



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0077025
(43) 공개일자 2008년08월20일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>C07D 321/10</i> (2006.01) <i>A61K 31/352</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/357</i> (2006.01) <i>A61P 29/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7017495
 (22) 출원일자 2008년07월18일
 심사청구일자 없음
 번역문제출일자 2008년07월18일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2006/048539
 국제출원일자 2006년12월19일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2007/075752
 국제공개일자 2007년07월05일</p> <p>(30) 우선권주장
 11/612,071 2006년12월18일 미국(US)
 (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
 얀센 파마슈티카 엔.브이.
 벨기에왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30</p> <p>(72) 발명자
 스미스-스윈토스키 버지니아 엘.
 미국 펜실바니아 19440 헤트필드 라인 렉싱턴 로드 3163
 리츠 앨런 비.
 미국 펜실바니아 19446 랜스테일 그린브리어 로드 109</p> <p>(74) 대리인
 이은선, 최규팔</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 통증 치료를 위한 벤조-융합된 헤테로사이클 설파미드유도체의 용도

(57) 요약

본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 하나 이상의 신규한 벤조-융합된 헤테로사이클 설파미드 유도체의 치료적 유효량을 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 통증 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로, 진통제(들) 및 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (I) 및 화학식 (II)의 화합물의 병용-요법을 포함하는, 통증 치료 방법에 관한 것이다.

(30) 우선권주장

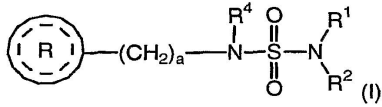
60/751,686 2005년12월19일 미국(US)

60/773,812 2006년02월15일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 통증의 치료 방법:



상기식에서,

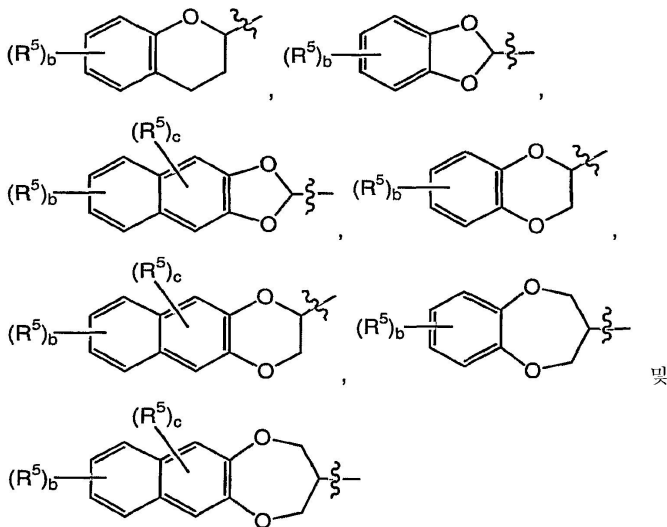
R^1 및 R^2 는 수소 및 저급 알킬로 구성된 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^4 는 수소 및 저급 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

a 는 1 내지 2의 정수이고;



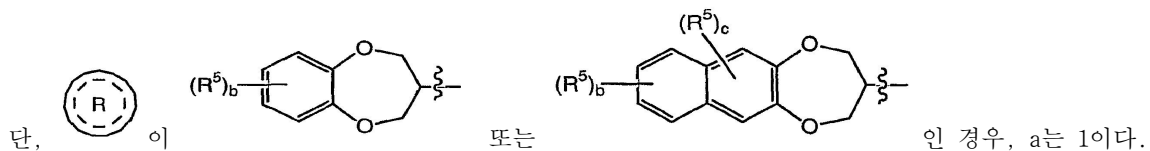
는



로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

여기에서, b 는 0 내지 4의 정수이고; c 는 0 내지 2의 정수이며;

각 R^5 는 할로젠, 저급 알킬 및 니트로로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되나;



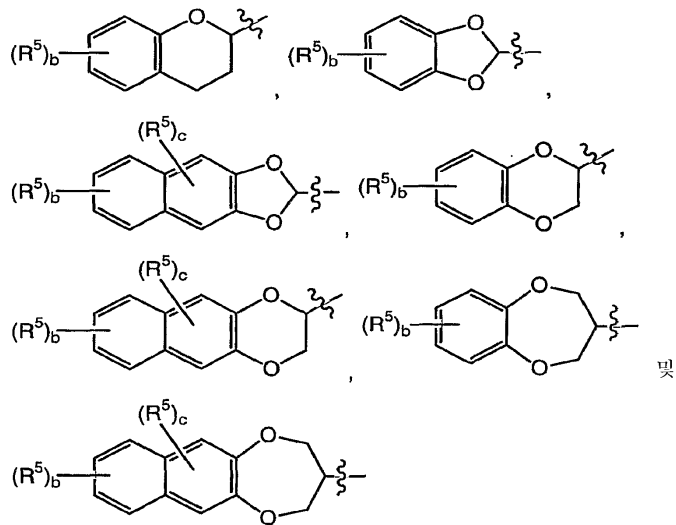
청구항 2

제 1항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 수소 및 저급 알킬로 구성된 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^4 는 수소 및 저급 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

a는 1 내지 2의 정수이고;



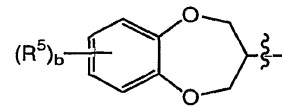
로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

여기에서, b는 0 내지 2의 정수이고; c는 0 내지 1의 정수이며; 각 R^5 는 할로젠, 저급 알킬 및 니트로로 구성된

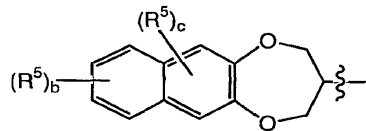
그룹으로부터 독립적으로 선택되나; 단,



가



또는



인 경우, a는 1인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제 2항에 있어서,

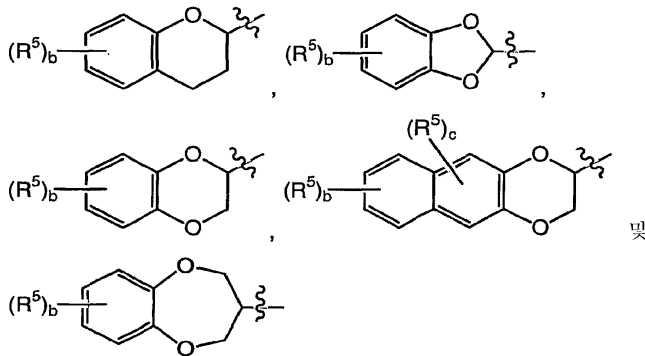
R^1 및 R^2 는 수소 및 저급 알킬로 구성된 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^4 는 수소 및 저급 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

a는 1 내지 2의 정수이고;

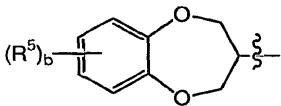


는



로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

여기에서, b 는 0 내지 2의 정수이고; c 는 0이며; 각 R^5 는 할로젠, 저급 알킬 및 니트로로 구성된 그룹으로부터

독립적으로 선택되나; 단,  가  인 경우, a 는 1인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제 3항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 수소 및 저급 알킬로 구성된 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^4 는 수소 및 메틸로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

a 는 1 내지 2의 정수이고;



는 2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(벤조[1,3]디옥솔릴), 2-(3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]디옥세피닐), 2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(6-플루오로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(크로마닐), 2-(5-플루오로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(7-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(6-클로로-벤조[1,3]디옥솔릴), 2-(7-니트로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(7-메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(5-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(6-브로모-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(6,7-디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(8-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(2,3-디하이드로-나프토[2,3-b][1,4]디옥시닐) 및 2-(4-메틸-벤조[1,3]디옥솔릴)로 구성된 그룹으로부터 선택되나;



단,  가 2-(3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]디옥세피닐)인 경우, a 는 1인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제 4항에 있어서,

R^1 및 R^2 는 수소 및 메틸로 구성된 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고;

R^4 는 수소 및 메틸로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

a는 1 내지 2의 정수이고;



는 2-(벤조[1,3]디옥솔릴), 2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(7-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(7-메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(6-브로모-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐) 및 2-(6,7-디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제 1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 (2S)-(-)-N-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설펜아미드 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

(2S)-(-)-N-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설펜아미드 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물의 치료적 유효량을 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 통증의 치료 방법.

청구항 8

제 1항에 있어서, 통증은 급성 통증 또는 만성 통증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제 1항에 있어서, 통증은 염증성 통증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제 1항에 있어서, 통증은 신경병증성 통증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제 10항에 있어서, 신경병증성 통증은 당뇨병 신경병증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제 7항에 있어서, 통증은 급성 통증 또는 만성 통증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제 7항에 있어서, 통증은 염증성 통증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

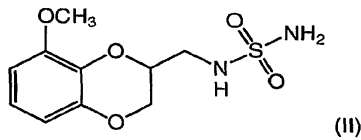
제 7항에 있어서, 통증은 신경병증성 통증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제 14항에 있어서, 신경병증성 통증은 당뇨병 신경병증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

화학식 (II)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 통증의 치료 방법:



청구항 17

제 16항에 있어서, 통증은 급성 통증 또는 만성 통증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

제 16항에 있어서, 통증은 염증성 통증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

제 16항에 있어서, 통증은 신경병증성 통증인 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

<1> 관련 출원의 상호 참조:

<2> 본 출원은 전체로서 본원에 참조로 인용되는 2005년 12월 19일자로 출원된 미국 가특허 출원 제 60/751,686호 및 2006년 2월 15일자로 출원된 미국 가특허 출원 제 60/773,812호의 이점을 청구한다.

기술 분야

<3> 본 발명은 급성, 만성, 염증성 및/또는 신경병증성 통증의 치료를 위한 벤조-융합된 헤테로사이클 설파미드 유도체의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

<4> 통증은 일반적으로, 실제적 또는 잠재적인 조직 손상과 관련된, 불쾌한 감각 및 감정적 경험으로 정의된다 (Wileman L, Advances in pain management, Scrip Report, 2000).

<5> 급성 통증은 수술, 외상 또는 급성 질병과 관련될 수 있는 유해한 화학적, 열적 또는 기계적 자극에 대한 생리적 반응이다. 이들 조건은, 제한없이, 수술후 통증, 스포츠 의학 손상, 손목굴증후군, 화상, 근골격계 염좌 및 긴장, 근긴장, 경상완 통증 증후군, 소화불량, 위궤양, 십이지장궤양, 신결석 통증, 담낭 통증, 담석 통증, 월경통, 자궁내막증, 산과 통증, 류마티스성 통증, 두통 또는 치통을 포함한다.

<6> 만성 통증은 손상 또는 질병의 통상적인 원인을 능가하는 통증 상태이고, 염증 또는 심각한 진행성 통증 질환 단계의 결과일 수 있다. 다양한 유형의 만성 통증은 제한없이, 두통, 편두통, 삼차신경통, 측두하악관절 증후군, 섬유근육통 증후군, 골관절염, 류마티스 관절염, 골관절염에 의한 골통증, 골다공증, 골전이 또는 미지의 원인, 통풍, 섬유염, 근막성 통증, 흉곽출구 증후군 등 상부 통증 또는 등 하부 통증 (여기에서, 등 통증은 전신적, 국소적 또는 1차 척추 질환 (신경근병증)으로부터 기인한다), 골반 통증, 심장 흉부 통증, 비-심장 흉부 통증, 척수 손상-관련 통증, 중추 발작후 (central post-stroke) 통증, 암 통증, AIDS 통증, 겸상적혈구 통증 또는 노인성 통증을 포함한다.

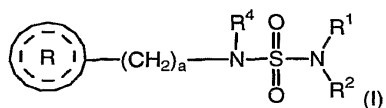
<7> 신경병증성 통증은 말초 또는 중추 신경계에서 이상 몸감각 처리에 의해 유발되는 통증으로 정의되고, 통증성 당뇨병 말초 신경병증, 대상포진후 신경통, 삼차신경통, 발작후 통증, 다발경화증-관련 통증, 신경병증-관련 통증, 예를 들어, 특발 또는 외상후 신경병증 및 홀신경염, HIV-관련 신경병증성 통증, 암-관련 신경병증성 통증, 손목굴-관련 신경병증성 통증, 척수 손상-관련 통증, 복합국소통 증후군, 섬유근육통-관련 신경병증성 통증, 허리 및 경부 통증, 반사교감신경 이상증, 환상지 증후군 및 다른 만성 및 쇠약 상태-관련 통증 증후군을 포함한다.

<8> 통증에 대하여 유효한 치료를 제공할 필요가 있다.

발명의 상세한 설명

<9> [발명의 요약]

<10> 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 통증의 치료 방법에 관한 것이다:

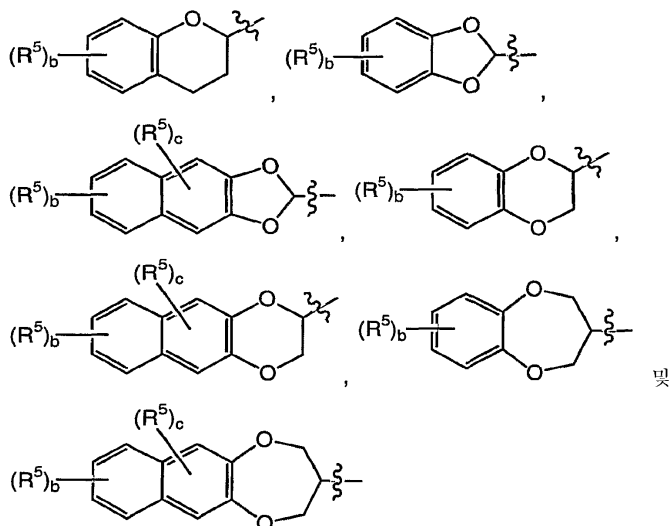


<12> 상기식에서,

<13> R¹ 및 R²는 수소 및 저급 알킬로 구성된 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고:

<14> R⁴는 수소 및 저급 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

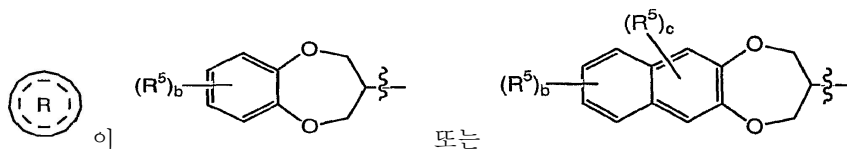
<15> a는 1 내지 2의 정수이고;



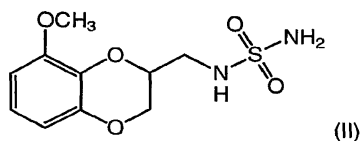
<18> 로 구성된 그룹으로부터 선택되며;

<19> 여기서, b 는 0 내지 4의 정수이고; c 는 0 내지 2의 정수이며;

<20> 각 R^5 는 할로게, 저급 알킬 및 니트로로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택된다:



<22> 본 발명은 추가적으로, 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 통증 치료 방법에 관한 것이다:



<24> 본 발명의 예시로, 임의의 상술된 화합물 또는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 통증 치료 방법이 있고, 여기에서, 통증은 급성 통증 또는 만성 통증으로 구성된 그룹으

로부터 선택된다.

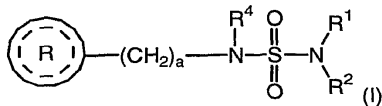
<25> 본 발명의 추가적인 예시로, 임의의 상술된 화합물 또는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 통증 치료 방법이 있고, 여기에서, 통증은 염증성 통증이다.

<26> 본 발명의 추가적인 예시로, 임의의 상술된 화합물 또는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 통증 치료 방법이 있고, 여기에서, 통증은 신경병증성 통증이다.

<27> 본 발명은 추가로, 치료를 요하는 대상에게 적어도 하나의 진통제 및 본원에서 기술된 바와 같은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물로 병용-요법 (co-therapy)을 수행하는 것을 포함하는, 통증 치료 방법에 관한 것이다.

<28> [본 발명의 상세한 설명]

<29> 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 치료를 요하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 통증 치료 방법에 관한 것이다:



<30>



<31> 상기식에서, , a, R¹, R² 및 R⁴는 본원에서 정의된 바와 같다. 본 발명은 추가로, 적어도 하나의 진통제 및 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물로서의 병용-요법을 포함하는, 통증 치료 방법에 관한 것이다.

<32> 본원에서 사용되는 용어 "통증"은 급성, 만성, 염증성 및 신경병증성 통증 (바람직하게는 당뇨병 신경병증)을 포함하는 것으로 정의된다. 또한, 통증은 중추적 매개, 말초적 매개, 구조적 조직 손상에 의해 유발, 연조직 손상에 의해 유발 또는 진행성 질환에 의해 유발될 수 있다. 임의의 중추적 매개, 말초적 매개, 구조적 조직 손상, 연조직 손상 또는 통증과 관련된 진행성 질환은 급성 또는 만성일 수 있다.

<33> 본원에서 사용되는 통증은 달리 언급되지 않는 한, 염증성 통증, 중추적 매개된 통증, 말초적 매개된 통증, 내장 통증, 구조적 관련 통증, 암 통증, 연조직 손상 관련 통증, 진행성 질환 관련 통증, 신경병증성 통증, 급성 손상으로 인한 급성 통증, 외상으로 인한 급성 통증, 수술로 인한 급성 통증, 두통, 치통, 등 통증 (바람직하게는 등 하부 통증), 신경병증성 상태로 인한 만성 통증 및 발작후 상태로 인한 만성 통증을 포함한다.

<34> 본 발명의 일구체예는 통증 치료 방법이고, 여기에서, 통증은 급성 통증이다. 본 발명의 다른 구체예는 통증 치료 방법이고, 여기에서, 통증은 만성 통증이다. 본 발명의 다른 구체예는 통증 치료 방법이고, 여기에서, 통증은 신경병증성 통증이고, 보다 바람직하게는 당뇨병 신경병증이다. 본 발명의 또다른 구체예는 통증 치료 방법이고, 여기에서, 통증은 염증성 통증이다.

<35> 일구체예에서, 통증은 골관절염, 류마티스 관절염, 섬유근육통, 두통, 치통, 화상, 일광화상, 동물 교창 (예: 개 교창, 고양이 교창, 뱀 교창, 거미 교창, 곤충 자상 등), 신경원성 방광, 양성 전립샘 비대, 간질성 방광염, 비염, 접촉 피부염/과민, 가려움, 습진, 인두염, 점막염, 장염, 셀룰라이트 (cellulites), 작열통, 좌골신경통, 악관절 신경통, 말초 신경염, 다발신경염, 절단 통증, 환상지 통증, 수술후 창자막힘증, 담낭염, 유방절제술 통증 증후군, 경구 신경병증성 통증, 샤르코병 통증, 반사교감신경 이상증, 길랑-바레 증후군, 대퇴신경감각 이상증, 구강 작열감 증후군, 대상포진후 신경통, 삼차신경통, 말초 신경병증, 양쪽성 말초 신경병증, 당뇨병 신경병증, 대상포진후 신경통, 삼차신경통, 시각 신경염, 발열후 신경염, 이동 신경염, 분절 신경염, 곰볼트 (Gombault's) 신경염, 신경세포염, 경상완 신경통, 뇌 신경통, 슬상 신경통, 설인 (glossopharyngeal) 신경통, 편두통성 신경통, 특발 신경통, 늑간 신경통, 유방 신경통, 모르톤 (Morton's) 신경통, 코섬모체 신경통, 후두 신경통, 홍 (red) 신경통, 슬러더 (Sluder's) 신경통, 나비입천장 (splenopalatine) 신경통, 안와위 신경통, 익돌관 신경통, 염증성 장병, 과민성 대장 증후군, 산통, 분만, 월경통, 암, 등 통증 등 하부 통증 및 손목굴증후군 통증으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

<36> 급성 통증은 급성 손상, 외상, 질병 또는 수술 (예: 개흉 수술 (개심 또는 우회술 포함))에 의해 유발되는 통증을 포함한다. 급성 통증은 또한, 제한없이, 두통, 수술후 통증, 신결석 통증, 담낭 통증, 담석 통증, 산과 통증, 류마티스성 통증, 치통 또는 스포츠-외상 손상, 손목굴증후군, 화상, 근골격계 염좌 및 긴장에 의해 유발되는 통증, 근긴 긴장, 경상완 통증 증후군, 소화불량, 위궤양, 십이지장궤양, 월경통 또는 자궁내막증을 포함

한다.

- <37> 만성 통증은 염증성 상태, 골관절염, 류마티스 관절염 또는 질환, 급성 손상 또는 외상에 대한 후유증으로 유발되는 통증을 포함한다. 만성 통증은 또한, 제한없이, 두통, 등 상부 통증 또는 등 하부 통증 (전신적, 국소적 또는 1차 척추 질환 (신경근병증으로부터 선택됨)으로부터 야기된 등 통증으로부터 선택됨), 골 통증 (골관절염에 의한 골통증, 골다공증, 골전이 또는 미지의 원인으로부터 선택됨), 골반 통증, 척수 손상-관련 통증, 심장 흉부 통증, 비-심장 흉부 통증, 중추 발작후 통증, 근막성 통증, 암 통증, AIDS 통증, 겸상적혈구 통증, 노인성 통증 또는 두통, 편두통, 삼차신경통, 측두하악관절 증후군, 섬유근육통 증후군, 골관절염, 류마티스 관절염, 통풍, 섬유염 또는 흉곽출구 증후군에 의해 유발되는 통증을 포함한다.
- <38> 신경병증성 통증은 만성 또는 쇠약 상태 또는 질환으로부터 야기하는 통증을 포함한다. 신경병증성 통증을 유도할 수 있는 만성 또는 쇠약 상태 또는 질환은 제한없이, 통증성 당뇨병 말초 신경병증, 대상포진후 신경통, 삼차신경통, 발작후 통증, 다발경화증-관련 통증, 신경병증-관련 통증, 예를 들어, 특발 또는 외상후 신경병증 및 홑신경염, HIV-관련 신경병증성 통증, 암-관련 신경병증성 통증, 손목굴-관련 신경병증성 통증, 척수 손상-관련 통증, 복합국소통 증후군, 섬유근육통-관련 신경병증성 통증, 허리 및 경부 통증, 반사교감신경 이상증, 환상지 증후군 및 다른 만성 및 쇠약 상태-관련 통증 증후군을 포함한다.
- <39> 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "진통제"는 통증 완화를 제공하는 임의의 의약품의 의미하고, 제한없이, 아편 유사제 및 그의 유도체, 비스테로이드성 항염증제s, 타이레놀-유사 화합물, NO 공여 (NO donating) 화합물, 트라마돌 (TRAMADOL) 및 트라마돌-유사 화합물 및 항우울제, 예를 들어, 아미트리프틸린을 포함한다. 바람직하게, 진통제는 트라마돌 또는 타이레놀이다.
- <40> 적절한 예는 제한없이, 아세트아미노펜; 알펜타닐 하이드로클로라이드; 아미노벤조에이트 포타슘; 아미노벤조에이트 소듐; 아니독심; 아닐레리딘; 아닐레리딘 하이드로클로라이드; 아닐로판 하이드로클로라이드; 아니로락; 안티피린; 아스피린; 베녹사프로펜; 벤지다민 하이드로클로라이드; 비시파딘 하이드로클로라이드; 브리펜타닐 하이드로클로라이드; 브로마돌린 말레에이트; 브롬페낙 소듐; 부프레노르핀 하이드로클로라이드; 부타세틴; 부티시레이트 (Butixirate); 부토르파놀; 부토르파놀 타르트레이트; 카바마제핀; 카바스피린 칼슘; 카비펜 하이드로클로라이드; 카펜타닐 시트레이트; 시프레파돌 숙시네이트; 시라마돌; 시라마돌 하이드로클로라이드; 클로닉세틸 (Clonixeril); 클로닉신 (Clonixin); 코데인; 코데인 포스페이트; 코데인 설페이트; 코노폰 하이드로클로라이드; 시클라조신; 텍스옥사드롤 하이드로클로라이드; 텍스페메돌락; 데조신; 디플루니살; 디하이드로코데인 비타르트레이트; 디메파단; 디피론; 독스피코민 하이드로클로라이드; 트리니텐; 에나돌린 하이드로클로라이드; 에피리졸; 에고타민 타르트레이트; 에톡사젠 하이드로클로라이드; 에토펜아메이트; 유게놀; 페노프로펜; 페노프로펜 칼슘; 펜타닐 시트레이트; 플록타페닌; 플루페니살; 플루닉신; 플루닉신 메글루민; 플루피딘 말레에이트; 플루프로콰존; 플루라돌린 하이드로클로라이드; 플루비프로펜; 하이드로폰 하이드로클로라이드; 이부페낙; 인도프로펜; 케타조신; 케토파놀; 케토롤락 트로메타민; 레티מיד 하이드로클로라이드; 레보메타딜 아세테이트; 레보메타딜 아세테이트 하이드로클로라이드; 레보난트라돌 하이드로클로라이드; 레보파놀 타르트레이트; 로페미졸 하이드로클로라이드; 로펜타닐 옥살레이트; 로시나롤; 로목시카프; 마그네슘 살리실레이트; 메페남산; 메나비탄 하이드로클로라이드; 메페리딘 하이드로클로라이드; 맵타지놀 하이드로클로라이드; 메타돈 하이드로클로라이드; 메타딜 아세테이트; 메토펜린; 메토티리메프라진; 메트케파미드 아세테이트; 밌반 (Mimban) 하이드로클로라이드; 미펜타닐 하이드로클로라이드; 몰리나존; 모핀 설페이트; 목사조신; 나비탄 하이드로클로라이드; 날부핀 하이드로클로라이드; 날백손 하이드로클로라이드; 나목시레이트; 난트라돌 하이드로클로라이드; 나프록센; 나프록센 소듐; 나프록솔; 네포판 하이드로클로라이드; 넥세리딘 하이드로클로라이드; 노라시메타돌 하이드로클로라이드; 옥펜타닐 하이드로클로라이드; 옥타자미드; 올바닐; 옥세토론 푸마레이트; 옥시코돈; 옥시코돈 하이드로클로라이드; 옥시코돈 테레프탈레이트; 옥시모폰 하이드로클로라이드; 페메돌락; 펜타모폰; 펜타조신; 펜타조신 하이드로클로라이드; 펜타조신 락테이트; 펜타조피리딘 하이드로클로라이드; 페니라미돌 하이드로클로라이드; 피세나돌 하이드로클로라이드; 피나돌린; 피페니돈 (Pirfenidone); 피록시카프 올라민; 프라바돌린 말레에이트; 프로딜리딘 하이드로클로라이드; 프로파돌 하이드로클로라이드; 프로피람 푸마레이트; 프로폭시펜 하이드로클로라이드; 프로폭시펜 납실레이트; 프록사졸; 프록사졸 시트레이트; 프록소판 타르트레이트; 피롤리펜 하이드로클로라이드; 레미펜타닐 하이드로클로라이드; 살콜렉스; 살레타미드 말레에이트; 살리실아미드; 살리실레이트 메글루민; 살살레이트 (Salsalate); 소듐 살리실레이트; 스피라돌린 메실레이트; 수펜타닐; 수펜타닐 시트레이트; 탈메타신; 탈니플루메이트; 탈로살레이트; 타자돌렌 숙시네이트; 테부펜론; 테트리다민; 티푸락 소듐; 티리딘 하이드로클로라이드; 티오피낙; 토나조신 메실레이트; 트라마돌 하이드로클로라이드; 트레펜타닐 하이드로클로라이드; 트롤라민; 베라돌린 하이드로클로라이드; 베릴로판 하이드로클로라이드; 블라조신; 크소파놀

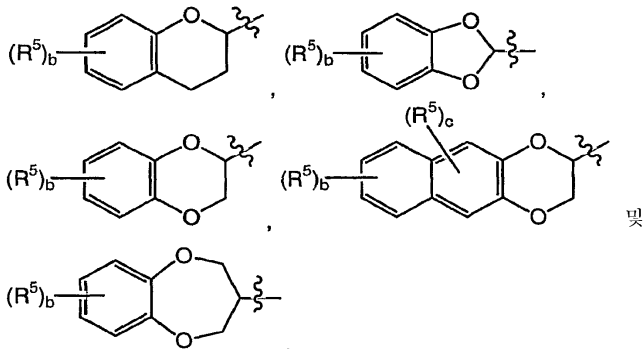
(Xorphanol) 메실레이트; 크실라진 (Xylazine) 하이드로클로라이드; 제나조신 메실레이트; 조메피락 소듐 및 주 캡사이신을 포함한다.

- <41> 부가적으로, 진통제는 배합 산물일 수 있고, 제한없이, Novartis의 피오리셋 (FIORICET) 또는 Forests의 에스직 (ESGIC) 또는 일반명 (아세트아미노펜 및 부탈비탈 및 카페인의 배합), 피오리날 (FIORINAL) 또는 일반명 (아스피린, 부탈비탈 및 카페인의 배합, Novartis), 미그프리브 (MIGPRIV) 또는 일반명 (아스피린 및 메토클로프로미드의 배합; Sanofi-Synthelabo), 미드린/미드리드 (MIDRIN/MIDRID) 또는 일반명 (아세트아미노펜 및 디클로라페나존의 배합; Carnick), Sanofi-Synthelabo의 파라막스 (PARAMAX) 또는 Dolorgiet의 미그라에네톤 (MIGRAENERTON) 또는 일반명 (파라세타몰 및 메토클로프로미드의 배합), Abbott의 비코딘 (VICODIN) 또는 일반명 (아세트아미노펜 및 하이드로코돈의 배합), 스타돌 NS (STADOL NS) (부토르파놀 비내 스프레이; Bristol-Myers Squibb), Boehringer Ingelheim의 로나리드 (LONARID) 또는 Pfizer의 미그라레베 (MIGRALEVE) 또는 일반명 (파라세타몰 및 코데인의 배합) 등을 포함한다.
- <42> 본원에서 사용되는 용어 "대상"은 동물, 바람직하게는 포유류, 가장 바람직하게는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이 된 인간을 의미한다.
- <43> 본원에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 학자, 의사, 개업의 또는 다른 임상의로 의해 조사되는, 치료되는 질환 또는 질병의 증상 완화를 포함하는, 조직 시스템, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 약효 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 의약품의 양을 의미한다.
- <44> 본 발명이 하나 이상의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물(들) 또는 하나 이상의 진통제의 투여를 포함하는, 병용-요법 (co-therapy) 또는 배합 요법 (combination therapy)의 경우, "치료적 유효량"은 결합된 효과가 원하는 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하도록 하는 함께 섭취된 약제의 배합 양을 의미한다. 예를 들어, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 및 적어도 하나의 진통제의 투여를 포함하는 병용-요법의 치료적 유효량은 함께, 또는 연속적으로 섭취되었을 때 치료적으로 유효한 결합된 효과를 갖는 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 및 진통제의 양이다. 또한, 해당 분야의 숙련자들은 상기의 예에서와 같이 치료적 유효량으로의 병용-요법인 경우, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 양 및/또는 진통제의 양은 개별적으로 치료적으로 유효할 수 있거나, 그렇지 않을 수 있다.
- <45> 본원에서 사용되는 용어 "병용-요법" 및 "배합 요법"은 하나 이상의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물을 하나 이상의 진통제(들)과 배합 투여하여 치료를 요하는 대상을 치료하는 것을 의미하고, 여기에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 및 진통제는 임의의 적절한 수단으로, 동시에, 연속적으로, 개별적으로, 또는 단일 약제학적 제제로 투여된다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 및 진통제(들)이 개별적인 제형으로 투여되는 경우, 각 화합물에 대하여 1일당 투여되는 용량의 회수는 같거나, 다를 수 있다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 및 진통제(들)은 같거나, 다른 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 적절한 투여 방법의 예는, 제한없이, 경구, 정맥내 (iv), 근육내 (im), 피하 (sc), 경피 및 직장을 포함한다. 화합물은 제한없이, 펌프 장치와 함께, 또는 펌프 장치없이 두개내 또는 척추내 바늘 및/또는 카테터를 통한 전달에 의해 뇌내, 심실내, 뇌실내, 경막내, 수조내, 척추관내 및/또는 척수주위 투여 경로를 포함하는 신경계로 직접적으로 투여될 수도 있다. 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물 및 진통제(들)은 동시 또는 교차 치료법 (regimen)에 따라 요법의 과정 도중에 같은 시간에, 또는 다른 시간에 분할되거나, 단일한 형태로 함께 투여될 수 있다.
- <46> 본 발명의 일구체예에서, R^1 은 수소 및 메틸로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 본 발명의 다른 구체예에서, R^2 는 수소 및 메틸로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 본 발명의 또다른 구체예에서, R^1 및 R^2 는 각각 수소이거나, 또는 R^1 및 R^2 는 각각 메틸이다.
- <47> 본 발명의 일구체예에서, $-(CH_2)_a-$ 는 $-CH_2-$ 및 $-CH_2-CH_2-$ 로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 본 발명의 다른 구체예에서, $-(CH_2)_a-$ 는 $-CH_2-$ 이다.
- <48> 본 발명의 일구체예에서, R^4 는 수소 및 메틸로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 바람직하게, R^4 는 수소이다.
- <49> 본 발명의 일구체예에서, a는 1이다.
- <50> 본 발명의 일구체예에서, b는 0 내지 2의 정수이다. 본 발명의 다른 구체예에서, c는 0 내지 2의 정수이다. 본 발명의 다른 구체예에서, b는 0 내지 1의 정수이다. 본 발명의 다른 구체예에서, c는 0 내지 1의 정수이다. 본 발명의 또다른 구체예에서, b 및 c의 합은 0 내지 2의 정수이고, 바람직하게는 0 내지 1의 정수이다. 본 발명의

또다른 구체예에서, b는 0 내지 2의 정수이고, c는 0이다.

<51>

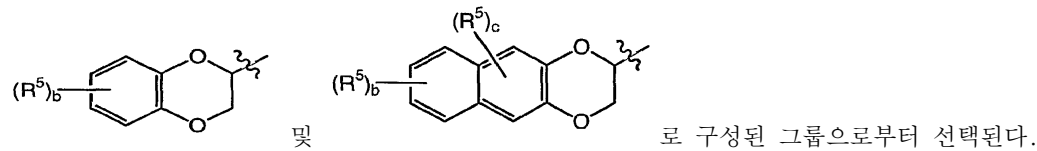
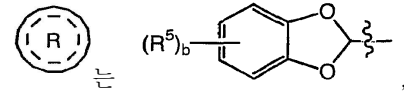
본 발명의 일구체예에서,  는



<52>

<53>

로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 본 발명의 다른 구체예에서,



<54>

본 발명의 일구체예에서,  는 2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(벤조[1,3]디옥솔릴), 3-(3,4-디하이드로-벤조[1,4]디옥세피닐), 2-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(6-플루오로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(크로마닐), 2-(5-플루오로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(7-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(6-클로로-벤조[1,3]디옥솔릴), 2-(7-니트로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(7-메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(5-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(6-브로모-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(6,7-디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(8-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(2,3-디하이드로-나프토[2,3-b][1,4]디옥시닐) 및 2-(4-메틸-벤조[1,3]디옥솔릴)로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

<55>

본 발명의 다른 구체예에서,  는 2-(벤조[1,3]디옥솔릴), 2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(7-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(7-메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(6-브로모-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐) 및 2-(6,7-디클로로-2,3-

디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 본 발명의 다른 구체예에서,  는 2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐), 2-(7-메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐) 및 2-(6-브로모-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

<56>

본 발명의 일구체예에서, R⁵는 할로젠 및 저급 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 본 발명의 다른 구체예에서, R⁵는 클로로, 플루오로, 브로모 및 메틸로부터 선택된다.

<57>

본 발명의 일구체예에서, 화학식 (I)의 화합물의 입체 중심은 S-배치이다. 본 발명의 다른 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물의 입체 중심은 R-배치이다.

<58>

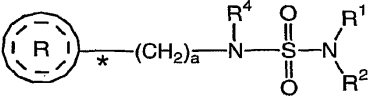
본 발명의 일구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 에난티오머적으로 풍부해진 혼합물로 존재하고, 여기에서 에난

티오머성 풍부 % (% ee)는 약 75%를 초과하고, 바람직하게는 약 90%를 초과하고, 보다 바람직하게는 약 95%를 초과하며, 가장 바람직하게는 약 98%를 초과한다.

<59> 본 발명의 부가적인 구체예는, 본원에서 정의된 하나 이상의 변수에 대하여 선택된 치환체 (즉, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X-Y 및 A)가 본원에서 정의된 바와 같은 완전한 목록으로부터 선택되는 임의의 개별적인 치환체 또는 치환체의 임의의 하위 세트가 되도록 독립적으로 선택되는 것들을 포함한다.

<60> 본 발명의 대표적인 화합물은 하기 표 1에 열거되었다. 본 발명의 부가적인 화합물은 표 3에 열거되었다. 하기 표 1 및 2에서, "입체"로 표제가 붙여진 컬럼은 별표가 있는 결합에서 부착된 헤테로사이클의 탄소 원자에서 입체-배치를 정의한다. 지시가 열거되지 않은 경우, 화합물은 입체-배치의 혼합물로 제조된 것이다. "R" 또는 "S" 지시가 열거된 경우, 입체-배치는 에난티오머적으로 풍부해진 출발 물질에 기초한 것이다.

<61> 표 1: 화학식 (I)의 대표적인 화합물

						
ID No.		입체	$(CH_2)_a$	NR^4	R^1	R^2
1	2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)		CH_2	NH	H	H
2	2-(벤조[1,3]디옥솔릴)		CH_2	NH	H	H
3	3-(3,4-디하이드로-2H-벤조[1,4]디옥세피닐)		CH_2	NH	H	H
4	2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH_2	NH	H	H
5	2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	R	CH_2	NH	H	H
6	2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)		CH_2	NH	메틸	메틸
7	2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)		CH_2	N(CH ₃)	H	H
8	2-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH_2	NH	H	H
9	2-(6-플루오로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH_2	NH	H	H
10	2-(크로마닐)		CH_2	NH	H	H
13	2-(5-플루오로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH_2	NH	H	H

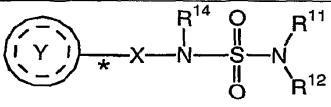
<62>

14	2-(7-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
15	2-(6-클로로-벤조[1,3]디옥솔릴)		CH ₂	NH	H	H
16	2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)		CH ₂ CH ₂	NH	H	H
18	2-(7-니트로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
19	2-(7-메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
20	2-(5-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
22	2-(8-메톡시-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
24	2-(6-브로모-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
29	2-(6,7-디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
30	2-(8-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
33	2-(2,3-디하이드로-나프토[2,3-b][1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
35	2-(4-메틸-벤조[1,3]디옥솔릴)		CH ₂	NH	H	H

<63>

<64>

표 2: 본 발명의 추가적인 화합물

						
ID No.		입체	X	NR ¹⁴	R ¹¹	R ¹²
23	2-(5-메톡시-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
26	2-(6-메틸카보닐-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
32	2-(6-메톡시카보닐-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
34	2-(6-하이드록시메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H
36	2-(7-아미노-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥시닐)	S	CH ₂	NH	H	H

<65>

<66>

본원에서 사용되는 "할로젠"은 달리 언급되지 않는 한, 염소, 브롬, 불소 및 요오드를 의미한다.

<67>

본 원에 사용되는 용어 "알킬"은 달리 언급되지 않는 한, 단독으로 사용되든지 치환체 그룹의 일부로 사용되든

지에 상관없이 직쇄 및 측쇄를 포함한다. 예를 들어, 알킬 라디칼은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸 등을 포함한다. 달리 언급되지 않는 한, "저급"은 알킬과 함께 사용될 때, 탄소쇄 조성이 1-4개의 탄소 원자임을 의미한다.

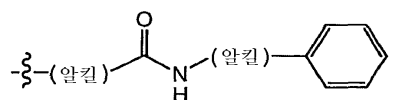
<68> 본원에서 사용되는 "알콕시"는 달리 언급되지 않는 한, 상술된 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹의 산소 에테르 라디칼을 나타낸다. 예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, sec-부톡시, t-부톡시, n-헥실옥시 등이다.

<69> 본원에서 사용되는 "*" 표시는 입체생성 중심 (stereogenic center)의 존재를 나타낸다.

<70> 특정 그룹이 "치환된" 경우 (예: 알킬, 아릴 등), 이들 그룹은 치환체 목록에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체, 바람직하게는 1 내지 5개의 치환체, 보다 바람직하게는 1 내지 3개의 치환체, 가장 바람직하게는 1 또는 2개의 치환체를 가질 수 있다.

<71> 치환체와 관련하여, 용어 "독립적으로"란 하나 이상의 이러한 치환체가 가능한 경우, 이러한 치환체는 서로 동일하거나 상이할 수 있음을 의미한다.

<72> 본 명세서에 사용된 표준 명명법에 따라, 지명된 측쇄의 말단부가 가장 먼저 표시되고, 그 후, 부착점을 향하여 인접한 작용기가 표시된다. 따라서, 예를 들어 "페닐-알킬-아미노-카보닐-알킬" 치환체는 하기 식의 그룹을 의미한다:



<73> 명세서, 특히 반응식 및 실시예에 사용된 약어는 다음과 같다:

<75>	DCC	=	디사이클로헥실 카보디이미드
<76>	DCE	=	디클로로에탄
<77>	DCM	=	디클로로메탄
<78>	DIPEA 또는 DIEA	=	디이소프로필에틸아민
<79>	DMF	=	N,N-디메틸포름아미드
<80>	DMSO	=	디메틸설폭시드
<81>	EDC	=	에틸카보디이미드
<82>	Et ₃ N 또는 TEA	=	트리에틸아민
<83>	Et ₂ O	=	디에틸 에테르
<84>	EA 또는 EtOAc	=	에틸 아세테이트
<85>	EtOH	=	에탄올
<86>	IPA	=	2-프로판올
<87>	Hept	=	헵탄
<88>	HOBt	=	1-하이드록시벤조트리아졸
<89>	HPLC	=	고압력 액체 크로마토그래피
<90>	LAH	=	리튬 알루미늄 하이드라이드
<91>	M 또는 MeOH	=	메탄올
<92>	NMR	=	핵자기공명
<93>	Pd-C	=	탄소 촉매상의 팔라듐
<94>	RP HPLC	=	역상 고압력 액체 크로마토그래피

- <95> RT 또는 rt = 실온
- <96> TEA = 트리에틸아민
- <97> TFA = 트리플루오로아세트산
- <98> THF = 테트라하이드로푸란
- <99> TLC = 박막 크로마토그래피

<100> 본 발명에 따른 화합물이 적어도 하나의 키랄 중심을 갖는 경우, 그들은 그에 따라 에난티오머로 존재할 수 있다. 화합물이 두개 이상의 키랄 중심을 갖는 경우, 그들은 부가적으로, 디아스테레오머로 존재할 수 있다. 모든 이러한 이성체 및 그의 혼합물은 본 발명의 범위내에 포함되는 것으로 이해될 것이다. 또한, 화합물의 일부 결정 형태는 다형으로 존재할 수 있고, 그로써 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다. 또한, 일부 화합물은 물 (즉, 수화물) 또는 통상적인 유기 용매와의 용매화물을 형성할 수 있고, 이러한 용매화물은 또한, 본 발명의 범위내에 포함되는 것으로 의도된다.

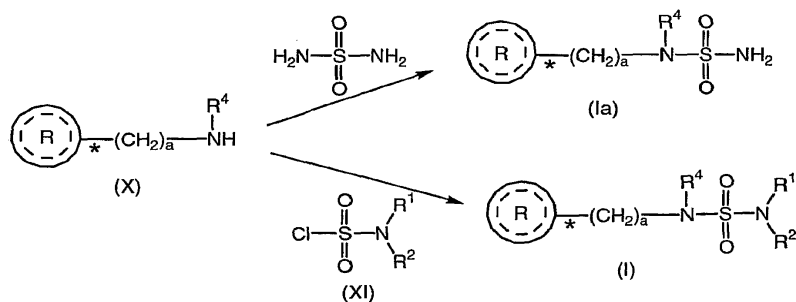
<101> 의약으로서의 사용을 위해, 본 발명의 화합물의 염이란 비독성인 "약제학적으로 허용가능한 염"을 의미한다. 그러나, 다른 염들도 본 발명에 따른 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는데 유용할 수 있다. 화합물의 적절한 약제학적으로 허용가능한 염은 예를 들어, 염산, 황산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 아세트산, 벤조산, 시트르산, 타르타르산, 탄산 또는 인산과 같은 약제학적으로 허용가능한 산 용액과 함께 화합물 용액을 혼합하여 형성될 수 있는 산 부가염을 포함한다. 또한, 본 발명의 화합물이 산성 부분을 가지는 경우, 그의 적절한 약제학적으로 허용가능한 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어, 소듐 또는 포타슘 염; 알칼리 토금속 염, 예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 적절한 유기 리간드로 형성된 염, 예를 들어, 4차 암모늄 염을 포함할 수 있다. 따라서, 대표적인 약제학적으로 허용가능한 염은 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비카보네이트, 비설페이트, 비타르트레이트, 보레이트, 브로마이드, 칼슘 에테데이트, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 클라블라네이트, 시트레이트, 디하이드로클로라이드, 에테데이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 핵실레소시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 아이오다이드, 이소티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 납실레이트, 니트레이트, N-메틸글루카민 암모늄염, 올레에이트, 파모에이트 (엠보네이트), 팔미테이트, 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 설페이트, 서브아세테이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드 및 발레레이트를 포함한다.

<102> 약제학적으로 허용가능한 염의 제조에 사용될 수 있는 대표적인 산 및 염기는 아세트산, 2,2-디클로로락트산, 아실화 아미노산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 벤젠설포산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, (+)-캄포산, 캄포설포산, (+)-(1S)-캄포-10-설포산, 카프르산, 카프로산, 카프틸산, 신남산, 시트르산, 시클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디설포산, 에탄설포산, 2-하이드록시에탄설포산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, D-글루코론산, L-글루탐산, α-옥소-글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 하이드로브롬산, 염산, (+)-L-락트산, (±)-DL-락트산, 락토비온산, 말레산, (-)-L-말산, 말론산, (±)-DL-만델산, 메탄설포산, 나프탈렌-2-설포산, 나프탈렌-1,5-디설포산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 질산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트린산, 파모산, 인산, L-피로글루탐산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세바산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 탄닌산, (+)-L-타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설포산 및 운데실렌산을 비롯한 산; 및

<103> 암모니아, L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 수산화칼슘, 콜린, 데아놀, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-(디에틸아미노)에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, L-리신, 수산화마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)모폴린, 피페라진, 수산화칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 이차 아민, 수산화나트륨, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 수산화아연을 비롯한 염기를 포함한다.

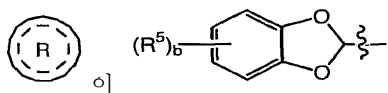
<104> 화학식 (I)의 화합물은 반응식 1에 예시된 방법에 따라 제조될 수 있다.

반응식 1



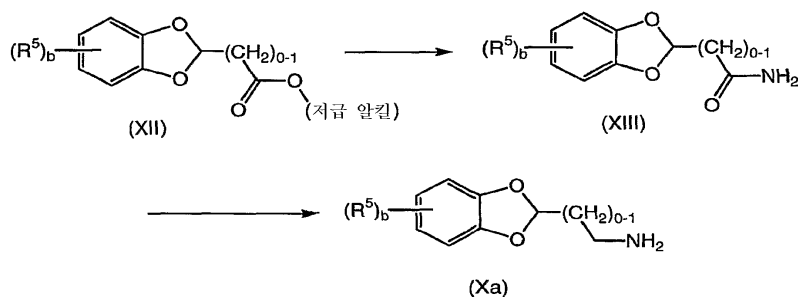
따라서, 공지된 화합물 또는 공지된 방법으로 제조된 화합물인 적절히 치환된 화학식 (X)의 화합물을 공지된 화합물인 설파미드와 (여기에서 설파미드가 약 2 내지 약 5 당량의 범위의 양으로 존재하고) 바람직하게는, THF, 디옥산 등의 유기 용매중에서, 바람직하게는 약 50 ℃ 내지 약 100 ℃ 범위의 상승된 온도에서, 보다 바람직하게는 약 환류 온도에서 반응시켜 대응하는 화학식 (Ia)의 화합물을 수득한다.

택일적으로, 공지된 화합물 또는 공지된 방법으로 제조된 화합물인 적절히 치환된 화학식 (X)의 화합물을 공지된 화합물 또는 공지된 방법으로 제조된 화합물인 적절히 치환된 화학식 (XI)의 화합물과 염기, 예를 들어, TEA, DIPEA, 피리딘 등의 존재하에서, DMF, DMSO 등의 유기 용매중에서 반응시켜, 대응하는 화학식 (I)의 화합물을 수득한다.



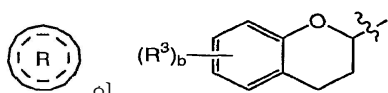
인 화학식 (X)의 화합물은 반응식 2에 약술된 방법에 따라 제조될 수 있다.

반응식 2



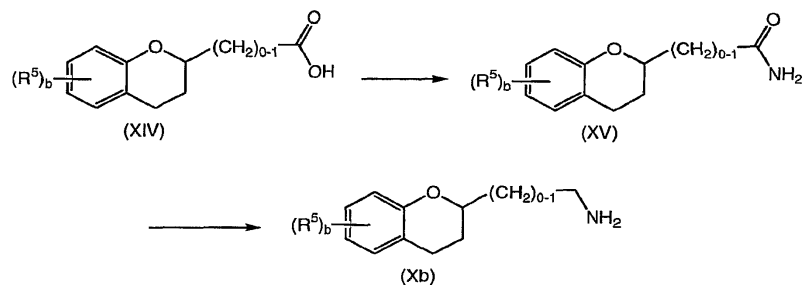
따라서, 공지된 화합물 또는 공지된 방법 (예: 상기 반응식 3에 기술된 바와 같이)으로 제조된 화합물인 적절히 치환된 화학식 (XII)의 화합물을 공지된 화합물인 NH₄OH와 임의로, 아세트오니트릴 등과 같은 유기 용매중에서 반응시켜, 대응하는 화학식 (XIII)의 화합물을 수득한다.

화학식 (XIII)의 화합물을 LAH 등과 같은 적절히 선택된 환원제와 THF, 디에틸 에테르 등과 같은 유기 용매의 존재하에서 반응시켜, 대응하는 화학식 (Xa)의 화합물을 수득한다.



에서 선택된 화학식 (X)의 화합물은 반응식 3에 약술된 방법에 따라 제조될 수 있다.

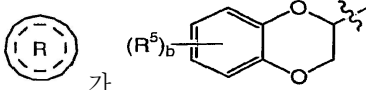
<115> 반응식 3



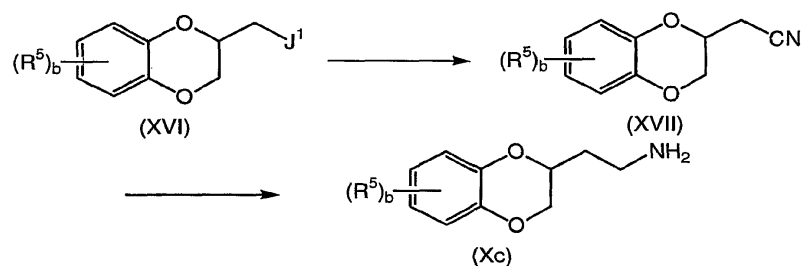
<116>

<117> 따라서, 공지된 화합물 또는 공지된 방법으로 제조된 화합물인 적절히 치환된 화학식 (XIV)의 화합물을 DCC 등의 커플링제의 존재하에서, 임의로 아세트니트릴 등의 유기 용매중에서 NH_4OH 와 반응시켜, 대응하는 화학식 (XV)의 화합물을 수득한다.

<118> 화학식 (XV)의 화합물을 LAH 등과 같은 적절히 선택된 환원제와, THF, 디에틸 에테르 등과 같은 유기 용매중에서 반응시켜, 대응하는 화학식 (Xb)의 화합물을 수득한다.

<119>  가 에서 선택되고, a가 2인 화학식 (X)의 화합물은 반응식 4에 약술된 방법에 따라 제조될 수 있다.

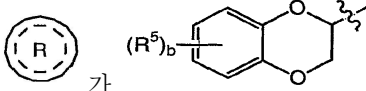
<120> 반응식 4



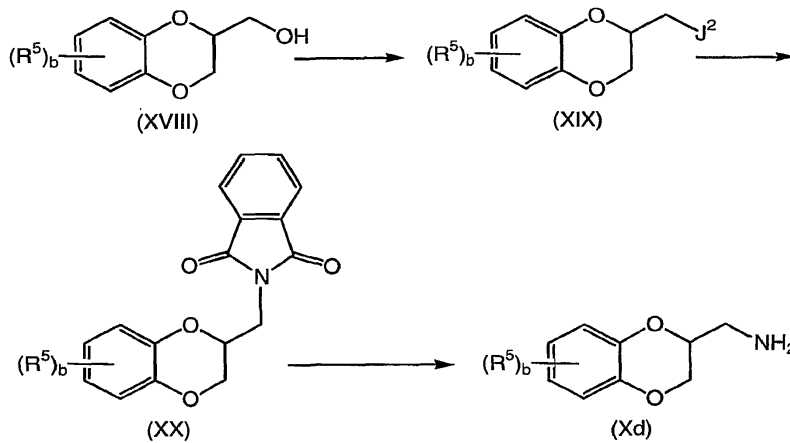
<121>

<122> 따라서, 공지된 화합물 또는 공지된 방법 (예: J^1 이 OH인 대응하는 화합물을 활성화 시킴으로써)으로 제조된, J^1 이 Br, Cl, I, 토실, 메실, 트리플릴 등과 같은 적절한 이탈기인, 적절히 치환된 화학식 (XVI)의 화합물을 포타슘 시아나이드, 소듐 시아나이드 등과 같은 시아나이드와, 유기 용매, 예를 들어, DMSO, DMF, THF 등의 중에서 반응시켜 대응하는 화학식 (XVII)의 화합물을 수득한다.

<123> 화학식 (XVII)의 화합물을 공지된 방법, 예를 들어, 적절한 환원제, 예를 들어, LAH, 보란 등과 반응시켜 대응하는 화학식 (Xc)의 화합물을 수득한다.

<124>  가 에서 선택되고, a가 1인 화학식 (X)의 화합물은 반응식 5에 약술된 방법에 따라 제조될 수 있다.

<125> 반응식 5

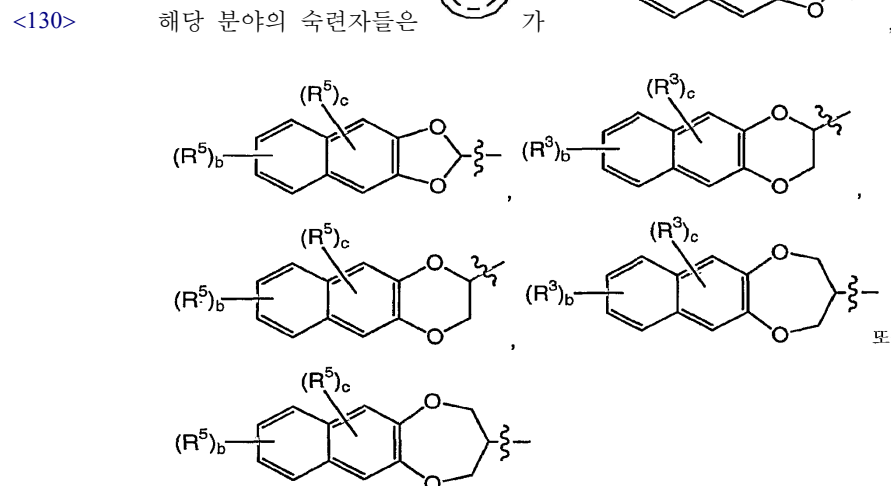


<126>

<127> 따라서, 공지된 화합물 또는 공지된 방법으로 제조된 화합물인 적절히 치환된 화학식 (XVIII)의 화합물을 공지된 방법에 따라 활성화하여 J^2 가 적절한 이탈기, 예를 들어, 토실레이트, Cl, Br, I, 메실레이트, 트리플레이트 등인 대응하는 화학식 (XIX)의 화합물을 수득한다.

<128> 화학식 (XIX)의 화합물을 프탈이미드 염, 예를 들어, 포타슘 프탈이미드, 소듐 프탈이미드 등과, DMF, DMSO, 아세토니트릴 등 유기 용매중에서 바람직하게는 50 °C 내지 약 200 °C 범위의 상승된 온도에서, 보다 바람직하게는, 약 환류 온도에서 반응시켜 대응하는 화학식 (XX)의 화합물을 수득한다.

<129> 화학식 (XX)의 화합물을 공지된 화합물인 N_2H_4 와, 에탄올, 메탄올 등과 같은 유기 용매중에서 약 50 °C 내지 약 100 °C 범위의 상승된 온도에서, 보다 바람직하게는 약 환류 온도 등에서 반응시켜, 대응하는 화학식 (Xd)의 화합물을 수득한다.



<131>

<132>로부터 선택되는 화학식 (X)이 화합물이 공지된 방법, 또는 예를 들어, 상기 반응식 2 내지 5에서 약술된 방법에 따라, 벤조-융합된 출발 물질에 대하여 대응하는 나프틸-융합 화합물을 선택하고, 치환함으로써 유사하게 제조될 수 있음을 인식할 것이다.

<133> 해당 분야의 숙련자들은 추가적으로, 화학식 (X)의 화합물의 단일 에난티오머 (또는 하나의 에난티오머가 풍부해진 에난티오머 혼합물)를 원하는 경우, 반응식 1 내지 5에 기술된 바와 같은 상기의 방법이 적절한 출발 물질에 대하여 대응하는 단일 에난티오머 (또는 하나의 에난티오머가 풍부해진 에난티오머 혼합물)를 치환하여 적용될 수 있다.

- <134> 해당 분야의 숙련자들은 본 발명의 반응 단계가 다양한 용매 또는 용매 시스템중에서 수행될 수 있으며, 상기 반응 단계가 적합한 용매 또는 용매 시스템의 혼합물중에서도 수행될 수 있음을 인식할 것이다.
- <135> 본 발명에 따른 화합물의 제조 방법이 입체이성체의 혼합물을 제공하는 경우, 이들 이성체는, 예를 들어 분취용 크로마토그래피와 같은 통상적인 기술에 의해 분리될 수 있다. 화합물은 라세미 형태로 제조될 수 있거나, 각각의 에난티오머가 에난티오특이적 (enantiospecific) 합성 또는 분할에 의해 제조될 수 있다. 화합물은, 예를 들어 (-)-디-p-톨루오일-D-타르타르산 및/또는 (+)-디-p-톨루오일-L-타르타르산과 같은 광학적 활성산과의 염 형성에 의한 디아스테레오머 쌍을 형성한 후 분별 결정화 및 유리 염기를 재생성시키는 것과 같은 표준 기술에 의해 그들의 성분 에난티오머로 분리될 수 있다. 화합물은 또한 디아스테레오머 에스테르 또는 아마이드의 형성후 크로마토그래피 분리 및 키랄 보조제의 제거에 의해 분할될 수도 있다. 또한, 화합물은 키랄 HPLC 컬럼을 사용하여도 분할될 수 있다.
- <136> 본 발명의 화합물을 제조하는 임의 공정시에, 관여하는 임의의 분자상의 민감성 또는 반응성 그룹을 보호하는 것이 필요하고/하거나 바람직할 수 있다. 이는 [Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; 및 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991]에 기술된 것과 같이 통상적인 보호기에 의해 달성될 수 있다. 보호기는 해당 분야에 공지된 방법을 사용하여 편리한 후속 단계에서 제거될 수 있다.
- <137> 본 발명은 또한 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께, 하나 이상의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 활성 성분으로 본원에 개시된 하나 이상의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물은 화합물 (들)을 약제학적 담체와 통상적인 약제 배합 기술에 따라 긴밀히 혼합하여 제조할 수 있다. 담체는 목적하는 투여 경로(예: 경구, 비경구)에 따라 다양한 형태를 취할 수 있다. 따라서, 예를 들어 현탁물, 엘릭시르 및 용액과 같은 경구용 액체 제제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 방부제, 안정화제, 착색제 등을 포함하고; 산제, 캡셀제 및 정제와 같은 경구용 고체 제제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 전분, 당, 희석제, 제립제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등을 포함한다. 고체 경구용 제제는 또한 주요 흡수 부위를 조절할 목적으로 당피복 또는 장용 피복될 수도 있다. 비경구용의 경우에, 담체는 일반적으로 멸균수로 구성될 것이지만, 용해성 또는 보존성을 증진시키기 위해 다른 성분들도 포함될 수 있다. 적절한 첨가제와 함께 수성 담체를 사용하여 주사용 현탁물 또는 액체가 또한 제조될 수도 있다.
- <138> 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위해서는 활성 성분으로 본원에 개시된 하나 이상의 화합물을 투여, 예를 들어 경구 또는 근육내 등의 비경구를 목적으로 하는 제제의 형태에 따라 다양한 형태를 취할 수 있는 약제학적으로 허용되는 담체와 통상적인 약제 배합 기술에 따라 긴밀히 혼합시킨다. 조성물을 경구 제형으로 제조하는 경우에, 임의의 통상적인 약제학적 매질이 사용될 수 있다. 따라서, 예를 들어 현탁물, 엘릭시르 및 용액과 같은 경구용 액체 제제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 방부제, 착색제 등을 포함하고; 산제, 캡셀제, 캡렛 (caplet), 젤캡 (gelcap) 및 정제와 같은 경구용 고형 제제의 경우, 적합한 담체 및 첨가제는 전분, 당, 희석제, 제립제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등을 포함한다. 투여의 용이함 때문에, 정제 및 캡셀제가 가장 유리한 경구 복용 단위형을 나타내는데, 이 경우에는 고체 약제학적 담체가 명백히 사용된다. 경우에 따라, 정제는 표준 기술에 의해 당피복 또는 장용 피복될 수 있다. 비경구용의 경우에 담체는 예를 들어 용해를 돕거나 보존 목적을 위해 다른 성분들이 포함될 수도 있지만, 일반적으로는 멸균수를 함유한다. 주사용 현탁물도 또한 제조될 수 있으며 이 경우에는 적절한 액체 담체, 현탁화제 등이 사용될 수 있다. 본원에 약제학적 조성물은 예를 들어 정제, 캡셀제, 산제, 주사제, 티스폰형 등의 복용 단위당 상술한 바와 같은 유효량을 전달하기에 필요한 양의 활성 성분을 함유할 것이다. 본원에 약제학적 조성물은 예를 들어 정제, 캡셀제, 산제, 주사제, 좌제, 티스폰형 등의 복용 단위당 약 0.1-1000 mg을 함유할 것이며, 약 0.01-200.0 mg/kg/일, 바람직하게는 약 0.1-100 mg/kg/일, 보다 바람직하게는 약 0.5-50 mg/kg/일, 보다 더 바람직하게는 약 1.0-25.0 mg/kg/일의 용량 또는 그 안의 임의의 범위로 주어질 수 있다. 그러나, 용량은 환자의 요구, 치료 증상의 중증 및 사용되는 화합물에 따라 달라질 수도 있다. 1일 투여 또는 후-주기 투약중 어느 하나가 이용될 수 있다.
- <139> 바람직하게, 이들 조성물은 경구, 비경구, 비강내, 설하 또는 직장 투여용, 또는 흡입 또는 통기에 의한 투여용, 예를 들어 정제, 환제, 캡슐, 분말, 과립, 멸균 비경구 용액 또는 현탁물, 정량식 에어로졸 또는 액체 스프레이, 점적제 (drops), 앰플, 자가 주사기 또는 좌제와 같은 단위 제형이다. 택일적으로, 조성물은 주 1회 용 또는 월 1회용에 적합한 형태로 존재할 수 있고; 예를 들어, 테카노에이트 염과 같은 활성 화합물의 불용성 염은 근육내 주사용 데포 제제를 제공하도록 적합화될 수 있다. 정제와 같은 고체 조성물을 제조하기 위해, 주요 활성 성분을 약제학적 담체, 예를 들어 통상적인 정제화 성분, 예를 들어 옥수수 전분, 락토스, 수크로스,

소르비톨, 활석, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 인산이칼슘 또는 겔 및 기타 약제학적 희석제, 예를 들어 물과 혼합하여 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 균일한 혼합물을 포함하는 고체 예비제제 (preformulation) 조성물을 형성한다. 예비제제 조성물이 균일하다는 것은, 예를 들어 정제, 환제 및 캡셀제와 같은 동일한 유효 제형으로 용이하게 나누어질 수 있도록 활성 성분이 조성물을 통해 균일하게 분산되어 있는 조성물을 의미한다. 이들 고체 예비제제 조성물은 후에 약 0.1 내지 1000 mg의 본 발명의 활성 성분을 포함하는 상술된 유형의 단위 제형으로 나누어진다. 신규한 조성물의 정제 또는 환제는 코팅 또는 배합되어 장기 작용의 장점을 제공하는 제형을 제공할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 제형 및 외부 제형을 포함할 수 있고, 후자는 전자의 외피 형태이다. 두 성분은 위에서 붕괴되지 않아 내부 성분이 십이지장으로 온전히 통과되도록 하거나, 방출이 지연되도록 장용층 (enteric layer)으로 분리될 수도 있다. 다양한 물질이 이러한 장용층 또는 코팅용으로 사용될 수 있으며, 이러한 물질에는 셀락, 세틸 알콜 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 물질과 함께 다수의 중합체산이 포함된다.

<140> 본 발명의 신규 조성물을 경구 또는 주사에 의해 투여하기 위해 포함될 수 있는 액체 형태는, 엘릭시르 및 유사한 약제학적 비히클뿐만 아니라 수성 용액, 적절히 착향된 시럽, 수성 또는 오일 현탁물 및 예를 들어, 면실유, 참기름, 코코넛유 또는 땅콩유와 같은 식용 오일로 착향된 유제를 포함한다. 적절한 수성 현탁용 분산제 또는 현탁화제는 합성 및 천연 검, 예를 들어 트래거캔스 (tragacanth), 아카시아, 알기네이트, 텍스트란, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 또는 젤라틴을 포함한다.

<141> 본 원에 기술된 우울증 치료 방법은 또한 본 원에 정의된 바와 같은 임의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 사용하여 수행될 수 있다. 약제학적 조성물은 화합물을 약 0.1 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 50 내지 500 mg으로 함유할 수 있으며, 선택한 투여 형식에 적합한 임의의 형태로 구성될 수 있다. 담체는 결합제, 현탁화제, 윤활제, 향미제, 감미료, 방부제, 염료 및 코팅을 비롯한 필요한 불활성 약제학적 부형제를 포함한다. 경구 투여에 적합한 조성물은 환제, 정제, 캐플릿, 캡셀제 (각각 즉시 방출, 시간 조절 방출 및 서방성 제제 포함), 과립제 및 산제와 같은 고체 형태 및 용액제, 시럽제, 엘릭시르, 유제 및 현탁물과 같은 액체 형태를 포함한다. 비경구 투여에 유용한 형태는 멸균 용액, 유제 및 현탁물을 포함한다.

<142> 유리하게, 본 발명의 화합물은 단일 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 전체 1일 용량이 하루에 2, 3 또는 4회 나누어 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 적합한 비강내 비히클의 국소적 사용으로 비강내 형태로 또는 해당 분야의 숙련자들에게 잘 알려진 경피용 피부 패치제로 투여될 수도 있다. 경피 전달 시스템 형태로 투여하기 위하여, 용량 투여는 물론, 용량 요법동안 간헐적이기보다는 연속적 형태를 취할 것이다.

<143> 예를 들어, 정제 또는 캡셀제 형태로 경구 투여하는 경우, 활성 약물 성분은 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 경구용 비독성 약제학적으로 허용가능한 불활성 담체와 함께 배합될 수 있다. 또한, 원하거나 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제, 봉해제 및 착색제가 또한 혼합물에 도입될 수도 있다. 적절한 결합제는 전분, 젤라틴, 자연당, 예를 들어, 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미료, 천연 및 합성 검, 예를 들어 아카시아, 트래거캔스 또는 소듐 올레에이트, 소듐 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 염화나트륨 등을 포함하나, 이들에 국한되지 않는다. 봉해제는 전분, 메틸 셀룰로오스, 아가, 벤토나이트, 크산탄 검 등을 포함하나, 이들에 국한되지 않는다.

<144> 적절히 착향된 현탁화제 또는 분산제, 예를 들어, 합성 및 천연 검, 이를테면 트래거캔스, 아카시아, 메틸 셀룰로오스 등의 액체 형태가 가능하다. 비경구 투여의 경우, 멸균 현탁물 및 용액이 바람직하다. 정맥내 투여가 바람직한 경우, 일반적으로 적합한 방부제를 함유하는 등장성 제제가 사용된다.

<145> 본 발명의 화합물은 우울증의 치료가 필요한 것에 대해 해당 분야에 확립되어 있는 용량 요법에 따라 상술된 임의 조성물로 투여될 수 있다.

<146> 제품의 1일 용량은 성인에 대해 1일 0.01 내지 200 mg으로 광범위하게 변할 수 있다. 경구 투여의 경우, 조성물은 투여량을 치료 환자의 증상에 따라 조정하기 위해 활성 성분을 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250, 500 및 1000 mg으로 함유하는 정제 형태로 제공된다. 약물의 유효량은 통상 1일 체중 1 kg당 약 0.01 mg 내지 약 200 mg의 투여 수준으로 공급된다. 바람직하게, 범위는 1일 체중 1 kg당 약 0.1 내지 약 100.0 mg, 보다 바람직하게는 약 0.5 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 보다 바람직하게는 1일 체중 1 kg당 약 1.0 내지 약 25.0 mg이다. 화합물은 1일 1 내지 4회의 요법으로 투여될 수 있다.

<147> 최적의 투여량은 해당 분야의 숙련자들이 용이하게 결정할 수 있으며, 사용된 특정 화합물, 투여 방식, 제제의 강도, 투여 방식 및 질병 증상의 진전에 따라 달라질 것이다. 또한, 환자 연령, 체중, 식이 및 투여 시간을 포

함하여, 치료되는 특정 환자와 연관된 인자가 용량을 조절하는데 고려될 것이다.

<148> 해당 분야의 숙련자들은 공지되어 일반적으로 허용되고 있는 적합한 세포 및/또는 동물 모델을 사용한 생체내 및 시험관내 시험이 주어진 질환을 치료 또는 예방하는데 시험 화합물이 가능성이 있는지를 알아보기 위한 척도임을 알 수 있을 것이다.

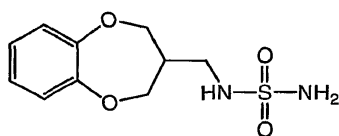
<149> 해당 분야의 숙련자들은 또한 건강한 환자 및/또는 제시된 질환으로 고통받는 환자에서 임상시험 (first-in-human), 용량 범위 및 효능 시험을 포함하는 인간 임상 시험이 임상 의학 업계에 익히 알려진 방법에 따라 완성될 수 있음을 알 수 있을 것이다.

실시예

<150> 하기 실시예는 본 발명의 이해를 돕기 위한 것이며, 이후 청구범위에 설명된 본 발명을 어떤 방식으로든 제한하고자 의도된 것은 아니고, 또한 그렇게 해석되어서도 안된다.

<151> 실시예 1

<152> {(3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-3-일)메틸}설파미드 (화합물 #3)



<153>

<154> 카테콜 (5.09 g, 46.2 mmol) 및 포타슘 카보네이트를 아세트니트릴중에서 결합시켜, 1시간 동안 환류로 가열하였다. 2-클로로메틸-3-클로로-1-프로펜 (5.78 g, 46.2 mmol)을 첨가하고, 환류에서 24시간 동안 반응을 계속하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 여과시켰다. 여과액을 증발시키고, 잔류물을 물로 희석시키고, 디에틸 에테르 (3x)로 추출하였다. 결합시킨 유기 용액을 MgSO₄상에서 건조시키고, 농축시켰다. 크로마토그래피 (헥산중에 2% 에틸 에테르)로 3-메틸렌-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀을 무색 오일로 수득하였다.

MS (ESI): 163.2 (M+H⁺)

<155> ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 6.94 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 4.76 (s, 4H).

<156> 3-메틸렌-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀 (5.00 g, 30.8 mmol)을 건조 THF (100 mL)중에 용해시켰다. 보란-THF (THF중에 1.0 M, 10.3 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 아미노설포산 (6.97 g, 61.6 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 환류에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 수성 수산화나트륨 (3.0 M, 100 mL)을 첨가하였다. 용액을 에틸 아세테이트 (3 × 100 mL)로 추출하였다. 결합시킨 유기 용액을 MgSO₄상에서 건조시켰다. 용액을 진공하에서 농축시키고, 크로마토그래피 (디클로로메탄중에 2% 내지 8% 메탄올)로 정제하여, ((3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-3-일)메틸)아민을 무색 오일로 수득하였다.

MS (ESI): 180.1 (M+H⁺)

<157> ¹H NMR (300 MHz, DMSO), δ: 6.92 (m, 4H), 4.21 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.33 (브로드, 2H), 3.16 (d, J = 4 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 4 Hz, 1H), 2.30 (m, 1H).

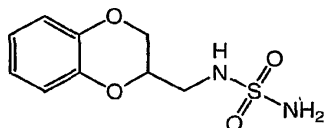
<158> ((3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-3-일)메틸)아민 (2.90 g, 16.2 mmol) 및 설파미드 (3.11 g, 32.4 mmol)를 건조 디옥산 (60 mL)중에서 결합시키고, 환류로 밤새 가열하였다. 클로로포름을 첨가하고, 침전물을 여과로 제거하였다. 여과액을 진공하에서 농축시키고, 크로마토그래피 (디클로로메탄중에 2% 내지 8% 아세톤)로 정제하여, 표제 화합물을 회색이 감도는 백색 고체로 수득하였다.

258.8 (M+H⁺)

<159> ¹H NMR (300 MHz, DMSO), δ: 6.92 (m, 4H), 6.71 (브로드, 1H), 6.59 (브로드, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.39 (m, 1H).

<160> 실시예 2

<161> N-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설파미드 (화합물 #1)



<162>

<163> 라세미 2,3-디하이드로-1,4-벤즈디옥신-2-일메틸아민 (4.4 g, 26 mmol) 및 설파미드 (5.1 g, 53 mmol)를 1,4-디옥산 (100 mL)중에서 결합시키고, 2시간 동안 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 소량의 고체를 여과시키고, 버렸다. 여과액을 진공에서 증발시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM:메탄올 - 10:1)를 사용하여 정제하여, 백색 고체를 수득하였다. 고체를 DCM으로부터 재결정하여, 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

mp: 97.5 – 98.5°C

원소 분석:

분석 이론치: C, 44.25; H, 4.95; N, 11.47; S, 13.13

분석 실험치: C, 44.28; H, 4.66; N, 11.21; S, 13.15

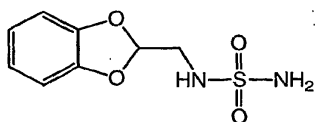
^1H NMR (DMSO d_6) δ 6.85 (m, 4H), 6.68 (bd s, 3H, NH), 4.28 (m, 2H),

3.97 (dd, J = 6.9, 11.4 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.10 (m, 1H).

<164>

<165> 실시예 3

<166> (벤조[1,3]디옥솔-2-일메틸)설파미드 (화합물 #2)



<167>

<168> 카테콜 (10.26 g, 93.2 mmol), 소듐 메톡사이드 (메탄올중에 25 중량%, 40.3 g, 186 mmol) 및 메틸 디클로로아세테이트 (13.3 g, 93.2 mmol)를 건조 메탄올 (100 mL)에서 결합시켰다. 용액을 환류에서 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축 염산을 첨가하여 산성화시킨 후, 진공하에서 약 50 mL로 부피를 감소시켰다. 물을 첨가하고, 혼합물을 디에틸 에테르 (3 × 100 mL)로 추출하였다. 결합시킨 유기 용액을 MgSO_4 로 건조시키고, 갈색 고체로 농축시키고, 크로마토그래피를 하여 (헥산중에 2% 에틸 아세테이트), 벤조[1,3]디옥솔-2-카복실산 메틸 에스테르를 무색 오일로 수득하였다.

MS (ESI): 195.10 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 6.89 (브로드, 4H), 6.29 (s, 1H), 4.34 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7 Hz, 3H).

<169>

<170> 벤조[1,3]디옥솔-2-카복실산 메틸 에스테르 (7.21 g, 40.0 mmol)에 암모늄 하이드록시드 (수중 29%, 10 mL) 및 충분한 아세토니트릴을 첨가하여, 혼합물을 균일하게 하였다 (~5 mL). 용액을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 증류수를 첨가하였다. 벤조[1,3]디옥솔-2-카복실산 아미드가 백색 고체로 침전하였고, 여과로 수집하고, 추가 정제없이 사용하였다.

MS (ESI): 160.00 ($\text{M}+\text{H}^+$)

^1H NMR (300 MHz, DMSO), δ : 7.99 (s, 브로드, 1H), 7.72 (s, 브로드, 1H), 6.94 (m, 2H) 6.86 (m, 2H), 6.30 (s, 1H).

<171>

<172> 벤조[1,3]디옥솔-2-카복실산 아미드 (5.44 g, 32.9 mmol)를 테트라하이드로푸란 (THF, 100 mL)중에 용해시켰다. 리튬 알루미늄 하이드라이드 (LAH, THF중에 1M, 39.5 mL, 39.5 mmol)를 용액에 실온에서 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 증류수를 첨가하여 과량의 LAH를 파괴하였다. 수성 소듐 하이드록시드 (3.0 M, 100 mL)를 첨가하고, 용액을 에틸 아세테이트 (3 × 100 mL)로 추출하였다. 결합시킨 유기 용액을 물로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜, C-벤조[1,3]디옥솔-2-일-메틸아민을 무색 오일로 수득하였다.

MS (ESI): 152.1 (M+H⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 6.87 (m, 4H), 6.09 (t, J = 4 Hz, 1H), 3.13

(d, J = 4 Hz, 2H)

<173>

<174>

C-벤조[1,3]디옥솔-2-일-메틸아민 (2.94 g, 19.4 mmol) 및 설파미드 (3.74 g, 38.9 mmol)를 건조 디옥산 (50 mL)중에서 결합시키고, 용액을 환류에서 밤새 가열하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피하여 (디클로로메탄중에 2% 내지 10% 아세톤), 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

MS (ESI): 230.0 (M+H⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 6.87 (m, 4H), 6.25 (t, J = 4 Hz, 1H), 4.79

(브로드, 1H), 4.62 (브로드, 1H), 3.64 (d, J = 4 Hz, 2H).

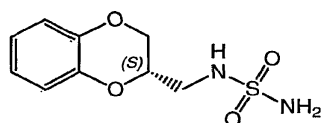
<175>

<176>

실시예 4

<177>

(2S)-(-)-N-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설파미드 (화합물 #4)



<178>

<179>

카테콜 (13.2 g, 0.12 mol) 및 포타슘 카보네이트 (16.6 g, 0.12 mol)를 DMF (250 mL)중에서 교반하고, (2R)-글리시딜 토실레이트 (22.8 g, 0.10 mol)를 첨가하여, 반응물을 60℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 얼음물 (1 L)로 희석시키고, 디에틸 에테르 (4회)로 추출하였다. 결합시킨 유기 용액을 10% 포타슘 카보네이트로 3회, 물로 1회, 염수로 1회 세척하고, 진공에서 증발시켜 백색 고체를 수득하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM:메탄올 - 50:1)로 정제하여, ((2S)-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-메탄올을 고체로 수득하였다.

<180>

고체 (13.3 g, 68 mmol)를 0℃로 냉각시킨 피리딘 (85 mL)에 용해시키고, p-톨루엔설포닐 클로라이드 (13.0 g, 68 mmol)를 첨가하여, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 디에틸 에테르 (1 L) 및 1N HCl (1.2 L)로 희석시켰다. 유기층을 분리하고, 1N HCl (500 mL)로 2회, 물 (150 mL)로 4회, 염수로 1회 세척하여, 건조시키고 (MgSO₄), 진공에서 증발시켜 백색 고체를 수득하였고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (Hept:EA - 2:1)로 정제하여, 톨루엔-4-설포산 (2S)-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸 에스테르를 백색 고체로 수득하였다.

<181>

백색 고체를 DMF (250 mL)중에서 포타슘 프탈이미드 (14.4 g, 78 mmol)와 결합시키고, 환류에서 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켜, 격렬히 교반하는 물 (1.5 L)에 붓고, 30분간 교반하였다. 백색 고체를 여과하고, 고체를 물로 수차례, 2% NaOH 및 물로 다시 세척하여 공기 건조시켜, (2S)-2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-이소인돌-1,3-디온을 백색 분말 고체로 수득하였다.

<182>

분말 백색 고체를 EtOH (225 mL)중에서 히드라진 (2.75 g, 86 mmol)과 결합시키고, 환류에서 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켜, pH 1.0이 되도록 1 N HCl을 첨가하여, 15분간 교반하였다. 백색 고체를 여과하고, 새로운 EtOH (고체는 버림)로 세척하여, 여과액을 진공에서 고체로 증발시키고, 이를 디에틸 에테르 및 희석한 수성 NaOH로 분배하였다. 디에틸 에테르 용액을 건조시켜 (Na₂SO₄), 진공에서 증발시켜, 연노란색 오일을 수득하였다. 오일을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH - 10:1)로 정제하여, 오일을 수득하였다. 2-프로판올 (250 mL)중에 일부의 오일 (4.82 g, 29 mmol)을 1N HCl (30 mL)로 처리하고, 증기 배스에서 균일하게 될 때까지 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 3시간 후, 혼합물을 2시간 동안 얼음 냉각시켰다. 백색의 조각 모양의 고체 ((2S)-C-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-메틸아민의 대응하는 HCl 염)를 여과시킨 후, 다시 2-프로판올로부터 재결정하여, 백색 고체를 수득하였다.

<183>

[α]_D = -69.6 (c = 1.06, EtOH)

<184>

백색 고체를 DCM 및 희석한 NaOH로 분배하고, DCM을 건조시키고 (NaSO₄), 진공에서 증발시켜, (2S)-C-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-메틸아민을 오일로 수득하였다.

<185>

[α]_D = -57.8 (c = 1.40, CHCl₃)

<186>

오일 (2.1 g, 12.7 mmol) 및 설파미드 (2.44 g, 25.4 mmol)를 디옥산 (75 mL)중에서 2시간 동안 환류시키고, 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH 10:1)로 정제하여, 백색 고체를 수득하였고, 이를 DCM으로부터 재결정하여, 표제 화합물을 백색 결정 고체로 수득하였다.

mp 102-103°C

$[\alpha]_D = -45.1^\circ$ (c = 1.05, M);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) δ 6.86 (m, 4H), 6.81 (bd s, 3H, NH), 4.3 (m, 2H),

3.97 (dd, J = 6.9, 11.4 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 5.5, 13.7 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 6.9, 13.7 Hz, 1H)

원소 분석:

분석 이론치: C, 44.25; H, 4.95; N, 11.47; S, 13.13

분석 실측치: C, 44.20; H, 4.69; N, 11.40; S, 13.22.

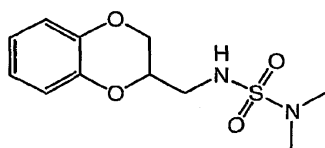
<187>

<188>

실시예 5

<189>

N-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-N',N' 디메틸설파미드 (화합물 #6)



<190>

<191>

라세미 2,3-디하이드로-1,4-벤즈디옥신-2-일메틸아민 (8.25 g, 5.0 mmol) 및 트리에틸아민 (1.52 g, 15 mmol)을 DMF (10 mL)중에 결합시키고, 얼음 배스중에서 디메틸설파모일 클로라이드 (1.44 g, 10 mmol)를 첨가하면서 냉각시켰다. 그 후, 반응 혼합물을 계속 냉각시키면서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 분배하고, 에틸 아세테이트 용액을 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공에서 증발시켜, 오일을 수득하였다. 플래시 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 - 1:1)를 사용하여 오일을 정제하여, 백색 고체를 수득하였고, 이를 재결정하여 (에틸 아세테이트/헥산), 표제 화합물을 백색의 양털같은 고체로 수득하였다.

mp 76 - 78°C

MS 273 (MH⁺)

원소 분석:

분석 이론치: C, 48.52; H, 5.92; N, 10.29; S, 11.78

분석 실측치: C, 48.63; H, 5.62; N, 10.20; S, 11.90

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ 6.87 (m, 4H), 4.59 (bd m, 1H, NH), 4.35 (m, 1H), 4.27

(dd, J = 2.3, 11.4 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 7.0, 11.4, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.82 (s, 6H).

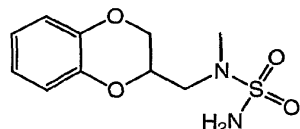
<192>

<193>

실시예 6

<194>

N-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-N-메틸설파미드(화합물 #7)



<195>

<196>

라세미 2,3-디하이드로-1,4-벤즈디옥신-2-일메틸아민 (825 mg, 5 mmol)을 에틸 포르메이트 (15 mL)중에 용해시키고, 30분간 환류시키고, 진공에서 증발시켜 N-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-포름아미드를 오일로 수득하였다.

<197>

디에틸 에테르 (25 mL)중에 오일을 THF중에 1 M LAH (9.0 mL, 9.0 mmol)로 0°C에서 처리하고, 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 얼음 배스에서 냉각시키고, 물 (0.50 mL), 이어서 3N NaOH (0.50 mL) 및 (0.50 mL)로 퀀칭하였다. 그 후, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과액을 진공에서 증발시켜, 잔류물을 생성하였고, 이를 1N HCl 및 디에틸 에테르로 분배하였다. 수성상을 1N NaOH로 염기화하고, 디

에틸 에테르로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (MgSO_4), 진공에서 증발시켜, (2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-메틸-아민을 오일로 수득하였다.

MS 180 (MH^+)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.85 (m, 4H), 4.30 (m, 2H), 4.02 (dd, $J = 7.9, 11.6$ Hz, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.50 (s, 3H)

<198>

<199>

오일 (380 mg, 2.1 mmol) 및 설파미드 (820 mg, 8.5 mmol)를 디옥산 (15 mL)중에서 결합시키고, 1.5시간 동안 환류시키고, 진공에서 증발시켜 조잔류물 (crude residue)을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 1:1)로 정제하고, 수득한 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정하여, 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

mp 97-98°C

MS 257 (M^+)

원소 분석:

분석 이론치: C, 46.50; H, 5.46; N, 10.85; S, 12.41

분석 실측치: C, 46.48; H, 5.65; N, 10.90; S, 12.07

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.86 (m, 4H), 4.52 (bs, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.29 (dd, $J = 2.3, 11.5$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 6.5, 11.5$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 6.7, 14.9$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J = 5.9, 14.9$ Hz, 1H), 2.99 (s, 3H).

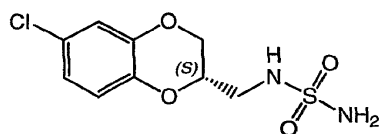
<200>

<201>

실시예 7

<202>

(2S)-(-)-N-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설파미드 (화합물 #8)



<203>

<204>

상기 실시예 4에 약술한 방법에 따라, 4-클로로카테콜을 반응시켜, (2S)-C-(7-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-메틸아민 및 (2S)-C-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-메틸아민 (RP HPLC에 의한 6-클로로:7-클로로 이성체의 비는 약 3:1)의 혼합물을 수득하였다.

<205>

혼합물을 2-프로판올 (100 mL)중에 용해시키고, 디에틸 에테르중에 1N HCl을 pH = 1.0이 될 때까지 첨가하였다. 침전된 하이드로클로라이드 염을 여과하고 (2.65 g), 메탄올/IPA로부터 재결정하여, 백색 결정을 수득하였다. 백색 결정을 DCM 및 희석한 NaOH로 분배하였다. DCM을 건조시키고, 진공에서 증발시켜, 정제된 (2S)-C-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-메틸아민을 오일로 수득하였다.

<206>

$[\alpha]_D = -67.8$ ($c = 1.51$, CHCl_3)

<207>

오일 (7.75 mmol) 및 설파미드 (1.50 g, 15.5 mmol)를 디옥산 (50 mL)중에서 결합시키고, 2.0시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 진공에서 증발시켜 고체를 수득하였다. DCM/메탄올 20:1을 사용하는 플래시 컬럼을 통해 생성물을 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

MS 277 (M^+)

$[\alpha]_D = -59.9^\circ$ ($c = 1.11$, M)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.90 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.29 (dd, $J = 2.4, 11.5$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 7.1, 11.5$ Hz, 1H), 3.45 (m, 2H)

원소 분석:

분석 이론치: C, 38.78; H, 3.98; N, 10.05

분석 실측치: C, 38.80; H, 3.67; N, 9.99.

<208>

<209>

상기에서 제조한 (2S)-C-(6-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-메틸아민의 결정화한 하이드로클로라이드 염의 여과액을 회수하고 (6-클로로:7-클로로 이성체 약 1:1), 진공에서 증발시켜 고체를 수득하였고, 이를 DCM (200 mL) 및 희석한 NaOH (0.5 M, 50 mL)로 분배하였다. DCM 용액을 염수로 1회 세척하고, 건조시키고

(Na₂SO₄), 진공에서 증발시켜 오일을 수득하였고, 이를 역상 HPLC (0.20% TFA를 가진 수중에 0.16% TFA를 가진 10 - 50% ACN)로 정제하여, (2S)-C-(7-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-메틸아민을 잔류물로 수득하였다.

<210> 잔류물을 디옥산 (25 mL)중에서 설파미드 (0.90 g, 9.4 mmol)와 결합하고, 2.5시간 동안 환류시키고, 실온으로 냉각시키고, 진공에서 증발시켜 오일을 수득하였다. DCM/메탄올 - 10:1을 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 오일을 정제하여, (2S)-(-)-N-(7-클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설파미드를 백색 고체로 수득하였다.

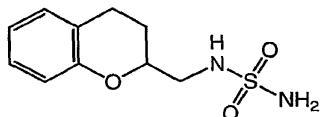
MS 277 (M⁻¹)

¹H NMR (CDCl₃/CD₃OD) δ 6.88 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 2.3, 11.6 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 7.0, 11.6 Hz, 1H), 3.38 (m, 2H).

<211>

<212> 실시예 8

<213> 크로만-2-일메틸설파미드 (화합물 #10)



<214>

<215> 크로만-2-카복실산 (4.5 g, 25 mmol) 및 HOBt (3.86 g, 25 mmol)를 DCM (40 mL) 및 DMF (10 mL)중에서 결합시켰다. 디메틸아미노프로필 에틸카보디이미드 (EDC, 4.84 g, 25 mmol)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 30분간 교반하였다. 암모늄 하이드록시드 (2.26 mL, 33.4 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL) 및 물 (50 mL)로 희석하고, 혼합물의 pH를 1N HCl로 약 pH 3.0으로 조절하였다. DCM을 분리하고, 수성상을 DCM으로 두번 추출하였다. 결합시킨 DCM상을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발시켜, 오일을 수득하였고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)로 정제하여, 오일을 수득하였다.

<216> THF (90 mL)중에 오일 (5.35 g, 30 mmol)을 THF (36 mL, 36 mmol)중에 1M LAH를 첨가하면서 교반하고, 그 후, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 킁칭하고, 2시간 동안 교반하고, 용액을 따르고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발시켜, C-크로만-2-일-메틸아민을 오일성 아민으로 수득하였다.

<217> 오일성 아민 (1.63 g, 10 mmol) 및 설파미드 (1.92 g, 20 mmol)를 디옥산 (50 mL)중에서 결합시키고, 2시간 동안 환류시켰다. 용액을 냉각시키고, 진공에서 증발시켜, 오일을 수득하였고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (DCM:메탄올 10:1)로 정제하여, 백색 고체를 수득하였다. 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정하여, 크로만-2-일메틸설파미드를 백색 고체로 수득하였다.

mp 100-101°C

MS 241 (M⁻¹)

원소 분석:

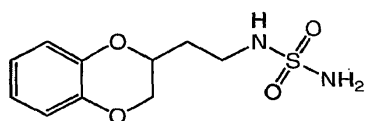
분석 이론치: C, 49.57; H, 5.82; N, 11.56; S, 13.23

분석 실측치: C, 49.57; H, 5.80; N, 11.75; S, 13.33.

<218>

<219> 실시예 9

<220> 2-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일)-에틸설파미드 (화합물 #16)



<221>

<222> 포타슘 시아나이드 (2.05 g, 31.5 mmol)를 DMSO (90 mL)중에 2-브로모메틸-(2,3 디하이드로벤조[1,4]디옥신) (6.87 g, 30 mmol)에 첨가하고, 주변 온도에서 20시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고

(250 mL), 디에틸 에테르로 두번 추출하였다. 디에틸 에테르를 물, 그 후, 염수로 두번 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발시켜, 2-시아노메틸-(2,3 디하이드로벤조[1,4]디옥신)을 백색 고체로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.89 (m, 4H), 4.50 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 2.3, 11.5 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 6.2, 11.6 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 6.1, Hz, 2H)

2-시아노메틸-(2,3 디하이드로벤조[1,4]디옥신)을 THF (50 mL)중에 용해시키고, THF중에 1M BH₃ (80 mL, 80 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5시간 동안 환류시킨 후, 주변 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 얼음 배스로 냉각시키면서, pH가 1.0이 될 때까지 2N HCl을 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 진공에서 증발시켜, 오일을 수득하였다. 오일을 3N NaOH 및 디에틸 에테르로 분배하고, 디에틸 에테르 용액을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발시켜, 미정제의 2-(2,3 디하이드로벤조[1,4]디옥신-2-일)에틸아민을 수득하였다.

MS (M+H)⁺ 180.

디옥산 (100 mL)중에 미정제의 2-(2,3 디하이드로벤조[1,4]디옥신-2-일)에틸아민을 설파미드 (3.0 g, 31 mmol)와 결합시키고, 2시간 동안 환류로 가열하였다. 용액을 냉각시키고, 진공에서 증발시켜, 오렌지색 고체를 수득하였고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH = 10:1)로 정제하여, 백색 고체를 수득하였다. 고체를 DCM으로부터 재결정하여, 표제 화합물을 고체로 수득하였다.

MS (M-1) 257

MP 101 – 103°C (corr)

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.86 (m, 4H), 4.70 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 7.4, 11.3 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 6.4, 12.9 Hz, 2H), 1.94 (dd, J = 6.5, 12.9, 2H).

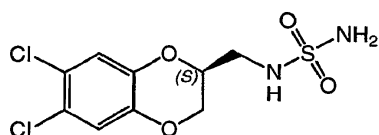
원소 분석:

실측치: C, 46.48; H, 5.60; N, 10.81; S, 12.41

이론치: C, 46.50; H, 5.46; N, 10.85; S, 12.41

실시예 10

(2S)-(-)-N-(6,7 디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설파미드 (화합물 #29)



4,5 디클로로카테콜 (8.6 g, 48 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (6.64 g, 48 mmol)를 DMF (200 mL)중에서 교반하였다. (2R)-글리시딜 토실레이트 (9.12 g, 40 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 얼음물 (600 mL)로 희석하고, 디에틸 에테르 (4회)로 추출하였다. 결합시킨 유기 용액을 10% 포타슘 카보네이트로 3회, 염수로 2회 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공에서 증발시켜 점성의 오일인 (2S)-2-(6,7-디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신) 메탄올을 수득하였다.

(2S)-2-(6,7 디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신) 메탄올 오일 (6.4 g, 27 mmol)을 피리딘 (50 mL)중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 그 후, p-톨루엔설폰일 클로라이드 (5.2 g, 27 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 및 1N HCl (750 mL)로 희석시키고, 유기층을 분리하고, 1N HCl (250 mL)로 2회, 물 (150 mL)로 1회, 염수로 2회 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공에서 증발시켜, 연노란색 고체인 톨루엔-4-설폰산 (2S)-6,7-디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸 에스테르를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.2 (m, 3H), 4.03 (dd, J = 6.3, 11.7 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).

<234> 톨루엔-4-설폰산 (2S)-6,7-디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸 에스테르 (8.0 g, 20.5 mmol)를 DMF (75 mL)중에 포타슘 프탈리미드 (6.1 g, 33 mmol)와 결합시키고, 환류로 1시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 격렬히 교반하는 물 (0.5 L)에 붓고, 그 후 30분간 교반하였다. 백색 고체를 여과하고, 고체를 물, 2% NaOH 및 다시 물로 수차례 세척한 후, 공기 건조시켜, (2S)-2-(6,7-디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-이소인돌-1,3-디온 (6.0 g, 80%)을 백색 분말성 고체로 수득하였다.

<235> 백색 분말성 고체를 EtOH (80 mL)중에서 히드라진 (1.06 g, 33 mmol)과 결합시키고, 환류에서 2시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다. 1N HCl을 첨가하여, 반응 혼합물의 pH를 pH 1.0으로 조절한 후, 반응 혼합물을 15분간 교반하였다. 백색 고체를 여과하고, 새로운 EtOH (고체는 버림)로 세척하고, 여과액을 진공에서 고체로 증발시키고, 이를 디에틸 에테르 및 희석한 수성 NaOH로 분배하였다. 디에틸 에테르 용액을 건조시키고 (Na₂SO₄), 진공에서 증발시켜, 점성의 오일인 (2S)-2-아미노메틸-(6,7-디클로로-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.98 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.25 (dd, J = 2.0, 11.2 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 2.97 (d, J = 5.5 Hz, 2H)

<236>

<237> 일부의 오일 (3.8 g, 16 mmol) 및 설파미드 (3.1 g, 32.4 mmol)를 디옥산 (100 mL)중에서 2시간 동안 환류시키고, 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH 20:1)로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였고, 이를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정하여, 표제 화합물을 백색 결정 고체로 수득하였다.

MS [M-H]⁻ 311.0

mp 119-121°C

[α]_D = -53.4 ° (c = 1.17, M)

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.22 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.91 (bd s, 1H), 6.68 (bd s, 2H), 4.35 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 6.5, 11.5 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H)

원소 분석:

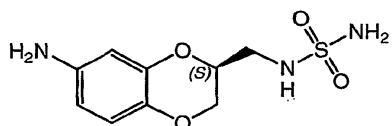
실측치: C, 34.52; H, 3.22; N, 8.95; Cl, 22.64; S, 10.24

이론치: C, 34.64; H, 2.68; N, 8.87; Cl, 22.94; S, 10.35.

<238>

<239> 실시예 11

<240> (2S)-(-)-N-(7-아미노-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설파미드 (화합물 #36)



<241>

<242> (2S)-(-)-N-(2,3-디하이드로-7-니트로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설파미드 (1.2 g, 4.15 mmol)를 4-니트로카테콜로부터 실시예 4에 약술한 방법에 따라 제조하였다. (2S)-(-)-N-(2,3-디하이드로-7-니트로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설파미드를 그 후, 메탄올 (120 mL)중에 10% Pd/C와 결합시키고, 수소 분위기하 (39 psi), 실온에서 3시간 동안 진탕시켰다. 고체를 여과하고, DCM중에 10% M으로 세척하고, 여과액을 진공에서 증발시켜 조생성물을 수득하였다. 조생성물을 0.2N HCl (25 mL)중에 용해시키고, 냉동시키고, 동결건조시켜 표제 화합물을 대응하는 하이드로클로라이드 염으로, 백색 조각 모양의 고체로 수득하였다.

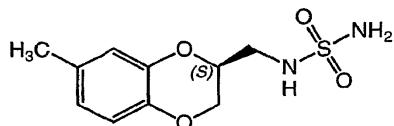
MS (M+H)⁺ 260

¹H NMR (DMSO d₆): δ 10.2 (bd s, 3H), 6.86 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 2.5, 8.4 Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 6.7, 11.4 Hz, 1H), 3.04 (m, 2H)

<243>

<244> 실시예 12

<245> (2S)-(-)-N-(7-메틸-2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-설프라미드 (화합물 #19)



<246>

<247> 표제 화합물을 상기 실시예 4에 기술한 방법에 따라 4-메틸카테콜로 출발하여 제조하여, 백색 고체를 수득하였고, 이를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정하여, 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다.

MS [M-H]⁺ 257

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.76 (m, 1H), 6.66 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.57 (bd s, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 6.9, 11.4 Hz, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

원소 분석:

분석 이론치: C, 46.50; H, 5.46; N, 10.85; S, 12.41

분석 실측치: C, 46.65; H, 5.60; N, 10.84; S, 12.61.

<248>

<249> 실시예 13

<250> 마우스 포르말린 시험 (NINDS)

<251> 마우스 포르말린 시험은 통증의 치료를 위한 시험 화합물의 능력을 시험하기 위한 급성 및 만성 모델이다.

<252> 마우스 포르말린 시험에서, 성숙한 수컷 마우스의 뒷발의 발바닥 부위에 0.5% 포르말린을 피하 (s.c.) 주입하여, 염증성-매개 통증 반응을 유발하였다. 통증을 주입된 부위의 핥기 (licking)로써, 급성 및 만성 상의 이중 모드 방식으로 표현하였다. 급성 상은 즉각적으로 발생하고, 주사 후, 약 20분간 지속되었고, 통증 섬유의 직접적인 자극을 나타내었다. 핥는 행동은 약 10분 후 (~ 주사 후, 20분) 다시 계속되었고, 10-15분간 지속되었으며, 만성 상은 시토키인과 같은 염증성 매개체의 방출에 의해 유발되는 것으로 추정된다.

<253> 포르말린 시험의 급성 상의 활성도는 말초 통증 경로와 관련된 것으로 생각되는 급성 통증의 지표이다. 포르말린 시험의 만성 상의 활성도는 더욱 높은 통증 전달 경로 (pain conducting pathway)에서 통증의 집중 및 민감화에 대하여 나타내고, 신경병증성 통증의 베넷 만성 수축 모델에서의 효능 및 만성 신경병증성 통증의 임상적 효능과 서로 관련이 있는 것으로 보여졌다 (Vissers et al., 2003).

<254> 화합물 #8을 상술한 바와 같이 마우스 포르말린 시험에서 평가하였다. 화합물 #8을 포르말린 주입 15분 전 복강 내에 (i.p.) 110 mg/kg으로 투여하였고, 급성 및 만성 상 반응이 상당히 감소하는 것을 관찰하였다. 급성 상에 대하여, 감소는 대조군으로부터 52%였고 (p<0.01), 만성 상에 대하여, 감소는 대조군으로부터 43%였다 (p<0.01). 60 mg/kg에서 복강내에 투여한 화합물 #8은 급성 상에 대하여, 대조군으로부터 30% 감소 (p<0.05) 및 만성 상에 대하여 대조군으로부터 40% 감소 (p<0.01)를 갖는 유사한 진통 활성도를 나타내었다.

<255> 따라서, 이러한 시험에서, 화합물 #8은 진통 활성도, 특히 급성 및 만성 염증성 통증에 관련됨을 나타내었다.

<256> 실시예 14

<257> 신경병증성 통증의 래트 청 모델 (Rat Chung Model)

<258> 래트 청 모델은 신경병증성 통증의 치료에 유용한 화합물을 결정하는데 사용되는 시험이다 (Kim and Chung, 1994; Chaplan et al., 1994).

<259> 이러한 조사에서, 수컷 스프래그 돌리 (Sprague Dawley) 래트 (145-165 g; Harlan)를 마취시키고, L5 신경을 분리한 후, 기계적 무해자극통증을 야기하는 건사 봉합 물질로 결찰하였다. 결찰 6주 후, 래트에 비히클 (0.5% 메틸셀룰로오스의 수성 용액) 또는 화합물 #8 120 및 240 mg/kg으로 경구적으로 (p.o.) 급성 투약하였다. 투약 후 30분, 1, 2, 4, 6, 8 및 24시간에서 등급화된 자극 (본 프레이 헤어 (von Frey hairs))으로부터 영향을 받은 발의 움츠림으로 기계적 (촉각) 무해자극통증을 정량화하였다. 결과를 표준화하고, 결과를 약물의 MPE (최대 보호 효과, maximum protective effect) %로 나타내었다.

<260> 경구적으로 120 mg/kg의 화합물 #8로 처리하는 것은 대조 동물에 비해 MPE %를 66% 증가시켰다. 30분일 때, 효능이 관찰되었고, 1시간에서 정점이었으며, 투약 후, 4시간 동안 지속되었다. 경구적으로 240 mg/kg의 화합물 #8

로 처리하는 것은 대조 동물에 비해 MPE %를 42% 증가시켰다. 30분일 때, 효능이 관찰되었고, 2-4시간에서 정점이었으며, 투약 후, 24시간 동안 지속되었다. (비히클 처리 래트는 효과가 없었다.)

- <261> 이러한 시험에서, 경구적으로 480 mg/kg의 가바펜틴을 투여하는 것을 양성 대조로 사용하였다. 가바펜틴의 효과는 240 mg/kg의 화합물 #8 투여에 대하여 측정된 활성에 상당하였다.
- <262> 따라서, 이러한 시험에서, 화합물 #8은 진통 활성도, 특히, 만성 염증성 및/또는 신경병증성 통증에 관련된 것을 나타내었다.
- <263> 실시예 15-18
- <264> 신경병증성 통증의 허리 5 (L5) 척수 신경 결찰 (청) 모델
- <265> 래트 청 모델은 신경병증성 통증의 치료에 유용한 화합물을 결정하는데 사용되는 시험이다 (Kim and Chung, 1994; Chaplan et al., 1994). 이러한 시험에서, 크롬 창자 봉합으로의 느슨한 결찰, 건사 봉합으로의 L5 척수 신경의 단단한 결찰 또는 건사 봉합으로의 부분적으로 단단한 결찰에 의한 좌골 신경에의 손상은 수주, 또는 수개월간 지속하는 많은 자극 양식 (예: 접촉, 압력, 온도)에 대한 과민을 만들어낸다. 이러한 손상에 의한 과민은 무해자극통증 및 기계적 신경 손상, 당뇨병 및 화학요법에 의해 유발되는 신경병증성 통증의 임상적인 상태에서 관찰되는 통각 과민을 연상시킨다. 이러한 시험은 시험 화합물의 진통, 항무해자극통증성 (antiallodynic) 및/또는 항통각과민 (antihyperalgesic) 효과의 전조가 된다.
- <266> 시험 화합물 및 대조군을 0.5 % 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC)중에 적절한 부피의 0.5 % HPMC 또는 10 % 술루톨중에 용해시켰다. HPMC는 양성 대조로 사용되는 가바펜틴 용액의 제조를 위한 비히클로 수행하였다. 용액을 제조하여, 래트를 위하여 2.5 mL/kg 또는 5 mL/kg 부피로 최종 투여를 경구적으로 제공하였다. 수술시 150 내지 250 그램의 무게가 나가는 Harlan Industries (Indianapolis, IN)의 수컷 스프래그 돌리 래트를 L₅ SNL 조사에 사용하였다.
- <267> 모든 동물은 일반 저장실로 옮기기 전에, 1주일의 격리/새 환경 순응 기간을 가졌다. SNL 조사에서 래트를 수용하고, 같은 방에서 시험하였다. 동물을 우리 하나당 4마리의 래트 또는 우리 하나당 5마리의 래트의 그룹으로 미세-격리 우리에 옥수수자루를 잠자리로 하고, 사료 및 물에 자유롭게 접근하도록 수용하였다. 12시간의 빛/어둠 사이클로, 21 °C의 일정한 온도에서 환경을 유지하였다. L₅ SNL 수술을 한 래트를 알파 건조 잠자리가 있는 개별적인 수용 우리에 두고, 풍부한 사료, 사료 펠렛 및 물을 임의로 접근하게 하였다. 동물을 시험 전, 수술로부터 4 내지 6주간 회복하도록 두었고, 수술 후 8주를 넘긴 것은 시험하지 않았다. L₅ SNL 시험을 위해, 4 그램 중량 (gr force)에 반응한 동물들만 추가적인 시험 및 분석에 포함시켰고, 조사 당일에 처리 그룹으로 임의로 추출하였다. 모든 시험에서, 행동 분석을 수행하는 조사자는 임의의 개별적인 동물에 투여한 처리에 대하여 알지 못하였다.
- <268> L₅ SNL 수술을 위하여, 래트를 이소플러란 (isoflurane) 흡입으로 마취시키고, 유지하였다. L₄-S₂ 척수 분절의 등쪽 측면상의 중간선의 바로 왼쪽에 2-cm 피부 절개를 시행하고, 이후, 가시돌기로부터 척수열 근육을 분리하였다. 그 후, L₆의 가로돌기를 조심스럽게 제거하고, L₅ 척수 신경을 확인하였다. 그 후, 왼쪽 L₅ 척수 신경을 6-0 건사로 단단히 결찰하고, 근육을 4-0 비크릴 (vicryl)로 봉합하고, 피부를 상처 클립으로 닫았다.
- <269> 결찰 후, 3-6주 내에 L₅SNL 래트에서 행동 시험을 수행하였다. 조사하는 날, 기계적 무해자극통증의 존재를 증명하기 위한 기저선 본 프레이 결정에 따라, L₅SNL 래트를 비히클, 화합물 #8 또는 가바펜틴 (양성 대조로서)으로 경구적으로 투약하였다. 촉각 무해자극통증을 투약 후, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간 및/또는 24시간일 때, 일련의 보정된 본 프레이 미세섬유 (0.4, 0.7, 1.2, 2.0, 3.6, 5.5, 8.5 및 15.1 g; Stoelting; Wood Dale, IL)의 적용으로부터 움츠러진 신경 결찰과 같은 쪽인 발에서의 힘을 기록함으로써 정량화하였다. 중간 경직 (2.0 g)에서 시작하여, 미세섬유를 약 5초간 뒷발의 발바닥 중간에 적용하였다. 활발한 발 움츠림은 그 다음에 더 가벼운 자극을 제시해야 하는 것을 유도하였고, 움츠림 반응이 부족한 것은 그 다음에 더욱 강한 자극을 제시해야 하는 것을 유도하여, 반응 역치를 결정하였다. 제1 역치 검출 후, 총 4개의 반응을 수집하였다. 50% 움츠림 역치를 디슨법 (method of Dixon) (Meert TF 및 Vermeirsch, HA, Pharmacol. Biochem. Behav.; 2005, 80(2), pp 309-326에 기술됨)에 의해 삽입하였고, 반응 역치가 검출 범위 이상 또는 이하로 떨어질 때, 각각 15.0 또는 0.25 g의 값을 할당하였다.
- <270> 본 프레이 미세섬유 시험으로부터의 역치 테이터를 그래프로 나타내거나, 또는 하기 식에 따라 MPE % (퍼센트

최대 가능 효과, percent maximal possible effect)로 변환시킨 움즈림 역치로 보고하였다: $MPE \% = [(\text{투약후 (post-drug) 역치}) - (\text{기저선 역치})] / [(15\text{-gr 결정값}) - (\text{기저선 역치})] \times 100$. 팜툴스 플러스 소프트웨어 (PharmTools Plus software) (The McCary Group)를 사용하여, 50% 효과를 나타내는 유효량 (ED_{50}) 및 관련된 통계를 계산하였다. 그래프 패드 프리즘 (Graph Pad Prism) v4.0을 사용하여, 아세트산 시험을 위한 통계 (2원 ANOVA)를 계산하였다. 신경병증성 통증의 SNL 모델에서 시간에 따른 조사에 의한 데이터를 대상내에서, 반복 측정으로, 1원 ANOVA로써 분석하였다. 던넛 다중 비교 시험 (Dunnett's multiple comparison)를 사용하여, 중요한 주요 효과 ($p < 0.05$)를 추가로 분석하였다. 데이터를 하기에 평균 $\pm$ S.E.M.으로 나타내었다. 다수의 조사를 하기에 상세하게 나타낸 결과와 같이 완료하였다.

<271> 실시예 15/조사 A:

<272> 제1 조사에서, 화합물 #8이 120 mg/kg 및 240 mg/kg일 때 평가하고, 480 mg/kg의 가바펜틴 및 비히클과 비교하였다.

<273> 수술하지 않은 래트에서, 평균 움즈림 역치는 13g을 초과하였다. 수술 6주 후, 움즈림 역치는 1.0 내지 1.6g였다. 비히클은 4시간의 조사 기간 동안 움즈림 역치를 변경시키지 않았다.

<274> 투여량 480 mg/kg의 가바펜틴은 투약 후 1시간, 2시간 및 4시간에서 배로 역치를 상당히 증가시켰다 (각각 2시간 및 4시간에서 역전, 73.2 ± 14.7 및 $73.7 \pm 16.6 \%$). 화합물 #8을 120 mg/kg 화합물 #8로 투약하는 효과는 가바펜틴으로 관찰하였던 것들보다 약간 낮지만, 경구 투여 후, 1시간 ($42.2 \pm 13.8 \%$ 역전) 및 4시간 ($45.4 \pm 12.2 \%$ 역전)일 때 기저선 (시간 '0')으로부터는 상당히 달랐다. 화합물 #8을 240 mg/kg으로 투약하는 것은 가바펜틴 (4시간에서, 73.4 ± 15.2)으로 관찰한 것과 유사한 효과를 생성하였다 (4시간에서 $65.6 \pm 21.1 \%$ 변화). 따라서, 가바펜틴 및 화합물 #8은 둘다 경구 투여 후, 2시간, 4시간 및 6시간일 때 움즈림 역치를 상당히 증가시켰다. 효과는 8시간일 때 감퇴하였고, 투여 후 24시간일 때는 비히클-처리 값과 유사하였다.

<275> 실시예 16/조사 B:

<276> 제2 조사에서, 7일간 화합물 #8의 1일 투여를 평가하여, 아만성 (sub-chronic) 투약이 움즈림 역치를 변경시키는지를 결정하였다. 수술 3주 후, 기저선 촉각 과민을 평가하였다. 래트를 5개 그룹으로 임의로 추출하였고, 비히클 (HPMC), 화합물 #8을 60 mg/kg, 120 mg/kg, 240 mg/kg 또는 480mg/kg으로 받게 하였다. 1일 (초기 투여량), 3일 (제3 투여량) 및 7일 (제7 투여량)으로 투약한 후, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간 및 24시간일 때 움즈림 역치를 평가하였다.

<277> 화합물 #8, 480 mg/kg을 제1 투여한 후, 촉각 과민에서 투약 후 4시간일 때 발생하는 정점 효과를 가진 상당한 역전이 만들어졌다 ($64.3 \pm 9.9 \%$ 역전). 이러한 시점에서, 화합물 #8의 더욱 낮은 투여량이 촉각 과민을 역전시키는 비통계적으로 유의한 경향이 있었음에도, 다른 처리 그룹에서는 상당한 차이를 볼 수 없었다. 투약의 제 3 및 제7일에, 촉각 과민의 상당한 역전을 나타내는 처리 그룹은 없었다.

<278> 실시예 17/조사 C:

<279> 제3 조사에서, 수술 4주 후에, 화합물 #8을 100 mg/kg, 300 mg/kg 및 560 mg/kg으로 경구적으로 투여하고, 가바펜틴을 양성 대조로써 560 mg/kg 투여하고, 기계적 무해자극통증을 투약 후 2시간, 4시간 및 6시간에서 측정하였다.

<280> 이러한 조사에서, 화합물 #8을 100 mg/kg, 300 mg/kg 또는 560 mg/kg으로 경구적으로 처리하는 것은 6시간 이하의 통계적으로 유의한 효과를 나타내지 않았다. 가바펜틴 560 mg/kg (양성 대조)으로 투약하는 것은 투약 후 2시간 및 4시간일 때 기계적 무해자극통증이 기저선에 비해 감소한 것으로 보여지는 것을 유발하였으나, 투약 후 6시간에서는 아니었다. (가바펜틴으로의 이러한 행동은 청 모델에서 가바펜틴의 예상된 행동과 일치하지 않는 것으로 나타났음에 유념하기 바란다.)

<281> 실시예 18/조사 D:

<282> 제4 조사에서, HPMC 용액중에 10% 슬루트를 사용하는 화합물 #8의 560 mg/kg 투여량에서의 효과를 평가하였다. 가바펜틴을 양성 대조로써 560 mg/kg 투여하였고, 기계적 무해자극통증을 투약 후 6시간 이하의 선택한 시점에서 측정하였다.

<283> 수술 4주 후, 비히클 (HPMC중에 10% 슬루트), 화합물 #8 560 mg/kg 또는 가바펜틴 560 mg/kg을 래트에게 경구적으로 투여하였다. 이러한 조사에서, 비히클은 조사 기간에 걸쳐 기저선에 비해 촉각 과민이 통계적으로 유의

하게 증가하도록 하였으나, 가바펜틴은 투여 후 2시간 내지 6시간 사이에 촉각 과민이 통계적으로 유의하게 감소하도록 하였다 (55 내지 77 % 역전). 화합물 #8로 투약한 래트에 대하여서는 투여 후 4시간 내지 6시간 사이에 과민이 감소한 비통계적으로 유의적인 경향이 있었다. 더욱 구체적으로는, 화합물 #8을 560 mg/kg으로 경구적으로 처리하는 것은 투약 후 4시간 내지 6시간일 때 기계적 무해자극통증의 감소를 나타내었으나, $p=0.054$ 였다.

<284> 양성 대조의 효과는 청 모델중에 각각의 상술한 조사에서 가변적이었다. 따라서, 화합물 #8의 효과는 이와 관련해서, 임의의 주어진 조사에 대하여 양성 대조 반응으로 해석되어야 한다.

<285> 실시예 19

<286> 탁솔 (Taxol)® 유발 말초 신경병증 모델

<287> 말초 신경병증은 신경이 외상, 질환, 대사 부족에 의해, 또는 특정 약물 및 독소에 의해 손상될 때 발생하는 만성 상태이다. 화학요법제, 예를 들어, 파클리탁셀 (탁솔®)과 관련된 감각 장애는 가벼운 저림 내지 자발적 작열감의 범위이고, 전형적으로는 손 및 발에서이다. 증상은 계속적인 요법으로 더욱 강렬해지고, 치유하는데 수 주 내지 수개월이 소요될 수 있는 쇠약, 조화운동불능, 저림감 및 통증을 유발할 수 있다.

<288> 예비 조사에서, 화합물 #8을 탁솔®-유발 기계적 무해자극통증 및 좌골 신경의 신경변성을 감소시키는 그의 능력에 대하여 평가하였다 (Polomano, RC, Mannes, AJ, Clark, US, Bennett, GJ. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel. Pain, 94: 293-304, 2001; Flatters, SJL, Xiao, W-H, Bennett, GJ. Acetyl-L-carnitine prevents and reduces paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy. Neurosci Lett 397:219-223, 2006). 또한, 자발적 운동 활성도에 대한 화합물의 효과를 측정하였다.

<289> 방법:

<290> 수컷 스프래그-돌리 래트 (Harlan Sprague Dawley, Inc.로부터 7주생인 것을 받음)를 두개의 처리 그룹으로 나누고 ($n = 10/\text{그룹}$): 제1 그룹을 2 mg/kg 탁솔®로 복강내 (i.p.) + 0.5% HPMC (하이드록시프로필메틸셀룰로오스) 비히클로 경구적으로 처리하였고; 제2 그룹을 2 mg/kg 탁솔®로 복강내 (i.p.) + 100 mg/kg 화합물 #8 (HPMC중에 비히클)로 경구적으로 처리하였다. 동물을 폴리카보네이트 플라스틱 우리에 우리당 동물 2마리를 18-26°C의 온도, 30-70%의 습도, 12시간 빛/어둠 사이클로, 사료 및 물을 임의로 이용할 수 있도록 수용하였다.

<291> 1, 3, 5 및 7일에, 래트를 탁솔® (2 mg/kg)로 ip (복강내) 주사하였다. 또한, 동물들이 화합물 #8 또는 비히클의 일일 po (경구) 투여량을 12일간 받게 하였고, 탁솔® 주사의 제1 일에 시작하였다.

<292> 두개의 행동 시험을 수행하였다: 촉각 민감도 및 자발적 운동 활성도의 측정. 기저선에서, 및 탁솔® 주사 후, 제5 및 12일에 동물이 기계적 무해자극통증을 위한 본 프레이 시험을 받게 하였다 (Chaplan, SR, Bach, FW, Pogrel, JW, Chung, JM, Yaksh, TL. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. J Neurosci Meth, 53:55-63, 1994에 기술된 방법에 따름). 영향을 받은 사지의 발바닥 표면에 접촉시킨 보정된 미세섬유를 사용하여 촉각 민감도 (즉, 기계적 무해자극통증)를 측정하여, 발 움츠림 역치를 결정하였다. 간략히, 래트를 철사망 바닥을 가진 플렉시글라스 우리에 두었고, 10분간 순응시켰다. 일단 동물이 자리 잡은 후, 오른 쪽 뒷발의 발바닥 표면을 2.0 g 본 프레이 미세섬유로 접촉시켰다. 초기 선택한 미세섬유에 대한 발 움츠림 반응이 없으면, 더욱 강력한 자극을 제시하였고; 발 움츠림이 있는 경우, 다음에는 더욱 약한 자극을 선택하였다. 이러한 방식으로, 양성 및 음성 반응의 얻어진 패턴을 사용하여 발 움츠림 역치를 결정하였다. 2원 ANOVA, 1원 ANOVA 및 던넷 시험을 사용하여, 통계적 유의성이 $p<0.05$ 인 데이터를 분석하였다.

<293> 탁솔® 주사를 시작한 후, 제11 일에 동물에게 오픈 필드 시험 (Open Field testing)을 하여 모터 활성도 (motor activity) 수준을 측정하였다. 이전의 조사는 탁솔® 처리가 감소한 자발적 운동 활성도 (예: 빔 크로싱 (beam crossing)의 수) (Pascual, D, Goicoechea, C, Suardiaz, M, Martin, MI. A cannabinoid agonist, WIN 55, 212-2, reduces neuropathic nociception induced by paclitaxel in rats. Pain 118: 23-34, 2005)를 유도할 수 있다. 동물을 챔버의 벽 주변에 위치한 적외선 광 스트립 (strip)을 함유하는 17" × 17" 오픈 챔버에 두어, 오픈 필드 시험을 수행하였다. 광 스트립은 동물의 가로 (운동) 및 세로 (세움 (rearing)) 움직임을 빔 브레이크 (beam break)에 의해 자동적으로 매 100 msec마다 기록하도록 하는 광의 적외선 빔을 투과시킨다. 이러한 조사를 위해, 동물의 운동 활성도 수준을 20분의 시간에 걸쳐 기록하여, 신규한 환경에서의 자발적 활성도를 평가하였다. 1원 ANOVA 및 던넷 시험을 사용하여 통계적 유의성이 $p<0.05$ 인 데이터를 분석하였다.

- <294> 제13 일에, 동물을 이산화탄소 질식으로 안락사시켰다. 좌골 신경 및 오른쪽 뒷발을 절제하여, 10% 중성 완충시킨 포르말린에 두었다. 얻은 조직을 봉쇄하고, 파라핀에 묻고, 절개하고, 헤모톡실린 (hemotoxylin) 및 에오신으로 착색시켰다. 광 현미경을 사용하여 조직을 검사하고, 처리 치료법을 모르는 평가자에 의해 채점하였다. 잘라낸 부분에서 관찰한 축색 파열의 정도 및 양에 기초하여, 0 내지 3의 스케일로 분류하였고, 0은 축색의 통상적인 외관, 1 내지 2는 축색의 가벼운 정도 내지는 온전한 파열, 그리고 3은 완전한 파열 및 왈러 변성 (Wallerian degeneration)이다 (Cavaletti, G, Tredici, G, Braga, M, Tazzari, S. Experimental peripheral neuropathy induced in adult rats by repeated intraperitoneal administration of Taxol®. Exper Neurol 133:64-72, 1995). 1원 ANOVA 및 던넛 시험을 사용하여, 통계적 유의성이 $p < 0.05$ 인 데이터를 분석하였다.
- <295> 결과:
- <296> 기계적 무해자극통증을 기저선, 탁솔® 투여 후 제5 일 및 제12 일에 측정하였다. 기저선 또는 제5 일에서의 그룹 사이에는 유의한 차이가 없었으나; 제12 일에는 탁솔® 단독 ($p < 0.05$) 및 탁솔® + 100 mg/kg의 화합물 #8 ($p < 0.001$)을 처리한 그룹 둘다 그들의 기저선 반응에 비해 더욱 통증-민감성이었다. 화합물 #8은 탁솔® 단독에 비해 통증 반응을 강력하게 하는 것이 명백하였지만, 이러한 차이는 통계적으로 유의하지 않았다.
- <297> 자발적 운동 활성도를 탁솔® 투약을 시작한 이후, 제11 일에 시험하였다. 가로 움직임에 대한 처리 그룹간 차이는 없었으나, 탁솔® + 화합물 #8 ($p < 0.05$) 처리 동물은 탁솔® 단독에 비해 감소한 세로로 세움을 나타내었다.
- <298> 오른쪽 뒷발 및 좌골 신경의 절단한 부분의 조직병리학적 평가를 수행하였다. 화합물 #8은 오른쪽 뒷발에서 탁솔®-유발 변성의 중증도에 영향을 미치지 않았으나; 비록 차이가 통계적으로 유의하지는 않더라도, 좌골 신경에서 감소한 변성에 대한 긍정적인 경향이 있었다.
- <299> 논의:
- <300> 예비 조사를 수행하여 탁솔®-유발 말초 신경병증의 결과로써 발생할 수 있는 통증, 움직임 변화 및 신경 손상에 대한 화합물 #8의 효능을 평가하였다. 전형적으로, 탁솔® 처리한 래트는 주사 후 수주 후에 평가하는데, 이는 얻어지는 기계적 무해자극통증이 탁솔® 이후, 12 내지 21일 사이의 어딘가에서 발생하기 때문이다. 본 조사에서, 화합물 효능을 이전에 공개된 조사보다 더욱 짧은 조사 지속기간인 탁솔® 이후 제5 일 및 제12 일에 평가하였으나, 상당한 무해자극통증은 이러한 시간의 틀 이내에서 발생할 수 있었다.
- <301> 결과는 제12 일에 효과의 크기가 확고하지 않았음에도, 기계적 무해자극통증이 탁솔® 처리와 함께 발생하였다는 것을 제시한다 (기저선: $16.42 \pm 2.14g$, 제12 일: $12.11 \pm 4.92 g$). 그러나, 화합물 #8은 이러한 동일한 시점에서 무해자극통증을 방지하는데 효과가 없었다. 이러한 결과는 결정적이지 않은 것으로 보인다. 조사의 시간적 진행을 증가시키는 것은 탁솔®의 더욱 현저한 효과 및 화합물 #8의 보호적 효과를 나타낼 수 있다. 부가적으로, 양성 대조는 조사에 포함시키지 않았다는 것에 유념하기 바란다.
- <302> 오픈 필드 행동의 평가는 화합물 #8로 처리한 래트가 탁솔® 단독에 비해 감소한 세움 행동을 나타내었음을 보여주고, 더욱 낮은 수준의 자발적 세로 탐색을 나타내었다. 그러나, 가로 활성화 수준은 화합물 #8 처리가 탁솔® 단독 그룹의 것과 다르지 않았기 때문에, 통증 또는 진정은 감소한 세움에 대한 이유가 아닌 것 같다. 조직 병리학적 분석은 화합물 #8로의 치료로 좌골 신경 손상이 감소하는 경향을 나타내었으나, 통계적으로 유의한 것은 아니었다.
- <303> 모든 점에서 볼 때, 이러한 예비 조사는 화합물 #8이 래트에서 탁솔®-유발 말초 신경병증에 대한 유리한 효과를 가질 수 있음을 제시한다. 제시된 추가적인 조사는 화합물 #8에 대하여, 탁솔® 후의 더 긴 시험 기간 (예: ~ 6주의 시간 경과) 및 다중 투약 수준 (예: 투여량-반응 곡선)을 포함할 수 있다.
- <304> 실시예 20
- <305> 탁솔® 유발 말초 신경병증 모델
- <306> 말초 신경병증은 신경이 외상, 질환, 대사 부족 또는 특정 약물 및 독소에 의해 손상되었을 때 발생하는 만성 상태이다. 화학요법제, 예를 들어, 파클리탁셀 (탁솔®)과 관련된 감각 장애는 가벼운 저림 내지 자발적 작열감의 범위이고, 전형적으로는 손 및 발에서이다. 증상은 계속적인 요법으로 더욱 강렬해지고, 치유하는데 수주 내지 수개월이 소요될 수 있는 쇠약, 조화운동불능, 저림감 및 통증을 유발할 수 있다.
- <307> 두번째로, 탁솔® 유발 말초 신경병증 모델을 사용하는 장기 조사를 상기 실시예 19에 기술한 예비 조사에 추가

로 완료하였다.

<308> 방법:

<309> 파클리탁셀 (탁솔®, Bristol-Myers-Squibb; 크레모포르 및 에탄올의 50:50 혼합물중에 6 mg/ml)을 사용 바로 전에 염수로 2 mg/ml의 농도로 희석시키고, 1 ml/kg의 부피로 격일로 4회 복강내 (IP) 주입하였다 (D0, D2, D4 및 D6). 화합물 #8을 60 mg/ml 및 120 mg/ml의 농도로 각각의 주사 직전에 0.1N HCl:0.5% 메틸셀룰로오스 (1:9)에 현탁시켰다.

<310> 성숙한 수컷 스프래그-돌리 래트 (Harlan, Indianapolis, IN; Frederick, MD 육종단 (breeding colony))를 톱밥 잠자리에, 3-4 마리의 그룹으로 사료 및 물을 임의로 입수할 수 있는 12:12 시간 빛-어둠 사이클로 수용하였다.

<311> 파클리탁셀-처리 동물의 각각 n=12인 3개의 그룹을 형성하였다: 그룹 1을 60 mg/kg의 화합물 #8로 PO (경구 급식)로, 20일간 매일, D0 (파클리탁셀 투약의 시작과 같은 날)에서 시작하여 처리하였다. 화합물 #8 및 파클리탁셀 둘다를 투여하였을 때인 당시에, 화합물 #8을 0900h 및 파클리탁셀을 1300h에서 제공하였다. 그룹 2를 120 mg/kg의 화합물 #8로 PO (경구 급식)로, D0 (파클리탁셀 투약의 시작과 같은 날)에서 시작하여 처리하였다. 화합물 #8 및 파클리탁셀 둘다를 투여하였을 때인 당시에, 화합물 #8을 0900h 및 파클리탁셀을 1300h에서 제공하였다. 그룹 3을 동일한 부피의 비히클로, 매일, D0 (파클리탁셀 투약의 시작과 같은 날)에서 시작하여 처리하였다.

<312> 동물을 시험 환경에 별도의 3일간 익숙해지도록 하였고, 그 후, 3개의 일일 기저선 세션을 제공하여, 4g 또는 15g의 압력을 가하는 본 프레이 헤어로 자극 (4gVFH 및 15gVFH)에 대한 통상적인 반응을 측정하였다. 통상적인 래트는 4gVFH로 자극으로부터 거의 움츠리지 않았고; 따라서, 이러한 자극에 대한 반응에서 파클리탁셀 후 증가는 기계적-무해자극통증을 나타낸다. 통상적인 래트는 15gVFH로 자극으로부터 시간의 10-20%에서 움츠렸고; 따라서, 이러한 자극에 대한 증가한 반응 회수 (frequency)는 기계적-통각 과민을 나타낸다.

<313> 동물을 꼭대기에 철사망 바닥을 가진 상승시킨 플랫폼이 있는, 위로 향하게 한 플라스틱 마우스 우리의 밑에 놓았다. 각각의 VFH를 발뒷꿈치의 중간의 털없는 피부에 적용하였고, 움츠림 반응이 있는지 또는 없는지에 유념하였다. 이를 각각의 뒷발에서 5회 반복하였고, 동물의 반응을 퍼센트 반응 스코어 (예: 15gVFH 자극에 대한 5회의 움츠림 반응은 50%의 스코어를 산출하였다)로 요약하였다. 그룹 할당에 대하여 모르는 관찰자에 의해 행동을 평가하였다.

<314> 제13 일 (D13)에 파클리탁셀의 효과에 대한 행동 시험을 시작하였고, D15, D17, D21, D24, D28, D31, D35 및 D38에 반복하였다. 제13 - 17일의 시험은 화합물 #8에 대한 20일간의 투약 기간 동안이었다. 이때에, 약물을 0900h에 제공하였고, 행동 시험을 1300h에 시작하였다. 상당한 파클리탁셀-유발 기계적-무해자극통증 및 기계적-통각 과민이 파클리탁셀의 최종 주사 후 10-14일에 발생할 것으로 예상하였다.

<315> 결과:

<316> 예상한 바와 같이, 비히클 주사를 놓은 파클리탁셀-처리 래트는 기계적-무해자극통증 (4gVFH 시험) 및 기계적-통각 과민 (15gVFH 시험)이 발생하였다.

<317> 화합물 #8의 60 mg/kg 및 120 mg/kg 투여량은 모두, 기계적-무해자극통증 및 기계적-통각 과민의 발생을 억제하였다. 억제 효과는 통증 증후군의 발병에서 명백하였고, 화합물 #8의 최종 주사 후 약 11일 동안 계속되었고; 무해자극통증 및 통각 과민은 그 후에 재발하였다. 두개의 용량 그룹 사이의 유의한 차이는 없었다. 화합물 #8 처리는 명백한 부작용이 없었다. 기계적-무해자극통증의 차단은 기계적-통각 과민의 차단보다 우수한 것으로 나타났다.

<318> 실시예 21

<319> 내장 통증의 아세트산-유발 복강 수축 모델

<320> 이러한 시험의 목적은 화합물 #8이 통증의 내장, 염증성 및 신경병증성 모델에서 과민성을 반전시킬 수 있는지를 결정하는 것이었다.

<321> 시험 화합물 및 대조군을 대략적인 부피의 0.5 % HPMC 또는 0.5 % 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC)중에 10% 솔루톨에 용해시켰다. HPMC는 양성 대조로 사용한 가바펜틴 용액의 제조를 위한 비히클로 수행하였다. 용액을 제조하여, 마우스에 경구적으로 (p.o.) 10 mL/kg 부피의 최종 투여량을 제공하였다. Charles Rivers

Laboratories (Portage, ME)로부터의 조사시 25 내지 30 그램 사이의 중량인 수컷 CD-1 마우스를 아세트산-유발 복강 신장 (stretching) 조사에 사용하였다.

- <322> 모든 동물은 일반 저장실로 옮겨지기 전에 1주일의 격리/새 환경 순응 기간을 가졌다. 아세트산-유발 복강 신장 조사에서 마우스를 조사 시작 전 시험실에 1시간 동안 순응시켰다. 동물을 미세-격리 우리에 우리당 4마리의 래트 또는 우리당 5마리의 마우스의 그룹으로, 옥수수자루 잠자리를 갖추고, 사료 및 물에 자유롭게 접근하도록 수용하였다. 환경을 21℃의 일정한 온도에서 12 시간의 빛/어둠 사이클로 유지하였다.
- <323> 아세트산-유발 복강 신장 시험에 사용한 동물을 조사 기간 내내 원래의 우리 짝 (mate)과 함께 유지하였다 (우리당 4마리의 래트, 우리당 5마리의 마우스; 우리는 옥수수자루 잠자리를 가진 Nalgene®이었다). 몇 개의 우리로부터의 동물을 처리 그룹에 걸쳐서 임의로 할당하였고; 즉, 제공한 우리중의 마우스를 다른 처리 그룹에 의사-임의적으로 (pseudo-randomly) 할당하였다. 모든 시험에서, 행동 분석을 수행하는 조사자는 임의의 개별적인 동물에게 투약한 처리에 대하여 몰랐다.
- <324> 조사일에, 마우스를 비히클 (메토셀 또는 10% 솔루톨:메토셀), 560 mg/kg의 화합물 #8 또는 560 mg/kg의 가바펜틴을 양성 대조로써 경구적으로 투약하였다. 그 후, 비히클, 화합물 또는 양성 대조로 처리한 1시간, 2시간, 3시간 또는 4시간 후, 마우스에 0.6% 아세트산의 0.5 mL (2×0.25 mL/복강 사분역 (quadrant)) 복강내 주사를 놓았다. 복강내 아세트산 주사 후 5분에, 동물을 소량의 잠자리 조각 (bedding chip)을 함유한 개별적인 종모양의 그릇에 두었고, 동물당 복강 신장 회수를 5분간 기록하였다. 이를 각각의 그룹 (N = 10 마우스/그룹)에 대하여 반복하였다.
- <325> 50% 효과를 나타내는 유효량 (ED₅₀) 및 관련된 통계를 팜틀스 플러스 소프트웨어 (The McCarty Group)를 사용하여 계산하였다. 아세트산 시험에 대한 통계 (2원 ANOVA)를 그래프 패드 프리즘 v4.0을 사용하여 계산하였다. 내장 통증의 아세트산-유발 모델로부터의 데이터를 2원 ANOVA (2-way analyses of variance)로 분석하였다. 던넛 다중 비교 시험을 사용하여, 유의한 주요 효과 ($p < 0.05$)를 추가로 분석하였다. 데이터를 하기에 평균 $\pm$ 평균의 표준 오차 (S.E.M.)로 나타내었다.
- <326> 화합물 #8을 내장-화학적 통증 (viscero-chemical pain)의 아세트산 유발 모델에서 평가하였다. 비히클-처리 마우스에서, 복강 신장의 평균 회수는 4 그룹중에서 13 내지 16.2였다. 가바펜틴이 경구 투여 후 2시간 (11.00 ± 1.5 신장 (stretches)) 및 3시간 (10.0 ± 1.6 신장)에서 신장 회수를 감소시키는 경향이 있음에도, 이러한 효과는 통계적으로 유의하지 않았다. 비히클- 또는 가바펜틴-처리 마우스에 비해, 560mg/kg의 화합물 #8로 처리하는 것은 아세트산-유발 신장을 상당히 변경시키지 않았다.
- <327> 화합물 #8은 아세트산의 복강내 주사에 의해 생성되는 복강 수축을 변경시키지 않았다. 유사하게, 가바펜틴은 아세트산-유발 수축을 상당히 감소시키지 않았다. 이들 결과는 이러한 시험이 이들 항경련 화합물의 진통 효과에 대하여 민감하지 않을 수 있음을 제시한다.
- <328> 실시예 22
- <329> 염증성 통증의 프로인트 완전면역보강제 (Complete Freund's Adjuvant) (CFA)-유발 모델
- <330> 래트에서 CFA의 발바닥내 (intraplantar) 주사는 부종 및 열적 및 기계적 자극 모두에 대한 현저한 과민성이 특징인 장기간 지속적인 염증성 반응을 유발시킨다. 이러한 과민은 주사 후 24-72 시간 사이에 정점에 이르고, 수주간 지속될 수 있다. 이러한 시험은 시험 화합물의 진통성, 항무해자극통증 (antiallodynic) 및/또는 항통각과민 (antihyperalgesic) 효과를 예견한다.
- <331> 시험 화합물 및 대조군을 대략적인 부피의 0.5 % HPMC 또는 0.5 % 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC)중에 10% 솔루톨에 용해시켰다. 용액을 제조하여, 2.5 mL/kg 또는 5 mL/kg의 부피인 최종 투여량으로 래트에 대하여 경구적으로 제공하였다. Charles Rivers Laboratories (Portage, ME)로부터의 조사시 250 내지 300 그램 사이의 중량인 수컷 스프래그-돌리 래트를 CFA 발 복사열 조사 (CFA paw radiant heat studies)에 사용하였다.
- <332> 모든 동물은 일반 저장실로 옮겨지기 전에 1주일의 격리/새 환경 순응 기간을 가졌다. CFA 조사에서 래트를 CFA 주사 당일에 시험실로 옮겼고, 그것들은 여기에서 지속적인 조사 동안 남아있었다. 동물을 미세-격리 우리에 우리당 4마리의 래트 또는 우리당 5마리의 마우스의 그룹으로, 옥수수자루 잠자리를 갖추고, 사료 및 물에 자유롭게 접근하도록 수용하였다. 환경을 21℃의 일정한 온도에서 12 시간의 빛/어둠 사이클로 유지하였다.
- <333> CFA-RH 시험에 사용한 동물을 조사 기간 내내 원래의 우리 짝과 함께 유지하였다 (우리당 4마리의 래트, 우리당

5마리의 마우스; 우리는 옥수수자루 잠자리를 가진 Nalgene®이었다). 몇개의 우리로부터의 동물을 처리 그룹에 걸쳐서 임의로 할당하였고; 즉, 제공한 우리중의 설치류를 다른 처리 그룹에 의사-임의적으로 (pseudo-randomly) 할당하였다. CFA 시험을 위해, 기저선으로부터 반응 잠복기의 적어도 25% 감소를 나타낸 (즉, 통각 과민) 래트만 추가적인 시험 및 분석에 포함시켰다. 모든 시험에서, 행동 분석을 수행하는 조사자는 임의의 개별적인 동물에게 투약한 처리에 대하여 몰랐다.

<334> 조사일에, 래트에게 그의 왼쪽 뒷발에 100 μ L (1 μ g/ μ L)의 CFA를 발바닥내에 주사하였다 (1:1 CFA:염수). 24 시간의 배양기 후, 복사열 발 자극기에 대한 반응 잠복기 (RH)를 얻었고, 기저선 (CFA 이전 (pre-CFA)) 잠복기에 비교하였다. 래트가 그의 발을 글라스의 표면으로부터 들어올렸을 때, RH에 의해 반응을 자동적으로 기록하였다. CFA 후 잠복기 평가 이후에, 래트를 화합물 #8 또는 비히클 (HPMC)로 경구적으로 투약하였다 (2.5 mL/kg). 통각 과민의 퍼센트 역전을 각각의 동물에 대하여, [(처리 반응) - (CFA 후 반응)]/[(CFA 이전 반응) - (CFA 후 반응)] $\times$ 100으로 계산하였다. 그 후, 각각의 처리 그룹 (n = 5-6 래트/그룹)에 대하여, 통각과민의 평균 역전 %를 계산하였다.

<335> 50% 효과를 나타내는 유효량 (ED₅₀) 및 관련된 통계를 팜툴스 플러스 소프트웨어 (The McCary Group)를 사용하여 계산하였다. 아세트산 시험에 대한 통계 (2원 ANOVA)를 그래프 패드 프리즘 v4.0을 사용하여 계산하였다. 염증성 통증의 CFA-유발 모델중에 시간 경과 조사로부터의 데이터를 대상내에서, 반복된 측정으로, 2원 ANOVA로 분석하였다. 던넷 다중 비교 시험을 사용하여, 유의한 주요 효과 (p < 0.05)를 추가로 분석하였다. 데이터를 하기에 평균 $\pm$ S.E.M.으로 나타내었다.

<336> 화합물 #8을 염증성 통증의 CFA 모델에서 평가하였다. 통상적인 래트에서, 평균 발 움츠림 잠복기는 14.6 내지 15.6초였다. CFA 후 24시간에, 평균 발 움츠림 잠복기는 6.0 내지 6.8초로 증가하였고, 열적 과민이 발생하였음을 나타내었다. 비히클의 경구 투여는 발 움츠림 잠복기를 유의하게 변경시키지 않았다. 비교해보면, 560 mg/kg의 투여량의 가바펜틴을 경구적으로 투여하는 것은 경구 투여 후 4시간 동안 관찰한 바와 같이 정점인 68.6 % 역전 (CFA 후 24 시간 기저선과 비교하여)을 가지며 시간-의존적으로 열적 과민을 역전시켰다. 화합물 #8의 560 mg/kg의 경구 투여량은 또한 경구 투여 후 4시간 동안 관찰한 바와 같이 정점인 86.0 % 역전 (CFA 후 24 시간 기저선과 비교하여)을 가지며 시간-의존적으로 열적 과민을 역전시켰다.

<337> 화합물 #8이 시간-의존적으로 CFA 유발 열적 과민을 감쇄시키는 것은 염증성 통증을 치료하는데 유용한 것으로 기대된다.

<338> 실시예 23

<339> 포르말린-유발 통각 과민 모델

<340> 2-0 g의 무게가 나가는 성숙한 수컷 CF-1 마우스를 Charles River (Wilmington, MA)로부터 입수하였다. 모든 동물을 실험 과정을 위해 서식처인 우리로부터 이동시킬 때를 제외하고는 12:12 빛:어둠 사이클로 수용하였고, 사료 및 물에 자유로이 접근할 수 있게 하였다.

<341> 화합물 #8을 소량의 0.5% 메틸셀룰로오스중에서 가루로 뿜고, 10분간 초음파 처리하여, 0.5% 메틸셀룰로오스를 가진 최종 부피가 되게 하였다. 화합물 # 8을 0.01 mL/10 g 체중의 부피로 시험 마우스에게 복강내 투여를 하였다. 화합물 #8 또는 비히클을 복강내 투여한 2시간 후, 0.5% 포르말린을 오른쪽 뒷발의 발바닥 부위에 주사하였다.

<342> 이러한 모델에서, 포르말린 주사는 마우스가 영향을 받은 발을 핥는 것이 특징인 2상 행동 프로파일 (biphasic behavioral profile)을 유도한다. 주사 직후, 마우스는 약 10분간 발을 핥았다. 이는 상 1 (급성 반응)에 대응하고, 그 후에 행동 활성도가 거의 없는 짧은 잠복기가 따른다. 더욱 지속적인 기간인 약 20-30분간의 발 핥기는 계속되고, 상 2 (염증성)를 만들어 낸다.

<343> 15 mg/kg (n=8), 30 mg/kg (n=8), 200 mg/kg (n=8), 300 mg/kg (n=4)의 화합물 #8 또는 비히클 (n=8)을 투여하기 전, 각각의 마우스를 거울 앞에 둔 몇개의 6" 높이의 플렉시글라스 튜브에서 15분간의 조건화 기간을 갖게 하였다. 조건화 기간 후에, 화합물 #8 또는 비히클을 복강내 투여하였고, 마우스를 그의 서식처 튜브로 되돌려 보냈다. 투여 2시간 후, 포르말린을 오른쪽 뒷발의 발바닥 표면에 피하 주사하였다 (20 μ L, 27 게이지 니들). 니들의 베벨 (bevel)을 피부 표면을 향하도록 표면이 밑으로 향하게 두었다. 포르말린을 주사한 후, 각각의 동물을 총 45분의 기간 동안 각각의 5분의 처음 2분간을 관찰하였다. 각각의 2분의 기간에 대하여 핥음의 측정된 길이를 기록하였다. 비히클의 필수적인 부피를 받게 한 동물을 화합물 #8로 투약한 각각의 마우스로

교대시켰다. 동물을 실험의 종결 후에 안락사시켰다.

- <344> 그래프 패드 프리즘 버전 3.03을 사용하여, 곡선 아래 면적 (AUC)을 측정하였다. 급성 및 염증성 상에 대하여, 투약한 그룹 및 대조 그룹 둘다에 대한 총 AUC를 계산하였다. 각각의 상에 대한 개별적인 동물의 AUC를 또한 계산하였고, 대조의 총 AUC의 퍼센트로 변환하였다. 화합물 #8 투약 및 비히클 투약 둘다에 대한 평균 퍼센트 및 SEM을 계산하였고, 통계적 유의성에 대하여 시험하였다.
- <345> 화합물 #8은 포르말린의 주사와 관련된 급성, 상 1 통증에 대하여 유효하였다. 이러한 성분에 대하여, AUC에서 50% 이상의 감소를 만들어내기 위한 중앙 유효량 (ED₅₀) 및 95% 신뢰 구간 (CI)은 복강내 투여 후 111 mg/kg (62.0-245 mg/kg의 범위를 갖는)이 되도록 계산하였다.
- <346> 화합물 #8은 포르말린-유발 통각 과민성의 제2 상을 투여량 의존적 방식으로 감소시켰다. AUC에서 50% 이상의 감소를 만들어내기 위한 중앙 유효량 (ED₅₀) 및 95% 신뢰 구간 (CI)은 복강내 투여 후 101 mg/kg이 되도록 계산하였다.
- <347> 이러한 조사로부터의 결과는 화합물 #8이 포르말린-유발 통각 과민성을 감소시키는 능력을 갖는 것을 나타내고, 화합물 #8이 급성 및 만성 염증성 통증의 처리에 유용할 것으로 기대된다는 것을 나타낸다.
- <348> 실시예 24
- <349> 실시예 7에서와 같이 제조한 화합물 #8을 충분히 미세하게 분할한 락토스와 함께 제제화하여, 580 내지 590 mg의 총량을 제공하여, 크기 0의 경질 겔 캡셀제에 채운다.
- <350> 상기 명세서가 예시의 목적을 위해 제공한 실시예와 함께, 본 발명의 원리를 교시하지만, 본 발명의 실습시는 하기 청구항 및 그에 상응하는 범위에 따르는 모든 통상적인 변화, 개조 및/또는 변경을 포함하는 것으로 이해될 것이다.