

(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2004-529850

(P2004-529850A)

(43) 公表日 平成16年9月30日(2004.9.30)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/137	A 6 1 K 31/137	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/166	A 6 1 K 31/166	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4178	A 6 1 K 31/4178	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/439	A 6 1 K 31/439	4 H 0 0 6
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 98 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-526365 (P2002-526365)	(71) 出願人	500293320 セブラコア 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, マルボロ, ロック ドライブ 111
(86) (22) 出願日	平成13年9月13日 (2001.9.13)	(74) 代理人	100091096 弁理士 平木 祐輔
(85) 翻訳文提出日	平成15年3月11日 (2003.3.11)	(74) 代理人	100118773 弁理士 藤田 節
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/028598	(74) 代理人	100119183 弁理士 松任谷 優子
(87) 国際公開番号	W02002/022114	(72) 発明者	ジェルシー, トーマス, ビー. 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
(87) 国際公開日	平成14年3月21日 (2002.3.21)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	09/662, 135		
(32) 優先日	平成12年9月14日 (2000.9.14)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 性能不全の処置および防止のための方法および組成物

(57) 【要約】

要約書なし。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

性機能不全を処置する方法であって、そのような処置を必要とする患者に、治療上もしくは予防上有効な量のラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、上記方法。

【請求項 2】

性機能不全を防止する方法であって、そのような防止を必要とする患者に、治療上もしくは予防上有効な量のラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、上記方法。

【請求項 3】

前記シブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物が、経皮的または経粘膜的に投与される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記シブトラミン代謝産物が、(+) - デスマチルシブトラミン、(-) - デスマチルシブトラミン、(±) - デスマチルシブトラミン、(+)-ジデスマチルシブトラミン、(-)-ジデスマチルシブトラミン、および(±)-ジデスマチルシブトラミンからなる群より選択される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記シブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物が、約 0.1 mg ~ 約 60 mg / 日の量で投与される、請求項 4 に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記シブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物が、約 2 mg ~ 約 30 mg / 日の量で投与される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記シブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物が、約 5 mg ~ 約 15 mg / 日の量で投与される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

性機能不全を処置する方法であって、そのような処置を必要とする患者に治療上または予防上有効な量のドーパミン再取込みインヒビターおよび 5 - H T₃ アンタゴニストを補助的に投与することを含む、上記方法。

30

【請求項 9】

性機能不全を防止する方法であって、そのような防止を必要とする患者に治療上または予防上有効な量のドーパミン再取込みインヒビターおよび 5 - H T₃ アンタゴニストを補助的に投与することを含む、上記方法。

【請求項 10】

前記 5 - H T₃ アンタゴニストが鎮吐剤である、請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記 5 - H T₃ アンタゴニストが、グラニセトロン、メトクロプラミド、オンダンセトロン、レンザプリド、ザコプリド、トロピセトロン、およびそれらの光学的に純粋な立体異性体、活性代謝産物、ならびにそれらの製薬上許容される塩、包接物、および溶媒和物からなる群より選択される、請求項 10 に記載の方法。

40

【請求項 12】

前記ドーパミン再取込みインヒビターおよび/または前記 5 - H T₃ アンタゴニストが経皮的または経粘膜的に投与される、請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 13】

前記ドーパミン再取込みインヒビターが、ラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物である、請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 14】

前記シブトラミン代謝産物が、(+) - デスマチルシブトラミン、(-) - デスマチルシ

50

ブトラミン、(±)-デスマチルシブトラミン、(+)-ジデスマチルシブトラミン、(-)-ジデスマチルシブトラミン、および(±)-ジデスマチルシブトラミンからなる群より選択される、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

前記シブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物が、約0.1mg～約60mg/日の量で投与される、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

前記シブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物が、約2mg～約30mg/日の量で投与される、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記シブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物が、約5mg～約15mg/日の量で投与される、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記患者が男性である、請求項1、2、8、または9に記載の方法。

【請求項19】

前記性機能不全が、勃起不全、性的興奮欠如、およびオルガスム達成不能からなる群より選択される、請求項18に記載の方法。

【請求項20】

前記患者が女性である、請求項1、2、8、または9に記載の方法。

【請求項21】

前記性機能不全が、膣乾燥、性的興奮欠如、およびオルガスム達成不能からなる群より選択される、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記性機能不全が心因性性機能不全である、請求項1、2、8、または9に記載の方法。

【請求項23】

前記心因性性機能不全が、性欲抑制、性的興奮抑制、女性オルガスム抑制、男性オルガスム抑制、早発射精、機能性性交疼痛、機能性膣痙、および非定型心因性性機能不全からなる群より選択される、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

性機能不全を処置または防止する方法であって、そのような処置または防止を必要とする患者に、治療上もしくは予防上有効な量の(+)-デスマチルシブトラミン、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、上記方法。

【請求項25】

性機能不全を処置または防止する方法であって、そのような処置または防止を必要とする患者に、治療上もしくは予防上有効な量の(-)-デスマチルシブトラミン、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、上記方法。

【請求項26】

性機能不全を処置または防止する方法であって、そのような処置または防止を必要とする患者に、治療上もしくは予防上有効な量の(±)-デスマチルシブトラミン、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、上記方法。

【請求項27】

性機能不全を処置または防止する方法であって、そのような処置または防止を必要とする患者に、治療上もしくは予防上有効な量の(+)-ジデスマチルシブトラミン、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、上記方法。

【請求項28】

性機能不全を処置または防止する方法であって、そのような処置または防止を必要とする患者に、治療上もしくは予防上有効な量の(-)-ジデスマチルシブトラミン、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、上記方法。

【請求項29】

性機能不全を処置または防止する方法であって、そのような処置または防止を必要とする

10

20

30

40

50

患者に、治療上もしくは予防上有効な量の(±)-ジデスメチルシブトラミン、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、上記方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本願は、1999年8月11日出願の米国出願第09/372,158号の一部継続出願であり、その全内容が参照により本明細書に組み入れられるものとする。

【0002】

1. 発明の分野

本発明は、ドーパミン再取込みインヒビター、特に、シブトラミンのラセミ形または光学的に純粋な代謝産物の使用方法およびそれを含む組成物に関する。

10

【0003】

2. 発明の背景

シブトラミンは、化学名が[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-ジメチルアミンであり、米国特許第4,746,680号および同第4,806,570号に最初に開示されたニューロン系モノアミン再取込みインヒビターである。シブトラミンは、ノルエピネフリンならびにそれよりも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。たとえば、Buckett et al., Prog. Neuro-psychopharm. & Biol. Psychiat., 12:575-584, 1988; King et al., J. Clin. Pharm., 26:607-611(1989)を参照されたい。

20

【0004】

ラセミ形シブトラミンは、MERIDIA(登録商標)という商品名で塩酸塩一水和物として市販されており、肥満症の処置に効能を示す(Physician's Desk Reference(登録商標)1494-1498(53rd ed., 1999))。ラセミ形シブトラミンを用いる肥満症の処置については、たとえば、米国特許第5,436,272号に開示されている。

【0005】

シブトラミンは、広く研究されてきたように思われる。そして、報告によると、様々な障害の処置に使用可能である。たとえば、米国特許第4,552,828号、同第4,746,680号、同第4,806,570号、および同第4,929,629号には、ラセミ形シブトラミンを用いる抑鬱症の処置方法が開示されており、また、米国特許第4,871,774号および同第4,939,175号には、ラセミ形シブトラミンを用いるパーキンソン病および老年性痴呆症の処置方法がそれぞれ開示されている。シブトラミンの他の用途は、PCT公開WO95/20949号、同WO95/21615号、同WO98/11884号、および同WO98/13033号に開示されている。さらに、シブトラミンの光学的に純粋なエナンチオマーも開発の検討がなされてきた。たとえば、PCT公開WO94/00047号および同94/00114号には、それぞれシブトラミンの(+)および(-)-エナンチオマーを用いて抑鬱症および関連障害を処置する方法が開示されている。

30

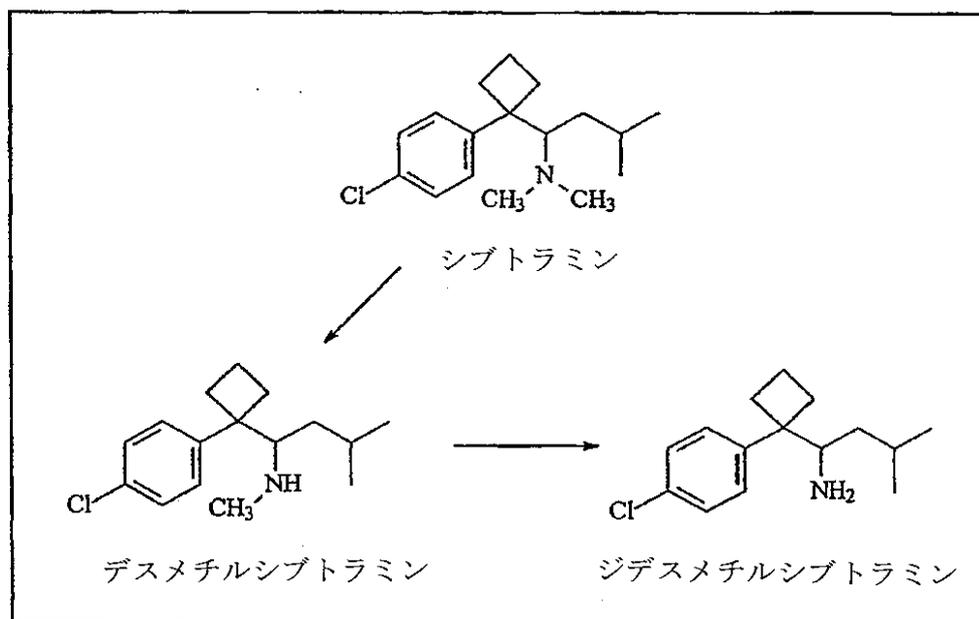
【0006】

シブトラミンは、経口投与後、胃腸管から急速に吸収され、広範にわたる初回通過代謝を受けて、以下に示される一次代謝産物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になる。

40

【0007】

【化1】



10

20

30

40

50

【0008】

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は、*in vitro*でシブトラミンよりも強力なノルアドレナリンおよび5-ヒドロキシトリプタミン(5HT;セロトニン)再取込みインヒビターであることが報告されている(Stock, M. J., Int'l J. Obesity, 21(Supp. 1): S25-S29(1997))。しかしながら、シブトラミンおよびその代謝産物は、セロトニン作動性受容体(5-HT₁、5-HT_{1A}、5-HT_{1D}、5-HT_{2A}、5-HT_{2C})、アドレナリン作動性受容体、ドーパミン作動性受容体、ムスカリン性受容体、ヒスタミン作動性受容体、グルタメート受容体、ベンゾジアゼピン受容体などの広範にわたる神経伝達物質受容体に対して無視できる程度の親和性しかもたないことも報告されている。同上。

【0009】

シブトラミンは、さまざまな悪影響を示す。たとえば、Physician's Desk Reference(登録商標)1494-1498(53rd ed, 1999)を参照されたい。報告されているシブトラミンの利点および処置上の問題点と併せて、この事実は、性機能(たとえば、勃起)不全、情動障害、体重増加または肥満、大脳機能障害、疼痛、強迫性障害、物質乱用、慢性障害、不安、摂食障害、片頭痛、および失禁(これらに限定されるものではないが)のような障害の処置または防止に使用することのできる化合物および組成物の発見を促すことになった。特に、そのような障害および状態の処置および防止に使用することができ、しかも、シブトラミンに伴う悪影響が低減された化合物および組成物が望まれる。

【0010】

3. 発明の概要

本発明には、ヒトを含む哺乳動物におけるニューロンによるモノアミンの取込みを阻害することにより改善される障害の処置および防止のための方法、医薬組成物、および剤形が包含される。そのような障害の例として、性機能(たとえば、勃起)不全、情動障害、体重増加または肥満、大脳機能障害、疼痛、強迫性障害、物質乱用、慢性障害、不安、摂食障害、片頭痛、および失禁が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本発明の方法は、そのような処置または防止を必要とする患者に、治療上もしくは予防上有効な量のラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む。

【0011】

本発明にはまた、性機能不全の処置または防止を必要とする患者に、治療上または予防上有効な量のドーパミン再取込みインヒビターおよび5-HT₃アンタゴニストを補助的に

投与することを含む、性機能不全の処置方法または防止方法が包含される。性機能不全としては、勃起不全が挙げられるが、これに限定されるものではない

【0012】

本発明の医薬組成物は、治療上または予防上有効な量のニューロン系モノアミン再取込みインヒビターを含有する。好ましいニューロン系モノアミン再取込みインヒビターとしては、アポモルフィン、ラセミ形および光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、ならびに製薬上許容されるその塩、溶媒和物、および包接物が挙げられるが、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はさらに、限定されるものではないが、5-HT₃アンタゴニストなどの他の薬剤物質が含まれていてもよい。

【0013】

本発明には、有効なドーパミン、セロトニン、およびノルエピネフリン再取込みインヒビターとしてラセミ形および光学的に純粋なシブトラミン代謝産物の使用が包含される。ラセミ形および光学的に純粋なシブトラミン代謝産物としては、(+)-デスマチルシブトラミン、(-)-デスマチルシブトラミン、(±)-デスマチルシブトラミン、(+)-ジデスマチルシブトラミン、(-)-ジデスマチルシブトラミン、および(±)-ジデスマチルシブトラミンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0014】

4. 発明の詳細な説明

本発明は、ニューロンによるモノアミン（たとえば、ドーパミン、セロトニン、およびノルエピネフリン）の再取込みを阻害する方法および組成物に関する。これにより、本発明は、ニューロンによるモノアミンの再取込みを阻害することにより改善される障害を処置または防止する方法を提供する。この方法は、そのような処置または防止を必要とする患者（すなわち、ヒト）に治療上または予防上有効な量のニューロン系モノアミン再取込みインヒビターを投与することを含む。好ましいニューロン系モノアミン再取込みインヒビターは、ラセミ形および光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、ならびに製薬上許容されるその塩、溶媒和物、および包接物である。

【0015】

本明細書中で使用する場合、「ニューロンによるモノアミンの再取込みを阻害することにより改善される障害の処置または防止」という用語は、異常なニューロン系モノアミンレベルに関連する状態の症状の軽減を意味する。ニューロンによるモノアミンの再取込みを阻害することにより改善される障害としては、性機能（たとえば、勃起）不全、情動障害、体重増加または肥満、大脳機能障害、疼痛、強迫性障害、物質乱用、慢性障害、不安、摂食障害、片頭痛、および失禁が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0016】

本発明の第1の実施形態には、性機能不全の処置または防止を必要とする患者に治療上または予防上有効な量のドーパミン再取込みインヒビターおよび5-HT₃アンタゴニストを補助的に投与することを含む、性機能不全の処置方法または防止方法が包含される。

【0017】

本明細書中で使用する場合、「性機能不全」という用語は、男性および女性において心理学的および/または生理学的因子により惹起される性機能不全を包含する。性機能不全の例としては、勃起不全、膣乾燥、性的興奮欠如、またはオルガスム達成不能が挙げられるが、これらに限定されるものではない。「性機能不全」という用語はさらに、心因性性機能不全を包含する。心因性性機能不全の例としては、性欲抑制、性的興奮抑制、女性オルガスム抑制、男性オルガスム抑制、早発射精、機能性性交疼痛、機能性膣痙、および非定型心因性性機能不全が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0018】

この実施形態の好ましい方法では、ドーパミンインヒビターは、アポモルフィン、シブトラミン、ラセミ形および光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、ならびにそれらの製薬上許容される塩、溶媒和物、および包接物からなる群より選択されるが、これらに限定されるものではない。特に好ましいドーパミン再取込みインヒビターは、ラセミ形および光学

10

20

30

40

50

的に純粋なシブトラミン代謝産物である。好ましい5-HT₃アンタゴニストは、鎮吐剤である。好適な5-HT₃アンタゴニストの例としては、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、ザコプリド、トロピセトロン、およびそれらの光学的に純粋な立体異性体、活性代謝産物、ならびに製薬上許容されるそれらの塩、包接物、および溶媒和物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0019】

この実施形態の好ましい方法では、ドーパミン再取込みインヒビターは、経皮的または経粘膜的(たとえば、鼻腔内、舌下または頬腔内)に投与される。この実施形態のさらに好ましい方法では、ドーパミン再取込みインヒビターおよび5-HT₃アンタゴニストの両方が経皮的または経粘膜的に投与される。

10

【0020】

本発明の第2の実施形態には、性機能不全の処置または防止を必要とする患者に治療上もしくは予防上有効な量のラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、性機能不全の処置方法または防止方法が包含される。この実施形態の好ましい方法では、ラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物は、経皮的または粘膜的に投与される。

【0021】

本発明の第3の実施形態には、情動障害の処置または防止を必要とする患者に治療上もしくは予防上有効な量のラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、情動障害の処置方法または防止方法が包含される。情動障害としては、抑鬱症(たとえば、鬱病)、注意欠陥障害(活動亢進を伴う注意欠陥障害および注意欠陥/活動亢進障害を含む)、双極性状態および躁状態、気分変調性障害、ならびに循環気質障害が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本明細書中で使用する場合、「注意欠陥障害」(ADD)、「活動亢進を伴う注意欠陥障害」(ADHD)、および「注意欠陥/活動亢進障害」(AD/HD)という用語は、当業界で容認されている意味で使用される。たとえば、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Ed., American Psychiatric Association, 1997(DSM-IVTM)およびDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Ed., American Psychiatric Association(1981)(DSM-IIITM)を参照されたい。

20

30

【0022】

この実施形態の好ましい方法は、注意欠陥障害の処置または防止を必要とする患者に治療上もしくは予防上有効な量のラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、注意欠陥障害の処置方法または防止方法である。注意欠陥障害の処置または防止において、ラセミ形または光学的に純粋なシブトラミン代謝産物は、光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、より好ましくは(-)-デスマチルシブトラミンまたは(-)-ジデスマチルシブトラミンである。

40

【0023】

この実施形態の他の好ましい方法は、抑鬱症の処置または防止を必要とする患者に治療上もしくは予防上有効な量のラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、抑鬱症の処置方法または防止方法である。本明細書中で使用する場合、「抑鬱症の処置または防止」という用語は、気分の変化、強い悲哀感、絶望感、精神遅滞、集中力欠如、悲観的心配、動揺、自己非難などの抑鬱症状の軽減または防止を意味するが、これらに限定されるものではない。この方法により身体的変化を軽減または防止することもできる。そのような

50

身体的変化としては、不眠症、食欲不振、活力および性欲の低下、ならびにホルモンサーカディアンリズムの異常が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0024】

本発明の第4の実施形態には、体重増加もしくは肥満の処置または防止を必要とする患者に治療上もしくは予防上有効な量のラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、体重増加もしくは肥満の処置方法または防止方法が包含される。本明細書中で使用する場合、「体重増加もしくは肥満の処置または防止」という用語は、限定されるものではないが、体重の減少、過体重の軽減、体重増加の軽減、または肥満の軽減、および体重増加の防止を意味するが、これらはすべて、通常、食物の不必要な摂取が原因で生じる。

10

【0025】

本発明の第5の実施形態には、大脳機能障害の処置または防止を必要とする患者に治療上もしくは予防上有効な量のラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、大脳機能障害の処置方法または防止方法が包含される。大脳機能障害としては、老年性痴呆、アルツハイマー型痴呆、記憶喪失、健忘症/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、レノックス症候群、自閉症、癲癇、多動症候群、および統合失調症が挙げられるが、これらに限定されるものではない。大脳機能障害は、限定されるものではないが、脳梗塞、脳内出血、脳動脈硬化、脳静脈血栓、および頭部外傷のような脳血管疾患、ならびに意識障害、老年性痴呆、昏睡、注意力低下、および言語障害からなる群より選択される症状を有する状態などの要因により惹起される可能性がある。本明細書中で使用する場合、「大脳機能障害の処置または防止」という用語は、大脳機能障害を伴う1つ以上の症状の軽減または防止を意味する。

20

【0026】

本発明の第6の実施形態には、慢性疼痛などの疼痛の処置または防止を必要とする患者に治療上もしくは予防上有効な量のラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、慢性疼痛などの疼痛の処置方法または防止方法が包含される。

【0027】

本発明の第7の実施形態には、強迫性障害の処置または防止を必要とする患者に治療上もしくは予防上有効な量のラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、強迫性障害の処置方法または防止方法が包含される。

30

【0028】

本発明の第8の実施形態には、物質乱用の処置または防止を必要とする患者に治療上もしくは予防上有効な量のラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、物質乱用の処置方法または防止方法が包含される。本明細書中で使用する場合、「物質乱用」という用語は、薬物またはアルコールの乱用ならびにそれに対する身体的および/または心理的嗜癖を包含する。「物質乱用」という用語はさらに、当業界で容認されている意味をも包含する。たとえば、DSM-IV^{T M} およびDSM-III^{T M} を参照されたい。

40

【0029】

この実施形態に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処置方法または防止方法である。

【0030】

本発明の第9の実施形態には、ニコチン中毒の処置または防止を必要とする患者に治療上もしくは予防上有効な量のラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、ニコチン中毒の処置方法または防止方法が包含される。ニコチン中毒としては、紙巻タバコ、葉巻タバコおよび/またはパイプの喫煙のようなあらゆる既知の形態のニコチン中毒、ならび

50

に嘔みタバコ中毒が挙げられる。

【0031】

本発明の第10の実施形態には、喫煙患者に治療上有効な量のラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、禁煙の誘発方法が包含される。

【0032】

この実施形態に包含される好ましい方法では、ラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を、経口的、経粘膜的、または経皮的に投与する。さらに好ましい方法では、ラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を、経皮的により投与する。

10

【0033】

この実施形態に包含される他の好ましい方法は、喫煙患者に治療上有効な量のラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物、およびニコチンを補助的に投与することを含む、禁煙の誘発方法である。好ましくは、ニコチンおよび/あるいはラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を、経口的、経粘膜的、または経皮的に投与する。さらに好ましくは、ニコチンおよび/あるいはラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を、経皮的に投与する。

20

【0034】

この実施形態に包含される他の方法は、禁煙に伴う体重増加の処置または防止を必要とする患者に治療上もしくは予防上有効な量のラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、禁煙に伴う体重増加の処置方法または防止方法である。

【0035】

本発明の第11の実施形態には、ナルコレプシー、慢性疲労症候群、季節性情動障害、繊維筋痛症、および月経前症候群（または月経前不快気分障害）からなる群より選択される慢性障害の処置方法または防止方法が包含される。この方法には、そのような処置または防止を必要とする患者に治療上もしくは予防上有効な量のラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することが含まれる。

30

【0036】

この実施形態の好ましい方法は、月経前症候群、ナルコレプシー、および慢性疲労の処置方法または防止方法である。

【0037】

本発明の第12の実施形態には、不安の処置または防止を必要とする患者に治療上もしくは予防上有効な量のラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、不安の処置方法または防止方法が包含される。

40

【0038】

本発明の第13の実施形態には、摂食障害の処置または防止を必要とする患者に治療上もしくは予防上有効な量のラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、摂食障害の処置方法または防止方法が包含される。

【0039】

本発明の第14の実施形態には、片頭痛の処置または防止を必要とする患者に治療上または予防上有効な量のラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、片頭痛の処置方法または防止方法が包含される。

50

【0040】

本明細書中で使用する場合、「強迫性障害」、「月経前症候群」、「不安」、「摂食障害」、および「片頭痛」という用語は、当業界で容認されている意味に従って使用する。たとえば、DSM-IV^{T M} およびDSM-III-R^{T M} を参照されたい。「処置方法または防止方法」という用語は、これらの障害に関して使用する場合、これら障害に関連する症状および/または影響の改善、防止、または軽減を意味する。

【0041】

本発明の第15の実施形態には、失禁の処置または防止を必要とする患者に治療上もしくは予防上有効な量のラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を投与することを含む、失禁の処置方法または防止方法が包含される。特に、ラセミ形または光学的に純粋なシブトラミン代謝産物を用いて、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、および溢流尿失禁を処置することができる。

10

【0042】

本明細書中で使用する場合、「失禁の処置または防止」という用語は、不随意の排便または排尿、便または尿の滴下または漏れなどの失禁の症状の処置、防止、または軽減を意味する。これらの症状は、限定されるものではないが、括約筋制御を変化させる病理、認知機能の喪失、膀胱の過剰膨満、反射異常亢進および/または不随意の尿道弛緩、膀胱に関連する筋肉の衰弱、あるいは神経異常などの1つ以上の原因によるものであると考えられる。

20

【0043】

この実施形態に包含される好ましい方法は、腹圧性尿失禁の処置方法または防止方法である。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、50歳を超える高齢者または13歳未満の子供である。

【0044】

本発明の第16の実施形態には、ラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を含む医薬組成物および剤形が包含される。これらの医薬組成物および剤形は、以上に記載した方法に特に有用である。たとえば、本発明の剤形は、経口投与、経粘膜（たとえば、鼻内、舌下、頬腔内、直腸内および膈内）投与、非経口（たとえば、静脈内および筋肉内）投与、経皮投与、または皮下投与に適している。本発明の好ましい剤形は、経口投与、経粘膜投与、または経皮投与に適している。

30

【0045】

好ましいラセミ形および光学的に純粋なシブトラミン代謝産物としては、(+)-デスマチルシブトラミン、(-)-デスマチルシブトラミン、(±)-デスマチルシブトラミン、(+)-ジデスマチルシブトラミン、(-)-ジデスマチルシブトラミン、および(±)-ジデスマチルシブトラミンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0046】

シブトラミンの光学的に純粋な代謝産物が最も好ましい。本明細書中で使用する場合、「光学的に純粋」という用語は、組成物が活性成分の全重量を基準にして約90重量%を超える所望の立体異性体、好ましくは約95重量%を超える所望の立体異性体、さらに好ましくは約99重量%を超える所望の立体異性体を含むことを意味する。たとえば、光学的に純粋な(+)-デスマチルシブトラミンは、(-)-デスマチルシブトラミンを実質的に含有していない。本明細書中で使用する場合、「実質的に含有しない」という用語は、組成物が約10重量%未満、好ましくは約5重量%未満、さらに好ましくは約1重量%未満の化合物を含有することを意味する。

40

【0047】

ラセミ形および光学的に純粋なシブトラミン代謝産物の製薬上許容される塩、溶媒和物、または包接物とは、本発明の方法、医薬組成物、および剤形に利用可能であると考えられるものである。本明細書中で使用する場合、「製薬上許容される塩」という用語は、製薬

50

上許容される無毒の無機酸または有機酸から調製される塩を意味する。無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、およびリン酸が挙げられるが、これらに限定されるものではない。有機酸には、限定されるものではないが、脂肪族酸、芳香族酸、カルボン酸、および有機スルホン酸が包含され、具体的には、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、安息香酸樟脳スルホン酸、クエン酸、フマル酸、グルコン酸、イセチオン酸、乳酸、リンゴ酸、粘液酸、酒石酸、パラ-トルエンスルホン酸、グリコール酸、グルクロン酸、マレイン酸、フロ酸 (f u r o i c)、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、サリチル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸 (パモ酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、パントテン酸、ベンゼンスルホン酸、ステアリン酸、スルファニル酸、アルギン酸、およびガラクトロン酸が挙げられるが、これらに限定されるものではない。特に好ましい酸は、臭化水素酸、塩酸、リン酸、および硫酸であり、中でも特に好ましい酸は、塩酸である。

10

【 0 0 4 8 】

本発明の各方法において、シブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物は、1種以上のさらなる薬理的活性化合物と一緒に補助的に投与することができる。すなわち、シブトラミン代謝産物および少なくとも1種のさらなる薬理的活性化合物は、組み合わせて、同時かつ個別に、または逐次的に、任意の好適な経路で (たとえば、経口的、経皮的、または経粘膜的に) 投与される。さらに、本発明の好ましい医薬組成物および剤形には、製薬上許容される賦形剤および/または少なくとも1種のさらなる薬理的活性化合物が含まれていてもよい。

20

【 0 0 4 9 】

本発明の方法および組成物で使用するのことができるさらなる薬理的活性化合物としては、限定されるものではないが5-HT (たとえば、5-HT₃ および5-HT_{1A}) アゴニストおよびアンタゴニストのように中枢神経系 (「CNS」) に作用する薬物; 選択的セロトニン再取り込みインヒビター (「SSRI」); 催眠剤および鎮静剤; 抗精神病剤、神経遮断剤、抗不安剤、抗鬱剤、精神安定剤などの精神障害の処置に有用な薬物; アンフェタミンなどのCNS刺激剤; ドーパミン受容体アゴニスト; アンチモン剤; 抗パニック剤; 心臓血管剤 (たとえば、 α -遮断剤およびアンジオテンシン変換酵素阻害剤); 抗ウイルス剤; 抗生物質; 抗真菌剤; ならびに抗新生物剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

30

【 0 0 5 0 】

CNSに作用する具体的な薬物としては、SSRI、ベンゾジアゼピン化合物、三環式抗鬱剤、抗精神病剤、抗不安剤、 α -アドレナリン作動性アンタゴニスト、5-HT_{1A}受容体アンタゴニスト、および5-HT₃受容体アゴニストが挙げられるが、これらに限定されるものではない。CNSに作用するさらに具体的な薬物としては、ロラゼパム、トモキセチン、オランザピン、レスピラドン (r e s p i r a d o n e)、ブスピロン、ヒドロキシジン、およびヴァリウム (v a l i u m) が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 5 1 】

選択的セロトニン再取り込みインヒビターは、他の神経系活性受容体に対する低減または制限された親和力を有するとともに中枢神経系によるセロトニン取り込みを阻害する化合物である。SSRIの例としては、シタロプラム (C E L E X A (登録商標)); フルオキセチン (P R O Z A C (登録商標)); フルボキサミン (L U V O X (登録商標)); パロキセチン (P A X I L (登録商標)); セルトラリン (Z O L O F T (登録商標)); ペンラファキシン (E F F E X O R (登録商標)); およびそれらの光学的に純粋な立体異性体、活性代謝産物、ならびに製薬上許容されるそれらの塩、溶媒和物、および包接物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

【 0 0 5 2 】

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としては、限定されるものではないが、G o o d m a n & G i l m a n、T h e P h a r m a c o

50

logical Basis of Therapeutics、362-373 (9th ed. McGraw-Hill, 1996)に記載のものが挙げられる。具体的なベンゾジアゼピンの例としては、アルプラゾラム、プロチゾラム、クロルジアゼポキシド、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼベート、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、薬理的に活性なそれらの代謝産物および立体異性体、ならびに製薬上許容されるそれらの塩、溶媒和物、包接物が挙げられるが、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記載する。

【0053】

アルプラゾラムは、化学名が8-クロロ-1-メチル-6-フェニル-4H-s-トリアゾロ[4,3-][1,4]ベンゾジアゼピンであり、XANAX(登録商標)という商品名で市販されている。XANAX(登録商標)は、不安障害(汎発性不安障害のDSM-III^{T M}診断に最も厳密に対応する状態)の管理または不安症状の短期軽減に効能を示す(Physician's Desk Reference(登録商標)2516-2521(53rd ed., 1999))。

10

【0054】

クロルジアゼポキシドの塩酸塩は、化学名が7-クロロ-2-(メチルアミノ)-5-フェニル-3H-1,4-ベンゾジアゼピン4-オキシド塩酸塩であり、LIBRIUM(登録商標)という商品名で市販されている。LIBRIUM(登録商標)は、不安障害の管理、または不安症状、急性アルコール中毒の禁断症状、ならびに手術前の心配および不安の短期軽減に効能を示す(Physician's Desk Reference(登録商標)1369-1370(53rd ed., 1999))。

20

【0055】

クロナゼパムは、化学名が5-(2-クロロフェニル)-1,3-ジヒドロ-7-ニトロ-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オンであり、KLONOPIN(登録商標)という商品名で市販されている。KLONOPIN(登録商標)は、単独でまたは補助剤として、レノックス・ガストー症候群(小発作異型)、無動症、およびミオクローヌス発作の処置に有用である。KLONOPIN(登録商標)はまた、DSM-IV^{T M}に定義されているように、広場恐怖症を伴うまたは伴わないパニック障害の処置に効能を示す(Physician's Desk Reference(登録商標)2688-2691(53rd ed., 1999))。

30

【0056】

クロラゼベートの二カリウム塩は、化学名が7-クロロ-2,3-ジヒドロ-2,2-ジヒドロキシ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-カルボン酸二カリウムであり、TRANXENE(登録商標)という商品名で市販されている。TRANXENE(登録商標)は、不安障害の管理または不安症状の短期軽減、部分発作の管理における補助的治療剤として、および急性アルコール中毒の禁断症状の軽減に効能を示す(Physician's Desk Reference(登録商標)475-476(53rd ed., 1999))。

40

【0057】

ジアゼパムは、化学名が7-クロロ-1,3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オンであり、VALIUM(登録商標)という商品名で市販されている。VALIUM(登録商標)は、不安障害の管理または不安症状の短期軽減に効能を示す(Physician's Desk Reference(登録商標)2735-2736(53rd ed., 1999))。

【0058】

エスタゾラムは、化学名が8-クロロ-6-フェニル-4H-s-トリアゾロ[4-3-][1,4]ベンゾジアゼピンであり、PROZOM^{T M}という商品名で市販されている。PROZOM^{T M}は、寝付き困難、頻繁な夜間の覚醒、および/または早朝の覚醒を

50

特徴とする不眠症の短期管理に効能を示す (Physician's Desk Reference (登録商標) 473-475 (53rd ed., 1999))。

【0059】

フルマゼニルは、化学名が 8 - フルオロ - 5 , 6 - ジヒドロ - 5 - メチル - 6 - オキソ - 4 H - イミダゾ [1 , 5 - a] (1 , 4) ベンゾジアゼピン - 3 - カルボン酸エチルであり、ROMAZICON (登録商標) という商品名で市販されている。ROMAZICON (登録商標) は、ベンゾジアゼピンを用いて全身麻酔を誘発および / または維持する場合、診断および治療の過程でベンゾジアゼピンを用いて鎮静作用を誘発する場合、およびベンゾジアゼピンの過剰投与を管理する場合、ベンゾジアゼピンの鎮静効果の完全なまたは部分的な逆転に効能を示す (Physician's Desk Reference (登録商標) 2701-2704 (53rd ed., 1999))。

10

【0060】

フルラゼパムの塩酸塩は、化学名が 7 - クロロ - 1 - [2 - (ジエチルアミノ)エチル] - 5 - (o - フルオロフェニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン塩酸塩であり、DALMANE (登録商標) という商品名で市販されている。DALMANE (登録商標) は、寝付き困難、頻繁な夜間の覚醒、および / または早朝の覚醒を特徴とする不眠症の処置に有用な催眠剤である (Physician's Desk Reference (登録商標) 2520 (52nd ed., 1998))。

【0061】

ロラゼパムは、化学名が 7 - クロロ - 5 - (o - クロロフェニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 3 - ヒドロキシ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - オンであり、ATIVAN (登録商標) という商品名で市販されている。ATIVAN (登録商標) は、不安障害の管理、不安症状、または抑鬱症状を伴う不安症状の短期軽減に効能を示す (Physician's Desk Reference (登録商標) 3263-3272 (53rd ed., 1999))。

20

【0062】

ミダゾラムの塩酸塩は、化学名が 8 - クロロ - 6 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - イミダゾ [1 , 5 - a] [1 , 4] ベンゾジアゼピン塩酸塩であり、VERSED (登録商標) という商品名で市販されている。VERSED (登録商標) は、手術前の鎮静 / 抗不安 / 健忘および全身麻酔に効能を示す (Physician's Desk Reference (登録商標) 2720-2726 (53rd ed., 1999))。

30

【0063】

オキサゼパムは、化学名が 7 - クロロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 3 - ヒドロキシ - 5 - フェニル - 2 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - オンであり、SERAX (登録商標) という商品名で市販されている。SERAX (登録商標) は、不安障害の管理または不安症状の短期軽減に効能を示す (Physician's Desk Reference (登録商標) 3383-3384 (53rd ed., 1999))。

【0064】

クアゼパムは、化学名が 7 - クロロ - 5 - (o - フルオロ - フェニル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) 2 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - チオンであり、DORAL (登録商標) という商品名で市販されている。DORAL (登録商標) は、寝付き困難、頻繁な夜間の覚醒、および / または早朝の覚醒を特徴とする不眠症の処置に効能を示す (Physician's Desk Reference (登録商標) 2958 (52nd ed., 1998))。

40

【0065】

テマゼパムは、化学名が 7 - クロロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 5 - フェニル - 2 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - オンであり、RESTORIL (登録商標) という商品名で市販されている。RESTORIL (登録商標) は、不眠症の短期処置に効能を示す (Physician's Desk Reference (登録商標) 2958 (52nd ed., 1998))。

50

標) 2075 - 2078 (53rd ed., 1999))。

【0066】

トリアゾラムは、化学名が 8 - クロロ - 6 - (o - クロロフェニル) - 1 - メチル - 4 H - s - トリア - ソロ - [4 , 3 -] [1 , 4] ベンゾジアゼピンであり、HALCION (登録商標) という商品名で市販されている。HALCION (登録商標) は、不眠症の短期処置に効能を示す (Physician ' s Desk Reference (登録商標) 2490 - 2493 (53rd ed., 1999))。

【0067】

臨床医、医師、または精神科医であれば、ラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物と組み合わせて、上記化合物のどれを所与の障害の処置または防止に使用することができるかわかるであろうが、好ましい組合せを本明細書に開示する。

10

【0068】

ラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を、以上に列挙したようなベンゾジアゼピンと組み合わせて用いることにより処置または防止することのできる障害としては、本明細書に記載したような情動障害 (たとえば、抑鬱症)、不安、摂食障害、および大脳機能障害が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0069】

本発明にはさらに、ラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を、抗精神病剤と組み合わせて使用する方法、およびそれらを組み合わせて含む医薬組成物が包含される。抗精神病剤は、主として、精神病患者、または動揺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患を患った患者の管理に使用される。これらの薬物は、臨床的に有用と思われる他の特性、たとえば、鎮吐作用および抗ヒスタミン作用、ならびに鎮痛剤、鎮静剤および全身麻酔剤の効力を増強する能力を有する。具体的な抗精神病剤は、フェノチアジン類、チオキサnten類、およびその他の複素環式化合物の三つのサブタイプが存在する三環式抗精神病剤であり、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。たとえば、Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 404 (9th ed., McGraw - Hill, 1996) を参照されたい。

20

30

【0070】

具体的な三環式抗精神病化合物としては、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、ペルフェナジン、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、デシプラミン、薬理的に活性なそれらの代謝産物および立体異性体、製薬上許容されるそれらの塩、溶媒和物、包接物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。これらの化合物のうちいくつかの商品名を本明細書に記載する。

【0071】

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 - クロルフェノチアジンであり、THORAZINE (登録商標) という商品名で市販されている。THORAZINE (登録商標) は、特に、精神病性障害発現の管理に効能を示す (Physician ' s Desk Reference (登録商標) 3101 - 3104 (53rd ed., 1999))。

40

【0072】

メソリダジンのベシル酸塩は、化学名が 10 - [2 (1 - メチル - 2 - ピペリジル) エチル] - 2 - メチル - スルフィニル) - フェノチアジンであり、SERENTIL (登録商標) という商品名で市販されている。SERENTIL (登録商標) は、統合失調症、精神薄弱および慢性脳症候群の挙動障害、アルコール中毒、ならびに精神神経症発現の処置に効能を示す (Physician ' s Desk Reference (登録商標) 76

50

4 - 7 6 6 (5 3 r d e d . , 1 9 9 9)) 。

【 0 0 7 3 】

ペルフェナジンは、化学名が 4 - [3 (- 2 - クロルフェノチアジン - 1 0 - イル) プロピル - 1 - ピペラジンエタノールであり、T R I L A F O N (登録商標) という商品名で市販されている。T R I L A F O N (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悪心および嘔吐の抑制に効能を示す (P h y s i c i a n ' s D e s k R e f e r e n c e (登録商標) 2 8 8 6 - 2 8 8 8 (5 3 r d e d . , 1 9 9 9)) 。

【 0 0 7 4 】

トリフルオペラジンは、化学名が 1 0 - [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) - 1 0 H - フェノチアジンであり、S T E L A Z I N E (登録商標) という商品名で市販されている。S T E R A Z I N E (登録商標) は、精神病性障害発現の管理および汎発性非精神病性不安の短期処置に効能を示す (P h y s i c i a n ' s D e s k R e f e r e n c e (登録商標) 3 0 9 2 - 3 0 9 4 (5 3 r d e d . , 1 9 9 9)) 。

【 0 0 7 5 】

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] チオキサテン - 2 - スルホンアミドであり、N A V A N E (登録商標) という商品名で市販されている。N A V A N E (登録商標) は、精神病性障害発現の管理に効能を示す (P h y s i c i a n ' s D e s k R e f e r e n c e (登録商標) 2 3 9 6 - 2 3 9 9 (5 3 r d e d . , 1 9 9 9)) 。

【 0 0 7 6 】

クロザピンは、化学名が 8 - クロロ - 1 1 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) 5 H - ジベンゾ [b , e] [1 , 4] ジアゼピンであり、C L O Z A R I L (登録商標) という商品名で市販されている。C L O Z A R I L (登録商標) は、標準的抗精神病剤による処置が適切に奏功しない重度の統合失調症患者の管理に効能を示す (P h y s i c i a n ' s D e s k R e f e r e n c e (登録商標) 2 0 0 4 - 2 0 0 9 (5 3 r d e d . , 1 9 9 9)) 。

【 0 0 7 7 】

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、H A L D O L (登録商標) という商品名で市販されている。H A L D O L (登録商標) は、長期間の非経口抗精神病剤治療を必要とする患者 (たとえば、慢性統合失調症患者) の管理に効能を示す (P h y s i c i a n ' s D e s k R e f e r e n c e (登録商標) 2 1 9 0 - 2 1 9 2 (5 3 r d e d . , 1 9 9 9)) 。

【 0 0 7 8 】

ロキサピンは、化学名が 2 - クロロ - 1 1 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) ジベンゾ [b , f] [1 , 4] オキサゼピンであり、L O X I T A N E (登録商標) という商品名で市販されている。L O X I T A N E (登録商標) は、精神病性障害発現の管理に効能を示す (P h y s i c i a n ' s D e s k R e f e r e n c e (登録商標) 3 2 2 4 - 3 2 2 5 (5 3 r d e d . , 1 9 9 9)) 。

【 0 0 7 9 】

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 (5 H) - オン塩酸塩であり、M O B A N (登録商標) という商品名で市販されている。M O B A N (登録商標) は、精神病性障害発現の管理に効能を示す (P h y s i c i a n ' s D e s k R e f e r e n c e (登録商標) 9 7 8 - 9 7 9 (5 3 r d e d . , 1 9 9 9)) 。

【 0 0 8 0 】

ピモジドは、化学名が 1 - [1 - [4 , 4 - ビス (4 - フルオロフェニル) プチル] 4 - ピペリジニル] - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オンであり、O R 50

AP (登録商標) という商品名で市販されている。ORAP (登録商標) は、標準的処置が満足に奏功しないツレット障害を患った患者の運動性チックおよび音声チックの抑制に効能を示す (Physician's Desk Reference (登録商標) 1054-1056 (53rd ed., 1999))。

【0081】

リスペリドンは、化学名が 3 - [2 - [4 - (6 - フルオロ - 1 , 2 - ベンゾイソオキサゾール - 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 - 4 H - ピリド [1 , 2 - a] ピリミジン - 4 - オンであり、RISPERSDAL (登録商標) という商品名で市販されている。RISPERSDAL (登録商標) は、精神病性障害発現の管理に効能を示す (Physician's Desk Reference (登録商標) 1432-1436 (53rd ed., 1999))。 10

【0082】

デシプラミンの塩酸塩は、化学名が 5 H - ジベンズ [b f] アゼピン - 5 - プロパンアミン - 10 , 11 - ジヒドロ - N - メチル - 塩酸塩であり、NORPRAMIN (登録商標) という商品名で市販されている。NORPRAMIN (登録商標) は、抑鬱症の処置に効能を示す (Physician's Desk Reference (登録商標) 1332-1334 (53rd ed., 1999))。

【0083】

ラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を、抗精神病化合物、特に、三環式抗精神病化合物と組み合わせることで用いることにより処置または防止することのできる障害としては、本明細書に記載したような情動障害 (たとえば、抑鬱症)、不安、摂食障害、および大脳機能障害 (たとえば、精神分裂病) が挙げられるが、これらに限定されるものではない。 20

【0084】

本発明にはさらに、ラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を、5 - HT_{1A} 受容体アンタゴニストおよび/または - アドレナリン作動性アンタゴニストと組み合わせる方法、ならびにそれらを組み合わせる含む医薬組成物が包含される。本発明の方法および組成物に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 - アドレナリン作動性アンタゴニストの例としては、アルプレノロール; WAY 100135; 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; 参照により本明細書に組み入れられるものとする米国特許第 5,552,429 号に開示された式 I で表される化合物; 薬理的に活性なそれらの代謝産物および立体異性体; ならびに製薬上許容されるそれらの塩、溶媒和物、包接物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。 30

【0085】

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、参照により本明細書に組み入れられるものとする米国特許第 3,466,325 号に記載されている。

【0086】

WAY 100135 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、参照により本明細書に組み入れられるものとする米国特許第 4,988,814 号に記載されている。Cliff et al., J. Med. Chem., 36:1509-1510 (1993) をも参照されたい。 40

【0087】

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、参照によりいずれも本明細書に組み入れられるものとする米国特許第 3,155,669 号および第 3,155,670 号に記載されている。Middlmiss et al., Ne 50

urosci. and Biobehav. Rev., 16:75-82 (1992) をも参照されたい。

【0088】

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、参照により本明細書に組み入れられるものとする米国特許第3,471,515号に記載されている。Dresfield et al., Neurochem. Res., 21(5):557-562 (1996) をも参照されたい。

【0089】

(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、薬理学者および薬化学者には周知である。Hillyer et al., J. Med. Chem., 33:1541-44 (1990) および Moreau et al., Brain Res. Bull., 29:901-04 (1992) をも参照されたい。

10

【0090】

ペントロールは、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、LEVATOL(登録商標)という商品名で市販されている。LEVATOL(登録商標)は、軽度~中程度の動脈性高血圧症の処置に効能を示す(Physician's Desk Reference(登録商標)2908-2910(53rd ed., 1999))。

【0091】

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、INDERAL(登録商標)という商品名で市販されている。INDERAL(登録商標)は、高血圧症の管理に効能を示す(Physician's Desk Reference(登録商標)3307-3309(53rd ed., 1999))。

20

【0092】

テルタロールは、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、参照により本明細書に組み入れられるものとする米国特許第3,960,891号に記載されている。

【0093】

ラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を、5-HT_{1A}受容体アンタゴニストと組み合わせて用いることにより処置または防止することのできる障害としては、抑鬱症、強迫性障害、摂食障害、高血圧症、片頭痛、本態性振戦、肥大性大動脈下狭窄、およびクロム親和性細胞腫が挙げられるが、これらに限定されるものではない。処置または防止の可能な具体的障害は、外傷後の抑鬱障害である。

30

【0094】

ラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を、 α -アドレナリン作動性アンタゴニストと組み合わせて用いることにより処置または防止することのできる障害としては、心筋梗塞後の抑鬱症が挙げられるが、これに限定されるものではない。具体的な α -アドレナリン作動性アンタゴニストとしては、S(-)-ピンドロール、ペントロール、およびプロプラノロールが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

40

【0095】

本発明にはさらに、ラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を、非ベンゾジアゼピン系または非三環式の薬物と組み合わせて使用する方法、およびそれらを組み合わせて含む医薬組成物が含まれる。そのようなさらなる薬理的活性化合物の例としては、オランザピン、ブスピロン、ヒドロキシジン、トモキセチン、薬理的に活性なそれらの代謝産物および立体異性体、ならびに、製薬上許容されるそれらの塩、溶媒和物、包接物が挙げられるが、これ

50

らに限定されるものではない。

【0096】

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) - 1 0 H - チエノ [2 , 3 - b] [1 , 5] ベンゾジアゼピンであり、Z Y P R E X A (登録商標) という商品名で市販されている。Z Y P R E X A (登録商標) は、精神病性障害発現の管理に効能を示す (P h y s i c i a n ' s D e s k R e f e r e n c e (登録商標) 1 6 4 1 - 1 6 4 5 (5 3 r d e d . , 1 9 9 9)) 。

【0097】

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 - ジオンー塩酸塩であり、B U S P A R (登録商標) という商品名で市販されている。B U S P A R (登録商標) は、不安障害の管理または不安症状の短期軽減に効能を示す (P h y s i c i a n ' s D e s k R e f e r e n c e (登録商標) 8 2 3 - 8 2 5 (5 3 r d e d . , 1 9 9 9)) 。

10

【0098】

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] ピペラジン二塩酸塩であり、A T A R A X (登録商標) という商品名で市販されている。A T A R A X (登録商標) は、不安および精神神経症に関連した緊張の症状軽減に、ならびに不安が発現される器質性疾患状態における補助剤として、効能を示す (P h y s i c i a n ' s D e s k R e f e r e n c e (登録商標) 2 3 6 7 - 2 3 6 8 (5 3 r d e d . , 1 9 9 9)) 。

20

【0099】

ラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を、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、ヴァリウム、薬理的に活性なそれらの代謝産物および立体異性体、ならびに製薬上許容されるそれらの塩、溶媒和物、包接物からなる群より選択される化合物と組み合わせて用いることにより処置または防止することのできる障害としては、不安、抑鬱症、高血圧症、注意欠陥障害が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0100】

ラセミ形および光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、ならびに製薬上許容されるその塩、溶媒和物、および包接物と、上記の薬理的活性化合物1種以上との組合せはすべて有用で価値のあるものと思われるが、特定の組合せが特に好ましい。好ましい組合せの例としては、ラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物と、以下の物質のうちの1種との組合せが挙げられる：

30

アルブラゾラム;	デモキセパム;	ロラゼパム;
プロチゾラム;	ジアゼパム;	ミダゾラム;
クロルジアゼポキシド;	エスタゾラム;	ニトラゼパム;
クロバザム;	フルマゼニル;	ノルダゼパム;
クロナゼパム;	フルラゼパム;	オキサゼパム;
クロラゼバート;	ハラゼパム;	ブラゼパム;
クアゼパム;	クロザピン;	(S)-OH-301;
テマゼパム;	ハロペリドール;	ペンプトロール;
トリアゾラム;	ロキサピン;	プロプラノロール;
クロルプロマジン;	モリンドン;	テルタトロール;
メソリダジン;	ピモジド;	デシプラミン;
チオリダジン;	リスベリドン;	クロニジン;
アセトフェナジン;	アルプレノロール;	オランザピン;
フルフェナジン;	WAY 100135;	メチルフェニデート;
ベルフェナジン;	スピベロン;	ブスピロン;
トリフルオペラジン;	S(-)-ピンドロール;	ヒドロキシジン;および
クロルプロチキセン;	R(+)-ピンドロール;	トモキセチン。
チオチキセン;	ラセミ形ピンドロール;	

10

【0101】

4.1 シブトラミン代謝産物の合成

20

ラセミ形のシブトラミン、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は、当業者に公知の方法により調製することができる。たとえば、米国特許第4,806,570号(参照により本明細書に組み入れられるものとする); J. Med. Chem., 2540(1993)(トシル化およびアジド置換); Butler, D., J. Org. Chem., 36:1308(1971)(DMSO中におけるシクロアルキル化); Tetrahedron Lett., 155-58(1980)(ベンゼン中におけるニトリルへのグリニャール付加); Tetrahedron Lett., 857(1997)(OHからアジドへ); および Jeffery, J. E., et al., J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1, 2583(1996)を参照されたい。ラセミ形シブトラミンの好ましい調製方法については、以下の実施例1に記載する。

30

【0102】

ラセミ形のシブトラミン、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は、これら化合物の光学的に純粋な場合と同様に、互いを原料として調製することができる。互いを原料として化合物を調製する好ましい方法については、以下の実施例2、3および8に記載する。シブトラミンの光学的に純粋なエナンチオマーおよびその代謝産物は、当業者に公知の方法を用いて調製することができる。好ましい方法は、光学活性な分割剤を用いて形成されるジアステレオマー塩の分別結晶による分割である。たとえば、"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. Eliel Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); および S.H. Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 268 (E.L. Eliel ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)を参照されたい。

40

【0103】

シブトラミン、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は、塩基性ア

50

ミンであるため、分別結晶による分離に適したこれら化合物のジアステレオマー塩は、光学的に純粋なキラル酸分割剤の添加により、容易に形成される。好適な分割剤としては、光学的に純粋な酒石酸、樟脳スルホン酸、マンデル酸、およびそれらの誘導体が挙げられる。シブトラミン、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光学的に純粋な異性体は、利用する特定の酸分割剤および使用する特定の酸エナンチオマーの溶解特性に応じて、結晶化ジアステレオマーまたは母液のいずれかから回収することができる。このようにして回収されるシブトラミンまたはシブトラミン代謝産物の特定の異性体の同定および光学純度の決定は、旋光分析または他の分析方法により行うことができる。

【0104】

ラセミ形および光学的に純粋なシブトラミン代謝産物は、好ましくは、Jeffery, J. E., et al., J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1, 2583 (1996) に開示されているような方法により直接合成する。ラセミ形デスメチルシブトラミンを直接合成する好ましい方法には、シクロブタンカルボニトリル(CCBC)を還元してアルデヒド中間体を形成した後、限定されるものではないがメチルアミンのようなアミンと反応させることが含まれる。この方法は、以下の実施例4で利用する。

10

【0105】

ラセミ形デスメチルシブトラミンを直接合成する他の好ましい方法には、CBCBと式 $i-BuMX$ で表される化合物との反応が含まれる。ここで、XはBrまたはIであり、Mは、Li、Mg、Zn、Cr、およびMnからなる群より選択される。好ましくは、この化合物は、式 $i-BuMgBr$ で表される。続いて、この反応により得られた生成物を還元し、窒素原子に結合したアルデヒドを含む中間体に変換する。この中間体を、ルイス酸の添加を含むステップで最終的にデスメチルシブトラミンに変換する。好ましいルイス酸は、 $BH_3 \cdot THF$ 、 $BF_3 \cdot THF$ 、 $La(O-i-Pr)_3$ 、 $Zr(O-i-Pr)_4$ 、 $Ti(O-i-Pr)_2Cl_2$ 、 $SnCl_4$ および $MgBr_2 \cdot OEt_2$ からなる群より選択される。最も好ましいルイス酸は、 $BH_3 \cdot THF$ である。この方法は、以下の実施例5で利用する。

20

【0106】

デスメチルシブトラミンのエナンチオマーは、先に記載したようなキラル塩の形成により分割することができる。キラル塩を形成するのに好ましいキラル酸としては、酒石酸およびマンデル酸が挙げられるが、これらに限定されるものではない。酒石酸を使用する場合、好ましい溶剤系としては、エタノール/水およびイソプロピルアルコール/水が挙げられるが、これらに限定されるものではない。マンデル酸を使用する場合、好ましい溶剤系は酢酸エチル/ヘキサンである。デスメチルシブトラミンの分割については、以下の実施例6および7に示す。

30

【0107】

ラセミ形ジデスメチルシブトラミンを直接合成する好ましい方法には、CBCBと式 $i-BuMX$ で表される化合物との反応が含まれる。ここで、XはBrまたはIであり、Mは、Li、Mg、Zn、Cr、およびMnからなる群より選択される。好ましくは、この化合物は、式 $i-BuMgBr$ で表される。次に、この反応の生成物を好適な反応条件下で還元する。この方法の適用例を以下の実施例9に示す。

40

【0108】

ジデスメチルシブトラミンのエナンチオマーは、先に記載したようなキラル塩の形成により分割することができる。キラル塩を形成するのに好ましいキラル酸としては、酒石酸が挙げられるが、これに限定されるものではない。好ましい溶剤系としては、アセトニトリル/水/メタノールおよびアセトニトリル/メタノールが挙げられるが、これらに限定されるものではない。ジデスメチルシブトラミンの分割については、以下の実施例11および12に示す。

【0109】

4.2 医薬組成物および使用法

50

障害または症状の急性的または慢性的管理における活性成分の予防的または治療的用量は、処置対象の障害または症状の重症度および投与経路によって変化するであろう。用量およびおそらく投与頻度もまた、患者の年齢、体重、応答、および過去の病歴に応じて変化するであろう。そのような要因を十分に考慮して、当業者は、適切な投与計画を容易に選択することができる。

【0110】

本明細書に記載されている障害の処置または防止に適した1日あたりの用量は、当業者により容易に決定することができる。ラセミ形または光学的に純粋なシブトラミン代謝産物の推奨される用量は、1日あたり約0.1mg~約60mgであり、毎朝1回または1日何回かに分けて投与する。好ましくは、1日の用量は、1日あたり約2mg~約30mg、より好ましくは1日あたり約5mg~約15mgである。 10

【0111】

ラセミ形または光学的に純粋なシブトラミン代謝産物と一緒に補助的に投与することのできるさらなる薬理的活性化合物の適切な一日用量の範囲は、文献に報告されかつPhysician's Desk Reference (登録商標) (53rd ed., 1999) に推奨されている用量に従って、当業者が容易に決定することができる。

【0112】

たとえば、5-HT₃アンタゴニストの適切な一日用量は、当業者により容易に決定することができる。先に述べたような要因および使用する特定の5-HT₃アンタゴニストに応じて変化するであろう。一般には、本明細書に記載されている障害の処置または防止のための5-HT₃アンタゴニストの1日あたりの合計用量は、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。 20

【0113】

本発明の活性成分の治療的または予防的投与は、好ましくは、より低い用量で開始し、たとえば、約2mg~約8mgのシブトラミン代謝産物および場合により約15mg~約60mgの5-HT₃アンタゴニストで開始し、必要であれば、患者の全体的応答に応じて、一回投与または複数回投与のいずれかで、推奨される一日用量まで増加させて行う。さらに、65歳を超える患者では、全体的応答に応じて、1日あたり約5mg~約30mgの範囲の用量のシブトラミン代謝産物を投与す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、製薬技術分野の当業者によって容易に決定することが可能であろう。 30

【0114】

以上に記載の用量および頻度は、本明細書で使用する「治療上有効な」、「予防上有効な」、および「治療上または予防上有効な」という用語に包含される。ラセミ形または光学的に純粋なシブトラミン代謝産物の量に関して使用する場合、これらの用語にはさらに、ラセミ形シブトラミンの投与に伴う悪影響よりも種類または程度の少ない悪影響を生じるラセミ形または光学的に純粋なシブトラミン代謝産物の量が包含される。ラセミ形シブトラミンに関連した悪影響としては、仰臥時および起立時の心拍数の大幅増加、たとえば頻拍、血圧増加(高血圧)、精神運動性興奮の増加、口内乾燥、齲蝕、便秘、発汗減少、かすみ目または霧視、緊張、散瞳、発作、胆石の形成、腎/肝機能障害、発熱、関節炎、動揺、脚痙攣、緊張亢進、異常思考、気管支炎、呼吸困難、掻痒、弱視、月経障害、斑状出血/出血障害、間質性腎炎、および神経過敏が挙げられるが、これらに限定されるものではない。たとえば、Physician's Desk Reference (登録商標) 1494-1498 (53rd ed., 1999) を参照されたい。 40

【0115】

2種以上の活性成分の投与について記述するために本明細書で使用する場合、「補助的」という用語には、成分の同時投与または逐次的投与が包含される。たとえば、ドーパミン再取込みインヒビターおよび5-HT₃アンタゴニストは、組み合わせ、同時かつ個別に、または逐次的投与により、投与することができる。

【0116】

任意の適切な投与経路を用いて、治療上または予防上有効な用量の活性成分を患者に提供することができる。たとえば、経口、経粘膜（たとえば、鼻内、舌下、頬腔内、直腸内、膣内）、非経口（たとえば、静脈内、筋肉内）、経皮、および皮下の経路を利用することができる。好ましい投与経路としては、経口、経皮および経粘膜が挙げられる。先に述べたように、性機能障害の処置または防止のための活性成分の投与は、好ましくは、経粘膜的および経皮的である。そのような経路に適した剤形としては、経皮貼付剤、眼科用液剤、スプレー剤、およびエアゾール剤が挙げられる。経皮組成物はまた、クリーム剤、ローション剤、および/またはエマルジョン剤の形態をとることも可能であり、これらは、皮膚への適用に好適な接着剤に含有させたり、この目的のために当技術分野で慣用されるマトリックスタイプまたはレザバタイプの経皮貼付剤に含有させたりすることができる。

10

【0117】

好ましい経皮剤形は、「レザバタイプ」または「マトリックスタイプ」の貼付剤であり、これらを皮膚に適用して特定の時間にわたり保持することにより所望の量の活性成分を浸透させることができる。たとえば、活性成分がシブトラミン代謝産物である場合、好ましい貼付剤は24時間貼付して1日あたり約0.1mg～約60mgの合計一日用量を提供するものである。好ましくは、一日用量は、1日あたり約2mg～約30mg、より好ましくは約5mg～約15mgである。患者への活性成分の継続的投与を行うことが必要な場合、貼付剤を新しい貼付剤と交換することができる。

【0118】

本発明の他の剤形としては、錠剤、キャプレット剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、分散液剤、懸濁剤、坐剤、軟膏剤、パップ剤（湿布剤）、パスタ剤、散剤、包帯剤、クリーム剤、硬膏剤、溶液剤、カプセル剤、軟質弾性ゼラチンカプセル剤、および貼付剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

20

【0119】

一実施形態では、本発明の医薬組成物および剤形は、ラセミ形もしくは光学的に純粋なシブトラミン代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物のようなドーパミン再取込みインヒビターと、場合により5-HT₃アンタゴニストのようなさらなる薬理的活性化合物とを含む。好ましいラセミ形または光学的に純粋なシブトラミン代謝産物は、(+)-デスマチルシブトラミン、(-)-デスマチルシブトラミン、(±)-デスマチルシブトラミン、(+)-ジデスマチルシブトラミン、(-)-ジデスマチルシブトラミン、および(±)-ジデスマチルシブトラミンである。医薬組成物および剤形は、製薬上許容される担体および場合により当業者に公知のその他の治療剤成分を含むことができる。

30

【0120】

実用上、活性成分は、従来 of 医薬配合方法に従って均質混合物の形態で医薬用担体と組み合わせることができる。担体は、投与に望ましい製剤形態に応じて多種多様な形態をとることができる。経口剤形用の組成物を調製する場合、担体として通常の医薬用媒質のいずれかを利用してよい。たとえば、経口液体製剤（懸濁剤、溶液剤、エリキシル剤など）またはエアゾール剤の場合、水、グリコール、油、アルコール、着香料、保存料、着色料などを使用することが可能であり、経口固体製剤の場合、デンプン、糖、微結晶性セルロース、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、および崩壊剤のような担体を使用することが可能である。この場合、ラクトースを用いないほうが好ましい。たとえば、好適な担体としては、粉末剤、カプセル剤、およびタブレット剤が挙げられる。固体経口製剤のほうが液体製剤より好ましい。

40

【0121】

投与が容易であるため、錠剤およびカプセル剤が最も有利な経口投与単位剤形であり、この場合、固体の医薬用担体が利用される。所望により、標準的な水性または非水性技法により錠剤をコーティングすることができる。

【0122】

以上に述べた一般的な剤形のほかに、米国特許第3,845,770号；同第3,916

50

、899号；同第3,536,809号；同第3,598,123号；ならびに同第4,008,719号、同第5,674,533号、同第5,059,595号、同第5,591,767号、同第5,120,548号、同第5,073,543号、同第5,639,476号、同第5,354,556号、および同第5,733,566号に記載されているような当業者に周知の制御放出手段または送達デバイスにより活性成分を投与することも可能である。これら特許の開示内容は参照により本明細書に組み入れられるものとする。これら剤形を用いて、1種以上の活性成分の徐放または制御放出を行うことが可能であり、この場合、たとえば、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透析膜、浸透系、多層コーティング、微粒子、リポソーム、もしくはマイクロスフェア、またはそれらの組合せを用いて、さまざまな割合で所望の放出プロフィールを達成する。本発明の医薬組成物を使用すれば、本明細書に記載の製剤を含めて当業者に公知の好適な制御放出製剤を容易に選択することができる。従って、本発明には、限定されるものではないが、制御放出に適合した錠剤、カプセル剤、ゲルキャップ剤、およびキヤブレット剤のような経口投与に適した単位投与剤形が包含される。

【0123】

すべての制御放出医薬品には、非制御放出医薬品により達成される以上に薬物療法を改良するという共通の目標がある。理想的には、最適にデザインされた制御放出製剤の医療処置における使用は、最小量の薬剤物質を用いて最小時間で状態を治癒または制御することにより特性づけられる。制御放出製剤の利点としては、1) 薬剤活性の長期持続；2) 投与頻度の減少；および3) 患者のコンプライアンスの向上が挙げられる。さらに、制御放出製剤を用いて、作用の開始時間または薬物の血中レベルのような他の特性に影響を及ぼすことができるので、副作用の発生を変化させることができる。

【0124】

ほとんどの制御放出製剤は、所望の治療効果を迅速に発揮する量の薬物を最初に放出し、次に、この治療効果レベルを長期間にわたり保持する別の量の薬物を徐々にかつ連続的に放出するようにデザインされる。この一定の薬物レベルを体内で保持するために、代謝されて体外に排出される薬物量を補う速度で薬物を剤形から放出させるようにしなければならない。活性成分の制御放出は、限定されるものではないが、pH、温度、酵素、水、または他の生理学的な条件もしくは化合物を含むさまざまな誘導因子により刺激される可能性がある。

【0125】

経口投与に適した本発明の医薬組成物は、カプセル剤、カシェ剤、もしくは錠剤、またはエアゾールスプレー剤のような個別剤形として提供することが可能であり、いずれもあらかじめ決められた量の活性成分を、粉末として、あるいは顆粒、溶液、または水性もしくは非水性液体の懸濁液、水中油型乳濁液、または油中水型乳濁液中に含有する。そのような剤形は、いずれかの調剤方法により調製することができるが、いずれの方法にも、1種以上の必要成分を構成する活性成分を担体と結合させるステップが含まれる。一般的には、活性成分を液体担体もしくは細かく分割した固体担体またはその両方と均一かつ十分に混合し、次に、必要であれば生成物に所望の形状を付与することにより、組成物を調製する。

【0126】

たとえば、錠剤は、場合に応じて1種以上の補助成分と一緒に圧縮または成形することにより調製することができる。圧縮錠剤は、粉末や顆粒のようなさらさらした形態の活性成分を適切な機械で圧縮することにより調製することができる。その際、場合に応じて、限定されるものではないが、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、および/または界面活性剤もしくは分散剤のような賦形剤を混合してもよい。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適切な機械で成形することにより作製することができる。

【0127】

本発明にはさらに、ラクトースを含まない医薬組成物および剤形が包含される。ラクトースは、シブトラミン製剤で賦形剤として使用されている。たとえば、Physician

10

20

30

40

50

's Desk Reference (登録) 1494 (53rd ed., 1999)を参照されたい。しかしながら、出発薬物とは異なり、デスマチルシブトラミンおよびジデスマチルシブトラミンはそれぞれ第二級および第一級アミンであるため、ラクトースに暴露されると次第に分解する可能性がある。したがって、シブトラミン代謝産物を含む本発明の組成物には、好ましくは、ラクトースや他の単糖または二糖が含まれていたとしてもごくわずかである。本明細書中で使用する場合、「ラクトースを含まない」という用語は、ラクトースが存在したとしても、その量は、活性成分の分解速度を実質的に高めるには不十分であることを意味する。

【0128】

本発明に係るラクトースを含まない組成物には、当業者に公知の賦形剤および参照により本明細書に組み入れられるものとするUSP (XXI) / NF (XVI)に記載の賦形剤が含まれていてもよい。一般的には、ラクトースを含まない組成物は、製剤学的に適合しかつ製薬上許容される量の活性成分、結合剤/充填剤、および滑沢剤を含有する。ラクトースを含まない好ましい剤形は、活性成分、微結晶性セルロース、ゼラチン化デンプン、およびステアリン酸マグネシウムを含有する。

10

【0129】

いくつかの化合物の分解が水により促進される可能性があることから、本発明にはさらに、活性成分を含む無水の医薬組成物および剤形が包含される。貯蔵寿命または製剤の経時的安定性のような特性を決定するために、長期貯蔵のシミュレート手段として、たとえば、水の添加（たとえば、5%）が製薬業界で広く受け入れられている。たとえば、Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379 - 80を参照されたい。実際に、水および熱は分解を加速する。したがって、製剤の製造、取扱い、包装、貯蔵、輸送、および使用の際に一般に水分および/または湿分に晒されることから、製剤に及ぼす水の影響はきわめて大きいと考えられる。

20

【0130】

本発明に係る無水の医薬組成物および剤形は、無水または低水分含有率の成分および低水分または低湿度の条件を用いて調製することができる。ラクトースを含有するラセミ形または光学的に純粋なシブトラミン代謝産物の医薬組成物および剤形は、製造、包装、および/または貯蔵の際に水分および/または湿分との実質的な接触が予測される場合、無水であることが好ましい。

30

【0131】

無水の医薬組成物は、その無水の性質が保持されるように調製および貯蔵を行わなければならない。したがって、好ましくは、水への暴露を防止する公知の材料を用いて無水の組成物を包装し、適切な製剤キットに該組成物が封入されるようにする。好適な包装の例としては、密封フォイル、プラスチックなど、単位用量容器、プリスターパック、およびストリップパックが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0132】

これに関連して、本発明には、活性成分を含む固体医薬製剤の調製方法であって、無水または低水分/低湿度の条件下で活性成分と賦形剤（たとえば、ラクトース）とを混合することを含み、これらの成分が実質的に水を含まないことを特徴とする、上記方法が包含される。この方法はさらに、低水分条件下で無水または非吸湿性の固体製剤を包装することを含んでいてもよい。そのような条件を用いることにより、水との接触の危険性を低減し、活性成分の分解を防止または実質的に低下させることができる。

40

【0133】

医薬組成物および剤形で使用するのに適した結合剤としては、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、もしくは他のデンプン、ゼラチン、アラビアゴムの天然および合成のガム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸塩、粉末トラガカント、グアーガム、セルロースおよびその誘導体（たとえば、エチルセルロース、酢酸セルロ

50

ース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム)、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ゼラチン化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(たとえば、No. 2208、2906、2910)、微結晶性セルロース、ならびにそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0134】

好適な形態の微結晶性セルロースとしては、たとえば、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、およびAVICEL-PH-105として市販されている物質(FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA, U.S.A.から入手可能)が挙げられる。好適な結合剤は、たとえば、微結晶性セルロースと、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の賦形剤または添加剤としては、AVICEL-PH-103^{T M}およびデンプン1500 LMが挙げられる。

10

【0135】

本明細書に開示されている医薬組成物および剤形で使用するのに適した充填剤の例としては、タルク、炭酸カルシウム(たとえば、顆粒または粉末)、微結晶性セルロース、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、ゼラチン化デンプン、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本発明の医薬組成物中の結合剤/充填剤は、典型的には、該医薬組成物の約50~約99重量%を占める。

20

【0136】

水性環境に暴露したときに崩壊する錠剤を提供すべく、本発明の組成物で崩壊剤を使用する。崩壊剤が多すぎると、瓶の中で崩壊する可能性のある錠剤が得られるであろう。少なすぎると、崩壊を起こすには不十分であるため、剤形からの活性成分の放出の速度および程度が変化のおそれがある。したがって、活性成分の放出が変化して有害な結果を生じることがないように過不足のない十分な量の崩壊剤を用いて、本明細書に開示されている化合物の剤形を形成しなければならない。崩壊剤の使用量は、製剤のタイプおよび投与の形態によって異なり、当業者であれば容易に決定することができよう。典型的には、約0.5~約15重量%の崩壊剤、好ましくは、約1~約5重量%の崩壊剤を医薬組成物に使用することができる。

30

【0137】

本発明の医薬組成物および剤形を形成するのに使用することのできる崩壊剤としては、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、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、グリコール酸デンプンナトリウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、他のデンプン、ゼラチン化デンプン、他のデンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ガム、またはそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0138】

本発明の医薬組成物および剤形を形成するのに使用することのできる滑沢剤としては、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、軽質鉱油、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、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(たとえば、ピーナッツ油、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、またはそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されるものではない。さらなる滑沢剤としては、たとえば、シロイド(siloid)シリカゲル(AEROSIL 200, W.R. Grace Co. of Baltimore, MDにより製造されている)、合成シリカの凝固アエロゾル(Degussa Co. of Plano, Texasにより市販されている)、CAB-O-SIL(Cabot Co. of Boston, Massにより市販されている高熱反

40

50

応二酸化ケイ素生成物)、またはそれらの混合物が挙げられる。場合に応じて、滑沢剤は、典型的には、医薬組成物の約1重量%未満の量で添加することができる。

【0139】

シブトラミン代謝産物を含む本発明の剤形は、好ましくは、約0.1mg~約60mgの該代謝産物、または製薬上許容されるその塩、溶媒和物、もしくは包接物を含有する。たとえば、それぞれの錠剤、カプセル剤、またはカプセル剤は、約0.1mg~約60mgの活性成分を含有する。最も好ましくは、錠剤、カプセル剤、またはカプセル剤は、3つの用量、たとえば、約10mg、約20mg、または約30mgのうちのいずれか1つの用量のラセミ形または光学的に純粋なシブトラミン代謝産物を含有する(好ましい剤形であるラクトースを含まない刻み目付き錠剤として)。

10

【0140】

以下の実施例を参照することにより本発明の内容をさらに明確にする。材料および方法のいずれに対しても本発明の範囲を逸脱することなくさまざまな変更を加えることができることは当業者には明らかであろう。

【0141】

5. 実施例

実施例1~2では、ラセミ形および光学的に純粋なシブトラミンの調製について説明する。

【0142】

実施例3~8では、ラセミ形および光学的に純粋なデスメチルシブトラミン(DMS)の調製について説明する。これら各実施例において、20mM酢酸アンモニウム/IPA(65:35)を移動相とするChirobiotic V分析カラム(10 μ m、4.6mm \times 25mm)を用いてDMSのエナンチオマー純度を測定した。UV検出器を222nmの波長に設定した。

20

【0143】

実施例9~12では、ラセミ形および光学的に純粋なジデスメチルシブトラミン(DDMS)の調製について説明する。これら各実施例において、0.01M KH₂PO₄/MeOH(70:30)を移動相とするULTRON ES-OVM分析カラム(150mm \times 4.6mm)を用いてDDMSのエナンチオマー純度を測定した。UV検出器を200nmの波長に設定した。

30

【0144】

実施例13~14では、本発明の化合物の結合親和力の測定方法およびこの方法を用いて測定した結合親和力について説明する。

【0145】

最後に、実施例15では、本発明の化合物を含む経口製剤について説明する。

【0146】

5.1. 実施例1: シブトラミンの合成

1-(4-クロロフェニル)シクロブタンカルボニトリルの合成

ジメチルスルホキシド(150mL)中のNaH(17.6g 60%、ヘキサンで洗浄)の懸濁液に、室温で機械攪拌しながら、クロルベンジルニトリル(30.3g)と1,3-ジプロモプロパン(22.3mL、44.5g)との混合物を1時間かけて添加した。反応混合物をさらに1時間攪拌してからイソプロピルアルコール(10mL)を徐々に添加し、過剰のNaHをクエンチした。水(150mL)を添加した。t-ブチルメチルエーテル(MTBE)(2 \times 200mL)を用いて反応混合物を抽出し、抽出物を合わせて水(3 \times 200mL)(食塩水)で洗浄し、そしてMgSO₄で脱水した。回転エバポレーター中で溶剤を除去し、最終生成物を蒸留により精製し、淡黄色の油(bp 110~120 / 1.0mmHg)として標題化合物(22g、56%)を得た。¹H NMRにより生成物の特性決定を行った。

40

【0147】

1-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-3-メチルブチルアミンの合成

50

ジエチルエーテル (Aldrich) 中の臭化イソブチルマグネシウムの溶液 (2 M、108 mL) を濃縮してほとんどのエーテルを除去した。残渣をトルエン (150 mL) に溶解させた後、前項で作製したニトリル (22 g) を添加した。反応混合物を 105 に 17 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却させ、イソプロピルアルコール (450 mL) 中の NaBH_4 のスラリーに添加した。反応混合物を還流下で 6 時間加熱してから室温まで冷却させ、そして濃縮した。残渣を水 (350 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3 × 200 mL)。抽出物を合わせて水 (100 mL) で洗浄し、脱水し (MgSO_4)、そして濃縮することにより、24.2 g の粗生成物 (83%) を得た。

【0148】

シブトラミン遊離塩基の合成

1 - [1 - (4 - クロロフェニル)シクロブチル] - 3 - メチルブチルアミン (21.6 g) をギ酸 (27 mL) およびホルムアルデヒド水溶液 (46 mL) に添加した。反応混合物を 85 ~ 95 に 18 時間加熱してから室温まで冷却させた。混合物が塩基性 ($\text{pH} > 11$) になるまで 30% NaOH を添加した。この溶液をクロロホルム (3 × 200 mL) で抽出し、抽出物を合わせて水および食塩水で洗浄し、そして濃縮することにより、15 g の生成物を得た。

【0149】

シブトラミン HCl

シブトラミン遊離塩基 (2.25 g) を MTBE (20 mL) に溶解させ、この溶液をジエチルエーテル中の 1 M HCl 20 mL に添加した。反応混合物を 30 分攪拌し、固形分を濾過により回収し、乾燥後、1.73 g を得た。 $^1\text{H NMR}$ により生成物の特性決定を行った。

【0150】

シブトラミンの分割

12.3 g のラセミ形シブトラミンを酢酸エチル (85 mL) に溶解させ、これに酢酸エチル (85 mL) 中の L - ジベンジル酒石酸 (「L - DBTA」) 21.7 g の溶液を添加した。反応混合物を加熱して還流させた後、室温まで冷却させた。白色の沈殿物を回収した (塩の ee は、約 85% である)。次に、固形分を酢酸エチル 220 mL に懸濁させ、還流下で 30 分間加熱した。固形分を回収したところ > 95% ee であった。この塩をイソプロピルアルコール (450 mL) 中でさらに結晶化させ、> 99.3% ee を有する 11.3 g の塩 (-) シブトラミン L - DBTA (収率 76%) を得た。この塩を NaHCO_3 飽和水溶液で処理することにより遊離塩基を取得し、クロロホルムで抽出した。先に述べたように遊離塩基を $\text{HCl} / \text{Et}_2\text{O}$ で処理することにより、(-) - シブトラミン HCl 塩を得た。この HCl 塩の旋光度は $[\alpha]_D^{25} = 3.15$ ($c = 0.9$, H_2O) であった。 $^1\text{H NMR}$ ^{13}C (CD_3OD)、 $M^+ = 279$ 。分割母液を NaOH で処理して部分的に富化された (+) - シブトラミンを取得し、次に、先に述べたように D - DBTA で処理して > 99.3% ee の (+) - シブトラミン - D - DBTA 塩を得た。 ^1H および $^{13}\text{C NMR}$: $M^+ = 279$ によりシブトラミンエナンチオマーの特性決定を行った。さらに HPLC およびキラル HPLC によりこの物質の特性決定を行った。

【0151】

5.2 実施例 2 . 代謝産物から誘導されるシブトラミン

ラセミ形および光学的に純粋なシブトラミンは、適切な反応条件下でデスメチルシブトラミンのメチル化またはジデスメチルシブトラミンのジメチル化を行うことにより調製することもできる。この方法の一例をスキーム 1 に示す。

【0152】

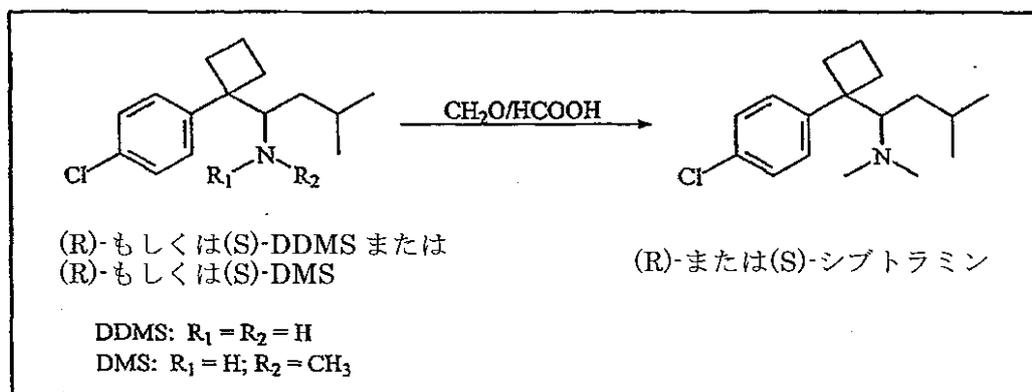
【化 2】

10

20

30

40



10

スキーム1

【0153】

5.3. 実施例3. シブトラミンから誘導されるデスメチルシブトラミン

(-)-シブトラミン(1.25g)をトルエン(90mL)に溶解させ、ジエチルアゾジカルボキシレート(「DEAD」)を添加した(0.8g、1.1当量)。反応混合物を50℃で6時間加熱し、0.8gのDEADを添加した。反応物を50℃でさらに6時間加熱してから室温まで冷却させ、真空下でトルエンを除去した。45mLのエタノールおよび45mLのNH₄Cl飽和水溶液に残渣を懸濁させた。反応混合物を還流下で3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却させ、そして濃縮することによりエタノールを除去した。濃縮物が塩基性になるまでNaHCO₃水溶液を添加した。この塩基性濃縮物をジクロロメタンで抽出した(3×50mL)。抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、そして濃縮することにより粗生成物を得た。フラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂) (酢酸エチル/TEA 99:1)にかけて0.43gの生成物を得た。¹Hおよび¹³C NMR、M⁺ = 266、ならびに旋光度[α]_D = -10.6, c = 3.3, (CHCl₃)により特性決定を行った。他のエナンチオマーおよびラセミ体についても同様に調製し、(-)異性体として異性体の特性決定を行った。

20

【0154】

デスメチルシブトラミン塩酸塩異性体の合成

酢酸エチル(5mL)中の(-)-デスメチルシブトラミン(0.78g)の溶液に、0℃で、HCl/ジエチルエーテル(1M、5mL)を添加した。反応混合物を1時間攪拌し、固形分を濾過により回収した。次に、固形分を乾燥させて0.68gの白色固体を得た。¹Hおよび¹³C NMR(DMSO-d₆)により生成物の特性決定を行い、HPLCにより>99%の化学純度を測定した。[α]_D = -5°(c = 0.5, H₂O)。同様にラセミ体および他のエナンチオマーの調製および特性決定を行った。

30

【0155】

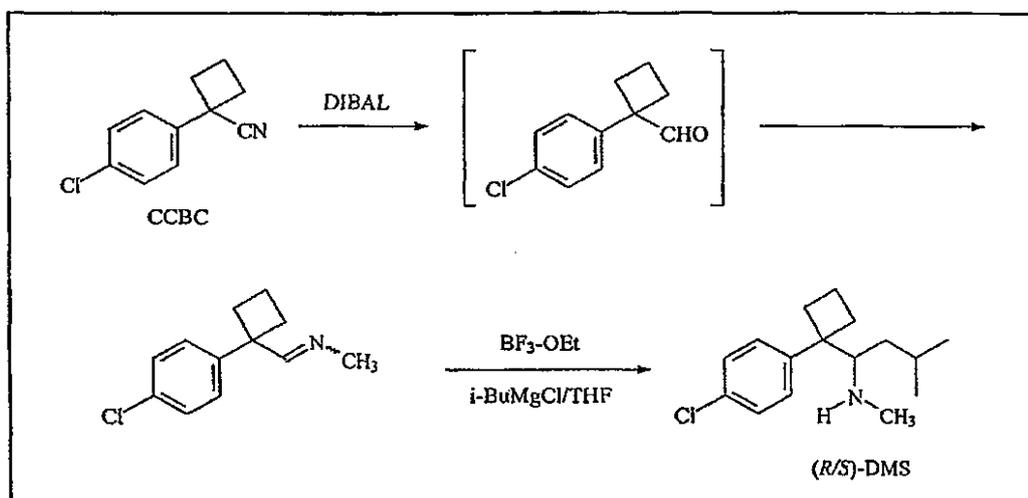
5.4. 実施例4. (R/S)-デスメチルシブトラミン

ラセミ形デスメチルシブトラミン((R/S)-DMS)の他の調製方法をスキーム2に示し、以下で詳しく説明する:

40

【0156】

【化3】



10

【0157】

1-(4-クロロフェニル)-1-シクロブチルカルボキサリドの調製

スキーム2に従って水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL-H)(87 mL、THF中1 M、87.0 mmol)を、-20℃に保持した1-(4-クロロフェニル)シクロブチルカルボニトリル(CCBC; 10 g、52.1 mmol)の溶液に添加した。得られた混合物を0℃で4~5時間攪拌した後、10%クエン酸水溶液に注ぎ、200 mLのMTBEで希釈した。この混合物を室温で3~4時間攪拌した。水性層をMTBE(1×50 mL)で洗浄し、有機層を合わせてMgSO₄で脱水し、そして濃縮することにより9 g(89%)の標題のアルデヒドを油として得た。¹H NMR(CDCl₃) 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)。¹³C NMR 198.9, 139.4, 132.9, 128.9, 127.8, 57.1, 28.3, 15.8。

20

【0158】

1-(4-クロロフェニル)-1-シクロブチルN-メチルカルバイミンの調製

1-(4-クロロフェニル)-1-シクロブチルカルボキサリド(3 g、15.4 mmol)とメチルアミン(12 mL、40%水溶液w/w、154 mmol)との混合物を室温で18~40時間攪拌した。反応混合物をMTBE(2×50 mL)で抽出した。有機層を合わせてK₂CO₃で脱水し、そして濃縮することにより2.5 g(78%)の標題のイミンを油として得た。¹H NMR(CDCl₃) 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)。¹³C NMR 168.0, 144.0, 131.8, 128.4, 127.4, 50.6, 47.6, 30.6, 15.8。

30

【0159】

1-(4-クロロフェニル)-N-メチル-2-(2-メチルプロピル)シクロブチルN-メチルカルバイミンの調製

0℃まで冷却させた1-(4-クロロフェニル)-1-シクロブチルN-メチルカルバイミン(0.5 g、2.4 mmol)の溶液に、BF₃·OEt₂(0.34 g、2.4 mmol)を添加した。混合物を1時間攪拌した後、-78℃まで冷却させた。この温度で臭化イソブチルマグネシウム(2.5 mL、エーテル中2 M、5 mmol)を添加して混合物を形成し、これを-78℃で2時間攪拌した後、室温まで加温し、そして一晩攪拌した。反応物をNaHCO₃飽和溶液(10 mL)でクエンチし、MTBE(15 mL)で希釈した。有機層をMgSO₄で脱水し、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル中の1% NEt₃で溶出)で精製することにより、380 mgの表題のア

40

50

ミンを油として得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 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)。 $^{13}\text{C NMR}$ 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。

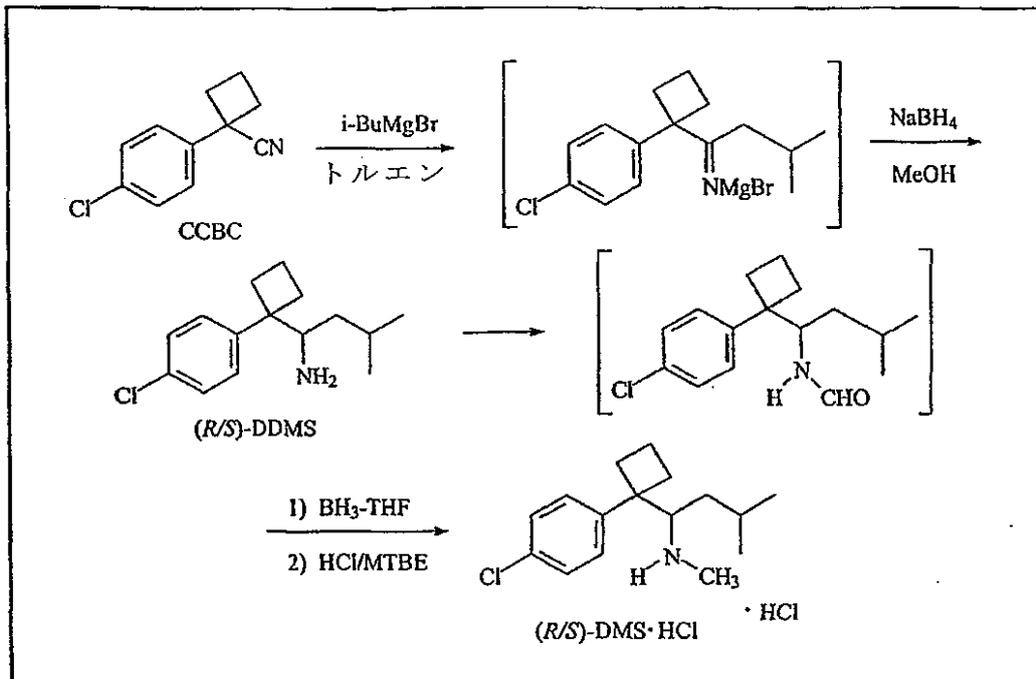
【0160】

5.5. 実施例5. (R/S)-デスメチルシブトラミン・HCl

ラセミ形デスメチルシブトラミンの塩酸塩((R/S)-DMS・HCl)の調製方法をスキーム3に示す:

【0161】

【化4】



スキーム 3

【0162】

スキーム3に従って、トルエン(150 mL)と、トルエン(45 mL)中のCCBC(50.0 g、261 mmol)の溶液とを、THF中の臭化イソブチルマグネシウムの溶液(392 mL、THF中1 M、392 mmol)に添加した。内部温度が105~110に達するまで、得られた混合物を蒸留し、次に、この温度範囲で2~4時間還流させた。反応混合物を0まで冷却させ、メタノール(295 mL)でクエンチした。反応混合物に0で NaBH_4 (11 g、339 mmol)を15分かけて少量ずつ添加した。15分間攪拌した後、反応混合物を2 N HCl水溶液(365 mL)中に導入した。内部温度が105に達するまで有機相を蒸留し、次に、室温まで冷却させた。その後、ギ酸(24 g、522 mmol)を反応混合物に添加し、6~8時間加熱して還流(92~96)させた後、内部温度が108に達するまで反応混合物を蒸留した。次に、混合物を10まで冷却させ、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (653 mL、1.0 M、653 mmol)を添加した。得られた混合物を15時間加熱して還流(69)させた。次に、混合物を5まで冷却させ、メタノール(105 mL)と合わせ、再び45分間還流させた。内部温度が116に達するまで反応混合物を蒸留し、次に25まで冷却させた。その後、MTBE中の塩酸(373 g、18 wt%のHCl、1840 mmol)を混合物に添加することにより白色のスラリーを取得し、これを1時間還流し、次いで濾過して、62.

3 g (79.0%) の (R/S) - DMS · HCl を得た。NMR (CDCl₃) : ¹H (d), 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)。¹³C (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。

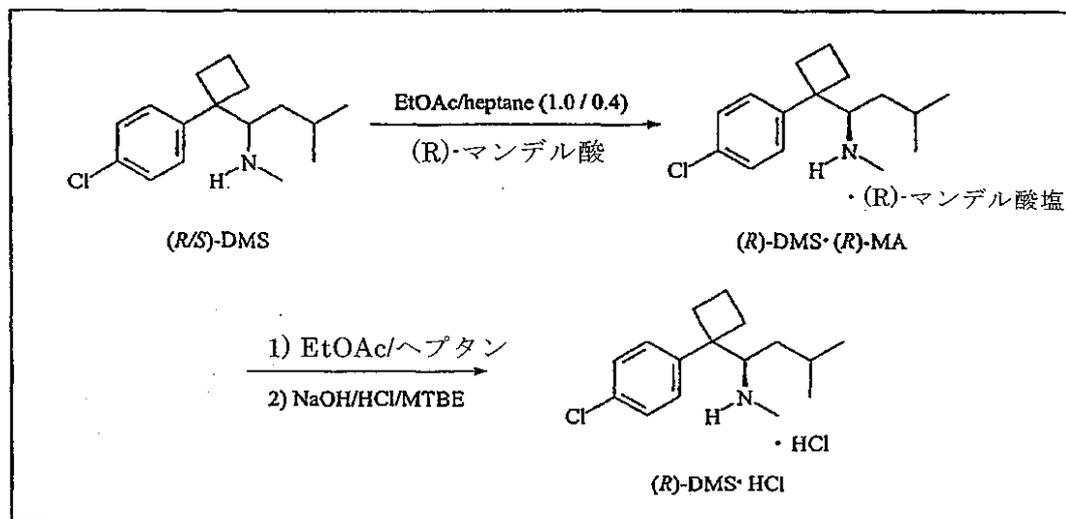
【0163】

5.6. 実施例6. (R) - デスメチルシブトラミン · HCl

(R) - デスメチルシブトラミンの塩酸塩 ((R) - DMS · HCl) の調製方法をスキーム4に示し、以下で詳しく説明する： 10

【0164】

【化5】



20

【0165】

(R) - DMS の (R) - マンデル酸塩の生成

(R/S) - デスメチルシブトラミン HCl ((R/S) - DMS · HCl) (60 g) を酢酸エチル (300 mL) に添加し、得られた混合物を 0 まで冷却させた。次に、NaOH 水溶液 (1.5 N、300 mL) を反応混合物に添加し、その後、30 分間攪拌した。有機相を分離し、水 (150 mL) で洗浄し、そして濃縮した。次に、(R) - マンデル酸 (30.3 g)、酢酸エチル (合計 510 mL)、およびヘプタン (204 mL) を、濃縮した有機相に添加した。次に、得られた混合物を 1 時間加熱して還流させ、その後、20 ~ 23 まで冷却させた。得られたスラリーを濾過することにより、36.4 g (43.8%) の (R) - デスメチルシブトラミン · (R) - マンデル酸塩 ((R) - DMS · (R) - MA; 95.5% ee) を得た。

30

【0166】

(R) - DMS · (R) - MA の富化

(R) - DMS · (R) - MA (30 g、0.072 mol) と、酢酸エチル (230 mL) と、ヘプタン (230 mL) との混合物を 1 時間加熱して還流させた。20 ~ 23 まで冷却させた後、生成物を濾過し、そして乾燥させることにより 29.6 g (98%) の (R) - DMS · (R) - MA (99.9% ee) を得た。

40

【0167】

(R) - DMS の HCl 塩の生成

(R) - DMS · (R) - MA (50 g、0.12 mol) と、NaOH (100 mL、3.0 N) と、トルエン (500 mL) との混合物を 30 分間攪拌した。有機相を水 (200 mL) で洗浄し、約 300 mL まで濃縮し、そして室温まで冷却させた。HCl / M 50

50

MTBE (100 mL、14%、0.34 mol) を混合物に徐々に添加して、(R) - DMS・HCl を生成させた。30 分間攪拌した後、スラリーを濾過し、得られた湿潤ケーキを MTBE で 2 回洗浄し、そして乾燥させることにより 34.5 g (95.5%) の (R) - DMS・HCl (99.9% ee; NMR による化学純度 99.9%) を得た。NMR (CDCl₃): ¹H (), 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)。¹³C (): 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。

10

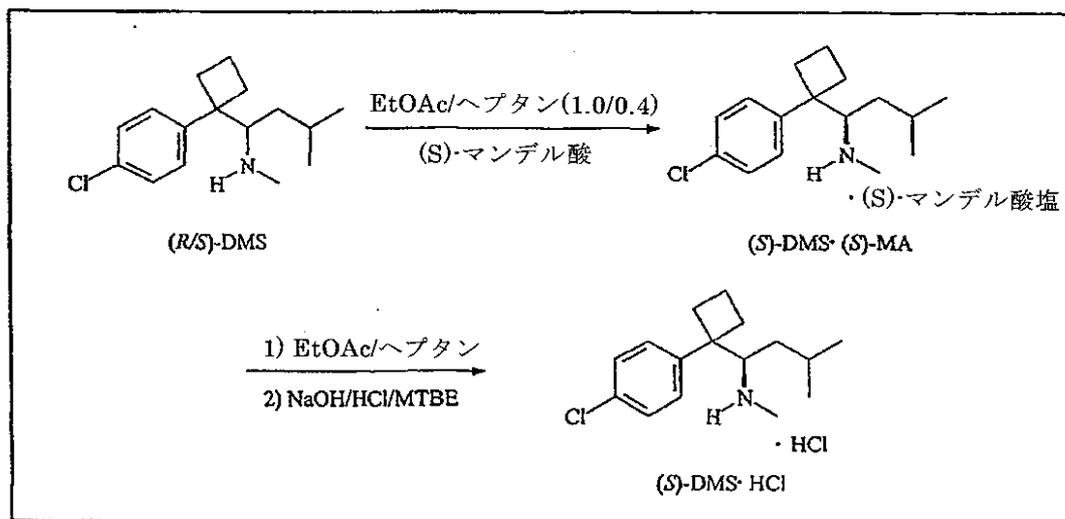
【0168】

5.7. 実施例 7. (S) - デスメチルシブトラミン・HCl

(S) - デスメチルシブトラミンの塩酸塩 ((S) - DMS・HCl) の調製方法をスキーム 5 に示し、以下で詳しく説明する:

【0169】

【化 6】



20

30

【0170】

(S) - DMS の (S) - マンデル酸塩の生成

スキーム 5 に従って、(R/S) - DMS・HCl (5.0 g) と、NaOH (1.5 N、20 mL) と、酢酸エチル (50 mL) との混合物を 30 分間攪拌した。有機相を水 (20 mL) で洗浄し、そして濃縮することにより、デスメチルシブトラミン遊離塩基 (4.2 g、96%) を得た。

【0171】

デスメチルシブトラミン遊離塩基 (1.1 g、4.1 mol) を、(S) - マンデル酸 (0.62 g、4.1 mol)、酢酸エチル (11 mL)、およびヘプタン (4.4 mL) と合わせた。得られた混合物を 30 分間加熱して還流させ、そして 20 ~ 23 °C まで冷却させた。得られたスラリーを濾過し、0.76 g の (S) - デスメチルシブトラミン・(S) - マンデル酸塩 ((S) - DMS・(S) - MA (96% ee)) を得た。

40

【0172】

(S) - DMS・(S) - MA の富化

(S) - デスメチルシブトラミン・(S) - マンデル酸塩 (0.76 g) と、酢酸エチル (5 mL) と、ヘプタン (5 mL) との混合物を 1 時間加熱して還流した。20 ~ 23 °C まで冷却させた後、生成物を濾過し、そして乾燥させることにより、0.72 g (95%) の (S) - DMS・(S) - MA (99.9% ee) を得た。

50

【0173】

(S) - DMS · (R) - MAの母液からの(S) - DMSの(S) - マンデル酸塩の回収

酢酸エチル - ヘプタン中の(S) - DMS · (R) - MAの溶液(67% ee 母液)にNaOH(3N、400mL)を導入し、反応混合物を30分間攪拌した。有機相を水で洗浄し、そして濃縮した。得られた残渣(130g、0.49mol、および67% ee)に、(S) - マンデル酸塩(28.5g、0.49mol)、酢酸エチル(1400mL)、およびヘプタン(580mL)を添加した。混合物を1時間加熱して還流させ、そして室温まで徐々に冷却させた。得られたスラリーを濾過し、そして乾燥させることにより、147g((S) - 異性体に基づいて86%)の(S) - DMS · (S) - MA(99.9% ee)を得た。

10

【0174】

(S) - DMSのHCl塩の生成

(S) - デスメチルシブトラミン · (S) - マンデル酸塩(20g、0.048mol)を、NaOH(60mL、3.0N)とトルエン(200mL)との混合物に添加した。混合物を30分間攪拌した後、有機相を水(100mL)で洗浄し、約100mLまで濃縮させ、そして室温まで冷却させた。MTBE中の塩酸(40mL、14%、0.13mol)を混合物に徐々に添加して、(S) - DMS · HClを生成させた。30分間攪拌した後、スラリーを濾過し、得られた湿潤ケ - クをMTBEで2回洗浄し、そして乾燥させて、14g(96.7%)の(S) - DMS · (L) - MA(99.9% ee; 化学純度99.9%)を得た。NMR(CDC1₃): ¹H(), 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)。¹³C(): 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。

20

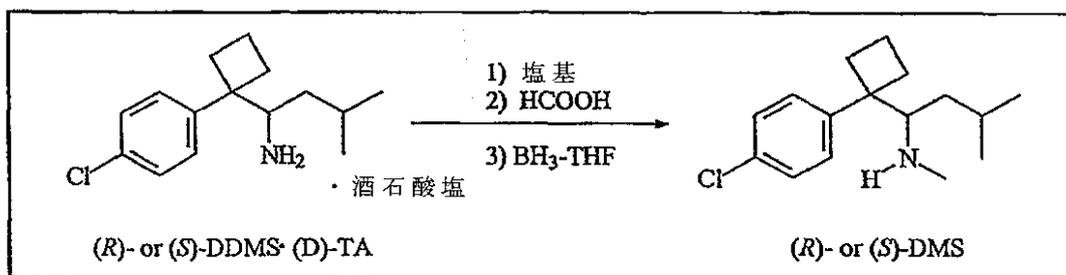
【0175】

5.8. 実施例8. ジデスメチルシブトラミンから誘導されるデスメチルシブトラミンラセミ形および光学的に純粋なジデスメチルシブトラミンはまた、適切な反応条件下でジデスメチルシブトラミンをメチル化することにより調製することもできる。この方法の一例をスキ - ム6に示す。

30

【0176】

【化7】



スキーム 6

40

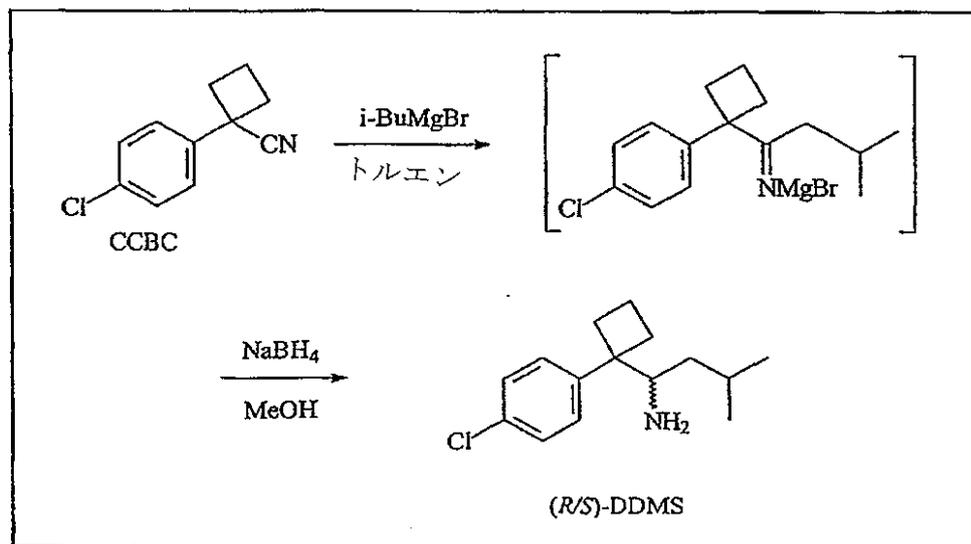
【0177】

5.9. 実施例9. (R/S) - ジデスメチルシブトラミン

ラセミ形ジデスメチルシブトラミン遊離塩基((R/S) - DDMS)の好ましい調製方法をスキ - ム7に示し、以下で詳しく説明する:

【0178】

【化8】



10

30

40

【0179】

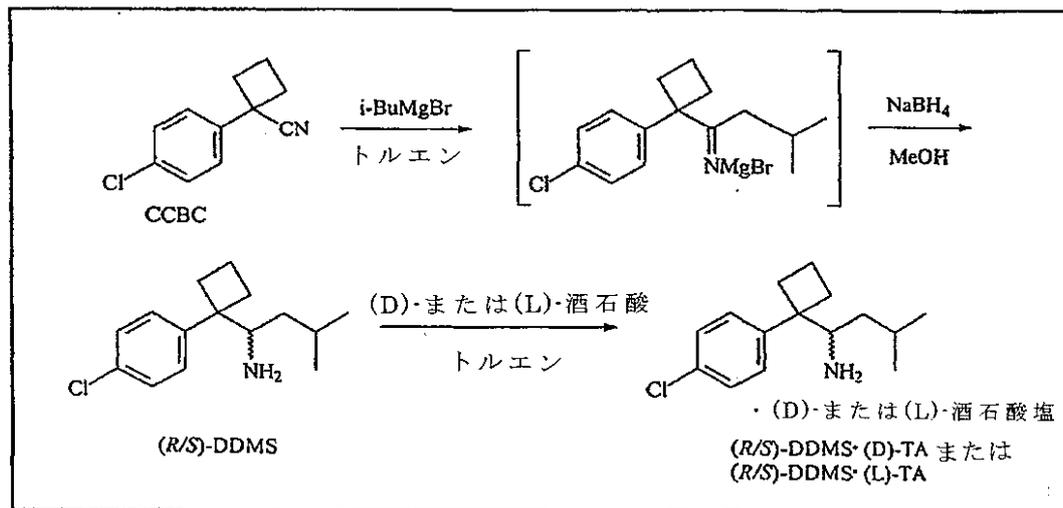
スキーム7に従って、1 Lの三口丸底フラスコに臭化イソブチルマグネシウム(200 mL、ジエチルエーテル中2.0 M)およびトルエン(159 mL)を添加し、得られた混合物を蒸留してほとんどのエーテルを除去した。混合物を20℃まで冷却させた後、トルエン(45 mL)中のCCBC(50.0 g)を添加し、得られた反応混合物を2~4時間還流させた。反応混合物を0℃まで冷却させ、メタノール(300 mL)を添加し、その後、NaBH₄(11 g)を徐々に添加した。次に、得られた混合物を約0~10℃で15分間攪拌した。その後、0℃に保持されたHCl水溶液(365 mL、2 N)に反応混合物を徐々に添加し、得られた混合物を連続的に攪拌しながら室温まで加温した。有機相を分離した後、水性相をトルエン(200 mL)で洗浄した。有機相を合わせて水(200 mL)で洗浄し、そして濃縮することにより、(R/S)-DDMS(55 g、85%)を得た。NMR(CDCl₃): ¹H()、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)。¹³C(): 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。

【0180】

5.10. 実施例10. (R/S)-ジデスメチルシブトラミン・(D)酒石酸塩
ラセミ形ジデスメチルシブトラミンの(D)-酒石酸塩((R/S)-DDMS・(D)-TA)の好ましい調製方法をスキーム8に示す。ラセミ形ジデスメチルシブトラミンの(L)-酒石酸塩((R/S)-DDMS・(L)-TA)も同様の方法で調製できることに留意すべきである。

【0181】

【化9】



10

20

30

【0182】

スキーム 8 に従って、ラセミ形ジデスメチルシブトラミン (15.3 g) と、トルエン (160 mL) との混合物を 70 ~ 80 °C まで加熱し、水 (20 mL) およびアセトン (10 mL) 中の (D) - 酒石酸 (9.1 g) を徐々に添加した。反応混合物を 30 分間還流させ、その後、蒸留により水およびアセトンを除去した。得られた混合物を室温まで冷却させてスラリーを形成し、次に、それを濾過した。得られた湿潤ケーキを MTBE (20 mL × 2) で 2 回洗浄し、そして乾燥させることにより、(R/S) - DDMS · (D) - TA (22.5 g、98%) を得た。NMR (DMSO) : ^1H () , 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, および NH₂), 7.3 - 7.6 (m, 4H)。 ^{13}C () : 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。

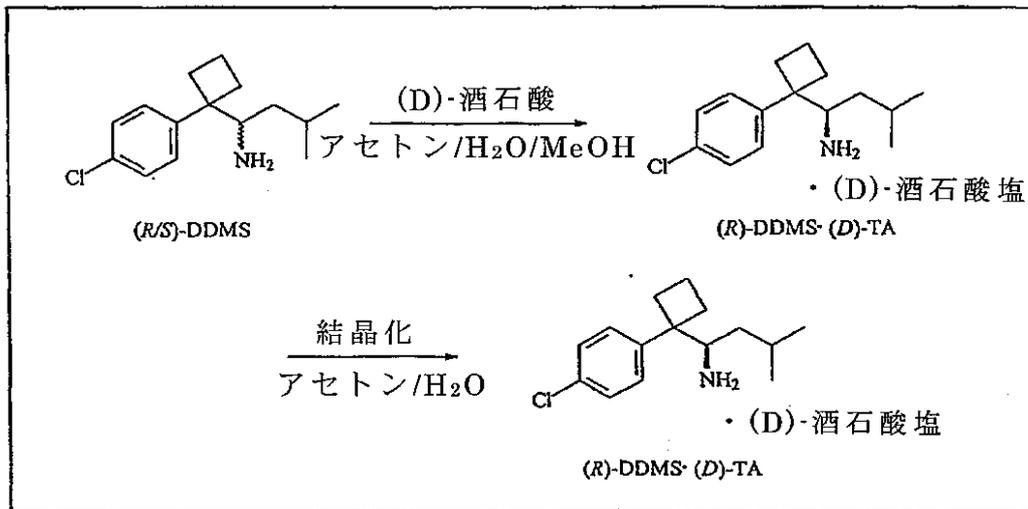
【0183】

5.11. 実施例 11. (R) - ジデスメチルシブトラミン · (D) - 酒石酸塩
ジデスメチルシブトラミン遊離塩基からの分割)

ラセミ形ジデスメチルシブトラミン遊離塩基から (R) - ジデスメチルシブトラミンの (D) - 酒石酸塩 ((R) - DDMS · (D) - TA) を単離する方法をスキーム 9 A に示し、以下で詳しく説明する。

【0184】

【化 10】



10

【0185】

スキーム9Aに従って、(R/S)-ジデスメチルシブトラミン(20.3g)と、アセトン/水/メタノール(350mL、1:0.13:0.7、v:v:v)と、(D)-酒石酸(12.1g)との混合物を、500mLの三口丸底フラスコに添加した。反応混合物を30分間加熱して還流させ、次に、45℃まで冷却させた。その後、反応混合物に(R)-DDMS·(D)-TA(10mg; 99.6% ee)を播種し、そして40~45℃で30分間攪拌した。次に、混合物を室温まで冷却させ、そして1時間攪拌した。その後、得られたスラリーを濾過し、湿潤ケーキを冷アセトン/水で洗浄し、そして乾燥させることにより、10.3g(33%)の(R)-DDMS·(D)-TA(90% ee)を得た。

20

【0186】

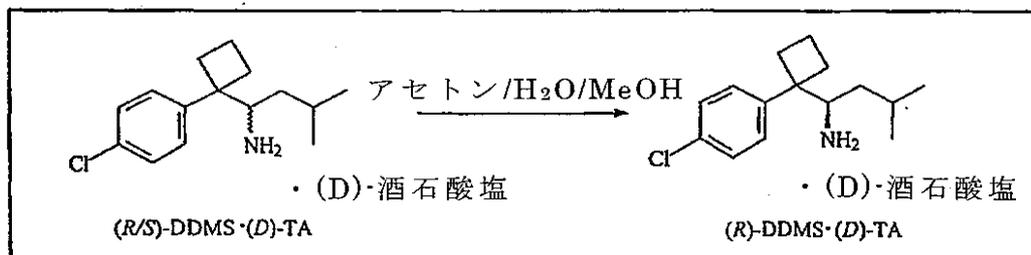
(R/S)-ジデスメチルシブトラミン·(D)-酒石酸塩からの分割

ラセミ形ジデスメチルシブトラミンの(D)-酒石酸塩から(R)-ジデスメチルシブトラミンの(D)-酒石酸塩((R)-DDMS·(D)-TA)を単離する方法をスキーム9Bに示し、以下で詳しく説明する

30

【0187】

【化11】



40

【0188】

スキーム9Bに従って、アセトン(50mL)、水(6.7mL)、およびメタノール(3.3mL)中の(R/S)-ジデスメチルシブトラミン·(D)-TA(5.0g)の混合物を30分間還流させた。次に、混合物を室温まで冷却させ、そして得られたスラリーを濾過することにより、湿潤ケーキを取得し、次に、これを冷アセトンで洗浄し、そして乾燥させることにより、(R)-DDMS·(D)-TA(1.4g、28%; 92% ee)を得た。

【0189】

(R)-DDMSの(D)-酒石酸塩の富化

50

(R) - DDMS · (D) - TA (25 g、92%) とアセトニトリル/水/エタノール (300 mL : 65 mL : 30 mL) との混合物を1時間還流させた。次に、混合物を室温まで冷却させてスラリーを形成し、得られたスラリーを濾過し、そして乾燥させることにより、(R) - DDMS · (D) - TA (18 g、71.3%; 99.7% ee; および化学純度99.91%) を得た。NMR (DMSO-d₆) : ¹H (), 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, NH₂, OH, およびCOOHからの6Hを含む)。¹³C (): 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。

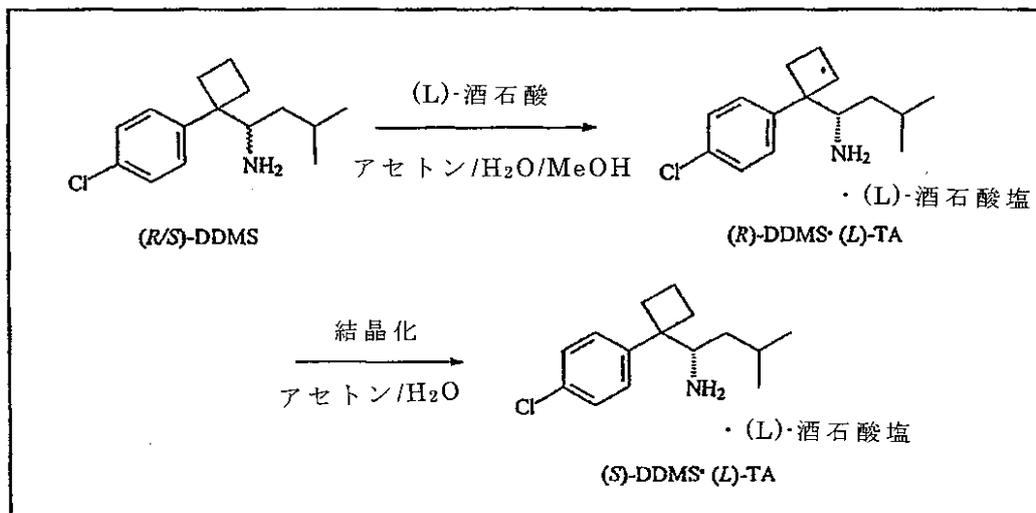
10

【0190】

5.12. 実施例12. (S) - ジデスメチルシブトラミン · (L) - 酒石酸塩
ラセミ形ジデスメチルシブトラミン遊離塩基から(S) - ジデスメチルシブトラミンの(L)酒石酸塩((S) - DDMS · (L) - TA)を単離する方法をスキーム10に示し、以下で詳しく説明する:

【0191】

【化12】



20

30

【0192】

(S) - DDMS の (L) - 酒石酸塩の生成

(R/S) - ジデスメチルシブトラミン (20.5 g)、アセトン/水/メタノール (350 mL、1 : 0.13 : 0.7、v : v : v)、および (L) - 酒石酸 (12.2 g) を、500 mL の三口丸底フラスコに添加した。混合物を30分加熱して還流させ、次に、45 °C まで冷却させた。その後、反応混合物に (S) - DDMS · (L) - TA (10 mg および 99.7% ee) を播種し、そして 40 ~ 45 °C で 30 分間攪拌した。混合物を室温まで冷却させ、1時間攪拌した。得られたスラリーを濾過して湿潤ケーキを取得し、これを冷アセトン/水で洗浄し、そして乾燥させることにより、10.8 g の (33.4%) の (S) - DDMS · (L) - TA (89.7% ee) を得た。

40

【0193】

(R) - DDMS · (D) - TA の母液からの (S) - DDMS の (L) - 酒石酸塩の調製

アセトン/水/メタノール中の DDMS 酒石酸塩の溶液 ((R) - DDMS · (D) - TA の母液) を濃縮し、アセトンおよびメタノールを除去した。残渣を NaOH 水溶液 (3 N、150 mL) で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水 (100 mL) で洗浄し

50

、そして濃縮することにより、ジデスメチルシブトラミン遊離塩基 (45 g、0.18 mol、および36% eeの(S)異性体)を得た。遊離アミンに(L)-酒石酸(53.6 g、0.35 mol)、アセトン(600 mL)、水(80 mL)、およびメタノール(40 mL)を添加した。混合物を1時間加熱して還流させ、次に、室温まで冷却させた。得られたスラリーを濾過して湿潤ケーキを取得し、これを冷アセトン/水で2回洗浄することにより、26.7 g((S)-ジデスメチルシブトラミンに基づいて56%)の(S)-DDMS・(L)-TA(96% ee)を得た。

【0194】

(S)-DDMS・(L)-TAの富化

アセトニトリル/水(475 mL; 1:0.2, v:v)中の(S)-DDMS・(L)-TA(26.7 g)の混合物を1時間還流させ、次に、室温まで冷却させた。得られたスラリーを濾過し、そして乾燥させることにより、17.4 g(65%)の(S)-DDMS・(L)-TA(99.9% ee; 化学純度99.94%)を得た。NMR(DMSO-d₆): ¹H(), 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, NH₂, OH, およびCOOHからの6H) 7.1-7.6(m, 4H)。¹³C(): 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。

【0195】

5.13. 実施例13: 効力および特異性の測定

薬理学的実験を行って、シブトラミンのラセミ混合物、そのエナンチオマー、シブトラミンの代謝産物、およびそのエナンチオマーの相対的効力、比較効能、結合親和力、および毒性を調べる。脳組織におけるノルエピネフリン(NE)再取込みの化合物による阻害を、ドーパミン(DA)およびセロトニン(5-HT)再取込みの化合物による阻害と合わせて測定することにより、モノアミン再取込み阻害の相対的特異性のプロファイルを決定する。

【0196】

Kula et al., Life Sciences 34(26): 2567-2575, 1984およびBaldessarini et al., Life Science 39: 1765-1777, 1986により公表された方法を用いて、ラット線条体(DA再取込みの阻害用)および大脳皮質(5-HTおよびNE用)から調製したシナプトソーム標本について、³H-放射性モノアミンの高親和性取込みを検定する。新鮮なうちに氷上で組織を切開し、重量を測定する。テフロンオングラス(Teflon-on-glass)ホモジナイザーを用いて手でホモジナイズした後(34 μMニアラミドを含有する10~35倍容量の氷冷した等張性0.32 Mスクロース中で14ストローク)、組織を900 x gで10分間遠心分離する。得られる上澄み「溶液」には、シナプトソームが含まれており、さらなる処理を施すことなく使用する。各アッセイ管には、50 μLの大脳ホモジェネートと、放射能標識した³H-モノアミンと、試験化合物(たとえば、純粋形のシブトラミンエナンチオマー、ラセミ体、および適当な標準)とを含有する0.5 mLの最終容量の新たに調製した生理学的緩衝溶液を入れる。アッセイを行う前に組織を37 °Cで15分間プレインキュベートする。インキュベーションを開始するまで管を氷上に保持し、0.1 μMの最終濃度になるように³H-アミンを添加することによりインキュベーションを開始する。³H-DA(26 Ci/mmol)の場合、管を37 °Cで10分間インキュベートし、³H-5HT(約20 Ci/mmol)および³H-5NE(約20 Ci/mmol)の場合、20分間インキュベートする。放射性モノアミンの比活性は、入手可能な材料によって変動し、重要ではない。氷中への浸漬および20 mM TRIS緩衝剤を含有する3 mLの氷冷等張性食塩水(pH 7.0)を用いた希釈により

、反応を停止させる。これらの溶液をセルロースエステルマイクロフィルターに通して濾過した後、3 mL容量の同じ緩衝液で2回洗浄する。次に、トリチウムに対して約50%の効率で3.5 mLのPolyfluor中におけるフィルターからの³H-放射能を計数する。ブランク(0でインキュベ-トしたかまたは特定の既知のDA [GRB-12909、10 μM]、5HT-[ジメリジン10 μM]、またはNE [デシプラミン10 μM]の取込みインヒビターと共にインキュベ-トしたものは、通常、組織なしで行うアッセイと見分けがつかず、平均して全CPMの2~3%である。

【0197】

フィルターに残留する³H-放射能の量を比較することにより、シブトラミン(および既知のDA、5-HT、およびNE再取込みインヒビター)の純粋形エナンチオマーおよびラセミ混合物が上記組織においてこれらのモノアミンの再取込みを阻止する能力を知ることができる。この情報は、本発明の化合物(たとえば、ラセミ形または光学的に純粋なシブトラミン代謝産物のようなドーパミン再取込みインヒビター、および5-HT₃アンタゴニスト)の相対的効力および効能を決定する上で有用である。

10

【0198】

純粋形異性体またはラセミ体の用量(mg/kg)を徐々に高くしてラットに投与する実験で、本発明の化合物の急性毒性を測定した。経口投与の場合、試験動物の50%が死亡する致死量をLD₅₀として報告する。エナンチオマーおよびラセミ体のLD₅₀値を比較することにより、組成物の相対的毒性の尺度が得られる。

【0199】

20

5.14. 実施例14: 結合親和力

ラセミ形および光学的に純粋なシブトラミン((±)-、(+)-、および(-)-シブトラミン)、デスメチルシブトラミン((±)-、(+)-、および(-)-desMe)、ならびにジデスメチルシブトラミン((±)-、(+)-、および(-)-didesMe)の結合親和力を、ラット大脳皮質由来の非選択性ムスカリン性受容体およびセロトニン(5-HT)取込み部位、ヒト組換えノルエピネフリン(NE)取込み部位、ならびにラット脂肪組織由来の₃-受容体で測定した。最初に化合物を10 μmで2重反復試験方式により試験し、50%以上の特異的結合阻害が観測された場合、10の異なる濃度で2重反復試験方式によりさらに試験して、完全な競合曲線を取得した。次に、曲線の非線形回帰分析により、IC₅₀値(50%の特異的結合を阻害するのに必要な濃度)を決定した。その結果を以下の表に示す。

30

【0200】

【表1】

化合物	Binding IC ₅₀ Values (nM)			
	ムスカリン 性受容体	NE 取込み	5-HT 取込み	5-HT 選択性 (NE/5-HT)
(±)-シブトラミン	2,650	350	2,800	1,200
(+)-シブトラミン	4,010	110	2,100	650
(-)-シブトラミン	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	---

10

20

【0201】

3 受容体で15%を超える結合阻害を示す化合物はなく、アトロピンと比較してムスカリン部位に対する親和力は弱かった。さらに、NEおよび5-HT取込み部位への結合力は、標準物質の結合力よりも小さかった。

30

【0202】

先の実施例13の記載に従って得られた上記のデータから、(+)-デスマチルシブトラミンおよび(+)-ジデスマチルシブトラミンは、NE取込みおよび5-HT取込みの強力なインヒビターであるが、ムスカリン性受容体では無視しうる程度の活性しかもたないことがわかる。

【0203】

5.15. 実施例15：経口製剤

シブトラミン代謝産物を含みラクトースを含まない硬質ゼラチンカプセル剤形は次の成分を用いて調製することができる：

40

【0204】

【表2】

成分	5mg カプセル剤	10mg カプセル剤	20mg カプセル剤
ラセミ形または光学的に純粋なシブトラミン代謝産物	5.0	10.0	20.0
微結晶性セルロース	90.0	90.0	90.0
ゼラチン化デンプン	100.3	97.8	82.8
クロスカルメロース	7.0	7.0	7.0
ステアリン酸 マグネシウム	0.2	0.2	0.2

10

20

30

40

50

【0205】

ラセミ形または光学的に純粋なシブトラミン代謝産物を篩分けて記載の賦形剤とブレンドする。当業者に周知の適切な機械および方法を用いて、この混合物を適切なサイズのツーピース硬質ゼラチンカプセルに充填する。たとえば、Remington's Pharmaceutical Sciencesの第16版または第18版を参照されたい。この文献はいずれも参照によりその全体が本明細書に組み入れられるものとする。また、充填量を変更し、必要であればカプセルサイズを適するものに変えて、他の用量で調製することもできる。上記の安定なラクトース非含有硬質ゼラチンカプセル製剤のいずれをも作製することができる。

【0206】

シブトラミン代謝産物の圧縮錠剤の剤形は、次の成分を用いて調製することができる：

【0207】

【表3】

成分	5mg カプセル剤	10mg カプセル剤	20mg カプセル剤
ラセミ形または光学的に純粋なシブトラミン代謝産物	5.0	10.0	20.0
微結晶性セルロース	90.0	90.0	90.0
ゼラチン化デンプン	100.3	97.8	82.8
クロスカルメロース	7.0	7.0	7.0
ステアリン酸 マグネシウム	0.2	0.2	0.2

【0208】

ラセミ形または光学的に純粋なシブトラミン代謝産物を適切な篩で篩分け、均一なブレンドが形成されるまで非ラクトース系賦形剤とブレンドする。ドライブレンドを選別し、ステアリン酸マグネシウムとブレンドする。次に、得られた粉末ブレンドを所望の形状およびサイズの錠剤に圧縮する。賦形剤に対する活性成分の比率を変化させたりまたは錠剤の重量を変更することにより、強度の異なる錠剤を調製することも可能である。

【0209】

以上で説明した本発明の実施形態は、あくまでも例示を目的とするものであり、当業者であれば、通常の実験により、本明細書に記載の具体的手順と等価な手順を認識または確認することができよう。そのような等価物はいずれも、本発明の範囲に含まれるものとみなされ、本発明の請求項に包含される。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
21 March 2002 (21.03.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/22114 A2

- (51) International Patent Classification: A61K 31/00
- (21) International Application Number: PCT/US01/28598
- (22) International Filing Date:
13 September 2001 (13.09.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
09/662,135 14 September 2000 (14.09.2000) US
- (71) Applicant: SEPRACOR INC. [US/US]; 111 Locke Drive, Marlborough, MA 07152 (US).
- (72) Inventors: JERUSSI, Thomas, P.; 19 Garvey Road, Framingham, MA 01701 (US). SENANAYAKE, Chrisantha, H.; 11 Old Farm Circle, Shrewsbury, MA 01545 (US). FANG, Qun, K.; 35 Atwood Street, Wellesley, MA 02181 (US).
- (74) Agents: INSOGNA, Anthony, M. et al.; Pennie & Edmonds LLP, 1155 Avenue of the Americas, New York, NY 10036 (US).
- (81) Designated States (national): 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, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with declaration under Article 17(2)(a); without abstract;
title not checked by the International Searching Authority
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/22114 A2

(54) Title: METHODS AND COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF SEXUAL DYSFUNCTION

(57) Abstract:

WO 02/22114

PCT/US01/28598

**METHODS AND COMPOSITIONS FOR
THE TREATMENT AND PREVENTION OF SEXUAL DYSFUNCTION**

This application is a continuation-in-part of U.S. Application No. 09/372,158, filed August 11, 1999, the entirety of which is incorporated herein by reference.

1. FIELD OF THE INVENTION

The invention relates to methods of using, and compositions comprising, dopamine reuptake inhibitors and, in particular, racemic and optically pure metabolites of sibutramine.

2. BACKGROUND OF THE INVENTION

Sibutramine, chemically named [N-1-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]-3-methylbutyl]-N,N-dimethylamine, is a neuronal monoamine reuptake inhibitor which was originally disclosed in U.S. Patent Nos. 4,746,680 and 4,806,570. Sibutramine inhibits the reuptake of norepinephrine and, to a lesser extent, serotonin and dopamine. See, e.g., Buckett *et al.*, *Prog. Neuro-psychopharm. & Biol. Psychiat.*, 12:575-584, 1988; King *et al.*, *J. Clin. Pharm.*, 26:607-611 (1989).

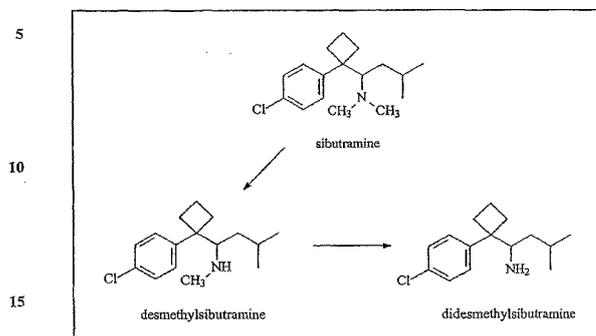
Racemic sibutramine is sold as a hydrochloride monohydrate under the tradename MERIDIA[®], and is indicated for the treatment of obesity. *Physician's Desk Reference*[®] 1494-1498 (53rd ed., 1999). The treatment of obesity using racemic sibutramine is disclosed, for example, in U.S. Patent No. 5,436,272.

Sibutramine appears to have been extensively studied, and reportedly could be used in the treatment of a variety of disorders. For example, U.S. Patent Nos. 4,552,828, 4,746,680, 4,806,570, and 4,929,629 disclose methods of treating depression using racemic sibutramine, and U.S. Patent Nos. 4,871,774 and 4,939,175 disclose methods of treating Parkinson's disease and senile dementia, respectively, using racemic sibutramine. Other uses of sibutramine are disclosed by PCT publications WO 95/20949, WO 95/21615, WO 98/11884, and WO 98/13033. Further, the optically pure enantiomers of sibutramine have been considered for development. For example, PCT publications WO 94/00047 and 94/00114 disclose methods of treating depression and related disorders using the (+)- and (-)-enantiomers of sibutramine, respectively.

WO 02/22114

PCT/US01/28598

Sibutramine is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract following oral administration and undergoes an extensive first-pass metabolism that yields the primary metabolites, desmethylsibutramine and didesmethylsibutramine, shown below.



20 It has been reported that desmethylsibutramine and didesmethylsibutramine are more potent *in vitro* noradrenaline and 5-hydroxytryptamine (5HT; serotonin) reuptake inhibitors than sibutramine. Stock, M.J., *Int'l J. Obesity*, 21(Supp. 1):S25-S29 (1997). It has further been reported, however, that sibutramine and its metabolites have negligible affinities for a wide range of neurotransmitter receptors, including serotonergic (5-HT₁, 5-HT_{2a}, 5-HT_{2b}, 5-HT_{2c}), adrenergic, dopaminergic, muscarinic, histaminergic, glutamate, and benzodiazepine receptors. *Id.*

25 Sibutramine has a variety of adverse effects. See, e.g., *Physician's Desk Reference*[®] 1494-1498 (53rd ed., 1999). Coupled with the reported benefits and therapeutic insufficiencies of sibutramine, this fact has encouraged the discovery of compounds and compositions that can be used in the treatment or prevention of disorders such as, but not limited to, sexual (e.g., erectile) dysfunction, affective disorders, weight gain or obesity, 30 cerebral function disorders, pain, obsessive-compulsive disorder, substance abuse, chronic disorders, anxiety, eating disorders, migraines, and incontinence. In particular, compounds and compositions are desired that can be used for the treatment and prevention of such

WO 02/22114

PCT/US01/28598

disorders and conditions while incurring fewer of the adverse effects associated with sibutramine.

3. SUMMARY OF THE INVENTION

5 This invention encompasses methods, pharmaceutical compositions, and dosage forms for the treatment and prevention of disorders that are ameliorated by the inhibition of neuronal monoamine uptake in mammals, including humans. Examples of such disorders include, but are not limited to, sexual (*e.g.*, erectile) dysfunction, affective disorders, weight gain or obesity, cerebral function disorders, pain, obsessive-compulsive disorder, substance abuse, chronic disorders, anxiety, eating disorders, migraines, and incontinence. The
10 methods of the invention comprise administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof.

15 This invention also encompasses a method of treating or preventing sexual dysfunction which comprises adjunctively administering to a patient in need of such treatment or prevention therapeutically or prophylactically effective amounts of a dopamine reuptake inhibitor and a 5-HT₃ antagonist. Examples of sexual dysfunction include, but are not limited to, erectile dysfunction.

20 Pharmaceutical compositions of the invention comprise a therapeutically or prophylactically effective amount of a neuronal monoamine reuptake inhibitor. Preferred neuronal monoamine reuptake inhibitors include, but are not limited to, apomorphine, racemic and optically pure sibutramine metabolites, and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and clathrate thereof. Pharmaceutical compositions of the invention can further
25 comprise other drug substances, including, but not limited to, 5-HT₃ antagonists.

The invention encompasses the use of racemic and optically pure sibutramine metabolites as effective dopamine, serotonin, and norepinephrine reuptake inhibitors. Racemic and optically pure sibutramine metabolites include, but are not limited to,
30 (+)-desmethyisibutramine, (-)-desmethyisibutramine, (±)-desmethyisibutramine, (+)-didesmethyisibutramine, (-)-didesmethyisibutramine, and (±)-didesmethyisibutramine.

4. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

This invention relates to methods and compositions that inhibit the reuptake of neuronal monoamines (e.g., dopamine, serotonin, and norepinephrine). The invention thereby provides a method of treating or preventing a disorder ameliorated by the inhibition of neuronal monoamine reuptake which comprises administering to a patient (i.e., a human) in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of neuronal monoamine reuptake inhibitor. Preferred neuronal monoamine reuptake inhibitors are racemic and optically pure sibutramine metabolites and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and clathrates thereof.

As used herein, the term "treating or preventing disorders ameliorated by inhibition of neuronal monoamine reuptake" means relief from symptoms of conditions associated with abnormal neuronal monoamine levels. Disorders ameliorated by inhibition of neuronal monoamine reuptake include, but are not limited to, sexual (e.g., erectile) dysfunction, affective disorders, weight gain or obesity, cerebral function disorders, pain, obsessive-compulsive disorder, substance abuse, chronic disorders, anxiety, eating disorders, migraines, and incontinence.

A first embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing sexual dysfunction which comprises adjunctively administering to a patient in need of such treatment or prevention therapeutically or prophylactically effective amounts of a dopamine reuptake inhibitor and a 5-HT₃ antagonist.

As used herein, the term "sexual dysfunction" encompasses sexual dysfunction in men and women caused by psychological and/or physiological factors. Examples of sexual dysfunction include, but are not limited to, erectile dysfunction, vaginal dryness, lack of sexual excitement, or inability to obtain orgasm. The term "sexual dysfunction" further encompasses psycho-sexual dysfunction. Examples of psycho-sexual dysfunction include, but are not limited to, inhibited sexual desire, inhibited sexual excitement, inhibited female orgasm, inhibited male orgasm, premature ejaculation, functional dyspareunia, functional vaginismus, and atypical psychosexual dysfunction.

In preferred methods of this embodiment, the dopamine inhibitor is selected from the group which includes, but is not limited to, apomorphine, sibutramine, racemic and optically pure sibutramine metabolites, and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and clathrates thereof. Particularly preferred dopamine reuptake inhibitors are racemic and optically pure sibutramine metabolites. Preferred 5-HT₃ antagonists are antiemetic agents.

WO 02/22114

PCT/US01/28598

Examples of suitable 5-HT₂ antagonists include, but are not limited to, granisetron (KYTRIL®), metoclopramide (REGLAN®), ondansetron (ZOFRAN®), renzapride, zacopride, tropisetron, and optically pure stereoisomers, active metabolites, and pharmaceutically acceptable salts, clathrates, and solvates thereof.

5 In a preferred method of this embodiment, the dopamine reuptake inhibitor is administered transdermally or mucosally (e.g., nasally, sublingually, or buccally). In a more preferred method of this embodiment, the dopamine reuptake inhibitor and the 5-HT₂ antagonist are both administered transdermally or mucosally.

10 A second embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing sexual dysfunction which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof. In a preferred method of this embodiment, the racemic or optically pure sibutramine metabolite or pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof is administered transdermally or mucosally.

15 A third embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing an affective disorder which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof. Affective disorders include, but are not limited to, depression (e.g., melancholia), attention deficit disorder (including attention deficit disorder with hyperactivity and attention deficit/hyperactivity disorder), bipolar and manic conditions, dysthymic disorder, and cyclothymic disorder. As used herein, the terms "attention deficit disorder" (ADD), "attention deficit disorder with hyperactivity" (ADHD), and "attention deficit/hyperactivity disorder" (AD/HD), are used in accordance with their accepted meanings in the art. See, e.g., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Ed., American Psychiatric Association, 1997 (DSM-IV™) and *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd Ed., American Psychiatric Association (1981) (DSM-III™).

20 A preferred method of this embodiment is a method of treating or preventing attention deficit disorder which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or

clathrate thereof. In the treatment or prevention of attention deficit disorder, the racemic or optically pure sibutramine metabolite is an optically pure sibutramine metabolite, and more preferably is (-)-desmethyisbutramine or (-)-didemethyisbutramine.

Another preferred method of this embodiment is a method of treating or preventing depression which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof. As used herein, the term "treating or preventing depression" means relief from or prevention of the symptoms of depression which include, but are not limited to, changes in mood, feelings of intense sadness, despair, mental slowing, loss of concentration, pessimistic worry, agitation, and self-deprecation. Physical changes can also be relieved or prevented by this method, and include, but are not limited to, insomnia, anorexia, decreased energy and libido, and abnormal hormonal circadian rhythms.

A fourth embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing weight gain or obesity which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof. As used herein, the term "treating or preventing weight gain or obesity" means reduction of weight, relief from being overweight, relief from gaining weight, or relief from obesity, and prevention from gaining weight, all of which are usually due to unnecessary consumption of food.

A fifth embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing a cerebral function disorder which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof. Cerebral function disorders include, but are not limited to, senile dementia, Alzheimer's type dementia, memory loss, amnesia/amnestic syndrome, disturbance of consciousness, coma, lowering of attention, speech disorders, Parkinson's disease, Lennox syndrome, autism, epilepsy, hyperkinetic syndrome, and schizophrenia. Cerebral function disorders can be induced by factors including, but not limited to, cerebrovascular diseases, such as cerebral infarction, cerebral bleeding, cerebral arteriosclerosis, cerebral venous thrombosis, and head injuries, and conditions having symptoms selected from the group consisting of disturbances of consciousness, senile

WO 02/22114

PCT/US01/28598

dementia, coma, lowering of attention, and speech disorders. As used herein, the term "treating or preventing a cerebral function disorder" means relief from or prevention of one or more symptoms associated with cerebral function disorders.

5 A sixth embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing pain, including chronic pain, which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof.

10 A seventh embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing an obsessive-compulsive disorder which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof.

15 An eighth embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing substance abuse which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof. As used herein, the term "substance abuse" encompasses the abuse of, and physical and/or psychological addiction to, drugs or alcohol. The term "substance abuse" further encompasses its accepted meaning in the art. *See, e.g., DSM-IV™ and DSM-III™.*

A preferred method encompassed by this embodiment is a method of treating or preventing cocaine and/or heroin abuse.

25 A ninth embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing nicotine addiction which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof. Nicotine addiction includes nicotine addiction of all known forms, such as smoking cigarettes, cigars and/or pipes, and addiction to chewing tobacco.

30 A tenth embodiment of the invention encompasses a method of eliciting smoking cessation which comprises administering to a patient who smokes tobacco a therapeutically effective amount of a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof.

WO 02/22114

PCT/US01/28598

In a preferred method encompassed by this embodiment, the racemic or optically pure sibutramine metabolite or pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof is administered orally, mucosally, or transdermally. In a more preferred method, the racemic or optically pure sibutramine metabolite or pharmaceutically acceptable salt,

5 solvate, or clathrate thereof is administered transdermally.

Another preferred method encompassed by this embodiment is a method of eliciting smoking cessation which comprises adjunctively administering to a patient who smokes tobacco therapeutically effective amounts of a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, and nicotine.

10 Preferably, the nicotine and/or racemic or optically pure sibutramine metabolite or pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof is administered orally, mucosally, or transdermally. More preferably, the nicotine and/or racemic or optically pure sibutramine metabolite or pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof is administered transdermally.

15 Another method encompassed by this embodiment is a method of treating or preventing weight gain associated with smoking cessation which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof.

20 An eleventh embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing a chronic disorder selected from the group consisting of narcolepsy, chronic fatigue syndrome, seasonal affective disorder, fibromyalgia, and premenstrual syndrome (or premenstrual dysphoric disorder). This method comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof.

25 Preferred methods of this embodiment are methods of treating or preventing premenstrual syndrome, narcolepsy, and chronic fatigue.

A twelfth embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing anxiety which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof.

WO 02/22114

PCT/US01/28598

A thirteenth embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing an eating disorder which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof.

A fourteenth embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing a migraine or migraine headache which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof.

As used herein, the terms "obsessive-compulsive disorder," "pre-menstrual syndrome," "anxiety," "eating disorder," and "migraine" are used consistently with their accepted meanings in the art. See, e.g., DSM-IV™ and DSM-III™. The term "methods of treating or preventing" when used in connection with these disorders means the amelioration, prevention, or relief from symptoms and/or effects associated with these disorders.

A fifteenth embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing incontinence which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof. In particular, a racemic or optically pure sibutramine metabolite can be used to treat fecal incontinence, stress urinary incontinence ("SUI"), urinary exertional incontinence, urge incontinence, reflex incontinence, passive incontinence and overflow incontinence.

As used herein, the term "treating or preventing incontinence" means treatment, prevention of, or relief from the symptoms of incontinence including involuntary voiding of feces or urine, and dribbling or leakage of feces or urine, which may be due to one or more causes including, but not limited to, pathology altering sphincter control, loss of cognitive function, overdistention of the bladder, hyper-reflexia and/or involuntary urethral relaxation, weakness of the muscles associated with the bladder or neurologic abnormalities.

A preferred method encompassed by this embodiment is a method of treating or preventing stress urinary incontinence. In a further preferred method encompassed by this

WO 02/22114

PCT/US01/28598

embodiment, the patient is an elder human of an age greater than 50 or a child of an age less than 13.

A sixteenth embodiment of the invention encompasses pharmaceutical compositions and dosage forms comprising a racemic or optically pure sibutramine metabolite or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof. These pharmaceutical compositions and dosage forms are particularly useful in the methods described above. For example, dosage forms of the invention are suitable for oral, mucosal (e.g., nasal, sublingual, buccal, rectal, and vaginal), parenteral (e.g., intravenous and intramuscular), transdermal, or subcutaneous administration. Preferred dosage forms of the invention are suitable for oral, mucosal, or transdermal administration.

Preferred racemic and optically pure sibutramine metabolites include, but are not limited to, (+)-desmethyisibutramine, (-)-desmethyisibutramine, (±)-desmethyisibutramine, (+)-didesmethyisibutramine, (-)-didesmethyisibutramine, and (±)-didesmethyisibutramine.

Optically pure metabolites of sibutramine are most preferred. As used herein, the term "optically pure" means that a composition contains greater than about 90% of the desired stereoisomer by weight, preferably greater than about 95% of the desired stereoisomer by weight, and more preferably greater than about 99% of the desired stereoisomer by weight, based upon the total weight of the active ingredient. For example, optically pure (+)-desmethyisibutramine is substantially free of (-)-desmethyisibutramine. As used herein, the term "substantially free" means that a composition contains less than about 10 weight percent, preferably less than about 5 weight percent, and more preferably less than about 1 weight percent of a compound.

It is contemplated that pharmaceutically acceptable salts, solvates, and clathrates of racemic and optically pure sibutramine metabolites be used in the methods, pharmaceutical compositions, and dosage forms of the invention. As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salt" refers to a salt prepared from a pharmaceutically acceptable non-toxic inorganic or organic acid. Inorganic acids include, but are not limited to, hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, nitric, sulfuric, and phosphoric. Organic acids include, but are not limited to, aliphatic, aromatic, carboxylic, and sulfonic organic acids including, but not limited to, formic, acetic, propionic, succinic, benzoic camphorsulfonic, citric, fumaric, gluconic, isethionic, lactic, malic, mucic, tartaric, para-toluenesulfonic, glycolic, glucuronic, maleic, furoic, glutamic, benzoic, anthranilic, salicylic, phenylacetic, mandelic, embonic (pantoic), methanesulfonic, ethanesulfonic, pantothenic,

WO 02/22114

PCT/US01/28598

benzenesulfonic, stearic, sulfanilic, alginic, and galacturonic acid. Particularly preferred acids are hydrobromic, hydrochloric, phosphoric, and sulfuric acids, and most particularly preferred is hydrochloric acid.

In each of the methods of the invention, a sibutramine metabolite or a
5 pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, can adjunctively administered with one or more additional pharmacologically active compounds, *i.e.*, the sibutramine metabolite and at least one additional pharmacologically active compound are administered as a combination, concurrently but separately, or sequentially by any suitable route (*e.g.*, orally, transdermally, or mucosally). Further, preferred pharmaceutical compositions and
10 dosage forms of the invention can comprise a pharmaceutically acceptable excipient and/or at least one additional pharmacologically active compound.

Additional pharmacologically active compounds that can be used in the methods and compositions of the invention include, but are not limited to, drugs that act on the central nervous system ("CNS"), such as, but not limited to: 5-HT (*e.g.*, 5-HT₃ and 5-HT_{1A})
15 agonists and antagonists; selective serotonin reuptake inhibitors ("SSRIs"); hypnotics and sedatives; drugs useful in treating psychiatric disorders including antipsychotic and neuroleptic drugs, anti-anxiety drugs, antidepressants, and mood-stabilizers; CNS stimulants such as amphetamines; dopamine receptor agonists; antimanic agents; anti-panic agents; cardiovascular agents (*e.g.*, beta blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors);
20 antivirals; antibiotics; antifungals; and antineoplastics.

More specific drugs that act on the CNS include, but are not limited to, SSRIs, benzodiazepine compounds, tricyclic antidepressants, antipsychotic agents, anti-anxiolytic agents, β -adrenergic antagonists, 5-HT_{1A} receptor antagonists, and 5-HT₃ receptor agonists. Even more specific drugs that act on the CNS include, but are not limited to, lorazepam,
25 tomoxetine, olanzapine, risperidone, buspirone, hydroxyzine, and valium.

Selective serotonin reuptake inhibitors are compounds that inhibit the central nervous system uptake of serotonin while having reduced or limited affinity for other neurologically active receptors. Examples of SSRIs include, but are not limited to, citalopram (CELEXA[®]); fluoxetine (PROZAC[®]); fluvoxamine (LUVOX[®]); paroxetine (PAXIL[®]); sertraline (ZOLOFT[®]); venlafaxine (EFFEXOR[®]); and optically pure
30 stereoisomers, active metabolites, and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and clathrates thereof.

Benzodiazepine compounds that can be used in the methods and compositions of the invention include, but are not limited to, those described in *Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 362-373 (9th ed. McGraw-Hill, 1996). Examples of specific benzodiazepines include, but are not limited to, alprazolam, brotizolam, 5 chlordiazepoxide, clobazam, clonazepam, clorazepate, demoxepam, diazepam, estazolam, flumazenil, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam, pharmacologically active metabolites and stereoisomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts, solvates, clathrates thereof. The tradenames of some of these compounds are provided below.

10 Alprazolam, which is chemically named 8-chloro-1-methyl-6-phenyl-4H-s-triazolo[4,3- α][1,4]benzodiazepine, is sold under the tradename XANAX[®]. XANAX[®] is indicated for the management of anxiety disorder (a condition corresponding most closely to the DSM-III[™] diagnosis of generalized anxiety disorder) or the short-term relief of symptoms of anxiety. *Physician's Desk Reference*[®] 2516-2521 (53rd ed., 1999).

15 The hydrochloride salt of chlordiazepoxide, which is chemically named 7-chloro-2-(methylamino)-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepine 4-oxide hydrochloride, is sold under the tradename LIBRIUM[®]. LIBRIUM[®] is indicated for the management of anxiety disorders or for the short-term relief of symptoms of anxiety, withdrawal symptoms of acute alcoholism, and preoperative apprehension and anxiety. *Physician's Desk Reference*[®] 1369-1370 (53rd ed., 1999).

20 Clonazepam, which is chemically named 5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one, is sold under the tradename KLONOPIN[®]. KLONOPIN[®] is useful alone or as an adjunct in the treatment of the Lennox-Gastaut syndrome (petit mal variant), aknetic and myoclonic seizures. KLONOPIN[®] is also indicated for the treatment 25 of panic disorder, with or without agoraphobia, as defined in DSM-IV[™]. *Physician's Desk Reference*[®] 2688-2691 (53rd ed., 1999).

The dipotassium salt of clorazepate, which is chemically named 7-chloro-2,3-dihydro-2,2-dihydroxy-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepine-3-carboxylic dipotassium, is sold 30 under the tradename TRANXENE[®]. TRANXENE[®] is indicated for the management of anxiety disorders or for the short-term relief of the symptoms of anxiety, as adjunctive therapy in the management of partial seizures, and for the symptomatic relief of acute alcohol withdrawal. *Physician's Desk Reference*[®] 475-476 (53rd ed., 1999).

Diazepam, which is chemically named 7-chloro-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one, is sold under the tradename VALIUM®. VALIUM® is indicated for the management of anxiety disorders or for the short-term relief of the symptoms of anxiety. *Physician's Desk Reference*® 2735-2736 (53rd ed., 1999).

5 Estazolam, which is chemically named 8-chloro-6-phenyl-4H-s-triazolo[4-3- α][1,4]benzodiazepine, is sold under the tradename PROSOM™. PROSOM™ is indicated for the short-term management of insomnia characterized by difficulty in falling asleep, frequent nocturnal awakenings, and/or early morning awakenings. *Physician's Desk Reference*® 473-475 (53rd ed., 1999).

10 Flumazenil, which is chemically named ethyl 8-fluoro-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine-3-carboxylate, is sold under the tradename ROMAZICON®. ROMAZICON® is indicated for the complete or partial reversal of the sedative effects of benzodiazepines in cases where general anesthesia has been induced and/or maintained with benzodiazepines, where sedation has been produced with
15 benzodiazepines for diagnostic and therapeutic procedures, and for the management of benzodiazepine overdose. *Physician's Desk Reference*® 2701-2704 (53rd ed., 1999).

The hydrochloride salt of flurezepam, which is chemically named 7-chloro-1-[2-(diethylamino)ethyl]-5-(*o*-fluorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one dihydrochloride, is sold under the tradename DALMANE®. DALMANE® is a hypnotic
20 agent useful for the treatment of insomnia characterized by difficulty in falling asleep, frequent nocturnal awakenings, and/or early morning awakenings. *Physician's Desk Reference*® 2520 (52nd ed., 1998).

Lorazepam, which is chemically named 7-chloro-5-(*o*-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one, is sold under the tradename ATIVAN®. ATIVAN®
25 is indicated for the management of anxiety disorders or for the short-term relief of the symptoms of anxiety or anxiety associated with depressive symptoms. *Physician's Desk Reference*® 3267-3272 (53rd ed., 1999).

The hydrochloride salt of midazolam, which is chemically named 8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine hydrochloride, is sold under
30 the tradename VERSED®. VERSED® is indicated for preoperative sedation/anxiolysis/amnesia and general anesthesia. *Physician's Desk Reference*® 2720-2726 (53rd ed., 1999).

WO 02/22114

PCT/US01/28598

Oxazepam, which is chemically named 7-chloro-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one, is sold under the tradename SERAX[®]. SERAX[®] is indicated for the management of anxiety disorders or for the short-term relief of the symptoms of anxiety. *Physician's Desk Reference*[®] 3383-3384 (53rd ed., 1999).

5 Quazepam, which is chemically named 7-chloro-5-(o-fluoro-phenyl)-1,3-dihydro-1-(2,2,2-trifluoroethyl)2H-1,4-benzodiazepine-2-thione, is sold under the tradename DORAL[®]. DORAL[®] is indicated for the treatment of insomnia characterized by difficulty in falling asleep, frequent nocturnal awakenings, and/or early morning awakenings. *Physician's Desk Reference*[®] 2958 (52nd ed., 1998).

10 Temazepam, which is chemically named 7-chloro-1,3-dihydro-3-hydroxy-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-one, is sold under the tradename RESTORIL[®]. RESTORIL[®] is indicated for the short-term treatment of insomnia. *Physician's Desk Reference*[®] 2075-2078 (53rd ed., 1999).

15 Triazolam, which is chemically named 8-chloro-6-(o-chlorophenyl)-1-methyl-4H-s-tria-zolo-[4,3- α][1,4] benzodiazepine, is sold under the tradename HALCION[®]. HALCION[®] is indicated for the short-term treatment of insomnia. *Physician's Desk Reference*[®] 2490-2493 (53rd ed., 1999).

The clinician, physician, or psychiatrist will appreciate which of the above compounds can be used in combination with a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, for the treatment or prevention of a given disorder, although preferred combinations are disclosed herein.

20 Disorders that can be treated or prevented using a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, in combination with a benzodiazepine such as those listed above include, but are not limited to, affective disorders (e.g., depression), anxiety, eating disorders, and cerebral function disorders such as those described herein.

The invention further encompasses methods of using and pharmaceutical compositions comprising a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, in combination with an antipsychotic agent. Antipsychotic agents are used primarily in the management of patients with psychotic or other serious psychiatric illness marked by agitation and impaired reasoning. These drugs have other properties that possibly are useful clinically, including

30

WO 02/22114

PCT/US01/28598

antiemetic and antihistamine effects and the ability to potentiate analgesics, sedatives, and general anesthetics. Specific antipsychotic drugs are tricyclic antipsychotic drugs, of which there are three subtypes: phenothiazines, thioxanthenes, and other heterocyclic compounds, all of which can be used in the methods and compositions of the invention. *See, e.g.,*

5 *Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 404 (9th ed. McGraw-Hill, 1996).

Specific tricyclic antipsychotic compounds include, but are not limited to, chlorpromazine, mesoridazine, thioridazine, acetophenazine, fluphenazine, perphenazine, trifluoperazine, chlorprothixene, thiothixene, clozapine, haloperidol, loxapine, molindone, 10 pimozone, risperidone, desipramine, pharmacologically active metabolites and stereoisomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts, solvates, clathrates thereof. The tradenames of some of these compounds are provided herein.

Chlorpromazine, which is chemically named 10-(3-dimethylaminopropyl)-2-chlorophenothiazine, is sold under the tradename THORAZINE[®]. THORAZINE[®] is 15 indicated, *inter alia*, for the management of manifestations of psychotic disorders. *Physician's Desk Reference*[®] 3101-3104 (53rd ed., 1999).

The besylate salt of mesoridazine, which is chemically named 10-[2-(1-methyl-2-piperidyl)ethyl]-2-methyl-sylfinyl-phenothiazine, is sold under the tradename 20 SERENTIL[®]. SERENTIL[®] is indicated in the treatment of schizophrenia, behavioral problems in mental deficiency and chronic brain syndrome, alcoholism, and psychoneurotic manifestations. *Physician's Desk Reference*[®] 764-766 (53rd ed., 1999).

Perphenazine, which is chemically named 4-[3-(2-chlorophenothiazin-10-yl)propyl]-1-piperazineethanol, is sold under the tradename TRILAFON[®]. TRILAFON[®] is indicated 25 for use in the management of the manifestations of psychotic disorders and for the control of severe nausea and vomiting in adults. *Physician's Desk Reference*[®] 2886-2888 (53rd ed., 1999).

Trifluoperazine, which is chemically named 10-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-2-(trifluoromethyl)-10H-phenothiazine, is sold under the tradename STELAZINE[®]. 30 STELAZINE[®] is indicated for the management of the manifestations of psychotic disorders and for the short-term treatment of generalized non-psychotic anxiety. *Physician's Desk Reference*[®] 3092-3094 (53rd ed., 1999).

Thiothixene, which is chemically named N,N-dimethyl-9-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)-propylidene]thioxanthen-2-sulfonamide, is sold under the tradename

WO 02/22114

PCT/US01/28598

NAVANE®. NAVANE® is indicated in the management of manifestations of psychotic disorders. *Physician's Desk Reference*® 2396-2399 (53rd ed., 1999).

Clozapine, which is chemically named 8-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)5H-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepine, is sold under the tradename CLOZARIL®. CLOZARIL® is indicated for the management of severely ill schizophrenic patients who fail to respond adequately to standard antipsychotic drug treatment. *Physician's Desk Reference*® 2004-2009 (53rd ed., 1999).

Haloperidol, which is chemically named 4-[4-(*p*-chlorophenyl)-4-hydroxy-piperidonol-4'-fluorobutyrophenone, is sold under the tradename HALDOL®. HALDOL® is indicated for use in the management of patients requiring prolonged parenteral antipsychotic therapy (e.g., patients with chronic schizophrenia). *Physician's Desk Reference*® 2190-2192 (53rd ed., 1999).

Loxapine, which is chemically named 2-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[*b,f*][1-4]oxaxepine, is sold under the tradename LOXITANE®. LOXITANE® is indicated for the management of the manifestations of psychotic disorders. *Physician's Desk Reference*® 3224-3225 (53rd ed., 1999).

Molindone, which is chemically named 3-ethyl-6,7-dihydro-2-methyl-5-(morpholinomethyl) indol-4(5H)-one hydrochloride, is sold under the tradename MOBAN®. MOBAN® is indicated for the management of the manifestations of psychotic disorders. *Physician's Desk Reference*® 978-979 (53rd ed., 1999).

Pimozide, which is chemically named, 1-[1-[4,4-bis(4-fluorophenyl)butyl]4-piperidiny]-1,3-dihydro-2H-benzimidazole-2-one, is sold under the tradename ORAP®. ORAP® is indicated for the suppression of motor and phonic tics in patients with Tourette's Disorder who have failed to respond satisfactorily to standard treatment. *Physician's Desk Reference*® 1054-1056 (53rd ed., 1999).

Risperidone, chemically named 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one, is sold under the tradename RISPEDAL®. RISPEDAL® is indicated for the management of the manifestations of psychotic disorders. *Physician's Desk Reference*® 1432-1436 (53rd ed., 1999).

The hydrochloride salt of desipramine, which is chemically named 5H-Dibenz[*b,f*]azepine-5-propanamine-10,11-dihydro-*N*-methyl-mono-hydrochloride, is sold

WO 02/22114

PCT/US01/28598

under the tradename NORPRAMIN®. NORPRAMIN® is indicated for the treatment of depression. *Physician's Desk Reference*® 1332-1334 (53rd ed., 1999).

Disorders that can be treated or prevented using a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, in combination with an antipsychotic compound, and particularly a tricyclic antipsychotic compound, include, but are not limited to, affective disorders (e.g., depression), anxiety, eating disorders, and cerebral function disorders (e.g., schizophrenia) such as those described herein.

The invention further encompasses methods of using and pharmaceutical compositions comprising a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, in combination with a 5-HT_{1A} receptor antagonist and/or a β-adrenergic antagonist. Examples of 5-HT_{1A} receptor antagonists and β-adrenergic antagonists that can be used in the methods and compositions of the invention include, but are limited to: alprenolol; WAY 100135; spiperone; pindolol; (S)-UH-301; penbutolol; propranolol; tertatolol; a compound of the formula I as disclosed in U.S. Patent No. 5,552,429, which is incorporated herein by reference; pharmacologically active metabolites and stereoisomers thereof; and pharmaceutically acceptable salts, solvates, clathrates thereof.

Alprenolol, which is chemically named 1-(1-methylethyl)amino-3-[2-(2-propenyl)phenoxy]-2-propanol, is described by U.S. Patent No. 3,466,325, which is incorporated herein by reference.

WAY 100135, which is chemically named N-(t-butyl)-3-[4-(2-methoxyphenyl)-piperazin-1-yl]-2-phenylpropanamide, is described by U.S. Patent 4,988,814, which is incorporated herein by reference. *See also*, Cliffe *et al.*, *J. Med. Chem.*, 36:1509-1510 (1993).

Spiperone, which is chemically named 8-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl]-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-one, is described by U.S. Patent Nos. 3,155,669 and 3,155,670, both of which are incorporated herein by reference. *See also*, Middlmiss *et al.*, *Neurosci. and Biobehav. Rev.*, 16:75-82 (1992).

Pindolol, which is chemically named 4-(2-hydroxy-3-isopropylaminopropoxy)-indole, is described by U.S. Patent No. 3,471,515, which is incorporated herein by reference. *See also*, Dreshfield *et al.*, *Neurochem. Res.*, 21(5):557-562 (1996).

WO 02/22114

PCT/US01/28598

(S)-UH-301, which is chemically named (S)-5-fluoro-8-hydroxy-2-dipropylamino-tetra[1], is well known to pharmacologists and pharmaceutical chemists. See, e.g., Hillyer et al., *J. Med. Chem.*, 33:1541-44 (1990) and Moreau et al., *Brain Res. Bull.*, 29:901-04 (1992).

5 Penbutolol, which is chemically named (1-(t-butylamino)-2-hydroxy-3-(2-cyclopentyl-phenoxy)propane), is sold under the tradename LEVATOL[®]. LEVATOL[®] is indicated the treatment of mild to moderate arterial hypertension. *Physician's Desk Reference*[®] 2908-2910 (53rd ed., 1999).

The hydrochloride salt of propranolol, which is chemically named 1-
10 isopropylamino-3-(1-naphthylsilyloxy)-2-propanol hydrochloride, is sold under the tradename INDERAL[®]. INDERAL[®] is indicated in the management of hypertension. *Physician's Desk Reference*[®] 3307-3309 (53rd ed., 1999).

Tertatolol, chemically named 8-(3-t-butylamino-2-hydroxypropyloxy)-thiochroman, is described by U.S. Patent No. 3,960,891, which is incorporated herein by reference.

15 Disorders that can be treated or prevented using a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, in combination with a 5-HT_{1A} receptor antagonist include, but are not limited to, depression, obsessive-compulsive disorders, eating disorders, hypertension, migraine, essential tremor, hypertrophic subaortic stenosis and pheochromocytoma. A specific disorder that can be
20 treated or prevented is posttraumatic depression disorder.

Disorders that can be treated or prevented using a racemic or optically pure
sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, in combination with a β -adrenergic antagonist include, but are not limited to, post
myocardial infarction depression. Specific β -adrenergic antagonists include, but are not
25 limited to, S(-)-pindolol, penbutolol, and propranolol.

The invention further encompasses methods of using and pharmaceutical
compositions comprising a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a
pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, in combination with a non-
benzodiazepine or non-tricyclic agents. Examples of such additional pharmacologically
30 active compounds include, but are limited to: olanzapine, buspirone, hydroxyzine,
tomoxetine, pharmacologically active metabolites and stereoisomers thereof, and
pharmaceutically acceptable salts, solvates, clathrates thereof.

WO 02/22114

PCT/US01/28598

Olanzapine, which is chemically named 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine, is sold under the tradename ZYPREXA[®]. ZYPREXA[®] is indicated for the management of the manifestations of psychotic disorders. *Physician's Desk Reference*[®] 1641-1645 (53rd ed., 1999).

5 The hydrochloride salt of buspirone, which is chemically named 8-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-8-azaspiro-[4.5]decane-7,9-dione monohydrochloride, is sold under the tradename BUSPAR[®]. BUSPAR[®] is indicated for the management of anxiety disorders or the short-term relief of the symptoms of anxiety. *Physician's Desk Reference*[®] 823-825 (53rd ed., 1999).

10 The hydrochloride salt of hydroxyzine, which is chemically named 1-(p-chlorobenzhydryl)-4[2-(2-hydroxyethoxy)-ethyl] piperazine dihydrochloride, is sold under the tradename ATARAX[®]. ATARAX[®] is indicated for symptomatic relief of anxiety and tension associated with psychoneurosis and as an adjunct in organic disease states in which anxiety is manifested. *Physician's Desk Reference*[®] 2367-2368 (53rd ed., 1999).

15 Disorders that can be treated or prevented using a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, in combination with a compound selected from the group consisting of lorazepam, tomoxetine, olanzapine, resipradone, buspirone, hydroxyzine, valium, pharmacologically active metabolites and stereoisomers thereof, and pharmaceutically acceptable salts, 20 solvates, clathrates thereof include, but are not limited to, anxiety, depression, hypertension, and attention deficit disorders.

While all combinations of racemic and optically pure sibutramine metabolites and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and clathrate thereof, and one or more above described pharmacologically active compounds can be useful and valuable, certain 25 combinations are particularly preferred. Examples of preferred combinations include those wherein a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, is combined with one of the following:

alprazolam;	demoxepam;	lorazepam;
brotizolam;	diazepam;	midazolam;
30 chlordiazepoxide;	estazolam;	nitrazepam;
clobazam;	flumazenil;	nordazepam;
clonazepam;	flurazepam;	oxazepam;
clorazepate;	halazepam;	prazepam;

WO 02/22114

PCT/US01/28598

	quazepam;	clozapine;	(S)-UH-301;
	temazepam;	haloperidol;	penbutolol;
	triazolam;	loxapine;	propranolol;
	chlorpromazine;	molindone;	tertatolol;
5	mesoridazine;	pimozide;	desipramine;
	thioridazine;	risperidone;	clonidine;
	acetophenazine;	alprenolol;	olanzapine;
	fluphenazine;	WAY 100135;	methyphenidate;
	perphenazine;	piperone;	bupirone;
10	trifluoperazine;	S(-)-pindolol;	hydroxyzine; and
	chlorprothixene;	R(+)-pindolol;	tomoxetine.
	thiothixene;	racemic pindolol;	

4.1 SYNTHESIS OF SIBUTRAMINE METABOLITES

Racemic sibutramine, desmethylsibutramine, and didesmethylsibutramine can be prepared by methods known to those of ordinary skill in the art. See, e.g., U.S. Patent No. 4,806,570, which is incorporated herein by reference; *J. Med. Chem.*, 2540 (1993) (tosylation and azide replacement); Butler, D., *J. Org. Chem.*, 36:1308 (1971) (cycloalkylation in DMSO); *Tetrahedron Lett.*, 155-58 (1980) (Grignard addition to nitrile in benzene); *Tetrahedron Lett.*, 857 (1997) (OH to azide); and Jeffery, J. E., et al., *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1*, 2583 (1996). A preferred method preparing racemic sibutramine is provided below in Example 1.

Racemic sibutramine, desmethylsibutramine, and didesmethylsibutramine can be prepared from each other, as can optically pure forms of the compounds. Preferred methods of preparing compounds from one another are provided below in Examples 2, 3, and 8.

Optically pure enantiomers of sibutramine and its metabolites can be prepared using techniques known in the art. A preferred technique is resolution by fractional crystallization of diastereomeric salts formed with optically active resolving agents. See, e.g., "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. Eliel *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); and S.H. Wilen *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 268 (E.L. Eliel ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Because sibutramine, desmethylsibutramine, and didesmethylsibutramine are basic amines, diastereomeric salts of these compounds that are suitable for separation by fractional crystallization are readily formed by addition of optically pure chiral acid resolving agents. Suitable resolving agents include, but are not limited to, optically pure tartaric, 5 camphorsulfonic acid, mandelic acid, and derivatives thereof. Optically pure isomers of sibutramine, desmethylsibutramine, and didesmethylsibutramine can be recovered either from the crystallized diastereomer or from the mother liquor, depending on the solubility properties of the particular acid resolving agent employed and the particular acid enantiomer used. The identity and optical purity of the particular sibutramine or sibutramine metabolite 10 isomer so recovered can be determined by polarimetry or other analytical methods.

Racemic and optically pure sibutramine metabolites are preferably synthesized directly by methods such as those disclosed by Jeffery, J. E., *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1*, 2583 (1996). A preferred method of directly synthesizing racemic desmethylsibutramine comprises the reduction of cyclobutanecarbonitrile (CCBC) to form 15 an aldehyde intermediate which is subsequently reacted with an amine such as, but not limited to, methylamine. This method is applied below in Example 4.

Another preferred method of directly synthesizing racemic desmethylsibutramine comprises the reaction of CCBC with a compound of formula *i*-BuMX, wherein X is Br or I and M is selected from the group consisting of Li, Mg, Zn, Cr, and Mn. Preferably, the 20 compound is of the formula *i*-BuMgBr. This reaction produces a product which is subsequently reduced, converted to an intermediate comprising an aldehyde bound to the nitrogen atom, which intermediate is finally converted to desmethylsibutramine in a step that comprises the addition of a Lewis acid. Preferred Lewis acids are selected from the group consisting of BH₃·THF, BF₃·THF, La(O-*i*-Pr)₃, Zr(O-*i*-Pr)₄, Ti(O-*i*-Pr)₂Cl₂, SnCl₄, and 25 MgBr₂·OEt₂. A most preferred Lewis acid is BH₃·THF. This method is applied below in Example 5.

The enantiomers of desmethylsibutramine can be resolved by the formation of chiral salts as described above. Preferred chiral acids used to form the chiral salts include, but are not limited to, tartaric and mandelic acids. If tartaric acid is used, preferred solvent systems 30 include, but are not limited to, ethanol/water and isopropyl alcohol/water. If mandelic acid is used, a preferred solvent system is ethyl acetate/hexane. The resolution of desmethylsibutramine is shown below in Examples 6 and 7.

A preferred method of directly synthesizing racemic didesmethylsibutramine comprises the reaction of CCBC with a compound of formula *i*-BuMX, wherein X is Br or I and M is selected from the group consisting of Li, Mg, Zn, Cr, and Mn. Preferably, the compound is of the formula *i*-BuMgBr. The product of this reaction is then reduced under
5 suitable reaction conditions. Application of this method is shown below in Example 9.

The enantiomers of didesmethylsibutramine can be resolved by the formation of chiral salts, as described above. Preferred chiral acids used to form the chiral salts include, but are not limited to, tartaric acid. Preferred solvent systems include, but are not limited to, acetonitrile/water/methanol and acetonitrile/methanol. The resolution of
10 didesmethylsibutramine is shown below in Examples 11 and 12.

4.2 PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS OF USE

The magnitude of a prophylactic or therapeutic dose of an active ingredient in the acute or chronic management of a disorder or condition will vary with the severity of the
15 disorder or condition to be treated and the route of administration. The dose, and perhaps the dose frequency, will also vary according to age, body weight, response, and the past medical history of the patient. Suitable dosing regimens can be readily selected by those skilled in the art with due consideration of such factors.

Suitable daily doses for the treatment or prevention of a disorder described herein
20 can be readily determined by those skilled in the art. A recommended dose of racemic or optically pure sibutramine metabolite is from about 0.1 mg to about 60 mg per day, given as a single once-a-day dose in the morning or as divided doses throughout the day. Preferably, a daily dose is from about 2 mg to about 30 mg per day, more preferably from about 5 mg to about 15 mg per day.

Suitable daily dosage ranges of additional pharmacologically active compounds that can be adjunctively administered with a racemic or optically pure sibutramine metabolite can be readily determined by those skilled in the art following dosages reported in the
25 literature and recommended in the *Physician's Desk Reference*[®] (53rd ed., 1999).

For example, suitable daily dosage ranges of 5-HT₃ antagonists can be readily
30 determined by those skilled in the art and will vary depending on factors such as those described above and the particular 5-HT₃ antagonists used. In general, the total daily dose of a 5-HT₃ antagonist for the treatment or prevention of a disorder described herein is from

WO 02/22114

PCT/US01/28598

about 0.5 mg to about 500 mg, preferably from about 1 mg to about 350 mg, and more preferably from about 2 mg to about 250 mg per day.

The therapeutic or prophylactic administration of an active ingredient of the invention is preferably initiated at a lower dose, e.g., from about 2 mg to about 8 mg of
5 sibutramine metabolite and optionally from about 15 mg to about 60 mg of 5-HT₂ antagonist, and increased, if necessary, up to the recommended daily dose as either a single dose or as divided doses, depending on the global response of the patient. It is further recommended that patients aged over 65 years should receive doses of sibutramine metabolite in the range of from about 5 mg to about 30 mg per day depending on global
10 response. It may be necessary to use dosages outside these ranges, which will be readily determinable by one of ordinary skill in the pharmaceutical art.

The dosage amounts and frequencies provided above are encompassed by the terms "therapeutically effective," "prophylactically effective," and "therapeutically or prophylactically effective" as used herein. When used in connection with an amount of a
15 racemic or optically pure sibutramine metabolite, these terms further encompass an amount of racemic or optically pure sibutramine metabolite that induces fewer or less severe adverse effects than are associated with the administration of racemic sibutramine. Adverse effects associated with racemic sibutramine include, but are not limited to, significant increases in supine and standing heart rate, including tachycardia, increased blood pressure
20 (hypertension), increased psychomotor activity, dry mouth, dental caries, constipation, hypohidrosis, blurred or blurry vision, tension, mydriasis, seizures, formation of gallstones, renal/hepatic dysfunction, fevers, arthritis, agitation, leg cramps, hypertonia, abnormal thinking, bronchitis, dyspnea, pruritus, amblyopia, menstrual disorder, ecchymosis/bleeding disorders, interstitial nephritis, and nervousness. See, e.g., *Physician's Desk Reference*[®]
25 1494-1498 (53rd ed., 1999).

As used herein to describe the administration of two or more active ingredients, the term "adjunctively" includes the concurrent or sequential administration of the ingredients. For example, a dopamine reuptake inhibitor and a 5-HT₂ antagonist can be administered as a combination, concurrently but separately, or by sequential administration.

30 Any suitable route of administration can be employed for providing the patient with a therapeutically or prophylactically effective dose of an active ingredient. For example, oral, mucosal (e.g., nasal, sublingual, buccal, rectal, vaginal), parenteral (e.g., intravenous, intramuscular), transdermal, and subcutaneous routes can be employed. Preferred routes of

WO 02/22114

PCT/US01/28598

administration include oral, transdermal, and mucosal. As mentioned above, administration of an active ingredient for the treatment or prevention of sexual dysfunction is preferably mucosal or transdermal. Suitable dosage forms for such routes include, but are not limited to, transdermal patches, ophthalmic solutions, sprays, and aerosols. Transdermal

5 compositions can also take the form of creams, lotions, and/or emulsions, which can be included in an appropriate adhesive for application to the skin or can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as are conventional in the art for this purpose.

A preferred transdermal dosage form is a "reservoir type" or "matrix type" patch, 10 which is applied to the skin and worn for a specific period of time to permit the penetration of a desired amount of active ingredient. For example, if an active ingredient is a sibutramine metabolite, a preferred patch is worn for 24 hours and provides a total daily dose of from about 0.1 mg to about 60 mg per day. Preferably, a daily dose is from about 2 mg to about 30 mg per day, more preferably, from about 5 mg to about 15 mg per day. The 15 patch can be replaced with a fresh patch when necessary to provide constant administration of the active ingredient to the patient.

Other dosage forms of the invention include, but are not limited to, tablets, caplets, troches, lozenges, dispersions, suspensions, suppositories, ointments, cataplasms (poultices), pastes, powders, dressings, creams, plasters, solutions, capsules, soft elastic gelatin capsules, 20 and patches.

In one embodiment, pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention comprise a dopamine reuptake inhibitor, such as a racemic or optically pure sibutramine metabolite or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, and optionally an additional pharmacologically active compound, such as a 5-HT₂ antagonist. Preferred 25 racemic or optically pure sibutramine metabolites are (+)-desmethyilsibutramine, (-)-desmethyilsibutramine, (±)-desmethyilsibutramine, (+)-didesmethyilsibutramine, (-)-didesmethyilsibutramine, and (±)-didesmethyilsibutramine. The pharmaceutical compositions and dosage forms can contain a pharmaceutically acceptable carrier and optionally other therapeutic ingredients known to those skilled in the art.

30 In practical use, an active ingredient can be combined in an intimate admixture with a pharmaceutical carrier according to conventional pharmaceutical compounding techniques. The carrier can take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration. In preparing the compositions for an oral dosage form, any of the usual

WO 02/22114

PCT/US01/28598

pharmaceutical media can be employed as carriers, such as, for example, water, glycols, oils, alcohols, flavoring agents, preservatives, coloring agents, and the like in the case of oral liquid preparations (such as suspensions, solutions, and elixirs) or aerosols; or carriers such as starches, sugars, micro-crystalline cellulose, diluents, granulating agents, lubricants, binders, and disintegrating agents can be used in the case of oral solid preparations, preferably without employing the use of lactose. For example, suitable carriers include powders, capsules, and tablets, with the solid oral preparations being preferred over the liquid preparations.

Because of their ease of administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit forms, in which case solid pharmaceutical carriers are employed. If desired, tablets can be coated by standard aqueous or nonaqueous techniques.

In addition to the common dosage forms set out above, an active ingredient can also be administered by controlled release means or delivery devices that are well known to those of ordinary skill in the art, such as those described in U.S. Patent Nos.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; and 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, and 5,733,566, the disclosures of which are incorporated herein by reference. These dosage forms can be used to provide slow or controlled-release of one or more active ingredients using, for example, hydropropylmethyl cellulose, other polymer matrices, gels, permeable membranes, osmotic systems, multilayer coatings, microparticles, liposomes, or microspheres or a combination thereof to provide the desired release profile in varying proportions. Suitable controlled-release formulations known to those of ordinary skill in the art, including those described herein, can be readily selected for use with the pharmaceutical compositions of the invention. The invention thus encompasses single unit dosage forms suitable for oral administration such as, but not limited to, tablets, capsules, gelcaps, and caplets that are adapted for controlled-release.

All controlled-release pharmaceutical products have a common goal of improving drug therapy over that achieved by their non-controlled counterparts. Ideally, the use of an optimally designed controlled-release preparation in medical treatment is characterized by a minimum of drug substance being employed to cure or control the condition in a minimum amount of time. Advantages of controlled-release formulations include: 1) extended activity of the drug; 2) reduced dosage frequency; and 3) increased patient compliance. In addition, controlled-release formulations can be used to affect the time of onset of action or

other characteristics, such as blood levels of the drug, and thus can affect the occurrence of side effects.

Most controlled-release formulations are designed to initially release an amount of drug that promptly produces the desired therapeutic effect, and gradually and continually release of other amounts of drug to maintain this level of therapeutic effect over an extended period of time. In order to maintain this constant level of drug in the body, the drug must be released from the dosage form at a rate that will replace the amount of drug being metabolized and excreted from the body. Controlled-release of an active ingredient can be stimulated by various inducers, including, but not limited to, pH, temperature, enzymes, water, or other physiological conditions or compounds.

Pharmaceutical compositions of the invention suitable for oral administration can be presented as discrete dosage forms, such as capsules, cachets, or tablets, or aerosol sprays each containing a predetermined amount of an active ingredient as a powder or in granules, a solution, or a suspension in an aqueous or non-aqueous liquid, an oil-in-water emulsion, or a water-in-oil liquid emulsion. Such dosage forms can be prepared by any of the methods of pharmacy, but all methods include the step of bringing the active ingredient into association with the carrier, which constitutes one or more necessary ingredients. In general, the compositions are prepared by uniformly and intimately admixing the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both, and then, if necessary, shaping the product into the desired presentation.

For example, a tablet can be prepared by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets can be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as powder or granules, optionally mixed with an excipient such as, but not limited to, a binder, a lubricant, an inert diluent, and/or a surface active or dispersing agent. Molded tablets can be made by molding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent.

This invention further encompasses lactose-free pharmaceutical compositions and dosage forms. Lactose is used as an excipient in sibutramine formulations. *See, e.g., Physician's Desk Reference*[®] 1494 (53rd ed., 1999). Unlike the parent drug, however, desmethylsibutramine and didesmethylsibutramine are secondary and primary amines, respectively, and so can potentially decompose over time when exposed to lactose. Thus, compositions of the invention that comprise sibutramine metabolites preferably contain

WO 02/22114

PCT/US01/28598

little, if any, lactose other mono- or di-saccharides. As used herein, the term "lactose-free" means that the amount of lactose present, if any, is insufficient to substantially increase the degradation rate of an active ingredient.

5 Lactose-free compositions of the invention can comprise excipients which are well known in the art and are listed in the USP (XXI)/NF (XVI), which is incorporated herein by reference. In general, lactose-free compositions comprise an active ingredient, a binder/filler, and a lubricant in pharmaceutically compatible and pharmaceutically acceptable amounts. Preferred lactose-free dosage forms comprise an active ingredient, microcrystalline cellulose, pre-gelatinized starch, and magnesium stearate.

10 This invention further encompasses anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms comprising an active ingredient, since water can facilitate the degradation of some compounds. For example, the addition of water (e.g., 5%) is widely accepted in the pharmaceutical arts as a means of simulating long-term storage in order to determine characteristics such as shelf-life or the stability of formulations over time. See, e.g., Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. In effect, water and heat accelerate decomposition. Thus the effect of water on a formulation can be of great significance since moisture and/or humidity are commonly encountered during manufacture, handling, packaging, storage, shipment, and use of formulations.

20 Anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention can be prepared using anhydrous or low moisture containing ingredients and low moisture or low humidity conditions. Pharmaceutical compositions and dosage forms of racemic or optically pure sibutramine metabolite which contain lactose are preferably anhydrous if substantial contact with moisture and/or humidity during manufacturing, packaging, and/or storage is expected.

25 An anhydrous pharmaceutical composition should be prepared and stored such that its anhydrous nature is maintained. Accordingly, anhydrous compositions are preferably packaged using materials known to prevent exposure to water such that they can be included in suitable formulary kits. Examples of suitable packaging include, but are not limited to, hermetically sealed foils, plastic or the like, unit dose containers, blister packs, and strip packs.

In this regard, the invention encompasses a method of preparing a solid pharmaceutical formulation comprising an active ingredient which method comprises

WO 02/22114

PCT/US01/28598

admixing under anhydrous or low moisture/humidity conditions the active ingredient and an excipient (e.g., lactose), wherein the ingredients are substantially free of water. The method can further comprise packaging the anhydrous or non-hygroscopic solid formulation under low moisture conditions. By using such conditions, the risk of contact with water is reduced and the degradation of the active ingredient can be prevented or substantially reduced.

Binders suitable for use in pharmaceutical compositions and dosage forms include, but are not limited to, corn starch, potato starch, or other starches, gelatin, natural and synthetic gums such as acacia, sodium alginate, alginic acid, other alginates, powdered tragacanth, guar gum, cellulose and its derivatives (e.g., ethyl cellulose, cellulose acetate, carboxymethyl cellulose calcium, sodium carboxymethyl cellulose), polyvinyl pyrrolidone, methyl cellulose, pre-gelatinized starch, hydroxypropyl methyl cellulose, (e.g., Nos. 2208, 2906, 2910), microcrystalline cellulose, and mixtures thereof.

Suitable forms of microcrystalline cellulose include, for example, the materials sold as AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, and AVICEL-PH-105 (available from FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA, U.S.A.). An exemplary suitable binder is a mixture of microcrystalline cellulose and sodium carboxymethyl cellulose sold as AVICEL RC-581. Suitable anhydrous or low moisture excipients or additives include AVICEL-PH-103™ and Starch 1500 LM.

Examples of suitable fillers for use in the pharmaceutical compositions and dosage forms disclosed herein include, but are not limited to, talc, calcium carbonate (e.g., granules or powder), microcrystalline cellulose, powdered cellulose, dextrates, kaolin, mannitol, silicic acid, sorbitol, starch, pre-gelatinized starch, and mixtures thereof. The binder/filler in pharmaceutical compositions of the present invention is typically present in about 50 to about 99 weight percent of the pharmaceutical composition.

Disintegrants are used in the compositions of the invention to provide tablets that disintegrate when exposed to an aqueous environment. Too much of a disintegrant will produce tablets which may disintegrate in the bottle. Too little may be insufficient for disintegration to occur and may thus alter the rate and extent of release of the active ingredient(s) from the dosage form. Thus, a sufficient amount of disintegrant that is neither too little nor too much to detrimentally alter the release of the active ingredient(s) should be used to form the dosage forms of the compounds disclosed herein. The amount of disintegrant used varies based upon the type of formulation and mode of administration, and is readily discernible to those of ordinary skill in the art. Typically, about 0.5 to about 15

WO 02/22114

PCT/US01/28598

weight percent of disintegrant, preferably about 1 to about 5 weight percent of disintegrant, can be used in the pharmaceutical composition.

Disintegrants that can be used to form pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention include, but are not limited to, agar-agar, alginic acid, calcium carbonate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polacrillin potassium, sodium starch glycolate, potato or tapioca starch, other starches, pre-gelatinized starch, other starches, clays, other algin, other celluloses, gums or mixtures thereof.

Lubricants which can be used to form pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention include, but are not limited to, calcium stearate, magnesium stearate, mineral oil, light mineral oil, glycerin, sorbitol, mannitol, polyethylene glycol, other glycols, stearic acid, sodium lauryl sulfate, talc, hydrogenated vegetable oil (e.g., peanut oil, cottonseed oil, sunflower oil, sesame oil, olive oil, corn oil, and soybean oil), zinc stearate, ethyl oleate, ethyl laureate, agar, or mixtures thereof. Additional lubricants include, for example, a syloid silica gel (AEROSIL 200, manufactured by W.R. Grace Co. of Baltimore, MD), a coagulated aerosol of synthetic silica (marketed by Degussa Co. of Plano, Texas), CAB-O-SIL (a pyrogenic silicon dioxide product sold by Cabot Co. of Boston, Mass), or mixtures thereof. A lubricant can optionally be added, typically in an amount of less than about 1 weight percent of the pharmaceutical composition.

Dosage forms of the invention that comprise a sibutramine metabolite preferably contain from about 0.1 mg to about 60 mg of the metabolite or pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof. For example, each tablet, cachet, or capsule contains from about 0.1 mg to about 60 mg of the active ingredient. Most preferably, the tablet, cachet, or capsule contains either one of three dosages, e.g., about 10 mg, about 20 mg, or about 30 mg of racemic or optically pure sibutramine metabolites (as scored lactose-free tablets, the preferable dose form).

The invention is further defined by reference to the following examples. It will be apparent to those skilled in the art that many modifications, both to materials and methods, can be practiced without departing from the scope of this invention.

30 5. EXAMPLES

Examples 1-2 describe the preparation of racemic and optically pure sibutramine.

Examples 3-8 describe the preparation of racemic and optically pure forms of desmethylsibutramine (DMS). In each of these examples, the enantiomeric purity of DMS

WO 02/22114

PCT/US01/28598

was determined using a Chirobiotic V analytical column (10 μ m, 4.6 mm x 25 mm) with 20 mM ammonium acetate/IPA (65:35) as the mobile phase. The UV detector was set to a wavelength of 222 nm.

5 Examples 9-12 describe the preparation of racemic and optically pure forms of didesmethylsibutramine (DDMS). In each of these examples, the enantiomeric purity of DDMS was determined using an ULTRON ES-OVM analytical column (150 mm x 4.6 mm) with 0.01 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{MeOH}$ (70:30) as the mobile phase. The UV detector was set to a wavelength of 200 nm.

10 Examples 13-14 describe methods of determining binding affinities of the compounds of the invention and binding affinities measured using those methods.

Finally, Example 15 describes oral formulations comprising compounds of the invention.

5.1. EXAMPLE 1: SYNTHESIS OF SIBUTRAMINE

15 Synthesis of 1-(4-Chlorophenyl)cyclobutanecarbonitrile

To a suspension of NaH (17.6 g 60%, washed with hexane) in dimethylsulfoxide (150 mL) at room temperature with mechanical stirring was added over a one hour period a mixture of chlorobenzonitrile (30.3 g) and 1,3-dibromopropane (22.3 mL, 44.5 g). The reaction mixture was stirred for an additional 1 hour, and isopropyl alcohol (10 mL) was added slowly to quench excess NaH. Water (150 mL) was added. The reaction mixture was extracted with *t*-butyl methyl ether (MTBE) (2 x 200 mL), and the combined extracts were washed with water (3 x 200 mL), brine, and dried over MgSO_4 . The solvent was removed in a rotoevaporator, and the final product was purified by distillation to give the title compound (22 g, 56%) as pale yellow oil, bp 110-120°C/1.0 mm Hg. The product was characterized by ^1H NMR.

Synthesis of 1-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]-3-methylbutylamine

30 A solution of isobutylmagnesium bromide (2M, 108 mL) in diethyl ether (Aldrich) was concentrated to remove most of the ether. The residue was dissolved in toluene (150 mL), followed by addition of the nitrile made above (22 g). The reaction mixture was heated to 105°C for 17 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, and added to a slurry of NaBH_4 in isopropyl alcohol (450 mL). The reaction mixture was heated under reflux for 6 hours, cooled to room temperature and concentrated. The residue was

WO 02/22114

PCT/US01/28598

diluted with water (350 mL), and extracted with ethyl acetate (3 x 200 mL). The combined extracts were washed with water (100 mL), and dried (MgSO₄), and concentrated to give 24.2 g crude product (83%).

5 Synthesis of Sibutramine Free Base

1-[1-(4-chlorophenyl)cyclobutyl]-3-methylbutylamine (21.6 g) was added to formic acid (27 mL) and aqueous formaldehyde (46 mL). The reaction mixture was heated to 85-95°C for 18 hours and was cooled to room temperature. 30% NaOH was added until the mixture was basic (pH > 11). The solution was extracted with chloroform (3 x 200 mL) and
10 the extracts were combined and washed with water and brine and concentrated to give 15 g product.

Sibutramine HCl

Sibutramine free base (2.25 g) was dissolved in MTBE (20 mL) and that solution
15 was added to 20 mL 1M HCl in diethyl ether. The reaction mixture was stirred for 30 minutes, and the solid was collected by filtration to give 1.73 g after drying. The product was characterized by ¹H NMR.

Resolution of Sibutramine

20 12.3 g racemic sibutramine was dissolved in ethyl acetate (85 mL), and a solution of 21.7 g L-dibenzyltartaric acid ("L-DBTA") in ethyl acetate (85 mL) was added thereto. The reaction mixture was heated to reflux and cooled to room temperature. The white precipitate was collected (ee of salt is ca 85%). The solid was then suspended in 220 mL ethyl acetate and heated at reflux for 30 minutes. The solid was collected to give >95% ee. The salt was
25 further crystallized in isopropyl alcohol (450 mL) to give 11.3 g of salt with >99.3% ee. (-)-Sibutramine L-DBTA (yield 76%). Free base was obtained by treatment of the salt with saturated aqueous NaHCO₃ and extracted with chloroform. The (-)-sibutramine HCl salt was obtained with treatment of the free base with HCl/Et₂O as described above. Optical rotation of the HCl salt was [α] = 3.15 (c = 0.9, H₂O), ¹H NMR ¹³C (CD₃OD), and M^r = 279.
30 The resolution mother liquor was treated with NaOH to give the partially enriched (+)-sibutramine and was then treated with D-DBTA as described above to give (+)-sibutramine-D-DBTA salt with > 99.3% ee. The sibutramine enantiomers were

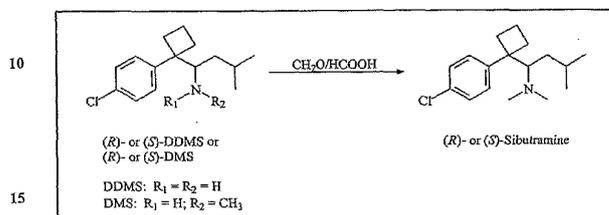
WO 02/22114

PCT/US01/28598

characterized by ^1H and ^{13}C NMR: $M^* = 279$. The material was also characterized by HPLC and Chiral HPLC.

5.2. EXAMPLE 2. SIBUTRAMINE FROM ITS METABOLITES

5 Racemic and optically pure sibutramine can also be prepared by methylation of desmethylsibutramine or dimethylation of didesmethylsibutramine under suitable reaction conditions. An example of this method is shown in Scheme 1.



Scheme 1

5.3. EXAMPLE 3. DESMETHYLSIBUTRAMINE FROM SIBUTRAMINE

(-)-Sibutramine (1.25 g) was dissolved in toluene (90 mL) and diethylazo-
20 dicarboxylate ("DEAD") was added (0.8 g, 1.1 eq). The reaction mixture was heated at 50°C for 6 hours, and 0.8 g DEAD was added. The reaction was heated at 50°C for another 6 hours, cooled to room temperature and the toluene was removed under vacuum. The residue was suspended in 45 mL of ethanol and 45 mL of saturated aqueous NH_4Cl . The reaction mixture was heated under reflux for 3 hours. The reaction mixture was cooled to
25 room temperature and concentrated to remove ethanol. Aqueous NaHCO_3 was added until the concentrate was basic. The basic concentrate was extracted with dichloromethane, (3 x 50 mL). The extracts were combined, dried with sodium sulfate, filtered and concentrated to give a crude product. Flash column chromatography (SiO_2) (ethyl acetate/TEA 99:1) gave 0.43 g product. It was characterized by ^1H and ^{13}C NMR, $M^* = 266$, and optical rotation $[\alpha] = -10.6$, $c = 3.3$, (CHCl_3). The other enantiomer and racemate were prepared similarly and
30 the isomer was characterized as the (-)-isomer.

WO 02/22114

PCT/US01/28598

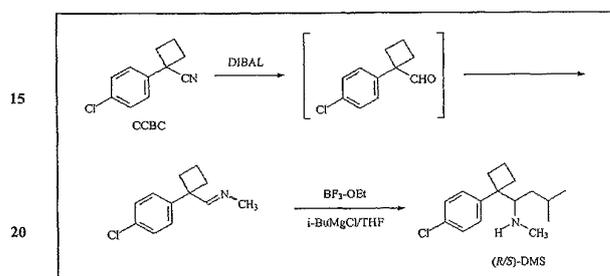
Synthesis of desmethylsibutramine hydrochloride isomers

To a solution of (-)-desmethylsibutramine (0.78 g) in ethyl acetate (5 mL) at 0°C was added HCl/diethyl ether (1 M, 5 mL). The reaction mixture was stirred for 1 hour and the solid was collected by filtration. The solid was then dried to give 0.68 g white solid.

- 5 The product was characterized by ¹H and ¹³C NMR (DMSO-d₆), and a chemical purity of > 99% was determined by HPLC. [α]_D²⁰ = -5° (c = 0.5, H₂O). The racemate and the other enantiomer were prepared and characterized in the same way.

5.4. EXAMPLE 4. (R/S)-DESMETHYLSIBUTRAMINE

- 10 Another method of preparing racemic desmethylsibutramine ((R/S)-DMS) is shown in Scheme 2 and described in detail below:

Preparation of 1-(4-Chlorophenyl)-1-cyclobutyl carboxaldehyde

- 25 Following Scheme 2, diisobutylaluminum hydride (DIBAL-H) (87 mL, 1M in THF, 87.0 mmol) was added to a solution of 1-(4-chlorophenyl) cyclobutanecarbonitrile (CCBC; 10g, 52.1 mmol) maintained at -20°C. The resulting mixture was stirred for 4-5 hours at 0°C and then poured into a 10% aqueous citric acid solution and diluted with 200 mL MTBE. The mixture was stirred at room temperature for 3-4 hours. The aqueous layer was
- 30 washed with MTBE (1x50 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated to give 9 g (89%) of the above-captioned aldehyde as an oil. ¹H NMR (CDCl₃) 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). ¹³C NMR δ 198.9, 139.4, 132.9, 128.9, 127.8, 57.1, 28.3, 15.8.

WO 02/22114

PCT/US01/28598

Preparation of 1-(4-chlorophenyl)-1-cyclobutyl N-methylcarbamine

A mixture of 1-(4-chlorophenyl)-1-cyclobutyl carboxaldehyde (3g, 15.4 mmol) and methyl amine (12 mL, 40% aqueous w/w, 154 mmol) was stirred at room temperature for 18-40 hours. The reaction mixture was extracted with MTBE (2x50 mL). The combined organic layers were dried over K_2CO_3 and concentrated to give 2.5 g (78%) of the above-captioned imine as an oil. 1H 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.

10 Preparation of 1-(4-chlorophenyl)-N-methyl-2-(2-methylpropyl)cyclobutanamethamine

To a solution of 1-(4-chlorophenyl)-1-cyclobutyl N-methylcarbamine (0.5g, 2.4 mmol) cooled to 0°C was added $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.34g, 2.4 mmol). The mixture was stirred for 1 hour and then cooled to -78°C. At this temperature, isobutyl magnesium bromide (2.5 mL, 2M in ether, 5 mmol) was added to form a mixture which was stirred at -78°C for 2 hours and then warmed to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with saturated $NaHCO_3$ solution (10 mL) and diluted with MTBE (15 mL). The organic layer was dried over $MgSO_4$, concentrated, and purified by silica gel chromatography (eluting with 1% NEt_3 in ethyl acetate) to give 380 mg of the above captioned amine as an oil. 1H 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.

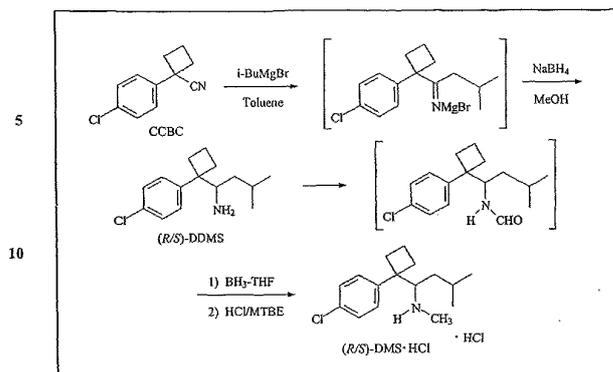
5.5. EXAMPLE 5. (R/S)-DESMETHYLSIBUTRAMINE-HCL

A method of preparing the hydrochloride salt of racemic desmethylsibutramine ((R/S)-DMS-HCl) is shown in Scheme 3:

30

WO 02/22114

PCT/US01/28598



Following Scheme 3, toluene (150 mL) and a solution of CCBC (50.0 g, 261 mmol) in toluene (45 mL) were added to a solution of isobutyl magnesium bromide in THF (392 mL, 1M in THF, 392 mmol). The resulting mixture was distilled until the internal temperature reached 105-110°C and was then refluxed at this temperature range for 2-4 hours. The reaction mixture was then cooled to 0°C and quenched with methanol (295 mL). NaBH₄ (11 g, 339 mmol) was added portion-wise over 15 minutes to the reaction mixture at 0°C. After stirring for 15 minutes, the reaction mixture was transferred into a 2N aqueous HCl solution (365 mL). The organic phase was distilled until the internal temperature reached 105°C, and was then allowed to cool to room temperature. Formic acid (24 g, 522 mmol) was then added to the reaction mixture, which was then heated to reflux (92-96°C) for 6-8 hours after which time the reaction mixture was distilled until the internal temperature reached 108°C. The mixture was then cooled to 10°C and BH₃·THF (653 mL, 1.0 M, 653 mmol) was added. The resulting mixture was heated to reflux (69°C) for 15 hours. The mixture was then cooled to 5°C, combined with methanol (105 mL), and refluxed again for 45 minutes. The reaction mixture was distilled until the internal temperature reached 116°C, and then allowed to cool to 25°C. Hydrochloric acid in MTBE (373g, 18 wt % of HCl, 1840 mmol) was then added to the mixture to provide a white slurry

WO 02/22114

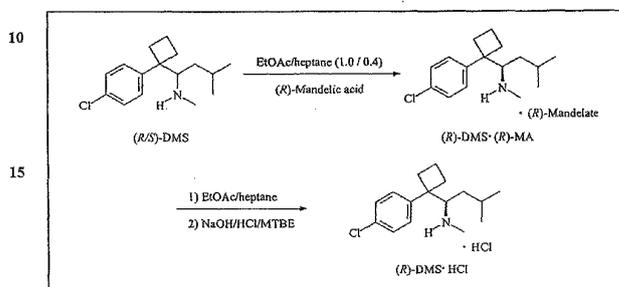
PCT/US01/28598

which was refluxed for 1 hour and then filtered to give 62.3 g (79.0%) of (*R/S*)-DMS-HCl. NMR (CDCl₃): ¹H (d), 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). ¹³C (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

5.6. EXAMPLE 6. (*R*)-DESMETHYLSIBUTRAMINE-HCL

A method of preparing the hydrochloride salt of (*R*)-desmethyisbutramine ((*R*)-DMS-HCl) is shown in Scheme 4 and described in detail below:



10

15

20

Formation of (*R*)-Mandelate Salt of (*R*)-DMS

(*R/S*)-Desmethyisbutramine HCl ((*R/S*)-DMS-HCl) (60 g) was added to ethyl acetate (300 mL) and the resulting mixture was cooled to 0 °C. Aqueous NaOH (1.5 N, 300 mL) was then added to the reaction mixture, which was then stirred for 30 minutes. The organic phase was separated, washed with water (150 mL), and concentrated. (*R*)-Mandelic acid (30.3 g), ethyl acetate (510 mL, total), and heptane (204 mL) were then added to the concentrated organic phase. The resulting mixture was then heated to reflux for 1 hour, after which time it was cooled to 20-23°C. Filtration of the resulting slurry yielded 36.4 g (43.8%) of (*R*)-desmethyisbutramine:(*R*)-mandelate ((*R*)-DMS·(*R*)-MA; 95.5% ee).

25

30

WO 02/22114

PCT/US01/28598

Enrichment of (R)-DMS-(R)-MA

A mixture of (R)-DMS-(R)-MA (30 g, 0.072 mol), ethyl acetate (230 mL), and heptane (230 mL) was heated to reflux for 1 hour. After cooling to 20-23 °C, the product was filtered and dried to give 29.6 g (98%) of (R)-DMS-(R)-MA (99.9% ee).

5

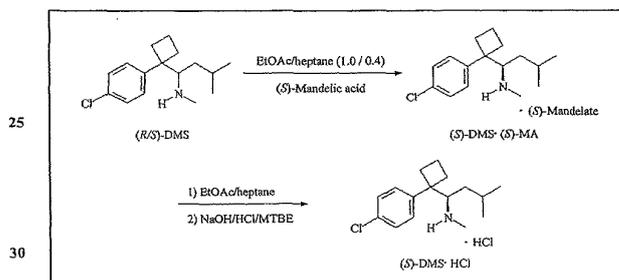
Formation of HCl Salt of (R)-DMS

A mixture of (R)-DMS-(R)-MA (50 g, 0.12 mol), NaOH (100ml, 3.0 N), and toluene (500 mL) was stirred for 30 minutes. The organic phase was washed with water (200 mL), concentrated to about 300 mL, and cooled to room temperature. HCl/MTBE (100 mL, 14%, 10 0.34 mol) was then slowly added to the mixture to form (R)-DMS-HCl. After stirring for 30 minutes, the slurry was filtered and the resulting wet cake was washed two times with MTBE and dried to give 34.5 g (95.5%) of (R)-DMS-HCl (99.9% ee; 99.9% chemically pure by NMR). NMR (CDCl₃): ¹H (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). ¹³C (δ): 15 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. EXAMPLE 7. (S)-DESMETHYLSIBUTRAMINE-HCL

A method of preparing the hydrochloride salt of (S)-desmethylsibutramine ((S)-DMS-HCl) is shown in Scheme 5 and described in detail below:

20



30

Scheme 5

Formation of (S)-Mandelate Salt of (S)-DMS

Following Scheme 5, a mixture of (*R/S*)-DMS-HCl (5.0 g), NaOH (1.5N, 20 mL) and ethyl acetate (50 mL) was stirred for 30 minutes. The organic phase was washed with water (20 mL) and concentrated to give desmethylsibutramine free base (4.2 g, 96%).

- 5 Desmethylsibutramine free base (1.1 g, 4.1 mmol) was combined with (*S*)-mandelic acid (0.62 g, 4.1 mmol), ethyl acetate (11 mL), and heptane (4.4 mL). The resulting mixture was heated to reflux for 30 minutes and cooled to 20-23°C. Filtration of the resulting slurry gave 0.76 g of (*S*)-desmethylsibutramine-(*S*)-mandelate salt ((*S*)-DMS-(*S*)-MA) (96% ee).

10

Enrichment of (S)-DMS-(S)-MA

A mixture of (*S*)-Desmethylsibutramine-(*S*)-mandelate (0.76 g), ethyl acetate (5 mL), and heptane (5 mL) was heated to reflux for 1 hour. After cooling to 20-23°C, the product was filtered and dried to give 0.72 g (95%) of (*S*)-DMS-(*S*)-MA (99.9% ee).

15

Recovery of (S)-Mandelate Salt of (S)-DMS from Mother Liquor of (S)-DMS-(R)-MA

A solution of (*S*)-DMS-(*R*)-MA in ethyl acetate-heptane (67% ee mother liquor) was charged with NaOH (3N, 400 mL) and the reaction mixture was stirred for 30 minutes. The organic phase was washed with water and concentrated. The resulting residue (130 g, 0.49 mol and 67% ee) was charged with (*S*)-mandelic acid (28.5 g, 0.49 mol), ethyl acetate (1400 mL), and heptane (580 mL). The mixture was heated to reflux for 1 hour and then slowly cooled to room temperature. The resulting slurry was filtered and dried to give 147 g (86% based on (*S*)-isomer) of (*S*)-DMS-(*S*)-MA (99.9% ee).

25

Formation of HCl Salt of (S)-DMS

(*S*)-Desmethylsibutramine-(*S*)-mandelate (20 g, 0.048 mol) was added to a mixture of NaOH (60ml, 3.0 N) and toluene (200 mL). The mixture was stirred for 30 minutes and the organic phase was then washed with water (100 mL), concentrated to about 100 mL, and cooled to room temperature. Hydrochloric acid in MTBE (40 mL, 14%, 0.13 mol) was then added slowly to the mixture to form (*S*)-DMS-HCl. After stirring for 30 minutes, the slurry was filtered and the resulting wet cake was washed two times with MTBE and dried to give 14 g (96.7%) of (*S*)-DMS-(*L*)-MA (99.9% ee; 99.9% chemical purity). NMR (CDCl₃): ¹H (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),

30

WO 02/22114

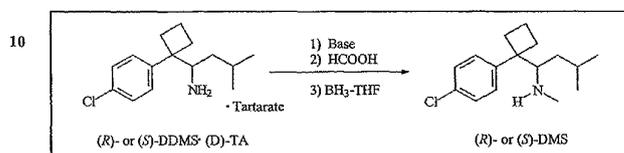
PCT/US01/28598

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. **EXAMPLE 8. DESMETHYLSIBUTRAMINE FROM
DIDESMETHYLSIBUTRAMINE**

5

Racemic and optically pure didesmethylsibutramine can also be prepared by methylation of didesmethylsibutramine under suitable reaction conditions. An example of this method is shown in Scheme 6.



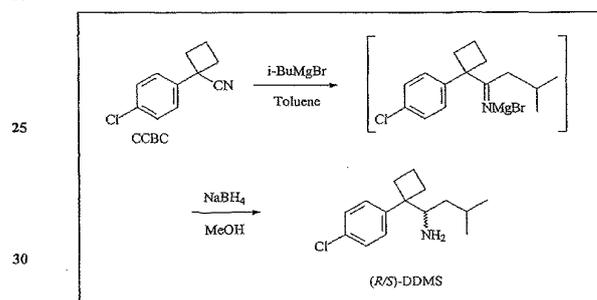
15

Scheme 6

5.9. **EXAMPLE 9. (R/S)-DIDESMETHYLSIBUTRAMINE**

A preferred method of preparing racemic didesmethylsibutramine free base ((R/S)-DDMS) is shown in Scheme 7 and described in detail below.

20



30

Scheme 7

WO 02/22114

PCT/US01/28598

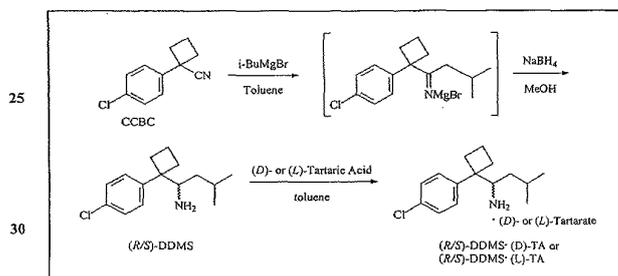
Following Scheme 7, a 1 L three-necked round bottom flask was charged with isobutyl magnesium bromide (200 mL, 2.0 M in diethyl ether) and toluene (159 mL) and the resulting mixture was distilled to remove most of the ether. After the mixture was cooled to 20°C, CCBC (50.0 g) in toluene (45 mL) was added, and resulting mixture was refluxed for 2-4 hours. The reaction mixture was then cooled to 0°C and methanol (300 mL) was added to it, followed slowly by NaBH₄ (11 g). The resulting mixture was then stirred at about 0-10°C for 15 minutes. The reaction mixture was then added slowly to an aqueous HCl solution (365 mL, 2N) kept at 0°C, and the resulting mixture was warmed to room temperature with continual stirring. After separation of the organic phase, the aqueous phase was washed with toluene (200 mL). The combined organic phases were washed with water (200 mL) and concentrated to give (*R/S*)-DDMS (55 g, 85%). NMR (CDCl₃): ¹H (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). ¹³C (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.

15

5.10. EXAMPLE 10. (*R/S*)-DIDESMETHYLSIBUTRAMINE-(*D*)-TARTRATE

A preferred method of preparing the (*D*)-tartrate salt of racemic didesmethylsibutramine ((*R/S*)-DDMS-(*D*)-TA) is shown below in Scheme 8. It should be noted that the (*L*)-tartrate salt of racemic didesmethylsibutramine ((*R/S*)-DDMS-(*L*)-TA) can be prepared in an analogous manner.

20



Scheme 8

WO 02/22114

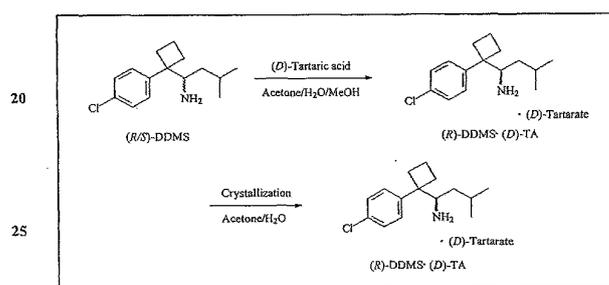
PCT/US01/28598

Following Scheme 8, a mixture of racemic didesmethylsibutramine (15.3 g) and toluene (160 mL) was heated to 70-80°C and (*D*)-tartaric acid (9.1 g) in water (20 mL) and acetone (10 mL) was added slowly. The resulting mixture was refluxed for 30 minutes, after which the water and acetone were removed by distillation. The resulting mixture was cooled to room temperature to provide a slurry which was then filtered. The resulting wet cake was washed two times with MTBE (20 mL x2) and dried to yield (*R/S*)-DDMS-(*D*)-TA (22.5g, 98%). NMR (DMSO): ¹H (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 NH₂), 7.3-7.6 (m, 4H). ¹³C (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. EXAMPLE 11. (*R*)-DIDESMETHYLSIBUTRAMINE-(*D*)-TARTRATE

Resolution from Didesmethylsibutramine Free Base

A method of isolating the (*D*)-tartrate salt of (*R*)-didesmethylsibutramine ((*R*)-DDMS-(*D*)-TA) from racemic didesmethylsibutramine free base is shown in Scheme 9A and described in detail below:



Following Scheme 9A, a mixture of (*R/S*)-didesmethylsibutramine (20.3 g), acetone/water/methanol (350 mL, 1:0.13:0.7, v:v:v), and (*D*)-tartaric acid (12.1 g) were added to a 500 mL three-necked round bottom. The reaction mixture was heated to reflux for 30 minutes and then cooled to 45°C. The reaction mixture was then seeded with (*R*)-DDMS-(*D*)-TA (10 mg; 99.6% ee) and stirred at 40-45°C for 30 minutes. The mixture

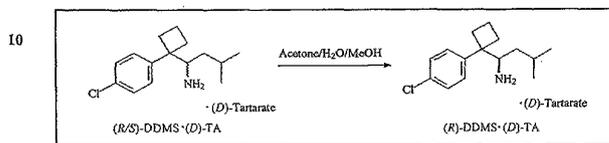
WO 02/22114

PCT/US01/28598

was then cooled to room temperature and stirred for 1 hour. The resulting slurry was then filtered and the wet cake was washed with cold acetone/water and dried to give 10.3 g (33%) of (*R*)-DDMS-(*D*)-TA (90% ee).

5 Resolution from (*R/S*)-Didesmethylsibutramine-(*D*)-tartrate

A method of isolating the (*D*)-tartrate salt of (*R*)-didesmethylsibutramine ((*R*)-DDMS-(*D*)-TA) from the (*D*)-tartrate salt of racemic didesmethylsibutramine is shown in Scheme 9B and described in detail below:



15

Following Scheme 9B, a mixture of (*R/S*)-didesmethylsibutramine-(*D*)-TA (5.0 g) in acetone (50 mL), water (6.7 mL), and methanol (3.3 mL) was refluxed for 30 minutes. The mixture was then cooled to room temperature and the resulting slurry was filtered to provide a wet cake which was then washed with cold acetone and dried to give (*R*)-DDMS-(*D*)-TA

20 (1.4 g, 28%; 92% ee).

Enrichment of (*D*)-Tartrate Salt of (*R*)-DDMS

A mixture of (*R*)-DDMS-(*D*)-TA (25 g, 92% ee) and acetonitrile/water/ethanol (300 mL:65 mL:30 mL) was refluxed for 1 hour. The mixture was then cooled to room

25 temperature to provide a slurry which was filtered and dried to give (*R*)-DDMS-(*D*)-TA (18 g, 71.3%; 99.7% ee; and 99.91% chemical purity). NMR (DMSO-*d*₆): ¹H (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 NH₂, OH and COOH). ¹³C (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,

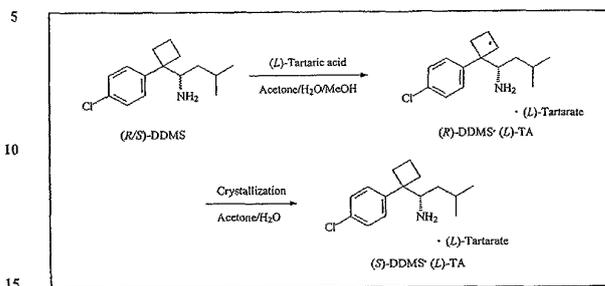
30 132.0, 143.0, 175.5.

WO 02/22114

PCT/US01/28598

5.12. EXAMPLE 12. (S)-DIDESMETHYLSIBUTRAMINE-(L)-TARTRATE

A method of isolating the (L)-tartrate salt of (S)-didesmethyisbutramine ((S)-DDMS-(L)-TA) from racemic didesmethylsibutramine free base is shown in Scheme 10 and described in detail below:

Formation of (L)-Tartrate Salt of (S)-DDMS

(R/S) Didesmethyisbutramine (20.5 g), acetone/water/methanol (350 mL, 1:0.13:0.7, v:v:v) and (L)-tartaric acid (12.2g) were added to a 500 mL three-necked round bottom flask. The mixture was heated to reflux for 30 minutes and then cooled to 45°C. The reaction mixture was then seeded with (S)-DDMS-(L)-TA (10 mg and 99.7% ee) and stirred at 40-45°C for 30 minutes. The mixture was cooled to room temperature and stirred for 1 hour. The resulting slurry was filtered to provide a wet cake, which was washed with cold acetone/water and dried to give 10.8 g (33.4%) of (S)-DDMS-(L)-TA (89.7% ee).

Preparation of (L)-Tartrate Salt of (S)-DDMS from Mother Liquor of (R)-DDMS-(D)-TA

A solution of DDMS tartrate in acetone/water/methanol (mother liquor of (R)-DDMS-(D)-TA) was concentrated to remove acetone and methanol. The residue was treated with aqueous NaOH (3N, 150 mL) and extracted with ethyl acetate. The organic phase was washed with water (100 mL) and concentrated to give didesmethylsibutramine free base (45 g, 0.18 mol and 36% ee of (S)-isomer). The free amine was charged with (L)-tartaric acid (53.6 g, 0.35 mol), acetone (600 mL), water (80 mL), and methanol (40 mL). The mixture was heated to reflux for 1 hour and then cooled to room temperature. The resulting slurry

WO 02/22114

PCT/US01/28598

was filtered to provide a wet cake, which was then washed with cold acetone/water two times to give 26.7 g (56% based on (S)-didesmethylsibutramine) of (S)-DDMS-(L)-TA (96% ee).

5 Enrichment of (S)-DDMS-(L)-TA

A mixture of (S)-DDMS-(L)-TA (26.7 g) in acetonitrile/water (475 mL; 1:0.2, v:v) was refluxed for 1 hour and then cooled to room temperature. The resulting slurry was filtered and dried to give 17.4 g (65%) of (S)-DDMS-(L)-TA (99.9% ee; 99.94% chemical purity). NMR (DMSO-d₆): ¹H (δ), 0.7-0.9 (m, 6H), 0.9-1.05 (m, 1H), 1.1-1.3 (b, 1H),

10 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 NH₂, OH and COOH) 7.1-7.6 (m, 4H). ¹³C (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. EXAMPLE 13: DETERMINATION OF POTENCY AND SPECIFICITY

15 A pharmacologic study is conducted to determine the relative potency, comparative efficacy, binding affinity, and toxicity of the racemic mixture of sibutramine, its enantiomers, the metabolites of sibutramine, and their enantiomers. The profile of relative specificity of monoamine reuptake inhibition is determined from the compounds' inhibition of norepinephrine (NE) reuptake in brain tissue with that of the inhibition of dopamine (DA) and serotonin (5-HT) reuptake.

20 High-affinity uptake of the ³H-radiomonoamines is studied in synaptosomal preparations prepared from rat corpus striatum (for inhibition of DA reuptake) and cerebral cortex (for 5HT and NE) using methods published by Kula *et al.*, *Life Sciences* 34(26): 2567-2575, 1984, and Baldessarini *et al.*, *Life Sciences* 39:1765-1777, 1986. Tissues are
25 freshly dissected on ice and weighed. Following homogenization by hand (14 strokes in 10-35 vols of ice-cold isotonic 0.32M sucrose, containing nialamide, 34 μM) in a Teflon-on-glass homogenizer, the tissue is centrifuged for ten minutes at 900 x g; the supernatant "solution" that results contains synaptosomes that are used without further treatment. Each assay tube contains 50 μL of the cerebral homogenate, radiolabelled-³H-monoamine, and the
30 test compound (e.g., the pure sibutramine enantiomers, the racemate, and appropriate standards) in a freshly prepared physiologic buffer solution with a final volume of 0.5 mL. Tissues are preincubated for 15 minutes at 37°C before the assay. Tubes are held on ice until the start of incubation, which is initiated by adding ³H-amine to provide a final

concentration of 0.1 μM . Tubes are incubated at 37°C for 10 minutes with ^3H -DA (26 Ci/mmol) and for 20 minutes with ^3H -5HT (about 20 Ci/mmol) and ^3H -NE (about 20 Ci/mmol). The specific activity of the radiomonoamine will vary with available material and is not critical. The reaction is terminated by immersion in ice and dilution with 3 mL of ice cold isotonic saline solution containing 20 mM TRIS buffer (pH 7.0). These solutions are filtered through cellulose ester microfilters, followed by washing with two 3 mL volumes of the same buffer. The filter is then counted for ^3H -radioactivity in 3.5 mL of Polyfluor at about 50% efficiency for tritium. Blanks (either incubated at 0°C or incubated with specific, known uptake inhibitors of DA [GRB-12909, 10 μM], 5HT- [zimelidine 10 μM], or of NE [desipramine 10 μM]) are usually indistinguishable from assays performed without tissue and average 2-3% of total CPM.

Comparison of the amounts of ^3H -radioactivity retained on the filters provides an indication of the relative abilities of the pure enantiomers and racemic mixture of sibutramine (and of known DA, 5-HT, and NE reuptake inhibitors) to block the reuptake of these monoamines in those tissues. This information is useful in gauging the relative potency and efficacy of compounds of the invention (e.g., dopamine reuptake inhibitors, such as a racemic or optically pure sibutramine metabolite, and 5-HT₂ antagonists).

The acute toxicities of the compounds of the invention are determined in studies in which rats are administered progressively higher doses (mg/kg) of the pure isomers or racemate. That lethal dose which, when administered orally, causes death of 50% of the test animals, is reported as the LD₅₀. Comparison of LD₅₀ values for the enantiomers and racemate provides a measure of the relative toxicity of the compositions.

5.14. EXAMPLE 14: BINDING AFFINITIES

The binding affinities of racemic and optically pure sibutramine ((±)-, (+)-, and (-)-sibutramine), desmethylsibutramine ((±)-, (+)-, and (-)-desMe), and didesmethylsibutramine ((±)-, (+)-, and (-)-didesMe) were determined at the nonselective muscarinic receptor and the serotonin (5-HT) uptake site from rat cerebral cortex, the human recombinant norepinephrine (NE) uptake site, and the β_1 -receptor from rat adipose tissue. Compounds were tested initially at 10 μM in duplicate, and if $\geq 50\%$ inhibition of specific binding was observed, they were tested further at 10 different concentrations in duplicate in order to obtain full competition curves. IC₅₀ values (concentration required to inhibit 50%

WO 02/22114

PCT/US01/28598

specific binding) were then determined by nonlinear regression analysis of the curves and tabulated below.

5	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
10	(+)-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
15	Atropine	0.31	---	---	---
	GBR 1909	---	---	---	5.6/2.6
	Imipramine	---	---	145/32	---
	Protriptyline	---	3.6/0.9	---	---
20	Zimelidine	---	---	129	---

None of the compounds showed more than 15% inhibition of binding at the β_3 -receptor, and affinity for the muscarinic site was weak compared to atropine. Further, binding to the NE and 5-HT uptake sites was orders of magnitude less than that of the standards.

25 The above data, which was generated as described above in Example 13, shows that (+)-desmethylsibutramine and (+)-didesmethylsibutramine are potent inhibitors of NE uptake and 5-HT uptake, but have negligible activity at muscarinic receptors.

WO 02/22114

PCT/US01/28598

5.15. **EXAMPLE 15: ORAL FORMULATION**

Hard gelatin capsule dosage forms that are lactose-free comprising sibutramine metabolites can be prepared using the following ingredients:

Component	5 mg capsule	10 mg capsule	20 mg capsule
Racemic or optically pure sibutramine metabolite	5.0	10.0	20.0
Microcrystalline Cellulose	90.0	90.0	90.0
Pre-gelatinized Starch	100.3	97.8	82.8
Croscarmellose	7.0	7.0	7.0
Magnesium Stearate	0.2	0.2	0.2

The racemic or optically pure sibutramine metabolite is sieved and blended with the excipients listed. The mixture is filled into suitably sized two-piece hard gelatin capsules using suitable machinery and methods well known in the art. *See, e.g., Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th or 18th Editions, each incorporated herein in its entirety by reference. Other doses can be prepared by altering the fill weight and, if necessary, changing the capsule size to suit. Any of the stable, non-lactose hard gelatin capsule formulations above can be formed.

Compressed tablet dosage forms of sibutramine metabolites can be prepared using the following ingredients:

WO 02/22114

PCT/US01/28598

Component	5 mg capsule	10 mg capsule	20 mg capsule
5 Racemic or optically pure sibutramine metabolite	5.0	10.0	20.0
Microcrystalline Cellulose	90.0	90.0	90.0
Pre-gelatinized Starch	100.3	97.8	82.8
10 Croscarmellose	7.0	7.0	7.0
Magnesium Stearate	0.2	0.2	0.2

The racemic or optically pure sibutramine metabolite is sieved through a suitable
 15 sieve and blended with the non-lactose excipients until a uniform blend is formed. The dry blend is screened and blended with the magnesium stearate. The resulting powder blend is then compressed into tablets of desired shape and size. Tablets of other strengths can be prepared by altering the ratio of the active ingredient to the excipient(s) or modifying the table weight.

20 The embodiments of the invention described above are intended to be merely exemplary and those skilled in the art will recognize, or be able to ascertain using no more than routine experimentation, numerous equivalents to the specific procedures described herein. All such equivalents are considered to be within the scope of the invention and are encompassed by the following claims.

WO 02/22114

PCT/US01/28598

THE CLAIMS

What is claimed is:

1. A method of treating sexual dysfunction which comprises administering to a patient in need of such treatment a therapeutically or prophylactically effective amount of a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof.
2. A method of preventing sexual dysfunction which comprises administering to a patient in need of such prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof.
3. The method of claim 1 or 2 wherein the sibutramine metabolite or pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof is administered transdermally or mucosally.
4. The method of claim 1 or 2 wherein the sibutramine metabolite is selected from the group consisting of (+)-desmethylsibutramine, (-)-desmethylsibutramine, (±)-desmethylsibutramine, (+)-didesmethylsibutramine, (-)-didesmethylsibutramine, and (±)-didesmethylsibutramine.
5. The method of claim 4 wherein the sibutramine metabolite or pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof is administered in an amount of from about 0.1 mg to about 60 mg/day.
6. The method of claim 5 wherein the sibutramine metabolite or pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof is administered in an amount of from about 2 mg to about 30 mg/day.
7. The method of claim 6 wherein the sibutramine metabolite or pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof is administered in an amount of from about 5 mg to about 15 mg/day.

WO 02/22114

PCT/US01/28598

8. A method of treating sexual dysfunction which comprises adjunctively administering to a patient in need of such treatment therapeutically or prophylactically effective amounts of a dopamine reuptake inhibitor and a 5-HT₃ antagonist.
- 5 9. A method of preventing sexual dysfunction which comprises adjunctively administering to a patient in need of such prevention therapeutically or prophylactically effective amounts of a dopamine reuptake inhibitor and a 5-HT₃ antagonist.
- 10 10. The method of claim 8 or 9 wherein the 5-HT₃ antagonist is an antiemetic agent.
- 15 11. The method of claim 10 wherein the 5-HT₃ antagonist is selected from the group consisting of granisetron, metoclopramide, ondansetron, renzapride, zacopride, tropisetron, and optically pure stereoisomers, active metabolites, and pharmaceutically acceptable salts, clathrates, and solvates thereof.
- 20 12. The method of claim 8 or 9 wherein the dopamine reuptake inhibitor and/or the 5-HT₃ antagonist is administered transdermally or mucosally.
- 25 13. The method of claim 8 or 9 wherein the dopamine reuptake inhibitor is a racemic or optically pure sibutramine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof.
- 30 14. The method of claim 13 wherein the sibutramine metabolite is selected from the group consisting of (+)-desmethylsibutramine, (-)-desmethylsibutramine, (±)-desmethylsibutramine, (+)-didesmethylsibutramine, (-)-didesmethylsibutramine, and (±)-didesmethylsibutramine.
15. The method of claim 14 wherein the sibutramine metabolite or pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof is administered in an amount of from about 0.1 mg to about 60 mg/day.

WO 02/22114

PCT/US01/28598

16. The method of claim 15 wherein the sibutramine metabolite or pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof is administered in an amount of from about 2 mg to about 30 mg/day.
- 5 17. The method of claim 16 wherein the sibutramine metabolite or pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof is administered in an amount of from about 5 mg to about 15 mg/day.
18. The method of claim 1, 2, 8, or 9 wherein the patient is male.
- 10 19. The method of claim 18 wherein the sexual dysfunction is selected from the group consisting of erectile dysfunction, lack of sexual excitement, and inability to obtain orgasm.
- 15 20. The method of claim 1, 2, 8, or 9 wherein the patient is female.
21. The method of claim 20 wherein the sexual dysfunction is selected from the group consisting of vaginal dryness, lack of sexual excitement, and inability to obtain orgasm.
- 20 22. The method of claim 1, 2, 8, or 9 wherein the sexual dysfunction is psycho-sexual dysfunction.
23. The method of claim 22 wherein the psycho-sexual dysfunction is selected from the group consisting of inhibited sexual desire, inhibited sexual excitement, inhibited female orgasm, inhibited male orgasm, premature ejaculation, functional dyspareunia, functional vaginismus, and atypical psychosexual dysfunction.
- 25 24. A method of treating or preventing sexual dysfunction which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of (+)-desmethyisibutramine, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof.
- 30

WO 02/22114

PCT/US01/28598

25. A method of treating or preventing sexual dysfunction which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of (-)-desmethyisibutramine, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof.
- 5
26. A method of treating or preventing sexual dysfunction which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of (±)-desmethyisibutramine, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof.
- 10
27. A method of treating or preventing sexual dysfunction which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of (+)-didesmethyisibutramine, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof.
- 15
28. A method of treating or preventing sexual dysfunction which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of (-)-didesmethyisibutramine, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof.
- 20
29. A method of treating or preventing sexual dysfunction which comprises administering to a patient in need of such treatment or prevention a therapeutically or prophylactically effective amount of (±)-didesmethyisibutramine, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof.
- 25

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

DECLARATION OF NON-ESTABLISHMENT OF INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 17(2)(a), Rules 13ter.1(c) and Rule 39)

Applicant's or agent's file reference 4821-388-228	IMPORTANT DECLARATION	Date of mailing(day/month/year) 30/01/2002
International application No. PCT/US 01/28598	International filing date(day/month/year) 13/09/2001	(Earliest) Priority date(day/month/year) 14/09/2000
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC		
Applicant SEPRACOR INC.		

This International Searching Authority hereby declares, according to Article 17(2)(a), that no international search report will be established on the international application for the reasons indicated below

1. The subject matter of the international application relates to:
- scientific theories.
 - mathematical theories
 - plant varieties.
 - animal varieties.
 - essentially biological processes for the production of plants and animals, other than microbiological processes and the products of such processes.
 - schemes, rules or methods of doing business.
 - schemes, rules or methods of performing purely mental acts.
 - schemes, rules or methods of playing games.
 - methods for treatment of the human body by surgery or therapy.
 - methods for treatment of the animal body by surgery or therapy.
 - diagnostic methods practised on the human or animal body.
 - mere presentations of information.
 - computer programs for which this International Searching Authority is not equipped to search prior art.
2. The failure of the following parts of the international application to comply with prescribed requirements prevents a meaningful search from being carried out:
- the description the claims the drawings
3. The failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions prevents a meaningful search from being carried out:
- the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.
4. Further comments:

Name and mailing address of the International Searching Authority European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2240, Tx. 81 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-2016	Authorized officer Véronique Baillou
--	---

International Application No. PCT/US 01/28598

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 203

A meaningful search is not possible on the basis of all claims because all claims are directed to - Method for treatment of the human or animal body by therapy - Rule 39.1(iv) PCT

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 15/10	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
// C 0 7 C 211/29	C 0 7 C 211/29	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

テフロン

T e f l o n

(72)発明者 セナナヤケ，クリサンタ，エイチ．

アメリカ合衆国 0 1 5 4 5 マサチューセッツ州，シュリユースバリー，オールド ファーム
サークル 1 1

(72)発明者 ファン，クン，ケー．

アメリカ合衆国 0 2 1 8 1 マサチューセッツ州，ウェルスリー，アトウッド ストリート 3
5

Fターム(参考) 4C084 AA16 MA02 MA35 MA37 MA52 MA56 MA63 NA06 ZA812
4C086 AA01 BC38 CB15 CB16 CB17 GA07 MA02 MA04 MA35 MA37
MA52 MA56 MA63 NA06 ZA81
4C206 AA01 AA02 FA09 GA08 MA02 MA04 MA55 MA57 MA72 MA76
MA83 NA06 NA14 ZA81
4H006 AA01 AB20