



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0007931

(43) 공개일자 2007년01월16일

(21) 출원번호 10-2006-7023956

(22) 출원일자 2006년11월15일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년11월15일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/004047

(87) 국제공개번호 WO 2005/099740

국제출원일자 2005년04월15일

국제공개일자 2005년10월27일

(30) 우선권주장 60/562,681 2004년04월16일 미국(US)

(71) 출원인 슈바르츠파르마에이지  
독일연방공화국 몬하임시 40789 알프레트-노벨-스트라세 10

(72) 발명자 쉘러 디이터  
독일 41470 노이스 베티쿠메르 도르프슈트라세 13  
스티르 토마스  
독일 40789 몬하임 마리에-쿠리에-슈트라세 24

(74) 대리인 리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 만성 두통의 예방 및 치료를 위한 펩티드 화합물의 용도

(57) 요약

본 발명은 만성 두통, 특히 편두통의 예방 및 치료를 위한 일 군의 펩티드 화합물의 용도에 관한 것이다.

대표도

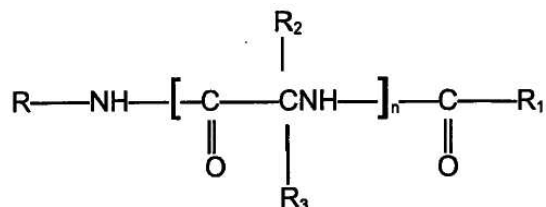
도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

두통 또는/및, 피질 확산성 억제(CSD)와 관련되고 또는/및 피질 확산성 억제(CSD)에 의해 기인된 통증 상태의 예방, 경감, 또는/및 치료에 유용한 약제학적 조성물의 제조를 위한 하기 화학식 Ib를 갖는 화합물 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도:

[화학식 Ib]



상기 식에서, R이 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아릴, 아릴 저급 알킬, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 저급 알킬, 저급 알킬 헤테로시클릭, 저급 시클로알킬, 또는 저급 시클로알킬 저급 알킬이고, R이 비치환되거나, 또는 적어도 하나의 전자 끄는 기 또는/및 적어도 하나의 전자 주는 기로 치환되며;

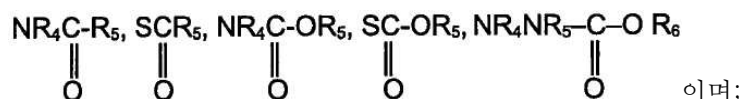
R<sub>1</sub>이 수소 또는 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아릴 저급 알킬, 아릴, 헤테로시클릭 저급 알킬, 저급 알킬 헤테로시클릭, 헤테로시클릭, 저급 시클로알킬, 저급 시클로알킬 저급 알킬이고, 각각은 비치환되거나, 또는 적어도 하나의 전자 주는 기 또는/및 적어도 하나의 전자 끄는 기로 치환되며;

R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>이 독립적으로 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아릴 저급 알킬, 아릴, 할로, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 저급 알킬, 저급 알킬 헤테로시클릭, 저급 시클로알킬, 저급 시클로알킬 저급 알킬, 또는 Z-Y이고, 상기 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>이 비치환되거나, 또는 적어도 하나의 전자 끄는 기 또는/및 적어도 하나의 전자 주는 기로 치환되며; 상기 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 중의 헤테로시클릭은 푸릴, 티에닐, 피라졸릴, 피롤릴, 메틸피롤릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피페리딜, 피롤리닐, 피페라지닐, 퀴놀릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이소퀴놀릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 모르폴리닐, 벤즈옥사졸릴, 테트라히드로푸릴, 피라닐, 인다졸릴, 푸리닐, 인돌리닐, 피라졸린디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸린디닐, 피롤리디닐, 푸라자닐, N-메틸인돌릴, 메틸푸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리딜, 에폭시, 아지리디노, 옥세타닐, 아제티디닐, 또는 N이 헤테로시클릭에 존재할 경우, 이들의 N-산화물이며;

Z는 O, S, S(O)<sub>a</sub>, NR<sub>4</sub>, NR'<sub>6</sub>, PR<sub>4</sub>, 또는 화학 결합이며;

Y는 수소, 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 할로, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 저급 알킬, 저급 알킬 헤테로시클릭이고, Y는 비치환되거나, 또는 적어도 하나의 전자 주는 기 또는/및 적어도 하나의 전자 끄는 기로 치환될 수 있으며, 상기 헤테로시클릭은 상기 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>에서와 동일한 의미를 갖고, Y가 할로일 경우, Z가 화학 결합이거나, 또는

함께 취해진 ZY는 NR<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub>, ONR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>, OPR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, PR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub>, SNR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>4</sub>SR<sub>7</sub>, SPR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, PR<sub>4</sub>SR<sub>7</sub>, NR<sub>4</sub>PR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, PR<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub>, 또는 N<sup>+</sup>R<sub>5</sub>R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,



R'<sub>6</sub>이 수소 또는 비치환되거나, 또는 적어도 하나의 전자 끄는 기 또는/및 적어도 하나의 전자 주는 기로 치환될 수 있는 저급 알킬, 저급 알케닐, 또는 저급 알키닐이고;

$R_4$ ,  $R_5$ , 및  $R_6$ 이 독립적으로 수소, 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 저급 알케닐, 또는 저급 알키닐이고, 상기  $R_4$ ,  $R_5$ , 및  $R_6$ 는 독립적으로 비치환되거나, 또는 적어도 하나의 전자 끄는 기 또는/및 적어도 하나의 전자 주는 기로 치환될 수 있으며;

$R_7$ 이  $R_6$  또는  $COOR_8$  또는  $COR_8$ 이고,  $R_7$ 은 비치환되거나, 또는 적어도 하나의 전자 끄는 기 또는/및 적어도 하나의 전자 주는 기로 치환될 수 있으며;;

$R_8$ 이 수소 또는 저급 알킬, 또는 아릴 저급 알킬이고, 상기 아릴 또는 알킬기는 비치환되거나, 또는 적어도 하나의 전자 끄는 기 또는/및 적어도 하나의 전자 주는 기로 치환될 수 있으며;

$n$ 이 1-4이며;

$a$ 가 1-3이다.

## 청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 두통이 만성 두통인 것을 특징으로 하는 용도.

## 청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 두통이 편두통인 것을 특징으로 하는 용도.

## 청구항 4.

제3항에 있어서, 급성 편두통의 치료용 약물의 제조를 위한 것을 특징으로 하는 용도.

## 청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_2$  및  $R_3$  중의 하나가 수소인 것을 특징으로 하는 용도.

## 청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  $n$ 이 1인 것을 특징으로 하는 용도.

## 청구항 7.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_2$  및  $R_3$  중 적어도 하나가 수소이고  $n$ 이 1인 것을 특징으로 하는 용도.

## 청구항 8.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  $R$ 이 아릴 저급 알킬이고  $R_1$ 이 저급 알킬인 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 9.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_2$  및  $R_3$ 이 독립적으로 수소, 저급 알킬, 또는 ZY이고;

Z가 O,  $NR_4$ , 또는  $PR_4$ 이며;

Y가 수소 또는 저급 알킬이거나, 또는 ZY가  $NR_4NR_5R_7$ ,  $NR_4OR_5$ ,  $ONR_4R_7$ ,  $\begin{array}{c} NR_4C-R_5 \\ || \\ O \end{array}$ , 또는  $\begin{array}{c} NR_4C-OR_5 \\ || \\ O \end{array}$  인 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 10.

제9항에 있어서,  $R_2$ 가 수소이고  $R_3$ 이 저급 알킬 또는 ZY이며;

Z가 O,  $NR_4$ , 또는  $PR_4$ 이며;

Y가 수소 또는 저급 알킬이며;

ZY가  $NR_4NR_5R_7$ ,  $NR_4OR_5$ ,  $ONR_4R_7$ ,  $\begin{array}{c} NR_4C-R_5 \\ || \\ O \end{array}$ , 또는  $\begin{array}{c} NR_4C-OR_5 \\ || \\ O \end{array}$  인 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 11.

제9항에 있어서,  $R_2$ 가 수소이고  $R_3$ 이 비치환되거나 적어도 하나의 전자 주는 기 또는/및 적어도 하나의 전자 끄는 기로 치환된 저급 알킬,  $NR_4OR_5$ , 또는/및  $ONR_4R_7$ 인 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 12.

제9항에 있어서,  $R_3$ 이 비치환되거나 히드록시로 치환된 저급 알킬 또는 저급알콕시,  $NR_4OR_5$ , 또는/및  $ONR_4R_7$  이고,

상기  $R_4$ ,  $R_5$ , 및  $R_7$ 이 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이며,

R이 아릴기가 비치환되거나 적어도 하나의 전자 끄는 기로 치환될 수 있는 아릴 저급 알킬기이며,

$R_1$ 이 저급 알킬인 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 13.

제12항에 있어서, 상기 아릴이 페닐이고, 비치환되거나 할로로 치환되는 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 14.

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이,

(R)-2-아세트아미도-N-벤질-3-메톡시-프로피온아미드;

O-메틸-N-아세틸-D-세린-m-플루오로벤질아미드;

O-메틸-N-아세틸-D-세린-p-플루오로벤질아미드;

N-아세틸-D-페닐글리신벤질아미드;

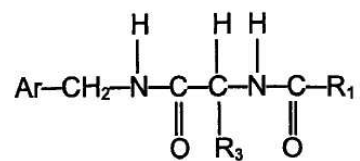
D-1,2-(N,O-디메틸히드록실아미노)-2-아세트아미도 아세트산 벤질아미드; 또는

D-1,2-(O-메틸히드록실아미노)-2-아세트아미도 아세트산 벤질아미드인 것을 특징으로 하는 용도.

## 청구항 15.

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 IIb 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 가지는 것을 특징으로 하는 용도:

[화학식 IIb]



상기 식에서,

Ar이 비치환되거나 적어도 하나의 할로기로 치환된 페닐이고;

R<sub>3</sub>이 CH<sub>2</sub>-Q이며, 상기 Q가 1-3개의 탄소 원자를 포함하는 저급 알콕시이며;

R<sub>1</sub>이 1-3개의 탄소 원자를 포함하는 저급 알킬이다.

## 청구항 16.

제15항에 있어서, Ar이 비치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 용도.

## 청구항 17.

제15항 또는 제16항에 있어서, 할로가 플루오로인 것을 특징으로 하는 용도.

## 청구항 18.

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

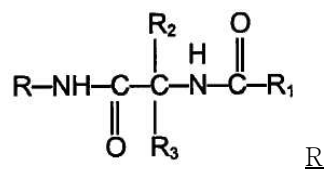
$R_3$ 이  $CH_2-Q$ 이고,

상기 식에서, Q가 1-3개의 탄소 원자를 포함하는 알콕시이며,

Ar이 비치환된 페닐인 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 19.

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 하기 화학식 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 갖는 R 배열(configuration)인 것을 특징으로 하는 용도:



상기 식에서,

R은 비치환되거나 적어도 하나의 할로기로 치환된 벤질이고;

$R_3$ 는  $CH_2-Q$ 이며, 상기 Q는 1-3개의 탄소 원자를 포함하는 저급 알콕시이며;

$R_1$ 은 메틸이다.

### 청구항 20.

제19항에 있어서, 실질적으로 순수한 거울상(enantiopure)인 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 21.

제19항 또는 제20항에 있어서, R이 비치환된 벤질인 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 22.

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 할로가 플루오로인 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 23.

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

$R_3$ 이  $CH_2-Q$ 이고,

상기 Q가 1-3개의 탄소 원자를 포함하는 알콕시이며, R이 비치환된 벤질인 것을 특징으로 하는 용도.

#### 청구항 24.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 Ib의 화합물이 (R)-2-아세트아미도-N-벤질-3-메톡시프로피온아미드 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염인 것을 특징으로 하는 용도.

#### 청구항 25.

제24항에 있어서, 상기 화합물이 실질적으로 순수한 거울상인 것을 특징으로 하는 용도.

#### 청구항 26.

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약제학적 조성물이, 적어도 100mg/일, 바람직하게는 적어도 200mg/일, 더욱 바람직하게는 적어도 300mg/일, 가장 바람직하게는 적어도 400mg/일의 화합물의 투여량으로 치료하기 위해 제조된 것을 특징으로 하는 용도.

#### 청구항 27.

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약제학적 조성물이 최고 6g/일, 바람직하게는 최고 3g/일, 더욱 바람직하게는 최고 1g/일, 가장 바람직하게는 최고 400mg/일의 화합물의 투여량으로 치료하기 위해 제조된 것을 특징으로 하는 용도.

#### 청구항 28.

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약제학적 조성물이, 소정의 일일 투여량에 도달할 때까지 증가되고 추가적인 치료 동안 유지되는 일일 투여량으로 치료하기 위해 제조되는 것을 특징으로 하는 용도.

#### 청구항 29.

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약제학적 조성물이 하루 3회 투여량, 바람직하게는 하루 2회 투여량, 더욱 바람직하게는 하루 1회 투여량으로 치료하기 위해 제조되는 것을 특징으로 하는 용도.

#### 청구항 30.

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약제학적 조성물이 다수의 치료 대상에 대한 평균으로써 계산된 7 내지 8 $\mu$ g/ml(최저) 및 9 내지 12 $\mu$ g/ml(최고)의 혈장 농도를 가져오는 투여를 위해 제조되는 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 31.

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약제학적 조성물이 적어도 1주, 바람직하게는 적어도 2주, 더욱 바람직하게는 적어도 4주, 가장 바람직하게는 적어도 8주 동안의 치료를 위해 제조되는 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 32.

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 경구 투여를 위해 제조되는 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 33.

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약제학적 조성물이 두통 또는/및 CSD-관련 장애의 예방, 경감, 또는/및 치료를 위한 추가적인 활성제를 포함하는 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 34.

제33항에 있어서,

상기 약제학적 조성물은 단일 투여형(single dose form)을 포함하거나; 또는 제1항 및 제5항 내지 제25항 중 어느 한 항에서 정의된 화합물을 포함한 제1 조성물 및 두통 또는/및 CSD-관련 장애의 예방, 경감, 또는/및 치료용 제2 조성물을 포함한 개별 투여형(separate dose form)을 포함하는 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 35.

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약제학적 조성물이 포유 동물 투여용으로 제조된 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 36.

제35항에 있어서,

상기 약제학적 조성물이 인간 투여용으로 제조된 것을 특징으로 하는 용도.

### 청구항 37.

(a) 제1항 및 제5항 내지 제25항 중 어느 한 항에서 정의된 화합물, 및

(b) 두통 또는/및 CSD-관련 장애의 예방, 경감, 또는/및 치료를 위한 추가적인 활성제를 포함하는 약제학적 조성물.



## 청구항 38.

제37항에 있어서,

단일 투여형이거나, 또는 제1항 및 제5항 내지 제25항 중 어느 한 항에서 정의된 화합물을 포함한 제1 조성물 및 두통 또는/및 CSD-관련 장애의 예방, 경감, 또는/및 치료를 위한 제2 조성물을 포함한 개별 투여형을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

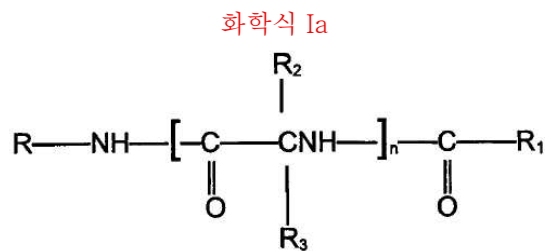
### 명세서

#### 기술분야

본 발명은 만성 두통, 바람직하게는 편두통의 예방 및 치료를 위한 펩티드 화합물류의 용도에 관한 것이다.

#### 배경기술

특정 펩티드는 중추신경계(CNS) 활성을 나타내는 것으로 알려져 있고 간질 및 다른 CNS 장애의 치료에 유용하다. 미국특허번호 제5,378,729호에 개시된 이러한 펩티드들은 하기 화학식 Ia를 갖는다:



상기 식에서, R은 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아릴, 아릴 저급 알킬, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 저급 알킬, 저급 알킬 헤테로시클릭, 저급 시클로알킬, 저급 시클로알킬 저급 알킬이고, R은 비치환되거나, 또는 적어도 하나의 전자 끄는 기(electron withdrawing group) 또는 전자 주는 기(electron donating group)로 치환되며;

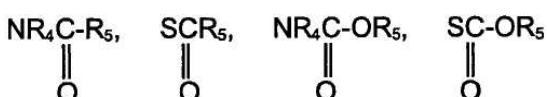
R<sub>1</sub>은 수소 또는 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아릴 저급 알킬, 아릴, 헤테로시클릭 저급 알킬, 헤테로시클릭, 저급 시클로알킬, 저급 시클로알킬 저급 알킬이고, 각각은 비치환되거나, 또는 전자 주는 기나 전자 끄는 기로 치환되며;

R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아릴 저급 알킬, 아릴, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 저급 알킬, 저급 알킬 헤테로시클릭, 저급 시클로알킬, 저급 시클로알킬 저급 알킬, 또는 Z-Y이고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 비치환되거나, 또는 적어도 하나의 전자 끄는 기 또는 적어도 하나의 전자 주는 기로 치환되며;

Z는 O, S, S(O)<sub>a</sub>, NR<sub>4</sub>, PR<sub>4</sub>, 또는 화학 결합이며;

Y는 수소, 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 할로, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 저급 알킬이고, Y는 비치환되거나, 또는 전자 주는 기나 전자 끄는 기로 치환될 수 있으며, Y가 할로일 때, Z는 화학 결합이거나, 또는

함께 취해진 ZY는 NR<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub>, ONR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>, OPR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, PR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub>, SNR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>4</sub>SR<sub>7</sub>, SPR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> 또는 PR<sub>4</sub>SR<sub>7</sub>, NR<sub>4</sub>PR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> 또는 PR<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub>,



이고;

$R_4$ ,  $R_5$ , 및  $R_6$ 는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 저급 알케닐, 또는 저급 알키닐이고,  $R_4$ ,  $R_5$ , 및  $R_6$ 는 비치환되거나, 또는 전자 끄는 기 또는 전자 주는 기로 치환될 수 있으며;

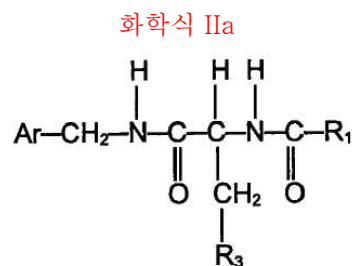
$R_7$ 은  $R_6$  또는  $\text{COOR}_6$  또는  $\text{COR}_6$ 이고;

$R_8$ 은 수소 또는 저급 알킬, 또는 아릴 저급 알킬이고, 상기 아릴 또는 알킬기는 비치환되거나, 또는 전자 끄는 기 또는 전자 주는 기로 치환될 수 있으며;

$n$ 은 1-4이며;

$a$ 는 1-3이다.

미국 특허 제5,773,475호는 또한 CNS 장애를 치료하는데 유용한 다른 화합물을 개시한다. 이러한 화합물들은 하기 화학식 IIa를 갖는 N-벤질-2-아미노-3-메톡시-프로피온아미드이다.



상기 식에서,

Ar은 비치환되거나 할로로 치환된 아릴이고;  $R_3$ 는 저급 알콕시이며;  $R_1$ 은 메틸이다.

미국 특허 5,378,729 및 5,773,475는 인용되어 본 명세서에 통합된다. 그러나, 이러한 특허들 중의 어느 것도 만성 두통의 치료에 특이적인 진통제로써 이러한 화합물의 용도를 개시하지 않는다.

WO 02/074297는 Ar은 하나 이상의 할로로 치환될 수 있는 페닐이고,  $R_3$ 은 1-3개의 탄소원자들을 포함하는 저급 알콕시이며,  $R_1$ 은 메틸인 식(IIa)의 화합물의 말초 신경병증성 통증과 관계된 이질통증(allodynia)의 치료에 유용한 약제학적 조성물들의 제조에서의 용도에 관한 것이다.

WO 02/074784는 상이한 종류 및 증상의 급성 통증 및 만성 통증, 특히, 비신경병증성 염증성 통증(non neuropathic inflammatory pain), 예를 들면, 류마티스성 관절염 통증 및/또는 이차적 염증성 골-관절염 통증(secondary inflammatory osteo-arthritis pain)의 치료를 위한 항자극(antinociceptive) 특성들을 보이는 식 (Ia) 및/또는 식 (IIa)를 갖는 화합물의 용도에 관한 것이다.

두통으로 통증을 받는 사람은 두피에 걸쳐 연장된 신경 및 얼굴, 입, 및 목의 소정의 신경의 네트워크를 포함하여, 머리의 여러 영역에서 통증을 경험할 수 있다. 상기 머리의 근육 및 상기 표면을 따라서 및 뇌의 기저에서 발견되는 혈관은 또한 이들이 복잡한 신경 섬유를 포함하기 때문에 통증에 민감하다. 상기 두개골의 뼈 및 뇌의 조직 자체는 통증감각 신경 섬유(pain-sensitive nerve fibers)가 없기 때문에 상해를 입지 않는다. 통각수용기(nociceptor)라 불리는. 이러한 통증감각 신경 섬유의 말단은 스트레스, 근육 긴장, 확장된 혈관, 및 다른 두통 유발인자(triggers)에 의해 자극될 수 있다. 혈관성 두통(vascular headaches) (예를 들면, 편두통(migraines))은 뇌 혈관 또는 혈관 시스템의 비정상적인 작용을 수반하고; 근육 수축(muscle contraction) 두통은 안면 및 목 근육의 조임 또는 긴장을 수반한다고 여겨지나; 반면에 견인성(traction) 및 염증성(inflammatory) 두통은 뇌종양(brain tumor)에서 뇌졸중(stroke) 또는 부비동염(sinus infection)에 이르는, 다른 장애의 증상이다. 두통의 몇몇 유형은 더 심각한 장애: 급발성 두통(sudden, severe headache); 경련(convulsion)과 관련

된 두통; 정신 착란(confusion) 또는 의식 불명을 수반하는 두통; 머리에 충격에 따른 두통; 눈 또는 귀의 통증과 관련된 두통; 전에 두통이 없어졌던 사람의 지속성 두통(persistent headache); 아이들의 재발성 두통 (recurring headaches); 열과 관련된 두통; 정상 생활을 방해하는 두통의 신호이다.

두통은 혈관성, 근수축 (긴장), 견인성 또는 염증성 두통으로 진단된다.

혈관성 두통의 가장 흔한 유형은 편두통이다. 편두통은 선진국에서 가장 흔한 신경학적 상태(neurological condition)이다. 이는 인구의 약 10%에 영향을 주고 당뇨병, 간질 및 복합 천식(asthma combined) 보다 더 흔하다. 편두통은 단순한 두통 이상이다. 이는 환자와 그 가족들의 삶의 질에 심각한 영향을 주는 쇠약 상태(a debilitating condition)가 될 수 있다. 발작은 환자로 하여금 거의 3일 동안 일상의 활동을 포기하게 하는 등, 거의 무력화 시킬 수 있다. 비록 증상이 사라진 시기에, 환자는 다음 발작의 두려움에 살 수 있다. 편두통의 통증은 흔히 머리의 일부에서 심각한 박동성(pulsing or throbbing) 통증으로 설명된다. 이는 흔히 빛과 소리에 대한 예민함, 구역질 및 구토를 수반한다. 편두통은 남성 보다 여성에게 3 배 이상 흔하다. 어떤 환자들은 편두통은 빛의 번쩍임, 지그 재그로 구부러진 선 또는 일시적인 시야 상실과 같은 시각 장애인 "전조(aura)"가 선행하기 때문에 편두통의 시작을 예견할 수 있다. 편두통을 갖고 있는 사람들은 음식 또는 수면 결핍, 빛에 노출, 또는 호르몬 불규칙(여성의 경우에만 해당)에 의해 유발되는 재발성 발작을 갖는 경향이 있다. 분노, 스트레스 또는 스트레스 후의 이완은 또한 유발인자가 될 수 있다. 수년 동안, 과학자들은 편두통이 머리의 혈관의 확장 및 수축과 연관되어 있다고 믿었다. 연구원들은 현재 편두통은 뇌의 어떤 세포군의 활동을 제어하는 유전자의 유전적 비정상에 의해 기인된다고 믿는다. 약물을 이용한 편두통의 치료에 접근하는 2 가지의 방법이 있는데, 발작의 예방 또는 발작 동안의 증상의 완화이다. 편두통을 갖고 있는 많은 사람들은 장래 발작을 예방하기 위하여 간질 및 우울증(depression)용으로 원래 개발된 약물을 복용하고, 발작이 일어났을 때에는 통증을 완화하고 기능을 회복시켜주는 트립탄(triptans)이라 불리는 약물을 가지고 발작을 치료함으로써 두개의 접근을 모두 사용한다.

편두통 외에, 혈관성 두통의 가장 흔한 유형은 열에 의한 독성 두통(toxic headache)이다. 폐렴, 홍역, 볼거리(mumps), 및 편도선염(tonsillitis)은 심각한 독성 혈관성 두통을 일으킬 수 있는 질병에 속한다. 독성 두통은 또한 신체 중 외계의 화학물의 존재로부터 일어날 수 있다.

혈관성 두통의 다른 종류는 "군발성 두통(clusters)"을 포함하는데, 이는 격동의 반복되는 증상 발현(episode), 및 혈압의 상승에 기인한 두통을 일으킨다. 낮 또는 밤의 거의 동일 시간에 수주 또는 수개월에 걸쳐서 무리를 이루어 반복해서 일어난다는 이유로 명명된, 군발성 두통은 한쪽 눈 주위의 작은 통증으로 시작되어서, 결국 얼굴 면으로 퍼지게 된다. 상기 통증은 급속하게 강렬해져서, 예를 들면, 환자로 하여금 마루를 서성거리게 하거나 의자에서 흔들리게 강요한다. 다른 증상으로는 코가 막히거나 콧물이 나고, 빨갛고 눈물이 나는 눈 위로 눈꺼풀이 축 쳐진다. 군발성 두통은 30 내지 45분 동안 지속되나, 사람들이 발작의 끝에서 느끼는 안정감은 대개 재발을 기다리는 공포심과 혼재된다. 군발성 두통은 신기하게도 수개월 내지 수년 동안 사라질 수 있다. 많은 사람들은 봄 및 가을 동안 군발성 발작을 가진다. 최악으로는, 만성 군발성 두통은 수년 동안 지속될 수 있다. 군발성 발작은 어떤 연령에서도 일어날 수 있으나, 대개 20 내지 40 대 사이에 시작된다. 편두통과는 달리, 군발성 두통은 남성에게 더 흔하고 가족에게 유전되지는 않는다. 역설적으로, 동맥을 수축시키는 니코틴, 동맥을 확장시키는 알코올이 모두 군발성 두통을 유발시킨다. 이러한 성분과 군발성 발작 사이의 정확한 관련은 알려져 있지 않다. 군발성 두통이 갑작스럽게 일어나서 단시간 동안 지속되는 점이 군발성 두통을 치료하는 것을 어렵게 만들 수 있으나 연구원들은 이러한 두통을 위한 수개의 효과적인 약물을 확인하였다. 상기 항편두통 약물 수마트립탄(sumatriptan)은 발작의 최초 징후에 복용된다면 군발성 두통을 완화시킬 수 있다. 에르고타민 타르트레이트(ergotamine tartrate)의 일종인, 디하이드로에르고타민(dihydroergotamine)의 주사는 때때로 군발성 두통을 치료하는데 사용된다. 코르티코스테로이드(corticosteroid)도 또한 경구용 또는 근육내 주사에 의해 사용될 있다. 예를 들면, 발작은 발프로산(valproic acid)과 같은 항 간질(anti-epileptic) 약물을 복용함으로써 예방될 수 있다.

근육 수축(긴장)형 두통은 상기 통증을 유발하는데 스트레스에 의해 행해지는 역할뿐만 아니라, 스트레스성 사건에 의해 초래되는 목, 얼굴, 및 두개골 근육의 수축을 따서 이름 붙여졌다. 긴장성 두통은 근수축성 두통의 심각하나 일시적인 형태이다. 그 통증은 가볍거나 적당하고 압력이 머리카락에 적용되는 느낌이 든다. 상기 두통은 대개 스트레스의 주기가 끝난 이후에 사라진다. 모든 두통의 90 퍼센트는 긴장/근수축성 두통으로 분류된다. 대조적으로, 만성 근수축성 두통은 수주, 수개월 및 때로는 수년동안 지속될 수 있다. 이러한 두통과 관련된 통증은 흔히 머리를 둘러싼 단단한 밴드나 머리와 목이 깁스로 고정되어 있는 느낌으로 설명된다. 상기 통증은 일정하고 대개 머리의 양 편에서 느껴진다. 만성 근수축성 두통은 두개골 통증을 일으켜서, 심지어 머리를 빚는 것도 통증을 일으킬 수 있다. 과거에, 많은 과학자들은 근수축성 두통의 통증의 주요한 원인이 지속된 근육 긴장이라고 믿었다. 그러나, 점점 많은 수의 전문가들은 현재 훨씬 더 복잡한 메커니즘이 원인이 된다고 믿는다.

본래, 근수축성 두통은 구역질, 구토, 및 흐려진 시야를 수반하나 편두통과 같이 사전 두통 증상은 없다. 근수축성 두통은 편두통과 같이, 호르몬이나 음식과 연관되지는 않고, 강한 유전적 연결도 없다. 조사를 통하여, 많은 사람들에게, 만성 근수축성 두통은 우울증 및 분노에 의해 일어난다는 것이 밝혀졌다. 이러한 사람들은 사무실이나 가정에서 충돌이 예상되는 이른 아침 또는 저녁에 두통이 생긴다. 감정적인 요인이 근수축성 두통의 유일한 유발인자는 아니다. 머리 및 목 근육을 긴장시키는 어떤 물리적 자세, 예를 들면, 책을 읽을 때 턱을 아래에 두는 것(holding one's chin down), 어두운 불빛 아래에서 오랫동안 글을 쓰는 것, 어깨와 귀 사이에 전화기를 두는 것, 또는 심지어 껌을 씹는 것이 머리 및 목의 통증을 일으킬 수 있다. 질환과 연관되지 않은 급성 긴장성 두통은 아스피린 및 아세트아미노펜(acetaminophen)과 같은 진통제로 치료된다. 프로폭시펜(propoxyphene) 및 코데인(codeine)과 같은 더 강한 진통제도 때때로 처방된다. 그러나, 이러한 약물의 과도한 사용은 의존성을 낳을 수 있다. 만성 근수축성 두통을 갖고 있는 사람들은 또한 항우울제(antidepressant) 또는 MAO 억제제를 복용함으로써 도움을 받을 수 있다. 근수축성 두통 및 편두통이 혼합된 경우는 때때로 항간질 약물 또는 바르비탈류(barbiturate) 화합물로 치료되고, 이는 뇌 및 척수(spinal cord)에 신경 작용을 완화시킨다.

다른 유형의 통증과 같이, 두통은 더 심각한 장애의 경고 신호로서 작용할 수 있다. 이는 특히 견인 또는 염증에 의한 두통에 해당된다. 견인성 두통은, 예를 들면, 눈 근육이 눈의 피로를 보상하기 위하여 긴장될 때와 같이, 머리의 통증 감각부가 당겨지고, 늘려지고, 또는 위치가 바뀌게 되는 경우 일어날 수 있다. 염증에 의한 두통은 부비동, 등뼈, 목, 귀 및 치아의 질환으로부터 일어나는 두통뿐 아니라 수막염(meningitis)과 관련된 두통을 포함한다. 녹내장(glaucoma)뿐만 아니라 귀 및 치아 염증은 두통을 일으킬 수 있다. 구강 또는 치아 장애에서, 두통은 얼굴을 포함하여 전체 머리의 통증으로써 경험된다. 이러한 두통은 근본적인 문제를 고침으로써 치료된다. 이는 수술, 항생제 또는 다른 약물을 수반할 수 있다. 더 심각한 견인성 및 염증성 두통의 다양한 유형의 특징은 장애, 예를 들면, 뇌종양, 뇌졸중, 척수천자(spinal tap), 3차 신경통(trigeminal neuralgia), 두부 외상(head trauma), 동맥염(arteritis) 또는 수막염에 따라서 변화된다.

1944년에 Leao (Leao AAP (1944) *spreading depression of activity in the cerebral cortex*. J Neurophysiol 7: 359-390)에 의해 이미 설명된, 대뇌의 피질 확산성 억제(cortical spreading depression, CSD)는 국소적으로 시작하여 약 3 mm/min의 속도로 조직을 통하여 확산되는 피질의 활성의 일시적인 억제이다. 이것은 연질막 세동맥(pial arteriole)의 확장과 관련되어서 뇌혈류량(cerebral blood flow, CBF)의 저관류(hypoperfusion)를 낳고, 이는 수 시간 동안 오래 지속되는 저관류를 수반한다. CSD에서 관찰되는 이러한 혈류와 관련된 변화의 근본적인 메커니즘 및 생리학적인 역할은 여전히 완벽하게 이해되지 않고 있다.  $K^+$ ,  $CO_2$ , 아데노신(adenosine), NO 및 글루타메이트(glutamate)와 같은, 여러 가지의 혈관 작용 물질 대사 산물 (vasoactive parenchymal metabolites)은 CSD 동안 방출된다고 알려져 있고, 연질막 혈관 확장(pial vasodilatation)에 기여할 수 있다. 게다가, 피질 연질막 혈관(cortical pial vessels)을 둘러싸고 있는 혈관주위 신경 섬유(perivascular nerve fibers)로부터 방출된 신경전달물질(neurotransmitters)은 또한 CSD-관련 혈관확장에 참여할 수 있다. 이러한 신경전달물질은 주로 3차신경계, 교감신경계 및 부교감신경계에 속한다. 칼시토닌 유전자 관련 펩티드(calcitonin gene-related peptide), 섭스탄스 피(substance P) 및 뉴로킨인 A(neurokinin A)는 면역조직화화학적으로 3차 신경절 세포(trigeminal ganglia cells)의 같은쪽 분열(ipsilateral division)에서 기원된 혈관주위 3차 신경의 전달물질로써 밝혀졌고, 코섬모체 신경(nasociliary nerve)에 계속된다. 상기 3차 신경 혈관계(trigeminovascular system)는 편두통 병태생리학(pathophysiology)의 주요한 가설에 있어서 해부학적 기질(anatomic substrate)이다. 삼차원신경 전달물질(예를 들면 CGRP)은 수개의 생리학적 및 병태생리학적 조건에서 실질적으로 혈관확장에 기여한다. 씨-포스(c-fos)의 도입에 의해 증면된 바와 같이, CSD에서 상기 뇌줄기 꼬리쪽 핵(brain stem nucleus caudalis)이 활성화되는데, 이는 수막 구심초차단(meningeal deafferentation)에 의해 차단된다. CSD는 3차원 신경을 활성화시키고 잠정적으로 이러한 신경계로부터 신경전달물질을 방출하도록 한다.

편두통의 시각적 전조 및 통증에 대한 초기 증상으로 역할을 하는 강력한 증거가 있다. Bolay 등 (Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA, 2002, *Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine*, Nat. Med. 8: 136-42)은 CSD가 구심 3차 신경혈관(trigeminovascular afferent)을 활성화하고 두통의 발현과 일치하는 일련의 피질 수막(cortical meningeal) 및 뇌줄기 증상(brainstem event)을 일으킨다는 사실을 증명함으로써, 편두통 전조와 두통 사이의 관계를 확립하였다. CSD는 3차 신경 및 부교감 신경의 활성화에 따른 중간 수막동맥(meningeal artery) 내에서 선택적으로 장기 혈류 개선, 및 뉴로킨인-1-수용체(neurokinin-1-receptor) 메커니즘에 의해 일부 경질막(dura mater) 내에서의 혈장 단백질 누출을 일으켰다. 상기 결과는 뇌외(extracerebral) 뇌혈류(cerebral blood flow)가 뇌 증상(brain event)과 결합하는 신경 메커니즘을 제공하고; 이러한 메커니즘은 두통 동안 혈관확장을 설명하고 상기 3차 신경에 의한 두통 통증의 전달과 강렬한 신경대사 뇌활동(neurometabolic brain activity)을 연결시킨다.

수많은 증거가 뇌혈관 질환에서 CSD의 관여를 시사하고 있다. 허혈(ischemia) 동안 뇌조직에 손상은 손상된 조직의 영역의 여러가지 세포들 사이의 동적 상호작용을 수반하는 복잡한 일련의 생리학적인 응답 및 감소되는 세포 연체 증폭 반응

(degradative cellular cascades)에 달렸다. 실험적인 연구는 심각한 허혈 코어(ischemic core) 및 국소 허혈 손상(focal ischemic insult)이 있고 상기 허혈 코어는 감소된 관류의 영역, 즉 허혈 주변부(ischemic penumbra)에 의해 둘러싸여 있다는 개념을 지지한다. 상기 허혈 코어 내에, 산소 및 포도당 전달의 결핍은 에너지 저장의 급속한 감소 및 세포 죽음을 낳는다. 신경세포 재생(neuronal salvage)의 가설의 중심에는 상기 허혈 주변부의 개념이 있다. 상기 주변부는 대사 용량(metabolic capacity)이 억제되거나 파괴는 피할 수 있는 영역이다. 상기 주변부 구역에서의 진행되는 세포 손상 및 죽음의 병인(etiology)은 어느 정도까지 규명되었다. 증거를 통하여 CSD는 허혈-경색증(ischemia-infarction) 조직 손상 과정에서 역할을 하는 것을 알 수 있다. 세포의 칼륨의 상당한 증가는 상기 허혈 코어에서 일어난다. 상기 허혈 병소(ischemic focus)의 높은 칼륨 농도는, 국소적인 허혈의 초기 단계 동안 상기 인접한 정상적으로 관류된 피질로 칼륨 이온의 확산을 개시하고, 상기 병소의 테두리(the rim of the focus)에서 상기 둘러싼 무손상 조직(intact tissue)으로 CSD 파동의 진행을 유발시킨다는 사실이 제안되고 있다. 이러한 CSD 파동은 상기 지금까지 무손상인 조직에 추가적인 대사 부담을 일으키고 따라서 상기 허혈 코어의 성장에 기여한다. CSD의 발생은 허혈 이후 약 2 시간 주기 동안 관찰되고, 허혈의 시작 이후 3 내지 4 시간에 사라지는 더 짧은 간격의 증가된 CSD 감수성(susceptibility)이 뒤따른다. 상기 무손상 피질에서 관찰되는 것보다 상당히 더 긴 CSD 파동은, 추가적인 글루타메이트 방출 및 상기 뉴런으로 칼슘의 유입이 수반되기 때문에 잠재적으로 위험할 수 있다. 상기 허혈 주변부에서 보여진 에너지 결핍 뉴런에서, 이는 세포사 연쇄 증폭 반응(cell death cascade)을 개시하기에 충분하다. 따라서, 상기 허혈 주기 이후에 CSD의 발현을 예방하는 것은 허혈 뇌손상을 감소시킬 수 있다.

CSD와 관련된 다른 임상적인 표시로는 두개내 출혈(intracranial hemorrhage) 및 머리 손상을 포함한다. 뇌 손상 동안 미세환경(microenvironment)의 조성에서 몇몇 생화학적 변화 (예를 들면 뇌척수액(cerebrospinal fluid)의 높은 젖산 및 포도당 농도)는 또한 CSD 동안 관찰된다. 게다가, 단일한 경우에서 CSD는 심각한 머리 손상을 입은 환자의 살아있는 사람의 피질에서 관찰될 수 있다. 두개내 출혈에 뒤이어, 지연 허혈 결함(delayed ischemic deficits)이 관찰된다. CSD는 이러한 지연 허혈 결함에서 중요하게 수반된다고 믿어진다 (Gorji A. Spreading depression: a review of the clinical relevance. Brain Res. Rev. 38,2001; 33-60). 결과적으로, CSD의 차단은 두개내 출혈 및 머리 손상의 장기적 결과를 예방할 수 있다.

CSD와 관련된 또 다른 임상적인 증후군으로는 일시적 기억상실(transient global amnesia)이다. 일시적 기억상실은 완벽한 기억 상실 및 학습 능력의 갑작스런 시작의 특징이 있고, 대개 중년의 나이에 일어난다. 상기 기억상실 발작은, 예를 들면, 편두통 전조 동안 일어나는데, CSD는 상기 편두통 전조 동안 관찰된다. 동물 실험에서, 피질 또는 피질밑 CSD의 도입은 기억상실 및 학습 장애를 일으킬 수 있다. 이는 CSD의 차단은 일시적 기억상실에 이로울 수 있음을 증명한다.

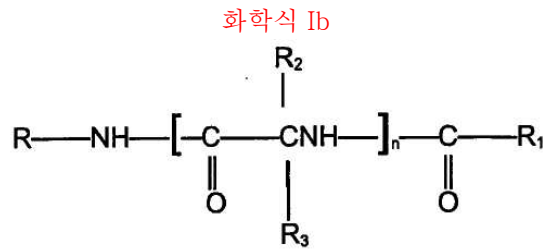
피질 확산성 억제(CSD)의 저지를 위한 화학식 Ib 또는/및 화학식 IIb의 화합물의 용도는 보고되지 않았다. 따라서, 본 발명은 두통, 특히 편두통과 같은 만성 두통의 예방, 경감, 또는/및 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한 화학식 Ib 또는/및 IIb의 화합물의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은, 이에 제한되지는 않지만, 뇌졸중 또는 심장혈관 수술 동안 대뇌 허혈, (예를 들면, 외상 뇌 손상(traumatic brain injury), 거미막밑 출혈(subarachnoid hemorrhage) 또는 일시적 기억상실)과 같은 CSD와 관련되고 또는/및 CSD에 의해 기인된 모든 유형의 통증 상태의 예방, 경감, 또는/및 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한 화학식 Ib 또는/및 IIb의 화합물의 용도에 관한 것이다. 바람직하게는, 이에 제한되지는 않지만, 편두통 또는 중추적 및 말초적 기원(origin)의 다른 유형의 만성 두통 (예를 들면, 이에 제한되지는 않지만, 군발성 두통, 긴장성 두통 또는 약물의 과대 사용, 뇌신경통(cranial neuralgia), 뇌 외상 및 혈관성 또는 대사성 장애와 관련된 이차 두통)과 같은 CSD와 관련되고 또는/및 CSD에 의해 기인된 만성 두통의 예방, 경감, 또는/및 치료를 위한 약제학적 조성물의 제조를 위한 화학식 Ib 또는/및 IIb의 화합물의 용도에 관한 것이다.

놀랍게도, 화합물 Ib 또는/및 IIb, 특히 (R)-2-아세트아미드-N-벤질-3-메톡시프로피온아미드 (SPM 927)의 사용은 편두통을 위한 동물 모델에서 CSD의 상당한 억제 및 칼시토닌 유전-관련 펩타이드(CGRP)의 CSD-유도 방출(CSD-induced release)을 나타내었다.

### 발명의 상세한 설명

본 발명은 동물, 특히 인간을 포함하는 포유 동물들에 적용될 수 있다.

CSD와 관련되고 또는/및 CSD에 의해 기인되는 두통 또는/및 상태, 특히 편두통과 같은 만성 두통의 예방, 경감, 또는/및 치료에 유용한 본 발명에 따른 화합물은, 하기 화학식 Ib를 갖는다.



상기 식에서, R은 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아릴, 아릴 저급 알킬, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 저급 알킬, 저급 알킬 헤테로시클릭, 저급 시클로알킬, 또는 저급 시클로알킬 저급 알킬이고, R은 비치환되거나, 또는 적어도 하나의 전자 끄는 기, 및/또는 적어도 하나의 전자 주는 기로 치환되며;

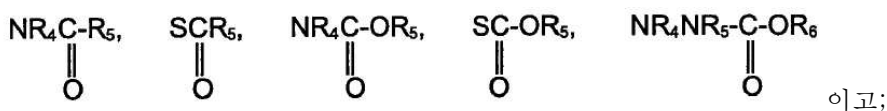
R<sub>1</sub>은 수소 또는 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아릴 저급 알킬, 아릴, 헤테로시클릭 저급 알킬, 저급 알킬 헤테로시클릭, 헤테로시클릭, 저급 시클로알킬, 저급 시클로알킬 저급 알킬이고, 각각은 비치환되거나, 또는 적어도 하나의 전자 주는 기 및/또는 적어도 하나의 전자 끄는 기로 치환되며;

R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아릴 저급 알킬, 아릴, 할로, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 저급 알킬, 저급 알킬 헤테로시클릭, 저급 시클로알킬, 저급 시클로알킬 저급 알킬, 또는 Z-Y이고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 비치환되거나, 또는 적어도 하나의 전자 끄는 기 및/또는 적어도 하나의 전자 주는 기로 치환되며;

Z는 O, S, S(O)<sub>a</sub>, NR<sub>4</sub>, NR'<sub>6</sub>, PR<sub>4</sub>, 또는 화학 결합이며;

Y는 수소, 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 할로, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 저급 알킬, 저급 알킬 헤테로시클릭이고, Y는 비치환되거나, 또는 적어도 하나의 전자 주는 기 및/또는 적어도 하나의 전자 끄는 기로 치환될 수 있으며, Y가 할로일 경우, Z는 화학 결합이거나, 또는

함께 취해진 ZY는 NR<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub>, ONR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>, OPR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, PR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub>, SNR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>, NR<sub>4</sub>SR<sub>7</sub>, SPR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, PR<sub>4</sub>SR<sub>7</sub>, NR<sub>4</sub>PR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, PR<sub>4</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub>, 또는 N<sup>+</sup>R<sub>5</sub>R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,



R'<sub>6</sub>는 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 또는 저급 알키닐이고, 상기 R'<sub>6</sub>는 비치환되거나, 또는 적어도 하나의 전자 끄는 기 또는/및 적어도 하나의 전자 주는 기로 치환될 수 있으며;

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, 및 R<sub>6</sub>는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 저급 알케닐, 또는 저급 알키닐이고, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, 및 R<sub>6</sub>는 독립적으로 비치환되거나, 또는 적어도 하나의 전자 끄는 기 또는/및 적어도 하나의 전자 주는 기로 치환될 수 있으며;

R<sub>7</sub>은 R<sub>6</sub> 또는 COOR<sub>8</sub> 또는 COR<sub>8</sub>이고, R<sub>7</sub>은 비치환되거나, 또는 적어도 하나의 전자 끄는 기 또는/및 적어도 하나의 전자 주는 기로 치환될 수 있으며;

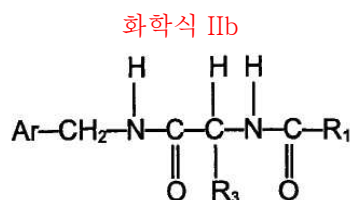
R<sub>8</sub>은 수소 또는 저급 알킬, 또는 아릴 저급 알킬이고, 상기 아릴 또는 알킬기는 비치환되거나, 또는 적어도 하나의 전자 끄는 기 또는/및 적어도 하나의 전자 주는 기로 치환될 수 있으며;

n은 1-4이며;

a는 1-3이다.



바람직하게는, 상기 화합물은 하기의 일반 화학식 IIb를 갖는다.



상기 식에서,

Ar은 비치환되거나 적어도 하나의 할로로 치환된 아릴, 특히 페닐이고; R<sub>3</sub>는 -CH<sub>2</sub>-Q이며, Q는 저급 알콕시이고; R<sub>1</sub>은 저급 알킬, 특히 메틸이다.

본 발명은 또한, 두통의 예방, 경감, 또는/및 치료, 특히 편두통과 같은 CSD와 관련되고 또는/및 CSD에 의해 기인된 두통, 또는/및 장애의 예방, 경감 또는/및 치료에 유용한 화학식 Ib 또는/및 화학식 IIb에 따른 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

화학식 Ia의 화합물은 미국특허 제5,378,729호에 개시되어 있고, 이의 내용이 참고로 포함되었다.

단독으로 또는 다른 기와 결합하여 사용될 때, "저급 알킬"기는 1 내지 6개의 탄소 원자, 특히 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 저급 알킬이고, 직쇄이거나 분지쇄일 수 있다. 이러한 기들은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3-부틸, 아밀, 헥실 등을 포함한다.

"저급 알콕시"기는 1 내지 6개의 탄소 원자, 특히 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 저급 알콕시이고, 직쇄이거나 분지쇄일 수 있다. 이러한 기들은 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 헥소시 등을 포함한다.

"아릴 저급 알킬"기는, 예를 들어, 벤질, 페닐에틸, 페닐프로필, 페닐이소프로필, 페닐부틸, 디페닐메틸, 1,1-디페닐에틸, 1,2-디페닐에틸 등을 포함한다.

용어 "아릴"은 단독으로 또는 결합하여 사용될 때, 6 내지 18개의 고리 탄소 원자 및 총 25개 이하의 탄소 원자를 포함하며 다핵 방향족 화합물을 포함하는 방향족기를 지칭한다. 이러한 아릴기는 모노시클릭, 바이시클릭, 트리시클릭, 또는 폴리시클릭일 수 있으며 융합된 고리이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은, 다핵 방향족 화합물은 10-18개의 고리 탄소 및 총 25개 이하의 탄소 원자를 포함하는 바이시클릭 및 트리시클릭 융합된 방향족 고리 시스템을 포함하는 것으로 의도된다. 아릴기는 페닐, 및 다핵 방향족, 예를 들어, 나프틸, 안트라세닐, 펜안트라세닐, 아줄레닐 등을 포함한다. 아릴기는 또한 페로세닐과 같은 기를 포함한다. 아릴기는 비치환되거나, 또는 하기에 개시된 바와 같은 전자 끄는 기 또는/및 전자 주는 기로 단독치환되거나 복합치환될 수 있다.

"저급 알케닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 알케닐기이다. 이러한 기들은 직쇄 또는 분지쇄일 수 있고, Z 또는 E 형태일 수 있다. 이와 같은 기들은 비닐, 프로페닐, 1-부테닐, 이소부테닐, 2-부테닐, 1-펜테닐, (Z)-2-펜테닐, (E)-2-펜테닐, (Z)-4-메틸-2-펜테닐, (E)-4-메틸-2-펜테닐, 펜타디에닐, 예를 들어, 1,3 또는 2,4-펜타디에닐 등을 포함한다.

용어 "저급 알킬닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 알킬닐기이고, 분지쇄 뿐만 아니라 직쇄일 수 있다. 그것은 에틸닐, 프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-메틸-1-펜티닐, 3-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐 등과 같은 기를 포함한다.

용어 "저급 시클로알킬"은 단독으로 또는 결합하여 사용될 때, 3 내지 18개의 고리 탄소 원자 및 총 25개 이하의 탄소 원자를 포함하는 시클로알킬기이다. 이러한 시클로알킬기는 모노시클릭, 바이시클릭, 트리시클릭, 또는 폴리시클릭일 수 있으며 고리들은 융합된다. 시클로알킬은 완전히 포화되거나 부분적으로 포화될 수 있다. 실시예들은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로데실, 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 시클로옥테닐, 시클로헵

테닐, 데카리닐, 히드로인다닐, 인다닐, 펜칠, 피네닐, 아다만틸 등을 포함한다. 시클로알킬은 시스 또는 트랜스 형태를 포함한다. 시클로알킬기는 비치환되거나, 또는 하기에 개시된 바와 같은 전자 끄는 기 또는/및 전자 주는 기로 단독치환되거나 복합치환될 수 있다. 더욱이, 치환기들은 분지된 바이시클릭 시스템에서 엔도 또는 엑소 위치에 있을 수 있다.

용어 "전자 끄는 및 전자 주는"은 전자를 끌거나 주는 치환기의 능력을 지칭한다. 상기 치환기의 각 능력은 수소 원자가 분자 내의 동일 위치를 점유할 경우 수소의 능력과 대비한 것이다. 이러한 용어들은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 잘 이해되고, Advanced Organic Chemistry, New York, NY, pp.16-18(1985)에서 J. March, John Wiley 및 Sons에 의해 논의되었으며, 거기에서의 논의가 여기에 참고로 포함되어 있다. 전자 끄는 기들은 브로모, 플루오로, 클로로, 아이오도 등을 포함하는 할로; 니트로, 카르복시, 저급 알케닐, 저급 알킬닐, 포르밀, 카르복시아미도, 아릴, 4가 암모늄과, 트리플루오로메틸, 아릴 저급 알카노일, 카브알콕시 등과 같은 할로알킬을 포함한다. 전자 주는 기는 히드록시와, 메톡시, 에톡시 등을 포함하는 저급 알콕시와 같은 기; 메틸, 에틸 등과 같은 저급 알킬; 아미노, 저급 알킬아미노, 디(저급알킬)아미노와, 페녹시, 머캅토, 저급 알킬티오, 저급 알킬머캅토, 디설파이드(저급 알킬디티오) 등과 같은 아릴옥시를 포함한다. 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진자들 중의 하나는 상술한 치환기들 중 몇 가지가 상이한 화학 조건하에서 전자 주는 또는 전자 끄는 것으로 고려될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 더욱이, 본 발명은 상기 확인된 기들로부터 선택된 치환기들의 어떤 조합을 예상한다.

용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도 등을 포함한다.

용어 "아실"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 저급 알카노일을 포함하며, 직쇄이거나 분지쇄일 수 있다. 이러한 기들은, 예를 들어, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 3가 부티릴, 펜타노일, 및 헥사노일을 포함한다.

여기에서 사용될 때, 헤테로시클릭기는 적어도 하나의 황, 질소, 또는 산소 고리 원자를 포함할 뿐만 아니라, 또한 고리에서 수개의 상기 원자를 포함할 수 있다. 본 발명에 의해 예상된 헤테로시클릭기는 헤테로아로마틱과, 포화 및 부분적으로 포화된 헤테로시클릭 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 헤테로시클릭은 모노시클릭, 바이시클릭, 트리시클릭, 또는 폴리시클릭일 수 있으며 융합된 고리들이다. 이것들은 바람직하게는 18개 이하의 고리 원자 및 총 17개 이하의 고리 탄소 원자, 그리고 총 25개 이하의 탄소 원자를 포함한다. 헤테로시클릭은 또한 소위 벤조헤테로시클릭을 포함하는 것으로 의도된다. 대표적인 헤테로시클릭은 푸릴, 티에닐, 피라졸릴, 피롤릴, 메틸피롤릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피페리딜, 피롤리닐, 피페라지닐, 퀴놀릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이소퀴놀릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 모르폴리닐, 벤즈옥사졸릴, 테트라히드로푸릴, 피라닐, 인다졸릴, 푸리닐, 인돌리닐, 피라졸린디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸린디닐, 피롤리디닐, 푸라자닐, N-메틸인돌릴, 메틸푸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리딜, 에폭시, 아지리디노, 옥세타닐, 아제티디닐과, 피리딜, 피라지닐, 및 피리미디닐 등의 N-산화물과 같은, 질소-함유 헤테로사이클의 N-산화물을 포함한다. 헤테로시클릭기는 비치환되거나, 또는 전자 끄는 기 또는/및 전자 주는 기로 단독치환되거나 복합치환될 수 있다.

바람직한 헤테로시클릭은 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 인돌릴, 메틸피롤릴, 모르폴리닐, 피리디닐, 피라지닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 또는 피리다지닐이다. 바람직한 헤테로시클릭은 5원 또는 6-원 헤테로시클릭 화합물이다. 특히 바람직한 헤테로시클릭은 푸릴, 피리딜, 피라지닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 또는 피리다지닐이다. 가장 바람직한 헤테로시클릭은 푸릴 및 피리딜이다.

바람직한 화합물은 n이 1인 것들이지만, 디(n=2), 트리(n=3), 및 테트라펩티드(n=4)가 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 예상된다.

R의 바람직한 값은 아릴 저급 알킬, 특히 벤질인데, 특히 그것의 페닐 고리는 비치환되거나, 또는 할로(예를 들어, F)와 같은 전자 주는 기 또는/및 전자 끄는 기로 치환되는 것들이다.

바람직한  $R_1$ 은 H 또는 저급 알킬이다. 가장 바람직한  $R_1$ 기는 메틸이다.

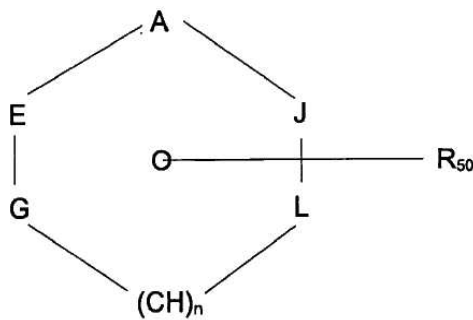
바람직한 전자 주는 치환기 또는/및 전자 끄는 치환기들은 할로, 니트로, 알카노일, 포르밀, 아릴알카노일, 아릴로일, 카르복실, 카브알콕시, 카복사미도, 시아노, 술폰, 술폭사이드, 헤테로시클릭, 구아니딘, 4가 암모늄, 저급 알케닐, 저급 알킬닐, 술폰염, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알킬, 아미노, 저급 알킬아미노, 디(저급알킬)아미노, 아미노 저급 알킬, 머캅토, 머캅토알킬, 알킬티오, 및 알킬디티오이다. 용어 "설파이드"는 머캅토, 머캅토알킬, 및 알킬티오를 포함하며, 반면에 용어 디설파이드는 알킬디티오를 포함한다. 특히 바람직한 전자 주는 치환기 또는/및 전자 끄는 기들은 할로 또는 저급 알콕



시이고, 가장 바람직한 것은 플루오로 또는 메톡시이다. 이러한 바람직한 치환기들은 화학식 Ib 또는/및 IIb의 기들 중의 어느 하나, 예를 들어 여기에서 정의된 바와 같은  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  또는/및  $R_{50}$  중의 임의의 하나에 치환될 수 있다.

$R_2$  및  $R_3$ 를 나타내는 ZY 기는 히드록시와, 메톡시, 에톡시와 같은 알콕시와, 페녹시와 같은 아릴옥시; 티오메톡시, 티오에톡시와 같은 티오알콕시; 티오펜옥시와 같은 티오아릴옥시; 아미노; 메틸아미노, 에틸아미노와 같은 알킬아미노; 아닐리노와 같은 아릴아미노; 디메틸아미노와 같은 저급 디알킬아미노; 트리알킬 암모늄 염, 히드라지노; N-메틸히드라지노, N-페닐히드라지노, 카브알콕시 히드라지노, 아랄콕시카르보닐 히드라지노, 아릴옥시카르보닐 히드라지노와 같은 알킬히드라지노 및 아릴히드라지노; N-히드록실아미노( $-NH-OH$ ), 저급 알콕시 아미노[( $NHOR_{18}$ ), 여기서  $R_{18}$ 은 저급 알킬임], N-저급 알킬히드록실 아미노[( $NR_{18}$ )OH, 여기서  $R_{18}$ 은 저급 알킬임], N-저급 알킬-O-저급 알킬히드록시아미노, [예를 들어,  $N(R_{18})OR_{19}$ , 여기서  $R_{18}$  및  $R_{19}$ 는 독립적으로 저급 알킬임], 및 O-히드록실아미노( $-O-NH_2$ ); 아세트아미도와 같은 알킬아미도; 트리플루오로아세트아미도; 저급 알콕시아미노, (예를 들어,  $NH(OCH_3)$ ); 및 피라조일아미노와 같은 헤테로시클릭아미노.

$R_2$  및  $R_3$ 를 나타내는 바람직한 헤테로시클릭기는 모노시클릭 5-원 또는 6-원 헤테로시클릭 모이어티 또는 그것의 부분적으로 또는 완전히 포화된 형태에 대응하는 부분들이다:



상기 식에서,  $n$ 은 0 또는 1이고;

$R_{50}$ 은 H이거나 전자 끄는 기 또는 전자 주는 기이며;

A, E, L, J, 및 G는 독립적으로 CH이거나, 또는 N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자이지만;

$n$ 이 0일 때, G는 CH이거나, 또는 A, E, L, J, 및 G 중의 많아야 둘이 헤테로원자인 경우, NH, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자이다.

$n$ 이 0일 때, 상기 헤테로아로마틱 모이어티는 5-원 고리이지만,  $n$ 이 1이면, 헤테로시클릭 모이어티는 6-원 모노시클릭 헤테로시클릭 모이어티이다. 바람직한 헤테로시클릭 모이어티는 이러한 상술한 모노시클릭인 헤테로시클릭이다.

상기에서 설명된 고리가 질소 고리 원자를 포함하면, N-산화물 형태가 또한 본 발명의 범위 내인 것으로 예상된다.

$R_2$  또는  $R_3$ 가 상기 화학식의 헤테로시클릭일 때, 그것은 고리 탄소 원자에 의해 주쇄에 결합될 수 있다.  $n$ 이 0일 때,  $R_2$  또는  $R_3$ 는 질소 고리 원자에 의해 주쇄에 추가적으로 결합될 수 있다.

$R_2$  및  $R_3$ 의 다른 바람직한 모이어티는 수소, 아릴(예를 들어, 페닐), 아릴 알킬(예를 들어, 벤질), 및 알킬이다.

바람직한  $R_2$  및  $R_3$ 기들은 비치환되거나, 또는 전자 주는 기 또는/및 전자 끄는 기로 단독치환되거나 복합치환될 수 있다는 것이 이해되어야 한다.  $R_2$  및  $R_3$ 는 독립적으로 비치환되거나, 또는 저급 알콕시(예를 들어, 메톡시, 에톡시 등), N-히드록실아미노, N-저급알킬히드록시아미노, N-저급알킬-O-저급알킬, 및 알킬히드록시아미노와 같은 전자 끄는 기 또는/및 전자 주는 기로 치환된 수소, 저급 알킬인 것이 바람직하다.

$R_2$  및  $R_3$  중의 하나는 수소인 것이 바람직하다.

$n$ 이 1인 것이 바람직하다.

$n$ 이 1이고  $R_2$  및  $R_3$  중의 하나는 수소인 것이 더욱 바람직하다. 본 실시예에서,  $R_2$ 는 수소이고  $R_3$ 는 저급알킬 또는 ZY이

며; Z는 O,  $NR_4$ , 또는  $PR_4$ 이고; Y는 수소 또는 저급 알킬이며; ZY는  $NR_4NR_5R_7$ ,  $NR_4OR_5$ ,  $ONR_4R_7$ ,  $\begin{array}{c} NR_4C-R_5 \\ || \\ O \end{array}$ , 또는  $\begin{array}{c} NR_4C-OR_5 \\ || \\ O \end{array}$  인 것이 특히 바람직하다.

또 다른 특히 바람직한 실시예에서,  $n$ 은 1,  $R_2$ 는 수소이고,  $R_3$ 는 비치환되거나, 또는 전자 주는 기 또는/및 전자 끄는 기,  $NR_4OR_5$ , 또는  $ONR_4R_7$ 로 치환될 수 있는 저급 알킬이다. 또 다른 특히 바람직한 실시예에서,  $n$ 은 1,  $R_2$ 는 수소이고,  $R_3$ 는 비치환되거나, 또는 히드록시 또는 저급알콕시,  $NR_4OR_5$  또는  $ONR_4R_7$ 로 치환된 저급 알킬이다. 여기서,  $R_4$ ,  $R_5$ , 및  $R_7$ 은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고, R은 아릴 저급 알킬이며, 상기 아릴기는 비치환되거나, 또는 전자 끄는 기로 치환될 수 있으며,  $R_1$ 은 저급 알킬이다. 본 실시예에서, 아릴은 페닐이고, 상기 페닐은 비치환되거나, 또는 할로로 치환되는 것이 가장 바람직하다.

$R_2$ 는 수소이고,  $R_3$ 는 수소, 비치환되거나, 또는 적어도 하나의 전자 주는 기 또는/및 전자 끄는 기로 치환된 알킬기, 또는 ZY인 것이 바람직하다. 본 바람직한 실시예에서,  $R_3$ 는 수소, 비치환되거나 전자 주는 기에 의해 치환된 메틸과 같은 알킬기, 또는  $NR_4OR_5$ 나  $ONR_4R_7$ 인 것이 더욱 바람직하다. 여기서,  $R_4$ ,  $R_5$ , 및  $R_7$ 은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이다. 전자 주는 기는 저급 알콕시이고, 특히 메톡시 또는 에톡시인 것이 바람직하다.

$R_2$  및  $R_3$ 는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 또는 ZY이고;

Z는 O,  $NR_4$ , 또는  $PR_4$ 이고;

Y는 수소 또는 저급 알킬이거나

ZY는  $NR_4NR_5R_7$ ,  $NR_4OR_5$ ,  $ONR_4R_7$ ,  $\begin{array}{c} NR_4C-R_5 \\ || \\ O \end{array}$ , 또는  $\begin{array}{c} NR_4C-OR_5 \\ || \\ O \end{array}$  인 것이 바람직하다.

R은 아릴 저급 알킬인 것이 또한 바람직하다. R에 대해 가장 바람직한 아릴은 페닐이다. 가장 바람직한 R기는 벤질이다. 바람직한 실시예에서, 아릴기는 비치환되거나, 또는 전자 주는 기 또는/및 전자 끄는 기로 치환될 수 있다. R에서 아릴 고리가 치환된다면, 그것은, 특히 아릴 고리상에서, 전자 끄는 기로 치환되는 것이 가장 바람직하다. R에 대해 가장 바람직한 전자 끄는 기는 할로, 특히 플루오로이다.

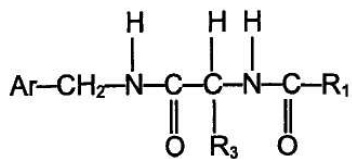
바람직한  $R_1$ 은 저급 알킬, 특히 메틸이다.

R은 아릴 저급 알킬이고  $R_1$ 은 저급 알킬인 것이 더욱 바람직하다.

더욱 바람직한 화합물은 화학식 Ib의 화합물인데, 상기 식에서  $n$ 은 1이고;  $R_2$ 는 수소이고;  $R_3$ 는 수소, 전자 주는 기 또는 전자 끄는 기로 치환된 저급 알킬기, 특히 메틸, 또는 ZY이며; R은 아릴, 벤질과 같은 아릴 저급 알킬이며  $R_1$ 은 저급 알킬이다. 여기서, 아릴기는 비치환되거나, 또는 전자 주는 기 또는 전자 끄는 기로 치환된다. 본 실시예에서,  $R_3$ 는 수소, 저급 알콕시(예를 들어, 메톡시, 에톡시 등)와 같은 전자 주는 기에 의해 치환될 수 있는 저급 알킬기, 특히 메틸,  $NR_4OR_5$  또는  $ONR_4R_7$ 인 것이 더욱 바람직하다. 여기서, 이러한 기들은 상기에서 정의되었다.

이용되는 가장 바람직한 화합물은 하기 화학식 IIb의 화합물이다.

[화학식 IIb]



상기 식에서,

Ar은 비치환되거나 적어도 하나의 전자 주는 기 또는 전자 끄는 기, 특히 할로로 치환된 아릴, 특히 페닐이고;

R<sub>1</sub>은 저급 알킬, 특히 1-3개의 탄소 원자를 포함하는 저급 알킬이며;

R<sub>3</sub>는 본 명세서에서 정의된 바와 같지만, 특히 수소, 비치환되거나, 또는 적어도 하나의 전자 주는 기 또는 전자 끄는 기로 치환된 저급알킬, 또는 ZY이다. 본 실시예에서, R<sub>3</sub>는 수소, 비치환되거나 전자 주는 기에 의해 치환된 알킬기, 또는 NR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub>나 ONR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>인 것이 더욱 바람직하다. R<sub>3</sub>는 -CH<sub>2</sub>-Q이고, 여기서 Q는 특히 1-3개의 탄소 원자를 포함하는 저급 알콕시; NR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub> 또는 ONR<sub>4</sub>R<sub>7</sub>인 것이 가장 바람직하다. 여기서 R<sub>4</sub>는 수소 또는 1-3개의 탄소 원자를 포함하는 알킬이고, R<sub>5</sub>는 수소 또는 1-3개의 탄소 원자를 포함하는 알킬이며, R<sub>7</sub>은 수소 또는 1-3개의 탄소 원자를 포함하는 알킬이다.

가장 바람직한 R<sub>1</sub>은 CH<sub>3</sub>이다. 가장 바람직한 R<sub>3</sub>는 CH<sub>2</sub>-Q이고, 여기서 Q는 메톡시이다.

가장 바람직한 아릴은 페닐이다. 가장 바람직한 할로는 플루오로이다.

가장 바람직한 화합물은 하기를 포함한다:

(R)-2-아세트아미도-N-벤질-3-메톡시-프로피온아미드;

O-메틸-N-아세틸-D-세린-m-플루오로벤질-아미드;

O-메틸-N-아세틸-D-세린-p-플루오로벤질-아미드;

N-아세틸-D-페닐글리신 벤질아미드;

D-1,2-(N,O-디메틸히드록실아미노)-2-아세트아미도 아세트산 벤질아미드;

D-1,2-(O-메틸히드록실아미노)-2-아세트아미도 아세트산 벤질아미드.

여기에서 개시된 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R, 및 n의 마쿠시 그룹의 다양한 조합 및 변경이 본 발명의 범위 내로 예상된다는 것이 이해되어야 한다. 더욱이, 본 발명은 또한 각각의 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, n, 및 R의 마쿠시 그룹핑과 그것들의 다양한 조합의 구성요소를 하나 이상 포함하는 화합물 및 조성물을 포함한다. 따라서, 예를 들어, 본 발명은, R<sub>1</sub>이, n의 각 값에 대하여 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, 및 R의 치환기 중 어떤 것 및 전부와 결합하는, 상기에 기재된 치환기들 중의 하나 이상일 수 있다는 것을 예상한다.

본 발명에 사용된 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소를 포함할 수 있고 라세미 형태 및 광학적으로 활성인 형태로 존재할 수 있다.

각각의 비대칭 탄소 주위의 배열은 D 또는 L 형태일 수 있다. 카이랄 탄소 원자 주위의 배열이 또한 칸-프레로그-인골드 명명체계(Cahn-Prelog-Ingold nomenclature system)에서 R 또는 S로써 설명될 수 있다는 것이 당해 기술 분야에서 잘

알려져 있다. 라세미 혼합물, 및 순수한 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 또는 이 둘의 혼합물 뿐만 아니라 다양한 순수한 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체를 포함하는 각각의 비대칭 탄소 주위의 모든 다양한 배열이 본 발명에 의해 예상된다.

상기 주쇄에서,  $R_2$  및  $R_3$ 기가 부착되는 탄소 원자에 비대칭이 존재한다.  $n$ 이 1일 때, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 III에 속한다:



상기 식에서  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R'_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_{50}$ ,  $Z$ , 및  $Y$ 는 이전에 정의된 바와 같다.

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "배열(configuration)"은, 다른 카이랄 중심이 분자 내에 존재할 수 있을지라도,  $R_2$  및  $R_3$ 기가 부착되는 탄소 원자 주위의 배열을 지칭할 것이다. 따라서, D 또는 L과 같은 특정 배열을 지칭할 때, 그것은  $R_2$  및  $R_3$ 가 부착되는 탄소 원자에서의 D 또는 L 입체 이성질체를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 그러나, 그것은 또한 화합물에 혹시 존재하는 다른 카이랄 중심에서의 모든 가능한 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체를 포함한다.

본 발명의 화합물은 모든 광학 이성질체에 관한 것이며, 예를 들어, 본 발명의 화합물은( $R_2$  및  $R_3$ 가 부착되는 탄소 원자에서의) L-입체 이성질체 또는 D-입체 이성질체이다. 이러한 입체 이성질체는 L 및 D의 혼합물, 예를 들어, 라세미 혼합물(racemic mixtures)에서 발견될 수 있다. D 입체 이성질체가 바람직하다.

더욱 바람직한 것은 R 배열을 갖는, 바람직하게는 실질적으로 순수한 거울상인 화학식 III의 화합물이며, 상기 화합물 중 치환기 R은 비치환되거나, 또는 적어도 하나의 할로기로 치환된 벤질이고,  $R_3$ 는  $\text{CH}_2\text{-Q}$ 이며, Q는 1-3개의 탄소 원자를 포함하는 저급 알콕시이며,  $R_1$ 은 메틸이다. 바람직하게는, R은 비치환된 벤질 또는 플루오로기인 적어도 하나의 할로기로 치환된 벤질이다.

치환기에 따라, 본 화합물은 또한 부가 염을 형성할 수 있다. 모든 이러한 형태는 입체 이성질체 형태의 혼합물을 포함하는 본 발명의 범위 내로 예상된다.

사용된 화합물의 제조는 미국특허 제5,378,729호 및 제5,773,475호에 개시되어 있으며, 상기 둘의 내용이 인용되어 본 명세서에 통합된다.

본 발명에 사용된 화합물은 화학식 Ib 또는/및 IIb에 설명된 것처럼 사용되거나, 또는 유리 아미노기가 존재함으로써 이의 염기성 특징 때문에 염의 형태로 사용될 수 있다. 따라서, 화학식 Ib 또는/및 IIb의 화합물은 약제학적으로 허용가능한 산을 포함하는 광범위한 무기 및 유기산을 갖는 염을 형성한다. 약제학적으로 허용가능한 산을 갖는 염은 향상된 수용해도가 가장 유리한 포몰레이션의 준비에 물론 유용하다.

이러한 약제학적으로 허용가능한 염은 또한 치료 효능을 갖는다. 이러한 염은 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 말리산, 벤조산, 과염소산, 글리콜산, 글루코산, 숙신산, 아릴 술폰산, (예를 들어, p-톨루엔 술폰산, 벤젠 술폰산), 인산, 말론산 등과 같은 유기산의 염 뿐만 아니라, 염산, 요오드산, 브롬산, 인산, 메타인산, 질산, 및 황산과 같은 무기산의 염을 포함한다.

또한 본 발명은 화학식 Ib 또는/및 IIb 중 적어도 한 화합물을 투여하는 것을 포함하여, 인간을 포함하는 포유동물에 있어서 상술한 바와 같은 질병 또는 상태의 예방, 경감, 또는/및 치료를 위한 방법에 관한 것이다.

본 발명에 사용된 화합물은 치료적으로 유효한 양으로 사용되는 것이 바람직하다.

의사는 가장 적당하게 될 본 치료제의 투여량을 정할 것이고 그것은 투여의 형태 및 선택된 특정 화합물에 따라 변할 것이며, 더욱이 그것은 치료중인 환자, 환자의 나이, 치료되는 질병의 형태에 따라 변할 것이다. 의사는 일반적으로 화합물의

최적 투여량 보다 실질적으로 적은 소량의 투여량으로 치료를 시작하고 그 상황에서 최적 효과에 도달할 때까지 소량 증가에 의해 투여량을 증가시키기를 바랄 것이다. 조성물이 경구 투여될 때, 다 많은 양의 활성제가 비경구로 주어지는 보다 적은 양과 동일한 효과를 내기 위해 요구될 것이다. 상기 화합물은 비교가능한 치료제와 동일한 방법에서 유용하며 투여량 수준이 일반적으로 이러한 기타 치료제로 사용되는 것과 같은 크기의 정도(order of magnitude)이다.

바람직한 실시예에서, 본 발명의 화합물은 일일 체중 1킬로그램 당 약 1mg 내지 약 100mg에 이르는 양으로 투여된다. 이 투여량 체제는 최적 치료 응답을 제공하기 위해 의사에 의해 조절될 수 있다. 그것을 필요로 하는 환자는 적어도 100mg/일, 바람직하게는 적어도 200mg/일, 더욱 바람직하게는 적어도 300mg/일, 그리고 가장 바람직하게는 적어도 400mg/일의 본 발명의 화합물의 투여량으로 치료될 수 있다. 최대로, 그것을 필요로 하는 환자는 최대 6g/일, 바람직하게는 최대 3g/일이고, 더 바람직하게는 최대 1g/일이고, 가장 바람직하게는 최대 400mg/일의 투여량으로 치료될 수 있다.

또 다른 바람직한 실시예에서, 일일 투여량은 소정의 일일 투여량에 도달될 때까지 증가되어, 그것은 추가의 치료 동안 유지된다.

또 다른 바람직한 실시예에서, 수개의 분리된 투여량이 매일 투여될 수 있다. 예를 들어, 하루 3회 투여, 바람직하게는 하루 2회 투여될 수 있다. 하루 1회 투여가 더욱 바람직하다.

또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명의 화합물은 복수의 치료 환자에 대한 평균으로써 계산된 혈장 농도가, 7 내지 8  $\mu\text{g}/\text{ml}$ (최저) 및 9 내지 12  $\mu\text{g}/\text{ml}$ (최고)가 되는 함량으로 투여될 수 있다.

상기를 필요로 하는 환자는 적어도 1주, 바람직하게는 적어도 2주, 더 바람직하게는 적어도 4주, 가장 바람직하게는 적어도 8주 동안 본 발명의 화합물로 치료될 수 있다. 상기 투여량은 치료 상황의 긴박함에 의해 나타나는 바에 따라 비례적으로 감소될 수 있다.

화학식 Ib 또는/및 IIb의 화합물은 경구, 정맥내(이때, 수용해성임), 근육내, 경막내(intrathecal), 또는 피하(subcutaneous) 경로들에 의해서와 같이 편리한 방법으로 투여될 수 있다. 경구 또는/및 정맥내(i.v.) 투여가 바람직하다.

본 발명의 약제학적 조성물은 상술한 바와 같은 치료 체제를 위해, 특히 상술한 바와 같은 투여량으로의 치료를 위해 제조되어, 상술한 바와 같이 본 발명의 바람직한 실시예에서 특정된 바와 같은 투여 주기 또는/및 투여 경로에 대하여 상술한 바와 같은 혈장 농도를 초래할 수 있다.

또 다른 바람직한 실시예에서, 상기를 필요로 하는 인간을 포함하는 포유동물의 치료를 위해 상술한 바와 같은 본 발명의 방법은 CSD-관련 장애, 또는/및 편두통과 같은 두통의 예방, 경감, 또는/및 치료를 위한 추가적인 활성제를 투여하는 것과 결합하여 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 화합물 및 CSD-관련 장애 또는/및 두통의 예방, 경감, 또는/및 치료를 위한 추가적인 활성제는, 예를 들어, 단일 투여형으로 함께 투여되거나, 또는, 예를 들어, 개별 투여형으로 별도로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 위에서 정의된 것과 같은 본 발명의 화합물을 포함하고 CSD-관련 장애 또는/및 두통의 예방, 경감, 또는/및 치료를 위한 추가적인 활성제를 더 포함할 수 있다. 약제학적 조성물은 단일의 투여량 형태를 포함하거나, 또는 위에서 정의된 것과 같은 본 발명의 화합물을 포함하는 제1 조성물 및 추가적인 활성제를 위한 제2 조성물을 포함하는 별도의 투여량 형태를 포함할 수 있다.

본 발명의 화합물은 상술한 바와 같은 약제학적 조성물의 제조를 위해 사용될 수 있다.

화학식 Ib 또는/및 IIb의 화합물은, 예를 들어, 불활성 희석제 또는 흡수가능한 식용 운반체와 함께 경구 투여되거나, 견고하거나 부드러운 젤 제라틴 캡슐에 싸이거나, 정제로 압축되거나, 일상 음식의 풀(fool)에 직접 포함될 수 있다. 경구 치료적 투여를 위해, 화학식 Ib 또는/및 IIb의 활성 화합물은 부형제(excipient)와 함께 포함되어, 섭취가능한 정제, 구강 정제, 트로키제, 캡슐, 엘릭서제(elixirs), 현탁액, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 상기 조성물 및 조제품은 화학식 Ib 또는/및 IIb의 활성 화합물의 적어도 1%를 포함하여야 한다. 조성물 및 조제품의 비율은, 물론, 변화될 수 있으며, 편리하게는 단위(unit)의 중량의 약 5% 내지 약 80% 사이일 수 있다. 이와 같이 치료적으로 유용한 조성물에서 화학식 Ib 또는/및 IIb의 활성 화합물의 양은 적당한 투여량이 얻어지는 만큼이다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물 또는 조제품은 약 10mg과 약 6g 사이의 화학식 Ib 또는/및 IIb의 활성 화합물을 포함한다.

정제, 트로키제, 알약, 캡슐 등은 또한 다음을 포함할 수 있다: 트래거캔스 고무, 아카시아, 옥수수 전분, 또는 젤라틴과 같은 바인더; 인산 이칼슘과 같은 부형제; 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등과 같은 붕해제(disintegrating agent); 스테아린

산 마그네슘과 같은 윤활유; 및 수크로오스, 락토오스, 또는 사카린과 같은 감미제가 첨가되거나, 또는 박하, 상록수의 기름, 또는 버찌 향신료와 같은 방향제. 투여량 단위 형태가 캡슐일 때, 그것은, 상기 형태의 물질 외에, 액체 운반체를 포함할 수 있다.

다양한 다른 물질이 코팅으로써 존재하거나, 아니면 투여량 단위의 물리적 형태를 변경시킬 수 있다. 예를 들어, 정제, 알약, 또는 캡슐은 셀락, 설탕, 또는 둘다로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭서는 활성 화합물, 감미제로써 수크로오스, 방부제(preservatives)로써 메틸 및 프로필파라벤, 염료, 및 버찌 또는 오렌지 향과 같은 방향제를 포함한다. 물론, 어떤 투여량 단위 형태를 제조하는데 사용되는 어떤 물질은 사용된 양에서 약제학적으로 순수하고 실질적으로 유독성이 없어야 한다. 더욱이, 활성 화합물은 서방성 조제품 및 배합물(formulation)에 포함될 수 있다. 예를 들어, 서방성 투여량 형태가 고려되며, 여기서 활성 성분은, 선택적으로, 확산 장벽 코팅으로 코팅되어 수지의 방출 특성을 변경시킬 수 있는 이온교환수지로 제한된다.

활성 화합물은 또한 비경구로 또는 복강내로 투여될 수 있다. 분산물은 또한 글리세롤, 액체, 폴리에틸렌 글리콜, 및 그것들의 혼합물과 오일에서 제조될 수 있다. 정상적인 저장 및 사용 상태하에서, 이러한 조제품은 미생물의 성장을 예방하기 위해 보존제를 포함한다.

주사 가능한 사용에 적당한 약제학적 형태는, 무균성 주사 가능한 용액 또는 분산물의 즉석 제조를 위해, 무균성 수용액(이때 수용성임) 또는 분산물 및 무균성 분말을 포함한다. 모든 경우에 있어서, 상기 형태는 무균성이어야 하고 용이한 주사가능성(syringability)이 존재하는 정도로 유동성이어야 한다. 그것은 제조 및 저장 상태하에서 안정적이어야 하며 박테리아 및 곰팡이와 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보호되어야 한다. 운반체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액상 폴리에틸렌 글리콜 등), 그것들의 적당한 혼합물, 및 식물성 기름을 포함하는 용매 또는 분산매일 수 있다. 적당한 유동성은, 예를 들어, 레시틴(recithin)과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산물의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 표면 활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항박테리아성 및 항균성 제제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살(thimerosal) 등에 의해 유발될 수 있다. 많은 경우에 있어서, 등장성 제제(isotonic agent), 예를 들어, 설탕 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사 가능한 조성물의 지연된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아르산 및 젤라틴 조성물에서의 사용에 의해 야기될 수 있다.

무균성의 주사 가능한 용액은, 위에서 열거된 다양한 다른 성분들과 함께, 적당한 용매에 필요량의 활성 화합물을 첨가한 다음, 필요하다면 여과 살균함으로써 제조된다. 일반적으로, 분산물은 무균성 비이클에 다양한 살균된 활성 성분을 포함시킴으로써 제조되는데, 상기 무균성 비이클은 위에서 열거된 것들로부터 기본적인 분산매와 필요한 다른 성분을 포함한다. 무균성의 주사 가능한 용액의 제조를 위한 무균성 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은, 사전에 살균-여과된 그것들의 용액으로부터 어떤 추가적인 원하는 성분을 더하는 진공 건조 및 동결 건조이다.

여기에서 사용될 때, "약제학적으로 허용가능한 운반체"는, 당해 기술분야에서 잘 알려진 약제학적으로 활성인 물질에 대한, 임의의 및 모든 용매, 분산매, 코팅, 항박테리아 및 항균 제제, 등장성 제제 및 흡수 지연 제제를 포함한다. 어떤 종래의 매체 또는 제제가 활성 성분과 맞지 않는 경우를 제외하고는, 치료 조성물에서의 그것의 사용이 예상된다. 보충적인 활성 성분이 또한 조성물에 포함될 수 있다.

투여가 편리하고 투여량이 균일한 투여량 단위 형태 비경구적인 조성물을 제조하는 것이 특히 유리하다. 여기에서 사용된 것과 같은 투여량 단위 형태는 치료되는 포유 동물 환자에 대해 통일된 투여량으로써 맞춰진 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 요구되는 약제학적 운반체와 관련하여 원하는 치료 효과를 산출하기 위해 계산된 소정 양의 활성 물질을 포함한다. 본 발명의 신규한 투여량 단위 형태에 대한 특이성은 (a) 특별한 치료 효과가 얻어지는 활성 물질의 유일한 특성, 및 (b) 여기에서 상세하게 개시된 바와 같이 신체적으로 건강이 악화된, 병에 걸린 상태를 갖는 현존하는 환자의 질병 치료를 위한 활성 물질과 같은, 합성 기술에 있어서의 타고난 한계에 의해 결정되거나 이에 직접적으로 의존한다.

주요 활성 성분은, 이전에 설명된 바와 같은 투여량 단위 형태의 적당한 약제학적으로 허용가능한 운반체와 함께 효과적인 양으로, 편리하고 효과적인 투여를 위해 합성된다. 단위 투여량 형태는, 예를 들어, 약 10mg 내지 약 6g에 이르는 양의 주요 활성 화합물을 포함할 수 있다. 비율로 표현될 때, 활성 화합물은 일반적으로 운반체 중 약 1 내지 약 750mg/ml로 존재한다. 보충적인 활성 성분을 포함하는 조성물의 경우에, 투여량은 상기 성분의 투여의 일상적인 투여량 및 방법과의 관계에 의해 결정된다.

본 명세서에서 사용된, 용어 "환자(patient)" 또는 "대상(subject)"이라는 용어는 온혈동물, 바람직하게는, 예를 들어, 고양이, 개, 말, 소, 돼지, 쥐, 및 인간을 포함하는 영장류와 같은 포유동물을 지칭한다. 바람직한 환자는 인간이다.

용어 "치료하다(treat)"는 질병 또는 상태와 관련된 통증을 경감시키거나, 또는 환자의 질병 또는 상태를 경감시키는 것을 지칭한다.

본 발명의 화합물은 상술한 통증 형태로 고생하는 환자의 진통에 효과적인 양으로 투여된다. 이러한 양은 상술한 치료적으로 효과적인 양에 상당한다.

하기 실시예는 CSD를 가진 동물의 임상 시험에서 통증을 감소시키는 SPM 927의 특성을 보여준다.

사용된 물질은 하코세리드(Harkoseride)에 대한 동의어인 SPM 927이었다. 표준 화학 명칭은 (R)-2-아세트아미드-N-벤질-3-메톡시프로피온아미드이다.

## 실시예

본 연구는 SPM 927 (3 투여량)을 이용한 예비-치료가 편두통(피질 확산성 억제, CSD)의 쥐 모델에서 전기생리학적 및 생화학적 증상에 영향을 미친다는 사실을 증명하는데 목적이 있다. 이는 SPM 927 치료가 혈액중 CSD-유도 직류(DC) 포텐셜 및 칼시토닌 유전-관련 펩타이드(CGRP) 레벨의 수치를 감소시키는 것을 보여주었다.

## 재료 및 방법

모든 동물 실험은 실험용 동물의 보호 및 사용에 관한 미국 국립보건원(NIH) 가이드라인에 따라서 수행되었고, 국립 실험 동물 센터(Kuopio, Finland)의 윤리위원회에 의해 승인되었다. 네덜란드, 하르란(Harlan)에서 구입되고, 250 내지 350 g의 무게의, 모두 77 마리의 어른 수컷 위스타 쥐 (Wistar rats)를 본 실험에 사용하였다. 동물들은 표준 온도( $22\pm 1^{\circ}\text{C}$ )에서 임의로 음식과 물을 먹을 수 있는 조명이 조절되는 환경(오전 7시에서 오후 9시까지 조명됨)에서 키워졌다. 동물들은 하기의 그룹으로 나뉘어졌다:

- 상기 CSD 증상발현(episode) 전에 SPM 927 (3 mg/kg; i.p.)로 30 분간 처리된 15 마리의 쥐
- 상기 CSD 증상발현 전에 SPM 927 (10 mg/kg; i.p.)로 30 분간 처리된 15 마리의 쥐
- 상기 CSD 증상발현 전에 SPM 927 (30 mg/kg; i.p.)로 30 분간 처리된 15 마리의 쥐
- 상기 CSD 증상발현 전에 발프로산 (250 mg/kg; i.p.)으로 30 분간 처리된 15 마리의 쥐
- 상기 CSD 증상발현 전에 매개제(Vehicle) (2 ml/kg; i.p.)로 30 분간 처리된 15 마리의 쥐
- 상기 CSD 증상발현(국소(topical) NaCl 용도)이 없고 다른 치료가 없는 2 마리의 삼 쥐(sharm rats)

하위 집단(Subgroups):

- DC-포텐셜, CBF, 및 혈액 pH,  $\text{pO}_2$ ,  $\text{pCO}_2$ , 포도당 및 평균 동맥 혈압을 위한 10 마리의 쥐(쥐는 CSD 이후 30 분에 죽음, 뇌는 신선-동결됨).

목정맥 삽관술(jugular vein cannulation) (CGRP 샘플링) 및 피질과 경질막 CGRP 면역세포화학(immunocytochemistry)을 위한 5 마리의 쥐 (쥐는 CSD 이후 5 분에 죽음)

쥐들을 에퀴테신(Equithesin) (3ml/kg)으로 마취하고 정위 프레임(stereotactic frame)에 두었다. 상기 직장 온도(rectal temperature)를 향한 블랭킷 시스템(homeothermic blanket system)을 가지고  $37.0\pm 1.0^{\circ}\text{C}$ 로 유지하였다. 폴리에틸렌 카테테르(catheter)를 대퇴골 동맥(femoral artery)에 삽입하여, 동맥 혈압을 모니터링하고 동맥의 pH,  $\text{pO}_2$ ,  $\text{pCO}_2$  및 포도당용 혈액 샘플을 채취하였다. 상기 동맥 혈액 기체를 i-STAT 휴대용 임상 분석기(I-STAT)를 가지고 측정하고, 동맥 혈압을 Cardiacap II 혈압 분석기(datex-Ohmeda, Helsinki, Finland)로 모니터링하고, 혈당을 표준 포도당 미터기(Arkray, Japan)로 모니터링하였다. 상기 측정을 상기 CSD 증상발현 전 10 분과 CSD 증상발현 후 5 분에 하였다. 상기 피부를 의료용 절개에 의해서 개방하고 측면으로 수축시켰다. 3 개의 두개골 버(burr) 구멍들을 일측의 일렬로 뚫었다. 첫번



제는 정면 이마 피질(frontal cortex) 위에, 두 번째는 이마마루에(frontoparietally), 세 번째는 마루뼈에(parietally) 위치시켰다(도 1). CBF를 모니터링 하기 위한 레이저-도플러 플로우 프로브(laser-Doppler flow probe) (Oxyflow, Oxford Optronics, UK) 및 직류(DC) 포텐셜 쉬프트 측정용 비침습 텅스텐 전극(non-invasive tungsten electrode)를 각각 무손상 경질막 상의 이마 및 이마마루의 버 구멍에 위치시켰다. 상기 레이저-도플러 플로우 프로브를 대형 연질막 및 경질막 혈관이 없는 영역에 위치시켜서 신호에 대한 대형 혈관(large-vessel) 기여를 최소화하였다. 상기 DC-포텐셜 측정에 있어서, 참조 전극을 목에 고정하였다. 5 분 동안 마루뼈 개구부 상에 KCl-침지된(3.0 M) 필터 종이 한 장을 위치시킴으로써 CSD를 일측으로 유도했다. 식염수로 상기 개구부를 수세하고 상기 개구부 상에 건조한 필터 종이 한 장을 위치시킴으로써, 상기 KCl 노출을 끝냈다. 상기 CBF 및 DC-포텐셜을 CSD 전 5 분에서 시작하여 KCl 노출 후 30 분 까지 계속하여 모니터링하였다.

60 분의 CSD 증상발현의 중지 후 15 분(n=15)에, 쥐들을 펜토바르비탈(pentobarbital)로 깊이 마취시키고, 먼저 PBS로 이후 PBS 중 4% 파라포름알데히드로 심장을 투과하여(transcardially) 관류시켰다. 관류 후에 천막위(supratentorial) 경질막(dura) (전체로서) 및 관상 뇌 블록(coronal brain blocks)을 절제하고 관상 뇌 블록을 4 시간 동안 동일한 고정액에 침지함으로써 후고정시켰다. 뇌 경질막을 전 조직표본 제작(whole-mount preparation)에 사용하고 CGRP 면역염색법(immunostaining)으로 처리하였다. 상기 뇌 경질막 시편에서, 48 시간 동안 20% 수크로스로 동결방지되고 액체 질소로 냉각된 이소펜탄에 동결된 블록으로부터 글래스 슬라이드 상의 12  $\mu$ m 두께의 동결 절편(cryosection) 또는 40  $\mu$ m 두께의 부유 절편(floating section)을 냉동미세절단기(cryostat)를 가지고 절단하였다. 요약하면, PBS 세척 및 블로킹 혈청(blocking serum) 배양 후에, 상기 절편을 4℃에서 48 시간 동안 일차 항체(primary antibody)와 반응시켰다(rabbit anti-CGRP, Sigma RBI). 상기 린스된 절편을 2 시간 동안 바이오틴이 부착된(biotinylated) 이차 항체와 배양시키고(goat anti-rabbit, Vector Labs, CA), 이후 2 시간 동안 아비딘-바이오틴 복합체(avidin-biotin complex)로 배양시키고(ABC Elite Kit, Vector Labs), 상기 아비딘-바이오틴 복합체를 포함하는 과산화효소(oxidase)를 0.05% Ni-디아미노벤지딘(Ni-DAB) 및 0.02% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 를 가지고 눈에 보이게 하였다. 최종적으로, 상기 절편을 린스하고, 공기-건조시키고, 커버슬래스하고 Leica 3000RB 현미경으로 검사하였다. 면역반응력의 밀도를 각 동물에서 3 내지 4 개의 절편(경질막으로부터의 3 내지 4 개의 상이한 현미경적인 영역)으로 부터 측정하였다.

마취(CSD 전) 이후에, 카테테르를 오른쪽 목정맥으로 위치시켰다. 0.250 ml의 혈액을 기준선 측정용 카테테르를 통하여 채취하였다. 시간 경과 실험(time course experiments) 동안 추가적인 샘플을 CSD 개시 이후 10 내지 15 분 및 20 내지 25 분에 채취하였다. 샘플들을 단백분해효소 억제제(protease inhibitor) 아프로티닌(aprotinin) (1000 KU, Bayer, Germany) 및 Pefabloc™ (1 mg/ml, Boehringer Mannheim, Germany)을 포함하는 제조된 에펜도르프 튜브(Eppendorf tube)에 저장하고, 즉시 냉장 원심분리하고 -80℃에서 저장하였다. 상기 샘플들을 트리플루오로아세트 산(trifluoroacetic acid)으로 산성화시키고 20 분 동안 6000 g에서 원심분리하였다. 상기 상청액을 Sep-Pak C-18 카트리지(Millipore, Waters, UK)로 추출했다. 용출물을 농축(건조)시키고 EIA 완충액에서 용해하였다. CGRP 농축액을 상업적인 CGRP EIA 키트(S-3006, Bachem Distribution GmbH)를 사용하여 제조자의 지시에 따라서 검출하였다.

모든 값들은 평균±표준 편차(SD)로서 계산하였고 차이들을 P<0.05 수준으로 통계학적으로 의의가 있는 것으로 고려되었다. 통계학적인 분석을 StatsDirect 통계 소프트웨어를 사용하여 수행하였다. 평균들 사이의 차이는 분산의 공분산분석(one-way analysis of variance)(ANOVA)을 사용하여 분석하였다. Dunnet의 사후검증법(post-hoc test)을 대조군과 다중 비교로 적용하였다.

## 결과

SPM 927은 이하의 효과가 있음을 보여 주었다:

- 피질 확산성 억제를 저지함(표 1)
- 시간에 걸쳐 혈액 중 CGRP의 CSD 유도 방출을 감소시킴(표 2)

**[표 1]**

SPM 927은 피질 확산성 억제를 저지하고, 즉 직류(DC) 포텐셜의 수치를 감소시킨다.

군	DC의 수치
식염수 (n=10)	4.5±0.6



SPM 927 (3 mg/kg) (n=10)	4.2±0.4
SPM 927 (10 mg/kg) (n=10)	3.3±0.4
SPM 927 (30 mg/kg) (n=10)	3.5±0.6
발프로산(250 mg/kg) (n=10)	3.7±0.3

**[표 2]**

SPM 927은 CSD 유도 후 최초 25 분 동안 기준선 수준의 퍼센트로 표시된 피질 확산성 억제(CSD) 유도 CGRP 방출을 감소시킨다.

군	기준선	10 내지 15 분	20 내지 25 분
식염수 (n=10)	100±0 %	150±30 %	190±24 %
SPM 927 (3 mg/kg) (n=5)	100±0 %	126±45 %	35±7 %
SPM 927 (10 mg/kg) (n=5)	100±0 %	114±27 %	66±31 %
SPM 927 (30 mg/kg) (n=5)	100±0 %	92±53 %	71±12 %
발프로산(250 mg/kg) (n=5)	100±0 %	56±8 %	71±15 %

## 결론

상기 결과들은 SPM 927이 급성 편두통의 치료, 편두통의 예방 치료 및 만성 두통 또는/및 CSD-관련 장애의 다른 형태의 치료에 유용하다는 사실을 나타낸다.

## 도면의 간단한 설명

도 1은 Paxinos와 Watson의 쥐 뇌 아틀라스 (rat brain atlas)로부터 개질된 실험 세팅을 도시한 것이다.

## 도면

도면1

