

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

A61K 31/551

A61K 31/5513

(11) 공개번호

10-2005-0092123

(43) 공개일자

2005년09월20일

(21) 출원번호 10-2005-7013323

(22) 출원일자 2005년07월19일

번역문 제출일자 2005년07월19일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/001509

(87) 국제공개번호

WO 2004/064753

국제출원일자 2004년01월21일

국제공개일자

2004년08월05일

(30) 우선권주장 60/442,690 2003년01월23일 미국(US)

(71) 출원인 아카디아 파마슈티칼스 인코포레이티드  
미국 캘리포니아 산디에고 소렌토 밸리 블러바드 3911(72) 발명자 와이너 데이비드 엠.  
미국 92107 캘리포니아주 샌디에고 뮤이르 아베뉴 4915  
브란 마르크 알.  
미국 92014 캘리포니아주 델 마르 라세트랙 뷰 드라이브 2950

(74) 대리인 유미특허법인

심사청구 : 없음

## (54) N-데스메틸클로자핀의 인간의 신경정신성 질환의 치료용도

## 요약

본 발명은 정신이상, 정동장애, 치매, 신경통 및 녹내장을 포함한 신경정신성 질환의 치료 방법에 관한 것이다. 상기 치료는 신경정신성 질환이 있는 환자에 N-데스메틸클로자핀을 치료학적 유효량으로 투여함으로써 실시된다.

## 대표도

도 1

## 색인어

신경정신성 질환, N-데스메틸클로자핀

## 명세서

## 기술분야

본 발명은 디벤조디아제핀 화합물 N-데스메틸클로자핀, 8-클로로-11-(1-피페라진일)-5H-디벤조[b,e][1,4]디아제핀의 강력한 무스카린성 리셉터 작용제 특성의 발견에 관한 것으로, 본 발명은 통증, 녹내장, 치매, 정동질환(affective disease) 및 정신이상의 치료를 위한 우수한 치료제로서의 상기 약물의 임상적 용도를 입증한다.

## 배경기술

호르몬/신경전달인자인 아세틸콜린의 생리 작용은, 부분적으로 무스카린성 아세틸콜린 리셉터에 의해 매개된다. 무스카린성 리셉터는 상기 유전자를 발현하는 세포에서 느린 조절성(modulatory) 신호화를 매개하는 5종의 (M1-M5) 트랜스멤브레인 단백질로 이루어진 하나의 계열을 포함한다. 무스카린성 리셉터는 다수의 치료학적으로 유용한 제제들의 표적물이다(1,2). 무스카린성 리셉터는 말초 부교감 신경계에서 아세틸콜린 작용을 매개한다. 말초에서 작용하는 무스카린성 리셉터 작용제는, 녹내장 환자의 안내압을 낮추는데 치료학적으로 유용하다.(3). 아세틸콜린의 중추신경계 작용을 강화하는 화합물 뿐만 아니라 중추신경계에서 작용하는 무스카린성 리셉터 작용제를 강화하는 화합물 모두, 많은 신경정신성 질환의 치료에 있어 임상적 유용성이 입증되었다(1, 2, 4-7).

아세틸콜린의 작용은 아세틸콜린에스테라제 효소에 의한 상기 분자의 분해로 종결된다. 상기 효소의 중추 신경계내 저해로 무스카린성 리셉터에 아세틸콜린의 농도가 증가된다. 다수의 아세틸콜린에스테라제 저해제가 개발되고 있으며, 이들은 치매에서 지적 작용 강화성 제제로서의 일반적인 임상 용도를 갖는다(4).

중추신경계에서 작용하는 다수의 무스카린성 작용제는 임상 테스트의 대상이다. 이들 중 산노멜린(Xanomeline)은 정신이상과 알츠하이머병의 환자에게서 관찰되는 관련 행동 장애를 통제하는데 효과가 있는 것으로 확인되었다(5). 또한 산노멜린은 정신분열증 치료에 효과가 있는 것으로 입증되었다(6). 흥미롭게도, 이는 양성 증상 및 음성 증상 모두에 효과가 있었으며, 정신분열증의 초기 임상 연구에서 운동근육에 악영향을 유발시키지 않는다. 이러한 결과는, 무스카린성 리셉터 작용제 특성을 지닌 화합물들은 알츠하이머병과 같은 정신퇴행성 질환에 공통된 행동 장애의 치료에 효과적이며, 이러한 환자 집단에 허용되는 경우 인간의 정신이상을 치료하기 위한 항정신이상제로서 효과적임을 시사한다. 또한, 무스카린성 리셉터 작용제들은 신경통 상태에 대한 전임상 모델에서도 활성을 보인다(7).

## 발명의 상세한 설명

### 발명의 개요

본 발명은 정신이상을 개선하기 위한 약제의 제조에 있어서의 N-데스메틸클로자핀의 용도를 개시한다. 본 발명의 일부 실시예에 있어서, 상기 약제는 인간에 투여되기에 적합한 것이다. 일부 실시예에서, 상기 약제는 단회 투약으로서 투여된다. 다른 실시예에서, 상기 약제는 다중 투약으로서 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 약제는 또한 추가의 치료제를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

또한, 본 발명은 정동장애를 개선하기 위한 약제의 제조에 있어서의 N-데스메틸클로자핀의 용도를 개시한다. 일부 실시예에서, 상기 약제는 인간에 투여되기에 적합한 것이다. 일부 실시예에서, 상기 정동장애는 우울증이다. 다른 실시예에서, 상기 정동장애는 열광증(mania)이다. 일부 실시예에서, 상기 약제는 단회 투약으로서 투여된다. 다른 실시예에서, 상기 약제는 다중 투약으로서 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 약제는 또한 추가의 치료제를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

또한, 본 발명은 치매를 개선하기 위한 약제의 제조에 있어서의 N-데스메틸클로자핀의 용도를 개시한다. 일부 실시예에서, 상기 약제는 인간에 투여되기에 적합한 것이다. 일부 실시예에서, 상기 약제는 단회 투약으로서 투여된다. 다른 실시예에서, 상기 약제는 다중 투약으로서 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 치매는 지적 작용의 손상으로서 나타난다. 일부 실시예에서 상기 치매는 행동 장애로서 나타난다. 일부 실시예에서, 상기 약제는 또한 추가의 치료제를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

또한, 본 발명은 신경통을 개선하기 위한 약제의 제조에 있어서의 N-데스메틸클로자핀의 용도를 개시한다. 일부 실시예에서, 상기 약제는 인간에 투여되기에 적합한 것이다. 일부 실시예에서, 상기 약제는 단회 투약(single dose)으로서 투여된다.

다. 다른 실시예에서, 상기 약제는 다중 투약으로서 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 약제는 또한 추가의 치료제를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

또한, 본 발명은 녹내장의 증상을 개선하기 위한 약제의 제조에 있어서의 N-데스메틸클로자핀의 용도를 개시한다. 일부 실시예에서, 상기 약제는 인간에 투여되기에 적합한 것이다. 일부 실시예에서, 상기 약제는 단회 투약으로서 투여된다. 다른 실시예에서, 상기 약제는 다중 투약으로서 투여된다. 여러 실시예에서, 녹내장의 증상은 안내압 상승, 시신경 손상 및 시계 감소로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 약제는 또한 추가의 치료제를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

또한 본 발명은 1종 이상의 정신이상 증상이 있는 개체를 확인하는 단계, 상기 개체에 치료학적 유효량의 N-데스메틸클로자핀을 접촉시켜 상기 1종 이상의 정신이상 증상을 개선시키는 단계를 포함하는 정신이상 치료 방법을 개시한다. 일 실시예에서, 상기 개체는 인간이다. 일부 실시예에서, N-데스메틸클로자핀의 치료학적 유효량은 단회 투약으로서 투여된다. 다른 실시예에서, 상기 N-데스메틸클로자핀의 치료학적 유효량은 다중 투약으로서 투여된다. 일 실시예에서, 상기 방법은 상기 개체에 추가의 치료제를 접촉시키는 단계를 더 포함한다. 일 실시예에서, 상기 개체에 상기 추가의 치료제를 접촉시키고, 이어 N-데스메틸클로자핀을 접촉시킨다. 다른 실시예에서, 상기 개체에 N-데스메틸클로자핀을 접촉시키기 이전에 상기 추가의 치료제를 접촉시킨다. 또 다른 실시예에서, 상기 개체에 상기 추가의 치료제와 N-데스메틸클로자핀을 실질적으로 동시에 접촉시킨다. 일부 실시예에서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

또한, 본 발명은 1종 이상의 정동장애 증상이 있는 개체를 확인하는 단계, 상기 개체에 치료학적 유효량의 N-데스메틸클로자핀을 접촉시켜 상기 1종 이상의 정동장애 증상을 개선시키는 단계를 포함하는 정동장애 치료 방법을 개시한다. 일 실시예에서, 상기 개체는 인간이다. 일 실시예에서, 상기 정동장애는 우울증이다. 다른 실시예에서, 상기 정동장애는 열광증이다. 일부 실시예에서, N-데스메틸클로자핀의 치료학적 유효량은 단회 투약으로서 투여된다. 다른 실시예에서, 상기 N-데스메틸클로자핀의 치료학적 유효량은 다중 투약으로서 투여된다. 일 실시예에서, 상기 방법은 상기 개체에 추가의 치료제를 접촉시키는 단계를 더 포함한다. 일 실시예에서, 상기 개체에 상기 추가의 치료제를 접촉시키고, 이어 N-데스메틸클로자핀을 접촉시킨다. 다른 실시예에서, 상기 개체에 N-데스메틸클로자핀을 접촉시키기 이전에 상기 추가의 치료제를 접촉시킨다. 또 다른 실시예에서, 상기 개체에 상기 추가의 치료제와 N-데스메틸클로자핀을 실질적으로 동시에 접촉시킨다. 일부 실시예에서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

또한 본 발명은 1종 이상의 치매 증상이 있는 개체를 확인하는 단계, 상기 개체에 치료학적 유효량의 N-데스메틸클로자핀을 접촉시켜 적합한 임상 효과가 발생하는 단계를 포함하는 치매 치료 방법을 개시한다. 일 실시예에서, 상기 개체는 인간이다. 일부 실시예에서, N-데스메틸클로자핀의 치료학적 유효량은 단회 투약으로서 투여된다. 다른 실시예에서, 상기 N-데스메틸클로자핀의 치료학적 유효량은 다중 투약으로서 투여된다. 일 실시예에서, 상기 치매는 지적 작용 손상으로 나타난다. 다른 실시예에서 상기 치매는 행동 장애로 나타난다. 일 실시예에서, 상기 방법은 상기 개체에 추가의 치료제를 접촉시키는 단계를 더 포함한다. 일 실시예에서, 상기 개체에 상기 추가의 치료제를 접촉시키고, 이어 N-데스메틸클로자핀을 접촉시킨다. 다른 실시예에서, 상기 개체에 N-데스메틸클로자핀을 접촉시키기 이전에 상기 추가의 치료제를 접촉시킨다. 또 다른 실시예에서, 상기 개체에 상기 추가의 치료제와 N-데스메틸클로자핀을 실질적으로 동시에 접촉시킨다. 일부 실시예에서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

또한 본 발명은 1종 이상의 신경통 증상이 있는 개체를 확인하는 단계, 상기 개체에 치료학적 유효량의 N-데스메틸클로자핀을 접촉시켜 신경통 증상을 경감시키는 단계를 포함하는 신경통 치료 방법을 개시한다. 일 실시예에서, 상기 개체는 인간이다. 일부 실시예에서, N-데스메틸클로자핀의 치료학적 유효량은 단회 투약으로서 투여된다. 다른 실시예에서, 상기 N-데스메틸클로자핀의 치료학적 유효량은 다중 투약으로서 투여된다. 일 실시예에서, 상기 방법은 상기 개체에 추가의 치료제를 접촉시키는 단계를 더 포함한다. 일 실시예에서, 상기 개체에 상기 추가의 치료제를 접촉시키고, 이어 N-데스메틸클로자핀을 접촉시킨다. 다른 실시예에서, 상기 개체에 N-데스메틸클로자핀을 접촉시키기 이전에 상기 추가의 치료제를 접촉시킨다. 또 다른 실시예에서, 상기 개체에 상기 추가의 치료제와 N-데스메틸클로자핀을 실질적으로 동시에 접촉시킨다. 일부 실시예에서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

또한 본 발명은 1종 이상의 녹내장 증상이 있는 개체를 확인하는 단계, 상기 개체에 치료학적 유효량의 N-데스메틸클로자핀을 접촉시켜 녹내장 증상을 경감시키는 단계를 포함하는 녹내장 치료 방법을 개시한다. 일 실시예에서, 상기 개체는 인간이다. 일부 실시예에서, N-데스메틸클로자핀의 치료학적 유효량은 단회 투약으로서 투여된다. 다른 실시예에서, 상기 N-데스메틸클로자핀의 치료학적 유효량은 다중 투약으로서 투여된다. 여러 실시예에서, 녹내장의 증상은 안내압 상승, 시신경 손상 및 시계 감소로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시예에서, 상기 방법은 상기 개체에 추가의 치료제를 접촉시키는 단계를 더 포함한다. 일 실시예에서, 상기 개체에 상기 추가의 치료제를 접촉시키고, 이어 N-데스메틸클로자핀을 접촉시킨다. 다른 실시예에서, 상기 개체에 N-데스메틸클로자핀을 접촉시키기 이전에 상기 추가의 치료제를 접촉시킨다. 또 다른 실시예에서, 상기 개체에 상기 추가의 치료제와 N-데스메틸클로자핀을 실질적으로 동시에 접촉시킨다. 일부 실시예에서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

또한 본 발명은 N-데스메틸클로자핀의 약학적 유효량 및 추가의 치료제를 포함하는 약학적 조성물을 개시한다. 일부 실시예에서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 항정신이상제는 페노티아진, 페닐부틸피페라딘, 데벤자핀, 벤즈이소시딜 및 리튬 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 항정신이상제는 클로르프로마진(chlorpromazine)(Thorazine®), 메조리다진(mesoridazine)(Serentil®), 프로클로르페라진(prochlorperazine)(Compazine®), 티오리다진(thioridazine)(Mellaril®), 할로페리돌(haloperidol)(Haldol®), 피모지드(pimozide)(Orap®), 클로자핀(clozapine)(Clozaril®), 록사핀(loxapine)(Loxitane®), 올란자핀(olanzapine)(Zyprexa®), 퀘티아핀(quetiapine)(Seroquel®), 레스페리돈(resperidone)(Resperidal®), 지프라시돈(ziprasidone)(Geodon®), 탄산리튬, 아리피프라졸(Aripiprazole)(Abilify), 클로자핀(Clozapine), 클로자릴(Clozaril), 컴파진(Compazine), 에트라폰(Etrafon), 게오돈(Geodon), 할돌(Haldol), 이넵신(Inapsine), 록시탄(Loxitane), 멜라릴(Mellaril), 모반(Moban), 나반(Navane), 올란자핀(Olanzapine)(Zyprexa), 오랩(Orap), 페르미틸(Permitil), 프롤리신(Prolixin), 페네르간(Phenergan), 퀘티아핀(Quetiapine)(Seroquel), 레글란(Reglan), 리스페르달(Risperdal), 세렌틸(Serentil), 세로퀼(Seroquel), 스텔라진(Stelazine), 타락탄(Taractan), 토라진(Thorazine), 트리아빌(Triavil), 트릴아폰(Trilafon), 지프렉사(Zyprexa) 및 그것의 약학적 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 선택적 세로토닌 재흡수 저해제는 플루옥세틴(fluxoxetine), 플루복사민(fluxoxamine), 세르트랄린(sertraline), 패록세틴(paroxetine), 시탈로프람(citalopram), 에스시탈로프람(escitalopram), 시부트라민(sibutramine), 둘록세틴(duloxetine), 벤라팍신, 그것의 약학적으로 허용가능한 염 및 그것의 전구약물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에 있어서, 상기 노르에피네프린 재흡수 저해제는 티온이소옥세틴(thionisoxetine) 및 레복세틴(reboxetine)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 도파민 작용제는 서마트립탄(sumatriptan), 알모트립탄(almotriptan), 나라트립탄(naratriptan), 프로바트립탄(frovatriptan), 리자트립탄(rizatriptan), 조미트립탄(zomitriptan), 카베르골린(cabergoline), 아만타딘(amantadine), 리수리드(lisuride), 페르골리드(pergolide), 로피니롤(ropinirole), 프라미펙솔(pramipexole) 및 브로모크립틴(bromocriptine)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시예에서, 상기 세로토닌 2A 역작용제는 N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N-(4-플로우로페닐메틸)-N'-(4-(2-메틸프로필록시)페닐메틸)카르바미드이다.

발명의 상세한 설명

## 정의

N-데스메틸클로자핀, 8-클로로-11-(1-피페라진일)-5H-디벤조[b,e] [1,4] 디아제핀은 식 1에 도시된 도시한 분자구조를 갖는 화합물로서 정의된다.

"작용제(Agonist)"는 리셉터의 기저 활성(basal activity)을 (즉, 리셉터에 의해 매개되는 신호 전달을) 증가시키는 화합물로 정의된다.

"길항제(antagonist)"는 리셉터 결합시 작용제 또는 역작용제와 경쟁하여, 리셉터에 대한 작용제 또는 역작용제의 작용을 차단하는 화합물로 정의된다. 그러나, 길항제("중성" 길항제로도 또한 알려져 있음)는 리셉터의 구성적(constitutive) 활성에는 작용을 하지 않는다.

부분 작용제(partial agonist)는 완전한 활성 보다 제한된 또는 보다 낮은 활성을 나타내어 생체외에서 활성화시키지 못하고 생체내 길항제로서 작용하는 작용제로 정의된다.

용어 "개체"는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이 되는 동물, 바람직하기로는 포유류, 가장 바람직하기로는 인간을 의미한다.

용어 "치료학적 유효량"은 지시된 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 활성 화합물 또는 약학적 제제의 함량을 지칭하는데 사용된다. 상기 반응은 연구자, 의사, 의사 또는 그의 임상학자에 의해 탐구되는 조직, 계(system), 동물 또는 인간에서 이루어질 수 있으며, 치료되는 질환의 증상의 개선을 포함한다.

특정 실시예에서, 본 발명의 방법은 정신이상을 치료하기 위한 목적으로 개체에 NDMC를 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.

추가적인 실시예에서, 상기 방법은 우울증 또는 열광증을 치료하기 위한 목적으로 개체에 NDMC를 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.

더 추가적인 실시예에서, 상기 방법은 임의 기원의 치매 또는 지적 작용 손상에서 나타나는 정신의학적 및 그의 행동 장애 특징을 치료하기 위한 목적으로 개체에 NDMC를 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.

더 추가적인 실시예에서, 상기 방법은 신경통을 치료하기 위한 목적으로 개체에 NDMC를 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다.

본 발명의 발명자는 인간 무스카린성 리셉터 서브타입 5종에 대한 작용 활성에 대하여 인간의 질병을 치료하는데 유용한 대규모 약물 시리즈를 조사하였다. 공지의 무스카린성 약물을 제외하고 실험한 2종의 제제만이 무스카린성 리셉터 작용제 활성을 나타내었다. 그중 하나는 비전형의 항정신이상제 클로자핀(8)이다. 생체외에서, 상기 화합물은 무스카린성 M1, M2 및 M4 리셉터에 약한 부분 작용제/길항제 활성을 가지는 것으로 확인되었으나(9, 10), 생체내에서는 통상 무스카린성 리셉터 길항제 특성을 나타내는 것으로 여겨진다. 다른 한 종은 N-데스메틸클로자핀 관련 화합물이다.

인간 기체에 클로자핀을 투여하면 2개의 주요 대사산물들, N-데스메틸클로자핀(NDMC)과 클로자핀-N-산화물이 형성된다(11). 그러나, 클로자핀-N-산화물은 쉽게 배출되고 모화합물의 생물학적 활성에는 관여하지 않는 극성 대사산물이다. 개체에 투여되는 클로자핀 투여량과 총 클로자핀 모이어티의 혈청내 농도간에는 상호관련성이 존재하지만, NDMC 농도는 개별적 개체들 사이에 매우 다양할 수 있다(12). 일반적으로, NDMC는 정체가 동역학중 인간 혈청의 총 클로자핀 농도의 40-75%를 차지한다(13). 혈관 뇌 장벽을 투과하여 중추신경계로 매개되는 활성을 주는 NDMC의 능력에 대해선 상충적인 데이터가 있다(14, 15). 이러한 결과들은, NDMC가 인간 개체에 일상적으로 투여되며 매우 잘 허용됨을 입증하는 것이다. NDMC의 분자적 특성에 대한 데이터는 없는 실정이다. NDMC는 5HT<sub>2C</sub> 리셉터에 길항제 활성을 지닌 것으로 확인되었으나(16), 무스카린성 리셉터와의 상호작용에 대한 결과는 보고된 바 없다.

밀접하게 관련된 화합물 클로자핀과는 달리, 화합물 N-데스메틸클로자핀(NDMC)은 지금까지 무스카린성 리셉터 작용제로서 평가되지 않은 작용 활성을 가진 것으로 확인되었다. Ex vivo 실험들로, NDMC가 혈관 뇌 장벽을 가로질러 중추신경계의 무스카린성 리셉터에 작용제로 작용한다는 것이, 랫에서 입증되었다. 이러한 결과들은 NDMC의 항정신이상제, 항치매제, 항열광증제 및 녹내장 또는 신경통 치료제로서의 용도를 뒷받침하는 실제적 응용성을 갖는다. 따라서, 일 측면에 있어서 본 발명은 NDMC를 유효량으로 상기 리셉터에 접촉시키는 단계를 포함하는 무스카린성 리셉터의 활성을 작동화시키는 방법을 개시한다. 다른 측면에서, 본 발명은 치료가 요구되는 개체를 확인하는 단계 및 상기 개체에 NDMC를 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 무스카린성 리셉터 관련 질환이 있는 개체를 치료하는 방법을 개시한다.

"무스카린성 관련 질환"은, 무스카린성 리셉터를 작동시킴으로써 개선되는 증상을 가진 질환이다.

다른 측면에서, 본 발명은 치료가 요구되는 개체를 확인하는 단계 및 상기 개체에 NDMC를 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 상기 개체에서 모든 기원의 정신분열증 또는 정신이상을 치료하는 방법을 개시한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 정신분열증 또는 관련 정신이상의 양성 증상(환각 및 망상)과 음성 증상(무감정, 사회적 위축, 무쾌감증)을 통제하기 위한 목적으로, 개체에 NDMC를 약학적 활성 투여량으로 접촉시키는 단계를 포함한다.

다른 측면에서, 본 발명은 치료가 요구되는 개체를 확인하는 단계 및 상기 개체에 NDMC를 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 주요 우울증(major depression), 열광증, 양극성 장애 및 자살을 포함한 정동장애 치료 방법을 개시한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 주요 우울증 또는 열광성 우울증 시기동안 관찰되는 증상을 통제하기 위한 목적으로, 개체에 NDMC를 약학적 활성 투여량으로 접촉하는 단계를 포함한다.

다른 측면에서, 본 발명은 치료가 요구되는 개체를 확인하는 단계 및 상기 개체에 NDMC를 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 알츠하이머병 및 관련 신경퇴행성 질환의 치료 방법을 개시한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 지적 작용의 결함을 개선시키고 퇴행성 치매에서 관찰되는 관련된 행동 이상을 통제하기 위한 목적으로, 개체에 NDMC를 약학적 활성 투여량으로 접촉하는 단계를 포함한다.

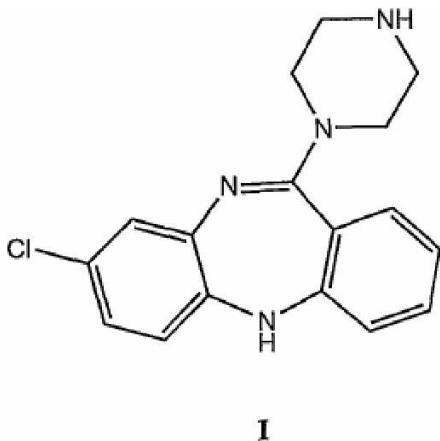
다른 측면에서, 본 발명은 치료가 요구되는 개체를 확인하는 단계 및 상기 개체에 NDMC를 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 신경통 치료방법을 개시한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 병인과는 무관하게 신경통 상태에서 관찰되는 심미악화(dysthesthetic), 과잉통증성(hyperalgesic) 증상 및 기타 변이적 통각 증상을 통제하기 위한 목적으로, 개체에 NDMC를 약학적 활성 투여량으로 접촉하는 단계를 포함한다.

다른 측면으로, 본 발명은 치료가 요구되는 개체를 확인하는 단계 및 상기 개체에 NDMC를 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 녹내장 치료 방법을 개시한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 병인과는 무관하게 녹내장에서 관찰되는 상승된 안내압을 통제하기 위한 목적으로, 개체에 NDMC를 약학적 활성 투여량으로 접촉시키는 단계를 포함한다.

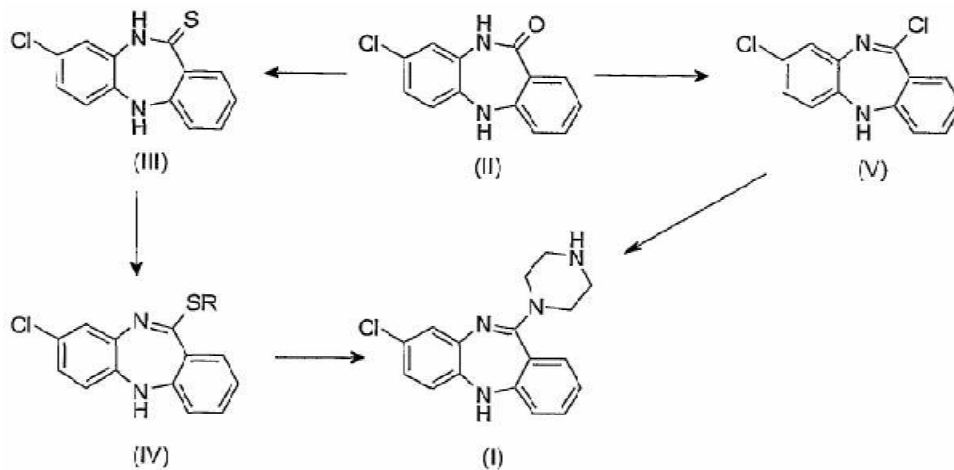
놀랍게도, NDMC는 인간의 무스카린성 리셉터에 강력한 작용제 활성을 가진으로 확인되었다. 또한 NDMC는 혈관 뇌 장벽을 통과하며, 랫의 해마에서 MAP 키나제 활성 활성화를 통하여 측정된 무스카린성 리셉터 작용제로서 생체내에서 작용할 수 있다. 본 발명에서 확인한 바와 같이, NDMC의 분자적 활성은 유사한 분자적 약학 프로파일을 가진 화합물의 공지된 임상적 효능과 조합하여, 인간의 정신이상, 정동장애, 퇴행성 치매, 녹내장 및 신경통과 관련된 질환과 상태의 개선 또는 치료에 사용할 수 있다.

#### N-데스메틸클로자핀(NDMC)의 제조

N-데스메틸클로자핀(NDMC)는 식 I의 구조를 갖는다.



NDMC는 이미 개시된 바에 따라 제조된다(17). 디벤조-디아제핀-락탐 전구체(II)는, 오황화인을 이용하여 티오락탐(III)으로 변환되고 이후 예컨대 디메틸 설페이트를 이용한 알킬화로 이미노 티오에테르로 제조된다(IV). 과잉의 피페라진이 함유된 티오에테르의 아민분해반응(Aminolysis)로 적절한 N-데스메틸클로자핀(I)이 제조된다. 대안적으로, 디벤조-디아제핀-락탐(II)를 오황화인과 같은 할로젠화제로 처리함으로써 이미노-클로라이드로 변환시킬 수 있으며, 생성물 V는 피페라진과 반응시켜 N-데스메틸클로자핀으로 변환시킨다.



NDMC는 NDMC와 약학적 허용가능한 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물로 제형화될 수 있다. 상기 조성물은 적절한 방식으로 및 Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton PA, 1990에 개시된 바와 같은 허용된 실무에 따라 제형화될 수 있다.

유익하게는, NDMC는 1일 1회 투약으로 투여될 수 있거나 또는 1일 총 투약은 다중 투약(예, 매일 2회, 3회 또는 4회 분할 투약)으로서 투여될 수 있다. 또한 본 발명의 화합물은 적절한 비내 비히클의 국소 사용하여 비내 형태로, 또는 경피투여 경로를 통하여, 또는 안구 제형의 국소 사용을 통하여, 또는 당업자에게 공지된 경피 피부 패치 형태로 투여될 수 있다.

NDMC의 투약 용법은 여러가지 요소들에 따라 선택될 수 있다. 상기 요소에는 환자의 유형, 인종, 나이, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료될 상태의 심각도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 사용되는 개별 화합물이 포함된다. 내과의사는 치료되는 질환 또는 질병의 진행을 예방하고, 대항하고 또는 정지하기 위해 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.

1일 투여량은 성인당 1일 0.01 내지 1000 mg로 다양할 수 있다. 상기 약물의 유효량은 1일당 약 0.0001 mg/kg 내지 약 25 mg/kg체중 범위의 투약치로 통상 제공된다. 바람직하기로는 상기 범위는 1일당 약 0.001 내지 약 10 mg/kg 체중이며, 특히 1일당 약 0.001 mg/kg 내지 약 1 mg/kg 체중이다. 상기 화합물은 또는 1일 1 내지 4회 용법으로 투여될 수 있다.

NDMC는 잠재적 독성과 원치 않는 작용을 최소화하면서 동시에 최적 약학적 효과를 수득하기 위해, 통상적인 테스트로 확정된 적정 투여량으로 단독 사용될 수 있다. 또한 NDMC를 공지 약물과 부가적 치료요법(adjunctive therapy)으로서 사용하여, 전통 약물의 투여량을 감소시키고 따라서 이의 부작용을 감소시킬 수 있다.

일부 실시예에서, NDMC는 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여된다. 상기 추가의 치료제로, 신경정신성 체제를 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에서, "신경정신성 체제"는 뇌 신경에 직접적으로 또는 간접적으로 작용하거나, 또는 뇌 신경에 신호를 전달하는데 작용하는 화합물, 또는 화합물들의 조합을 의미한다. 그러므로, 신경정신성 체제는 인간의 감정, 지각, 통각, 지적 작용, 경계, 기억 등과 같은 인간의 정신에 영향을 미칠 수 있다. 특정 실시예에서, 상기 신경정신성 체제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상 제제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

일부 실시예에서, 상기 항정신이상 제제는 페노티아진, 페닐부틸피페라딘, 디벤자핀, 벤즈이소시딜 및 리튬염으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 페노티아진 군의 화합물은, 클로르프로마진(Thorazine®), 메조리다진(Serentil®), 프로클로르페라진(Compazine®) 및 티오리다진(Mellaril®)으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 페닐부틸피페라딘 군의 화합물은 할로페리돌(Haldol®) 및 피모자이드(Orap®)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 디벤자핀 군의 화합물은 클로자핀(Clozaril®), 록사핀(Loxitane®), 옥란자핀(Zyprexa®) 및 퀘티아핀(seroquel®)으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 벤즈이소시딜 군의 화합물은 레스페리돈(Resperidal®) 및 지프라시돈(Geodon®)으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 리튬 염은 탄산 리튬일 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 항정신이상 제제는 아리피프라졸



(Abilify), 클로자핀, 클로자릴, 컴파진, 에트라폰, 게오돈, 할둘, 이넵신, 록시탄, 멜라릴, 모반, 나반, 올란자핀(Zyprexa), 오렐, 페르미틸, 프롤리신, 페네르간, 케티아핀(Seroquel), 레글란, 리스페르달, 세렌틸, 세로퀼, 스텔라진, 타락탄, 토라진, 트리아빌, 트릴아폰, 지프렉사 및 그것의 약학적 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

특정 실시예에서, 상기 선택적 세로토닌 재흡수 저해제는 플루옥세틴, 플루복사민, 세르트랄린, 패록세틴, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 시부트라민, 둘록세틴, 벤라팍신, 그것의 약학적으로 허용가능한 염 및 그것의 전구약물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

다른 실시예에 있어서, 상기 노르에피네프린 재흡수 저해제는 티온이속세틴 및 레복세틴으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

다른 실시예에서, 상기 도파민 작용제는 서마트립탄, 알모트립탄, 나라트립탄, 프로바트립탄, 리자트립탄, 조미트립탄, 카베르골린, 아만타딘, 리수리드, 페르골리드, 로피니롤, 프라미펙솔 및 브로모크립틴으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

다른 실시예에서, 상기 세로토닌 2A 역작용제는 N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N-(4-플로우로페닐메틸)-N'-(4-(2-메틸프로필옥시)페닐메틸)카르바미드이다.

다른 측면에 있어서, 본 발명은 치료가 요구되는 환자를 확인하는 단계 및 상기 환자에게 식 I의 화합물 및 신경정신성 체제를 포함하는 약학적 조성물을 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 신경정신성 질환의 치료 방법에 관한 것이다. 또 다른 측면으로는, 본 발명은 치료가 요구되는 환자를 확인하는 단계 및 상기 환자에 치료학적 유효량의 식 I의 화합물 및 치료학적 유효량의 신경정신성 체제를 투여하는 단계를 포함하는 신경정신성 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

일부 실시예에서, NDMC과 추가의 치료제(들)는 거의 동시에 투여된다. 이러한 실시예들은 동시 투여가능한 조성물, 즉 단회 정제, 환제, 캡슐제, 정맥내 투여용 1회 액제, 1회 음용성 액제, 1회 당의정(dragee) 제형 또는 패치의 형태로 상기 화합물을 포함한다. 또한 상기 실시예들은 개별적으로 투여가능한 조성물 형태로 각 화합물을 포함할 수 있으나, 환자에 거의 동시에 개별 조성물을 투여하며, 즉 환약 1종은 다른 조성물 투여후 즉시 투여하거나 또는 특정 화합물을 주사한 후 바로 다른 화합물을 주사한다.

다른 실시예에서, NDMC 및 추가의 치료제 중 하나는 먼저 투여되고, 이후 NDMC 및 추가의 치료제 중 다른 하나는 이차로 투여된다. 이러한 실시예들에서, 환자에 상기 화합물들중 하나를 포함하는 조성물을 투여할 수 있으며, 이후 동시에, 몇 분 또는 몇 시간 후, 다른 화합물 1종을 포함하는 다른 조성물을 투여할 수 있다. 또한 이러한 실시예들에서, 환자에 1종 이상의 상기 화합물을 포함하는 조성물을 정기적으로 또는 연속적으로 투여하며, 동시에 다른 화합물을 포함하는 조성물을 잇따라 투여하는 것을 포함한다.

특정 리셉터에 대한 NDMC의 약학적 작용 활성화는, 여러가지 방법들에 의해 규정될 수 있다. 현재 선호되는 분석은 미국 특허 5,707,798에 개시된 리셉터 선택 및 증폭 기술(R-SAT)이다.

특정 리셉터에 대한 NDMC의 약학적 작용 활성화는, 여러가지 방법들에 의해 규정될 수 있다. 현재 선호되는 다른 분석은 PI 가수분해 분석이다(18).

NDMC의 혈관 뇌 장벽 투과 및 의미있는 생물학적 반응을 유도하는 능력은, 여러가지 방법들에 의해 규정될 수 있다. 현재 선호되는 다른 분석은, 해마에서의 MAP 키나제 활성화 분석이다(19).

### 도면의 간단한 설명

도 1은 R-SAT 분석에서 N-데스메틸클로자핀의 M1 무스카린성 아세틸콜린 리셉터에 대한 작용제 활성화 결과를 보이는 그래프이다.

도 2는 포스파티딜 이노시톨 분석에서 N-데스메틸클로자핀의 M1 무스카린성 아세틸콜린 리셉터에 대한 작용제 활성화 결과를 보이는 그래프이다.

도 3은 이후 N-데스메틸클로자핀의 비경구 투여시 랫 해마에서 MAP 키나제 활성화를 보이는 사진이다.

### 실시예



본 발명은 아래 실시예를 개시하나, 본 발명의 범위를 한정하기 위한 의도는 아니다.

### 실시예 1

리셉터 작용 분석, 리셉터 선택 및 증폭 기술(R-SAT)를 공지 약물과 그것의 다수 대사산물의 약리학적 작용 특성을 평가 하는데 (미국 특허 5,707,798에 기재된 바와 같이 본질적으로) 사용하였다. 본 실험은 제제 각각에 대한 분자 프로파일 또는 핑거프린트(fingerprint)를 제공한다. 테스트되는 모든 제제들 중, 단지 NDMC 만이 강력한 M1 아세틸콜린 리셉터 작용제 활성을 나타내었다. 도 1은 클로자핀(▲)과 N-데스메틸클로자핀(●)의 인간 M1 무스카린성 리셉터를 활성화하기 위한 농도 반응 관계를 나타낸 것이다. 데이터는 기존에 개시된 바에 따라 R-SAT 분석으로부터 도출하였다(20). 데이터는 약물 농도에 있어서, 무스카린성 리셉터 완전 작용제 카르바콜에 대한 상대적인 활성화 %로 나타내었다. Veh는 비히클이다.

도 1에 나타난 바와 같이, 클로자핀은 높은 유효성( $pEM_{50}$ 은 7.2)을 나타내지만 인간 M1 리셉터들에 대해선 제한된 내인성 효능(intrinsic efficacy)을 보였다(<25 % 상대 효능). 따라서 클로자핀은 약한 부분 작용제이다. 부분 작용제는 로 완전 작용제와 동일한 방식으로 상기 리셉터를 자극하기 위한 양성의 내인성 활성이 충분하지 않다. 따라서, 그것은 생체외에서 길항제로 작용한다. 이와는 반대로, NDMC는 인간 M1 리셉터에 높은 유효성( $pEM_{50}$ 은 7.2)을 나타내지만, M1 리셉터들에 대해서 현저히 증가된 양성의 내인성 효능(intrinsic efficacy)을 보이며(카르바콜에 비해 65%), R-SAT 분석에서 강한 작용제로서 행동하였다. 상기 효능 증가는 NDMC가 생체내에서 작용제로서 작용할 수 있으며, 작용 프로파일이 클로자핀에서 관찰된 것과는 뚜렷이 구분됨을 시사한다.

NDMC가 M1 리셉터에 증가된 작용제 효능을 나타냄을 확인하기 위하여, PI 가수분해 분석을 실시하였고, 그 결과는 도 2 및 표 1에 나타내었다. 도 2의 결과는 기존에 개시된 방법(18)에 따라 실시한 PI 분석 결과이다. 도 2에서, 카르바콜(■), 클로자핀(▲) 및 N-데스메틸클로자핀(●)의 인간 M1 무스카린성 리셉터를 활성화하기 위한 농도 반응 관계가 나타나 있다. 데이터는 약물 농도에 대한 시간당 측정된 방사성 카운트로 나타내었다.

### 표 1

화합물	효능%	M1 $pEC_{50}$	n
카르바콜	100%	6.04 ± 0.05	5
클로자핀	활성 없음		
N-데스메틸클로자핀	65 ± 10	7.01 ± 0.06	5

표 1에서, 유효성은  $pEC_{50}$  값으로 기재하였고, 효능은 완전 작용제 카르바콜에 상대적인 효능 ± 표준편차로 나타내었다. "n"은 실험적 결과를 도출한 총 수이다. NDMC는 본 시스템에서 M1 작용제로서 우수한 유효성( $pEC_{50}$  = 7.0)과 충분한 효능(카르바콜에 대해 65%)을 나타내었다. 따라서, 2가지의 각각의 기능 분석을 통하여, NDMC가 인간 M1 무스카린성 아세틸콜린 리셉터에 대해 예측하지 못한 강력하고도 충분한 효능이 있는 작용제 활성을 나타냄을 확인하였다. NDMC의 현저하게 증가된 양성의 내인적 활성은, M1 리셉터 작용제로서 생체내에서 작용함을 시사한다.

클로자핀과 NDMC를 나머지 무스카린성 리셉터 서브타입에 대해 실험하였다. 그 결과는 표 2에 나타낸다. 표 2의 데이터는 R-SAT 분석(20)으로 도출한 것이다. 유효성은  $pEC_{50}$  값으로 기재하였고, 효능은 완전 작용제 카르바콜에 상대적인 효능 ± 표준편차로 나타내었다. N은 실험적 결과를 도출한 총 수이다.

### 표 2

화합물	클로자핀	N-데스메틸클로자핀	클란자핀	사노멜린	카르바콜
-----	------	------------	------	------	------

M <sub>1</sub>	효능%	23±4	61±5	무반응	121±6	101±2
	pEC <sub>50</sub>	7.20±0.58	7.22±0.06		7.20±0.08	6.11±0.03
	N	4	4		17	44
M <sub>2</sub>	효능%	57±4	78±7	무반응	106±9	101±5
	pEC <sub>50</sub>	6.41±0.11	6.74±0.22		6.30±0.23	6.23±0.09
	N	5	3		7	23
M <sub>3</sub>	효능%	무반응	19±3	무반응	66±6	102±3
	pEC <sub>50</sub>		6.89±0.03		6.63±0.21	6.53±0.04
	N		3		8	27
M <sub>4</sub>	효능%	49±6	88±3	무반응	116±9	96±3
	pEC <sub>50</sub>	7.31±0.11	6.63±0.23		7.46±0.14	6.53±0.05
	N	6	4		5	26
M <sub>5</sub>	효능%	무반응	66±4	무반응	86±12	105±3
	pEC <sub>50</sub>		7.34±0.15		6.59±0.22	6.76±0.12
	N		3		5	17

NDMC는 클로자핀에 비해 5종의 무스카린성 리셉터 모두에 증가된 내인성 활성을 나타내었다. 인간 무스카린성 리셉터에 대한 NDMC의 프로파일은 실험 제제인 산노멜린과 거의 유사하였고, 다만 인간 M<sub>3</sub> 리셉터에 유의적으로 낮은 효능을 보이는 중요한 차이점이 있었다.

생체내 분자적 프로파일을 확인하고 중추 신경계에 접근하는 NDMC의 능력을 평가하기 위하여, NDMC를 랫에 비경구 방식으로 투여하였고, 이후 M1 리셉터 매개성 해마 MAP 키나제(MAPK) 활성의 활성화를 도 3에 나타내었다. NDMC 처리는 CA1 추상신경세포(pyramidal neuron)에서 MAPK를 활성화시킨다. C57BL6 마우스에 비히클, N-테스메틸클로자핀, 클로자핀 또는 NDMC를 s. c로, 그리고 스코폴라민(i. p.)을 도 3에 기재한 투여량으로 투여하였고, 면역조직화학을 통하여 표지화하였다. NDMC 처리시, 비히클 또는 클로자핀을 처리한 경우에 비해 CA1 추상신경세포의 세포체 및 근위 가지돌기(proximal dendrite)에서 포스포-MAPK 면역반응성의 증가가 확인되었다. 또한 스코폴라민은 무스카린성 리셉터 매개성 기작을 나타내는 CA1 부위에서 NDMC 유발성 MAPK 활성화를 감소시켰다. 강한 활성화는 투여량 30 mg/kg에서 관찰되었다. 상기한 결과는, NDMC가 혈관 뇌 장벽을 통과하여 생체내에서 무스카린성 리셉터 작용제로 작용함을 나타낸다.

## 인용문헌

1. Eglen, R., M., Choppin, A., and Watson, N., (2001) Therapeutic opportunities from muscarinic receptor research. Trends Pharmacol. Sci. 22 (8): 409-414.
2. Brown, J., H., and Taylor, P., (1996) Muscarinic receptor agonists and antagonists, in The pharmacological basis of therapeutics. Hardiman, J., G., and Limbird, L., E., editors, McGraw-Hill, New York, pp. 141-161.
3. Moroi, S., E., and Lichter, P., R. (1996) Ocular pharmacology, in The pharmacological basis of therapeutics. Hardiman, J., G., and Limbird, L., E., editors, McGraw-Hill, New York, pp. 1619-1647.
4. Davis, R E; Doyle, P D; Carroll, R T; Emmerling, M R; Jaen, J. Cholinergic therapies for Alzheimer's disease: Palliative or disease altering? Arzneimittel- Forschung, . 45,425-431, 1995.
5. Bodiclc, N., C., Offen, W., W., Levey, A., I., et., al. (1997) Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer's disease. Arch. Neurol, 54: 465-473.
6. Shekhar, A., Potter, W., Z., Lienemann, J., et. al. (2001) Efficacy of xanomeline, a selective muscarinic agonist, in treating schizophrenia: a double blind placebo controlled study. ACNP abstracts 135: 173.

7. Rodriquez, M. A., Whipple, B., Ocampo, G., et. al. (2002) Muscarinic agonists in neuropathic and nociceptive pain assays in rats. International Association for the Study of Pain's 10<sup>th</sup> World Congress, 1160-P76: 388.
8. Baldessarini, R., J., and Franlcnburg, F., R. (1991) Clozapine. A novel antipsychotic agent. New. Engl. J. Med., 324 (11): 746-754.
9. Olianis, M., C., Maullu, C., and Onali, P., (1999) Mixed agonist-antagonist properties of clozapine at different human cloned muscarinic receptor subtypes expressed in Chinese hamster ovary cells. Neuropsychopharnaacology, 20 (3): 263-270.
10. Zorn, S., H., Jones, S., B., Ward, K., M., and Liston, D., R. (1994) Clozapine is a potent and selective muscarinic m4 receptor agonist. Eur. J. Phare. 269: R1-R2.
11. ann, M., W., Grimsley, S., R., Gray, E., C., and Chang, W. (1993) PharmacolcINETIC and pharmacodynamics of clozapine. Clin. Phar7nacoAcinet. 24 (2): 161-176.
12. Bondesson, U., and Lindstrom. L., H., (1988) Determination of clozapine and its N-desmethylated metabolite in plasma by use of gas chromatography-mass spectrometry with single ion detection. Psychopharmacology. 95: 472-475.
13. Centorrino, F., Baldessarini, R., J., Kando, J., C., et. al. (1994) Clozapine and metabolites: concentrations in serum and clinical findings during treatment of chronically psychotic patients. J. Clin. Psychopharmacol. 14: 119-125.
14. Baldessarini, R., J., Centorrino, F., Flood, J., G., et. al. (1993) Tissue concentrations of clozapine and its metabolites in the rat. Neuropsychopharmacology. 9 (2): 117- 124.
15. Weigmann, H., Hartter, S., Fischer, V., Dahmen, N., and Hiemke, C. (1999) Distribution of clozapine anddesmethylozapine between blood and brain in rats. EuropeanNeuropharmacology 9: 253-256.
16. Kuoppamaki, M., Syvalahti, E., and Hietala, J. (1993) Clozapine and N- desmethylozapine are potent 5-HT1C receptor antagonists. Eur. J. Phare. 245: 179-182.
17. Hunziker F. Fisher, E., and Schmutz, J. (1967) 11-amino-5H-dibenzo [b, e]- 1,4-diazepine. Mitteilung uber siebengliedrige Heterocyclus. Helv. Chim. Acta, 50: 1588-1599.
18. Jensen, A., A., Spalding, T., A., Burstein E., S., et. al. (2000) Functional importance of the Ala (116)-Pro (136) region in the calcium-sensing receptor. Constitutive activity and inverse agonism in a family C G-protein-coupled receptor. J Biol Chen7. 275 (38): 29547-55
19. Berkeley J., L., Gomeza J., Wess J., Hamilton S., E., Nathanson N., M., and Levey AI. (2001) M1 muscarinic acetylcholine receptors activate extracellular signal-regulated kinase in CA1 pyramidal neurons in mouse hippocampal slices. Mol. Cell Neurosci. 18 (5): 512-24
20. Weiner, D., M., Burstein, E., S., Nash, N., et. al. (2001) 5- hydroxytryptamine 2A receptor inverse agonists as antipsychotics. JPharmacol Exp Tlaer., 299 (1) : 268-76.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1.

정신이상을 개선하기 위한 약제의 제조에 있어서의 N-데스메틸클로자핀의 용도.

**청구항 2.**

제 1항에 있어서, 상기 약제는 사람에게 투여되기에 적합한 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 3.**

제 1항에 있어서, 상기 약제는 단회 투약으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 4.**

제 1항에 있어서, 상기 약제는 다중 투약으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 5.**

제 1항에 있어서, 상기 약제는 추가의 치료제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 6.**

제 1항에 있어서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 7.**

정동장애를 개선하기 위한 약제 제조에 있어서의 N-데스메틸클로자핀의 용도.

**청구항 8.**

제 7항에 있어서, 상기 약제는 사람에게 투여되기에 적합한 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 9.**

제 7항에 있어서, 상기 정동장애는 우울증인 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 10.**

제 7항에 있어서, 상기 정동장애는 열광증인 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 11.**

제 7항에 있어서, 상기 약제는 단회 투약으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 12.**

제 7항에 있어서, 상기 약제는 다중 투약으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 13.**

제 7항에 있어서, 상기 약제는 추가의 치료제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 14.**

제 7항에 있어서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 15.**

치매를 개선하기 위한 약제 제조에 있어서의 N-데스메틸클로자핀의 용도.

**청구항 16.**

제 15항에 있어서, 상기 약제는 사람에게 투여되기에 적합한 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 17.**

제 15항에 있어서, 상기 약제는 단회 투약으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 18.**

제 15항에 있어서, 상기 약제는 다중 투약으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 19.**

제 15항에 있어서, 상기 치매는 지적 작용 손상으로서 나타나는 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 20.**

제 15항에 있어서, 상기 치매는 행동장애로서 나타나는 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 21.**

제 15항에 있어서, 상기 약제는 추가의 치료제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 22.**

제 15항에 있어서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 23.**

신경통을 개선하기 위한 약제 제조에 있어서의 N-데스메틸클로자핀의 용도.

**청구항 24.**

제 23항에 있어서, 상기 약제는 사람에게 투여되기에 적합한 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 25.**

제 23항에 있어서, 상기 약제는 단회 투약으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 26.**

제 23항에 있어서, 상기 약제는 다중 투약으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 27.**

제 23항에 있어서, 상기 약제는 추가의 치료제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 28.**

제 23항에 있어서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 29.**

녹내장을 개선하기 위한 약제 제조에 있어서의 N-데스메틸클로자핀의 용도.

**청구항 30.**

제 29항에 있어서, 상기 약제는 사람에게 투여되기에 적합한 것을 특징으로 하는, 용도.

**청구항 31.**

제 29항에 있어서, 상기 약제는 단회 투약으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 용도.

### 청구항 32.

제 29항에 있어서, 상기 약제는 다중 투약으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 용도.

### 청구항 33.

제 29항에 있어서, 상기 녹내장의 증상은 안내압 상승, 시신경 손상 및 시계 감소로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 용도.

### 청구항 34.

제 29항에 있어서, 상기 약제는 추가의 치료제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 용도.

### 청구항 35.

제 29항에 있어서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 용도.

### 청구항 36.

1종 이상의 정신이상 증상이 있는 개체를 확인하는 단계 및 상기 개체에 치료학적 유효량의 N-데스메틸클로자핀을 접촉시켜 상기 1종 이상의 정신이상 증상을 개선시키는 단계를 포함하는 정신이상 치료 방법.

### 청구항 37.

제 36항에 있어서, 상기 개체는 사람인 것을 특징으로 하는, 정신이상 치료 방법.

### 청구항 38.

제 36항에 있어서, 상기 치료학적 유효량의 N-데스메틸클로자핀은 단회 투약으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 정신이상 치료 방법.

### 청구항 39.

제 36항에 있어서, 상기 치료학적 유효량의 N-데스메틸클로자핀은 다중 투약으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 정신이상 치료 방법.

### 청구항 40.



제 36항에 있어서, 상기 개체에 추가의 치료제를 접촉시키는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 정신이상 치료 방법.

#### 청구항 41.

제 40항에 있어서, 상기 개체에 N-데스메틸클로자핀을 접촉시킨 다음 상기 추가의 치료제를 접촉시키는 것을 특징으로 하는, 정신이상 치료 방법.

#### 청구항 42.

제 40항에 있어서, 상기 개체에 N-데스메틸클로자핀을 접촉시키기 이전에 추가의 치료제를 접촉시키는 것을 특징으로 하는, 정신이상 치료 방법.

#### 청구항 43.

제 40항에 있어서, 상기 개체에 추가의 치료제와 N-데스메틸클로자핀을 실질적으로 동시에 접촉시키는 것을 특징으로 하는, 정신이상 치료방법.

#### 청구항 44.

제 40항에 있어서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 정신이상 치료방법.

#### 청구항 45.

1종 이상의 정동장애 증상이 있는 개체를 확인하는 단계 및 상기 개체에 치료학적 유효량의 N-데스메틸클로자핀을 접촉시켜 상기 1종 이상의 정동장애 증상을 개선시키는 단계를 포함하는, 정동장애 치료 방법.

#### 청구항 46.

제 45항에 있어서, 상기 개체는 사람인 것을 특징으로 하는, 정동장애 치료 방법.

#### 청구항 47.

제 45항에 있어서, 상기 정동장애는 우울증인 것을 특징으로 하는, 정동장애 치료방법.

#### 청구항 48.

제 45항에 있어서, 상기 정동장애는 열광증인 것을 특징으로 하는, 정동장애 치료방법.

#### 청구항 49.

제 45항에 있어서, 상기 치료학적 유효량의 N-데스메틸클로자핀은 단회 투약으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 정동장애 치료 방법.

#### 청구항 50.

제 45항에 있어서, 상기 치료학적 유효량의 N-데스메틸클로자핀은 다중 투약으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 정동장애 치료 방법.

#### 청구항 51.

제 45항에 있어서, 상기 개체에 추가의 치료제를 접촉시키는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 정동장애 치료 방법.

#### 청구항 52.

제 51항에 있어서, 상기 개체에 N-데스메틸클로자핀을 접촉시킨 다음 상기 추가의 치료제를 접촉시키는 것을 특징으로 하는, 정동장애 치료 방법.

#### 청구항 53.

제 51항에 있어서, 상기 개체에 N-데스메틸클로자핀을 접촉시키기 이전에 추가의 치료제를 접촉시키는 것을 특징으로 하는, 정동장애 치료 방법.

#### 청구항 54.

제 51항에 있어서, 상기 개체에 추가의 치료제와 N-데스메틸클로자핀을 실질적으로 동시에 접촉시키는 것을 특징으로 하는, 정동장애 치료방법.

#### 청구항 55.

제 51항에 있어서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 정동장애 치료방법.

#### 청구항 56.

1종 이상의 치매 증상이 있는 개체를 확인하는 단계 및 상기 개체에 치료학적 유효량의 N-데스메틸클로자핀을 접촉시켜 원하는 임상적인 효과를 얻는 단계를 포함하는, 치매 치료 방법.

#### 청구항 57.

제 56항에 있어서, 상기 개체는 사람인 것을 특징으로 하는, 치매 치료 방법.

**청구항 58.**

제 56항에 있어서, 상기 치료학적 유효량의 N-데스메틸클로자핀은 단회 투약으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 치매 치료 방법.

**청구항 59.**

제 56항에 있어서, 상기 치료학적 유효량의 N-데스메틸클로자핀은 다중 투약으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 치매 치료 방법.

**청구항 60.**

제 56항에 있어서, 상기 치매는 지적 작용 손상으로 나타나는 것을 특징으로 하는, 치매 치료방법.

**청구항 61.**

제 56항에 있어서, 상기 치매는 행동장애로 나타나는 것을 특징으로 하는, 치매 치료방법.

**청구항 62.**

제 56항에 있어서, 상기 개체에 추가의 치료제를 접촉시키는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 치매 치료 방법.

**청구항 63.**

제 61항에 있어서, 상기 개체에 N-데스메틸클로자핀을 접촉시킨 다음 상기 추가의 치료제를 접촉시키는 것을 특징으로 하는, 치매 치료 방법.

**청구항 64.**

제 62항에 있어서, 상기 개체에 N-데스메틸클로자핀을 접촉시키기 이전에 추가의 치료제를 접촉시키는 것을 특징으로 하는, 치매 치료 방법.

**청구항 65.**

제 62항에 있어서, 상기 개체에 추가의 치료제와 N-데스메틸클로자핀을 실질적으로 동시에 접촉시키는 것을 특징으로 하는, 치매 치료방법.

**청구항 66.**

제 62항에 있어서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 치매 치료방법.

#### 청구항 67.

1종 이상의 신경통 증상이 있는 개체를 확인하는 단계 및 상기 개체에 치료학적 유효량의 N-데스메틸클로자핀을 접촉시켜 신경통 증상을 감소시키는 단계를 포함하는, 신경통 치료 방법.

#### 청구항 68.

제 67항에 있어서, 상기 개체는 사람인 것을 특징으로 하는, 신경통 치료 방법.

#### 청구항 69.

제 67항에 있어서, 상기 치료학적 유효량의 N-데스메틸클로자핀은 단회 투약으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 신경통 치료 방법.

#### 청구항 70.

제 67항에 있어서, 상기 치료학적 유효량의 N-데스메틸클로자핀은 다중 투약으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 신경통 치료 방법.

#### 청구항 71.

제 67항에 있어서, 상기 개체에 추가의 치료제를 접촉시키는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 신경통 치료 방법.

#### 청구항 72.

제 71항에 있어서, 상기 개체에 N-데스메틸클로자핀을 접촉시킨 다음 상기 추가의 치료제를 접촉시키는 것을 특징으로 하는, 신경통 치료 방법.

#### 청구항 73.

제 71항에 있어서, 상기 개체에 N-데스메틸클로자핀을 접촉시키기 이전에 추가의 치료제를 접촉시키는 것을 특징으로 하는, 신경통 치료 방법.

#### 청구항 74.

제 71항에 있어서, 상기 개체에 추가의 치료제와 N-데스메틸클로자핀을 실질적으로 동시에 접촉시키는 것을 특징으로 하는, 신경통 치료 방법.

#### 청구항 75.

제 71항에 있어서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 신경통 치료 방법.

#### 청구항 76.

1종 이상의 녹내장 증상이 있는 개체를 확인하는 단계 및 상기 개체에 치료학적 유효량의 N-데스메틸클로자핀을 접촉시켜 녹내장 증상을 감소시키는 단계를 포함하는, 녹내장 치료 방법.

#### 청구항 77.

제 76항에 있어서, 상기 개체는 사람인 것을 특징으로 하는, 녹내장 치료 방법.

#### 청구항 78.

제 76항에 있어서, 상기 치료학적 유효량의 N-데스메틸클로자핀은 단회 투약으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 녹내장 치료 방법.

#### 청구항 79.

제 76항에 있어서, 상기 치료학적 유효량의 N-데스메틸클로자핀은 다중 투약으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 녹내장 치료 방법.

#### 청구항 80.

제 76항에 있어서, 상기 녹내장의 증상은 안압 상승, 시신경 손상 및 시계 감소로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 녹내장 치료 방법.

#### 청구항 81.

제 76항에 있어서, 상기 개체에 추가의 치료제를 접촉시키는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 녹내장 치료 방법.

#### 청구항 82.

제 81항에 있어서, 상기 개체에 N-데스메틸클로자핀을 접촉시킨 다음 상기 추가의 치료제를 접촉시키는 것을 특징으로 하는, 녹내장 치료 방법.

#### 청구항 83.

제 81항에 있어서, 상기 개체에 N-데스메틸클로자핀을 접촉시키기 이전에 추가의 치료제를 접촉시키는 것을 특징으로 하는, 녹내장 치료 방법.

#### 청구항 84.

제 81항에 있어서, 상기 개체에 추가의 치료제와 N-데스메틸클로자핀을 실질적으로 동시에 접촉시키는 것을 특징으로 하는, 녹내장 치료 방법.

## 청구항 85.

제 81항에 있어서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 녹내장 치료방법.

## 청구항 86.

치료학적 유효량의 N-데스메틸클로자핀 및 추가의 치료제를 포함하는 약학적 조성물.

## 청구항 87.

제 86항에 있어서, 상기 추가의 치료제는 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 노르에피네프린 재흡수 저해제, 도파민 작용제, 항정신이상제 및 세로토닌 2A 역작용제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

## 청구항 88.

제 87항에 있어서, 상기 항정신이상제는 페노티아진, 페닐부틸피페라딘, 디벤자핀, 벤즈이소시딜 및 리튬염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

## 청구항 89.

제 87항에 있어서, 상기 항정신이상제는 클로르프로마진(chlorpromazine)(Thorazine®), 메조리다진(mesoridazine)(Serentil®), 프로클로르페라진(prochlorperazine)(Compazine®), 티오리다진(thioridazine)(Mellaril®), 할로페리돌(haloperidol)(Haldol®), 피모지드(pimozide)(Orap®), 클로자핀(clozapine)(Clozaril®), 록사핀(loxapine)(Loxitane®), 올란자핀(olanzapine)(Zyprexa®), 퀘티아핀(quetiapine)(Seroquel®), 레스페리돈(resperidone)(Resperidal®), 지프라시돈(ziprasidone)(Geodon®), 탄산리튬, 아리피프라졸(Aripiprazole)(Abilify), 로자핀(Clozapine), 클로자릴(Clozaril), 컴파진(Compazine), 에트라폰(Etrafon), 게오돈(Geodon), 할돌(Haldol), 이냅신(Inapsine), 시탄(Loxitane), 멜라릴(Mellaril), 모반(Moban), 나반(Navane), 올란자핀(Olanzapine)(Zyprexa), 오랩(Orap), 페르미틸(Permitil), 프롤리신(Prolixin), 페네르간(Phenergan), 퀘티아핀(Quetiapine)(Seroquel), 레글란(Reglan), 리스페르달(Risperdal), 세렌틸(Serentil), 세로퀼(Seroquel), 스텔라진(Stelazine), 타락탄(Taractan), 토라진(Thorazine), 트리아빌(Triavil), 트릴아폰(Trilafon), 지프렉사(Zyprexa) 및 그것의 약학적 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

## 청구항 90.

제 87항에 있어서, 상기 선택적 세로토닌 재흡수 저해제는 플루옥세틴(fluxoxetine), 플루복사민(fluvoxamine), 세르트랄린(sertraline), 파록세틴(paroxetine), 시탈로프람(citalopram), 에스시탈로프람(escitalopram), 시부트라민(sibutramine), 둘록세틴(duloxetine), 벤라팍신, 그것의 약학적으로 허용가능한 염 및 그것의 전구약물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

## 청구항 91.

제 87항에 있어서, 상기 노르에피네프린 재흡수 저해제는 티온이소옥세틴(thionisoxetine) 및 레복세틴(reboxetine)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

## 청구항 92.

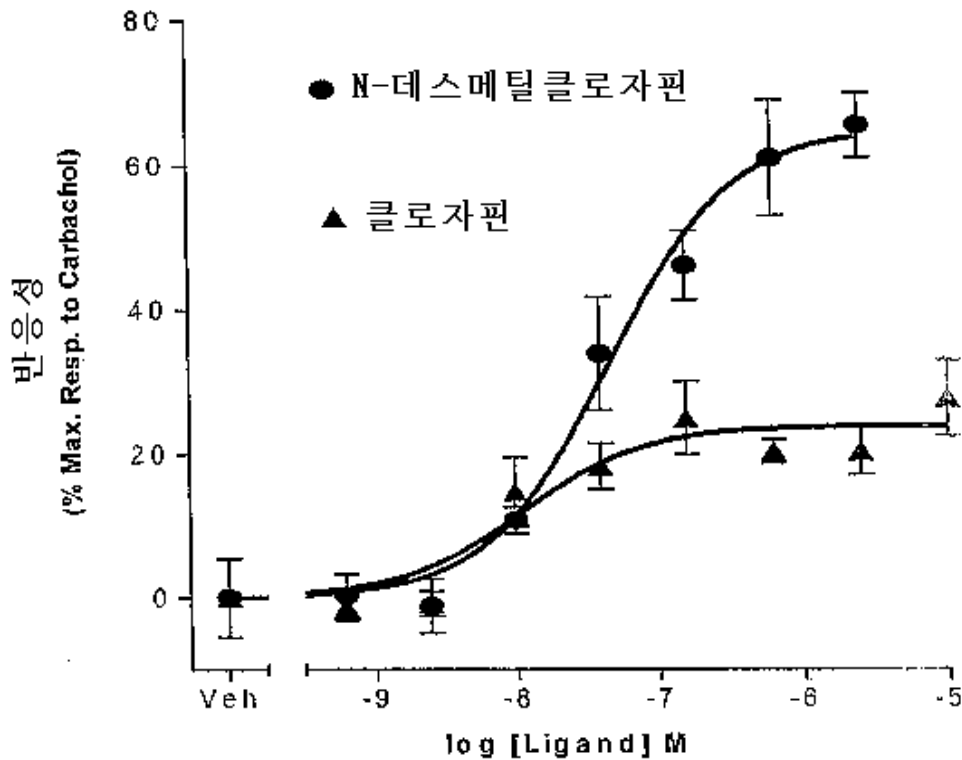
제 87항에 있어서, 상기 도파민 작용제는 서마트립탄(sumatriptan), 알모트립탄(almotriptan), 나라트립탄(naratriptan), 프로바트립탄(frovatriptan), 리자트립탄(rizatriptan), 조미트립탄(zomitriptan), 카베르골린(cabergoline), 아만타딘(amantadine), 리수리드(lisuride), 페르골리드( pergolide), 로피니롤(ropinirole), 프라미펙솔(pramipexole) 및 브로모크립틴(bromocriptine)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

## 청구항 93.

제 87항에 있어서, 상기 세로토닌 2A 역작용제는 N-(1-메틸피페리딘-4-일)-N-(4-플로우로페닐메틸)-N'-(4-(2-메틸프로필록시)페닐메틸)카르바미드인 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

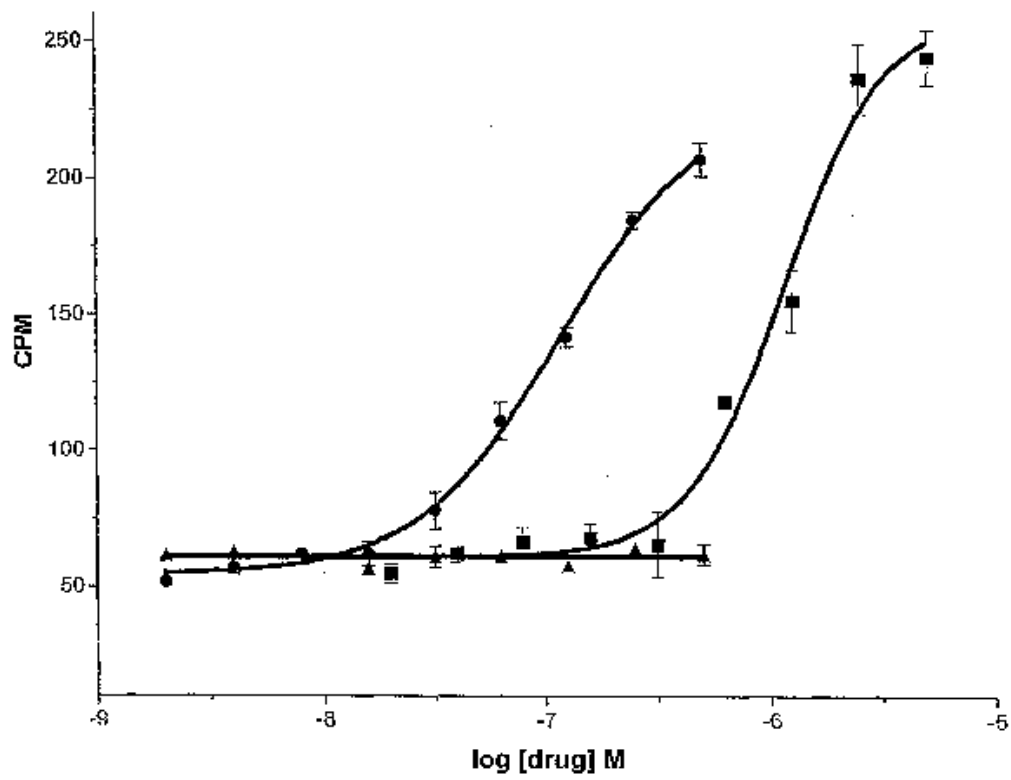
도면

도면1





도면2



도면3

