



등록특허 10-2290766



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년08월19일
(11) 등록번호 10-2290766
(24) 등록일자 2021년08월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 265/18 (2006.01) *A61K 31/395* (2020.01)
A61K 31/536 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 265/18 (2013.01)
A61K 31/395 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7028263
- (22) 출원일자(국제) 2016년03월18일
심사청구일자 2020년09월12일
- (85) 번역문제출일자 2017년10월06일
- (65) 공개번호 10-2017-0137085
- (43) 공개일자 2017년12월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/023231
- (87) 국제공개번호 WO 2016/154039
국제공개일자 2016년09월29일
- (30) 우선권주장
62/135,979 2015년03월20일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
KR1020130092558 A
US20070167446 A1

- (73) 특허권자
가바 테라퓨틱스, 아이엔씨.
미국, 92660 캘리포니아주, 뉴포트 비치, 베치 스트리트 5000, 웨스트 타워, 스위트 3000
- (72) 발명자
다세, 올리비어
미국 캘리포니아 92610, 풋힐 랜치, 20 캘로데 플레이스
- (74) 대리인
신동호

전체 청구항 수 : 총 24 항

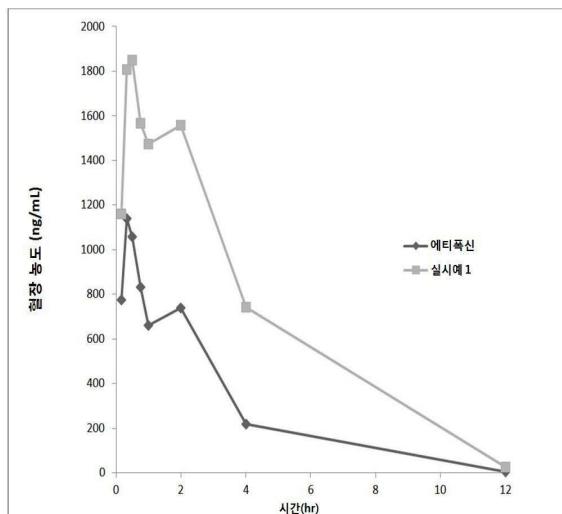
심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 에티폭신의 중수소화 유사체, 이의 유도체 및 그의 용도

(57) 요 약

본 발명은 화학식 I의 에피폭신의 중수소화된 유사체, 용매화물, 전구 약물 및 약학적으로 허용 가능한 염, 뿐만 아니라 그의 제조 및 사용 방법, 및 약학적 조성물에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/536 (2013.01)

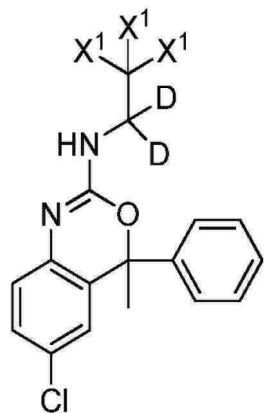
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 II의 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

[화학식 II]



여기서, 각각의 X¹은 독립적으로 수소 또는 중수소이다;

또는

6-클로로-N-(에틸-d5)-4-메틸-4-페닐-4H-3,1-벤족사진-2-아민,

6-클로로-N-(에틸-d5)-4-메틸-4-(페닐-d5)-4H-3,1-벤족사진-2-아민,

6-클로로-N-(에틸-d5)-4-(메틸-d3)-4-(페닐-d5)-4H-3,1-벤족사진-2-아민,

6-클로로-N-(에틸-1,1-d2)-4-메틸-4-페닐-4H-3,1-벤족사진-2-아민,

6-클로로-N-에틸-4-(메틸-d3)-4-(페닐-d5)-4H-3,1-벤족사진-2-아민,

6-클로로-N-(에틸-d5)-4-(메틸-d3)-4-페닐-4H-3,1-벤족사진-2-아민,

6-클로로-N-(에틸-1,1-d2)-4-메틸-4-(페닐-d5)-4H-3,1-벤족사진-2-아민, 및

6-클로로-N-(에틸-1,1-d2)-4-(메틸-d3)-4-(페닐-d5)-4H-3,1-벤족사진-2-아민으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화합물은

6-클로로-N-(에틸-d5)-4-메틸-4-페닐-4H-3,1-벤족사진-2-아민,

6-클로로-N-(에틸-d5)-4-메틸-4-(페닐-d5)-4H-3,1-벤족사진-2-아민,

6-클로로-N-(에틸-d5)-4-(메틸-d3)-4-(페닐-d5)-4H-3,1-벤족사진-2-아민,

6-클로로-N-(에틸-1,1-d2)-4-메틸-4-페닐-4H-3,1-벤족사진-2-아민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 화합물은 거울상 이성질체적으로 순수한 S-거울상 이성질체(enantiomer)인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

중수소로 표시되지 않은 임의의 원자가 자연 동위원소의 존재비(natural isotopic abundance)로 존재하는 것인 화합물.

청구항 5

제1항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 불안 장애 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 화합물은 GABA_A 수용체 복합체을 조절하는 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 화합물은 내인성 신경 스테로이드 또는 신경활성 스테로이드의 수준을 증가시키는 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

중수소는 중수소의 자연 존재비(natural abundance) 보다 적어도 3340 배 더 많은 양으로 존재하는 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 화합물은 거울상 이성질체적으로 순수한 R-거울상 이성질체(enantiomer), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

청구항 10

6-클로로-N-(에틸-d5)-4-메틸-4-페닐-4H-3,1-벤족사진-2-아민) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

청구항 11

제10항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 불안 장애 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 화합물은 GABA_A 수용체 복합체을 조절하는 화합물.

청구항 13

제10항에 있어서,

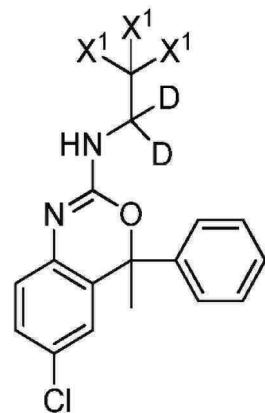
상기 화합물은 내인성 신경 스테로이드 또는 신경활성 스테로이드의 수준을 증가시키는 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물:

[화학식 II]



여기서, 각각의 X¹은 독립적으로 수소 또는 중수소이다.

청구항 15

제14항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 불안 장애 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서,

상기 화합물은 GABA_A 수용체 복합체을 조절하는 화합물.

청구항 17

제14항에 있어서,

상기 화합물은 내인성 신경 스테로이드 또는 신경활성 스테로이드의 수준을 증가시키는 화합물.

청구항 18

6-클로로-N-(에틸-d5)-4-메틸-4-페닐-4H-3,1-벤족사진-2-아민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물;

여기서 상기 6-클로로-N-(에틸-d5)-4-메틸-4-페닐-4H-3,1-벤족사진-2-아민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 그의 거울상 이성질체적으로 순수한 S- 또는 R-거울상 이성질체(enantiomer) 또는 그의 라세미 혼합물(racemic mixture)인 화합물.

청구항 19

삭제

청구항 20

제18항에 있어서,

상기 화합물은 염산염(hydrochloride salt)인 화합물.

청구항 21

제18항의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 불안 장애 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 경구 투여용으로 제형화되는 약학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 경구 정제(tablet) 또는 캡슐인 약학적 조성물.

청구항 24

제18항에 있어서,

상기 화합물은 GABA_A 수용체 복합체를 조절하는 화합물.

청구항 25

제18항에 있어서,

상기 화합물은 내인성 신경 스테로이드 또는 신경활성 스테로이드의 수준을 증가시키는 화합물.

청구항 26

삭제

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은 에티폭신의 치료 효과를 가지면서 놀랄 만큼 우수한 ADME 특성을 갖는 에티폭신의 중수소화 유사체에 관한 것이다.

[0002] <상호 참조 및 관련 출원>

[0003] 본 출원은 미국 특허 출원 제62/135,979호(출원일: 2015년 3월 20일)에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이들 기초 출원은 그들의 전문이 참조로 본 명세서에 포함된다.

배경 기술

[0004] 약물의 흡수, 분포, 대사 및 배설 (ADME) 특성은 모든 약물의 중요한 특성이며 한편으로는 안전하고 효과적인 약물, 및 다른 한편으로는 임상적 및 상업적 실패의 차이를 의미할 수 있다. 최근 약물 제제 기술(및 약물 커뮤니케이트 또는 전구 약물)의 발전은 제한된 경우에 ADME를 개선할 수 있는 능력을 제공했지만, 근본적인 ADME 문제는 여전히 임상 시험에서 약물 실패의 주요 원인에 해당한다. 현재 승인된 약물 및 약물 후보 물질에 관한 공통적인 ADME 이슈는 신속한 대사(rapid metabolism)이다. 시험관 내(*in vitro*) 및 전임상 시험에서 매우 효과적인 약물 후보 물질이라도, 너무 빨리 대사될 수 있고 신체에서 제거되어 약리학적 효과가 거의 나타나지 않을 수 있다. 빠른 대사를 극복하기 위한 "임시 처방(Band Aid)" 노력에는 매우 높은 농도로 투약하거나 매우 자주 투여하는 것이 포함된다. 급속한 대사에 대한 이러한 두 가지 해결책은 약물의 부작용 증가, 독성 대사 산물에 노출 증가, 낮은 환자의 투약 준용도(dosing compliance) 감소 등의 문제가 있다.

[0005] 제한된 경우에, 대사 억제제는 특정 약물의 특징을 개선하는데 사용되어왔다 (Kempf, D. et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41 (3), p.654 (1997); Wang, L. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 56 (6 Pt.1), p.659 (1994) 참조). 그러나 이러한 전략은 널리 사용되지 않으며 원하지 않는 심각한 부작용 및 원하지 않는 약물-약물 상호 작용(interaction)을 일으킬 수 있다.

[0006] 일반적으로 화학자에 의한 약물 구조의 최적화는 생물학적 활성 및/또는 대사 특성을 향상시키기 위한 구조 변형의 반복적 과정을 수반한다. 그러나 생물학적 분해 과정을 정지시키거나 느리게 하기 위한 바람직한 약리 작용단(pharmacophore) 구조의 유의성 있는 구조적 변경으로 인하여, 생물학적 효능 및 효력을 훼손시키면서 더 나은 대사 프로파일(metabolic profile)을 종종 얻는다. 실질적으로 생물학적 효능 및 효력을 변화시키지 않고 약물의 대사 프로파일을 개선하기 위한 잠재 전략은 하나 이상의 수소 원자를 중수소(deuterium)로 대체(치환)하여 시토크롬 P450 매개 대사를 늦추는 것이다. 중수소는 핵에 추가의 중성자를 포함하고 안전하고 안정적이며 비방사성(nonradioactive)인 수소 동위 원소이다. 수소와 비교하여 중수소의 질량이 증가하기 때문에, 탄소와 중수소 사이의 결합은 수소와 탄소 사이의 결합에 비하여 더 높은 에너지(강함)를 가지며, 대사 반응 속도를 감소시킬 수 있다. 감소한 대사 반응 속도는 분자의 ADME 특성에 유리한 영향을 미쳐 효능, 효력, 안전성 및 내약성(tolerability)이 향상된다. 중수소의 다른 물리적 특성은 수소와 본질적으로 동일하며, 중수소를 치환하는 분자에 생물학적 영향을 미칠 것으로 기대되지는 않는다.

[0007] 거의 40년 만에, 소수의 약물만이 대사를 개선하기 위해 중수소 치환을 허용하도록 승인되었다 (Blake, M. et al. *J.Pharm. Sci.*, 64, p.367 (1975); Foster, A. *Adv. Drug Res.*, 14, p.1 (1985); Kushner, D. et al. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, p.79 (1999); Fisher M. et al. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.*, 9, p.101 (2006) 참고). 그러나 수소의 중수소 치환이 대사율에 미치는 영향은 예측할 수 없었고 다양한 결과를 야기하였다. 어떤 경우에는 중수소화된(deuterated) 화합물은 생체 내(*in vivo*) 대사 제거율(metabolic clearance)이 감소하지만, 다른 경우에는 제거율에 변화가 없었고, 예상외로 대사 제거율이 증가하는 경우도 있었다. 이러한 다양성으로 인해 ADME 전문가들은 신진 대사율을 줄이기 위한 전략적 약물 설계 변경으로 중수소 치환을 의심하거나 거부했다(Foster and Fisher 참조).

[0008] 심지어 중수소 치환은 대사의 장소 및 위치가 알려진 경우에도 대사율에 관하여 예측 가능한 효과를 갖지 않는다. 오직 특정 중수소 치환 약물(후보 물질)을 준비에 의해서만 및 대사율의 변화 정도를 결정할 수 있는 테스

트를 통해서만 가능하다. Fukuto, J. et al. J. Med. Chem., 34(9), p.2871 (1991)를 참조하라. 대다수는 아니지만 대부분의 후보 물질이 대사가 가능한 여러 부위를 가지고 있지만, 이는 각 약물 분자마다 고유하므로 중수소 치환을 각 후보 물질에 미치는 영향에 대한 다른 연구로 만든다. Harbeson, L. and Tung, R. Medchem News, 2, p.8 (2014) 및 그 참조 문헌을 참조하라. 수소의 중수소 치환으로 강화된 대사 속도 및/또는 대사 전환율 유도되거나 대사가 문화된 이후에도 분자 프로파일의 생체 내 변화가 없는 약물 후보 물질의 몇 가지 예가 있다. Harbeson et al.은 예측된 대사 불안정(labile) 위치에서 파록세틴(paroxetine)의 선택적 중수소가 실제로 생체 내에서 증가된 대사를 입증하는 유사체를 생성한다는 것을 밝혀냈다 vivo (Scott L. Harbeson and Roger D. Tung, Deuterium in Drug Discovery and Development, 46 annual report in medicinal chemistry, 403-417 (2011)). 또한 미와(Miwa)는 대사 불안정 부위의 중수소화는 대안적인 대사 경로의 강화(또는 전환)로 이어진다고, 그 당시 불확실한 결과와 함께 발표했다(Miwa, G., Lu, A., Kinetic Isotope Effects and 'Metabolic Switching' in Cytochrome P450-Catalyzed Reactions, 7 Bioessays, 215-19 (1987)). Phentermine은 대사율을 낮추기 위해 중수소화 하였으나, N, N-디메틸 수소를 중수소로 대체하면 아무런 변화가 관찰되지 않았다(Allan B. Foster, "Deuterium Isotope Effects in the Metabolism of Drugs and Xenobiotics: Implications for Drug Design", Advances in Drug Research, (14), 1-40 (1985)). 유사하게, 트라마돌(tramadol)의 대사 활성 부위의 중수소화는 효과의 지속 기간을 증가시키지 않았다(Shao et. al., "Derivatives of Tramadol for Increased Duration of Effect", Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (16), 691-94 (2006)).

[0009]

원래 에티폭신 [6-클로로-2-(에틸아미노)-4-메틸-4-페닐-4H-3,1-벤족사진]은 미국 등록특허 제3,725,404호 (Hoffmann, I et al.)에 의하여 개시되었다. 에티폭신(Etifoxine)은 최소한의 진정성(sedative) 및 운동실조(ataxia) 부작용과 함께, 인간에게 효과적이고 급성 작용을 나타내는 항불안제(anxiolytic agent)로 알려져 있다 Stein, D., Adv. Ther. 32(1), p.57 (2015); Nguyen, N. et al., Hum. Psychopharmacol. 21, p.139 (2006); Micallef, J., Fundam. Clin. Pharmacol., 15(3), p.209 (2001).

[0010]

에티폭신 [6-클로로-2-(에틸아미노)-4-메틸-4-페닐-4H-3,1-벤족사진]의 하드로클로라이드 염은 StresamTM로 알려져 있으며, 주로 프랑스와 세계의 제한된 시장에서 불안(특히 신체 증상(somatic manifestation)이 있는 불안)의 치료를 위해 판매된다. 인간에서 에티폭신의 짧은 반감기(4-6 시간)는 이것의 사용에 있어 중대한 제약이다. 에티폭신의 권장 복용 계획은 하루에 세 번(또는 더 높은 용량, 하루에 두 번)이다. 이 계획은 환자에게 매우 불편할 수 있으며 복용 불이행에 기여할 수 있다. Santana, L. et al., Patient Preference and Adherence, 5, p.427 (2011)를 참조하라. 연구들은 특히 복용량 C_{max} 관계에서 약동학적(pharmacokinetic) 파라미터의 유의한 개인차를 보여준다(etifoxine package insert information, Lundbeck Argentina SA 참조). 환자 간 및 환자 내 변동성(variability)은 대체로 약물 대사 능력의 차이를 기반으로 한다. 이는 최적의 치료를 방해하기 때문에, 환자 간 및 환자 내 변동성을 줄이는 것이 바람직하다. 불량한 대사물(poor metabolizer)은 높은 약물 수준으로 인해 오프 타겟 부작용의 높은 위험에 있을 수 있다. 지나치게 감소된 약물 수준으로 인해 과량의 대사물이 불충분한 효능을 완화하지 못할 수 있다(Wilkinson, G. The New England Journal of Medicine (352), 2211-21 (2005) 참조). 신진 대사 능력이 결정적인 요소가 되지 않기 때문에 에티폭신의 대사 안정성을 향상시키면 환자간 및 환자내 변동성이 감소한다.

[0011]

결과적으로, 에티폭신의 바람직하고 유익한 효과에도 불구하고, 1일 다회 투여(multiple daily)의 필요성 및 상당한 약물 수준 환자 변동성은 그 이점을 제한한다. 따라서, 전술한 질병 및 상태를 치료하기 위한 새로운 화합물에 대한 계속적인 필요성이 존재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012]

본 발명은 일반적으로 에티폭신의 중수소화(deuterated) 유사체뿐만 아니라 이들의 제조 및 사용 방법, 및 이를 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

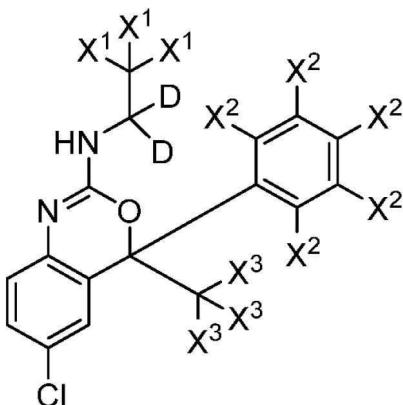
과제의 해결 수단

[0013]

보다 구체적으로, 본 발명의 에티폭신 중수소화 유사체는 하기 화학식 1로 나타나는 화합물로:

[0014]

[화학식 1]



[0015]

[0016]

약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 그것의 전구 약물을 포함하고, 각각의 X^1 , X^2 , X^3 은 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0017]

본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 그것의 전구 약물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제(excipient), 담체 또는 희석제를 포함하는 약학적 제형(formulation)에 관한 것이다. 상기 제형은 화학식 I의 화합물의 치료상 유효량, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 그것의 전구 약물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제, 담체 또는 희석제를 포함한다.

[0018]

또한, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물의 치료상 유효량, 및 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 그것의 전구 약물을 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, $GABA_A$ 수용체 복합체(receptor complex)의 조절 가능한 상태; 또는 내인성 신경 스테로이드(neurosteroid) 및 신경 활성(neuroactive steroid) 스테로이드 수준 증가; 중추 신경계(CNS) 장애; 말초 신경계(PNS) 장애; 또는 염증성 질환을 치료하기 위한 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0019]

아래에서 더욱 자세하게 설명하는 것처럼, $GABA_A$ 수용체 복합체(receptor complex)의 조절 가능한 상태; 또는 내인성 신경 스테로이드(neurosteroid) 및 신경 활성(neuroactive steroid) 스테로이드 수준 증가; 중추 신경계(CNS) 장애; 말초 신경계(PNS) 장애; 또는 염증성 질환을 치료하기 위해, 상기 화합물을 치료상 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 치료를 필요로 하는 대상(subject)에 대한 상기 화학식 I의 화합물, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 그것의 전구 약물의 용도에 관한 것이다.

[0020]

또 다른 양태에서, 아래에서 더욱 자세하게 설명하는 것처럼, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물의 치료상 유효량, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 그것의 전구 약물을 포함하는 키트를 제공하고, $GABA_A$ 수용체 복합체(receptor complex)의 조절 가능한 상태; 또는 내인성 신경 스테로이드(neurosteroid) 및 신경 활성(neuroactive steroid) 스테로이드 수준 증가; 중추 신경계(CNS) 장애; 말초 신경계(PNS) 장애; 또는 염증성 질환에 의하여 고통을 받고 있는 환자를 치료하기 위한 지시를 제공한다.

[0021]

본 발명의 추가의 실시형태 및 이점은 이하의 상세한 설명에 부분적으로 기술될 것이며, 부분적으로는 그 설명으로부터 명백해질 것이거나 또는 본 발명의 실시에 의해 학습 될 수 있다. 본 발명의 실시형태 및 이점은 첨부된 특허청구범위에 특별히 지정된 요소들 및 조합들에 의해 실현되고 달성될 것이다. 이상의 일반적인 설명 및 이하의 상세한 설명은 양쪽 모두 예시적이고 설명을 위한 것일 뿐, 청구된 바와 같은 본 발명을 제한하는 것이 아님을 이해해야 한다. 본 명세서에서 인용된 모든 문헌 및 참고문헌은 그 전체가 참고문헌으로 인용된다.

발명의 효과

[0022]

본 발명은 에티폭신의 치료 효과를 가지면서 놀랄 만큼 우수한 ADME 특성을 갖는 에티폭신의 중수소화 유사체에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

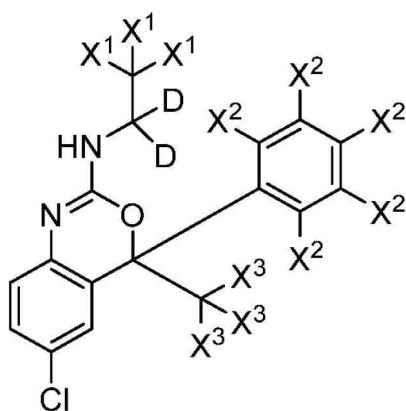
[0023]

도 1은 수컷 Sprague-Dawley 쥐에서 50 mg/kg PO 투여 후 실시 예1의 화합물 및 에티폭신의 평균 혈장 농도-시

간 프로파일을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0024] 에티폭신은 전임상으로 광범위하게 연구되었으며 불안, 통증, 염증성 통증, 신경 손상, 다발성 경화증, 알코올 금단, 뇌전증 및 빛에 의해 유발된 망막의 병변과 같은 중추신경계(CNS) 및 정신 질환의 많은 동물 모델에서 효능을 입증했다(Verleye, M. et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 82(4), p.712 (2005); Ugale, R. et al., Brain Res., 12, p.193 (2007); Verleye, M. et al., Alcohol, 43(3), p.197 (2009); Aouad, M. et al., Pain, 147(1-3), p.54 (2009); Girard, C. et al., J. Neuroendocrinol., 24(1), p.71 (2012); Zhou, X. et al., Mol. Med. Rep., 8(1), p.75 (2013); Aouad, M. et al., Eur. J. Pain, 18(2), p.258 (2014); Aouad, M. et al., Pain, 155(2), p.408 (2014); Zhou, X. et al., Muscle Nerve, 50(2), p.235 (2014); Dai, T. et al., J. Reconstr. Microsurg., 30(6), p.381 (2014); Juif, P. et al., Neuropharmacology, 91, p.117 (2015), Verleye, M et al. WO 2015113991).
- [0025] 에티폭신은 GABA_A 이온 채널 복합체의 알로스테릭 조절을 통해 작용할 뿐만 아니라 내인성 신경 스테로이드 및 신경활성 스테로이드의 수준을 증가시키는 것으로 과학 문헌에 기술되어 있다(Verleye, M. et al., Neuroreport., 10(15), p.3207 (1999); Verleye, M. et al., Neurosci. Lett., 301(3), p. 191 (2001); Hamon, A. et al., Neuropharmacology, 45(3), p.293 (2003); Ugale, R. et al., Brain Res., 12, p.193 (2007); Verleye, M. et al., Pharmacol. Biochem. Behav., 82(4), p.712 (2005)).
- [0026] 신경 스테로이드 및 신경활성 스테로이드는 항염증 활성이 증명되었으며, 예를 들어 프로게스테론 및 알로프레그난올론(allopregnanolone)은 TBI의 모델에서 사이토 카인 IL-1 β 및 TNF- α 를 모두 감소시킨다(He, J. et al. Experimental Neurology, 189, p.404 (2004) 참조). 또한 부신피질에서 주로 합성되는 DHEA(dehydroepiandrosterone)은 사이토 카인 IL-6 및 TNF의 합성을 억제한다(TNF (see Straub, R. Rheumatology, 39, p. 624 (1999) 참조). 신경 스테로이드 및/또는 신경활성 스테로이드의 수준을 증가시킴으로써, 에티폭신이 신경 염증, 말초(peripheral) 염증 및 다양한 염증성 질환을 치료하는데 효과적일 수 있다고 생각된다.
- [0027] 신경 스테로이드와 신경활성 스테로이드는 전임상 모델에서 신경 재생 및 신경 보호 효과가 있는 것으로 밝혀졌다(Brinton, R. Nature Reviews Endocrinology 9, 241-250 (2013) and Borowicz, K. et.al. Frontiers in Endocrinology 2(50), P.1 (2011). Likewise, etifoxine has also demonstrated neuroregenerative and neuroprotective effects preclinically (Girard et.al. Journal of Neuroendocrinology 24, 71-81 (2011), Girard et.al. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 36, 655-661(2009), Zhou et.al. Muscle Nerve. 50(2): 235-43 (2014)) 참조).
- [0028] 본 발명은 특정 작용 메커니즘에 제한되지는 않지만, 중수소화 에티폭신 유사체는 염증 질환뿐만 아니라, 신경 퇴행 및 신경 재생, 및 신경 퇴행 및 신경 기능장애와 관련된 질환을 포함하는 신경 보호의 필요성과 관련된 질환 치료에 사용될 수 있다.
- [0029] 일 양상에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 전구 약물에 관한 것이다:
- [0030] [화학식 I]



[0031]

- [0032] 식 중,
- [0033] X^1 , X^2 및 X^3 각각은 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0034] 정의
- [0035] 본 명세서에서 달리 특별히 언급되지 않는 한, 사용된 용어들의 정의는 유기 합성 및 약학 분야에서 사용되는 표준 정의이다.
- [0036] 관사 "a" 및 "an"은 본 명세서에서 하나 또는 그 이상의 문법적 목적물을 지칭하는 것으로 사용된다. 예를 들어 "an element"는 하나의 구성요소 또는 하나 이상의 구성요소를 의미한다.
- [0037] 본 명세서에서 사용된 것처럼, 용어 "또는"은 문맥에 달리 명시되지 않는 한 일반적으로 "및/또는"을 포함하는 의미로 사용된다.
- [0038] 화합물, 염 및 그 유사물에 대하여 복수의 형태가 사용된 경우, 이는 단일 화합물, 염 및 그 유사물을 의미하는 것으로 간주된다.
- [0039] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이 "용매화물"은 용질(예컨대 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염, 에스터 혹은 전구 약물)과 용제에 의해 형성된 가변적인 입체화학의 복합체를 지칭한다. 본 발명의 목적을 위한 이러한 용제는 용질의 생물학적 활성을 간섭하지 않을 수 있다. 적절한 용제의 예로는, 물, 메탄올, 에탄올 및 아세트산을 포함한다. 일반적으로 이용되는 용체는 약학적으로 허용가능한 용제이다. 적절한 약학적으로 허용가능한 용제 예로는, 물, 에탄올 및 아세트산을 포함한다. 일반적으로 이용되는 용체는 물이다.
- [0040] "이성질체"는 동일한 문자식을 지니지만 공간적으로 원자들의 결합 혹은 배열 성질 혹은 수순이 상이한 화합물이라면 어떠한 것이라도 지칭한다. 이러한 이성질체의 예로는, 예를 들어, 이중 결합의 E- 및 Z-이성질체, 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체를 포함한다. 달리 구체적으로 언급되어 있지 않는 한, 직선 표시로 결합을 묘사하는 본 발명의 화합물은 단일 이성질체 및/또는 두 이성질체를 포함하는 것으로 의도되고, 동일한 문자식을 가지지만 공간적으로 원자들의 결합 또는 배열의 본질이나 순서가 다른 화합물이라면 어떠한 것이라도 의미한다.
- [0041] 용어 " $GABA_A$ 수용체"는 $GABA$ 에 결합 가능하게 결합하고 염화물 전도도 및 막 분극에서 용량 의존적 변화를 매개하는 단백질 복합체를 지칭한다. 만약 임의의 변형이 수용체의 $GABA$ 결합 능력을 실질적으로 억제하지 않는다면 (즉, $GABA$ 에 대한 수용체의 결합 친화도가 50% 이상 유지된다) 서브 유닛은 변형될 수 있지만, 자연 발생 포유동물(특히 인간 또는 쥐) $GABA_A$ 수용체 서브 유닛을 포함하는 수용체가 일반적으로 바람직하다. $GABA$ 에 대한 후보 $GABA_A$ 수용체의 결합 친화력을 당업계에서 공지된 표준 리간드 결합 측정법을 사용하여 평가될 수 있다. " $GABA_A$ 수용체"라는 용어의 범위에 속하는 다양한 $GABA$ 수용체의 아형이 있다. 이러한 아형에는 α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} , π , θ , ϵ , δ 및 σ_{1-3} 수용체 아형을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. $GABA_A$ 수용체는 래트 피질의 시료 또는 클로닝된 인간 $GABA_A$ 수용체를 발현하는 세포와 같은 다양한 공급원으로부터 수득될 수 있다. 특정 아형은 표준 기술 (예를 들어, 원하는 서브 유닛을 코딩하는 mRNA를 숙주 세포에 도입시킴으로써)을 사용하여 용이하게 제조될 수 있다.
- [0042] 본 명세서에서 사용된 "중추 신경계 장애"는 본 명세서에서 제공하는 화합물 또는 조성물로 치료, 예방, 관리 또는 개선될 수 있는 중추 신경계의 질환 또는 증상이다. 특정 중추 신경계 장애는 환자에서 $GABA_A$ 수용체 조절에 반응하며, 일부 중추 신경계 장애는 증가하는 내인성 신경 스테로이드 및 신경활성 스테로이드에 반응한다. 일부 중추 신경계 장애는 말초 신경계(PNS)가 손상된 요소를 포함한다. 예시적인 중추 신경계 장애는 다발성 경화증, 척수성 근위축(척수의 전각(anterior horn)에서 신경 세포의 기능 상실로 인한 것), 척추 경직에서의 근육 이완, 뇌성 마비, 3차 신경통, 편두통, 알츠하이머 병, 혼팅턴 무도 병, 파킨슨 병, 크로즈펠트-야콥 병, 프리드리히 병, 망막 변성 및 광선망막염을 포함한 광에 의한 망막 손상, 망막색소변성증, 노인황반변성(AMD) 및 횡반변성, 섬망, 치매 및 기억 상실증 및 기타인지 장애(섬망; 알츠하이머 유형의 치매와 같은 치매), 혈관성 치매, HIV병으로 인한 치매, 두부 외상으로 인한 치매, 파킨슨 병으로 인한 치매, 혼팅تون병으로 인한 치매, 피크 병으로 인한 치매, 크로즈펠트-야콥 병으로 의한 치매, 일반 의학적 증상에 의한 치매, 물질 유발성 치매, 여러 병인에 의한 치매, 치매 NOS (이하 달리 명시하지 않는 경우, NOS로 약칭함); 기억 상실 장애(예를 들어, 일반 의학적 증상, 물질 유발성 장애, 기억 상실 장애 NOS에 의한 기억 상실 장애; 인지 장애 NOS); 뇌출증 및

외상성 뇌손상(TBI)을 포함하는 허혈성 또는 출혈성 뇌혈관 사고, 모반증(특히 신경 섬유종증), 근위축성 측삭 경화증, 조현병, 기분 장애 (우울 장애, 단일 발작 또는 재발성 우울장애, 기분저하장애, 우울 장애 NOS; 제1형 양극성 장애, 제2형 양극성 장애, 순환성 장애, 양극성 장애 NOS, 일반 의학 증상에 의한 기분 장애, 물질 유발성 기분장애, 기분 장애 NOS), 약물 중독 증상, 말더듬, 자폐증, 자폐 범주성 장애 및 간질과 같은 경련 장애를 포함한다. 중추 신경계 장애는 또한 미국 정신과 학회의 정신 장애 진단 및 통계 매뉴얼 제 5 판(DSM-V)에서 기술하는 정신병 및 불안장애(광장 공포증이 없는 공황 장애, 광장 공포증이 있는 공황 장애, 공황 장애의 병력이 없는 광장 공포증, 특정 공포증, 사회 공포증, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애, 일반화된 불안 장애, 의학적 증상으로 인한 불안 장애, 물질 유발성 불안 장애, 달리 명시되지 않은 불안 장애(NOS)), 기분 장애, 수면 장애(일차 수면 장애, 예를 들어 불면장애, 수면 과다증, 기면증, 호흡 관련 수면 장애, 일주기 리듬 수면 장애, 수면 장애(dysomnia) NOS; 악몽장애, 수면장애, 몽유병 장애를 포함하는 사건수면증, 수면 장애(parasomnia) NOS; 다른 정신 장애의 이차 수면 장애, 예를 들어 불한의 이차 수면 장애, 기분 장애 및/또는 기타 정신 장애; 일반 의학적 증상으로 인한 수면 장애 및 물질 유발성 수면 장애), 주의력 결핍, 주의력 결핍 과다 행동장애, 과탄적 행동장애(주의력 결핍/과다 활동 장애-복합형, 주의력 결핍 우세형 및 과잉 행동-충동 우세형; 주의력 결핍/과다 활동 장애 NOS; 행동 장애, 반항 장애 및 과탄적 행동장애 NOS) 및 물질 관련 장애를 포함한다. 정신 장애에는 식욕 부진 및 과식증 같은 섭식 장애가 포함된다. 이러한 정신 장애에 관한 추가적인 정신 장애 및 기준은 미국 정신과 학회의 정신 장애 진단 및 통계 매뉴얼, 제 5 판 (DSM-V)에 기재되어 있으며, 그 내용은 본 명세서에 참고로 인용 되어 있다.

- [0043] 본 명세서에서 사용된 "말초 신경계 장애"는 본 명세서에서 제공하는 화합물 또는 조성물로 치료, 예방, 관리 또는 개선될 수 있는 말초 신경계의 질환 또는 증상이다. 특정 말초 신경계 장애는 증가하는 내인성 신경 스테로이드 및 신경활성 스테로이드에 반응한다. 일부 말초 신경계 장애는 운동 신경 및/또는 감각 신경 장애를 수반하며 척수 및/또는 뇌가 손상되는 요소를 포함 할 수 있다. 신경병증 장애(당뇨병성 신경병증과 같은 대사 장애와 관련된 신경병증 장애, 알콜 유도 신경병증 및 빈크리스틴 유도 신경병증과 같은 약물 유발성 신경병증, 길랭바레 증후군과 같은 염증 반응과 관련된 신경 병증, 파브리 병과 크라베 병과 같은 효소 결핍과 관련된 신경병증, 말초 신경병증, 대상포진 후 및 HIV 유발성 신경통과 같은 감염성 신경병증성 상태, 유전성 운동 및 샤르코마리투스 병과 같은 감각 신경병증) 및 신경근병(radiculoneuropathic diseases)을 포함한다.
- [0044] 본 명세서에서 사용된 "신경 퇴행 과정"은 뇌(중추 신경계), 척수 및 말초 신경계에 의해 매개되는 신경 기능의 상실을 초래하는 뉴런의 기능 장애 및 소멸을 특징으로 한다. 그것은 신경 퇴행성 병 또는 질병, 외상, 또는 독소에 노출이란 용어로 총체적으로 알려진 병리학적 상황에서 발생할 수 있다.
- [0045] 본 명세서에서 사용된 "신경 보호 특성"은 신경 퇴행성 과정을 치료하는 본 발명 화합물의 능력이다.
- [0046] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 달리 언급되지 않는 한, 용어 "신경 스테로이드" 및 "신경활성 스테로이드"는 환자에서 자연적으로 생성된 스테로이드를 지칭하고 리간드-케이트 이온 채널 및 다른 세포 표면 수용체와의 상호 작용을 통해 신경 흥분성을 변화시킨다. 신경 스테로이드는 뇌에서 생성된다. 신경활성 스테로이드는 말초에서 유발된 부신 스테로이드 또는 생식선 스테로이드의 전환에 의해 생성된다. 신경 스테로이드 및 신경활성 스테로이드의 예는 다음과 같다: 프레그레 노론, 프레그놀라론, 알로프레그라놀론, 테트라히드로옥시코르티코스테론, 디히드로에피안드로스테론 및 프로게스테론. 신경활성 스테로이드는 중추 신경계 및 주변(peripherally)에 영향을 미칠 수 있다.
- [0047] 본 명세서에서 사용된 용어 "치료"는 질병(질병 또는 장애를 포함)의 발생 또는 진행을 감소, 역전, 억제, 약화, 축소, 저지 또는 안정화시키고, 질병의 증증도를 감소시키고, 질병과 관련된 증상을 개선하는 것을 의미한다.
- [0048] "질병"은 세포, 조직 또는 기관의 정상적인 기능을 손상 또는 방해하는 임의의 증상 또는 장애를 의미한다.
- [0049] 본원에 사용된 "대상"은 동물, 전형적으로 환자와 같은 인간을 포함하는 포유 동물이다.
- [0050] 본 명세서에서 사용된 바와 같이 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "치료상 유효량" 및 "유효량"이란 용어는 치료될 질환 또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 지연시키거나 최소화시키기 위하여 질환의 치료, 예방 및/또는 관리에 치료적 이익을 제공하는데 충분한 양을 지칭한다. "치료상 유효량" 및 "유효량"이란 용어는 전체적인 치료를 개선시키거나 증상 또는 질환 또는 장애의 원인을 감소시키거나 피하거나 다른 치료제의 치료 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.
- [0051] 용어 "병용 투여" 및 "병행 투여"는 특정 시간 제한없이 동시에, 함께 또는 순차적으로 두 치료제 (예를 들어,

본 발명의 화합물 및 로라제팜)의 투여를 포함한다. 구체적인 실시 예에서, 두 약제는 대상에 동시에 존재하거나 동시에 생물학적 또는 치료 효과를 발휘한다. 구체적인 실시 예에서, 2개의 치료제는 동일한 조성물 또는 단위 투약 형태이다. 또 다른 실시 예에서, 2개의 치료제는 별개의 조성물 또는 단위 투약 형태이다.

[0052] 합성에 사용되는 화학 물질의 기원에 따라 합성된 화합물에 자연 동위원소의 존재비(natural isotopic abundance)의 다소의 변화가 일어남을 알 수 있을 것이다. 따라서, 에티폭신의 제제는 본질적으로 소량의 중수소화된 아이소토플로그(isotopologue)를 함유할 것이다. 이러한 변화에도 불구하고, 본 발명의 화합물의 안정적인 동위원소 치환의 정도와 비교하여, 자연적으로 풍부한 안정적인 수소와 탄소 동위원소의 농도는 적고 미미하다(예를 들어 Wada, E et al., Seikagaku, 1994, 66:15; Gannes, L Z et al., Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol, 1998, 119:725 참고).

[0053] 본 발명의 화합물에서 특정한 동위원소로서 특별히 지정되지 않은 임의의 원자는 그 원자의 임의의 안정한 동위원소를 나타내는 것을 의미한다. 달리 언급되지 않는 한, 한 위치가 "H" 또는 "수소"로 특별히 지정되는 경우, 그 위치는 수소를 그것의 자연 존재비 동위원소 조성으로 갖는 것으로 이해된다. 또한, 달리 언급되지 않는 한, 한 위치가 "D" 또는 "중수소"로 특별히 지정되는 경우, 그 위치는 중수소를 중수소의 자연 존재비인 0.015%보다 적어도 3340배 더 큰 존재비로 갖는 것으로 이해된다(즉, 중수소의 적어도 50.1% 혼입).

[0054] 본원에서 사용되는 용어 "동위원소 농축 인자"는 동위원소 존재비와 그 동위원소의 자연 존재비 사이의 비율을 의미한다. 일부 구체적인 실시 예에서, 본 발명의 화합물은 적어도 3500(각 지정된 중수소 원자에 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000(60% 중수소 혼입), 적어도 4500(67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000(75% 중수소), 적어도 5500(82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000(90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3(95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7(97% 중수소 혼입), 적어도 6600(99% 중수소 혼입), 또는 적어도 6633.3(99.5% 중수소 혼입)의 각 지정된 중수소 원자에 대한 동위원소 농축 인자를 갖는다.

[0055] 용어 "동위이성질체(isotopologue)"는 그 종의 화학구조가 오직 그것의 동위원소 조성에서만 본 발명의 특정한 화합물과 상이한 종을 의미한다.

[0056] 본 발명의 화합물을 언급한 경우, 용어 "화합물"은 분자의 구성 원자 중에서 동위원소 변화가 존재할 수 있는 것을 제외하고는, 동일한 화학 구조를 갖는 분자의 집합을 의미한다. 따라서, 지정된 중수소 원자들을 함유하는 특정 화학 구조로 나타낸 화합물은, 또한 그 구조 내의 지정된 중수소 위치들 중 하나 이상에서 수소 원자를 갖는 아이소토플로그를 보다 적은 양으로 함유할 것임이 당업자에게 자명할 것이다. 본 발명의 화합물에 있어서 상기 아이소토플로그의 상대량은 화합물을 제조하는데 사용되는 중수소화 시약의 동위원소 순도 및 화합물을 제조하는데 사용되는 다양한 합성 단계에서 중수소의 혼입의 효율을 포함하는 다수의 인자에 의존될 것이다. 그러나 상기 기술된 바와 같이, 이러한 아이소토플로그의 상대적인 양은 모두 포함해서 그 화합물의 49.9% 미만일 것이다. 다른 실시예에서, 이러한 아이소토플로그의 상대적인 양은 모두 포함해서 그 화합물의 47.5% 미만, 40% 미만, 32.5% 미만, 25% 미만, 17.5% 미만, 10% 미만, 5% 미만, 3% 미만, 1% 미만, 0.5% 미만일 것이다

[0057] 본 명세서에서 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 기타 문제 또는 합병증 없이, 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 의미한다. "약학적으로 허용가능한 염"은 수취자(recipient)에게 투여하는 경우, 본 발명의 화합물을 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 임의의 비독성 염을 의미한다. "약학적으로 허용가능한 반대이온"은 수취자에게 투여 시 염으로부터 방출되는 경우에 독성이 아닌 염의 이온성 부위이다. 약학적으로 허용가능한 염을 형성하는 데 일반적으로 사용되는 산으로는 이황화수소, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산 및 인산과 같은 무기산뿐만 아니라, 파라-톨루엔설폰산, 살리실산, 타르타르산, 바이타르타르산, 아스코르브산, 말레산, 베실산, 푸마르산, 글루콘산, 글루쿠론산, 포름산, 글루탐산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 락트산, 옥살산, 파라-브로모페닐설폰산, 카르본산, 숙신산, 시트르산, 벤조산 및 아세트산과 같은 유기산, 또한 관련 무기산 및 유기산을 포함한다. 따라서, 상기 약학적으로 허용가능한 염으로는 세레이트, 피로세레이트, 비세레이트, 세파이트, 비세파이트, 포세페이트, 모노히드로겐포스페이트, 디히드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피오레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 설포네이트, 크실렌 설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β-히드록시부

티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만텔레이트 및 기타 염을 들 수 있다. 한 실시 예에서, 약학적으로 허용가능한 산부가 염으로는 무기산, 예컨대 염산 및 브롬화수소산에 의해 형성된 것 및 특히 유기산, 예컨대 말레산에 의해 형성된 것을 들 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염의 제조를 위한 표준 방법 및 그의 제형은 당 업계에 잘 알려져 있다(예를 들어 "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.)

[0058] 본 발명의 화합물(예를 들어, 화학식의 화합물)은, 예를 들어, 중수소 치환 또는 그 밖의 결과로 비대칭 탄소 원자가 포함될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 각각의 거울상 이성질체, 또는 두 개의 거울상 이성질체의 혼합물로 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 라세미 혼합물(racemic mixture) 또는 스칼레미 혼합물(scalemic mixture), 예를 들어, 한 가지 입체이성질체를 우세하게 포함하는 혼합물, 또는 다른 가능한 입체이성질체가 실질적으로 없는 개별적인 각각의 입체이성질체로 존재할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "다른 입체이성질체가 실질적으로 없는"은 다른 입체이성질체가 25% 미만, 바람직하게는 다른 입체이성질체가 10% 미만, 보다 바람직하게는 다른 입체이성질체가 5% 미만 및 가장 바람직하게는 다른 입체이성질체가 2% 미만, 또는 다른 입체이성질체가 "X%"(여기서 X는 0 내지 100의 수이다)으로 존재하는 것을 의미한다. 주어진 화합물에 관한 개별적인 거울상 이성질체를 얻거나 합성하는 방법들은 당해 분야에서 알려져 있고 최종 화합물 또는 출발물질 또는 중간체에 실행 가능하게 적용될 수 있다.

[0059] 달리 명시되지 않는 한, 입체 화학을 명시함 없이, 개시된 화합물이 구조에 의해 명명되거나 기술되고 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 경우에, 그 화합물의 모든 가능한 입체이성질체를 나타내는 것으로 이해된다.

[0060] 본 발명에서 사용되는 바와 같이, 용어 '안정한 화합물'은 이를 제조하기에 충분한 안정성을 보유하고, 본 발명에서 상술 되는 목적(예를 들어, 치료제에 반응하는 질병 또는 병태는 치료하는, 치료 생산물, 치료 화합물 생산에 사용하기 위한 중간 생성물, 격리 가능하거나 보관 가능한 중간 생성물 화합물의 제조)에 유용하기에 충분한 시간 동안 그 화합물의 일체성을 유지하는 화합물을 의미한다.

[0061] 'D' 및 'd' 모두는 중수소를 나타낸다. 달리 언급되지 않는 한, '입체이성질체'는 거울상 이성질체 또는 부분 입체이성질체 둘 모두를 의미한다.

[0062] 용어 '중수소에 의해 임의로 치환된'이란 참조된 부분 중 하나 이상의 수소 원자가 상응하는 수의 중수소 원자로 치환될 수 있음을 의미한다.

[0063] 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물의 전구 약물을 포함한다. 일반적으로, 상기 전구 약물은 생체 내에서 요구되는 화학식 I의 화합물로 용이하게 전환 가능한 화학식 I의 화합물의 기능적 유도체일 것이다. 적합한 전구 약물 유도체의 선택 및 제조에 대한 통상적인 절차는 예를 들어, Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.에 기재 되어있다. 이러한 전구 약물은 알콜 및 산으로부터의 에스터 전구 약물 및 알코올의 포스페이트 전구 약물을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 전구 약물은 개선된 화학적 안정성, 개선된 환자 수용도 및 순응도, 개선된 생물학적 이용가능성, 연장된 작용의 지속, 개선된 장기 선택성, 개선된 제형(예컨대, 증가된 수중 용해도(hydrosolubility)) 및/또는 감소된 부작용(예컨대, 독성)이라는 목적을 달성하기 위한 제형일 수 있다.

[0064] 본 발명의 화합물이 하나 이상의 비대칭 중심(asymmetric center)을 갖는 경우, 이들은 따라서 거울상 이성질체로서 존재할 수 있다. 화합물이 2 개 이상의 비대칭 중심을 갖는 경우, 이들은 추가로 부분 입체 이성질체로서 존재할 수 있다. 구체적으로, 에티폭신은 라세미 혼합물로서 존재하며, R-에티폭신 및 S-에티폭신이 제조된다(미국 특허 제 8,110,569 호). 본 발명은 R-에티폭신의 중수소화된 유사체 및 S-에티폭신의 중수소화된 유사체를 포함한다. 이러한 모든 입체 이성질체 및 이의 혼합물이 임의의 비율로 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 화합물이 기하 이성질체를 지닐 경우, 이러한 모든 이성질체 및 그들의 혼합물도 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 화합물의 호변이성질체(Tautomer)는 본 출원에 의해 포함된다. 따라서, 예를 들어, 카보닐은 그의 하이드록실 호변이성질체를 포함한다.

[0065] 본 명세서에서 사용된 "순수 S-에티폭신"은 중수소화된 R-에티폭신 유사체가 실질적으로 존재하지 않는 (즉, 거울상 이성질체 과량인) 중수소화된 유사체이다. 다시 말하면, 중수소화된 에티폭신의 "S" 형태는 화합물의 "R" 형태가 실질적으로 존재하지 않으며, 따라서 "R" 형태의 거울상 이성질체 초과량(enantiomeric excess)이다.

[0066] 용어 "거울상 이성질체적으로 순수한(enantiomerically pure)" 또는 "순수 거울상 이성질체(pure enantiomer)"는 원하는 거울상 이성질체의 75 중량% 초과, 80 중량% 초과, 85 중량% 초과, 90 중량% 초과, 91 중량%

초과, 92 중량% 초과, 93 중량% 초과, 94 중량% 초과, 95 중량% 초과, 96 중량% 초과, 97 중량% 초과, 98 중량% 초과, 98.5 중량% 초과, 99 중량% 초과, 99.2 중량% 초과, 99.5 중량% 초과, 99.6 중량% 초과, 99.7 중량% 초과, 99.8 중량% 초과거나 또는 99.9 중량% 초과를 포함하는 화합물을 의미한다. 특정 실시 예에서, 상기 중량은 중수소화된 에티폭신 유사체의 총 중량에 기초한다.

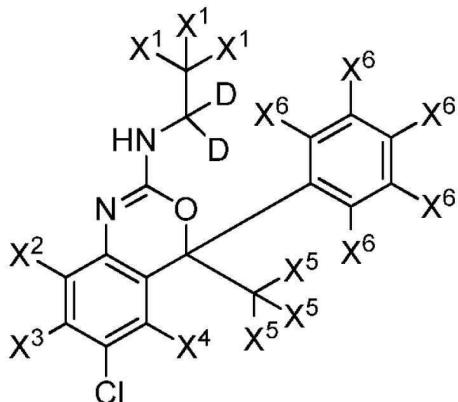
[0067] 달리 명시되지 않는 한 본 명세서에서 사용되 용어 "거울상 이성질체로서 순수한 R-에티폭신"은 적어도 80 중량%의 중수소화된 R-에티폭신 및 적어도 20 중량%의 중수소화된 S-에티폭신, 적어도 90 중량%의 중수소화된 R-에티폭신 및 적어도 10 중량%의 중수소화된 S-에티폭신, 적어도 95 중량%의 중수소화된 R-에티폭신 및 적어도 5 중량%의 중수소화된 S-에티폭신, 적어도 99 중량%의 중수소화된 R-에티폭신 및 적어도 1 중량%의 중수소화된 S-에티폭신, 적어도 99.9 중량%의 중수소화된 R-에티폭신 및 적어도 0.1 중량%의 중수소화된 S-에티폭신의 중수소화된 유사체를 지칭한다. 특정 실시 예에서, 상기 중량은 중수소화된 에티폭신 유사체의 총 중량에 기초한다.

[0068] 달리 명시되지 않는 한 본 명세서에서 사용되 용어 "거울상 이성질체로서 순수한 S-에티폭신"은 적어도 80 중량%의 중수소화된 S-에티폭신 및 적어도 20 중량%의 중수소화된 R-에티폭신, 적어도 90 중량%의 중수소화된 S-에티폭신 및 적어도 10 중량%의 중수소화된 R-에티폭신, 적어도 95 중량%의 중수소화된 S-에티폭신 및 적어도 5 중량%의 중수소화된 R-에티폭신, 적어도 99 중량%의 중수소화된 S-에티폭신 및 적어도 1 중량%의 중수소화된 R-에티폭신, 적어도 99.9 중량%의 중수소화된 S-에티폭신 및 적어도 0.1 중량%의 중수소화된 R-에티폭신의 중수소화된 유사체를 지칭한다. 특정 실시 예에서, 상기 중량은 중수소화된 에티폭신 유사체의 총 중량에 기초한다.

[0069] 치료 화합물

[0070] 일 양상에 있어서, 본 발명은 화학식 IA의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 전구 약물에 관한 것이다:

[0071] [화학식 IA]



[0072]

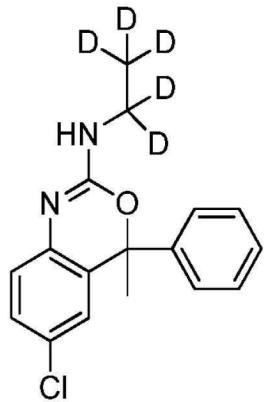
식 중,

[0074] X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 및 X^6 은 수소 및 중수소로부터 독립적으로 선택된다. 일 실시 예에서, 상기 화합물의 각각의 X^1 은 중수소이다.

[0075] 본 발명의 일 실시 예에서, X^2 , X^3 , X^4 , X^5 및 X^6 은 수소이고, 따라서 에티폭신의 중수소화 유사체는 화학식 IIA의 구조를 갖는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 전구 약물이다:

[0076]

[화학식 IIA]



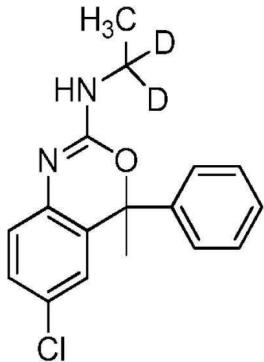
[0077]

[0078]

일 실시 예에서, 화학식 IA의 화합물의 각각의 X^1 은 수소이다. 본 발명의 그러한 일 실시 예에서, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 및 X^6 은 수소이고, 따라서 에티폭신의 중수소화 유사체는 화학식 IIIA의 구조를 갖는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 전구 약물이다:

[0079]

[화학식 IIIA]



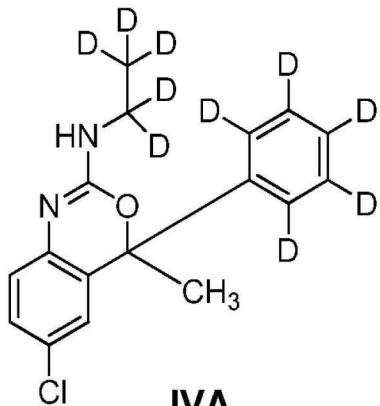
[0080]

[0081]

일 실시 예에서, 화학식 IA의 화합물의 각각의 X^1 및 X^6 은 중수소이다. 본 발명의 그러한 일 실시 예에서, X^2 , X^3 , X^4 및 X^5 는 수소이고, 따라서 에티폭신의 중수소화 유사체는 화학식 IVA의 구조를 갖는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 전구 약물이다:

[0082]

[화학식 IVA]



[0083]

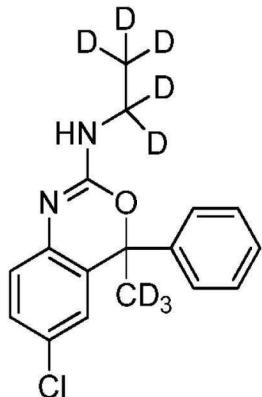
[0084]

일 실시 예에서, 화학식 IA의 화합물의 각각의 X^1 및 X^5 는 중수소이다. 본 발명의 그러한 일 실시 예에서, X^2 , X^3 , X^4 및 X^6 은 수소이고, 따라서 에티폭신의 중수소화 유사체는 화학식 VA의 구조를 갖는 화합물, 및 이의 약학

적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 전구 약물이다:

[0085]

[화학식 VA]

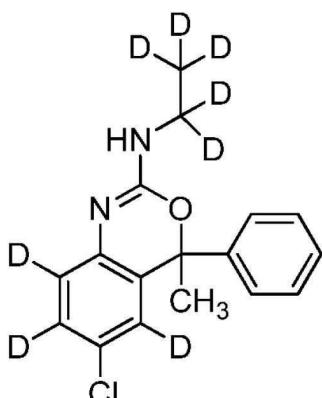


[0086]

일 실시 예에서, 화학식 IA의 화합물의 각각의 X¹, X², X³ 및 X⁴는 중수소이다. 본 발명의 그러한 일 실시 예에서, X⁵ 및 X⁶은 수소이고, 따라서 에티폭신의 중수소화 유사체는 화학식 VIA의 구조를 갖는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 전구 약물이다:

[0088]

[화학식 VIA]

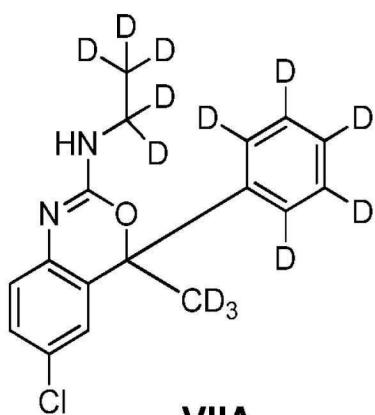


[0089]

일 실시 예에서, 화학식 IA의 화합물의 각각의 X¹, X⁵ 및 X⁶는 중수소이다. 본 발명의 그러한 일 실시 예에서, X², X³ 및 X⁴는 수소이고, 따라서 에티폭신의 중수소화 유사체는 화학식 VIIA의 구조를 갖는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 전구 약물이다:

[0091]

[화학식 VIIA]

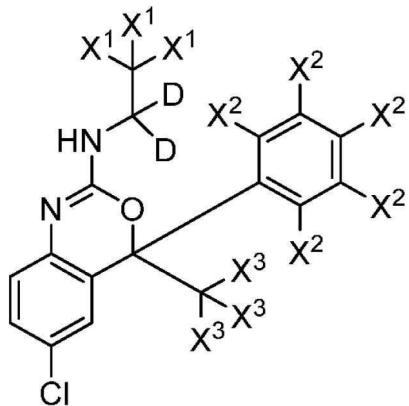


[0092]

일 양상에 있어서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 전구 약물에

관한 것이다:

[0094] [화학식 I]



[0095]

식 중,

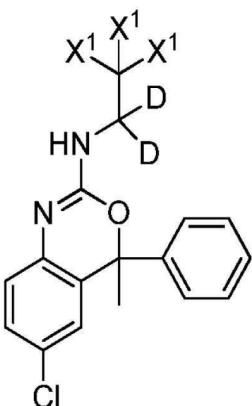
[0097]

X^1 , X^2 , 및 X^3 은 수소 및 중수소로부터 독립적으로 선택된다. 일 실시 예에서, 상기 화합물의 각각의 X^1 은 중수소이다.

[0098]

본 발명의 일 실시 예에서, X^2 , 및 X^3 은 수소이고, 따라서 에티폭신의 중수소화 유사체는 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 전구 약물이다:

[0099] [화학식 II]



[0100]

본 발명의 일 실시 예에서, 에티폭신의 중수소화된 유사체는 6-클로로- N -(에틸- d_5)-4-메틸-4-페닐-4H-3,1-벤족사진-2-아민 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 및 전구 약물이다.

[0102]

본 발명의 또 다른 실시 예에서, 에티폭신의 중수소화된 유사체는 6-클로로- N -(에틸- d_5)-4-메틸-4-(페닐- d_5)-4H-3,1-벤족사진-2-아민 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 및 전구 약물이다.

[0103]

본 발명의 또 다른 실시 예에서, 에티폭신의 중수소화된 유사체는 6-클로로- N -(에틸- d_5)-4-(메틸- d_3)-4-(페닐- d_5)-4H-3,1-벤족사진-2-아민 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 및 전구 약물이다.

[0104]

본 발명의 또 다른 실시 예에서, 에티폭신의 중수소화된 유사체는 6-클로로- N -(에틸-1,1- d_2)-4-메틸-4-페닐-4H-3,1-벤족사진-2-아민 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 및 전구 약물이다.

[0105]

일부 실시 예에서, 화학식 I-II의 화합물; 6-클로로- N -(에틸- d_5)-4-메틸-4-페닐-4H-3,1-벤족사진-2-아민; 6-클로로- N -(에틸- d_5)-4-메틸-4-(페닐- d_5)-4H-3,1-벤족사진-2-아민; 6-클로로- N -(에틸- d_5)-4-(메틸- d_3)-4-(페닐- d_5)-4H-3,1-벤족사진-2-아민; 또는 6-클로로- N -(에틸-1,1- d_2)-4-메틸-4-페닐-4H-3,1-벤족사진-2-아민은 각 지정된 중수소 원자에 대하여 적어도 도 3500 (각 지정된 중수소 원자에서 52.5%의 중수소 혼입), 적어도 4000 (60%의

중수소 혼입), 적어도 4500 (67.5%의 중수소 혼입), 적어도 5000 (75%의 중수소 혼입), 적어도 5500 (82.5%의 중수소 혼입), 적어도 6000 (90%의 중수소 혼입), 적어도 6333.3 (95%의 중수소 혼입), 적어도 6466.7 (97%의 중수소 혼입), 적어도 6600 (99%의 중수소 혼입), 또는 적어도 6633.3 (99.5%의 중수소 혼입)의 동위원소 축적 인자를 갖는다.

[0106] 한 측면에서, 화학식 I-II의 화합물은 거울상 이성질체적으로 순수한 중수소화된 S-에티폭신 이성질체이다. 본 명세서에서 제공되는 조성물에 있어서, 중수소화된 거울상 이성질체적으로 순수한 S-에티폭신 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약물은 다른 활성 성분 또는 불활성 성분과 함께 존재할 수 있다. 예를 들어, 중수소화된 거울상 이성질체적으로 순수한 S-에티폭신 유사체를 포함하는 약학 조성물은, 예를 들어 약 90 %의 부형제 및 약 10 %의 거울상 이성질체적으로 순수한 중수소화 S-에티폭신 유사체를 포함할 수 있다. 특정 실시 예에서, 이러한 조성물에서 거울상 이성질체적으로 순수한 S-에티폭신 중수소화 유사체는 예를 들어, 약 99.9 중량% 이상의 S-에티폭신 중수소화된 유사체 및 약 0.1 중량% 이하의 R-에티폭신 중수소화된 유사체를 포함할 수 있다. 특정 실시 예에서, 상기 활성 성분은 부형제 또는 담체가 거의 또는 전혀 없이 제형화될 수 있다.

[0107] 한 측면에서, 화학식 I-II의 화합물은 거울상 이성질체적으로 순수한 중수소화된 R-에티폭신 이성질체이다. 본 명세서에서 제공되는 조성물에 있어서, 중수소화된 거울상 이성질체적으로 순수한 R-에티폭신 유사체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약물은 다른 활성 성분 또는 불활성 성분과 함께 존재할 수 있다. 예를 들어, 중수소화된 거울상 이성질체적으로 순수한 R-에티폭신 유사체를 포함하는 약학 조성물은, 예를 들어 약 90 %의 부형제 및 약 10 %의 거울상 이성질체적으로 순수한 중수소화 R-에티폭신 유사체를 포함할 수 있다. 특정 실시 예에서, 이러한 조성물에서 거울상 이성질체적으로 순수한 R-에티폭신 중수소화 유사체는 예를 들어, 약 99.9 중량% 이상의 S-에티폭신 중수소화된 유사체 및 약 0.1 중량% 이하의 S-에티폭신 중수소화된 유사체를 포함할 수 있다. 특정 실시 예에서, 상기 활성 성분은 부형제 또는 담체가 거의 또는 전혀 없이 제형화될 수 있다.

[0108] 다른 양상에 있어서, 본 발명의 화합물에서 임의의 원자가 중수소로 지정되지 않은 것은 자연 동위원소의 존재 비로 존재한다.

[0109] 또 다른 양상에서, 약학적으로 허용가능한 부형제 및 화학식 I-II의 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 전구 약물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

치료의 방법

[0111] 일 실시 예에서, 본 발명 화학식 I-II의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 전구 약물은 GABA_A 수용체를 조절하는데 효과적인 용량으로 대상(subject)에게 투여된다.

[0112] 일 실시 예에서, 본 발명 화학식 I-II의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 전구 약물은 신경 스테로이드 및/또는 신경활성 스테로이드를 증가 시키는데 효과적인 용량으로 대상에게 투여된다.

[0113] 일 실시 예에서, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 GABA_A 수용체 복합체의 조절제로서 작용하고 내인성 신경활성 스테로이드를 증가시키고 항불안제 및/또는 항경련제 및/또는 진정제/최면제 및/또는 마취 특성 및/또는 신경 보호제 속성을 갖는다.

[0114] 특정 실시 예에서, 치료상 유효량의 화학식 I-II의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 전구 약물을 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 에티폭신 반응성 증상을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0115] 일 실시 예에서, 치료상 유효량의 화학식 I-II의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 전구 약물은 그것을 필요로 하는 대상에게 투여함으로써 중추 신경계 장애, 말초 신경계 장애 및/또는 염증성 질환을 치료하는데 사용된다.

[0116] 일 실시 예에서, 화학식 I-II의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 중추 신경계 장애를 치료하는데 사용된다. 상기 실시 예에서, 중추 신경계 장애는 다발성 경화증, 척추 경직에서의 근육 이완, 망막 변성 및 광선 망막염을 포함한 광에 의한 망막 손상, 망막색소변성증, 노인황반변성(AMD) 및 황반변성, 뇌성 마비, 3차 신경 통, 편두통, 알츠하이머 병, 헌팅턴 무도 병, 파킨슨 병, 크로즈펠트-야콥 병, 신생물딸림다발신경병, 브리드리 히 병, 섬망, 치매 및 기억 상실증 및 기타인지 장애(섬망; 알츠하이머 유형의 치매와 같은 치매), 혈관성 치매, HIV병으로 인한 치매, 두부 외상으로 인한 치매, 파킨슨 병으로 인한 치매, 헌팅تون병으로 인한 치매, 피

크 병으로 인한 치매, 크로즈펠트-야콥 병으로 의한 치매, 일반 의학적 증상에 의한 치매, 물질 유발성 치매, 여러 병인에 의한 치매, 치매 NOS (이하 달리 명시하지 않는 경우, NOS로 약칭함); 기억 상실 장애(예를 들어, 일반 의학적 증상, 물질 유발성 장애, 기억 상실 장애 NOS에 의한 기억 상실 장애; 인지 장애 NOS); 뇌출중 및 외상성 뇌손상(TBI)을 포함하는 허혈성 또는 출혈성 뇌혈관 사고, 모반증(특히 신경 섬유종증), 근위축성 측삭 경화증, 척수성 근위축증, 조현병, 기분 장애 (우울 장애, 단일 발작 또는 재발성 우울장애, 기분저하장애, 우울 장애 NOS; 제1형 양극성 장애, 제2형 양극성 장애, 순환성 장애, 양극성 장애 NOS, 일반 의학 증상에 의한 기분 장애, 물질 유발성 기분장애, 기분 장애 NOS), 약물 중독 증상, 말더듬, 자폐증, 자폐 범주성 장애 및 간질과 같은 경련 장애, 불안장애(광장 공포증이 없는 공황 장애, 광장 공포증이 있는 공황 장애, 공황 장애의 병력이 없는 광장 공포증, 특정 공포증, 사회 공포증, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애, 일반화된 불안 장애, 의학적 증상으로 인한 불안 장애, 물질 유발성 불안 장애, 달리 명시되지 않은 불안 장애 (NOS)), 기분 장애, 수면 장애(일차 수면 장애, 예를 들어 불면장애, 수면 과다증, 기면증, 호흡 관련 수면 장애, 일주기 리듬 수면 장애, 수면 장애(dysomnia) NOS; 약동장애, 수면장애, 몽유병 장애를 포함하는 사건수면증, 수면 장애(parasomnia) NOS; 다른 정신 장애의 이차 수면 장애, 예를 들어 불한의 이차 수면 장애, 기분 장애 및/또는 기타 정신 장애; 일반 의학적 증상으로 인한 수면 장애 및 물질 유발성 수면 장애), 주의력 결핍, 주의력 결핍 과다 행동장애, 과탄적 행동장애(주의력 결핍/과다 활동 장애-복합형, 주의력 결핍 우세형 및 과잉 행동-충동 우세형; 주의력 결핍/과다 활동 장애 NOS; 행동 장애, 반항 장애 및 과탄적 행동장애 NOS), 물질 관련 장애, 거식증 및 과식증 같은 섭식 장애를 포함한다.

[0117] 일 실시 예에서, 화학식 I-II의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 허혈성 또는 출혈성 뇌혈관 사고, 뇌전증, 샤르코마리투스 병 또는 프리드리히 병과 같은 신경 퇴행성 질환, 모반증, 특히 신경 섬유종증, 결핍성 신경병증, 특히 알콜성 질환, 독성 또는 약물 유발성 신경병증, 특히 빈크리스틴, 당뇨병성 신경병증과 같은 대사 장애와 관련된 신경병증, 길랭바雷 증후군과 같은 염증 반응, 당뇨병과 같은 대사 장애와 관련된 신경 병증, 염증성 과정과 관련된 신경 병증, 특히 길랭바雷 증후군, 감염성 신경 병증성 질환, 특히 대상포진과 같은 신경 병증 질환, 및 다발성 경화증, 근위축성 측삭경화증, 척수성 근위축증, 조현병, 우울증, 뇌종양, 파킨슨 병 및 알츠하이머 병, 피크 병 또는 혈관성 치매와 같은 치매, 다발성 경화증, 신경 재생, 신경 퇴행성 질환, 척추 경직에서의 근육 이완, 뇌성 마비, 3차 신경통, 편두통, 알츠하이머 병, 통증, 약물 금단 증상 및 간질과 같은 경련성 질환과 같은 중추 신경계 장애를 포함하는 질병 또는 장애의 치료, 예방, 개선 또는 관리에 유용하지만 이에 제한되지 않는다.

[0118] 일 실시 예에서, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 불안, 우울증, 뇌전증, 강박 장애, 주의력 결핍 장애 (ADD), 주의력 결핍 과다 행동장애 (ADHD), 수면 장애, 거식증 및 과식증과 같은 섭식 장애, 공황 발작 및 기타 다른 정신 질환의 치료에 유용하다.

[0119] 일부 구체 예에서, 중추 신경계 장애는 다발성 경화증, 척추 경직에서의 근육 이완, 뇌성 마비, 3차 신경통, 편두통, 알츠하이머 병, 헨팅턴 무도병, 파킨슨 병, 크로즈펠트-야콥 병, 신경 변성 질환, 섬망, 치매, 기억상실 장애, 인지 장애, 뇌출중 및 외상성 뇌손상(TBI)을 포함하는 허혈성 또는 출혈성 뇌혈관 사고, 모반증, 근위축성 측삭경화증, 척수성 근위축증, 조현병, 기분 장애, 우울증, 약물 금단, 증상, 말더듬, 자폐증, 자폐 범주성 장애, 경련 장애, 간질, 불안 장애, 수면 장애, 주의력 결핍, 주의력 결핍 과다 행동장애, 과탄적 행동장애 및 물질 관련 장애로부터 선택된다.

[0120] 일부 실시 예에서, 화학식 I-II의 화합물은 당뇨병성 신경 병증, 약물 유발성 신경 병증, 염증성 신경 병증, 말초 신경증, HIV 유발성 신경통 및 대상포진 후 신경통, 파브리 병과 크라베 병과 같은 효소 결핍과 관련된 신경 병증, 유전성 운동 및 샤르코마리투스 병과 같은 감각 신경병증으로부터 선택되는 신경병 장애를 치료하는데 사용된다.

[0121] 일부 실시 예에서, 화학식 I-II의 화합물은 인지 장애, 섬망; 치매, 알츠하이머 유형의 치매, 혈관성 치매, HIV 병으로 인한 치매, 두부 외상으로 인한 치매, 파킨슨 병으로 인한 치매, 헨팅تون 병으로 인한 치매, 피크 병으로 인한 치매, 크로즈펠트-야콥 병으로 의한 치매, 기억 상실 장애로부터 선택되는 중추 신경계 장애를 치료하는데 사용된다.

[0122] 일부 실시 예에서, 화학식 I-II의 화합물은 다발성 경화증(multiple sclerosis)을 치료하는데 사용된다.

[0123] 일부 실시 예에서, 화학식 I-II의 화합물은 간질(epilepsy)을 치료하는데 사용된다.

[0124] 일부 실시 예에서, 화학식 I-II의 화합물은 광장 공포증이 없는 공황 장애, 광장 공포증이 있는 공황 장애, 공

황장애의 병력이 없는 광장 공포증, 특정 공포증, 사회 공포증, 강박 장애, 외상 후 스트레스 장애, 일반화된 불안 장애, 의학적 증상으로 인한 불안 장애, 물질 유발성 불안 장애, 달리 명시되지 않은 불안 장애(NOS)로부터 선택되는 중추 신경계 장애를 치료하는데 사용된다.

- [0125] 일부 실시 예에서, 화학식 I-II의 화합물은 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis)을 치료하는데 사용된다.
- [0126] 일부 실시 예에서, 화학식 I-II의 화합물은 근위축성 척수성 근위축증(spinal muscular atrophy)을 치료하는데 사용된다.
- [0127] 일부 실시 예에서, 화학식 I-II의 화합물은 기분 장애, 우울 장애, 주요 우울 장애-단일 발작 또는 재발성 포함, 기분 저하 장애, 우울 장애 NOS; 양극성 장애-제1형 양극성 장애, 제2형 양극성 장애 포함, 순환성 장애, 양극성 장애 NOS, 일반 의학 증상에 의한 기분 장애, 물질 유발성 기분장애, 기분 장애 NOS로부터 선택되는 중추 신경계 장애를 치료하는데 사용된다.
- [0128] 일부 실시 예에서, 화학식 I-II의 화합물은 염증 질환(inflammatory disorder)을 치료하는데 사용된다. 일 양상에서, 상기 염증성 질환은 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis)이다.
- [0129] 일부 실시 예에서, 화학식 I-II의 화합물은 장 운동 장애(gut motility disorder)을 치료하는데 사용된다. 일 양상에서, 상기 장 운동 장애는 과민성 대장 증후군(irritable bowel syndrome)이다.
- [0130] 특정 실시 예에서, 화학식 I-II의 화합물은 고혈압과 같은 심혈관 질환을 포함하는 질환 또는 장애의 치료에 유용하지만 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0131] 특정 실시 예에서, 화학식 I-II의 화합물은 진통제 또는 항우울제로서 유용하다.
- [0132] 일부 실시 예에서, 화학식 I-II의 화합물은 망막 변성 및 광선망막염을 포함한 광에 의한 망막 손상, 망막색소변성증, 노인황반변성(AMD) 및 황반변성을 치료 또는 예방하는데 유용하다.
- [0133] **병용 요법**
- [0134] 특정 실시 예에서, 본 명세서에서 제공된 화학식 I-II의 화합물은 하나 이상의 다른 활성 성분, 예를 들어 중추 신경계 장애 또는 정신 장애에 효과적인 다른 제제와 함께 투여된다. 상기 제제는 다음이 포함되지만 이에 국한 되지는 않는다; 세로토닌 수용체(예 : 5-HT1A 포함) 효능제(agonists) 및 길항제(antagonists); 뉴로kinin (neurokinin) 수용체 길항제 또는 부신피질자극호르몬 방출인자 (corticotropin releasing factor, CRF1) 수용체 선택적 길항제; 멜라토닌(melatonin) 수용체 효능제; 및 니코틴 효능제, 무스카린 제제, 아세틸콜린에스테라제 억제제 및 도파민 수용체 효능제.
- [0135] 특정 실시 예에서, 상기 기타 활성 제제는 아릴피페라진(arylpirerazines), 예를 들어 부스피론(Buspirone), 게피론(Gepirone), 입사피론(Ipsapirone) 및 톤도스피론(Tondospirone); 알프라졸람(Alprazolam), 브로마제팜(Bromazepam), 카마제팜(Camazepam), 클로르디아제포시드(Chlordiazepoxide), 클로바зам(Clobazam), 클로라제페이트(Clorazepate), 코티아제팜(Chotiazepam), 클로사졸람(Cloxazolam), 디아제팜(Diazepam), 에틸 루플라제페이트(Loflazepate), 에티졸람(Etizolam), 플로이다제팜(Fluidiazepam), 플루타졸람(Flutazolam), 프루토프라제팜(Flutoprazepam), 할라제팜(Halazepam), 케타졸람(Ketazolam), 로라제팜(Lorazepam), 록사핀(Loxapine), 메다제팜(Medazepam), 메타클라제팜(Metaclazepam), 멕사졸람(Mexazolam), 노르다제팜(Nordazepam), 옥사제팜(Oxazepam), 옥사졸람(Oxazolam), 피나제팜(Pinazepam), 프라제팜(Prazepam) 및 토피소팜(Tofisopam)과 같은 벤조디아제핀(Benzodiazepine) 유도체; 사이클라바메이트(Cyclarbamate), 에밀카메이트(Emilcamate), 하이드록시페나메이트(Hydroxyphenamate), 메프로바메이트(Meprobamate), 펜프로바메이트(Phenprobamate) 및 티바메이트(Tybamate)와 같은 카르바메이트들(Carbamates); 및 알피뎀(Alpidem), 벤조타민(Benzoctamine), 캡토디아민(Captodiamine), 클로르메자논(Chlormezanone), 에티폭신(Etifoxine), 플레시녹산(Flesinoxan), 플루오레손(Fluoresone), 글루타믹산(Glutamic Acid), 히드로자이진(Hydroxyzine), 레소피트론(Lesopitron), 메클로랄우레아(Meclorralurea), 메페녹살론(Mephenoxalone), 미르타제핀(Mirtazepine), 옥산아미드(Oxanamide), 페나글리코돌(Phenaglycodol), 수릭콜론(Suriclon) 및 자토세 트론(Zatosetron)과 같은 다른 것들이다.
- [0136] 특정 실시 예에서, 상기 다른 활성 제제는 플루옥세틴(Fluoxetine), 파로세틴(Paroxetine), 세르탈라린(Sertraline), 시탈로프람(Citalopram), 오르프루복사민(orfluvoxamine), 벤랄파신(Venlafaxine), 미르타자핀(mirtazapine), 네파조돈(nefazodone), 트라조돈(trazodone), 부프로피온(bupropion), 리튬(lithium), 발프로

산(valproic acid), 카바마제핀(Carbamazepine), 뉴로틴(neurontin), 라믹탈(lamictal), 지프라시돈(ziprasidone), 리페리돈(risperidone), 큐티아핀(quetiapine), 페넬진(phenezline), 트라닐시프로민(tranylcypromine), 아미트리피틸린(amitriptyline), 프로트립틸린(protriptyline), 데시프라민(desipramine), 노르트라이프틸린(nortriptyline), 트리미프라민(trimipramine), 퍼페나진(perphenazine), 마프로틸린(maprotiline), 미르타자핀(mirtazapine), 메틸페니데이트(methylphenidate) 또는 덱스트로암페타민(dextroamphetamine)이다.

[0137] 특정 실시 예에서, 상기 다른 활성 제제는 삼환계 항우울제(TCA, tricyclic antidepressant), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor), 세로토닌 노르아드레날린 재흡수 억제제(SNRI, serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor), 도파민 재흡수 억제제(DRI, dopamine reuptake inhibitor), 노르아드레날린 재흡수 억제제(NRI, noradrenaline reuptake inhibitor), 도파민 노르아드레날린 재흡수 억제제(DNRI, dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor), 모노아민 옥시데이즈 억제제(MAOI, monoamine oxidase inhibitor), 알파-2-수용체 차단제(alpha-2-receptor blocker) 또는 기타 항우울제와 같은 항우울제이다.

[0138] 예시적인 TCA는 아미트리피틸린(Amitriptyline), 아모사핀(Amoxapine) 클로미프라민(Clomipramine), 데시프라민(Desipramine), 독세핀 (Doxepin), 이미프라민(Imipramine) 마프로틸린(Maprotiline), 노트리피틸린(Nortriptyline), 프로트리피틸린(Protriptyline), 트리미프라민(Trimipramine)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0139] 예시적인 SSRI는 세르틀라린(Sertraline), 세르틀라린 대사물질 데스메틸세르트랄린(desmethylsertraline), 플루옥세틴(Fluoxetine), 노르플루옥세틴(norfluoxetine), 플루옥세틴 데스메틸 대사물질), 프루복사민(fluvoxamine), 파로세틴(Paroxetine), 시탈로프람(Citalopram), 시탈로프람 대사물질 데스메틸시탈로프람(desmethylcitalopram), 에스시탈로프람(escitalopram), d,l-펜플루라민(d,l-fenfluramine), 폐목세틴(femoxetine), 이폭세틴(foxoxetine), 시아노도티에핀(cyanodothiepin), 리톡세틴(litoxetine), 세리클라민(Cericlamine) 및 다포세틴(Dapoxetine)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0140] 예시적인 NRI는 레복세틴(reboxetine) 및 레복세틴의 모든 이성질체, 예를 들면 (R/R,S/S,R/S,S/R), 데시프라민(desipramine), 마프로틸린(maprotiline), 로페프라민(lofepramine), 옥사프로틸린(oxaprotiline), 폐졸라민(feziolamine), 아토목세틴(atomoxetine), 비록사진 (Viloxazine) 또는 미안세린(Mianserin)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0141] 예시적인 SNRI는 벤랄파신(Venlafaxine), 벤랄파신의 대사물질 O-데스메틸벤랄파신(O-desmethylvenlafaxine), 클로미프라민(Clomipramine), 클로미프라민의 대사물질 데스메틸클로미프라민(desmethylclomipramine), 듀록세틴(duloxetine), 이미프라민(imipramine) 및 네파조돈(nefazodone)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0142] 예시적인 MAOI는 페넬진(Phenelzine), 트라닐시프로민(Tranylcypromine), 이소타르복아지드 (Isocarboxazid) 및 셀레질린(selegiline)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0143] 예시적인 알파-2-수용체 차단제는 미르타자핀(mirtazapine)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0144] 기타 유용한 항우울제로는 부프로피온(bupropion), 부프로피온 대사물질 하이드록실부프로피온 및 트라조돈(trazodone)을 포함한다.

[0145] 일 실시 예에서, 본 명세서에서 제공된 방법에 있어서, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 비용매화되지 않은 화합물 또는 유리 화합물로서 사용된다.

[0146] 또 다른 실시 예에서, 본 명세서에서 제공된 방법에 있어서, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 염산염과 같은 염으로서 사용된다.

[0147] 또 다른 실시 예에서, 본 명세서에서 제공된 방법에 있어서, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 용매화물로서 사용된다.

제형

[0149] 본 발명의 화합물은, 약 0.01 mg/kg/용량 내지 약 100 mg/kg/용량, 대안적으로 약 0.1 mg/kg/용량 내지 약 10 mg/kg/용량의 총 1일 용량으로 경구적으로 투여된다. 활성 성분의 방출 속도를 제어하기 위한 지속 방출 제제의 용도가 활용될 수 있다. 용량은 편의에 따라서 다회 분할된 용량으로 투여될 수 있다. 기타 방법(예컨대, 정맥

내 투여)이 이용될 경우, 화합물은 0.05 내지 10 mg/kg/시간, 대안적으로 0.1 내지 1 mg/kg/시간의 속도로 병이 든 피부에 투여된다. 이러한 속도는 이들 화합물이 이하에 논의되는 바와 같이 정맥내 투여될 경우 용이하게 유지된다.

[0150] 본 발명의 목적을 위하여, 화합물은 약학적으로 허용가능한 담체, 아주번트 및 비히클을 함유하는 제형으로 경구적, 비경구적, 흡입 스프레이에 의해, 국소적 또는 직장을 포함하는 각종 수법으로 투여될 수 있다. 본 명세서에 이용되는 바와 같은 용어 비경구는, 각종 주입 수법에 의한 피하, 정맥내, 근육내 및 동맥내 주사를 포함한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 동맥내 및 정맥내 주사는 카테터를 통한 투여를 포함한다. 경구 투여가 일반적으로 이용된다.

[0151] 활성 성분을 함유하는 약제학적 조성물은 의도된 투여 방법에 적합한 임의의 형태일 수 있다. 경구 용도로 이용될 경우, 예를 들어, 정제(tablet), 트로키, 로젠지, 수성 혹은 유성 혼탁액, 분산성 분말 혹은 과립, 에멀전, 경질 혹은 연질 캡슐, 시럽 또는 엘릭서(elixir)가 제조될 수 있다. 경구 용도로 의도된 조성물은 약제학적 조성물의 제조 분야에서 공지된 임의의 방법에 따라서 제조될 수 있고, 이러한 조성물은, 맛좋은 제제를 제공하기 위하여, 감미제, 착향제, 착색제 및 방부제를 비롯한 1종 이상의 제제를 함유할 수 있다. 정제의 제조에 적합한 비독성의 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 활성 성분을 함유하는 정제가 허용가능하다. 이러한 부형제는, 예를 들어, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 혹은 인산나트륨 등과 같은 불활성 희석제; 옥수수 전분 혹은 알긴산 등과 같은 과립화 및 봉해제; 전분, 젤라틴 혹은 아카시아 등과 같은 결착제; 및 스테아르산마그네슘, 스테아르산 혹은 탤크 등과 같은 활택제일 수 있다. 정제는, 코팅되어 있지 않을 수 있거나, 또는 위장관내에서 봉해 및 흡수를 지연시켜 보다 장기간에 걸쳐서 지속적인 작용을 제공하도록 마이크로캡슐화를 비롯한 공지된 수법에 의해 코팅되어 있을 수 있다. 예를 들어, 글라이세릴 모노스테아레이트 혹은 글라이세릴 디스테아레이트 등과 같은 시간 지연 물질을 단독으로 혹은 왁스와 함께 이용할 수 있다.

[0152] 경구 용도용의 제형은, 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 인산칼슘 혹은 카올린과 혼합되어 있는 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물, 또는 오일 매체, 예를 들어, 피넛 오일, 액체 파라핀 혹은 올리브유 등과 혼합되어 있는 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수도 있다.

[0153] 본 발명의 수성 혼탁액은 수성 혼탁액의 제조를 위하여 적합한 부형제와 혼합하여 활성 물질을 함유한다. 이러한 부형제로는, 혼탁제, 예컨대, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 알긴산 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트래거캔트검 및 아카시아검, 및 분산제 혹은 습윤제, 예컨대, 천연형 포스파타이드(예컨대, 레시틴), 알킬렌옥사이드의 지방산과의 축합 생성물(예컨대, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥사이드의 장쇄 지방족 알코올과의 축합 생성물(예컨대, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 에틸렌 옥사이드의 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스터와의 축합 생성물(예컨대, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트)을 포함한다. 수성 혼탁액은 또한 에틸 혹은 n-프로필 p-하이드록시-벤조에이트 등과 같은 1종 이상의 방부제, 1종 이상의 착색제, 1종 이상의 착향제 및 수크로스 및 사카린 등과 같은 1종 이상의 감미제를 함유할 수 있다.

[0154] 오일 혼탁액은, 땅콩유, 올리브유, 참깨유 혹은 코코넛유 등과 같은 식물성 오일 중에, 또는 액체 파라핀 등과 같은 미네랄 오일 중에 활성 성분을 혼탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 경구 혼탁액은 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올 등과 같은 중점제를 함유할 수 있다. 위에서 열거된 것들과 같은 감미제, 및 착향제가 맛좋은 경구 제제를 제공하기 위하여 첨가될 수 있다. 이들 조성물은 아스코르브산 등과 같은 산화방지제의 첨가에 의해 보존될 수도 있다.

[0155] 물의 첨가에 의해 수성 혼탁액의 제제용으로 적합한 본 발명의 분산성 분말 및 과립은 분산 혹은 습윤제, 혼탁제, 및 1종 이상의 방부제와 혼합하여 활성 성분을 제공한다. 적절한 분산 혹은 습윤제 및 혼탁제는 위에서 개시된 것들로 예시된다. 추가의 부형제, 예를 들어, 감미제, 착향제 및 착색제가 또한 제공될 수 있다.

[0156] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태일 수 있다. 유성 상은 올리브유 혹은 땅콩유 등과 같은 식물성 오일, 액체 파라핀 등과 같은 미네랄 오일, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적절한 유화제로는, 천연형 검, 예컨대, 아카시아검 및 트래거캔트검, 천연형 포스파타이드, 예컨대, 대두 레시틴, 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스터 혹은 부분 에스터, 예컨대, 솔비탄 모노올레이트, 및 이들 부분 에스터의 에틸렌옥사이드와의 축합 생성물, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트를 포함한다. 에멀전은 또한 감미제 및 착향제를 함유할 수 있다.

[0157] 시럽 및 엘릭서는 감미제, 예컨대, 글라이세릴, 솔비톨 혹은 수크로스와 배합될 수 있다. 이러한 제형은 또한

완화제, 방부제, 착향제 혹은 착색제를 함유할 수 있다.

[0158] 본 발명의 약제학적 조성물은 멸균 주사 제제, 예컨대, 멸균 주사가능한 수성 혹은 유성 혼탁액의 형태일 수 있다. 이 혼탁액은 위에서 언급된 적절한 분산 혹은 습윤제 및 혼탁제를 이용해서 공지된 기술에 따라서 조제될 수 있다. 멸균 주사 제제는 또한 비독성의 비경구적으로 허용가능한 희석제 혹은 용제 중의 멸균 주사 용액 혹은 혼탁액, 예컨대, 1,3-뷰탄다이올 중의 용액일 수 있거나, 또는 동결건조된 분말로서 제조될 수 있다. 이용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용제는, 물, 렇거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 멸균 고정유가 용제 혹은 혼탁 매질로서 통상적으로 이용될 수 있다. 이 목적을 위하여, 합성 모노- 혹은 다이 글라이세라이드를 비롯한 임의의 완하성 지방유(bland fixed oil)가 이용될 수 있다. 또한, 올레산 등과 같은 지방산이 마찬가지로 주사 제제에 사용될 수 있다.

[0159] 단일 투약 형태를 제조하기 위하여 담체 물질과 배합될 수 있는 활성 성분의 양은, 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 인간에 대한 경구 투여용으로 의도된 지속 방출 제형은 총 조성물의 약 5 내지 약 95%로 다양할 수 있는 적절하고도 편리한 양의 담체 물질과 배합되는 활성 물질을 대략 1 내지 1000 mg 함유할 수 있다. 약제학적 조성물은 투여를 위하여 용이하게 측정가능한 양을 제공하도록 제조될 수 있다. 예를 들어, 정맥내 주입용으로 의도된 수성 용액은 약 30ml/시간에서 적절한 용적 주입이 일어나도록 하기 위하여 용액 1밀리리터 당 활성 성분을 약 3 내지 330 μ g 함유해야 한다.

[0160] 위에서 언급된 바와 같이, 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은, 각각 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 오블라토(cachet) 또는 정제 등과 같은 개별적 단위로서; 분말 혹은 과립으로서; 수성 혹은 비수성 액체 중의 용액 혹은 혼탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀전 혹은 유중수 액체 에멀전으로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스(bolus), 연약(electuary) 혹은 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0161] 정제는, 선택적으로 1종 이상의 보조 성분과 함께, 압착 혹은 성형에 의해 제조될 수 있다. 압착 정제는, 선택적으로 결착제(예컨대, 포비돈, 젤라틴, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 활택제, 불활성 희석제, 방부제, 봉해제(예컨대, 전분 글라이콜산나트륨, 가교 포비돈, 가교 나트륨 카복시메틸 셀룰로스), 표면 활성제 혹은 분산제와 혼합하여, 분말 혹은 과립 등과 같은 자유 유동 형태로 활성 성분을 적절한 기계에서 압착시킴으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제가 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 적절한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 선택적으로 피복되거나 분할선이 형성되어 있을 수 있으며, 예를 들어, 목적으로 하는 방출 프로파일을 제공하기 위하여 다양한 비율로 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 이용해서 그 안에서 활성 성분의 서방성 혹은 제어된 방출성을 제공하도록 제형화될 수 있다. 정제는, 선택적으로 위 이외의 소화관의 부분에서 방출을 제공하도록 장용 코팅으로 제공될 수 있다. 이것은 특히 이러한 화합물이 산 가수분해를 받기 쉬울 경우 화학식 I의 화합물에 특히 유리하다.

[0162] 구강 내 국소 투여에 적합한 제형은 착향 기제, 통상 수크로스 및 아카시아 또는 트래거槛特 중에 활성 성분을 포함하는 로젠지; 젤라틴 및 글라이세린, 또는 수크로스 및 아카시아 등과 같은 불활성 기제 중에 활성 성분을 포함하는 사탕형 알약; 및 적절한 액체 담체 중에 활성 성분을 포함하는 구강세정제를 포함한다.

[0163] 직장 투여용의 제형은, 예를 들어, 코코아 버터 혹은 살리실레이트를 포함하는 적절한 기제와 함께 좌제로서 제공될 수 있다.

[0164] 질 투여에 적합한 제형은 활성 성분 이외에 당해 기술분야에서 적절한 것으로 알려진 바와 같은 그러한 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 혹은 스프레이 제형으로서 제공될 수 있다.

[0165] 비경구 투여에 적합한 제형은, 제형에 의도된 수혈자의 혈액과의 등장성을 부여하는, 산화방지제, 완충제, 세균 발육억제제 및 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 등장성 멸균 주사 용액; 및 혼탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 혼탁액을 포함한다. 제형은 단일 용량 혹은 다회 용량 밀봉 용기, 예를 들어, 앰플 및 바이알에 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어, 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조된(동결건조된) 조건에서 보관될 수 있다. 주사 용액 및 혼탁액은 앞서 기술된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0166] 적절한 단위 용량 제형은 1일 용량 혹은 단위, 1일 서브용량, 혹은 그의 적절한 분획의 화학식 I의 화합물을 함유하는 것들이다.

[0167] 본 발명의 제형은 오직 약학적 활성 제제로서 임의의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구 약물을 포함할 수 있다. 다르게는, 상기 제형은 병용 요법 섹션에 기술된 것들을 포함하는

하나 이상의 추가 활성제를 포함 할 수 있다.

[0168] 그러나, 임의의 특정 환자를 위한 특정 용량 수준은, 당업자가 잘 이해하고 있는 바와 같이, 이용되는 특정 화합물의 활성; 치료 중인 개체의 연령, 체중, 일반적 건강, 성별 및 식이; 투여 시간 및 경로; 배설률; 이미 투여된 다른 약물; 및 치료를 받고 있는 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 좌우될 것이라는 것이 이해될 것이다.

[0169] 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물의 치료상 유효량, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 그것의 전구 약물을 포함하는 키트를 제공하고, GABA_A 수용체 복합체(receptor complex)의 조절 가능한 상태; 또는 내인성 신경 스테로이드(neurosteroid) 및 신경 활성(neuroactive steroid) 스테로이드 수준 증가; 중추 신경계(CNS) 장애; 말초 신경계(PNS) 장애; 또는 염증성 질환에 의하여 고통을 받고 있는 환자를 치료하기 위한 지시를 제공한다. 상기 키트는 또한 병용 요법 섹션에 기술된 것들을 포함하는 하나 이상의 추가 활성제를 포함 할 수 있다.

합성 화학의 예

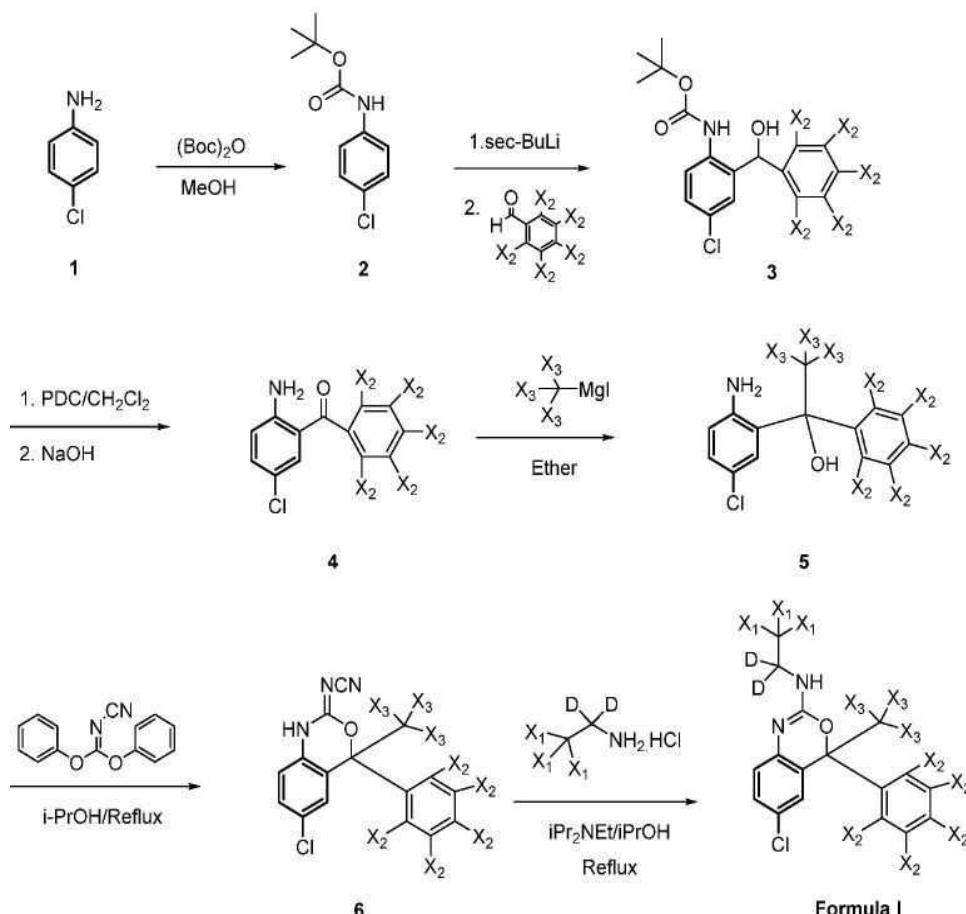
[0170] 표준 절차와 화학적 변형 및 관련된 방법은 당업자에게 충분히 공지되어 있으며, 이러한 방법 및 절차는, 예를 들어, 문헌들[Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, NY, 2002; Organic Reactions, vols. 1-83, John Wiley and Sons, New York, NY, 2006; March J. and Smith M.: Advanced Organic Chemistry, 6th ed., John Wiley and Sons, New York, NY; 및 Larock R.C.: Comprehensive Organic Transformations, Wiley-VCH Publishers, New York, 1999] 등과 같은 표준 문헌에 기재되어 있다. 여기에 인용된 모든 텍스트 및 문헌은 그들의 전문이 참조로 포함된다.

[0171] 작용기를 지니는 화합물을 이용하는 방법은 보호될 수 있는 작용기를 지니는 화합물에 대해서 수행될 수 있다. "보호된" 화합물 혹은 유도체는, 하나 이상의 작용 부위 혹은 부위들 또는 작용기들이 보호기로 차단되어 있는 화합물의 유도체를 의미한다. 보호된 유도체는 본 발명의 화합물의 제조에서 그리고 그들 자체에서 유용하며; 보호된 유도체는 생물학적으로 활성적인 제제일 수 있다. 적절한 보호기를 열거하고 있는 종합적인 리스트의 일례는, 문헌[T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999]에서 찾을 수 있다.

[0172] [0173] 화학식 I-II 의 화합물은 반응식 1에 표시된 바와 같이 제조될 수 있다:

[0174]

[반응식 I]



[0175]

[0176]

상기 반응식에서 X^1 , X^2 및 X^3 은 수소 및 중수소로부터 독립적으로 선택된다.

[0177]

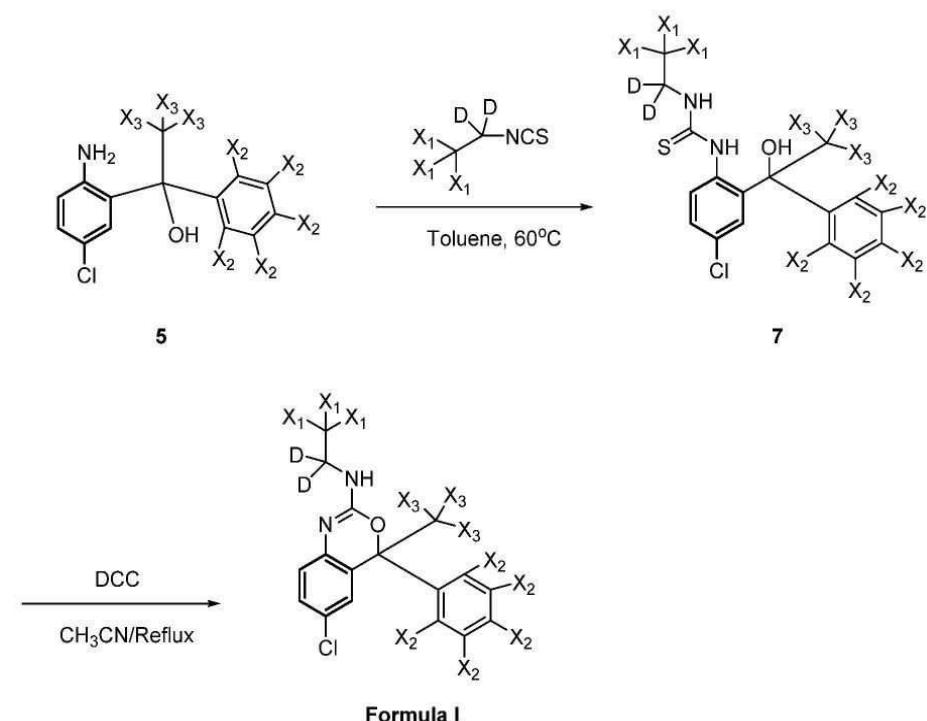
당해 기술분야에서 공지된 방법에 의하여 p-클로로 아닐린 1의 아미노기의 보호는 디이-t-부틸 디아카보네이트로 아민 1을 처리함으로써 달성된다. E. Azim et al. in J. Label. Compds. Radiopharm. XXXIX:907, 1997에 언급된 바와 같이, 화합물 2의 오르소 리티에이션(ortho lithiation)에 이어서 벤즈알데히드(benzaldehyde)를 첨가하면 화합물 3의 3 차 알코올이 생성된다. 화합물 3의 벤질 산화(benzylic oxidation)후 아미노 보호기의 가수분해는 화합물 4를 제공한다. 디에틸 에테르에 메틸 그리냐드를 첨가하면 화합물 5의 3차 알코올이 생성된다. 알코올 5는 디페닐 시아노카돈이미데이트와 반응하여 화합물 6을 생성한다. 이소프로필 알코올 환류 하에 중수소화 에틸아민과 추가 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득한다.

[0178]

또한, 화학식 I-II의 화합물은 중간체 5로부터 반응식 2에 표시된 바와 같이 제조될 수 있다:

[0179]

[반응식 II]



[0180]

[0181] 상기 반응식에서 X^1 , X^2 및 X^3 은 수소 및 중수소로부터 독립적으로 선택된다.

[0182]

E. Azim et al. in J. Label. Compds. Radiopharm. XXXIX:907, 1997에 기술된 바와 같이, 중간체 5를 60°C 톨루엔에서 중수소화된 에틸 이소티오시아네이트와 함께 처리하면 티오요소 7을 수득한다. S-W You et al. in Bull. Korean Chem. Soc. 2001, (22), 11, 1270에 기술된 바와 같이, 티오요소 7을 아세토니트릴 환류하에 디시클로헥실카르보디이미드와 반응시키면 화학식 I의 화합물을 수득할 수 있다.

[0183] 상기 화합물 번호는 아래 표 1에 제공된 실시예 번호와 상응한다.

표 1

[0184]

번호	실시예 명칭	실시예 구조
1	6-클로로- N -(에틸- d_5)-4-메틸-4-페닐-4H-3,1-벤족사진-2-아민	
2	6-클로로- N -(에틸- d_5)-4-메틸-4-(페닐- d_5)-4H-3,1-벤족사진-2-아민	

3	6-클로로- <i>N</i> -(에틸- d_5)-4-(메틸- d_3)-4-(페닐- d_5)-4 <i>H</i> -3,1-벤족사진-2-아민	
4	6-클로로- <i>N</i> -(에틸-1,1- d_2)-4-메틸-4-페닐-4 <i>H</i> -3,1-벤족사진-2-아민	
5	6-클로로- <i>N</i> -에틸-4-(메틸- d_3)-4-(페닐- d_5)-4 <i>H</i> -3,1-벤족사진-2-아민	
6	6-클로로- <i>N</i> -에틸-4-메틸-4-(페닐- d_5)-4 <i>H</i> -3,1-벤족사진-2-아민	
7	6-클로로- <i>N</i> -에틸-4-(메틸- d_3)-4-페닐-4 <i>H</i> -3,1-벤족사진-2-아민	

[0185]

실시예 1

[0186]

6-클로로-*N*-(에틸- d_5)-4-메틸-4-페닐-4*H*-3,1-벤족사진-2-아민의 합성

[0187]

1-(2-아미노-5-클로로페닐)-1-페닐에탄-1-올의 합성: 0 °C 질소 대기하에 디에틸 테르(10 mL)에 2-아미노-5-클로로벤조페논(2.34 mmol, 541 mg)을 첨가하고 메틸마그네슘 아이오 디이드(3.12 mL, 디에틸 에테르 중 3.0 M)를 적가하였다. 이후 상기 혼합물을 교반시키고 상온에서 가온시켰다. 5시간 후, 상기 혼합물을 0 °C로 냉각하고 얼음조각을 조심스럽게 넣고 다음 차가운 물을 첨가하였다. 상분리를 위해 Brine을 첨가한다. 에테르 층을 분리한다. 상기 수성층을 동량의 에테르로 추출하였다. 혼합된 에테르 층은 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과하여 진공하에서 농축시켜 3차 알코올(2.14mmol, 530 mg)를 수득하였다. MS: (M+H) 248.

[0188]

***N*-(6-클로로-4-메틸-4-페닐-1,4-디히드로-2*H*-벤조[d][1,3]옥사진-2-일리텐)시아노카르보이미데이트의 합성:** 디페닐 시아노카르보이미데이트(10.3 mmol, 2.53 g) 및 1-(2-아미노-5-클로로 페닐)-1-페닐에탄-1-올(9.36 mmol, 2.32 g)을 이

소프로판올(40 mL)에 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 대기하에 24 시간동안 환류시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(실리카 젤)(용리액 2 % MeOH / CH₂Cl₂)로 정제하여 N-(6-클로로-4-메틸-4-페닐-1,4-디히드로-2H-벤조[d][1,3]옥사진-2-일리덴)시안아미드를 백색 고체(2.7mmol, 800mg)로 수득하였다. MS: (M-) 296.

[0189] **6-클로로-N-(에틸-d₅)-4-메틸-4-페닐-4H-3,1-벤즈옥사진-2-아민의 합성:** d₅-에틸아민 히드로클로라이드(0.69 mmol, 59 mg) (99 % 중수소 혼입)을 이소프로판올(1mL) 중 N-(6-클로로-4-메틸-4-페닐-1,4-디히드로-2H-벤조[d][1,3]옥사진-2-일리덴)시안아미드(100 mg, 0.35 mmol) 및 후니그염기(0.7 mmol, 0.12 mL)의 용액을 포함하고 있는 플라스크에 첨가하였다. 상기 혼합물을 환류하에 12시간 동안 교반하였다. 추가의 d₅-에틸아민 히드로클로라이드(0.69 mmol, 59 mg) 및 후니그 염기(0.7 mmol, 0.12 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 역상(애질런트 C18 eclipse plus 컬럼) HPLC로 정제하여 6-클로로-N-(에틸-d₅)-4-메틸-4-페닐-4H-벤조옥사진-2-아민(0.11 mmol, 33 mg)을 약스성 고체로서 수득하였다. MS: (M+H) 306.

실시예 2

6-클로로-N-(에틸-d₅)-4-메틸-4-(페닐-d₅)-4H-3,1-벤족사진-2-아민의 합성

[0192] **tert-부틸(4-클로로-2-(하이드록시(페닐-d₅)메틸)페닐)카르바메이트의 합성:** -78 °C에서 52 mL의 무수 THF에 용해된 tert-부틸(4-클로로페닐)카르바메이트 (2.03 g, 8.92 mmol)의 용액에 25 분 동안 시린지를 통해 첨가된 시클로헥산 중 sec-부틸리튬의 1.4M 용액 16 mL (22.4 mmol, 2.5 eq.)를 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 -25 °C로 가온시키고, d₆-벤즈알데히드(900L)(98 % 중수소 혼입)로 처리 하였다. 첨가시 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 상기 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, NH₄Cl 포화 수용액 26 mL 및 물 50 mL로 담금질(quench)시켰다. 수성층을 EtOAc (50 mL)로 세척하였다. 풀링된 유기층(Pooled organic layer)을 염수(brine)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 3.4g의 황색 오일을 수득하였다. 상기 잔류 오일을 플래시 실리카 젤 크로마토그래피(4:1 혼산/EtOAc)로 정제하여 황색 오일로서 tert-부틸(4-클로로-2-(하이드록시(페닐-d₅)메틸)페닐)카바메이트 (2.45g, 7.24 mmol)을 수득하였다. MS: (M + H) 339.

[0193] **Tert-부틸 (2-(벤조일-2,3,4,5,6-d₅)-4-클로로페닐)카르바메이트의 합성:** tert-부틸(4-클로로-2-(하이드록시(페닐-d₅)메틸)페닐)카르바메이트 (1.5 g, 4.41 mmol)를 40 mL의 CH₂Cl₂에 용해시키고, NaOAc (1.14 g), 셀라이트 (1.82 g) 및 PCC (1.48 g)로 나누어 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 추가의 500mg의 PCC를 첨가하고 1 시간 동안 추가로 교반 하였다. 반응 혼합물을 실리카 젤 컬럼에 로딩하고 CH₂Cl₂로 용출시켰다. 수집된 분획을 증발시켜 tert-부틸(2-(벤조일-2,3,4,5,6-d₅)-4-클로로페닐)카르바메이트 (1.12 g, 3.33 mmol)를 수득하였다. MS : (M + H) 337.

[0194] **(2-아미노-5-클로로페닐)(페닐-d₅)메탄온의 합성 :** EtOH (17 mL) 중 tert-부틸(2-(벤조일-2,3,4,5,6-d₅)-4-클로로페닐)카르바메이트(1.05g, 3.12 mmol)의 용액에 10 % NaOH (2.5M; 3.4mL) 수용액을 적가하여 처리하였다. 이어서, 상기 혼합물을 24 시간 동안 환류 시켰다. 3mL의 2.5N NaOH를 추가로 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 7 시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 유기 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 얼음물로 희석시켰다. 그것을 75 mL의 EtOAc로 추출하였다. 상이 분리되었다. 수성 층을 EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하였다. 복합 유기층(combined organic layer)을 물(50 mL, 염수를 분리상에 첨가) 및 염수로 세척 하였다. 건조(MgSO₄)시킨 후, 상기 혼합물을 여과하고 진공 농축시켰다. 기다리면 굳어진 적색-오렌지색의 기름(730 mg)을 수득할 수 있다. 조반응 혼합물(crude reaction mixture)을 100% CH₂Cl₂로 용출시키는 플래쉬 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 황색-오렌지색 고체(610 mg, 2.58 mmol)로 수득하였다. MS : (M + H) 237

[0195] **1-(2-아미노-5-클로로페닐)-1-(페닐-d₅)에탄-1-올의 합성:** 0 °C에서 질소 대기하에서 디에틸에테르(10 mL) 중 2-아미노-5-클로로벤조페논(1.7 mmol, 402 mg)에 메틸마그네슘 요오다이드(6.8 mL, 디 에틸 에테르 중 3.0M)를 적가 하였다. 반응 혼합물을 교반하고 실온으로 가온시켰다. 1.5 시간 후, 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 얼음 조각을 조심스럽게 첨가 한 다음 차가운 물을 첨가 하였다. 염수를 첨가하여 상을 분리시켰다. 에테르 층을 분리 하였다. 수성층을 동량의 에테르로 추출 하였다. 복합 에테르 층을 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 3 차 알콜 (1.33mmol, 335mg)을 수득하였다. MS: (M + H) 253.

- [0196] **1-(4-클로로-2-(1-하이드록시-1-(페닐-d₅)에틸)페닐)-3-(에틸-d₅)티오우레아의 합성:** 톨루엔 (3 mL) 중의 1-(2-아미노-5-클로로페닐)-1-(페닐-d₅)에탄-1-올 (167mg, 0.67 mmol)에 d₅-에틸이소티오시아네이트 (0.99 mmol, 88 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 24 시간 동안 교반 하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류 물을 3/1 헥산/EtOAc로 용출시키는 플래쉬 실리카 겔 크로마토 그래피로 정제하여 생성물(0.6 mmol, 204 mg)을 수득 하였다. MS: (M + H) 340.
- [0197] **d₅-ethyI 이소티오시아네이트의 합성:**
- [0198] **에틸 d₅-에틸디티오카르바메이트:** d₅-에틸아민 히드로클로라이드 염(1.27 g, 14.7 mmol) (99 % 중수소 혼입)을 EtOH 비함유 CHCl₃ (8 mL)에 혼탁시키고 빙수조에서 냉각시키고 깨끗한 Et₃N (4.1 mL, 29.4 mmol)을 주사기를 통해 적가 하여 처리하였다. 깨끗한 CS₂ (969 μL, 16.2 mmol)를 주사기를 통해 적가하고 냉수욕을 제거하였다. 두꺼운 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 열음-염 욕에서 -10 °C로 냉각시켰다. 차가운 반응 혼합물에 깨끗한 요오도에탄(1.2 mL, 15.0 mmol)을 주사기를 통해 적가 하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반 하였다. 생성된 용액을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 각각 60 mL의 EtOAc 및 1M HCl 용액으로 처리 하였다. 유기층을 물(40 mL)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켜 갈색 오일 2.07 g을 수득하였다.
- [0199] **d₅-에틸 이소티오시아네이트:** 에틸 5-에틸디티오카바메이트를 함유하는 중류 헤드가 구비된 플라스크를 150 °C의 모래 욕에 넣고 230 °C로 가열 하였다. 밝은 황색 액체를 중류시켜 모집하였다. 이 액체를 80°C에서 가열하여 에탄티올을 제거하여 밝은 황색 액체인 d₅-에틸 이소티오시아네이트를 남겼다.
- [0200] **(6-클로로-N-(에틸-d₅)-4-메틸-4-(페닐-d₅)-4H-3,1-벤족사진-2-아민의 합성:** 아세토니트릴 (2 mL) 중 1-(4-클로로-2-(1-하이드록시-1-(페닐-d₅)에틸)페닐)-3-(에틸-d₅)티오 우레아 (100 mg, 0.29 mmol) 교반된 용액에 다이아이클로헥실카보다이이미드(0.45 mmol, 91 mgs)를 첨가 하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 가열 환류시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 85/15 헥산/EtOAc로 용출시키는 플래쉬 실리카 겔 크로마토 그래피로 정제하여(6-클로로-N-(에틸-d₅)-4-메틸-4-(페닐-d₅)-4H-3,1-벤족사진-2-아민을 수득하였다. MS: (M + H) 311.
- [0201] **실시예 3**
- [0202] **6-클로로-N-(에틸-d₅)-4-(메틸-d₃)-4-(페닐-d₅)-4H-3,1-벤족사진-2-아민의 합성:** 실시 예 2에서 기술된 동일한 단계에 따라 메틸마그네슘 요오다이드를 d₃-메틸마그네슘 요오다이드(d₃-요오도메탄 99.5 % 중수소 혼입으로부터 제조 됨)로 대체하여 6-클로로-N-(에틸-d₅)-4-(메틸-d₃)-4-(페닐-d₅)-4H-3,1-벤족사진-2-아민을 수득한다. MS: (M + H) 314.
- [0203] **실시예 4**
- [0204] **6-클로로-N-(에틸-1,1-d₂)-4-메틸-4-페닐-4H-3,1-벤족사진-2-아민의 합성:** 실시 예 1에 기술된 것과 동일한 단계에 따라, d₅-에틸아민히드로클로라이드를 1,1-d₂-에틸아민 히드로클로라이드 (98 % 중수소 혼입)로 대체하여 6-클로로-N-(에틸-1,1-d₂)-4-메틸-4-페닐-4H-3,1-벤족사진-2-아민을 수득한다. MS: (M + H) 303.
- [0205] **실시예 5**
- [0206] **6-클로로-N-에틸-4-(메틸-d₃)-4-(페닐-d₅)-4H-3,1-벤족사진-2-아민의 합성:** 실시 예 2에 기술된 것과 동일한 단계에 따라, d₅-에틸이소티오시아네이트를 에틸이소티오시아네이트로 치환하고 메틸마그네슘 요오다이드를 d₃-메틸마그네슘 요오다이드로 대체하여 6-클로로-N-에틸-4-(메틸-d₃)-4-(페닐-d₅)-4H-3,1-벤족사진-2-아민을 수득한다. MS: (M + H) 309.
- [0207] **실시예 6**
- [0208] **6-클로로-N-에틸-4-메틸-4-(페닐-d₅)-4H-3,1-벤족사진-2-아민의 합성:** 실시 예 2에 기술된 것과 동일한 단계에 따라, d₅-에틸이소티오시아네이트를 에틸이소티오시아 네이트로 대체하여 6-클로로-N-에틸-4-메틸-4-(페닐-d₅)-4H-3,1-벤족사진-2-아민을 수득한다. MS: (M + H) 306.

[0209] 실시예 7

6-클로로-N-에틸-4-(메틸-d₅)-4-페닐-4H-3,1-벤족사진-2-아민의 합성: 실시 예 2에서 기술된 것과 동일한 단계에 따라, d₅-에틸이소티오시아네이트를 에틸이소티오시아 네이트로 치환하고, 메틸마그네슘 요오다이드를 d₃-메틸마그네슘 요오다이드로 대체하여 d₆-벤즈알데하이드를 벤즈알데하이드로 치환하여 6-클로로-N-에틸-4-(메틸-d₃)-4-페닐-4H-3,1-벤족사진-2-아민을 수득한다. MS: (M + H) 304.

[0211] 실시예 8

6-클로로-N-(에틸-d₅)-4-(메틸-d₃)-4-페닐-4H-3,1-벤족사진-2-아민의 합성: 실시 예 1에 기술된 것과 동일한 단계에 따라, 메틸마그네슘 요오다이드를 d₃-메틸마그네슘 요오다이드로 대체하여 6-클로로-N-(에틸-d₅)-4-(메틸-d₃)-4-페닐-4H-3,1-벤족사진-2-아민을 수득한다.

[0213] 실시예 9

6-클로로-N-(에틸-1,1-d₂)-4-메틸-4-(페닐-d₅)-4H-1,3,1-벤족사진-2-아민의 합성: 실시 예 2에 기술된 것과 동일한 단계에 따라, d₅-에틸이소티오시아네이트를 1,1-d₂-에틸 이소티오시아네이트(1,1-d₂-에틸아민 히드로클로라이드 (98 % 중수소 혼입)로부터 제조 됨)로 대체하여 6-클로로-N-(에틸-1,1-d₂)-4-메틸-4-(페닐-d₅)-4H-1,3,1-벤족사진-2-아민의 합성을 수득한다.

[0215] 실시예 10

6-클로로-N-(에틸-1,1-d₂)-4-(메틸-d₃)-4-(페닐-2-d)-4H-3,1-벤족사진-2-아민의 합성: 실시 예 1에 기술된 것과 동일한 단계에 따라, 메틸마그네슘 요오다이드를 d₃-메틸 마그네슘 요오다이드로, 및 d₅-에틸아민 히드로클로라이드를 1,1-d₂-에틸아민 히드로 클로라이드(1,1-d₂-요오도에탄(98 % 중수소 혼입)로부터 제조 됨)로 대체하여 6-클로로-N-(에틸-1,1-d₂)-4-(메틸-d₃)-4-(페닐-2-d)-4H-3,1-벤족사진-2-아민을 수득한다.

[0217] 실시예 11

6-클로로-N-(에틸-d)-4-(메틸-d₃)-4-(페닐-d₅)-4H-3,1-벤족사진-2-아민의 합성: 실시 예 3에 기술된 것과 동일한 단계에 따라 및 d₅-에틸-이소티오시아네이트를 1,1-d₂-에틸이소티오시아네이트로 대체하여 6-클로로-N-(에틸-d₂)-4-(메틸-d₃)-4-(페닐-d₅)-4H-3,1-벤족사진-2-아민을 수득한다.

[0219] 생물학적 실시예

[0220] A. 대사 안정성 평가

유로핀스/세레프(Eurofins/Cerep)(St. Charles, MO)에서 화합물의 간 마이크로솜 대사 안정성에 대하여 평가하였다. 세레프의 간 미소세포 안정성 실험의 표준 상태는 Obach et al in J. Pharmacol. Exp. Ther. 283, 46, 1997에 기술되어 있으며, 이를 사용하였다. 0.1 μM의 농도로 시험 화합물을 최대 60 분 동안 2중 배양 하였다. 마이크로솜 단백질 농도는 0.1 mg/mL이었다. 모화합물(parent compound)은 HPLC-MS/MS 분석에 의해 검출되었다. 남아있는 모화합물은 각 시간 지점에서 모화합물의 시간 0을 향한 피크 면적을 비교함으로써 계산하였다. 반감기는 1차 반응속도를 가정하여, 시간 대 잔류물의 대수 곡선의 초기 선형 범위의 기울기로부터 측정되었다. 명백한 내인성 클리어런스는 마이크로솜을 이용한 실험을 통한 반감기 값으로부터 추가로 계산하였다.

[0222] 인간의 간 마이크로솜 안정성 연구의 결과를 하기 표 2에 나타내었다:

표 2

화합물	반감기(분)		
	실험 1	실험 2	평균
에티폭신	23	21.9	22
실시예 1	39.7	41.8	41

[0224] 실시 예 6 및 7로 기술된 화합물은 동일한 조건하에 시험되었지만, 인간 간 마이크로솜의 상이한 무리(lot)를 사용하였다. 둘 다 평균 반감기가 18 분이었다.

[0225] 쥐의 간 마이크로솜 안정성 연구의 결과를 하기 표 3에 나타내었다:

표 3

화합물	반감기(분)		
	실험 1	실험 2	평균
에티폭신	7.7	7.4	8
실시예	13.8	13.8	14

[0227] 인간의 간 마이크로솜 안정성 연구의 결과는 실시 예 1의 반감기가 에티폭신보다 약 86 % 더 길다는 것을 나타낸다.

[0228] 쥐의 간 마이크로솜 안정성 연구의 결과는 실시 예 1의 반감기가 에티폭신의 반감기보다 약 75 % 더 길다는 것을 나타낸다.

B. 실시예 1 화합물의 쥐에서 약물 동력학 평가

[0230] 화합물을 Shanghai Chempartner, Shanghai, China의 수컷 Sprague-Dawley 쥐에서 약물 동력학 프로파일에 대하여 평가하였다. 에티폭신 하이드로클로라이드 및 실시 예 1에 기재된 화합물의 하이드로클로라이드 염을 경구 경구 섭식(oral gavage)(PO)을 통해 Sprague-Dawley 쥐에게 투여하였다. 각 화합물은 3 마리의 래트 ($N=3$ 마리)의 래트/화합물; 연구에서 총 6 마리의 래트)에 50mg/kg의 투여량으로 투여되었다. 각 화합물은 5 mg/mL (10 mL/kg 주입 용량/쥐)의 농도로 70/30 Saline/PEG400에 제형화 되었다. 혈액 샘플을 투여 후 10, 20, 30, 45 분 및 1, 2, 4 및 12 시간에 각각의 래트로부터 수집하였다. 혈액 샘플을 얼음에 넣고 원심 분리하여 혈장을 얻었다. 혈장 시료는 AB-Sciex API-400 질량 분석기를 사용하여 LC-MS/MS에 의해 각 시점에서 투여된 화합물의 농도를 분석하였다. 각 화합물 정량의 하한은 1 ng/mL였다. 약물 동력학 파라미터는 WinNonlin 6.2 소프트웨어를 사용하여 비구획 분석(non-compartmental analysis)에 의해 결정되었다.

[0231] 도 1은 투여된 에티폭신 하이드로클로라이드 및 실시 예 1에 기재된 화합물의 하이드로클로라이드 염에 대한 평균 데이터를 나타낸다. 하기 표 4는 실시 예 1에 기재된 화합물의 하이드로클로라이드 염 및 에티폭신 하이드로클로라이드에 대해 관찰된 평균 AUC_{0-12} 및 C_{max} 를 나타낸다.

표 4

화합물	AUC_{0-12} (hr *ng/mL)	C_{max} (ng/mL)
에티폭신 히드로클로라이드	3380	1140
실시예 1 히드로클로라이드	8337	1930

[0233] 표 4에서 알 수 있는 바와 같이, 실시 예 1에 기재된 화합물의 히드로클로라이드 염의 AUC_{0-12} 및 C_{max} 는 에티폭신 히드로클로라이드보다 2.5 배 및 1.7 배 크다. 이 결과는 초회 통과(pre-systemic) 대사가 감소되어 대사 되지 않은 약물의 생체 이용률이 높아짐을 나타낸다. 초회 통과(pre-systemic) 대사를 줄이면 내부간 및 내부간 변동성이 줄어들 수 있다. 약물의 노출을 증가 시키면 장기간 약물 치료 수준을 최소화 할 수 있으므로 투여 빈도가 줄어들 수 있다. 약물 노출을 증가 시키면 유사한 약 혈장 수준을 더 낮은 투여량으로 달성될 수 있으므로 투여 량을 낮추어 잠재적인 부작용을 줄일 수 있다. 평균 혈장 농도 대 시간에 대한 데이터가 도 1에 나와 있다.

[0234] 상기 개별 섹션에서 언급된 본 발명의 다양한 특징 및 실시 예는 필요한 경우에 다른 섹션에 필요한 부분만 약간 수정하여 적용된다. 따라서 한 섹션에서 특정된 특징은 적절하게 다른 섹션에서 특정된 특징과 필요한 경우에 결합할 수 있다.

[0235] 명세서에 기재된 특허 및 간행물은 당업계에서의 일반적인 기술을 기재하고 있는 바, 모든 목적을 위하여 또한 각각이 구체적으로 그리고 개별적으로 참조로 내포되는 바와 같은 마찬가지 정도로 그들의 전문이 참조로 본 명세서에 포함된다. 인용 문헌과 본 명세서 간에 어떠한 모순이 있는 경우, 본 명세서가 통제할 것이다. 본 출원의 실시형태를 설명함에 있어서, 특정 용어가 명확화를 기하기 위하여 이용되고 있다. 그러나, 본 발명은 그와

같이 선택된 특정 용어로 제한되도록 의도된 것은 아니다. 본 명세서에서의 어떤 것이라도 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안 된다. 제시된 모든 예는 대표적인 비제한적인 것이다. 위에서 설명된 실시 형태는, 본 발명으로부터 벗어나는 일 없이, 상기 교시를 감안하여 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 수정되고 변경될 수 있다. 따라서, 특히청구범위 및 그의 균등의 범주 내에서, 본 발명은 구체적으로 기재된 것 이상으로 실시될 수도 있다는 것을 이해해야 한다.

도면

도면1

