



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0071405
 (43) 공개일자 2014년06월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/517 (2006.01) *C07D 239/96* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *C07D 405/04* (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2014-7008752
 (22) 출원일자(국제) 2011년09월07일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2014년04월02일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2011/050687
 (87) 국제공개번호 WO 2013/036224
 국제공개일자 2013년03월14일

(71) 출원인
노파르티스 아게
 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라제 35
 (72) 발명자
쿠커, 클라우스
 스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
 마 아게
존스, 도널드
 미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 메사추세츠 애
 비뉴 220 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼
 리서치, 인크.
임베르트, 조르쥬
 스위스 체하-4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파
 마 아게
 (74) 대리인
위혜숙, 양영준

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **광민감성 간질의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 1H-퀴나졸린-2,4-디온의 용도**

(57) 요약

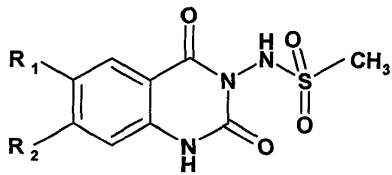
본 발명은 광민감성 간질의 치료 또는 예방을 위한 경쟁적 AMPA 수용체 길항제의 용도에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

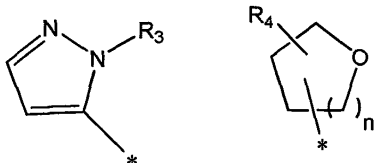
광민감성 간질의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물:

<화학식 I>



상기 식에서,

R₁은 히드록시, C₁-C₆알콕시 또는 C₅-C₆시클로알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 C₁-C₆알킬; 히드록시, C₁-C₆알콕시 또는 C₅-C₆시클로알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 C₅-C₆시클로알킬이거나; 또는



R₁은 D1 또는 D2 이고;

R₃은 C₁-C₆알킬, 히드록시 또는 C₁-C₆알콕시-C₁-C₆알킬이고;

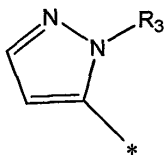
R₄는 수소 또는 C₁-C₆알킬이고;

n은 1 또는 2이고;

R₂는 C₁-C₃알킬 또는 C₁-C₃플루오로알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서,



R₁이 D1 이고;

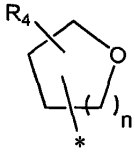
R₃이 C₁-C₆알킬, 히드록시 또는 C₁-C₆알콕시-C₁-C₆알킬이고;

R₂가 C₁-C₃알킬 또는 C₁-C₃플루오로알킬인,

광민감성 간질의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물.

청구항 3

제1항에 있어서,



R₁이 D2 이고;

R₄가 수소 또는 C₁-C₆알킬이고;

n이 1 또는 2이고;

R₂가 C₁-C₃알킬 또는 C₁-C₃플루오로알킬인,

광민감성 간질의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구 약물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

N-[6-(1-히드록시-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[6-(1-메톡시-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[6-(1-히드록시-프로필)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[6-(1-이소프로폭시-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[6-(1-에톡시-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[2,4-디옥소-6-(1-프로폭시-프로필)-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[6-(1-이소프로폭시-프로필)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-디플루오로메틸-6-(1-에톡시-에틸)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[2,4-디옥소-6-(1-프로폭시-에틸)-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[6-(1-부톡시-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[6-(1-이소부톡시-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[6-(1-메톡시-부틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[6-(1-에톡시-프로필)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[6-(1-시클로펜틸옥시-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[6-(1-히드록시-부틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[6-(1-메톡시-2-메틸-프로필)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[6-(3-히드록시-프로필)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[6-(1-히드록시-3-메톡시-프로필)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[6-(1-히드록시-2-메틸-프로필)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[2,4-디옥소-6-(테트라히드로-피란-2-일)-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[2,4-디옥소-6-(테트라히드로-푸란-2-일)-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[2,4-디옥소-6-(테트라히드로-푸란-3-일)-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-(7-이소프로필-6-[2-(2-메톡시-에틸)-2H-피라졸-3-일]-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-메탄술폰아미드;

N-[6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-플루오로메틸-6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-(6-[2-(2-메톡시-에틸)-2H-피라졸-3-일]-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-메탄술폰아미드;

N-[6-(2-히드록시-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-에틸-6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-이소프로필-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-이소프로필-6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-디플루오로메틸-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-디플루오로메틸-6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-에틸-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-에틸-6-(2-에틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-플루오로메틸-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-(1-플루오로-에틸)-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-(1,1-디플루오로-에틸)-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-(1,1-디플루오로-에틸)-6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-(1-플루오로-에틸)-6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드; 또는

N-[6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드

로 이루어진 군에서 선택되는, 광민감성 간질의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

N-[6-(1-메톡시-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[6-(1-히드록시-프로필)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[6-(1-이소프로필-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[6-(1-에톡시-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[2,4-디옥소-6-(테트라히드로-푸란-2-일)-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-플루오로메틸-6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-이소프로필-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-디플루오로메틸-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-디플루오로메틸-6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-에틸-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-(1,1-디플루오로-에틸)-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드; 또는

N-[6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드로 이루어진 군에서 선택되는, 광민감성 간질의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

N-[6-(1-메톡시-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[6-(1-에톡시-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-이소프로필-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[2,4-디옥소-6-(테트라히드로-푸란-2-일)-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

N-[7-디플루오로메틸-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드; 또는

N-[7-에틸-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드

로 이루어진 군에서 선택되는, 광민감성 간질의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, N-[7-이소프로필-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드인, 광민감성 간질의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, N-[7-이소프로필-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드인 화학식 I의 화합물.

청구항 9

치료 유효량의 제1항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 광민감성 간질의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 광민감성

간질의 치료 또는 예방 방법.

청구항 10

광민감성 간질의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제1항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물.

청구항 11

광민감성 간질의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서, 제1항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도.

청구항 12

광민감성 간질의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 1종 이상의 항간질 약물 (AED)과 조합된 제1항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물.

청구항 13

제1항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 포함하는 제제로서, 제제에 포함된 상기 화합물이 300 ng/mL 이상의 C_{max} 를 제공하는 것인 제제.

청구항 14

제13항에 있어서, 제제에 포함된 화합물이 5000 mg*hr/mL 이상의 AUC_{24h} 를 추가로 제공하는 것인 제제.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 제제 중 화학식 I의 화합물의 양이 5 내지 200 mg인 제제.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 C-7인 제제.

청구항 17

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, PSE의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제제.

청구항 18

PSE의 치료에 사용하기 위한, PPR이 억제되고/거나 예를 들어 3 단계 이상 SPR이 감소되도록 하는 AUC_{24h} 및/또는 C_{max} 를 갖는 화합물 C7을 포함하는 제제.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 특히 광민감성 간질(photosensitive epilepsy) (PSE)의 치료를 위한, 1H-퀴나졸린-2,4-디온, 그의 제약상 허용되는 염, 및 그의 전구약물의 제약 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 간질은 세계 인구의 1%를 초과하는 평생 유병률(lifetime prevalence)을 가지는 가장 흔한 신경학적 장애 중 하나이다. 약 20종의 항간질 약물 (AED)이 시장에 존재한다는 사실에도 불구하고, 여전히 개선된 간질 치료제에 대한 높은 의료 수요가 존재하는데, 환자들 중 약 30-40%가 약물 부작용으로부터 부적절하게 조절되거나 그것으로 고통받고 있기 때문이다.

[0003] 광민감성 간질 (PSE)은 광민감성인 개체에서 주기적인 시각적 자극 예컨대 번쩍이거나 깜박거리는 광, 또는 줄무늬 또는 체크무늬와 같은 규칙적인 패턴에 의해 발작이 촉발되는 희귀한 형태의 반사성 간질이다. 상기 패턴은 보통 휘도 대조도(luminance contrast)가 높다 (어두움과 교호하는 밝은 광의 번쩍임, 또는 흑색 배경에 대

비되는 백색 바). 자연 및 인공 광 모두가 발작을 촉발할 수 있다. 해당 환자에서 발작을 촉발할 수 있는 변칙적인 광 또는 빠르게 변화되거나 교호하는 영상의 예에는 디스코-클럽의 것들, 응급 차량의 광, 필름 또는 텔레비전 프로그램의 영상 (광원에 더 가깝게 근접할수록 증가된 발작 위험성을 가짐)과 같은 불완전한 광 또는 스트로보 광(stroboscope light)에의 노출; 나무 선을 통하여 일광이 비추는 지역을 통과하여, 또는 광 강도의 갑작스런 변화를 통과하여 (예컨대 터널로부터 나오는 것) 새벽 또는 황혼에 운전하는 것; 수면에 깜박거리는 일광에 의해 야기되는 광 패턴에의 노출; 창문에서 빠르게 움직이는 차량을 바라보는 것; 또는 기하학적 패턴을 관찰하는 것이 포함된다.

[0004] PSE는 일종의 반사성 간질로써, PSE에 걸린 개체는 자발적 발작에 걸리지 않고 전적으로 특정 자극에 반응하여 발작이 일어나거나, 아니면 자발적으로 발생하는 발작과 공존하는 반사성 발작이 일어나는 것 중 어느 하나일 수 있다. PSE는 대부분 전신성 간질과 연관된다. 전기에서 언급한 시각적 자극들은 PSE 환자에서 임상적 광경련성 발작 또는 준임상적 광발작성 반응 (PPR)을 유발할 수 있다. 광민감성 간질은 간질 환자 중 약 5%에서 자극 결과(stimulus sequence)보다 오래 지속되는 간헐적인 광 자극 (IPS)에 대한 전신성의 간질형 반응이다. 광민감성 간질은 강한 유전적 요소, 및 여성에서의 더 높은 발생율을 가진다.

[0005] 촉발 자극은 환자마다 다르며, 결과적인 발작의 특성 및 중증도 (단순 소발작으로부터 완전 긴장성 간대성 발작까지의 범위) 역시 그러하다. 일부 환자는 그들의 눈을 감고 있을 때 더 민감하며; 다른 환자는 그들의 눈을 뜨고 있을 때 더 민감하다.

[0006] PSE에 대한 효과적인 치료는 유발 자극의 회피이다. 그러나, 실제 촉발요인이 알려져 있지 않은 경우, 그것이 어려울 수 있다. 따라서, 간질 및 광민감성을 가지고 있는 환자의 거의 대부분은 항간질 약물을 사용한 치료를 필요로 한다. 선택되는 약물은 종종 발프로에이트 단일요법으로써, 필요할 경우 클로바잠(Clobazam)이 보조 치료제로서 제공될 수 있다. 차선으로는 라모트리진(Lamotrigine), 토피라메이트(Topiramate) 및 레벤티라세탐(Levetiracetam)이 권장된다. 진정, 오심 및 졸음과 같은 다소 통상적인 역효과 이외에, 발프로에이트는 특히 치료를 막 시작한 환자에서 중증의 간 손상을 야기할 수 있다. 발프로에이트는 또한 출생 결함을 야기할 수 있어서 임신 동안에는 제공되지 않아야 하는데, 이는 광민감성 간질의 주요 문제점으로써, 그것이 주로 젊은 여성에서 진단되기 때문이다. 상기 언급된 약물들 중 몇 가지는 또한 약물-약물 상호작용을 야기할 수 있는 대사 효소의 유도를 야기한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

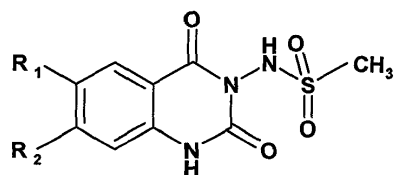
[0007] 따라서, 대안적이거나 개선된 PSE용 치료제, 예를 들어 상기 단점/한계들 중 일부 또는 모두를 겪지 않는 치료제를 제공하는 것이 바람직할 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 발명의 개요

[0009] 본 발명의 제1 측면에 따라, 광민감성 간질의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 하기 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물이 제공된다:

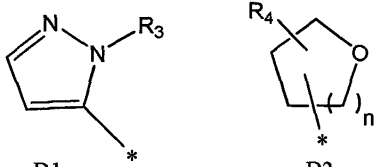
[0010] <화학식 I>



[0011]

[0012] 상기 식에서,

[0013] R₁은 히드록시, C₁-C₆알콕시 또는 C₅-C₆시클로알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 C₁-C₆알킬이거나; 또는



[0014] R₁은 D1 또는 D2 이고;

[0015] R₃은 C₁-C₆알킬, 히드록시 또는 C₁-C₆알콕시-C₁-C₆알킬이고;

[0016] R₄는 수소 또는 C₁-C₆알킬이고;

[0017] n은 1 또는 2이고;

[0018] R₂는 C₁-C₃알킬 또는 C₁-C₃플루오로알킬이다.

[0019] 본 발명의 제2 측면은 치료 유효량의 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 광민감성 간질의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 광민감성 간질의 치료 방법에 관한 것이다.

[0020] 본 발명의 제3 측면은 광민감성 간질의 치료 또는 예방을 위한, 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도에 관한 것이다.

[0021] 본 발명의 제4 측면은 광민감성 간질의 치료 또는 예방을 위한 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물에 관한 것이다.

[0022] 본 발명의 제5 측면은 광민감성 간질의 치료 또는 예방을 위한, 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0023] 본 발명의 제6 측면은 광민감성 간질 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한, 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도에 관한 것이다.

[0024] 본 발명의 제7 측면은 치료 유효량의 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 광민감성 간질의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서의 광민감성 간질의 치료 방법에 관한 것이다.

[0025] 본 발명의 제8 측면은 광민감성 간질의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 1종 이상의 항간질 약물 (AED), 바람직하게는 1 또는 2종의 항간질 약물 (AED)과 조합된 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물에 관한 것이다.

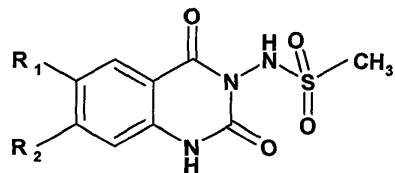
[0026] 본 발명의 제9 측면은 임의로 PSE의 치료에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물, 예컨대 화합물 C7, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 포함하며, PPR이 억제되고/거나 예를 들어 3 단계 이상 SPR이 감소되도록 상기 화합물이 5000 hr*ng/mL 이상의 AUC_{24h} 및/또는 300 ng/ml 이상의 C_{max}를 가지는 것인 제제에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] **발명의 상세한 설명**

[0028] 본 발명은 광민감성 간질의 치료 또는 예방 방법에 사용하기 위한 하기 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 그의 전구약물에 관한 것이다:

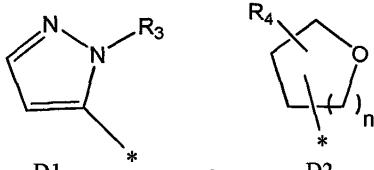
[0029] <화학식 I>



[0030]

[0031] 상기 식에서,

[0032] R₁은 히드록시, C₁-C₆알콕시 또는 C₅-C₆시클로알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 C₁-C₆알킬; 히드록시, C₁-C₆알콕시 또는 C₅-C₆시클로알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 C₅-C₆시클로알킬이거나; 또는



[0033] R₁은 D1 또는 D2 이고;

[0034] R₃은 C₁-C₆알킬, 히드록시 또는 C₁-C₆알콕시-C₁-C₆알킬이고;

[0035] R₄는 수소 또는 C₁-C₆알킬이고;

[0036] n은 1 또는 2이고;

[0037] R₂는 C₁-C₃알킬 또는 C₁-C₃플루오로알킬이다.

[0038] 화학식 I의 화합물은 경쟁적 AMPA 길항제이다. 알로스테릭 (비-경쟁적) 길항제가 AMPA 수용체의 극복할 수 없는 장애를 제공함으로써, 시냅스에서의 어떠한 AMPA 수용체-매개 신경전달도 잠재적으로 방지한다는 것은 잘 알려져 있다. 반면, 경쟁적 AMPA 길항제의 존재하에서는 시냅스에서의 고농도의 글루타메이트가 여전히 (더 낮은 효능을 가지고 있기는 하지만) 시냅스-후 맴브레인을 활성화할 수 있다. 따라서, 경쟁적 AMPA 길항제는 개선된 안전성 프로파일을 나타낼 수 있는데, 그것이 신경전달을 완전히 차단하지 않으며, 그 대신 일부 신경학적 질환, 예컨대 간질에서 관찰되는 과대 글루타메이트 신호전달을 감소시킬 것이기 때문이다.

[0039] 화학식 I의 화합물은 활성화된 정상세포로부터의 AMPA-유도 글루타메이트 방출을 차단할 뿐만 아니라, 경구 투여 후 간질 또는 라스무센(Rasmussen) 뇌염에서 간질 발작을 억제하기도 한다.

[0040] 경쟁적 AMPA 길항제 수용체 억제제라는 장점 이외에, 화학식 I의 본 발명 화합물은 선택적인 경쟁적 AMPA 길항제라는 장점도 나타낸다. 또한, 화학식 I의 본 발명 화합물은 혈액 뇌 장벽에 침투할 수 있으며, 경구 투여 형태로 제제화될 수 있다.

[0041] 본 명세서에서는, 구체적인 다른 정의가 제시되지 않을 경우, 하기의 정의가 적용될 것이다.

[0042] 별표 (*)가 있는 결합은 분자의 나머지와의 결합 지점을 나타낸다.

[0043] "C₁-C₆알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기; 예를 들어 메틸, 에틸, n- 또는 이소-프로필, n-, 이소-, sec- 또는 tert-부틸, n-펜틸, n-헥실을 나타내는데, 특히 바람직한 것은 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소-프로필이다.

[0044] "C₅-C₆시클로알킬"은 시클로펜틸 또는 시클로헥실; 바람직하게는 시클로펜틸을 나타낸다.

[0045] "알콕시", "시클로알콕시", "알콕시알킬" 및 "플루오로알킬"의 각 알킬/시클로알킬-부분은 상기-언급된 "알킬"/"시클로알킬"의 정의에 기술되어 있는 것과 동일한 의미를 가질 수 있다.

[0046] "C₁-C₃플루오로알킬"은 바람직하게는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 플루오로메틸을 나타낸다.

[0047] 활성 성분에 대한 어떠한 방법의 논의 또는 언급도 유리 형태 및 제약상 허용되는 염 형태의 해당 활성 성분을 포함한다는 것은 이해될 것이다. 활성 성분이 예를 들어 하나 이상의 산성 중심(acidic center) (예를 들어 COOH)을 가지는 경우, 그것은 염기와 염을 형성할 수 있다. 활성 성분 또는 그의 제약상 허용되는 염은 수화물의 형태로 사용될 수 있거나, 또는 결정화에 사용되는 다른 용매를 포함할 수도 있다.

[0048] "제약상 허용되는 염"은 독성이거나, 생물학적으로 불내성이거나, 아니면 생물학적으로 바람직하지 않은 것이 아닌, 화학식 I로 표시되는 화합물의 유리 염기/유리 산의 염을 의미하고자 하는 것이다. 바람직한 제약상 허용되는 염은 과도한 독성, 자극 또는 알레르기 반응 없이, 약학적으로 효과적이며 환자 조직과의 접촉에 적합한 것들이다. 그와 같은 염에 대해서는 당 분야에 알려져 있다 (예컨대 문헌 [S.M. Berge, et al, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sc., 1977, 66:1-19]; 및 ["Handbook of Pharmaceutical Salts,

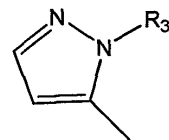
Properties, Selection, and Use", Stahl, RH., Wermuth, C.G., Eds.; Wiley-VCH and VHCA: Zurich, 2002]).

[0049] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온은 유리 형태로 사용된다.

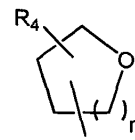
[0050] 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온, 그의 제조, 및 경쟁적 AMPA 수용체 길항제로서의 그의 용도에 대해서는 WO 2006/108591호에 공지되어 있거나, 또는 상기 참고문헌과 유사하게 제조될 수 있다. WO 2006/108591호는 본원에 참조로 포함된다.

[0051] 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온 및 그의 제약상 허용되는 염에 존재할 수 있는 비대칭 탄소 원자(들)을 고려하면, 화합물은 광학적으로 활성인 형태, 또는 광학 이성질체들의 혼합물 형태, 예컨대 라세미 혼합물 또는 부분입체이성질체 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 라세미 혼합물을 포함한 모든 광학 이성질체들 및 그들의 혼합물은 본 발명의 일부이다.

[0052] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온은 R₁이 히드록시, C₁-C₆알콕시 또는 C₅-C₆시클로알콕시에서 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 C₁-C₆알킬이고; R₂가 C₁-C₃알킬 또는 C₁-C₃플루오로알킬인 화합물이다.



[0053] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온은 R₁이 D1 이고; R₃이 C₁-C₆알킬, 히드록시 또는 C₁-C₆알콕시-C₁-C₆알킬이고; R₂가 C₁-C₃알킬 또는 C₁-C₃플루오로알킬인 화합물이다.



[0054] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온은 R₁이 D2 이고; R₄가 수소 또는 C₁-C₆알킬이고; n이 1 또는 2이고; R₂가 C₁-C₃알킬 또는 C₁-C₃플루오로알킬인 화합물이다.

[0055] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온은 하기 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 화합물이다:

[0056] A-1: N-[6-(1-히드록시-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

[0057] A-2: N-[6-(1-메톡시-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

[0058] A-3: N-[6-(1-히드록시-프로필)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

[0059] A-4: N-[6-(1-이소프로폭시-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

[0060] A-5: N-[6-(1-에톡시-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

[0061] A-6: N-[2,4-디옥소-6-(1-프로폭시-프로필)-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

[0062] A-7: N-[6-(1-이소프로폭시-프로필)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

[0063] A-8: N-[7-디플루오로메틸-6-(1-에톡시-에틸)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

[0064] A-9: N-[2,4-디옥소-6-(1-프로폭시-에틸)-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

[0065] A-10: N-[6-(1-부톡시-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

[0066] A-11: N-[6-(1-이소부톡시-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드

드;

- [0067] A-12: N-[6-(1-메톡시-부틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0068] A-13:
N-[6-(1-에톡시-프로필)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0069] A-14: N-[6-(1-시클로펜틸옥시-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0070] A-15:
N-[6-(1-히드록시-부틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0071] A-16: N-[6-(1-메톡시-2-메틸-프로필)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0072] A-17: N-[6-(3-히드록시-프로필)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0073] A-18: N-[6-(1-히드록시-3-메톡시-프로필)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0074] A-19: N-[6-(1-히드록시-2-메틸-프로필)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0075] B-1: N-[2,4-디옥소-6-(테트라히드로-피란-2-일)-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0076] B-2: N-[2,4-디옥소-6-(테트라히드로-푸란-2-일)-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0077] B-3: N-[2,4-디옥소-6-(테트라히드로-푸란-3-일)-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0078] C-1: N-{7-이소프로필-6-[2-(2-메톡시-에틸)-2H-피라졸-3-일]-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일}-메탄술폰아미드;
- [0079] C-2: N-[6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0080] C-3: N-[7-플루오로메틸-6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0081] C-4: N-{6-[2-(2-메톡시-에틸)-2H-피라졸-3-일]-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일}-메탄술폰아미드;
- [0082] C-5: N-[6-(2-히드록시-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0083] C-6: N-[7-에틸-6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0084] C-7: N-[7-이소프로필-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0085] C-8: N-[7-이소프로필-6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0086] C-9: N-[7-디플루오로메틸-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0087] C-10: N-[7-디플루오로메틸-6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0088] C-11: N-[7-에틸-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;

- [0089] C-12: N-[7-에틸-6-(2-에틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0090] C-13: N-[7-플루오로메틸-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0091] C-14: N-[7-(1-플루오로-에틸)-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0092] C-15: N-[7-(1,1-디플루오로-에틸)-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0093] C-16: N-[7-(1,1-디플루오로-에틸)-6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드;
- [0094] C-17: N-[7-(1-플루오로-에틸)-6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드; 및
- [0095] C-18: N-[6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드.
- [0096] 특정 예시 화합물들을 포함한 본 발명의 화합물은 예컨대 WO 2006/108591호에 기술되어 있는 것과 같은 어떠한 적합한 방법에 의해서도 제조될 수 있다.
- [0097] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온은 화합물 A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6, A-7, A-8, A-9, A-10, A-11, A-12, A-13, A-14, A-15, A-16, A-17, A-18 및 A-19로 이루어진 군에서 선택되는 화합물이다.
- [0098] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온은 화합물 B-1, B-2 및 B-3로 이루어진 군에서 선택되는 화합물이다.
- [0099] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온은 화합물 C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, C-13, C-14, C-15, C-16, C-17 및 C-18로 이루어진 군에서 선택되는 화합물이다.
- [0100] 유리한 본 발명의 화합물, 즉 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온은 위장관로부터 잘 흡수되고, 혈액 뇌 장벽에 침투하며, 대사적으로 충분히 안정하고, 바람직한 약동학적 특성을 보유해야 한다.
- [0101] 탁월한 생체이용률을 가지는 바람직한 화합물은 하기 화합물들로 이루어진 군에서 선택되는 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온이다: A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6, A-7, A-13, A-14, A-15, A-18, B-2, B-3, C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, C-15, C-16, C-17 및 C-18.
- [0102] 탁월한 생체이용률을 가지는 더욱 바람직한 화합물은 하기 화합물들로 이루어진 군에서 선택되는 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온이다: A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-7, A-15, B-2, B-3, C-1, C-2, C-3, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11, C-12, C-15, C-17 및 C-18.
- [0103] 탁월한 생체이용률을 가지는 더욱 더 바람직한 화합물은 하기 화합물들로 이루어진 군에서 선택되는 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온이다: A-2, A-3, A-4, A-5, B-2, C-2, C-3, C-7, C-9, C-10, C-11, C-15 및 C-18.
- [0104] 탁월한 생체이용률을 가지는 가장 바람직한 화합물은 하기 화합물들로 이루어진 군에서 선택되는 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온이다: A-2, A-5, B-2, C-7, C-9 및 C-11, 예컨대 화합물 C-7.
- [0105] 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 유리 형태로, 그의 염으로, 또는 그의 전구약물 유도체로 수득되는 것 중 어느 하나이다.
- [0106] 본원에서 사용될 때의 "전구약물"이라는 용어는 생체 내에서 본 발명에 사용되는 화합물로 전환되는 화합물과 관련된다. 전구-약물은, 대상체에의 전구약물의 투여 후, 가수분해, 대사 등과 같은 생체내의 생리학적 작용을 통하여 본 발명의 화합물로 화학적으로 변형되는 활성 또는 불활성의 화합물이다. 전구-약물의 제조 및 사용과 관련된 적합성 및 기술에 대해서는 당업자에게 잘 알려져 있다. 구체적으로, 본원에서 사용될 때의 "전구약물"이라는 용어는 예를 들어 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]; [H Bundgaard, ed, Design of Prodrugs, Elsevier,

1985]; 및 [Judkins, et al. Synthetic Communications, 26(23), 4351-4367 (1996)], 그리고 ["The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", 2nd Edition, R B Silverman (particularly Chapter 8, pages 497 to 557), Elsevier Academic Press, 2004]에 기술되어 있는 바와 같이, 예컨대 혈액 중 가수분해에 의해 생체 내에서 모 화합물로 변환되는 화합물을 나타낸다.

[0107] 따라서, 전구약물에는 그의 가역성 유도체로 변환된 관능기를 가지는 약물이 포함된다. 통상적으로, 그와 같은 전구약물은 가수분해에 의해 활성인 약물로 변환된다. 그 예로는 하기가 언급될 수 있다:

[0108] **관능기 가역성 유도체**

[0109] 카르복실산 예컨대 알킬 에스테르를 포함한 에스테르

[0110] 알콜 예컨대 술페이트 및 포스페이트는 물론

[0111] 카르복실산 에스테르를 포함한 에스테르

[0112] 아민 아미드, 카르바메이트, 이민, 엔아민

[0113] 카르보닐 (알데히드, 이민, 옥심, 아세탈/케탈, 에놀 에스테르,

[0114] 케톤) 옥사졸리딘 및 티아졸솔리딘

[0115] 전구약물에는 또한 산화성 또는 환원성 반응에 의해 활성인 약물로 전환가능한 화합물이 포함된다. 그 예로는 하기가 언급될 수 있다:

[0116] **산화성 활성화**

[0117] N- 및 O-탈알킬화

[0118] 산화성 탈아미노화

[0119] N-산화

[0120] 에폭시화

[0121] **환원성 활성화**

[0122] 아조 환원

[0123] 술폭시드 환원

[0124] 디술폰화 환원

[0125] 생체환원성 알킬화

[0126] 니트로 환원

[0127] 상기한 반응 및/또는 반응 단계들 각각은 AMPA-억제제 또는 그의 전구약물을 제조하기 위하여 개별적으로, 또는 방법으로 조합되어 사용될 수 있다.

[0128] 또한, 그의 염을 포함한 본 발명의 화합물은 그의 수화물 형태로 수득되거나, 또는 그의 결정화에 사용되는 다른 용매를 포함할 수도 있다. 본 발명의 화합물은 본질적으로 또는 설계에 의해 제약상 허용되는 용매 (물 포함)와의 용매화물을 형성할 수 있는 바; 그에 따라 본 발명은 용매화 및 비용매화 형태 모두를 포괄하는 것으로 하고자 한다. "용매화물"이라는 용어는 본 발명 화합물 (그의 제약상 허용되는 염 포함)의 1종 이상 용매 분자와의 분자 복합체를 지칭한다. 그와 같은 용매 분자는 제약 업계에서 통상적으로 사용되며 수용자에게 무해한 것으로 알려져 있는 것들, 예컨대 물, 에탄올 등이다.

[0129] "수화물"이라는 용어는 용매 분자가 물인 복합체를 지칭한다. 그의 염, 수화물 및 용매화물을 포함한 본 발명의 화합물은 본질적으로 또는 설계에 의해 다형체를 형성할 수 있다.

[0130] 바람직한 본 발명의 전구약물은 위장관로부터 잘 흡수되어, 모 화합물 (또는 생체 내에서 AMPA 수용체 길항제로 작용하는 화합물인 활성 성분)으로 변환되어야 하며, 상기 모 화합물은 대사적으로 충분히 안정하고 바람직한 약동학적 특성을 보유해야 한다.

[0131] 더욱 바람직한 본 발명의 전구약물은 약물로서 투여되었을 때의 생체이용률과 유사한 모 화합물의 경구 생체이

용물을 초래한다.

- [0132] 더욱 바람직한 본 발명의 전구약물은 약물로서 투여되었을 때 모 화합물에 비해 증가된 경구 생체이용률을 나타낸다. 경구 생체이용률은 하기의 상이한 방식으로 드러날 수 있다: (i) 모 화합물이 경구 투여시 덜 효과적인 경우, 경구 투여 후 생물학적 효과가 달성될 수 있음, (ii) 경구 투여시 더 빠른 작용의 개시, (iii) 동일한 효과를 달성하는 데에 요구되는 더 낮은 투여량, (iv) 동일한 투여량에 의해 달성되는 더 높은 효과, 또는 (v) 동일 투여량에서의 연장된 작용.
- [0133] 더욱 바람직한 본 발명의 전구약물은 생체 내에서 AMPA 수용체에 강력하게 결합하면서도 다른 수용체에 대해서는 친화성을 거의 나타내지 않는 모 화합물로 변환된다.
- [0134] 본 발명의 일부 전구약물은 카이네이트 수용체에서의 길항 활성도 나타내는 모 화합물로 변환된다. 그와 같은 이중 활성 이외에, 다른 수용체에 대해서는 친화성을 거의 나타내지 않는 것이 바람직한 특성이다.
- [0135] 본 발명의 다른 전구약물은 - 활성 성분이 중추 신경계의 수용체를 표적으로 하는 경우 - 혈액 뇌 장벽을 자유롭게 횡단하는 모 화합물로 변환된다.
- [0136] 본 발명의 다른 전구약물은 - 활성 성분이 말초 신경계의 수용체를 선택적으로 표적으로 하는 경우 - 혈액 뇌 장벽을 횡단하지 않는 모 화합물로 변환된다.
- [0137] 전구약물, 모 화합물 및 방출되는 전구-모이어티(pro-moiety)는 비-독성이고 적은 부작용을 나타내야 한다.
- [0138] 또한, 이상적인 본 발명의 전구약물은 안정하고 비-흡습성이며 용이하게 제제화되는 물리적 형태로 존재할 수 있게 된다.
- [0139] 본 발명에 사용하기 위한 화합물의 더 높은 경구 생체이용률은 덜 생체이용성인 화합물과 관련하여 하기의 유의한 효과를 발생시킬 수 있다: (i) 경구 투여 후 향상된 생물학적 효과가 달성될 수 있음; (ii) 경구 투여 후 더 빠른 작용의 개시가 관찰될 수 있음; (iii) 동일한 효과를 달성하는 데에 더 낮은 투여량이 필요할 수 있음; (iv) 동일한 투여량에 의해 더 높은 효과가 달성될 수 있음; 또는 (v) 동일 투여량에서 연장된 작용이 관찰될 수 있음.
- [0140] 바람직하게는, 본 발명에 사용하기 위한 화합물은 생체 내에서 시험되었을 때 AMPA 수용체에 강력하게 결합하면서도 다른 수용체에 대해서는 적은 친화성을 나타낸다.
- [0141] 본원에서 사용될 때의 "대상체"라는 용어는 통상적으로 포유동물 예컨대 인간, 특히 광민감성 간질 (PSE)로 진단되는 인간 환자를 지칭한다.
- [0142] 본원에서 사용될 때의 "치료"라는 용어는 광민감성 간질에 걸린 대상체, 예컨대 PSE로 진단되는 인간 환자에게 발작의 예방, 및 그 수 및 중증도의 감소를 포함한 이익을 제공하는 임의의 유형의 치료를 지칭한다.
- [0143] 본원에서 사용될 때의 "치료 유효량"이라는 용어는 통상적으로 대상체에게 투여되었을 때 치료상의 이익을 제공하기에 충분한, 예컨대 광민감성 간질 발작을 치료 또는 예방하기에 충분한 약물량을 지칭한다 (예컨대 상기 양은 증상의 개선을 제공하는데, 예를 들어 발작 수 및 중증도의 감소로 이어짐).
- [0144] 상기-언급된 징후들 (이상 및 장애들)에 있어서, 적절한 투여량은 예를 들어 사용되는 화합물, 숙주, 투여 양식, 및 치료되는 이상의 특성 및 중증도에 따라 달라지게 된다. 그러나, 일반적으로 동물에서의 만족스러운 결과는 약 0.01 내지 약 100 mg/kg체중, 바람직하게는 약 1 내지 약 30 mg/kg체중, 예컨대 10 mg/kg의 하루 투여량에서 수득되는 것으로 표시되고 있다. 더 큰 포유동물 예컨대 인간에서, 표시되는 하루 투여량은 약 0.1 내지 약 1000 mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 400 mg, 가장 바람직하게는 약 10 내지 약 100 mg 범위의 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온이 예를 들어 하루 4회 이하의 분할 투여분으로 편리하게 투여되는 것이다. 한 실시양태에서는, 약 100 mg의 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온이 매일 투여된다. 다른 실시양태에서는, 약 200 mg의 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온이 매일 투여된다.
- [0145] 본 발명에 따른 사용에 있어서, 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온은 단일 활성 작용제로서, 또는 1종 이상 다른 활성 작용제와의 조합으로써, 임의의 일상적인 방식으로, 예를 들어 정제, 캡슐 또는 음용 용액의 형태로 경구로; 예를 들어 좌약의 형태로 직장으로; 예를 들어 주사 용액 또는 현탁액의 형태로 정맥내로; 또는 예를 들어 패치의 형태로 경피로 투여될 수 있다.
- [0146] 한 실시양태에서, 투여 방식은 예를 들어 정제, 캡슐 또는 음용 용액 형태의 경구 투여이다. 한 실시양태에서,

투여 방식은 예를 들어 좌약 형태의 직장 투여이다. 한 실시양태에서, 투여 방식은 예를 들어 패치 형태의 경피 투여이다. 바람직한 한 실시양태에서, 투여 방식은 경구 투여이다.

- [0147] 바람직한 제약 조성물은 1종 이상 제약 담체 또는 희석제와 조합하여 화학식 I의 1H-퀴나졸린-2,4-디온을 포함한다. 그와 같은 조성물은 통상적인 방식으로 제조될 수 있다. 단위 투여 형태는 2.5 mg 이상, 예를 들어 5 mg 이상, 예를 들어 10 mg 이상 또는 15 mg 이상의 양으로 화학식 I의 화합물 예컨대 화합물 C7을 함유할 수 있다. 단위 투여 형태는 40 mg, 50 mg, 75 mg 또는 100 mg 이상, 또는 150 mg 또는 200 mg 이상의 양으로 화학식 I의 화합물 예컨대 화합물 C7을 함유할 수도 있다.
- [0148] 단위 투여 형태는 300 mg 이하, 예를 들어 200 mg 이하, 예를 들어 150 mg 이하 또는 100 mg 이하의 양으로 화학식 I의 화합물 예컨대 화합물 C7을 함유할 수 있다.
- [0149] 단위 투여 형태는 5-200 mg, 예컨대 10-150 mg 또는 15-100 mg 예컨대 50-100 mg 범위의 양으로 화학식 I의 화합물 예컨대 화합물 C7을 함유할 수도 있다.
- [0150] 본 발명에 따른 제약 조성물은 유효 투여량의 약학적 활성 성분을 단독으로, 또는 상당량의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는, 온혈 동물 (인간 및 동물)에 대한 경구 또는 직장 투여와 같은 장 투여; 또는 근육내, 정맥내, 및 비내 또는 경피 투여와 같은 비경구 투여용 조성물이다. 활성 성분의 투여량은 온혈 동물의 종, 체중, 연령 및 개체의 상태, 개체의 약동학 데이터, 치료될 질환 및 투여 양식에 따라 달라진다.
- [0151] 제약 조성물은 대략 1% 내지 대략 95%, 바람직하게는 대략 20% 내지 대략 90%의 활성 성분을 포함한다. 본 발명에 따른 제약 조성물은 예를 들어 단위 투여 형태, 예컨대 앰풀, 바이알, 좌약, 당의정, 정제 또는 캡슐의 형태일 수 있다.
- [0152] 본 발명의 제약 조성물은 원래 알려져 있는 방식으로, 예를 들어 통상적인 용해, 동결건조, 혼합, 과립화 또는 당제화 과정에 의해 제조될 수 있다. 그와 같은 과정들에 대해서는 WO 2005/079802호, WO 2003/047581호, WO 2004/000316호, WO 2005/044265호, WO 2005/044266호, WO 2005/044267호, WO 2006/114262호 및 WO 2007/071358호에 예시되어 있다.
- [0153] 조성물에 포함되어 있는 화학식 I의 화합물, 예컨대 C7은 PPR이 억제되고/거나 예를 들어 3 단계 이상 SPR이 감소되도록 하는 AUC_{24h} 또는 C_{max}를 제공할 수 있다.
- [0154] 조성물에 포함되어 있는 화학식 I의 화합물, 예컨대 C7은 5000 hr*ng/mL 이상, 예를 들어 8000 hr*ng/mL 이상, 예컨대 10000 hr*ng/mL 이상, 또는 12000 hr*ng/mL 또는 15000 hr*ng/mL 이상의 AUC_{24h}를 제공할 수 있다. 조성물에 포함되어 있는 화학식 I의 화합물, 예컨대 C7은 또한 25000 hr*ng/mL 이하, 예를 들어 22000 hr*ng/mL 이하, 예컨대 20000 hr*ng/mL 이하의 AUC_{24h}를 제공할 수 있다.
- [0155] 다르게는 또는 더하여, 조성물에 포함되어 있는 화학식 I의 화합물, 예컨대 화합물 C7은 300 ng/mL 이상, 예컨대 400 ng/mL 이상 또는 500 ng/mL 이상, 예컨대 750 ng/mL 이상, 1000 ng/mL 이상, 1400 ng/mL 이상, 1800 ng/mL 이상, 또는 2400 ng/mL 이상 예컨대 2800 ng/mL 이상의 C_{max}를 제공할 수 있다. 조성물에 포함되어 있는 화학식 I의 화합물, 예컨대 화합물 C7은 또한 4000 ng/mL 이하, 예컨대 3500 ng/mL 이하 또는 3000 ng/mL 이하의 C_{max}를 제공할 수 있다.
- [0156] 주어진 제제에 있어서, 환자마다 약간의 AUC_{24h} 또는 C_{max} 변동이 관찰될 수 있다는 것은 이해될 것이다. 당업자라면, 이와 관련하여 AUC_{24h} 또는 C_{max}가 예를 들어 출원일에 유효한 것으로서의 EU 또는 US 임상 지침에 정의되어 있는 바와 같은 의미있는 환자 샘플 크기를 사용하여 수득가능한 집합적 값이라는 것이 이해될 것이다.
- [0157] 경피 투여용 조성물에 대해서는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences 16th Edition Mack]; [Sucker, Fuchs and Spieser, Pharmazeutische Technologie, 1st Edition, Springer]에 기술되어 있다.

[0158] **1. 광민감성 간질의 진단**

[0159] 간질은 보통 자발적으로 발생하는 발작을 관찰하는 것에 의해 진단된다. 발작은 뇌에서의 이상 전기 활성의 분출이다. 발작은 단일 위치에서 기원하며 상대적으로 작은 면적을 포함할 수 있거나 (부분 발작), 또는 전체 뇌를 포함할 수 있다 (전신 발작). 어떤 간질 증후군은 발작이 일어나도록 하는 특정 침전제(precipitant) 또는 촉발제를 필요로 한다. 그와 같은 증후군들은 반사성 간질로 지칭된다. 광민감성 간질의 진단은 특정한 시각

적 자극에의 노출과 발작 활성 사이의 상관관계를 관찰하는 것에 의해 이루어질 수 있다. 발작이 예컨대 자동차를 운전하는 그의 능력을 제한하는 것에 의해 PSE 대상체의 일상 생활을 손상시킬 수 있는 상황이라면, 그것은 간단할 수 있다. 다른 경우에는, PSE에 걸린 환자가 종종 PSE에 걸린 것으로 인식되지 않는데, 그들이 광민감성 간질 사례를 겪고 있는지 확인하는 것이 항상 용이한 것은 아니기 때문이다. 일부 발작은 너무 미묘해서, 그것을 겪고 있는 사람 또는 다른 사람이 알지 못한 채 그것이 쉽게 지나갈 수 있다. 발작 자체가 인지되지 않을 수 있기는 하지만, 사후-효과에는 하루 종일 잔존하는 무능력; 기분, 집중, 기억, 학습, 수면, 감각 지각 및 기타 기능상의 어려움이 포함될 수 있다.

[0160] 광민감성 간질을 진단하는 임상적 방법에 대해서는 알려져 있다. 광민감성 간질은 간헐적인 광 자극 (IPS)에 의해 언제든지 간질양 뇌파도 (EEG) 방출이 도출될 수 있는 반사 형태의 간질이다. 이와 같은 EEG 반응은 광발작성 반응 (PPR)으로도 지칭된다.

[0161] 각 환자는 시각적 자극에 대한 하위 및 상위 민감성 한계 사이의 차이인 상이한 광민감성 범위를 나타낸다. 이와 같은 범위는 일상 생활에서의 발작 성향과 관련된다. 민감성 범위는 환자마다 고유하며, 항간질 약제를 사용하는 것에 의해 변형 또는 폐지될 수 있다.

[0162] 광민감성 간질에 걸린 환자에서, 표준화된 광발작성 반응 범위 (SPR)는 표준화된 일련의 번쩍임 빈도, 예를 들어 2 내지 60 Hz 범위의 14 빈도를 사용하여 IPS를 수행하는 것에 의해 측정될 수 있다. SPR은 무단위 (dimensionless) 파라미터로써, 일관되게 PPR을 도출하는 최저 및 최고 빈도 사이, 예컨대 2 및 60 Hz 사이의 빈도 (단계) 수로 정의된다. 14 빈도가 시험되는 경우, 최소 및 최대 가능한 SPR 값은 0 및 14이다. 0은 모든 자극 빈도에서의 반응성의 완전한 폐지, 즉 PPR의 완전한 폐지를 의미한다. SPR은 환자마다 비교적 안정하여, 일상 생활에서의 발작에 대한 성향을 반영한다. PSE 환자에게 제공되는 단일 경구 투여 후 SPR의 시간당 변화를 측정하는 것에 의해, AED의 잠재적인 효능이 평가될 수 있다.

[0163] 하기의 작용 실시예로써, PSE 치료 및 예방에서의 화학식 I의 화합물의 효능을 확인한다.

[0164] **실시예**

[0165] 이하에서 기술되는 연구에서 사용된 화합물 C-7은 일반 화학식 I의 경구용 활성 화합물이다.

[0166] 본 연구는 IPS/PPR 패러다임을 사용하였다. 본 연구는 PSE에 걸린 환자에서 광발작성 반응 (PPR)을 억제하는 것, 또는 표준화된 광발작성 반응 범위 (SPR)를 감소시키는 것에 있어서의 배합된 화합물 C-7 단일 경구 투여량의 효과를 평가하기 위하여 수행된 개념 연구의 다기관, 비-무작위화, 단일 맹검, 대상체-내 위약-대조 시험이었다. 광민감성은 간헐적인 광 자극 (IPS)에 노출된 대상체의 뇌파측정법 (EEG) 측정치를 사용하여 검출하였다. 이와 같은 EEG 반응은 광발작성 반응 (PPR)이었다. 연구 목적상, IPS에 의한 PPR (발작이 아님)의 유발이 필요하였다. 각 환자의 SPR은 하위 및 상위 역치들 사이의, 환자가 민감성인 표준 시각적 자극 빈도 (헤르츠로 나타냄)의 수이었다. 14 빈도를 시험하였다 (2 내지 60 헤르츠). PSE에 걸린 환자에서의 화합물 C-7을 사용한 치료에 대한 개시 시간 및 반응 기간 (PPR 억제 또는 SPR 감소), 그리고 PSE에 걸린 환자에서의 SPR의 최대 감소도 평가하였다.

[0167] 또한, 본 연구에서는, PSE에 걸린 환자에서의 화합물 C-7의 약동학 프로파일을 측정하였다.

[0168] **연구**

[0169] **1. 인구통계학 및 기타 기준선 특징**

[0170] 본 연구는 코호트 I에 6명의 환자, 코호트 II에 4명의 환자, 및 코호트 III에 3명의 환자를 포함하였다. 이들 중, 3명의 환자는 2회 참여하였는데, 다시 말하자면 3-개월의 정화 기간 후 2개의 코호트로 참여한 바; 그에 따라 전체 연구에는 총 10명의 환자가 참여하였다.

표 1

		코호트 I C-7 50mg N=6	코호트 II C-7 100mg N=4	코호트 III C-7 15mg N=3	합계 N=13
연령 (세)	평균 (SD)	28.0 (10.94)	24.0 (2.31)	40.7 (21.13)	29.7 (12.96)
	중앙값	23.5	24.0	38.0	25.0
	범위	(20, 48)	(22, 26)	(21, 63)	(20, 63)
성-n	남성	1	0	2	3
	여성	5	4	1	10
인종-n	백인	6	4	3	13
민족-n	기타	6	4	3	13
체중 (kg)	평균 (SD)	73.08 (12.607)	73.30 (16.556)	77.07 (10.132)	74.07 (12.441)
	중앙값	72.70	74.55	78.00	77.00
	범위	(57.0, 92.6)	(52.0, 92.1)	(66.5, 86.7)	(52.0, 92.6)
신장 (cm)	평균 (SD)	171.3 (7.06)	168.3 (7.89)	178.0 (16.52)	171.9 (9.78)
	중앙값	172.5	165.0	177.0	172.0
	범위	(163, 180)	(163, 180)	(162, 195)	(162, 195)
BMI (kg/m ²)	평균 (SD)	24.856 (3.7356)	25.748 (4.5592)	24.583 (4.5190)	25.067 (3.8275)
	중앙값	23.848	27.454	22.801	25.895
	범위	(21.45, 29.73)	(19.10, 28.98)	(21.23, 29.72)	(19.10, 29.73)

BMI = 체질량 지수; SD = 표준 편차; n = 비-누락(non-missing) 데이터점을 가지는 환자; 및 N = 분석 세트 합계

[0171]

[0172]

선택된 환자들은 화합물 C-7 개시 투여 전 6개월 이상 동안 문서화된 간질 진단을 받았다. 선택된 환자들은 일차 투여 전의 EEG 평가 동안 광민감성 간질의 진단을 표시하는 일관성 있는 PPR을 나타내었다. 가입 여성(WOCBP)에게는 허용되는 피임 방법을 사용할 것을 요청하였다. 스크리닝에서 3 이하의 SPR 값을 가지는 환자, 및 간헐적인 광 자극 (IPS)에 의해 자극하고 스크리닝과 투여-전 1일차 사이의 비교로 측정하였을 때 일관되는 PPR을 가지지 않는 환자 (2회 평가 사이의 3 SPR 단계 차이 미만인 요구됨)는 연구에서 배제하였다. 또한, 간질 지속증 및/또는 구명 약제로서의 벤조디아제핀의 규칙적인 사용의 이력이 있는 대상체, 본 연구의 결과에 유의성 있는 영향을 가질 가능성 있는 현행 의료 시술/요법을 필요로 하는 소정의 의학적으로 유의성이 있는 심장, 순환기, 간, 위장관, 신장, 혈액학적, 종양학적 또는 진행성 신경학적 장애의 증거 또는 이력이 있는 대상체 역시 배제하였다.

[0173]

하기 3개 기간이 존재하였다: 연구 참여에 대한 환자의 적격성 평가를 위한 스크리닝 기간; 1 및 3일차에는 위약을, 그리고 2일차에는 화학식 C-7의 화합물을 사용하는 단일-맹검 투여에 의한 3-일간의 병원 치료 기간; 및 포괄적으로 10일차 및 14일차 사이의 환자에 대한 의료 조사자의 추적조사 방문, 및 포괄적으로 29일차 및 33일차 사이의 전체 연구 완료 방문으로 구성되는 연구 완료 기간.

[0174]

코호트 연구 I, II 및 III에서의 화학식 C-7 화합물의 투여량은 각각 50, 100 및 15 mg이었다.

[0175]

코호트 I의 일부 환자는 예비-선택된 AED 목록 (발프로에이트, 라모트리진, 레벤티라세탐, 클로바잠, 토피라메이트, 프레가발린, 가바펜틴, 조니사미드)에 속하는 1종의 동시 AED를 사용하여 치료하였다. 코호트 II 및 III의 일부 환자는 화학식 C-7 화합물과의 상호작용 가능성이 없는 예비선택 AED 목록 (발프로에이트, 라모트리진, 레벤티라세탐, 클로바잠, 토피라메이트, 조니사미드)에 속하는 2종의 동시 AED 조합을 사용하여 치료하였다. 개시 투여 전 4 주 이상 동안 및 전체 연구 내내, 안정적인 투여 요법이 요구되었다.

[0176]

연구 약물 이외에는, 스크리닝 개시시부터 모든 평가 종료시까지 AE를 치료하는 데에 필요한 약제만이 허용되었다.

[0177]

2. 항간질 약물 (AED)

[0178]

일부 환자를 1종, 또는 최대 2종의 동시 AED 조합을 사용하여 치료하기는 하였으나 (코호트 II 및 III만), 개시 투여 전 4 주 이상 동안 및 전체 연구 내내, 안정적인 투여 요법에 따라야 하였다.

[0179]

허용된 AED는 하기였다: 발프로에이트, 라모트리진, 레벤티라세탐, 클로바잠, 토피라메이트 및 조니사미드.

[0180]

AED를 섭취하지 않은 코호트 I의 2명의 환자 및 코호트 III의 1명의 환자를 제외하고, 환자들은 1종의 AED (라모트리진, 발프로에이트 또는 조니사미드) 또는 2종의 AED (코호트 III의 1명의 환자에 있어서 레벤티라세탐 및

토피라메이트)를 사용한 기존의 치료를 받았다. 코호트 I의 환자들 중 1명은 코호트 III에도 참여하였으며, 그에 따라 총 2명의 환자만이 연구에서 사전 동시 AED를 받지 않은 것으로 알려졌다. 각 환자에서 1, 2 및 3일차에 유사한 AED 농도-시간 프로파일이 관찰되었다. 코호트 I의 환자들 중 2명은 코호트 II에도 등재되었다. 그들의 라모트리진 PK 프로파일은 2회 치료 기간에서 유사하였다. 이러한 관찰은 모든 환자에 있어서의 안정적인 기존 치료를 확인해 준다. 2일차의 C-7의 공동-투여는 AED PK에 영향을 주는 것으로 보이지 않았는데, 1일차와 2 및 3일차 사이에 PK 프로파일의 차이가 관찰될 수 없었기 때문이다.

[0181]

동시 AED를 받은 환자의 목록 및 그들의 PD 효과를 하기 표 2에 제시하였다. PPR의 억제를 나타낸 9명의 환자들 중, 5명의 환자는 라모트리진을 투여받았으며 (C-7 50 mg 군의 3명, C-7 100 mg 군의 2명), 2명의 환자는 어떠한 AED도 투여받지 않았고 (C-7 50 mg 및 15 mg 군의 각 1명), 및 1명씩의 환자는 발프로에이트 (C-7 100 mg 군) 및 레벤티라세탐과 토피라메이트의 조합 (C-7 15 mg 군)을 각각 투여받았다. 또한, 동시 AED를 투여받았거나 그렇지 않은 것 중 어느 하나인 전체 13명의 환자들은 C-7의 투여 후 적어도 한눈 조건에서 SPR의 감소 (≥ 3)를 나타내었다. 전체적으로, 선택된 AED를 사용한 동시 치료가 C-7의 PD 효과에 영향을 주지는 않았음을 알아야 한다.

표 2

AED를 받은 환자의 목록 및 화합물 C7에 대한 그들의 PD 효과

기관/환자 #	동시 AED	C7의 PD 효과 ^d
코호트 I, C-7 50 mg		
환자 A ^a	라모트리진 100 mg 하루 2회	PPR의 억제
환자 B	발프로에이트 500 mg 하루 2회	SPR의 감소 (≥ 3)
환자 C	없음	SPR의 감소 (≥ 3)
환자 D	라모트리진 400 mg	PPR의 억제
환자 E ^b	라모트리진 175; 150 mg	PPR의 억제
환자 F ^c	없음	PPR의 억제 ^e
코호트 II, C-7 100 mg		
환자 G ^a	라모트리진 100 mg 하루 2회	PPR의 억제
환자 H ^b	라모트리진 175; 150 mg	PPR의 억제
환자 I	조니사미드 100 mg 하루 2회	SPR의 감소 (≥ 3)
환자 L	발프로에이트 300 mg 하루 2회	PPR의 억제
코호트 III, C-7 15 mg		
환자 M	레벤티라세탐 1000; 1500 mg 토피라메이트 100 mg	PPR의 억제 ^e
환자 N	발프로에이트 600 mg 하루 2회	SPR의 감소 (≥ 3)
환자 O ^c	없음	PPR의 억제

^{a, b, c} 환자가 2개 코호트에 등재됨.

^d C-7의 투여 후 모든 환자가 적어도 한눈 조건에서 SPR 감소 (≥ 3)의 PD 효과를 나타내었음.

^e 2일차 투여 "0"시간에 이미 PPR의 억제가 관찰되었음.

[0182]

[0183] 3. 약동학 및 약역학 (PK/PD) 측정

[0184] 분석용 데이터 세트를 코호트로 그룹화하였다. 연구에 등재된 전체 13명의 환자가 PK, PD 및 안전성 분석 세트에 포함되었다.

[0185] 3.1 약동학 (PK)

[0186] 하기 표 3에 상술되어 있는 바와 같이, 윈논린 프로(WinNonlin Pro) (버전 5.2)를 사용한 비-구획법을 사용하여 혈장에서 C-7 PK 파라미터들을 측정하였다.

표 3

측정된 화합물 C-7 PK 파라미터

AUC_{last}	시간 0으로부터 최종 측정가능 농도 샘플링 시간까지의 농도-시간 곡선하 면적 [ng/mL.h]
AUC_{0-t}	시간 0으로부터 농도 샘플링 시간(t)까지의 혈장 농도-시간 곡선하 면적 [ng/mL.h]
AUC_{inf}	시간 0으로부터 무한대까지의 AUC [질량×시간×부피 ⁻¹]
C_{max}	정상-상태에서의 투여 간격에 걸쳐 관찰되는 최대 (피크) 약물 농도 [ng/mL]
T_{max}	최대 (피크) 혈장 약물 농도에 도달할 때까지의 시간 [h]
T_{lag}	지연-시간 [h]
AUC_{last}	시간 0으로부터 최종 측정가능 농도 샘플링 시간까지의 농도-시간 곡선하 면적 [ng/mL.h]
AUC_{0-t}	시간 0으로부터 농도 샘플링 시간(t)까지의 혈장 농도-시간 곡선하 면적 [ng/mL.h]
AUC_{inf}	시간 0으로부터 무한대까지의 AUC [질량×시간×부피 ⁻¹]
$T_{1/2}$	준대수 농도-시간 곡선의 말단 기울기 (λ_z)와 연관된 제거 반감기 [시간]. 다른 반감기에는 수식어 사용.

[0187]

[0188] 체액 농도는 부피 단위 당 질량 (ng/mL)으로 나타내었다. LLOQ 미만의 모든 C-7 및 AED 농도는 농도 데이터 목록에서 0으로 기록하였다. LLOQ 미만의 농도는 농도 데이터의 요약 통계는 물론 C-7 PK 파라미터의 계산에서도 0으로 처리하였다. 하나 이상의 농도가 LLOQ 미만 (즉 0)인 경우에는 언제나 기하 평균을 기록하지 않았다. 누락 데이터는 그에 따라 표시하였으며, 대체법(imputation method)은 사용하지 않았다.

[0189] 말단 제거율 상수 (λ_{z})는 가용한 각 개별 데이터 세트에 있어서의 대수 농도-시간 프로파일의 말기의 선형 회귀 기울기로 계산하였다. λ_{z} 를 측정하는 데에는 최소 3개의 시점을 사용하였다. 회귀는 칭량없이 수행하였는데, 승인에는 Rsq_{z} 조정에 대한 최소 0.75의 값이 요구되었다.

[0190] 상이한 농도-시간 곡선하 면적은 선형 사다리꼴 합계 (상승기 및 하강기 모두)를 사용하여 계산하였다.

[0191] 약동학 파라미터의 기술 통계에는 평균, SD 및 CV, 최소 및 최대가 포함되었다. 기하 평균은 존재할 경우 확인하였다. 값의 범위는 선택된 변수에 대하여 제시하였다. T_{max} 는 일반적으로 비파라미터법에 의해 평가되므로, 중앙값 및 범위를 제공하였다.

[0192] AED 농도를 열거 및 요약한 바; 환자에 의해 이루어진 AED(들) 노출의 수준 분석은 ad-hoc 기준으로 수행되었는데, 그것이 AED의 상세한 특성에 따라 달라지기 때문이다.

[0193] **3.2 SPR과 관련한 PK/PD의 제시**

[0194] 노출-반응 관계의 존재는 그래프로 조사하였다. 효과 곡선하 면적 (AUECt, 기준선으로부터의 SPR 변화) 대 C-7 혈장 농도 곡선하 면적 (AUCt)의 분산 플롯(scatter plot)을 생성시켰다. AUECt 대 C_{max}에 대하여 유사한 플롯을 생성시켰다.

[0195] **3.3 PPR의 억제 및 SPR의 감소**

[0196] 연구 코호트 I에서의 모든 눈 조건 (즉, 눈 뜨기, 눈 감기 또는 눈 폐쇄(eye closure))에 있어서의 SPR 결과들도 1에 나타내었다. C-7 50 mg 투여량 군 (코호트 I)의 중간 분석 결과는 C-7을 사용한 치료가 6명의 환자들 중 3명에서 완전한 PPR의 억제를 초래하였으며, 6명의 환자 모두가 2일차에는 적어도 한 눈 조건에서 3단계 이상의 SPR 범위 감소를 나타내었음을 보여주었다. 이어지는 코호트에서는, C-7 100 mg 투여량 군 (코호트 II)의 4명 환자들 중 3명, 및 C-7 15 mg 투여량 군 (코호트 III)의 3명 환자들 중 1명에서 완전한 PPR의 억제가 관찰되었으며; 7명의 환자 (코호트 II 및 III) 모두가 2일차에는 적어도 한 눈 조건에서 3단계 이상의 SPR 범위 감소를 나타내었다. 치료-후 효과의 크기는 투여량별로 상이하하였다. 효과의 크기는 투여량 의존성인 것으로 밝혀졌다. 화합물 C-7 15 mg 투여량 군은 화합물 C-7 50 및 100 mg 투여량 군과 비교하였을 때 숫자에 있어서 현저하게 더 낮은 PD 효과를 나타내었다.

[0197] 화합물 C-7 15 mg 투여량 군은 50 및 100 mg 투여량 군에 비해 숫자에 있어서는 더 낮으나 여전히 측정가능한 PD 효과를 나타내었다.

[0198] **3.4 개시 시간 및 효과 기간**

[0199] 대부분의 환자는 투여 1 내지 2시간 이내에 반응이 개시되었다. SPR의 최대 감소까지의 시간은 다른 2개 투여군에 비해 C-7 100 mg 투여량 군에서 더 짧았다.

[0200] C-7 50 및 100 mg 투여량 군에서, 반응 기간은 포괄적 23 내지 34시간 범위로 유사하였다. C-7 50 mg 군의 2명의 환자, 및 C-7 100 mg 군의 1명의 환자는 SPR 반응을 유지하였는데 (즉 처음 및 최종 반응 사이의 모든 시점에서 반응 상태로 유지되었음), 다시 말하면 모든 환자에서 33시간이었다. C-7 15 mg 투여량 군에서는, 반응이 모든 눈 조건에서 간헐적이며 어떤 환자도 SPR 반응을 유지하지 않는 것으로 밝혀졌다.

[0201] 13명의 환자들 중 7명에서 억제가 관찰되었으며, 개시 범위는 투여 후 1 내지 4시간이었고, 기간 범위는 2 내지 32시간이었다. 이들 7명의 환자들 중, 4명의 환자는 억제를 유지하였으며 (즉 처음 및 최종 억제 사이의 모든 시점에서 억제 상태로 유지되었음), 여기에는 C-7 50 mg 군 및 C-7 100 mg 군에서 각각 2명의 환자가 포함되었는데, 다시 말하면 각각 2시간, 7시간, 4시간 및 3시간이었다. C-7 15 mg 군의 환자 1명은 투여 2시간 후에 억제의 개시를 나타내었으나, 효과가 유지되지 않았으며, 한눈 조건 (눈 뜨기)에서만 있었던 것으로 밝혀졌다.

[0202] 전체적으로, C-7 15 mg 군에서는, SPR 반응은 물론 PPR 억제도 유지되지 않았다.

[0203] PPR 억제가 있었던 대상체의 비율은 C-7 50 mg 투여량 군 (50%) 및 100 mg 투여량 군 (75%)에 비해 C-7 15 mg 투여량 군 (33%)에서 숫자적으로 더 낮았다.

[0204] **3.5 SPR의 최대 감소**

[0205] 눈 조건 및 치료에 따른 최대 SPR 감소의 요약을 하기 표 4에 나타내었다. 눈 조건 및 치료에 따른 최대 SPR 감소는 최고 투여량 (코호트 II, C-7 100 mg)을 투여받은 환자에서 활성 치료 2일차에 관찰하였으며, 눈 폐쇄 조건에 대해서도 관찰되었다.

표 4

눈 및 치료 조건에 따른 최대 표준 광발작성 반응 범위 (SPR)의 요약

치료	눈 조건		전체적 감소	에비투어 2일차로부터의 감소
C-7 50mg	눈 뜨기	n	6	6
		평균 (SD)	6.8 (2.99)	4.8 (3.43)
		중앙값	7.5	6.5
	눈 감기	n	6	6
		평균 (SD)	6.0 (2.37)	5.0 (2.00)
		중앙값	6.0	5.0
	눈 폐쇄	n	6	6
		평균 (SD)	7.7 (3.01)	6.5 (2.95)
		중앙값	8.5	7.5
C-7 100mg	눈 뜨기	n	4	4
		평균 (SD)	8.8 (2.50)	7.0 (1.41)
		중앙값	8.5	6.5
	눈 감기	n	4	4
		평균 (SD)	7.5 (2.38)	6.5 (2.38)
		중앙값	8.5	6.5
	눈 폐쇄	n	4	4
		평균 (SD)	9.3 (2.22)	8.3 (1.50)
		중앙값	10.0	9.0
C-7 15mg	눈 뜨기	n	3	3
		평균 (SD)	4.0 (3.46)	3.0 (4.36)
		중앙값	2.0	1.0
	눈 감기	n	3	3
		평균 (SD)	6.7 (1.15)	5.0 (3.61)
		중앙값	6.0	6.0
	눈 폐쇄	n	3	3
		평균 (SD)	8.0 (1.73)	7.3 (2.89)
		중앙값	9.0	9.0

주의: 전체 시점에 걸친 각 대상체에서의 최대 감소

[0206]

[0207]

3.6 SPR 곡선화 면적

[0208]

눈 조건, 치료 및 주요 PD 분석 세트에서의 방문에 따른 AUC_t의 요약을 측정하였다. 주요 PD 분석 세트에서 눈 조건에 따라 AUC_t에서의 1일차로부터의 변화의 통계 분석을 측정하였다.

[0209]

3.7 약동학 결과 (PK 결과)

[0210]

PSE에 걸린 남성 및 여성 환자에 대한 15 (코호트 III), 50 (코호트 I) 및 100 (코호트 II) mg의 단일 경구 투여 후 C-7의 산술 평균 혈장 농도 시간 프로파일을 도 2에 나타내었다.

[0211]

하기 표 5에는, PSE에 걸린 남성 및 여성 환자에 대한 15, 50 및 100 mg의 단일 투여량 투여 후 C-7 PK 파라미터들을 요약하였다.

[0212]

환자는 8:00h 및 9:00h 사이 아침의 가벼운 아침식사가 완료되고 30분 이상 후에 연구 약제를 투여받았다.

[0213]

동일하거나 유사한 C-7 투여량 수준의 단일 투여량 건강 지원자 연구에서, PSE에 걸린 환자에 대한 15, 50 또는 100 mg 투여량의 단일 투여 후, C-7은 투여-후 0.25시간 만큼 조기에 혈장에서 측정가능하였다. C-7의 혈장 농도는 투여-후 3시간 부근 (중앙값)에서 최대치였으며, 개별 환자에 따라 대략 2시간의 최소값 및 4시간의 최대값을 가졌다.

[0214]

모두 3개 코호트인 PSE에 걸린 환자들에서의 C-7의 약동학 데이터는, PSE에 걸린 환자에서의 평균 노출이 약간 더 높은 경향이 있기는 하지만, 건강 지원자 연구에서 관찰된 남성 건강 대상체에서의 것과 중복되는 것으로 보였다. 평균의 비교는 건강 남성 대상체에서에 비해 환자에서 평균 C_{max}가 약 10-20%, 평균 AUC_{last}가 약 10-40% 더 높았음을 입증하고 있다.

[0215]

C_{max} 및 AUC_{last}에 있어서의 대상체-간 가변성은 건강 지원자 연구의 동일하거나 유사한 투여량 수준에서 관찰하였을 때 C_{max}가 9% 내지 27% 사이, AUC가 13% 내지 36% 사이의 %CV 기하 평균으로써, 낮은 내지는 중간이었다.

표 5

화합물 C-7 15, 50 및 100 mg의 단일 경구 투여 후 주 화합물 C-7 혈장 PK 파라미터

PK 파라미터	코호트 I	코호트 II	코호트 III
	50 mg	100 mg	15 mg
	n=6	n=4	n=3
T_{lag} (hr) ¹	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)
T_{max} (hr) ¹	2.96 (2.00-3.98)	2.94 (2.00-3.00)	2.98 (1.97-4.00)
C_{max} (ng/mL) ²	1987 [27]	2976 [26]	637 [9]
AUC_{last} (hr*ng/mL) ²	10701 [25]	17011 [19]	3665 [21]
AUC_{0-24hr} (hr*ng/mL) ²	10628 [25]	16883 [19]	3638 [20]
AUC_{0-6hr} (hr*ng/mL) ²	6791 [21]	10186[36]	2130 [13]

¹ 중앙값 (최소-최대), ² 기하 평균 [%CV 기하 평균]

[0216]

[0217]

4. 약물 투여량, 약물 농도 및 반응과의 관계

[0218]

4.1 PK-PD 관계:

[0219]

눈 조건, 및 C-7 50, 100 및 15 mg 투여량 군의 혈장 PK 농도 당 평균 SPR을 각각 도 3, 도 4 및 도 5에 나타내었다. 시간 플롯에 따른 SPR 및 PK 농도는 SPR T_{max} 와 PK T_{max} 사이의 선형 관계를 보여준다.

[0220]

SPR 데이터에 대하여, PK-PD 모델을 순차적으로 개발하였다. 먼저, PK 및 PD 데이터 모두를 사용하여 13명의 환자를 기술하기 위하여, 논렘(NONMEM) 버전 VI에서 선형 혼합 효과 방법론을 사용하여 약동학 모델을 피팅하였다. 각 환자에 대한 약동학 시간 프로파일을 기술하기 위하여, 일차 흡수 및 흡수 지연 시간을 사용하는 3 구획 배치 모델을 선택하였다. 환자간 가변성은 각 약동학 파라미터에 대한 지수 무작위 효과로 기술하였는데, 모든 파라미터가 개체간에 무관한 것으로 가정되었다. 잔류 오차 모델은 부가 및 비례 오차 기간들을 조합하였다. 약동학 모델에의 입력값으로서 각 환자의 PK 프로파일을 생성시키는 데에는 각 환자에 대한 추정 약동학 파라미터를 사용하였다.

[0221]

약역학적 반응 SPR의 경우에는, E_{max} 모델을 로짓 변환 스케일(logit transformed scale)에 피팅하였는데:

[0222]

$$SPR = 14 / (1 + \exp[-\{기준 - E_{max} \times C / (EC_{50} + C)\}])$$

[0223]

여기서 기준은 로짓 스케일에서의 기준선 SPR이며, E_{max} 는 로짓 스케일에서의 SPR의 최대 감소이고, EC_{50} 은 최대 감소의 50%가 수득되는 농도이며, C는 C-7 농도이다. 각 환자에 있어서, 3종의 눈 조건인 눈 폐쇄, 눈 감기 및 눈 뜨기에서의 PD 파라미터는 별도로, 그러나 로짓 스케일에서의 공통 부가 잔류 분산을 사용하여 추정하였다. PD 파라미터 추정치는 13명의 환자에 따라 매우 가변적이어서, E_{max} 및 EC_{50} 을 확인함에 있어서 추정상 문제가 있었다 (하기 표 6 참조). 눈 뜨기, 눈 감기 및 눈 폐쇄에서의 평균 (SD) EC_{50} 은 각각 2964 ng/ml (4235 ng/ml), 3746 ng/ml (4475 ng/ml), 2252 ng/ml (3505 ng/ml)이었다. 이와 같이 광범위한 가변성은 많은 환자가 낮게 추정된 EC_{50} (5 ng/ml) 또는 높게 추정된 EC_{50} (9900 ng/ml) 중 어느 하나를 가졌던 것의 결과였다. 눈 뜨기, 눈 감기 및 눈 폐쇄에서의 로짓 스케일상 평균 (SD) E_{max} 는 각각 21.6 (23.5), 16.3 (21.7), 12.9 (19.6)으로써 3종의 눈 조건에서 실질적인 SPR의 감소가 존재하였음을 암시하였다.

표 6

각 환자에 대한 약역학 모델 파라미터 추정치

	눈 뜨기			눈 감기			눈 폐쇄		
	기준	E _{max}	EC ₅₀	기준	E _{max}	EC ₅₀	기준	E _{max}	EC ₅₀
환자 A	-	-	-	-	-	-	1.14	7.67	1410
환자 B	-0.072	2.66	9900	0.406	0.487	5	0.425	0.05	5
환자 G	6.47	49.5	1880	6.38	49.5	2080	6.46	49.5	3080
환자 M	-3.28	0.05	5	-0.21	49.5	9200	0.321	0.495	83.3
환자 C	0.674	1.14	1470	0.538	0.963	219	1.16	2.38	1690
환자 D	-0.144	40.8	9900	-0.802	2.54	5	1.5	41.5	9900
환자 E	0.531	1.03	629	0.303	1.79	1170	0.164	0.571	320
환자 F	-6.31	49.5	131	-8.37	2.47	310	7.53	49.5	788
환자 H	0.0576	14.5	9900	1.11	6.99	2040	1.15	3.25	1270
환자 I	0.876	1.29	5	0.494	0.58	229	2.56	2.39	5
환자 N	0.0687	0.05	5	0.0692	0.05	9900	0.487	0.05	9900
환자 O	4.02	49.5	137	-4.57	30.9	9900	4.69	9.23	10
환자 L	6.16	49.5	1610	-4.23	49.5	9900	-5.45	1.31	814

[0224]

[0225]

최대 혈장 농도가 달성되었을 때의 1시간 전 또는 그와 거의 동시 중 어느 하나에, PD 효과의 개시를 관찰하였다. C-7 AUC_{0-24h}, C_{max}, T_{max} 및 그의 PD 효과를 동반한 환자 목록을 하기 표 7에 나타내었다. 3개 치료 군에 걸쳐, PPR의 억제가 서로간에 유지되는 것으로 관찰된 최대 및 최소 AUC_{0-24h}는 각각 21302 hr*ng/mL (환자 H; C-7 100 mg 군) 및 10056 hr*ng/mL (환자 A; C-7 50 mg 군)이었다. 마찬가지로, 관련 SPR의 감소가 서로간에 유지되는 것으로 관찰된 최대 및 최소 AUC_{0-24h}는 각각 15334 hr*ng/mL (환자 I; C-7 100 mg 군) 및 11624 hr*ng/mL (환자 D; C-7 50 mg 군)이었다.

[0226]

마찬가지로, 3개 치료 군에 걸쳐, PPR의 억제가 서로간에 유지되는 것으로 관찰된 C_{max}는 각각 3700 ng/mL (환자 H, C-7 100 mg 군) 및 1530 ng/mL (환자 A; C-7 50 mg 군)이었으며; 관련 SPR의 감소가 서로간에 유지되는 것으로 관찰된 C_{max}는 각각 2490 ng/mL (환자 E, C-7 50 mg 군) 및 2070 ng/mL (환자 I; C-7 100 mg 군)이었다.

표 7

화합물 C-7 C_{max}, T_{max} 및 그의 PD 효과를 동반한 환자 목록

기관/ 환자 #	AUC _{0-24h} (hr*ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	PD 효과 ^d	개시 시간 (h)	효과 유지
코호트 I, C-7 50 mg						
환자 A ^a	10056	1530	3.87	PPR의 억제 SPR의 감소 (≥3)	4 2	예 아니오
환자 B	7043	1410	2.00	SPR의 감소 (≥3)	1	아니오
환자 C	9838	1910	3.00	SPR의 감소 (≥3)	2	아니오
환자 D	11624	2140	2.00	PPR의 억제 SPR의 감소 (≥3)	2 1	아니오 예
환자 E ^b	12564	2490	2.92	PPR의 억제 SPR의 감소 (≥3)	3 1	예 예
환자 F ^c	14162	2800	3.98	PPR의 억제 ^e SPR의 감소 (≥3)	- -	아니오 아니오
코호트 II, C-7 100 mg						
환자 G ^a	17924	3470	3.00	PPR의 억제 SPR의 감소 (≥3)	2 1	예 아니오
환자 H ^b	21302	3700	2.88	PPR의 억제 SPR의 감소 (≥3)	3 2	예 아니오
환자 I	15334	2070	3.00	SPR의 감소 (≥3)	1	예
환자 L	13877	2950	2.00	PPR의 억제 SPR의 감소 (≥3)	2 1	아니오 아니오

[0227]

코호트 III, C-7 15 mg						
환자 M	4274	581	4.00	PPR의 억제 ^e SPR의 감소 (≥3)	- -	아니오 아니오
환자 N	2906	634	1.97	SPR의 감소 (≥3)	1	아니오
환자 O ^c	3878	701	2.98	PPR의 억제 SPR의 감소 (≥3)	2 1	아니오 아니오

^{a, b, c} 동일 환자가 2개 코호트에 등재됨.

^d 모든 환자가 적어도 한눈 조건에서 SPR 감소 (≥3)의 PD 효과를 나타내었음.

^e 2일차 투여 "0"시간에 이미 PPR의 억제가 관찰되었음.

[0228]

[0229] **4.2 약물-약물 및 약물-질환 상호작용**

[0230] 모두 3개 코호트인 광민감성 간질에 걸린 환자들에서의 C-7의 약동학 데이터는, 광민감성 간질에 걸린 환자에서의 평균 노출이 약간 더 높은 경향이 있기는 하지만, 건강 지원자 연구에서 관찰된 남성 건강 대상체에서의 것과 유사한 것으로 보였다 (건강 남성 대상체에서에 비해 환자의 평균 C_{max} 가 약 10-20%, 평균 AUC_{last} 가 약 10-40% 더 높았음).

[0231] AED를 사용한 동시 치료가 약간 더 높은 노출의 원인이 되는 것으로 보이지는 않았는데, 코호트 I에서 최고 노출을 나타낸 것은 기존 AED 치료가 없는 환자 (환자 F)이었기 때문이다.

[0232] 건강한 지원자 연구에서의 공복 투여에 대비하여 환자는 가벼운 아침식사가 완료되고 30분 이상 후에 연구 약제를 투여받았기 때문에, 상기 연구에서 관찰된 약간 더 높은 C-7 노출은 식품 존재하에서의 증가된 C-7 생체이용률로 인한 것일 수 있다.

[0233] 2일차의 C-7의 공동-투여는 선택된 AED (기존 치료)의 PK에 영향을 주는 것으로 보이지 않았는데, 1일차와 2 및 3일차 사이에 PK 프로파일의 차이가 관찰될 수 없었기 때문이다.

[0234] **약역학 및 약동학 결과의 요약**

[0235] 약역학 결과:

[0236] * 화합물 C-7을 사용한 치료는 13명의 환자들 중 7명에서 PPR의 완전한 억제를 초래하였다: C-7 50 mg 군의 환자 6명 중 3명; 화합물 C-7 100 mg 군의 환자 4명 중 3명; 및 화합물 C-7 15 mg 군의 환자 3명 중 1명. 13명의 환자 모두가 2일차에 적어도 한 눈 조건에서는 3 단계 이상의 SPR 범위 감소를 나타내었는데, 다시 말하자면 화합물 C-7의 모든 투여량이 소정의 효과를 나타내었다.

[0237] * 대부분의 환자가 투여 1 내지 2시간 이내에 반응을 개시하였다. 최대 SPR 감소까지의 시간은 다른 2개 투여량 군에 비해 화합물 C-7 100 mg 투여량 군에서 더 짧았다.

[0238] * 화합물 C-7 15 mg 투여량 군은 화합물 C-7 50 및 100 mg 투여량 군에 비해 숫자적으로 더 낮은 PD 효과를 나타내었다.

[0239] * 평균 SPR의 최대 감소는 화합물 C-7 100 mg 투여량 군에서 투여-후 3, 4 및 6시간 시점에 관찰되었다.

[0240] * SPR 반응 및 PPR의 억제는 화합물 C-7 50 및 100 mg 투여량 군에서 유지되었다. 최대 유지 기간은 SPR 반응 및 PPR의 억제에 대하여 각각 33시간 및 7시간이었다. 화합물 C-7 15 mg 군에서는, SPR 반응 및 PPR 억제 중 어느 것도 유지되지 않았다.

[0241] * 투여량 군들 내에서, 크기 (SPR의 감소 대 PPR의 억제) 및 PD 효과의 유지는 숫자적으로 더 높은 C_{max} 를 가지는 환자에서 더 큰 것으로 보였다.

[0242] * 화합물 C-7 50 mg 및 100 mg 투여량 군에서는, 모든 눈 조건에서 1일차에 비해 2일차에 상당히 더 낮은 $AUEC_t$ 가 관찰되었다.

[0243] * 선택된 동시 AED를 사용한 치료가 화합물 C-7의 PD 효과에 적절하게 영향을 주는 것으로 보이지는 않았는데, 다시 말하자면 C-7과 해당 AED 사이의 적절한 PD 상호작용의 징후는 존재하지 않았다.

[0244] 약동학 결과:

[0245] * 전체 3개 코호트의 광민감성 간질에 걸린 환자에서의 화합물 C-7의 약동학 데이터는, 광민감성 간질에 걸린 환자에서의 평균 노출이 약간 더 높은 경향이 있기는 하였지만 (C_{max} 의 경우 10-20%, AUC_{last} 의 경우 10-40%), 건강 지원자 연구에서 관찰된 남성 건강 대상체에서의 것들과 중복되는 것으로 보였다.

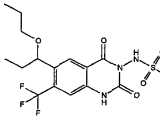
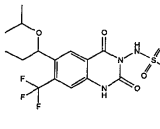
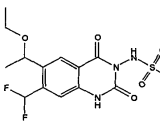
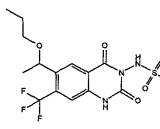
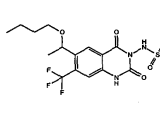
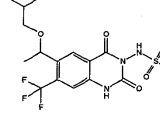
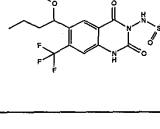
[0246] * AED를 섭취하지 않은 코호트 I의 환자 2명 (환자 C 및 F) 및 코호트 III의 환자 1명 (환자 O)을 제외하고, 환자들은 1종의 AED (라모트리진, 발프로에이트 또는 조니사미드) 또는 2종의 AED (코호트 III의 환자 M에 대하여 레벤티라세탐 및 토피라메이트)를 사용한 기존의 치료를 받았다. 코호트 I의 환자 C는 코호트 III (환자 I)에도 참여하였으며, 그에 따라 총 2명의 환자만이 연구에서 사전 동시 AED를 받지 않은 것으로 나타났다. 각 환자에서의 1, 2 및 3일차의 유사한 AED 농도-시간 프로파일이 안정한 기존 AED 치료를 확인해 주었다. 화합물 C-7의 공동-투여가 AED PK에 영향을 주는 것으로 보이지는 않았다.

- [0247] PK-PD 결과
- [0248] * 시간 플롯에 따른 SPR 및 PK 농도는 SPR T_{max} 와 PK T_{max} 사이의 선형 관계를 보여준다.
- [0249] * PPR의 역제가 서로간에 유지되는 것으로 관찰된 최대 및 최소 AUC_{0-24h} 는 각각 21302 hr*ng/mL (환자 H; C-7 100 mg 군) 및 10056 hr*ng/mL (환자 A; C-7 50 mg 군)이었다. 마찬가지로, 관련 SPR의 감소 (≥ 3 단계)가 서로간에 유지되는 것으로 관찰된 최대 및 최소 AUC_{0-24h} 는 각각 15334 hr*ng/mL (환자 I; C-7 100 mg 군) 및 11624 hr*ng/mL (환자 D; C-7 50 mg 군)이었다.
- [0250] * PPR의 역제가 서로간에 유지되는 것으로 관찰된 최대 및 최소 C_{max} 는 각각 3700 ng/mL (환자 H, C-7 100 mg 군) 및 1530 ng/mL (환자 A; C-7 50 mg 군)이었다. 마찬가지로, 관련 SPR의 감소가 서로간에 유지되는 것으로 관찰된 최대 및 최소 C_{max} 는 각각 2490 ng/mL (환자 E, C-7 50 mg 군) 및 2070 ng/mL (환자 I; C-7 100 mg 군)이었다.
- [0251] **본 발명 화합물의 경구 생체이용률**
- [0252] 본 발명 화합물의 경구 생체이용률은 화합물이 경구로 투여된 후 생물학적 효과가 관찰되는 어떠한 일반적으로 알려져 있는 시험을 사용하여도 입증될 수 있다.
- [0253] 광민감성 간질 치료에서의 본 발명 화합물의 경구 생체이용률은 또한 화합물이 경구로 생체이용가능하며, 혈액 뇌 장벽에 침투하고, 표적 수용체에 결합한다는 것을 입증하는 최대 전기충격 시험(Maximal Electroshock test)에 의해 정량될 수 있다.
- [0254] 경구 생체이용률은 청각원성 마우스 시험 (문헌 [Audiogenic seizures, R.L. Collins; Chapter 14, pages: 347-372. In: Experimental Models of Epilepsy; By: Pupura, Penny, Tower, Woodbury, Walter, Raven Press, New York, 1972. Standard Book Number: 0-911216-26-X]) 및/또는 MES 시험을 사용하여 시험하였다. MES 시험이 사용되는 경우 (하기와 같음)의 결과를 하기 표 8에 제시하였다.
- [0255] **표 8: 무린 최대 전기 충격 시험에서의 모 화합물 및 전구약물의 생체내 활성**
- [0256] 문헌 [Schmutz et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1990, 342, 61-66]에 상세하게 기술되어 있는 최대 전기충격 시험 (MES 시험)을 사용하여 OF1 마우스에서 본 발명의 화합물을 시험하였다. 간단하게 말하자면, 측두 전극(temporal electrode)을 통하여 전류를 통과시킴으로써 (50 Hz, 18 mA, 0.2초), 후지(hind extremity)의 전신성 긴장-간대 경련을 유도하였다. 비히클로 처리된 마우스는 12-14초의 평균 발작 기간을 나타내었다. 30 mg/kg의 카르바마제핀을 양성 대조군으로 사용하였으며; 발작 기간이 3초 이하로만 지속될 경우, 마우스를 화합물에 의해 보호되는 것으로 분류하였다. 각 처리 조건에 대하여 5마리의 마우스를 사용하였으며, 보호되는 마우스의 백분율을 판독치로 사용하였다 (즉 화합물은 0%, 20%, 40%, 60%, 80% 또는 100% 보호를 제공할 수 있음). 본 발명의 화합물은 경련 유도 1시간 전에 (즉 "예비-처리 시간 - 1시간") 50 mg/kg p.o.의 투여량으로 제공되었다.
- [0257] ED50 값 (ED: 유효 투여량)은 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) v4.02를 사용하여 계산하였다.
- [0258] 충격 투여 15초 후, 화합물 혈액 노출의 측정을 위하여 마우스 혈액을 수집하였다.
- [0259] 결과를 하기 표 8에 나타내었다.

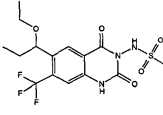
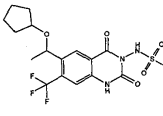
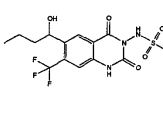
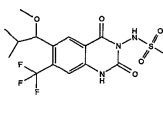
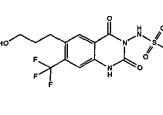
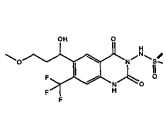
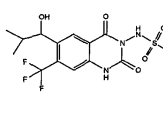
표 8

화합물	구조	생체내 경구 활성	MES-시험 (1h, po) ED50 [mg/kg]	IUPAC 명칭
A-1		예	64	N-[6-(1-히드록시-에틸)-2,4- 디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4- 디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]- 메탄술폰아미드
A-2		예	6.0	N-[6-(1-메톡시-에틸)-2,4- 디옥소-7-트리플루오로메틸- 1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3- 일]-메탄술폰아미드
A-3		예	19.6	N-[6-(1-히드록시-프로필)- 2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸- 1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3- 일]-메탄술폰아미드
A-4		예	15.6	N-[6-(1-이소프로폭시-에틸)- 2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸- 1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3- 일]-메탄술폰아미드
A-5		예	8.8	N-[6-(1-에톡시-에틸)-2,4- 디옥소-7-트리플루오로메틸- 1,4-디히드로-2H-퀴나졸린- 3-일]-메탄술폰아미드

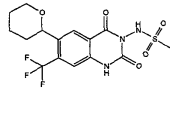
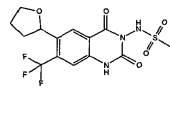
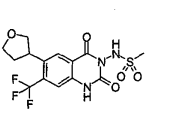
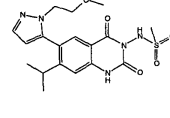
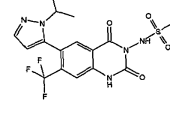
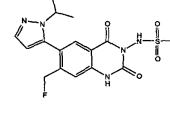
[0260]

A-6		예	nt ¹	N-[2,4-디옥소-6-(1-프로폭시-프로필)-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
A-7		예	24.7	N-[6-(1-이소프로폭시-프로필)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
A-8		nt	nt	N-[7-디플루오로메틸-6-(1-에톡시-에틸)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
A-9		nt	nt	N-[2,4-디옥소-6-(1-프로폭시-에틸)-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
A-10		nt	nt	N-[6-(1-부톡시-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
A-11		nt	nt	N-[6-(1-이소부톡시-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
A-12		nt	nt	N-[6-(1-메톡시-부틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드

¹ 표 전체에서 "nt"라는 용어는 "시험되지 않음"을 의미함.

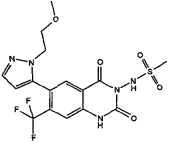
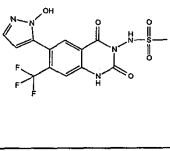
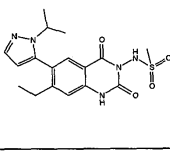
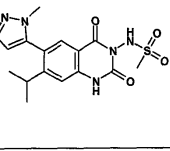
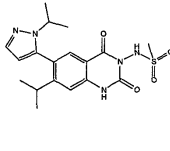
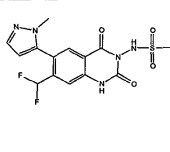
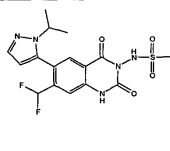
A-13		예	nt	N-[6-(1-에톡시-프로필)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
A-14		예	nt	N-[6-(1-시클로펜틸옥시-에틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
A-15		예	35	N-[6-(1-히드록시-부틸)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
A-16		nt	nt	N-[6-(1-메톡시-2-메틸-프로필)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
A-17		nt	nt	N-[6-(3-히드록시-프로필)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
A-18		예	nt	N-[6-(1-히드록시-3-메톡시-프로필)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
A-19		nt	nt	N-[6-(1-히드록시-2-메틸-프로필)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드

[0262]

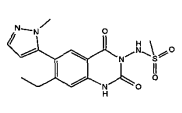
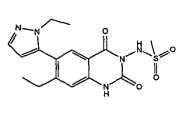
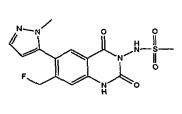
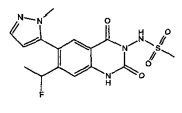
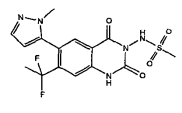
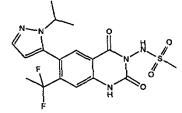
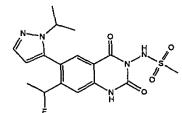
B-1		nt	nt	N-[2,4-디옥소-6-(테트라히드로-피란-2-일)-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
B-2		예	12.8 (R) ² 33.2 (S)	N-[2,4-디옥소-6-(테트라히드로-피란-2-일)-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
B-3		예	20%@25 ³	N-[2,4-디옥소-6-(테트라히드로-피란-3-일)-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
C-1		예	40%@25	N-(7-이소프로필-6-[2-(2-메톡시-에틸)-2H-피라졸-3-일]-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-메탄술폰아미드
C-2		예	17.7	N-[6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
C-3		예	13.5	N-[7-플루오로메틸-6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드

² (R) 및 (S)는 2종의 거울상이성질체를 나타냄.

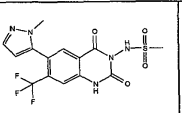
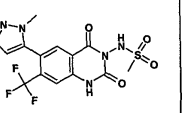
³ "20%@25"라는 용어는 20 mg/kg에서의 20% 보호를 의미함.

C-4		예	nt	N-(6-[2-(2-메톡시-에틸)-2H-피라졸-3-일]-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-메탄술폰아미드
C-5		예	nt	N-[6-(2-히드록시-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
C-6		예	20%@50	N-[7-에틸-6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
C-7		예	6.9	N-[7-이소프로필-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
C-8		예	40%@50	N-[7-이소프로필-6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
C-9		예	7.5	N-[7-디플루오로메틸-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
C-10		예	20.3	N-[7-디플루오로메틸-6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드

[0264]

C-11		예	6.1	N-[7-에틸-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
C-12		예	42.8	N-[7-에틸-6-(2-에틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
C-13		nt	nt	N-[7-플루오로메틸-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
C-14		nt	nt	N-[7-(1-플루오로-에틸)-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
C-15		예	80%@20	N-[7-(1,1-디플루오로-에틸)-6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
C-16		예	nt	N-[7-(1,1-디플루오로-에틸)-6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
C-17		예	>20	N-[7-(1-플루오로-에틸)-6-(2-이소프로필-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드

[0265]

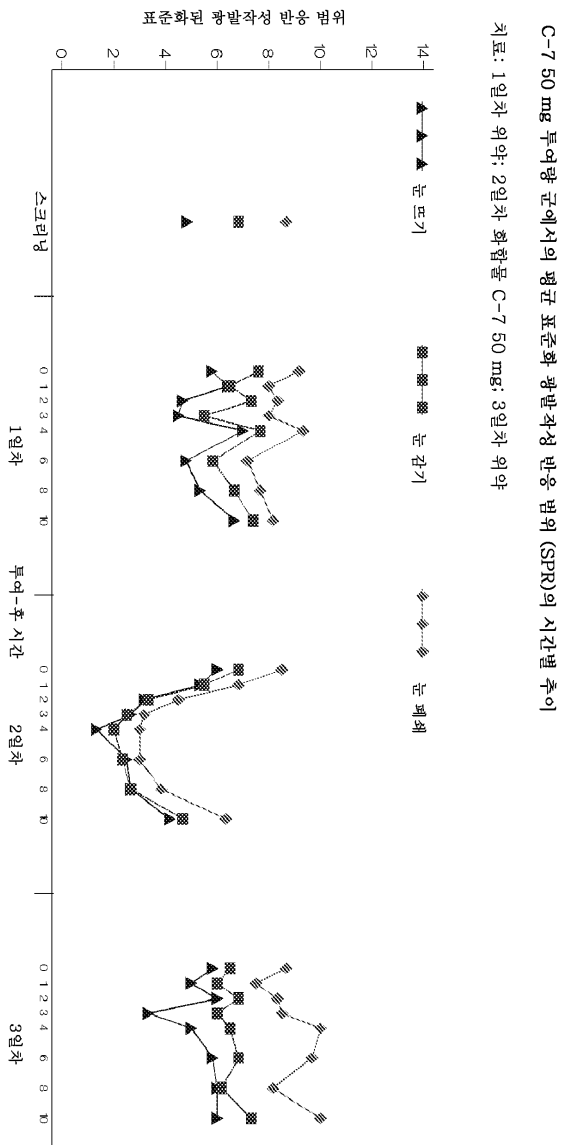
C-18		예	14.8	N-[6-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드
비교		아니오	0%@50	N-[6-(1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)-2,4-디옥소-7-트리플루오로메틸-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일]-메탄술폰아미드

[0266]

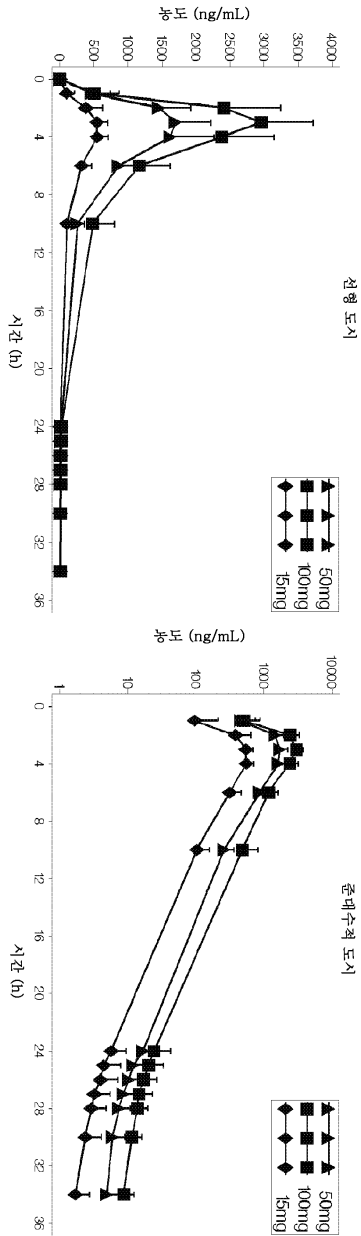
[0267]

이와 같은 데이터는 본 발명에 사용하기 위한 화합물이 비교 실시예 (본 발명에 따르지 않음)에 비해 유의한 경구 생체이용률을 나타낸다는 것을 보여준다.

도면
도면1

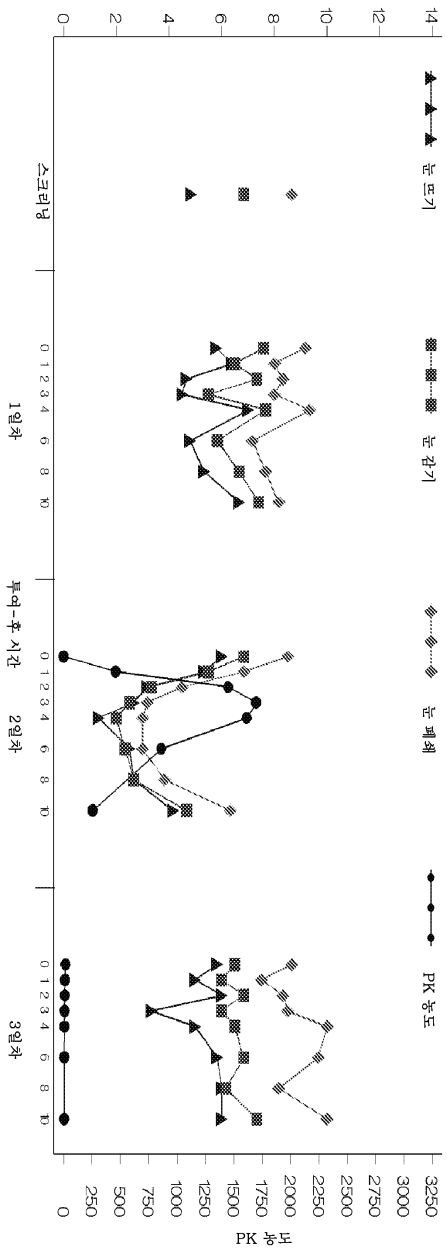


도면2



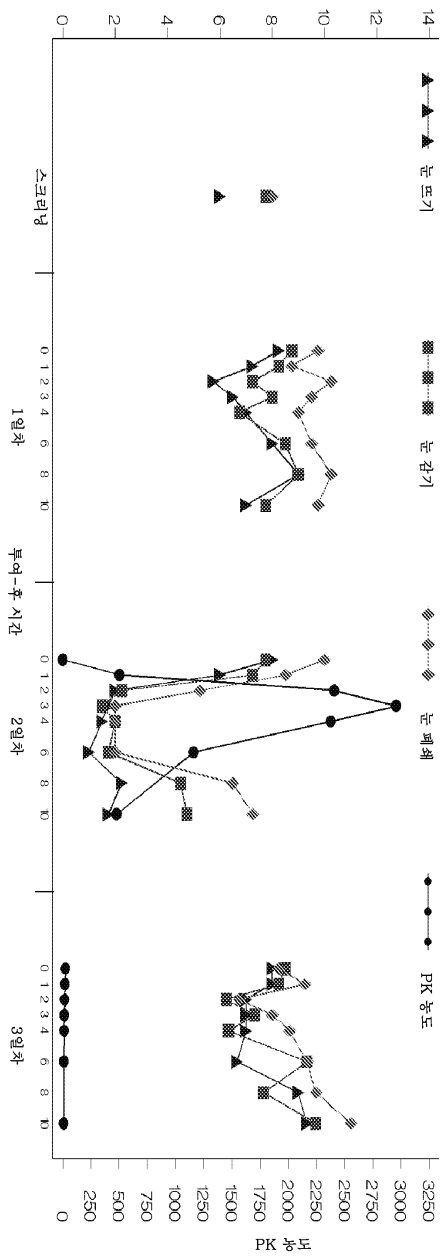
화합물 C-7 15, 50 및 100 mg의 단일 경구 투여 후 산술 평균 (SD) 화합물 C-7 농도-시간 프로파일

도면3



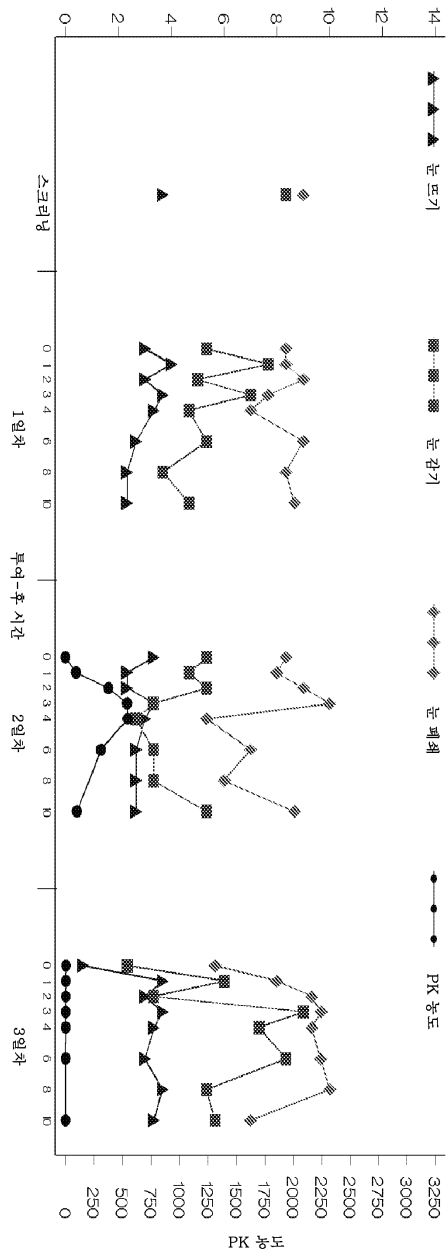
C-7 50 mg의 평균 SPR 및 혈장 PK 농도의 시간별 추이, PD 분석 세트
 치료: 1일차 위약; 2일차 화합물 C-7 50 mg; 3일차 위약

도면4



C-7 100 mg의 평균 SPR 및 혈장 PK 농도의 시간별 추이, PD 분석 세트
 치료: 1일차 위약; 2일차 화합물 C-7 100 mg; 3일차 위약

도면5



C-7 15 mg의 평균 SPR 및 혈장 PK 농도의 시간별 추이, PD 분석 세트

차표: 1일차 위약; 2일차 화합물 C-7 15 mg; 3일차 위약