



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0117170
(43) 공개일자 2017년10월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/505 (2006.01) *A61K 31/40* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) *A61K 31/55* (2006.01)
A61K 31/702 (2006.01) *A61K 31/785* (2006.01)
A61K 38/31 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/505 (2013.01)
A61K 31/40 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7025621
- (22) 출원일자(국제) 2016년02월19일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년09월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/018715
- (87) 국제공개번호 WO 2016/134283
국제공개일자 2016년08월25일
- (30) 우선권주장
62/118,268 2015년02월19일 미국(US)

- (71) 출원인
퍼듀 퍼머 엘피
미합중국 코넥티커트 06901-3431 스템포드 트레씨
블러바드 201 원 스템포드 포럼
- (72) 발명자
헴멜, 미셸
미국, 뉴저지 08053, 말튼, 로즈 웨이 37
카일, 도날드, 제이.
미국, 펜실베니아 19067, 앤들리, 노스 메인 스트리트 173
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
정영수

전체 청구항 수 : 총 45 항

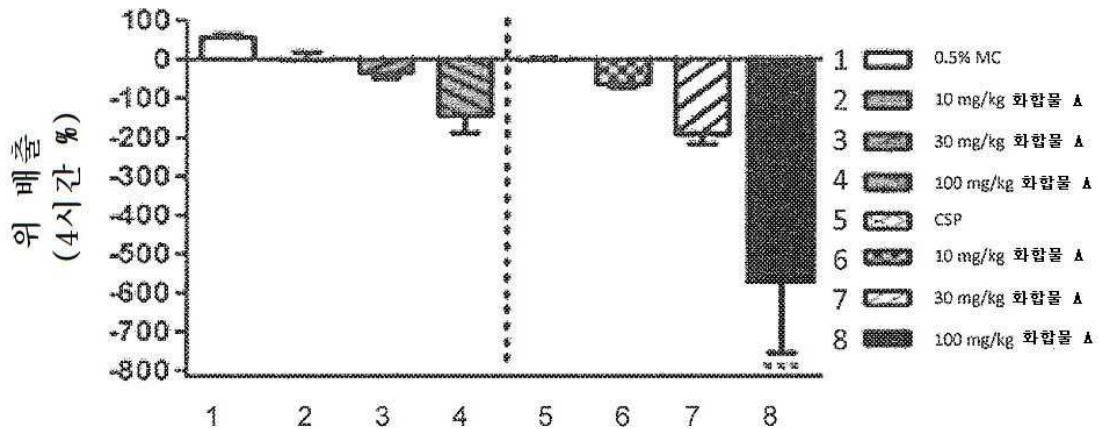
(54) 발명의 명칭 위 배출을 감소시키기 위한 방법 및 조성물

(57) 요약

특정 실시형태에서, 위 배출을 감소시키기 위해 대상체에게 유효량의 나트륨 통로 차단제를 투여하는 단계를 포함하는 위 배출을 감소시키는 방법이 개시된다.

대 표 도

도 1A



(52) CPC특허분류

A61K 31/501 (2013.01)

A61K 31/55 (2013.01)

A61K 31/702 (2013.01)

A61K 31/785 (2013.01)

A61K 38/31 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

화이트사이트, 가스

미국, 펜실베니아 19067, 야들리, 애쉬 레인 1217

로더밀치, 네이단

미국, 뉴저지 08534, 페닝턴, 록웰 그린 드라이브

3

명세서

청구범위

청구항 1

위 배출(gastric emptying)을 감소시키는 방법으로서,

대상체에게 유효량의 나트륨 통로 차단제를 투여하여 위 배출을 감소시키는 단계를 포함하는, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 대상체는 급속 위 배출, 초기 급속 위 배출, 후기 급속 위 배출, 체중 증가, 음식물 섭취 증가, 대사증후군, 비만, 진성 당뇨병(1형 및 2형), 피부경화증, 편두통 애피소드, 식후 혈당 상승, 신경손상, 줄링거-엘리슨 증후군, 주기성 구토 증후군, 짧은 창자 증후군, 손상된 위 적응, 루와이 위우회술(Roux-en-Y Gastric Bypass: RYGB)에서 주머니 비움(pouch emptying), 및 기능성 소화불량으로 이루어진 군으로부터 선택된 적응증에 대해 치료되는, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 대상체는 경련, 통증, 복통, 구역, 구토, 설사, 발한, 홍조, 경증의 두통, 빠른 심박 또는 부정맥, 팽만감, 어지럼증, 피로, 집중이 어려움, 불안, 거식증, 체중 증가, 영양실조, 숨가쁨, 저혈압, 쇠약, 감소된 음식물 섭취, 음식물 섭취 증가 및 저혈당증으로 이루어진 군으로부터 선택된 증상에 대해 치료되는, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 위 수술, 식도 수술, 위절제술, 위장문합술, 미주신 경절제술, 위저부 주름형성술, 식도절제술, 위 우회술 또는 비만대사 수술을 겪은, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 급속 위 배출에 대해 예방적으로 치료되는, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 경구, 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 경피, 설하, 협측, 잇몸, 직장, 피하, 경폐 및 국소로 이루어진 군으로부터 선택된 경로로부터 선택된, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 투여는 피하인, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 투여는 경구인, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 나트륨 통로 차단제는 정제, 트로키, 로젠지, 분말, 과립, 경질 또는 연질 캡슐, 마이크로입자, 협측 정제, 경폐 패치, 액체, 용액, 혼탁액 및 죠약으로 이루어진 군으로부터 선택된 투약 형태에 함유된, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투약 형태는 약 0.01mg 내지 약 1,000mg의 상기 나트륨 통로

차단제, 약 0.1mg 내지 약 750mg의 상기 나트륨 통로 차단제, 또는 약 1mg 내지 약 500mg의 상기 나트륨 통로 차단제를 포함하는, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 약 1주마다, 또는 약 1개월마다인, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 제2 활성제가 투여되는, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 제2 활성제는 옥트레오타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 옥트레오타이드 아세트산염, 콜레스티라민 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 양성자 펌프 저해제, 항당뇨병제, 아카보스 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 소마토스타틴의 작용을 모방하는 제제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 14

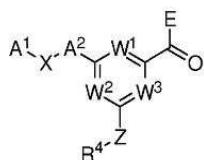
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 상기 투여 후 위 산도의 증가를 나타내는, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 나트륨 통로 차단제는 4-N 치환된 피리미딘 아마이드 화합물인, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 16

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 나트륨 통로 차단제는 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그인, 위 배출을 감소시키는 방법:



(I)

식 중, W¹, W² 또는 W³ 중 둘은 N이고, 남아있는 하나는 CR³이되; R³은 수소; 할로; 나이트로; 사이아노; 하이드록시; 아미노; 알킬아미노; 다이알킬아미노; 할로알킬; 하이드록시알킬; 알콕시; 할로알콕시; 및 알콕시알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며,

A¹은 선택적으로 치환된 아릴; 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 선택적으로 치환된 사이클로알킬; 선택적으로 치환된 헤테로사이클로; 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

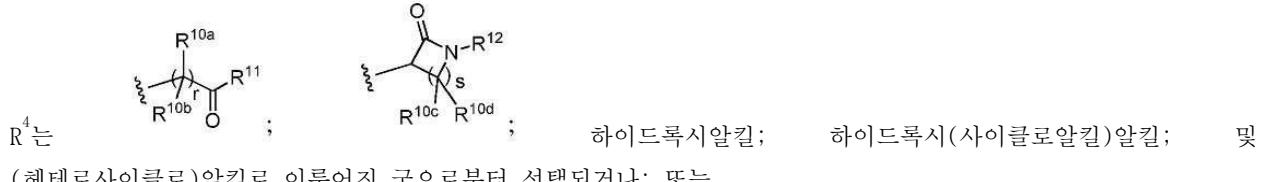
X는 -O-; -S-; -SO-; -SO₂-; -(CR^{7a}R^{7b})_m-; -NR⁸-; -SO₂NR⁹-; 및 -NR⁹SO₂-로 이루어진 군으로부터 선택되며;

각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 수소; 할로; 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원의 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 3- 내지 8-원의 선택적으로 치환된 헤�테로사이클로를 형성하며; m은 0, 1, 2 또는 3이고; R⁸ 및 R⁹는 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; A²는 선택적으로 치환된 아릴; 선택적으로 치환된 헤�테로아릴; 선택적으로 치환된

혜테로사이클로; 및 선택적으로 치환된 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 A²는 없고;

E는 하이드록시; 알콕시; 및 -NR¹R²로 이루어진 군으로부터 선택되며; R¹은 수소; 알킬; 아르알킬; (혜테로사이클로)알킬; (혜테로아릴)알킬; (아미노)알킬; (알킬아미노)알킬; (다이알킬아미노)알킬; (카복스아미도)알킬; (사이아노)알킬; 알콕시알킬; 하이드록시알킬; 및 혜테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R²는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R¹ 및 R²는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 3- 내지 8-원의 선택적으로 치환된 혜테로사이클로를 형성하며;

Z는 -NR⁵- 및 -O-로 이루어진 군으로부터 선택되며; R⁵는 수소; 알킬; 하이드록시알킬; 및 알킬설폰일로 이루어진 군으로부터 선택되고;



R⁴ 및 R⁵는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 3- 내지 8-원의 선택적으로 치환된 혜테로사이클로를 형성하고;

각각의 R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} 및 R^{10d}는 수소; 하이드록시; 선택적으로 치환된 알킬; 아르알킬; (혜테로사이클로)알킬; (혜테로아릴)알킬; (아미노)알킬; (알킬아미노)알킬; (다이알킬아미노)알킬; (카복스아미도)알킬; (사이아노)알킬; 알콕시알킬; 하이드록시알킬; 선택적으로 치환된 사이클로알킬; 선택적으로 치환된 아릴; 선택적으로 치환된 혜테로사이클로; 및 선택적으로 치환된 혜테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{10a} 및 R^{10b}는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원의 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 3- 내지 8-원의 선택적으로 치환된 혜테로사이클로를 형성하고;

r 및 s는 독립적으로 1, 2 또는 3이며;

R¹¹은 하이드록시; 알콕시; 및 -NR^{1a}R^{2a}로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{1a}는 수소; 알킬; 아르알킬; (혜테로사이클로)알킬; (혜테로아릴)알킬; (아미노)알킬; (알킬아미노)알킬; (다이알킬아미노)알킬; (카복스아미도)알킬; (사이아노)알킬; 알콕시알킬; 하이드록시알킬; 및 혜테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

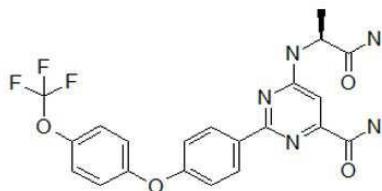
R^{2a}는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R^{1a} 및 R^{2a}는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 3- 내지 8-원의 선택적으로 치환된 혜테로사이클로를 형성하고;

R¹²는 수소; 선택적으로 치환된 알킬; (아미노)알킬; (알킬아미노)알킬; (다이알킬아미노)알킬; (카복스아미도)알킬; (사이아노)알킬; 알콕시알킬; 하이드록시알킬; 및 혜테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 17

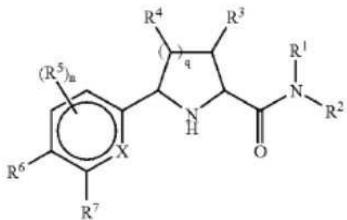
제16항에 있어서, 상기 나트륨 통로 차단제는:



또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그인, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 18

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 나트륨 통로 차단제는 하기 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그인, 위 배출을 감소시키는 방법:



(II)

식 중

R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, (C_{1-6})알킬 또는 (C_{3-6})사이클로알킬(C_{1-6})알킬이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 그들이 부착된 질소와 함께, 비치환 3-, 4-, 5- 또는 6-원의 포화 고리를 형성할 수 있으며;

q 는 1 또는 2이고;

R^3 및 R^4 는 수소이거나; 또는 q 가 1일 때, R^3 및 R^4 는 개개 원자와 함께, 사이클로프로판 고리를 형성할 수 있으며;

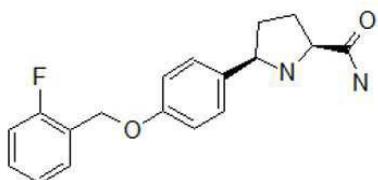
X는 탄소 또는 질소이고;

n은 0, 1 또는 2이되, 존재한다면, 각각의 R^5 는 (C_{1-3})알킬, 할로겐, 사이아노, 할로(C_{1-3})알킬, 하이드록시, (C_{1-3})알콕시 및 (C_{1-3})할로알콕시로 이루어진 목록으로부터 독립적으로 선택되며;

R^6 또는 R^7 중 하나는 $-O-R^8$ 또는 $-OCH_2R^8$ 이되, 다른 R^6 또는 R^7 은 수소 또는 본 명세서에서 앞서 나타낸 바와 같은 R^5 이고; R^8 은 폐닐 고리 또는 5- 또는 6-원 방향족 복소환식 고리(독립적으로 하나 이상의 질소, 황 또는 산소 원자를 포함함)이며, 폐닐 고리 또는 복소환식 고리는 (C_{1-3})알킬, 할로겐, 사이아노, 할로(C_{1-3})알킬, 하이드록시, (C_{1-3})알콕시 및 (C_{1-3})할로알콕시로 이루어진 목록으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된다.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 나트륨 통로 차단제는:

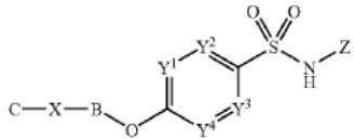


또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그인, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 20

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 나트륨 통로 차단제는 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그, 또는

이의 호변이성질체, 또는 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변 이성질체인, 위 배출을 감소시키는 방법:



(III)

식 중

Z는 할로, 사이아노, (C_{1-4})알킬, 할로(C_{1-4})알킬, (C_{1-4})알콕시, 할로(C_{1-4})알콕시, (C_{3-8})사이클로알킬, [(C_{3-8})사이클로알킬](C_{1-4})알킬, (C_{1-4})알킬-S-, 아미노, (C_{1-4})알킬아미노, 다이(C_{1-4})알킬아미노, 아미노(C_{1-4})알킬, [(C_{1-4})알킬아미노](C_{1-4})알킬 및 [다이(C_{1-4})알킬아미노](C_{1-4})알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환된 Het²이고/이거나; Het²는 (C_{1-4})알킬, 할로(C_{1-4})알킬 및 (C_{3-8})사이클로알킬로 고리 질소 원자 상에서 선택적으로 치환되며; 단, Z는 테트라졸릴이 아니고;

Y^1 , Y^2 , Y^3 및 Y^4 는 각각 독립적으로 CH, CR¹ 또는 N이며, 단, Y^1 , Y^2 , Y^3 및 Y^4 중 둘 이하는 N이고;

각각의 R¹은 할로, 사이아노, 아미노, 하이드록시, (C_{1-4})알킬, 할로(C_{1-4})알킬, 하이드록시(C_{1-4})알킬, (C_{1-4})알콕시, 할로(C_{1-4})알콕시, (C_{1-4})알콕시(C_{1-4})알킬, -C(O)H, -C(O)(C_{1-4})알킬 및 -C(O)N(R²)₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

각각의 R²는 독립적으로 수소, (C_{1-4})알킬, 할로(C_{1-4})알킬, 하이드록시(C_{1-4})알킬 또는 (C_{3-6})사이클로알킬이거나; 또는 질소가 2개의 R² 기로 치환되는 경우, (C_{1-4})알킬, 할로(C_{1-4})알킬 또는 하이드록시(C_{1-4})알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 또는 그들이 부착된 N 원자와 함께 4- 내지 6-원 고리를 형성될 수 있고, 이렇게 형성될 때, 또한 선택적으로 수소, 알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 할로알킬로 치환될 수 있고;

B는 폐닐 또는 Het²이며, B가 Het²일 때, 이는 고리 탄소 원자에서 옥시 링커에 부착되며, 선택적으로 할로, 사이아노, 하이드록시, (C_{1-4})알킬, 할로(C_{1-4})알킬, (C_{1-4})알콕시, 할로(C_{1-4})알콕시, 사이아노(C_{1-4})알킬, 아미노, (C_{1-4})알킬아미노, 다이(C_{1-4})알킬아미노, 아미노(C_{1-4})알킬, [(C_{1-4})알킬아미노](C_{1-4})알킬, [다이(C_{1-4})알킬아미노](C_{1-4})알킬, 트라이플루오로메틸티오, 하이드록시(C_{1-4})알킬, (C_{1-4})알콕시(C_{1-4})알킬, -C(O)R², -C(O)OR², -OC(O)R², -C(O)-N(R²)₂, -CH₂-C(O)R², -CH₂-C(O)OR², -CH₂-OC(O)R², -CH₂-C(O)-N(R²)₂, S(O)₂R², S(O)₂N(R²)₂, (C_{3-8})사이클로알킬, 및 [(C_{3-8})사이클로알킬](C_{1-4})알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 고리 탄소 원자 상에서 추가로 치환되고/되거나;

Het²는 (C_{1-4})알킬, 할로(C_{1-4})알킬, 하이드록시(C_{1-4})알킬, (C_{1-4})알콕시(C_{1-4})알킬, 아미노(C_{1-4})알킬, [(C_{1-4})알킬아미노](C_{1-4})알킬, [다이(C_{1-4})알킬아미노](C_{1-4})알킬, -CH₂-C(O)R², -CH₂-C(O)OR², -CH₂-C(O)-N(R²)₂, S(O)₂R² 및 S(O)₂N(R²)₂로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 고리 질소 원자 상에서 선택적으로 치환되며;

X는 없거나, 또는 -0-, 메틸렌, 에틸렌, 메틸렌-0-, 또는 -0-메틸렌으로부터 선택되고;

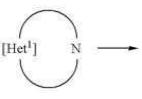
C는 (C_{3-8})사이클로알킬, Het¹, 폐닐 또는 Het²로부터 선택되며, 이를 각각은 할로, 사이아노, 하이드록시, (C_{1-4})알킬, 할로(C_{1-4})알킬, (C_{1-4})알콕시, 할로(C_{1-4})알콕시, N(R²)₂, (R²)₂N(C_{1-4})알킬, 트라이플루오로메틸티오, 하이드록시(C_{1-4})알킬, (C_{1-4})알콕시(C_{1-4})알킬, -C(O)R², -C(O)OR², -OC(O)R², -C(O)-N(R²)₂, -CH₂-C(O)R², -

$\text{CH}^2-\text{C(O)OR}^2$, $-\text{CH}_2-\text{OC(O)R}^2$, $-\text{CH}_2-\text{C(O)-N(R}^2)_2$, $\text{S(O)}_2\text{R}^2$, $\text{S(O)}_2\text{N(R}^2)_2$, $[(\text{C}_{3-8})\text{사이클로알킬}](\text{C}_{1-4})\text{알킬}$, $(\text{C}_{3-8})\text{사이클로알콕시}$, $(\text{C}_{3-8})\text{사이클로알킬아미노}$, $[(\text{C}_{3-8})\text{사이클로알킬아미노}](\text{C}_{1-4})\text{알킬}$, $[(\text{C}_{3-8})\text{사이클로알킬}](\text{C}_{1-4})\text{알킬아미노}$, $\{[(\text{C}_{3-8})\text{사이클로알킬}](\text{C}_{1-4})\text{알킬아미노}\}(\text{C}_{1-4})\text{알킬}$, $[(\text{C}_{3-8})\text{사이클로알킬}](\text{C}_{1-4})\text{알콕시}$ 및 D(이하에 나타냄)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되고/되거나;

Het²는 하이드록시, $(\text{C}_{1-4})\text{알킬}$, 할로(C_{1-4})알킬, 아미노(C_{1-4})알킬, $[(\text{C}_{1-4})\text{알킬아미노}](\text{C}_{1-4})\text{알킬}$, [다이(C_{1-4})알킬아미노](C_{1-4})알킬, 하이드록시(C_{1-4})알킬, (C_{1-4})알콕시(C_1-C_4)알킬, $-\text{C(O)R}^2$, $-\text{C(O)OR}^2$, $-\text{CH}_2-\text{C(O)R}^2$, $-\text{CH}_2-\text{C(O)OR}^2$, $-\text{CH}_2-\text{C(O)-N(R}^2)_2$, $\text{S(O)}_2\text{R}^2$, 및 $\text{S(O)}_2\text{N(R}^2)_2$ 및 D(이하에 나타냄)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 고리 질소 원자 상에서 선택적으로 치환되고; 단, C는 3,5-다이옥소-4,5-다이하이드로-[1,2,4]트라이아진-2-일이 아니며;

D는 폐닐, 벤질, $(\text{C}_{3-8})\text{사이클로알킬}$, 또는 Het¹이며, 이들 각각은 할로, 사이아노, 하이드록시, $(\text{C}_{1-4})\text{알킬}$, 할로(C_{1-4})알킬, (C_{1-4})알콕시, 할로(C_{1-4})알콕시, 아미노, (C_{1-4})알킬아미노, 다이(C_{1-4})알킬아미노, 아미노(C_{1-4})알킬, $[(\text{C}_{1-4})\text{알킬아미노}](\text{C}_{1-4})\text{알킬}$, [다이(C_{1-4})알킬아미노](C_1-C_4)알킬, 트라이플루오로메틸디오, 하이드록시(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시(C_1-C_4)알킬, $-\text{C(O)R}^2$, $-\text{C(O)OR}^2$, $-\text{OC(O)R}^2$, $-\text{C(O)-N(R}^2)_2$, $-\text{CH}_2-\text{C(O)R}^2$, $-\text{CH}_2-\text{C(O)OR}^2$, $-\text{CH}_2-\text{OC(O)R}^2$, $-\text{CH}_2-\text{C(O)-N(R}^2)_2$, $\text{S(O)}_2\text{R}^2$, 및 $\text{S(O)}_2\text{N(R}^2)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되고;

Het¹은 $-\text{NR}^3-$, $-0-$, $-\text{C(O)-}$ 및 $-\text{S(O)}_p-$ 로부터 선택된 1 또는 2 또는 3개의 고리 구성원을 포함하는 3-내지 8-원의 포화된 또는 부분적으로 불포화된 단환식 복소환식기이며;

R³은  를 제공하기 위한 X 또는 C에 대한 부착 지점이거나

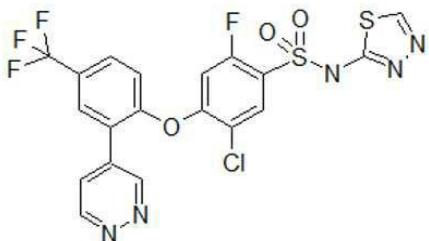
또는 R³은 수소, $(\text{C}_{1-4})\text{알킬}$, 할로(C_{1-4})알킬, 하이드록시(C_{1-4})알킬, (C_{1-4})알콕시(C_{1-4})알킬, $-\text{C(O)-(C}_{1-4}\text{)알킬}$, $-\text{CH}_2-\text{C(O)(C}_{1-4}\text{)알킬}$, $-\text{CH}_2-\text{C(O)-N((C}_{1-4}\text{)알킬)}_2$, $\text{S(O)}_2\text{R}^2$, $\text{S(O)}_2\text{N(R}^2)_2$ 및 $(\text{C}_{3-8})\text{사이클로알킬}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

p는 0, 1 또는 2이며;

Het²는 (a) 1 내지 4개의 질소 원자, (b) 1개의 산소 또는 1개의 황 원자, 또는 (c) 1개의 산소 원자 또는 1개의 황 원자 및 1 또는 2개의 질소 원자 중 하나를 포함하는 5- 또는 6-원 방향족 복소환식기이다.

청구항 21

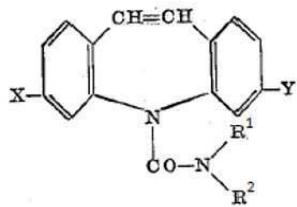
제20항에 있어서, 상기 나트륨 통로 차단제는



또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그인, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 22

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 나트륨 통로 차단제는 하기 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그인, 위 배출을 감소시키는 방법:



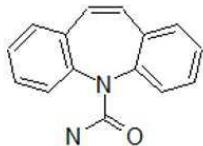
식 중, X 및 Y는 수소 또는 할로겐 원자를 나타내고,

R¹ 및 R²는 수소 또는 알킬 라디칼 또는

직접적으로 또는 산소 원자를 통해 서로 결합될 수 있는 알킬 라디칼을 나타낸다.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 나트륨 통로 차단제는:



또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그인, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 24

체중 관리 방법으로서,

대상체에게 유효량의 나트륨 통로 차단제를 투여하여 체중 감소를 증가시키는 단계를 포함하는, 체중 관리 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 대상체는 대사증후군, 비만, 또는 음식물 섭취 증가 및 증가된 체중 증가로 이루어진 군으로부터 선택된 증상에 대해 치료되는, 체중 관리 방법.

청구항 26

위 배출을 치료하기 위한 치료적 유효량의 나트륨 통로 차단제를 약제학적으로 허용 가능한 담체와 혼합하는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물의 제조 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 약제학적으로 허용 가능한 부형제 및 보조제로 이루어진 군으로부터 선택된, 약제학적 조성물의 제조 방법.

청구항 28

위 배출을 치료하기 위한 치료적 유효량의 나트륨 통로 차단제 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용 가능한 담체는 약제학적으로 허용 가능한 부형제 및 보조제로 이루어

진 군으로부터 선택된, 약제학적 조성물.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 상기 조성물은 정제, 드라제, 캡슐, 경구 액체 제제, 직장 좌약, 질내 제형, 주사용 제형, 경피 제형, 비강내 제형 또는 경점막 제형으로 제형화된, 약제학적 조성물.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 제2 치료제를 더 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 32

제28항에 있어서, 약 0.25 내지 약 75중량%의 나트륨 통로 차단제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 33

제31항에 있어서, 약 0.25 내지 약 75중량%의 활성 화합물을 포함하되, 상기 활성 화합물은 나트륨 통로 차단제 및 제2 치료제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 34

제31항에 있어서, 상기 제2 치료제 및 상기 나트륨 통로 차단제는 상가적으로 또는 상승적으로 작용하는, 약제학적 조성물.

청구항 35

제31항에 있어서, 상기 제2 치료제와 상기 나트륨 통로는 동일한 병태 또는 상이한 병태를 치료하는, 약제학적 조성물.

청구항 36

제12항에 있어서, 상기 제2 활성제 및 상기 나트륨 통로 차단제는 단일 조성물로서 동시에 투여되는, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 37

제12항에 있어서, 상기 제2 활성제 및 상기 나트륨 통로 차단제는 별개의 조성물로서 동시에 투여되는, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 38

제12항에 있어서, 상기 제2 활성제는 상기 나트륨 통로 차단제의 투여 전에 또는 후속적으로 투여되는, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 39

제12항에 있어서, 상기 제2 활성제는 오피오이드 작용제, 비-오피오이드 진통제, 비스테로이드성 항염증제, 항편두통제, Cox-II 저해제, β -아드레날린 차단제, 항경련제, 항우울제, 항암제, 추가적인 장애를 치료하기 위한 제제, 파킨슨병 및 파킨슨 증후군을 치료하기 위한 제제, 불안을 치료하기 위한 제제, 뇌전증을 치료하기 위한 제제, 발작을 치료하기 위한 제제, 뇌졸중을 치료하기 위한 제제, 소양증 병태를 치료하기 위한 제제, 정신병을 치료하기 위한 제제, ALS를 치료하기 위한 제제, 인지 장애를 치료하기 위한 제제, 편두통을 치료하기 위한 제제, 구토를 치료하기 위한 제제, 운동 장애를 치료하기 위한 제제 또는 우울증을 치료하기 위한 제제 또는 이들의 혼합물인, 위 배출을 감소시키는 방법.

청구항 40

제31항에 있어서, 상기 제2 활성제는 오피오이드 작용제, 비-오피오이드 진통제, 비스테로이드성 항염증제, 항편두통제, Cox-II 저해제, β -아드레날린 차단제, 항경련제, 항우울제, 항암제, 추가적인 장애를 치료하기 위한 제제, 파킨슨병 및 파킨슨 증후군을 치료하기 위한 제제, 불안을 치료하기 위한 제제, 뇌전증을 치료하기 위한

제제, 발작을 치료하기 위한 제제, 뇌졸중을 치료하기 위한 제제, 소양증 병태를 치료하기 위한 제제, 정신병을 치료하기 위한 제제, ALS를 치료하기 위한 제제, 인지 장애를 치료하기 위한 제제, 편두통을 치료하기 위한 제제, 구토를 치료하기 위한 제제, 운동 장애를 치료하기 위한 제제 또는 우울증을 치료하기 위한 제제 또는 이들의 혼합물인, 약제학적 조성물.

청구항 41

제27항에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 충전제, 셀룰로스 제제, 인산칼슘, 결합제, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스나트륨 및/또는 폴리비닐 피롤리돈 및/또는 1종 이상의 봉해제를 포함하는, 약제학적 조성물의 제조 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 충전제는 락토스, 수크로스, 만니톨 및 솔비톨로 이루어진 군으로부터 선택된 당류를 포함하는, 약제학적 조성물의 제조 방법.

청구항 43

제41항에 있어서, 인산칼슘은 인산삼칼슘 또는 인산수소칼슘을 포함하는, 약제학적 조성물의 제조 방법.

청구항 44

제41항에 있어서, 상기 결합제는 메이즈 전분, 밀 전분, 쌀 전분 및 감자 전분으로부터 선택된 전분 페이스트를 포함하는, 약제학적 조성물의 제조 방법.

청구항 45

제41항에 있어서, 상기 하나 이상의 봉해제는 메이즈 전분, 밀 전분, 쌀 전분 및 감자 전분, 카복시메틸-전분, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 알긴산 또는 이들의 염, 및 알긴산나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택된, 약제학적 조성물의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 대상체에서 위 배출(gastric emptying)을 감소시키기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

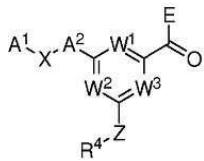
[0002] 급속 위 배출은 일반적으로 모든 음식이 완전히 소화되기 전에 음식물이 너무 빠르게 소장으로 유입될 때 일어난다. 급속 위 배출의 두 가지 일반적인 형태(초기 및 후기)가 있다. 초기의 급속 위 배출은 보통 식사 후 약 10 내지 30분에 다량의 음식물이 소장으로 유입된 다음 물이 유입될 때 일어난다. 후기 급속 위 배출은 일반적으로 식사 후 약 2 내지 3시간에 소장 내로 당의 급속 이동이 유입될 때 일어나서, 생성 중인 인슐린의 양을 증가시키고, 혈액 글루코스 수준을 가능한 저혈당증 지점까지 낮춘다.

[0003] 급속 위 배출은 종종 음식물을 저장하는 위의 능력에 영향을 미치는 병태를 지니는 환자에서 보인다. 위 우회술 또는 위의 부분 또는 대부분의 제거를 위한 수술을 받은 사람은 이들 유형의 수술 후에 음식물이 위를 통해 장까지 너무 빠르게 통과할 가능성이 있기 때문에 급속 위 배출이 발생할 가능성이 있다. 음식물을 저장하고 비우기 위한 위의 능력에 영향을 미치는 병태, 예컨대 위장관에 대한 신경 손상을 지니는 환자는 또한 급속 위 배출의 경향이 있다.

[0004] 급속 위 배출과 관련된 다양한 증상이 있다. 이들은 특히 구역, 구토, 복통, 경련, 설사, 팽만감, 발한, 쇠약, 어지럼증, 홍조, 급속 또는 부정맥, 저혈당증을 포함한다. 급속 위 배출을 지니는 환자 중에서, 대략 75%는 초기 급속 위 배출을 갖는 반면, 약 25%는 후기 급속 위 배출을 가지고, 일부 환자는 둘 다 경험할 수 있다.

[0005] 급속 위 배출을 갖는 환자는 종종 병태를 치료하는 데 의지가 거의 없다. 치료 요법은 일반적으로 식습관 변화, 수분 섭취 감소 및 기대기(reclining)를 포함한다. 이용 가능한 의약 및 수술이 있지만, 급속 위 배출로 고통받는 환자에게 부작용이 거의 없는 더 실행 가능한 치료 해결책을 제공할 필요가 남아있다.

- [0006] 본 명세서에 인용된 모든 문헌은 모든 목적을 위해 본 명세서에 참고로 포함된다.
- 발명의 내용
- [0007] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 대상체에서 위 배출을 감소시키는 방법을 제공하는 것이다.
- [0008] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 급속 위 배출의 치료가 필요한 환자에서 급속 위 배출을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0009] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 초기 급속 위 배출의 치료가 필요한 환자에서 초기 급속 위 배출을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0010] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 후기 급속 위 배출의 치료가 필요한 환자에서 후기 급속 위 배출을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0011] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 대사증후군의 치료가 필요한 환자에서 대사증후군(예를 들어, 비만)을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0012] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 위 수술(예를 들어, 위우회술)을 겪은 환자에서 위 장애를 치료하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0013] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 체중 증가의 치료가 필요한 환자에서 체중 감소 또는 체중 관리 조절을 포함하는, 체중 증가의 치료 방법을 제공하는 것이다.
- [0014] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 음식물 섭취 증가의 치료가 필요한 환자에서 배고픔을 감소시킴으로써 음식물 섭취 증가를 치료하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0015] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 포만감의 증가 또는 연장이 필요한 환자에서 포만감을 증가 또는 연장시키는 방법을 제공하는 것이다.
- [0016] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 진성 당뇨병의 치료가 필요한 환자에서 진성 당뇨병 (예를 들어, 1형 또는 2형)을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0017] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 급속 위 배출, 초기 급속 위 배출, 후기 급속 위 배출, 체중 증가, 음식물 섭취 증가, 대사증후군, 비만, 진성 당뇨병(1형 및 2형), 피부경화증, 편두통 에피소드, 혈액 글루코스의 식후 상승, 신경손상, 졸링거-엘리슨 증후군, 위 배출과 관련된 사회적 부담, 주기성 구토 증후군, 짧은 창자 증후군, 손상된 위 적응, 루와이 위우회술 (Roux-en-Y Gastric Bypass: RYGB)에서 주머니 비움(pouch emptying), 및 기능성 소화불량으로 이루어진 군으로부터 선택된 적응증을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0018] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 손상된 위 적응을 치료함으로써 위 조절을 증가시키는 방법을 제공하는 것이다.
- [0019] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 위 배출과 관련된 혈압의 감소를 조절함으로써 위를 떼어내는 것과 관련된 사회적 부담에 대처하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0020] 본 발명의 특정 실시형태의 목적은 본 명세서에 개시된 치료 방법을 위한 약제학적 조성물, 및 이의 제조 방법을 제공하는 것이다.
- [0021] 상기 목적 및 다른 것 중 하나 이상은 본 발명에 의해 충족되며, 이는 특정 실시형태에서 대상체에게 유효량의 나트륨 통로 차단제를 투여하여 위 배출 속도를 감소시키거나 또는 늦추는 단계를 포함하는, 위 배출을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 나트륨 통로 차단제는 4-N 치환된 피라미딘과 같은 화합물의 부류에 속한다.
- [0022] 특정 실시형태에서, 본 발명은 위 배출 감소가 필요한 환자에게 하기 화학식 I의 나트륨 통로 차단제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함하는, 위 배출을 감소시키는 방법에 관한 것이다:



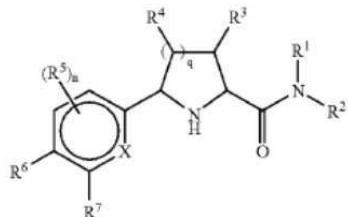
(I)

[0023]

여기서 변수는 본 명세서에 개시한 바와 같다.

[0025]

특정 실시형태에서, 본 발명은 위 배출 감소가 필요한 환자에게 하기 화학식 II의 나트륨 통로 차단제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함하는, 위 배출을 감소시키는 방법에 관한 것이다:



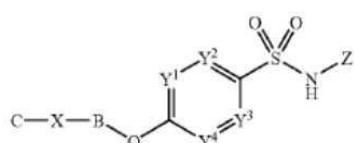
(II)

[0026]

여기서 변수는 본 명세서에 개시한 바와 같다.

[0028]

특정 실시형태에서, 본 발명은 위 배출 감소가 필요한 환자에게 하기 화학식 III의 나트륨 통로 차단제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함하는, 위 배출을 감소시키는 방법에 관한 것이다:



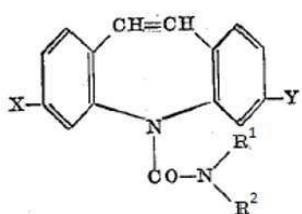
(III)

[0029]

여기서 변수는 본 명세서에 개시한 바와 같다.

[0031]

특정 실시형태에서, 본 발명은 위 배출 감소가 필요한 환자에게 하기 화학식 IV의 나트륨 통로 차단제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함하는, 위 배출을 감소시키는 방법에 관한 것이다:



(IV)

[0032]

여기서 변수는 본 명세서에 개시한 바와 같다.

[0034]

본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "알킬"은 1 내지 12개의 탄소

원자(즉, C₁₋₁₂ 알킬) 또는 표기된 탄소 원자의 수(즉, C₁ 알킬, 예컨대 메틸, C₂ 알킬, 예컨대 에틸, C₃ 알킬, 예컨대 프로필 또는 아이소프로필 등)를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소를 지칭한다. 일 실시형태에서, 알킬기는 직쇄 C₁₋₁₀ 알킬기로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 알킬기는 분지쇄 C₁₋₁₀ 알킬기로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 알킬기는 직쇄 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 알킬기는 분지쇄 C₁₋₆ 알킬기로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 알킬기는 직쇄 C₁₋₄ 알킬기로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 알킬기는 직쇄 또는 분지쇄 C₂₋₄ 알킬기로부터 선택된다. 비제한적인 예시적 C₁₋₁₀ 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, sec-뷰틸, tert-뷰틸, 아이소-뷰틸, 3-펜틸, 헥실, 햅틸, 옥틸, 노닐, 데실 등을 포함한다. 비제한적인 예시적 C₁₋₄ 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 뷰틸, sec-뷰틸, tert-뷰틸, 및 아이소-뷰틸을 포함한다.

[0035]

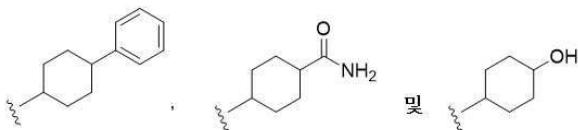
본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "선택적으로 치환된 알킬"은 상기 정의한 바와 같은 알킬이 비치환하거나 또는 나이트로, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 셀폰아미도, 알킬카본일, 아릴카본일, 알킬셀폰일, 아릴셀폰일, 유레이도, 구아니디노, 카복시, 카복시알킬, 사이클로알킬 등으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3개의 치환체로 치환된다는 것을 의미한다. 일 실시형태에서, 선택적으로 치환된 알킬은 2개의 치환체로 치환된다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 알킬은 하나의 치환체로 치환된다. 비제한적인 예시적 선택적으로 치환된 알킬기는 -CH₂CH₂NO₂, -CH₂CH₂CO₂H, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CH₂COPh, -CH₂C₆H₁₁ 등을 포함한다.

[0036]

본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 12개의 탄소 원자(즉, C₃₋₁₂ 사이클로알킬) 또는 표기된 탄소의 수를 갖는 1 내지 3개의 고리를 포함하는 포화 및 부분적으로 불포화된(1 또는 2개의 이중 결합) 환식 지방족 탄화수소를 지칭한다. 일 실시형태에서, 사이클로알킬기는 2개의 고리를 가진다. 일 실시형태에서, 사이클로알킬기는 1개의 고리를 가진다. 다른 실시형태에서, 사이클로알킬기는 C₃₋₈ 사이클로알킬기로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 사이클로알킬기는 C₃₋₆ 사이클로알킬기로부터 선택된다. 비제한적인 예시적 사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 노르본일, 데칼린, 아다만틸, 사이클로헥센일 등을 포함한다.

[0037]

본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "선택적으로 치환된 사이클로알킬"은 상기 정의한 바와 같은 사이클로알킬이 비치환되거나 또는 할로, 나이트로, 사이아노, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복스아미도, 셀폰아미도, 알킬카본일, 아릴카본일, 알킬셀폰일, 아릴셀폰일, 유레이도, 구아니디노, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, 하이드록시알킬아미노, (알킬아미노)알킬, (다이알킬아미노)알킬, (사이아노)알킬, (카복스아미도)알킬, 머캅토알킬, (헤테로사이클로)알킬, 및 (헤테로아릴)알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환된다는 것을 의미한다. 일 실시형태에서, 선택적으로 치환된 사이클로알킬은 2개의 치환체로 치환된다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 사이클로알킬은 하나의 치환체로 치환된다. 비제한적인 예시적 선택적으로 치환된 사이클로알킬기는 하기를 포함한다.



[0038]

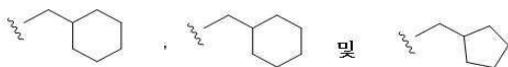
본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 플루오린, 염소, 브로민 및/또는 요오드 원자에 의해 치환된 알킬기를 지칭한다. 일 실시형태에서, 알킬기는 1, 2 또는 3개의 플루오린 및/또는 염소 원자에 의해 치환된다. 다른 실시형태에서, 할로알킬기는 C₁₋₄ 할로알킬기로부터 선택된다. 비제한적인 예시적 할로알킬기는 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 1,1-다이플루오로에틸, 2,2-다이플루오로에틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 3,3,3-트라이플루오로프로필, 4,4,4-트라이플루오로뷰틸, 및 트라이클로로메틸기를 포함한다.

[0040]

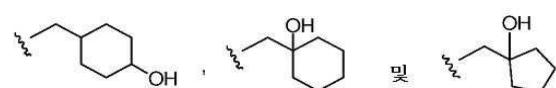
본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "하이드록시알킬"은 하나 이상의, 예를 들어, 1, 2 또는 3개의, 하이드록시기로 치환된 알킬기를 지칭한다. 일 실시형태에서, 하이드록시알킬

기는 모노하이드록시알킬기이고, 즉, 치환된 1개의 하이드록시기로 치환된다. 다른 실시형태에서, 하이드록시알킬기는 다이하이드록시알킬기이고, 즉, 2개의 하이드록시기로 치환된다. 다른 실시형태에서, 하이드록시알킬기는 C₁₋₄ 하이드록시알킬기로부터 선택된다. 비제한적인 예시적 하이드록시알킬기는 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필 및 하이드록시뷰틸, 예컨대 1-하이드록시에틸, 2-하이드록시에틸, 1,2-다이하이드록시에틸, 2-하이드록시프로필, 3-하이드록시프로필, 3-하이드록시뷰틸, 4-하이드록시뷰틸, 2-하이드록시-1-메틸프로필, 및 1,3-다이하이드록시프로프-2-일을 포함한다.

[0041] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "(사이클로알킬)알킬"은 적어도 하나의 선택적으로 치환된 사이클로알킬기로 치환된 알킬기를 지칭한다. 비제한적인 예시적 (사이클로알킬)알킬기는 하기를 포함한다:



[0042] [0043] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 용어 "하이드록시(사이클로알킬)알킬"은 적어도 하나의 하이드록시기로 치환된 (사이클로알킬)알킬기를 지칭한다. 하이드록시기(들)는 임의의 이용 가능한 위치에 있을 수 있다. 비제한적인 예시적 하이드록시(사이클로알킬)알킬기는 하기를 포함한다:



[0044] [0045] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "알콕시"는 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 알켄일, 선택적으로 치환된 사이클로알켄일을 지칭한다. 일 실시형태에서, 알콕시기는 C₁₋₄ 알콕시기로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 알콕시기는 말단의 산소원자, 예를 들어, 메톡시, 에톡시 및 tert-뷰톡시에 부착된 C₁₋₄ 알킬로부터 선택된다.

[0046] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "알킬티오"는 선택적으로 치환된 알킬기에 의해 치환된 황 원자를 지칭한다. 일 실시형태에서, 알킬티오기는 C₁₋₄ 알킬티오기로부터 선택된다. 비제한적인 예시적 알킬티오기는 -SCH₃ 및 -SCH₂CH₃을 포함한다.

[0047] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "알콕시알킬"은 알콕시기로 치환된 알킬기를 지칭한다. 비제한적인 예시적 알콕시알킬기는 메톡시메틸, 메톡시에틸, 메톡시프로필, 메톡시뷰틸, 에톡시메틸, 에톡시에틸, 에톡시프로필, 에톡시뷰틸, 프로폭시메틸, 아이소-프로폭시메틸, 프로폭시에틸, 프로폭시프로필, 뷔톡시메틸, tert-뷰톡시메틸, 아이소뷰톡시메틸, sec-뷰톡시메틸 및 펜틸옥시메틸을 포함한다.

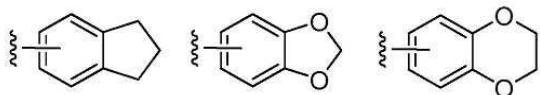
[0048] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 바와 같은 용어 "헤테로알킬"은 1내지 10개의 탄소 원자 및 O, N 또는 S로부터 선택되는 동일 또는 상이할 수 있는 적어도 2개의 헤테로원자를 함유하는 안정한 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭하되, 1) 질소 원자(들) 및 황 원자(들)는 선택적으로 산화될 수 있고/있거나; 2) 질소 원자(들)는 선택적으로 4차화될 수 있다. 헤테로원자는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에서 또는 헤테로알킬기가 분자의 나머지에 부착되는 위치에서 위치될 수 있다. 일 실시형태에서, 헤테로알킬기는 2개의 산소 원자를 포함한다. 비제한적인 예시적 헤테로알킬기는 -CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂NHCH₂CH₂OCH₂, -OCH₂CH₂NH₂ 및 -NHCH₂CH₂N(H)CH₃을 포함한다.

[0049] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "할로알콕시"는 말단의 산소원자에 부착된 할로알킬을 지칭한다. 비제한적인 예시적 할로알콕시기는 플루오로메톡시, 디아플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시 및 2,2,2-트라이플루오로에톡시를 포함한다.

[0050] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "아릴"은 6 내지 14개의 탄소원자를 갖는 단환식 또는 이환식 고리계(즉, C₆₋₁₄ 아릴)를 지칭한다. 비제한적인 예시적 아릴기는 폐닐("Ph"로서 약칭), 나프틸, 폐난트릴, 안트라실, 인텐일, 아줄렌일, 바이페닐, 바이페닐엔일, 및 플루오르엔일기를 포함한다. 일 실시형태에서, 아릴기는 폐닐 또는 나프틸로부터 선택된다.

[0051]

본 개시내용의 목적을 위해, 본 명세서에서 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "선택적으로 치환된 아릴"은 상기 정의한 바와 같은 아릴이 비치환되거나 또는 할로, 나이트로, 사이아노, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복스아미도, 설폰아미도, 알킬카본일, 아릴카본일, 알킬설폰일, 아릴설폰일, 유레이도, 구아니디노, 카부시, 카복시알킬, 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, 하이드록시알킬아미노, (알킬아미노)알킬, (다이알킬아미노)알킬, (사이아노)알킬, (카복스아미도)알킬, 머캅토알킬, (헤테로사이클로)알킬 또는 (헤테로아릴)알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환된다는 것을 의미한다. 일 실시형태에서, 선택적으로 치환된 아릴은 선택적으로 치환된 폐닐이다. 일 실시형태에서, 선택적으로 치환된 폐닐은 4개의 치환체를 가진다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 폐닐은 3개의 치환체를 가진다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 폐닐은 2개의 치환체를 가진다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 폐닐은 1개의 치환체를 가진다. 비제한적인 예시적 치환된 아릴기는 2-메틸페닐, 2-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 2-브로모페닐, 3-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 4-메틸페닐, 4-에틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 2,6-다이-플루오로페닐, 2,6-다이-클로로페닐, 2-메틸, 3-메톡시페닐, 2-에틸, 3-메톡시페닐, 3,4-다이-메톡시페닐, 3,5-다이-플루오로페닐 3,5-다이-메틸페닐, 3,5-다이메톡시, 4-메틸페닐, 2-플루오로-3-클로로페닐, 및 3-클로로-4-플루오로페닐을 포함한다. 용어 선택적으로 치환된 아릴은 융합된 선택적으로 치환된 사이클로알킬 및 융합된 선택적으로 치환된 헤테로사이클로 고리를 갖는 기를 포함하는 것을 의미한다. 예는 하기를 포함한다:



[0052]

본 개시내용의 목적을 위해, 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 5 내지 14개의 고리 원자(즉, C₅₋₁₄ 헤테로아릴) 및 산소, 질소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 단환식 및 이환식 방향족 고리계를 지칭한다. 일 실시형태에서, 헤테로아릴은 3개의 헤테로원자를 가진다. 다른 실시형태에서, 헤테로아릴은 2개의 헤테로원자를 가진다. 다른 실시형태에서, 헤테로아릴은 1개의 헤테로원자를 가진다. 일 실시형태에서, 헤테로아릴은 C₅ 헤테로아릴이다. 다른 실시형태에서, 헤테로아릴은 C₆ 헤테로아릴이다. 비제한적인 예시적 헤테로아릴기는 티엔일, 벤조[b]티엔일, 나프토[2,3-b]티엔일, 티안트렌일, 퓨릴, 벤조퓨릴, 피란일, 아이소벤조피란일, 벤조옥사존일, 크롬엔일, 잔텐일, 2H-피롤릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 아이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌릴, 인다졸릴, 퓨린일, 아이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라진일, 나프티리딘일, 신놀린일, 퀴나졸린일, 프테리딘일, 4aH-카바졸릴, 카바졸릴, β-카볼린일, 페난트리딘일, 아크리딘일, 피리미딘일, 페난트롤린일, 페나진일, 티아졸릴, 아이소티아졸릴, 페노티아졸릴, 아이소옥사졸릴, 퓨라잔일 및 펜옥사진일을 포함한다. 일 실시형태에서, 헤테로아릴은 티엔일(예를 들어, 티엔-2-일 및 티엔-3-일), 퓨릴(예를 들어, 2-퓨릴 및 3-퓨릴), 피롤릴(예를 들어, 1H-피롤-2-일 및 1H-피롤-3-일), 이미다졸릴(예를 들어, 2H-이미다졸-2-일 및 2H-이미다졸-4-일), 피라졸릴(예를 들어, 1H-피라졸-3-일, 1H-피라졸-4-일 및 1H-피라졸-5-일), 피리딜(예를 들어, 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 및 피리딘-4-일), 피리미딘일(예를 들어, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 및 피리미딘-5-일), 티아졸릴(예를 들어, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 및 티아졸-5-일), 아이소티아졸릴(예를 들어, 아이소티아졸-3-일, 아이소티아졸-4-일, 및 아이소티아졸-5-일), 옥사졸릴(예를 들어, 옥사졸-2-일, 옥사졸-4-일, 및 옥사졸-5-일) 및 아이소옥사졸릴(예를 들어, 아이소옥사졸-3-일, 아이소옥사졸-4-일 및 아이소옥사졸-5-일)로부터 선택된다. 용어 "헤테로아릴"은 또한 가능한 N-옥사이드를 포함하는 것을 의미한다. 예시적인 N-옥사이드는 피리딜 N-옥사이드 등을 포함한다.

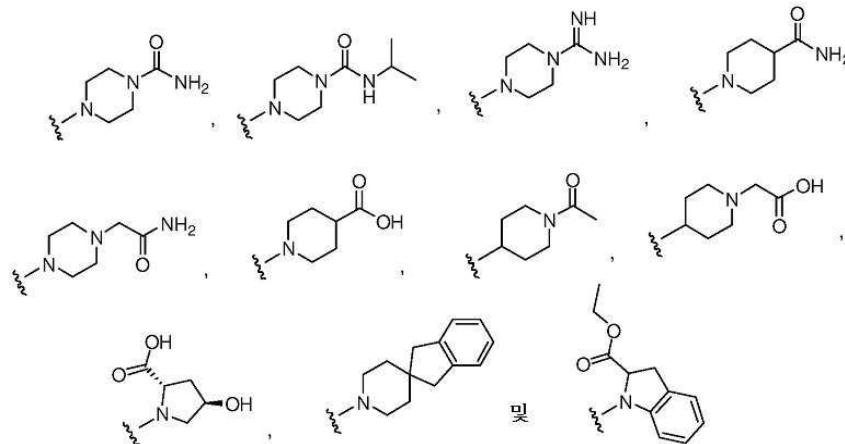
[0054]

본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "선택적으로 치환된 헤테로아릴"은 상기 정의한 바와 같은 헤테로아릴이 비치환되거나 또는 할로, 나이트로, 사이아노, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복스아미도, 설폰아미도, 알킬카본일, 아릴카본일, 알킬설폰일, 아릴설폰일, 유레이도, 구아니디노, 카부시, 카복시알킬, 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, 하이드록시알킬아미노, (알킬아미노)알킬, (다이알킬아미노)알킬, (사이아노)알킬, (카복스아미도)알킬, 머캅토알킬, (헤테로사이클로)알킬 및 (헤테로아릴)알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체, 예를 들어, 1 또는 2개의 치환체로 치환된다는 것을 의미한다. 일 실시형태에서, 선택적으로 치환된 헤테로아릴은

1개의 치환체를 가진다. 일 실시형태에서, 선택적으로 치환된은 선택적으로 치환된 피리딜, 즉, 2-, 3- 또는 4-피리딜이다. 임의의 이용 가능한 탄소 또는 질소 원자는 치환될 수 있다. 다른 실시형태에서, 선택적으로 치환된 헤테로아릴은 선택적으로 치환된 인돌이다.

[0055] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클로"는 3 내지 14개의 고리 구성원(즉, 3- 내지 14-원 헤테로사이클로) 및 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 1, 2 또는 3개의 고리를 포함하는 포화 및 부분적으로 불포화된(예를 들어, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는) 환식기를 지칭한다. 각각의 헤�테로원자는 산소, 살포사이드 및 살폰을 포함하는 황, 및/또는 4차화될 수 있는 질소 원자로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 용어 "헤테로사이클로"는 환식 유레이도기, 예컨대 2-이미다졸리딘온 및 환식 아마이드기, 예컨대 β -락탐, γ -락탐, δ -락탐 및 ϵ -락탐을 포함하는 것을 의미한다. 용어 "헤테로사이클로"는 또한 융합된 선택적으로 치환된 아릴기, 예를 들어, 인돌린일을 갖는 기를 포함하는 것을 의미한다. 일 실시형태에서, 헤테로사이클로기는 1개의 고리 및 1 또는 2개의 산소 및/또는 질소 원자를 포함하는 5- 또는 6-원 환식기로부터 선택된다. 헤테로사이클로는 선택적으로 탄소 또는 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 연결될 수 있다. 비제한적인 예시적 헤�테로사이클로기는 2-이미다졸리딘온, 피페리딘일, 몰폴린일, 피페라진일, 피롤리딘일 및 인돌린일을 포함한다.

[0056] 본 개시내용의 목적을 위해, 본 명세서에서 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "선택적으로 치환된 헤�테로사이클로"는 상기 나타낸 바와 같은 헤�테로사이클로가 비치환되거나 또는 할로, 나이트로, 사이아노, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 다이알킬아미노, 할로알킬, 하이드록시알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 알킬티오, 카복스아미도, 살폰아미도, 알킬카본일, 아릴카본일, 알킬살폰일, 아릴살폰일, 유레이도, 구아니디노, 카복시, 카복시알킬, 알킬, 사이클로알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로, 알콕시알킬, (아미노)알킬, 하이드록시알킬아미노, (알킬아미노)알킬, (다이알킬아미노)알킬, (사이아노)알킬, (카복스아미도)알킬, 머캅토알킬, (헤테로사이클로)알킬, (헤테로아릴)알킬 등로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체로 치환된다는 것을 의미한다. 치환은 임의의 입수 가능한 탄소 또는 질소 원자 상에서 일어날 수 있고, 스피로사이클을 형성할 수 있다. 비제한적인 예시적 선택적으로 치환된 헤�테로사이클로기는 하기를 포함한다:



[0057]

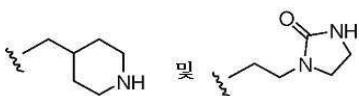
[0058] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "아미노"는 $-\text{NH}_2$ 를 지칭한다.

[0059] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "알킬아미노"는 $-\text{NHR}^{15}$ 를 지칭하되, R^{15} 는 알킬이다.

[0060] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "다이알킬아미노"는 $-\text{NR}^{16a}\text{R}^{16b}$ 를 지칭하되, R^{16a} 및 R^{16b} 는 각각 독립적으로 알킬이거나 또는 R^{16a} 및 R^{16b} 는 함께 3- 내지 8-원의 선택적으로 치환된 헤테로사이클로를 형성한다.

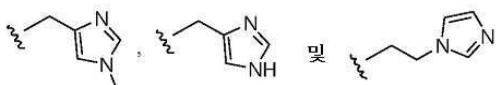
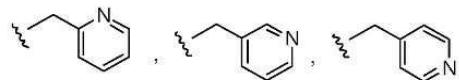
[0061] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "하이드록시알킬아미노"는 $-\text{NHR}^{17}$ 을 지칭하되, R^{17} 은 하이드록시알킬이다.

- [0062] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "사이클로알킬아미노"는 $-NR^{19a}R^{19b}$ 를 지칭하되, R^{19a} 는 선택적으로 치환된 사이클로알킬이고, R^{19b} 는 수소 또는 알킬이다.
- [0063] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "(아미노)알킬"은 아미노기로 치환된 알킬기를 지칭한다. 비제한적인 예시적 아미노 알킬기는 $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 등을 포함한다.
- [0064] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "(알킬아미노)알킬"은 알킬기 치환된 알킬아미노기를 지칭한다. 비제한적인 예시적 (알킬아미노)알킬기는 $-CH_2CH_2N(H)CH_3$ 이다.
- [0065] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "(다이알킬아미노)알킬"은 다이알킬아미노기에 의해 치환된 알킬기를 지칭한다. 비제한적인 예시적 (다이알킬아미노)알킬기는 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 이다.
- [0066] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "(사이아노)알킬"은 하나 이상의 사이아노, 예를 들어, $-CN$ 기로 치환된 알킬기를 지칭한다. 비제한적인 예시적 (사이아노)알킬기는 $-CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2CN$, 및 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CN$ 을 포함한다.
- [0067] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "카복스아미도"는 화학식 $-C(=O)NR^{24a}R^{24b}$ 를 지칭하되, R^{24a} 및 R^{24b} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 또는 R^{24a} 및 R^{24b} 는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 3- 내지 8-원 헤테로사이클로기를 형성한다. 일 실시형태에서, R^{24a} 및 R^{24b} 는 각각 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다. 비제한적인 예시적 카복스아미도기는 $-CONH_2$, $-CON(H)CH_3$, $CON(CH_3)_2$ 및 $CON(H)Ph$ 을 포함한다.
- [0068] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "(카복스아미도)알킬"은 카복스아미도기를 지니는 알킬기를 지칭한다. 비제한적인 예시적 (카복스아미도)알킬기는 $-CH_2CONH_2$, $-C(H)CH_3CONH_2$ 및 $-CH_2CON(H)CH_3$ 을 포함한다.
- [0069] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "알킬설폰일"은 설폰일기, 즉, 임의의 상기 언급한 선택적으로 치환된 알킬기에 의해 치환된 $-SO_2-$ 를 지칭한다. 비제한적인 예시적 알킬설폰일기는 $-SO_2CH_3$ 이다.
- [0070] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "카복시알킬"은 $-COOH$ 로 치환된 임의의 상기 언급한 알킬기를 지칭한다. 비제한적인 예시적 카복시알킬기는 $-CH_2CO_2H$ 이다.
- [0071] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "아르알킬"은 1, 2 또는 3개의 선택적으로 치환된 아릴기로 치환된 알킬기를 지칭한다. 일 실시형태에서, 아르알킬기는 하나의 선택적으로 치환된 아릴기로 치환된 C_{1-4} 알킬이다. 비제한적인 예시적 아르알킬기는 벤질, 펜에틸, $-CHPh_2$, 및 $-CH(4-F-Ph)_2$ 를 포함한다.
- [0072] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "(헤테로사이클로)알킬"은 1, 2 또는 3개의 선택적으로 치환된 헤테로사이클로기로 치환된 알킬기를 지칭한다. 일 실시형태에서, (헤테로사이클로)알킬은 하나의 선택적으로 치환된 헤�테로사이클로기로 치환된 (C_{1-4})알킬이다. 비제한적인 예시적 (헤테로사이클로)알킬기는 하기를 포함한다:



- [0073]
- [0074] 본 개시내용의 목적을 위해, 단독으로 또는 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "(헤테로아릴)알킬"은 1, 2 또는 3개의 선택적으로 치환된 헤테로아릴기로 치환된 알킬기를 지칭한다. 일 실시형태에서, (헤테로아릴)알킬기는 하나의 선택적으로 치환된 헤�테로아릴기로 치환된 (C_{1-4})알킬이다. 비제한적인 예시적 (헤�테로아릴)알킬기는

하기를 포함한다:



[0075]

본 개시내용은 임의의 개시된 화합물의 프로드러그를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은, 프로드러그는 생체 내에서 활성 모 약물을 방출하는 임의의 공유 결합된 담체가 되는 것으로 고려된다. 일반적으로, 이러한 프로드러그는 본 명세서에 개시된 화합물의 기능적 유도체일 수 있는데, 이는, 예를 들어 대사됨으로써 생체내에서 용이하게 전환가능할 것이다. 적합한 프로드러그 유도체의 선택 및 제조를 위한 통상적인 절차는, 예를 들어, 문헌[*Design of Prodrugs*, H. Bundgaard ed., Elsevier (1985); "Drug and Enzyme Targeting, Part A," K. Widder et al. eds., Vol. 112, *Methods in Enzymology*, Academic Press (1985); Bundgaard, "Design and Application of Prodrugs," Chapter 5 (pp. 113-191), *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard eds., Harwood Academic Publishers (1991); Bundgaard et al., *Adv. Drug Delivery Revs.* 8:1-38 (1992); Bundgaard et al., *J. Pharmaceut. Sci.* 77:285 (1988); 및 Kakeya et al., *Chem. Pharm. Bull.* 32:692 (1984)]에 기재되어 있다. 프로드러그의 비제한적 예는 치환체로서 하이드록시알킬 또는 아미노알킬을 갖는 본 명세서에 개시된 화합물의 에스터 또는 아마이드를 포함하며, 이들은 이러한 모 화합물을 무수물, 예컨대 숙신산 무수물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0077]

본 개시내용은 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체되는 하나 이상의 원자로 가짐으로써 동위원소 표지된(즉, 방사성 표시된) 본 명세서에 개시된 임의의 화합물을 포함한다. 개시된 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 각각 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 을 포함한다. 동위원소로-표지된 화합물은 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0078]

본 개시내용은 본 명세서에 개시된 ^3H , ^{11}C 또는 ^{14}C 방사선 표지된 화합물 및 나트륨 통로에 결합하는 그들의 능력에 대한 방사성 리간드로서 임의의 이러한 화합물의 용도를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 표지된 화합물의 하나의 용도는 특이적 수용체 결합의 특성규명이다. 표지된 화합물의 다른 용도는 구조-활성 관계의 평가를 위한 동물 시험에 대한 대안이다. 예를 들어, 수용체 분석은 고정 농도의 표지 화합물에서 그리고 경쟁 분석에서 증가하는 농도의 시험 화합물에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 삼중수소 화합물은, 예를 들어 삼중수소를 이용하는 촉매적 탈할로겐화에 의해, 특정 화합물 내로 삼중수소를 도입함으로써 제조될 수 있다. 이 제조는 적합한 촉매, 예를 들어, Pd/C의 존재 하에서, 염기의 존재 또는 부재 하에서 화합물의 적합하게 할로겐-치환된 전구체를 삼중수소 기체와 반응시키는 것을 포함할 수 있다. 삼중수소 화합물을 제조하기 위한 다른 적합한 방법은 문헌[Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences*, Vol. 1, *Labeled 화합물s (Part A)*, Chapter 6 (1987)]에서 찾을 수 있다. ^{14}C -표지 화합물은 ^{14}C 탄소를 갖는 출발물질을 사용함으로써 제조될 수 있다.

[0079]

본 명세서에 개시된 일부 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있고, 따라서 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 및 다른 입체이성질체 형태를 제공할 수 있다. 본 개시내용은 모든 이러한 가능한 형태뿐만 아니라 그들의 라세미 및 분해된 형태 및 이들의 혼합물을 포함하는 것을 의미한다. 개개 거울상 이성질체는 본 개시내용에 비추어 당업계에 공지된 방법에 따라 분리될 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 기하학적 비대칭의 다른 중심을 포함할 때, 달리 언급되지 않는 한, 그들은 E와 Z 기하학적 이성질체를 둘 다 포함하는 것으로 의도된다. 모든 호변 이성질체는 본 개시내용에 의해서 마찬가지로 포함되는 것으로 의도된다.

[0080]

본 명세서에 사용되는 바와 같은, 용어 "입체 이성질체"는 공간에서 그들의 원자 배향만이 상이한 개개 분자의 모든 이성질체에 대한 일반적 용어이다. 이는 거울상 이성질체 및 서로 거울상이 아닌 하나 초파의 카이랄 중심을 갖는 화합물의 이성질체(부분입체 이성질체)를 포함한다.

[0081]

용어 "카이랄 중심"은 4개의 상이한 기가 부착된 탄소 원자를 지칭한다.

- [0082] 용어 "거울상 이성질체" 및 "거울상 이성질체의"는 그의 거울상 이미지에 대해 겹쳐질 수 없는 분자를 지칭하며, 따라서 광학적으로 활성이되, 거울상 이성질체는 편광면을 한 방향으로 회전시키고, 그의 거울상 화합물은 편광면을 반대 방향으로 회전시킨다.
- [0083] 용어 "라세미체"는 동일한 부분의 거울상 이성질체의 혼합물을 지칭하고, 이 혼합물은 광학적으로 비활성이다.
- [0084] 용어 "분해능"은 분자의 두 거울상 이성질체 형태 중 하나의 분리 또는 농축 또는 고갈을 지칭한다.
- [0085] 단수의 용어는 하나 이상을 지칭한다.
- [0086] 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 선제 및 완화 치료를 포함하는 개선 또는 치유의 목적을 위해 대상체에게 본 개시내용의 화합물을 투여하는 것을 의미한다. 일 실시형태에서, 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 개선 또는 치유의 목적을 위해 대상체에게 본 개시내용의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 것을 의미한다.
- [0087] 측정된 양과 관련하여 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "약"은 측정 목적 및 측정 장비의 정밀도에 비례하여 측정을 하고 관리 수준을 행사하는 당업자에 의해 예상되는 바와 같이 해당 측정 품질에서의 정상적인 변화를 지칭한다.
- [0088] 본 개시내용은 비독성의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 본 명세서에 개시된 화합물의 염의 제조 및 용도를 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 부가염의 예는 무기 및 유기산 부가 염 및 염기성 염을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 금속염, 예컨대 나트륨염, 칼륨염, 세슘염 등; 알칼리토금속, 예컨대 칼슘염, 마그네슘염 등; 유기 아민염, 예컨대 트라이에틸아민 염, 피리딘염, 피콜린염, 에탄올아민염, 트라이에탄올아민 염, 다이사이클로헥실아민염, N,N'-다이벤질에틸렌다이아민염 등; 무기산 염, 예컨대 염산염, 브롬화수소산염, 인산염, 횡산염 등; 유기산염, 예컨대 시트르산염, 락트산염, 타르타르산염, 말레산염, 퓨마르산염, 만델산염, 아세트산염, 다이클로로아세트산염, 트라이플루오로아세트산염, 옥살산염, 폼산염 등; 설폰산염, 예컨대 메탄설폰산염, 벤젠설폰산염, p-톨루엔설폰산염 등; 및 아미노산염, 예컨대 알긴산염, 아스파르트산염, 글루탐산염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0089] 산 부가 염은 특정 화합물의 용액을 약제학적으로 허용 가능한 비독성 산, 예컨대 염산, 퓨마르산, 말레산, 숙신산, 아세트산, 시스트산, 타르타르산, 탄산, 인산, 옥살산, 다이클로로아세트산 등의 용액과 혼합함으로써 형성될 수 있다. 염기성 염은 본 개시내용의 화합물의 용액을 약제학적으로 허용 가능한 비독성 염기, 예컨대 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화콜린, 탄산나트륨 등의 용액과 혼합함으로써 형성될 수 있다.
- [0090] 본 개시내용은 본 발명에서 사용되는 화합물의 용매화물의 제조 및 용도를 포함한다. 용매화물은 전형적으로 화합물의 생리적 활성 또는 독성을 상당하게 변경하지 않고, 약학적 동등물로서 작용할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "용매화물"은 본 개시내용의 화합물과 용매 분자의 조합, 물리적 회합 및/또는 용매화, 예컨대, 2용매화물, 1용매화물 또는 반용매화물이며, 여기서 용매 분자 대 본 개시내용의 화합물의 비는 각각 약 2:1, 약 1:1 또는 약 1:2이다. 이 물리적 회합은 수소 결합을 포함하여 다양한 정도의 이온 결합 및 공유 결합을 수반한다. 특정 예에서, 하나 이상의 용매 분자가 결절질 고체의 결정 격자 내로 혼입될 때와 같이 용매화물은 단리될 수 있다. 따라서, "용매화물"은 용액상과 단리 가능한 용매화물을 둘 다 포함한다. 본 명세서에 개시된 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 용매, 예컨대 물, 메탄올, 에탄올 등과 함께 용매화물 형태로서 제공될 수 있고, 본 개시내용은 이들 화합물의 용매화물과 비용매화물을 둘 다 포함하는 것으로 의도된다. 용매화물의 한 가지 유형은 수화물이다. "수화물"은 용매 분자가 물인 용매화물의 특정 하위그룹에 관한 것이다. 용매는 전형적으로 약학적 동등물로서 작용할 수 있다. 용매화물의 제조는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 에틸 아세트산염 및 물을 이용하는 플루코나졸의 용매화물의 제조를 기재하는 문헌[M. Caira et al., *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004)] 참조. 용매화물 및 반용매화물, 수화물 등의 유사한 제조는 문헌[E.C. van Tonder et al., *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1):Article 12 (2004), 및 A.L. Bingham et al., *Chem. Commun.* 603-604 (2001)]에 기재되어 있다. 용매화물을 제조하기 위한 전형적인, 비제한적 방법은 20°C 내지 약 25°C 초과의 온도에서 목적으로 하는 용매(유기 용매, 물 또는 이들의 혼합물) 중에 본 명세서에 개시된 화합물을 용해시키는 단계, 이어서, 결정을 형성하기에 충분한 속도로 용액을 냉각시키는 단계 및 공지된 방법, 예를 들어 여과에 의해 결정을 단리시키는 단계를 수반한다. 적외선 분광학과 같은 분석 기법을 사용하여 용매화물의 결정에서 용매의 존재를 확인할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0091]

도 1A 내지 도 1C는 실시예 1에 따른 시험 동물에서의 화합물 A의 경구 투여 후 각각 위 배출% 및 위 중량에 대한 투약 효과의 그래프를 도시한 도면.

도 2a 내지 도 2c는 실시예 2에 따른 시험 동물에서 화합물 A의 피하 투여 후 위 배출%, 위 중량 및 음식물 섭취 각각에 대한 투약 효과의 그래프를 도시한 도면.

도 3a 내지 도 3d는 실시예 3에 따른 시험 동물에서 위 배출%, 음식물 섭취, 실험의 지속 기간 전체적으로 체중 변화% 및 총 체중 변화에 대한 화합물 A의 반복된 경구 투여 효과의 그래프를 도시한 도면.

도 4a 내지 도 4c는 실시예 4에 따른 시험 동물에서 위 배출%, 위 중량 및 음식물 섭취 각각에 대해 25% 하이드록시-베타사이클로덱스트란(HPBCD) 비히클과 함께 화합물 B의 피하 투약 효과의 그래프를 도시한 도면.

도 5a 내지 도 5c는 실시예 5에 따른 시험 동물에서 위 배출%, 위 중량 및 음식물 섭취 각각에 대해 0.5% MC 비히클과 함께 화합물 B의 경구 투약 효과의 그래프를 도시한 도면.

도 6a 내지 도 6c는 실시예 6에 따른 시험 동물에서 위 배출%, 위 중량 및 음식물 섭취 각각에 대해 투여 유형, 비히클 및 화합물 C의 투약 효과의 그래프를 도시한 도면.

도 7a 내지 도 7c는 실시예 7에 따른 시험 동물에서 위 배출%, 위 중량 및 음식물 섭취 각각에 대해 0.5% MC 비히클과 함께 화합물 C의 경구 투약 효과의 그래프를 도시한 도면.

도 8a 내지 도 8c는 실시예 8에 따른 시험 동물에서 위 배출%, 위 중량 및 음식물 섭취 각각에 대해 25% HPBCD 비히클과 함께 화합물 D의 복강내 투약 효과의 그래프를 도시한 도면.

도 9a 내지 도 9b는 실시예 10에 따른 시험 동물에서 0.5% MC의 경구 용량 후에, 위 분비물의 용적 및 위 분비물의 pH 각각에 대해 25% HPBCD 비히클과 함께 화합물 A의 피하 투약 효과의 그래프를 도시한 도면.

도 10a 내지 도 10c는 실시예 11에 따른 시험 동물에서 위 배출%, 위 중량, 및 음식물 섭취 각각에 대한 0.5% MC 비히클, 25% HPBCD, 아테놀를 및 화합물 A의 다양한 투약 조합 효과의 그래프를 도시한 도면.

도 11a 내지 도 11c는 실시예 12에 따른 시험 동물에서 위 배출%, 위 중량, 및 음식물 섭취 각각에 대한 0.5% MC 비히클, 25% HPBCD, 테라조신 및 화합물 A의 다양한 투약 조합 효과의 그래프를 도시한 도면.

도 12a 내지 도 12c는 실시예 13에 따라 위 배출%, 위 중량 및 음식물 섭취 각각에 대해 미주신경절제술을 받은 시험 동물과 시험 경험이 없는(나이브) 동물에서 화합물 A 투약 효과의 그래프를 도시한 도면.

도 13a 내지 도 13c는 실시예 14에 따른 시험 동물에서 위 배출%, 위 중량 및 음식물 섭취 각각에 대해 멸균수비히클과 함께 테트로도톡신(TTX)의 피하 투약 효과 그래프를 도시한 도면.

도 14a 내지 도 14f는 실시예 16 결과의 그래프를 도시한 도면.

도 15a 내지 도 15b는 실시예 17 결과의 그래프를 도시한 도면.

도 16a 내지 도 16c는 실시예 18 결과의 그래프를 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0092]

비정상적 위 배출은 그것으로 고통받는 대상에게는 괴로운 질병일 수 있다. 따라서, 유효한 치료를 제공하는 것이 중요하다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 대상체에게 유효량의 나트륨 통로 차단제를 투여하여 위 배출을 감소시키는 단계를 포함하는 위 배출을 감소시키는 방법을 개시한다.

[0093]

일부 실시형태에서, 본 발명은 유효량의 나트륨 통로 차단제(예컨대 4-N 치환된 피라미딘 아마이드 화합물)(이의 임의의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함)를 투여함으로써 위 배출을 치료하는 방법을 개시한다.

[0094]

치료 중인 위 배출의 유형은 초기 급속 위 배출, 후기 급속 위 배출, 또는 둘 다일 수 있다. 상기 방법은 또한 대상체가 위 배출을 위해 예방적으로 치료되는 일부 실시형태에서 사용될 수 있다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 대상체는 대사증후군에 대해 또는 비만에 대해 치료될 수 있다.

[0095]

일부 실시형태에서, 상기 방법은 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 피부경화증 또는 편두통 에피소드를 갖는 대상체에서 위 배출을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 당뇨병 환자에서 관찰되는 증상인 혈액 글루코스의 식후 상승을 제어할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 혈압의 하락, 위 배

출과 관련된 증상을 제어할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 주기성 구토 증후군, 짧은 창자 증후군, 및/또는 루와이 위우회술(RYGB)에서 주머니 비움을 제어할 수 있다.

[0096] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 나트륨 통로 차단제 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그의 투여 후에 위 산도의 증가를 나타낼 수 있다.

[0097] 다른 실시형태에서, 상기 방법은 경련, 통증, 복통, 구역, 구토, 설사, 발한, 홍조, 변덕스러움, 빠른 심박 또는 부정맥, 팽만감, 어지럼증, 피로, 집중이 어려움, 불안, 거식증, 체중 증가, 영양실조, 숨가쁨, 저혈압, 쇠약, 감소된 음식물 섭취, 음식물 섭취 증가 또는 저혈당증을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 증상에 대해 대상체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 체중 감소를 유도하거나 또는 체중 관리를 보조하기 위해 사용될 수 있다.

[0098] 특정 실시형태에서, 상기 대상체는 이전에 위 수술, 식도 수술, 위절제술, 위장문합술, 미주신경절제술, 위저부 주름형성술, 식도절제술, 위 우회술 또는 비만대사 수술을 받았을 수 있다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은 상기 대상체가 신경손상, 줄링거-엘리슨 증후군, 진성 당뇨병, 피부경화증, 편두통 에피소드, 식후 혈당 상승, 위 배출과 관련된 사회적 부담, 주기성 구토 증후군, 짧은 창자 증후군, 순상된 위 적응 또는 기능성 소화불량을 갖는 경우에 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 체중 감소를 증가시키기 위해 유효량의 나트륨 통로 차단제(예컨대 4-N 치환된 피리미딘 아마이드 화합물)(이의 임의의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그를 포함)를 이용하는 체중 관리 방법을 개시한다. 다른 실시형태에서, 체중 관리 방법은 대상체가 대사증후군 또는 비만에 대한 치료 중인 경우 및/또는 대상체가 음식물 섭취 증가 또는 증가된 체중 증가와 같은 증상에 대해 치료 중인 경우에 사용될 수 있다.

[0099] 특정 실시형태에서, 나트륨 통로 차단제의 투여 경로는 경구, 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 경피, 경점막, 설하, 협측, 잇몸, 직장, 피하, 경폐 또는 국소일 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 투여는 피하일 수 있다. 다른 실시형태에서, 투여는 경구일 수 있다.

[0100] 특정 실시형태에서, 나트륨 통로 차단제는 정제, 트로키, 로젠지, 분말, 과립, 경질 또는 연질 캡슐, 마이크로 입자, 구강정, 베칼 스트립, 경폐 패치, 액체, 용액, 혼탁액 또는 좌약일 수 있지만, 이들로 제한되지 않는 투약 형태일 수 있다.

[0101] 일부 실시형태에서, 투약 형태는 약 0.01mg 내지 약 1,000mg의 나트륨 통로 차단제를 함유할 수 있다. 다른 실시형태에서, 투약 형태는 약 0.1mg 내지 약 750mg 또는 약 1mg 내지 약 500mg의 나트륨 통로 차단제를 함유할 수 있다.

[0102] 특정 실시형태에서, 나트륨 통로 차단제 투약량의 투여는 1일 1회이다. 다른 실시형태에서, 나트륨-차단제 투약량의 투여는 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 약 1주마다 또는 약 1개월마다 일 수 있다. 일부 실시형태에서, 나트륨 통로 차단제는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일 동안 유효한 경폐 패치에서 제형화된다.

[0103] 나트륨 통로 차단제는 적어도 하나의 추가적인 활성제와 함께 투여될 수 있다. 추가적인 활성 성분은 옥트레오타이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 예컨대 옥트레오타이드 아세트산염, 콜레스타이라민 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 양성자 펌프 저해제, 항당뇨병제(아카보스 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염) 및/또는 소마토스타틴의 작용을 모방하는 활성제일 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0104] 일부 실시형태에서, 본 발명은 위 배출(예를 들어, 급속 위 배출)을 치료하거나, 최소화하거나 또는 예방하기 위한 치료적 유효량의 나트륨 통로 차단제를 약제학적으로 허용 가능한 담체와 혼합하는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0105] 다른 실시형태에서, 본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 위 배출을 치료하기 위한 치료적 유효량으로 나트륨 통로 차단제를 포함하는 약제학적 조성물을 개시한다.

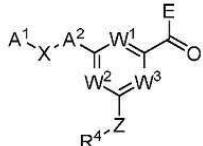
[0106] 다른 실시형태에서, 본 발명은 위 배출(예를 들어, 급속 위 배출)을 치료하거나, 최소화하거나 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서 나트륨 통로 차단제의 용도에 관한 것이다.

[0107] 본 발명의 방법 및 조성물은 당업계에 공지된 임의의 나트륨 통로 차단제를 이용할 수 있다. 예를 들어, 나트륨 통로 차단제는 WO2001/68612; WO2001/72714; WO2001/74779; WO2003/008398; WO2003/022285; WO2003076414; WO2004/011439; WO2008053352; WO2011158108; WO2012/007836; WO2012/035421; WO2012/004664; WO2012/046132; WO2012/085650; WO2013/030665; WO2013/064884; WO2013/072758; WO2013/136170; WO2014/016673; WO2014/135955 및 WO2014/151393에 개시된 임의의 화합물일 수 있다. 나트륨 통로 차단제는 미국 특허 제

20140296313호; 미국 특허 제20100240652호; 미국 특허 제20100267782호 및 미국 특허 제20090023740호에 기재된 임의의 화합물일 수 있다.

[0108] 일부 실시형태에서, 나트륨 통로 차단제는 피리미딘 모이어티 또는 피리미딘 아마이드 모이어티를 함유하는 화합물이다. 특정 실시형태에서, 화합물은 위 배출을 저해하고 통증 경감을 제공하는 4-N 치환된 피리미딘 아마이드일 수 있다.

[0109] 일부 실시형태에서, 나트륨 통로 차단제는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드리그이다:



[0110]

식 중:

[0112] W^1 , W^2 또는 W^3 중 둘은 N이고, 남아있는 하나는 CR^3 이되; R^3 은 수소; 할로; 나이트로; 사이아노; 하이드록시; 아미노; 알킬아미노; 다이알킬아미노; 할로알킬; 하이드록시알킬; 알콕시; 할로알콕시; 및 알콕시알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0113] A^1 은 선택적으로 치환된 아릴; 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 선택적으로 치환된 사이클로알킬; 선택적으로 치환된 헤테로사이클로; 및 아르알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0114] X는 $-0-$; $-S-$; $-\text{SO}-$; $-\text{SO}_2-$; $-(\text{CR}^{7a}\text{R}^{7b})_m-$; $-\text{NR}^8-$; $-\text{SO}_2\text{NR}^9-$; 및 $-\text{NR}^9\text{SO}_2-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0115] 각각의 R^{7a} 및 R^{7b} 는 독립적으로 수소; 할로; 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 각각의 R^{7a} 및 R^{7b} 는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원의 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 3- 내지 8-원의 선택적으로 치환된 헤테로사이클로를 형성하며; m은 0, 1, 2 또는 3이고; R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; A^2 는 선택적으로 치환된 아릴; 선택적으로 치환된 헤�테로아릴; 선택적으로 치환된 헤테로사이클로; 및 선택적으로 치환된 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 A^2 는 없고;

[0116] E는 하이드록시; 알콕시; 및 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며; R^1 은 수소; 알킬; 아르알킬; (헤테로사이클로)알킬; (헤테로아릴)알킬; (아미노)알킬; (알킬아미노)알킬; (다이알킬아미노)알킬; (카복스아미도)알킬; (사이아노)알킬; 알콕시알킬; 하이드록시알킬; 및 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^2 는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^1 및 R^2 는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 3- 내지 8-원의 선택적으로 치환된 헤�테로사이클로를 형성하며;

[0117] Z는 $-\text{NR}^5-$ 및 $-0-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며; R^5 는 수소; 알킬; 하이드록시알킬; 및 알킬설폰일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0118] R^4 는

하이드록시알킬; 하이드록시(사이클로알킬)알킬; 및 (헤테로사이클로)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0119] R^4 및 R^5 는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 3- 내지 8-원의 선택적으로 치환된 헤�테로사이클로를 형성하고;

[0120] 각각의 R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} 및 R^{10d} 는 수소; 하이드록시; 선택적으로 치환된 알킬; 아르알킬; (헤테로사이클로)알킬; (헤테로아릴)알킬; (아미노)알킬; (알킬아미노)알킬; (다이알킬아미노)알킬; (카복스아미도)알킬; (사이아노)알킬; 알콕시알킬; 하이드록시알킬; 헤테로알킬; 선택적으로 치환된 사이클로알킬; 선택적으로 치환된 아릴; 선택

적으로 치환된 헤테로사이클로; 및 선택적으로 치환된 헤�테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{10a} 및 R^{10b} 는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 8-원의 선택적으로 치환된 사이클로알킬 또는 3- 내지 8-원의 선택적으로 치환된 헤�테로사이클로를 형성하고;

[0121] r 및 s는 독립적으로 1, 2 또는 3이며;

[0122] R^{11} 은 하이드록시; 알콕시; 및 $-NR^{1a}R^{2a}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

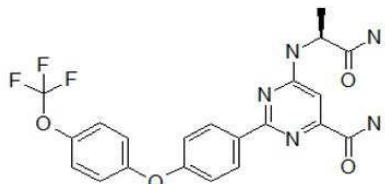
[0123] R^{1a} 는 수소; 알킬; 아르알킬; (헤테로사이클로)알킬; (헤테로아릴)알킬; (아미노)알킬; (알킬아미노)알킬; (다이알킬아미노)알킬; (카복스아미도)알킬; (사이아노)알킬; 알콕시알킬; 하이드록시알킬; 및 헤�테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0124] R^{2a} 는 수소 및 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0125] R^{1a} 및 R^{2a} 는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 3- 내지 8-원의 선택적으로 치환된 헤�테로사이클로를 형성하고;

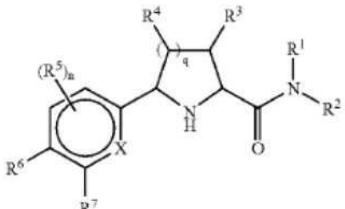
[0126] R^{12} 는 수소; 선택적으로 치환된 알킬; (아미노)알킬; (알킬아미노)알킬; (다이알킬아미노)알킬; (카복스아미도)알킬; (사이아노)알킬; 알콕시알킬; 하이드록시알킬; 및 헤�테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0127] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물(화합물 A)은 다음의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그이다:



[0128]

[0129] 일 실시형태에서, 나트륨 통로 차단제는 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그이다:



[0130]

[0131] 식 중

[0132] R^1 및 R^2 는 독립적으로 수소, (C_{1-6})알킬 또는 (C_{3-6})사이클로알킬(C_{1-6})알킬이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 그들이 부착된 질소와 함께, 비치환 3-, 4-, 5- 또는 6-원의 포화 고리를 형성할 수 있으며;

[0133] q는 1 또는 2이고;

[0134] R^3 및 R^4 는 수소이거나; 또는 q가 1일 때, R^3 및 R^4 는 개별 원자와 함께, 사이클로프로판 고리를 형성할 수 있으며;

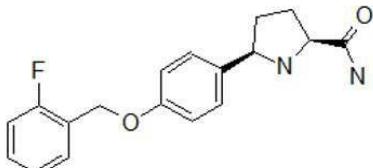
[0135] X는 탄소 또는 질소이고;

[0136] n은 0, 1 또는 2이되, 존재한다면, 각각의 R^5 는 (C_{1-3})알킬, 할로겐, 사이아노, 할로(C_{1-3})알킬, 하이드록시, (C_{1-3})알콕시 및 (C_{1-3})할로알콕시로 이루어진 목록으로부터 독립적으로 선택되며;

[0137] R^6 또는 R^7 중 하나는 $-O-R^8$ 또는 $-OCH_2R^8$ 이되, 다른 R^6 또는 R^7 은 수소 또는 본 명세서에서 앞서 나타낸 바와

같은 R⁵이고; R⁸은 페닐 고리 또는 5- 또는 6-원 방향족 복소환식 고리(독립적으로 하나 이상의 질소, 황 또는 산소 원자를 포함함)이며, 페닐 고리 또는 복소환식 고리는 (C₁₋₃)알킬, 할로젠, 사이아노, 할로(C₁₋₃)알킬, 하이드록시, (C₁₋₃)알콕시 및 (C₁₋₃)할로알콕시로 이루어진 목록으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기에 의해 선택적으로 치환된다.

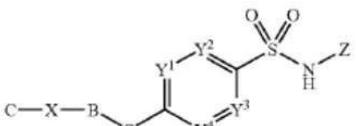
- [0138] 일 실시형태에서, 화학식 II의 화합물(화합물 C)은 다음의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그이다:



[0139]

- [0140] 일 실시형태에서, 나트륨 통로 차단제는 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그,

- [0141] 또는 이의 호변이성질체, 또는 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체이다:



[0142]

- [0143] 식 중, Z는 할로, 사이아노, (C₁₋₄)알킬, 할로(C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, 할로(C₁₋₄)알콕시, (C₃₋₈)사이클로알킬, [(C₃₋₈)사이클로알킬](C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알킬-S-, 아미노, (C₁₋₄)알킬아미노, 다이(C₁₋₄)알킬아미노, 아미노(C₁₋₄)알킬, [(C₁₋₄)알킬아미노](C₁₋₄)알킬 및 [다이(C₁₋₄)알킬아미노](C₁₋₄)알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환된 Het²이고/이거나; Het²는 (C₁₋₄)알킬, 할로(C₁₋₄)알킬 및 (C₃₋₈)사이클로알킬로 고리 질소 원자 상에서 선택적으로 치환되며; 단, Z는 테트라졸릴이 아니고;

- [0144] Y¹, Y², Y³ 및 Y⁴는 각각 독립적으로 CH, CR¹ 또는 N이며, 단, Y¹, Y², Y³ 및 Y⁴ 중 둘 이상은 N이고;

- [0145] 각각의 R¹은 할로, 사이아노, 아미노, 하이드록시, (C₁₋₄)알킬, 할로(C₁₋₄)알킬, 하이드록시(C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, 할로(C₁₋₄)알콕시, (C₁₋₄)알콕시(C₁₋₄)알킬, -C(O)H, -C(O)(C₁₋₄)알킬 및 -C(O)N(R²)₂로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되며;

- [0146] 각각의 R²는 독립적으로 수소, (C₁₋₄)알킬, 할로(C₁₋₄)알킬, 하이드록시(C₁₋₄)알킬 또는 (C₃₋₆)사이클로알킬이거나; 또는 질소가 2개의 R² 기로 치환되는 경우, (C₁₋₄)알킬, 할로(C₁₋₄)알킬 또는 하이드록시(C₁₋₄)알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나, 또는 그들이 부착된 N 원자와 함께 4- 내지 6-원 고리를 형성될 수 있고, 이렇게 형성될 때, 또한 선택적으로 수소, 알킬, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬 또는 할로알킬로 치환될 수 있고;

- [0147] B는 페닐 또는 Het²이다. B가 Het²일 때, 이는 고리 탄소 원자에서 옥시 링커에 부착되며, 선택적으로 할로, 사이아노, 하이드록시, (C₁₋₄)알킬, 할로(C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, 할로(C₁₋₄)알콕시, 사이아노(C₁₋₄)알킬, 아미노, (C₁₋₄)알킬아미노, 다이(C₁₋₄)알킬아미노, 아미노(C₁₋₄)알킬, [(C₁₋₄)알킬아미노](C₁₋₄)알킬, [다이(C₁₋₄)알킬아미노](C₁₋₄)알킬, 트라이플루오로메틸티오, 하이드록시(C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시(C₁₋₄)알킬, -C(O)R², -C(O)OR², -OC(O)R², -C(O)-N(R²)₂, -CH₂-C(O)R², -CH₂-C(O)OR², -CH₂-OC(O)R², -CH₂-C(O)-N(R²)₂, S(O)₂R²,

$S(O)_2N(R^2)_2$, (C_{3-8}) 사이클로알킬, 및 $[(C_{3-8})\text{사이클로알킬}](C_{1-4})\text{알킬}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 고리 탄소 원자 상에서 추가로 치환되고/되거나;

[0148] Het^2 는 $(C_{1-4})\text{알킬}$, 할로(C_{1-4})알킬, 하이드록시(C_{1-4})알킬, $(C_{1-4})\text{알콕시}(C_{1-4})\text{알킬}$, 아미노(C_{1-4})알킬, $[(C_{1-4})\text{알킬}\text{아미노}](C_{1-4})\text{알킬}$, $[\text{다이}](C_{1-4})\text{알킬아미노}](C_{1-4})\text{알킬}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(O)\text{R}^2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(O)\text{OR}^2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(O)-\text{N}(R^2)_2$, $S(O)_2R^2$ 및 $S(O)_2N(R^2)_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 고리 질소 원자 상에서 선택적으로 치환되며;

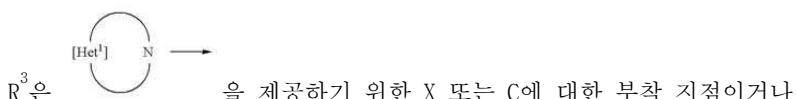
[0149] X는 없거나, 또는 $-0-$, 메틸렌, 에틸렌, 메틸렌- $0-$, 또는 $-0-$ 메틸렌으로부터 선택되고;

[0150] C는 $(C_{3-8})\text{사이클로알킬}$, Het^1 , 폐닐 또는 Het^2 로부터 선택되며, 이를 각각은 할로, 사이아노, 하이드록시, (C_{1-4})알킬, 할로(C_{1-4})알킬, $(C_{1-4})\text{알콕시}$, 할로(C_{1-4})알콕시, $N(R^2)_2$, $(R^2)_2N(C_{1-4})\text{알킬}$, 트라이플루오로메틸티오, 하이드록시(C_{1-4})알킬, $(C_{1-4})\text{알콕시}(C_{1-4})\text{알킬}$, $-\text{C}(O)\text{R}^2$, $-\text{C}(O)\text{OR}^2$, $-\text{OC}(O)\text{R}^2$, $-\text{C}(O)-\text{N}(R^2)_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(O)\text{R}^2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(O)\text{OR}^2$, $-\text{CH}_2-\text{OC}(O)\text{R}^2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(O)-\text{N}(R^2)_2$, $S(O)_2R^2$, $S(O)_2N(R^2)_2$, $[(C_{3-8})\text{사이클로알킬}](C_{1-4})\text{알킬}$, $(C_{3-8})\text{사이클로알콕시}$, $(C_{3-8})\text{사이클로알킬아미노}$, $[(C_{3-8})\text{사이클로알킬아미노}](C_{1-4})\text{알킬}$, $[(C_{3-8})\text{사이클로알킬}](C_{1-4})\text{알킬아미노}$, $\{[(C_{3-8})\text{사이클로알킬}](C_{1-4})\text{알킬아미노}\}(C_{1-4})\text{알킬}$, $[(C_{3-8})\text{사이클로알킬}](C_{1-4})\text{알콕시}$ 및 D(이하에 나타냄)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 고리 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되고/되거나;

[0151] Het^2 는 하이드록시, (C_{1-4})알킬, 할로(C_{1-4})알킬, 아미노(C_{1-4})알킬, $[(C_{1-4})\text{알킬아미노}](C_{1-4})\text{알킬}$, $[\text{다이}](C_{1-4})\text{알킬아미노}](C_{1-4})\text{알킬}$, 하이드록시(C_{1-4})알킬, ($C_{1-4})\text{알콕시}(C_1-C_4)\text{알킬}$, $-\text{C}(O)\text{R}^2$, $-\text{C}(O)\text{OR}^2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(O)\text{R}^2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(O)\text{OR}^2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(O)-\text{N}(R^2)_2$, $S(O)_2R^2$, 및 $S(O)_2N(R^2)_2$ 및 D(이하에 나타냄)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 고리 질소 원자 상에서 선택적으로 치환되고; 단, C는 3,5-다이옥소-4,5-다이하이드로- $^3\text{H}-[1,2,4]$ 트라이아진-2-일이 아니며;

[0152] D는 폐닐, 벤질, $(C_{3-8})\text{사이클로알킬}$, 또는 Het^1 이고, 이를 각각은 할로, 사이아노, 하이드록시, (C_{1-4})알킬, 할로(C_{1-4})알킬, $(C_{1-4})\text{알콕시}$, 할로(C_{1-4})알콕시, 아미노, $(C_{1-4})\text{알킬아미노}$, $\text{다이}](C_{1-4})\text{알킬아미노}$, 아미노(C_{1-4})알킬, $[(C_{1-4})\text{알킬아미노}](C_{1-4})\text{알킬}$, $[\text{다이}](C_{1-4})\text{알킬아미노}](C_1-C_4)\text{알킬}$, 트라이플루오로메틸티오, 하이드록시(C_1-C_4)알킬, $(C_1-C_4)\text{알콕시}(C_1-C_4)\text{알킬}$, $-\text{C}(O)\text{R}^2$, $-\text{C}(O)\text{OR}^2$, $-\text{OC}(O)\text{R}^2$, $-\text{C}(O)-\text{N}(R^2)_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(O)\text{R}^2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(O)\text{OR}^2$, $-\text{CH}_2-\text{OC}(O)\text{R}^2$, $-\text{CH}_2-\text{C}(O)-\text{N}(R^2)_2$, $S(O)_2R^2$, 및 $S(O)_2N(R^2)_2$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 탄소 원자 상에서 선택적으로 치환되고;

[0153] Het^1 은 $-NR^3-$, $-0-$, $-\text{C}(O)-$ 및 $-S(O)_p-$ 로부터 선택된 1 또는 2 또는 3개의 고리 구성원을 포함하는 3-내지 8-원의 포화된 또는 부분적으로 불포화된 단환식 복소환식기이며;



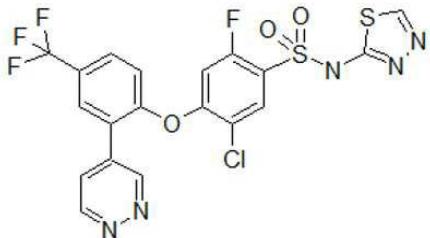
[0155] 또는 R^3 은 수소, (C_{1-4})알킬, 할로(C_{1-4})알킬, 하이드록시(C_{1-4})알킬, $(C_{1-4})\text{알콕시}(C_{1-4})\text{알킬}$, $-\text{C}(O)(C_{1-4})\text{알킬}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(O)(C_{1-4})\text{알킬}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(O)-\text{N}((C_{1-4})\text{알킬})_2$, $S(O)_2R^2$, $S(O)_2N(R^2)_2$ 및 $(C_{3-8})\text{사이클로알킬}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0156] p는 0, 1 또는 2이며;

[0157] Het^2 는 (a) 1 내지 4개의 질소 원자, (b) 1개의 산소 또는 1개의 황 원자, 또는 (c) 1개의 산소 원자 또는 1개

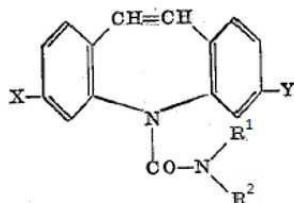
의 황 원자 및 1 또는 2개의 질소 원자 중 하나를 포함하는 5- 또는 6-원 방향족 복소환식기이다.

- [0158] 일 실시형태에서, 화학식 III의 화합물(화합물 D)은 다음의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그이다:



[0159]

- [0160] 일 실시형태에서, 나트륨 통로 차단제는 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그이다:



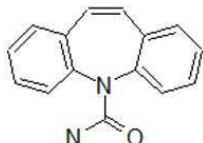
[0161]

- [0162] 식 중, X 및 Y는 수소 또는 할로겐 원자를 나타내고,

- [0163] a) 및 R¹ 및 R²는 수소 또는 알킬 라디칼을 나타내며; 그리고

- [0164] b) 직접적으로 또는 산소 원자를 통해 서로 결합될 수 있는 알킬 라디칼.

- [0165] 일 실시형태에서, 화학식 IV의 화합물(화합물 B)은 다음의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 프로드러그이다:



[0166]

약제학적 조성물

- [0168] 본 명세서에 개시된 화합물은 임의의 다른 성분이 존재하는 일 없이 원 화학물질의 형태로 포유류에게 투여될 수 있다. 화합물은 또한 적합한 약제학적으로 허용 가능한 담체와 조합된 화합물을 함유하는 약제학적 조성물의 부분으로서 포유류에게 투여될 수 있다. 이러한 담체는 약제학적으로 허용 가능한 부형제 및 보조제로부터 선택될 수 있다.

- [0169] 본 개시내용의 범주 내의 약제학적 조성물은 화합물이 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체와 조합되는 모든 조성물을 포함한다. 일 실시형태에서, 화합물은 그의 의도된 치료적 목적을 달성하는 데 유효한 양으로 조성물 중에 존재한다. 개개의 필요는 다를 수 있지만, 유효량의 각각의 화합물의 최적 범위의 결정은 당업계의 기술 내이다. 전형적으로, 특정 장애를 치료하기 위해 1일 당 화합물, 이의 동등량의 약제학적으로 허용 가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물은 포유류, 예를 들어, 인간에게 약 0.0025 내지 약 1500mg/포유류의 kg 체중의 용량으로 경구로 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 포유류에게 투여되는 화합물, 또는 이의 동등량의 약제학적으로 허용 가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물의 경구 용량은 약 0.0025 내지 약 50mg/포유류의 kg 체중이다. 근육내 용량은 경구 용량의 약 1/2일 수 있다.

- [0170] 단위 경구 용량은 약 0.01mg 내지 약 1g의 화합물, 예를 들어, 약 0.01mg 내지 약 500mg, 약 0.01mg 내지 약 250mg, 약 0.01mg 내지 약 100mg, 약 0.01mg 내지 약 50mg, 예를 들어, 약 0.1mg 내지 약 10mg의 화합물을 포함할 수 있다. 단위 용량은 1일 1회 이상, 예를 들어 1개 이상의 정제 또는 캡슐이 투여될 수 있으며, 각각은 약

0.01mg 내지 약 1g의 화합물 또는 이의 동등량의 약제학적으로 허용 가능한 염, 프로드러그 또는 용매화물을 함유한다.

[0171] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 화합물의 유리한 효과를 경험할 수 있는 임의의 동물에게 투여될 수 있다. 이러한 동물 중에서 가장 중요한 것은, 본 개시내용이 그렇게 제한되는 것으로 의도되지는 않지만, 포유류, 예를 들어 인간 및 반려 동물이다.

[0172] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 그의 의도된 목적을 달성하는 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 투여는 경구, 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 경피, 비강내, 경점막, 직장, 질내 또는 협측 경로 또는 흡입에 의할 수 있다. 투여되는 투약량 및 투여 경로는, 예를 들어, 수용인의 연령, 성별, 건강상태 및 체중, 치료될 병태 또는 장애, 동반 치료의 종류, 만약에 있다면, 치료 빈도 및 목적으로 하는 효과의 특성을 고려하여 특정 대상체의 상황에 따라 다를 것이다.

[0173] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 경구로 투여될 수 있고, 정제, 드라제, 캡슐 또는 경구 액체 제제로 제형화될 수 있다. 일 실시형태에서, 경구 제형은 화합물을 포함하는 압출 다중미립자를 포함한다.

[0174] 대안적으로, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 직장으로 투여될 수 있고, 좌약으로 제형화된다.

[0175] 대안적으로, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0176] 대안적으로, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 경피로 투여될 수 있다.

[0177] 대안적으로, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 흡입, 비강내 또는 경점막 투여에 의해 투여될 수 있다.

[0178] 대안적으로, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 질내 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0179] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 약 0.01 내지 99중량%, 및 바람직하게는 약 0.25 내지 75중량%의 활성 화합물(들)을 함유할 수 있다.

[0180] 본 개시내용의 방법, 예컨대 이러한 치료가 필요한 동물에서 위 장애를 치료하는 방법은 상기 방법으로부터의 화합물과 병용하여 동물에게 제2 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 다른 치료제는 유효량으로 투여된다.

[0181] 유효량의 다른 치료제는 당업자에게 공지되어 있다. 그러나, 이는 다른 치료제의 최적의 유효량 범위를 결정하는데 당업자의 이해의 범위 내에서 용이하다.

[0182] 본 명세서에서 사용되는 화합물(즉, 제1 치료제) 및 제2 치료제는 상가적으로 또는, 일 실시형태에서, 상승적으로 작용할 수 있다. 대안적으로, 제2 치료제는 제1 치료제가 투여되는 장애 또는 병태와 상이한 장애 또는 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있고, 이 장애 또는 병태는 본 명세서에 나타낸 바와 같은 병태 또는 장애일 수도 있고 아닐 수도 있다.

[0183] 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 단일 조성물을 통해 제2 치료제와 동시에 투여되며; 예를 들어, 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물과 유효량의 치료제를 둘 다 포함하는 단일 조성물이 투여될 수 있다. 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 화합물, 제2 치료제, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 제공한다.

[0184] 대안적으로, 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물을 포함하는 제1 약제학적 조성물 및 유효량의 제2 치료제를 포함하는 별개의 제2 약제학적 조성물은 동시에 투여될 수 있다.

[0185] 다른 실시형태에서, 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물은 유효량의 제2 치료제의 투여 전에 또는 후속하여 투여된다. 이 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물이 투여되지만, 제2 치료제는 그의 치료 효과를 발휘하거나, 또는 제2 치료제가 투여되지만, 본 명세서에 개시된 화합물은 장애 또는 병태를 치료하기 위한 그의 치료효과를 발휘한다.

[0186] 제2 치료제는 오피오이드 작용제, 비-오피오이드 진통제, 비스테로이드성 항염증제, 항편두통제, Cox-II 저해제, β -아드레날린 차단제, 항경련제, 항우울제, 항암제, 추가적인 장애를 치료하기 위한 제제, 파킨슨병 및 파킨슨 증후군을 치료하기 위한 제제, 불안을 치료하기 위한 제제, 뇌전증을 치료하기 위한 제제, 발작을 치료하기 위한 제제, 뇌졸중을 치료하기 위한 제제, 소양증 병태를 치료하기 위한 제제, 정신병을 치료하기 위한 제제, ALS를 치료하기 위한 제제, 인지 장애를 치료하기 위한 제제, 편두통을 치료하기 위한 제제, 구토를 치료하기 위한 제제, 운동 장애를 치료하기 위한 제제 또는 우울증을 치료하기 위한 제제 또는 이들의 혼합물일 수

있다.

[0187] 유용한 오피오이드 작용제의 예는 알펜타닐, 알릴프로딘, 알파프로딘, 아닐레리딘, 벤질몰핀, 벤지트라마이드, 부프레놀핀, 부토르판올, 클로나타젠, 코데인, 데소몰핀, 텍스트로모르아마이드, 데조신, 다이암프로마이드, 다이몰폰, 다이하이드로코데인, 다이하이드로몰핀, 다이메녹사돌, 다이메პ탄올, 다이메틸티암뷰텐, 다이옥사페틸뷰티레이트, 다이피판온, 엠타조신, 에토헵타진, 에틸메틸티암뷰텐, 에틸몰핀, 에토나타젠, 펜탄일, 헤로인, 하이드로코돈, 하이드로몰폰, 하이드록시페티딘, 아이소메타돈, 케토베미돈, 레보르판올, 레보펜아실몰판, 로펜탄일, 메페리딘, 멜타진올, 메타조신, 메타돈, 메토폰, 폴핀, 마이로핀, 날부핀, 나르세인, 니코몰핀, 노르레보판올, 노르메타돈, 날로르핀, 노르몰핀, 노르피판온, 오픈, 옥시코돈, 옥시몰폰, 파파베레툼, 펜타조신, 페나독손, 페노몰판, 페나조신, 페노피리딘, 피미노딘, 피리트라마이드, 프로헵타진, 프로메돌, 프로페리딘, 프로피람, 프로폭시펜, 수펜탄일, 텔리딘, 트라마돌, 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이들오 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0188] 특정 실시형태에서, 오피오이드 작용제는 코데인, 하이드로코돈, 옥시코돈, 다이하이드로코데인, 다이하이드로몰핀, 몰핀, 트라마돌, 옥시몰폰, 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이들의 혼합물로부터 선택된다.

[0189] 유용한 비-오피오이드 진통제의 예는 비스테로이드성 항염증제, 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 디클로페낙, 나프록센, 베녹사프로펜, 플루비프로펜, 페노프로펜, 플루부펜, 케토프로펜, 인도프로펜, 피로프로펜, 카프로펜, 옥사프로진, 파모프로펜, 무로프로펜, 트라이옥사프로펜, 수프로펜, 아미노프로펜, 티아프로펜산, 플루프로펜, 부클록신산, 인도메타신, 셀린닥, 톨메틴, 조메피락, 티오피낙, 지도메타신, 아세메타신, 펜티아작, 클리다낙, 옥스피낙, 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 니플루민산, 톤페남산, 디플루리살, 플루페니살, 피록시캄, 수독시캄, 아이속시캄 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이들의 염을 포함한다. 다른 적합한 비-오피오이드 진통제의 예는 다음의 비제한적인 화학적 부류의 진통제, 해열제, 비스테로이드성 항염증 약물: 아스피린, 살리실산나트륨, 콜린 마그네슘 삼살리실산염, 살살레이트, 디플루니살, 살리실살리실산, 살파살라진 및 올살라진을 포함하는 살리실산 유도체; 아세트아미노펜 및 펜아세틴을 포함하는 파라 아미노페놀 유도체; 인도메타신, 술린닥 및 에토돌락을 포함하는 인돌 및 인덴 아세트산; 톨메틴, 디클로페낙 및 케토롤락을 포함하는 헤테로아릴 아세트산; 메페남산 및 메클로페남산을 포함하는 안트라닐산(페나메이트); 옥시캄(피록시캄, 테녹시캄) 및 피라졸리딘다이온(페닐뷰타존, 옥시펜타르타존)을 포함하는 엔울산; 및 나부메톤을 포함하는 알칸온을 포함한다. NSAID의 더욱 상세한 설명을 위해, 본 명세서에 전문이 참고로 포함되는 문헌[Paul A. Insel, *Analgesic Antipyretic and Antiinflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout*, Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 617-57 (Perry B. Molinhoff and Raymond W. Ruddon eds., 9th ed. 1996) 및 Glen R. Hanson, *Analgesic, Antipyretic and Anti Inflammatory Drugs*, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy* Vol. II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)] 참조. 적합한 Cox-II 저해제 및 5-리폭시게나제 저해제뿐만 아니라 이들의 조합은 전문이 본 명세서에 참고로 포함되는 미국 특허 제6,136,839호 기재되어 있다. 유용한 Cox II 저해제의 예는 로페콕십 및 셀렉콕십을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0190] 유용한 항편두통제의 예는 알피로프라이드, 브로모크립틴, 다이하이드로에르고타민, 돌라세트론, 에르고코닌, 에르고코르니닌, 에르고크립틴, 에르고노빈, 에르고트, 에르고타민, 플루메드록손 아세트산염, 포나진, 케탄세린, 리수라이드, 로메리진, 메틸에르고노빈, 메티세가이드, 메토프롤롤, 나라트립탄, 옥세트립탄, 옥세토론, 피조틸린, 프로프라놀롤, 리스페리돈, 리자트립탄, 수마트립탄, 티몰롤, 트라조돈, 졸미트립탄, 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0191] 유용한 β -아드레날린 차단제의 예는 아세부톨롤, 알프레놀롤, 아모술라볼, 아로티놀롤, 아테놀롤, 베푸놀롤, 베팍솔롤, 베반톨롤, 비소프롤롤, 보핀돌롤, 부쿠몰롤, 부페톨롤, 부푸라롤, 부니트롤롤, 부프라놀롤, 부티드린염산염, 부토피롤롤, 카라졸롤, 카테올롤, 카베딜롤, 셀리프롤롤, 세타몰롤, 클로라놀롤, 딜레바롤, 에파놀롤, 에스몰롤, 인데놀롤, 라베타롤, 레봄부놀롤, 메핀돌롤, 메티프라놀롤, 메토프롤롤, 모프롤롤, 나돌롤, 나독솔롤, 네비발롤, 니페날롤, 니프라다이올, 옥스프레놀롤, 펜부톨롤, 핀돌롤, 프락톨롤, 프로네탈롤, 프로프라놀롤, 소탈롤, 설피날롤, 탈리놀롤, 테르타톨롤, 텔리솔롤, 티몰롤, 토리프롤롤 및 시베놀롤을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0192] 유용한 항경련제의 예는 아세틸페네투라이드, 알부토인, 알록시돈, 아미노글루테티마이드, 4-아미노-3-하이드록시뷰티르산, 아트로락타마이드, 벨클라마이드, 부라메이트, 브롬화칼슘, 카바마제핀, 신로마이드,

클로메티아졸, 클로나제팜, 데시메마이드, 다이에타다이온, 다이메타다이온, 독세니트로인, 에테로바브, 에타다이온, 에토숙시마이드, 에토토인, 펠바메이트, 플루오레손, 가바펜틴, 5-하이드록시트립토판, 라모트리긴, 브롬화마그네슘, 황산마그네슘, 메페니토인, 메포바르비탈, 메타르비탈, 메테토인, 메트숙시마이드, 5-메틸-5-(3-페난트릴)-하이단토인, 3-메틸-5-페닐하이단토인, 나르코바르비탈, 니메타제팜, 니트라제팜, 옥스카르바제핀, 파라메타다이온, 펜아세마이드, 펜타르비탈, 펜투라이드, 폐노바르비탈, 펜숙시마이드, 폐닐메틸바르비투르산, 폐니토인, 폐테닐레이트 나트륨, 브롬화칼륨, 프레가발린, 프리미돈, 프로가바이드, 브롬화나트륨, 솔라늄, 브롬화스트론튬, 수클로페나이드, 셀티아메, 테트란토인, 티아가빈, 토피라메이트, 트라이메타다이온, 발프론산, 발프로마이드, 비가바트린 및 조니사마이드를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0193] 유용한 항우울제의 예는 빈달린, 카록사존, 시탈로프람, (S)-시탈로프람, 다이메타잔, 펜카민, 인달핀, 인델록사진 염산염, 네포팜, 노미펜신, 옥시트립탄, 옥시페르틴, 파록세틴, 세르트랄린, 티아제심, 트라조돈, 벤목신, 이프로클로자이드, 이프로니아지드, 아이소카르복사지드, 니알라마이드, 옥타목신, 폐넬진, 코티닌, 룰리사이프린, 룰리프람, 마프로틸린, 메트라린돌, 미안세린, 미르타제핀, 아디나졸람, 아미트립틸린, 아미트립틸리녹사이드, 아목사핀, 뷰트립틸린, 클로미프라민, 데멕십틸린, 데시프라민, 다이벤제핀, 다이메타크린, 도티에핀, 독세핀, 플루아시진, 이미프라민, 이미프라민 N-옥사이드, 이프린돌, 로페프라민, 멜리트라센, 메타프라민, 노르트립틸린, 녹시프틸린, 오피프라몰, 피조틸린, 프로피제핀, 프로트립틸린, 퀴누프라민, 티아넵틴, 트라이미프라민, 아드라피닐, 베낙티진, 부프로피온, 부탁세틴, 다이옥사드롤, 둘록세틴, 에토페리돈, 폐바르바메이트, 폐목세틴, 펜펜타다이올, 플루옥세틴, 플루복사민, 헤마토포르피린, 하이페리신, 레보파세토페란, 메디폭사민, 밀나시프란, 미나프린, 모클로베마이드, 네파조돈, 옥사플로잔, 피베랄린, 프롤린탄, 피리숙시데아놀, 리탄세린, 록신돌, 루비듐 클로라이드, 설피라이드, 탄도스피론, 토잘리논, 토페나신, 톨록사톤, 트라닐사이프로민, L-트립토판, 벤라파심, 빌록사진 및 지멜딘을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0194] 유용한 항암제의 예는 아시비신, 아클라루비신, 아코다졸 염산염, 아크로닌, 아도젤레신, 알데스류킨, 알트레타민, 암보마이신, 아메탄트론 아세트산염, 아미노글루테티마이드, 암사크린, 아나스트로졸, 안트라마이신, 아스파라기나제, 아스페를린, 아자시티딘, 아제테파, 아조토마이신, 바티마스탕, 벤조테파, 비칼루타마이드, 비산트렌 염산염, 비스나파이드 다이메실레이트, 비겔레신, 블레오마이신 황산염, 브레퀴나르 나트륨, 브로피리딘, 부설판, 카티노마이신, 칼루스테론, 카라세마이드, 카르베티머, 카르보플라틴, 카무스틴, 카루비신 염산염, 카르겔레신, 세데핀꼴, 클로람부실, 시를마이신 및 시스플라틴을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0195] 추가적인 장애를 치료하는 데 유용한 치료제는 메타돈, 데시프라민, 아만타딘, 플루옥세틴, 부프레노르핀, 오피에이트 작용제, 3-페녹시피리딘, 또는 세로토닌 길항제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0196] 파킨슨병 및 파킨슨 증후군을 치료하기 위한 유용한 치료제의 예는 카르비도파/레보도파, 폐르골라이드, 브로모크립틴, 로피니롤, 프라미택솔, 엔타카폰, 톨카폰, 셀레길린, 아만타딘 및 트라이헥시페니딜 염산염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0197] 불안을 치료하기 위한 유용한 치료제의 예는 벤조다이아제핀, 예컨대 알프라졸람, 브로티졸람, 클로르다이아제폭사이드, 클로바잠, 클로나제팜, 클로라제페이트, 데목세팜, 다이아제팜, 에스타졸람, 플루마제닐, 플루라제팜, 할라제팜, 로라제팜, 미다졸람, 니트라제팜, 노르다제팜, 옥사제팜, 프라제팜, 쿠아제팜, 테마제팜 및 트라이아졸람; 비-벤조다이아제핀 제제, 예컨대 부스피론, 게피론, 입사피론, 티오스피론, 졸피콘, 졸피뎀 및 잘레플론; 트란퀼리저, 예컨대 바르비투에이트, 예를 들어, 아모바르비탈, 아프로바르비탈, 부타바르비탈, 부탈비탈, 메포바르비탈, 메토헥시탈, 펜토바르비탈, 폐노바르비탈, 세코바르비탈 및 티오펜탈; 및 프로판다이올 카바메이트, 예컨대 메프로바메이트 및 티바메이트를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0198] 뇌전증 또는 발작을 치료하기 위한 유용한 치료제의 예는 카르바마제핀, 에토숙시마이드, 가바펜틴, 라모트리긴, 폐노바르비탈, 폐니토인, 프리미돈, 발프론산, 트라이메타다이온, 벤조다이아제핀, 감마-비닐GABA, 아세타졸아마이드 및 펠바메이트를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0199] 뇌졸중을 치료하기 위한 유용한 치료제의 예는 항응고제, 예컨대 혜파린, 혈병을 과피하기 위한 제제, 예컨대 스트렙토키나제 또는 조직 플라스미노겐 활성제, 부종을 감소시키는 제제, 예컨대 만니톨 또는 코르티코스테로이드 및 아세틸살리실산을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0200] 소양증 병태를 치료하기 위한 유용한 치료제의 예는 날트렉손, 날메펜, 다나졸; 삼환식, 예컨대 아미트립틸린, 이미프라민 및 독세핀; 항우울제, 예컨대 이하에 제공되는 것; 멘톨; 캄퍼; 폐놀; 프라목신; 캡사이신; 타르; 스테로이드; 및 항히스타민을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

- [0201] 정신병을 치료하기 위한 유용한 치료제의 예는 페노티아진, 예컨대 클로프로마진 염산염, 메소리다진 베실레이트 및 토리다진 염산염; 티옥산텐, 예컨대 클로로프로토센 및 티오톡센 염산염; 클로자핀; 리스페리돈; 올란자핀; 쿠에티아핀; 쿠에티아핀 퓨마레이트; 할로페리돌; 할로페리돌 데카노에이트; 록사핀 숙시네이트; 몰린돈 염산염; 피모자이드; 및 지프라시돈을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0202] ALS를 치료하기 위한 유용한 치료제의 예는 바클로펜, 신경영양인자, 릴루졸, 티자니딘, 벤조다이아제핀, 예컨대 클로나제판 및 단트롤렌을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0203] 인지 장애를 치료하기 위한 유용한 치료제의 예는 치매를 치료하기 위한 제제, 예컨대 타크린, 도네페질, 이부프로펜; 항정신병 약물, 예컨대 티오리다진 및 할로페리돌; 및 항우울제 약물, 예컨대 이하에 제공되는 것을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0204] 편두통을 치료하기 위한 유용한 치료제의 예는 수마트립탄; 메티세르가이드; 에르고타민; 카페인; 및 베타-차단제, 예컨대 프로프라놀롤, 베라파밀 및 디발프로엑스를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0205] 구토를 치료하기 위한 유용한 치료제의 예는 5-HT3 수용체 길항제, 예컨대 온단세트론, 돌라세트론, 그라니세트론 및 트로피세트론; 도파민 수용체 길항제, 예컨대 프로클로르페라진, 티에틸페라진, 클로르프로마진, 메토클로프라마이드 및 돔페리돈; 글루코코르티코이드, 예컨대 텍사메타손; 및 벤조다이아제핀, 예컨대 로라제팜 및 알프라졸람을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0206] 운동 장애를 치료하기 위한 유용한 치료제의 예는 레세르핀 및 테트라베나진을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0207] 우울증을 치료하기 위한 유용한 치료제의 예는 삼환식 항우울제, 예컨대 아미트립틸린, 아목사핀, 부프로피온, 클로미프라민, 데시프라민, 독세핀, 이미프라민, 마프로틸린, 네파자돈, 노르트립틸린, 프로트립틸린, 트라조돈, 트라이미프라민 및 벤라팍신; 선택적 세로토닌 재흡수 저해제, 예컨대 시탈로프람, (S)-시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴 및 세트랄린; 모노아민 옥시다제 저해제, 예컨대 아이소카복사지드, 파르길길린, 페넬진 및 트라닐사이프로민; 및 정신자극제, 예컨대 텍스트로암페타민 및 메틸페니데이트를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0208] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 그 자체가 본 개시내용에 비추어 공지될 방식으로, 예를 들어, 통상적인 혼합, 과립화, 드라제 제조, 용해, 압출 또는 동결건조 공정에 의해 제조된다. 따라서, 경구 용도를 위한 약제학적 조성물은 활성 화합물을 고체 부형제와 조합하고, 선택적으로 얻어진 혼합물을 분쇄하고, 요망된다면 또는 필요하다면 적합한 보조제를 첨가한 후에 과립의 혼합물을 가공함으로써 얻어질 수 있다.
- [0209] 적합한 부형제는 충전제, 예컨대 다당류(예를 들어, 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 솔비톨), 셀룰로스 제제, 인산칼슘(예를 들어, 인산삼석회 또는 인산수소칼슘)뿐만 아니라 결합제, 예컨대 전분 페이스트(예를 들어, 메이즈 전분, 밀 전분, 쌀 전분 또는 감자 전분을 이용), 젤라틴, 트래거캔스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스나트륨 및/또는 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 원한다면, 1종 이상의 봉괴제, 예컨대 상기 언급한 전분, 또한 카복시메틸-전분, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이들의 염, 예컨대 알긴산나트륨이 첨가될 수 있다.
- [0210] 보조제는 전형적으로 유동 조절제 및 윤활제, 예를 들어, 실리카, 탈크, 스테아르산 또는 이들의 염(예를 들어, 스테아르산마그네슘 또는 스테아르산 칼슘) 및 폴리에틸렌 글리콜이다. 드라제 코어는 위액에 저항성이 있는 적합한 코팅을 구비한다. 이 목적을 위해, 선택적으로 아라비아검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있는 농축된 당 용액을 사용할 수 있다. 위액에 대한 코팅 저항성을 생성하기 위해, 적합한 셀룰로스 제제 용액, 예컨대 아세틸셀룰로스 프탈레이트 또는 하이드록시프로필메틸-셀룰로스 프탈레이트가 사용될 수 있다. 예를 들어, 식별을 위해 또는 활성 화합물 용량의 조합을 특성 규명하기 위해, 정제 또는 드라제 코팅에 염료 또는 색소가 첨가될 수 있다.
- [0211] 경구로 사용될 수 있는 다른 약제학적 제제의 예는 젤라틴으로 제조된 끼워맞춤(push-fit) 캡슐 또는 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 솔비톨로 제조된 연질, 밀봉 캡슐을 포함한다. 끼워맞춤 캡슐은 충전제, 예컨대 락토스, 결합제, 예컨대 전분 및/또는 윤활제, 예컨대 탈크 또는 스테아르산마그네슘 및 선택적으로 안정제와 혼합될 수 있는 과립의 형태로, 또는 압출 다중미립자의 형태로 화합물을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 바람직하게는 적합한 액체, 예컨대 지방 오일 또는 액체 파라핀 중에 용해되거나 또는 혼탁된다. 추가

로, 안정제가 첨가될 수 있다.

[0212] 직장 투여를 위한 가능한 약제학적 제제는, 예를 들어, 1종 이상의 활성 화합물과 좌약 베이스로 이루어진 좌약을 포함한다. 적합한 좌약 베이스는 특히 천연 및 합성 트라이글리세라이드 및 파라핀 탄화수소를 포함한다. 또한 활성 화합물과 베이스 물질, 예컨대, 액체 트라이글리세라이드, 폴리에틸렌 글리콜 또는 파라핀 탄화수소의 조합으로 이루어진 젤라틴 직장 캡슐을 사용할 수 있다.

[0213] 비경구 투여를 위한 적합한 제형은 수용성 형태, 예를 들어, 수용성 염, 알칼리성 용액 또는 산성 용액 중의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 대안적으로, 활성 화합물의 혼탁액은 유성 혼탁액으로서 제조될 수 있다. 혼탁액과 같은 적합한 친유성 용매 또는 비허를은 지방 오일(예를 들어, 참깨 오일), 합성 지방산 에스터(예를 들어, 에틸 올리에이트), 트라이글리세라이드 또는 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜-400(PEG-400)을 포함할 수 있다. 수성 혼탁액은, 예를 들어, 카복시메틸 셀룰로스나트륨, 솔비톨 및/또는 텍스트란을 포함하는 혼탁액의 점성도를 증가시키기 위한 하나 이상의 물질을 함유할 수 있다. 혼탁액은 선택적으로 안정제를 함유할 수 있다.

[0214] 다음의 실시예는 본 개시내용의 화합물, 조성물 및 방법의 예시이지만, 제한하지는 않는다. 임상 요법에서 정상적으로 접하고, 본 개시내용에 비추어 당업자에게 분명한 다양한 조건 및 매개변수의 적합한 변형 및 적용은 본 개시내용의 정신과 범주 내이다.

0215] 실시예

0216] 물질 및 방법

0217] 물질

0218] 5mL/kg(래트) 또는 2mL/kg(원숭이) 용적으로 p.o.로 유리 염기 동등물로서 0.5% MC 중에서 또는 2mL/kg 용적으로 s.c.로 또는 1mL/kg 용적으로 i.v.로 유리 염기 동등물로서 25% 하이드록시-베타사이클로텍스트란(HPBCD) 중에서 모든 화합물을 투여하였다. 전기생리학을 위해, 욕 용액 중의 후속적 연속 희석에 의해 화합물의 다이메틸 셀프사이드(DMSO) 저장액을 제조하였다. DMSO의 최종 농도는 0.3%를 초과하지 않았는데, 이는 단독으로는 Nav 흐름에 대한 임의의 효과가 없었다. 테트로도톡신을 종류수 중에서 희석시키고, 연속 희석에서 DMSO를 첨가하여 용액의 삼투압물농도를 시험 화합물과 매칭시켰다.

0219] 세포

0220] 사용한 세포주는 인간 Nav1.5 세포주(중국 햄스터 난소 배경이 숙주임) 및 인간 Nav1.7 세포주(인간 배아 신장-293 세포 배경이 숙주임)였다. 전기생리학을 위해, 표준 둘베코 변형 이글 배지에서 폴리 D-라이신으로 사전 코팅한 35mm 배양물 접시 상에 세포를 플레이팅하고 나서, 5% CO₂ 인큐베이터에서 37°C에서 인큐베이션시켰다. 플레이팅 후 대략 12 내지 48시간에 배양 세포로부터 전기생리학적 기록을 하였다.

0221] 전기생리학

0222] 실험일에, 35mm 접시를 도립현미경의 스테이지 상에 두고 나서, 새로운 세포와 용액을 이용하여 연속적으로 관류시켰다. 평가 하에서 세포에 직접적으로 화합물을 적용하기 위해 다중 통로, 중력 유발 마이크로-천공 시스템을 사용하였다. 이 시스템은 전동 수평 병진기에 연결된 유리 피펫의 선형 배열로 이루어졌다. 이 마이크로-관류 시스템의 배출구를 관심 대상의 세포로부터 대략 100μm에 위치시켰다. 악소패치(Axopatch)-200B 증폭기(캘리포니아주 서니베일에 소재한 몰레클러 디바이시즈(Molecular Devices)), 1322A A/D 컨버터(몰레클러 디바이시즈) 및 pClamp 소프트웨어(v. 8; 몰레클러 디바이시즈)를 이용하여 전세포 입체배치에서 전압-클램프 하에서 나트륨 전류를 기록하였다. 봉규산염 유리 피펫은 피펫 용액으로 채웠을 때 저항값이 1.5 내지 3.0MΩhm 이었다. 직렬 저항(< 5MΩhm)을 75 내지 80%만큼 보상하였다. 신호를 10 내지 50kHz에서 샘플링하고 나서, 5 내지 10kHz에서 필터를 저역 통과시켰다. 최대 전류의 진폭이 1nA 미만이거나(내인성 Nav 전류에 의한 상당한 오염을 회피하기 위함) 또는 누설 전류에서 안정한 기준이 달성되지 않는다면, 또는 연속 저항이 5MΩhm 미만이 되도록 최적화될 수 없거나 또는 시간에 걸쳐 불안정하다면 기록을 종결한다. 특정 홀딩 전압으로부터의 지속기간에 2 내지 10ms의 반복적 시험 펄스를 이용하여 나트륨 전류를 유발하였다. 시험 펄스의 진폭을 세포에 따라 기초하여 결정하고 나서, 최대 전류 진폭을 생성하도록 선택하였다. 시험 펄스를 10 내지 20초마다 전달하였다. 상태의존적 차단제(화합물 A 및 화합물 C)의 Nav 통로 저해의 친화도를 평가하기 위해 두 홀딩 전압 프로토콜을 사용하였다. 처음에, 모든 정전 상태 비활성화를 제거하고, 모든 통로가 휴지 상태인 경우에 세포를 매우 음성인 막 전압(-110 내지 -130mV)에서 유지하였다. 남아있는 차단은 보통 약하며, 3 μM 이상의 농도에서 화합물의 적

용이 필요하다(Ilyin et al. (2005). "V102862 (Co 102862): a potent, broad-spectrum state-dependent blocker of mammalian voltage-gated sodium channels." *Br J Pharmacol* **144**(6): 801-812; Ilyin et al. (2006) "Pharmacology of 2-[4-(4-chloro-2-fluorophenoxy)phenyl]-pyrimidine-4-carboxamide: a potent, broad-spectrum state-dependent sodium channel blocker for treating pain states." *J Pharmacol Exp Ther* **318**(3): 1083-1093). 화합물의 용해도가 다중 화합물 농도의 용도를 제한하였을 때, 힐(Hill) 식의 도출에 따라 단일 고농도에 의한 분획 저해로부터 남아있는 블록의 친화도를 추정하였다(Leuwer et al. (2004) "An improved model for the binding of lidocaine and structurally related local anaesthetics to fast-inactivated voltage-operated sodium channels, showing evidence of cooperativity." *Br J Pharmacol* **141**(1): 47-54; Benjamin et al. (2006). "State-dependent compound inhibition of Nav1.2 sodium channels using the FLIPR Vm dye: on-target and off-target effects of diverse pharmacological agents." *J Biomol Screen* **11**(1): 29-39).

[0223] $K_r = (FR / (1-FR)) * [\text{시험}],$

[0224] $K_r = \text{남아있는 Nav 통로의 저해를 위한 해리 상수인 경우, } FR = \text{기준 동안 최대 전류 진폭에 대한 화합물의 적용 후(대조군 용액 적용) 정상 상태 분획 피크 및 } [\text{시험}] = \text{시험 화합물의 농도. 이어서, Nav 통로의 특정 분획이 비활성화 상태로 이행된 경우 보유 전압을 더 양성 수준으로 탈분극화하여, 30% 초과의 통로가 비활성화 상태로 이동되는 것을 피한다}(h \geq 0.7). \text{ 이 전압에서, Nav 전류의 저해 규모는 통로의 비활성화 상태에 대한 더 높은 친화도에 기인하여 나머지에서보다 더 높았다. 부분적 저해 농도 곡선을 수집하기 위해 화합물의 단일 또는 다중 농도를 적용하고 나서, IC_{50}을 제2 홀딩 전압에서 측정하였다. } K_r, h \text{ 및 } IC_{50} \text{에 기반하여, 비활성화된 통로 } K_i \text{에 대한 해리 상수는 식에 따라 계산하였다(Kuo et al. (1994). "Slow binding of phenytoin to inactivated sodium channels in rat hippocampal neurons." *Mol Pharmacol* **46**(4): 716-725).}$

[0225] $IC_{50} = 1/((h/K_r) + (1 - h)/K_i),$

[0226] 여기서 h는 화합물이 없을 때 휴지 상태에서 통로의 분획이다.

[0227] TTX에 대해, 음의 홀딩 전압에서 모든 측정을 수행하였는데, 이 독소는 일반적으로 Nav 통로의 상태-의존적 차단을 나타내지 않기 때문이다. TTX-민감성 아이소폼(Nav1.7)에 대해, 다중 농도의 TTX를 사용하여 누적 방식으로 개개 저해 농도 곡선을 수집하였고, 이어서, 3 내지 4회 결정으로부터의 폴링 데이터를 평균 값으로서 제시한 데이터와 함께 평균내었다. TTX-비민감성 아이소폼(Nav1.5)에 대해, 단일 고농도의 TTX(2 내지 3 μM)를 세포에 적용하고, 단일 농도점 IC_{50} (Kr) 값을 계산하기 위해 변형된 힐 식(상기 참조)을 사용하였다. 데이터를 다시 평균값으로서 제시한다.

[0228] 용액: 나트륨 전류를 기록하기 위해, 피펫 용액은 하기를 함유하였다(mM): CsF(140), NaCl(10), HEPES(10), EGTA(1); pH 7.3. 세포외 용액(핸크스 균형 염 용액(Hank's Balanced Salt Solution); 캘리포니아주 칼스베드에 소재한 인비트로젠(Invitrogen))은 CaCl_2(1.26), MgCl_2-6H_2O(0.493), MgSO_4-7H_2O(0.407), KCl (5.33), KH_2PO_4(0.441), NaCl(137.93), Na_2HPO_4(0.338), 글루코스(5.56)를 함유하였고(mM), 10mM 헤페스(HEPES)(pH =7.4)로 보충하였다.

동물

[0230] 체중이 220 내지 270g인 수컷 스프래그 돌리 래트(미국 인디애나주 할런)를 사용하였다. 래트를 음식 및 물에 임의로 접근시켰고, 7:00 a.m. 내지 7:00 p.m.에 제어된 주위 온도 21±3°C 및 상대 습도 30 내지 80%에서 인공 조명(12시간) 하에 옥수수 이삭 잡자리에서 유지하였다. 래트를 이용하는 모든 실험은 그룹당 4 내지 10마리의 그룹 수를 사용하였다(추가적인 상세한 설명에 대한 범례 참조). 동물을 무작위로 그룹에 부여하고, 약물 치료의 지식 없이 평가하였다. 미주신경질제 동물을 찰스 리버사(Charles River)(매사추세츠주 월밍턴에 소재)로부터 획득하고 나서, 미주신경질제술 후 15일에 사용하였다.

[0231] 사이아노몰거스 원숭이의 연구를 바텔사(Battelle)(오하이오주 콜럼버스에 소재)에 의해 수행하였다. 앞서 수용하고, 격리시키고 나서, 순응시키고, 나이브(암컷)이거나 최소 6개월 동안 다른 연구에 대해 사용한 적이 없는 11마리 원숭이(7마리 수컷 및 4마리 암컷)를 이용하였다. 연구에서의 사용 전에, 원숭이를 2시간까지 동안 의자 통제에 순응시켰다. 의자 통제를 사용하여 용량 투여 및 혈액 수집을 용이하게 하였다. 동물을 스테인레스 강철 우리에 개별적으로 수용하였다. 원숭이에게 1일 2회 보증된 식이요법을 제공하고 나서, 신선한 물에 임의로 접근시켰다. 동물을 또한 신선한 과일 및/또는 신선한 채로로 보충시켰다. 용량 투여 전에 원숭이를 밤새 금식시

겼다.

[0232] 빈사상태 및 사망률에 대한 관찰을 연구의 지속기간 내내 1일 2회 모든 동물에 대해 수행하였다. 용량 투여 전에 및 혈액 수집 시에 모든 동물에 대해 우리 측면 임상 관찰을 보고하였다.

약동학

래트

[0235] 화합물 A(0.5 내지 100mg/kg)를 경구로, 피하로 또는 정맥내로 투여한 한편, 마바마제핀(화합물 B) 및 화합물 C를 경구로 투여하였다(30mg/kg). 혈액을 꼬리 정맥으로부터 0, 1, 3, 5, 8 및 24시간에 수집하고 나서, 샘플 제조를 앞서 기재한 바와 같이 수행하였다(Sullivan et al. (2007). "Pharmacological characterization of the muscarinic agonist (3R,4R)-3-(3-hexylsulfanyl-pyrazin-2-yloxy)-1-aza-bicyclo[2.2.1]heptane (WAY-132983) in *in vitro* and *in vivo* models of chronic pain." *J Pharmacol Exp Ther* **322**(3): 1294-1304). 혈액을 헤파린 나트륨 중에서 수집하고 나서, 4°C에서 10분 동안 14000rpm에서 원심분리 후에 혈장을 얻었다. 샘플의 분취액(50μl)을 단백질 침전에 의해 추출하고 나서, 150μl의 아세토나이트릴(내부 표준으로서 100ng/ml 와파린을 함유)을 첨가하였다. 피하 투약 후 얻은 샘플을 건조 혈액 스팟 카드(상술) 상에 스팟팅하고 나서, 실온에서 건조시키고, 메탄올/폼산 중에서 3mm 펀치를 추출하고, 정압 하에 증발시키고 나서, 재구성하였다. 혼합물을 2분 동안 진탕시킨 경우 둘 다, 3500rpm에서 5분 동안 원심분리시키고, 이후에 100μl의 상청액을 전달하고 나서, 100μl 물에 첨가하고, 462.1에서 417로의(화합물 A), 462.1에서 417로의(카바마제핀), 462.1에서 417로의(화합물 C) m/z 전이 및 정량 한계 0.5ng/ml를 이용하는 액체 크로마토그래피/질량분석법/질량분석법(PE Sciex API4000)에 의해 평가하였다.

원숭이

[0237] 화합물 A(10 내지 100mg/kg)를 사이아노몰구스 원숭이에 경구로 투여하고 나서, 용량 투여 전에 그리고 용량 투여 후 0.5, 1, 3, 5, 8 및 24시간의 시점에 혈액 표본을 수집하였다. 항응고제로서 삼칼륨 에틸렌-다이아민-테트라아세트산(K3EDTA)을 함유하는 대퇴부 정맥을 통해 혈액을 수집하였다. 전혈을 원심분리시켜 혈장(4°C에서 10분 동안 9000Xg)을 얻었고, 이를 라벨을 붙인 관에 전달하고 나서, -80°C에서 저장하였다. 혈장 교정 표준, 블랭크 및 연구 샘플을 단백질 침전에 의해 처리하였다. 50μl 분취액에, 150μl의 10ng/ml 내부 표준 용액 및 150μl의 아세토나이트릴을 첨가하였다. 정압을 이용하여 혼합물을 용리시키고 나서, 액체 크로마토그래피/질량분석법/질량분석법(m/z 전이 462 내지 417)에 의해 분석하였다. 면적 반응비 및 농도로부터 그림 회귀선 및 교정표준의 피크 면적 반응비를 이용하여 화합물 A 농도를 계산하였다. 초기 분석에서 가장 높은 교정 표준보다 더 높은 화합물 A 농도를 수득한 샘플을 회색시키고 나서, 별개의 실행에서 재분석하였다. 혈장 방법에 대한 정량화 하한(LLOQ)은 대략 0.5ng/ml이고, 정량화 상한(ULOQ)은 50-μl 분취액 샘플을 이용하여 혈장으로부터 추출한 대략 1000ng/ml이다.

위장 통과

[0239] 차콜 식사의 경구 투여를 수반한 공지된 방법에 기반하여 소장 통과를 측정하였다(Gmerek et al. (1986). "Independent central and peripheral mediation of morphine-induced inhibition of gastrointestinal transit in rats." *J Pharmacol Exp Ther* **236**(1): 8-13). 18시간 동안 물에 대한 접근은 자유롭게 하면서 래트를 금식시켰다. 활성 차콜, 밀가루 및 물을 1:2:7.5의 비로 함유하는 차콜 슬러리의 경구 투여(10 ml/kg 경구로) 전에 시험 화합물 또는 비히클을 투약하였다. 차콜 슬러리를 받고 한 시간 후에, 래트를 CO₂ 질식에 의해 안락사시켰다. 위 및 GI 관을 각각의 동물로부터 절개하였다. 전체 위 중량을 기록하고 나서, 소장의 길이(cm)(위에서 맹장까지) 및 차콜의 앞 가장자리까지의 거리(cm)를 측정하였다. 소장 통과 데이터를 이동 거리의 백분율로서 표현한다(즉, 소장 통과% = (이동한 차콜 거리)/(소장의 총 길이(위에서 맹장까지) x 100). 약동학적 데이터(제시하지 않음)에 기반하여 전처리 시간을 결정하였고, 다음과 같았다: 화합물 A, 60분, 화합물 C, 60분; 카바마제핀, 60분. 이전 경험에 기반하여 30분의 전처리 시간으로 몰핀을 투여하였다.

위 배출

[0241] 공지된 방법을 변형하여 시험 식사의 위 배출을 결정하였다(Martinez et al. (1998). "Central CRF inhibits gastric emptying of a nutrient solid meal in rats: the role of CRF2 receptors." *Am J Physiol* **274**(5 Pt 1): G965-970). 밤새(16 내지 18시간) 물에 대한 접근은 자유롭게 하면서 래트를 금식시켰다. 다음날 아침에, 화합물을 투여하고 나서, 동물을 임의로 이용 가능한 사전 칭량한 음식물과 함께 잠자리가 없는 우리에 개별적

으로 수용하고 나서, 2시간 동안 물에 접근시켰다. 이어서, 물 및 음식물을 제거하고 나서, 남은 음식을 재칭량하였다. 삼킨 음식물의 위 배출을 4시간 후에 평가하였다. 동물을 CO₂ 흡입에 의해 안락사시키고 나서, 개흉술을 실시하였다. 복강을 개방하고 나서, 유문 및 분문을 클램핑하고 나서, 위를 제거하였다. 절개한 위를 칭량하고, 이어서, 더 큰 곡률을 따라 개방하고 나서, 수돗물로 런스하고, 약간 건조시키고 나서 재칭량하였다. 위의 총 중량 + 그의 내용물 및 내용물을 제거한 후 위의 중량 사이의 차이에 기반하여 위 내 음식물의 양(그램)을 추정하였다. 섭취한 식사(음식물 섭취)를 2시간 기간의 마지막에 섭식 전과 후 사이의 차이에 의해 결정하였다. 4시간 실험 동안 위 배출을 다음과 같이 나타낸다:

[0242] 위 배출 = [1-(위 함량/음식물 섭취)] X 100.

위 분비

[0244] 금식 동물에서 직접 측정에 의해 위 절편 및 산도를 평가하였다(Melo et al. (2006). "Effect of acid secretion blockade on acute gastric mucosal lesions induced by Tityus serrulatus scorpion toxin in anaesthetized rats." *Toxicon* 48(5): 543-549). 잠자리 없이 와이어 삽입물 상에서 24시간 동안 물에 대한 접근은 자유롭게 하면서 래트를 금식시켰다. 다음날, 모든 래트에 0.5% MC(5mL/kg)를 경구로 투약하여 임의의 잔여 위 내용물을 제거하고, 시험 화합물 또는 비히클을 투여하였다. 동물을 3시간 동안 물을 허용하고 나서, 아이소플루란(O₂ 중의 5%)으로 마취시키고, 개복술을 수행한 다음 유문 및 분문을 단단히 결찰시켰다. 결찰 후에, 위를 제거하고 나서, 래트를 참수에 의해 즉시 안락사시켰다. 더 큰 곡률을 따라 위를 개방하고 나서, 위액을 에펜도르프관에 수집하고, 원심분리시켰다(10 x 1000g에 5분). 지표 막대 상에 직접 위액을 피펫팅함으로써 pH를 결정하였다(Whatman, Panpeha Plus, pH0-14). 데이터를 평균 용적 및 평균 pH로서 나타낸다.

결과 분석

[0246] 결과 분석. 데이터를 평균 ± SEM으로서 나타낸다. 그래프-패드 프리즘(Graph-Pad Prism)(미국 캘리포니아주 샌디에이고에 소재한 그래프패드 소프트웨어 인코포레이티드(GraphPad Software Inc.))를 이용하여 IC₅₀ 값을 결정하였다. 윈놀린 프로페셔널(WinNonlin Professional) 4.1(미국 캘리포니아주 마운틴뷰에 소재한 파르사이트사(Pharsight))을 이용하는 비구획 접근에 의해 약동학 매개변수를 계산하였다. 일원(위장 통과, 위 배출 및 위 분획), 이원 ANOVA(체중) 또는 본페로니 사후검정(Bonferroni's post-test)(위장관 통과, 체중 및 위장 분비)과 함께 스튜던트 독립표본 t-검정(미주신경절제된 동물) 또는 보고되는 교차 그룹 비교(모든 치료군 대비히클)와 함께 그래프패드 프리즘을 이용하는 던넷 다중 비교 사후 검정(위 배출)을 이용하여 비전환 데이터에 대해 통계학적 유의도를 결정하였다. 후속적인 최소 유의도 차이 분석에 의해 유의한 효과를 추가로 분석하였다. 유의 수준을 P < 0.05로 설정하였다.

실시예 1

경구 투여 후 위 배출에 대한 화합물 A의 효과

[0249] 수컷, 스프래그 둘리 래트(각각 체중이 229 내지 264g이고, 시험 그룹당 4마리 래트)를 밤새(19시간) 금식시켰다. 이어서, 래트에 10mg/kg, 30mg/kg 또는 100mg/kg의 화합물 A를 0.5% MC 또는 카프리올:솔루톨:폴리에틸렌글리콜(CSP) 비히클과 함께 또는 0.5% MC와 함께 또는 CSP 비히클 단독으로 경구 투여하였다. 이어서, 래트를 개개의 잠자리가 없는 우리에 넣고 나서, 사전 칭량한 음식 및 물에 대해 2시간 동안 임의로 접근을 허용하였다. 이어서, 음식물 및 물을 제거하고 나서, 음식물을 재칭량하였다. 이어서, 래트를 안락사시키고 위 및 위 내용물을 분석함으로써 4시간 후에 위 배출을 평가하였다. ***P<0.001을 적절한 비히클과 비교하는 본페로니 다중 비교 검정(Bonferroni Multiple Comparisons Test)을 이용하여 일원 ANOVA에 의해 위 배출 데이터를 분석하였다. 데이터를 평균 + 평균의 표준 오차(S.E.M)로서 나타낸다. 4시간에 위 배출% = (1-(위 내용물/음식물 섭취)) x 100. *P<0.05 및 **P<0.01을 적절한 비히클과 비교하는 본페로니 다중 비교 검정을 이용하여 일원 ANOVA에 의해 위 중량 데이터를 분석하였다. 데이터를 평균 + S.E.M.으로서 나타낸다.

[0250] 도 1A 및 도 1B는 화합물 A의 경구 투여 후 시험 동물의 위 배출%에 대해 그리고 위 중량에 대한 투약 및 비히클 효과의 그래프 도시이다.

[0251] 도 1A 및 도 1B는 화합물 A의 증가된 투약량이 위 배출의 증가된 저해 및 증가된 위 중량과 상관관계가 있다는 것을 도시한다. 위 배출 및 위 중량 증량에 대한 더 큰 저해 효과는 0.5% MC 비히클과 비교하여 CSP 비히클에 의해 관찰되었다.

[0252] **실시예 2**

[0253] **피하 및 경구 투여 후 위 배출에 대한 화합물 A의 효과**

[0254] 수컷, CD1 마우스(체중이 각각 30 내지 36g이고, 시험 그룹당 6마리 마우스)를 밤새(19시간) 금식 시켰다. 이어서, 마우스를 3mg/kg의 화합물 A를 25% HPBCD 비히클과 함께, 25% HPBCD 비히클 단독으로 피하 투여하고, 100mg/kg의 화합물 A를 0.5% MC 비히클과 함께, 또는 0.5% MC 비히클 단독으로 경구 투여하였다. 이어서, 마우스를 개개의 잠자리가 없는 우리에 넣고 나서, 사전 칭량한 음식 및 물에 대해 2시간 동안 임의로 접근을 허용하였다. 이어서, 음식물 및 물을 제거하고 나서, 음식물을 재칭량하였다. 마우스를 안락사시키고 위 및 위 내용물을 분석함으로써 4시간 후에 위 배출을 평가하였다. *P<0.05 및 ***P<.001을 평균 + S.E.M.으로서 나타낸 독립 표본 t-검정을 이용하여 데이터를 분석하였다. 4시간에 위 배출% = $(1 - (\text{위 내용물}/\text{음식 흡수})) \times 100$. 100mg/kg 그룹으로부터의 한 마리 마우스를 분석으로부터 제외하였는데, 이는 임의의 음식물을 소모하지 않고, 표준 편차가 평균으로부터 2 초파이기 때문이다.

[0255] 도 2a는 위 배출의 백분율에 대한 화합물 A 투약 효과를 나타낸다. 화합물 A의 0.5% MC 비히클과 함께 경구 투여와 화합물 A의 25% HPBCD 비히클과의 피하 투여는 둘 다 위 배출을 저해한다.

[0256] 도 2b 및 도 2c는 시험 동물의 위 중량 및 음식물 섭취 각각에 대한 화합물 A 투약 효과를 나타낸다. 경구 투여된 0.5% MC 중의 100mg/kg 투약량 화합물에 대해 위 중량 증가가 관찰되었다.

[0257] **실시예 3**

[0258] **위 배출, 음식물 섭취 및 전신 체중에 대한 화합물 A의 반복 투여 효과**

[0259] 수컷, 스프래그 돌리 래트(체중이 각각 240 내지 283g이고, 시험군 당 5 내지 6마리 래트)에 3mg/kg, 10mg/kg 또는 30mg/kg의 화합물 A를 0.5% MC 비히클과 함께 또는 0.5% MC 비히클 단독으로 5일 동안 1일 1회 경구 투여하고, 이어서, 밤새 금식시켰다. 이어서, 래트를 제6일에 다시 투약하고 나서, 개개의 잠자리가 없는 우리에 넣고 나서, 사전 칭량한 음식 및 물에 대해 2시간 동안 임의로 접근을 허용하였다. 이어서, 음식물 및 물을 제거하고 나서, 음식물을 재칭량하였다. 일원 ANOVA 다음에, 던넷 다중 비교 검정을 이용하여 데이터를 분석하고, 여기서 *P<0.05를 적절한 비히클과 비교하였다. 데이터를 평균 + S.E.M.으로서 나타낸다. 4시간에 위 배출% = $(1 - (\text{위 내용물}/\text{음식물 섭취})) \times 100$.

[0260] 6일 동안 1일 1회로 화합물 A의 반복된 경구 투여 후 위 배출은 위 배출%를 저해하였다. 용량 의존도는 위 배출에서(도 3a) 그리고 음식물 섭취에서(도 3b) 추가적인 감소가 관찰되지 않은 후에 10mg/kg에서 중단된다. 체중(위 배출의 결정 전 밤새 금식의 잠재적 혼동을 피하기 위해 제5일에 측정한 바와 같음)은 모든 화합물 A 투약량 수준에 대해 감소되었다. 30mg/kg 투약량에 대해 가장 큰 체중 감소가 관찰되었다(도 3c). 비히클 처리 동물은 5일에 걸쳐 15.8g 증가되었지만, 30mg/kg의 화합물 A로 처리한 동물은 평균 체중 감소가 6.3g이었다(도 3d). 총 체중 백분율로서 표현하면, 비히클 처리 동물은 5.9% 증가된 반면, 화합물 A(30mg/kg) 처리 동물은 2.6% 감소되었다(도 3c).

[0261] 실시예 3은 6일 동안 화합물 A의 반복 투여가 음식물 섭취 감소 및 체중 감소를 수반하는 위 배출의 감소를 생성한다는 것을 나타낸다.

[0262] **실시예 4**

[0263] **피하 투여 후 위 배출에 대한 카바마제핀의 효과**

[0264] 수컷, 스프래그 돌리 래트(각각 체중이 235 내지 268g이고, 시험 그룹당 4 내지 6마리 래트)를 밤새(19시간) 금식시켰다. 이어서, 래트에 10mg/kg, 30mg/kg 또는 100mg/kg의 카바마제핀(화합물 B)을 25% HPBCD 비히클과 함께 또는 25% HPBCD 비히클 단독으로 피하로 투여하였다. 일부 시험 동물은 투약하지 않았다(즉, 나이브). 이어서, 래트를 개개의 잠자리가 없는 우리에 넣고 나서, 사전 칭량한 음식 및 물에 대해 2시간 동안 임의로 접근을 허용하였다. 이어서, 음식물 및 물을 제거하고 나서, 음식물을 재칭량하였다. 일원 ANOVA 다음에, 던넷 다중 비교 검정을 이용하여 데이터를 분석하고, 여기서 ***P<0.001을 적절한 비히클과 비교하였다. 데이터를 평균 + S.E.M.으로서 나타낸다. 4시간에 위 배출% = $(1 - (\text{위 내용물}/\text{음식물 섭취})) \times 100$.

[0265] 도 4a는 실시예 4로부터의 래트에서 위 배출%에 대해 25% HPBCD 비히클과 함께 화합물 B의 피하 투약의 효과를 나타낸다. 도 4b 및 도 4c는 실시예 4에서 시험 동물의 위 중량 및 음식물 섭취 각각에 대해 25% HPBCD 비히클과 함께 화합물 B의 피하 투약 효과를 나타낸다. 도 4a는 화합물 B가 나이브 시험 동물 또는 비히클 단독으로

투여한 시험 동물과 비교할 때 위 배출%를 저해한다는 것을 도시한다. 위 배출 저해의 효능은 화합물 B 투약량을 증가시킴에 따라 증가된다. 음식물 섭취는 화합물 B 투약량이 증가됨에 따라 감소된다(도 4c). 위 중량 증가는 대조군에 비해 100mg/kg에서 관찰되었다.

[0266] 화합물 A는 동일한 투약량에서 화합물 B보다 더 큰 위 배출 저해를 도시하였다.

실시예 5

경구 투여 후 위 배출에 대한 카바마제핀의 효과

수컷, 스프래그 돌리 래트(각각 체중이 238 내지 274g이고, 시험 그룹당 6마리 래트)를 밤새(19시간) 금식시켰다. 이어서, 래트에 30mg/kg, 100mg/kg 또는 300mg/kg의 카바마제핀(화합물 B)을 0.5% MC 비히클과 함께 또는 0.5% MC 비히클 단독으로 경구로 투여하였다. 이어서, 래트를 개개의 잠자리가 없는 우리에 넣고 나서, 사전 칭량한 음식 및 물에 대해 2시간 동안 임의로 접근을 허용하였다. 이어서, 음식물 및 물을 제거하고 나서, 음식물을 재칭량하였다. 일원 ANOVA 다음에, 던넷 다중 비교 검정을 이용하여 데이터를 분석하고, 여기서 *P<0.05 및 ***P<0.001을 적절한 비히클과 비교하였다. 데이터를 평균 + S.E.M으로서 나타낸다. 4시간에 위 배출% = (1-(위 내용물/음식물 섭취)) x 100.

[0270] 도 5a 내지 도 5c는 실시예 5로부터의 래트에서 위 배출%, 위 중량, 및 음식물 섭취 각각에 대한 0.5% MC 비히클과 함께 화합물 B의 경구 투약 효과를 나타낸다.

[0271] 실시예 5 및 대응하는 도면은 카바마제핀의 경구 투여가 비히클 단독 투여에 비해 위 배출을 저해하고, 위 중량을 증가시키며, 시험 동물에서 음식물 섭취를 감소시킨다는 것을 도시한다. 위 배출을 저해하고, 위 중량을 증가시키며, 음식물 섭취를 감소시키는 화합물 B의 효능은 투약량 의존적이다. 따라서, 투약량이 증가함에 따라 효능은 증가된다.

[0272] 실시예 4와 5 사이의 비교는 동일한 투약량의 화합물 B를 0.5% MC 비히클과 함께 경구 투여할 때, 25% HPBCD 비히클과 함께 피하로 투여될 때보다 위 저해%에 대해 수치적으로 더 강력하다는 것을 도시한다. 동일하지 않은 노출이 다양한 투여 경로로부터 초래될 수 있지만, 경구 투여는 피하보다 덜 강력하고 본 명세서에 도시한 것과 반대가 아닌 것으로 예상된다.

[0273] 그럼에도 불구하고, 화합물 A는 화합물 B과 비교할 때(유사한 투약량, 투여 경로 및 유사한 비히클에도 불구하고) 더 큰 위 배출 저해 효능이 남아있다.

실시예 6

경구 및 피하 투여 후 위 배출에 대한 화합물 C의 효과

수컷, 스프래그 돌리 래트(각각 체중이 235 내지 276g이고, 시험 그룹당 4 내지 6마리 래트)를 밤새(19시간) 금식시켰다. 이어서, 래트에 10mg/kg, 30mg/kg 또는 100mg/kg의 화합물 C를 0.5% MC 비히클과 함께 또는 0.5% MC 비히클 단독을 경구 투여하거나 또는 10mg/kg, 30mg/kg 또는 100mg/kg의 화합물 C를 25% HPBCD 비히클과 함께 또는 25% HPBCD 비히클 단독으로 피하 투여하였고, 경구와 피하 투여 사이의 노출은 동일하지 않았다. 일부 시험 동물은 투약하지 않았다(즉, 나이브). 이어서, 래트를 개개의 잠자리가 없는 우리에 넣고 나서, 사전 칭량한 음식 및 물에 대해 2시간 동안 임의로 접근을 허용하였다. 이어서, 음식물 및 물을 제거하고 나서, 음식물을 재칭량하였다. 이어서, 래트를 안락사시키고 위 및 위 내용물을 분석함으로써 4시간 후에 위 배출을 평가하였다. 일원 ANOVA 다음에 던넷 다중 비교 검정(*P<0.05)을 이용하여 각각의 비히클에 대해 데이터를 독립적으로 분석하였다. 데이터를 평균 + S.E.M으로서 나타낸다. 4시간에 위 배출% = (1-(위 내용물/음식물 섭취)) x 100.

[0277] 도 6a 내지 도 6c는 실시예 6로부터의 래트에서 위 배출%, 위 중량 및 음식물 섭취에 대한 투여 유형, 비히클 및 화합물 C의 투약 효과를 나타낸다.

[0278] 도 6a 내지 도 6c는 나이브 동물 또는 비히클을 단독으로 투여한 동물에 비해 100mg/kg의 화합물 C의 경구 투여가 위 배출%를 저해하고, 위 중량을 증가시키며, 음식물 섭취를 감소시킨다는 것을 도시한다. 더 낮은 투약량의 화합물 C(예를 들어, 10mg/kg 및 30mg/kg 투약량)의 경구 투여는 음식물 섭취를 감소시켰지만(도 6c) 위 배출% 또는 위 중량에 영향을 미치지 않는다.

[0279] 비교하면, 시험한 화합물 C의 모든 투약량의 피하 투여는 나이브 동물 또는 비히클 단독을 투여한 동물에 비해 위 중량 및 음식물 섭취를 감소시켰다. 그러나, 화합물 C의 피하 투여는 본 명세서에 투여한 투약량에서 위 배출%를 저해하지 않았다(도 6a, 10mg/kg).

[0280] 화합물 A, B와 C 사이의 비교는 동일한 투약량 및 동일한 투여 경로(예컨대, 0.5% MC 비히클과 함께 경구 투여 또는 25% HPBCD 비히클과 함께 피하 투여)에서, 화합물 C가 더 낮은 투약량에서 위 배출 저해에 대해 가장 적은 효능이라는 것을 도시한다.

실시예 7

경구 투여 용량 확장 후 위 배출에 대한 화합물 C의 효과

[0283] 수컷, 스프래그 돌리 래트(각각 체중이 239 내지 276g이고, 시험 그룹당 6 내지 13마리 래트)를 밤새(19시간) 금식시켰다. 이어서, 래트에 10mg/kg, 30mg/kg, 100mg/kg 또는 300mg/kg(화합물 C)을 0.5% MC 비히클과 함께 또는 0.5% MC 비히클 단독으로 경구로 투여하였다. 이어서, 래트를 개개의 잠자리가 없는 우리에 넣고 나서, 사전 칭량한 음식 및 물에 대해 2시간 동안 임의로 접근을 허용하였다. 이어서, 음식물 및 물을 제거하고 나서, 음식물을 재칭량하였다. 이어서, 래트를 암락사시키고 위 및 위 내용물을 분석함으로써 4시간 후에 위 배출을 평가하였다. 일원 ANOVA 다음에, 던넷 다중 비교 검정을 이용하여 데이터를 분석하고, 여기서 *P<0.05 및 ***P<0.001을 적절한 비히클과 비교하였다. 데이터를 평균 + S.E.M으로서 나타낸다. 4시간에 위 배출% = (1-(위 내용물/음식물 섭취)) x 100. 두 연구로부터의 데이터를 조합한다.

[0284] 도 7a 내지 도 7c는 실시예 7로부터의 래트에서 위 배출%, 위 중량 및 음식물 섭취 각각에 대한 화합물 C의 경구 투약 효과를 나타낸다. 실시예 6은 화합물 C에 대한 낮은 효능을 도시하였기 때문에, 투약량은 제공된 실시 예에서 300mg/kg까지 확장되었다.

[0285] 실시예 7 및 그의 대응하는 도면은 비히클 단독을 투여한 시험 동물에 비해 시험 동물에서 화합물 C가 위 배출을 저해하고(100mg/kg 및 300mg/kg), 음식물 섭취를 감소시키며, 위 중량을 증가시킨다는(100mg/kg 및 300mg/kg) 것을 나타낸다. 투약량이 증가함에 따라 화합물 C의 효능은 증가된다.

실시예 8

복강내 투여 후 위 배출에 대한 화합물 D의 효과

[0288] 수컷, 스프래그 돌리 래트(각각 체중이 239 내지 273g이고, 시험 그룹당 6마리 래트)를 밤새(19시간) 금식시켰다. 이어서, 래트에 10mg/kg, 30mg/kg 또는 100mg/kg의 화합물 D를 25% HPBCD 비히클과 함께 또는 25% HPBCD 비히클 단독으로 복강내로 투여하였다. 이어서, 래트를 개개의 잠자리가 없는 우리에 넣고 나서, 사전 칭량한 음식 및 물에 대해 2시간 동안 임의로 접근을 허용하였다. 이어서, 음식물 및 물을 제거하고 나서, 음식물을 재칭량하였다. 이어서, 래트를 암락사시키고 위 및 위 내용물을 분석함으로써 4시간 후에 위 배출을 평가하였다. 일원 ANOVA 다음에, 던넷 다중 비교 검정을 이용하여 데이터를 분석하고, 여기서 **P<0.01을 적절한 비히클과 비교하였다. 데이터를 평균 + S.E.M으로서 나타낸다. 4시간에 위 배출% = (1-(위 내용물/음식물 섭취)) x 100.

[0289] 도 8a 내지 도 8c는 실시예 8로부터의 래트에서 위 배출%, 위 중량 및 음식물 섭취 각각에 대한 화합물 D의 복강내 투약 효과를 나타낸다.

[0290] 실시예 8 및 그의 대응하는 도면은 비히클 단독을 투여한 시험 동물에 비해 시험 동물에서 화합물 D가 위 배출을 저해하고(도 8a), 음식물 섭취(도 8c)를 감소시키며, 위 중량을 증가시킨다는(도 8b, 10mg/kg 및 100mg/kg) 것을 나타낸다. 투약량이 증가함에 따라 화합물 D의 효능은 증가된다.

[0291] 화합물 D는 유사한 투약량, 투여 경로 및 비히클에서 화합물 B 및 C보다 더 큰 위 배출 저해를 나타내었다. 0.5% MC 비히클과 함께 화합물 A의 경구 투약은 (이 관찰이 100mg/kg에서 뒤집히기는 하지만) 더 낮은 투약량 (예를 들어, 10mg/kg 및 30mg/kg)에서 더 큰 위 배출 저해 효능을 가진다. CSP 비히클과 함께 화합물 A의 피하 투약은 시험되는 모든 투약량 전체적으로 25% HPBCD 중의 화합물 D에 비해 더 큰 위 배출 저해 효능을 유지한다.

실시예 9

나트륨 통로의 차단은 위 배출을 감소시키고 위 중량을 증가시킨다

[0294] 실시예 1, 5 및 7의 결과는 다수의 섭취한 음식이 4시간 후에 위에서 유지되는 방법을 결정함으로써 위 배출에 대한 Nav 통로 차단 효과를 시험하였다. 비히클로 시험한 동물에서 대략 50%의 섭취된 식품 중량이 위 내에 남아있었다(그리고 50%는 배출되었다). 더 높은 백분율의 섭취한 식사가 위 내에 남아있도록 위 배출에서 모두 3 가지의 Nav 차단제가 용량 의존적이고 통계학적으로 유의한 감소를 초래하였다(도 1a, 도 5a 및 도 7a). 용량 및 노출이 증가되는 각각의 경우에 시험한 가장 큰 용량에서 위 배출이 0 미만(음의 수)인 지점까지 효과가 증

가되었는데, 이는 위 내용물의 중량이 섭취한 음식물의 중량을 초과하였고; 이는 위 및/또는 잔여 섭취 물의 중량으로부터의 증가된 위 분비에 기인할 가능성이 있다는 것을 나타낸다(섭취한 음식물과 복합될 가능성이 있음).

[0295] 화합물 A는 경구로 시험되는 가장 높은 용량(10mg/kg) 후에 매우 큰 감소(대략 0% 비음까지 감소됨)가 관찰되는 가장 높은 생체내 효능을 나타내었다. 피하로 투여할 때, 화합물 A는 또한 위 배출의 감소를 생성하였지만, 그러나, 경구 투여에 비해 효능의 3 내지 10배 증가를 주목하였다(도 1A). 위장 통과 분석에서 관찰한 발견과 일치되게, 모두 3가지 화합물은 또한 이 분석에서 위 중량의 증가를 생성하였다(도 1B, 도 5b 및 도 7b).

[0296] 실시예 10

[0297] 위 분비에 대한 화합물 A의 효과

[0298] 수컷, 스프래그 돌리 래트(각각 체중이 254 내지 270g이고, 시험 그룹당 6마리 래트)를 잡자리 없이 와이어 삽입물 상에서 밤새(24시간) 금식시켰다. 래트에 0.5% MC 비히클을 처음에 경구 투여하고, 이어서, 25% HPBCD 비히클과 함께 또는 25% HPBCD 비히클 단독으로 3mg/kg 또는 10mg/kg의 화합물 A와 함께 피하 주사하였다. 시험 동물에게 3시간 동안 물을 주지않고, 이어서, 아이소플루란으로 마취시키고 나서, 유문과 분문을 단단히 결찰시켰다. 이어서, 위를 제거하고 나서, 래트를 안락사시켰다. 위액을 위로부터 제거하고 나서, 가장 큰 곡률을 따라 절단함으로써 에펜도르프 관에 수집하고, 원심분리로 회전시켰다. *P<0.05 및 **P<0.01을 적절한 비히클과 비교하는 본폐로니 다중 비교 검정을 이용하여 일원 ANOVA에 의해 위 분비 데이터를 분석하였다. 데이터를 평균 + S.E.M.으로 나타낸다. PH 데이터를 던넷 다중 비교 검정을 이용하여 일원 ANOVA에 의해 분석하였다. 데이터를 평균 + S.E.M.으로서 나타낸다.

[0299] 도 9a 내지 도 9b는 실시예 10으로부터의 래트에서 위 분비물의 용적 및 pH에 대한 0.5% MC의 경구 용량 후 25% HPBCD 비히클과 함께 화합물 A의 피하 투약 효과를 나타낸다. 화합물 A의 투약량이 증가함에 따라 위 분비물의 용적은 증가되는 반면, pH 또는 산도는 영향받지 않고 남아있다.

[0300] 실시예 11

[0301] 위 배출의 화합물 A 유도 저해에 대한 아테놀룰 전처리 효과

[0302] 수컷, 스프래그 돌리 래트(각각 체중이 226 내지 254g이고, 시험 그룹당 6마리 래트)를 밤새(19시간) 금식시켰다. 래트에 0.5% MC 비히클과 함께 10mg/kg 아테놀룰 또는 0.5% MC 비히클 단독을 경구 투여하고, 이어서, 25% HPBCD 비히클과 함께 3mg/kg 화합물 A 또는 25% HPBCD 비히클 단독을 피하 투여하였다. 이어서, 래트를 개개의 잡자리가 없는 우리에 넣고 나서, 사전 칭량한 음식 및 물에 대해 2시간 동안 임의로 접근을 허용하였다. 이어서, 음식물 및 물을 제거하고 나서, 음식물을 재칭량하였다. 이어서, 래트를 안락사시키고 위 및 위 내용물을 분석함으로써 4시간 후에 위 배출을 평가하였다. 일원 ANOVA 다음에, *P<0.05 및 **P<0.01으로 비히클 + 비히클 조합과 비교하는 던넷 다중 비교 검정을 이용하여 데이터를 분석하였다. 데이터를 평균 + S.E.M.으로서 나타낸다. 4시간에 위 배출% = (1-(위 내용물/음식물 섭취)) x 100.

[0303] 도 10a 내지 도 10c는 실시예 11로부터의 래트에서 위 배출%, 위 중량, 및 음식물 섭취에 대한 0.5% MC 비히클, 25% HPBCD, 아테놀룰 및 화합물 A의 다양한 투약 조합 효과를 나타낸다.

[0304] 실시예 11 및 그의 대응하는 도면은 아테놀룰 베타 차단이 위 배출에 대한 화합물 A의 효과를 약화시키지 않는다는 것을 나타낸다. 아테놀룰 및 화합물 A는 위 배출%를 독립적으로 저해하지만, 아테놀룰과 화합물 A의 조합은 위 배출%를 훨씬 더 저해한다(도 10a). 아테놀룰과 함께 화합물 A의 위 중량 및 음식물 섭취는 화합물 A 단독과 비슷하다.

[0305] 실시예 12

[0306] 화합물 A 유도 위 배출에 대한 테라조신 전처리 효과

[0307] 수컷, 스프래그 돌리 래트(각각 체중이 218 내지 263g이고, 시험 그룹당 8마리 래트)를 밤새(19시간) 금식시켰다. 래트에 0.5% MC 비히클과 함께 30mg/kg 테라조신 또는 0.5% MC 비히클 단독을 경구로 투여하였다. 30분 후에, 래트에 25% HPBCD 비히클과 함께 3mg/kg 화합물 A 또는 25% HPBCD 비히클 단독을 피하 투여하였다. 이어서, 래트를 개개의 잡자리가 없는 우리에 넣고 나서, 사전 칭량한 음식 및 물에 대해 2시간 동안 임의로 접근을 허용하였다. 이어서, 음식물 및 물을 제거하고 나서, 음식물을 재칭량하였다. 일원 ANOVA 다음에, 던넷 다중 비교 검정을 이용하여 데이터를 분석하고, 여기서 ***P<0.001을 적절한 비히클과 비교하였다. 데이터를 평균 + S.E.M.

으로서 나타낸다. 4시간에 위 배출% = (1-(위 내용물/음식물 섭취)) x 100.

[0308] 도 11a 내지 도 11c는 실시예 12로부터의 래트에서 위 배출%, 위 중량, 및 음식물 섭취에 대한 0.5% MC 비히클, 25% HPBCD, 테라조신 및 화합물 A의 다양한 투약 조합 효과를 나타낸다.

[0309] 실시예 12 및 그의 대응하는 도면은 테라조신이 위 배출에 대한 화합물 A의 효과를 약화시키지 않는다는 것을 나타낸다. 화합물 A는 위 배출%를 독립적으로 저해하지만, 테라조신과 화합물 A의 조합은 놀랍게도 위 배출%를 훨씬 더 저해한다(도 11a).

[0310] 화합물 A와 테라조신의 조합은 감소된 음식물 섭취를 초래하였다(도 11c). 감소된 음식물 섭취량은 화합물 A에 기인하는 음식물 섭취 감소와 함께 테라조신에 기인하는 음식물 섭취의 추가적인 감소에 근접한다.

[0311] 조합을 위한 위 중량의 증가는 화합물 A 단독에 대해 나타난 증가보다 더 낮지만, 화합물 A와 테라조신의 조합은 비히클 단독을 투여한 래트에 비해 증가된 위 중량을 초래한다(도 11b).

실시예 13

위 배출의 화합물 A 유도 저해에 대한 미주신경절제술 효과

[0314] 수컷, 스프래그 돌리 미주신경절제 래트(찰스 리버, 시험 그룹당 각각 205 내지 323g의 무게가 나가고, 8 내지 10마리 래트) 및 나이브 래트(할란(Harlan); 시험 그룹당 각각 242 내지 284g의 무게가 나가고, 7마리 래트)를 밤새 금식시켰다(19시간). 이어서, 래트를 0.5% MC 비히클과 함께 100mg/kg의 화합물 A 또는 0.5% MC 비히클 단독으로 경구 투여하였다. 이어서, 래트를 개개의 잠자리가 없는 우리에 넣고 나서, 사전 청량한 음식 및 물에 대해 2시간 동안 임의로 접근을 허용하였다. 이어서, 음식물 및 물을 제거하고 나서, 음식물을 재청량하였다. 래트를 안락사시키고 위 및 위 내용물을 분석함으로써 4시간 후에 위 배출을 평가하였다. ANOVA를 이용하여 그룹 간의 통계학적 차이를 포착하였다. 독립표본 t-검정을 이용하는 분석은 ***P<0.0001을 나타낸다. 데이터를 평균 + S.E.M으로서 나타낸다. 4시간에 위 배출% = (1-(위 내용물/음식물 섭취)) x 100.

[0315] 도 12a 내지 도 12c는 실시예 13의 래트에서 위 배출%, 위 중량 및 음식물 섭취에 대한 미주신경절제 및 나이브 시험 동물에서 화합물 A 투약 효과를 나타낸다.

[0316] 실시예 13 및 그의 대응하는 도면은 화합물 A와 함께 미주신경절제술이 위 배출의 저해에 대한 수치적으로 추가적인 효과를 가졌지만, 통계학적으로 유의한 효과는 없다는 것을 나타낸다. 음식물 섭취는 화합물 A의 투여 시 미주신경절제와 나이브 대상체 둘 다에서 저해된다(도 12c).

실시예 14

피하 투여 후 위 배출에 대한 테트로도톡신의 효과

[0319] 수컷, 스프래그 돌리 래트(각각 체중이 300 내지 354g이고, 시험 그룹당 6마리 래트)를 밤새(19시간) 금식시켰다. 이어서 래트에 멸균수 비히클과 함께 3μg/kg, 6μg/kg 또는 10μg/kg의 테트로도톡신(TTX) 또는 멸균수 비히클 단독을 피하 투여하였다. 이어서, 래트를 개개의 잠자리가 없는 우리에 넣고 나서, 사전 청량한 음식 및 물에 대해 2시간 동안 임의로 접근을 허용하였다. 이어서, 음식물 및 물을 제거하고 나서, 음식물을 재청량하였다. 이어서, 래트를 안락사시키고 위 및 위 내용물을 분석함으로써 4시간 후에 위 배출을 평가하였다. 일원 ANOVA 다음에, 던넷 다중 비교 검정을 이용하여 데이터를 분석하고, 여기서 *P<0.05를 적절한 비히클과 비교하였다. 데이터를 평균 + S.E.M으로서 나타낸다. 4시간에 위 배출% = (1-(위 내용물/음식물 섭취)) x 100.

[0320] 도 13a 내지 도 13c는 실시예 14로부터의 래트에서 위 배출%, 위 중량 및 음식물 섭취 각각에 대한 TTX의 피하 투약 효과를 나타낸다.

[0321] 실시예 14 및 그의 대응하는 도면은 TTX가 비히클 단독을 투여한 시험 동물에 비해 위 배출을 저해하고(도 13a, 10μg/kg), 식품 섭취를 감소시킨다는 것을 나타낸다(도 13c).

실시예 15

메커니즘 연구

[0324] 위장 기능에 대한 화합물의 작용 메커니즘을 조사하기 위해, 3가지 접근을 사용하였다. 1) 공지된 아드레날린 수용체 길항제와의 조합; 2) 미주신경절제술에 의해 생성된 것에 효과가 추가되었는지 여부의 결정 및; 3) 원형 Nav 차단제 TTX 효과의 결정.

- [0325] 조합 연구에서, 두 화합물을 경구 투여에 의해 투여한 것의 잠재적 교란(confound)을 피하기 위해 화합물 A를 피하로 투여하였다. 알파 1 및 베타 2 아드레날린 수용체의 테라조신 및 아테놀롤, 길항제를 각각 화합물 A와 동시에 투여하고 나서, 위 배출을 상기 기재한 바와 같이 평가하였다.
- [0326] 테라조신도 아테놀롤 단독도 위 배출에 대해 유의한 효과가 없었고, 화합물 A와 함께 공동투여할 때 화합물 A에 의해 생성되는 위 배출의 감소에 대해 통계학적으로 유의한 효과를 생성하지 않았다(도 11a 및 도 11b). 그렇게 해서, 본 발명자들은 화합물 A의 효과가 아드레날린 수용체를 통해 매개되지 않았다는 것을 추측하였다.
- [0327] 미주신경절제술은 위 배출을 저해하는 것으로 알려져 있고(Sheiner, Quinlan et al. 1980) 그렇게 해서, 본 발명자들은 화합물 A의 효과가 미주신경의 횡단에 의해 생성되는 위 배출과 상가적인지의 여부를 알아보는 것은 흥미가 있었다. 미주신경절제술은 위 배출의 큰 감소 및 위 중량의 동시적인 증가를 생성하였다(도 12a 및 도 12b). 단독으로 투약할 때, 화합물 A는 또한 나이브 동물에서 통계학적으로 유의한 위 배출의 감소 및 위 중량의 증가를 생성하였다(도 12a 및 도 12b). 화합물 A가 미주신경절제술후 동물에게 투여될 때, 위 배출 및 위 중량에 대해 얻어진 효과는 미주신경절제술 단독과 통계학적으로 유의하게 다르지 않았다(도 12a 및 도 12b). 이들 결과는 화합물 A가 신경계를 통해 그의 효과를 매개한다는 것을 시사한다.
- [0328] 최종적으로, Nav 통로의 연루를 확인하기 위해, 본 발명자들은 원형 Nav 차단제 TTX를 시험하였고; 10 μ g/kg에서 피하로 투여할 때 이 화합물은 경구로 투여한 30mg/kg의 화합물 A에 의해 달성된 것과 비슷한 위 배출의 통계학적으로 유의한 감소를 생성하였다(도 13a). 추가로 TTX는 음식물 섭취의 용량 의존적 감소를 생성하였다(도 13c). 종합하면, 이들 데이터는 화합물 A가 Nav 통로를 통해 그의 효과를 매개한다는 것을 시사한다.
- [0329] **실시예 16**
- [0330] **위장 통과에 대한 나트륨 통로 차단제의 효과**
- [0331] 차콜 식사 분석을 이용하여 위장 통과에 대한 Nav 통로 차단제의 효과(도 14)를 시험하였다. 이 분석에서, 비히클의 투여 후 차콜 식사의 선행 구간은 소장의 총 길이의 대략 75%에 이른다. 화합물 B 카바마제핀에 대해 감소된 경향이 관찰되었지만, 위장 통과의 통계학적으로 유의한 감소가 화합물 A, B 또는 C에 대해 관찰되지 않았다(도 14c). 대조적으로, 양성 대조군, 몰핀(10mg/kg, s.c.)은 35% 미만으로 위장 통과를 유의하게 감소시켰다(도 14a, 도 14c 및 도 14e, 검정색 칼럼).
- [0332] 몰핀은 또한 대상체의 위 중량을 대략 4.5g(비히클 단독, 흰색 칼럼)으로부터 평균 7g 초과까지 증가시켰다(도 14b, 도 14d, 및 도 14f). 그러나, 위장 통과와 달리, 모두 3가지 Nav 차단제(화합물 A, B 및 C)는 비히클 처리 동물에 비해 위 중량의 통계학적으로 유의한 증가를 생성하였다(도 14b, 도 14d 및 도 14f). 카바마제핀(화합물 B)은 30mg/kg만큼 낮은 용량에서 위 중량에 대해 효과를 갖는 본 실시예에서 가장 강력하였다. 비교하면, 화합물 A 및 화합물 C는 투약량 수준 100mg/kg에서만 위 중량에 대해 상당한 효과를 가졌다.
- [0333] **실시예 17**
- [0334] **나트륨 통로의 차단은 H⁺/K⁺ ATP 분해효소(양성자 펌프)를 통해 매개되지 않은 위 분비를 증가시킨다**
- [0335] 위 분비의 증가는 위 배출의 감소를 초래할 수 있다(Hunt 1983). 이를 고려하면, 실시예 17은 화합물 A가 위 분비 및 pH에 대해 효과를 갖는지의 여부, 그렇다면, 이 효과가 양성자 펌프 저해제를 이용하여 반전될 수 있는지의 여부를 평가하였다(도 15). 이 실시예는 10mg/kg의 화합물 A의 피하 투여 3시간 후에 위 분비물의 용적 및 pH를 측정하였다. 동물에 이 시간 동안 물을 제공하지 않았다.
- [0336] 화합물 A 단독은 비히클 단독을 투여한 대상체로부터 초래된 값에 비해 위 분비액 및 pH의 증가를 초래하였다(도 15a 및 도 15b, 검정색 칼럼 대 흰색 칼럼).
- [0337] 경구로 투여한 란소프라졸 30mg/kg은 단독으로 투여할 때의 위 분비물의 용적에 영향을 미치지 않았지만, 예상한 바와 같이, 비히클 단독을 투여한 대상체로부터 초래된 값에 비해 pH는 증가되었다(도 15a 및 도 15b, 점선 흰색 대 흰색 칼럼).
- [0338] 화합물 A의 30분 전에 란소프라졸을 공동투여하였을 때, 용적 및 pH에 대해 얻어진 효과는 화합물 A 단독에 의해 달성된 것과 상이하지 않았다(도 15a 및 도 15b). 이들 결과는 화합물 A가 위 분비물을 증가시키고, pH를 상승시키지만, 이 효과는 벽세포 H⁺/K⁺ ATP 분해효소와의 상호작용을 통해 매개되지 않는다는 것을 입증한다.
- [0339] **실시예 18**

[0340]

나트륨 통로 차단의 위장 효과는 분문동을 갖는 종에 대해 독특하지 않다

[0341]

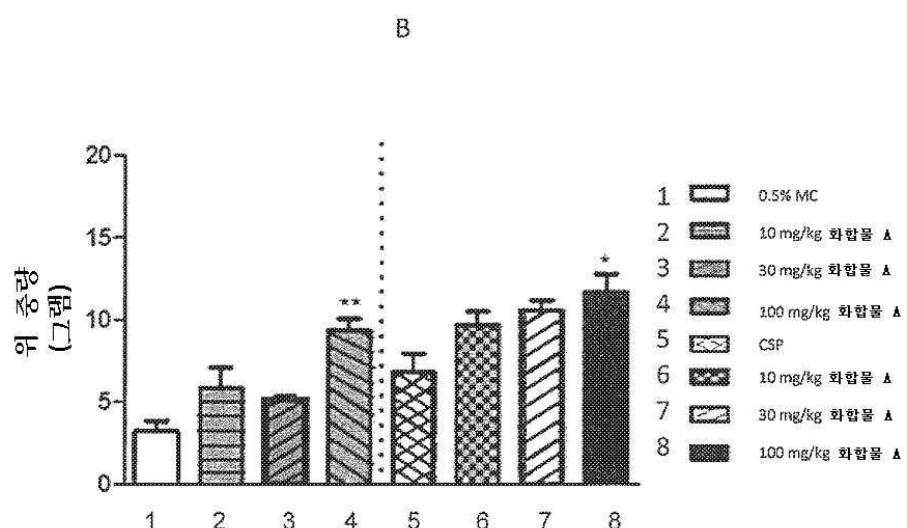
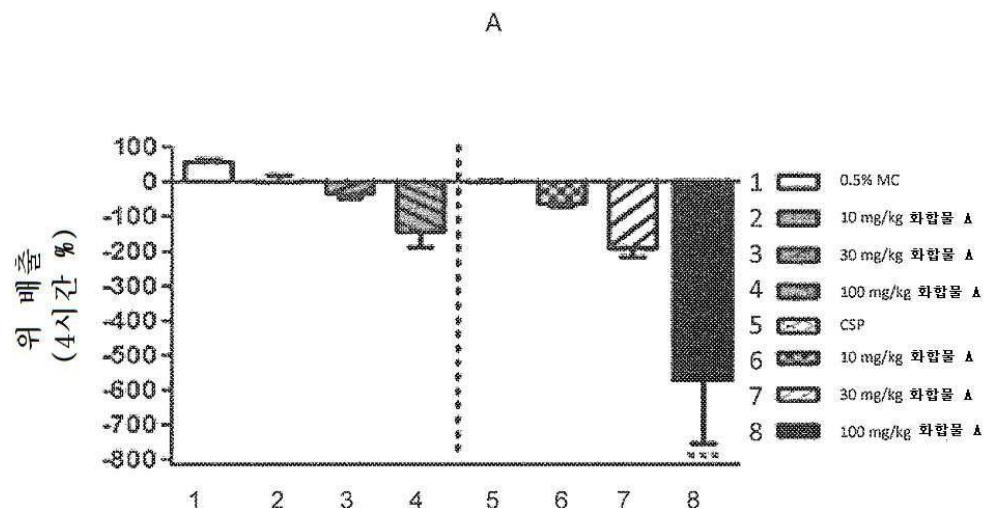
실시예 18은 Nav 차단의 상기 효과가 분문동을 갖는 동물, 예컨대 래트 및 마우스로 제한되는지의 여부를 조사하였다. 그렇게 해서, 사이노몰거스 원숭이에서 약동학 및 관찰 연구를 수행하였다(도 16). 투약 후 24시간까지 10, 50 및 100mg/kg의 단일 경구 용량 후 화합물 A의 혈장 농도를 측정하였다(도 16a, 도 16b 및 도 16c). 래트에서의 PK 연구와 유사하게, 혈장 농도는 모든 용량에서 측정 가능하였다. 대략의 선형 방식에서 용량이 증가함에 따라 혈장 수준은 증가되었다. 혈장 농도는 또한 시간에 따라 증가되었고, 10mg/kg 투약량에 대해 8시간까지, 50mg/kg 및 100mg/kg 투약량에서 24시간까지 증가를 계속하였다.

[0342]

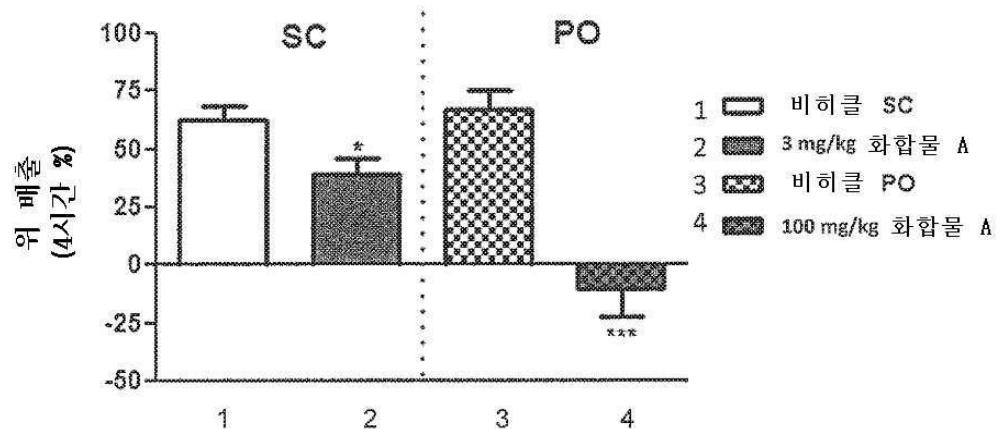
위장 시스템에 대해 적절한 임상 관찰은 표 3에 나타낸다. 저용량의 10mg/kg에서, 3마리 동물 중 2마리에서 설사가 관찰되었지만, 이 용량에서의 음식물 소모 또는 분변 생성에 관해 치료 관련 효과는 인식 가능하지 않았다. 연구한 2가지의 고용량에서(50mg/kg 및 100mg/kg) 4마리의 동물 중 2마리에서 확대되고, 팽창된 복부가 관찰되었다. 시험한 가장 고용량(100mg/kg)에서, 시험한 4마리의 동물 중 2마리에서 낮은 음식물 소모를 또한 주목하였다. 가장 높은 혈장 수준을 나타낸 개개 원숭이(24시간에 3000ng/ml 초과)는 투약후 24시간까지 음식물 섭취 0 및 분변 생성 0을 나타내었고, 투약 후 추가로 적어도 2일 동안 감소된 음식물 섭취를 계속해서 나타내었다. 이 데이터는 래트에서의 정량화한 Nav 차단 효과가 원숭이와 같은 분문동이 없는 종에서의 적어도 정량화 연구에서도 또한 일어난다는 것을 확인한다.

도면

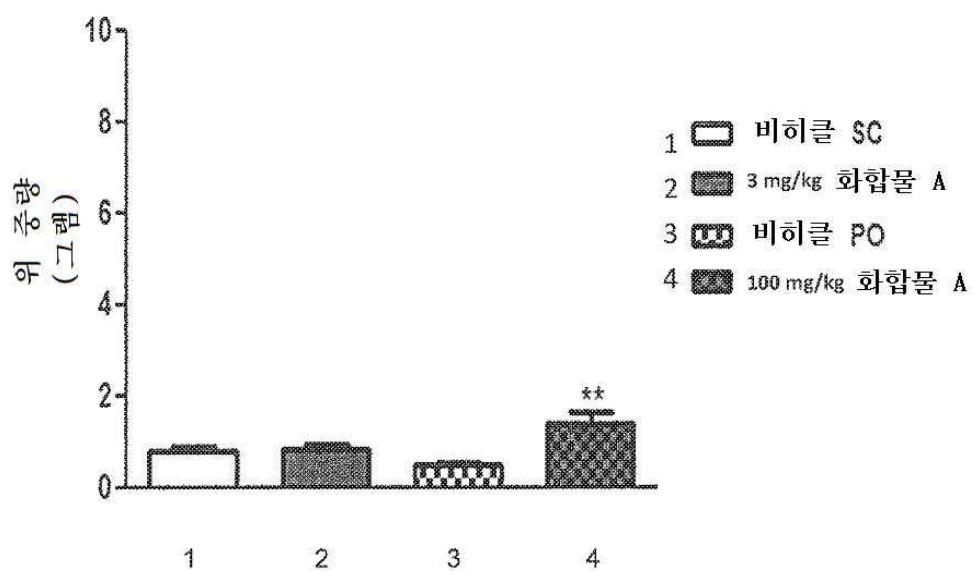
도면1



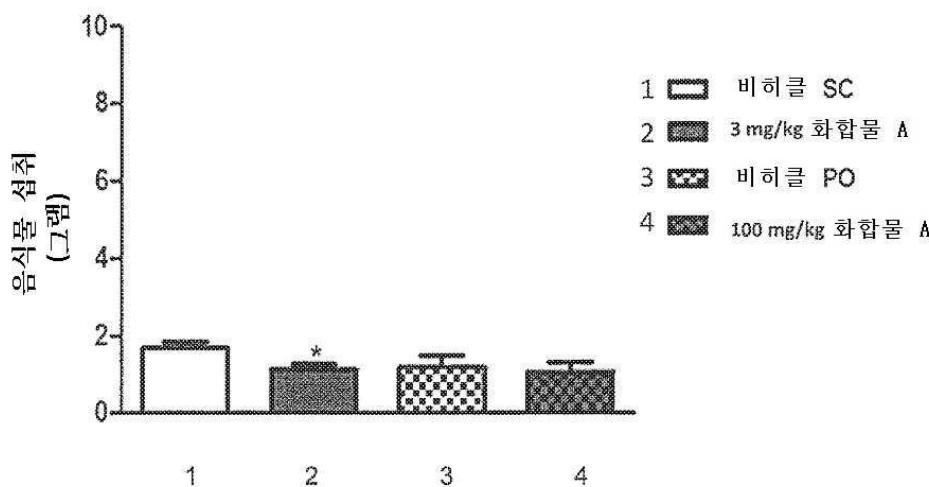
도면2a



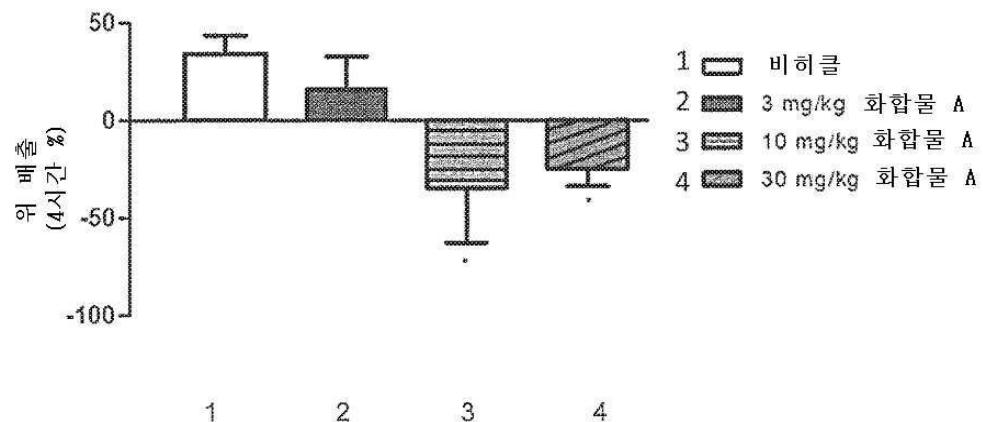
도면2b



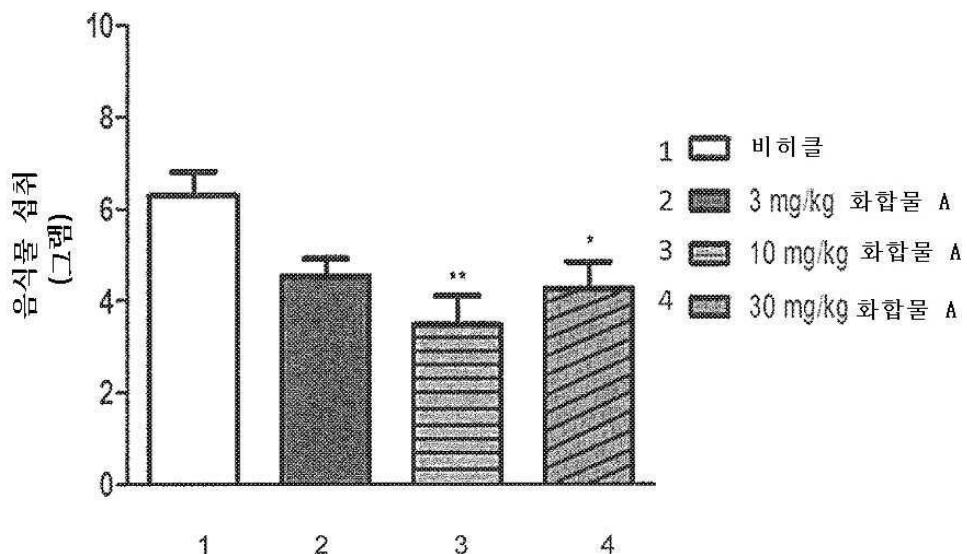
도면2c



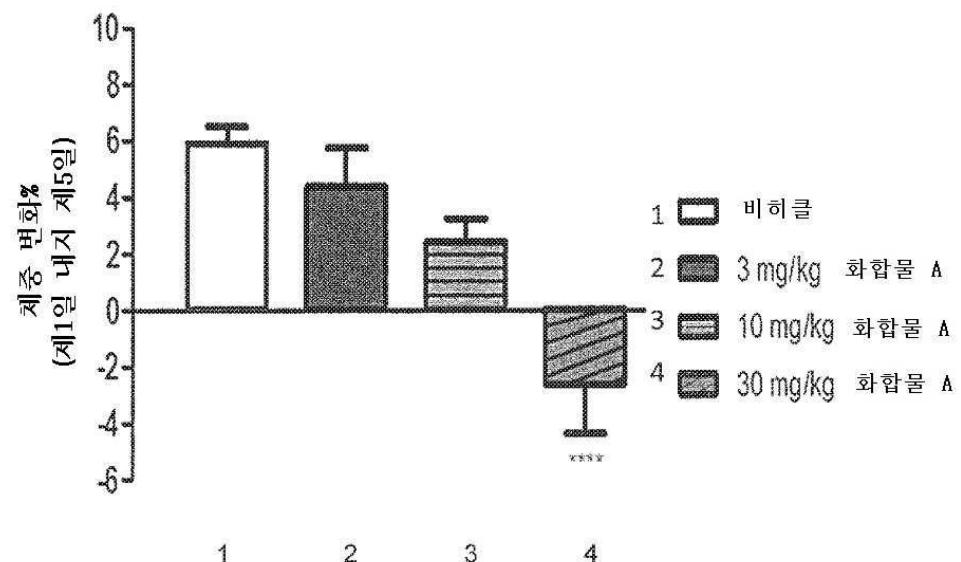
도면3a



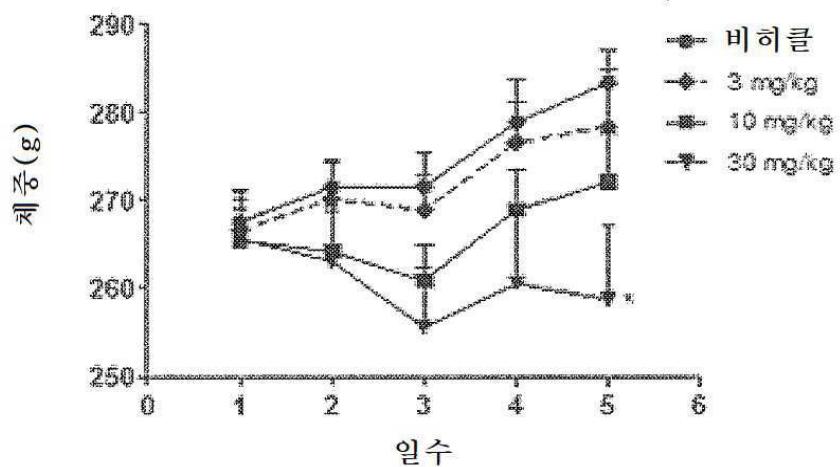
도면3b



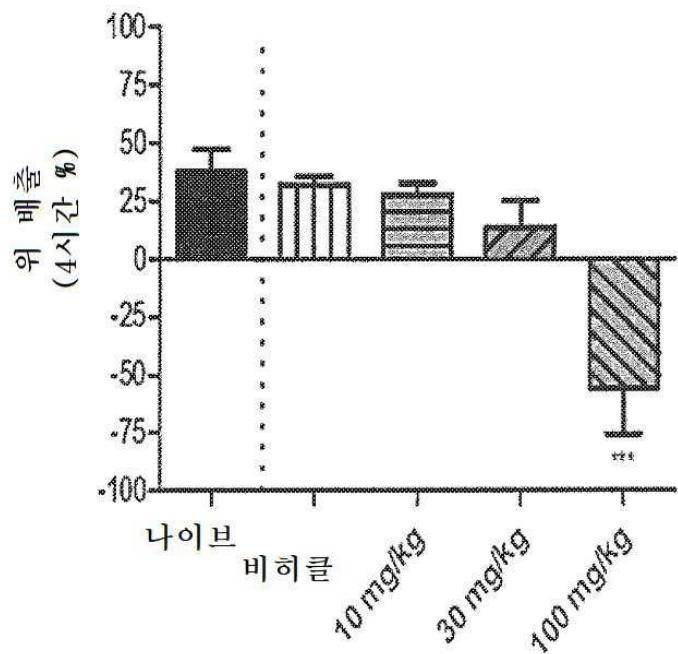
도면3c



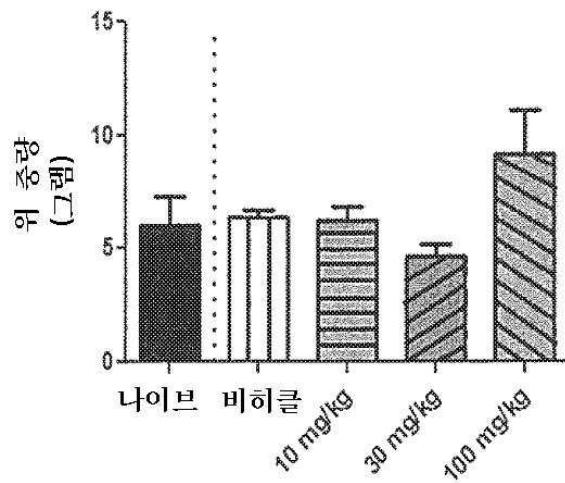
도면3d



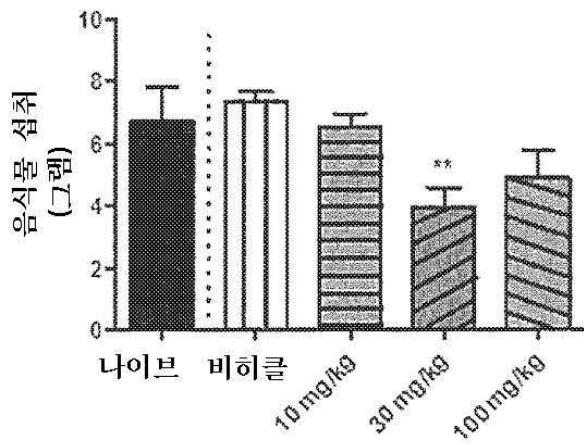
도면4a



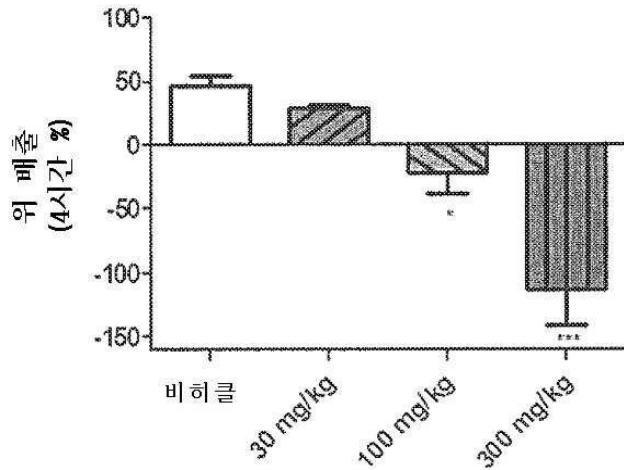
도면4b



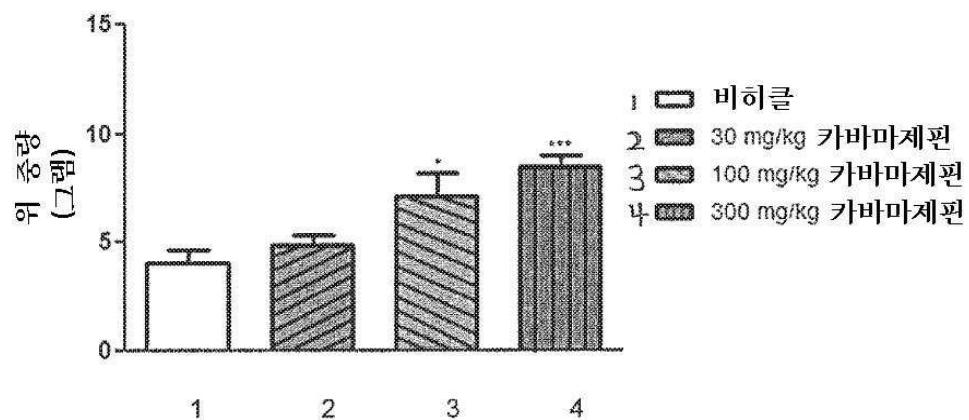
도면4c



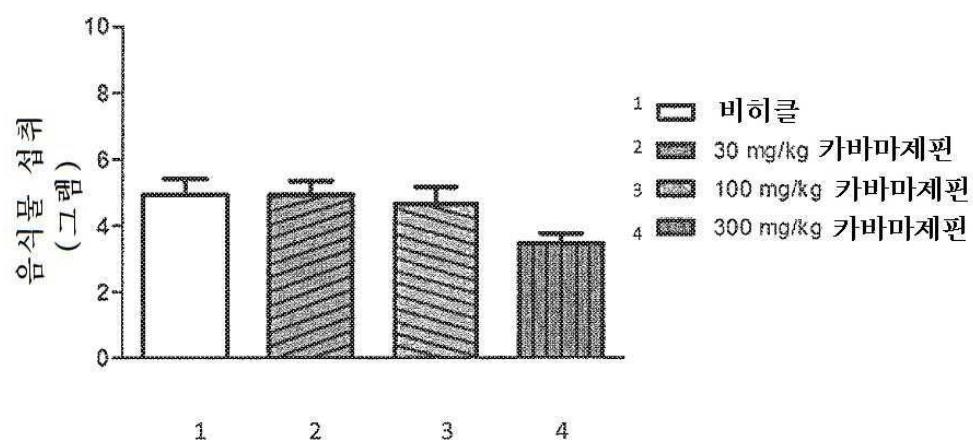
도면5a



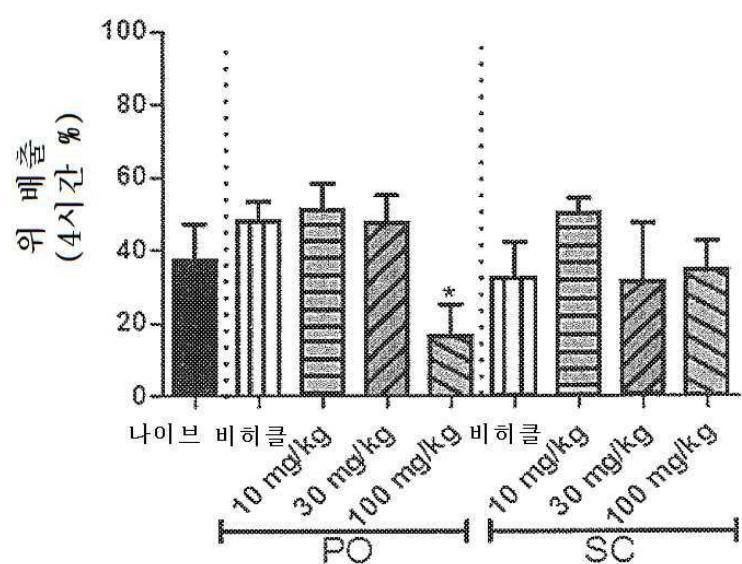
도면5b



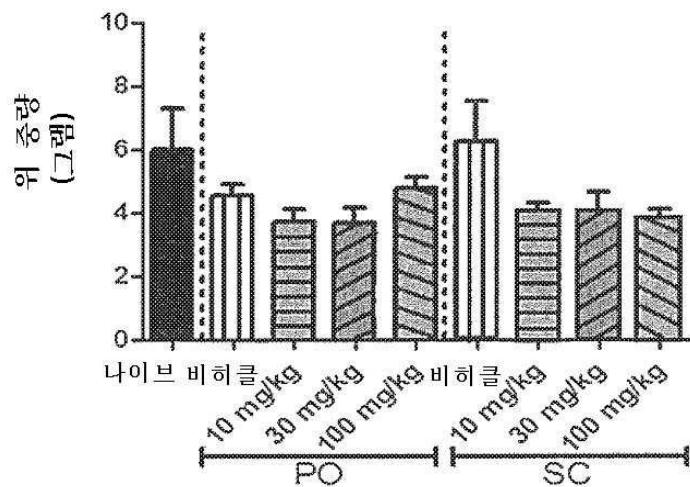
도면5c



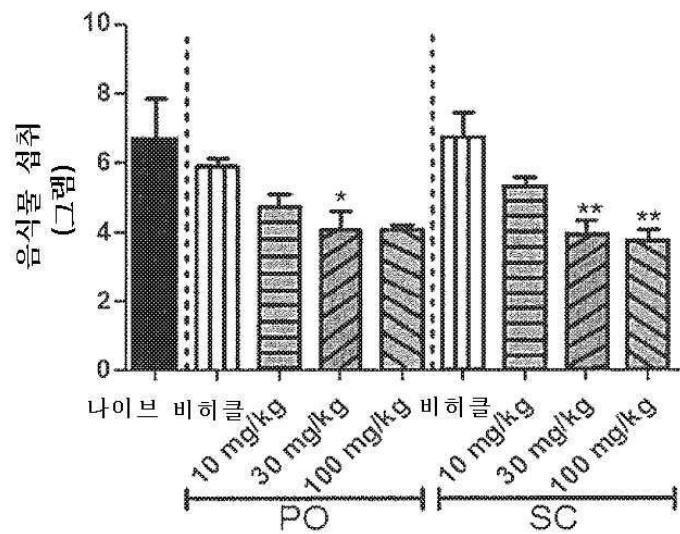
도면6a



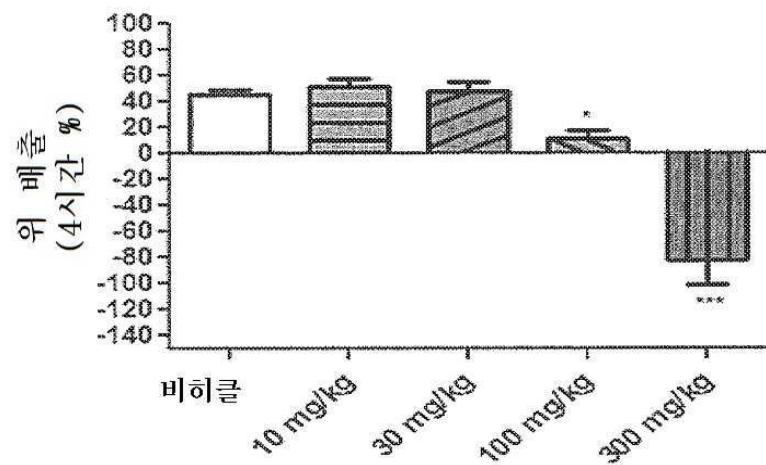
도면6b



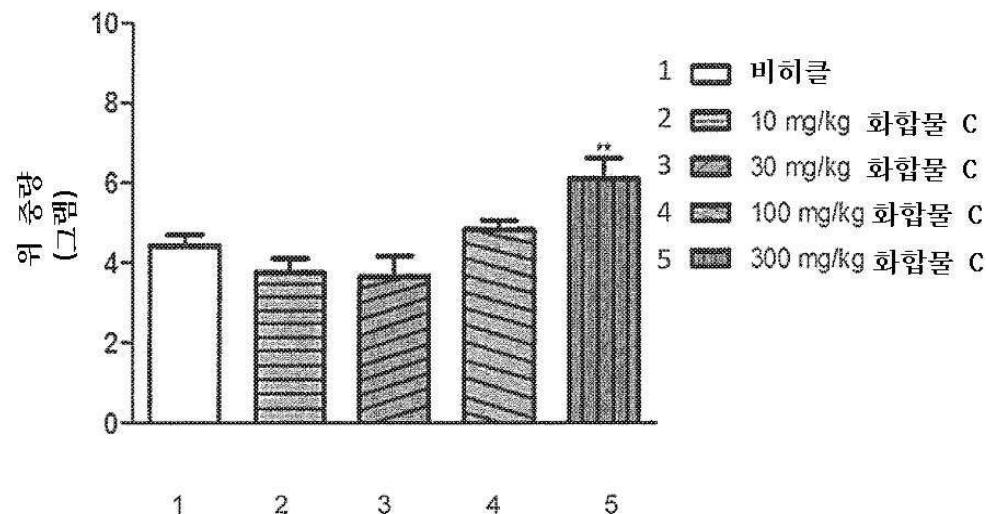
도면6c



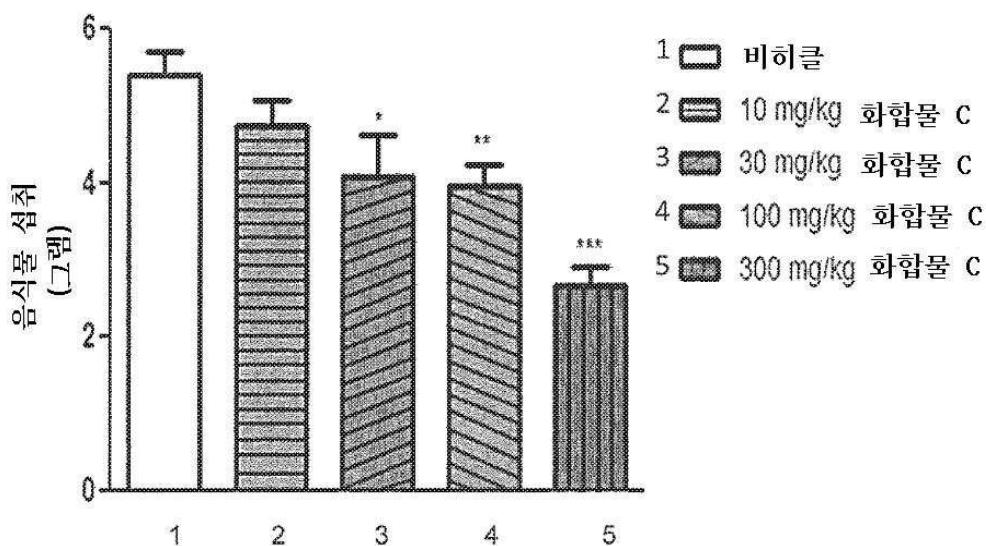
도면7a



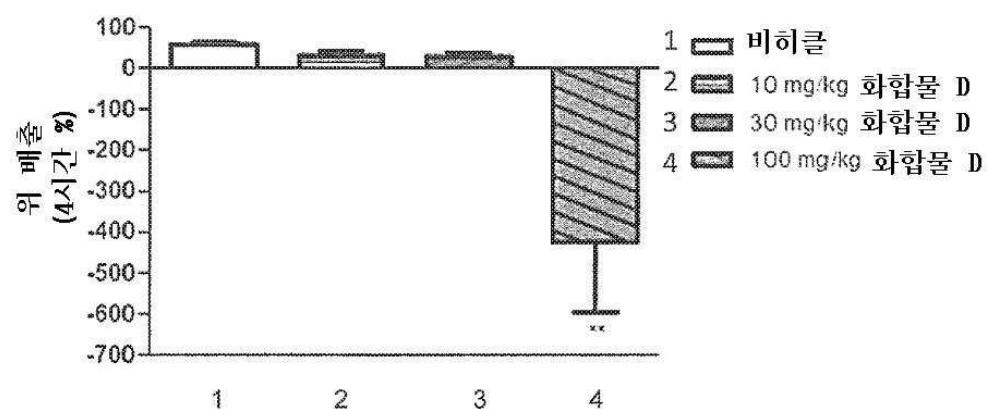
도면7b



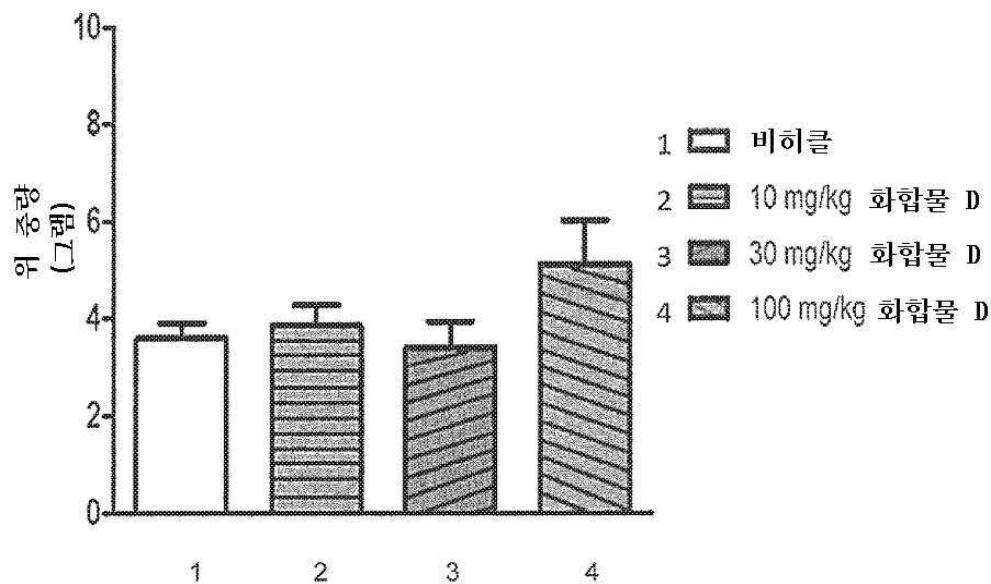
도면7c



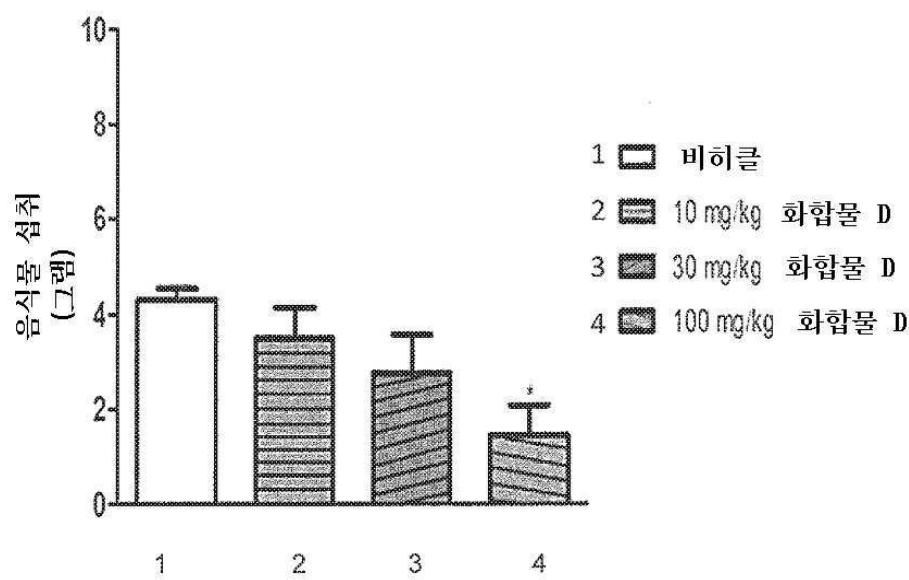
도면8a



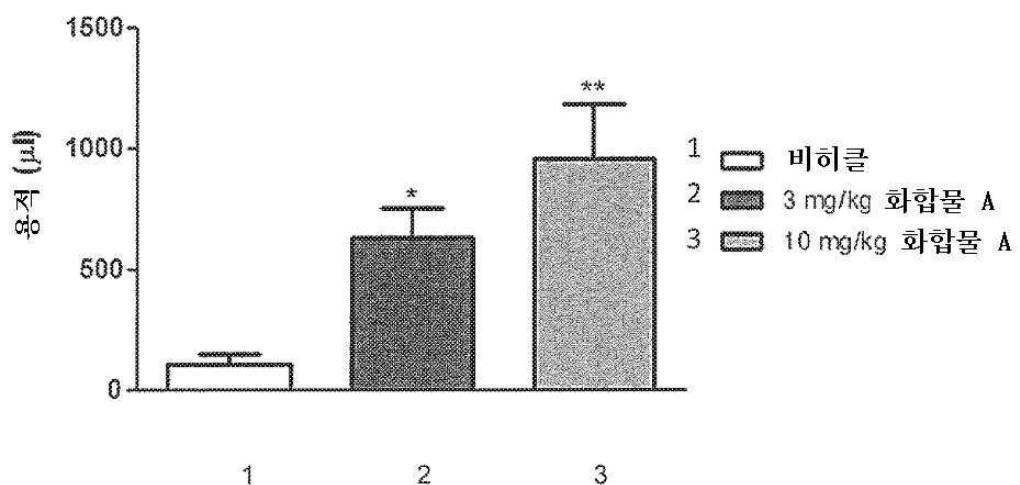
도면8b



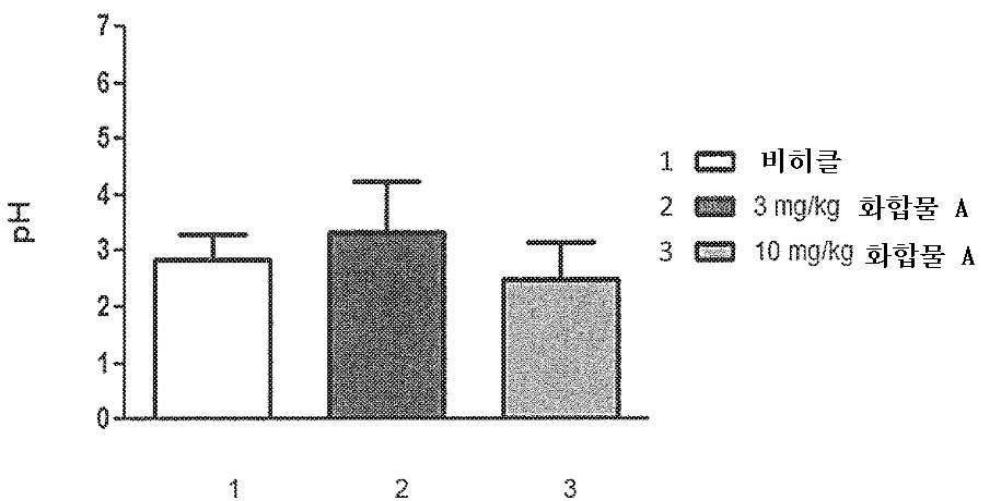
도면8c



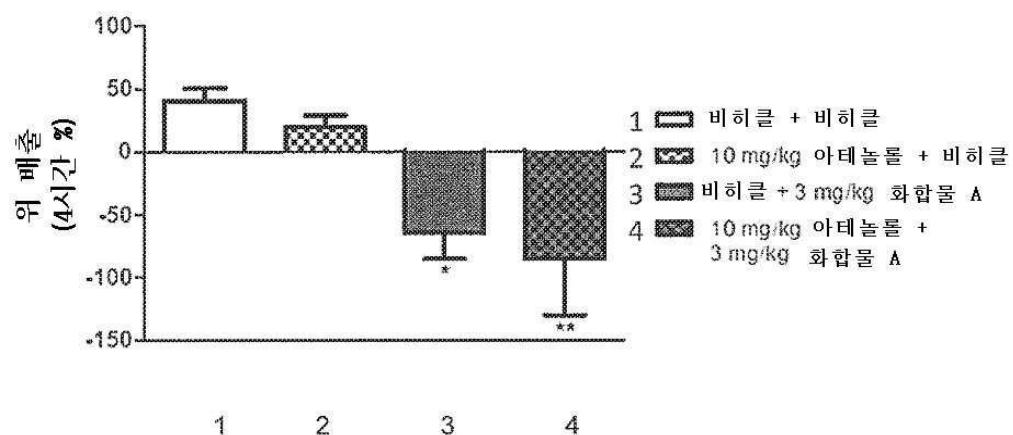
도면9a



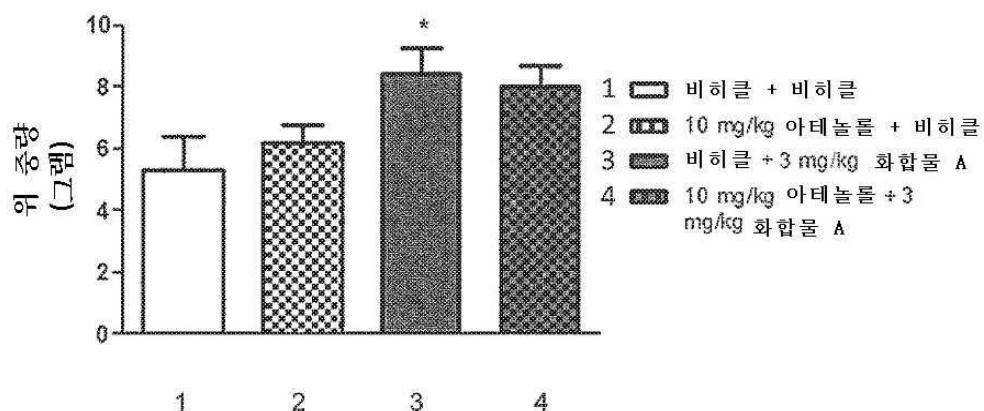
도면9b



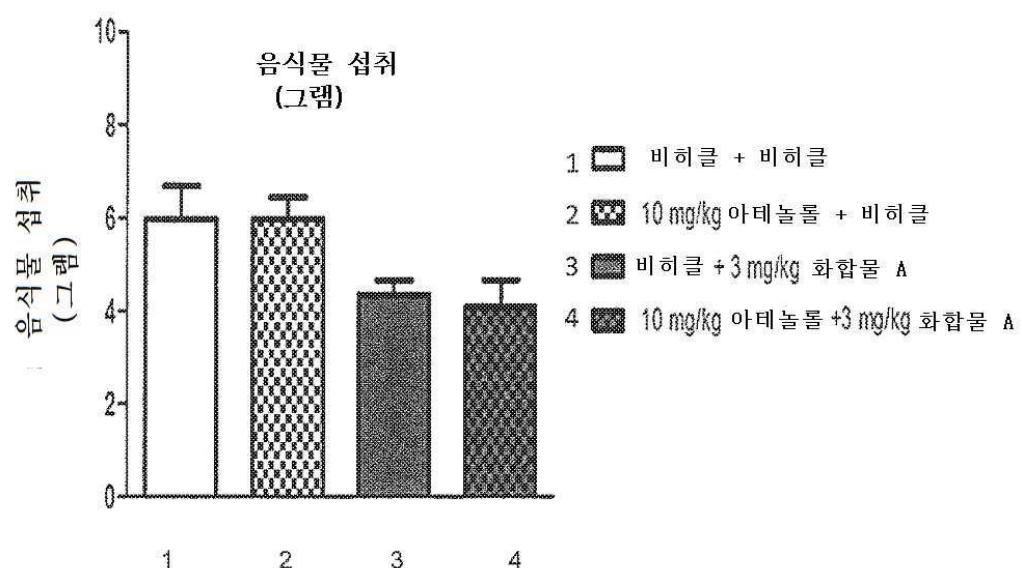
도면10a



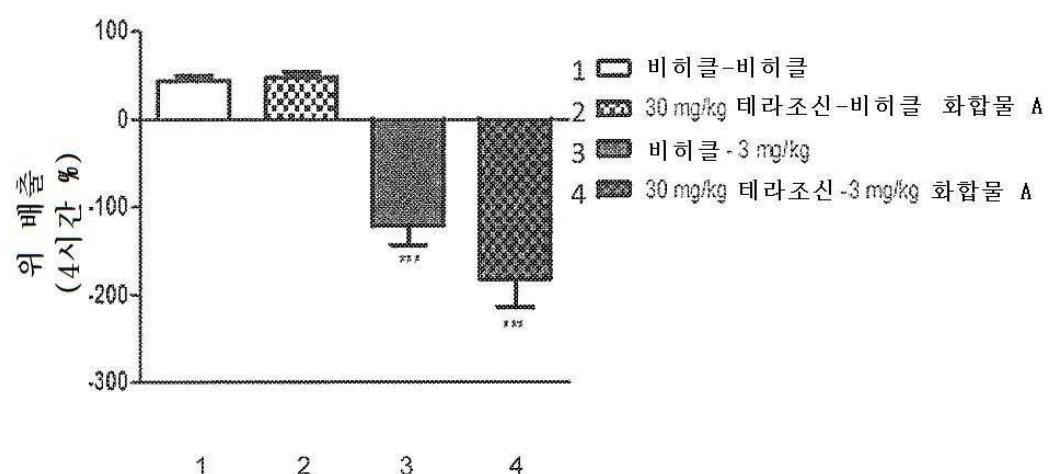
도면10b



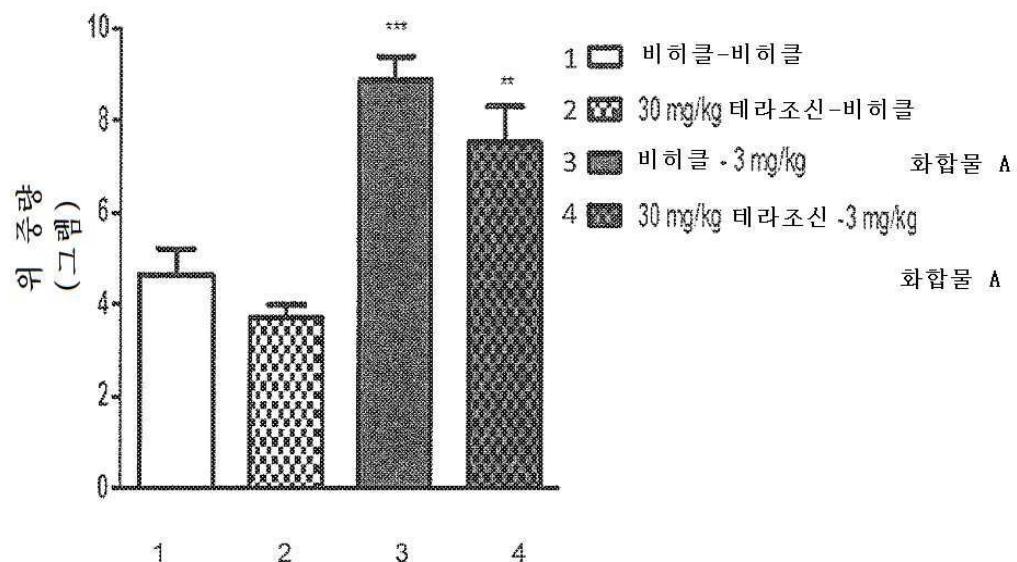
도면10c



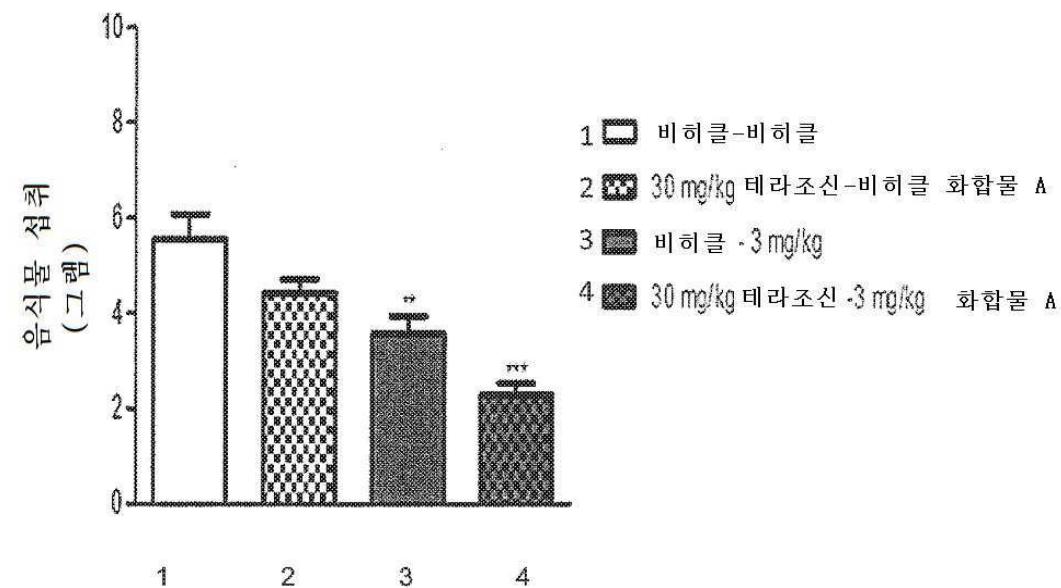
도면11a



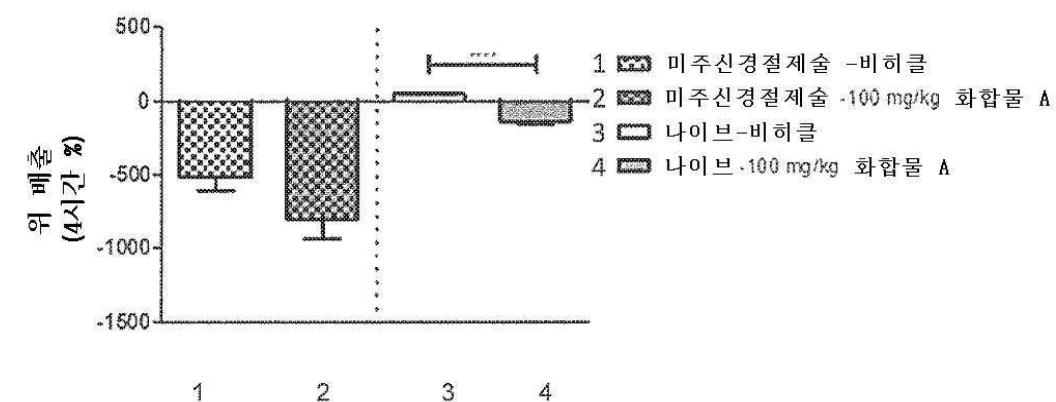
도면11b



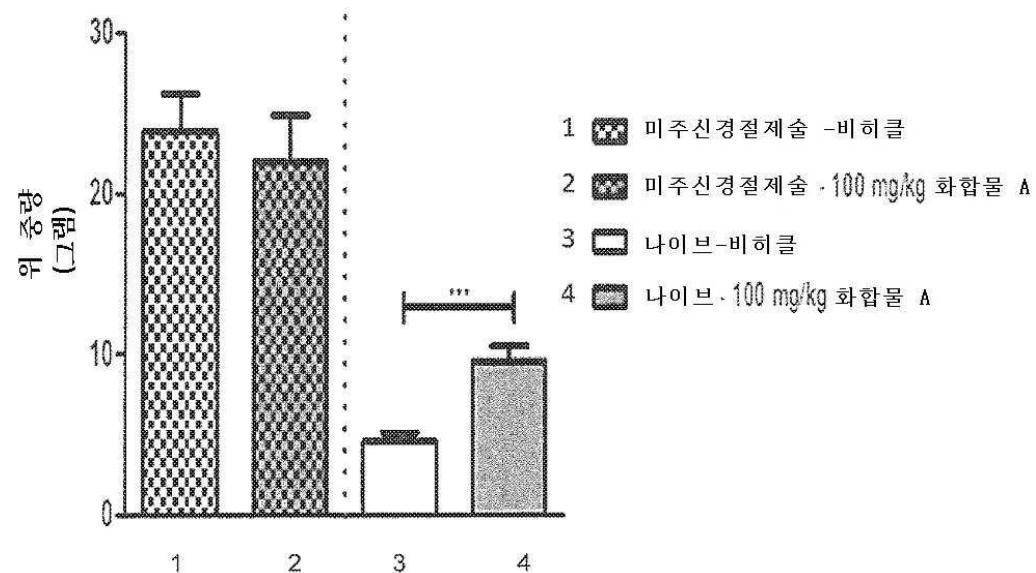
도면11c



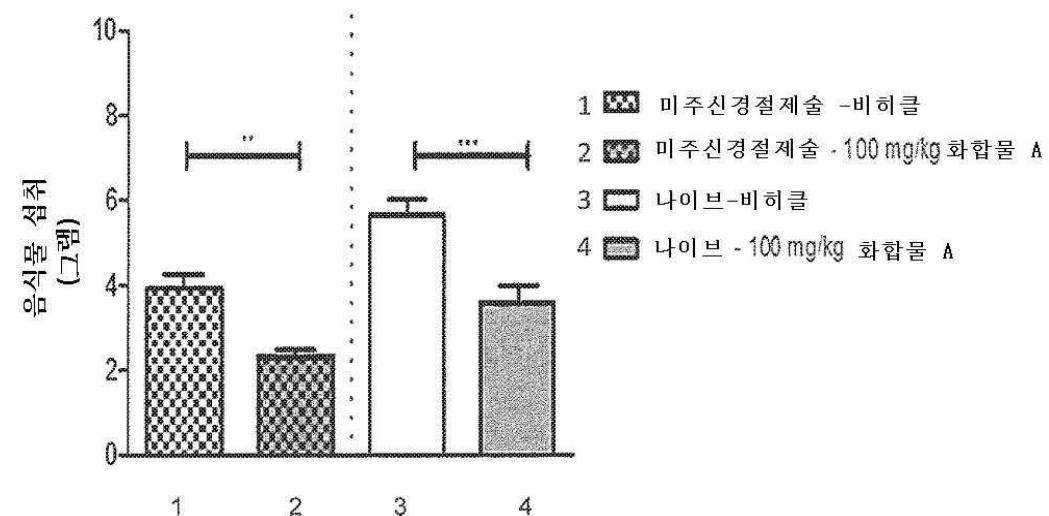
도면12a



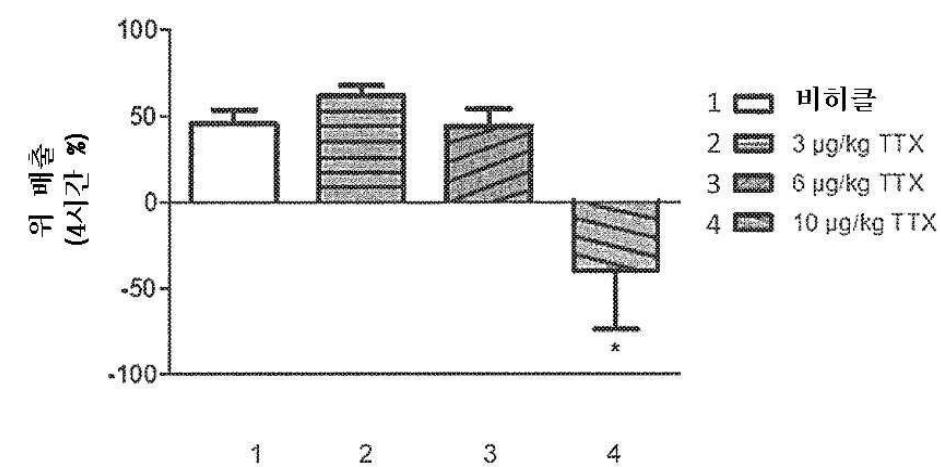
도면12b



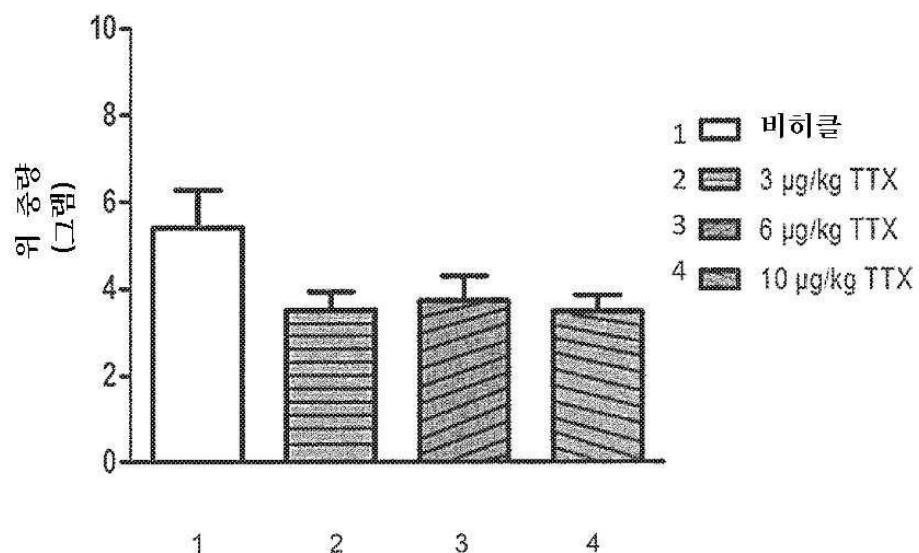
도면12c



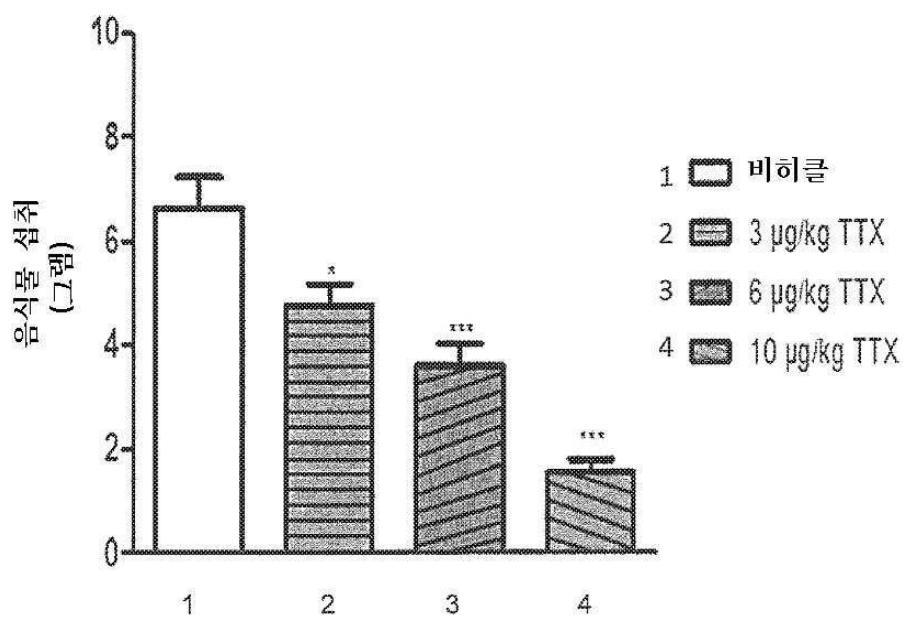
도면13a



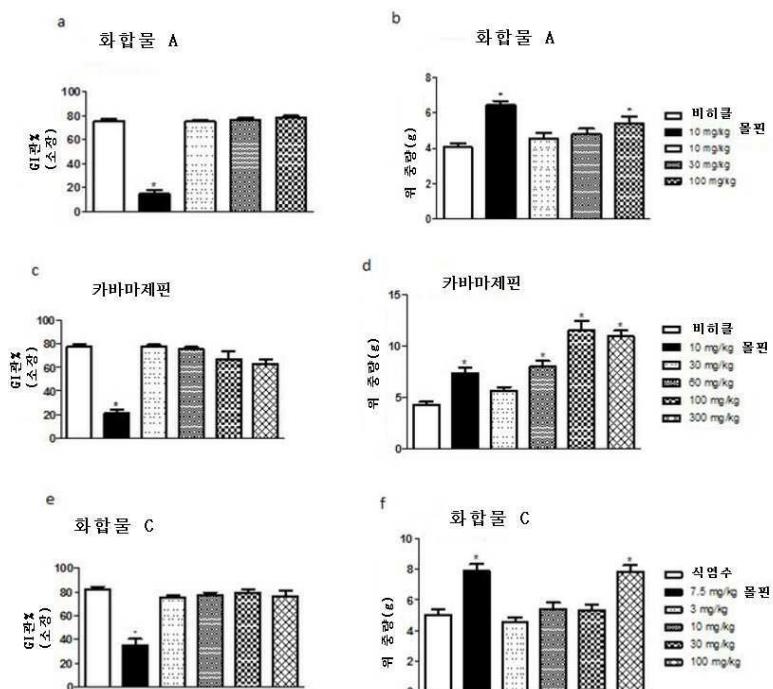
도면13b



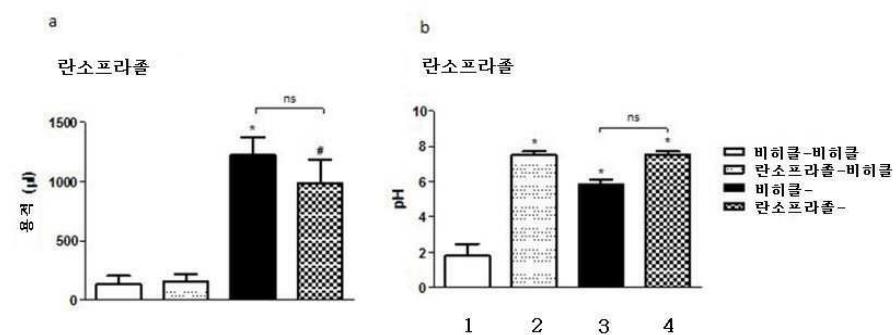
도면13c



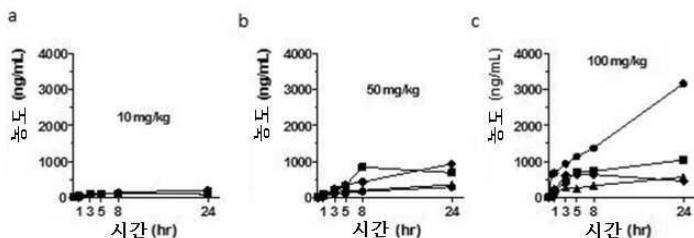
도면14



도면15



도면16



용량 (mg/kg)	10	50	100
임상 편찰 (민도)	설사 (2/3)	확장/팽창된 복부 (2/4)	확장/팽창된 복부 2/4 낮은 음식물 소모 2/4