



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년06월28일

(11) 등록번호 10-1751378

(24) 등록일자 2017년06월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 491/20 (2006.01) *A61K 31/407* (2006.01)
C07D 491/22 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2011-7031238
 (22) 출원일자(국제) 2010년06월28일
 심사청구일자 2015년06월26일
 (85) 번역문제출일자 2011년12월28일
 (65) 공개번호 10-2012-0101980
 (43) 공개일자 2012년09월17일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2010/040187
 (87) 국제공개번호 WO 2011/002708
 국제공개일자 2011년01월06일
 (30) 우선권주장
 61/221,424 2009년06월29일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 WO2006110917 A2*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 제논 파마슈티칼스 인크.
 캐나다 브이5지 4더블유8 브리티시 컬럼비아 버나비 길모어 웨이 3650
 (72) 발명자
 차피브, 미카일
 캐나다 브이5에이치 4브이9 브리티쉬 컬럼비아주 버나비 헤이젤 스트리트 1403 4788
 푸, 지안민
 캐나다 브이3이 3비6 브리티쉬 컬럼비아주 코퀴틀람 쿤데트 크레센트 3170
 카듀스, 진-자크
 캐나다 브이5비 1피6 브리티쉬 컬럼비아주 버나비 이스트 헤이스팅스 스트리트 #7 5090
 (74) 대리인
 양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 7 항

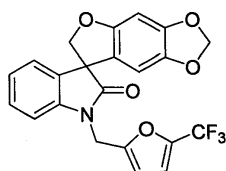
심사관 : 감유림

(54) 발명의 명칭 스피로-옥스인돌 화합물의 거울상이성질체 및 치료제로서의 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물의 (S)-거울상이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 용매화물 또는 전구약물에 관한 것이다. 상기 (S)-거울상이성질체는 전압-게이팅 나트륨 채널의 조절에 의해 개선 또는 완화되는 질환 또는 병태, 예컨대 통증의 치료에 유용하다.

<화학식 I>



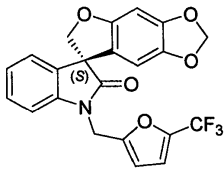
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I-S를 갖는 1'-{[5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 (S)-거울상이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 용매화물.

<화학식 I-S>



청구항 2

치료 유효량의 제1항의 (S)-거울상이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 용매화물을 포함하는, 포유동물에서 통증을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 통증이 신경병증성 통증, 염증성 통증, 내장통, 암 통증, 치통, 화학요법 통증, 외상통, 수술통, 분만통, 신경원성 방광 통증, 궤양성 결장염 통증, 만성 통증, 지속 통증, 말초 매개성 통증, 중추 매개성 통증, 만성 두통, 편두통, 부비동 두통, 긴장성 두통, 환지통, 말초 신경 손상 통증, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

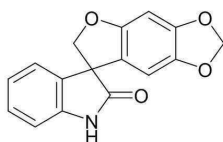
청구항 4

제2항에 있어서, 상기 통증이 HIV, HIV 치료 유도된 신경병증, 열 민감증, 사르코이드증, 과민성 장 증후군, 크론(Crohn)병, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 소양증, 고콜레스테롤혈증, 양성 전립선 비대증, 당뇨병성 신경병증, 말초 신경병증, 류마티스 관절염, 골관절염, 발작성 근육긴장이상, 근무력증 증후군, 근긴장증, 악성 이상고열, 낭성 섬유증, 가성알도스테론증, 횡문근융해증, 양극성 우울증, 불안, 정신분열증, 일시 발작성 통증 장애, 암, 간질, 부분적 및 전신적 긴장성 발작, 하지 불안 증후군, 부정맥, 졸중 또는 신경 외상에 의해 유발된 허혈성 병태, 빈맥, 심방 세동 및 심실 세동으로부터 선택된 질환 또는 병태와 연관된 것인 제약 조성물.

청구항 5

치료 유효량의 제1항의 (S)-거울상이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 용매화물을 포함하는, 포유동물에서 소양증을 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 6

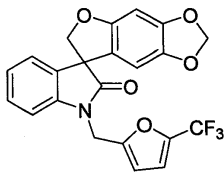


(a) 화학식 I의 화합물을 2-브로모메틸-5-트리플루오로메틸푸란으로 처리하여 하기 화학식 I의 화합물을 형성하는 단계; 및

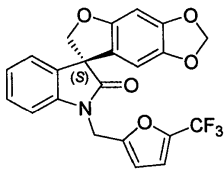
(b) 화학식 I의 화합물로부터 키랄 고압 액체 크로마토그래피 또는 모사 이동층 크로마토그래피에 의해 (S)-거울상이성질체 1'-{[5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 분리하는 단계

를 포함하는, 하기 화학식 I-S를 갖는 1'-{[5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 (S)-거울상이성질체를 제조하는 방법.

<화학식 I>



<화학식 I-S>



청구항 7

제2항에 있어서, 통증이 삼차 신경통, 대상포진후 신경통, 가족성 지단홍통증, 원발성 홍반통, 가족성 직장통 또는 섬유근통인 제약 조성물,

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

발명의 설명

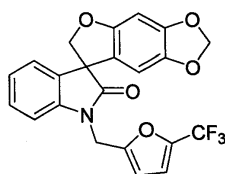
기술 분야

[0001] 본 발명은 스피로-옥스인돌 화합물의 특정 거울상이성질체에 관한 것이며, 특히 포유동물, 바람직하게는 인간에서 전압-게이팅 나트륨 채널의 조절, 바람직하게는 억제에 의해 개선 또는 완화되는 질환 또는 병태의 치료를 위한, 인간 또는 수의학적 치료법에서의 거울상이성질체의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] PCT 공개 특허 출원 제WO 2006/110917호 (그의 개시물 전문은 본원에 참고로 포함됨)는 특정 스피로-옥스인돌 화합물, 특히 1'-([5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일]메틸)스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온, 즉 하기 화학식 I의 화합물을 개시한다.

[0003] <화학식 I>



[0004]

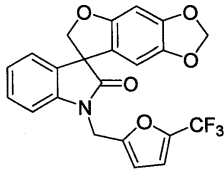
[0005] 이들 화합물은 포유동물, 바람직하게는 인간에서 전압-게이팅 나트륨 채널의 조절, 바람직하게는 억제에 의해 개선 또는 완화되는 질환 또는 병태, 예컨대 통증의 치료에 유용한 것으로서 상기 문헌에 개시된다.

발명의 내용

[0006] 본 발명의 요약

[0007] 본 발명은, 하기 화학식 I의 화합물의 (S)-거울상이성질체 및 (R)-거울상이성질체가 전압-게이팅 나트륨 채널 활성의 억제에 대해 상이한 효력을 나타낸다는 발견에 관한 것이다.

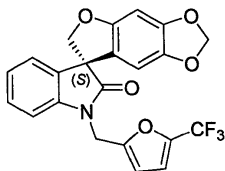
[0008] <화학식 I>



[0009]

[0010] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 1'-{[5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온의 (S)-거울상이성질체, 즉 하기 화학식 I-S를 갖는 (S)-거울상이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 용매화물 또는 전구약물을 제공한다. 바람직하게는, (S)-거울상이성질체는 (R)-거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않는다.

[0011] <화학식 I-S>



[0012]

[0013] 또다른 측면에서, 본 발명은, 바람직하게는 (R)-거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않는 상기 제시된 (S)-거울상이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 용매화물 또는 전구약물, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0014] 한 실시양태에서, 본 발명은, 제약상 허용되는 담체 중에 바람직하게는 (R)-거울상이성질체를 함유하지 않는 상기 제시된 (S)-거울상이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 용매화물 또는 전구약물을, 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간에게 투여하는 경우 통증과 관련된 질환 또는 병태를 치료하기에 효과적인 양으로 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0015] 또다른 측면에서, 본 발명은, 바람직하게는 (R)-거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않는 상기 제시된 (S)-거울상이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 용매화물 또는 전구약물, 및 하나 이상의 기존의 다른 요법들과 함께, 또는 이들의 임의의 조합으로서, 기존 또는 향후의 약물 요법 효능을 증가시키거나 또는 기존 또는 향후의 약물 요법과 관련된 이상 반응을 감소시키는 제약 요법을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은, 바람직하게는 (R)-거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않는 상기 제시된 (S)-거울상이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 용매화물 또는 전구약물을, 본 발명에 열거된 징후들에 대해 확립된 요법 또는 향후의 요법과 조합한 제약 조성물에 관한 것이다.

[0016] 또다른 측면에서, 본 발명은 통증, 우울증, 심혈관 질환, 호흡기 질환, 정신 질환, 신경 질환 및 발작, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 병태의 치료가 필요한 포유동물에게 상기 제시된 바와 같은 치료 유효량의 (S)-거울상이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물, 바람직하게는 인간에서 상기 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0017] 또다른 측면에서, 본 발명은, 통증의 치료가 필요한 포유동물에게 치료 유효량의, 바람직하게는 (R)-거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않는 상기 제시된 (S)-거울상이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 통증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0018] 또다른 측면에서, 본 발명은, 하나 이상의 전압-게이팅 나트륨 채널 (Na_v1.1, Na_v1.2, Na_v1.3, Na_v1.4, Na_v1.5, Na_v1.6, Na_v1.7, Na_v1.8, 또는 Na_v1.9 전압-게이팅 나트륨 채널이 포함되나, 이들로 한정되지는 않음) 단백질의

활성화 또는 과다활성이 질환, 병태 또는 장애에 관여하는 질환, 병태 또는 장애의 치료 또는 그의 중증도 감소가 필요한 포유동물에게 치료 유효량의, 바람직하게는 (R)-거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않는 상기 제시된 (S)-거울상이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료하거나 또는 그의 중증도를 감소시키는 방법을 제공한다.

[0019] 또다른 측면에서, 본 발명은 포유동물, 바람직하게는 인간에서 전압-게이팅 나트륨 채널의 활성화와 관련된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 따라서, 본 발명은, 전압-게이팅 나트륨 채널의 조절, 바람직하게는 억제에 의해 개선 또는 완화되는 질환 또는 병태의 치료가 필요한 포유동물에게 치료 유효량의, 바람직하게는 (R)-거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않는 상기 제시된 (S)-거울상이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물, 바람직하게는 인간에서 상기 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 질환 또는 병태의 예에는, 임의의 성질 및 기원의 통증, HIV 관련 통증, HIV 치료 유도된 신경병증, 삼차 신경통, 대상포진후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 복합 부위 통증 증후군 (CRPS), 발작성 극심 통증 장애 (PEPD), 유디니아(eudynia), 열 민감증, 사르코이드증, 과민성 장 증후군, 크론 (Crohn)병, 다발성 경화증 (MS) 관련 통증, MS 관련 운동기능 손상, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 소양증, 고콜레스테롤혈증, 양성 전립선 비대증, 말초 신경병증, 관절염, 류마티스 관절염, 골관절염, 발작성 근육긴장이상, 주기성 근육마비, 근무력증 증후군, 근긴장증, 악성 이상고열, 남성 섬유증, 가성알도스테론증, 횡문근융해증, 양극성 우울증, 불안, 정신분열증, 뉴런 또는 근육 과잉 민감성을 촉진시키는 살충제 또는 다른 작용제로의 노출에 의한 질병, 가족성 흥반통, 속발성 흥반통, 가족성 직장통, 가족성 안면 통증, 편두통, 두통, 신경통 유사 두통, 가족성 편마비 편두통, 두부 통증과 관련된 병태, 부비동 두통, 긴장성 두통, 환지통, 말초 신경 손상, 압, 간질, 부분적 및 전신적 긴장성 발작, 하지 불안 증후군, 부정맥, 섬유근통, 졸중, 녹내장 또는 신경 외상에 의해 유발된 허혈성 병태하에서의 신경보호, 빈맥, 심방 세동 및 심실 세동이 포함되나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0020] 또다른 측면에서, 본 발명은, 포유동물 내의 전압-게이팅 나트륨 채널의 이온 유입의 억제에 의한 질환 또는 병태의 치료가 필요한 포유동물에게 치료 유효량의, 바람직하게는 (R)-거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않는 상기 제시된 (S)-거울상이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물, 바람직하게는 인간에서 포유동물 내의 전압-게이팅 나트륨 채널의 이온 유입의 억제에 의해 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0021] 또다른 측면에서, 본 발명은, 세포를 바람직하게는 (R)-거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않는 상기 제시된 (S)-거울상이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 용매화물 또는 전구약물과 접촉시키는 것을 포함하는, 포유동물에서 세포 내의 전압-게이팅 나트륨 채널을 통한 이온 유입을 감소시키는 방법을 제공한다.

[0022] 본 발명은, 전압-게이팅 나트륨 채널의 활성화와 관련된 질환 또는 병태의 치료용 의약 조성물 제조에서의, 바람직하게는 (R)-거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않는 상기 제시된 (S)-거울상이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 용매화물 또는 전구약물의 용도를 추가로 제공한다. 따라서, 본 발명은, 전압-게이팅 나트륨 채널의 조절, 바람직하게는 억제에 의해 개선 또는 완화되는 질환 또는 병태의 치료용 의약 조성물 제조에서의, 바람직하게는 (R)-거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않는 상기 제시된 (S)-거울상이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 용매화물 또는 전구약물의 용도를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0023] 하기 도면은 본 명세서의 일부를 형성하고, 본 발명의 특정 측면을 추가로 입증하기 위해 포함된다. 본원에 제시된 특정 실시양태의 상세한 설명과 함께 하기 도면들 중 하나 이상을 언급함으로써, 본 발명은 보다 잘 이해될 수 있다.

도 1은 본원의 생물학적 실시예 1의 구아니딘 유입 분석법에서의 (S)- 및 (R)-거울상이성질체에 대한 농도-반응 관계를 나타낸다.

도 2는 본원의 생물학적 실시예 3의 염증성 통증 모델에서의 경구 투여에 따른 (S)- 및 (R)-거울상이성질체의 효능 비교를 나타낸다.

도 3은 본원의 생물학적 실시예 3의 신경병증성 통증 모델에서의 국소 투여에 따른 (S)- 및 (R)-거울상이성질체의 효능 비교를 나타낸다.

도 4는 생물학적 실시예 7에 기재된 생체내 분석법의 비처치된 마우스에서의 히스타민-유도된 가려움증의 시간

경과를 나타낸다. 데이터는 평균치 $\pm$ SD의 가려움증 바우트(bout)로서 표현하였다.

도 5는 국소 적용된 연고 (8%(w/v)의 (S)-거울상이성질체를 함유함)의 히스타민-유도된 가려움증에 대한 효능을 나타낸다. 데이터는 평균치 $\pm$ SD의 가려움증 바우트로서 표현하였다.

도 6은 국소적으로보다는 경구적으로 투여되는 경우의 히스타민-유도된 가려움증에 대한 (S)-거울상이성질체의 효능을 나타낸다. 데이터는 평균치 $\pm$ SD의 가려움증 바우트로서 표현하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 정의

[0025] 본 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용된 바와 같이, 반대로 명시되지 않는 한, 하기 용어는 다음과 같이 명시된 의미를 갖는다:

[0026] "무통각증"은 정상적으로는 통증을 유발하는 자극에 대한 반응에서 통증이 유발되지 않는 상태를 지칭한다.

[0027] "이질통"은 정상적으로는 해롭지 않은 감각, 예컨대 압박감 또는 가벼운 접촉에 의해 통증을 지각하는 병태를 지칭한다.

[0028] "거울상이성질체"는, 상이한 공간 배치를 갖는 2가지의 상이한 이성질체 형태로 존재할 수 있는 비대칭 분자를 지칭한다. 거울상이성질체를 명시하거나 또는 지칭하기 위해 사용된 다른 용어에는, "입체이성질체" (모든 거울상이성질체는 입체이성질체이지만 모든 입체이성질체가 거울상이성질체는 아님에도, 키랄 중심 주위의 상이한 배열 또는 입체화학적 때문에) 또는 "광학 이성질체" (순수한 거울상이성질체의 광학 활성 (상이한 순수한 거울상이성질체들은 평면-편광을 상이한 방향으로 회전시키는 능력이 있음)때문에)가 있다. 거울상이성질체는 대칭 평면을 갖지 않기 때문에, 이들은 이들의 거울 상과 동일하지 않고; 2가지 거울상이성질체 형태로 존재하는 분자는 키랄성이고, 이는 이들이 "왼손잡이" 및 "오른손잡이" 형태인 경우로 간주될 수 있음을 의미한다. 유기 분자의 키랄성에 대한 가장 흔한 원인은, 4개의 상이한 치환체 또는 기에 결합한 사면체 탄소의 존재에 있다. 이러한 탄소는 키랄 중심 또는 입체형성(stereogenic) 중심으로서 지칭된다. 입체형성 중심에서의 원자의 3차원 배열 (또는 배치)을 나타내는 방법은, 기들의 우선도의 배열을 지칭하는 것이다 (가장 저순위의 기는 가상의 관찰자로부터 떨어진 방향에 있음). 고순위에서 저순위로의 나머지 3개 기의 배열이 시계방향인 경우, 입체형성 중심은 "R" (또는 "D") 배치를 갖고, 상기 배열이 반시계방향인 경우, 입체형성 중심은 "S" (또는 "L") 배치를 갖는다.

[0029] 거울상이성질체는 동일한 실험식을 갖고, 일반적으로 이들의 반응, 물리적 특성 및 분광학적 특성에서 화학적으로 동일하다. 그러나, 거울상이성질체는 다른 비대칭 화합물에 대하여 상이한 화학적 반응성을 나타내고, 비대칭 물리적 방해에 대하여 상이하게 반응한다. 가장 흔한 비대칭 방해는 편광이다.

[0030] 거울상이성질체는 평면-편광을 회전시킬 수 있으므로, 거울상이성질체는 광학적으로 활성이다. 동일한 화합물의 2가지 상이한 거울상이성질체는 평면-편광을 반대 방향으로 회전시킬 것이며, 이에 따라 빛은 가상의 관찰자에 대해 왼쪽 또는 반시계방향 (이는 좌회전성 또는 "l"이거나, 또는 마이너스 또는 "-")임)으로 회전될 수 있거나, 또는 이는 오른쪽 또는 시계방향 (이는 우회전성 또는 "d"이거나, 또는 플러스 또는 "+"임)으로 회전될 수 있다. 광학 회전의 표식 (+) 또는 (-)는 R, S를 명시하는 것이 아니다. 동일한 양의 2가지 키랄 거울상이성질체의 혼합물은 라세미체 혼합물 또는 라세미체로 불리고, 기호 (+/-) 또는 접두사 "d,l"로 표시되며, 우회전성 및 좌회전성 형태의 혼합물을 나타낸다. 본원에 기재된 화학식 I의 화합물은 라세미체이다. 라세미체 또는 라세미체 혼합물은, 동일한 양의 (+) 및 (-) 형태가 존재하기 때문에 제로의 광학 회전을 나타낸다. 일반적으로, 단일 거울상이성질체가 존재하는 경우 편광이 오직 하나의 방향으로만 회전되므로, 단일 거울상이성질체는 광학적으로 순수한 것으로 지칭된다.

[0031] 기호 "R" 및 "S"는, 그의 키랄 중심(들)에 대한 분자의 절대 배치를 표시하는 데 사용된다. 상기 기호는 접두사 또는 접미사로서 나타낼 수 있고; 이들은 하이픈에 의해 거울상이성질체 명명에서 분리되거나 또는 분리되지 않을 수 있고; 하이픈으로 연결되거나 또는 연결되지 않을 수 있고; 괄호 표시되거나 또는 표시되지 않을 수 있다.

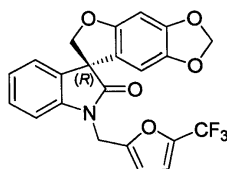
[0032] 기호 또는 접두사인 "(+) 및 (-)"는 화합물에 의한 평면-편광의 회전 표시를 나타내기 위해서 본원에 사용되며, (-)는 화합물이 좌회전성 (왼쪽으로 회전함)임을 의미한다. (+)의 접두사를 갖는 화합물은 우회전성 (오른쪽으로 회전함)이다.

[0033] 라세미체 화합물 또는 혼합물에 대한 언급시 사용되는 "분할" 또는 "분할하는"은, 라세미체를 그의 2가지 거울상이성질체 형태 (즉, (+) 및 (-); (R) 및 (S) 형태)로 분리하는 것을 지칭한다.

[0034] "거울상이성질체 초과량" 또는 "ee"는, 하나의 거울상이성질체가 나머지 거울상이성질체보다 과량으로 존재하는 생성물을 지칭하고, 각각의 거울상이성질체의 몰 분율에서의 절대적 차이량으로서 정의된다. 거울상이성질체 초과량은 전형적으로, 혼합물에 존재하는 다른 거울상이성질체에 대한 1가지 거울상이성질체의 백분율로서 표현된다. 본 발명의 목적을 위해, (S)-거울상이성질체가 80% 초과, 바람직하게는 90% 초과, 보다 바람직하게는 95% 초과, 가장 바람직하게는 99% 초과, 거울상이성질체 초과량으로 존재하는 경우, 본 발명의 (S)-거울상이성질체는 (R)-거울상이성질체를 "실질적으로 함유하지 않는 것"으로 간주된다.

[0035] 본원에 사용된 화합물 명명 프로토콜 및 구조 다이어그램은 ACD/네임(ACD/Name) 버전 9.07 소프트웨어 프로그램을 이용하는 I.U.P.A.C. 명명 시스템의 변형된 형태이다. 예를 들어, 본 발명의 요약에 상기 제시된 화학식 I의 화합물은, 본원에서 1'-{[5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온으로서 명명된다. 본 발명의 요약에 상기 제시된 바와 같은 상응하는 (S)-거울상이성질체, 즉 화학식 I-S의 (S)-거울상이성질체는, 본원에서 (S)-1'-{[5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온으로서 명명된다. 상응하는 (R)-거울상이성질체인 하기 화학식 I-R의 (R)-거울상이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 용매화물 또는 전구약물은, 본원에서 (R)-1'-{[5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온으로서 명명된다.

[0036] <화학식 I-R>



[0037]

[0038] "전구약물"은 생리적 조건하에 또는 가용매분해에 의해 생물학적으로 활성인 본 발명의 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 나타내도록 한다. 따라서, 용어 "전구약물"은 제약상 허용되는 본 발명의 화합물의 대사 전구체를 지칭한다. 전구약물은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우 불활성일 수 있으나, 생체내에서 활성인 본 발명의 화합물로 전환된다. 전형적으로, 전구약물은 생체내에서 (예를 들어, 혈액 중에서의 가수분해에 의해) 신속하게 변형되어 본 발명의 모 화합물을 생성한다. 전구약물 화합물은 종종 포유동물 유기체에서 용해도, 조직 친화성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다 (문헌 [Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)]을 참고함). 전구약물에 대한 논의는 문헌 [Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14] 및 [Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987] (이들 모두의 전문이 이 거명에 의해 본원에 포함됨)에 제공되어 있다.

[0039] 용어 "전구약물"은 또한 포유동물 대상체에게 투여되는 경우 생체내에서 본 발명의 활성 화합물을 방출하는 임의의 공유결합된 담체를 포함하도록 한다. 본 발명의 화합물의 전구약물은, 본 발명의 화합물에 존재하는 관능기를 통상적인 조작법으로 또는 생체내에서 본 발명의 모 화합물로 절단되도록 변형시켜 제조할 수 있다. 전구약물은, 본 발명의 화합물의 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여되었을 때 절단되어 각각 유리 히드록시기, 유리 아미노기 또는 유리 머캡토기를 형성하는 임의의 기에 히드록시기, 아미노기 또는 머캡토기가 결합된 본 발명의 화합물을 포함한다. 전구약물의 예에는 본 발명의 화합물에서의 알콜의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체, 또는 아민 관능기의 아마이드 유도체 등이 포함되나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0040] 본원에 개시된 본 발명은 또한 동위원소-표지된 (하나 이상의 원자가 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체됨) 본원에 개시된 (S)-거울상이성질체 및 (R)-거울상이성질체를 포함하도록 한다. 개시된 화합물로 혼입될 수 있는 동위원소의 예에는 수소, 탄소, 질소, 산소의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O 및 ^{18}F 가 포함된다. 이들 방사성표지된 화합물은, 예를 들어 전압-게이팅 나트륨 채널 상의 작용 부위 또는 방식을 특성화하거나 또는 전압-게이팅 나트륨 채널 상의 약리학상 중요한 작용 부위에 대한 결합 친화성을 특성화함으로써, 화합물의 효능을 결정 또는 측정하는 것을 돕는 데 유용할 수 있다. 동위원소-표지된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용할 수 있다. 특히, 방사성 동위원소 삼중수소 (즉,

³H) 및 탄소-14 (즉, ¹⁴C)는 이들의 혼입 용이성 및 편리한 검출 수단의 측면에서 본 발명의 목적에 유용하다. 특히 삼중수소 (³H)를 혼입한 방사성리간드는, 삼중수소가 긴 감쇠 반감기 및 상대적으로 저 에너지 방출을 가져 방사성동위원소가 비교적 안전하기 때문에, 전압-게이팅 나트륨 채널을 함유하는 막과의 리간드 결합 연구에 유용하다. 전형적으로, 방사성리간드는 비표지된 화합물의 수소를 삼중수소로 교환하여 제조된다. 특정 라세미체의 활성 및 불활성 거울상이성질체의 확인은, 비표지된 불활성 거울상이성질체가 분석에 추가되어 삼중수소화된 활성 거울상이성질체의 비-특이적 결합을 감소시키거나, 제거하거나, 또는 다르게는 제어할 수 있기 때문에, 리간드 결합 분석의 전개를 촉진시킨다.

[0041] 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉 ²H로의 치환은 보다 향상된 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 필요 투여량의 결과로, 특정 치료 이점을 제공할 수 있으며, 이에 따라 일부 상황에서 바람직할 수 있다.

[0042] 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O 및 ¹³N으로의 치환은, 기질 수용체 수용 능력을 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 연구에 유용할 수 있다. 동위원소-표지된 본 발명의 거울상이성질체는 일반적으로 당업자에게 공지된 통상의 기술에 의해 제조되거나, 또는 기존에 사용되던 표지되지 않은 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여, 본원에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0043] 본원에 개시된 본 발명은 또한, 개시된 거울상이성질체의 생체내 대사 생성물을 포함하도록 한다. 이러한 생성물은, 예를 들어 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스테르화 등 (주로 효소 방법에 의함)으로부터 생성될 수 있다. 따라서, 본 발명은, 본 발명의 거울상이성질체를 그의 대사 생성물이 생성되기에 충분한 기간 동안 포유동물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법에 의해 생성된 대사 생성물을 포함한다. 이러한 대사 생성물은, 방사성표지된 본 발명의 거울상이성질체를 검출가능한 투여량으로 동물, 예컨대 래트, 마우스, 기니아 피그, 원숭이 또는 인간에게 투여하고, 충분한 시간 동안 대사가 일어나도록 한 후에 그의 대사 생성물을 요, 혈액 또는 다른 생물학적 샘플로부터 분리시킴으로써 확인될 수 있다.

[0044] 본원에 사용된 "선택성" 및 "선택적인"은, 본 발명의 화합물이 채널들 간에 또는 채널들 중에서 또다른 전압-게이팅 나트륨 채널 (또는 나머지 군)과는 대조적으로 하나에 우선적으로 회합되는 경향에 대한 상대적 척도이다. 예를 들어, 선택성은 반응속도론 및 평형 결합 친화성의 비교 측정, 및/또는 전압-게이팅 나트륨 채널을 통한 이온 수송의 기능 측정에 의해 결정될 수 있다. 전압-게이팅 나트륨 채널과 화합물이 회합하는 경향은 다수의 상이한 기술에 의해 측정될 수 있고, 많은 회합 유형은 본원에 기타 개시된 바와 같이 당업자에게 공지되어 있다. 선택성은, 특정 방식으로 측정된 특정 유형의 회합에서 화합물이 다른 전압-게이팅 나트륨 채널들 중 하나 이상과는 대조적으로 특정 전압-게이팅 나트륨 채널에 대해 회합하려는 경향 또는 선호도를 보이는 것을 의미한다. 이러한 회합은 상이한 유형의 분석법 또는 상이한 측정 방식에 따라 다를 수 있다.

[0045] "안정한 거울상이성질체" 및 "안정한 구조물"은, 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로 분리하여 효과적인 치료제로 제제화하는 과정을 건디기에 충분한 강도를 갖는 화합물을 나타내도록 한다.

[0046] "포유동물"에는 인간, 및 실험용 동물 및 애완동물과 같은 가축 동물 (예를 들어, 고양이, 개, 돼지, 소, 양, 염소, 말 및 토끼) 및 야생동물과 같은 비-가축 동물 등이 포함된다.

[0047] "제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제"에는, 비-제한적인 예로 미국 식품 의약품 안전청, 캐나다 보건부 또는 유럽 의약품청에 의해 인간 또는 가축에게 사용하는 것이 허용가능한 것으로 승인된 임의의 보조제, 담체, 부형제, 활택제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 향미 증진제, 계면활성제, 습윤제, 분산화제, 현탁화제, 안정화제, 등장화제, 용매, 또는 유화제가 제한 없이 포함된다.

[0048] "제약 조성물"은 포유동물, 예를 들어 인간에게 생물학적으로 활성인 화합물을 전달하기 위해 본 발명의 화합물 및 당업계에서 일반적으로 허용되는 매질로 이루어진 제제를 지칭한다. 따라서, 이러한 매질에는 모든 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제가 포함된다.

[0049] 본 발명의 제약 조성물은 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다 (비-제한인 예로 미국 식품 의약품 안전청, 캐나다 보건부 또는 유럽 의약품청에 의해 인간 또는 가축에 사용가능한 것으로 승인받은 임의의 용매, 보조제, 생물학적 이용가능성 증진제, 담체, 활택제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 향미 증진제, 계면활성제, 습윤제, 분산화제, 현탁화제, 안정화제, 등장화제, 완충제 및/또는 유화제가 포함되나, 이들로 한정되지는 않음). 예시적인 제약상 허용되는 부형제에는

- [0050] 벤질 알콜
- [0051] 벤질 벤조에이트
- [0052] 카프틸로카프로일 마크로폴글리세리드 (예를 들어, 라브라솔(Labrasol)®)
- [0053] 디메틸아민 ("DMA")
- [0054] 에탄올
- [0055] 2-(2-에톡시에톡시)에탄올 (예를 들어, 트란스쿠톨(Transcutol)®)
- [0056] 글루코스 (용액)
- [0057] 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트 및 PEG-8 (폴리에틸렌 글리콜) 카프릴레이트/카프레이트 복합체 (예를 들어, 라브라솔®)
- [0058] 이소프로필 알콜
- [0059] 라우로일 마크로폴-32 글리세리드 (예를 들어, 겔루시레(Gelucire)® 44/14)
- [0060] 마크로폴-15 히드록시스테아레이트 (예를 들어, 솔루톨(Solutol)® HS15)
- [0061] 중간쇄 트리글리세리드 (예를 들어, 미글리올(Miglyol)® 810, 미글리올® 840 또는 미글리올® 812) 땅콩유
- [0062] 폴리소르베이스 80 (예를 들어, 트윈(Tween)® 80)
- [0063] 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)
- [0064] 폴리에틸렌 글리콜 400 (PEG400, 예를 들어 루트롤(Lutrol)® E 400)
- [0065] 폴리에틸렌 글리콜 6000
- [0066] 폴리옥실 35 피마자유 (예를 들어, 크레모포어(Cremophor)® EL)
- [0067] 폴리옥실 40 수소화 피마자유 (예를 들어, 크레모포어® RH 40)
- [0068] 프로필렌 글리콜 (PG)
- [0069] 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트 (카프리올® 90)
- [0070] 대두유
- [0071] 술포부틸에테르-β-시클로텍스트린 (예를 들어, 카피트솔(Capitsol)®)
- [0072] TPGS (α-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트)
- [0073] 물
- [0074] 이 포함되나, 이들로 한정되지는 않는다.
- [0075] 추가의 제약상 허용되는 부형제가 본원에 개시된다.
- [0076] 결정화는 종종 본 발명의 화합물의 용매화물을 생성한다. 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 중 하나 이상의 분자를 용매의 하나 이상의 분자와 함께 포함하는 응집물을 지칭한다. 용매는 물일 수 있고, 이 경우에 용매화물은 수화물일 수 있다. 별법으로, 용매는 유기 용매일 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 1수화물, 2수화물, 반수화물, 1.5수화물, 3수화물, 4수화물 등을 비롯한 수화물뿐만 아니라 상응하는 용매화된 형태로서 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 순수한 용매화물일 수 있고, 다른 경우에 본 발명의 화합물은 외래 물만을 보유할 수 있거나, 물과 일부 외래 용매의 혼합물일 수도 있다.
- [0077] "치료 유효량"은, 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여되는 경우 포유동물, 바람직하게는 인간에서 관심있는 질환 또는 병태를 하기에 정의된 바와 같이 효과적으로 치료하기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. "치료 유효량"을 구성하는 본 발명의 화합물의 양은 화합물, 병태 및 그의 중증도, 투여 방식 및 치료될 포유동물의 연령에 따라 달라질 수 있지만, 통상적으로 당업자의 지식 및 본 개시내용을 참조하여 당업자에 의해 결정될 수 있다.
- [0078] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 관심있는 질환 또는 병태를 앓고 있는 포유동물, 바람직하게는 인간에

서 관심있는 질환 또는 병태를 치료하는 것을 포함하며,

- [0079] (i) 특히 포유동물이 병태에 걸린 것으로 아직 진단되지 않았으나 그에 걸리기 쉬울 경우, 이러한 포유동물에서 발병하는 질환 또는 병태를 예방하는 것;
- [0080] (ii) 질환 또는 병태를 억제하는 것, 즉 그의 발병을 저지하는 것;
- [0081] (iii) 질환 또는 병태를 경감시키는 것, 즉 질환 또는 병태의 퇴화를 유발하는 것; 또는
- [0082] (iv) 질환 또는 병태로부터 유발된 증상을 경감시키는 것, 즉 하기에 언급되거나 또는 언급되지 않은 질환 또는 병태로부터 생긴 통증을 경감시키는 것을 포함한다.
- [0083] 본원에 사용된 용어 "개선시키는", "개선된", "완화시키는" 또는 "완화된"은 이들의 일반적으로 허용되는 정의로 주어져야 한다. 예를 들어, "개선시키다"는 일반적으로 개선시키기 전 병태에 비해 병태를 호전시키거나 또는 향상시키는 것을 의미한다. "완화"시키는 것은 일반적으로, 완화시키기 전 병태에 비해 보다 병태에 잘 견딜 수 있게 하는 것을 의미한다. 본원에 사용된 "개선시키는" 또는 "개선된"은, 질환 또는 병태가 본 발명의 화합물의 투여에 의해 호전되거나 또는 향상되는 것을 지칭한다. 본원에 사용된 "완화시키는" 또는 "완화된"은, 본 발명의 화합물의 투여에 의해 질환 또는 병태에 보다 잘 견딜 수 있게 되는 것을 지칭한다. 예를 들어, 통증을 "완화시키는 것"은 통증의 중증도 또는 양을 감소시키는 것을 포함할 것이다.
- [0084] 본원에 사용된 용어 "질환", "장애" 및 "병태"는 혼용될 수 있거나, 또는 특정 질병 또는 병태가 공지된 원인 물질을 갖지 않을 수 있으며 (그 결과, 병인이 아직 밝혀지지 않음), 이에 따라 아직 질환으로는 인정되지 않고 해로운 상태 또는 증후군으로만 인정된다는 점에서 상이할 수 있다 (여기서, 보다 많거나 적은 일련의 특정 증상들은 임상적에 의해 확인됨).
- [0085] 본 발명의 화합물의 유용성 및 시험
- [0086] 본 발명은, 1'-{[5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'-(1'H)-온의 (S)-거울상이성질체, 본 발명의 (S)-거울상이성질체를 사용하는 제약 조성물 및 방법, 및 전압-게이팅 나트륨 채널의 조절, 바람직하게는 억제에 의해 개선 또는 완화되는 질환 또는 병태, 바람직하게는 통증 및 소양증; 중추신경계 병태, 예컨대 간질, 하지 불안 증후군, 불안, 우울증 및 양극성 질환; 심혈관 병태, 예컨대 부정맥, 심방 세동 및 심실 세동; 신경근육 병태, 예컨대 근육 마비, 근긴장증 또는 파상풍; 졸중, 신경 외상 및 다발성 경화증에 대한 신경 보호; 및 채널병증, 예컨대 흥반통 및 가족성 직장통 증후군질환 및 증상에 관한 질환 및 병태의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 전압-게이팅 나트륨 채널 차단제 조절제, 특히 억제제, 바람직하게는 본 발명의 거울상이성질체를 투여함으로써 상기 질환 및 병태를 치료하기 위한 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0087] 일반적으로, 본 발명은, 포유동물에게 치료 유효량의 본 발명의 요약에 상기 제시된 (S)-거울상이성질체 (여기서, (S)-거울상이성질체는 전압-게이팅 나트륨 채널들 중 하나 이상의 활성을 조절함, 바람직하게는 억제함), 또는 그의 제약상 허용되는 용매화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물, 바람직하게는 인간을 치료하거나 또는 전압-게이팅 나트륨 채널의 활성과 관련된 질환 또는 병태, 특히 통증의 전개로부터 포유동물, 바람직하게는 인간을 보호하는 방법을 제공한다.
- [0088] 단백질의 전압-게이팅 나트륨 채널 부류가 광범위하게 연구되고 있으며, 수많은 필수적 인체 기능에 관여하는 것으로 나타났다. 이 분야의 연구에서, 채널 기능 및 활성에 주요 변화를 초래하여 결국 주요 병리생리학적 상태를 유발시킬 수 있는 알파 서브유닛의 변이체가 확인되었다. 또한, 염증제 또는 염증성 요소를 통해 간접적으로 과량의 나트륨 유입이 발생하여, 과잉 민감성을 일으킬 수 있다. 기능적 측면에서, 상기 단백질 부류는 치료적 개입을 위해 가장 우선적으로 고려된다. 전압-게이팅 나트륨 채널 단백질 Na_v1.1 및 Na_v1.2는 뇌에서 고도로 발현되고 (문헌 [Raymond, C.K., et al., J. Biol. Chem. (2004), 279(44):46234-41]을 참고함), 정상적인 뇌 기능에 필수적이다.
- [0089] 인간에서, Na_v1.1 및 Na_v1.2에서의 돌연변이는 간질 상태를 일으키고, 일부 경우에는 정신 쇠약 및 편두통을 일으킨다 (문헌 [Rhodes, T.H., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004), 101 (30): 11147-52]; [Kamiya, K., et al., J. Biol. Chem. (2004), 24(11):2690-8]; [Pereira, S., et al., Neurology (2004), 63(1):191-2]; [Meisler, M.H. et al., J. Physiol. (Lond.) (간행물)]을 참고함). 이에 따라, 두 채널 모두가 간질의 치료를 위한 입증된 표적으로 고려되었다 (PCT 공개 특허 공보 제WO 01/38564호를 참고함).

- [0090] $Na_v1.3$ 은 주로 신생아 동물의 중추신경계에서 발현되고, 성인의 전신에서 낮은 수준으로 발현된다 (상기 문헌 [Raymond, C.K., et al.]을 참고함). 이는 신경계 손상 후에 래트의 후각 감각 뉴런에서 발현이 상향조절되는 것으로 입증되었다 (문헌 [Hains, B.D., et al., J. Neurosci. (2003), 23(26): 8881-92]을 참고함). 당해 분야의 다수의 전문가들은 $Na_v1.3$ 을 통증 요법에 적합한 표적으로 고려하고 있다 (문헌 [Lai, J., et al., Curr. Opin. Neurobiol. (2003), (3):291 -72003]; [Wood, J.N., et al., J. Neurobiol. (2004), 61(1):55-71]; [Chung, J.M., et al., Novartis Found Symp. (2004), 261:19-27; discussion 27-31, 47-54]; [Priest, B.T., Curr. Opin. Drug Discov. Devel. (2009) 12:682-693])을 참고함).
- [0091] $Na_v1.4$ 발현은 본질적으로 근육으로 한정된다 (상기 문헌 [Raymond, C.K., et al.]을 참고함). 상기 유전자의 돌연변이는 마비를 비롯하여 근육 기능에 심각한 영향을 미치는 것으로 나타났다 (문헌 [Tamaoka A., Intern. Med. (2003), (9):769-70]을 참고함). 따라서, 상기 채널은 주기성 근육마비, 근긴장증, 비정상적 근육 수축성, 경련 또는 마비의 치료를 위한 표적으로 고려된다.
- [0092] 심장 전압-게이팅 나트륨 채널 $Na_v1.5$ 는 주로 심장 근세포에서 발현되며 (상기 문헌 [Raymond, CK., et al.]을 참고함), 심방, 심실, 동방 결절, 방실 결절 및 푸르키네(Purkinje) 세포에서 발견될 수 있다. 심근 활동 전위의 고속 상승 및 심장 조직을 통한 고속 임펄스 전도는 $Na_v1.5$ 의 개방이 그 원인이다. 이에 따라, $Na_v1.5$ 는 심장 부정맥에 관여한다. 인간 $Na_v1.5$ 의 돌연변이는, 예를 들어 장기 QT3 (LQT3), 브루가다(Brugada) 증후군 (BS), 유전성 심장 전도 결핍, 수면중 돌연사 증후군 (SUNDS) 및 유아 돌연사 증후군 (SIDS)을 비롯한 다발성 부정맥 증후군을 일으킨다 (문헌 [Liu, H. et al., Am. J. Pharmacogenomics (2003), 3(3): 173-9]; [Ruan, Y et al., Nat. Rev. Cardiol. (2009) 6: 337-48]을 참고함). 전압-게이팅 나트륨 채널 차단제 요법이 심장 부정맥 치료에 널리 사용되어 왔다. 1914년에 발견된 최초의 항부정맥 약물인 퀴니딘은 나트륨 채널 차단제로 분류된다.
- [0093] $Na_v1.6$ 은 중추 및 말초 신경계 전체에 걸쳐 발견되며 신경 축삭의 람비에 결절에 밀집되어 있는, 풍부하고 광범위하게 분포된 전압-게이팅 나트륨 채널을 코딩한다 (문헌 [Caldwell, J. H., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000), 97(10): 5616-20]을 참고함). 마우스에서의 기능 손실 돌연변이는 운동 실조증 및 경련을 일으킨다 (문헌 [Papale, L.A. et al., Human Mol. Genetics (2009) 18, 1633-1641]을 참고함). 인간에서는 돌연변이가 검출되지 않았으나, $Na_v1.6$ 은 다발성 경화증과 관련된 증상의 징후에서 소정의 역할을 수행할 것으로 생각되며, 상기 질환의 치료를 위한 표적으로 고려되어 왔다 (문헌 [Craner, M. J., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2004), 101(21):8168-73]을 참고함).
- [0094] $Na_v1.7$ 은 주로 감각 및 교감신경 뉴런 둘 모두의 말초 신경계에서 발현된다 (상기 문헌 [Raymond, C. K., et al.]을 참고함). 인간에서의 기능 손실 돌연변이는 인지 또는 운동 기능의 손상 없이 선천성 통각 무반응증 (CIP)을 일으킨다 (문헌 [Cox, J.J. et al., Nature (2006) 444 (7121), 894-8]; [Goldberg, YP. et al., Chn. Genet. (2007) 71 (4), 311-9]을 참고함). CIP를 앓고 있는 개체가 염증성 또는 신경병증성 통증을 경험하지 않는다는 것은, $Na_v1.7$ 을 선택적으로 차단하는 것이 중추 또는 말초 신경계 또는 근육에 대해 유해한 영향을 미치지 않으면서 다수 형태의 만성 및 급성 통증을 제거할 것이라는 것을 시사한다. 게다가, $Na_v1.7$ 개폐의 시간- 및 전압-의존성에 매우 민감한 영향을 미치는 단일 뉴클레오티드 다형체 (R1150W)는 통증 지각에 큰 영향을 미친다 (문헌 [Reimann, F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2010), 107 (11), 5148-53]을 참고함). 다양한 통증 병태를 앓고 있는 환자 중 약 10%에서, 통증에 대해 보다 큰 민감성을 부여하는 대립유전자는 이형 접합성이다. 통증 반응 매개에 $Na_v1.7$ 가 관여한다는 것은 또한 흥분통 또는 발작성 극심 통증 장애를 일으키는 기능 돌연변이 발생에 의해 입증된다 (문헌 [Dib-Hajj S. D. et al., Adv. Genet. (2009) 63: 85-110]을 참고함). $Na_v1.7$ 이 주로 말초 신경계에서 발현되지만, $Na_v1.7$ 에서의 점 돌연변이는 발열성 발작을 일으키며, 이는 CNS에서 상기 채널이 소정의 역할을 수행함을 나타낸다. 따라서, 전압-게이팅 나트륨 채널 차단제는 경련방지제로서 유용할 수 있다.
- [0095] $Na_v1.8$ 은 주로 후근절 (DRG)에서 발현된다 (상기 문헌 [Raymond, C.K., et al.]을 참고함). DRG로부터의 감각 뉴런에서의 활동 전위의 상승은 주로 $Na_v1.8$ 을 통한 흐름에 의해 수행되며, 이에 따라 이 흐름을 차단하는 것은 통증 반응을 차단할 가능성이 크다 (문헌 [Blair, NT and Bean, BP, J. Neurosci. 22: 10277-90]을 참고함).

이러한 발견에 일치하여, 안티센스 DNA 또는 작은 간섭 RNA를 이용하여 래트에서 $Na_v1.8$ 의 녹-다운이 달성되었고, 신경병증성 통증의 거의 완전한 회복이 척추 신경 라이게이션 및 만성 협착 손상 모델에서 달성되었다. $Na_v1.8$ 의 선택적인 차단제가 보고되었으며, 이는 신경병증성 및 염증성 통증 둘 모두의 차단에 효과적이다 (문헌 [Jarvis, M. F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2007), 704 (20), 8520-5]을 참고함). PCT 공개 특허 출원 제WO 03/037274A2호는, 중추 또는 말초 신경계 병태, 특히 통증 및 만성 통증의 개시 또는 재발 관련된 나트륨 채널을 차단함으로써 상기 명시된 병태를 치료하기 위한 피라졸-아미드 및 솔폰아미드를 기재한다. PCT 공개 특허 출원 제WO 03/037890A2호는, 중추 또는 말초 신경계 병태, 특히 통증 및 만성 통증의 개시 또는 재발과 관련된 나트륨 채널을 차단함으로써 상기 명시된 병태를 치료하기 위한 피페리딘을 기재한다. 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법은 특히 PN3 ($Na_v1.8$) 서브유닛을 포함하는 채널을 통한 이온 유입을 억제함으로써 신경병증성 또는 염증성 통증을 치료하는 데 사용된다.

[0096] 말초 신경계 전압-게이팅 나트륨 채널 $Na_v1.9$ 는 딥-하즈, 에스.디. 외(Dib-Hajj, S.D., et al.)에 의해 문헌 [Dib-Hajj, S.D., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1998), 95(15):8963-8]에 개시되어 있으며, 이는 후근절에서 발현되는 것으로 나타났다. $Na_v1.9$ 가 뉴로트로핀 (BDNF)-유발된 탈분극 및 여기의 원인이 되는 것이 증명되었다. 상기 채널은 한정된 발현 패턴으로 통증 치료를 위한 후보 표적이 되었다 (상기 문헌 [Lai, J, et al.]; [Wood, J. N., et al.]; [Chung, J. M. et al.]을 참고함).

[0097] NaX는 전압-게이팅인 것으로 밝혀지지 않은 추정상의 나트륨 채널이다. 폐, 심장, 후근절, 및 말초 신경계의 슈반(Schwann) 세포에서 발현되는 것 이외에도, NaX는 체액 항상성과 관련된 CNS의 제한된 영역, 특히 뇌실주위 기관의 뉴런 및 뇌실막 세포에서 발견된다 (문헌 [Watanabe, E., et al., J. Neurosci. (2000), 20(20):7743-51]을 참고함). NaX-널(null) 마우스는 물-고갈 및 염-고갈 조건에서 둘 다 고장성 염수를 비정상적으로 흡수하는 것으로 나타났다. 이러한 발견은 NaX가 체액 나트륨 수준의 중추적 감지 및 염 흡수 작용의 조절에 중요한 역할을 수행함을 시사한다. NaX의 발현 패턴 및 기능은 이를 만성 섬유증 및 다른 관련 염 조절 질병의 치료를 위한 표적으로 제시한다.

[0098] 특정한 뇌 영역에서 뉴런 활성을 감소시키는 데 사용되는 전압-게이팅 나트륨 채널 차단제 테트로도톡신 (TTX)을 사용한 연구에서는, 중독증 치료에 있어서의 그의 잠재적 용도를 나타낸다. 약물-동반 자극은 중독자에게서 약물-욕구 및 재발을 유도하고, 래트에게서 약물-탐색 행동을 유도한다. 기저외측 편도체 (BLA)의 기능적 통합성은 코카인 자체에 의해 유도되는 것이 아니라 코카인-제어된 자극에 의해 유도되는 코카인-탐색 행동의 회복에 필수적이다. BLA는 헤로인-탐색 행동의 회복에서 유사한 역할을 수행한다. BLA의 TTX-유도된 불활성화는 래트 모델에서 헤로인-탐색 행동의 제어되고 헤로인-프라이밍된 회복에 대해 소정의 역할을 수행한다 (문헌 [Fuchs, R.A.] 및 [R.E., Psychopharmacology (2002) 160(4):425-33]을 참고함).

[0099] C 섬유의 부분집합은 소양증 작용제에 대한 반응, 특히 히스타민, PAR-2 수용체의 활성화제, 담즙분비장애 및 바이러스 감염에 의해 유발된 가려움증을 매개한다 (문헌 [Steinhoff, M. et al., J. Neurosci. 23:6176-80]; [Twycross, R. et al., Q. J. Med. 96: 7-26]을 참고함). 전압-게이팅 나트륨 채널은 C-섬유 신경 임펄스로 발현되며, 이를 매개한다.

[0100] 전압-게이팅 나트륨 채널 이온 유입의 조절, 특히 억제에 있어 본 발명의 (S)-거울상이성질체의 일반적인 유용성은 하기 생물학적 분석 부분에 기재된 분석법을 이용하여 결정될 수 있다. 별법으로, 병태 및 질환의 치료에 있어 본 발명의 (S)-거울상이성질체의 일반적인 유용성은, 화합물의 통증 치료 효능을 입증하기 위한 산업상 표준 동물 모델에서 확립될 수 있다. 감각 시험에 의해 평가될 수 있는, 지속적 기간에 걸쳐 재현가능한 감각 결핍 (이질통, 통각과민증 및 자발통)을 유발하는 인간 신경병증성 통증 병태의 동물 모델이 개발되었다. 기계적으로, 화학적으로 그리고 온도에 의해 유도되는 이질통 및 통각과민증의 정도를 확립함으로써, 인간에서 관찰되는 여러 생리병리학적 병태를 모델링하여 약물요법을 평가할 수 있다.

[0101] 말초 신경 손상의 래트 모델에서, 손상된 신경의 이소 활성은 통증의 행동 징후에 해당한다. 이러한 모델에서, 본 발명의 (S)-거울상이성질체 및 국소 마취제 리도카인을 정맥내 적용하면, 일반적인 행동 및 운동 기능에 영향을 미치지 않는 농도에서 이소 활성을 억제하고 촉각 이질통을 회복시킬 수 있다 (문헌 [Mao, J. and Chen, L.L, Pain (2000), 87:7-17]을 참고함). 상기 래트 모델에 효과적인 투여량은 크기조정 스케일링(allometric scaling)으로 인간에서 효능이 있는 것으로 나타난 것과 유사한 투여량으로 고쳐진다 (문헌 [Tanelian, D.L. and Brose, W.G., Anesthesiology (1991), 74(5):949-951]을 참고함). 또한, 피부 패치의 형태로 적용되는 리도카인인 리도담(Lidoderm)®은 현재 FDA 승인을 받은 대상포진 후 신경통 치료제이다 (문헌 [Devers, A. and

Glaser, B.S., Clin. J. Pain (2000), 16(3):205-8]을 참고함).

- [0102] 전압-게이팅 나트륨 채널 차단제는 통증 이외의 임상용으로 사용된다. 간질 및 심장 부정맥은 종종 나트륨 채널 차단제의 표적이다. 동물 모델로부터의 최근의 증거들은, 전압-게이팅 나트륨 채널 차단제가 또한 졸중 또는 신경 외상에 의해 유발된 허혈성 병태하에서의 신경보호 및 다발성 경화증 (MS)을 앓고 있는 환자에 유용할 수 있음을 제시한다 (상기 문헌 [Clare, JJ. et al.] 및 [Anger, T. et al.]을 참고함).
- [0103] 본 발명의 (S)-거울상이성질체는 포유동물, 특히 인간 내의 전압-게이팅 나트륨 채널을 통한 이온 유입을 조절, 바람직하게는 억제한다. 이러한 임의의 조절은, 이것이 이온 유입의 부분적 또는 완전한 억제 또는 방지인지에 관계없이, 때때로 본원에서 "차단"으로 지칭되고, 상응하는 화합물은 "차단제" 또는 "억제제"로서 지칭된다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 하류 방향의 전압-게이팅 나트륨 채널의 활성을 조절하고, 전압-게이팅 나트륨 채널의 전압-의존성 활성을 억제하고/거나, 전압-게이팅 나트륨 채널 활성, 예컨대 이온 유입을 방지함으로써 세포 막을 횡단하는 나트륨 이온 유입을 감소시키거나 또는 방지한다.
- [0104] 본 발명의 (S)-거울상이성질체는 나트륨 채널 차단제이고, 이에 따라 포유동물, 바람직하게는 인간, 및 다른 유기체에서, 전압-게이팅 나트륨 채널의 이상 생물학적 활성으로 일어나거나, 또는 전압-게이팅 나트륨 채널 생물학적 활성의 조절, 바람직하게는 억제에 의해 개선되거나 또는 완화될 수 있는 모든 인간 질환 및 증상을 포함하는 질환 및 병태의 치료에 유용하다.
- [0105] 본원에서 정의된 바와 같이, 전압-게이팅 나트륨 채널의 조절, 바람직하게는 억제에 의해 개선되거나 또는 완화되는 질환 또는 병태는, 전압-게이팅 나트륨 채널의 조절, 바람직하게는 억제에 따라 개선되거나 또는 완화되는 질환 또는 병태를 지칭하고, 이에 통증 및 소양증; 중추 신경성 병태, 예컨대 간질, 불안, 우울증 (문헌 [Morinville et al., J. Comp. Neurol., 504:680-689 (2007)]을 참고함) 및 양극성 질환 (문헌 [Ettinger and Argoff, Neurotherapeutics, 4:75-83 (2007)]을 참고함); 심혈관 병태, 예컨대 부정맥, 심방 세동 및 심실 세동; 신경근육 병태, 예컨대 하지 불안 증후군 및 근육 마비 또는 파상풍; 졸중, 신경 외상 및 다발성 경화증에 대한 신경보호; 및 채널병증 예컨대, 흥반통 및 가족성 직장통 증후군이 포함되나, 이들로 한정되지는 않는다.
- [0106] 추가의 질환 및 병태에는 HIV 관련 통증, HIV 치료 유도된 신경병증, 삼차 신경통, 설인신경통, 전이성 침윤에 속발되는 신경병증, 통증 지방증, 시상 병변, 고혈압, 자가면역성 질환, 천식, 약물 중독 (예를 들어, 오피오이드, 벤조디아제핀, 암페타민, 코카인, 알콜, 부탄 흡입), 알츠하이머병 (문헌 [Kim DY, Carey et al., Nat. Cell Biol. 9(7):755-764 (2007)]을 참고함), 치매, 노화-관련 기억 상실, 코르사코프(Korsakoff) 증후군, 재협착, 비뇨기 기능이상, 실금, 파킨슨병 (문헌 [Do and Bean, Neuron 39:109-120 (2003)]; [Puopolo et al., J. Neurosci. 27:645-656 (2007)]을 참고함), 뇌혈관 허혈, 신경증, 위장 질환, 겸상적혈구성 빈혈, 겸상적혈구 세포 질환, 이식거부반응, 심부전증, 심근경색, 재판류 손상, 간혈성 파행, 협심증, 경련, 호흡기 장애, 뇌성 또는 심근성 허혈, 장기-QT 증후군, 카테콜아민성 다형성 심실 빈맥, 안과 질환, 경직, 경직성 하반신마비, 근병증, 중증 근무력증, 선천성 근육긴장이상, 고칼륨혈증성 주기성 마비, 저칼륨혈증 주기성 마비, 탈모증, 불안 장애, 정신 장애, 조증, 편집증, 계절성 정서 장애, 공황 장애, 강박성 장애 (OCD), 공포증, 자폐증, 아스페르거스(Aspergers) 증후군, 레츠(Retts) 증후군, 붕괴성 장애, 주의력 결핍 장애, 공격성, 충동 조절 장애, 혈전증, 임신중독증, 울혈성 심부전증, 심장 마비, 프리드리히(Freidrich) 운동실조, 척수소뇌 운동실조, 수전증, 근무력, 척수병증, 신경근병증, 전신 흥반 루푸스, 육아종성 질환, 올리보-폰토-소뇌위축증, 척수소뇌 운동실조, 간혈성 운동실조, 근파동증, 진행성 담창구 위축증, 진행성 핵상 마비 및 경직, 외상성 뇌 손상, 뇌부종, 수두증 손상, 척수 손상, 신경성 거식증, 폭식증, 프라더-윌리(Prader-Willi) 증후군, 비만, 시신경염, 백내장, 망막 출혈, 국소빈혈 망막증, 망막 색소변성증, 급성 및 만성 녹내장, 황반 변성, 망막 동맥 협착, 무도병, 헌팅턴 질환, 헌팅턴 무도병, 뇌부종, 직장염, 대상포진후 신경통, 유디니아, 열 민감증, 사르코이드증, 과민성 장 증후군, 투렛 증후군, 레쉬-나이한 증후군, 브루가도 증후군, 리들 증후군, 크론병, 다발성 경화증 및 다발성 경화증 관련 통증 (MS), 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 파종성 경화증, 당뇨병성 신경병증, 말초 신경병증, 샤르코 마리 투스 (Charcot marie tooth) 증후군, 관절염, 류마티스 관절염, 골관절염, 연골석회증, 발작성 근육긴장이상, 근무력증 증후군, 근긴장증, 근긴장성 위축증, 근위축증, 악성 이상고열, 낭성 섬유증, 가성 알도스테론증, 횡문근융해증, 정신 장애, 양극성 우울증, 불안, 정신분열증, 나트륨 채널 독소 관련 병증, 가족성 지단홍통증, 원발성 흥반통, 직장통, 암, 간질, 부분적 및 전신적 긴장성 발작, 열성 발작, 실신 발작 (소발작), 전신 발작, 무긴장성 발작, 간대성 발작, 레녹스 가스토티(Lennox Gastaut), 웨스트(West) 증후군 (유아성 연축), 동기능부전 증후군 (문헌 [Haufe V, Chamberland C, Dumaine R, J. Mol. Cell Cardiol. 42(3):469-477 (2007)]을 참고함), 다중내성 발작, 발작 예방 (항-간질유발), 가족성 지중해열 증후군, 통풍, 하지 불안 증후

군, 부정맥, 섬유근통, 졸증 또는 신경 외상에 의해 유발된 허혈성 병태하에서의 신경보호, 빈맥, 심방 세동 및 심실 세동, 및 전신적 또는 국소 마취제와 관련된 통증이 포함된다.

[0107] 본원에 사용된 용어 "통증"은 그의 성질 또는 기원에 관계없이 모든 범주의 통증을 지칭하고, 이들로 한정되지는 않지만, 신경병증성 통증, 염증성 통증, 통각수용성 통증, 특발성 통증, 신경병증성 통증, 구강안면통, 화상 통증, 만성 골 통증, 요통, 경부통, 복통, 구강작열감 증후군, 체성통, 내장통 (복통을 포함함), 근막통, 치통, 암 통증, 화학요법 통증, 근막통 증후군, 복합 부위 통증 증후군 (CRPS), 측두하악관절 장애, 외상통, 발작성 극심 통증 장애, 수술통, 수술 후 통증, 분만통, 분만통, 반사 교감신경 위축증, 상완신경총 결찰, 신경원성 방광, 급성 통증, 근골격 통증, 수술 후 통증, 만성 통증, 지속 통증, 말초 매개성 통증, 중추 매개성 통증, 만성 두통, 긴장성 두통, 군발두통, 편두통, 가족성 편마비 편두통, 두부 통증 관련 병태, 부비동 두통, 긴장성 두통, 환기통, 말초 신경 손상, 졸증에 수반되는 통증, 시상 병변, 신경근병증, HIV 통증, 대상포진 후 통증, 비-심장 흉통증, 과민성 장 증후군, 및 장 장애 및 소화불량과 관련 통증, 및 이들의 조합을 포함하는 것으로 이해된다.

[0108] 본 발명은 또한 화합물, 제약 조성물, 및 양성 전립선 비대증 (BPH), 고콜레스테롤혈증, 암 및 소양증 (가려움증)과 같은 질환 또는 병태의 치료 또는 예방을 위해 상기 화합물 및 제약 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

[0109] 양성 전립선 비대증 (BPH) (양성 전립선 비후증으로도 공지되어 있음)은 노화하는 남성에게 영향을 미치는 가장 흔한 질환 중 하나이다. BPH는 요도 폐색을 초래하는 전립선 조직의 결정성 확대를 특징으로 하는 진행성 병태이다. BPH의 결과에는 방광 평활근의 비후, 보상부전 방광, 급성 요폐, 및 요로 감염의 증가된 발병률이 포함될 수 있다.

[0110] BPH는 높은 공중 보건 영향력을 가지며, 고령의 인간 사이에서 수술적 개입의 가장 흔한 이유 중 하나이다. 병인과 발병기전을 명확히 하기 위한 시도들이 있어 왔고, 이를 위해 실험 모델들이 개발되어 왔다. 자발적 동물 모델은 침팬지 및 개로 한정된다. 사람 및 개에서의 BPH는 다수의 공통적인 특징을 공유한다. 두 종 모두에서, BPH의 발병은 나이가 들면서 자발적으로 일어나며, 조기/사춘기전 거세에 의해 예방될 수 있다. 수술에 대한 의학적 대안은 BHP 및 그 결과를 치료하는 데 있어 매우 바람직하다.

[0111] 인간 및 개 둘 모두에서의 전립선 상피 비대증은 안드로겐이 부족하면 퇴축을 겪고 안드로겐이 회복되는 경우 상피 비대증이 다시 시작되는 안드로겐 민감성이다. 전립선으로부터 유래된 세포는 높은 수준의 전위 게이팅 나트륨 채널을 발현시키는 것으로 나타났고, 면역염색 연구는 전립선 조직 내의 전압 게이팅 나트륨 채널에 대한 증거를 명백히 입증하였다 (문헌 [Prostate Cancer Prostatic Dis. 2005; 8(3):266-73]을 참고함). 선택적인 차단제인 테트로도톡신을 이용한 전압-게이팅 나트륨 채널의 억제제 전립선암 및 유방암으로부터 유래한 세포의 이동을 억제한다 (문헌 [Brackenbury, W.J. and Djamgoz, M.B.A., J. Physiol. (Lond) (2006) 573: 343-56]; [Chioni, A-M. et al., Int. J. Biochem. Cell Biol. (2009) 41: 1216-1227]을 참고함).

[0112] 고콜레스테롤혈증 (즉, 혈중 콜레스테롤의 상승)은, 예를 들어 아테롬성 동맥경화증, 관상동맥 질환, 고지혈증, 졸증, 고인슐린혈증, 고혈압, 비만, 당뇨병, 심혈관 질환 (CVD), 심근 허혈 및 심장 발작의 발병에 있어 확립된 위험 요소이다. 따라서, 높은 수준의 콜레스테롤을 갖는 개체에서 총 혈청 콜레스테롤의 수준을 낮추는 것은 상기 질환들의 위험을 감소시키는 것으로 공지되어 있다. 저밀도 지단백질 콜레스테롤의 저하는 특히 CVD의 예방에 필수적인 단계이다. 다양한 고콜레스테롤혈증 치료법이 있음에도, 대체 요법은 계속 필요하며, 당업계에서는 이에 대한 지속적인 조사가 이루어지고 있다.

[0113] 본 발명은 항고콜레스테롤혈증제로서 유용한 화합물 및 그의 관련 조건을 제공한다. 본 발명의 화합물은 다양한 방식으로 작용할 수 있다. 어떠한 특정 작용 메커니즘에 얽매이기를 원치 않지만, 상기 화합물은 장벽을 통과하는 콜레스테롤의 에스테르화 및 수송의 억제를 초래하는 효소인 아실 CoA: 콜레스테롤 아실 트랜스퍼라아제 (ACAT)의 직접 또는 간접 억제제일 수 있다. 본 발명의 화합물이 간에서의 콜레스테롤 생합성의 직접 또는 간접 억제제일 수 있다는 또다른 가능성이 존재할 수 있다. 본 발명의 일부 화합물은 ACAT 및 콜레스테롤 생합성 둘 모두의 직접 또는 간접 억제제로서 작용할 수 있는 가능성이 있다.

[0114] 통상적으로 가려움증으로 공지된 소양증은 흔한 피부과적 병태이다. 병인론에 기초한 2개의 넓은 범주의 가려움증 (염증성 피부 가려움증 및 신경병증성 가려움증)이 존재한다 (문헌 [Binder et al., Nature Clinical Practice, 4:329-337, 2008]을 참고함). 전자의 경우에, 염증성 매개체는 피부 소양성수용기, 진피 구심성 심경 섬유 부분 집합, 주로 무수초화된 C 섬유를 활성화시킨다. 이러한 유형의 가려움증의 치료는, 항염증제

(예컨대, 항히스타민제)에 대한 수용체를 차단하는 것 또는 후속적으로 전기적 활성을 차단하는 것으로 이루어진다. 전압-게이팅 나트륨 채널은 뉴런에서의 전기적 활성의 전송에 중요한 역할을 수행하고, 전압-게이팅 나트륨 채널의 조절은 이러한 신호전달 조절의 널리 확립된 수단이다. 신경병증성 소양증의 원인이 복잡적이고 잘 이해가 되지는 않지만, 중추 감각 및 과민성이 진피 내의 감각 뉴런 C 섬유로부터 유발된다는 것에 대해 널리 확립된 증거가 있다. 염증성 가려움증에 대하여, 나트륨 채널은 피부로부터 CNS로의 전기적 신호 전파에 필수적일 수 있다. 가려움 임펄스의 전송은 긁는 것에 대한 욕구 또는 반사작용을 일으키는 불쾌한 감각을 초래한다.

[0115] 염증성 및 신경병증성 가려움증 둘 모두가, 공지되어 있는 전압-게이팅 나트륨 채널 차단제, 가장 흔하게는 리도카인에 의해 차단될 수 있다 (문헌 [Villamil et al., American Journal of Medicine 118: 1160-1163, 2005]; [Inan et al., European Journal of Pharmacology 616: 141-146, 2009]; [Fishman et al., American Journal of Medicine 102: 584-585, 1997]; [Ross et al., Neuron 65: 886-898, 2010]을 참고함). 가려움증 완화에 필요한 리도카인의 투여량은 통증 치료에 효과적인 양에 상응한다. 두 감각 회로는 공통의 매개체 및 관련된 뉴런 경로를 공유한다 (문헌 [Ikoma et al., Nature Reviews Neuroscience, 7:535-547, 2006]을 참고함). 그러나, 다른 통증 치료제는 가려움증에 비효과적이고, 소양증을 경감시키기보다 이를 악화시킬 수 있다. 예를 들어, 오피오이드는 특히 통증 경감에는 효과적이지만, 여전히 심각한 소양증을 발생시킬 수 있다. 따라서, 전압-게이팅 나트륨 채널을 차단하는 것은 통증 및 가려움증 둘 모두에 대해 특히 촉망받는 요법이다.

[0116] 본 발명의 화합물은 다수의 동물 모델에 있어서 1 mg/Kg 내지 100 mg/Kg 범위의 경구 용량으로 진통 효과를 갖는 것으로 나타났다. 본 발명의 화합물은 또한 소양증 치료에 유용할 수 있다.

[0117] 가려움증 또는 피부 자극의 유형에는

[0118] a) 건선성 소양증, 혈액투석으로 인한 가려움증, 수인성 소양증, 및 피부 장애 (예를 들어, 접촉성 피부염), 진성 장애, 신경병증, 심인성 인자 또는 이들의 혼합에 의해 유발되는 가려움증;

[0119] b) 알레르기성 반응, 곤충 교상, 과민성 (예를 들어, 건성 피부, 여드름, 습진, 건선), 염증성 병태 또는 손상 에 의해 유발되는 가려움증;

[0120] c) 외음부 전정염과 관련된 가려움증;

[0121] d) 예를 들어, 항생제, 항바이러스제 및 항히스타민과 같은 또다른 치료제의 투여로부터의 피부 자극 또는 염증 성 효과; 및

[0122] e) PAR-2 G-단백질 커플링된 수용체의 활성화로 인한 가려움증

[0123] 이 포함되나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0124] 본 발명의 (S)-거울상이성질체는 전압-의존성 나트륨 채널을 통한 이온 흐름을 조절, 바람직하게는 억제한다. 바람직하게는, 본 발명의 (S)-거울상이성질체는 휴지/폐지 상태에 대해 저친화성을 갖고 불활성화된 상태에 대해 고친화성을 갖는, 전압-게이팅 나트륨 채널의 상태- 또는 빈도-의존성 변형체이다. 작용의 어떠한 특정 메카니즘에 얽매이기를 원치는 않지만, 본 발명의 (S)-거울상이성질체는 다른 상태-의존성 나트륨 채널 차단제에 대해 기재된 것과 유사한 채널의 나트륨 전도 포어의 내부 공동에 위치한 중첩 부위와 상호작용할 가능성이 크다 (상기 문헌 [Cestele, S., et al.]을 참고함). 또한, 본 발명의 (S)-거울상이성질체는 내부 공동 바깥 부위와 상호작용할 가능성이 클 수 있으며, 채널 포어를 통한 나트륨 이온 전도에 대해 다른 자리 입체 효과 (allosteric effect)를 갖는다.

[0125] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 (S)-거울상이성질체는 $Na_v1.7$ 의 활성을 조절, 바람직하게는 억제한다. 본 발명의 또다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 (S)-거울상이성질체는, 다른 전압-게이팅 나트륨 채널 (즉, $Na_v1.1$ 내지 $Na_v1.6$ 및 $Na_v1.8$ 내지 $Na_v1.9$)의 조절 또는 억제와 비교하여, $Na_v1.7$ 의 활성을 선택적으로 조절, 바람직하게는 억제한다. 대부분의 다른 나트륨 채널이 다른 중요한 생리학적 과정, 예컨대 심장의 수축 및 율동성 ($Na_v1.5$), 골격근의 수축 ($Na_v1.4$), 및 CNS 및 운동 뉴런에서의 전기적 활성의 전도 ($Na_v1.1$, $Na_v1.2$ 및 $Na_v1.6$)에 관여하기 때문에, 본 발명의 (S)-거울상이성질체가 이러한 다른 나트륨 채널을 크게 조절하는 것은 피하는 것이 바람직하다.

[0126] 이러한 임의의 결과는 궁극적으로 본 발명의 (S)-거울상이성질체에 의해 제공되는 전반적인 치료 이점의 근거가

될 수 있다.

- [0127] 전형적으로, 본 발명의 성공적인 치료제는 하기 기준의 일부 또는 전부를 충족시킬 것이다. 경구 이용가능성은 20% 이상이어야 한다. 동물 모델 효능은 하기 범위 이외의 용량이 허용될 수 있음에도, 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ 내지 약 100 mg/Kg 미만이어야 하고, 표적 인간 용량은 0.1 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ 내지 약 100 mg/Kg 이어야 한다 ("mg/Kg"은 화합물을 투여받는 대상체의 체중 1 킬로그램 당 밀리그램의 화합물을 의미함). 치료 지수 (또는 치료 용량에 대한 독성 용량의 비)는 100을 초과하여야 한다. 효력 (IC_{50} 값으로 표현됨)은 10 μM 미만, 바람직하게는 1 μM 미만, 가장 바람직하게는 50 nM 미만이어야 한다. IC_{50} ("억제적 농도-50%")은, 본 발명의 분석법에서 특정 기간에 걸쳐 나트륨 채널을 통한 이온 유입을 50%로 억제하기 위해 요구되는 본 발명의 (S)-거울상이성질체 양의 측정값이다.
- [0128] 본 발명의 또다른 측면은, 본 발명의 (S)-거울상이성질체 또는 본 발명의 (S)-거울상이성질체를 포함하는 조성물을 포유동물에게 투여하거나, 또는 이를 생물학적 샘플과 접촉시키는 것을 포함하는, 생물학적 샘플 또는 포유동물, 바람직하게는 인간에서 $\text{Na}_v1.1$, $\text{Na}_v1.2$, $\text{Na}_v1.3$, $\text{Na}_v1.4$, $\text{Na}_v1.5$, $\text{Na}_v1.6$, $\text{Na}_v1.7$, $\text{Na}_v1.8$, 또는 $\text{Na}_v1.9$ 활성을 억제하는 방법에 관한 것이다. 본원에 사용된 용어 "생물학적 샘플"에는, 세포 배양액 또는 그의 추출물; 포유동물로부터 얻은 생체검사 물질 또는 그의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 분변, 정액, 눈물, 또는 다른 체액 또는 이들의 추출물이 제한 없이 포함된다.
- [0129] 본 발명의 (S)-거울상이성질체의 상기 용도 이외에, 상기 화합물은 또한 당업자에게 공지되어 있는 다양한 목적을 위한 생물학적 샘플에서의 전압-게이팅 나트륨 채널 활성의 조절, 바람직하게는 억제에 유용할 수 있다. 이러한 목적의 예에는 생물학적 및 병리학적인 현상에서의 전압-의존성 나트륨 이온 채널에 대한 연구; 및 신규하거나 또는 다른 전압-의존성 나트륨 이온 채널 조절제의 비교 평가가 포함되나, 이들로 한정되지는 않는다.
- [0130] 또한, 본 발명의 (S)-거울상이성질체는 비-인간 포유동물을 전압-게이팅 나트륨 채널의 조절, 바람직하게는 억제에 의해 개선되거나 또는 완화되는 질환 또는 병태에 대해 치료하는 데 사용되고 (즉, 치료의 수의학적 방법), 특히 염증 및 통증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 이러한 치료법은 반려 포유동물, 예컨대 개 및 고양이에 대해 특히 흥미가 있는 것으로 이해된다.
- [0131] 본 발명의 제약 조성물 및 투여
- [0132] 본 발명은 또한 본 발명의 (S)-거울상이성질체를 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 중에 본 발명의 (S)-거울상이성질체를, 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간 환자에게 투여하는 경우 전압-게이팅 나트륨 채널을 통한 이온 흐름을 조절, 바람직하게는 억제하여 질환, 예컨대 통증을 치료하기에 효과적인 양으로 포함하는 조성물에 관한 것이다.
- [0133] 순수한 형태 또는 적절한 제약 조성물의 형태로 본 발명의 (S)-거울상이성질체를 투여하는 것은, 유사한 유용성을 제공하기 위한 작용제의 허용된 임의의 투여 방식을 통해 수행될 수 있다. 본 발명의 제약 조성물은, 본 발명의 화합물을 적절한 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 조합함으로써 제조될 수 있고, 고체, 반-고체, 액체 또는 기체 형태의 제제로, 예컨대 정제, 캡슐, 분말, 과립, 연고, 액제, 좌제, 주사제, 흡입제, 젤, 미립구 및 에어로졸로 제제화될 수 있다. 이러한 제약 조성물의 전형적인 투여 경로에는 경구, 국소, 경피, 흡입, 비경구, 설하, 직장, 질 및 비강내가 제한 없이 포함된다. 본원에 사용된 용어 비경구에는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사 또는 주입 기술이 포함된다. 본 발명의 제약 조성물은, 제약 조성물에 함유된 활성 성분이 환자에게 투여되면 생체 이용가능하도록 제제화된다. 대상체 또는 환자, 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간에게 투여될 조성물은 하나 이상의 투여 단위 형태를 취할 수 있는데, 예를 들어 정제는 단일 투여 단위일 수 있고, 에어로졸 형태의 본 발명의 화합물의 용기는 복수의 투여 단위를 담을 수도 있다. 이러한 투여 형태의 실질적인 제조 방법은 당업자에게 공지되어 있거나, 명백할 것이다 (예를 들어, 문헌 [Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)]을 참고함). 투여될 조성물은 어떠한 경우라도 본 발명의 교시에 따라 관심 질환 또는 병태의 치료를 위하여 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 함유할 것이다.
- [0134] 본원에서 유용한 제약 조성물은 또한 그 자체로 조성물을 투여받는 개체액 해로운 항체 생성을 유도하지 않으며 과도한 독성을 나타내지 않고 투여될 수 있는 임의의 제약 작용제를 포함하는, 임의의 적합한 희석제 또는 부형제를 비롯한 제약상 허용되는 담체를 함유한다. 제약상 허용되는 담체에는 액체, 예컨대 물, 염수, 글리세롤 및 에탄올 등이 포함되나, 이들로 한정되지는 않는다. 제약상 허용되는 담체, 희석제 및 다른 부형제에 대한 철저한 논의는 문헌 [REMITON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J., current edition)]에 제시

되어 있다.

- [0135] 본 발명의 제약 조성물은 고체 또는 액체 형태일 수 있다. 한 측면에서, 담체(들)가 미립자인 경우, 조성물은 예를 들어, 정제 또는 분말 형태이다. 조성물이 예를 들어, 경구 시럽, 주사액 또는 예를 들어, 흡입 투여에 유용한 에어로졸인 경우, 담체(들)는 액체일 수 있다.
- [0136] 경구 투여용으로 의도된 경우, 제약 조성물은 바람직하게는 고체 또는 액체 형태이고, 여기서 반-고체, 반-액체, 현탁액 및 겔 형태는 고체 또는 액체로서 본원에서 고려된 형태 내에 포함된다.
- [0137] 경구 투여용 고체 조성물로서, 제약 조성물은 분말, 과립, 압축 정제, 환제, 캡슐, 추잉 검, 웨이퍼 등의 형태로 제제화될 수 있다. 이러한 고체 조성물은 전형적으로 하나 이상의 불활성 희석제 또는 식용 담체를 함유할 것이다. 또한, 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스, 검 트래거캔스 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분, 락토스 또는 텍스트린, 봉해제, 예컨대 알긴산, 나트륨 알기네이트, 프리모겔(Primogel), 옥수수 전분 등; 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로텍스(Sterotex); 활택제, 예컨대 콜로이드성 실리콘 디옥사이드; 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린; 향미제, 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향료; 및 착색제 중 하나 이상이 존재할 수 있다.
- [0138] 제약 조성물이 캡슐, 예를 들어 젤라틴 캡슐의 형태인 경우, 이는 상기 종류의 물질 이외에 액체 담체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 또는 오일을 함유할 수 있다.
- [0139] 제약 조성물은 액체 형태, 예를 들어, 엘릭시르제, 시럽, 용액, 에멀전 또는 현탁액제의 형태일 수 있다. 액체는 두 가지 예로서 경구 투여 또는 주사를 통한 전달을 위한 것일 수 있다. 경구 투여용으로 의도되는 경우, 바람직한 조성물은 본 발명의 (S)-거울상이성질체 이외에, 감미제, 보존제, 염료/착색제 및 향미 증진제 중 하나 이상을 함유한다. 조성물이 주사에 의한 투여용으로 의도되는 경우, 계면활성제, 보존제, 습윤제, 분산화제, 현탁화제, 완충제, 안정화제 및 등장화제 중 하나 이상이 포함될 수 있다.
- [0140] 액제이든지, 현탁액제이든지 또는 다른 유사 형태이든지 간에 본 발명의 액체 제약 조성물은 하기 보조제 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대 주사용 물, 염수 용액, 바람직하게는 생리학상 염수, 링거(Ringer) 용액, 등장성 염화나트륨, 용매 또는 현탁화 매질로서 작용할 수 있는 고점유 (예컨대, 합성 모노 또는 디글리세리드), 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 용매; 항박테리아제, 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 나트륨 바리솔파이트; 킬레이트화제, 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충액, 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 등장성 조정화제, 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스. 비경구 제제는 앰플, 일회용 실린지, 또는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 다회투여량 바이알에 동봉될 수 있다. 생리학상 염수는 바람직한 보조제이다. 주사가 가능한 제약 조성물은 멸균인 것이 바람직하다.
- [0141] 비경구 또는 경구 투여용으로 의도된 본 발명 액체 제약 조성물은, 적합한 투여량을 얻을 수 있도록 소정량의 본 발명의 (S)-거울상이성질체를 함유해야 한다. 전형적으로, 이러한 양은, 조성물 중에서 0.01% 이상의 본 발명의 (S)-거울상이성질체이어야 한다. 경구 투여용으로 의도되는 경우, 이러한 양은 조성물의 0.1 내지 약 70 중량%로 가변적이다. 바람직한 경구 제약 조성물은 약 4% 내지 약 50%의 본 발명의 (S)-거울상이성질체를 함유한다. 본 발명에 따른 바람직한 제약 조성물 및 제제는, 비경구 투여 단위가 본 발명의 희석 전 (S)-거울상이성질체 0.01 내지 10 중량%를 함유하도록 제조된다.
- [0142] 본 발명의 제약 조성물은 국소 투여용으로 의도될 수 있으며, 이러한 경우 담체는 적합하게는 용액, 에멀전, 연고 또는 겔 베이스를 포함할 수 있다. 상기 베이스는, 예를 들어 페트로라툼(petrolatum), 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 밀랍, 미네랄 오일; 희석제, 예컨대 물 및 알콜; 및 에멀전화제 및 안정화제 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 증점제가 국소 투여용 제약 조성물에 존재할 수 있다. 경피 투여용으로 의도되는 경우, 조성물은 경피 패치 또는 이온삼투요법 장치를 포함할 수 있다. 국소 제제는 약 0.1 내지 약 10% w/v (단위 부피 당 중량) 농도의 본 발명의 (S)-거울상이성질체를 함유할 수 있다.
- [0143] 국소 적용하는 경우, 처치될 말초 뉴런에 인접한 표적 영역, 예를 들어 피부 표면, 점막 등에 유효량의 본 발명에 따른 제약 조성물을 투여하는 것이 바람직하다. 상기 양은 처치 부위에 따라, 용도가 진단적 용도인지, 예방적 용도인지 또는 치료적 용도인지에 따라, 증상의 중증도 및 사용되는 국소용 비히클의 특성에 따라, 일반적으로 1회 적용 당 본 발명의 (S)-거울상이성질체 약 0.0001 mg 내지 약 1 g 범위일 것이다. 바람직한 국소 제제는 연고이며, 여기서 연고 베이스 1 cc 당 약 0.001 내지 약 50 mg의 활성 성분이 사용된다. 제약 조성물은 경피 조성물 또는 경피 전달 장치 ("패치")로서 제제화될 수 있다. 이러한 조성물에는, 예를 들어 백킹

(backing), 활성 화합물 저장소, 제어막, 라이너 및 접촉 접촉체가 포함된다. 상기 경피 패치는 연속 박동성을 제공하기 위해, 또는 필요에 따라, 본 발명의 화합물 전달의 요구가 있는 즉시 사용될 수 있다.

[0144] 본 발명의 제약 조성물은, 예를 들어 좌제의 형태로 직장 투여용으로 의도될 수 있으며, 이는 직장에서 용융되어 약물을 방출할 것이다. 직장 투여용 조성물은 적합한 무자극성 부형제로서 유성의 베이스를 함유할 수 있다. 이러한 베이스에는 라놀린, 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이 제한 없이 포함된다.

[0145] 근육내 또는 경막내 투여용의 전형적인 제제는 오일, 예를 들어 땅콩유 또는 참깨유 중 활성 현탁액 또는 용액, 또는 오일 중 활성 성분의 용액으로 이루어질 것이다. 정맥내 또는 경막내 투여용의 전형적인 제제는, 예를 들어 활성 성분 및 텍스트로스와 또는 염화나트륨, 또는 텍스트로스와 염화나트륨의 혼합물을 함유하는 멸균 등장성 수용액으로 이루어질 것이다.

[0146] 본 발명의 조성물은 당업계에 공지된 절차를 이용하여 환자에게 투여한 후에 활성 성분, 즉 본 발명의 (S)-거울상이성질체가 고속 방출, 지속 방출 또는 지연 방출되도록 제제화할 수 있다. 제어 방출형 약물 전달 시스템은 중합체-코팅된 저장소 또는 약물-중합체 매트릭스 제제를 함유하는 삼투성 펌프 시스템 및 용해 시스템을 포함한다. 제어 방출 시스템의 예는 미국 특허 제3,845,770호 및 제4,326,525호, 및 문헌 [P.J. Kuzma et al., Regional Anesthesia 22(6):543-551 (1997)] (이들 모두는 본원에 이 거명으로 포함됨)에 제공되어 있다.

[0147] 본 발명의 조성물은 또한 국소, 전신, 비강-대-뇌 의학적 요법을 위한 비강내 약물 전달 시스템을 통해 전달될 수 있다. 후각 영역 및 부비동을 표적화하여 약물의 효과적인 국소 및 전신 전달을 제공하기 위한 제어된 입자 분산 (CPD; 상표명) 기술, 종래의 비강 스프레이 병, 흡입기 또는 연무기가 당업자에게 공지되어 있다.

[0148] 본 발명은 또한 인간 여성 또는 암컷 동물에 투여하기 적합한 질내 투여용 셀 또는 코어 약물 전달 장치에 관한 것이다. 상기 장치는 껍질에 의해 둘러싸인 중합체 매트릭스 내에 활성 제약 성분을 포함할 수 있으며, PCT 공개 특허 출원 제W0 98/50016호에 기재된 바와 같이 테스트스테론을 적용하는 데 사용되는 장치와 유사한 일일 베이스의 실질적인 0차 패턴으로 본 발명의 (S)-거울상이성질체를 방출할 수 있다.

[0149] 안구 전달을 위한 현재의 방법에는 국소 투여 (점안제), 결막하 주사, 안와부 주사, 유리체내 주사, 수술용 이식물 및 이온삼투요법 (신체 조직으로 및 신체 조직을 통해 이온화된 약물을 이송하기 위해 낮은 전류를 사용함)이 포함된다. 당업자라면 안전하고 효과적인 안구내 투여를 위해 가장 적합한 부형제를 본 발명의 (S)-거울상이성질체와 조합할 것이다.

[0150] 가장 적합한 경로는 치료될 상태의 특성 및 중증도에 따라 달라질 것이다. 당업자라면 또한 본 발명의 (S)-거울상이성질체를 이를 필요로 하는 대상체에게 전달하는 것과 관련된 투여 방법 (예를 들어, 경구, 정맥내, 흡입, 피하, 직장 투여 등), 투여 형태, 적합한 제약상 부형제 및 다른 물질을 용이하게 결정할 수 있다.

[0151] 본 발명의 제약 조성물은 고체 또는 액체 투여 단위의 물리적 형태를 변형시키는 다양한 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 활성 성분 둘레에 코팅 셀을 형성하는 물질을 포함할 수 있다. 코팅 셀을 형성하는 물질은 전형적으로 불활성이고, 예를 들어 당류, 셀락 및 다른 장용성 코팅제로부터 선택될 수 있다. 별법으로, 활성 성분을 젤라틴 캡슐 내에 넣을 수 있다.

[0152] 고체 또는 액체 형태의 본 발명의 제약 조성물은 본 발명의 (S)-거울상이성질체에 결합하여 화합물의 전달을 보조하는 작용제를 포함할 수 있다. 이러한 능력을 발휘할 수 있는 적합한 작용제에는 모노클로날 또는 폴리클로날 항체, 단백질 또는 리포솜이 포함된다.

[0153] 본 발명의 제약 조성물은 에어로졸로서 투여될 수 있는 투여 단위로 이루어질 수 있다. 용어 에어로졸은 콜로이드상 성질의 시스템으로부터 가압식 포장으로 이루어진 시스템에 이르는 다양한 시스템을 나타내기 위해 사용된다. 전달은 액화 또는 압축 가스에 의해, 또는 활성 성분을 분산시키는 적합한 펌프 시스템에 의해 일어날 수 있다. 본 발명의 (S)-거울상이성질체의 에어로졸은 활성 성분(들)을 전달하기 위해 단일 상, 이중 상 또는 삼중 상 시스템으로 전달될 수 있다. 에어로졸의 전달은 함께 키트를 형성할 수 있는 필요한 용기, 활성화제, 밸브, 보조용기 등을 포함한다. 당업자는 과도한 실험 없이 바람직한 에어로졸을 결정할 수 있을 것이다.

[0154] 본 발명의 제약 조성물은 제약업계에 널리 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다. 예를 들어, 주사에 의해 투여하도록 의도된 제약 조성물은 본 발명의 (S)-거울상이성질체를 멸균 증류수와 합하여 용액을 형성함으로써 제조할 수 있다. 계면활성제를 첨가하여 균질 용액 또는 현탁액의 형성을 용이하게 할 수 있다. 계면활성제는 본 발명의 (S)-거울상이성질체와 비공유적으로 상호작용하여, 수성 전달 시스템 중 화합물의 용해 또는 균질 현탁을 용이하게 하는 화합물이다.

- [0155] 본 발명의 (S)-거울상이성질체는 치료 유효량으로 투여되며, 이는 사용되는 특정 화합물의 활성; 본 발명의 (S)-거울상이성질체의 대사 안정성 및 작용 기간; 환자의 연령, 체중, 전반적인 건강 상태, 성별 및 식이; 투여 방식 및 시간; 배설률; 약물 조합; 특정 장애 또는 상태의 중증도; 및 대상체에서 진행중인 요법을 비롯한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 본 발명의 (S)-거울상이성질체의 치료상 효과적인 일일 투여량은 약 0.001 mg/kg (즉, 0.07 mg) 내지 약 100 mg/kg (즉, 7.0 g)이고 (70 kg의 포유동물에 대해서); 바람직하게는, 치료 유효 투여량은 약 0.01 mg/kg (즉, 0.70 mg) 내지 약 50 mg/kg (즉, 3.5 g)이고 (70 kg의 포유동물에 대해서); 보다 바람직하게는, 치료 유효 투여량은 약 1 mg/kg (즉, 70 mg) 내지 약 25 mg/kg (즉, 1.75 g)이다 (70 kg의 포유동물에 대해서).
- [0156] 본원에 제공된 유효 투여량의 범위는 제한하고자 하는 것은 아니며, 바람직한 투여량 범위를 나타내는 것이다. 그러나, 가장 바람직한 투여량은 관련 분야의 당업자가 이해하고 결정하는 바와 같이 개별 대상체에 대해 알맞게 조정될 것이다 (예를 들어, 문헌 [Berkow et al., eds., The Merck Manual, 16th edition, Merck and Co., Rahway, N.J., 1992]; [Goodman et al., eds., Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th edition, Pergamon Press, Inc., Elmsford, N.Y., (2001)]; [Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 3rd edition, ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987)]; [Ebadi, Pharmacology, Little, Brown and Co., Boston, (1985)]; [Osolci et al., eds., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)]; [Katzung, Basic and Clinical Pharmacology, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992)]를 참고함).
- [0157] 각각의 치료에 필요한 총 투여량은 원할 경우 하루 동안에 걸쳐 다중 투여 또는 단일 투여에 의해 투여될 수 있다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 투여량보다 적은 투여량으로 개시한다. 그 후에, 투여량을 그 상황하에 최적의 효과를 달성할 때까지 조금씩 증가시킨다. 진단용 제약 화합물 또는 조성물은 단독으로 투여되거나, 또는 병리상태 또는 병리상태의 다른 증상에 대한 다른 진단제 및/또는 약제와 함께 투여될 수 있다. 본 발명의 (S)-거울상이성질체 또는 본 발명의 조성물의 유효량은, 2시간 내지 1년의 기간 동안 4 내지 72 시간의 간격으로 체중 1Kg 당 약 0.1 μ g 내지 약 100 mg, 예컨대 1 내지 14, 14 내지 28, 또는 30 내지 44일, 또는 1 내지 24주의 기간 동안 1 내지 4, 4 내지 10, 10 내지 16, 16 내지 24, 24 내지 36, 24 내지 36, 36 내지 48, 48 내지 72시간의 간격으로 0.0001 내지 0.001, 0.001 내지 0.01, 0.01 내지 0.1, 0.1 내지 1.0, 1.0 내지 10, 5 내지 10, 10 내지 20, 20 내지 50 및 50 내지 100 mg/Kg으로, 또는 이 안의 임의의 범위 또는 값으로 투여된다.
- [0158] 본 발명의 (S)-거울상이성질체 및/또는 조성물을 투여받는 수혜자는 임의의 척추 동물, 예컨대 포유동물일 수 있다. 포유동물 중에서, 바람직한 수혜자는 영장목 (인간, 영장류 및 원숭이 포함), 우제목 (말, 염소, 소, 양, 돼지 포함), 설치목 (마우스, 래트, 토끼 및 햄스터 포함) 및 육식목 (고양이 및 개 포함)의 포유동물이다. 조류 중에서, 바람직한 수혜자는 칠면조, 닭 및 동일한 목의 다른 구성원이다. 가장 바람직한 수혜자는 인간이다.
- [0159] 조합 요법
- [0160] 본 발명의 (S)-거울상이성질체는, 포유동물, 바람직하게는 인간에서 전위-게이팅 나트륨 채널의 조절, 바람직하게는 억제에 의해 개선 또는 완화되는 질환 및 병태를 치료함에 있어, 하나 이상의 다른 치료제와 함께, 또는 이들의 임의의 조합물로서 유용하게 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 (S)-거울상이성질체는 다른 치료제와 함께 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여될 수 있으며, 이러한 다른 치료제에는
- [0161] • 오피오이드 진통제, 예를 들어 모르핀, 헤로인, 코카인, 옥시모르핀, 레보르파놀, 레발로르판, 옥시코돈, 코데인, 디히드로코데인, 프로폭시펜, 날메펜, 펜타닐, 히드로코돈, 히드로모르폰, 메리피딘, 메타돈, 날로르핀, 날록손, 날트렉손, 부프레노르핀, 부토르파놀, 날부핀 및 펜타조신;
- [0162] • 비-오피오이드 진통제, 예를 들어 아세트메니펜, 살리실레이트 (예를 들어, 아스피린);
- [0163] • 비-스테로이드성 항염증성 약물 (NSAID), 예를 들어 이부프로펜, 나프록센, 페노프로펜, 케토프로펜, 셀레코시브, 디클로페낙, 디플루시날, 에토돌락, 펜부펜, 페노프로펜, 플루페니살, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케토롤락, 메클로페남산, 메페남산, 멜록시캄, 나부메톤, 나프록센, 니메술리드, 니트로플루르비프로펜, 울살라진, 옥사프로진, 페닐부타존, 피록시캄, 술폰살라진, 숀린다, 톨메틴 및 조메피라;
- [0164] • 항경련제, 예를 들어 카르바마제핀, 옥скар바제핀, 라모트리진, 발프로에이트, 토피라메이트, 가바펜틴 및

프레가발린;

- [0165] · 항우울제, 예컨대 트리시클릭 항우울제, 예를 들어 아미트립틸린, 클로미프라민, 데스프라민, 이미프라민 및 노르트립틸린;
- [0166] · COX-2 선택적 억제제, 예를 들어 셀레코시브, 로페코시브, 파레코시브, 발데코시브, 데라코시브, 에토리코시브 및 루미라코시브;
- [0167] · 알파-아드레날린 작용제, 예를 들어 독사조신, 탐술로신, 클로니딘, 구안파신, 텍스메타토미딘, 모다피닐 및 4-아미노-6,7-디메톡시-2-(5-메탄술폰아미도-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀-2-일)-5-(2-피리딜)퀴나졸린;
- [0168] · 바르비투레이트 진정제, 예를 들어 아모바르비탈, 아프로바르비탈, 부타바르비탈, 부타비탈, 메포바르비탈, 메타르비탈, 메토헥시탈, 펜토바르비탈, 페노바르티탈, 세코바르비탈, 탈부탈, 테아밀랄 및 티오펜탈;
- [0169] · 타치키닌 (NK) 길항제, 특히 NK-3, NK-2 또는 NK-1 길항제, 예를 들어 (αR,9R)-7-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질]-8,9,10,11-테트라히드로-9-메틸-5-(4-메틸페닐)-7H-[1,4]디아조시노[2,1-g][1,7]-나프티리딘-6-13-디온 (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]에톡시-3-(4-플루오로페닐)-4-모르폴리닐]-메틸]-1,2-디히드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온 (MK-869), 아프레피탄트, 라네피탄트, 다피탄트 또는 3-[[2-메톡시-5-(트리플루오로메톡시)페닐]-메틸아미노]-2-페닐피페리딘 (2S,3S);
- [0170] · 콜타르 진통제, 특히 파라세타몰;
- [0171] · 세로토닌 재흡수 억제제, 예를 들어 파록세틴, 세르트랄린, 노르플루옥세틴 (플루옥세틴 데스메틸 대사산물), 대사산물 데메틸세르트랄린, '3 플루복사민, 파록세틴, 시탈로프람, 시탈로프람 대사산물 데스메틸시탈로프람, 에스시탈로프람, d,l-펜플루라민, 페목세틴, 이폭세틴, 시아노도티에핀, 리톡세틴, 다폭세틴, 네파조돈, 세리클라민, 트라조돈 및 플루옥세틴;
- [0172] · 노르아드레날린 (노르에피네프린) 재흡수 억제제, 예를 들어 마프로틸린, 로페프라민, 미르타제핀, 옥사프로틸린, 페졸라민, 토목세틴, 미안세린, 부프로프리온, 부프로프리온 대사산물 히드록시부프로프리온, 노미펜신 및 빌록사진 (비발란(Vivalan®)), 특히 선택적 노르아드레날린 재흡수 억제제, 예컨대 레복세틴, 특히 (S,S)-레복세틴, 및 벤라팍신 둘록세틴 신경이완성 진정제/항불안제;
- [0173] · 이중 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제, 예컨대 벤라팍신, 벤라팍신 대사산물 O-데스메틸벤라팍신, 클로미프라민, 클로미프라민 대사산물 데스메틸클로미프라민, 둘록세틴, 밀나시프란 및 이미프라민;
- [0174] · 아세틸콜린에스테라제 억제제, 예컨대 도네페질;
- [0175] · 5-HT₃ 길항제, 예컨대 온단세트론;
- [0176] · 대사성 글루타메이트 수용체 (mGluR) 길항제 또는 효능제, 또는 mGluR의 글루타메이트의 알로스테릭 증강제;
- [0177] · 국부 마취제, 예컨대 맥실레틴 및 리도카인;
- [0178] · 코르티코스테로이드, 예컨대 텍사메타손;
- [0179] · 항부정맥제, 예를 들어 맥실레틴 및 페니토인;
- [0180] · 무스카린성 길항제, 예를 들어 톨테로딘, 프로피베린, 트로프스 t 클로라이드, 다리페나신, 솔리페나신, 테미베린 및 이프라트로핀;
- [0181] · 무스카린성 수용체에서의 아세틸콜린의 무스카린성 효능제 또는 알로스테릭 증강제;
- [0182] · 카나비노이드 수용체에서의 엔돌핀의 카나비노이드 또는 알로스테릭 증강제;
- [0183] · 바닐로이드 수용체 효능제 (예를 들어, 레진페라톡신) 또는 길항제 (예를 들어, 캡사제핀);
- [0184] · 진정제, 예를 들어 글루테티미드, 메프로바메이트, 메타쿠알론 및 디클로랄페나존;
- [0185] · 항불안제, 예컨대 벤조디아제핀;
- [0186] · 항우울제, 예컨대 미르타자핀;
- [0187] · 국소 작용제 (예를 들어, 리도카인, 캡사신 및 레진이페로톡신);

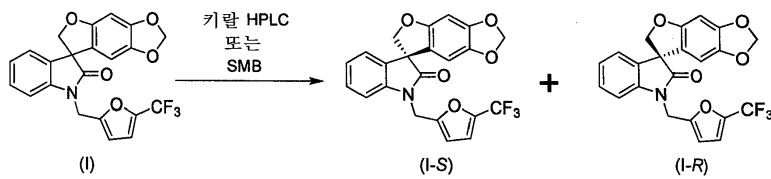
- [0188] · 근이완제, 예컨대 벤조디아제핀, 바클로펜, 카리스프로돌, 클로르축사존, 시클로벤자프린, 메토카르바몰 및 오르프레나딘;
- [0189] · 항히스타민제 또는 H1 길항제;
- [0190] · NMDA 수용체 길항제;
- [0191] · 5-HT 수용체 효능제/길항제;
- [0192] · PDEV 억제제;
- [0193] · 트라마돌(Tramadol)®;
- [0194] · 콜린성 (니코틴성) 진통제;
- [0195] · 알파-2-델타 리간드;
- [0196] · 프로스타글란딘 E2 아형 길항제;
- [0197] · 류코트리엔 B4 길항제;
- [0198] · 5-리폭시게나제 억제제; 및
- [0199] · 5-HT₃ 길항제
- [0200] 가 포함되나, 이들로 한정되지는 않는다.
- [0201] 이러한 조합물을 이용하여 치료 및/또는 예방될 수 있는 질환 및 상태에는 통증, 중추-매개성 및 말초-매개성 통증, 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증뿐만 아니라, 관련 통증을 수반하는 다른 질환 및 다른 중추신경 장애, 예컨대 간질, 불안, 우울증 및 양극성 질환; 또는 심혈관 장애, 예컨대 부정맥, 심방 세동 및 심실 세동; 신경근육 장애, 예컨대 하지 불안 증후군 및 근육 마비 또는 파상풍 (문헌 [Hamann M, Meisler MH, Richter, A Exp. Neurol. 184(2):830-838 (2003)]을 참고함); 졸중, 신경 외상 및 다발성 경화증에 대한 신경보호; 및 채널병증, 예컨대 흥반통 및 가족성 직장통 증후군이 포함되나, 이들로 한정되지는 않는다.
- [0202] 본원에 사용된 "조합물"은 본 발명의 (S)-거울상이성질체와 하나 이상의 추가의 치료제로 이루어진 임의의 혼합물 또는 대체물을 지칭한다. 문맥상 달리 명백화되지 않는 한, "조합"은 본 발명의 (S)-거울상이성질체와 하나 이상의 치료제를 동시 또는 순차적으로 전달하는 것을 포함할 수 있다. 문맥상 달리 명백화되지 않는 한, "조합물"은 본 발명의 (S)-거울상이성질체와 또다른 치료제로 이루어진 투여 형태를 포함할 수 있다. 문맥상 달리 명백화되지 않는 한, "조합"은 본 발명의 (S)-거울상이성질체와 또다른 치료제의 투여 경로를 포함할 수 있다. 문맥상 달리 명백화되지 않는 한, "조합물"은 본 발명의 (S)-거울상이성질체와 또다른 치료제로 이루어진 제제를 포함할 수 있다. 투여 형태, 투여 경로 및 제약 조성물에는 본원에 기재된 것들이 포함되나, 이들로 한정되지는 않는다.
- [0203] 본 발명의 하나의 조합 요법에는 본 발명의 (S)-거울상이성질체를 경구 작용제와 함께 국소 도포하는 것이 포함된다. 본 발명의 (S)-거울상이성질체의 국소 적용은 매우 낮은 전신 노출성을 갖고, 수많은 경구 진통제로 부가된 활성을 갖는다. 또다른 가능한 조합 요법에는 본 발명의 (S)-거울상이성질체를 경구 작용제와 함께 경구 투여하는 것이 포함된다. 본 발명의 추가의 조합 요법에는 본 발명의 (S)-거울상이성질체를 국소 작용제와 함께 국소 적용하는 것이 포함된다.
- [0204] 본 발명의 (S)-거울상이성질체는 이식가능한 의료 장치, 예컨대 인공기관, 인공 판막, 혈관 이식편, 스텐트 및 카테터(catheter) 코팅용 조성물로 혼입될 수 있다. 따라서, 또다른 측면에서 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물 및 이식가능한 장치 코팅용으로 적합한 담체를 포함하는, 이식가능한 장치 코팅용 조성물을 포함한다. 또다른 측면에서, 본 발명은, 본 발명의 (S)-거울상이성질체 및 이식가능한 장치 코팅용으로 적합한 담체를 포함하는 조성물로 코팅된 이식가능한 장치를 포함한다. 적합한 코팅 및 코팅된 이식가능한 장치의 일반적인 제조는 미국 특허 제6,099,562호; 제5,886,026호; 및 제5,304,121호에 기재되어 있다.
- [0205] 부분품의 키트
- [0206] 본 발명은 또한 본 발명의 제약 조성물을 함유하는 키트를 제공한다. 키트는 또한 이온 채널의 활성 조절, 통증 치료뿐만 아니라 본원에 개시된 다른 유용성을 목적으로 하는 제약 조성물의 용도에 대한 설명서를 포함한다. 바람직하게는, 상업적 패키지는 제약 조성물의 하나 이상의 단위 투여량을 함유할 것이다. 예를 들

어, 이러한 단위 투여량은 정맥내 주사액의 제조에 충분한 양일 수 있다. 빛 및/또는 공기에 민감한 상기 조성물이 특별한 포장 및/또는 제제화를 필요로 할 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 예를 들어, 빛이 통과하지 않고/않거나, 주위 공기와의 접촉으로부터 밀폐시키고/거나, 적합한 코팅 또는 부형제로 제제화시키는 포장 이 사용될 수 있다.

[0207] 본 발명의 (S)-거울상이성질체의 제조

[0208] 본 발명의 (S)-거울상이성질체 및 상응하는 (R)-거울상이성질체를, 하기 반응 반응식 (여기서, "키랄 HPLC"는 키랄 고압 액체 크로마토그래피를 지칭하고, "SMB"는 모사 이동층 크로마토그래피를 지칭함)에 기재된 바와 같이 키랄 고압 액체 크로마토그래피 방법을 이용하거나 또는 모사 이동층 크로마토그래피 방법에 의해 본 발명의 요약에 제시된 화학식 I의 화합물을 분할함으로써 제조하였다.

[0209] <반응식>



[0211] 화학식 I의 화합물을 PCT 공개 특허 출원 제WO 2006/110917호에 개시된 방법, 본원에 개시된 방법, 또는 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0212] 당업자는 상기 반응식에서 개별 거울상이성질체의 분할에 대해 적절한 변형이 있음을 알 것이다.

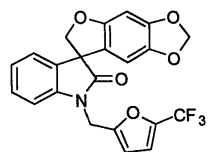
[0213] 별법으로, 화학식 I-S의 (S)-거울상이성질체 및 화학식 I-R의 (R)-거울상이성질체는 공지되어 있는 출발 물질로부터 합성될 수 있거나 또는 공지되어 있는 것과 유사한 방법을 이용하여 쉽게 제조된다.

[0214] 바람직하게는, 본원에 개시된 분할 방법으로 수득한 본원에 개시된 본 발명의 (S)-거울상이성질체는, (R)-거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않거나 또는 극미량의 (R)-거울상이성질체만을 함유한다.

[0215] 하기 합성 실시예는 상기 반응식에 의해 개시된 분할 방법을 예시하기 위해 제공되며, 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다.

[0216] 합성 실시예 1

[0217] 1'-{[5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (화학식 I의 화합물)의 합성



[0219] PCT 공개 특허 출원 제WO 2006/110917호에 개시된 방법에 따라 제조될 수 있는 스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온 (1.0 g, 3.6 mmol) 및 아세톤 (50 mL) 중 탄산세슘 (3.52 g, 11 mmol)의 현탁액에, 2-브로모메틸-5-트리플루오로메틸푸란 (1.13 g, 3.9 mmol)을 한번에 첨가하고, 반응 혼합물을 55 내지 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 주위 온도로 냉각시키자마자, 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 에틸 아세테이트/헥산 (1/9 → 1/1)으로 용출시켜, 1'-{[5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온, 즉 화학식 I의 화합물 (1.17 g, 76%)을 백색 고체로서 수득하였다.

- mp 139–141 °C;
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32-6.97 (m, 5H), 6.72 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.90-5.88 (m, 2H), 5.05, 4.86 (ABq, *J*_{AB} = 16.1 Hz, 2H), 4.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176.9, 155.7, 153.5, 148.8, 142.2, 141.9, 140.8, 140.2, 139.7, 139.1, 132.1, 129.2, 124.7, 124.1, 123.7, 121.1, 120.1, 117.6, 114.5, 114.4, 110.3, 109.7, 103.0, 101.9, 93.8, 80.0, 57.8, 36.9; MS (ES+) *m/z* 430.2 (*M* + 1), 452.2 (*M* + 23); C₂₂H₁₄F₃NO₅에 대한 계산치: C, 61.54%; H, 3.29%; N, 3.26%; 실측치: C, 61.51%; H, 3.29%; N, 3.26%.
- [0220]
- [0221] 합성 실시예 2
- [0222] 키랄 HPLC에 의한 화학식 I의 화합물의 분할
- [0223] 하기 조건하에서 키랄 HPLC에 의해, 화학식 I의 화합물을 본 발명의 (S)-거울상이성질체 및 상응하는 (R)-거울상이성질체로 분할하였다.
- [0224] 컬럼: 키랄셀® OJ-RH; 20 mm I.D. x 250 mm, 5 mic; 로트(Lot): OJRH CJ- EH001 (다이셀 케미컬 인더스트리즈, 엘티디(Daicel Chemical Industries, Ltd))
- [0225] 용출액: 아세토니트릴/물 (60/40, v/v, 등용매성)
- [0226] 유속: 10 mL/분
- [0227] 실행 시간: 60분
- [0228] 로딩: 1 mL의 아세토니트릴 중 100 mg의 화학식 I의 화합물
- [0229] 온도: 주위 온도
- [0230] 상기 키랄 HPLC 조건하에서, 화학식 I의 화합물의 (R)-거울상이성질체, 즉 (R)-1'-{[5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]-벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 백색 고체의 제1 분획물로서 단리시켰다; ee (거울상이성질체 초과량) >99% (분석 OJ-RH, 물 중 55% 아세토니트릴);
- mp 103-105 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.32-6.99 (m, 5H), 6.71 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.89 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 5.13, 5.02 (ABq, *J*_{AB} = 16.4 Hz, 2H), 4.82, 4.72 (ABq, *J*_{AB} = 9.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177.2, 155.9, 152.0, 149.0, 142.4, 142.0, 141.3, 132.0, 129.1, 123.9, 120.6, 119.2, 117.0, 112.6, 109.3, 108.9, 103.0, 101.6, 93.5, 80.3, 58.2, 36.9; MS (ES+) *m/z* 430.2 (*M* + 1), [α]_D -17.46° (c 0.99, DMSO).
- [0231]
- [0232] 화학식 I의 화합물의 (S)-거울상이성질체, 즉 (S)-1'-{[5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일]메틸}스피로-[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온을 백색 고체의 제2 분획물로서 단리시켰다; ee > 99% (분석 OJ-RH, 물 중 55% 아세토니트릴);
- mp 100-102 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.32-6.99 (m, 5H), 6.71 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.89 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.12, 5.02 (ABq, *J*_{AB} = 16.4 Hz, 2H), 4.82, 4.72 (ABq, *J*_{AB} = 9.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177.2, 155.9, 152.0, 149.0, 142.4, 142.0, 141.3, 132.0, 129.1, 123.9, 120.6, 119.2, 117.0, 112.6, 109.3, 108.9, 103.0, 101.6, 93.5, 80.3, 58.2, 36.9; MS (ES+) *m/z* 430.2 (*M* + 1), [α]_D +14.04° (c 0.99, DMSO).
- [0233]
- [0234] 합성 실시예 3
- [0235] SMB 크로마토그래피에 의한 화학식 I의 화합물의 분할
- [0236] 하기 조건하에서 SMB 크로마토그래피에 의해, 화학식 I의 화합물을 본 발명의 (S)-거울상이성질체 및 상응하는 (R)-거울상이성질체로 분할하였다.
- [0237] 추출: 147.05 mL/분
- [0238] 라피네이트(Raffinate): 76.13 mL/분

- [0239] 용출: 183.18 mL/분
- [0240] 피드: 40 mL/분
- [0241] 재순환: 407.88 mL/분
- [0242] 실행 시간: 0.57 분
- [0243] 온도: 25℃
- [0244] 압력: 46 bar
- [0245] 피드 용액 (1.0 L의 이동상 (아세트니트릴/메탄올/트리플루오로아세트산의 25:75:0.1 (v:v:v) 혼합물) 중 25 g의 화학식 I의 화합물)을, 고정상으로서 110 g의 키랄팩-AD를 함유한 2-2-2-2 배치의 8개의 동일한 컬럼 (각 컬럼 당, 9.6 cm, 4.8 cm I.D.)을 구비한 SMB 시스템 (노바세프 리코세프 랩 유닛(Novasep Licosep Lab Unit))으로 연속적으로 주입하였다. 제1 용출 거울상이성질체 (화학식 I의 화합물의 (R)-거울상이성질체)는 라피네이트 흐름 내에 함유되었고, 제2 용출 거울상이성질체 (화학식 I의 화합물의 (S)-거울상이성질체)는 추출 스트림 내에 함유되었다. SMB 분할로부터 수득한 (S)-거울상이성질체 및 (R)-거울상이성질체의 특성화 데이터는 키랄 HPLC를 이용하여 상기 수득한 것과 동일하였다.
- [0246] 화학식 I의 화합물을 워터스(Waters) 분취용 LCMS 자동정제 시스템 상에서 그의 구성물인 거울상이성질체로 분할하였다. 키랄 컬럼으로부터의 제1-용출 거울상이성질체를 (입체형성 중심으로부터 멀리 떨어진 위치에서) 브롬화하여, 상응하는 5'-브로모 유도체를 수득한 다음, 이를 결정화하여 X-선 결정학에 적합한 단일 결정을 생성시켰다. 제1-용출 거울상이성질체의 브롬화된 상기 유도체의 결정 구조를 얻었고, 그의 절대 배치는 본 발명의 (R)-거울상이성질체와 동일한 것으로 밝혀졌다. 따라서, 키랄 컬럼으로부터의 제2-용출 거울상이성질체는 본 발명의 (S)-거울상이성질체이다. 게다가, SMB 분할의 추출 스트림으로부터 수득한 물질은, 상기 LC 분할로부터 수득한 물질의 표식과 동일한 표식 (양성, 즉 우회전성)의 특이적 광학 회전을 가졌다.
- [0247] 생물학적 분석법
- [0248] 본 발명의 화합물의 활성을 시험하거나, 또는 공지된 제약상 허용되는 부형제에서의 이들의 가용성을 측정하기 위한 다양한 기술이 당업계에 공지되어 있다. 본원에 기재된 본 발명이 보다 완전하게 이해될 수 있도록 하기 위해, 다음과 같은 생물학적 분석법을 기재하였다. 이들 실시예는 단지 예시적 목적만을 위한 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로서 해석되지는 않는다는 것이 이해되어야 한다.
- [0249] 생물학적 실시예 1
- [0250] 구아니딘 유입 분석법 (시험관내 분석법)
- [0251] 본 실시예는 내인성 또는 이형 발현 기원의 세포에서 안정하게 발현되는 인간 또는 래트 전압-게이팅 나트륨 채널에 대해 시험 물질을 시험 및 프로파일링하기 위한 시험관내 분석법을 기재한다. 상기 분석법은 또한 전압-게이팅 나트륨 채널 조절 (바람직하게는, 차단) 화합물의 IC₅₀을 결정하는 데 유용하다. 상기 분석법은 문헌 [Reddy, N.L., et al., J. Med. Chem. (1998), 41 (17):3298-302]에 의해 기재된 구아니딘 유입 분석법에 기반한다.
- [0252] 구아니딘 유입 분석법은, 전압-게이팅 나트륨 채널의 이온 유입 활성을 고-처리량 마이크로플레이트-기재의 포맷으로 결정하는 데 이용되는 방사성 추적자 유입 분석법이다. 상기 분석법에서는 시험 물질의 효능을 분석하기 위해 ¹⁴C-구아니딘 히드로클로라이드를 공지된 다양한 전압-게이팅 나트륨 채널 조절제와 함께 사용하였다. 효능은 IC₅₀ 계산에 의해 결정하였다. 선택성은 화합물의 관심있는 전압-게이팅 채널에 대한 효능을 다른 전압-게이팅 나트륨 채널에 대한 효능과 비교하여 결정하였다 (또한, '선택성 프로파일링'으로도 지칭됨).
- [0253] 각각의 시험 물질을, 관심있는 전압-게이팅 나트륨 채널을 발현시키는 세포에 대해 분석하였다. 전압-게이팅 나트륨 채널은 TTX 민감성이거나 불감성으로서 특성화되었다. 이러한 특성은 관심있는 전압-게이팅 나트륨 채널이 다른 전압-게이팅 나트륨 채널과 혼합된 집단으로 존재할 때 그의 활성을 평가하는 경우에 유용하다. 하기 표 1은 TTX의 존재 또는 부재하에서의 특정 전압-게이팅 나트륨 채널 활성을 스크리닝하는 데 유용한 세포주를 요약한 것이다.
- [0254] <표 1>

세포주	mRNA 발현	기능적 특성화
CHO-K1 (차이니스 햄스터 난소; 권장되는 숙주 세포주) ATCC 등록 번호 CCL-61	• Nav1.4 발현은 RT-PCR에 의해 나타냄 • 다른 Nav 발현은 검출되지 않음	• [¹⁴C] 구아니딘 유입의 18 내지 20배 증가가, TTX를 사용하여 완전히 차단됨 (Nav1.4는 TTX 민감성 채널임)
L6 (랫트 근모세포) ATCC 번호 CRL-1458	• Nav1.4 및 Nav1.5의 발현	• [¹⁴C] 구아니딘 유입의 10 내지 15배 증가가, 100 nM의 TTX에 의해 부분적으로만 차단됨 (Nav1.5는 TTX에 대해 내성이 있음)
SH-SY5Y (인간 신경모세포) ATCC 번호 CRL-2266	• Nav1.9 및 Nav1.7의 공개된 발현 (문헌 [Blum et al.]을 참고함)	• 배경수준을 초과하는 [¹⁴C] 구아니딘 유입의 10 내지 16배 증가가, TTX에 의해 부분적으로 차단됨 (Nav1.9는 TTX에 대해 내성이 있음)
SK-N-BE2C (인간 신경모세포주 ATCC 번호 CRL-2268)	• Nav1.8의 발현	• BE2C 세포를 피레트로이드로 자극한 결과, 배경수준을 초과하는 [¹⁴C] 구아니딘 유입이 6배 증가됨 • 상기 유입은 TTX에 의해 부분적으로 차단됨 (Nav1.8은 TTX에 대해 내성이 있음)
PC12 (랫트 크롬친화세포종) ATCC 번호 CRL-1721	• Nav1.2 및 Nav1.7의 발현	• [¹⁴C] 구아니딘 유입의 8 내지 12배 증가가, TTX를 사용하여 완전히 차단됨 (Nav1.2 및 Nav1.7은 TTX 민감성 채널임)
HEK293 (인간 배아 신장) ATCC 번호 CRL-1573	• hNav1.7의 발현	• Nav1.7은 TTX 민감성 채널임. 기능적 구아니딘 분석법에서의 TTX IC₅₀은 8 nM임

[0255]

[0256]

또한, 전압-게이팅 나트륨 채널을 이중 발현시키는 고정 세포주를 사용할 수 있다. 이러한 세포주의 클로닝, 안정한 형질감염 및 증식은 당업자에게 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Klugbauer, N, et al., EMBO J. (1995), 14(6): 1084-90]; 및 [Lossin, C., et al., Neuron (2002), 34, pp. 877- 884])을 참고함).

[0257]

관심있는 전압-게이팅 나트륨 채널을 발현시키는 세포는 공급자에 따라, 또는 재조합 세포의 경우에는 G418 (깁코(Gibco)/인비트로젠(Invitrogen))과 같은 선택적 배지의 존재하에 성장한다. 세포를 효소 용액 (1X) 트립신/EDTA (깁코/인비트로젠)를 사용하여 배양 접시로부터 분리하고, 헤모사이토미터(hemocytometer) (뉴bauer (Neubauer))를 이용하여 밀도 및 생존능에 대해 분석하였다. 분리된 세포를 세척하고, 그의 배양 배지에 재현탁시키고, 이어서 폴리-D-라이신 코팅된 신틸레이션 플레이트(Scintillation plate) (퍼킨 엘머(Perkin Elmer))에 플레이팅하고 (대략 100,000개 세포/웰), 37°C/5% CO₂에서 20 내지 24시간 동안 인큐베이션하였다. 저 나트륨 HEPES-완충 염수 용액 (LNHBSS) (150 mM 염화칼륨, 20 mM HEPES (시그마(Sigma)), 1 mM 염화칼슘, 5 mM 염화칼륨, 1 mM 염화마그네슘, 10 mM 글루코스)으로 강도 높게 세척한 후, 시험 물질을 LNHBSS로 희석시키고, 이어서 원하는 농도로 각각의 웰에 첨가하였다 (다양한 농도의 시험 물질을 사용할 수 있음). 활성화/방사성표지 혼합물은 전압-게이팅 나트륨 채널을 통한 유입을 측정하기 위해, 알칼로이드, 예컨대 베라트리딘 또는 아코니틴 (시그마) 또는 피레스로이드, 예컨대 델타메트린, 스킨피온 레이우루스 퀸체스트라이아투스 헤브라에우스(*Leirus quinquestratus hebraeus*) (시그마)로부터의 베놈, 및 ¹⁴C-구아니딘 히드로클로라이드 (ARC)를 함유한다.

[0258]

세포를 시험 물질 및 활성화/방사성표지 혼합물과 함께 로딩한 후에, 폴리-D-라이신 코팅된 신틸레이션 플레이트를 주위 온도에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션한 후, 폴리-D-라이신 코팅된 신틸레이션 플레이트를 구아니딘 (시그마)을 보충한 LNHBSS로 강도 높게 세척하였다. 폴리-D-라이신 코팅된 신틸레이션 플레이트를 건조시키고, 이어서 발락 마이크로베타 트리릭스(Wallac MicroBeta TriLux) (퍼킨-엘머 라이프 사이언시즈(Perkin-Elmer Life Sciences))를

이용하여 계수하였다. 시험 물질이 전압-게이팅 나트륨 채널 활성을 차단하는 능력은, 상이한 전압-게이팅 나트륨 채널을 발현시키는 세포 내에 존재하는 ^{14}C -구아니딘의 양을 비교하여 결정하였다. 이러한 데이터에 기반하여, 본 명세서의 다른 곳에 제시된 바와 같은 다양한 계산을 이용하여 시험 물질이 특정 전압-게이팅 나트륨 채널에 선택적인지 여부를 결정할 수 있다.

[0259] 시험 물질의 특정 전압-게이팅 나트륨 채널에 대한 IC_{50} 값은 상기 일반적인 방법을 이용하여 결정할 수 있다. IC_{50} 은 나노몰 미만, 나노몰 및 낮은 마이크로몰 범위에 도달하는 최종 농도로 연속적으로 희석된 1, 5 또는 10 μM 의 출발 농도에서 듀플리케이트 또는 트리플리케이트로 수득한 3, 8, 10, 12 또는 16 지점 곡선을 이용하여 결정할 수 있다. 전형적으로는, 시험 물질의 중간-지점 농도를 1 μM 에서 세팅하고, 절반 희석액의 순차적 농도를 보다 많거나 적게 적용한다 (예를 들어, 0.5 μM ; 5 μM 및 0.25 μM ; 10 μM 및 0.125 μM ; 20 μM 등). IC_{50} 곡선은 4가지 파라미터 로지스틱 모델 또는 S자형 투여량-반응 모델 식 (피트(fit) = $A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$)을 이용하여 계산하였다.

[0260] 선택성 배수, 선택성 인수 또는 선택성 다중도는 시험 전압-게이팅 나트륨 채널의 IC_{50} 값을 참조 전압-게이팅 나트륨 채널 (예를 들어, $\text{Na}_v1.5$)로 나누어 계산하였다.

[0261] 따라서, 상기 분석법으로 시험하였을 때, 화학식 I의 화합물, 화학식 I의 화합물의 (S)-거울상이성질체, 즉 본 발명의 (S)-거울상이성질체, 및 화학식 I의 화합물의 (R)-거울상이성질체는 하기 표 2에 제시된 바와 같이, $\text{hNa}_v1.7$ 에 대한 활성을 차단하는 전압-게이팅 나트륨 채널을 입증하였다.

[0262] <표 2>

화합물	화학명	IC_{50} (μM)
(I)	1'-{[5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온	0.007
(I-R)	(R)-1'-{[5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온	4.200
(I-S)	(S)-1'-{[5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온	0.003

[0263]

[0264] 본 발명의 (S)-거울상이성질체 및 (R)-거울상이성질체에 대한 농도-반응 관계는 도 1에 나타났다. 실선은 1:1 결합 등온식에 가장 잘 피팅된 최소-자승을 나타내며, 이러한 곡선을 기재하는 IC_{50} 은 표 2에 주어진다. 본 발명의 (S)-거울상이성질체는, 상응하는 (R)-거울상이성질체의 억제 효력과 비교했을 때, 상기 모델에서 $\text{hNa}_v1.7$ 에 대해 유의하게 더 높은 (즉, >1000배) 억제 효력을 나타냈다.

[0265] 이러한 결과로, 본원에 기재된 유용성의 목적으로, 본 발명의 (R)-거울상이성질체 또는 화학식 I의 화합물 (라세미체)보다는, 더 적게 부작용이 일어날 수 있으며 더 낮은 투여량 수준으로 더 높은 약리 활성이 달성될 수 있는 (S)-거울상이성질체를 사용하는 것이 선호된다. 게다가, (R)-거울상이성질체는 메카니즘-기반 효과 (나트륨 채널의 차단에 의해 매개된 것)와 비-표적 활동 (유사체에서 효능을 손상시키지 않으면서 제거될 수 있음)을 구별할 수 있도록 하기 때문에, 안전성 연구를 위한 매우 중요한 도구이다. 이상 반응이 메카니즘-기반인 경우, 2차 작용 부위가 동일한 입체선택성을 가질 가능성이 적고, 2가지 거울상이성질체가 2차 작용 부위에 대해 유사한 효과 (효력을 포함함)를 가질 가능성이 크기 때문에 (S)-거울상이성질체가 (R)-거울상이성질체보다 훨씬 더 효력이 있을 것이다.

[0266] 생물학적 실시예 2

[0267] 전기생리학적 분석법 (시험관내 분석법)

[0268] $\text{hNa}_v1.7$ 을 발현시키는 HEK293 세포를 0.5 mg/mL G418, +/-1% PSG, 및 10% 열-불활성화된 태아 소 혈청을 함유하는 DMEM 성장 배지 (집코) 중에서 37°C 및 5% CO_2 하에서 배양하였다. 전기생리학적 기록을 위해, 세포를 10 mm 접시에 플레이팅하였다.

[0269] 전체 세포 기록은 액소패치(Axopatch) 200B 증폭기 및 클램프스(Clampex) 소프트웨어 (미국 캘리포니아주 유니

온 시티 소재 액손 인스트루먼트(Axon Instruments))를 이용하여 전체 세포 전압 클램프의 확립된 방법 (상기 문헌 [Bean et al.])에 의해 조사하였다. 모든 실험은 주위 온도에서 수행하였다. 전극은 2 내지 4 MΩ의 저항으로 불꽃-연마하였다. 전압 오차 및 전기 용량 인공 산물은 각각 일련의 저항 보충 및 전기 용량 보충에 의해 최소화시켰다. 데이터는 40 kHz에서 취득하였으며, 5 kHz에서 필터링하였다. 외부 (조) 용액은 NaCl (140 mM), KCl (5 mM), CaCl₂ (2 mM), MgCl₂ (1 mM), HEPES (10 mM) (pH 7.4)로 이루어진다. 내부 (피펫) 용액은 NaCl (5 mM), CaCl₂ (0.1 mM), MgCl₂ (2 mM), CsCl (10 mM), CsF (120 mM), HEPES (10 mM), EGTA (10 mM) (pH 7.2)로 이루어진다.

[0270] 휴지 상태 및 불활성화된 상태의 채널에 대한 화합물의 정상-상태 친화성 (각각 K_r 및 K_i)을 측정하기 위해, -120 mV의 유지 전위에서 -60 내지 +90 mV의 탈분극 전압으로의 12.5 ms 시험 펄스를 이용하여 전류-전압 관계 (I-V 곡선)를 구축하였다. I-V-곡선 (-30 내지 0 mV)의 피크에 근접한 전압을 나머지 실험 전체에서 시험 펄스로 사용하였다. 이어서, 정상-상태 불활성화 (이용가능성) 곡선은 -120 내지 -10 mV 범위로의 1초 조건화 펄스 후에 8.75 ms 시험 펄스 동안 활성화된 전류를 측정하여 구축하였다.

[0271] 화합물의 전압-게이팅 나트륨 채널에의 결합의 정상-상태 전압-의존도는, 두 유지 전위에서의 이온성 전류 차단을 측정함으로써 결정하였다. 휴지-상태 채널에의 결합은 -120 mV의 유지 전위를 사용하여 최대의 이용가능성이 달성되게 함으로써 측정하였다. 불활성화-상태 채널에의 결합은 채널의 약 10%만이 개방 가능하게 되는 유지 전위에서 평가하였다. 약물 결합이 평형화될 수 있도록 막 전위를 상기 전압에서 10초 이상 유지하였다.

[0272] 각각의 전압에서의 겉보기 해리 상수를 하기 방정식을 이용하여 계산하였다.

$$\text{억제율 (\%)} = \frac{[\text{약물}]}{([\text{약물}] + K_d)} \times 100$$

[0273]

[0274] 상기 식에서, K_d 는 해리 상수 (K_r 또는 K_i)이고, [약물]은 시험 화합물의 농도이다.

[0275] 따라서, 상기 모델로 시험하였을 때, 화학식 I의 화합물, 화학식 I의 화합물의 (S)-거울상이성질체, 즉 본 발명의 (S)-거울상이성질체, 및 화학식 I의 화합물의 (R)-거울상이성질체는 하기 표 3에 제시된 바와 같이, hNa_v1.7의 휴지/폐지된 상태 및 불활성화된 상태에 대한 친화성을 입증하였다.

[0276] <표 3>

화합물	화학명	K_i (μM)	K_r (μM)
(I)	1'-{[5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온	0.142	>10μM
(I-R)	(R)-1'-{[5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]-벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온	0.869	>10μM
(I-S)	(S)-1'-{[5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일]메틸}스피로[푸로[2,3-f][1,3]-벤조디옥솔-7,3'-인돌]-2'(1'H)-온	0.161	>10μM

[0277]

[0278] 상기 결과에 의해 입증된 바와 같이, 본 발명의 (S)-거울상이성질체는, 휴지/폐지된 상태에 대해서는 낮은 친화성을 갖고 불활성화된 상태에 대해서는 높은 친화성을 갖는, hNa_v1.7의 상태- 또는 전압-의존성 조절자이다. 상기 결과는, hNa_v1.7의 불활성화된-상태에의 결합에서 (R)-거울상이성질체보다 (S)-거울상이성질체가 약 5배 더 효력이 있음을 입증하였다. 게다가, 상기 결과는 (S)-거울상이성질체가 라세미체, 즉 화학식 I의 화합물의 효능에 대해 주로 관여함을 입증하였다.

[0279] 생물학적 실시예 3

[0280] 생체내 분석법

[0281] 급성 통증 (포르말린 시험)

[0282] 포르말린 시험을 급성 통증의 동물 모델로 이용하였다. 포르말린 시험에서, 동물을 실험 당일 하루 전에 20분 동안 잠시 플렉시 유리 시험 챔버에 적응시켰다. 시험 당일, 동물에게 시험 물질을 무작위적으로 주사하였다. 약물 투여 30분 후에, 10% 포르말린 50 μl를 래트의 왼쪽 뒷발의 발바닥 표면에 피하 주사하였다. 비디오 테

이터는 포르말린 투여 후에 즉시 습득하기 시작하여 90분의 지속 기간 동안 습득하였다.

[0283] *.l1ii 확장자 하에 파일을 보관하는 악티메트릭스 라임라이트 소프트웨어(Actimetricx Limelight Software)를 이용하여 영상을 포착하고, 이어서 이를 MPEG-4 코딩으로 전환시켰다. 이어서, 비디오를 행동 분석 소프트웨어 "더 옵저버 5.1(The Observer 5.1)" (버전 5.0, 놀두스 인포메이션 테크놀로지(Noldus Information Technology), 네덜란드 위게닝겐 소재)을 이용하여 분석하였다. 동물 행동을 관찰하고 각각 유형에 따라 스코어링하여 행동 기간을 한정함으로써 비디오 분석을 수행하였다 (문헌 [Dubuisson and Dennis, 1977]을 참고함). 스코어링된 행동은 (1) 정상 행동, (2) 발에 체중을 가하지 않는 행동, (3) 발을 올리는 행동, (4) 발을 핥고/무는 행동 또는 발을 핥키는 행동을 포함한다. 주사한 발을 올리거나, 감싸거나, 또는 과도하게 핥고, 물고, 핥키는 행동은 통증 반응을 나타낸다. 화합물로부터의 진통성 반응 또는 보호는 두 발을 모두 바닥에 올려 놓았을 때 명백하게 주사한 발을 감싸거나, 과도하게 핥거나, 물거나 또는 핥키는 행동을 하지 않는 것으로 나타난다.

[0284] 포르말린 시험 데이터는 다음과 같은 2가지 요소에 따라 분석하였다: (1) 최대 잠재 억제 효과의 백분율 (%MPIE) 및 (2) 통증 스코어. %MPIE는 처음에 각 동물의 비-정상적인 행동들 (행동 1, 2, 3)이 나타나는 기간을 합하는 일련의 단계를 이용하여 계산하였다. 비히클 처치군에서의 모든 스코어의 평균을 구하여 비히클 군에 대한 단일 값을 수득하였다. 하기 계산법으로 각 동물에 대한 MPIE 값을 구하였다:

[0285]
$$\text{MPIE (\%)} = 100 - [(\text{처치 합계} / \text{평균 비히클 값}) \times 100\%]$$

[0286] 통증 스코어를 상기 기재된 바와 같은 가중 스케일로부터 계산하였다. 행동 지속 시간에 가중치를 곱하고 (반응의 중증도를 등급화시킴), 관찰된 전체 기간으로 나누어 각 동물에 대한 통증 등급을 결정하였다. 이러한 계산법을 하기 식으로 나타내었다:

[0287]
$$\text{통증 등급} = [0(T_0) + 1(T_1) + 2(T_2) + 3(T_3)] / (T_0 + T_1 + T_2 + T_3)$$

[0288] CFA-유도된 만성 염증성 통증

[0289] 본 시험에서는, 구경-측정된 폰 프레이(von Frey) 필라멘트로 촉각 이질통을 평가하였다. 동물 사육 시설에 1주일 동안 순응시킨 후에, "완전 프로인트(Freund) 면역보강제" (CFA) 에멀전 (오일/식염수(1:1) 에멀전에 0.5 mg/mL의 농도로 현탁시킨 CFA) 150 μ l를 이소플루란으로 경미하게 마취시킨 래트의 왼쪽 뒷발의 발바닥 표면에 피하 주사하였다. 동물을 마취에서 회복시키고, CFA 투여 1주일 후에 모든 동물의 열적 및 기계적 통각수용성 역치 기준선을 평가하였다. 모든 동물을 실험 시작 당일 하루 전에 20분 동안 실험 장치에 적응시켰다. 시험 및 대조군 물질을 동물에게 투여하고, 약물 투여 후 정해진 시점에 통각수용성 역치를 측정하여 6가지 이용가능한 처치 각각에 대한 진통성 반응을 결정하였다. 사용된 시점은 각각의 시험 화합물에 대해 최고의 진통 효과를 보이도록 미리 결정되었다.

[0290] 경구 및 국소 투여 둘 모두를 이용하여, 본 발명의 (S)-거울상이성질체 및 상응하는 (R)-거울상이성질체를 비교하였다. 도 2는 경구 투여에 따른 본 발명의 (S)-거울상이성질체 및 (R)-거울상이성질체의 효능의 비교를 나타낸다. 각각의 거울상이성질체를 10, 30, 100 또는 200 mg/Kg으로 투여하였다. 각각의 투여로 달성된 혈장 농도를 또한 측정하고, 통증 반응의 회복을 (역치 기준선으로부터의 증가율(%)) 혈장 농도의 함수로서 플로팅(plotting)하였다.

[0291] (S)-거울상이성질체는 200 mg/Kg으로 투여했을 경우 더 큰 최대 효과를 가졌다. (R)-거울상이성질체는 동등한 투여 수준에서 훨씬 더 높은 혈장 농도를 달성하였다. 이는 예상치 못한 이상한 발견이었다. 결과적으로 라세미체, 즉 화합식 I의 화합물을 사용하여 약 10배 과량의 불활성 거울상이성질체, 즉 (R)-거울상이성질체가 생성되었다. 따라서, 본 발명의 (S)-거울상이성질체를 사용하면, 입체선택적이지 않은 비-표적 활성을 접할 기회를 최소로 하면서 효능을 수득할 가능성이 크게 향상될 것이다.

[0292] 본 발명의 (S)-거울상이성질체를 또한 동물에게 다양한 투여량 (1%, 2%, 4% 및 8% (w/v))으로 국소 투여하였고, 약물 투여 후 정해진 시점에 통각수용성 역치를 측정하여 이용가능한 처치 각각에 대한 진통성 반응을 측정하였다. 사용된 시점은 각각의 시험 화합물에 대해 최고의 진통 효과를 보이도록 미리 결정되었다.

[0293] 하그리브스 시험에 따라 모델 2290 전기 폰 프레이 아네스테시오미터(anesthesiometer) (IITC 라이프 사이언스 (IITC Life Science), 미국 캘리포니아주 우드랜드 힐스 소재)를 이용하여 촉각 자극에 대한 동물의 반응 역치를 측정하였다. 동물을 와이어 메쉬 표면에 세팅된 승온 플렉시 유리 인클로저에 넣었다. 15분 동안 적응시킨

후에, 이미 구경-측정된 폰 프레이 모발을 발에 분명한 반응을 유도하기에 충분한 힘 (g으로 측정됨)과 함께 동물의 양 뒷발의 발바닥에 수직으로 적용하였다. 반응은 통증 자극의 회피로 나타났고, 이는 효능의 종료점이 되었다. 최소의 힘으로 발을 빠르게 구르게 하는 모발이 결정되거나 또는 대략 20 g의 컷오프 힘에 도달할 때까지 시험을 계속하였다. 이러한 컷오프 힘은 동물의 체중의 대략 10%를 나타내기 때문에 사용되며, 이는 보다 뻣뻣한 모발의 사용으로 인해 사지 전체를 들어올리는 것을 방지하여 자극의 특성을 변화시킬 것이다. 데이 터는 역치 기준선 (g으로 측정됨)으로부터의 증가율 (%)로 표현하였다.

[0294] 상기 모델로 시험하였을 때, 본 발명의 (S)-거울상이성질체는 하기 표 4에 제시된 바와 같이 진통 효과를 나타냈다.

[0295] <표 4>

화합물	기준선 (CFB)으로부터의 증가율 (%)			
	1% 국소	2% 국소	4% 국소	8% 국소
(I-S)	0.62	16.71	28.79	45.06

[0296]

[0297] 2%, 4% 및 8% (w/v)의 본 발명의 (S)-거울상이성질체는 폰 프레이 기계적 발 회피 역치 (기준선으로부터의 증가율 (%) (IFB)로 표현됨)가 증가되어, 진통 효과를 보이는 것으로 나타났다. (S)-거울상이성질체에 대한 진통 효과는 용량을 시험된 최고 용량인 8% (w/v)까지 증가시키에 따라 증가하였고, 이는 +45.1%에서 최대 IFB (%)를 나타냈다. 그러나, 1% (w/w) 투여량 군은 폰 프레이 기계적 발 회피 역치에서 측정가능한 증가를 입증해내지 못했다. 이러한 결과는 (S)-거울상이성질체가 2% 내지 8% (w/v) 범위의 CFA-유도된 염증성 통증 모델에서 진통 효과를 갖는다는 것을 나타낸다.

[0298] 수술후 통각수용성 모델

[0299] 본 모델에서는, 동물이 적용된 자극으로부터 그의 발을 피하게 할 때까지 발에 증가된 촉각 자극을 적용함으로써 발의 평면내 절개에 의해 유발된 통각감퇴증을 측정하였다. 노즈 콘을 통해 3.5% 이소플루란을 전달하여 동물을 마취시키고, 10호 스칼펠 블레이드를 이용하여 왼쪽 뒷발의 발바닥 측면에서 뒤꿈치의 가장자리로부터 0.5 cm로 출발하여 발가락 쪽으로 연장시키면서 피부 및 근막을 1 cm 수직 절개하였다. 절개 후에, 2 가닥의 3-0 멸균 견제 봉합사를 이용하여 피부를 봉합하였다. 손상된 부위를 폴리스포린 및 베타딘으로 덮었다. 동물을 다시 사육실에 넣고 밤새 회복시켰다.

[0300] 모델 2290 전기 폰 프레이 아네스테시ومي터 (IITC 라이프 사이언스, 미국 캘리포니아주 우드랜드 힐스 소재)를 이용하여, 수술한 발 (동측성) 및 수술하지 않은 발 (대측성) 모두에 대한 촉각 자극에 대한 동물의 회피 역치를 측정하였다. 동물을 와이어 메쉬 표면에 세팅된 승온 플렉시 유리 인클로저에 넣었다. 10분 이상 적응시킨 후에, 이미 구경-측정된 폰 프레이 모발을 10 g 모발로부터 출발하여 오름차순으로, 발에 덴 모발이 약간 휘어 지기에 충분한 힘과 함께 동물의 양발의 발바닥 표면에 수직으로 적용하였다. 최소의 힘으로 발을 빠르게 구르게 하는 모발이 결정되거나 또는 대략 20 g의 컷오프 힘에 도달할 때까지 시험을 계속하였다. 이러한 컷오프 힘은 동물의 체중의 대략 10%를 나타내기 때문에 사용되며, 이는 보다 뻣뻣한 모발의 사용으로 인해 사지 전체를 들어올리는 것을 방지하여 자극의 특성을 변화시킬 것이다.

[0301] 신경병증성 통증 모델; 만성 협착 손상

[0302] 본 모델에서, 10호 스칼펠 블레이드를 이용하여 동물의 왼쪽 뒷다리의 넓적다리 중간 부위에서 피부 및 근막을 대략 3 cm 절개하였다. 출혈이 최소화되도록 주의하면서 대퇴이두근을 통해 블런트 절개하여 좌골 신경을 노출시켰다. 풀러 있는 4 가닥의 봉합사를 좌골 신경을 따라 4-0 비-분해성 멸균 견제 봉합사를 이용하여 1 내지 2 mm 간격으로 묶었다. 풀러 있는 봉합사는 해부 현미경에서 4배 배율로 관찰하였을 때 좌골 신경을 약간 수축시키기 충분한 정도로 팽팽하였다. 모의 수술을 시행한 동물에서, 좌골 신경을 추가로 처치하지 않고 노출시켰다. 항균 연고를 상처 부위에 직접 도포하고, 멸균 봉합사를 이용하여 근육을 봉합하였다. 베타딘을 근육 및 그의 주변부에 적용한 후에 수술용 클립으로 피부를 봉합하였다.

[0303] 모델 2290 전기 폰 프레이 아네스테시ومي터 (IITC 라이프 사이언스, 미국 캘리포니아주 우드랜드 힐스 소재)를 이용하여 촉각 자극에 대한 동물의 반응 역치를 측정하였다. 동물을 와이어 메쉬 표면에 세팅된 승온 플렉시 유리 인클로저에 넣었다. 10분 동안 적응시킨 후에, 이미 구경-측정된 폰 프레이 모발을 0.1 g 모발로부터 출

발하여 오름차순으로, 발에 댄 모발이 약간 휘어지기에 충분한 힘과 함께 동물의 양발의 발바닥 표면에 수직으로 적용하였다. 최소의 힘으로 발을 빠르게 구르게 하는 모발이 결정되거나 또는 대략 20 g의 킷오프 힘에 도달할 때까지 시험을 계속하였다. 이러한 킷오프 힘은 동물의 체중의 대략 10%를 나타내기 때문에 사용되며, 이는 보다 뻣뻣한 모발의 사용으로 인해 사지 전체를 들어올리는 것을 방지하여 자극의 특성을 변화시킬 것이다.

[0304] 동물의 열적 통각수용성 역치를 하그리브스 시험을 이용하여 평가하였다. 촉각 역치를 측정한 후에, 동물을 가열 장치로 승온시킨 유리 플랫폼의 상부에 세팅된 플렉시 유리 인클로저에 넣었다. 유리 플랫폼은 모든 시험 수행시에 자동 온도 조절에 의해 대략 24 내지 26℃의 온도로 제어하였다. 동물을 인클로저에 넣고 모든 탐색 행동이 중단될 때까지 10분 동안 적응시켰다. 모델 226 발바닥/꼬리 자극물질 무통각증 측정기 (IITC, 미국 캘리포니아주 우드랜드 힐스 소재)를 이용하여 유리 플랫폼 하부로부터 뒷발의 발바닥 표면에까지 복사열 빔을 적용하였다. 모든 시험을 수행하는 동안, 열 공급원의 활동정지 강도 및 활동 강도를 각각 1 및 55로 세팅하고, 20초 동안의 킷오프 시간을 이용하여 조직 손상을 방지하였다.

[0305] CFA 모델에 대해 기재된 바와 같이, 약물의 국소 적용을 이용하여 상기 CCI 모델에서 (S)-거울상이성질체를 상응하는 (R)-거울상이성질체 및 라세미체 (화학식 I의 화합물)와 비교하였다 (도 3을 참고함). 각각의 시험 화합물을, 이를 2% (w/v) 함유하는 연고로서 투여하였다. 이러한 두 거울상이성질체가 전압-게이팅 나트륨 채널 억제제로서 상이한 활성이 갖는다는 것과 일치하여, (R)-거울상이성질체는 기준선으로부터의 어떠한 유의한 증가도 보이지 않았고, 본 발명의 (S)-거울상이성질체만이 통증 반응을 회복시켰다. (S)-거울상이성질체 및 라세미체 둘 모두가 기준선으로부터의 유사한 증가율(%)을 나타내며, 이는 (S)-거울상이성질체가 진통 효과에 관여함을 제시하는 경향이 있다.

[0306] 생물학적 실시예 4

[0307] 아코니틴-유도된 부정맥 분석법

[0308] 본 발명의 화합물의 항부정맥 활성을 다음과 같은 시험에 의해 입증하였다. 생리학적인 식염수 용액에 용해시킨 아코니틴 (2.0 µg/kg)을 정맥내 투여하여 부정맥을 발생시켰다. 아코니틴 투여 5분 후에 본 발명의 시험 화합물을 정맥내 투여하였다. 아코니틴 투여 시점으로부터 기외수축 (ES)이 발생하기까지의 시간 및 아코니틴 투여 시점으로부터 심실 빈맥 (VT)이 발생하기까지의 시간을 측정하여 항부정맥 활성 평가를 수행하였다.

[0309] 이소플루란으로 마취시킨 래트 (2%의 1/4 내지 1/3)에서, 우선 경부 영역을 절개한 후에 기관을 분리하고, 2 mm 절개부를 만들어 기관 삽관용 튜브를 그의 개구부가 구강 상부 바로 위에 위치하도록 기관에 2 cm 삽입함으로써 기관절개술을 수행하였다. 튜브를 봉합사로 단단히 고정시키고, 실험이 지속되는 동안 호흡기에 부착시켰다.

[0310] 이어서, 대퇴부 영역을 절개 (2.5 cm)하고, 블런트 절개 프로브를 사용하여 대퇴부 혈관을 분리하였다. 양쪽 대퇴부 정맥을 모두에 캐놀라를 삽입하고, 그 중 하나에서는 펜토바르비탈 (0.02 내지 0.05 mL)을 사용하여 마취 상태를 유지하고, 다른 하나에서는 약물 및 비히클을 주입 및 주사하였다. 대퇴부 동맥에는 전달 장치의 혈압 겔 카테터를 연결한 캐놀라를 삽입하였다.

[0311] ECG 리드를 리드 II 위치에서 흉근에 부착시켰다 (오른쪽 상부/심장 위 - 백색 리드 및 왼쪽 하부/심장 아래 - 적색 리드). 리드를 봉합사로 단단하게 고정시켰다.

[0312] 모든 수술 부위를 0.9% 식염수로 적신 거즈로 덮었다. 식염수 (0.9% 용액 1 내지 1.5 mL)를 적용하여 수술 후 부위를 적셔 주었다. 동물의 ECG 및 호흡을 30분 이상 평형화시켰다.

[0313] 아코니틴을 2 µg/kg/분으로 5분 동안 주입하여 부정맥을 발생시켰다. 상기 시간 동안, ECG를 기록하고, 계속 모니터링하였다.

[0314] 생물학적 실시예 5

[0315] 허혈-유도된 부정맥 분석법

[0316] 조속한 심박정상화 및 예방 페리다임 모두에서 설치류 심실 부정맥 모델을 이용하여 인간의 심방 및 심실 부정맥 모두를 위한 잠재적 치료법을 시험하였다. 심근경색을 초래하는 심장 허혈은 발병 및 사망의 공통적인 원인이다. 화합물이 허혈-유도된 심실 빈맥 및 세동을 예방하는 능력은 심방 및 심실 빈맥 및 세동 모두에 대한 임상 세팅에서 화합물의 효능을 결정하기 위한 허용된 모델이다.

[0317] 우선 펜토바르비탈 (복강내)에 의해 마취시키고, 정맥내 볼루스 주입에 의해 마취 상태를 유지시켰다. 수컷 SD 래트를 10 mL/kg의 박출량, 60 박동수/분에서 실내 공기로 인공 호흡시키기 위해 그의 기관에 캐놀라를 삽입하였다. 평균 동맥 혈압 (MAP) 기록 및 화합물의 정맥내 투여를 위해 오른편 대퇴부 동맥 및 정맥에 각각 PE50 관을 연결한 캐놀라를 삽입하였다.

[0318] 4번째와 5번째 늑골 사이에서 1.5 cm의 개구부가 생성되도록 흉부를 개방하여 심장이 보이도록 하였다. 각각의 래트를 토니 모양 플랫폼에 올려놓고, 금속 안전장치를 흉곽에 걸어 흉강을 개방시켰다. 봉합 바늘을 사용하여 들어올린 심실 바로 아래에 위치한 심실을 관통하도록 하고 심실을 대각선 아래 방향으로 꺼내어 30% 초과 내지 50% 미만의 폐색 영역 (OZ)을 획득하였다. 꺼낸 위치는 대동맥이 좌심실에 연결되는 곳에서 약 0.5 cm 아래이다. 동맥 분지 주위에 느슨한 고리 (오클루더; occluder)가 형성되도록 단단히 봉합하였다. 이어서, 흉부의 외부에 접근하기 용이한 오클루더의 말단을 사용하여 흉부를 폐쇄하였다.

[0319] ECG 측정을 위해 전극을 다음과 같이 리드 II 위치 (우심방 정점)에 놓았다: 한 전극은 오른쪽 앞발에 삽입하고, 다른 전극은 왼쪽 뒷발에 삽입하였다.

[0320] 체온, 평균 동맥압 (MAP), ECG 및 심박수를 실험 수행 동안 계속 기록하였다. 중요 파라미터가 안정화되면, 1 또는 2분 간격으로 기록하여 기준 값을 확립하였다. 기준 값이 확립되면 본 발명의 화합물 또는 대조 물질 주입을 개시하였다. 화합물 및 대조물질을 5분 동안 주입한 후에, 봉합사를 팽팽하게 잡아당겨 LCA를 결찰시키고, 좌심실에서 허혈을 발생시켰다. MAP가 3분 이상 20 내지 30 mmHg의 위험 수준에 도달하지 않는 한, 결찰 후 20분 동안 중요 파라미터를 계속 기록하였으며, MAP가 상기 위험 수준에 도달한 경우에는 동물이 사망 징후를 나타낼 것이므로 기록을 중단하고 동물을 안락사시켰다. 본 발명의 화합물이 부정맥을 예방하고 정상에 근접한 MAP 및 HR을 유지시키는 능력을 스코어링하고, 대조군과 비교하였다.

[0321] 생물학적 실시예 6

[0322] 라세미체, 즉 화학식 I의 화합물과 비교하여, (R)-거울상이성질체를 실질적으로 함유하지 않는 (S)-거울상이성질체는 제약상 허용되는 다양한 부형제에서 보다 양호한 용해도 프로파일을 갖는다. 따라서, (S)-거울상이성질체는 라세미체보다 더 적은 수의 투여 단위로 제제화될 수 있다. 이러한 특성은, 필요한 경우 더 높은 수준으로 환자에게 투여하여 효능을 달성하도록 한다. 용해도 차이의 예는 하기 표 5에 나타났다.

[0323] <표 5>

부형제	화학식 I의 화합물 (라세미체)	(S)-거울상이성질체
라브라솔®	72.5 mg/mL	231 mg/mL
프로필렌 글리콜	2.7 mg/mL	9.8 mg/mL
PEG 400	< 50 mg/mL	> 55 mg/mL
카프리올® 90	18.1 mg/mL	96 mg/mL
트윈® 80	64 mg/mL	> 123 mg/mL
에탄올	10.0 mg/mL	36.4 mg/mL
라브라솔®/PEG 400 60/40	70.4 mg/mL	182 mg/mL
라브라솔®/카프리올®90 60/40	44.4 mg/mL	191 mg/mL
라브라솔®/트랜스쿠틀® 60/40	74.2 mg/mL	186 mg/mL

[0324]

[0325] 생물학적 실시예 7

[0326] 소양증의 치료를 위한 생체내 분석법

[0327] 히스타민은 인간에서 소양증 (가려움증)을 유발한다. 따라서, 본 분석에서는 수컷 ICR 마우스에서의 히스타민-유도된 소양증에 대한, 국소 및 경구 투여되는 본 발명의 (S)-거울상이성질체의 효능을 평가한다.

[0328] 동물을 무작위적으로 배치된 군, 8% (w/v) (S)-거울상이성질체를 포함한 국소 제약 조성물로 처리된 군, 및 50 mg/Kg (S)-거울상이성질체의 경구 제약 조성물로 처리된 군을 포함한 시험 군으로 나누었다. 시험 하루 전에, 동물의 견갑골 부위를 모발 클리퍼로 얇게 깎았다. 시험 당일, 평평한 표면에 수직으로 위치한 투명 플라스틱 튜브를 포함하는 시험 챔버에서 동물을 60분 동안 적응시켰다. 적응 기간 후, 동물을 플라스틱 튜브로부터 꺼내 구속틀에 넣고, 얇게 깎은 견갑골 부위에 히스타민을 주사하였다. 해밀턴(Hamilton) 실린지를 사용하

여 적은 부피의 주사량 (10 μ L)으로 피부 내에 진피내 주사하였다. 주사 용액은 염수 중에 100 μ g/10 μ L (또는 10 mg/mL)의 농도로 용해된 히스타민으로 이루어졌다. 10 μ g의 용액을 각각의 마우스로 주사하였다. 주사 직후, 동물을 시험 챔버에 다시 넣고, 총 50분 동안 시험 챔버 위에 위치한 카메라로 관찰하였다. 카메라는 디지털 비디오 파일이 생성, 저장 및 분석되는 컴퓨터에 연결되었다.

[0329] 가려움증 바우트 수를 40분에 걸쳐 스코어링하였다. "가려움증 바우트"는 뒷다리를 들어올려 이것으로 견갑골 부위를 긁은 다음 다시 땅으로 내려놓는 것으로서 정의하였다. 별법으로, 뒷다리를 다시 땅으로 내려놓는 것 대신에 마우스가 발을 핥는 것으로 관찰되는 경우 역시 가려움증 바우트로 계수하였다.

[0330] 비처치된 군에는, 동물 (n=7)을 히스타민 주사 전 60분 동안 시험 챔버에서 적응시켰다. 히스타민-유도된 소양증에서 국소적 (S)-거울상이성질체를 측정하기 위해, 동물 (n=16/군)을 시험 챔버에서 30분 동안 적응시킨 다음, 50 mg의 8% (w/v) 국소적 (S)-거울상이성질체 또는 비히클을 얇게 깎은 등 부위에 적용하였다. 히스타민 주사 전에 추가로 30분 더 적응시키기 위해, 동물을 시험 챔버에 다시 넣었다. 경구적 (S)-거울상이성질체를 측정하기 위해, 동물 (n=8/군)을 경구 위관영양법(gavage)으로 50 mg/Kg (S)-거울상이성질체 또는 비히클을 투여한 다음, 히스타민 주사 전 60분 동안 시험 챔버에서 적응시켰다.

[0331] 그래프패드(GraphPad) 프리즘 5 통계 분석 소프트웨어를 사용하여 데이터를 분석하고, 단변량 분석을 위해 쌍을 이루지 않은(unpaired) t-시험을 사용하였다. 결과는 평균치 $\pm$ SEM으로 나타났다. $p < 0.05$ 수준의 유의성에 도달한 값은 통계적으로 유의한 것으로 고려하였다.

[0332] 결과

[0333] 피부로 히스타민을 주사하는 것은, 동물에게 1 내지 2초 지속되는 바우트로 가려움증을 산발적으로 유발시켰다. 비처치된 군에서, 가려움증 바우트는 주사 직후 시작되었고, 그 후 대략 40분 동안 지속되었다 (도 4를 참고함). 8% (w/v)의 국소적 (S)-거울상이성질체로 처치한 군은, 유의하게 감소된 소양증을 나타냈다 (도 5를 참고함). 비히클로만 처치한 동물은 총 134.3 ± 13.31 (n=16) 횟수의 가려움증 바우트를 갖는 반면, 국소적 (S)-거울상이성질체로 처치한 마우스는 89.00 ± 10.51 (n=16)의 가려움증 바우트를 가졌다. 상기 군들 사이의 차이는 통계적으로 유의하였다 (0.0122의 p 값을 가짐). 50 mg/Kg 경구적 (S)-거울상이성질체로 처치한 군 또한, 유의하게 감소된 소양증을 나타냈다 (도 6을 참고함). 비히클로만 처치한 동물은 총 42.88 ± 6.667 (n=8) 횟수의 가려움증 바우트를 갖는 반면, (S)-거울상이성질체로 처치한 마우스는 17.25 ± 6.310 (n=8) 횟수의 가려움증 바우트를 가졌다. 경구-처치한 군들 사이의 차이 또한 통계적으로 유의하였다 (0.0144의 p 값을 가짐). 이러한 결과는, 경구 및 국소 투여된 (S)-거울상이성질체가 소양증을 감소시켰음을 증명하였다. 게다가, 2가지의 통상적 약물 전달 방식인 경구 전달 및 국소 전달을 이용하여 (S)-거울상이성질체를 전달함으로써 이러한 치료 효과를 달성할 수 있음이 명백하다.

[0334] 생물학적 실시예 8

[0335] 원발성/유전성 홍반통 (IEM)의 치료를 위한 인간에서의 임상 시험

[0336] 원발성/유전성 홍반통 (IEM)은 희귀한 유전성 통증 병태이다. IEM의 잠재적 원인은 $Na_v1.7$ 전압-게이팅 나트륨 채널에서의 하나 이상의 기능 획득 돌연변이(들)일 수 있으며, 본 발명의 (S)-거울상이성질체는 이를 억제하는 것으로 나타났다.

[0337] IEM을 앓고 있는 인간 환자에서, 손발에서의 조홍 및 온난과 관련된 극심한 화상형 통증으로 재발되는 경우가 있지만, 결국 통증은 지속된다. 통증은 쿨링(cooling)으로 완화되지만, 주로 약리적 개입에 대해서는 내성을 갖는다. 그러나, 전압-게이팅 나트륨 채널 차단제가 상기 병태에 대해 적당한 정도에서부터 두드러진 정도까지의 통증 경감을 나타낸다는 보고가 있다.

[0338] IEM의 개선 또는 완화에 대한 본 발명의 (S)-거울상이성질체의 효능을 결정하기 위한 임상 시험은, 3회-기간의 이중-블라인드, 다중-투여 및 교차 연구로 디자인되어 참여자의 중퇴율을 최소화시키고, 등록된 환자가 10일간의 연구에만 가능할 것이라는 것을 고려할 것이다. 연구에 등록된 각각의 환자는 그들 자체로 대조군으로서의 역할을 할 것이고, 크로스-오버 방식으로 매일 2회 플라시보 및 400 mg의 본 발명의 (S)-거울상이성질체 둘 모두를 투여받을 것이다.

[0339] 생물학적 실시예 9

[0340] 치통의 치료를 위한 인간에서의 임상 시험

- [0341] 본 임상 시험의 목적은, 매복된 제3 어금니를 뽑은 다음, 본 발명의 (S)-거울상이성질체의 500 mg의 단일 용량 대 플라시보 용량의 통증 경감에 대한 안전성 및 효능 (개시, 경감 기간 및 전체적인 효능)을 비교하는 것이다.
- [0342] 61명의 대상체를 연구 명단에 등록하였다. 대상체에 대한 평균 연령은 20.4세였고, 모든 대상체는 남성이었다. 대다수의 대상체가 코카서스 인종이었다 (95.1%).
- [0343] 통증의 중증도 및 경감도를, 11점의 통증 강도 수치 등급 척도 (0 (모든 부위에서 통증 없음) 내지 10 (최고의 통증으로 예상됨))으로 등급을 매김 (PINRS) 및 5점의 범주형 통증 완화 척도 (REL)를 이용하여 측정하였다. 수술 후에 그러나 본 발명의 (S)-거울상이성질체를 투여하기 전에, 대상체들은 PINRS를 작성하였다. 효능 변수들은 REL 및 PINRS 스코어로부터 유래하였고, 총 통증 경감도 (TOTPAR), 통증 강도 차이 (PID) 및 합친 통증 강도 차이 (SPID)를 포함하며, 본 발명의 (S)-거울상이성질체의 투여 후 4, 6, 8 및 12시간의 시점에서 평가되었다.
- [0344] 그러나, 1차 및 모든 2차 종료점에서, 플라시보와는 확연히 달리 (S)-거울상이성질체는 일관된 진통성 경향을 나타냈다. 이러한 결과는, (S)-거울상이성질체가 진통제 특성을 갖지만, 플라시보는 다음과 같은 2가지 주요 원인 때문에 통계적 유의성을 달성하지 못했음을 제시한다: (1) 상대적으로 높은 플라시보 반응 속도 및 (2) (S)-거울상이성질체 작용의 느린 개시. 이용되는 치아 모델을 디자인하고, 이를 빠른 개시속도를 갖는 약물, 예컨대 NSAID 군의 항염증제의 평가에 대해 최적화시켰다. 상기 연구로부터, 본 발명의 (S)-거울상이성질체는 상기 NSAID와 같이 빠른 작용 개시속도를 갖지 않음이 명백했다. 그러나, (S)-거울상이성질체를 투여받은 대상체에 의해 입증된 통증 경감도는 플라시보만을 투여받은 대상체들보다 더 높아, 효능을 갖는 모든 집단이, 평가된 모든 종료점에 대하여 일관된 진통성 신호를 나타내기에 충분했다.
- [0345] 생물학적 실시예 10
- [0346] 본 발명의 (S)-거울상이성질체의 안전성을 위한 인간에서의 임상 시험
- [0347] 본 임상 시험은, 본 발명의 (S)-거울상이성질체를 함유한 국소 적용된 연고의 안정성 및 약물동력성을 측정하기 위해 건강한 대상체에서 1 단계로 무작위추출되며 이중-블라인드의 플라시보-제어된 연구였다.
- [0348] (S)-거울상이성질체 연고를 연달아 21일 동안 매일 적용하여, (S)-거울상이성질체의 국소 피부 독성/자극성을 측정하였다. 전신의 약물동력성 및 국부성 피부 약물 수준을 또한 평가하였다. 국소 도포에 따른 (S)-거울상이성질체의 전신 노출 및 (S)-거울상이성질체 연고의 다중-투여에 따른 국소적 피부 자극을 측정하였다. 각각의 대상체는 연달아 21일 동안 5개의 처치를 받았다: 4% 및 8% (w/w)의 연고로서의 (S)-거울상이성질체 (1 x 100 μ L; 각각 처치 A 및 B), 연고로서의 플라시보 (처치 C), 염수 (0.9%) 용액 (1 x 100 μ L; 음성 대조군; 처치 D), 및 나트륨-라우릴-설페이트 (SLS) 0.1% 용액 (1 x 100 μ L; 양성 대조군; 처치 E). 상기 처치를, 압박 방식 (5개의 처치) 및 부분 압박 방식 (처음 3개의 처치)으로 각 대상체의 등쪽 상부의 상이한 두 부위에 적용하였다. 각 부위에 대한 각각의 처치의 위치 (압박된 부위에 대한 처치 A, B, C, D 및 E, 및 부분 압박된 부위에 대한 처치 A, B 및 C)를 무작위적으로 추출하였다. 제1일 제1 투여 대략 18시간 전부터 제2 투여 (제2일) 후 대략 8시간까지 대상체들을 임상 시험 시설에 감금하였다. 대상체들은 투여 및 연구 절차를 위해 연이은 19일 (제3일부터 제21일까지) 동안 매일 다시 돌아왔다.
- [0349] 심각한 부작용 (SAE) 또는 사망은 보고되지 않았다. 모든 부작용 (AE)은 가볍거나 보통의 중증도였으며, AE 중 대부분은 압박 붕대를 부착하기 위해 사용된 수술 테이프로부터의 국소 피부 반응에 관련된 것이었다. 모든 대상체들은 양성 대조군에 반응하였다. 대상체들이 과도한 불편함에 대해 불평하여, 제4일에 모든 대상체에서 양성 대조군을 중단시켰다. 피부 자극 스코어는 투여된 모든 처치에 대해 낮았고 (0 내지 7의 척도로 측정된 최대 스코어는 3이었음), 이는 (S)-거울상이성질체 연고가 국부적으로 내약성이 좋다는 것을 나타냈다. (S)-거울상이성질체 4% (w/w), (S)-거울상이성질체 8% (w/w), 플라시보 연고 및 음성 대조군 (0.9% 염수)에 대한 누적 자극 스코어 간에 차이는 관찰되지 않았다. 자극의 징후는 대다수의 대상체에 대해 제28일 (최종 투여 후 7일)까지 완전히 해결되었다.
- [0350] 심전도 추적법은 펄스 속도, 정지된 휴지 상태, 또는 대상체의 QT_c 간격에서의 임상적으로 유의한 변화를 입증하지 못했고, 대상체의 생체 신호, 물리적 조사 또는 실험적 측정에서 기준선으로부터의 임상적으로 유의한 어떠한 변화도 관찰되지 않았다. 대부분의 샘플에서 (546개 중에서 489개 = ~90%) 혈장 중 (S)-거울상이성질체 농도가 최소 정량 한계 (LLOQ) (0.1 ng/mL 또는 100 pg/mL) 미만이기 때문에, (S)-거울상이성질체에 대한 전신 노출은 무시할 수 있었다. 투여 기간 (22일) 동안 한 대상체에서 관찰된 최고 수준의 (S)-거울상이성질체는 994

pg/mL였다. (S)-거울상이성질체의 낮은 전신성 노출과 함께, 최소 국소 자극 및 양호한 안전성 프로파일에 기반하여, 결론적으로 본 발명의 (S)-거울상이성질체는 내약성이 좋으며, 국소 진통제로서 안전하다.

[0351] 생물학적 실시예 11

[0352] 대상포진후 신경통의 치료를 위한 인간에서의 임상 시험

[0353] 대상포진후 신경통 (PHN)은 신경병증성 통증 연구용으로 널리 확립되고 널리 알려진 모델이다. 게다가, PHN은 나트륨 채널 차단제 효능의 강력한 증거를 입증한다. 하기 연구는, PHN을 앓고 있는 환자에게 국소 투여된 본 발명의 (S)-거울상이성질체의 안전성, 내약성, 주요 효능 및 전신 노출을 평가하기 위한, 무작위추출된 이중-블라인드의 플라시보-제어된 2가지-처치, 2가지-기간의 교차 연구를 나타낸다. 주요 목적은, (a) (S)-거울상이성질체를 함유한 연고의, PHN을 앓고 있는 환자에서의 통증 경감에 대한 안전성 및 효능을 플라시보와 비교하기 위한 것이고, (b) (S)-거울상이성질체의 국소 도포에 따른 PHN을 앓고 있는 환자에서의 (S)-거울상이성질체의 전신 노출 정도를 평가하기 위한 것이다. 상기 처치는 (S)-거울상이성질체 8% (w/w) 연고 및 상응하는 플라시보 연고로 이루어질 것이다.

[0354] 본 연구는 하기 4가지의 기간을 포함할 것이다:

[0355] 1. 초기 스크리닝 및 세척 기간 (3주 이하);

[0356] 2. 단일-블라인드 플라시보 실행 기간 (1주);

[0357] 3. 2개의 처치 기간 (각각 3주 동안 지속되며 그 중간은 2주의 세척/단일-블라인드 플라시보 실행 기간임)으로 이루어질 교차 처치 기간 (총 8주); 및

[0358] 4. 안전성 추적 기간 (2주).

[0359] * * * * *

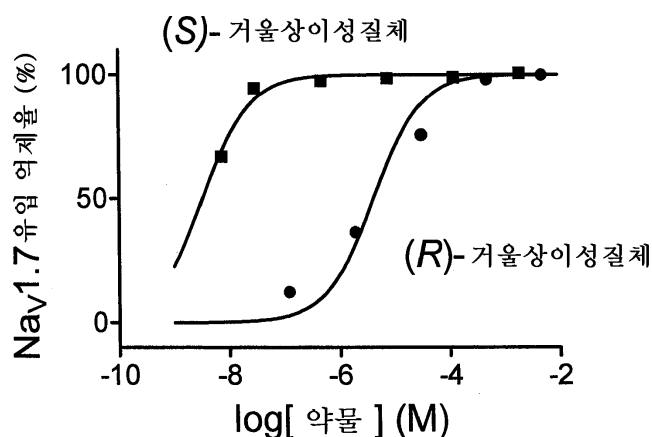
[0360] 본 명세서에서 언급된 모든 미국 특허, 미국 특허 출원 공보, 미국 특허 출원, 해외 특허, 해외 특허 출원 및 비-특허 간행물은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0361] 상기 발명이 이해를 촉진하기 위해 일부 상세히 기재되어 있음에도, 첨부된 청구범위 내에서 특정 변화 및 변형이 실시될 수 있음은 명백할 것이다. 따라서, 기재된 실시양태는 제한적이 아닌 예시적인 것으로서 고려되어야 하며, 본 발명은 본원에 주어진 세부사항에 한정되는 것이 아니라, 첨부된 청구범위 및 그의 등가물 내에서 변형될 수 있다.

도면

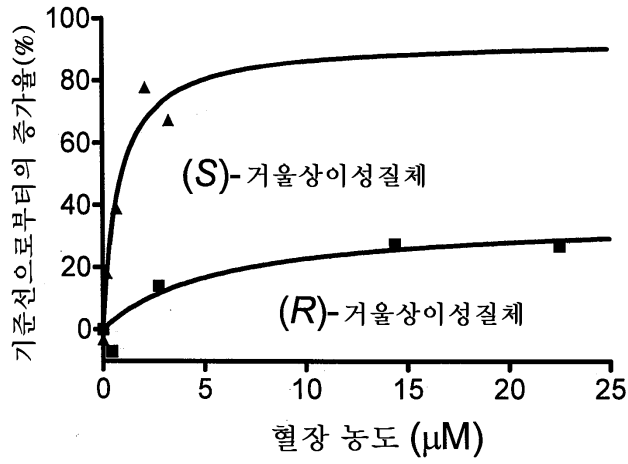
도면1

hNA_v1.7에서의 구아니디늄 유입에 대한 입체선택적 차단



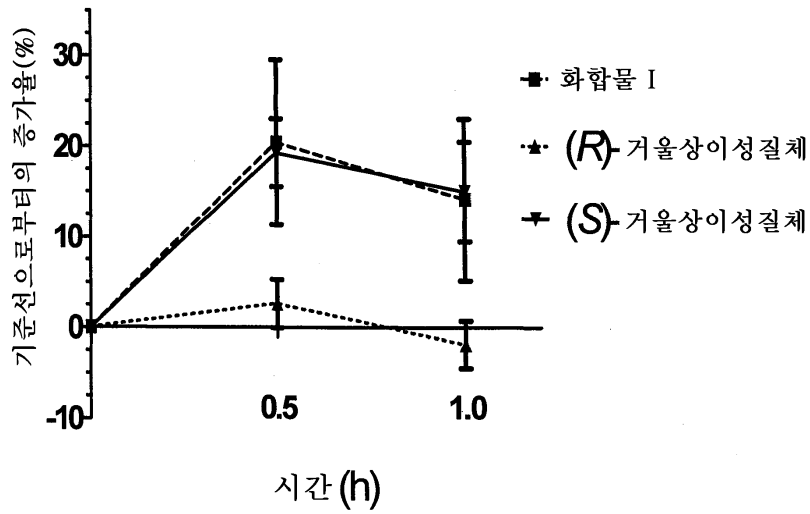
도면2

랫에서의 염증성 통증에 대한 입체선택적 차단



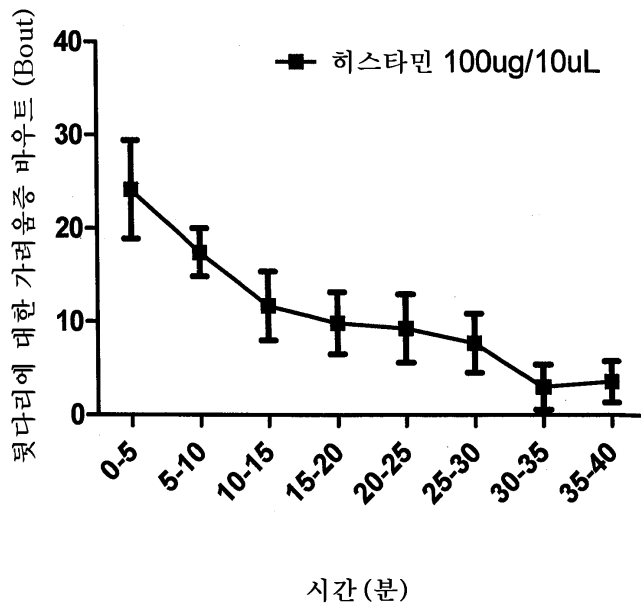
도면3

CCI 모델에서의 신경병증성 통증에 대한 입체선택적 차단



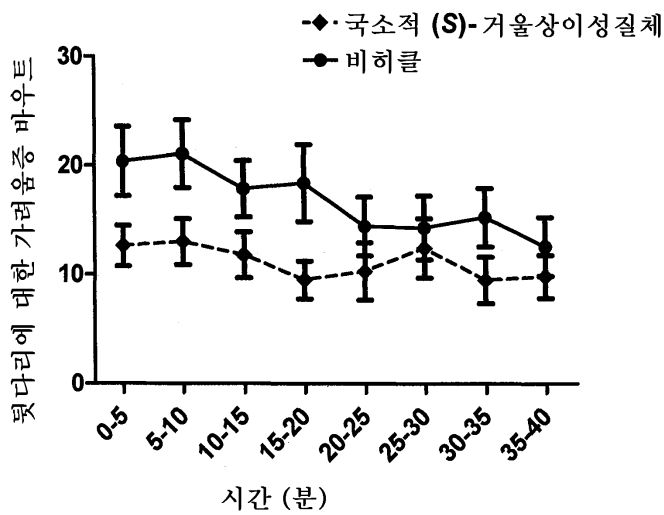
도면4

비처치된 마우스에서의 히스타민 유도된 소양증



도면5

히스타민 유도된 소양증의 국소 처치



도면6

