜로스 나트륨, 미세결정 셀룰로오스, 사전-젤라틴화된 전분, 스테아르산마그네슘에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 77.

제 75항에 있어서, 단일-또는 이중-사카라이드가 실제적으로 존재하지 않는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.