(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.
A61K 31/195 (2006.01)

(45) 공고일자 2007년04월06일
(11) 등록번호 10-0703103
(24) 등록일자 2007년03월28일

(21) 출원번호 10-2005-7010548
(22) 출원일자 2005년06월10일
심사청구일자 2005년06월10일
번역문 제출일자 2005년06월10일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2003/005682
국제출원일자 2003년12월03일

(65) 공개번호 10-2005-0085521
(43) 공개일자 2005년08월29일

(87) 국제공개번호 WO 2004/054563
국제공개일자 2004년07월01일

(30) 우선권주장 60/433,491 2002년12월13일 미국(US)

(73) 특허권자
워너-램버트 캄파니 엘엘씨
미국 07950 뉴저지주 모리스 플레인즈 테이버 로드 201

(72) 발명자
테일러, 쥬니어, 챨스, 프라이스
미국 48105 미시간주 앤 아버 플리머스 로드 2800 화이자 글로벌리서치 앤드 디벨롭먼트 앤 아버 라보라토리즈

쇼르프, 앤드류, 죤
미국 48105 미시간주 앤 아버 플리머스 로드 2800 화이자 글로벌리서치 앤드 디벨롭먼트 앤 아버 라보라토리즈

반 데르 그라프, 피터, 하데비즌
영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 람스게이트 로드 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

웨이만, 크리스토퍼, 피터
영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 람스게이트 로드 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

우스트로우, 데이비드, 위르겐
미국 48105 미시간주 앤 아버 플리머스 로드 2800 화이자 글로벌리서치 앤드 디벨롭먼트 앤 아버 라보라토리즈

(74) 대리인
장수길
김영

(56) 선행기술조사문헌
WO0172687
WO02/085839
* 심사관에 의하여 인용된 문헌

심사관 : 김은희

전체 청구항 수 : 총 2 항

(54) 성기능 장애 치료용 알파-2-델타 리간드

(57) 요약

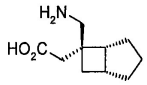
본 발명은 조루증 치료용 의약을 제조하기 위한, 알파-2-델타 리간드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체의 용도에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 (XI)의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염을 포함하는, 조루증 치료용 제약 조성물.

<화학식 XI>



청구항 2.

제1항에 있어서, 필요시에(prn) 투여하기 위한 제약 조성물.

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

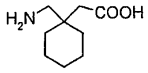
삭제

명세서

본 발명은 알파-2-델타 리간드 및 그의 제약상 허용가능한 유도체의 신규 용도에 관한 것이다. 특히, 가바펜틴, 프레가발린, (1α,3α,5α)(3-아미노-메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산 및 [(1R,5R,6S)-6-(아미노메틸)비시클로[3.2.0]헵트-6-일]아세트산의 신규 용도에 관한 것이다.

조루증은 성 상대자의 음경 관통 전, 관통시 또는 관통 직후에 지속적 또는 재발성 사정으로 정의될 수 있다. 개인의 희망 전에 발생하는 사정으로서 정의될 수도 있다 (문헌 ['The Merck Manual', 16th edition, p 1576, published by Merck Research Laboratories, 1992] 참조).

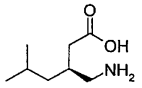
알파-2-델타 리간드는 수많은 징후들에 대해 기재되어 있다. 가장 잘 공지된 알파-2-델타 리간드인 하기 화학식 I의 가바펜틴은 뉴론틴(Neurontin, 등록상표)으로서도 알려진 1-(아미노메틸)-시클로헥실아세트산으로서, US4024175를 포함하는 대응특허에 속하는 특허 문헌에서 최초로 기술되었다.



(I)

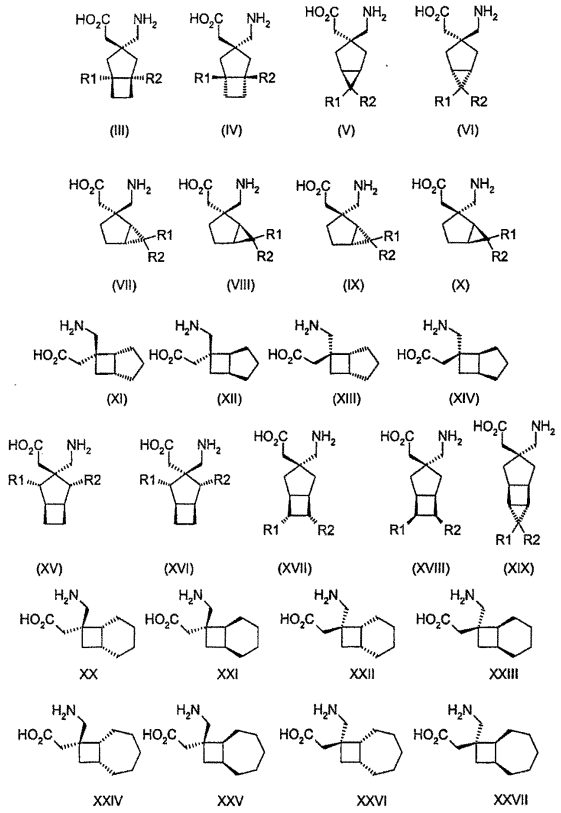
이 화합물은 간질 및 신경병적 통증의 치료용으로 승인된 것이다.

두번째 알파-2-델타 리간드인 하기 화학식 II의 프레가발린, 즉 (S)-(+)-4-아미노-3-(2-메틸프로필)부탄산은 간질의 치료에 유용한 항경련제로서 유럽 특허 출원 공개 EP641330 및 통증 치료제로서 EP0934061에 기술되어 있다.



(II)

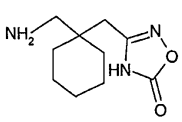
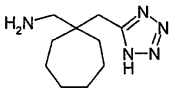
더욱 최근에, 특허 출원 WO 02/085839에, 통증을 포함하는 수많은 징후들의 치료에 사용되는, 하기 화학식들의 알파-2-델타 리간드가 기술되어 있다.

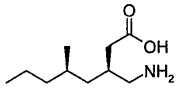


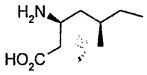
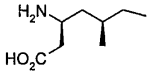
식 중,

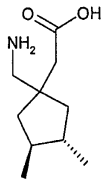
R^1 및 R^2는 H, 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬, 3 내지 6개의 탄소 원자의 시클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 각각 독립적으로 선택되며, 단 화학식 XVIII의 트리시클로옥탄 화합물의 경우만 제외하고, R^1 및 R^2는 동시에 수소가 아니다.

알파-2-델타 리간드의 추가의 예는 US4024175, US5563175, WO9733858, WO9733859, WO9931057, WO9931074, WO9729101, WO9931075에 일반적으로 또는 구체적으로 개시된 화합물이다.

WO9931075에 개시된  (XXVIII) ,  (XXIX) ; 및

WO0076958에 개시된  (XXX) ; 및

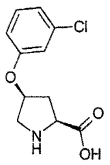
미국 출원 제60/368413호에 개시된  (XXXI) ,  (XXXII) 가 특히 중요하고;



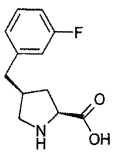
(XXXIII)

WO 00/61135에는 실금의 치료에 유용한 것으로 글루탐산 및 감마-아미노부티르산의 유사체의 용도가 기재되어 있다.

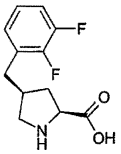
알파-2-델타 리간드의 추가의 예에는 아래에 도시된 화합물이 있다.



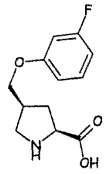
XXXIV



XXXV

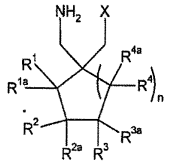


XXXVI



XXXVII

본 발명의 추가 시클릭 알파-2-델타 리간드는 하기 화학식 XXXVIII의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염으로서 예시된다.



(XXXVIII)

(식 중,

X는 카르복실산 또는 카르복실산 바이오아이소스티어(bioisostere)이고;

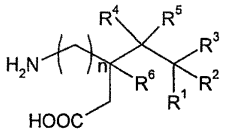
n은 0, 1 또는 2이고;

R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}, R^3, R^{3a}, R^4 및 R^{4a}는 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, R^1 및 R^2 또는 R^2 및 R^3은 함께 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬 고리를 형성함)

화학식 XXXVIII에서, 적합하게는, R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4 및 R^{4a}는 H이고, R^2 및 R^3은 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} 및 R^{4a}는 H이고, R^1 및 R^2 또는 R^2 및 R^3은 함께 임의로 1 또는 2개의 메틸 치환체로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬 고리를 형성한다. 적합한 카르복실산 바이오아이소스티어는 테트라졸릴 및 옥사디아졸로닐로부터 선택된다. X는 바람직하게는 카르복실산이다.

화학식 XXXVIII에서, 바람직하게는, R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4 및 R^{4a}는 H이고, R^2 및 R^3은 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} 및 R^{4a}는 H이고, R^1 및 R^2 또는 R^2 및 R^3은 함께 C_4-C_5 시클로알킬 고리를 형성하거나; n이 0인 경우, R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4 및 R^{4a}는 H이고, R^2 및 R^3은 시클로펜틸 고리를 형성하거나; n이 1인 경우, R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4 및 R^{4a}는 H이고, R^2 및 R^3은 둘 다 메틸이거나, R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4 및 R^{4a}는 H이고, R^2 및 R^3은 시클로부틸 고리를 형성하거나; n이 2인 경우, R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}, R^3, R^{3a}, R^4 및 R^{4a}는 H이거나; n이 0인 경우, R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} , R^4 및 R^{4a}는 H이고, R^2 및 R^3은 시클로펜틸 고리를 형성한다.

본 발명의 추가 비시클릭 알파-2-델타 리간드는 하기 화학식 XXXIX의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염으로서 예시된다.



(XXXIX)

(식 중,

n은 0 또는 1이고,

R^1은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

R^2는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

R^3은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

R^4는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

R^5는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

R^6은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬임)

화학식 XXXIX에 따라, 적합하게는 R^1은 C_1-C_6 알킬이고, R^2는 메틸이고, R^3 내지 R^6은 수소이고 n은 0 또는 1이다. 더욱 적합하게는 R^1은 메틸, 에틸, n-프로필 또는 n-부틸이고, R^2는 메틸이고, R^3 내지 R^6은 수소이고 n은 0 또는 1이다. R^2가 메틸이고, R^3 내지 R^6가 수소이고 n이 0인 경우, R^1은 적합하게는 에틸, n-프로필 또는 n-부틸이다. R^2가 메틸이고, R^3 내지 R^6가 수소이고 n이 1인 경우, R^1은 적합하게는 메틸 또는 n-프로필이다. 화학식 XXXIX의 화합물은 적합하게는 3S,5R 배위를 갖는다.

본 발명에 사용되는 알파-2-델타 리간드의 예에는 일반적으로 또는 구체적으로 US4024175에 개시된 화합물, 특히 가바펜틴, EP641330에 개시된 화합물, 특히 프레가발린, US5563175, WO 9733858, WO 9733859, WO 9931057, WO 9931074, WO 9729101, WO 02085839에 개시된 화합물, 특히 [(1R,5R,6S)-6-(아미노메틸)비시클로[3.2.0]헵트-6-일]아세트산, WO 9931075에 개시된 화합물, 특히 3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온 및 C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로헵틸]-메틸아민, WO 9921824에 개시된 화합물, 특히 (3S,4S)-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-아세트산, WO 0190052, WO 0128978에 개시된 화합물, 특히 (1α,3α,5α)(3-아미노-메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산, EP0641330, WO 9817627, WO 0076958에 개시된 화합물, 특히 (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산, PCT/IB03/00976에 개시된 화합물, 특히 (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-헵탄산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-노난산 및 (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산, EP1178034, EP1201240, WO 9931074, WO 03000642, WO 0222568, WO 0230871, WO 0230881, WO 02100392, WO 02100347, WO 0242414, WO 0232736 및 WO 0228881에 개시된 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염이 포함된다 (상기 모든 문헌은 본원에서 참고로 인용된다).

놀랍게도, 전술된 바와 같은 알파-2-델타 리간드가 조루증의 치료에 유용하다는 것을 밝혀냈다.

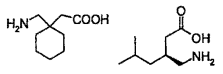
따라서, 본 발명에 따라, 조루증을 치료하기 위한, 알파-2-델타 리간드의 용도가 제공된다.

바람직한 실시양태에서, 알파-2-델타 리간드는 필요시에 투여되며, 이는 본원에서 prn 투여로서 칭해진 필요에 따른 투여로서도 알려져 있다.

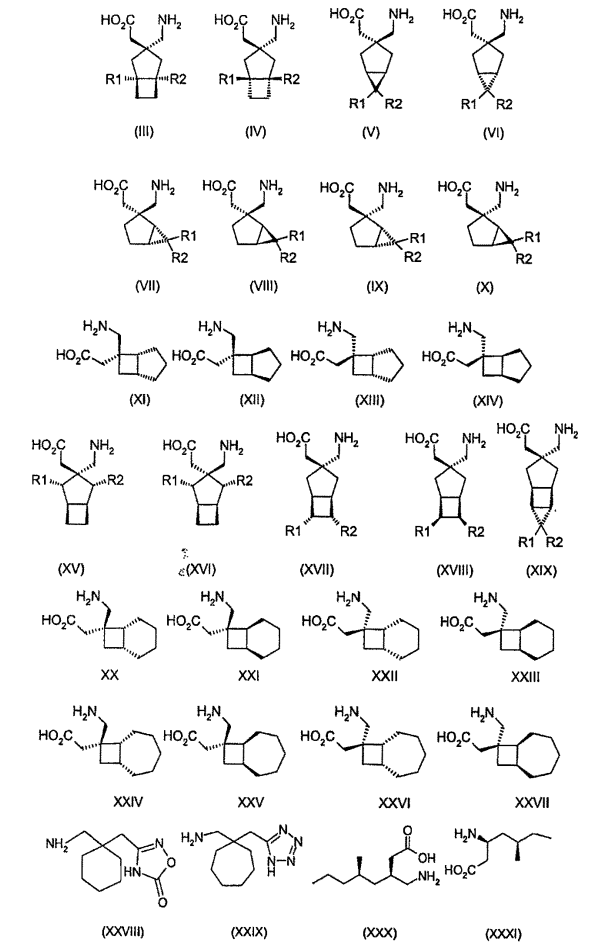
적합한 알파-2-델타 리간드는 결합 친화도가 1000 nM인 것이다. 바람직한 알파-2-델타 리간드는 결합 친화도가 300 nM인 것이다. 더 바람직한 알파-2-델타 리간드는 결합 친화도가 100 nM인 것이다. 가장 바람직한 알파-2-델타 리간드는 결합 친화도가 50 nM인 것이다.

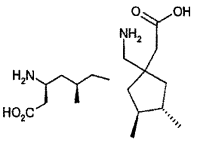
본 발명의 알파-2-델타 리간드의 생물학적 활성은 [^{3}H] 가바펜틴 및 돼지 뇌 조직으로부터 유래된 α2δ 서브유닛을 사용하는 방사리간드 결합 분석으로 측정할 수 있다 [Gee N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U.K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G.N., J. Biol. Chem., 1996; 271: 5879-5776]. 결과를 α2δ 결합 친화도의 μM 또는 nM로 나타낼 수 있다.

바람직하게는, 알파-2-델타-1-리간드는

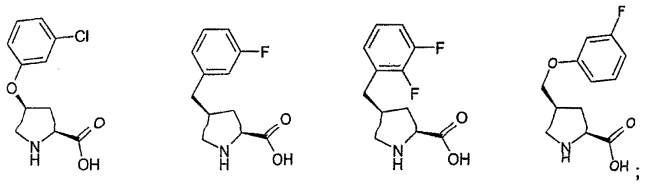


(I) (II)

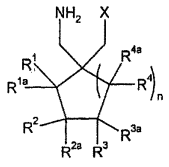


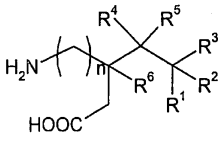


(XXXII) (XXXIII) ; 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체 (여기서, R^1 및 R^2는 H, 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬, 3 내지 6개의 탄소 원자의 시클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 각각 독립적으로 선택되며, 단 화학식 XVIII의 트리시클로옥탄 화합물의 경우만 제외하고, R^1 및 R^2는 동시에 수소가 아님);



;

화학식 XXXVIII의 화합물  (여기서, X는 카르복실산 또는 카르복실산 바이오아이소스티어이고; n은 0, 1 또는 2이고; R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}, R^3, R^{3a}, R^4 및 R^{4a}는 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^1 및 R^2 또는 R^2 및 R^3은 함께 C_1-C_6 알킬로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬 고리를 형성함), 또는 그의 제약상 허용가능한 염;

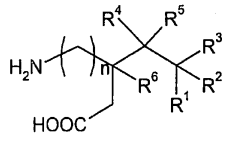
화학식 XXXIX의 화합물  (여기서, n은 0 또는 1이고, R^1은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고; R^2는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고; R^3은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고; R^4는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고; R^5는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고, R^2는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬임), 또는 그의 제약상 허용가능한 염

으로부터 선택된다.

화학식 XXXVIII에서, 적합하게는, R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4 및 R^{4a}는 H이고, R^2 및 R^3은 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} 및 R^{4a}는 H이고, R^1 및 R^2 또는 R^2 및 R^3은 함께 임의로 1 또는 2개의 메틸 치환체로 치환된 C_3-C_7 시클로알킬 고리를 형성한다. 적합한 카르복실산 바이오아이소스티어는 테트라졸릴 및 옥사디아졸로닐로부터 선택된다. X는 바람직하게는 카르복실산이다.

화학식 XXXVIII에서, 바람직하게는, R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4 및 R^{4a}는 H이고, R^2 및 R^3은 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나; R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} 및 R^{4a}는 H이고, R^1 및 R^2 또는 R^2 및 R^3은 함께 C_4-C_5 시클로알킬 고리를 형성하거나; n이 0인 경우, R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4 및 R^{4a}는 H이고, R^2 및 R^3은 시클로펜틸 고리를 형성하거나; n이 1인 경우, R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4 및 R^{4a}는 H이고, R^2 및 R^3은 둘 다 메틸이거나, R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4 및 R^{4a}는 H이고, R^2 및 R^3은 시클로부틸 고리를 형성하거나; n이 2인 경우, R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}, R^3, R^{3a}, R^4 및 R^{4a}는 H이거나; n이 0인 경우, R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} , R^4 및 R^{4a}는 H이고, R^2 및 R^3은 시클로펜틸 고리를 형성한다.

하기 화학식 XXXIX의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염:



(XXXIX)

(식 중,

n은 0 또는 1이고,

R^1은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

R^2는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

R^3은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

R^4는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

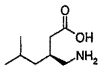
R^5는 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이고;

R^6은 수소 또는 (C_1-C_6)알킬임)

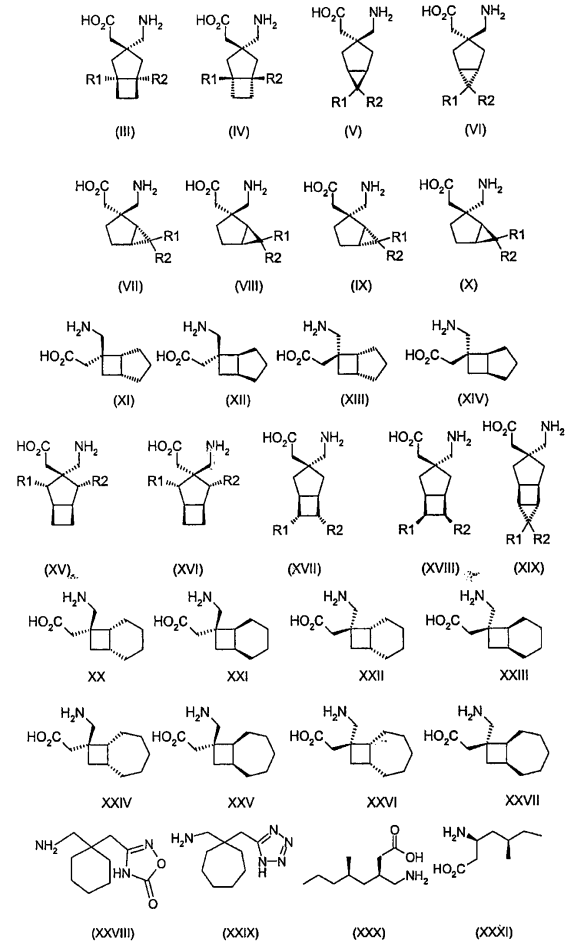
화학식 XXXIX에 따라, 적합하게는 R^1은 C_1-C_6 알킬이고, R^2는 메틸이고, R^3 내지 R^6은 수소이고 n은 0 또는 1이다. 더욱 적합하게는 R^1은 메틸, 에틸, n-프로필 또는 n-부틸이고, R^2는 메틸이고, R^3 내지 R^6은 수소이고 n은 0 또는 1이다. R^2가 메틸이고, R^3 내지 R^6가 수소이고 n이 0인 경우, R^1은 적합하게는 에틸, n-프로필 또는 n-부틸이다. R^2가 메틸이고, R^3 내지 R^6가 수소이고 n이 1인 경우, R^1은 적합하게는 메틸 또는 n-프로필이다. 화학식 XXXIX의 화합물은 적합하게는 3S,5R 배위를 갖는다.

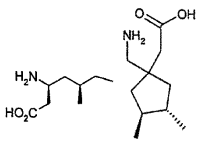
본 발명에 사용되는 알파-2-델타 리간드의 예에는 일반적으로 또는 구체적으로 US4024175에 개시된 화합물, 특히 가바펜틴, EP641330에 개시된 화합물, 특히 프레가발린, US5563175, WO 9733858, WO 9733859, WO 9931057, WO 9931074, WO 9729101, WO 02085839에 개시된 화합물, 특히 [(1R,5R,6S)-6-(아미노메틸)비시클로[3.2.0]헵트-6-일]아세트산, WO 9931075에 개시된 화합물, 특히 3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온 및 C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로헵틸]-메틸아민, WO 9921824에 개시된 화합물, 특히 (3S,4S)-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-아세트산, WO 0190052, WO 0128978에 개시된 화합물, 특히 (1α,3α,5α)(3-아미노-메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산, EP0641330, WO 9817627, WO 0076958에 개시된 화합물, 특히 (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산, PCT/IB03/00976에 개시된 화합물, 특히 (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-헵탄산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-노난산 및 (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산, EP1178034, EP1201240, WO 9931074, WO 03000642, WO 0222568, WO 0230871, WO 0230881, WO 02100392, WO 02100347, WO 0242414, WO 0232736 및 WO 0228881에 개시된 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염이 포함된다 (상기 모든 문헌은 본원에서 참고로 인용된다).

더 바람직하게는, 알파-2-델타 리간드는

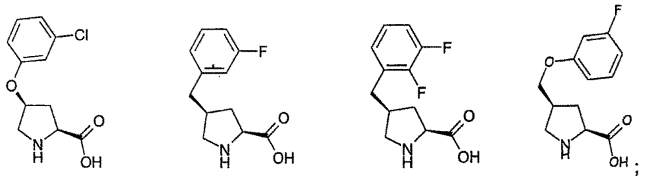


(II)

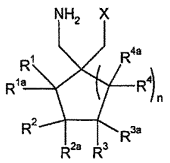




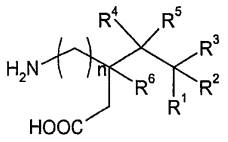
(XXXII) (XXXIII) ; 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체 (여기서, R^1 및 R^2는 H, 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 알킬, 3 내지 6개의 탄소 원자의 시클로알킬, 페닐 및 벤질로부터 각각 독립적으로 선택되며, 단 화학식 XVIII의 트리시클로옥탄 화합물의 경우만 제외하고, R^1 및 R^2는 동시에 수소가 아님); 및



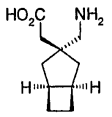
;

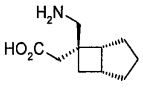


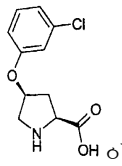
화학식 XXXVIII의 화합물 (여기서, X는 카르복실산 또는 카르복실산 바이오아이소스티어이고; n은 0, 1 또는 2이고; R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4 및 R^{4a}는 H이고, R^2 및 R^3은 H 및 메틸로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} 및 R^{4a}는 H이고, R^1 및 R^2 또는 R^2 및 R^3은 함께 C_4-C_5 시클로알킬 고리를 형성함), 또는 그의 제약상 허용가능한 염;

화학식 XXXIX의 화합물  (여기서, R^1은 메틸, 에틸, n-프로필 또는 n-부틸이고, R^2는 메틸이고, R^3 내지 R^6은 수소이고, n은 0 또는 1임), 또는 그의 제약상 허용가능한 염 (여기서, 상기 화합물은 3S,5R 배위임)이다.

더욱더 바람직하게는 알파-2-델타 리간드는

프레가발린 (II), (1α,3α,5α)(3-아미노-메틸-비시클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산 (III')  ,

[(1R,5R,6S)-6-(아미노메틸)비시클로[3.2.0]헵트-6-일]아세트산 (XI)  ; 및

(2S,4S)-4-(3-클로로-페녹시)-피롤리딘-2-카르복실산 (XXXIV)  이다.

더욱더 바람직하게는, 알파-2-델타 리간드는 [(1R,5R,6S)-6-(아미노메틸)비시클로[3.2.0]헵트-6-일]아세트산 또는 (2S,4S)-4-(3-클로로-페녹시)-피롤리딘-2-카르복실산이다.

가장 바람직하게는, 알파-2-델타 리간드는 [(1R,5R,6S)-6-(아미노메틸)비시클로[3.2.0]헵트-6-일]아세트산이다.

알파-2-델타 리간드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체를 단독으로 또는 임의의 편리한 약학적 제제의 형태로 투여할 수 있다. 경구 투여가 바람직하다. 본 징후에서, 알파-2-델타 리간드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체 내 활성 잔기의 적합한 투여량은 약 5 내지 50 ㎎/㎏(체중), 바람직하게는 약 0.1 내지 200 ㎎/㎏이다. 더 바람직한 실시양태에서, 투여량은 5 내지 15 mg/kg(체중)이며, 가장 바람직하게는 10 mg/kg(체중)이다.

본 발명은 추가로 조루증의 치료를 필요로 하는 환자에게 알파-2-델타 리간드 또는 그의 제약상 허용가능한 유도체를 투여하는 것을 포함하는 상기 조루증의 치료 방법을 제공한다.

알파-2-델타 리간드, 특히 상기 화합물을 기타 화합물과의 조합으로서 사용할 수 있다. 따라서, 본 발명의 추가의 측면은 조루증 치료용 의약을 추가 치료제와 조합하여 제조하기 위한 알파-2-델타 리간드의 용도이다. 추가로, 본 발명은 조루증의 치료에 동시적, 개별적 또는 순차적으로 사용되는 병용 제제로서 알파-2-델타 리간드 및 추가 치료제를 함유하는 제제를 제공한다.

적합한 추가 치료제에는 하기의 것들이 포함된다.

· 아포모르핀-제약으로서 아포모르핀의 용도에 대한 교시는 US-A-5945117에서 알 수 있다;

· 도파민 수용체 안타고니스트, 특히 도파민 D2, D3 및 D4 안타고니스트, 예컨대 프레미프릭살 (Premiprixal), 파마시아 업존 (Pharmacia Upjohn) 화합물 제PNU95666호 또는 레보술피리드;

· 세로토닌 수용체 안타고니스트 또는 조절제, 더욱 특히 5HT1A에 대한 안타고니스트 또는 조절제 (NAD-299 (로발조탄) 및 WAY-100635 포함), 및(또는) 더욱 특히 5HT3 수용체에 대한 안타고니스트 또는 조절제 (바타노피르데, 그라니세트론, 온단세트론, 트로피스트론 및 MDL-73147EF 포함);

・세로토닌 수용체 아고니스트 또는 조절제, 더욱 특히 5HT2C, 5HT1B 및(또는)5HT1D 수용체에 대한 아고니스트 또는 조절제 (안피르톨린, 수마트리프탄, 엘레트리프탄, 프로바트리프탄, 및 항-미그라인 의약으로서 잘 공지된 기타 트리프탄 포함);

・α-아드레날린 수용체 안타고니스트 (α-아드레날린 차단제, α-차단제 또는 α-수용체 차단제로서도 공지됨); 적합한 α1-아드레날린 수용체 안타고니스트에는 펜톨아민, 프라조신, 펜톨아민 메실레이트, 트라조돈, 알푸조신, 인도라민, 나프토피딜, 탐술로신, 페녹시벤즈아민, 라우울파 알칼로이드, 레코르다티 (Recordati) 15/2739, SNAP 1069, SNAP 5089, RS17053, SL 89.0591, 독사조신, 테라조신 및 아바노퀼이 포함되고; 적합한 α2-아드레날린 수용체 안타고니스트에는 디베나르닌, 톨라졸린, 트리마조신, 에파록산, 요힘빈, 이다족산 클로니딘 및 디베나르닌이 포함되고; 적합한 비-선택성 α-아드레날린 수용체 안타고니스트에는 다피프라졸이 포함되고; 추가로 α-아드레날린 수용체 안타고니스트는 WO99/30697, US4.188,390, US4,026,894, US3,511,836, US4,315,007, US3,527,761, US3,997,666, US2,503,059, US4,703,063, US3,381,009, US4,252,721 및 US 2,599,000에 기재되어 있으며, 이들 문헌 각각은 본원에 참고로 인용됨;

・옥시토신 수용체 안타고니스트, 예컨대 L-368 899 (L-368,899의 합성은 문헌 [Williams et al (1994) J. Med. Chem. 37, 565-571]에 교시되어 있음).

・바소프레신 수용체 안타고니스트.

공개된 특허 출원의 내용, 및 특히 청구의 범위의 치료학적 활성 화합물 및 그에 예시된 화합물의 화학식은 본원에서 그대로 참고로 인용된다.

본원에서 기술된 화합물 및 조합을 사용하여 종래 기술을 사용하는 것에 비해 보다 높은 역가, 보다 긴 작용지속시간, 보다 적은 부작용, 개선된 선택성, 또는 기타 보다 유용한 성질을 달성하는 이점을 얻을 수 있다.

알파-2-델타 리간드를 사용하는 조루증의 치료 효능은 조루증의 마취된 래트 모델의 사용에 의해 입증될 수 있다 [Yonezawa et al (2000) Life Sciences 67, 3031-3039].

알파-2-델타 리간드는 이러한 모델을 사용하는 조루증의 치료에서 효능이 있는 것으로 나타났다.

본 발명의 화합물은 단독으로 투여될 수 있지만 일반적으로 의도된 투여 경로 및 표준 제약 실무에 따라 선택된 적합한 제약 부형제, 희석제 또는 담체와 혼합물로 투여될 것이다.

예를 들어, 본 발명의 화합물은 신속-, 지연-, 개질-, 지속-, 펄스- 또는 조절-방출 투여를 위해 향미제 또는 착색제를 함유할 수 있는 정제, 캡슐, 오불, 엘릭서, 용액 또는 현탁액의 형태로 경구, 협측 또는 설하 투여될 수 있다.

이러한 정제는 부형제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 시트르산나트륨, 탄산칼슘, 이염기성 인산칼슘 및 글리신, 붕해제, 예컨대 전분 (바람직하게는 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스카르멜로스 나트륨 및 특정 복합체 실리케이트, 및 과립화 결합제, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 히드록시프로필셀룰로스 (HPC), 수크로스, 젤라틴 및 아카시아를 함유할 수 있다. 또한, 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 글리세릴 베헤네이트 및 활석이 포함될 수 있다.

유사한 유형의 고형 조성물은 젤라틴 캡슐 중의 충전제로서 사용될 수도 있다. 이와 관련하여 바람직한 부형제에는 락토스, 전분, 셀룰로스, 유당 또는 고분자량 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다. 수성 현탁액 및(또는) 엘릭서의 경우, 본 발명의 화합물은 각종 감미제 또는 향미제, 착색물 또는 염료, 에멀젼화제 및(또는) 현탁제, 및 희석제, 예컨대 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜 및 글리세린, 및 이들의 조합물과 혼합될 수 있다.

본 발명의 화합물은 비경구, 예를 들어, 정맥내, 동맥내, 복강내, 초내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개골내, 근육내 또는 피하 투여될 수도 있거나, 또는 주입 기술에 의해 투여될 수 있다. 이러한 비경구 투여의 경우에 이들은 기타 물질, 예를 들어 혈액과 등장성인 용액을 만들기에 충분한 염 또는 글루코스를 함유할 수 있는 멸균 수용액의 형태로 최고로 사용된다. 수용액은 필요에 따라 적합하게 완충되어야 한다 (바람직하게는 pH 3 내지 9). 멸균 조건하의 적합한 비경구 제형의 제제는 당업자에게 잘 공지된 표준 제약 기술에 의해 용이하게 달성된다.

본 발명의 화합물은 비강내로 또는 흡입에 의해 투여될 수도 있고, 적합한 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 히드로플루오로알칸, 예컨대 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 (HFA 134A [상표]) 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판 (HFA 227EA [상표]), 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스의 사용과 함께 또는 없이 압력 컨테이너, 펌프, 스프레이, 아토마이저 또는 분무기로부터 건조 분말 흡입기 또는 에어로졸 스프레이 외양의 형태로 편리하게 전달된다. 압축된 에어로졸의 경우에, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 압축된 컨테이너, 펌프, 스프레이, 아토마이저 또는 분무기는 추가적으로 윤활제, 예컨대 소르비탄 트리올레에이트를 함유할 수 있는 예컨대 에탄올 및 추진제의 혼합물을 용매로서 사용하며 활성 화합물의 용액 또는 현탁액을 함유할 수 있다. 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지 (예를 들어, 젤라틴으로부터 제조됨)는 치료제 및 적합한 분말 베이스, 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 믹스를 함유하여 제제화될 수 있다.

또는, 본 발명의 화합물은 좌제 또는 페서리의 형태로 투여될 수 있거나, 또는 국소적으로 겔, 히드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고 또는 가루살포 분말의 형태로 도포될 수 있다. 본 발명의 화합물은 예를 들어 피부 패치를 사용하여 피부로 또는 경피로 투여될 수도 있다. 상기 화합물은 폐 또는 직장 경로에 의해 투여될 수도 있다.

피부에 국소적으로 투여되는 경우에, 본 발명의 화합물은 예를 들어, 1종 이상의 하기의 것을 갖는 혼합물에 현탁 또는 용해된 활성 화합물을 함유한 적합한 연고로서 제제화될 수 있다: 미네랄 오일, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 화합물, 에멀젼화 왁스 및 물. 또는, 상기 화합물은 예를 들어, 1종 이상의 하기의 것을 갖는 혼합물에 현탁 또는 용해된 적합한 로션 또는 크림으로서 제제화될 수 있다: 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 파라핀, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알콜 및 물.

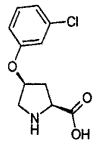
본 발명의 화합물은 시클로덱스트린과 조합으로 사용될 수도 있다. 시클로덱스트린은 약물 분자와 봉입체 및 비-봉입 복합체를 형성하는 것으로 공지되어 있다. 약물-시클로덱스트린 복합체의 형성은 가용성, 용해 속도, 생체이용성 및(또는) 약물 분자의 안정성을 개질할 수 있다. 약물-시클로덱스트린 복합체는 대부분의 투여 형태 및 투여 경로에 대해 일반적으로 유용하다. 시클로덱스트린을 약물과 직접 복합체를 형성하는 대신에, 보조제, 예컨대 운반체, 희석제 또는 가용화제로서 사용할 수도 있다. 알파-, 베타- 및 감마-시클로덱스트린이 가장 통상적으로 사용되며, 적합한 예는 WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 및 WO-A-98/55148에 기재되어 있다.

본 발명의 적합한 알파-2-델타 리간드 화합물은 하기 본원 또는 상기 참조된 특허 문헌에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

실시예

실시예 1

(2S,4S)-4-(3-클로로-페녹시)-피롤리딘-2-카르복실산

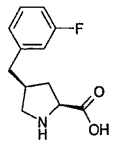


제조예 2의 용액 (29.25 mol)을 THF (20 ℓ)에 용해시키고 여과하였다. 이 용액에 디옥산 중 4M HCl (30 ℓ)을 첨가하고 밤새 교반하였다. 생성된 현탁액에 tert-부틸 메틸 에테르 (70 ℓ)를 첨가하고, 생성물을 여과에 의해 수집하였다(7.06 kg, 86.7%).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 2.65 (m, 2H), 3.60 (dd, 1H), 3.70 (d, 1H), 4.60 (dd, 1H), 5.02 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H).
LRMS (전자 분무 $[MH^+]$ 242, [M-1] 240.
미량 분석 : 실측치 , C, 46.97; H, 4.70; N, 4.90. $C_{11}H_{12}ClNO_3.HCl.0.1H_2O$ 이론치 C, 47.20; H, 4.75; N, 5.00.

실시예 2

(2S,4S)-4-(3-플루오로-벤질)-피롤리딘-2-카르복실산 모노-히드로클로라이드 염

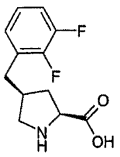


4-(3-플루오로-벤질)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-(2-이소프로필-5-메틸-시클로헥실) 에스테르 (제조예 3, 0.91 g, 1.96 mmol)를 톨루엔 (2 ㎖)에 용해시켰다. 6N 염산 (50 ㎖)을 첨가하고 18 시간 동안 교반 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 (3×20 ㎖)로 추출하였다. 수성층을 감압하에서 증발시킴으로써 농축하여, 표제 화합물 (417 ㎎, 81%)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H-NMR은 7:1 비율의 시스:트란스 부분입체이성질체를 보여주었으며, 생성물을 이소프로필 알콜로부터 재결정화하여, 표제 화합물(170 ㎎, 65%)을 14:1 시스:트란스의 비율로서 얻었다 (NMR로 측정).

^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD): (부분 입체이성질체의 혼합물 *2S,4S:2S,4R (14:1)*): δ = 1.85 (q, 1H), 2.51 (오중항, 1H), 2.69-2.85 (m, 3H), 3.07 (t, 1H), 3.41 (dd, 1H), 4.38 및 4.48 (t, 1H), 6.90-7.04 (m, 3H), 7.32 (q, 1H).
LRMS (APCI): m/z $[MH]^+$ 224.
$[\alpha]_D^{25}$ –1.27° (c=9.00 메탄올 중에서).
미량 분석 : 실측치 C, 55.56; H, 5.81; N, 5.34%. $C_{12}H_{14}FNO_2.HCl$ 이론치 C, 55.50; H, 5.82; N, 5.39%.

실시예 3

(2S,4S)-4-(2,3-디플루오로-벤질)-피롤리딘-2-카르복실산 모노-히드로클로라이드 염

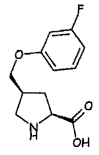


실시예 2의 방법을 수행하되, 단 제조예 4의 표제 화합물을 출발물질로 하고, 아세톤/에테르로 재결정화함으로써 정제하여, 표제 화합물 (500 ㎎, 60%)을, ^{1}H-NMR로 측정시, 부분입체이성질체 혼합물 (2S,4S:2S,4R (12:1))로서 백색 고체로서 얻었다.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) (부분 입체 이성질체의 혼합물 시스 : 트랜스 *(12:1)*): δ= 0.80-1.90 (m, 0.92H), 2.12-2.20 (m, 0.08H), 2.28-2.36 (m, 0.08H), 2.49-2.58 (q, 0.92H), 2.66-2.81 (m, 1H), 2.83-2.95 (m, 2H), 3.02-3.13 (t, 1H), 3.46 (dd, 1H), 4.40 (dd, 0.92H), 4.48-4.54 (m, 0.08H), 7.03-7.20 (m, 3H).
LRMS (전자 분무): m/z $[M + H]^+$ 242.
미량 분석 : 실측치 C, 51.42; H, 5.08; N, 5.01%. $C_{12}H_{13}NO_2F_2.HCl$ 이론치 C, 51.90; H, 5.08; N, 5.04%.

실시예 4

(2S,4S)-4-(3-플루오로-페녹시메틸)-피롤리딘-2-카르복실산

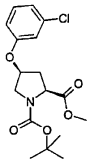


4-(3-플루오로-페녹시메틸)-피롤린-1,2-디카르복실산 디-tert-부틸 에스테르(제조예 5, 475 ㎎, 1.2 mmol)를 디옥산 중 무수 염화수소의 용액 (4M, 15 ㎖)에 용해시키고, 50 ℃에서 질소 대기 중에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 그 결과의 반고형물을 에틸 아세테이트로 연마하여, 백색 고형물을 얻고, 이것을 에틸 아세테이트/이소프로필 알콜로부터 재결정화하여, 표제 화합물을 부분입체이성질체 혼합물 (약 5:1 2S,4S:2S,4R)로서의 백색 고체 히드로클로라이드 염 (90 ㎎, 35%)으로서 얻었다.

^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 2.04-2.09 (m, 0.8H); 2.33-2.47 (m, 0.4H); 2.65-2.75 (m, 0.8H); 2.88-3.00 (m, 1H); 3.33-3.40 (m, 1H); 3.52-3.60 (m, 0.8H); 3.60-3.68 (0.2H); 3.96-4.04 (m, 1H); 4.04-4.12 (m, 1H); 4.42-4.51 (m, 0.8H); 4.40-4.56 (m, 0.2H); 6.65-6.80 (m, 3H), 7.21-7.30 (m, 1H)
LRMS (전자 분무): [M+1] 240; [M+23] 262; [M-1] 238.

제조예 1

(2S,4S)-4-(3-클로로-페녹시)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르

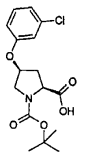


0 ℃에서, tert-부틸 메틸 에테르 (30.5 ℓ) 중 (2S,4R)-4-히드록시-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-메틸 에스테르 (CAS 등록번호 74844-91-0)(6.1 ㎏, 24.87 mol), 3-클로로페놀 (3.52 ㎏, 27.39 mol) 및 트리페닐포스핀(7.18 ㎏, 27.37 mol)의 교반된 용액에, tert-부틸 메틸 에테르 (15 ℓ) 중 디이소프로필아조디카르복실레이트 (5.53 ㎏, 27.35 mol)를 적가하였다. 이 혼합물을 20 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 여과하고, 액체를 0.5M 수산화나트륨 (수성) (2×12.5 ℓ) 및 물 (12.2 ℓ)로 세척하였다. tert-부틸 메틸 에테르 용매를 대기압 증류에 의해 n-헵탄 (42.7 ℓ)으로 대체하고 냉각하여 조질 생성물을 결정화시키고, 이것을 여과에 의해 수집하였다 (11.1 ㎏, 125% - 약 35% 감소된 디이소프로필 디카르복실레이트 및 트리페닐포스핀 옥사이드로 오염됨 - 보정된 수율 = 86%).

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 1.46, 1.49 (2 x s, 9H), 2.47 (2H, m), 3.71 (5H, m), 4.42 (1H, m), 4.42, 4.54 (1H, 2 x m), 4.87 (1H, m), 6.68 (1H, m), 6.79 (1H, s), 6.92 (1H, m), 7.18 (1H, m).
LRMS (전자 분무): m/z 378 (MNa^+).

제조예 2

(2S,4S)-4-(3-클로로-페녹시)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르

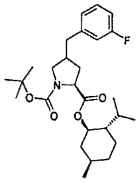


THF (26.6 ℓ) 중 제조예 1(11.1 ㎏, 20.28 mol)에, 물 (55.5 ℓ) 중 $LiOH·H_2O$ (4.86 ㎏, 115.4 mol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 25 ℃에서 밤새 교반하였다. 증류에 의해 THF를 제거하고, 그 결과의 수용액을 디클로로메탄 (33.3 ℓ 및 16.7 ℓ)으로 추출하였다. 디클로로메탄층을 합한 것을 물 (33 ℓ 및 16.7 ℓ)로 추출하였다. 수성상을 합한 것을 1M 염산 (수성)으로써 pH 3 내지 3.5로 조절하고, 디클로로메탄 (2×22.2 ℓ)으로 추출하였다. 디클로로메탄상을 합한 것을 톨루엔 (33.3 ℓ)으로 대체하고, 이것을 냉각하여 생성물을 결정화시키고, 이것을 여과에 의해 수집하였다 (6.1 ㎏, 98%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.42, 1.48 (2 x s, 9H), 2.30-2.70 (m, 2H), 3.60-3.80 (m, 2H), 4.40-4.60 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 7.16 (m, 1H).
LRMS (전자 분무): m/z [MNa^+] 364, 340 [M-1] 340.

제조예 3

4-(3-플루오로-벤질)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-(2-이소프로필-5-메틸-시클로헥실) 에스테르

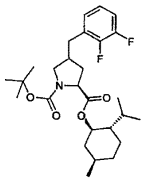


4-(3-플루오로-벤질리덴)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-(2-이소프로필-5-메틸-시클로헥실) 에스테르 (1.20 g, 2.61 mmol)를 에틸 아세테이트:톨루엔 (1:1, 12 ㎖)에 용해시켰다. 이 용액을 산화백금 (120 ㎎, 10 중량%) 상에서 25 ℃ 및 15 psi에서 1 시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 아르보셀을 통해 여과하고 여과액을 감압하에서 감량시켰다. 이 잔사를 헵탄:에틸 아세테이트 (15:1)로 용리하는 플래시마스터 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 무색 오일 (1.11 g, 91%)로서 얻었다.

^{1}H-NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 0.72-1.37 (m, 13 H), 1.44 (d, 9H), 1.43-1.75 (m, 4H), 1.87-2.01 (m, 2H), 2.31-2.58 (m, 2H), 2.83 (d, 2H), 3.07 (t, 1H), 3.50-3.65 (m, 1H), 4.13-4.30 (dt, 1H), 4.71 (td, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.30 (q, 1H).
LRMS (APCI): m/z [MH-BOC]$^+$ 362.

제조예 4

4-(3-플루오로-벤질)-피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-(2-이소프로필-5-메틸-시클로헥실) 에스테르

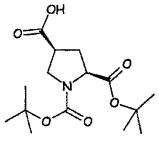


표제 화합물을, 적당한 출발 알케닉 멘톨 에스테르를 사용하여, 제조예 3의 제조방법과 유사한 방법으로 제조하였다;

[MH]480
미량 분석 (부분 입체 이성질체의 혼합물 시스 (메이저)및 트랜스 : 실측치C, 67.74;
H, 8.30; N, 2.90%. $C_{27}H_{39}F_2NO_4$. 이론치 C, 67.62; H, 8.20; N, 2.92%;
$[\alpha]_D^{25}$ -71.92° (c = 3.26 메탄올 중에서).

제조예 5

(2S,4S)-피롤리딘-1,2,4-트리카르복실산 1,2-디-tert-부틸 에스테르



0 ℃에서, 질소 대기 중에서, 에틸 아세테이트 (5.5 ㎖), 아세토니트릴 (5.5 ㎖) 및 물 (8.5 ㎖) 중에서 교반되는, 4-페닐-피롤리딘-1,2-디카르복실산 디-tert-부틸 에스테르 (CAS 등록번호 344 286-69-7; 문헌 [J. Org. Chem., 2001, 3593-3596]) (0.78 g, 2.24 mmol)와 과요오드산나트륨 (5.77 g, 27 mmol)의 혼합물에 삼염화루테늄 (10 ㎎, 0.05 mmol)을 첨가하고, 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 디에틸 에테르 (20 ㎖)를 첨가하고, 추가로 1 시간 동안 교반하였다. 1M 염산 (5 ㎖)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3×30 ㎖)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 감압하에서 증발시켰다. 잔사를 실리카겔 상에서 50:50:1 에틸 아세테이트:헵탄:빙초산으로 용리시키는 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물 (501 ㎎, 78%)을 무색 검으로서 얻었다.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40-1.49 (m, 18H); 2.26-2.40 (m, 1H); 2.42-2.56 (m, 1H); 3.02-3.12 (m, 1H); 3.65-3.80 (m, 1.4H) & 3.80-3.88 (m, 0.6H) [회전 이성질체]
4.09-4.20 (m, 0.7H) & 4.20-4.26 (m, 0.3H) [회전 이성질체]
LRMS (전자 분무): [M-1] 314

생물학적 데이타

실시예 1: 조루의 마취된 래트 모델에서의 알파-2-델타 리간드 지연 사정

음경 발기 및 사정을 연구하기 위해 사용되는 방법은 문헌 [Yonezawa et al (2000) Life Sciences 67, 3031-3039]에 교시된 방법에 기초하였다. 참조의 용이함을 위해, 이 방법을 하기에 기재한다:

체중이 350-450 g인 수컷 스프라그 돌리 래트를 사용하였다. 실험 전에 동물을 조절된 12 시간 밤낮 사이클 (07:00 때에 낮), 일정한 온도 (23±1 ℃) 및 습도 (55±5%) 하에 군들 (케이지 당 2 마리 래트)로 거주시켰다. 이들을 표준 사료 펠렛 및 물에 자유롭게 접근가능하게 하였다.

래트를 나트륨 펜토바르비톤 (50 mg/kg, 복막내)으로 마취시키고, 누운 자세로 두었다. 음경이 그의 초 (sheath)로부터 돌출되고, 음경 기저에 위치된 목제 국소장치에 의해 완만하게 지지시켰다. 시험 화합물을 경구 투여하고, p-클로로암페트아민 (PCA) (5-10 mg/kg)을 초 후퇴 직전에 복막내 투여하고, 음경 발기, 발적 및 음경체의 팽창, 귀두 발기, 충혈, 및 귀두 및 컵의 약한 플레어링 (flaring), 귀두의 강한 플레어링을 갖는 귀두 발기를 포함하는 음경 반응을 시험 화합물 또는 비히클의 존재하에 기록하였다. PCA 투여에서 최초 음경 반응 까지의 잠재기 및 사정을 또한 시험 화합물 또는 비히클의 존재하에 초 단위로 측정하였다.

p-클로로암페트아민 (PCA) 유도 사정에 대한 시험 화합물의 효과를 또한 30 분에 걸쳐 축적된 정액을 칭량함으로써 평가하였다. 의식이 있는 래트를 사용하는 적합한 방법은 문헌 [Renyi (1985) Neuropharmacology, Vol. 24. No. 8, pp 697-704]에 기재되어 있다.

음경해면체내 압력을 또한 나트륨 펜토바르비톤 (50 mg/kg, 복막내)으로 마취시킨 래트에서 측정할 수 있었다. 음경이 그의 초로부터 돌출되고, 음경해면체내 압력 (ICP)을 스테인레스 스틸 바늘 (23-게이지)을 하나의 해면체 내로 삽입함으로써 측정하였다. 바늘을 헤파린첨가 염수 (10 U/ml)-충전 테플론 튜브에 부착하고, 압력 변환기 (NEC-San-Ei 7500)에 연결하였다.

모든 성적 행동 시험에 대해, 빠른 사정 수컷 래트를 조루증의 동물 모델 (기준선 평가 동안 사정 잠재기가 300 초 미만으로서 분류됨)로서 사용하였다. 빠른 사정 래트를 관찰 장소 (직경 50-60 cm)에 두고, 밤 사이클으로 5 시간을 개시하고, 적색 조명하에 관찰하였다. 수컷을 관찰 장소에 두고 난 3 내지 4 분 후에, 수용적 암컷 (난소절제됨, 행동 연구 48 시간 전에 오에스트라디올 벤조에이트/프로그레스테론 주사)을 관찰 장소내로 도입시키고, 하기 파라미터를 기록하였다:

i) 사정 잠재기 (EJL; 수용적 암컷의 관찰 장소내로의 투입에서 사정까지의 소요 시간);

ii) 교미 효율 (CE; 사정 잠재기/사정까지의 삽입의 회수, 즉 삽입 간의 수 (초));

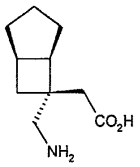
iii) 삽입 회수 (IF; 사정에 대한 삽입의 수);

iv) 마운트 (mount) 회수 (MF; 사정까지의 마운트 회수);

v) 사정후 간격 (PEI; 사정에서 교미 행동의 개시까지의 소요 시간).

하기 실시예에 사용한 화합물은 하기와 같다:

(1R,5R,6S)-[6-(아미노메틸)비시클로[3.2.0]헵트-6-일]아세트산



실시예 1a. 알파-2-델타 리간드 (화합물 XI)의 존재하에 지연 사정

화합물 XI인 알파-2-델타 리간드는 마취된 래트에서 p-클로로암페트아민 (PCA)-유도 사정을 유의하게 지연시켰다. 화합물 XI를 경구 투여하고, PCA 투여 60 분 전의 1, 3, 10 또는 30 mg/kg (구강)에서 시험하였다. 화합물 1은 투여량-의존적으로 사정 잠재기를 250% 이하까지 증가시켰다. 비히클 처리 동물은 약 300 초에 사정한 반면, 3 mg/kg (경구) 초과의 투여량의 화합물 1 처리 동물은 사정 잠재기를 약 1000 초로 유의하게 증가시킨다는 것을 나타냈다 (도 1 참조). 이 연구에서, 3 및 10 mg/kg 모두에서, 7 마리 동물 중 3 마리는 30 분 내의 사정을 실패하였고, 이들 동물을 1800 초의 사정 잠재기, 즉 중간 지연이 계산될 수 있기 위한 연구 말미로 배정하였다. 발기의 특질은 화합물 XI에 의해 영향받지는 않았지만 10 및 30 mg/kg에서 발기를 달성하는데 소요되는 시간에서 작은 지연이 관찰되었다.

인간 사정 생리학을 반영하는 사정의 설치류 모델을 사용하여, 본 발명자들은 알파-2-델타 리간드가 사정을 지연시킨다는 것을 나타냈다. 또한, 본 연구는 알파-2-델타 리간드가 사정을 지연시킴으로써 조루증의 치료에 유용할 것임을 나타낸다.

실시예 1b: 빠른 사정 래트에서 교미 행동에 대한 알파-2-델타 리간드 (화합물 XI)의 효과

설치류 교미 행동을 질 삽입 (마운트의 50-80%는 삽입함 [질 관통])과 함께 또는 없이 마운트의 시리즈로 특성화하고, 사정은 6 내지 12회 삽입 후에 발생하였다. 각 삽입은 수 초 지속하는 문제로, 삽입 기간, 즉 질내 잠재기를 정량하는 것이 불가능하였다. 화합물 XI의 효과를 교미 파라미터의 수에 대해 평가하였다 (상기 참조). 본 발명자들은 사정을 달성하기 위해 소요되는 시간의 임상적 바이오마커로서 사정 잠재기에 집중하였다. 본 연구를 조루증의 모델 (사정 잠재기가 기준선에서 300 초 미만으로 특성화된 래트)로서의 빠른 사정 래트에서 수행하였다.

화합물 XI인 알파-2-델타 리간드는 사정 잠재기를 빠르게 사정하는 의식이 있는 래트 ($P < 0.01$)에서 58%까지 증가시켰는데, 즉 화합물 XI (10 mg/kg, 경구 투여 60 분 후)-처리 동물은 사정하기 위해 비히클 처리 동물에서의 139 초에 비해 219 초 소요되었다 (하기 표 1 참조). 교미 행동에 대한 다른 유의한 영향은 없었다.

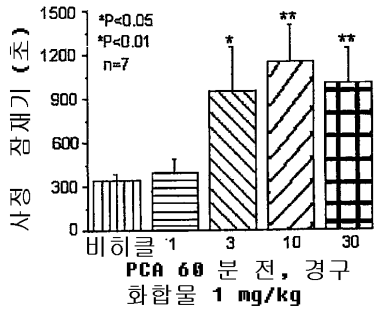
[표 1]

	비히클	화합물 1 10 mg/kg 경구
사정 잠재기 (초)	139+/-21	219+/-26 $P < 0.01$
		평균 ±sem (n=6)

인간 조루 병리생리학을 반영하는 조루증의 의식이 있는 빠른 사정 설치류 모델을 사용하여, 본 발명자들은 알파-2-델타 리간드가 사정을 지연시킴으로써 조루증의 치료에 유용할 것임을 나타낸다.

도면

도면1


*P<0.05
*P<0.01
n=7
사정 잠재기 (초)
1500
1200
900
600
300
0
*
**
**
비히클
1
3
10
30
PCA 60 분 전, 경구
화합물 1 mg/kg