

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0074152

(43) 공개일자 2020년06월24일

- | | |
|--|--|
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/41 (2006.01) A61K 31/16 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/41 (2013.01)
A61K 31/16 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7013842
(22) 출원일자(국제) 2018년11월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년05월14일
(86) 국제출원번호 PCT/KR2018/013753
(87) 국제공개번호 WO 2019/098626
국제공개일자 2019년05월23일
(30) 우선권주장
1020170151243 2017년11월14일 대한민국(KR) | (71) 출원인
에스케이바이오팜 주식회사
경기도 성남시 분당구 판교역로 221(삼평동)
(72) 발명자
박선영
경기도 성남시 분당구 판교역로 221
(74) 대리인
특허법인한성 |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환을 예방 또는 치료하기 위한 카바메이트 화합물의 용도**(57) 요약**

본 발명은 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 후기 나트륨 전류(late sodium current)의 증가와 관련된 질환의 예방 또는 치료에서 사용하기 위한 용도에 관한 것이다.

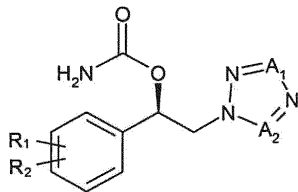
명세서

청구범위

청구항 1

치료학적 유효량의 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는, 후기 나트륨 전류(late sodium current)의 증가와 관련된 질환의 예방 또는 치료용 약제:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₈ 알킬, 할로-C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 티오알콕시 및 C₁-C₈ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

A₁ 및 A₂에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

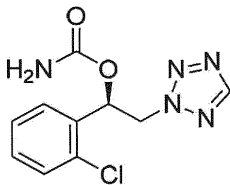
청구항 2

제1항에 있어서, R₁ 및 R₂가 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C₁-C₈ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물이 하기 화학식 2의 카르바미산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르인 것을 특징으로 하는 약제:

[화학식 2]



청구항 4

제1항에 있어서, 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환이 심장의 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환인 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 5

제4항에 있어서, 심장의 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환이 긴 QT3 증후군(long QT3 syndrome), 부정맥, 협심증, 심방세동, 심실성 빈맥, 심실세동, 심부전 및 비대성 심근병증으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 6

제5항에 있어서, 심장의 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환이 긴 QT3 증후군, 부정맥 또는 협심증인 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 7

제6항에 있어서, 긴 QT3 증후군의 증상이 비정상적인 심박동, 이에 이어지는 실신, 발작 및 급사로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 8

제6항에 있어서, 부정맥의 증상이 경미한 가슴 두근거림(palpitation), 흉통(chest pain), 실신(syncope) 및 돌연사로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물 투여용인 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 10

제9항에 있어서, 포유동물이 인간인 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물의 치료학적 유효량이 1일 1회 투여시 유리형 기준으로 50 내지 500 mg인 것을 특징으로 하는 약제.

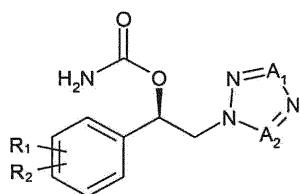
청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 경구, 비경구, 정맥내, 근육내, 피하 또는 직장 투여용인 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 13

치료학적 유효량의 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물; 및 약제학적으로 허용되는 담체를 1종 이상 포함하는, 후기 나트륨 전류(late sodium current)의 증가와 관련된 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₈ 알킬, 할로-C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 티오알콕시 및 C₁-C₈ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

A₁ 및 A₂에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

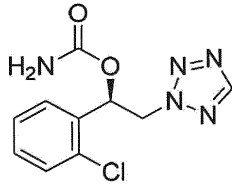
청구항 14

제13항에 있어서, R₁ 및 R₂가 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C₁-C₈ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물이 하기 화학식 2의 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물:

[화학식 2]



청구항 16

제13항에 있어서, 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환이 심장의 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 심장의 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환이 긴 QT3 증후군(long QT3 syndrome), 부정맥, 협심증, 심방세동, 심실성 빈맥, 심실세동, 심부전 및 비대성 심근병증으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 심장의 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환이 긴 QT3 증후군, 부정맥 또는 협심증인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 긴 QT3 증후군의 증상이 비정상적인 심박동, 이에 이어지는 실신, 발작 및 급사로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 20

제18항에 있어서, 부정맥의 증상이 경미한 가슴 두근거림(palpitation), 흉통(chest pain), 실신(syncope) 및 돌연사로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 21

제13항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물 투여용인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 포유동물이 인간인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 23

제13항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물의 치료학적 유효량이 1일 1회 투여 시 유리형 기준으로 50 내지 500 mg인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

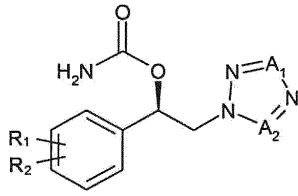
청구항 24

제13항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 경구, 비경구, 정맥내, 근육내, 피하 또는 직장 투여용인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 25

후기 나트륨 전류(late sodium current)의 증가와 관련된 질환의 예방 또는 치료용 약제를 제조하기 위한, 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 용도:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₈ 알킬, 할로-C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 티오알콕시 및 C₁-C₈ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

A₁ 및 A₂에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

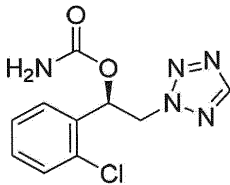
청구항 26

제25항에 있어서, R₁ 및 R₂가 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C₁-C₈ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 27

제25항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물이 하기 화학식 2의 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르인 것을 특징으로 하는 용도:

[화학식 2]



청구항 28

제25항에 있어서, 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환이 심장의 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 29

제28항에 있어서, 심장의 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환이 긴 QT3 증후군(long QT3 syndrome), 부정맥, 협심증, 심방세동, 심실성 빈맥, 심실세동, 심부전 및 비대성 심근병증으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 30

제29항에 있어서, 심장의 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환이 긴 QT3 증후군, 부정맥 또는 협심증인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 31

제30항에 있어서, 긴 QT3 증후군의 증상이 비정상적인 심박동, 이에 이어지는 실신, 발작 및 급사로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 32

제30항에 있어서, 부정맥의 증상이 경미한 가슴 두근거림(palpitation), 흉통(chest pain), 실신(syncope) 및 돌연사로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 33

제25항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 약제가 포유동물 투여용인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 34

제33항에 있어서, 포유동물이 인간인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 35

제25항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물의 치료학적 유효량이 1일 1회 투여 시 유리형 기준으로 50 내지 500 mg인 것을 특징으로 하는 용도.

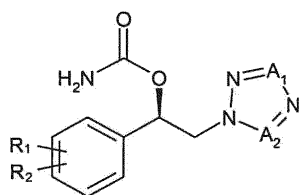
청구항 36

제25항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 약제가 경구, 비경구, 정맥내, 근육내, 피하 또는 직장 투여용인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 37

치료학적 유효량의 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을, 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 후기 나트륨 전류(late sodium current)의 증가와 관련된 질환의 예방 또는 치료 방법:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₈ 알킬, 할로-C₁-C₈ 알킬, C₁-C₈ 티오알콕시 및 C₁-C₈ 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

A₁ 및 A₂에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

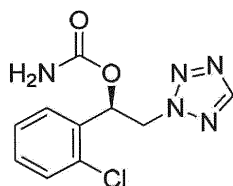
청구항 38

제37항에 있어서, R₁ 및 R₂가 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C₁-C₈ 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 39

제37항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물이 하기 화학식 2의 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르인 것을 특징으로 하는 방법:

[화학식 2]



청구항 40

제37항에 있어서, 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환이 심장의 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 심장의 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환이 긴 QT3 증후군(long QT3 syndrome), 부정맥, 협심증, 심방세동, 심실성 빈맥, 심실세동, 심부전 및 비대성 심근병증으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 심장의 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환이 긴 QT3 증후군, 부정맥 또는 협심증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 긴 QT3 증후군의 증상이 비정상적인 심박동, 이에 이어지는 실신, 발작 및 급사로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 44

제42항에 있어서, 부정맥의 증상이 경미한 가슴 두근거림(palpitation), 흉통(chest pain), 실신(syncope) 및 돌연사로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 45

제37항에 있어서, 투여 대상이 포유동물인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 포유동물이 인간인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 47

제37항에 있어서, 화학식 1의 카바메이트 화합물의 치료학적 유효량이 1일 1회 투여시 유리형 기준으로 50 내지 500 mg인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 48

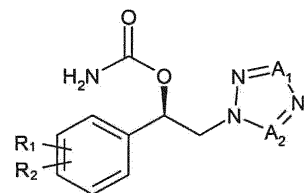
제37항에 있어서, 경구, 비경구, 정맥내, 근육내, 피하 또는 직장 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 후기 나트륨 전류(late sodium current)의 증가와 관련된 질환의 예방 또는 치료용 용도에 관한 것이다:

[0002] [화학식 1]



[0003]

[0004] 상기 화학식 1에서, R₁, R₂, A₁ 및 A₂는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

배경 기술

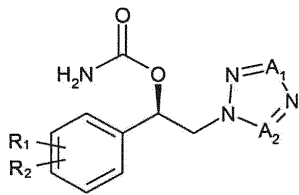
- [0005] 나트륨 이온 통로는 심근세포에서 활동전위를 형성하며, 크게 활동전위의 형성과 전파에 영향을 주는 초기 전류(fast(peak) current)와, 불활성화 되지 않은 이온 통로를 통해 나트륨 이온이 투과하면서 활동전위 안정기(plateau)의 유지 및 연장의 역할을 하는 후기 전류(late current)로 구성되어 있다. 후기 나트륨 전류(INaL)는 병리학적으로 유전 질환이나 후천적 심장 질환에 의해 증가할 수 있다.
- [0006] 후기 나트륨 전류는 심근세포 및 뉴런의 초기 나트륨 전류의 지속성 구성요소이다. 후기 나트륨 전류의 증가는 이온 통로의 불활성화(inactivation gate)의 근본적인 변화 또는 이상과 연관되어 있을 수 있다. 후기 나트륨 전류의 증가는 일반적으로 재분극 시간의 증가(prolonged repolarization) 및 hERG K+(활동전위의 재분극 과정에 영향을 끼치는 칼륨 이온 통로)의 저해와 같은 토르사도제닉 상태(Torsadogenic condition)를 유발할 수 있는 가능성을 증가시킨다. 특정의 신경계 및 심장 상태는 비정상적인 후기 나트륨 전류의 증가와 연관되어 있는데, 이는 포유동물에서 전기적 및 수축 기능장애 양자 모두의 발병기전에 기여한다 (Pathophysiology and Pharmacology of the Cardiac "Late Sodium Current", Pharmacology and Therapeutics 119 (2008) 326-339).
- [0007] 또한, 심근세포에서 후기 나트륨 전류가 증가하면 심장 활동전위에서 막 전압이 높게 유지되는 구간(plateau)에서도 탈분극 전류가 발생하게 되고, 이는 활동전위의 연장(AP prolongation)으로 이어진다. 활동전위의 연장은 세포 단위에서 조기 후탈분극(Early afterdepolarization) 및 조직/장기 단위에서 토르사드 드 포인트 (TdP) 부정맥을 유발한다.
- [0008] 포유동물에서 후기 나트륨 전류를 선택적으로 억제하는 화합물은 이러한 심혈관질환 및 신경계질환 상태를 치료하는데 유용할 것이다.
- [0009] 나트륨 이온 통로 억제제인 플레카나이드(Flecainide), 리도카인(lidocaine), 아미오다론(amiodarone) 등을 후기 나트륨 전류의 증가에 의한 심장 질환 치료제로 개발하고자 하는 시도가 있었다. 그러나 어떤 약물도 후기 나트륨 전류만 선택적으로 저해하지 못했기 때문에 대부분 실패하였다. 따라서 후기 나트륨 전류의 증가에 의한 심장 질환을 치료하기 위한 약물은 초기 전류와 후기 전류를 구별하여야 안전성 및 약효를 확보할 수 있다. Late I_{Na} (후기 나트륨 흐름)가 증가와 관련된 질환으로 선천적인 나트륨 통로의 돌연변이로 인한 LQT3 증후군(long QT3 syndrome), 부정맥, 협심증 등이 알려져 있다.
- [0010] LQT3 증후군은 Nav1.5를 구성하는 SCN5A 유전자에 돌연변이가 있을 때, 후기 나트륨 전류의 증가로 인해 QT 간극 연장이나 부정맥 등을 야기하는 질환이다.
- [0011] 협심증의 경우, 허혈성 심근 상태에서 후기 나트륨 전류가 증가하게 되면, 세포 내부의 나트륨 농도가 증가하게 되고 이는 나트륨-칼슘 교환을 통한 세포 내 칼슘 농도의 증가를 유발한다. 증가한 세포 내 칼슘 농도는 심장이 정상적으로 이완하지 못하게 하고, 이는 심실 확장기(ventricular diastolic)의 심근세포 부담(wall stress)과 확장말기 압력(end-diastolic pressure)를 증가시킨다. 이런 상황이 반복되면서 심내막하 영역(subendocardial region)에서의 허혈(ischemia)이 심화된다. 협심증의 치료에는 니트로글리세린(nitroglycerin), 아스피린, Ranexa(Ranolazine) 등의 약물 치료 또는 수술적 요법을 사용한다 (J. Cardiovasc Pharmacol. 2009 October; 54(4): 279-286. 10.1097/FJC.0b013e3181a11b9e7, J Mol Cell Cardiol. 2012 Mar; 52(3): 10.1016/j.yjmcc.2011.12.003, Trends in cardiovascular medicine 26(2016) 115-122, 10.1016/j.tcm.2015.05.006).

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0012] 본 발명은 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환을 예방 또는 치료하기 위한 방법을 제공하고자 하는 것이다.
- [0013] 또한, 본 발명은 심장의 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환을 예방 또는 치료하기 위한 방법을 제공하고자 하는 것이다.
- [0014] 또한, 본 발명은 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환의 예방 또는 치료에서 사용하기 위한 용도를 제공하고자 하는 것이다:

[0015] [화학식 1]



[0016]

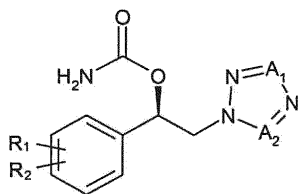
[0017] 상기 화학식 1에서, R_1 , R_2 , A_1 및 A_2 는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0018] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 심장의 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환의 예방 또는 치료에서 사용하기 위한 용도를 제공하고 자 하는 것이다

과제의 해결 수단

[0019] 본 발명은 치료학적 유효량의 하기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는, 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환의 예방 또는 치료용 약제를 제공한다:

[0020] [화학식 1]



[0021]

[0022] 상기 화학식 1에서,

[0023] R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_8 알킬, 할로- C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 티오알콕시 및 C_1-C_8 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0024] A_1 및 A_2 에서 어느 하나는 CH이며, 다른 하나는 N이다.

[0025] 또한, 본 발명은 치료학적 유효량의 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 1종 이상 포함하는, 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[0026] 또한, 본 발명은 치료학적 유효량의 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

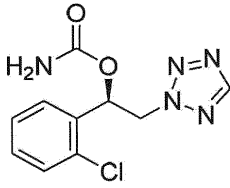
[0027] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을, 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환의 예방 또는 치료에서 사용하기 위한 용도를 제공한다.

[0028] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1에서 R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C_1-C_8 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0029] 일 구체예에서, 할로- C_1-C_8 알킬은 퍼플루오로알킬이다.

[0030] 본 발명의 다른 구체예에 따르면, 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물은 하기 화학식 2의 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르이다:

[0031] [화학식 2]



[0032]

[0033] 상기 화학식 1 및 2의 카바메이트 화합물의 제조는 당업계에서 화합물 합성에 관한 통상의 지식을 가진 자라면, 공지의 화합물들 또는 이로부터 용이하게 제조할 수 있는 화합물들을 사용하여 제조할 수 있다. 특히, 상기 화학식 1의 화합물의 제조 방법은 국제공개번호 WO 2006/112685 A1, WO 2010/150946 A1 및 WO 2011/046380 A2에 상세히 기재되어 있으며, 상기 문헌은 본 명세서에 참고로서 인용된다. 본원 화합물은 상기 문헌에 기재된 방법에 의해 화학적으로 합성될 수 있으나, 이는 하나의 예시적인 방법들을 제시하는 것에 지나지 않으며, 필요에 따라 단위 조작의 순서 등이 선택적으로 바뀔 수 있는 것으로서, 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0034] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 초기 나트륨 전류(fast sodium current)에 비하여 후기 나트륨 전류(late sodium current, INaL)를 보다 선택적으로 억제하며, 이는 후술하는 실시예에서 구체적으로 확인된다.

[0035] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환은 신경계 질환 또는 심혈관 질환일 수 있다. 구체적으로, 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환은 심장의 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환일 수 있다.

[0036] 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물은 심장의 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다. 본 발명의 일 구체예에 따르면, 심장의 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환의 예로는 긴 QT3 증후군(long QT3 syndrome), 부정맥, 협심증, 심방세동, 심실성 빈맥, 심실세동, 심부전 및 비대성 심근병증을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 보다 구체적으로, 심장의 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환은 특히 긴 QT3 증후군, 부정맥 또는 협심증이다.

[0037] 긴 QT 증후군 또는 LQT 증후군은 이온 채널이라 불리는 심장 세포에서의 단백질 구조 및 이온 채널의 활성을 조정하는 단백질 구조의 기능장애에 의해 유발된다. 이들 채널은 칼륨, 나트륨 및 칼슘 분자와 같은 이온의 흐름을 제어한다. 세포 내외의 이들 이온의 흐름은 심장의 전기 활성을 생성한다. 이들 채널의 이상은 후천성 또는 유전성일 수 있다.

[0038] 긴 QT 증후군의 유전성 형태는 전기 재분극을 제어하는 이온 채널 또는 이온 채널 조정제 중 하나를 생산 또는 코딩하는 몇몇 유전자 중 1개에서 돌연변이가 발생하는 경우에 일어난다. 이 중에서, 특히, 긴 QT3 증후군은 SCN5A 유전자의 돌연변이로부터 기인한다. 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 긴 QT3 증후군의 증상은 비정상적인 심박동, 이에 이어지는 실신, 발작 및 급사로 구성되는 그룹 중에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0039] 부정맥은 임의의 비정상적 심박수를 지칭한다. 서맥은 비정상적으로 느린 심박수를 지칭하는 반면, 빈맥은 비정상적으로 빠른 심박수를 지칭한다. 본 명세서에서, 부정맥의 치료는 심실상성 빈맥, 예컨대 심방 세동, 심방 조동, AV 결절성 회귀성 빈맥, 심방성 빈맥 및 특발성 심실성 빈맥, 심실 세동, 조기홍분 증후군 및 토르사드 드 포인트(TdP)를 포함한 심실성 빈맥(VT)의 치료를 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 부정맥의 증상은 경미한 가슴 두근거림(palpitation), 흉통(chest pain), 실신(syncope) 및 돌연사로 구성되는 그룹 중에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0040] 협심증은 허혈성 심근 상태에서 후기 나트륨 전류가 증가하게 되면, 세포 내부의 나트륨 농도가 증가하게 되고 이는 나트륨-칼슘 교환을 통한 세포 내 칼슘 농도의 증가를 유발한다. 증가한 세포 내 칼슘 농도는 심장이 정상적으로 이완하지 못하게 하고, 이는 심실 확장기(ventricular diastolic)의 심근세포 부담(wall stress)과 확장말기 압력(end-diastolic pressure)을 증가시킨다. 이런 상황이 반복되면서 심내막하(subendocardial region)에서의 허혈(ischemia)이 심화된다. 본 명세서에서, 협심증의 치료는 협심증 안정형 협심증, 불안정형 협심증, 운동 유발 협심증의 치료를 포함하는 것으로 의도된다.

[0041] 상기 질환의 예방 또는 치료를 위한 본 화합물의 투여량은 통상적으로 질환의 중증도, 치료 대상의 체중 및 대사 상태에 따라 달라질 것이다. 개개의 환자에 대한 "치료학적 유효량(therapeutically effective amount)"은

상기한 약리학적 효과, 즉 치료 효과를 달성하는데 충분한 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다. 본원 화합물의 치료학적 유효량은 인간에게 투여시 1일 1회 투여시, 유리형 기준으로, 50 내지 500 mg, 50 내지 400 mg, 50 내지 300 mg, 100 내지 400 mg, 100 내지 300 mg, 50 내지 200 mg, 또는 100 내지 200 mg이다.

[0042] 본 발명의 화합물은 경구, 비경구, 정맥내, 근육내, 피하 또는 직장 투여와 같이, 치료제의 투여에 사용되는 통상적인 방법으로 투여할 수 있다.

[0043] 본 발명의 일 구체예에 따른 약제 또는 약제학적 조성물은 치료학적 유효량의 상기 본원 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물을 포함할 수 있다.

[0044] 상기 화학식 1의 카바메이트 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염에는, 예를 들어, 독립적으로, 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비타르트레이트, 칼슘아세테이트, 캄실레이트, 카르보네이트, 시트레이트, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜로일아르사닐레이트, 핵실레조르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로겐카르보네이트, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말리에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸니트레이트, 메틸셀페이트, 무케이트, 납실레이트, 니트레이트, 파모에이트 (엠보네이트), 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락트유로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 석시네이트 또는 헤미-석시네이트, 셀페이트 또는 헤미-셀페이트, 탄네이트, 타르트레이트, 옥살레이트(oxalate) 또는 헤미-타르트레이트, 테오클레이트, 트리에티오다이드, 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민, 프로카인, 알루미늄, 암모늄, 테트라메틸암모늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연 등이 포함된다.

[0045] 본 발명의 일 구체예에 따른 상기 약제 또는 약제학적 조성물은 경구 또는 비경구로 투여할 수 있고, 비경구 투여인 경우에는 정맥내 주입, 피하 주입, 근육 주입, 복강 주입, 내피 투여, 국소 투여, 비내 투여, 질내 투여, 폐내 투여 및 직장내 투여 등으로 투여할 수 있다. 경구 투여시, 일 구체예에 따른 약학적 조성물은 활성 약제를 코팅하거나 위에서의 분해로부터 보호되도록 제형화될 수 있다. 또한, 상기 조성물은 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수 있다. 투여되는 경로는 치료 대상의 일반적인 조건 및 연령, 치료 조건의 성질 및 선택되는 활성 성분에 따라 달라질 수 있다.

[0046] 본 발명의 일 구체예에 따른 상기 약제 또는 약제학적 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하며, 보통으로 숙련된 의사는 소망하는 치료 또는 예방에 효과적인 투여량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 일 구체예에 따른 상기 약학적 조성물은 한 번 또는 여러 번의 투여량으로 투여될 수 있으며, 예를 들어, 하루 1회 내지 4회로 나누어 투여될 수 있다. 일 구체예에 따른 상기 약제학적 조성물은 화학식 1의 화합물을 유리형 기준으로, 50 내지 500 mg, 50 내지 400 mg, 50 내지 300 mg, 100 내지 400 mg, 100 내지 300 mg, 50 내지 200 mg, 또는 100 내지 200 mg 포함할 수 있다.

[0047] 일 구체예에 따른 상기 약학적 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때, 제형은 오일 또는 수성 매질중의 용액, 현탁액 또는 유화액 형태이거나 엑스제, 분말제, 과립제, 정제 또는 캡슐제 형태일 수도 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다. 또한, 상기 약학적 조성물은 좌약, 스프레이, 연고, 크림, 젤, 흡입제 또는 피부 패치의 형태로 투여될 수 있다. 또한 상기 약학적 조성물은 포유동물 투여용, 더 바람직하게는 인간 투여용으로 제조될 수 있다.

[0048] 약제학적으로 허용되는 담체는 고체이거나 액체일 수 있으며, 부형제, 향산화제, 완충액, 정균제, 분산제, 흡착제, 계면활성제, 결합제, 방부제, 붕해제, 감미제, 향미제, 활택제, 방출조절제, 습윤제, 안정화제, 현탁화제 및 윤활제에서 선택되는 1종 이상일 수 있다. 또한, 약제학적으로 허용되는 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로오스 용액, 말토텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있다.

[0049] 일 구체예에서, 적절한 부형제(filler)로는, 당(예컨대, 텍스트로스, 수크로스, 말토스 및 락토스), 전분(예컨대, 옥수수 전분), 당-알코올(예컨대, 만니톨, 솔비톨, 말티톨, 에리스리톨 및 자일리톨), 전분 가수분해물(starch hydrolysates)(예컨대, 텍스트린 및 말토텍스트린), 셀룰로스 또는 셀룰로스 유도체 (예컨대, 미세결정 셀룰로스) 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

- [0050] 일 구체예에서, 적절한 결합제(binder)로는, 포비돈, 코포비돈, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 젤라틴, 검류, 수크로스, 전분 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0051] 일 구체예에서, 적절한 방부제(preservative)로는, 벤조산, 소듐 벤조에이트, 벤질 알콜, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 클로르부톨, 갈레이트, 하이드록시벤조에이트, EDTA 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0052] 일 구체예에서, 적절한 붕해제(disintegrant)로는, 전분 글리콜레이트 소듐염(sodium starch glycolate), 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 가교된 카르복시메틸셀룰로스, 전분, 미세결정질 셀룰로스 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0053] 일 구체예에서, 적절한 감미제로는 수크랄로스, 사카린, 소듐 또는 포타슘 또는 칼슘 사카린, 아세설팜 포타슘 또는 소듐 시클라메이트, 만니톨, 프럭토스, 수크로스, 말토스 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0054] 일 구체예에서, 적절한 활택제(glidant)로는 실리카, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 탈크 등을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0055] 일 구체예에서, 적절한 윤활제(lubricant)로는, 장쇄 지방산 및 그 염, 예컨대, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산, 탈크, 글리세라이드 왁스 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0056] 본 명세서에 사용된 용어 "대상체"는 예방 또는 치료의 객체가 되는 동물, 바람직하게는 포유동물(예컨대, 영장류(primates)(예를 들어, 사람), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 쥐, 마우스 등), 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.
- [0057] 본 명세서에 사용된 용어 "예방하다(prevent)", "예방하는(preventing)" 및 "예방(prevention)"은 질병에 걸릴 가능성을 감소시키거나 가능성을 제거하는 것이다.
- [0058] 본 명세서에 사용된 용어 "치료하다(treat)", "치료하는(treating)" 및 "치료(treatment)"는 질병 및/또는 이의 수반되는 증상을 모두 또는 일부 제거하는 것이다.

발명의 효과

- [0059] 본 발명의 화합물은 초기 나트륨 전류에 비하여 후기 나트륨 전류를 보다 선택적으로 저해하는 효과를 나타내는 바, 심장의 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환의 치료에 있어서 기존의 약물에 비해 안전성 및 차별성을 보인다. 따라서 본 발명에 따른 약제 및 약제학적 조성물은 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환, 구체적으로는 심장의 후기 나트륨 전류의 증가와 관련된 질환, 더 구체적으로는 긴 QT3 증후군, 부정맥, 협심증, 심방세동, 심실성 빈맥, 심실세동, 심부전 및 비대성 심근병증을 효율적으로 예방 또는 치료할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0060] 도 1은 제조예에서 제조된 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르(이하에서 "시험 화합물"이라 한다) 및 대조 화합물의 초기 나트륨 전류 및 후기 나트륨 전류 각각에서의 농도별 억제율을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0061] 이하에서 본원 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 하나 이상의 구체예를 예시적으로 설명하기 위한 것일 뿐 발명의 범위가 이들에 의해서 한정되는 것은 아니다.
- [0062] **제조예: 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르의 제조**
- [0063] 카르바산 (R)-1-(2-클로로페닐)-2-테트라졸-2-일)에틸 에스테르(시험 화합물)를 국제공개번호 WO 2010/150946호의 제조예 50에 기재된 방법에 따라 제조하였다.
- [0064] **실시예 1: 심장의 후기 나트륨 전류(late sodium current)의 증가의 억제 효과에 대한 전기생리학 실험**
- [0065] 상기 제조예에서 제조한 시험 화합물이 나이브(naive) 인간 재조합 나트륨 이온 통로 Nav1.5(hNav1.5) 채널의 초기 전류(fast current)와 후기 전류(late current)에 미치는 영향을 확인하기 위해서 전 세포 패치 클램프

(whole cell patch clamp) 기법을 이용하였다(Journal of pharmacological and Toxicological methods 81 (2016) 251-262, 10.1016/j.vascn.2016.03.009). 약행성 Nav1.5 채널을 연구하기 위해 HEK293 세포에 인간 Nav1.5 채널을 코딩하고 있는 SCNA5A (Gene ID: 6331, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6331>)가 안정적으로 발현되어 있는 세포주를 사용하였다.

[0066] Pulse-protocol을 이용하여 채널의 초기 전류(fast current)와 후기 전류(late current)에서 시험 화합물이 Nav1.5 채널에 미치는 영향을 측정하였으며, 이를 통해 화합물의 초기 전류와 후기 전류의 저해 정도 차이를 확인하였다. 후기 전류의 경우 초기 전류에 비해 현저히 작은 전류 크기를 나타내기 때문에, 이를 증가시키기 위해 후기 나트륨 전류 활성화제인 veratridine 10uM을 외부용액(external solution)에 첨가한 뒤 측정을 진행하였다. Pulse-protocol은 -120mV의 고정 전압(holding potential)에서 -15mV로 385ms간 자극을 준 다음, 다시 -120mV의 고정 전압으로 돌아오는 프로토콜을 사용하였으며, -15mV 자극과 함께 발생하는 전류(초기 전류)와 -120mV로 돌아가기 직전의 전류(후기 전류)를 측정하였다. 이렇게 구성된 pulse-protocol을 매 10초 간격(0.1Hz)로 적용하여 초기 전류와 후기 전류에서의 약물 저해 효과를 확인하였다.

[0067] 실험에 사용된 외부용액의 조성은 다음과 같다: 137mM NaCl, 4mM KCl, 1.8mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 10mM HEPES, 11mM D-Glucose, pH 7.4(NaOH), 280mOsm.

[0068] 실험에 사용된 내부용액(internal solution)의 조성은 다음과 같다: 130mM CsCl, 1mM MgCl₂, 7mM NaCl, 5mM HEPES, 5mM EGTA, pH 7.2 (CsOH), 270mOsm.

[0069] [표 1]

[0070] 각 약물의 초기 전류 및 후기 전류의 저해 정도(%)

농도(μM)	시험 화합물		카바마제핀		라모트리진	
	초기	후기	초기	후기	초기	후기
10	3.0%	11.4%	7.7%	20.4%	8.3%	10.7%
30	5.7%	24.0%	12.3%	36.2%	16.6%	32.9%
100	13.0%	33.9%	24.5%	65.4%	29.0%	56.7%
300	26.2%	49.8%	51.4%	86.9%	51.2%	80.1%

[0071]

[0072] [표 2]

[0073] 각 약물의 후기 전류/초기 전류 저해 비율

농도(μM)	시험 화합물	카바마제핀	라모트리진
10	3.8	2.6	1.3
30	4.2	2.9	2.0
100	2.6	2.7	2.0
300	1.9	1.7	1.6

[0074]

[0075] 비교 화합물로 사용된 카바마제핀 및 라모트리진은 심장의 나트륨 이온 통로(sodium channel)을 저해하는 것으로 알려져 있다. 표 1은 시험 화합물 및 비교 화합물(대조군)의 농도별 초기 전류 및 후기 전류의 저해 정도(%)를 나타낸 것이고, 표 2는 각 약물의 농도별 후기 전류/초기 전류 저해 비율을 나타낸 것이다. 표 2의 결과에 따르면 시험 화합물은 약효 농도 범위의 농도에서 비교 화합물에 비하여 초기 나트륨 전류 대비 후기 나트륨 전류를 보다 선택적으로 저해하는 것으로 나타났다. 따라서 시험 화합물은 후기 나트륨 전류의 증가로 나타나는 LQT3 증후군, 부정맥, 협심증 등의 증상 완화에 사용될 수 있으며, 후기 나트륨 전류를 보다 선택적으로 저해하기 때문에 대조군으로 사용된 약물에 비해 안전성 및 차별성을 보인다고 할 수 있다.

도면

도면1

