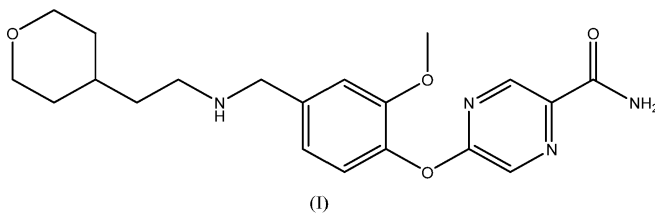
	<b>(19) 대한민국특허청(KR)</b> <b>(12) 공개특허공보(A)</b>	<b>(11) 공개번호</b> 10-2012-0092592 <b>(43) 공개일자</b> 2012년08월21일
<b>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)</b> <b>A61K 31/497</b> (2006.01) <b>A61P 1/10</b> (2006.01) <b>A61P 1/00</b> (2006.01)		<b>(71) 출원인</b> <b>아들로 코포레이션</b> 미국 19341 펜실베이니아주 엑스턴 펜실베이니아 드라 이브 700
<b>(21) 출원번호</b> 10-2012-7008846		<b>(72) 발명자</b> <b>우드워드 리차드 엠</b> 미국 19460 펜실베이니아주 휘닉스빌 웰시 밸리 로 드 2035
<b>(22) 출원일자(국제)</b> 2010년09월17일 심사청구일자 <b>없음</b>		<b>(74) 대리인</b> <b>김진희, 김성기</b>
<b>(85) 번역문제출일자</b> 2012년04월05일		
<b>(86) 국제출원번호</b> PCT/US2010/049311		
<b>(87) 국제공개번호</b> WO 2011/035142 국제공개일자 2011년03월24일		
<b>(30) 우선권주장</b> 61/243,616 2009년09월18일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **위관관 질환을 위한 오피오이드 수용체 길항제의 용도**

### (57) 요약

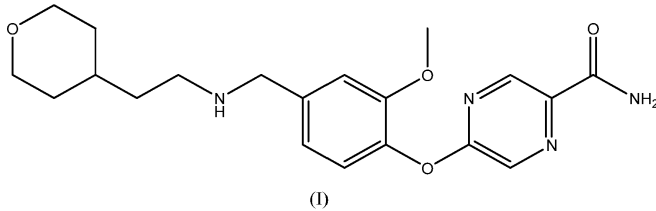
본 개시내용은 5-(2-메톡시-4-([2-(테트라히드로-피란-4-일)-에틸아미노]-메틸)-페녹시)-피라진-2-카복사미드(화합물 I)의 유효량을 투여함으로써 말초부위에서 오피오이드 수용체의 활성화와 관련된 병증을 피험체에서 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 중추 매개 오피오이드 무통증을 감소시키거나 중추 오피오이드 금단 증상을 생성시키는 일없이 화합물(I)의 유효량을 투여함으로써 인간에서 오피오이드 유발성 변비 또는 오피오이드 유발성 장 기능장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용은 추가로 말초 부위에서 오피오이드 수용체의 활성화와 관련된 병증의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화합물(I)의 용도에 관한 것이다.



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 피험체에서 말초부위에서의 오피오이드 수용체의 활성화와 관련된 병증을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료학적 유효량은 1일당 약 0.01 mg 내지 약 1.0 mg인 치료 또는 예방 방법:



### 청구항 2

제1항에 있어서, 치료학적 유효량은 1일당 약 0.05 mg 내지 약 0.5 mg인 치료 또는 예방 방법.

### 청구항 3

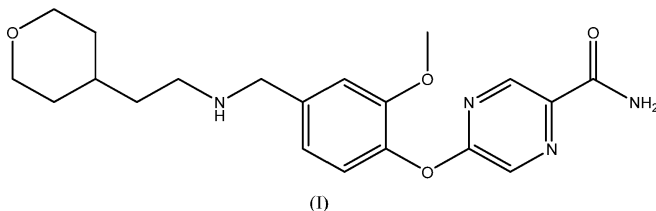
제1항에 있어서, 병증은 수술후 장폐색, 수술후 구역 및 구토, 오피오이드 유발성 구역 및 구토, 오피오이드 유발성 호흡 억제, 오피오이드 유발성 변비, 오피오이드 유발성 장 기능장애, 만성 특발성 변비, 변비형 과민성 장 증후군, 가성 장폐색, 위장 배출 지연, 장관 영양 불내증, 마약성 장폐색, 심한 변비, 수술후 위장관 역전 촉진 및 오피오이드 유발성 팽만감으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치료 또는 예방 방법.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 피험체는 인간인 치료 또는 예방 방법.

### 청구항 5

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 오피오이드 유발성 변비를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료학적 유효량은 1일당 약 0.01 mg 내지 약 1.0 mg인 치료 또는 예방 방법:



### 청구항 6

제5항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 유효량은 1일당 약 0.05 mg 내지 약 0.5 mg인 치료 또는 예방 방법.

### 청구항 7

제5항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물을 오피오이드 진통제와 함께 투여하는 것인 치료 또는 예방 방법.

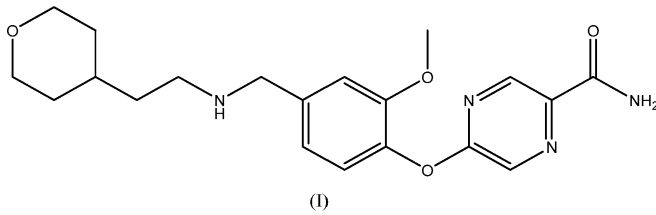
### 청구항 8

제5항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물을 경구 제형, 설하 제형, 정맥내 제형, 근육내 제형, 피하 제형 및 경피 제형으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제형으로 투여하는 것인 치료 또는 예방 방법.

### 청구항 9

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 인간에게 투여하는 것을 포

합하는, 인간에서 오피오이드 유발성 장 기능장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료학적 유효량은 1일당 약 0.01 mg 내지 약 1.0 mg인 치료 또는 예방 방법:



#### 청구항 10

제9항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 유효량은 1일당 약 0.05 mg 내지 약 0.5 mg인 치료 또는 예방 방법.

#### 청구항 11

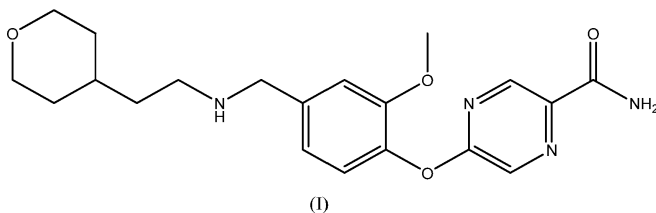
제9항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물을 오피오이드 진통제와 함께 투여하는 것인 치료 또는 예방 방법.

#### 청구항 12

제9항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물을 경구 제형, 설하 제형, 정맥내 제형, 근육내 제형, 피하 제형 및 경피 제형으로 이루어진 군으로부터 선택되는 제형으로 투여하는 것인 치료 또는 예방 방법.

#### 청구항 13

피험체에서 말초부위에서의 오피오이드 수용체의 활성화와 관련된 병증을 치료 또는 예방하기 위한 약제를 제조하기 위한, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도로서, 치료학적 유효량은 1일당 약 0.01 mg 내지 약 1.0 mg인 용도:

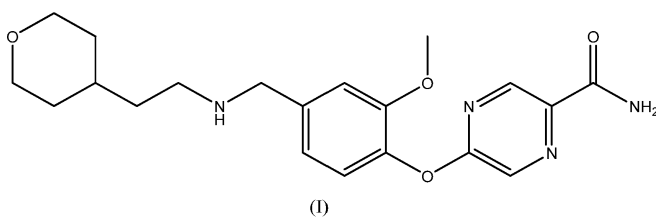


#### 청구항 14

제13항에 있어서, 치료학적 유효량은 1일당 약 0.05 mg 내지 약 0.5 mg인 용도.

#### 청구항 15

인간에서 오피오이드 유발성 변비를 치료 또는 예방하기 위한 약제를 제조하기 위한, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도로서, 치료학적 유효량은 1일당 약 0.01 mg 내지 약 1.0 mg인 용도:

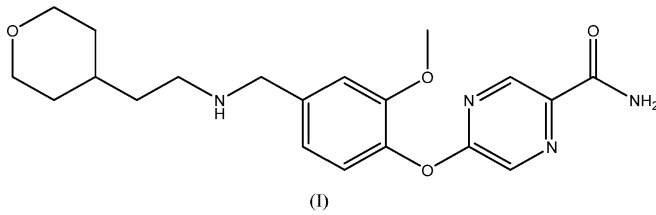


#### 청구항 16

제15항에 있어서, 치료학적 유효량은 1일당 약 0.05 mg 내지 약 0.5 mg인 용도.

#### 청구항 17

인간에서 오피오이드 유발성 장 기능장애를 치료 또는 예방하기 위한 약제를 제조하기 위한, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도로서, 치료학적 유효량은 1일당 약 0.01 mg 내지 약 1.0 mg인 용도:

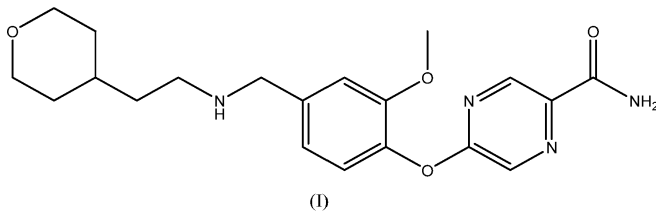


#### 청구항 18

제17항에 있어서, 치료학적 유효량은 1일당 약 0.05 mg 내지 약 0.5 mg인 용도.

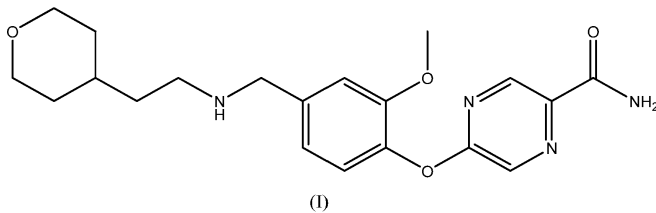
#### 청구항 19

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 오피오이드 유발성 변비를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료학적 유효량은 약 0.01 mg 내지 약 0.5 mg BID인 치료 또는 예방 방법:



#### 청구항 20

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 오피오이드 유발성 장 기능장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료학적 유효량은 약 0.01 mg 내지 약 0.5 mg BID인 치료 또는 예방 방법:



### 명세서

#### 기술분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2009년 9월 18일자로 출원된 가출원 제61/243,616호의 이익을 주장하고, 그 내용이 참고문헌으로 본원에 포함된다.

#### 배경기술

[0003] 통증은 사람들이 의학적 관리를 추구하는 가장 흔한 원인이다. 경증 내지 중등증의 통증을 일반적으로 아세트아미노펜 및 비스테로이드성 소염 약물로 치료한다. 주로 중추 신경계("CNS")에서의 내인성  $\mu$ -(뮤),  $\delta$ -(델타) 및/또는  $\kappa$ -(카파) 오피오이드 수용체에 대한 효능제인 오피오이드 진통제가 중등증 내지 중증의 급성 및 만성 통증에 처방되어 왔다. 오피오이드 진통제의 장기간 사용은 물리적 의존성을 발생시키고, 진정, 정신 혼미, 구

역, 구토, 변비 및 소양감과 같은 부작용을 가질 수 있다.

- [0004] 오피오이드 유발성 변비("OIC") 및 오피오이드 유발성 장 기능장애("OBD")라 칭하는 관련 병증은 수일간 오피오이드를 섭취하는 환자에서는 흔한 부작용이다. 소화관 및 CNS에서의  $\mu$ -오피오이드 수용체의 효능제는 소화관에서 추진 운동을 억제하여, 변비를 발생시킨다. OIC 또는 OBD의 다른 증상으로는 불완전한 배설, 복부 팽창, 팽만감, 복부 불편감 및 위식도 역류를 들 수 있다. 제2 합병증으로는 장의 가폐색, 식욕부진, 구역, 구토 및 경구 약물 투여 및 흡수의 방해로 들 수 있다. 문헌[P. Holzer (2009) Regulatory Peptides 155:11-17] 참조.
- [0005] OIC 또는 OBD를 완하제 병용 투여로 치료할 수 있지만, 이 접근법은 대개 제한된 효율을 갖고 빈번한 용량 조정과 완하제 전환을 요한다. 다른 치료로는 날록손, 날트렉손 및 N-메틸날트렉손과 같은 선택적 오피오이드 수용체 길항제의 병용 투여를 들 수 있다. 무통증을 감소시키거나 불쾌하고 강력하게 위험한 중추 오피오이드 금단 증상을 생성시키는 일없이 오피오이드 유발성 위장관 질환을 효과적으로 치료하기 위해, 오피오이드 길항제의 약물학적 관련 역치 농도가 CNS에서 확립되지 않는다는 것이 중요하다. 저용량의 중추 작용 길항제(예를 들면, 날록손)를 조심스럽게 적정하고, 낮은 전신 생체이용률을 갖는 길항제(예를 들면, 제어 방출 날록손)를 제제화함으로써, 또는 말초부위에 제한된, 즉 CNS로의 접근이 제한된 오피오이드 길항제(예를 들면, N-메틸날트렉손)를 사용함으로써, CNS에서의 오피오이드 길항제의 부약리학적 역치 농도를 지금까지 성취하였다.
- [0006] 제어 방출 날록손 및 제어 방출 옥시코돈(TARGIN®)의 고정 비율 병용 제제가 OIC의 중증도를 감소시키는 방식으로 유럽에서 승인받았다.
- [0007] ENTEREG®(알비모판)은 미국에서 판매용으로 승인받았고, 초기 문합과 함께 부분 대장 또는 소장 절제 수술 후 상부 및 하부 위장관 회복에 대한 시간을 촉진하는 적응증을 갖는다. 이러한 용법은 18세 이상의 입원 환자에서 장 절제 후 수술후 장폐색의 단기간 치료에 국한된다. 수술후 장폐색은 외인성 오피오이드 진통제에 의해 적어도 부분적으로 야기되거나 악화되는 것으로 생각된다.
- [0008] 피하 주사로 투여되는 제품인 RELISTOR®(n-메틸날트렉손)은 완화 치료를 받는 진행된 의학적 질병을 앓는 환자에서, 완하제 치료법에 대한 반응이 충분하지 않은 경우, OIC의 치료를 위해 미국에서 승인받았다.
- [0009] 따라서, 환자에서 무통증을 손상시키거나 중추 오피오이드 금단을 촉발시키지 않고 OIC 또는 OBD에 대해 더 효과적인 경구 투여 치료에 대한 수요가 존재한다.

### 발명의 내용

- [0010] 본 개시내용은 오피오이드 무통증을 감소시키거나 중추 오피오이드 금단을 촉발시키는 일없이 OIC 또는 OBD의 증상을 경감시키기에 효과적인 5-(2-메톡시-4-([2-(테트라히드로-피란-4-일)-에틸아미노]-메틸)-페녹시)-피라진-2-카복사미드(화합물 I) 및/또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양을 동물 또는 인간일 수 있는 피험체에게 투여함으로써 피험체에서 OIC 또는 OBD를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 추가로 오피오이드 무통증을 감소시키거나 중추 오피오이드 금단을 촉발시키는 일없이 OIC 또는 OBD의 증상을 경감시키기 위한 약제의 제조를 위한 5-(2-메톡시-4-([2-(테트라히드로-피란-4-일)-에틸아미노]-메틸)-페녹시)-피라진-2-카복사미드(화합물 I) 및/또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다. 본원에 기재된 본 발명은, 부분적으로, 공지된 오피오이드 수용체 길항제 날트렉손 및 알비모판에 대해 비슷한 효력을 갖는 오피오이드 수용체 길항제인 화합물 I이 인간에서 충분히 말초화되어 무통증을 손상시키거나 중추 오피오이드 금단을 촉발시키는 일없이 OIC 또는 OBD를 효과적으로 치료할 수 있다는 본 발명자들의 놀라운 발견에 기초한다.
- [0011] 본 발명자들은 오피오이드 수용체 길항제의 효력 및 약동학적 특성을 결정하기 위해 설계된 공지된 동물 모델에서 실험 결과를 연구하여 화합물 I에 대한 데이터가 저용량에서 현저히 말초화된 강력한 오피오이드 수용체 길항제와 일치한다는 것을 밝혀냈다. 특히, 본 발명자들은 데이터로부터 화합물 I이 날트렉손보다 중추 신경계에서 오피오이드 수용체의 길항제로서 적어도 100배 덜 강력하다(실시예 1, 도 1)는 것을 알아챘다. 본 발명자들은 또한 화합물 I이 물핀을 CNS에 직접 투여할 때보다 물핀을 전신에 투여(즉, 말초부위에서 작용)할 때 마우스에서의 물핀 유발 소화관 운동 감소를 역전시키는 데 대략 20배 더 강력하다는 것에 주목하였다(실시예 1, 도 2).
- [0012] 본 발명자들은 추가로 랫트 및 마우스의 몸에서 화합물 I의 분포에 대한 데이터를 조사하였고 뇌에서보다 혈액 혈장에서 훨씬 더(17배) 높은 농도가 존재한다는 것에 주목하였다. P 당단백질("P-gp") 운반체가 결핍된 넷아웃 마우스에서의 분포의 조사에 의해 혈액-뇌 침투가 약 7배 내지 19배 증가시킨다는 것이 밝혀졌다(실시예 1). 이

데이터는 본 발명자들에게 P-gp 운반체에 의해 화합물 I 이 CNS로부터 운반되고, 이 화합물이 설치류에서 현저히 말초화된다는 것을 나타낸다.

[0013] 중요하게는, 본 발명자들은 추가로, 화합물 I 및 고도로 말초화된 오피오이드 수용체 길항제 알비모판에 대한 약동학적 및 약리학적 데이터에 기초하여, 하기 기재된 다수의 근거를 이용하여, 인간에서 OIC 또는 OBD를 치료하기 위한 화합물 I의 유효 용량을 결정하였다. 모두 경우에, OIC 또는 OBD를 치료하기 위한 화합물 I의 계산된 유효 용량은 놀랍게도, CNS에서 오피오이드 수용체의 길항작용에 대해 인간 약력학적 마커에 대해 측정된 효과에 의해 결정된 바대로, CNS에 영향을 미치는 용량보다 훨씬 낮았다. 따라서, 본 발명자들은 말초부위 및 CNS 오피오이드 수용체 둘 다의 억제와 반대로 말초부위에서의 오피오이드 수용체의 선택적 억제가 매우 바람직한 OIC 또는 OBD 및 본원에 기재된 다른 병증을 치료하기 위해 화합물 I이 매우 낮은 용량에서 유용한 인간에서 충분히 말초화된 강력한 오피오이드 길항제라는 것을 발견하였다.

[0014] 만성 오피오이드 치료법으로부터 생긴 OIC를 앓는 피험체에서 화합물 I에 의해 수행된 I 상 다수 상승 용량 임상 연구의 예비 결과는 0.10 mg 및 0.25 mg만큼 낮은 용량이 매우 내약성이며 원하는 약리학적 효과를 생성시킨다는 것을 나타낸다.

### 도면의 간단한 설명

[0015] 도 1: 랫트 포르말린 시험 결과. 중추 작용 오피오이드 수용체 길항제 날트렉손(피하로 제공)은 랫트에서 오피오이드 무통증을 역전시키는 데 있어서 화합물 I (2136231, 경구로 제공)보다 100배 이상 더 강력한 것으로 밝혀졌다.

도 2: 물핀의 뇌실내(직접 CN) 투여에 의해 생성된 마우스에서의 위장관(GI) 이동의 억제의 역전에 대한 화합물 I의 경구 투여 결과. GI 이동에 대한 중추로 투여된 물핀의 억제 효과의 역전을 시작시키는 데 필요한 화합물 I의 최소 유효 용량은 약 3.0 mg/kg이었다.

도 3: 인간에서 0.15 mg의 경구 용량이 제공된 화합물 I의 시간에 따른 모델링된 유리 혈장의 프로필. "MOR  $K_i$ "(수평 실선)는 인간  $\mu$ -오피오이드 수용체에 대한 화합물 I의 측정된  $K_i$ 이다.

도 4: 표시 용량으로 인간에게 제공된 화합물 I의 시간에 따른 측정된 유리 혈장(3 mg 및 10 mg) 및 모델링된 유리 혈장(0.15 mg 및 0.05 mg)의 프로필. "MOR  $K_i$ "(수평 실선)는 인간  $\mu$ -오피오이드 수용체에 대한 화합물 I의 측정된  $K_i$ 이다.

도 5: (도 4의 연장 Y축): 표시 용량으로 인간에게 제공된 화합물 I의 시간에 따른 측정된 유리 혈장(3 mg 및 10 mg) 및 모델링된 유리 혈장(0.15 mg 및 0.05 mg)의 프로필. "MOR  $K_i$ "(수평 실선)는 인간  $\mu$ -오피오이드 수용체에 대한 화합물 I의 측정된  $K_i$ 이다.

도 6: 0.5 mg의 경구 용량, 즉 임상 연구에서 효율과 관련된 용량에 대한 인간 OIC 환자에서의 시간에 따른 알비모판 유리 혈장의 프로필(데이터 기반 모델링).

도 7a 내지 도 7c: 12 시간의 투약 간격에 걸쳐 OIC를 앓는 피험체의 I 상 임상 연구에서 측정된 화합물 I의 시간에 따른 혈장 농도의 프로필. 화합물 I의 혈장 수치를 제1 용량 후 15 분, 30 분, 60 분, 90 분, 2 시간, 3 시간, 4 시간, 6 시간, 8 시간, 10 시간 및 12 시간에 측정하였다. 화합물 I의 측정된 MOR  $K_i$ 를 파선으로 표시했다. 도 7a는 시험된 각각의 5회 용량에 대한 피험체의 혈장에서의 화합물 I의 수치를 나타낸다. 도 7b는 0.1 mg, 0.25 mg, 0.35 mg 및 0.50 mg의 화합물 I이 투약된 피험체의 혈장에서의 화합물 I의 수치를 나타낸다. 도 7c는 0.1 mg 및 0.25 mg의 화합물 I이 투약된 피험체의 혈장에서의 화합물 I의 수치를 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 개시내용은  $\mu$ -,  $\delta$ - 및/또는  $\kappa$ -오피오이드 수용체를 5-(2-메톡시-4-{[2-(테트라히드로-피란-4-일)-에틸아미노]-메틸}-페녹시)-피라진-2-카복사미드(화합물 I)의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는, CNS와 비교하여, 말초부위에서  $\mu$ -,  $\delta$ - 및/또는  $\kappa$ -오피오이드 수용체의 활성을 선택적으로 조절하는 방법에 관한 것이다. 화합물 I은 강력한 중추 작용 오피오이드 길항제로서 이미 기재되어 있다. 미국 특허 제7,381,719호(그 전문이 참조문헌으로 본원에 포함됨)를 참조한다. 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 말초부위에서  $\mu$ -,  $\delta$ - 및/또는



$\kappa$ -오피오이드 수용체의 활성화와 관련된 병증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 특정한 실시양태에서, 본 개시내용은 말초부위에서  $\mu$ -오피오이드 수용체의 활성화와 관련된 병증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0017] 몇몇 실시양태에서, 본 개시내용은 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 피험체에게 투여함으로써 위장관 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 개시내용은, 무통증을 감소시키거나 중추 오피오이드 금단을 생성시키는 일없이, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 오피오이드 진통제의 사용으로부터 생기는 피험체에서의 위장관 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 몇몇 구체적인 실시양태에서, 본 개시내용은, 오피오이드 효능제에 의해 제공된 무통증을 감소시키거나 중추 오피오이드 금단을 생성시키는 일없이, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 피험체에서 OIC를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은, 오피오이드 효능제에 의해 제공된 무통증을 감소시키거나 중추 오피오이드 금단을 생성시키는 일없이, 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료학적 유효량을 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 피험체에서 OBD를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0018] 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 CNS와 비교하여 말초부위에서  $\mu$ -,  $\delta$ - 및/또는  $\kappa$ -오피오이드 수용체의 활성을 선택적으로 조절하기 위한 약제의 제조를 위한 화합물 I의 용도에 관한 것이다. 다양한 실시양태에서, 본 개시내용은 말초부위에서  $\mu$ -,  $\delta$ - 및/또는  $\kappa$ -오피오이드 수용체의 활성화와 관련된 병증을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 화합물 I의 용도에 관한 것이다. 특정한 실시양태에서, 본 개시내용은 말초부위에서  $\mu$ -오피오이드 수용체의 활성화와 관련된 병증을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 화합물 I의 용도에 관한 것이다.

[0019] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용은 피험체에서 위장관 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량의 용도에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 개시내용은 무통증을 감소시키거나 중추 오피오이드 금단을 생성시키는 일없이 오피오이드 진통제로부터 생기는 피험체에서의 위장관 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다. 몇몇 구체적인 실시양태에서, 본 개시내용은 오피오이드 효능제에 의해 제공된 무통증을 감소시키거나 중추 오피오이드 금단을 생성시키는 일없이 피험체에서 OIC를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 화합물 I의 용도에 관한 것이다. 몇몇 구체적인 실시양태에서, 본 개시내용은 오피오이드 효능제에 의해 제공된 무통증을 감소시키거나 중추 오피오이드 금단을 생성시키는 일없이 피험체에서 OBD를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 화합물 I의 용도에 관한 것이다.

[0020] "~의 치료", "~를 치료" 등과 같은 구절은 병증 또는 이의 증상의 개선 또는 중단, 및 병증으로부터의 회복의 가속을 포함한다. 일 실시양태에서, 치료는 병증 또는 이의 증상의 삽화의 전체 빈도의 감소와 같은 억제력을 포함한다.

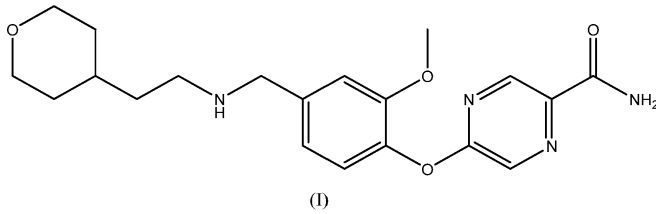
[0021] "~의 예방", "~를 예방" 등과 같은 구절은 병증 또는 이의 증상의 발병의 회피를 포함한다.

[0022] "피험체"란 용어는 인간 또는 비인간 동물, 예컨대 소, 원숭이, 개코원숭이, 침팬지, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메주라기, 고양이, 개, 마우스, 랫트, 래빗 또는 기니아 피그 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0023] 본원에서 사용되는 "오피오이드"란 용어는  $\mu$ -,  $\delta$ - 및  $\kappa$ -오피오이드 수용체 중 하나 이상에 결합하여 이를 길항하는 천연 또는 합성 화합물을 포함하는 통증 조절 물질의 종류를 의미한다.

#### [0024] 1. 화학식 I의 화합물

[0025] 특정한 실시양태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I)로 표시된 구조를 갖는 5-(2-메톡시-4-{[2-(테트라히드로-피란-4-일)-에틸아미노]-메틸}-페녹시)-피라진-2-카복사마이드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 말초부위 오피오이드 수용체의 활성화와 관련된 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 피험체에서 병증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다:



[0026]

[0027]

본원에서 사용되는 "약학적으로 허용되는 염"이란 구절은 화합물 I의 질소 기와 같은 염기성 작용기로부터 형성된 염을 비롯하여 화합물 I로부터 제조될 수 있는 임의의 염이다. 예시적인 염으로는 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 비설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레이트, 타네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레이트, 말레에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카라이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 파모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 당업자는 화합물 I의 산 부가염이 다양한 공지된 방법을 통해 화합물과 적절한 산의 반응에 의해 제조될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0028]

특정한 실시양태에서, 본 개시내용은 전구체, 방사선 표지 형태, 용매화물(예를 들면, 수화물, 또는 수소 결합에 의해 염기성 질소 원자의 수의 과량으로 산을 포함하는 부가 화합물), 비결정질 고체 형태 및 결정질 고체 형태와 같은 화합물 I의 다른 형태에 관한 것이다.

[0029]

화합물 I을 당해 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 얻을 수 있다. 특정한 실시양태에서, 출발 물질 5-(4-포밀-2-메톡시페녹시)피라진-2-카복사미드 및 2-(테트라하이드로피란-4-일)에틸아민 및 미국 특허 제7,381,719호(그 전문이 본원에 참조문헌으로 포함됨)의 실시예 720에 기재된 프로토콜 및 시약을 사용하여 화합물 I을 합성할 수 있다.

[0030]

## 2. 치료 용도

[0031]

말초부위 선택적 오피오이드 수용체 길항제로서의 활성으로 인해, 화합물 I은 유리하게는 말초부위에서 오피오이드 수용체의 선택적 길항작용에 의해 경감될 수 있는 병증을 치료 또는 예방하기 위한 인간 및 수의 의약에서 유용하다. 화합물 I을 말초부위 오피오이드 수용체의 억제제를 요하는 임의의 피험체에게 투여할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 I은 유리하게는 말초부위  $\mu$ -오피오이드 수용체의 선택적 길항작용에 의해 경감될 수 있는 병증을 치료 또는 예방하기 유용하다. 다양한 실시양태에서, 화합물 I은 수술후 장폐색, 수술후 구역 및 구토, 오피오이드 유발성 구역 및 구토, 오피오이드 유발성 호흡 억제, 오피오이드 유발성 변비, 오피오이드 유발성 장 기능장애, 만성 특발성 변비, 변비형 과민성 장 증후군, 가성 장폐색, 위장 배출 지연, 장관 영양 불내증, 마약성 장폐색, 심한 변비, 수술후 위장관 역전 촉진 및 오피오이드 유발성 팽만감으로부터 선택되지만, 이들로 제한되지는 않는 병증을 치료 또는 예방하기 유용하다. 몇몇 바람직한 실시양태에서, 화합물 I은 피험체에서 위장관 운동 질환을 치료 또는 예방하기 유용하다. 특정한 실시양태에서, 피험체는 인간이다.

[0032]

몇몇 실시양태에서, 중추 오피오이드 수용체와 비교하여 말초부위 오피오이드 수용체의 강력하고 선택적인 길항작용으로 인해, 화합물 I은 오피오이드의 진통 효과를 감소시키거나 중추 오피오이드 금단을 생성시키는 일없이 오피오이드의 사용으로부터 생기는 피험체에서의 병증을 치료 또는 예방하기에 유용하다. 특정한 실시양태에서, 화합물 I은 오피오이드의 진통 효과를 감소시키거나 중추 오피오이드 금단을 생성시키는 일없이 OIC를 치료 또는 예방하기에 유용하다. 다른 실시양태에서, 화합물 I은 오피오이드의 진통 효과를 감소시키거나 중추 오피오이드 금단을 생성시키는 일없이 OBD를 치료 또는 예방하기에 유용하다.

[0033]

## 3. 치료 조성물 및 투여 방법

[0034]

피험체에게 투여할 때, 화합물 I을 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물의 성분으로서 투여할 수 있다. 화합물 I을 포함하는 조성물을 경구로 투여할 수 있다. 상기 조성물을 또한 임의의 다른 편리한 경로에 의해, 예를 들면 점적 주사 또는 일시 주사에 의해, 상피 또는 점액피부 내막(예를 들면, 경구, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여할 수 있고, 제2 치료 활성제(예를 들면, 완하제, 변중화제 또는 오피오이드 진통제)와 함께 투여할 수 있다. 투여는 전신 또는 국소일 수 있다. 리포솜, 마이크로입자, 마이크로캡슐, 복합미립자, 캡슐 등 내의 캡슐화와 같은 다양한 전달 시스템이 공지되어 있고, 화합물 I을 투여하기 위해 사



용할 수 있다.

- [0035] 투여 방법으로는 피내, 근육내, 복강내, 비경구, 정맥내, 피하, 비강내, 경구, 설하, 경피, 직장, 흡입 또는 국부될 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 대부분의 경우, 이러한 투여는 혈류로의 화합물 I의 방출을 발생시킨다. 바람직한 실시양태에서, 이러한 투여는 약물학적 관련 농도에서 CNS를 야기하지 않는다.
- [0036] 예를 들면, 흡입기 또는 네블라이저의 사용 및 에어로졸화제와의 제제화에 의해, 또는 불화탄소 또는 합성 폐계면활성제 중의 관류를 통해, 폐 투여를 또한 이용할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 화합물 I을 트리글리세라이드와 같은 전통적인 결합제 및 부형제와 함께 좌제로서 제제화할 수 있다.
- [0037] 화합물 I을 주사(예를 들면, 연속 점적 주사 또는 일시 주사)에 의한 비경구 투여를 위해 도입하는 경우, 비경구 투여용 제제는 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액, 에멀션의 형태일 수 있고, 이 제제는 약학적으로 필요한 첨가제, 예컨대 1종 이상의 안정화제, 현탁제, 분산제 등을 더 포함할 수 있다. 화합물 I은 또한 주사용 제제로서 용시조제용 분말 형태일 수 있다.
- [0038] 다른 실시양태에서, 화합물 I을 비히클 중에, 특정한 리포솜 중에 전달할 수 있다(문헌[Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Treat et al., Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer 317-327 and 353-365 (1989) 참조]).
- [0039] 또 다른 실시양태에서, 화합물 I을 제어 방출 시스템 또는 서방 시스템으로 전달할 수 있다(예를 들면, 문헌[Goodson, "Dental Applications" (pp. 115-138) in Medical Applications of Controlled Release, Vol. 2, Applications and Evaluations, R.S. Langer and D.L. Wise eds., CRC Press (1984) 참조]. Langer에 의한 개관[Science 249:1527-1533 (1990)]에 기재된 다른 제어 방출 또는 서방 시스템을 이용할 수 있다. 일 실시양태에서, 펌프를 사용할 수 있다(Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al, Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989)). 다른 실시양태에서, 중합체 재료를 사용할 수 있다(문헌[Medical Applications of Controlled Release (Langer 및 Wise eds., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61 (1983); Levy et al, Science 228:190 (1985); During et al, Ann. Neurol. 25:351 (1989); Howard et al, J. Neurosurg. 71:105 (1989) 참조]).
- [0040] 피험체에 대한 적절한 투여를 위한 형태를 제공하기 위해 상기 조성물은 임의로 적합한 양의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 약리학적 부형제는 희석제, 현탁제, 가용화제, 결합제, 붕괴제, 보존제, 착색제, 활택제 등일 수 있다. 약리학적 부형제는 땅콩유, 대두유, 광유, 참깨유 등과 같은 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것을 비롯한 물 또는 오일과 같은 액체일 수 있다. 약리학적 부형제는 식염수, 아카시아 검, 젤라틴, 전분 페이스트, 탈크, 케라틴, 콜로이드성 실리카, 우레아 등일 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 점증제, 활택제 및 착색제를 사용할 수 있다. 일 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 부형제는 피험체에게 투여할 때 무균이다. 물은 화학식 (I)의 화합물을 정맥내 투여할 때 특별히 유용한 부형제이다. 식염수 용액 및 수성 텍스트로소 및 글리세롤 용액을 또한 특별히 주사 용액에 대해 액체 부형제로서 사용할 수 있다. 또한, 적합한 약리학적 부형제로는 전분, 글루코스, 락테이트, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 스테아르산나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화나트륨, 건조 탈지 분유, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 물, 에탄올 등을 들 수 있다. 또한, 상기 조성물은, 원하는 경우, 소량의 습윤제 또는 유화제 또는 pH 완충제를 포함할 수 있다. 경구 제형을 제제화하는 데 사용될 수 있는 약학적으로 허용되는 담체 및 부형제의 특정한 예는 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986)]에 기재되어 있다.
- [0041] 화합물 I을 포함하는 조성물은 액제, 현탁제, 에멀션, 정제, 환제, 펠렛, 캡슐, 액체 함유 캡슐, 산제, 서방 제제, 좌제, 에멀션, 에어로졸, 스프레이, 현탁제, 설하 붕괴 제형의 형태, 또는 사용에 적합한 임의의 다른 형태를 취할 수 있다. 일 실시양태에서, 상기 조성물은 캡슐 형태이다(예를 들면, 미국 특허 제5,698,155호 참조). 적합한 약리학적 부형제의 다른 예는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed. 1995, 본원에 참고문헌으로 포함됨)]에 기재되어 있다.
- [0042] 몇몇 실시양태에서, 화합물 I을 인간에게 경구 투여하기에 적합한 조성물로서 일상 절차에 따라 제제화한다. 경구로 전달하고자 하는 화합물 I은 예를 들면 정제, 캡슐, 겔캡, 캐플릿, 로젠지, 설하 붕괴 고체 제형, 수성 또는 유성 액제, 현탁제, 과립제, 산제, 에멀션, 시럽 또는 엘릭시르의 형태일 수 있다. 화합물 I을 경구 정제

로 도입할 때, 이 정제는 압축 정제, 습제 정제(예를 들면, 분말 또는 분쇄 정제), 장용 코팅정, 당 코팅정, 필름 코팅정, 다중 압축 정제 또는 다층 정제일 수 있다. 고체 경구 제형을 제조하기 위한 기법 및 조성물은 Marcel Dekker, Inc.가 공개한 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, ed., 2nd ed.)]에 기재되어 있다. 정제(압축 및 성형), 캡슐(경질 및 연질 젤라틴) 및 환제를 제조하기 위한 기법 및 조성물은 또한 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 1553-1593 (Arthur Osol, ed., 16th ed., Mack Publishing, Easton, PA 1980)]에 기재되어 있다.

[0043] 액체 경구 제형은, 임의로 1종 이상의 적합한 용매, 보존제, 유화제, 현탁제, 희석제, 감미제, 착색제, 향료 등을 포함하는, 수성 및 비수성 액제, 에멀션, 현탁제 및 비발포성 과립제로부터 용시조제된 액제 및/또는 현탁제를 포함한다. 액체 경구 제형을 제조하기 위한 기법 및 조성물은 Marcel Dekker, Inc.가 공개한 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems (Lieberman, Rieger and Banker, eds.)]에 기재되어 있다.

[0044] 경구로 투여되는 조성물은 약학적으로 감질맛 나는 제제를 제공하기 위해 1종 이상의 물질, 예를 들면, 감미료, 예컨대 프럭토스, 아스파탐 또는 사카린; 향료, 예컨대 페퍼민트, 윈터그린 또는 체리 오일; 착색제; 및 보존제를 포함할 수 있다. 더욱이, 정제 또는 환제 형태인 경우, 상기 조성물을 코팅하여 위장관에서의 붕괴 및 흡수를 지연시켜 장기간에 걸친 지속 작용을 제공할 수 있다. 삼투압 작용 구동 화합물을 둘러싸는 선택적 투과 막이 또한 경구로 투여되는 조성물에 적합하다. 이러한 후자의 플랫폼에서, 캡슐을 둘러싸는 환경으로부터의 유체가 구동 화합물에 흡수되어, 팽창하여 구멍을 통해 물질 또는 물질 조성물을 대체한다. 이러한 전달 플랫폼은 즉시 방출 제제의 급증 프로파일과 반대로 실질적으로 0 차수의 전달 프로파일을 제공할 수 있다. 또한, 글리세롤 모노스테아레이트 또는 글리세롤 스테아레이트와 같은 시간 지연 재료를 사용할 수 있다. 경구 조성물은 만니톨, 락테이트, 전분, 스테아르산마그네슘, 사카린나트륨, 셀룰로스 및 탄산마그네슘과 같은 표준 부형제를 포함할 수 있다. 일 실시양태에서, 부형제는 약리학적 등급일 수 있다.

[0045] 경구로 투여되는 조성물을 하부 위장관, 특별히 대장에서 활성 성분을 방출하도록 제제화할 수 있다. 대장에서의 활성 성분의 방출을 위한 이러한 제형은 대장의 pH에서 용해되지만 소장의 pH에서는 용해되지 않는 pH 의존 용해도를 갖는 중합체; 팽창, 용해 또는 부식의 저속 또는 pH 의존 속도를 갖는 중합체(이 제형은 소장에서보다 대장에서 용해됨); 대장에서 미생물 효소에 의해 분해되는 중합체; 또는 연동파에 의해 야기된 내강 압력 증가에 의해 파괴되는 층을 형성하는 중합체를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 상기 조성물은 미국 특허 제 7,094,425호에 개시된 것과 같은 대장에서의 방출을 제공하는 재료로 코팅된 히드록시프로필메틸 셀룰로스 캡슐을 포함한다. 대장에서의 방출을 위한 또 다른 조성물은 미국 특허 제 6,368,629호에 개시되어 있고 장내세균에 의해 용해되는 산 불안정 코팅으로 코팅된 제형을 포함한다.

[0046] 화합물 I 을 비경구로 주사하고자 하는 경우, 이것은 예를 들면 등장성 무균 용액 형태일 수 있다. 대안적으로, 화합물 I 을 흡입하고자 하는 경우, 이것을 건조 에어로졸로 제제화할 수 있거나 수용액 또는 부분 수용액으로 제제화할 수 있다.

[0047] 다른 실시양태에서, 화합물 I 을 정맥내 투여를 위해 제제화할 수 있다. 통상적으로, 정맥내 투여용 조성물은 무균 등장성 수성 완충제를 포함한다. 필요한 경우, 상기 조성물은 또한 가용화제를 포함한다. 정맥내 투여용 조성물은 임의로 주사 부위에서의 통증을 감소시키기 위해 벤조카인 또는 프릴로카인과 같은 국소 마취제를 포함한다. 일반적으로, 활성제의 분량을 표시한 앰플 또는 사세와 같은 용봉 컨테이너 내에 성분을 단위 제형으로, 예를 들면, 건조 동결건조 분말 또는 물 비함유 농축물로서 단독으로 또는 함께 혼합하여 제공한다. 화합물 I 을 점적 주사로 투여하고자 하는 경우, 이것을 예를 들면 무균 약리학적 등급 물 또는 식염수를 포함하는 점적 주사 병에 분배할 수 있다. 화합물 I 을 주사로 투여하고자 하는 경우, 투여 전 성분이 혼합될 수 있도록 무균 주사용수 또는 식염수의 앰플을 제공할 수 있다.

[0048] 특정한 실시양태에서, 화합물 I 은 오피오이드 진통제와 함께 제형으로 존재한다. 화합물 I 과 제제화될 수 있는 오피오이드 진통제로는 알펜타닐, 부프레노르핀, 부토관울, 코데인, 데조신, 디히드로코데인, 펜타닐, 히드로코돈, 히드로모르폰, 레보파놀, 메페리딘(페티딘), 메타돈, 몰핀, 날부핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 펜타조신, 프로피람, 프로폭시펜, 수펜타닐 및 트라마돌을 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 화합물 I 을 포함하는 제형에 포함되는 다른 오피오이드 진통제를 당업자가 용이하게 확인할 수 있다.

#### [0049] 4. 치료 용량

[0050] 인간에서 OIC 또는 OBD를 치료하는 데 효과적인 화합물 I 의 양을 다수의 근거에 기초한 계산을 이용하여 약동학적 및 약리학적 데이터로부터 추론하였다 - 예를 들면, (i) OIC에서 인간 효율 연구로부터 화합물 I 에 대한

약동학적 및 약리학적 데이터와 말초화된 오피오이드 수용체 길항제 알비모판에 대한 약동학적 및 약리학적 데이터의 비교 또는 (ii) 하기 실시예 2에 기재된 바대로  $\mu$ -오피오이드 수용체에 대한 화합물 I의  $K_i$ 보다 큰 최대 유리 혈장 농도( $C_{max}$ )를 생성시키는 화합물 I의 용량에 기초한 계산. 다수의 근거를 이용하여, CNS에서  $\mu$ -오피오이드 수용체를 길항하거나 이에 따라 오피오이드 무통증을 감소시키거나 중추 오피오이드 금단을 생성하는 일없이 OIC 또는 OBD를 치료하는 데 효과적인 화합물 I의 체중 용량을 QD 또는 BID 투여시 대략 0.1 mg/일인 것으로 계산된다. 상기 기재된 바대로 약동학적 및 약리학적 데이터로부터 추론된 OIC 또는 OBD를 치료하는 데 효과적인 대략 0.1 mg/일인 화합물 I의 양은 OIC를 앓는 피험체의 I 상 임상 연구에서 확인되었다.

[0051] 특정한 실시양태에서, 용량차, 즉 OIC 또는 OBD를 치료하기 위한 화합물 I의 계산된 유효 용량과 CNS에서의 물린의 효과를 역전시키기 위해 필요한 실험에 의해 결정된 평균 유효 용량 사이의 배수차는 약 25 내지 약 83이다. 실시예 2 참조. 따라서, OIC 또는 OBD를 치료하기 위해 필요한 낮은 용량에서, 화합물 I은 고도로 말초화되고, 이에 따라 오피오이드 무통증을 손상시키거나 중추 오피오이드 금단을 촉발하지 않는 것으로 발견되었다.

[0052] 평균 크기 인간 남성(예를 들면, 체중 약 70 kg)에서 OIC 또는 OBD 또는 본원에 기재된 다른 병증을 치료하기 위해 적합한 유효 용량은 1일당 약 0.01 mg 내지 약 1.5 mg 체중 용량 범위이다. 특정한 실시양태에서, 적합한 유효 용량은 1일당 약 0.02 mg 내지 약 1.25 mg 체중 용량, 예컨대 1일당 약 0.03 mg 내지 약 1.0 mg 체중 용량, 예컨대 1일당 약 0.04 mg 내지 약 0.75 mg 체중 용량, 예컨대 1일당 약 0.05 mg 내지 약 0.5 mg 체중 용량 범위이다.

[0053] 특정한 실시양태에서, 적합한 유효 용량은 1일당 약 0.1 mg 내지 약 1 mg 체중 용량 범위이다. 다양한 실시양태에서, 적합한 유효 용량은 1일당 약 0.1 mg 내지 약 0.75 mg 체중 용량, 예컨대 1일당 약 0.1 mg 내지 약 0.5 mg 체중 용량, 예컨대 1일당 약 0.1 mg 내지 약 0.35 mg 체중 용량, 예컨대 1일당 약 0.1 mg 내지 약 0.25 mg 체중 용량 범위이다.

[0054] 다양한 실시양태에서, 적합한 유효 용량은 1일당 약 0.01 mg 내지 약 1.0 mg 체중 용량, 예컨대 1일당 약 0.02 mg 내지 약 0.9 mg 체중 용량, 예컨대 1일당 약 0.03 mg 내지 약 0.8 mg 체중 용량, 예컨대 1일당 약 0.04 mg 내지 약 0.7 mg 체중 용량, 예컨대 1일당 약 0.05 mg 내지 약 0.6 mg 체중 용량, 예컨대 1일당 약 0.06 mg 내지 약 0.5 mg 체중 용량, 예컨대 1일당 약 0.07 mg 내지 약 0.4 mg 체중 용량, 예컨대 1일당 약 0.08 mg 내지 약 0.3 mg 체중 용량 범위이다.

[0055] 또 다른 실시양태에서, 평균 크기 인간 남성(예를 들면, 체중 약 70 kg)에서 OIC 또는 OBD 또는 본원에 기재된 다른 병증을 치료하기 위해 적합한 유효 용량은 1일당 약 0.05 mg 내지 약 0.5 mg 체중 용량, 예컨대 1일당 약 0.06 mg 내지 약 0.25 mg 체중 용량, 예컨대 1일당 약 0.07 mg 내지 약 0.2 mg 체중 용량, 예컨대 1일당 약 0.08 mg 내지 약 0.15 mg 체중 용량 범위이다.

[0056] 다양한 실시양태에서, 평균 크기 인간 남성(예를 들면, 체중 약 70 kg)에서 OIC 또는 OBD 또는 본원에 기재된 다른 병증을 치료하기 위해 적합한 유효 용량은 약 0.01 mg 내지 약 0.5 mg 체중 용량 BID, 예컨대 약 0.02 mg 내지 약 0.45 mg 체중 용량 BID, 예컨대 약 0.03 mg 내지 약 0.4 mg 체중 용량 BID, 예컨대 약 0.04 mg 내지 약 0.35 mg 체중 용량 BID, 예컨대 약 0.05 mg 내지 약 0.3 mg 체중 용량 BID, 예컨대 약 0.06 mg 내지 약 0.25 mg 체중 용량 BID, 예컨대 약 0.07 mg 내지 약 0.2 mg 체중 용량 BID, 예컨대 약 0.08 mg 내지 약 0.15 mg 체중 용량 BID 범위이다.

[0057] OIC 또는 OBD 또는 본원에 기재된 다른 병증을 치료하기 위해 적합한 유효 용량은 약 0.0001 mg/kg/일 내지 약 0.02 mg/kg/일 범위이다. 특정한 실시양태에서, 적합한 유효 용량은 약 0.0003 mg/kg/일 내지 약 0.017 mg/kg/일, 예컨대 약 0.0004 mg/kg/일 내지 약 0.014 mg/kg/일, 예컨대 약 0.0005 mg/kg/일 내지 약 0.01 mg/kg/일, 예컨대 약 0.0007 mg/kg/일 내지 약 0.007 mg/kg/일 범위이다.

[0058] 다양한 실시양태에서, 적합한 유효 용량은 약 0.0001 mg/kg/일 내지 약 0.014 mg/kg/일, 예컨대 약 0.0003 mg/kg/일 내지 약 0.013 mg/kg/일, 예컨대 약 0.0004 mg/kg/일 내지 약 0.011 mg/kg/일, 예컨대 약 0.0006 mg/kg/일 내지 약 0.01 mg/kg/일, 예컨대 약 0.0007 mg/kg/일 내지 약 0.009 mg/kg/일, 예컨대 약 0.0009 mg/kg/일 내지 약 0.007 mg/kg/일, 예컨대 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 0.006 mg/kg/일, 예컨대 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 0.004 mg/kg/일 범위이다.

[0059] 또 다른 실시양태에서, OIC 또는 OBD 또는 본원에 기재된 다른 병증을 치료하기 위해 적합한 유효 용량은 약 0.0007 mg/kg/일 내지 약 0.007 mg/kg/일, 예컨대 약 0.0009 mg/kg/일 내지 약 0.004 mg/kg/일, 예컨대 약

0.001 mg/kg/일 내지 약 0.003 mg/kg/일, 예컨대 약 0.001 mg/kg/일 mg 내지 약 0.002 mg/kg/일 범위이다.

[0060] 다양한 실시양태에서, OIC 또는 OBD 또는 본원에 기재된 다른 병증을 치료하기 위해 적합한 유효 용량은 약 0.00015 mg/kg 내지 약 0.007 mg/kg BID, 예컨대 약 0.0003 mg/kg 내지 약 0.006 mg/kg BID, 예컨대 약 0.0004 mg/kg 내지 약 0.004 mg/kg BID, 예컨대 약 0.0006 mg/kg 내지 약 0.005 mg/kg BID, 예컨대 약 0.0007 mg/kg 내지 약 0.004 mg/kg BID, 예컨대 약 0.0009 mg/kg 내지 약 0.004 mg/kg BID, 예컨대 약 0.001 mg/kg 내지 약 0.003 mg/kg BID, 예컨대 약 0.001 mg/kg 내지 약 0.002 mg/kg BID 범위이다.

[0061] 특정한 실시양태에서, 화합물 I 을 이의 효과에 예민하고 이에 따라 본원에 기재된 병증의 치료의 효율을 위해 더 낮은 용량을 요하는 피험체에게 투여한다. 몇몇 실시양태에서, 더 낮은 유효 용량은 약 0.75 K<sub>i</sub>인 화합물 I 의 유리 혈장 농도를 생성시킨다. 다른 실시양태에서, 더 낮은 유효 용량은 약 0.5 K<sub>i</sub>인 유리 혈장 농도를 생성시킨다. 또 다른 실시양태에서, 더 낮은 유효 용량은 약 0.33 K<sub>i</sub>인 유리 혈장 농도를 생성시키고; 또 다른 실시양태에서, 더 낮은 유효 용량은 0.75 K<sub>b</sub>인 화합물 I 의 유리 혈장 농도를 생성시킨다. 훨씬 또 다른 실시양태에서, 더 낮은 유효 용량은 약 0.5 K<sub>b</sub>인 유리 혈장 농도를 생성시킨다. 다양한 실시양태에서, 더 낮은 유효 용량은 약 0.33 K<sub>b</sub>인 혈장 농도를 생성시킨다.

[0062] 본원에 기재된 병증의 치료 또는 예방에 효과적인 화합물 I 의 양을 표준 임상 기법에 의해 결정할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 최적 용량 범위를 확인하는 것을 돕기 위해 실험실내 및/또는 생체내 검정을 임의로 이용할 수 있다. 이용하고자 하는 정확한 용량은 또한 예를 들면 투여 경로, 제제, 병증의 중증도 및 마약성 무통증의 수준에 따라 달라질 수 있고, 의사의 판단 및/또는 각각의 피험체의 상황에 따라 결정할 수 있다. 이의 다른 예에서, 무엇보다도 치료하고자 하는 피험체의 체중 및 신체 조건(예를 들면, 간 및 신장 기능, 기초 질환의 중증도), 치료하고자 하는 병, 증상의 중증도, 용량 간격 빈도 및 임의의 해로운 부작용의 존재에 따라 어쩔 수 없이 변형이 생길 것이다.

[0063] 몇몇 실시양태에서, 1일 용량을 단일 용량으로서 투여할 수 있는 것으로 이해된다. 다른 실시양태에서, 1일 용량을 분할 용량으로서 투여할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 I 의 용량을 필요한 바대로(PRN) 투여할 수 있다.

[0064] 특정한 실시양태에서, 화합물 I 을 오피오이드 진통제의 투여 전에 또는 이에 후속하여 투여한다. 다른 실시양태에서, 화합물 I 을 오피오이드 진통제의 투여와 동시에 투여한다. 몇몇 실시양태에서, 화합물 I 및 오피오이드 진통제를 동일한 투여 경로로(예를 들면, 경구로) 투여할 수 있다. 다른 실시양태에서, 화합물 I 및 오피오이드 진통제를 상이한 투여 경로로 투여한다. 화합물 I 및 오피오이드 진통제를 함께 투여하는 특정한 실시양태에서, 오피오이드 진통제 및 화합물 I 을 단일 제형으로(예를 들면, 캡슐, 공조제 정제 또는 붕괴 설하 고체 제형으로) 투여한다.

## [0065] 실시예

[0066] 실시예 1: 비임상 모델에서의 화합물 I 의 약동학 및 약물학

[0067] 날트렉손과 비교한 CNS에서의 화합물 I 의 효력

[0068] 랫트에 피하로 자극성 포르말린 및 물핀 10 mg/kg을 주사하였다. 무통증의 양을 랫트가 핏거나 포르말린 주사(이벤트) 부위에 관심을 갖는 핏수의 감소로 결정하였다. 랫트에 0.02 mg/kg의 날트렉손(피하 용량) 또는 1, 3 또는 10 mg/kg의 화합물 I (경구 용량)을 투약하여 물핀의 진통 효과를 역전시키는 화합물의 능력을 결정하였다. 날트렉손은 랫트의 CNS에서 물핀의 효과를 역전시키는 데 있어서 화합물 I 보다 대략 100배 더 강력한 것으로 밝혀졌다(도 1). 날트렉손 및 화합물 I 은  $\mu$ -오피오이드 수용체에 대해 비슷한 친화도를 가졌다. 별도의 실험은 화합물 I 이 랫트에서 높은 경구 생체이용률을 갖는다는 것을 나타낸다. 포르말린 시험에서 오피오이드 수용체 길항체에 의한 물핀 유발 무통증의 역전은 주로 중추 매개 효과인 것으로 생각된다. 효력에서의 불일치는 화합물 I 이 날트렉손보다 CNS로의 현저히 더 낮은 수준의 침투를 갖는다는 것을 제시한다.

[0069] CNS 및 말초부위에서의 화합물 I 의 효과

[0070] 마우스에 뇌실내로 10  $\mu$ g/kg의 물핀 또는 피하로 1 mg/kg의 물핀을 투약하였다. 마우스에서의 목탄의 위장관 이동의 정도를 화합물 I 의 부재 하에 및 다양한 경구 용량의 화합물 I 의 존재 하에 측정하여 물핀에 의해 유발된 위장관(GI) 이동의 억제를 역전시키는 화합물의 능력을 결정하였다. CNS로 직접 물핀을 투약한 마우스에서의 GI 이동 억제를 역전시키는 데 필요한 화합물 I 의 최소 유효 용량은 약 3.0 mg/kg의 경구 용량인 것으로 결정



되었다(도 2). 반대로, 전신으로 몰핀을 투약한 마우스에서의 GI 이동 억제 역전시키는 데 필요한 화합물 I의 유효 용량은 약 0.16 mg/kg의 경구 용량인 것으로 결정되었다. 따라서, 화합물 I은 GI 이동을 감소시키는 데 있어서 몰핀의 중추 효과와 비교하여 GI 이동을 감소시키는 데 있어서 몰핀의 말초부위 효과를 역전시키는 데 있어서 약 20배 더 강력하였다. 이것은 화합물 I이 CNS에서보다 말초부위에서 오피오이드 수용체를 길항하는 데 있어서 약 20배 더 효과적이라는 것을 제시한다.

[0071] 야생형 및 P 당단백질 운반체 벗어나 마우스의 혈장 및 뇌에서의 화합물 I의 분할

[0072] 야생형 또는 P 당단백질(P-gp) 벗어나 마우스에 정맥내로 2.5 mg/kg의 화합물 I을 투약하였다. 마우스를 희생하고 혈액 및 뇌에서의 화합물 I의 양을 표준 기법을 이용하여 평가하였다. 이 실험의 결과는 야생형 마우스의 뇌에서보다 혈액 혈장에서 17배 더 많은 화합물 I이 발견된다는 것을 보여준다. 더욱이, 화합물 I의 혈액-뇌 장벽 침투가 P-gp 운반체가 결핍된 벗어나 마우스에서 7배 내지 19배 증가하였다. 이 실험의 결과는 화합물 I이 P-gp에 의해 CNS로부터 능동 수송되어, CNS로부터 화합물 I의 정상 상태 배제를 발생시키고, 화합물 I이 따라서 마우스에서 현저히 말초화된다는 것을 나타낸다.

[0073] 실시예 2: 인간에서의 OIC 또는 OBD를 치료하기 위한 화합물 I의 계산된 유효 용량 및 중추 무통증을 손상시키지 않거나 중추 오피오이드 금단을 생성시키지 않는 말초화의 충분량의 결정

[0074] 상기 기재된 비임상 동물 연구는 화합물 I이 마우스 및 랫트에서 말초화의 정도를 나타낸다는 것을 보여주고, 추가로 화합물 I이 CNS로부터 배제되는, 즉 화합물 I이 유출 운반체 P-gp에 대한 기질인 주요 메커니즘(들)을 기술하기 시작한다. 그러나, 중요한 질문은 인간에 대해 관련성을 갖는지 및 이것이 인간에서의 병증을 치료하기 위해 화합물 I의 치료학적 유용성에 어떠한 효과를 갖느냐이다.

[0075] 주요 안건은 화합물 I이 인간에서 충분히 말초화되어 이것이 병증, 특히 OIC 또는 OBD를 치료하는 데 이용 가능하게 만드느냐이고, 이것은 중추 매개 무통증을 손상시키며 불쾌하고 강력하게 위험한 중추 오피오이드 금단 증상을 생성시키는 CNS에서의 오피오이드 수용체의 길항작용과 비교하여 말초부위에서의 오피오이드 수용체의 선택적 길항작용에 의존한다. 이러한 안건을 고심하기 위해, (i) CNS에서 오피오이드 수용체의 길항작용을 생성시키는 화합물 I의 최저 용량("역치 용량"); 및 (ii) OIC 또는 OBD를 치료하는 데 효과적인 말초 조직에서의 오피오이드 수용체의 길항작용의 충분한 수준을 생성하는 것으로 예상되는 화합물 I의 용량을 결정해야 한다.

[0076] CNS에서의 오피오이드 수용체의 길항작용을 생성시키는 화합물 I의 최저 용량의 계산

[0077] CNS에서 오피오이드 수용체의 길항작용을 생성시키는 화합물 I의 최저 용량의 결정은 단일 용량 및 다회 용량 I 상 임상 연구에서 측정된 중추 오피오이드 수용체 길항작용의 약력학적 마커에 대한 화합물 I의 보고된 효과, 즉 몰핀 유발 축동의 역전(동경 직경에 대한 효과) 및 부신피질자극 호르몬(ACTH) 및 코티솔의 증가를 직접 조사함으로써 고심하였다. 몰핀 유발 축동의 역치 역전과 관련된 화합물 I의 관찰된 체중 용량은 10 mg이었다. 마찬가지로, ACTH 및 코티솔에서의 역치 증가와 관련된 화합물 I의 관찰된 체중 용량은 10 mg 내지 25 mg이었다. 그 후, 이 관찰된 역치 용량을 하프 로그 인자(즉, 3배)로 감소시킴으로써 중추 오피오이드 수용체 길항작용에 대한 체중 용량의 대략적 예상치를 결정하였다. 따라서, CNS에서의 오피오이드 수용체의 약물학적 관련 길항작용과 관련된 화합물 I의 최소 용량은 약 3 mg 내지 약 10 mg의 범위인 것으로 대략 예상되었다.

[0078] OIC 또는 OBD를 치료하기 위해 효과적인 충분한 말초 조직에서의 오피오이드 수용체의 길항작용을 생성시키는 것으로 예상되는 화합물 I의 용량의 계산

[0079] OIC 또는 OBD를 치료하기 위한 화합물 I의 유효 용량을 결정하기 위한 여러 접근법이 존재한다. 하기 4개의 접근법이 기재되어 있다. 접근법에 따라, OIC 또는 OBD를 치료하기 위한 화합물 I의 유효 용량을 계산하는 데 있어서 여러 기본적인 가정이 이루어진다: (i) 다른 오피오이드 수용체가 또한 역할을 할 수 있지만,  $\mu$ -오피오이드 수용체가 OIC 또는 OBD의 치료에서 효율을 생성시키는 화합물 I의 주요 표적이고, (ii) (CN가 아닌) 말초부위에서의 화합물 I의 전신 존재가 OIC 또는 OBD를 치료하는 데 있어서 엄격한 효율을 생성시키는 데 충분하다. 따라서, 계산은 소화관 조직에서의 가능한 국부 또는 국소 효과와 반대로 전신 혈장 농도에 기초하지만, 이것은 또한 효율에 기여할 수 있다. (iii) 화합물 I의 약동학적 특성, 구체적으로 경구 생체이용률이 OIC 또는 OBD를 앓는 건강한 지원자 및 환자에서 대략 유사하다. (iv) 화합물 I에 대한 약동학적 매개변수(특히  $C_{max}$ , 반감기( $t_{1/2}$ )) 및 곡선하 면적(AUC)은 계속해서 대략 1 mg 내지 0.05 mg의 하강 용량 범위에 걸쳐 용량 비례적이다. 화합물 I이 1 mg 내지 100 mg의 용량 범위에 걸쳐 인간에서 매우 일관되고 용량 비례적 경구 약동학을 갖는 것으로 보이므로, (iii) 및 (iv) 가정이 합당하다. 더욱이, 후속 실험은 화합물 I이 0.1 mg/kg 내지

0.5 mg/kg의 용량 범위에 걸쳐 사이노몰거스 원숭이에서 대략 100%의 경구 생체이용률을 갖는 것으로 보인다.

[0080]

제1 접근법은 고도로 말초화된 오피오이드 수용체 길항제 알비모판에 대한 약동학적 및 약리학적 데이터의 비교에 기초한 계산이다. 구체적으로, 화합물 I에 대해 결정된 약동학적 및 약리학적 데이터를 OIC 또는 OBD를 앎는 환자를 치료하기 위한 2상 효율 연구에서 측정된 알비모판에 대한 약동학적 및 약리학적 데이터와 비교하였다. Webster et al. (2008) Pain 137:428-440. 대답하고자 하는 질문은 화합물 I의 용량이,  $\mu$ -오피오이드 수용체에 대한 2종의 약물의 친화도( $K_i$ ), 혈장에서의 ( $C_{max}$  값으로 평가된) 약물 농도 및 혈장 단백질 결합 정도의 함수인, 알비모판에 대한 말초부위에서의  $\mu$ -오피오이드 수용체 길항작용의 비슷한 전신 수준을 생성시킨다는 것이다. 알비모판 및 화합물 I의  $K_i$ 를 클로닝된 인간  $\mu$ -오피오이드 수용체를 발현하는 CHO 세포막에서 실험실내 수용체 결합에 의해 결정하였다. 표 1에 도시된 바대로, 알비모판의  $\mu$ -오피오이드 수용체  $K_i$ 는 0.27 nM이고, 화합물 I의  $\mu$ -오피오이드 수용체  $K_i$ 는 0.36 nM이었다. 2상 임상 연구에서 OIC 또는 OBD로부터 고통받는 환자에 대한 0.5 mg의 BID 알비모판의 유효 용량 이후 평균 유리 알비모판  $C_{max}$  혈장 수치는 대략 0.1 ng/ml인 것으로 측정되었다. 건강한 피험체에 대한 1 mg의 화합물 I의 단일 경구 용량 이후 평균 유리  $C_{max}$  혈장 수치는 1.15 ng/ml로 측정되었다. 이 초기 계산의 경우, 유리 약물을 인간 혈장 단백질 결합에 대한 대응으로서 마우스 혈장 단백질 결합을 이용하여 추정하였고; 후속 실험 데이터는 이 값이 실제로 비슷하다는 것을 확인시켜 준다(표 1 참조).

표 1

알비모판 및 화합물 I의 약리학적 및 약동학적 데이터

	알비모판	화합물 I
$\mu$ -오피오이드 수용체 $K_i$ (nM)	0.27	0.36
평균 유리 $C_{max}$ 혈장 수준 (ng/ml)	0.1 <sup>1</sup>	1.15 <sup>2</sup>
혈장 단백질 결합 (유리 약물(%))	20.3 (human)	64 <sup>3</sup> (마우스) 73.8 (인간)

<sup>1</sup> 0.5 mg BID 이후. (CI 0.03-0.25)

<sup>2</sup> 1 mg 용량 이후. (CI 1.66-2.16)

<sup>3</sup> 인간 값이 비슷할 것이라는 가정 하에 마우스 데이터를 이용하여 초기 계산하였다.

[0081]

[0082]

I 상 연구는 화합물 I이 1 내지 100 mg의 용량 범위에 걸쳐 용량 및 혈장  $C_{max}$  및 곡선하 면적(AUC) 사이에 대략 직선의 관계식을 갖는다는 것을 보여준다. 따라서, 0.1 ng/ml의  $C_{max}$ 를 성취하는 데 필요한 화합물 I의 용량(즉, OIC 또는 OBD를 치료하는 데 효과적인 알비모판의 유리 혈장 농도)을 더 낮은 용량으로의 직선 외삽에 의해, 즉 1 mg 미만의 용량에서 용량과  $C_{max}$  사이의 직선 관계식을 추정하여 예상할 수 있었다. 이 접근법을 이용하여, 0.1 ng/ml의 유리 약물 혈장  $C_{max}$ 를 생성시키는 데 필요한 화합물 I의 용량은 0.087 mg이었다. 알비모판의 임상 유효 용량과 관련된 수준에 대한  $\mu$ -오피오이드 수용체 길항작용의 약물학적 관련 수준을 성취하는 데 필요한 화합물 I의 용량을 결정하기 위해 2종의 화합물의 상대적인  $K_i$ (표 1)를 고려하였다. 간단한 비율에 의해, 이것은 0.12 mg의 화합물 I의 놀랍게도 낮은 용량이 OIC 또는 OBD를 치료하는 데 있어서 효과적일 수 있다는 것을 나타낸다. 중요하게는, 이 용량은 중추 오피오이드 수용체의 길항작용과 관련된 용량보다 25 내지 83 배 낮아, 더 높은 용량에서의 중추 활성을 통해, 화합물 I이 중추 오피오이드 무통증을 손상시키거나 중추 오피오이드 금단을 촉발하는 일없이 매우 낮은 용량에서 OIC 또는 OBD를 치료하기 위해 훨씬 충분하게 말초화된다는 것을 명확히 나타낸다.

[0083]

제2 접근법은  $\mu$ -오피오이드 수용체에 대한 길항제로서의 화합물 I의 효력( $K_i$ )에 기초한 계산이다. 이런 경우, 화합물 I에 대한 약동학적 및 약리학적 데이터를 이용하여  $\mu$ -오피오이드 수용체에 대한  $K_i$ 와 동등한 말초부위에서의 전신 혈장 유리 약물 농도( $C_{max}$ )를 생성시키는 화합물의 용량을 결정하였다(즉, 0.36 nM이 CHO 세포에서 실험실내 인간  $\mu$ -오피오이드 수용체 결합에 의해 결정됨 - 표 1). 상기 기재된 바대로, 건강한 피험체에 대한



1 mg의 화합물 I의 단일의 경구 용량 이후의 평균 유리  $C_{max}$  혈장 수치는 1.15 ng/ml 또는 2.98 nM(화합물 I의 분자량: 386.4 g/mol)으로서 측정되었다. 1 mg 이하의 용량에 대한 용량과  $C_{max}$  사이의 직선 관계식을 가정하여, 0.36 nM의 유리 약물을 성취하는 데 필요한 화합물 I의 용량은 놀랍게도 낮은 0.12 mg 체중 용량인 것으로 계산되었다. 다시, 이 용량은 중추 오피오이드 수용체의 길항작용과 관련된 용량보다 25 내지 83배 낮아, 더 높은 용량에서의 중추 활성을 통해, 화합물 I이 중추 오피오이드 무통증을 손상시키거나 중추 오피오이드 금단을 촉발하는 일없이 마찬가지로 매우 낮은 용량에서 OIC 또는 OBD를 치료하기 위해 훨씬 충분하게 말초화된다는 것을 나타낸다.

[0084] 제3 접근법은 낮은 용량에서 화합물 I에 대한 약동학적 모델을 생성시키는 것이다. 1 mg의 화합물 I의 용량에 대한 용량과 혈장 시간 과정의 모든 매개변수 사이의 직선 관계식을 가정하고, 이것을 더 낮은 용량으로 외삽함으로써 이것을 성취하였다. 이 모델은, 인간에게 0.15 mg의 화합물 I의 용량 이후, 화합물의 유리 혈장 농도가 약 6 시간, 즉 효율 신호를 생성하기에 충분한 시간 동안  $\mu$ -오피오이드 수용체  $K_i$ (0.36 nM)이거나 이보다 높다는 것을 보여준다(도 3). 이 용량은 중추 오피오이드 수용체의 길항작용과 관련된 용량보다 20 내지 67배 낮아, 더 높은 용량에서의 중추 활성을 통해, 화합물 I이 중추 오피오이드 무통증을 손상시키거나 중추 오피오이드 금단을 촉발하는 일없이 다시 매우 낮은 용량에서 OIC 또는 OBD를 치료하기 위해 충분하게 말초화된다는 것을 나타낸다(도 4 및 도 5).

[0085] 제4 접근법은  $\mu$ -오피오이드 수용체에 대한 오직 대략 0.33의  $K_i$ 가 OIC 환자에서의 효율을 생성시키기에 충분할 수 있는 유리 약물 농도에 대한 노출의 기간을 제시하는 알비모판에 대한 임상 약동학적 모델을 평가하는 것이다(도 6). 약동학적 모델 및 상기 기재된 가정을 이용하여, 0.5 mg의 화합물 I의 용량은 4 시간 이상, 즉 효율 신호를 생성하기에 충분한 시간 동안  $\mu$ -오피오이드 수용체  $K_i$ (0.36 nM)의 0.33이거나 이보다 높은 유리 혈장 농도를 생성시킬 것이다. 이 용량은 중추 오피오이드 수용체의 길항작용과 관련된 용량보다 60 내지 200배 낮아, 더 높은 용량에서의 중추 활성을 통해, 화합물 I이 중추 오피오이드 무통증을 손상시키거나 중추 오피오이드 금단을 촉발하는 일없이 다시 OIC 또는 OBD를 치료하기 위해 충분하게 말초화된다는 것을 나타낸다.

[0086] 1~3 mg의 용량에서, 화합물 I은 인간에서 대략 12 시간의 측정된 혈장 반감기를 가졌다. 반복 투약 섭생시 일정 정도의 약물 축적에 대한 가능성이 있는 경우, OIC 또는 OBD를 치료하기 위한 효율과 관련된 용량은 상기 계산된 용량보다 눈에 띄게 낮을 수 있고, 즉 0.01 내지 0.02 mg 체중 용량 QD 또는 BID(대략 70 kg 체중인 인간 남성의 경우) 만큼 낮을 수 있다.

[0087] 실시예 3: 화합물 I에 의해 수행된 I상 다수 상승 용량 임상 연구; 예비 결과

[0088] I상 다수 상승 용량 임상 연구의 목적은 지속성 비암성 통증에 대한 만성 오피오이드 치료법의 결과로서 오피오이드 유발성 변비(OIC)를 앓는 피험체에게 1일 2회(BID) 투여되는 화합물 I의 다수 상승 용량의 안전성, 내약성, 약동학 및 임상 효과를 평가하기 위한 것이다. 연구의 제1 부분은 무작위, 2중 맹검, 위약 제어, 다수 상승 용량 연구이었고, 이 동안 피험체는 연구 단위에 구속되면서 2 일 동안 4회 경구 용량의 연구 약제를 받았다. 각각 0.10 mg, 0.25 mg, 0.35 mg, 0.50 mg 및 0.75 mg의 BID 용량 집단은 4명의 피험체를 포함하였고, 무작위는 화합물 I 치료군(n=3) 대 위약 치료군(n=1)의 3:1 비로 불균형하였다. 0.75 mg의 BID 집단은 불과 2명의 피험체를 포함하였다. 임상 효과의 평가는 하기 측정을 포함하였고, 이는 3 일째의 배출을 통해 연구 약제의 제1 용량 직후 출발하여 평가하였다: (i) 연구 약제의 제1 용량 후 처음의 장 이동에 대한 시간; (ii) 장 이동의 수; 및 (iii) 피험체가 연구 단위에 구속되면서 발생하는 각각의 장 이동에 대한 Bristol Stool Scale에 의해 측정된 장 이동 편안함 점수, 대변 중량 및 대변 밀도.

[0089] 약동학적 분석을 위해, 연구 약제의 제1 용량 전 1 일째에 대략 1 시간(0 시간)에 및 연구 약제의 제1 용량 후 15 분, 30 분, 60 분, 90 분, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h 및 12 h의 각각의 시간에 각각의 피험체로부터 혈액 샘플을 수집하였다. 도 7a, 도 7b 및 도 7c는 12 h의 투약 간격 동안 시험된 각각의 5회 용량에 대한(0.10 mg, 0.25 mg, 0.35 mg, 0.50 mg 및 0.75 mg BID) 제1 용량 후 얻은 화합물 I의 혈장 수치를 나타낸다. 도 7a에 도시된 바대로, 모두 용량은 화합물 I의 MOR  $K_i$ [ $K_i$  (MOR) = 0.36 nM]보다 높은 혈장 농도를 제공하였고, 이를 점선으로 나타냈다. 오직 최저 용량(0.1 mg)에서 농도가 이 제1 용량 후 12 시간에; 및 심지어 이 용량에서 투약 간격의 종료 전 MOR  $K_i$  아래로 떨어지지 않았고, 거의 9 시간 동안 MOR  $K_i$ 보다 컸다(도 7c 참조). 예비 데이터는 0.10 mg 및 0.25 mg의 용량이 매우 내약성이고 원하는 약리학적 효과를 생성시킨다는 것을 나타낸다.

[0090] 각각의 개별 간행물, 특허, 특허 출원 또는 다른 문헌이 모든 목적을 위해 참조문헌으로 포함된 것으로 개별적

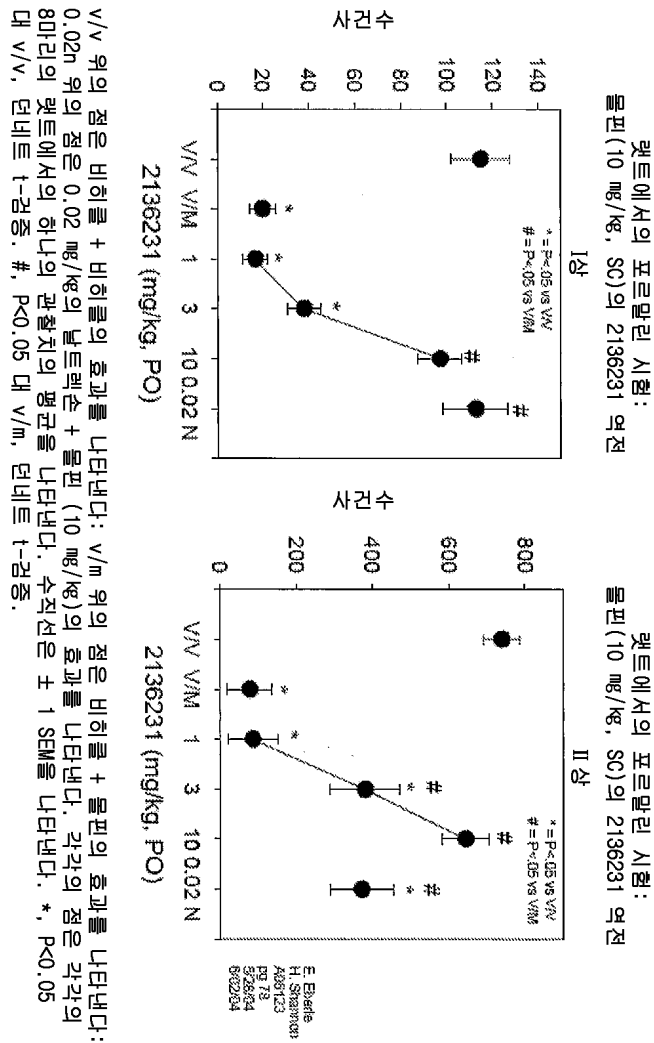
으로 표시된 바와 동일한 정도로 모두 간행물, 특허, 특허 출원 및 본원에 인용된 다른 문헌이 모든 목적을 위해 본원에 참조문헌으로 포함된다.

[0091]

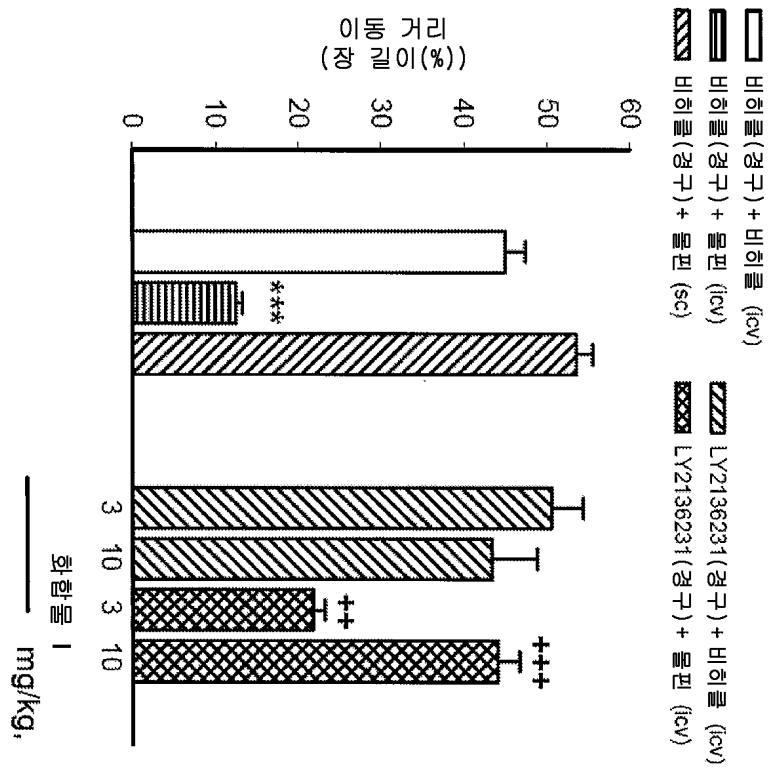
다양한 특정한 실시양태가 예시되어 있고 기재되어 있지만, 본 발명(들)의 정신 및 범위로부터 다양한 변경이 이루어질 수 있는 것으로 이해된다.

## 도면

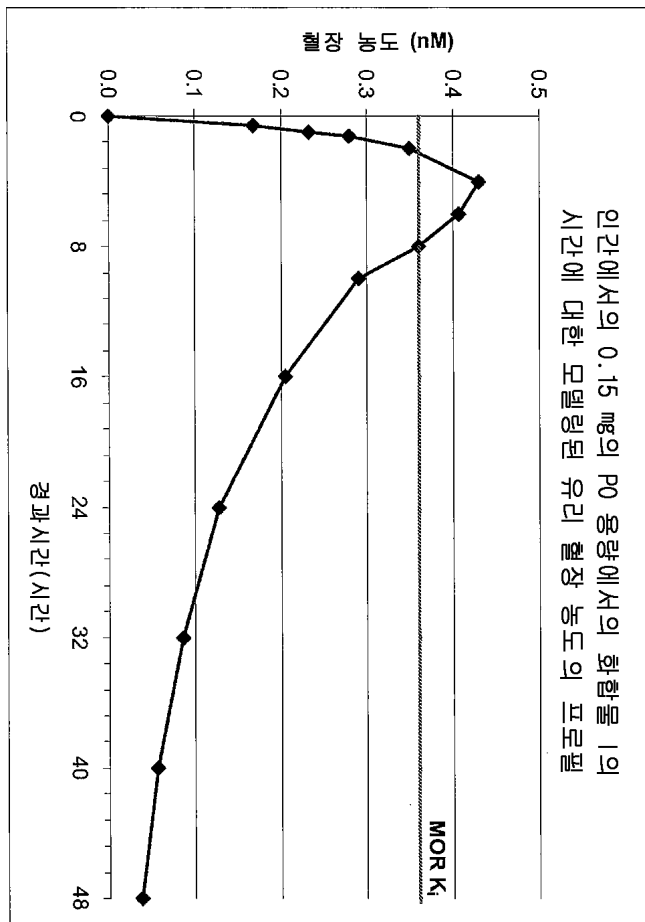
### 도면1



도면2

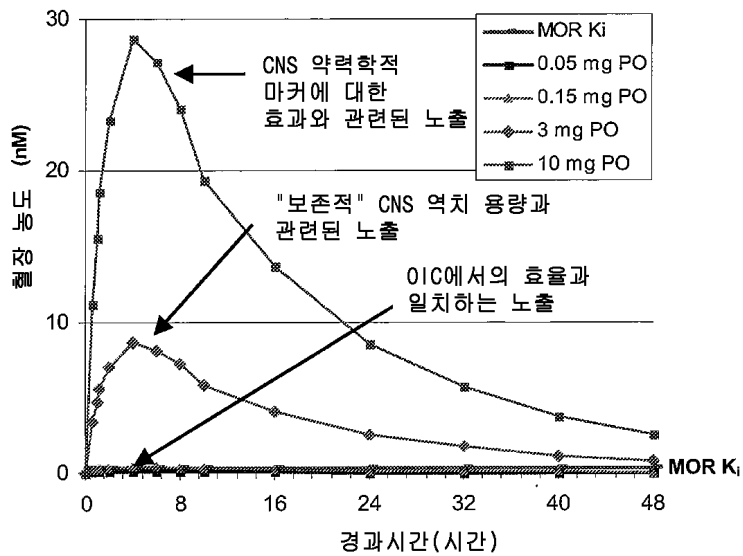


도면3



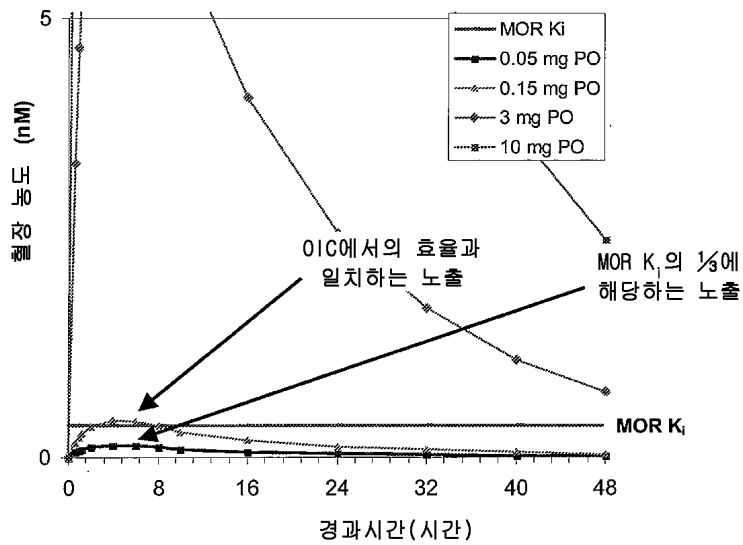
도면4

인간에서의 (PO 용량) 화합물 1의 시간에 대한 측정된 유리 혈장 농도(3 및 10 mg) 및 모델링된 유리 혈장 농도(0.05 및 0.15 mg)의 프로파일

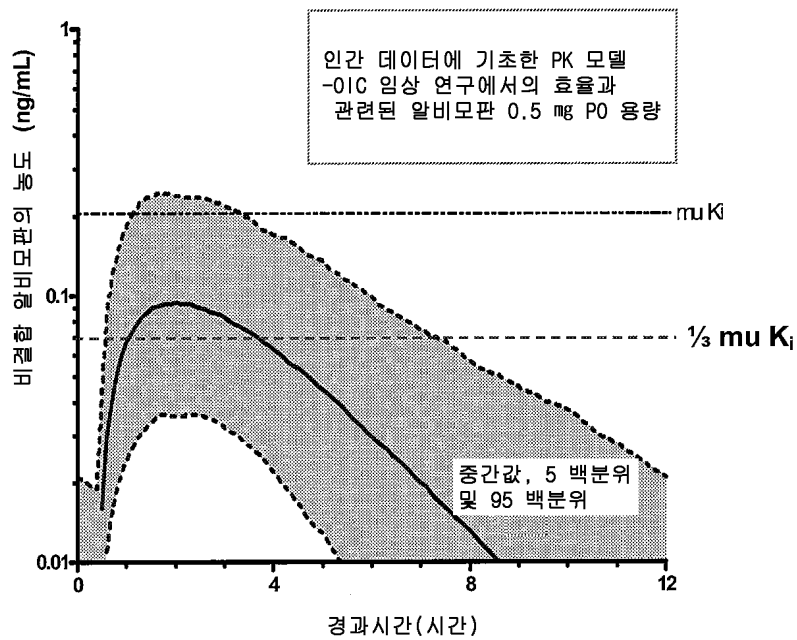


도면5

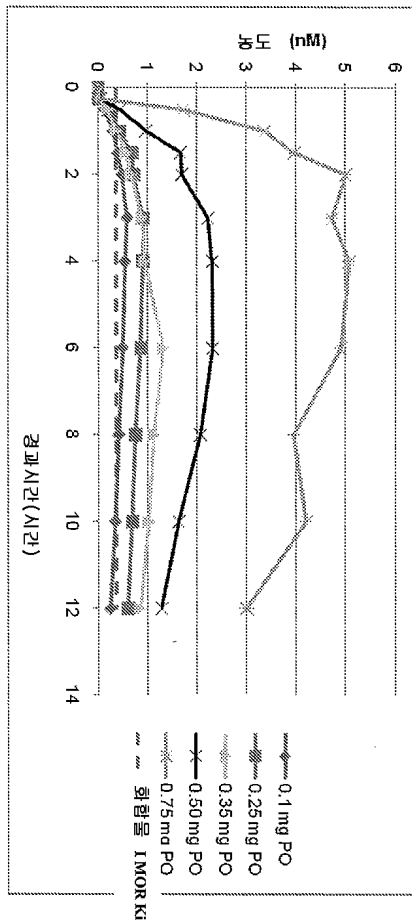
인간에서의 (PO 용량) 화합물 1의 시간에 대한  
측정된 유리 혈장 농도(3 및 10 mg) 및  
모델링된 유리 혈장 농도(0.05 및 0.15 mg)의 프로파일



도면6

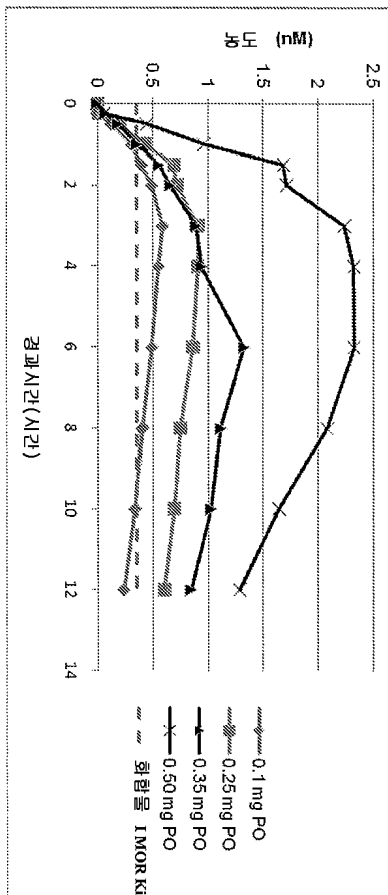


도면7a





도면7b



도면7c

