(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 31/40

(45) 공고일자 1999년07월15일
(11) 등록번호 10-0210180
(24) 등록일자 1999년04월23일

(21) 출원번호 10-1992-0006641
(22) 출원일자 1992년04월21일
(65) 공개번호 특1992-0019349
(43) 공개일자 1992년11월19일

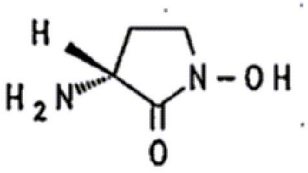
(30) 우선권주장 7/688,232 1991년04월22일 미국(US)
(73) 특허권자 훽스트-러셀 파마슈티칼즈 인코포레이티드 제이 티. 쉐크 2세
미국 뉴 저지 08876-1258 소머빌 루트 202-206 노쓰
(72) 발명자 로버트 더블유. 던
미합중국 뉴 저지 07060 워렌 힐크레스트 불러바드 30
로이 코베트
미합중국 뉴저지 08807 브릿지워터 서니슬로프 로오드 3109
(74) 대리인 이병호

심사관 : 퇴-이병현

(54) 불안증 치료에 유용한 R(+)-3-아미노-1-하이드록시-피롤리딘-2-온 함유 조성물

요약

본 발명은 불안 치료를 위한 일반식(Ⅰ)의 R(+)-3-아미노-1-하이드록시피롤리딘-2-온의 용도에 관한 것이다.



명세서

[발명의 명칭]

불안증 치료에 유용한 R(+)-3-아미노-1-하이드록시-피롤리딘-2-온 함유조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 불안증 치료를 위한 R(+)-3-아미노-1-하이드록시-피롤리딘-2-온의 용도에 관한 것이다.

불안증 치료를 위한 R(+)-3-아미노-1-하이드록시-피롤리딘-2-온의 용도는 문헌에 공지되어 있지 않다. 그러나, 신경보호제 로서 이의 용도는 미합중국 특허 제 4,863,953 호에 기재되어 있다. 또한, 상기 특허에는 경련의 치료 및/또는 예방을 위한 상기 화합물의 용도도 기재되어 있다.

화합물 3-아미노-1-하이드록시피롤리딘-2-온은 문헌(참조; Coll, Czech. Chem. Comm. 1959, 24, 1672)에 기재되어 있고 간질 및 파킨슨 질병(Parkinson's disease)의 치료를 위한 이의 용도가 영국 특허 제 1,041,861 호에 기재되어 있다. HA-966으로서 공지된 이 화합물은 N-메틸-D-아스파테이트(NMDA)-유도된 흥분을 선택적으로 길항할 수 있는 것으로 기술되어 왔다(참조; Evans et at., Brain Research, 1978, 148, 536-42).

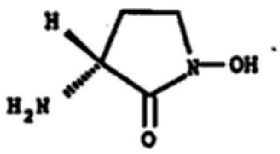
R(+) 및 S(-)로 지칭되는 HA-966의 광학 이성체 및 라세미체 (±)HA-966은 NMDA 수용체 길항 환성에 관한 특성의 분열을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 즉, R(+) 이성체는 근육이완 또는 운동 실조 작용 없이 길항 활성을 나타내지만 S(-) 이성체는 바람직하지 않은 모든 부작용을 나타낸다.

R(+) 이성체 및 (±)라세미체는 불안증 치료에 효과적인 화합물인 것으로 밝혀졌다. S(-) 이성체는 상기한 바와 같이 불안 치료에 효과가 적은 것으로 밝혀졌다.

스트리크닌-비감수성 글리신 길항제인 R(+) HA-966은 (±)-3-(2-카복시피페라진-4-일)-프로필-1-포스폰산(CPP) 또는 (+)-5-메틸-10,11-디하이드록시-5H-디벤조(a,d)-사이클로헵텐-5,10-이민 옥살레이트(MK 801) 및 디아제팜과 같은 경쟁 및 비-경쟁적 NMDA 길항제들이 지리고 있는 바람직하지 않은 몇몇 부작용 없이 불안증을 치료하는데 우수한 효능을 나타낸다. 이들 부작용에는 근육 이완, 기억 상실 및 운동 실조가 포함된다. 또한, R(+) HA-966 은 진정 작용을 나타내거나 알콜과 상호작용 하지 않는다.

특히, 본 발명은 불안 치료 활성을 갖는 약제를 제조하기 위한 구조식(Ⅰ)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

화학식 1



(I)

상기 화합물은 하기와 같은 생리적인 합병증을 나타낼 수 있는 불안증 치료에 유용할 수 있다:심박동수 증가, 불규칙적인 호흡속도, 발한, 떨림, 쇠약 및 피로, 불안증의 심리적인 합병증에는 위기감, 무력감, 두려움 및 긴장 등의 감정들이 포함된다.

본 발명은 불안증을 치료하기 위한 유효량의 화합물의 투여를 요구한다. 따라서, 본 발명에 따라 요구되는 투여량은 불안증의 경감을 허용할 정도로 충분한 양이다. 본 발명의 화합물의 유효량을 환자에게 여러 가지 방법에 의해, 예를 들면, 캡슐제 또는 정제로서 경구투여하거나 멸균 액제 또는 현탁제 형태로 비경구(예, 정맥내, 근육내) 투여할 수 있다.

본 발명에 따르는 화합물의 투여량은 환자의 유형, 연령, 체중, 성별 및 건강상태 등과 같은 여러 가지 요인에 따라 좌우된다.

불안의 경감은 R(+)-3-아미노-1-하이드록시-피롤리딘-2-온을 불안증 치료를 필요로 하는 환자에게 약 0.1 내지 1.5㎎/ 체중 ㎏/일으로 효과적인 경구 또는 비경구 투여하는 경우 성취될 수 있다. 특히, 유효량은 약 0.75㎎/체중㎏/일이다. 임의의 특정 환자에 대해서, 특이적 투여 섭생이 개개인의 요구 및 상기 화합물을 투여하거나 이를 관리하는 사람의 전문적인 판단에 따라 조절될 수 있음을 이해해야 한다. 본원에 기술된 복용량은 단지 예시적인 것이고 이것이 어떠한 정도로도 본 발명의 범위 또는 실시를 제한하지 않는다는 것을 추가로 이해해야만 한다.

본 발명의 방법에 사용되는 화합물은, 예를 들면, 불활성 희석제 또는 식용 담체와 함께 경구투여될 수 있다. 이들 화합물은 젤라틴 캡슐 내에 함유되거나 정제로 타정될 수 있다. 경구투여 치료를 위해, 이 화합물은 부형제를 혼입시켜 정제, 트로키제, 캡슐제, 엘릭서제, 현탁제, 시럽제, 웨이퍼, 츄잉검 등의 형태로 사용할 수 있다. 이들 제제는 활성 화합물을 0.5% 이상 함유해야 하지만, 특정 형태에 따라 변화될 수 있고 단위당 4 중량% 내지 약 75 중량% 에서 편리하게 변화시킬 수 있다. 이러한 조성물 내에 존재하는 화합물의 양은 적합한 복용량이 수득되도록 하는 양이다. 본 발명에 따르는 바람직한 조성물 및 제제는 경구투여 단위 형태중의 활성 화합물을 1.0 내지 300㎎ 함유하도록 제조된다.

정제, 환제, 캡슐제, 트로키제 등은 하기 성분들도 함유할 수 있다:결합제(예, 미세결정성 셀룰로스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴);부형제(예, 전분 또는 락토스); 붕해제(예, 알긴산, 프리모겔™ (Primogel™), 옥수수전분 등):윤활제(예, 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로텍스®);활탁제(예: 콜로이드성이산화규소);감미제(예, 슈크로스 또는 사카린); 및 향미제(예, 페퍼민트, 메틸살리실레이트) 또는 오렌지 향을 가할 수 있다. 투여 단위 형태가 캡슐인 경우, 이는 상기 종류의 물질이외에, 액체 담체(예, 지방 오일)를 함유할 수 있다. 다른 투여 단위 형태는 투여형 단위의 물리적 형태를 개질시키는, 예를 들면, 피복물로서 다른 여러 가지 물질을 함유한다. 따라서, 정제 또는 환제는 설탕, 쉘락 또는 다른 장용성 피복물로 피복시킬 수 있다. 시럽은 활성 화합물 이외에, 감미제 및 보존제로서 슈크로스, 염료, 착색제 및 향미제를 함유한다. 이들 각종 조성물을 제조하는데 사용되는 물질은 약제학적으로 순수하고 사용되는 양에 있어 무독성이어야만 된다.

비경구 치료적 투여를 위해, 본 발명의 방법에 사용되는 활성 화합물을 용액 또는 현탁액에 혼입시킬 수 있다. 이들 제제는 상기 화합물을 0.1% 이상 함유해야 하지만, 이의 0.5 내지 약 30 중량% 사이에서 변화시킬 수 있다. 이러한 조성물내의 활성 화합물의 양은 적합한 투여량이 수득되도록 하는 양이다. 본 발명에 따르는 바람직한 조성물 및 제제는 비경구 투여 단위 중 활성 화합물이 0.5 내지 100mgs 를 함유하도록 제조된다.

용액 또는 현탁액은 하기 성분들을 함유할 수도 있다: 멸균 희석제(예, 주사용수, 염수용액, 비휘발성유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매); 항균제(예, 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤), 산화방지제(예, 아스코브산 또는 아황산나트륨); 킬레이트제(예, 에틸렌디아민 테트라아세트산); 완충제(예, 아세테이트, 시트레이트 또는 보스페이트); 삼투성 조절제(예, 염화나트륨 또는 덱스트로스). 비경구 제제는 앰플, 1회용 주사기 또는 유리나 플라스틱으로 제조한 다중 바이알에 넣을 수 있다.

불안증 치료를 위한 R(+)-3-아미노-1-하이드록시피롤리-2-온의 효능은 하기 동물 시험 모델에서 이의 활성으로 측정된다.

[사회적 상호작용 시험]

이 시험을 위해, 순수한 숫컷 위스타 래트 한 쌍을 시험 전에 10 일 동안 우리에 넣는다. 여섯 쌍의 래트 그룹은 각 쌍의 래트들 사이에 변이성(평균에 대한 표준오차)으로서 래트 그룹 내에서의 약물 효과에 대한 감수성이 평균에서 15% 미만이기 때문에 각 시험 조건에 적합하다. 사회적 상호작용 시험은, 각 쌍의(우리에서 함께 자란) 래트(250 내지 300g)를 이틀 연속으로 8분 동안 50×50×30㎝의 활동 장소로

적응시키는 것으로 이루어진다. 3 일째, 각각의 래트를 체중에 따라 낯선 파트너끼리 임의로 12 마리(여섯 쌍)의 그룹으로 분류하여 시험 약물을 복강내투여(1ml/㎏)한다. 이들 래트를 시험할 때 까지 이들의 원래의 우리 짝과 함께 이들의 우리에 넣어둔다. 30 분의 예비처리시간 경과 후, 친하지 않은 각 래트 쌍을 시험 장소에 넣고 사회적 상호작용 행동 및 전체 움직임활동을 5 분 동안 관찰하여 래트 쌍 당 각각의 파라메터에 대해 측정한 점수를 합한다. 래트 쌍 당 사회적 상호작용 시간(초)은 파트너 냄새를 맡고, 파트너 위로 기어오르고 파트너 아래로 기어가며, 상호간의 손질, 생식기 조사 및 파트너 주위를 맴돌거나 걷는데 소비되는 시간으로서 측정한다. 공격적 행동(서로 물고, 싸우고 밀치는 행동)은 사회적 상호작용 행동으로서 고려되지 않는다. 또한, 수동적 사회적 접촉은 사회적 상호작용에 카운트되지 않는다. 예를 들면, 동물들이 10 초 이상 서로 곁에 있으면서도 적극적으로 상호작용을 않는 경우, 동작이 재개될 때까지 기록을 중단한다. 움직임 동작은 래트 쌍 당 일어서는 동작(양 앞발을 들어올리는) 및 걸음(체장만큼)수를 계산함으로써 측정한다[참조; Gardner, C. and Guy, Y. : A Social interaction model of anxiety sensitive to acutely administered benzodiazepines, Drug Dev. Res. 4: 207-216, 1984].

[가중된 미로]

이 시험을 위해, 숫컷 위스타 래트를 장치 내에서 시험 하기 전 10일 동안 우리에 쌍으로 넣는다. 이 기간동안, 래트는 긴장을 완화시켜 주기 위해 연구자가 하루씩 걸러 보살핀다. 그룹은 래트들 사이에 변이성(평균에 대한 표준오차)으로서 각각의 실험 조건에 적합한 8 마리의 래트로 이루어지고 약물 효과에 대한 감수성은 15% 미만이다. 가중된 미로 방법 하에서 시험하기 전날, 래트(200-250g)를 30분 동안 실험실에 적응시키고 실험자가 5분 동안 보살핀다. 높이가 50㎝ 인 미로는 각각의 형태의 2 개의 암(arm)이 서로 마주보도록 배열된 2개의 개방암(50×10㎝) 및 2개의 밀폐암(50×10×30㎝)으로 구성되어 있다. 시험하는 날, 예비처리시간 30분 후 약물을 복강 내 투여(1ml/㎏)하여 래트를 밀폐된 암의 하나와 마주보며 미로의 중심에 놓는다. 5 분의 시험 기간동안, 관찰자가하기 사항을 측정한다:미로에 들어있는 동물 수, 개방 및 밀폐 암내의 잔류시간 및 암에 들어있는 전체 동물 수, 사회적 상호작용 및 가중된 미로 방법 모두는 방음실 내에서 수행하고, 인접한 방에서 원격조정 TV 카메라를 통해서 관찰을 한다[참조, Follow, S. and File, S.E. , Anxiolytic and Anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze; a novel test of anxiety in rats. (pharmacol . Biochem. Behav. 24: 525-529, 1986)].

[쿡(cook)과 데이빗슨(Davidson)이 충돌 시험]

숫컷 위스타 래트를 이 실험을 위해 6 내지 8주 동안 운동시킨다. 동물의 약 60% 는 안정한 집단 반응, 예를 들면, 세션(session)당 2 내지 7회 충돌 반응 및 기저로부터 변화가 10% 미만으로 반응하는 안정한 가변 간격(VI)에 대해 성립되는 기준치에 도달한다. 안정한 충돌반응에 도달하기 위하여, 각각의 래트를 0.3 내지 0.7mA 수준의 쇼크에 적응시킨다. 그 결과, 충돌 반응에 있어 동물의 변이성은 낮지만, VI 조절 반응과 약물 감수성 사이에 큰 동물 변이성이 있음으로써, 약물 투여량을 각각의 동물에 대해 적정한다. 쿡 및 데이빗슨 충돌 시험은 스테인레스강 격자 마루 및 알루미늄 전방 판넬이 장착된 수지유리 소실(25×25×25㎝)로 이루어진 오퍼런트 조건부 챔버 속에서 수행된다. 챔버는 백색잡음과 함께 외부 소음을 막기 위한 방음 및 방광 소실로 둘러싸이고 환기 팬도 장착된다. 반응 키는 격자 마루 위로 위로 5㎝ 및 수지 유리 측벽으로부터 5㎝에 있는 전방 알루미늄 패널 상에 설치한다 달콤한 농축 밀크(40μl)는 격자마루 위로 3㎝ 떨어진 전방 판넬의 중심선 뒷쪽의 웰로부터 바(bar) 압축 작용에 따르는 디퍼(dipper)에 의해 나오게 된다. 기록 장치는 인접한 방에 위치시킨다. 세션은 월요일에서 금요일까지 수행하고 약물은, 반응 속도가 이전 조절 일에 안정화되는 경우, 화요일 또는 금요일에 세션하기 전 예비처리시간 30 분에 걸쳐 복강내 투여(1ml/㎏)한다.

쿡과 데이빗슨 시험에 대한 시험 변수는 하기와 같다. 굶주린 래트(300-350g)를 2 개의 각각의 기간 동안, 즉 4 분 동안 지속되는 6회의 VI-30초(쇼크 없음)기간과 교대로 3분 동안 지속되는 6개의 고정비율(FR-5) 충돌기간 동안 밀크 보상 실험을 위해 레버 압축 훈련시키는데, 그 동안 매 5번째 바를 압축시킨 후에 밀크 보상이 수행되고 동시에 조절 세션 당 2 내지 7회 쇼크에 대한 바 압축을 최소화하기 위해 저농도의 음식 충돌(0.3 내지 0.7mA)을 준다[참고;Cook, L. and Davidson, A.B. : Effects of behaviorally active drugs in a conflict-punishment procedure in rats. The Benzodiazepines, ed. By s. Gratini et at., pp.327-333, Raven Press, New York, 1973].

[통계]

사회적 상호작용 및 가중된 미로 시험에 있어서, 데이터를 원-웨이 ANOVA이후 더네트 시험을 분석하여 바히클 대조 그룹의 행동에 대한 약물 효과를 비교한다. 쿡과 데이빗슨 충돌 시험에 대한 통계학적 분석은, 시험 전 대조동물의 행동과 약물 투여 후 행동을 비교하는 스튜던트(student)의 t-시험에 따라 수행된다.

3 회의 검정을, 라세미체(±) HA-966, R(+) HA-966 및 S(-) HA-966 뿐만 아니라 디아제팜을 사용하여 수행한 결과를 하기 표 1, 2 및 3에 기재하였다.

[표 1]

[쿡과 데이빗슨 충돌]

쿡과 데이빗슨 충돌 시험에 (±) HA-966, R(+) HA-966, S(-) HA-966 및 디제팜의 효과. 래트에 시험하리 30분 전에 화합물(㎎/㎏)을 복강 내 투여한다. 충돌 반응은 세션 당 쇼크를 받은 평균수(평균 ± S.E.)로서 측정한다. N은 그룹 당 7마리 동물.

[표 2]

[사회적 상호작용 시험]

사회적 상호작용 시험에서는 (±) HA-966, R(+) HA-966, S(-) HA-966 및 디아제팜의 효과. 래트에 시험하기 30분 전에 화합물(㎎/㎏)을 복강 내 투여한다. 사회적 상호작용 행동은 5분간에 걸쳐 초(평균 ± S.E.)로서 측정한다. 움직임 작용은 체장 전체를 들어올리거나 움직이는 것에 대한 동일한 작용 단위(평균 ± S.E.)로서 측정한다. N은 그룹 당 여섯 쌍.

[표 1]

화합물	투여량 (mg/kg)	VI 반응 X±S.E.	변화율(%)	움직 보상 X±S.E.	변화율(%)
R(+)HA-966	비히클	457.5 ± 101.9	---	3.0 ± 0.5	---
	10.0	384.5 ± 106.2	-16	3.5 ± 0.4	+17
	비히클	335.4 ± 58.2	---	3.4 ± 0.4	---
	17.3	322.8 ± 97.2	-4	3.1 ± 0.9	-8
	비히클	354.6 ± 56.6	---	3.1 ± 0.6	---
	30.0	92.6 ± 32.9	-74	10.1 ± 1.7	+226
	비히클	528.7 ±134.3	---	3.0 ± 0.7	---
	52.0	369.0 ± 118.2	-30	10.7 ± 2.1	+258
(±)HA-966	비히클	406.0 ± 88.9	---	4.9 ± 0.8	---
	0.3	494.9 ± 132.7	-22	5.9 ± 1.0	+37
	비히클	595.6 ± 112.3	---	5.1 ± 0.5	---
	1.0	527.4 ± 150.7	-11	13.0 ± 4.8	+153
	비히클	497.7 ± 177.8	---	3.4 ± 0.4	---
	3.0	492.6 ± 91.5	-29	8.3 ± 1.9	+142
	비히클	537.8 ± 157.8	---	5.6 ± 0.7	---
	10.0	측정되지 않음		측정되지 않음	
S(-)HA-966	비히클	404.3 ± 86.5	---	4.8 ± 0.7	---
	1.0	526.5 ± 107.2	+30	5.2 ± 1.0	+30
	비히클	409.3 ± 109.6	---	3.2 ± 0.3	---
	3.0	301.5 ± 104.7	-26	3.5 ± 1.3	+41
	비히클	441.6 ± 109.6	---	2.7 ± 0.2	---
	10.0	78.1 ± 74.8	-82	0.8 ± 0.7	-64
디아제팜	비히클	321.6 ± 124.7	---	3.8 ± 0.55	---
	3.0	471.8 ± 126.2	+47	9.8 ± 2.3	+227
	비히클	600.0 ± 125.5	---	4.7 ± 0.9	---
	10.0	809.9 ± 196.0	+35	36.9 ± 8.9	+682
	비히클	516.6 ± 117.0	---	3.6 ± 0.6	---
	30.0	617.9 ± 165.6	+19	27.1 ± 8.8	+660

[표 2]

화합물	투여량 (mg/kg)	사회적상호작용 X ± S.E. (s)	변화율(%)	움직임 작용 X ± S.E. (작용 단위)	변화율(%)
R(+)HA-966	비히클	97.0 ± 3.1	---	159.6 ± 3.2	---
	1.0	95.1 ± 4.7	-2	144.8 ± 7.2	-10
	3.0	119.7 ± 3.4	+23	158.8 ± 6.8	-1
	10.0	126.7 ± 4.0	+31	155.2 ± 5.2	-3
(±) HA-966	비히클	94.6 ± 3.2	---	154.2 ± 5.5	---
	0.3	108.2 ± 1.2	+16	150.3 ± 5.8	-2
	1.0	121.8 ± 5.4	+29	160. 3 ± 3.7	+4
	3.0	122.5 ± 3.9	+31	141.5 ± 8.6	-8
S(-) HA-966	비히클	102.6 ± 4.6	---	152.6 ± 5.5	---
	1.0	96.8 ± 2.2	-5	155.0 ± 3.7	+2
	3.0	85.5 ± 4.7	-17	118.6 ± 4.4	-22
	10.0	18.8 ± 7.0	-82	15.5 ± 5.3	-90
디아제팜	비히클	96.8 ± 3.4	---	157.8 ± 5.0	---
	0.3	106.7 ± 4.8	+10	139.8 ± 6.9	-12
	1.0	125.2 ± 4.9	+29	145.0 ± 9.0	-18
	3.0	136.0 ± 6.2	+40	104.5 ± 9.2	-37

[표 3]

[가중된 미로]

가중된 미로 시험에서 (±) HA-966, R(+) HA-966, S(-) HA-966 및 디아제팜의 효과. 래트에 시험하기 30분 전에 화합물(㎎/㎏)을 복강 내 투여한다. 개방된 암을 찾는 시간은 5분 동안 초(평균 ± S.E.)로서 측정한다. 움직임 작용은 암을 헤매는 횟수(평균 ± S.E.)로서 측정한다. N은 그룹 당 8마리 동물.

[결과]

상기 3가지 검정에 있어서 , R(+) HA-966 은 움직임 작용에 상당히 영향을 주지 않는 디아제팜과 비교된다.

[표 3]

화합물	투여량 (mg/kg)	경련된 암 작용 $\bar{X} \pm S.E.$ (s)	변화율(%)	움직임 작용 $\bar{X} \pm S.E.$ (암크로싱)	변화율(%)
R(+)HA-966	비이클	44.2±6.7	---	11.2±0.7	---
	1.0	50.8±4.7	+15	10.0±0.7	-11
	3.0	77.7 ± 5.8	+76	10.8±1.1	-3
	10.0	70.8 ± 6.3	+60	11.8±0.6	+6
(±)HA-966	비이클	49.8±4.3	---	11.1±0.6	---
	0.3	46.0±4.2	-4	11.1±0.7	+0
	1.0	73.0 ± 7.0	+46	11.3±0.5	+2
	3.0	79.1 ± 6.3	+59	8.6 ± 0.4	-23
S(-)HA-966	비이클	44.2±6.7	---	11.2±0.7	---
	1.0	38.8±7.0	-12	10.2±0.8	-9
	3.0	37.0±6.5	-16	4.2 ± 0.6	-63
	10.0	측정되지 않음		측정되지 않음	
디아제팜	비이클	50.0±6.7	---	9.3±1.1	---
	0.3	50.3±3.9	+1	9.0±0.6	-3
	1.0	79.3 ± 4.7	+59	10.0±0.9	+7
	3.0	72.2 ± 8.4	+44	7.8±0.4	-16

(57) 청구의 범위

청구항 1

활성 성분으로서 구조식(I)의 R(+)-3-아미노-1-하이드록시-피롤리딘-2-온을 포함하는, 불안해소 활성을 갖는 약제학적 조성물.

