

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 211/52

(45) 공고일자 2001년 10월 26일
(11) 등록번호 10-0291882
(24) 등록일자 2001년 03월 16일

(21) 출원번호	10-1998-0700989	(65) 공개번호	특 1999-0036321
(22) 출원일자	1998년 02월 10일	(43) 공개일자	1999년 05월 25일
번역문제출일자	1998년 02월 10일		
(86) 국제출원번호	PCT/IB1996/00592	(87) 국제공개번호	WO 1997/07098
(86) 국제출원일자	1996년 06월 20일	(87) 국제공개일자	1997년 02월 27일
(81) 지정국	국내특허 : 아일랜드 오스트레일리아 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 대한민국 스리랑카 라트비아 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 터어키 우크라이나 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 루마니아 EA 유라시아특허 : 벨라루스 카자흐스탄 러시아		
	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴		

(30) 우선권주장 60/002,238 1995년 08월 11일 미국(US)

(73) 특허권자 화이자 인코포레이티드 디. 제이. 우드, 스피겔 알렌 제이

미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235

(72) 발명자 앤디노 마르타 엠

미국 코네티컷주 06335 게일스 페리 오스프레이드라이브 22

시나이 테리 지

미국 코네티컷주 06365 프레스톤 브랜치 힐 로드 86

피에세 유진 에프

미국 코네티컷주 06339 레드야드 요크 코오트 3

(74) 대리인

김창세, 장성구

심사관 : 허수준

(54) (1에스,2에스)-1-(4-하이드록시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-1-프로판올메탄설폰네이트트리하이드레이트

명세서

[발명의 명칭]

(1에스,2에스)-1-(4-하이드록시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-1-프로판올 메탄설폰네이트 트리하이드레이트

[기술분야]

본 발명은 신규하고 임상적으로 유용한 (1S,2S)-1-(4-하이드록시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-1-프로판올의 메탄설폰네이트 염의 트리하이드레이트(이하, "메실레이트 염트리하이드레이트"라고 지칭한다)에 관한 것이다. 이 메실레이트 염 트리하이드레이트, 및 (1S,2S)-1-(4-하이드록시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-1-프로판올의 상용하는 무수 메실레이트 염과 유리 염기(이하, 각각 "무수 메실레이트" 및 "유리 염기"라고 지칭한다)는 NMDA(N-메틸-D-아스파르트산) 수용체 길항제로서의 활성을 나타내고, 간질, 불안증, 뇌허혈, 근육경련, 다발성경색(multiinfarct) 치매, 외상성 뇌손상, 통증, AIDS 관련된 치매, 저혈당증, 편두통, 근위축성 측삭경화증, 약물 및 알콜 중독, 약물 및 알콜 금단증후, 정신병, 요실금, 및 졸중, 알츠하이머증, 파킨슨증 및 헌팅턴무도증(Huntingot1's disease) 등의 퇴행성 CNS(중추신경계) 질환의 치료에 유용하다.

[배경기술]

유리 염기, 무수 메실레이트 및 이들의 제조 방법은 총체적으로 1993년 2월 9일자로 허여된 미국 특허 제 5,185,343호에 기술되어 있다. 이들 및 상기 질환중 특정 질환의 치료에 있어서의 이들의 용도는 1993년 12월 21일자로 허여된 미국 특허 제 5,272,160호에 상세히 기술되어 있다. 상기 질환을 치료하는데 있어서 이들의 용도는 국제 특허 출원 PCT/IB 95/00380호에 기술되어 있고, 이 특허 출원은 미국을 지정하여 1995년 5월 18일자로 출원되었다. 파킨슨증을 치료하기 위해 시상의 복측(腹側) 핵으로부터 피질로의 흥분성 피이드백(excitatory feedback)의 균형을 증진시키고 회복시킬 수 있는 화합물과 함께 상기 화합물을 사용하는 것은 국제특허 출원 PCT/IB 95/00398호에 기술되어 있고, 이 특허 출원은 미국을 지정하여 1995년 5월 26일자로 출원되었다. 상술된 미국 특허 및 특허 출원은 이들의 전체가 본원에 참고로 인용되어 있다.

NMDA는 흥분성 아미노산이다. 흥분성 아미노산은 중추신경계에서 흥분성 신경전달을 중재하는 신

경전달제중 중요한 군이다. 글루탐산 및 아스파르트산은 흥분성 아미노산(EAA) 수용체를 활성화시키는 두 개의 내생성 리간드이다. EAA 수용체는 이노트로피성(inotropic) 및 메타보트로피성(metabotropic)의 두 가지 유형이 존재하고, 이들은 신호 변환의 방식에 있어서 상이하다. WDA, AMPA-아미노-3-(5-메틸-3-하이드록시이속사졸-4-일)프로파노산) 및 카인산 수용체의 세가지 유형을 활성화시키는 선택적인 작용제를 특징으로 하는, 세가지 이상의 구별되는 이 노트로피성 EAA 수용체가 존재한다. 이노트로피성 EAA 수용체는 나트륨이, NMDA 수용체의 경우에는 칼슘이 투과될 수 있는 이온 채널에 결합된다. 막 결합된 G-단백질의 가수분해에 의해 포스포이노시티드에 결합된 메타보트로피성 수용체는 퀴스쿠알산, 이보텐산 및 (1S,3R)-1-아미노사이클로펜탄 1,3-디카복실산에 의해 활성화된다.

NMDA 수용체는 나트륨 및 칼슘 이온이 투과될 수 있는 이온 채널상을 통과할 수 없는 다수개의 구별되는 결합 자리로 구성된 거대분자 착체이다[Hansen 및 Krosggaard-Larson, Med. Res. Rev., 10, 55-94(1990)]. 글루탐산, 글리신 및 폴리아민에 대한 결합 자리들, 및 펜사이클리딘(PCP) 등의 화합물이 길항 효과를 나타내는 이온 채널 내의 하나의 결합 자리가 존재한다.

경쟁적 NMDA 길항제들은 글루타메이트 결합 자리와 상호작용함으로써 NMDA 수용체를 차단하는 화합물들이다. NMDA 글루타메이트 수용체에 경쟁적으로 결합하는 특정 화합물의 능력은, 머피(Murphy) 등의 문헌[British J. Pharmacol., 95, 932-938(1988)]에 기술되어 있는 바와 같이, 방사리간드 결합 검사를 사용하여 결정될 수 있다. 길항제는, 해리슨(Harrison 및 시몬즈(Simmonds)의 문헌[British J. Pharmacol., 84, 381-391(1984)]에 기술된 바와 같이, 래트의 피질 설(cortical wedge) 검사를 사용하여 작용제와 구별될 수 있다. 경쟁적 NMDA 길항제의 예로는 D-2 아미노 5-포스포노펜타노산(D-AP5), 및 D-2-아미노-7-포스포노헵타노산이 있다[Schoepp 등, J. Neur. Transm., 85, 131-143(1991)].

또한, 본 발명은 파킨슨증을 앓고 있는 포유동물에게 (1S,2S)-트랜스-2-메틸-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-1-하이드록시-1-(4-하이드록시페닐)에탄올 메탄설포네이트 트리하이드레이트, 및 파킨슨증을 앓고 있는 상기 포유동물에서 시상의 복측 핵으로부터 피질로의 흥분성 피이드백의 균형을 회복되도록 시상의 복측핵으로부터 피질로의 흥분성 피이드백을 증가시킬 수 있는 화합물을 투여함을 포함하는, 상기 포유동물을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원에 참고로 전체가 인용되어 있고, 상기 언급된 국제 특허 출원 PCT/IB 95/00398호에는 파킨슨증을 치료하기 위해 유리 염기 및 무수 메실레이트를 상기 흥분성 피이드백 증진제와 함께 사용하는 것에 관하여 기술되어 있다.

메실레이트 트리하이드레이트는 실질적으로 무수 메실레이트에 비해 치료제로서 우수하다. 이는 상용하는 무수 염에 비해 보다 안정한 결정질 형태이고, 실질적으로 긴 저장 수명을 가지며, 결정내에 물을 포함함으로써 결정 구조의 파괴에 보다 적게 영향을 받는다.

[발명의요약]

본 발명은 (1S,2S)-(4-하이드록시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-1-프로판올 메탄설포네이트 트리하이드레이트에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 NMDA를 길항하는 양의 (1S,2S)-(4-하이드록시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-1-프로판올 메탄설포네이트 트리하이드레이트 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 인간을 포함하는 포유동물에서 졸중, 알츠하이머증, 파킨슨증 및 헌팅턴무도증 등의 퇴행성 CNS 질환, 척수 손상, 간질, 불안증, 뇌허혈, 근육 경련, 다발성경색 치매, 외상성 뇌손상, 통증, AIDS 관련된 치매, 저혈당증, 편두통, 근위축성 측삭 경화증, 약물 및 알콜 중독, 약물 및 알콜 금단 증후, 정신병 및 요실금 등으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 졸중, 알츠하이머증, 파킨슨증 및 헌팅턴무도증 등의 퇴행성 CNS 질환, 간질, 불안증, 뇌허혈, 근육 경련, 다발성경색 치매, 외상성 뇌손상, 통증, AIDS 관련된 치매, 저혈당증, 편두통, 근위축성 측삭 경화증, 약물 및 알콜 중독, 약물 및 알콜 금단 증후, 정신병 및 요실금을 치료하는데에 효과적인 양의 (1S,2S)-1-(4-하이드록시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-1-프로판올 메탄설포네이트 트리하이드레이트, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 인간을 포함하는 포유동물에서 상기 질환들로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 조성물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 졸중, 알츠하이머증, 파킨슨증 및 헌팅턴무도증 등의 퇴행성 CNS 질환, 간질, 불안증, 뇌허혈, 근육 경련, 다발성경색 치매, 외상성 뇌손상, 통증, AIDS 관련된 치매, 저혈당증, 편두통, 근위축성 측삭 경화증, 약물 및 알콜 중독, 약물 및 알콜 금단 증후, 정신병 및 요실금을 치료하는데에 효과적인 양의 (1S,2S)-(4-하이드록시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-1-프로판올 메탄설포네이트 트리하이드레이트를 인간을 포함하는 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 상기 질환들로부터 선택된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 NMDA를 길항하는 양의 (1S,2S)-(4-하이드록시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-1-프로판올 메탄설포네이트 트리하이드레이트를 인간을 포함하는 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 졸중, 알츠하이머증, 파킨슨증 및 헌팅턴무도증 등의 퇴행성 CNS 질환, 간질, 불안증, 뇌허혈, 근육 경련, 다발성경색 치매, 외상성 뇌손상, 통증, AIDS 관련된 치매, 저혈당증, 편두통, 근위축성 측삭 경화증, 약물 및 알콜 중독, 약물 및 알콜 금단 증후, 정신병 및 요실금으로부터 선택된 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 (1S,2S)-(4-하이드록시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-1-프로판올 메탄설포네이트 트리하이드레이트, 및 시상의 복측 핵으로부터 피질로의 흥분성 피이드백의 균형을 회복시킬 수 있는 제제의 상승적 배합물의 파킨슨증 치료에 효과적인 양을 인간을 포함하는 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 파킨슨증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 (1S,2S)-1-(4-하이드록시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-1-프로판올 메탄설포네이트 트리하이드레이트 및, 도파민 작용제, 도파민D1 작용제, 도파민 D2 작용제, 도파민/β-아드레날린성 수용체 작용제, 도파민/5-HT 흡수 억제제/5-HT-1A 작용제, 도파민/아편 작용제, 아드레날린성 수용체 작용제, α 2-아드레날린성 길항제/도파민 작용제, q 2-아드레날린성/도파민 D2 작용제, 도파민 흡수 억

제제, 모노아민 옥시다아제 억제제, 모노아민 옥시다아제-B 억제제, 카테콜라메틸 트랜스퍼라아제(COMT) 억제제 및 레보도파로 구성된 그룹으로부터 선택된 흥분성 피이드백 증진제의 상승적 배합물의 파킨슨증 치료에 효과적인 양을 인간을 포함하는 포유동물에게 투여함을 포함하는, 상기 포유동물에서 파킨슨증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[도면의 간단한 설명]

도 1은 강도(CPS) 대 회절각(2θ °)으로 표시된 메실레이트 트리하이드레이트의 x-선 분말 회절 스펙트럼[81%의 상대 습도("RH")에서 무수 메실레이트를 평형화시킨 후 시에멘스(Siemens) D 5000 회절계 상에서 수행됨]을 도시한다.

도 2는 시에멘스 D 5000 회절계 상에서 수행되고, 강도(CPS) 대 회절각(2θ °)으로 표시된 무수 메실레이트의 X-선 분말 회절 스펙트럼을 도시한다.

[발명의 상세한 설명]

하기 표 1 및 표 2는 회절각(2θ), d-간격(d), 상대 강도(rel. int.) 및 최대 강도(max. int.)에 의해 각각 도 1 및 도 2의 스펙트럼으로부터 선택된 피크를 확인한다.

[표 1]

2θ (도)	D-간격(도)	최대 강도 (계수/초)	상대 강도(%)
8.290	10.6563	668.50	10.78
11.786	7.5026	3202.00	51.65
14.267	6.2027	1160.00	18.71
16.618	5.3302	2910.00	46.94
18.473	4.7989	1513.00	24.41
20.261	4.3792	6199.50	100.00
23.272	3.8190	893.50	14.41
23.640	3.7604	493.00	7.95
24.965	3.5638	633.00	10.21
26.380	3.3757	2042.50	32.95
27.755	3.2116	445.50	7.19
29.165	3.0594	214.00	3.45
29.839	2.9919	259.50	4.19
30.160	2.9607	256.50	4.14
30.480	2.9303	207.50	3.35
31.106	2.8728	449.50	7.25
31.480	2.8395	493.50	7.96
33.564	2.6578	125.50	2.02
34.649	2.5867	388.00	6.26
35.574	2.5216	358.00	5.77
36.568	2.4553	193.50	3.12
37.680	2.3853	254.50	4.11
38.507	2.3360	215.00	3.47
38.920	2.3121	158.00	2.55
39.320	2.2895	129.00	2.08

메실레이트 트리하이드레이트에 대한 X-선 분말 회절 데이터무수 메실레이트에 대한 X-선 분말

회절 데이터

[표 2a]

2θ (도)	D-간격(도)	최대 강도 (계수/초)	상대 강도(%)
8.290	10.6563	668.50	10.78
11.786	7.5026	3202.00	51.65
14.267	6.2027	1160.00	18.71
16.618	5.3302	2910.00	45.94
18.473	4.7989	1513.00	24.41
20.261	4.3792	6199.50	100.00
23.272	3.8190	893.50	14.41
23.640	3.7604	493.00	7.95
24.965	3.5638	633.00	10.21
26.380	3.3757	2042.50	32.95
27.755	3.2116	445.50	7.19
29.165	3.0694	214.00	3.45
29.839	2.9919	259.50	4.19
30.160	2.9607	266.50	4.14
30.480	2.9303	207.50	3.35
31.106	2.8728	449.50	7.25
31.480	2.8395	493.50	7.96
33.564	2.6578	125.50	2.02
34.649	2.5867	388.00	6.26
35.574	2.5216	358.00	5.77
36.568	2.4553	193.50	3.12
37.680	2.3853	254.50	4.11
38.507	2.3360	215.00	3.47
38.920	2.3121	158.00	2.55
39.320	2.2895	129.00	2.08

[표 2b]

2θ (도)	D-간격(도)	최대 강도 (계수/초)	상대 강도(%)
4.495	19.6436	149.50	9.29
9.098	9.7116	1610.00	100.00
9.656	9.1524	221.00	13.73
11.733	7.5362	682.50	42.39
12.374	7.1472	284.50	17.67
12.976	6.8167	123.00	7.64
13.564	6.5229	149.50	9.29
14.120	6.2671	130.50	8.11
14.484	6.1106	196.00	12.17
15.313	5.7814	667.00	41.43
16.268	5.4440	213.50	13.26
17.088	5.1847	777.00	48.26
17.799	4.9791	694.00	43.11
18.264	4.8535	569.50	35.37
18.916	4.6876	440.00	27.33
19.368	4.5791	679.50	42.20

[표 2b]

2 θ (도)	D-간격(도)	최대 강도 (계수/초)	상대 강도(%)
19.937	4.4498	1332.50	82.76
20.743	4.2787	296.50	18.42
21.357	4.1571	216.50	13.45
22.410	3.9641	354.50	22.02
23.066	3.8544	230.50	14.32
23.672	3.7554	250.50	15.56
24.725	3.5978	243.00	15.09
25.024	3.4211	246.00	15.28
27.098	3.2880	127.00	7.89
28.276	3.1535	126.50	7.85
28.820	3.0953	121.00	7.52
30.083	2.9681	103.00	6.40
32.611	2.7435	97.00	6.02
33.272	2.6905	100.50	6.24
34.292	2.6128	83.50	5.19
38.188	2.3548	87.50	5.43

메실레이트 염 트리하이드레이트는, 불량한 회절 패턴 해상도, 상승된 배경 및 $2\theta > 26^\circ$ 에서 회절 피크의 소실(도 2)을 나타내는 무수 메실레이트와 대조적으로, 한정되고 폭이 좁은 X-선 회절 피크(도 1)를 나타내는 백색 결정질 고체이다. 트리하이드레이트 메실레이트에 대하여 단지 하나의 결정질 형태가 관찰되었다. 이러한 결정질 형태는 양호한 수중 용해도(pH 3 및 7의 완충 수용액에서 각각 25 및 15mg/ml)를 갖는다.

메실레이트 염 트리하이드레이트는 하기 방법에 의해 제조될 수 있다. 유리 염기를 30°C에서 물에 용해시킨다. 이 용액에 1당량 이상의 메탄 설폰산을 첨가하고, 생성된 혼합물을 60 내지 65°C까지 가온한다. 가온한 용액을 여과하여 미립자를 제거한다. 용액을 초기 부피의 약 40%까지 농축시키고, 10°C 이하로 냉각하고, 여과하여 단리하고, 약 11.3%의 수함량[칼 피셔(Karl Fisher) 적정으로 측정됨]까지 건조시킨다. 생성된 결정질 메실레이트 염 트리하이드레이트를 추가로 재결정화하여 정제할 수 있다.

81%의 RH 환경에서 평형화할 경우, 무수 메실레이트는 메실레이트 염 트리하이드레이트로 전환될 것이다.

유리 염기 및 무수 메실레이트는 미국 특허 제 5,272,160호에 기술된 바와 같이 제조될 수 있고, 이는 상기 언급되고 본원에 참고로 전체가 인용되어 있다.

라세미성 1-(4-하이드록시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-1-프로판올을 분해하여 유리 염기 및 상응하는 (1R,2R) 기울상이성체를 형성하는 것은 실시예 1에 예시되어 있다. 유리 염기를 제조하는 다른 방법은 실시예 2에 기술되어 있고, 이는 또한 메실레이트 염 트리하이드레이트의 합성을 예시한다.

메실레이트 염 트리하이드레이트의 흡습성은 주위 실험 조건(24 내지 27°C, 31 내지 64% RH)에서, 0%, 52% 및 98%의 조절된 상대 습도(RH)에서 조사되었다. 52% 및 98%의 RH에서 또는 주위 조건 하에서는 중량 변화가 관찰되지 않았다. 수화된 물의 손실은 0%의 RH에서 관찰된다. 0%의 RH에서 관찰된 중량 손실은 가역적이고, 보다 높은 습도에 노출될 경우 무수 형태는 재빨리 수화된 형태로 평형화된다. 또한, 40°C/30%의 RH에서도 폴리에틸렌 주머니에 저장된 안정한 거체(巨體) 시료에서 중량 감소가 관찰되었다(10%를 넘는 중량이 9개월내에 감소되었다).

대조적으로, 하기 표 3에 나타난 바와 같이 주위 조건에서 무수 메실레이트의 경우 실질적인 중량 증가가 관찰되었다.

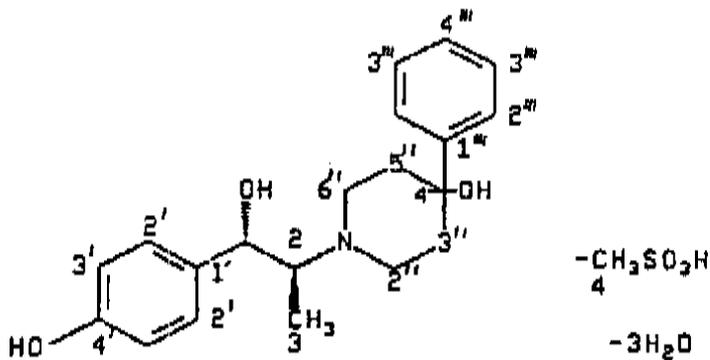
[표 3]

무수 메실레이트 염의 주위 조건에서의 흡습성

시료의 중량	이전 중량과의 차이(%)	초기 중량과의 차이(%)	초기로부터의 경과 시간
0.4974 g	—	—	—
0.4977 g	0.06	0.06	1 시간
0.4977 g	0.00	0.06	3.5 시간
0.4990 g	0.26	0.32	22 시간
0.5002 g	0.24	0.56	30.5 시간
0.5070 g	1.36	1.93	45.5 시간
0.5102 g	0.63	2.57	98 시간
0.5170 g	1.33	3.94	170 시간
0.5170 g	0.00	3.94	194 시간
0.5171 g	0.02	3.96	215 시간
0.5184 g	0.25	4.22	245 시간
0.5203 g	0.37	4.60	382 시간
0.5193 g	-0.19	4.40	408 시간
0.5193 g	0.00	4.40	533 시간

메실레이트 염 트리하이드레이트의 양성자 및 탄소 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼

양성자 및 탄소 NMR 스펙트럼의 메실레이트 염 트리하이드레이트는 하기 기술되어 있다. CD30D에서 화학적 전이 지정값(테트라메틸실란(TMF)에 대하여)은 ^1H - ^1H 상관된 분광학(Correlated Spectroscopy; COSY), 편극 전이에 의한 ^1H - ^{13}C 무 왜곡 증진(^1H - ^{13}C Distortortionless Enhancement by Polarization Transfer ; DEPT) 및 ^1H - ^{13}C 이핵 화학 전이 상관관계(HETCOR) 2차원 NMR 실험을 기준으로 제공되었다. 시험에 의한 양성자 및 탄소 피크 지정값은 하기에 제시되어 있고, 이는 메실레이트 염 트리하이드레이트의 구조와 일치한다.



지정값	¹³ C (δ, ppm)	양성자 수	¹ H (δ, ppm)
4'	169.2	0	—
1'''	148.2	0	—
1'	132.6	0	—
2'	129.8	2	7.30 (m)
3'''	129.5	2	7.38 (t)
4'''	128.4	1	7.30 (m)
2'''	125.6	2	7.58 (d)
3'	116.5	2	6.84 (d)
1	73.5	1	4.66 (d)
4''	59.8	0	—
2	58.3	1	3.58 (m)
6''(1)	48.8	2	3.32 (d), 3.72 (t)
2''(1)	43.2	2	3.58 (m)
4	39.5	3	2.70 (s)
5''(2)	36.6	2	2.64 (t), 1.98 (d)
3''(2)	36.5	2	2.42 (t), 1.98 (d)
3	9.7	3	1.12 (d)

(1) 6'' 및 2'' 위치는 화학적으로 동일하지 않다; 지정값은 상호교환가능하다.

(2) 5'' 및 3'' 위치는 화학적으로 동일하지 않고, 지정값은 상호교환가능하다.

1.96 내지 2.06ppm에서 양성자 분할 패턴은 높은 피일드(500MHz)의 기기 상에서 수득될 경우 두 개의 이중선으로서 나타나지만, 보다 낮은 피일드(300MHz)의 기기 상에서 수득될 경우 단지 하나의 삼중선으로서 나타난다. 이는 메실레이트로부터 발생된 염 효과에 기인하는 것으로 생각된다.

무수 메실레이트 및 유리 염기와 마찬가지로, 메실레이트 염 트리하이드레이트는 이의 허혈억제 활성 및 흥분성 아미노산 수용체를 차단하는 능력에 근거하여 선택적인 신경보호 활성을 갖는다. 상기 화합물의 신경보호 활성을 평가하는 바람직한 절차는 이스마일 에이. 샬라비(Ismail A. Shalaby) 등의 문헌 [J. Pharm. and Experimental Therapeutics, 260, 925(1992)]에 기술되어 있다. 이 문헌은 본원에 참고로 이의 전체가 인용되어 있고, 하기 기술되어 있다.

세포 배양

17일 자란 태내 쥐[CD, 매사추세츠주 월밍턴 소재의 찰스 리버 브리딩 래브로라토리즈, 인코포레이티드(Charles River Breeding Laboratories, Inc.) 제품]의 해마 세포를 2mM의 글루타민, 21mM의 말루코스, 페니실린/스트렙토마이신(각각 5000 U), 10%의 태내 소 혈청(1 내지 7일) 및 10%의 말 혈청(1 내지 21일)을 포함한, 혈청이 함유된 배양 배지(비필수 아미노산을 갖는 최소 필수 배지)중에서 PRIMARIA 배양 플레이트[뉴저지주 링컨 파크 소재의 팔콘 코포레이션(Falcon Co.) 제품] 상에서 2 내지 3주 동안 배양시킨다. 세포를 96-웰 마이크로티터 플레이트상에 하나의 웰당 80,000개 세포의 밀도로 도달하거나 24-웰

배양 플레이트 상에 하나의 웰당 250,000개 세포의 밀도로 도말한다. 배양물을 37°C에서 5% CO₂-95% 공기를 함유한 보습된 CO₂ 조직 배양기내에서 성장시킨다. 20 μ M의 우리딘 및 20 μ M의 5-플루오로-2-데옥시우리딘[미주리주 세인트 루이스 소재의 시그마 케미칼 코퍼레이션(Sigma Chemical Co.) 제품]을 배양 6일 내지 8일째 첨가함으로써 비뉴론성 세포의 증식을 제어한다. 배양 배지는 2 내지 3일마다 신선한 소재로 교환한다.

글루타메이트 독성

배양물을 초기 도말한지 2 내지 3주째 글루타메이트 독성에 대하여 검사한다. 배양 배지를 제거하고, 배양물을 CSS(밀리몰 단위)[12 밀리몰의 NaCO₂, 5.4 밀리몰의 KCl, 0.8 밀리몰의 MgCl₂, 1.8 밀리몰의 each, 15 밀리몰의 글루코스, 및 25mM의 4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산 (pH 7.4)]으로 2회 세정한다. 그런 다음 배양물을 15분(37°C) 동안 다양한 농도의 글루타메이트에 노출시킨다. 이를 배양한 후, 배양물을 글루타메이트가 없는 CSS로 3회 세정하고, 혈청이 없는 신선한 배양 배지로 2회 세정한다. 그런 다음 배양물을 20 내지 24시간 동안 혈청이 없는 배양 배지중에서 배양한다. 시험될 화합물을 글루타메이트에 노출하기 2분 전 및 노출하는 15분 동안 첨가한다. 일부 실험에서는, 화합물을 글루타메이트 노출후 상이한 시간들에서 첨가하고 20 내지 24시간 동안 수행한다.

세포 생존력은 통상적으로 사이토솔 효소 LDH의 활성을 측정함으로써 엑사이토독신 노출후 20 내지 24시간째 평가된다. 배양 배지에서 LDH 활성은 각각의 96웰 마이크로티터 플레이트의 배양 배지로부터 측정된다. 배지의 50 μl의 시료를 1.32mM의 피루브산나트륨 및 2.9mM의 NADH를 함유한 동일한 부피의 인산나트륨 완충액(0.1M, pH 7.4)에 첨가한다. 96웰의 각 웰에서의 총 반응 혼합물에 대한 340nm의 흡광도는 자동화 분광광도계 마이크로티터 플레이트 판독기[캘리포니아주 멘로 파크 소재의 몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices) 제품]에 의해 2분 동안 매 5초 마다 감시된다. 흡광율은 1MB SOFTmax 프로그램(1.01 버전; 몰레큘라 디바이시스 제품)을 사용하여 자동적으로 계산되고, LDH 활성의 지수로서 사용된다.

뉴론의 생존력에 대한 형태학적 평가는 상-대비(phrase contrast) 현미경을 사용하여 측정된다. 96-웰 배양 플레이트는 양호한 상-대비 상(imagery)이 획득되지 않으므로, 24-웰 플레이트 상에서 배양된 세포를 상기 목적에 사용한다. 정량적으로, 배양 플레이트 둘다는 글루타메이트 독성에 동일하게 감수성이고, 0.1 내지 1.0mM의 글루타메이트에 노출된지 24시간 후 LDH 활성이 2 내지 3배 증가하였다.

시약

DTG는 알드리치 케미칼 캄파니(Aldrich Chemical Company; 위스콘신주 밀와우키 소재)로부터 구입할 수 있고, 할로페리돌은 리서치 바이오키미칼스 인코포레이티드(Research Biochemicals Inc.; 매사추세츠주 나티크 소재)로부터 구입할 수 있다. 스페르민은 시그마 케미칼 코퍼레이션(미주리주 세인트 루이스 소재)로부터 구입할 수 있다. 말 및 태내 소 혈청은 하이클론(Hyclone; 유타주 로간 소재)으로 부터 구입할 수 있다. 배양 배지, 글루타민 및 페니실린/스트렙토마이신은 기브코 코퍼레이션(Gibco Co.; 뉴욕주 그랜드 아일랜드 소재)으로부터 구입할 수 있다.

데이터 분석신경독성은 글루타메이트 노출후 20 내지 24시간째 배양 배지에 존재하는 LDH의 활성을 측정함으로써 정량화될 수 있다. 배양 배지중 증가한 LDH 활성은 뉴론의 파괴 및 분해와 상관된다(Koh 및 Choi, 1987). LDH의 실제 수준이 상이한 배양물에 따라 달라지므로, 데이터는 동일한 배양 플레이트의 완충액-처리된 자매 웰에 대하여 통상적으로 표시된다. 글루타메이트 및 약물-처리된 배양물로부터 LDH활성 지수를 획득하기 위해, 대조 배양물로부터의 LDH치를 처리군의 LDH치로부터 빼준다. 약물 치료에 대한 데이터는 각 실험에 대해 1mM의 글루타메이트(또는 NMDA)에 의해 유도된 LDH의 증가분의 백분율로 표시된다. 엑사이토독신에 의해 유도된 LDH 증가분의 50%를 역전시키기 위해 요구되는 NMDA 길항제의 농도(IC₅₀)는 세 가지 독립적인 실험의 합쳐진 결과로부터 로그-프로빗(log-probit) 분석을 사용하여 계산된다.

본 발명의 메실레이트, 염 트리하이드레이트의 선택적인 신경보호적 허혈억제활성 및 흥분성 아미노산 차단 활성으로 인해 졸중, 알츠하이머증, 파킨슨증 및 헌팅턴무도증 등의 퇴행성 CNS 질환, 간질, 불안증, 뇌 허혈, 근육 경련, 다발성경색 치매, 외상성 뇌손상, 통증, AIDS 관련된 치매, 저혈당증, 편두통, 근위축성 측삭 경화증, 약물 및 알콜 중독, 약물 및 알콜 금단 증후, 정신병 및 요실금으로부터 선택된 질환이 유용하게 치료된다.

상기 질환의 조직적 치료에서, 투여량은 투여 경로와 무관하게 단일 용량 또는 분할 용량으로 전형적으로 1일당 약 0.02 내지 250mg/kg(50kg 체중의 전형적인 인간의 경우 1일당 0.001 내지 123g)이다. 보다 바람직한 투여량의 범위는 1일당 약 0.15mg/kg 내지 약 250mg/kg이다. 물론, 환자의 병환 및 증상의 정확한 성질에 따라서, 이 범위 밖의 용량이 담당 의사에 의해 처방될 수 있다. 경구적 경로 투여하는 것이 일반적으로 바람직하다. 그러나, 환자가 삼킬 수가 없거나 경구 흡수상에 손상이 있는 경우, 바람직한 투여 경로는 비경구적(근육내, 정맥내)이거나 국소적일 수 있다.

메실레이트 염 트리하이드레이트는 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 희석제와 함께 약학 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 상기 조성물은 일반적으로 원하는 투여의 방식에 적합한 고체 또는 액체 부형제 또는 희석제를 사용하여 종래의 방법으로 제형화되는데, 경구 투여의 경우, 정제, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 현탁제, 과립, 분말 동이고, 미경구적 투여의 경우 주사가능한 용제 또는 현탁제 동이고, 국소적 투여의 경우 용제, 로션제, 연고, 고약(salve)등의 형태이다.

[실시예]

실시예 1

거울상이성체 (1S,2S)- 및 (1R,2R)-(4-하이드록시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-1-프로판올

(+)-타르타르산(300mg, 2 밀리몰)을 30ml의 따뜻한 메탄올에 용해시켰다. 라세미성 1S,2S*-1-(4-하이드록시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-1-프로판올(655mg, 2 밀리몰)을 모두 한 번에

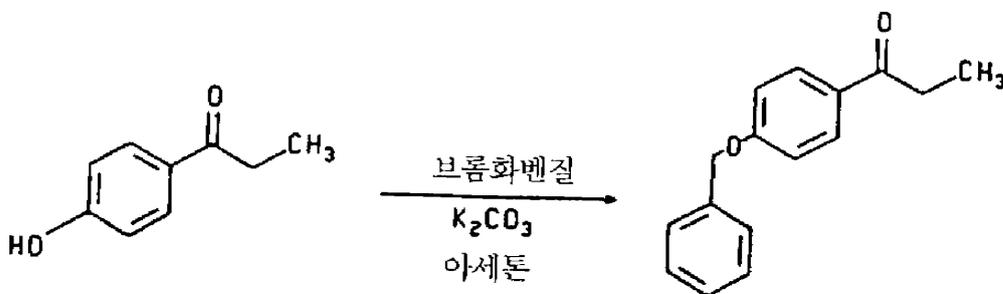
첨가하였다. 교반하고 온화하게 가온하여 무색의 균질한 용액을 수득하였다. 24시간 동안 주위 온도에 정치시키고, 319mg(66%)의 보풀이 인 백색 침전물을 수득하였다. 상기 생성물을 메탄올로부터 재결정화하여 263mg의 좌회전성 표제 생성물인 (+)-타르트레이트 염을 백색 고형분으로서 제공하였다. 융점= 206.5 내지 207.5℃; $[\alpha]_D^{20} = -36.2^\circ$. 상기 염(115mg)을 50ml의 포화 NaHCO_3 에 첨가하였다. 에틸 아세테이트(5ml)를 첨가하고, 혼합물을 격렬히 30분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 반복적으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 황산칼슘 상에서 건조시키고 농축하였다. 황갈색 잔류물을 에틸 아세테이트-헥산으로부터 재결정화시켜 32mg(39%)의 백색, 좌회전성 표제 생성물을 제공하였다. 융점= 203 내지 204℃; $[\alpha]_D^{20} = 56.9^\circ$. $\text{C}_2\text{O}_4\text{H}_2\text{NO}_3$ 에 대한 분석, 계산치 : C, 73.37; H, 7.70; N, 4.28. 실측치 : C, 72.61; H 7.45; N 4.21.

상기 제조된 (+)-타르트레이트 염으로부터의 여액을 100ml의 포화 수성 NaHCO_3 로 처리하고, 에틸 아세테이트로 잘 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산칼슘 상에서 건조하고 농축하여 380mg의 회수된 출발 물질(부분적으로 용해됨)을 제공하였다. 이 물질을 상기와 같이 30M의 메탄올중 (-)-타르타르산(174mg)으로 처리하였다. 24시간 동안 장치시킨 후, 여과하여 320mg(66%)의 생성물을 제공하고, 이를 추가로 메탄올로부터 재결정화하여 239mg의 우회전성 표제 생성물의 (-)-타르트레이트 염을 수득하였다. 융점= 206.5 내지 207.5℃; $[\alpha]_D^{20} = +33.9^\circ$. 후자는 상기 방법으로 우회전성 표제 생성물(49%의 수율)로 전환시켰다. 융점 : 204 내지 205℃; $[\alpha]_D^{20} = +58.4^\circ$. 융점= 204 내지 205℃; $[\alpha]_D^{20} = 58.4^\circ$. 분석, 실측치 : C, 72.94; H, 7.64; N, 4.24.

실시예 2

(1S,2S)-(4-하이드록시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-일)-1-프로판올메탄설포네이트트 리하이드레이트

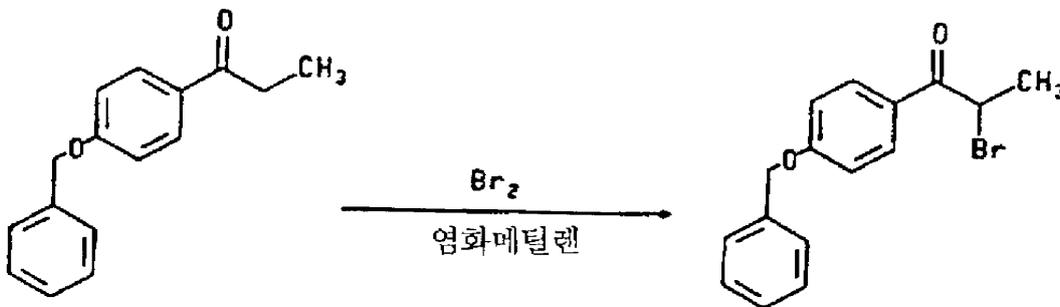
단계 1



유리 라이닝된(glass-lined) 50갤론의 반응기에 17.1갤론의 아세톤, 835킬로그램(kg)(57.7 몰)의 4'-하이드록시프로피오페논, 9.95kg(72.0 몰)의 탄산칼륨 및 6.8리터(l)(57.7 몰)의 브롬화벤질을 투입하였다. 혼합물을 가열하여 20시간 동안 환류시켰다(56℃). 박막 크로마토그래피(TLC)로 분석한 결과, 반응은 본질적으로 완료되었다. 현탁액을 기압적으로 10갤론의 부피까지 농축하였고, 17.1갤론의 물을 투입하였다. 현탁액을 25℃에서 1시간 동안 과압화시켰다. 생성물을 30" Lapp 상에서 여과하고, 4.6갤론의 물로 세척한 후, 6.9갤론의 헥산 및 2.3갤론의 이소프로판올의 혼합물로 세척하였다. 이를 45℃에서 진공 건조시킨 후, 13.35kg(96.4%)의 상기 언급된 생성물을 수득하였다.

9.8kg(65.25 몰)의 4'-하이드록시프로피오페논으로 두 번째 조작을 수행하였다. 건조시킨 후, 15.1kg(96.3%)의 상기 언급된 생성물을 수득하였다.

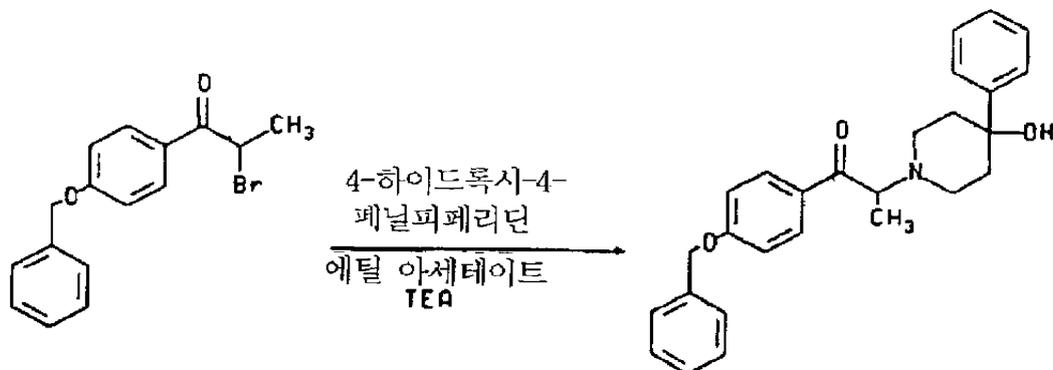
단계 2



질소 분위기 하에서, 유리 라이닝된 100갤론의 반응기에 75갤론의 염화메틸렌 및 단계 1로부터의 28.2(117.5몰)의 생성물을 투입하였다. 용액을 5분 동안 교반한 후, 18.8kg의 브롬을 투입하였다. 반응물을 0.5시간 동안 22℃에서 교반하였다. TLC로 분석한 결과, 반응은 본질적으로 완료되었다. 용액에 37갤론의 물을 투입하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 염화메틸렌을 분리하고 18.5갤론의 포화 수성 중탄

산나트륨으로 세척하였다. 염화메틸렌을 분리하고, 기압적으로 40갤론의 부피까지 농축하고, 60갤론의 이소프로판올을 투입하였다. 용기 온도가 80°C가 될 때까지 농축을 지속하여 40갤론의 최종 부피를 수득하였다. 현탁액을 20°C로 냉각하고, 18시간 동안 과립화시켰다. 생성물을 30" Lapp 상에서 여과하고, 10갤론의 이소프로판올로 세척하였다. 이를 45°C로 진공하에 건조시킨 후, 29.1kg(77.6%)의 상술된 생성물을 수득하였다.

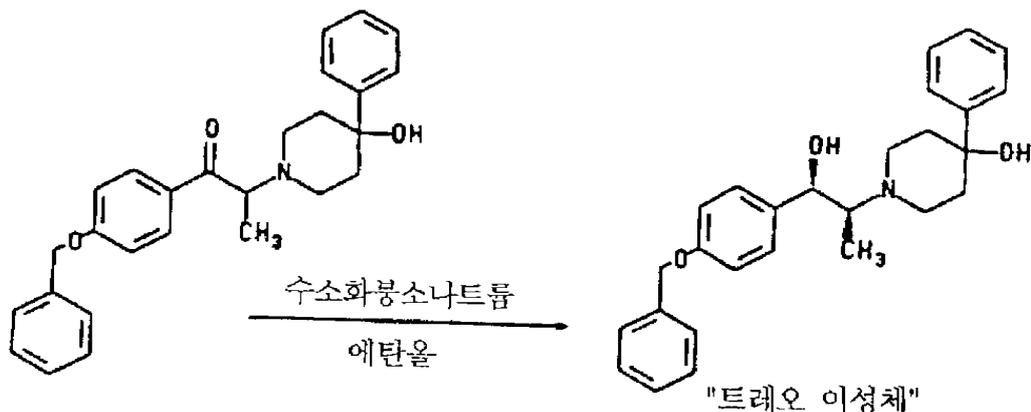
단계 3



질소 분위기하에, 유리 라이닝된 20갤론의 반응기에 4.90kg(15.3몰)의 단계 2로부터의 생성물, 7.0갤론의 에틸 아세테이트, 2.70kg(153몰)의 4-하이드록시-4-페닐피페리딘 및 1.54kg의 트리에틸아민(15.3몰)을 투입하였다. 용액을 가열하여 18시간 동안 환류시켰다(77°C). 생성된 현탁액을 20°C로 냉각시켰다. TLC로 분석한 결과 반응은 본질적으로 완료되었다. 부산물(트리에틸아민 하이드로브로마이드염)을 30" Lapp 상에서 여과하고, 4갤론의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 진공하에 17ℓ의 부피까지 농축하였다. 농축물을 48ℓ의 헥산에 투입하고, 생성된 현탁액을 2시간 동안 20°C에서 과립화시켰다. 생성물을 30" Lapp 상에서 여과하고, 4갤론의 헥산으로 세척하였다. 이를 50°C에서 진공하에 건조시킨 후, 이는 4.9kg(77%)의 상술된 생성물을 제공하였다.

상술된 절차를 사용하여 3.6kg(11.3몰)의 단계 2로부터의 생성물로 제 2작업을 수행하였다. 건조한 후, 4.1kg(87%)의 상술된 생성물을 수득하였다.

단계 4

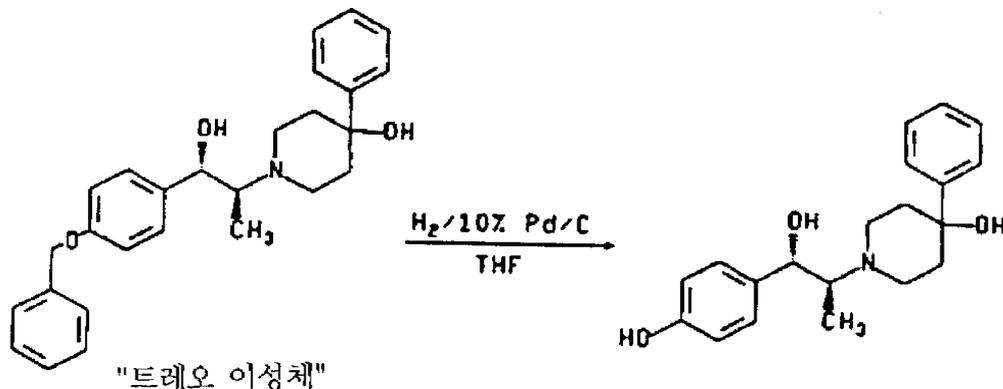


질소 분위기하에, 유리 라이닝된 100갤론의 반응기에 87.0갤론의 2B 에탄올 및 1.7kg(45.2몰)의 수소화붕소나트륨을 투입하였다. 생성된 용액을 25°C에서 교반하고, 단계 3으로부터의 9.4kg(22.6몰)의 생성물을 투입하였다. 현탁액을 18시간 동안 25 내지 30°C에서 교반하였다. TLC로 분석한 결과, 반응은 본질적으로 완료되어 원하는 트레오 부분입체이성체가 수득되었다. 현탁액에 7.8ℓ의 물을 투입하였다. 현탁액을 진공하에 40갤론의 부피까지 농축하였다. 1시간 동안 과립화한 후, 생성물을 30" Lapp 상에서 여과하고, 2갤론의 2B 에탄올로 세척하였다. 습윤된 생성물, 9.4갤론의 2B-에탄올 및 8.7갤론의 물을 유리 라이닝된 100갤론의 반응기에 투입하였다. 현탁액을 16시간 동안 환류(78°C)하에 교반하였다. 현탁액을 25°C로 냉각하고, 30" Lapp 상에서 여과하고, 7갤론의 물로 세척한 후, 4갤론의 2B 에탄올로 세척하였다. 이를 50°C에서 공기 건조시킨 후, 8.2kg(86.5%)의 상술된 생성물을 수득하였다. 이 물질을 하기 방법으로 재결정화하였다.

유리 라이닝된 100갤론의 반응기에 단계 3으로부터의 7.9kg(18.9몰), 20갤론의 2B 에탄올, 및 4

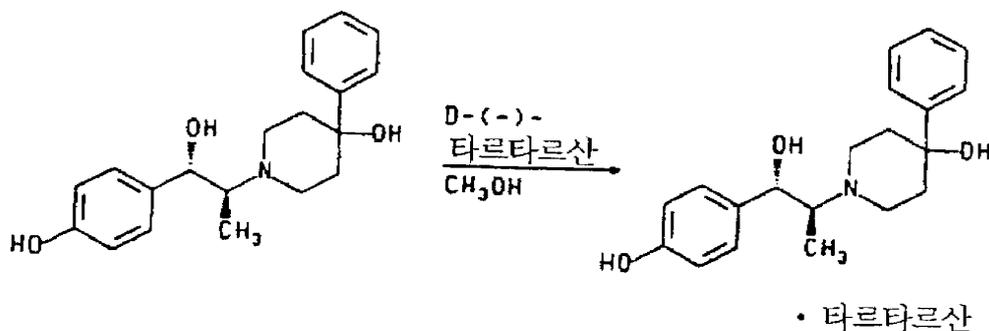
갤론의 아세톤을 투입하였다. 현탁액을 70℃로 가열하여 용액을 생성하였다. 용액을 기압적으로 15갤론의 부피까지 농축시켰다. 현탁액을 5℃로 냉각하고, 1시간 동안 과립화시켰다. 생성물을 30" Lapp 상에서 여과하였다. 습윤된 생성물 및 11.7갤론의 2B 에탄올을 유리 라이닝된 100갤론의 반응기에 투입하였다. 현탁액을 가열하여 18시간 동안 환류시켰다(78℃). 현탁액을 25℃로 냉각하고, 30" Lapp 상에서 여과하고, 2갤론의 2B 에탄올로 세척하였다. 50℃에서 공기 건조한 후, 이는 5.6kg(70.6%)의 상술된 생성물을 수득하였다.

단계 5



질소 분위기하에, 유리 라이닝된 50갤론의 반응기에 852g의 10% 탄소상 팔라듐(물로 50% 습윤됨), 단계 4로부터의 5.5kg(13.2몰)의 생성물 및 15.5갤론의 테트라하이드로푸란(THF)을 투입하였다. 혼합물을 40 내지 50℃ 사이에서 2시간 동안 수소화시켰다. 이 때, TLC로 분석한 결과 환원은 본질적으로 완료되었다. 반응물을 셀라이트로 미리 피복시킨 14" 스파클러(sparkler)를 통해 여과하고, 8갤론의 THF로 세척하였다. 여액을 유리 라이닝된 투명한 100갤론의 반응기에 옮기고, 7갤론의 부피까지 진공 농축시키고, 21갤론의 에틸 아세테이트를 투입하였다. 현탁액을 72℃의 용기 온도에서 기압적으로 10갤론의 부피까지 농축시켰다. 현탁액을 10℃로 냉각하고, 30" Lapp 상에서 여과하고, 2갤론의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 이를 55℃에서 공기 건조한 후, 3.9kg(90%)의 상술된 생성물(즉, 유리 염기)을 수득하였다.

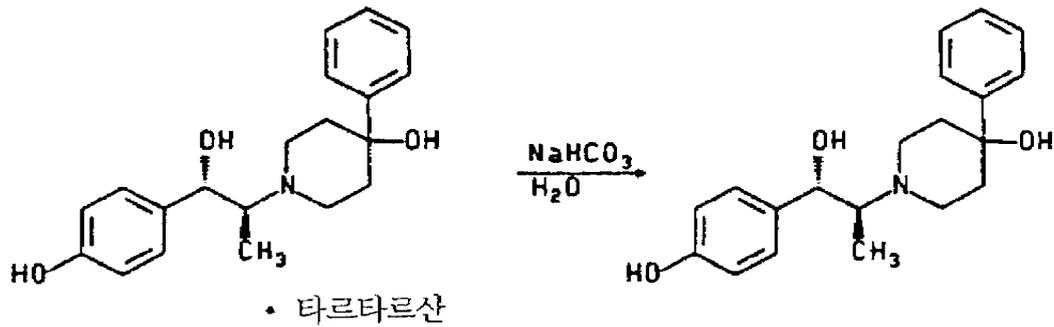
단계 6



유리 라이닝된 100갤론의 반응기에 20갤론의 메탄올 및 단계 5로부터의 3.7kg(11.4몰)의 생성물(즉, 유리 염기)을 투입하였다. 현탁액을 60℃로 가열하고, 1.7kg(11.4 몰)의 D-(-)-타르타르산을 투입하였다. 생성된 용액을 환류하에 3시간 동안 가열하고(65℃), 이후 현탁액을 형성하였다. 현탁액을 35℃로 냉각하고, 30" Lapp 상에서 여과하고, 1갤론의 메탄올로 세척하였다. 습윤된 고형분을 유리 라이닝된 100갤론의 반응기에 10갤론의 메탄올과 함께 투입하였다. 현탁액을 18시간 동안 25℃에서 교반하였다. 현탁액을 30" Lapp 상에서 여과하고, 2갤론의 메탄올로 세척하였다. 이를 50℃에서 공기 건조한 후, 2.7kg(101%)의 상술된 생성물(즉, 유리염기 (R-+)-거울상이성체)의 타르타르산 염)을 수득하였다. 이 물질은 하기의 방법으로 정제하였다:

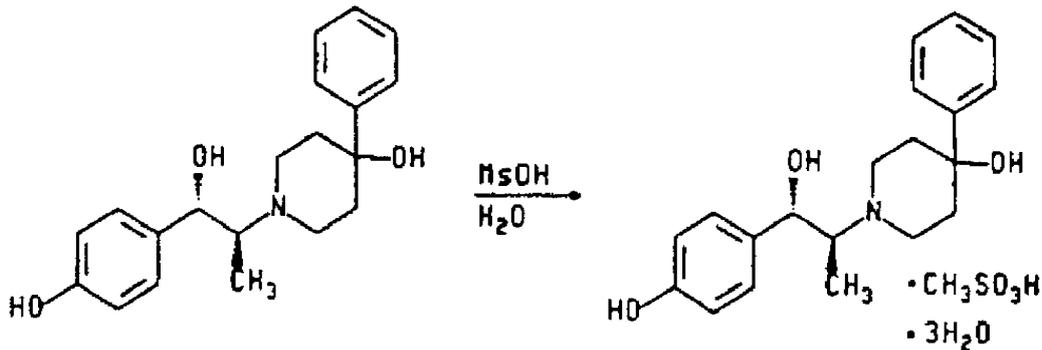
유리 라이닝된 100갤론의 반응기에 10.6갤론의 메탄올 및 2.67kg(5.6 몰)의 상기 타르타르산 염을 투입하였다. 현탁액을 18시간 동안 환류하에 가열하였다(80℃). 현탁액을 30℃에서 냉각하고, 30" Lapp 상에서 여과하고, 4갤론의 메탄올로 세척하였다. 이를 50℃에서 공기 건조한 후, 2.05kg(76.7%)의 상술된 생성물(즉, 유리 염기의 타르타르산 염)을 수득하였다.

단계 7



55 l 의 튜브에 30 l 의 물 및 1056g(12.6 몰)의 중탄산나트륨을 20℃에서 투입하였다. 생성된 용액에 단계 6으로부터의 2.0kg(4.2몰)의 생성물(즉, 유리 염기의 타르타르산 염)을 투입하였다. 현탁액을 4시간 동안 교반하였고, 이 동안 다량의 발포가 일어났다. 발포가 중단된 후, 현탁액을 32cm의 깔때기 상에서 여과하고, 1갤론의 물로 세척하였다. 이를 50℃에서 공기 건조한 후, 1.28kg(93.5%)의 1갤론의 물로 세척하였다. 이를 50℃에서 공기 건조한 후, 1.28kg(93.5%)의 상술된 생성물(즉, 유리 염기)을 수득하였다.

단계 8



22 l 의 플라스크에 단계 7로부터의 1277g(3.9 몰)의 생성물 및 14E 의 물을 투입하였다. 현탁액을 30℃로 가온하고, 375g(3.9몰)의 메탄 설폰산을 투입하였다. 생성된 용액을 60℃로 가온하고, 셀라이트를 통해 여과하여 청정화시키고, 2 l 의 물로 세척하였다. 작은 알맹이가 없는 여액을 진공하에 6 l 의 부피까지 농축하였다. 현탁액을 0 내지 5℃로 냉각하고, 1시간 동안 과립화시켰다. 생성물을 18" 여과 깔때기 상에서 여과하고, 635ml의 작은 알맹이가 없는 물로 세척하였다. 이를 18시간 동안 25℃에서 공기 건조시킨 후, 1646g(88%)의 상술된 생성물(즉, 메실레이트 염 트리하이드레이트)을 수득하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

(1S,2S)-1-(4-하이드록시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-1-프로판올 메탄설포네이트 트리하이드레이트.

청구항 2

N-메틸-D-아스파르트산(NMDA) 길항 효과량의 제 1 항에 따른 트리하이드레이트 메실레이트 염 및 약학적으로 허용가능한 당체를 포함하는, 포유동물에서 졸중, 알츠하이머증, 파킨슨증 및 헌팅턴무도증 등의 퇴행성 중추신경계(CNS) 질환, 간질, 불안증, 뇌허혈, 근육 경련, 다발성경색 치매, 외상성 뇌손상, 통증, AIDS 관련된 치매, 저혈당증, 편두통, 근위축성 측삭 경화증, 약물 및 알콜 중독, 약물 및 알콜 금단 증후, 정신병 및 요실금으로부터 선택된 질환을치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 3

(삭제)

청구항 4

(삭제)

청구항 5

(삭제)

청구항 6

약학적으로 허용가능한 담체와 함께, 제 1 항에 따른 (1S,2S)-1-(4-하이드록시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-1-프로판올의 메실레이트 염 트리하이드레이트 및 시상의 복측 핵으로부터 피질로의 흥분성 피이드백의 균형을 회복시킬 수 있는 제제의 상승적 배합물의 파킨슨증 치료 효과량을 포함하는, 포유동물에서 파킨슨증을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 7

약학적으로 허용가능한 담체와 함께, 도파민 작용제, 도파민 D1 작용제, 도파민 D2 작용제, 도파민/ β -아드레날린성 수용체 작용제, 도파민/5-HT 흡수 억제제/5-HT-1A작용제, 도파민/아편 작용제, 아드레노수용체 작용제, α 2-아드레날린성 길항제/도파민 작용제, α 2-아드레날린성/도파민 D2 작용제, 도파민 흡수 억제제, 모노아민 옥시다아제 억제제, 모노아민 옥시다아제-B 억제제, COMT 억제제 및 레보도파로 구성된 그룹으로부터 선택된 흥분성 피이드백 증진제 및 제 1 항에 따른 메실레이트염 트리하이드레이트의 상승적 배합물의 파킨슨증 치료 효과량을 포함하는, 포유동물에서 파킨슨증을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 상기 흥분성 피이드백 증진제가 레보도파민 약학 조성물.

청구항 9

제 2 항에 있어서, 치료될 질환이 파킨슨증인 약학 조성물.

청구항 10

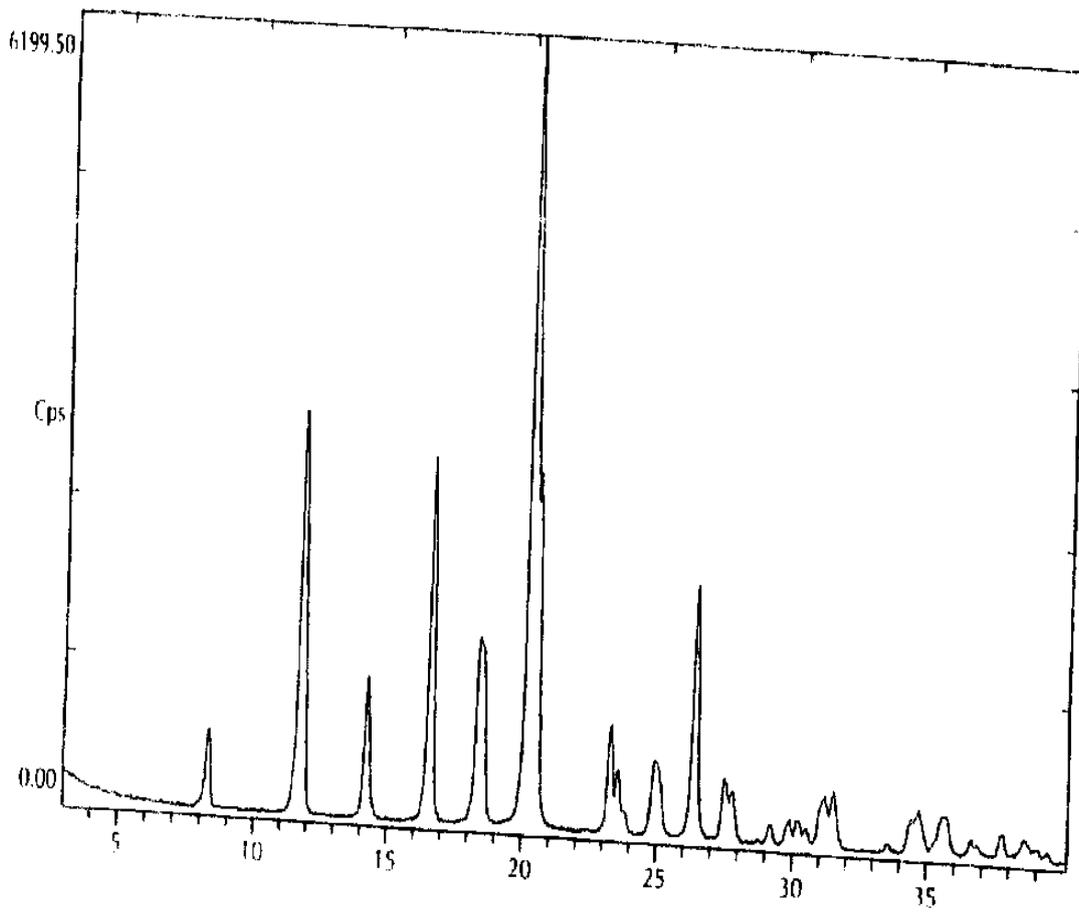
제 2 항에 있어서, 치료될 질환이 외상성 뇌손상 또는 뇌허혈인 약학 조성물.

요약

본 발명은 (1S,2S)-1-(4-하이드록시페닐)-2-(4-하이드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-1-프로판올, 이를 함유한 약학 조성물 및 이를 사용하여 CNS 장애를 치료하기 위한 방법에 관한 것이다.

도면

도면1



도면2

