



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0125951  
(43) 공개일자 2017년11월15일

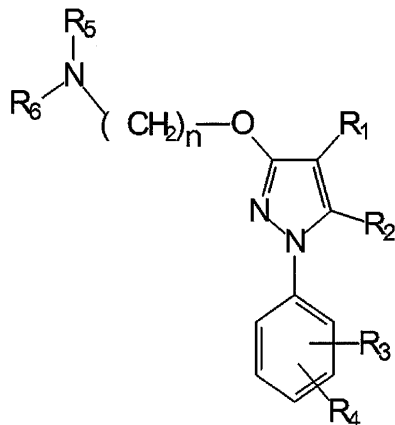
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/5377 (2006.01) A61K 31/282 (2006.01)  
A61K 31/337 (2006.01) A61K 31/4155 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 31/5377 (2013.01)  
A61K 31/282 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7028558(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2010년08월12일  
심사청구일자 2017년11월09일
- (62) 원출원 특허 10-2015-7034281  
원출원일자(국제) 2010년08월12일  
심사청구일자 2015년12월30일
- (85) 번역문제출일자 2017년10월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2010/061720
- (87) 국제공개번호 WO 2011/018487  
국제공개일자 2011년02월17일
- (30) 우선권주장  
09382144.5 2009년08월14일  
유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인  
라보라토리오스 델 드라. 에스테브.에스.에이.  
스페인, 바르셀로나 이-08041, 221, 아베니다 마  
레 드 듀 데 몬테세라트
- (72) 발명자  
베엔스-카브레라 호세 마누엘  
스페인 이-18014 그라나다 79 아브니다 데 마드리  
드 유니베르시다드 데 그라나다 스쿨 오브 메디신  
부쉬만 헬무트 하인리히  
독일 52076 아헨 (발하임) 슈퍼베르베크 15  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
박장원

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 화학요법에 의해 유도되는 통증의 예방 또는 치료를 위한 시그마 리간드

(57) 요약

본 발명은 화학치료제에 의해 유도되는 통증, 특히 탁산, 빈카 알칼로이드 또는 백금-함유 화학치료 약물에 의해 유도되는 통증을 예방 또는 치료하기 위한 화학식 (I)의 시그마 리간드의 용도에 관한 것이다.



(I)

(52) CPC특허분류

**A61K 31/337** (2013.01)

**A61K 31/4155** (2013.01)

**A61K 45/06** (2013.01)

(72) 발명자

**벨라 에르난데즈 호세 미구엘**

스페인 이-08028 바르셀로나 3아 8오 람블라 바달  
엔오 153

**자마닐로- 까스타네도 다니엘**

스페인 이-08041 바르셀로나 5오- 2아 252 아브다.  
마레 데 듀 데 몽세라트

**니에토-로페즈 프란시스코-라파엘**

스페인 이-18014 바르셀로나 79 아브니다 데 마드  
리드 유니베르시다드 데 그라나다 스쿨 오브 메디  
신

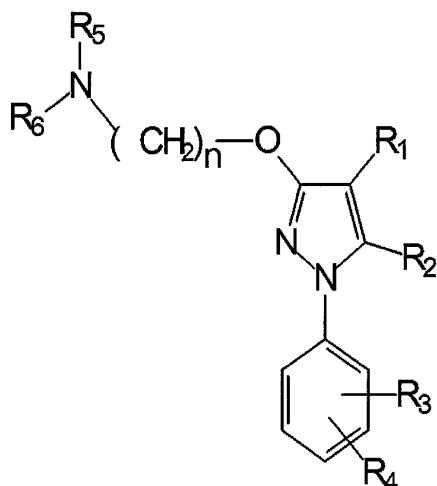
## 명세서

## 청구범위

### 청구항 1

동시에, 분리하여 또는 순차적으로 투여되는, 다음 화학식 (I)을 갖는 적어도 1종의 시그마 수용체 리간드 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물과 적어도 1종의 화학요법 약물과의 조합물:

화학식 (I)



(I)

식 중,  $R_1$ 은 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 알케닐, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아릴알킬, 치환 또는 비치환 비방향족 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 방향족 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬,  $-COR_8$ ,  $-C(O)OR_8$ ,  $-C(O)NR_8R_9$ ,  $-CH=NR_8$ ,  $-CN$ ,  $-OR_8$ ,  $-OC(O)R_8$ ,  $-S(O)t-R_8$ ,  $-NR_8R_9$ ,  $-NR_8C(O)R_9$ ,  $-NO_2$ ,  $-N=CR_8R_9$ , 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다;

$R_2$ 는 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 알케닐, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아릴알킬, 치환 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬,  $-COR_8$ ,  $-C(O)OR_8$ ,  $-C(O)NR_8R_9$ ,  $-C$ ,  $-CH=NR_8$ ,  $-CN$ ,  $-OR_8$ ,  $-OC(O)R_8$ ,  $-S(O)t-R_8$ ,  $-NR_8R_9$ ,  $-NR_8C(O)R_9$ ,  $-NO_2$ ,  $-N=CR_8R_9$ , 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다;

$R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 알케닐, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아릴알킬, 치환 또는 비치환, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬,  $-COR_8$ ,  $-C(O)OR_8$ ,  $-C(O)NR_8R_9$ ,  $-C$ ,  $-CH=NR_8$ ,  $-CN$ ,  $-OR_8$ ,  $-OC(O)R_8$ ,  $-S(O)t-R_8$ ,  $-NR_8R_9$ ,  $-NR_8C(O)R_9$ ,  $-NO_2$ ,  $-N=CR_8R_9$ , 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되거나 또는 이들은 함께 임의의 치환된 융합 고리계를 형성한다;

$R_5$  및  $R_6$ 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 알케닐, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아릴알킬, 치환 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬,  $-COR_8$ ,  $-C(O)OR_8$ ,  $-C(O)NR_8R_9$ ,  $-C$ ,  $-CH=NR_8$ ,  $-CN$ ,  $-OR_8$ ,  $-OC(O)R_8$ ,  $-S(O)t-R_8$ ,  $-NR_8R_9$ ,  $-NR_8C(O)R_9$ ,  $-NO_2$ ,  $-N=CR_8R_9$ , 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 이들이 결합한 질소 원자와 함께, 치환 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴기를 형성한다;

$n$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8 중에서 선택되고;

t는 1,2 또는 3이며;

$R_8$  및  $R_9$ 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 알케닐, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환된 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 알콕시, 치환 또는 비치환 아릴옥시, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,  $R_1$ 은 H,  $-COR_8$  및 치환 또는 비치환 알킬로부터 선택되는 것인 조합물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R_2$ 는 H 또는 알킬인 것인 조합물.

#### 청구항 4

전술한 항들 중 어느 하나의 항에 있어서,  $R_3$ 와  $R_4$ 는 함께 융합된 나프틸 고리계를 형성하는 것인 조합물.

#### 청구항 5

전술한 항들 중 어느 하나의 항에 있어서,  $R_5$ 와  $R_6$ 는 모르폴린-4-일기를 형성하는 것인 조합물.

#### 청구항 6

전술한 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 (I)의 시그마 리간드는 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물인 것인 조합물.

#### 청구항 7

전술한 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 (I)의 시그마 리간드는 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린 염산염인 것인 조합물.

#### 청구항 8

전술한 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학요법 약물은 탁산, 빈카 알칼로이드, 백금 유래 약물, 보르테조미브 또는 탈리도마이드 및 그의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조합물.

#### 청구항 9

전술한 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학요법 약물은 파클리탁셀, 옥살리플라틴, 시스플라틴, 빈크리스틴, 보르테조미브, 탈리도마이드 또는 레놀리다마이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조합물.

#### 청구항 10

전술한 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 조합물은 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린과, 파클리탁셀, 옥살리플라틴 또는 시스플라틴으로부터 선택된 화학요법 약물을 포함하여 이루어지는 것인 조합물.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 있어서, 의약 제조에 사용되는 것인 조합물.

#### 청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학요법에 의해 유도되는 통증을 예방 또는 치료하는데 이용되기 위한 것인 조합물.

#### 청구항 13

제12항에 있어서, 통증은 말초 신경병성 통증, 이질통(allodynia), 작열통(causalgia), 통각과민증(hyperalgesia), 감각과민증(hyperesthesia), 통각이상증(hyperpathia), 신경통(neuralgia), 신경염(neuritis) 및 신경병(neuropathy)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조합물.

#### 청구항 14

화학요법에 의해 유도되는 통증의 치료 또는 예방에 사용되기 위한, 제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 타산, 빈카 알칼로이드, 백금 유도체, 보르테조미드 또는 탈리도마이드 및 그의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 화학요법 약물에 의해 유도되는 통증을 치료 또는 예방하기 위한 것인 화합물.

#### 청구항 16

제14항에 있어서, 화학요법에 의해 유도되는 통증의 예방을 위해 사용되는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물.

#### 청구항 17

제14항, 제15항 또는 제16항에 있어서, 통증은 말초 신경병성 통증, 이질통, 작열통, 통각과민증, 감각과민증, 통각이상증, 신경통, 신경염 및 신경병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

#### 청구항 18

화학요법에 의해 유도되는 통증의 치료 또는 예방용 의약을 제조하는데 있어서의 제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물의 용도.

#### 청구항 19

화학요법에 의해 유도된 통증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 정의된 화학식 (I)의 시그마 리간드의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하여 이루어지는, 화학요법에 의해 유도된 통증으로 고통받거나 고통받을 위험이 있는 환자의 치료 방법.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 화학요법에 의해 야기되는 통증을 예방 또는 치료하는데 있어서의 시그마 수용체 리간드 그룹의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 시그마 수용체 리간드와 화학치료제와의 조합물 및 화학요법의 결과로서 일어나는 통증을 예방 또는 치료하는데 있어서의 그의 용도에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 통증 증상의 치료는 의료 분야에 있어서 매우 중요하다. 현재 전세계적으로 부가적인 통증 치료법이 요구되고 있다. 통증 증상의 특이적인 치료를 위한 긴박성은 응용 진통제 분야에서 최근 나타나고 있는 다수의 과학 저술을 통해 잘 나타나 있다.

[0003] 통증은 국제통증연구협회(IASP: International Association for the Study of Pain)에 의하면 "실질적 또는 잠재적인 조직 손상과 연관된 불쾌한 감각적 및 감정적 경험 또는 그러한 손상 측면에서 설명되는 경험"으로 정의된다 (IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (2002), 210). 통증은 비록 항상 주관적인 것이기는 하지만, 그의 원인이나 증후군을 분류할 수는 있다. 가장 유의적인 몇가지 통증 서브타입은 신경병성 통증, 이질통, 통각과민증 및 말초신경병이다.

[0004] 한편으로, 암 및 그의 관련 치료법은 전세계적으로 가장 큰 건강 문제 중 하나이다. 외과수술과 조합적으로 또는 외과수술을 대체하여 사용되는 화학요법(chemotherapy)은 암종이 있는 환자를 다스리거나 돕기 위해 대부분

선택되는 방법이다.

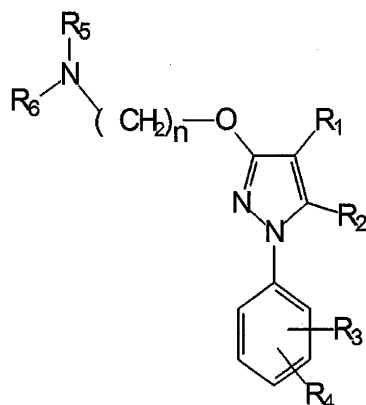
- [0005] 화학요법은 일반적으로 암, 종양 또는 악성 신생물을 치료하기 위한 화학물질의 사용 및 본 발명의 관점에서는 화학요법 약물이라 칭해지는 세포독성제 또는 세포증식억제제의 사용으로 정의된다. 일반적으로 이것은 전신 치료이다. 암 치료에 있어서 화학요법은 급속한 암 종양의 성장을 둔화시키고, 종양을 위축시키고, 암 세포를 사멸하며, 암의 확산을 예방하기 위해 고안된 강력한 화학요법 약물들의 개인맞춤형 조합물로 이루어진다. 화학요법 약물은 암 세포가 분할하는 전형적인 방식인 제어불능의 방식으로 세포가 복제하는 것을 방지한다.
- [0006] 말초 신경독성은 암의 화학요법에 있어서 임상적으로 중요한 합병증이다. 가장 효과적인 몇가지 약물들(예컨대, 탁산류, 빈카 알칼로이드류, 시스플라틴, 보르테오미딘, 탈리도마이드 및 레놀리다마이드)의 경우, 이들의 신경독성으로 인해 투여량이 제한되고 때로는 그렇지 않으면 성공적이었을 치료법을 종결시켜야만 하는 경우가 있다 (Polomano and Bennett, *Pain Med.*, 2001, 2(1), 8-14; Park et al., *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15(29), 3081-94). 이 약물들은 다수의 혈액성 악성질환 및 고형 종양을 치료하는데 선택되기 때문에, 수십만명의 환자들이 매년 영향받고 있다. 항신생물이 일으키는 신경독성으로부터 유래하는 감각 이상(sensory abnormalities)은 많은 환자들에서 발생하는 가벼운 지각이상 또는 지각부전으로부터 몇몇 환자들에서 발생하는 만성적인 통증성 말초 신경병에 이르기까지 다양하다(Quasthoff and Hartung, *J. Neurol.*, 2002, 249(1), 9-17). 신경병의 발병과 위중도는 단일 투여량 강도, 치료 기간, 누적 투여량, 치료전 또는 치료와 동시에 행해지는 다른 신경병 약물 투약 및 당뇨병 및 알코올 중독과 같은 공존 증상에 따라 달라진다 (Alberts et al., *Anticancer Drugs*, 1995, 6(3), 369-83; Postma et al., *Ann. Oncol.*, 1995, 6(5), 489-94; Forsyth et al., *J. Neurooncol.*, 1997, 35(1), 47-53; Quasthoff and Hartung, *J. Neurol.*, 2002, 249(1), 9-17). 본 발명이 속한 기술분야에서는 화학요법의 결과로 인해, 신경병성 통증, 이질통 및 통각과민증을 동반하는 말초 신경병이 상당히 많은 경우에 발병한다는 것이 알려져 있다. 이들 증상은 화학요법 약물의 신경독성으로부터 야기되는 매우 특이적인 증상들이다. 이러한 통증을 앓고 있는 환자들의 생활 품질을 제고시키는데 있어서는 이들 증상을 치료하는 것이 필수적이다 (Mielke et al., *Eur. J. Cancer*, 2006, 42(1), 24-30; Park et al., *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15(29), 3081-94; Argyriou et al., *Blood*, 2008, 112(5), 1593-9). 불행히도, 화학요법으로 인해 유발된 말초 신경병의 효과적인 치료법은 아직까지 발견되지 않고 있다(Wolf et al., *Eur. J. Cancer*, 2008, 44(11), 1507-15).
- [0007] 따라서, 통증, 특히 화학요법 후에 나타나는 신경병성 통증, 이질통, 통각과민 및 말초 신경병의 새로운 유형의 예방 및 치료법이 시급히 요청되고 있다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

- [0008] 발명의 간단한 설명
- [0009] 본 발명의 발명자들은 놀랍게도 화학요법의 결과로 발병하는 통증을 예방 또는 치료하는데 있어서 몇가지 특이적인 시그마 수용체 리간드들이 매우 효과적이라는 것을 발견하고 이를 입증하였다. 이들은 통증이 신경병성 통증, 이질통 또는 통각과민인 경우 특히 유용하다. 시그마 수용체 리간드는 항신생물 약물 투여 후, 통증이 이미 발병한 경우에 있어서, 화학요법에 의해 유발되는 신경병성 통증을 치료하는데 매우 효과적이다. 더더욱 놀라운 것은, 본 발명에 의하여 이들 시그마 수용체 리간드들을 화학요법 약물과 함께 공동-투여할 경우 보통은 화학요법 후에 일반적으로 발병하게 되는 통증의 발병이 방지된다는 것이다. 따라서, 시그마 수용체 리간드는 화학요법에 의해 유도되는 신경병성 통증을 치료(통증이 이미 발병한 경우, 화학요법 약물 투여 후에 시그마 수용체 리간드를 투여함) 및 예방(시그마 수용체 리간드와 화학요법 약물을 공동-투여함)하는데 있어서 모두 효과적이다.
- [0010] \*따라서, 본 발명의 한가지 측면은 동시에, 분리하여 또는 순차적으로 투여되는, 적어도 1종의 시그마 수용체 리간드와 적어도 1종의 화학요법 약물의 조합에 관한 것으로 여기서 상기 시그마 리간드는 다음 일반 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물이다:

[0011] 화학식 (I)



(I)

[0012]

[0013] 식 중,  $R_1$ 은 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 알케닐, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아릴알킬, 치환 또는 비치환 비방향족 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 방향족 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬,  $-COR_8$ ,  $-C(O)OR_8$ ,  $-C(O)NR_8R_9$ ,  $-CH=NR_8$ ,  $-CN$ ,  $-OR_8$ ,  $-OC(O)R_8$ ,  $-S(O)_t-R_8$ ,  $-NR_8R_9$ ,  $-NR_8C(O)R_9$ ,  $-NO_2$ ,  $-N=CR_8R_9$ , 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다;

[0014]

$R_2$ 는 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 알케닐, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아릴알킬, 치환 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬,  $-COR_8$ ,  $-C(O)OR_8$ ,  $-C(O)NR_8R_9$ ,  $-CH=NR_8$ ,  $-CN$ ,  $-OR_8$ ,  $-OC(O)R_8$ ,  $-S(O)_t-R_8$ ,  $-NR_8R_9$ ,  $-NR_8C(O)R_9$ ,  $-NO_2$ ,  $-N=CR_8R_9$ , 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다;

[0015]

$R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 알케닐, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아릴알킬, 치환 또는 비치환, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬,  $-COR_8$ ,  $-C(O)OR_8$ ,  $-C(O)NR_8R_9$ ,  $-CH=NR_8$ ,  $-CN$ ,  $-OR_8$ ,  $-OC(O)R_8$ ,  $-S(O)_t-R_8$ ,  $-NR_8R_9$ ,  $-NR_8C(O)R_9$ ,  $-NO_2$ ,  $-N=CR_8R_9$ , 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되거나 또는 이들은 함께 임의 치환된 융합 고리계를 형성한다;

[0016]

$R_5$  및  $R_6$ 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 알케닐, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 아릴알킬, 치환 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 헤테로시클릴알킬,  $-COR_8$ ,  $-C(O)OR_8$ ,  $-C(O)NR_8R_9$ ,  $-CH=NR_8$ ,  $-CN$ ,  $-OR_8$ ,  $-OC(O)R_8$ ,  $-S(O)_t-R_8$ ,  $-NR_8R_9$ ,  $-NR_8C(O)R_9$ ,  $-NO_2$ ,  $-N=CR_8R_9$ , 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 이들이 결합한 질소 원자와 함께, 치환 또는 비치환된, 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴기를 형성한다;

[0017]

$n$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8 중에서 선택되고;

[0018]

$t$ 는 1, 2 또는 3이며;

[0019]

$R_8$  및  $R_9$ 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 알케닐, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환된 방향족 또는 비방향족 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환 알콕시, 치환 또는 비치환 아릴옥시, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0020]

또 다른 측면에서, 본 발명은 화학요법에 의해 유도된 통증의 예방 또는 치료를 위한, 전술한 바와 같이 정의된 화학식 (I)의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매화물의 용도에 관한 것이다.

[0021]

본 발명의 또 다른 측면은 의약을 제조하는데 있어서의 전술한 조합물의 용도에 관한 것이다.

[0022] 본 발명의 또 다른 측면은 화학요법에 의해 유도된 통증의 예방 또는 치료에 있어서의 전술한 조합물의 용도에 관한 것이다.

[0023] 본 발명의 또 다른 측면은 화학요법에 의해 유도된 통증으로 고통받거나 또는 화학요법 치료제로 인한 치료 결과 통증을 느낄 가능성이 있는 환자들의 치료 방법에 관한 것으로, 이 방법은, 이러한 통증 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자들에게 상기 정의한 바와 같은 화학식 (I)의 시그마 리간드의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하여 이루어진다.

[0024] 이러한 측면 및 바람직한 구체예들을 첨부된 특허청구범위에 더욱 정의된다.

## 과제의 해결 수단

### [0025] 발명의 상세한 설명

[0026] 본 발명의 문맥 상, 다음 용어들은 후술하는 의미를 갖는 것으로 정의한다.

[0027] "알킬"이라 함은 1 내지 12개의 탄소로 구성된 직쇄 또는 분지상 탄화수소 사슬 라디칼로서 불포화 결합이 없고, 분자의 나머지가 단일 결합에 의해 결합되어 있는 라디칼을 가리키며, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, t-부틸, n-펜틸 등을 들 수 있다. 알킬 라디칼은 아릴, 할로, 히드록시, 알콕시, 카르복시, 시아노, 카르보닐, 아실, 알콕시카르보닐, 아미노, 니트로, 머캅토, 알킬티오 등과 같은 하나 이상의 치환기로 임의 치환될 수 있다. 아릴에 의해 치환될 경우에는, 이를 "아릴알킬" 라디칼에 해당하며, 그 예로 벤질과 페네틸을 들 수 있다. 바람직한 알킬 라디칼은 1-6개의 탄소 원자를 갖는 것이다.

[0028] "알케닐"은 2 내지 12개의 탄소로 이루어진 알킬 래디칼을 가리키며 한 개 이상의 불포화 결합을 갖는다.

[0029] "시클로알킬"은 포화 또는 부분적으로 포화된, 안정한 3원 내지 10원 모노시클릭 또는 바이시클릭 라디칼로서, 탄소와 수소 원자만으로 구성되어 있고, 예를 들어 시클로헥실 또는 아다만틸을 들 수 있다. 본 명세서에서 달리 언급하지 않는 한, "시클로알킬"이라는 용어는 알킬, 할로, 히드록시, 아미노, 시아노, 니트로, 알콕시, 카르복시, 알콕시카르보닐 등과 같이 하나 이상의 치환기에 의해 임의 치환된 시클로알킬 래디칼을 포함하는 것으로 한다.

[0030] "아릴"이라 함은 분리 및/또는 융합된 아릴기를 함유하는 복수개의 고리 라디칼을 비롯하여, 단일 또는 복수개의 방향족 고리 라디칼을 가리키는 것이다. 전형적인 아릴기는 1 내지 3개의 분리 또는 융합된 고리와, 페닐, 나프틸, 인데닐, 페난트릴 또는 안트라실 라디칼과 같은 6 내지 약 18개의 탄소 고리 원자를 함유한다. 아릴 라디칼은 히드록시, 머캅토, 할로, 알킬, 페닐, 알콕시, 할로알킬, 니트로, 시아노, 디알킬아미노, 아미노알킬, 아실, 알콕시카르보닐 등과 같은 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0031] "헤테로시클릭"이라 함은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로원자와 탄소 원자로 구성된 안정한 3원 내지 15원 고리 라디칼을 가리키며, 종기로는 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 4원 내지 8원 고리인 것이 바람직하고, 더욱 종기로는 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5원 또는 6원 고리인 것이 바람직하다. 이것은 방향족 또는 비방향족일 수 있다. 본 발명의 목적상, 헤테로사이클은 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 고리계일 수 있고 여기에는 융합된 고리계도 포함될 수 있으며; 헤테로시클릭 라디칼 중의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있으며; 헤테로시클릭 라디칼은 부분적으로나 완전히 포화되거나 방향족일 수 있다. 이러한 헤테로사이클의 비제한적인 예로는 아제핀, 벤즈이미다졸, 벤조티아졸, 퓨란, 이소티아졸, 이미다졸, 인돌, 피페리딘, 피페라진, 퓨린, 퀴놀린, 티아디아졸, 테트라히드로퓨란, 쿠마린, 모르폴린; 피롤, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 트리아졸, 이미다졸 등을 들 수 있다.

[0032] "\*"알콕시"라 함은 화학식  $-OR_a$ 의 라디칼을 가리키는데, 여기서  $R_a$ 는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이고, 이것의 예로는 예컨대 메톡시, 에톡시, 프로폭시를 들 수 있다.

[0033] "아미노"라 함은 임의로 사급화될 수 있는 화학식  $-NH_2$ ,  $-NHR_b$  또는  $-NR_bR_b$ 의 라디칼을 가리키며, 여기서  $R_b$  및  $R_b$ 는 독립적으로 상기 정의한 바와 같은 알킬 라디칼이다. 아미노의 예로는 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 프로필아미노 등을 들 수 있다.

[0034] "할로" 또는 "hal"이라 함은 브로모, 클로로, 요오도 또는 플루오로를 가리킨다.

[0035] 본 발명의 화합물 중 치환된 기와 관련된 설명은 하나 이상의 이용가능한 위치에서 하나 이상의 다음과 같은 적절한 기에 의해 치환될 수도 있는 특정한 부분(moiety)를 가리키는 것이다: 예컨대 플루오로, 클로로, 브로모



및 요오도와 같은 할로젠; 시아노; 히드록실; 니트로; 아지도; 아실 등과 같은  $C_{1-6}$  알카노일기와 같은 알카노일; 카르복사미도; 1 내지 약 12개의 탄소 원자 또는 1 내지 약 6개의 탄소 원자 및 더욱 좋기로는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 기들을 비롯한 알킬기; 하나 이상의 불포화 결합과 2 내지 약 12개의 탄소 또는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 알케닐기 및 알킬닐기; 하나 이상의 산소 결합과 1 내지 약 12개의 탄소 원자 또는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시기; 페녹시와 같은 아릴옥시; 1 내지 약 12개의 탄소 원자 또는 1 내지 약 6개의 탄소 원자와 1개 이상의 티오에테르 결합을 갖는 부분들을 포함하는 알킬티오기; 1개 이상의 설폰일 결합과 1 내지 약 12개의 탄소 원자 또는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 부분들을 포함하는 알킬설폰일기; 하나 이상의 설폰일 결합과 1 내지 약 12개의 탄소 원자 또는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 부분들을 포함하는 알킬설폰닐기; 하나 이상의 N 원자와 1 내지 약 12개의 탄소 원자 또는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 기와 같은 아미노알킬기; 6개 이상의 탄소를 갖는 카르보시클릭 아릴, 특히 페닐 또는 나프틸 및 아르알킬, 예컨대 벤질. 달리 언급하지 않는 한, 임의로 치환된 기는 그 기의 각각의 치환가능한 위치에서 치환기를 가질 수 있으며 각각의 치환은 상호 독립적이다.

[0036] 본 발명에서 "염"이라는 용어는 본 발명의 화합물이 이온 형태로 있거나 또는 전하를 띄어서 카운터 이온 (양이온 또는 음이온)과 커플링되어 있거나 또는 용액 형태로 있는, 본 발명에 사용되는 활성 화합물의 여하한 형태를 모두 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 이 정의는 4급 암모늄염 및 활성 분자와 다른 분자와의 착화합물, 특히, 이온 상호반응에 의해 형성되는 착화합물을 모두 포괄한다. 이 정의는 특히 생리학적으로 허용가능한 염을 포함하며; 이 용어는 "약학적으로 허용가능한 염"과 동등한 의미인 것으로 이해되어야 한다.

[0037] 본 발명에서 "약학적으로 허용가능한 염"이라는 용어는 특히 인간 및/또는 포유동물에 치료를 위해 적절한 방식으로 적용 또는 사용될 경우 생리적으로 관용되는 (특히, 카운터-이온의 결과로서 일반적으로 독성이 아니라는 의미) 여하한 염을 모두 포괄하는 것이다. 이러한 생리적으로 허용가능한 염은 양이온 또는 염기와 함께 형성될 수 있으며, 본 발명의 내용 상, 본 발명에 사용되는 적어도 1종의 화합물 - 대개 산(탈양성자화된 산) - 예컨대 음이온 및 1종 이상의 생리적으로 관용되는 양이온, 특히 인간 및/또는 포유동물에게 사용될 경우, 바람직하게는 무기 양이온에 의해 형성되는 염으로 이해된다. 알칼리 금속 및 알칼리토 금속과의 염이 특히 바람직하며, 암모늄 양이온( $NH_4^+$ )과 함께 형성되는 것도 좋다. 바람직한 염들은 (모노) 또는 (디)소듐, (모노) 또는 (디)포타슘, 마그네슘 또는 칼슘이다. 이들 생리적으로 허용가능한 염은 본 발명의 내용상, 또한 음이온 또는 산과 함께 형성될 수 있으며, 본 발명에 따라 사용되는 1종 이상의 화합물 - 대개 예컨대 질소에서 양성자화된 - 예컨대 양이온과, 특히 인간 및/또는 포유동물에게 사용될 경우 1종 이상의 생리적으로 관용되는 음이온에 의해 형성되는 염인 것으로 이해된다. 이러한 정의는 본 발명의 내용상 특히 인간 및/또는 포유동물에 사용될 경우, 생리적으로 관용되는 산에 의해 형성되는 염, 즉, 특이 활성적인 화합물과 생리적으로 관용되는 유기 또는 무기염에 의해 형성되는 것을 포괄한다. 이러한 염의 유형의 예로는: 염산, 브롬화수소산, 황산, 메탄설폰산, 포름산, 아세트산, 옥살산, 숙신산, 말산, 타르타르산, 만델산, 푸마르산, 락트산 또는 시트르산을 들 수 있다.

[0038] 본 발명에서 "용매화물(solvate)"이라 함은 본 발명의 화합물이 특히 수화물, 알코올레이트, 예컨대 메탄올레이트를 비롯한 다른 분자(일반적으로 극성 용매)에 비공유 결합에 의해 결합되어 있는, 활성 화합물의 여하한 형태를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 바람직한 용매화물은 수화물(hydrate)이다.

[0039] 본 발명의 화학식 (I)의 화합물의 모든 전구약물 역시 본 발명의 범위에 포괄된다. 본 발명에서 "전구약물"이라는 용어는 최광의로 사용되며 생체내에서 본 발명의 화합물로 전환되는 유도체들을 모두 포괄한다. 전구약물의 비제한적인 예로는 화학식 (I)의 화합물의 유도체 및 대사산물을 들 수 있으며, 생체가수분해가능한 모이어티, 예컨대 생체가수분해가능한(biohydrolyzable) 아마이드, 생체가수분해가능한 에스테르, 생체가수분해가능한 카르바메이트, 생체가수분해가능한 카르보네이트, 생체가수분해가능한 우레이드, 및 생체가수분해가능한 포스페이트 유사체를 들 수 있다. 바람직하게는, 카르복실 관능기를 갖는 화합물의 전구약물은 카르복실산의 저급 알킬 에스테르인 것이 좋다. 카르복실레이트 에스테르는 분자 상에 존재하는 카르복실산 모이어티를 아무거나 에스테르 화시킴으로써 간편하게 만들어진다. 전구약물들은 일반적으로 잘 알려진 방법, 예컨대 문헌 [Burger "Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) 및 "Design and Applications of Prodrugs" (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers)]에 설명된 방법을 이용하여 제조할 수 있다.

[0040] 본 발명에서, "치료/처리하다(treat)", "치료/처리하는(treating)", 및 "치료/처리 (treatment)"라는 용어는 통증 개시후, 화학요법에 의해 유도된 통증을 근절, 제거, 역전, 경감, 변조 또는 조절하는 것을 포함하는 것이다.

- [0041] 본 발명에서, "예방", "예방하는", "예방적", "예방하다" 및 예방이라는 용어는 질환이나 증상의 개시 또는 발달이 시작되기 전에, 즉 본 발명의 경우 화학요법에 의해 유도되는 통증이 개시되기 전에 이를 회피, 최소화 또는 곤란하게 하는 치료능을 가리키는 것이다.
- [0042] 본 발명에서, "화학요법(chemotherapy)" 또는 "화학요법 약물(chemotherapeutic drug)"이라는 용어는 광의로 암, 종양 또는 악성 신생물의 치료를 위한 화학 약물의 사용을 의미한다.
- [0043] 본 발명에서 "화학요법의 결과로서 발달하는"이라는 용어는: a) 화학요법 후에 또는 화학요법의 개시와 함께 발달하는 것 및 b) 그에 따라 화학요법 약물의 사용과 동시에 나타나거나 또는 화학요법 약물의 사용 후에 나타나는 것으로서 정의한다. 따라서, 치료하고자 하는 증상은 화학요법 약물의 독성, 세포독성 또는 특히, 말초 신경 독성에 의하거나 그에 기인하는 것일 가능성이 높다.
- [0044] 바람직한 한가지 실시 상태에서, 화학식 (I)의 화합물에서  $R_1$ 은 H,  $-COR_8$ , 및 치환 또는 비치환 알킬 중에서 선택된다. 더욱 바람직하게는,  $R_1$ 은 H, 메틸 및 아세틸 중에서 선택된다. 더욱 바람직한 실시 상태는  $R_1$ 이 H인 경우이다.
- [0045] 또 다른 바람직한 실시 상태에서,  $R_2$ 는 H 또는 알킬이고, 더욱 바람직하게는 메틸이다.
- [0046] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시 상태에서,  $R_3$  및  $R_4$ 는 페닐기의 메타 및 파라 위치에 존재하며, 바람직하게는 이들은 할로젠 및 치환 또는 비치환 알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0047] \*\*본 발명의 특히 바람직한 실시 상태에서,  $R_3$ 과  $R_4$ 는 두 개 모두 페닐기와 함께 임의로 치환된 융합 고리계, 더욱 바람직하게는, 나프틸 고리계를 형성한다.
- [0048] 또한, 본 발명에서는  $n$ 이 2, 3, 4 중에서 선택되는 실시 상태가 바람직하며, 더욱 좋기로는  $n$ 이 2인 것이 바람직하다.
- [0049] 마지막으로, 또 다른 실시 상태에서  $R_5$  및  $R_6$ 는 각각 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬인 것이 바람직하고 또는 이들이 결합한 질소 원자와 함께 모르폴리닐, 피페리디닐 또는 피롤리디닐기를 형성하는 것이 좋다. 더욱 좋기로는  $R_5$  및  $R_6$ 은 함께 모르폴린-4-일기를 형성하는 것이 바람직하다.
- [0050] 본 발명의 바람직한 변형예에서, 본 발명의 조합물은 다음 중에서 선택되는 화학식 (I)의 시그마 리간드화합물 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 입체이성질체, 용매화물 또는 전구약물을 포괄한다.:
- [0051] [1]4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린
- [0052] [2]2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸에탄아민
- [0053] [3]1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸
- [0054] [4]1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸
- [0055] [5]1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘
- [0056] [6]1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-1H-이미다졸
- [0057] [7]3-{1-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시)에틸]피페리딘-4-일}-3H-이미다조[4,5-b]피리딘
- [0058] [8]1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-4-메틸피페라진
- [0059] [9]에틸 4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페라진 카르복실레이트
- [0060] [10]1-(4-(2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시)에틸)피페라진-1-일)에탄온
- [0061] [11]4-{2-[1-(4-메톡시페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린
- [0062] [12]1-(4-메톡시페닐)-5-메틸-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸
- [0063] [13]1-(4-메톡시페닐)-5-메틸-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸
- [0064] [14]1-[2-(1-(4-메톡시페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시)에틸]피페리딘

[0065]	[15]1-{2-[1-(4-메톡시페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-1H-이미다졸
[0066]	[16]4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린
[0067]	[17]1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸
[0068]	[18]1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸
[0069]	[19]1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘
[0070]	[20]1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-1H-이미다졸
[0071]	[21]2-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-페닐-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린
[0072]	[22]4-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}모르폴린
[0073]	[23]1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[4-(피롤리딘-1-일)부톡시]-1H-피라졸
[0074]	[24]1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}피페리딘
[0075]	[25]1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-4-메틸피페라진
[0076]	[26]1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-1H-이미다졸
[0077]	[27]4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸부탄-1-아민
[0078]	[28]1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-4-페닐피페리딘
[0079]	[29]1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-6,7-디히드로-1H-인돌-4(5H)-온
[0080]	[30]2-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린
[0081]	[31]4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린
[0082]	[32]2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸에탄아민
[0083]	[33]1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸
[0084]	[34]1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸
[0085]	[35]1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘
[0086]	[36]2-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-이소프로필-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린
[0087]	[37]4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린
[0088]	[38]2-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]N,N-디에틸에탄아민
[0089]	[39]1-(3,4-디클로로페닐)-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸
[0090]	[40]1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘
[0091]	[41]1-(3,4-디클로로페닐)-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸
[0092]	[42]1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페라진
[0093]	[43]1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피롤리딘-3-아민
[0094]	[44]4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린
[0095]	[45]4-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린
[0096]	[46]2-[1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸에탄아민
[0097]	[47]1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸
[0098]	[48]1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-3-[3-(피롤리딘-1-일)프로폭시]-1H-피라졸
[0099]	[49]1-{2-[1-(3,4-디클로로페닐)-4,5-디메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘
[0100]	[50]4-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}모르폴린

- [0101] [51](2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}-2,6-디메틸모르폴린
- [0102] [52]1-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}피페리딘
- [0103] [53]1-(3,4-디클로로페닐)-3-[4-(피롤리딘-1-일)부톡시]-1H-피라졸
- [0104] [55]4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]-N,N-디에틸부탄-1-아민
- [0105] [56]N-벤질-4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]-N-메틸부탄-1-아민
- [0106] [57]4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]-N-(2-메톡시에틸)-N-메틸부탄-1-아민
- [0107] [58]4-{4-[1-(3,4-디클로로페닐)-1H-피라졸-3-일옥시]부틸}티오모르폴린
- [0108] [59]1-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-(2-모르폴리노에톡시)-1H-피라졸-4-일]에탄온
- [0109] [60]1-{1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸-4-일}에탄온
- [0110] [61]1-{1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-3-[2-(피페리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸-4-일}에탄온
- [0111] [62]1-{1-(3,4-디클로로페닐)-3-[2-(디에틸아미노)에톡시]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}에탄온
- [0112] [63]4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린
- [0113] [64]N,N-디에틸-2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에탄아민
- [0114] [65]1-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}피페리딘
- [0115] [66]5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-3-[2-(피롤리딘-1-일)에톡시]-1H-피라졸
- [0116] 더욱 바람직한 본 발명의 변형예에서, 화학식 (I)의 시그마 리간드는 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 모르폴린이다. 이 특정한 화합물은 본 발명의 실시예에서 화합물 63으로 지정된다.
- [0117] 본 발명의 또 다른 바람직한 변형예에서, 화학식 (I)의 시그마 리간드는 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 모르폴린 염산염이다.
- [0118] 본 발명에 명시된 모든 화합물들은 특정한 변형예 또는 형태 뿐만 아니라 이러한 특정한 화합물도 나타내는 것으로 의도된다. 특히, 본 발명에서 일컬어지는 화합물들은 비대칭 중심을 가질 수 있기 때문에 여러가지 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명에서 말하는 주어진 어떠한 화합물이든지 라세메이트, 하나 이상의 거울상이성질체 형태, 하나 이상의 부분 입체이성질체 형태 및 그들의 혼합물을 나타내는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 이중 결합과 관련된 입체이성질성 또는 기하이성질성 역시도 가능하며, 그에 따라 몇몇 경우에 있어서는 분자가 (E)-이성질체 또는 (Z)-이성질체(트랜스 및 시스 이성질체)로서 존재할 수 있다. 만일 해당 분자가 이중 결합을 수개 함유하는 경우, 각각의 이중 결합은 그 자체의 입체이성질성을 가질 것이고 이는 해당 분자 내의 다른 이중 결합의 입체이성질체와 같거나 다를 수 있다. 뿐만 아니라, 본 발명의 화합물들은 아트로프이성질체로서 존재할 수도 있다. 본 발명에 명시된 화합물들의 입체이성질체, 예컨대 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 기하이성질체 및 아트로프이성질체 모두가 본 발명의 범위에 포함되는 것이다.
- [0119] 뿐만 아니라, 본 발명에 명시된 모든 화합물들은 호변이성질체로서 존재할 수도 있다. 특히, 호변이성질체라는 용어는 평형 상태로 존재하는 화합물의 두가지 이상의 구조 이성질체들 중 하나를 가리키며 하나의 이성질체에서 다른 이성질체로 쉽게 변환된다. 흔한 호변이상질체 쌍으로는 아민-이민, 아미드-이미드산, 케토-에놀, 락탐-락탐 등을 들 수 있다.
- [0120] 달리 언급하지 않는 한, 본 발명의 화합물은 동위원소로 표지된 형태의 화합물, 즉, 하나 이상의 동위원소가 풍부한 원자의 존재 여부만이 다른 화합물들도 포괄한다. 예를 들어, 적어도 하나의 수소 원자가 중수소 또는 삼중수소로 대체되거나, 적어도 하나의 탄소가  $^{13}\text{C}$  또는  $^{14}\text{C}$ 가 풍부한 탄소에 의해 대체되거나, 또는 적어도 하나의 질소가  $^{15}\text{N}$ 이 풍부한 질소로 대체된 것을 제외하고는 본 발명의 것과 동일한 구조를 갖는 화합물 역시도 본 발명의 범위에 포괄된다.
- [0121] 화학식 (I)의 화합물 또는 이들의 염이나 용매화물은 약학적으로 허용가능하거나 실질적으로 순수한 형태에서 바람직한 형태이다. 약학적으로 허용가능한 형태라 함은, 특히, 희석제 및 담체와 같은 일반적인 제약용 첨가제를 배제하고, 정상적인 투여량 범위에서 독성을 나타내는 것으로 여겨지는 물질은 포함하지 않으면서 약학적으



로 허용가능한 수준의 순도를 갖는다는 것을 의미한다. 어떤 약물에 있어서 순도 레벨은 좋기로는 50% 이상, 더욱 좋기로는 70% 이상, 가장 좋기로는 90% 이상인 것이 바람직하다. 바람직한 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물, 그의 염, 용매화물 또는 전구약물의 순도는 95% 이상인 것이 좋다.

- [0122] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 또는 용매화물은 출원인의 선행 출원인 W02006/021462에 개시된 바와 같이 제조할 수 있다.
- [0123] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 통증은 백금, 식물성 알칼로이드, 보르테조미드, 탈리도마이드 및 유도체, 및 테르펜(테르페노이드류)으로부터 유래하는 약물로부터 선택된 화학요법 약물에 의해 유도된다.
- [0124] 더욱 좋기로는, 백금으로부터 유도된 약물은 상업적으로 구득가능한 시스플라틴, 카르보플라틴 또는 옥살리플라틴인 것이 바람직하다.
- [0125] "식물성 알칼로이드" (및 테르페노이드류)는 미세관(microtubule) 기능을 방지함으로써 세포 분할을 차단하는 식물로부터 유래되는 알칼로이드이다. 미세관은 세포 분할에 필수적이기 때문에, 이들의 억제는 세포 유사분열의 억제로 이어진다. 식물성 알칼로이드의 가장 주요한 예로는 빈카 알칼로이드와 타산을 들 수 있다.
- [0126] "빈카 알칼로이드"는 튜불린 상의특정 부위에 결합하여, 튜불린이 미세관으로 조립되는 것(세포 사이클 중 M기)을 억제한다. 이들은 마다가스카르 페리윙클(Madagascar periwinkle), 카타란투스 로세우스(Catharanthus roseus: 이전에는 빈카 로세아(Vinca Rosea)로서 알려짐)로부터 유래한다. 바람직한 빈카 알칼로이드로는 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈 및 빈데신을 들 수 있다.
- [0127] "타산"은 태평양 주목 나무인 택스스 브레비폴리아(Taxus brevifolia)로부터 유래된다. 타산은 미세관의 안정성을 향상시키고, 세포주기의 후기(anaphase) 동안 염색체의 분리를 방지한다. 본 발명에서 바람직한 타산으로는 파클리탁셀과 도세탁셀을 들 수 있다.
- [0128] 화학식 (I)의 시그마 리간드에 의해 그 통증이 예방 또는 치료될 수 있는 화학요법 약물(상표명으로 칭하기로 한다)의 예로는 다음을 들 수 있다:
- [0129] 13-시스-레틴산, 2-CdA, 2-클로로데옥시아데노신, 5-플루오로우라실 5-FU, 6-머캅토피린, 6-MP, 6-TG 6-티오구아닌, 아브라산, 아큐탄®, 악티노마이신-D, 아드리아마이신®, 아드루실®, 아그릴린®, 알라-코르트®, 알테스류킨, 알렘투주맙, 알립타, 알리트레티노인, 알카반-AQ®, 알케란®, 올-트랜스레틴산, 알파 인터페론, 알트레타민, 아메토프테린, 아미포스틴, 아미노글루테티미드, 아나그렐리드, 아난드론®, 아나스트로졸, 아라비노실 시토신, 아라-C 아라네스프®, 아레디아®, 아리미텍스®, 아로마신®, 아라논®, 삼산화비소, 아스파라기나제, ATRA, 아바스틴®, 아자시티딘, BCG, BCNU, 베바시주맙, 백사로텐, BEXXAR®, 비칼루타미드, BiCNU, 블레녹산®, 블레오마이신, 보르테조미드, 부술판, 부술렉스®, C225, 칼슘 류코보린, 캄파쓰®, 캄토사르®, 캄토테신-11, 카페시타빈, Carac TM, 카르보플라틴, 카르무스틴, 카르무스틴 웨이퍼, 카소텍스®, CC-5013, CCNU (o), CDDP (t), CeeNU (t), 세루비딘 (t), 세톡시맙, 클로람부실, 시스플라틴, 시트로보롬 팩터, 클라드리빈, 코르티손, 코스메젠 (t), CPT-11 (o), 시클로포스파미드, 시타드렌 (t), 시타라빈, 시타라빈 리포조말, 시토사르-U (t), 시톡산®, 다카르바진, 닥티노마이신, 다르베포에틴 알파, 다우노마이신, 다우노루비신, 다우노루비신 염산염 (t), 다우노루비신 리포조말, 다우노좀 (t), 데카드론, 델타-코르테프 (t), 델타손 (t), 데니류킨, 디프티록스, 데포시트 (t), 텍사메타손, 텍사메타손 아세테이트, 텍사메타손 소듐 포스페이트, 텍사존 (t), 텍스라족산, DHAD (o), DIC (t), 디오텍스 (t), 도세탁셀, 독실 (t), 독소루비신, 독소루비신 리포조말, 드록시아 (t), DTIC, DTIC-Dome (t), 듀랄론 (t), 에푸텍스 (t), 엘리가드 (t), 엘렌스 (t), 엘록사틴 (t), 엘스파르 (t), 엠시트 (t), 에피루비신, 에포에틴 알파, 에르비록스, 엘로티닙, 어위니아 L-아스파라기나제 (t), 에스트라무스틴, 에티올, 에토포포스 (t), 에토포시드, 에토포시드 포스페이트 (t), 울렉신 (t), 에비스타 (t), 엑세메스탄, 파레스톤 (t), 파슬로텍스 (t), 페마라®, 필그라스티م, 플록스우리딘, 플루다라 (t), 플루다라빈, 플루로플렉스 (t), 플루오로우라실, 플루오로우라실 (크립), 플루옥시메스테론, 플루타미드, 플린산 (o), FUDR (t), 플베스트란트, G-CSF (t), 게피티닙, 겐시타빈, 겐투주맙 오조가미신, 겐자르 (t), 글리백TM, 글리아텔웨이퍼 (t), GM-CSF (o), 고세렐린, 과립구 - 콜로니 자극인자 (t), 과립구 대식세포 콜로니 자극인자 (o), 할로테스틴 (t), 헤르셉틴 (t), 헥사드롤 (t), 헥살렌 (t), 헥사메틸멜라민 (t), HMM (t), 하이캄틴 (t), 하이드레아 (t), 하이드로코르트 아세테이트 (t), 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 인산나트륨, 하이드로코르티손 숙신산나트륨, 하이드로코르톤 포스페이트 (t), 히드록시우레아, 이브리투모맙, 이브리투모맙 티옥세탄, 이다마이신®, 이다루비신 이펙스®, IFN-알파, 이포스파미드, IL-11, IL-2, 이마티닙 메실레이트, 이미다졸 카르복사미드, 인터페론 알파, 인터페론 알파-2b (PEG 컨쥬게이트) (o), 인터류킨-2 (t), 인터류킨-11 (o), 인트론 A (인터페론

알파-2b), 이레싸®, 이리노테칸, 이소트레티노인, 키드롤라제 (t), 라나코르트 (t), L-아스파라기나제 (t), LCR (o), 레날리도마이드(레날리다마이드), 레트로졸, 류코보린, 류케란 (t), 류카인 (t), 류프롤리드, 류로크리스틴 (o), 류스타틴 (t), 리포조말 Ara-C (t), 액체 Pred (t), 로무스틴, L-PAM (o), L-사르코리신 (o), 루프론 (t), 루프론 데포 (t), 마톨란 (t), 막시텍스 (t), 메클로레타민, 메클로레타민 염산염, 메드랄론 (t), 메드롤®, 메가세 (t), 메게스트롤, 메게스트롤 아세테이트 (o), 멜팔란, 메르캅토피린, 메스나, 메스넥스 (t), 메토트렉세이트, 메토트렉세이트 소듐 (o), 메틸프레드니솔론, 메티코르텐 (t), 미토마이신, 미토마이신-C (o), 미토잔트론, M-프레드니솔 (t), MTC (o), MTX (o), 무스타르겐 (t), 무스틴, 무타마이신 (t), 밀레란 (t), 밀로셀 (t), 밀로타르그 (t), 나벨빈 (t), 넬라라빈, 네오사르 (t), 놀라스타 (t), 뉴메가 (t), 뉴포젠 (t), 넥사바®, 닐란드론 (t), 닐루타마이드, 니펜트®, 질소 머스타드 (o), 노발텍스 (t), 노반트론 (t), 옥트레오타이드, 옥트레오타이드 아세테이트 (o), 온코스파르 (t), 온코빈 (t), 온탁 (t), 옹크살 (t), 오프레벨킨, 오라프레드 (t), 오라손 (t), 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파클리탁셀 단백질-결합, 파미드로네이트, 판레틴 (t), 파라플라틴 (t), 페디아프레드 (t), PEG 인터페론, 페가스파르가제, 페그필그라스티, PEG-INTRON (t), PEG-L-아스파라기나제, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 페닐알라닌 머스타드 (o), 플라티놀 (t), 플라티놀-AQ (t), 프레드니솔론, 프레드니손, 프렐론 (t), 프로카르바진, 프로크리트®, 프로류킨 (t), 카르무스틴 임플란트(t)가 있는 프로리페프로스판 20, 푸리네톨 (t), 랄록시펜, 레블리미드®, 류마트렉스 (t), 리톡산 (t), 리톡시맙, 로페론-A®, (인터페론 알파-2a), 루백스 (t), 루비도마이신 염산염 (t), 산도스타틴®, 산도스타틴 LAR (t), 사르그라마스틴, 솔루-코르테프 (t), 솔루-메드롤 (t), 소라페닙, STI-571, 스트렙토조신, SU11248, 수니티닙, 수텐트®, 타목시펜, 타르세바®, 타르그레틴 (t), 탁솔®, 탁소테레 (t), 테모다르®, 테모졸로마이드, 테니포시드, TESPA (o), 탈리도마이드, 탈로미드®, 테라시스 (t), 티오구아닌, 티오구아닌 타블로이드 (t), 티오포스포아미드 (o), 티오플렉스 (t), 티오테파, TICE®, 토포사르 (t), 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙, 트라투주맙, 트레티노인, 트렉살 (t), 트리세녹스 (t), TSPA (o), VCR (o), 벨만 (t), 벨케이드®, 베페시드 (t), 베사노이드 (t), 비아두르 (t), 비다자 (t), 빈블라스틴, 빈블라스틴 설페이트 (o), 빈카사르 Pfs (t), 빈크리스틴, 비노렐빈, 비노렐빈 타르트레이트 (o), VLB (o), VM-26 (o), VP-16 (t), 부몬 (t), 젤로다®, 지오타스, 자노사르 (t), 제발린 TM, 지네카드 (t), 졸라텍스®, 졸레드론산 및 조메타®.

[0130] 암 치료요법에 사용되는 또 다른 약물들(대부분 화학요법제로 사용됨)의 예로는 다음을 들 수 있다:

[0131] (상표명으로서): 알다라, 알립타, 안드로쿠르, 아리미덱스, 보레아, 칼릭스, 캄토, 마소텍스, 데카렙틸, 엘록사틴, 유티록스, 파슬로텍스, 페마라, 겐자, 고나렙틸, 그리세틴, 헤르셉틴, 이소보린, 리소드렌, 메게프렌, 메트빅스, 나벨빈, 노발텍스, 노반트론, 파라플라틴, 프로크린, 프로스타쿠르, 수프레팩트, 타목시페노 핑크, 탁솔, 탁소테레, 테스텍스, 엘무/프롤롤가툼, 토무텍스, 우테포스, 베페시드, 젤로다, 졸라텍스;

[0132] (활성 화합물명으로서): 아나스트로졸, 비칼루타미드, 부세렐린, 카페세타빈, 시스플라틴, 카르보플라틴, 데속소루비신, 도세탁셀, 에토포시드, 폴베스트란트, 겐시타빈, 고세렐린, 이리노테칸, 레트로졸, 류프로렐린, 메게스트롤, 미토탄, 미토잔트론, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 랄티트렉세드, 타목시펜, 테가푸르, 트립토텐린, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈 및 빈데신.

[0133] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 화학요법 약물은 탁산, 빈카 알칼로이드로부터 선택된 화학요법 약물, 백금, 보르테조미드 또는 탈리도마이드로부터 유도된 약물 및 그의 유도체로부터 선택된다. 종기로는, 화학요법 약물은 파클리탁셀, 옥살리플라틴, 시스플라틴, 빈크리스틴, 보르테조미드, 탈리도마이드 또는 레놀리다마이드로부터 선택된다.

[0134] 본 발명의 더욱 바람직한 구체예에서, 화학요법 약물은 탁산, 특히 파클리탁셀이다. 파클리탁셀(탁솔®)은 고형 종양을 치료하는데 가장 효과적이고 가장 흔히 사용되는 항신생물 약물중 하나이다. 그러나 이 약물은 두가지 심각한 부작용을 낳는데, 골수억제와 말초 신경독성이 그것이다. 파립구 콜로니-자극 인자는 대부분의 환자에 있어서 호중성백혈구감소증에 대해 효과적인 반대작용을 한다. 그러나, 신경독성으로 인해 투여량을 한정하게 하는 부작용을 낳는 신경 손상을 예방 또는 최소화하는 것으로 받아들여지는 치료법은 아직까지 존재하지 않는다 (Rowinsky et al., *Semin. Oncol.*, 1993a 29 4 Suppl. 3, 1-15; Rowinsky et al., *J. Clin. Oncol.*, 1993b, 11(10), 2010-20; Wasserheit et al., *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14(7), 1993-9; Gordon et al., *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15(5), 1965-73; Mielke et al., *Eur. J. Cancer*, 2006, 42(1), 24-30). 파클리탁셀에 의해 유도된 신경독성은 전형적으로 감각 신경병으로서 나타나며, 가장 흔한 불편함은 무감각, 저림, 화끈거리는 통증 및 냉이질통이다 (Rowinsky et al., *Semin. Oncol.*, 1993a 29 4 Suppl. 3, 1-15; Chaudhry et al., *Ann. Neurol.*, 1994, 35(3), 304-11; Forsyth et al., *J. Neurooncol.*, 1997, 35(1), 47-53; Dougherty et al., *Pain*, 2004, 109(1-2), 132-42). 감각 증상은 대개 발에서 대칭적으로 시작되지만, 어떤 경우에는 양손과 양발

에서 동시에 나타나기도 한다 (Rowinsky et al., *Semin. Oncol.*, 1993a 29 4 Suppl. 3, 1-15; Quasthoff and Hartung, *J. Neurol.*, 2002, 249(1), 9-17; Mielke et al., *Eur. J. Cancer*, 2006, 42(1), 24-30). 파클리탁셀에 의해 유도된 신경병이 있는 임상적으로 유의적인 수의 환자들이 신경병성 통증을 경험한다. 예를 들어, 파클리탁셀을 135, 175 및 250-300 mg/m<sup>2</sup>의 투여량으로 투여 처리받은 27명의 환자를 이용한 연구에서, 각각의 환자의 50, 79 및 100%에서 신경병성 증상이 나타났고, 이로 인하여 각각의 환자의 0, 21 및 71%에서 투여량 한정적인 신경독성으로 진행되었다 (Postma et al., *Ann. Oncol.*, 1995, 6(5), 489-94).

- [0135] 본 발명의 또 다른 보다 바람직한 구체예에서, 화학요법 약물은 특히 옥살리플라틴 또는 시스플라틴과 같은 백금-함유 약물이다. 이 백금에 기반한 화학요법은 고형 종양, 특히 대장암, 나이가 난소암, 고환암, 방광암 및 폐암과 같은 고형 암을 치료하는데 아직도 주로 사용되고 있으나, 이들의 임상적 사용은 이들의 투여량을 제한하는 신경독성으로 인해 심하게 제약받고 있다. 이들 부류의 항암 약물에 의해 유도되는 신경독성은 투여량의 존적인 동통성 말초 감각 신경병에 의해 특징지어지며 최말단(distal extremities)에 있어서 신경병성 통증(즉, 무감각, 저린 감각, 화끈거리는 통증, 이질통 및 통각과민)을 나타낸다. 옥살리플라틴으로 치료할 경우 두가지 유형의 신경독성, 즉: 급성 및 만성 신경독성이 야기된다. 급성 형태는 환자의 >90%에서 일어나며 인퓨전 도중에 또는 인퓨전 완료 후 수시간 이내에 시작될 수 있고, 대개는 자기-제한적이며, 감기(cold)에 노출될 경우 더욱 악화될 수 있다. 만성 신경병은 누적적이며 총 투여량이  $\geq 540$  mg/m<sup>2</sup>인 환자에서 가장 흔히 관찰된다. 이 증상은 감각 신경병이기는 하지만, 그 강도는 물건을 들거나 글씨를 쓰는 것과 같은 물리적인 기능을 하지 못할 정도로 악화될 수도 있다 (Cersosimo RJ., *Ann. Pharmacother.*, 2005, 39(1), 128-135).
- [0136] 본 발명의 바람직한 조합물은 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린 (화합물 63)과 파클리탁셀, 옥살리플라틴, 시스플라틴 및 빈크리스틴과의 조합물이다.
- [0137] 본 발명의 더욱 바람직한 조합물은 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린과 파클리탁셀과의 조합물, 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린과 옥살리플라틴과의 조합물 및 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린과 시스플라틴과의 조합물이다.
- [0138] 또 다른 바람직한 구체예에서, 화학요법 약물과 상기 화학식 중 서로 다른 관능기와 치환기들의 선호되는 적절한 조합물 역시 선택될 수 있다. 본 발명은 이러한 조합물에 관한 것이기도 하다.
- [0139] 본 발명의 조합물은 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 첨가제, 아쥬반트, 또는 비히클과 함께 동시, 개별 또는 순차 투여될 수 있도록 조성될 수 있다. 이것은 이들 두가지 활성 화합물들의 조합물이 다음과 같이 투여될 수 있음을 시사하는 것이다:
- [0140] - 동일한 약제 포물레이션의 일부분인 조합물로서, 두가지 활성 화합물들이 항상 동시에 투여됨.
- [0141] - 두 개의 유닛의 조합물로서, 각각의 유닛은 활성 물질들 중 하나와 배합되어 동시, 순차 또는 개별 투여될 수 있음.
- [0142] 특정 실시 상태에서, 화학식 (I)의 시그마 리간드는 화학요법 약물과 독립적으로 (즉, 2개의 유닛으로), 그러나 동시에 투여된다.
- [0143] 또 다른 특정 구체예에서는, 화학식 (I)의 시그마 리간드가 먼저 투여되고 이어서 화학요법 약물이 개별적으로 또는 순차적으로 투여된다.
- [0144] 이러한 투여 방식은 화학요법의 결과로 일어나는 통증 예방에 바람직하게 이용된다.
- [0145] 또 다른 특정 구체예에서는, 화학요법 약물을 먼저 투여한 다음 화학식 (I)의 시그마 리간드를 정의된 바와 같이 별도로, 순차적으로 투여한다.
- [0146] 화학요법의 결과로 일어나는 통증을 치료하기 위해 특정한 투여 방식을 바람직하게 사용한다.
- [0147] 보조 물질 또는 첨가제를 담체, 부형제, 지지 물질, 윤활제, 충전제, 용매, 희석제, 색소, 풍미 조절제, 예컨대 슈가, 향산화제 및/또는 응집제로 이루어진 군으로부터 선택할 수 있다. 좌약의 경우, 이것은 왁스 또는 지방산 에스테르 또는 보존제, 유화제 및/또는 비경구 투여용 담체일 수 있다. 이러한 보조 물질 및/또는 첨가제의 선택과 사용량은 의약 조성물의 투여 형태에 따라 달라질 것이다.
- [0148] 본 발명에 따른 약학적 조합물은 예컨대 폐, 경비, 직장 및/또는 정맥내로 비경구적으로 또는 경구적으로 투여될 수 있도록 만들 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 포물레이션은 국소 또는 전신 투여, 특히 경피, 피하, 근

육내, 관절내, 복강내, 폐속, 볼속(buccal), 설하, 경비(nasal), 피내, 질내, 경구 또는 비경구적으로 투여될 수 있도록 제형화될 수 있다.

- [0149] 경구 투여에 적합한 제제들은 정제, 알약, 츄잉검, 캡슐제, 과립, 드롭스 또는 시럽제이다.
- [0150] 비경구 투여에 적합한 제제들은 용액, 현탁액, 재조성가능한 건조 제제 또는 스프레이이다.
- [0151] 본 발명의 조합물은 경피 투여를 위해 패치 형태로 또는 용해된 형태의 디파짓으로서 조성될 수 있다.
- [0152] 피부에 투여하기 위한 제형으로는 연고, 젤, 크림, 로션, 현탁액 또는 에멀전을 들 수 있다.
- [0153] 직장 투여하기에 바람직한 형태는 좌약이다.
- [0154] 전술한 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물은 화학요법에 의해 유도된 통증의 예방 또는 치료에 사용되는데 적합하다. 종기로는 통증은 타산, 빈카 알칼로이드, 백금 유래 약물, 보르테조미드 또는 탈리도마이드와 그의 유도체로부터 선택된 화학요법 약물에 의해 유도되는 것이 바람직하다. 종기로는, 화학요법 약물은 파클리탁셀, 옥살리플라틴, 시스플라틴, 빈크리스틴, 보르테조미드, 탈리도마이드 또는 레놀리다마이드로부터 선택되는 것이 좋고, 더욱 바람직하게는, 파클리탁셀, 옥살리플라틴 또는 시스플라틴으로부터 선택되는 것이 바람직하다.
- [0155] 이에 더해서, 적어도 1종의 화학식 (I)의 화합물과 적어도 1종의 화학요법 약물은 화학요법의 결과로서 일어나는 통증을 예방 또는 치료하는데 사용하기에 적합하다. 통증을 예방 또는 치료하는데 사용되는 이러한 조합은 동시에, 또는 개별적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 화학요법의 결과로 일어나는 통증의 예방 또는 치료를 위해 단일 또는 반복하여 투여하는 것을 고려한다.
- [0156] 따라서, 본 발명의 또 다른 측면은 화학요법에 의해 유도된 통증의 예방 또는 치료에 사용되기 위한 상기 정의한 바와 같은 조합물에 관한 것이다.
- [0157] 특정 구체예에서, 상기 조합물은 화학요법에 의해 유도된 통증을 예방하는데 사용된다.
- [0158] 또 다른 특정 구체예에서, 상기 조합물은 화학요법에 의해 유도된 통증을 치료하는데 사용된다.
- [0159] 본 발명의 특정 구체예에서, 통증은 말초 신경병성 통증, 이질통, 작열통, 통각과민증(hyperalgesia), 감각과민증, 통각이상증(hyperpathia), 신경통, 신경염 또는 신경병이다. 더욱 종기로는 통증은 냉이질통 또는 기계적 이질통이다.
- [0160] "신경병성 통증(neuropathic pain)"이라 함은 IASP의 정의에 의하면 "신경계의 장애 또는 일차 병변에 의해 개시되거나 이에 기인하는 통증" (IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (2002), 210)이다. 본 발명의 목적상 이 용어는 IASP에 의해 "말초신경계 또는 중추신경계의 일차 병변, 장애 또는 일시적 교란에 의해 개시되거나 야기되는 통증"으로 정의되는 "신경성 통증(neurogenic pain)"과 동의어로 사용된다. 본 발명에 따른 신경병성 통증은 화학요법의 결과로 초래되는 신경병성 통증으로 국한되며, 이는, 화학요법의 화학요법 약물의 사용에 의해 야기되는 것으로 국한됨을 의미한다. 이 통증의 가장 유력한 원인은 화학요법 약물의 신경독성, 더욱 구체적으로는 그의 말초 신경독성이다.
- [0161] IASP에 의하면 "이질통(allodynia)"은 "보통은 통증을 일으키지 않는 자극에 기인하는 통증"으로 정의된다 (IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (2002), 210). IASP에 의하면 "말초 신경병성 통증"은 "말초신경계의 일차 병변 또는 장애에 의해 개시되거나 기인하는 통증"으로 정의되고, "말초 신경성 통증"은 "말초 신경계의 일차 병변 또는 장애 또는 일시적 교란에 의해 개시되거나 이에 기인하는 통증"으로 정의된다 (IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (2002), 213).
- [0162] IASP에 의하면, "작열통(causalgia)"은 "혈관운동 장애 및 한선운동 장애와 연계되고 나중에는 영양성 변화와 결부되는, 외상성 신경병변 후의 지속적인 작열통(burning pain), 이질통 및 통각과민"으로서 정의된다 (IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (2002), 210).
- [0163] IASP에 의하면 "통각과민증(hyperalgesia)"은 "보통 통증을 일으키는 자극에 대한 증가된 반응"으로서 정의된다 (IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (2002), 211).
- [0164] IASP에 의하면, "감각과민증(hyperesthesia)"은 "감각을 제외한, 자극에 대한 증대된 감수성"으로서 정의된다 (IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (2002), 211).



[0165] IASP에 의하면, "통각이상증(hyperpathia)"은 "자극, 특히 반복적인 자극에 대한 비정상적인 통증 반응 뿐만 아니라 증가된 역치에 의해 특징지어지는 통증 증후군"으로 정의된다(IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (2002), 212).

[0166] IASP는 "이질통(allodynia)", "통각과민증(hyperalgesia)"와 "통각이상증(hyperpathia)"를 다음과 같이 구분한다 (IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (2002), 212):

이질통	저하된 역치	자극과 반응 모드가 다르다
통각과민증	증가된 반응	자극과 반응율이 동일하다
통각이상증	상승된 역치 증가된 반응	자극과 반응율이 같을 수도 있고 다를 수도 있다

[0167]

[0168] IASP에 의하면, "신경통(neuralgia)"는 "신경 분포 또는 신경들의 분포의 통증"으로 정의된다 (IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (2002), 212).

[0169] IASP에 의하면, "신경염(neuritis)"은 "신경 또는 신경들의 염증"으로 정의된다(IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (2002), 212).

[0170] IASP에 따르면, "신경병/신경염"은 "하나의 단일신병증(mononeuropathy)에 있어서, 수개의 단일신경병증의 멀티플렉스에 있어서, 또는 만일 확산성 또는 쌍무적인 경우, 다발신경병증(polyneuropathy)에 있어서: 신경 기능의 교란 또는 신경의 병적 변화"로 정의된다 (IASP, Classification of chronic pain, 2<sup>nd</sup> Edition, IASP Press (2002), 212).

[0171] 본 발명의 한가지 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 치료적으로 유효한 양으로 사용된다. 담당의사는 가장 적합할 치료제의 투여량을 결정하며, 여기서 투여량은 선택된 투여 형태 및 특정 화합물, 치료 받는 환자, 환자의 연령, 암의 종류 및 치료하고자 하는 통증의 종류에 따라 달라질 수 있다. 담당의사는 일반적으로 화합물의 최적 투여량보다 실제로 적은 투여량으로 치료를 개시하여 환자가 처한 조건 하에서 최적 효과가 달성될 때까지 투여량을 조금씩 늘려가며 치료하기를 희망할 것이다. 조성물을 경구 투여하는 경우, 동일한 효과를 내기 위해서는 비경구 투여하는 경우보다 더 많은 양의 활성제가 요구된다. 화합물은 필적할만한 치료제와 동일한 방식으로 유효하며 투여량 수준은 이들 다른 치료제에 대해 일반적으로 사용되는 것과 동일한 정도의 강도로 제공된다.

[0172] 예를 들어, 환자에게 투여하여야 하는 투여량 범위는 환자의 체중, 투여 유형, 질병의 상태 및 위중도에 따라 달라진다. 바람직한 투여량 범위는 화학식 (I)의 화합물 0.5 내지 100 mg/kg과 화학요법 약물 0.15 내지 15 mg/kg이며 매일 한번 또는 여러번 투여한다.

[0173] 이하에 제공되는 실시예와 도면들은 어디까지나 본 발명의 특정 구체예를 예시하여 설명하는 것으로 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

### 발명의 효과

[0174]

### 도면의 간단한 설명

[0175] **도 1:** 마우스에 있어서 파클리탁셀에 의해 유도된 냉이질통(cold-allodynia)의 시간 경과. 각각의 점과 수직선은 적어도 12마리 마우스에서 얻어진 값들의 평균값  $\pm$  S.E.M을 나타낸다. 파클리탁셀로 치료된 그룹의 값과 비히클로 치료된 그룹의 값 사이에는 통계적으로 유의적인 차이가 있으며; \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; 치료 전날 얻어진 값과 치료 후 여러 날에 얻어진 값 사이에도 통계적으로 유의적인 차이가 있었다: #  $p < 0.05$ ; ##  $p < 0.01$  (2일 반복 측정 ANOVA에 이어서 뉴먼-쿨스 검정).

**도 2:** 파클리탁셀을 투여한 후 제10일째에 마우스에게 화합물 63 (32, 64 또는 128 mg/kg) 또는 식염수를 1회 피하 주사한 경우 뒷발 찢는 기간/무는 기간 (아세톤 테스트)에 미치는 시간-경과 효과. 각각의 점과 수직선은 14-22 마리의 동물에서 얻어진 값들의 평균값  $\pm$  S.E.M을 나타낸다. 치료 당일 화합물 63으로 치료한 그룹과 식염수 치료 그룹 사이에 통계적으로 유의적인 차이가 나타났으며: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; 약물 또는 식염수 투여 전 및 투여 후 제10일에 여러 시간대에서 얻어진 값들 사이에도 통계적으로 유의적인 차이가 나타났다: #  $p < 0.05$ ; ##  $p < 0.01$  (2일 반복 측정 ANOVA에 이어서 뉴먼-쿨스 검정).

**도 3:** 파클리탁셀-비히클을 투여한 후 제10일째에 마우스에게 화합물 63 (64 mg/kg) 또는 식염수를 1회 피하 주사한 경우 뒷발 찢는 기간/무는 기간 (아세톤 테스트)에 미치는 시간-경과 효과. 각각의 점과 수직선은 11-14 마리의 동물에서 얻어진 값들의 평균값  $\pm$  S.E.M을 나타낸다. 어떠한 관찰 시간 대에서도 두 그룹 간에 통계적으로 유의적인 차이는 관찰되지 않았다: 치료 전날 관찰된 값과 약물 또는 식염수 투여 후 제10일의 여러 시간대에 관찰된 값들 사이의 통계적 유의차: ##  $p < 0.01$  (2일 반복 측정 ANOVA에 이어서 뉴먼-쿨스 검정).

**도 4:** 아세톤 테스트에서 뒷발 찢는 기간/무는 기간에 미치는 파클리탁셀 + 화합물 63 (64 mg/kg)의 공동 투여와 파클리탁셀 + 식염수의 공동 투여의 시간 경과 효과. 각각의 점과 수직선은 25-35 마리의 동물에서 얻어진 값들의 평균값  $\pm$  S.E.M을 나타낸다. 파클리탁셀 + 식염수에 비해 통계적으로 유의적인 차이가 있었고: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ ; 치료 전날과 치료 후 여러 날에 얻어진 값들 사이에도 통계적으로 유의적인 차이가 있었다 #  $p < 0.05$ , ##  $p < 0.01$  (2일 반복 측정 ANOVA에 이어서 뉴먼-쿨스 검정).

**도 5:** 파클리탁셀 비히클 + 화합물 63 (64 mg/kg)의 공동 투여와 파클리탁셀 비히클 + 식염수의 공동 투여가 뒷발 찢는 기간/무는 기간 (아세톤 테스트)에 미치는 시간 경과 효과. 각각의 점과 수직선은 15-20 마리의 동물에서 얻어진 값들의 평균값  $\pm$  S.E.M을 나타낸다. 두 그룹 간에는 어떠한 관찰 시간대에서도, 또는 그들 자신의 전처리일에 얻어진 값과 비교하여서도, 통계적으로 유의적인 차이는 관찰되지 않았다. (2일 반복 측정 ANOVA에 이어서 뉴먼-쿨스 검정).

**도 6:** 시그마-1 수용체 녹아웃 마우스와 야생형 마우스에 있어서 파클리탁셀에 의해 유도된 냉이질통의 시간 경과 효과. 각각의 점과 수직선은 48 마리(야생형)와 21마리 (녹아웃)의 동물에서 얻어진 값들의 평균값  $\pm$  S.E.M을 나타낸다. 치료 후 동일한 날에 있어서의 시그마-1 수용체 녹아웃 마우스와 야생형 마우스 사이에 통계적으로 유의적인 차이가 있으며: \*\*  $p < 0.01$ ; 치료전날과 치료 후 여러 날에 얻어진 값들 사이에도 통계적으로 유의적인 차이가 있다: #  $p < 0.05$ ; ##  $p < 0.01$  (2일 반복 측정 ANOVA에 이어서 뉴먼-쿨스 검정).

**도 7:** 시그마-1 수용체 녹아웃 마우스와 야생형 마우스를 대상으로 한 아세톤 테스트에서 뒷발 찢는 기간/무는 기간에 미치는 파클리탁셀-비히클의 시간 경과 효과. 각각의 점과 수직선은 31 마리(야생형)와 15마리 (녹아웃)의 동물에서 얻어진 값들의 평균값  $\pm$  S.E.M을 나타낸다. 두 그룹 간에는 어떠한 관찰 시간대에서도, 또는 그들 자신의 전처리일과 처리 후 여러 날에 얻어진 값과 비교하여서도, 통계적으로 유의적인 차이는 관찰되지 않았다. (2일 반복 측정 ANOVA에 이어서 뉴먼-쿨스 검정).

**도 8:** 마우스에 있어서 파클리탁셀에 의해 유도된 기계적 이질통의 시간 경과 효과. 각각의 점과 수직선은 32-34 마리의 동물에서 얻어진 값들의 평균값  $\pm$  S.E.M을 나타낸다. 처리 후 같은 날 얻어진 파클리탁셀 치료 그룹과 비히클 치료 그룹 사이에 통계적으로 유의적인 차이가 있었고: \*\*  $p < 0.01$ ; 처리 전날 및 처리 후 여러 날에 얻어진 값들 사이에도 통계적으로 유의적인 차이가 있었다: ##  $p < 0.01$  (2일 반복 측정 ANOVA에 이어서 뉴먼-쿨스 검정).

**도 9:** 파클리탁셀을 투여한 후 제10일째에 마우스에게 화합물 63 (64 mg/kg) 또는 식염수를 1회 피하 주사한 경우 뒷발 회피(hind paw withdrawal)의 역치력(threshold force)에 미치는 시간 경과 효과. 각각의 점과 수직선은 10-14 마리의 동물에서 얻어진 값들의 평균값  $\pm$  S.E.M을 나타낸다. 처리 후 동 시간에서의 화합물 63으로 처리된 그룹과 및 식염수 처리 그룹 간에는 통계적으로 유의적인 차이가 있었으며: \*\*  $p < 0.01$ ; 처리 전날 및 약물 또는 식염수 투여 후 제10일의 여러 시간 대에서 얻어진 값들 간에도 통계적으로 유의적인 차이가 있었다: #  $p < 0.05$ ; ##  $p < 0.01$  (2일 반복 측정 ANOVA에 이어서 뉴먼-쿨스 검정).

**도 10:** 파클리탁셀-비히클을 투여한 후 제10일째에 마우스에게 화합물 63 (64 mg/kg) 또는 식염수를 1회 피하 주사한 경우 뒷발 회피(hind paw withdrawal)의 역치력(threshold force)에 미치는 시간 경과 효과. 각각의 점과 수직선은 7-10 마리의 동물에서 얻어진 값들의 평균값  $\pm$  S.E.M을 나타낸다. 두 그룹 간에는 어떠한 관찰 시간대에서도 통계적으로 유의적인 차이가 관찰되지 않았고, 또한 각 그룹 내에서도 그들 자신의 처리 전날 얻어진 값과 비교하여도 통계적으로 유의적인 차이는 관찰되지 않았다. (2일 반복 측정 ANOVA에 이어서 뉴먼-쿨스

검정).

**도 11:** 시그마-1 수용체 녹아웃 마우스와 야생형 마우스를 대상으로 한 파클리탁셀에 의해 유도된 기계적 이질 통의 시간 경과 효과. 각각의 점과 수직선은 18마리(야생형)와 20마리(녹아웃)의 동물에서 얻어진 값들의 평균 값  $\pm$  S.E.M을 나타낸다. 처리 후 동일한 날에 있어서 시그마-1 수용체 녹아웃 마우스와 야생형 마우스 사이에서는 통계적으로 유의적인 차이가 관찰되었고: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; 처리 전날과 처리 후 여러 날에 얻어진 값들 사이에서도 통계적으로 유의적인 차이가 관찰되었다: ##  $p < 0.01$  (2일 반복 측정 ANOVA에 이어서 뉴먼-쿨스 검정).

**도 12:** 시그마-1 수용체 녹아웃 마우스와 야생형 마우스를 대상으로 한 뒷발 회피 반응의 역치력에 미치는 파클리탁셀-비히클의 시간 경과 효과. 각각의 점과 수직선은 12 마리의 동물에서 얻어진 값들의 평균값  $\pm$  S.E.M을 나타낸다. 두 그룹 간에는 어떠한 관찰 시간대에서도 통계적으로 유의적인 차이가 관찰되지 않았고, 또한 그들 자신의 처리 전날 얻어진 값과 비교하여도 통계적으로 유의적인 차이는 관찰되지 않았다. (2일 반복 측정 ANOVA에 이어서 뉴먼-쿨스 검정).

**도 13:** 래트에 있어서 옥살리플라틴에 의해 유도된 신경병의 만성 모델에 대한 화합물 63의 예방적인(공동 투여 패러다임) 항이질통 효과 (antiallodynic effects) (*아세톤 테스트 / 반응시간*). 결과를 개별적인 반응 시간 (두개의 뒷발 모두에 대하여 얻어진 반응 시간의 평균값)으로부터 산출된 발 회피 반응 (평균값  $\pm$  SEM)의 반응 시간으로서, 초/실험 그룹/실험일로 표시하였다. ##; ### :  $p < 0.01$  및  $p < 0.001$  HPMC/증류수 처리 그룹과 비교됨. 유의적인 Two way ANOVA on Ranks 후 본페로니 테스트. \*\*\* :  $p < 0.001$  0.5% HPMC / 옥살리플라틴-처리 그룹과 비교됨, 유의적인 Two way ANOVA on Rank 후 본페로니 테스트.

**도 14:** 래트에 있어서 옥살리플라틴에 의해 유도된 신경병의 만성 모델에 있어서 화합물 63 (옥살리플라틴 투여 후에 투여함)의 항이질통 효과 (*아세톤 테스트 / 반응시간*). 결과를 개별적인 반응 시간 (두개의 뒷발 모두에 대하여 얻어진 반응 시간의 평균값)으로부터 산출된 발 회피 반응 (평균값  $\pm$  SEM)의 반응 시간으로서, 초/실험 그룹/실험일로 표시하였다. ##; ### :  $p < 0.01$  및  $p < 0.001$  HPMC/증류수 처리 그룹과 비교됨. 유의적인 Two way ANOVA on Ranks 후 본페로니 테스트. \*\*\*, \*\* 및 \* :  $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$  및  $p < 0.05$  0.5% HPMC / 옥살리플라틴-처리 그룹과 비교됨, 유의적인 Two way ANOVA on Ranks 후 본페로니 테스트.

**도 15:** 래트에 있어서 옥살리플라틴에 의해 유도된 신경병의 만성 모델에 대한 화합물 63의 예방적인(공동 투여 패러다임) 항이질통 효과(antiallodynic effects) (*아세톤 테스트 / 누적 콜드 점수(Cumulative Cold Score)*). 결과(누적 콜드 점수)를 양쪽 뒷발/실험 그룹/실험일에 대해 얻어진 6가지 점수의 합의 평균값  $\pm$  S.E.M.으로서 표시한다. ### :  $p < 0.001$  HPMC/증류수 처리 그룹과 비교됨, 유의적인 Two way ANOVA on Ranks 후 본페로니 테스트. \*\*\* :  $p < 0.001$  0.5% HPMC / 옥살리플라틴 처리 그룹과 비교됨, 유의적인 Two way ANOVA on Ranks 후 본페로니 테스트.

**도 16:** 래트에 있어서 옥살리플라틴에 의해 유도된 신경병의 만성 모델에 있어서 화합물 63 (옥살리플라틴 투여 후에 투여함)의 항이질통 효과 (*아세톤 테스트 / 누적 콜드 점수*). 결과(누적 콜드 점수)를 양쪽 뒷발/실험 그룹/실험일에 대해 얻어진 6가지 점수의 합의 평균값  $\pm$  S.E.M.으로서 표시한다. ### :  $p < 0.001$  HPMC/증류수 처리 그룹과 비교됨, 유의적인 Two way ANOVA on Ranks 후 본페로니 테스트. \*\*\* 및 \* :  $p < 0.001$  및  $p < 0.05$  0.5% HPMC / 옥살리플라틴-처리 그룹과 비교됨, 유의적인 Two way ANOVA on Ranks 후 본페로니 테스트.

**도 17:** 래트에 있어서 시스플라틴에 의해 유도된 신경병의 만성 모델에 있어서 화합물 63의 신속한 치료 효과. 시스플라틴 (1 mg/kg)을 5주일 동안 1주일에 1회 투여하고 화합물 63 (64 mg/kg)을 제5주일 제에 투여하였다 (테스트 50분 전에 투여함).

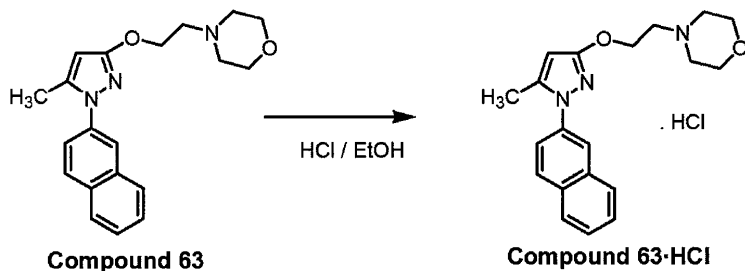
**도 18:** 래트에 있어서 시스플라틴에 의해 유도된 신경병의 만성 모델에 있어서 화합물 63의 예방 효과. 시스플라틴 (1 mg/kg) 및 화합물 63 (25 mg/kg)을 5주일 동안 1주일에 1회씩 공동 투여하였다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예

실시예 1. 4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}

[0178] 모르폴린 (화합물 63) 및 그의 염산염의 합성



[0179]

[0180] 화합물 63은 이전에 출원된 W02006/021462에 개시된 바와 같이 제조할 수 있다. 그의 염산염은 다음 공정에 의해 얻을 수 있다:

[0181] 화합물 63 (6.39 g)을 HCl로 포화된 에탄올에 용해시키고, 혼합물을 수분 동안 교반한 다음 증발 건조시켰다. 잔사를 이소프로판올로부터 결정화시켰다. 1차 결정화로부터 얻은 모액을 농축시킴으로써 2차 결정화시켰다. 이들 두가지 결정화 생성물로부터 대응하는 염산염 5.24 g (63 %)을 수득하였다 (m.p. = 197-199°C.).

[0182]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 10.85 (bs, 1H), 7.95 (m, 4H), 7.7 (dd,  $J=2,2$ , 8.8 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 5.9 (s, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.55-3.4 (m, 4H), 3.2 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

[0183] HPLC 순도: 99.8%

[0184] **실시예 2. 마우스를 대상으로 한 파클리탁셀에 의해 유도된 신경병 모델에 있어서 화합물 63의 예방적 및 치유적 항이질통 효과의 평가.**

[0185] **일반 절차**

[0186] 하나의 실험 그룹 당 적어도 10마리 ( $n=10$ )의 CD-1 마우스 (Charles River, U.S.A.)를 이용하여 실험을 수행하였다. 5일 동안 하루 한번씩 파클리탁셀을 복강 투여함으로써 파클리탁셀에 의해 유도된 통증성 말초 신경병을 일으켰다. 대조군 동물에게는 동 부피의 용매(에탄올과 크레모포어 EL의 혼합물)를 투여하였다.

[0187] 이전에 설명된 바와 같이 (Nieto et al., *Pain*, 2008, 137(3), 520-31), 전기구동된 본 프레이(Von Frey) 필라멘트를 이용하여 기계적 이질통을 평가하고(Dynamic Plantar Aesthesiometer, Ugo Basile, Varese, Italy), 냉 이질통은 아세톤 적하법을 이용하여 평가하였다 (Nieto et al., *Pain*, 2008, 137(3), 520-31). 시그마 수용체 리간드가 신경병의 발병에 어떤 영향을 미치는지를 테스트하기 위하여 매번 파클리탁셀을 주사하기 30분 전에 시그마 수용체 리간드 화합물 63 (4-{2-[5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 모르폴린)을 피하 내로 주사하거나 또는 제10일 (파클리탁셀 주사가 끝나고 신경병이 완전히 발병한 때)에 주사하였다. 또한, 이 프로세스에 미치는 시그마 1 수용체의 영향을 조사하기 위하여, 야생형 마우스와 시그마 1-수용체 녹아웃 마우스(knock-out-mice)를 이용하여 이질통의 발병에 있어서의 차이점을 조사하였다.

[0188] 무게가 25-30 g인 마우스들을 사용하였다. 동물들을 콜로니 케이지에 가두고 실험 전에 물과 음식은 자유롭게 먹도록 하였다. 이 동물들을 밝기가 조절되는 항온실 ( $(22 \pm 1^\circ\text{C}$ , 조명은 08.00시에 켜서 20.00에 끄고, 매 20 분마다 환기시킴)에서 유지시켰다. 테스트는 주광기간 (9.00시부터 15.00시까지) 동안 실시하였다.

[0189] 50% 크레모포어 EL 및 50% 순수 에탄올로 만들어진 용액에 6 mg/ml의 농도가 되도록 파클리탁셀을 용해시켰다. 이 파클리탁셀 용액을 최장 14일 동안  $-20^\circ\text{C}$ 에서 보관하고 투여 직전에 보통 식염수(NaCl 0.9%)로 희석하여 최종 농도 2 mg/10 ml로 만들었다. 파클리탁셀의 비히클은 파클리탁셀 용액과 동일한 비율로, 식염수(NaCl 0.9%)를 이용하여 주사시 희석하였다.

[0190] 5일간 연속하여 하루 한번씩 파클리탁셀 (2 mg/kg)을 복강내로 (i.p.), 10 ml/kg의 부피로 투여하였다. 따라서, 누적 투여량은 마우스 한마리당 10 mg/kg이었다. 대조군의 경우에는 파클리탁셀 비히클을 동일한 스케줄로 투여하였다. 시그마-1-녹아웃 마우스 그룹을 야생형 마우스 그룹에 대해 테스트할 때도 이와 동일한 파클리탁셀 주사 스케줄을 이용하였다.

[0191] 투여 직전에 화합물 63을 일반적인 식염수에 용해시켜 8, 16, 32 또는 64 mg/kg의 양으로 피하 주입하였다.

[0192] 파클리탁셀에 의해 유도된 신경병 통증에 미치는 화합물 63의 효과를 두 가지 다른 방식으로 시험하였다. 파클리

리타셀에 의해 유도된 통증의 발달에 미치는 시그마 수용체 길항제 화합물 63의 효과를 평가하기 위하여, 동물들에게 5일 연속하여 파클리타셀을 각각 복강 주사하기 30분 전에, 화합물 63을 피하 주사하였다. 추가 처리 없이, 테스트 (후술함) 별로, 후속적인 2-4주일 동안, 여러가지 통각성 자극에 대한 동물들의 반응을 테스트하였다. 각각의 동물에 대해 오직 한 종류의 통각 모델만을 테스트하였다. 파클리타셀에 의해 유도된 통증의 발현 (expression)에 미치는 화합물 63의 효과를 테스트하기 위하여, 기계적 이질통 또는 냉이질통이 최대로 발현하는 날인 제10일에 화합물 63을 1회 주사하였다 (상세 내용은 도면을 참조할 것). 각각의 동물들에게 화합물 63을 오직 한번만 투여하고 오직 하나의 통각 모델에 대해서만 테스트하였다.

[0193] **냉이질통의 평가 절차.** 이전에 설명된 바와 같이 (Nieto et al., *Pain*, 2008, 137(3), 520-31), 뒷발의 발바닥 쪽 피부를 가느다란 폴리에틸렌 튜브에 연결된 시린지로 형성시킨 아세톤 기포로 가볍게 자극함으로써, 냉이질통을 테스트하였다. 바닥이 철망으로 된 투명한 플라스틱 상자(7 x 7 x 13 cm)에 마우스들을 30분간 넣어두었다. 적응 기간 후, 각 발에 30초 간격으로 교대로 3회 아세톤을 가하고, 핏거나 무는 기간을 기록하였다. 발을 자세히 관찰하기 위하여 챔버 뒷쪽에 소형 거울을 장착하였다. 스톱워치를 이용하여 발을 핏거나 깨무는데 걸린 시간을 기록하고, 6회 측정하여 얻은 핏거나/깨무는 누적 시간으로 나타내었다. 이 실험에서는 10초 이상 지속적으로 핏는 경우는 매우 이례적이었으므로, 매 시험마다 컷오프 시간을 10초로 하였다.

[0194] 대조군 마우스에 있어서 파클리타셀에 의해 유도된 냉이질통의 시간 경과를 규명하기 위하여, 파클리타셀 투여 전에 동물들을 테스트하고 (예비치료 값, 최초 파클리타셀 치료 3일 전), 최초 파클리타셀 또는 비히클을 주사한 후 다른 날들 (제7, 10, 14, 17, 21 및 24일)에 테스트하였다.

[0195] 시그마-1-녹아웃 마우스와 야생형 마우스를 비교하기 위하여 동일한 절차를 수행하여, 대조군 마우스에 있어서 파클리타셀에 의해 유도된 냉이질통의 시간 경과를 규명하였다. 이에 따라, 동물들 (녹아웃 마우스와 야생형 마우스의 2가지 균등 그룹)을 파클리타셀을 투여하기 전에 (예비치료 값, 최초 파클리타셀 치료 3일 전), 그리고 최초 파클리타셀 또는 비히클 주사 후 여러 날 (제7, 10, 14, 17, 21 및 24일)에 테스트하였다.

[0196] 냉이질통의 발병에 미치는 화합물 63의 효과를 테스트하기 위해 동일 절차를 실시하였으나, 단 이 경우에는 화합물 63 또는 그의 비히클을 5회의 파클리타셀 복강 주사 각각 30분 전에 피하 주사하였다. 파클리타셀/화합물 63 투여 전에 (예비치료 값, 최초 파클리타셀/화합물 치료 3일 전) 및 최초 파클리타셀/화합물 63 또는 비히클 투여 후 여러 날 (제7, 10, 14, 17, 21 및 24일)에 동물들을 한번 더 테스트하였다. 파클리타셀에 의해 유도된 냉이질통의 발현에 미치는 화합물 63의 효과를 제10일에 평가하였는데, 이는, 이 날에 최대의 이질통 효과가 관찰되기 때문이다. 이에 따라, 실험 장치에 대한 거주적응 기간 후 제10일에, 기초 잠복값(baseline latencies)을 기록하고, 30분 후에 화합물 63 또는 식염수를 피하 주사한 다음 발 회피 잠복기간을 주사 후 60, 120 및 180분 후에 다시 평가하였다. 파클리타셀로 처리된 대조군 동물의 대략 33%는 냉이질통을 나타내지 않았다; 따라서, 이 테스트에서는 "응답자"와 "비응답자"가 구분되었다. "비응답자" 마우스들은 파클리타셀을 투여한지 제7일과 제10일에 아세톤으로 발을 자극할 경우 핏거나 무는데 걸리는 시간이 2초 미만이었으므로 쉽게 동정되었다. "비응답자" 동물들은 충분한 냉이질통을 나타내지 않았으므로, 냉이질통의 발현에 미치는 화합물 63의 효과를 테스트하는데 사용하지 않았다.

[0197] **기계적 이질통을 평가하기 위한 절차.** 기계적 이질통을 평가하기 위하여, 다이나믹 발바닥 마취제(Ugo Basile, Italy)를 이용하여 발회피 역치를 측정하였다. 사용된 전기적인 본 프레이(Von Frey) 장치는 하나의 비유연성 필라멘트를 이용하는데 이것은 20초의 기간 동안 뒷발의 발바닥 표면에 점진적으로 힘을 늘려서 가한다 (0g부터 10 g까지). 통각성 회피 반사는 자동적으로 자극을 턴오프시키고 기계적 역치값이 스크린에 나타난다. 실험 당일, 바닥이 철망으로 된 테스트 구획(9 x 9 x 14 cm)에 마우스들을 개별적으로 집어넣고 2시간 동안 적응시켰다. 거주적응 후, 각각의 마우스들을 각 뒷발에 대해 교대로 3회씩 테스트하였다.

[0198] 대조군 마우스에 있어서 파클리타셀에 의해 유도된 기계적 이질통의 시간 경과를 규명하기 위하여, 파클리타셀 투여 전에 동물들을 테스트하고 (예비치료 값, 최초 파클리타셀 치료 3일 전), 최초 파클리타셀 또는 비히클을 주사한 후 다른 날들 (제7, 10, 14 및 17일)에 테스트하였다.

[0199] 시그마-1-녹아웃 마우스와 야생형 마우스를 비교하기 위하여 동일한 절차를 수행하여, 대조군 마우스에 있어서 파클리타셀에 의해 유도된 기계적 이질통의 시간 경과를 규명하였다. 이에 따라, 동물들 (녹아웃 마우스와 야생형 마우스의 2가지 균등 그룹)을 파클리타셀을 투여하기 전에 (예비치료 값, 최초 파클리타셀 치료 3일 전), 그리고 최초 파클리타셀 또는 비히클 주사 후 여러 날 (제7, 10, 14 및 17일)에 테스트하였다.

[0200] 파클리타셀에 의해 유도된 기계적 이질통의 발병에 미치는 화합물 63의 효과를 테스트하기 위해 동일 절차를 실



시하다. 이 경우에 있어서, 화합물 63 또는 그의 비히클을 5회의 파클리탁셀 복강 주사 각각 30분 전에 피하 주사하였다. 파클리탁셀/화합물 63 투여 전에 (예비치료 값, 최초 파클리탁셀/화합물 63 치료 3일 전) 및 최초 파클리탁셀/화합물 63 또는 비히클 투여 후 여러 날 (제7, 10, 14 및 17일)에 동물들을 한번 더 테스트하였다. 파클리탁셀에 의해 유도된 기계적 이질통의 발현에 미치는 화합물 63의 효과를 제10일에 평가하였는데, 이는, 이날에 최대의 기계적 역치의 최대 변화가 관찰되기 때문이다. 이에 따라, 실험 장치에 대한 거주 적응 기간 후 제10일에, 기초 잠복값(baseline latencies)을 기록하고, 30분 후에 화합물 63 또는 식염수를 피하 주사한 다음 발 회피 잠복기간을 주사 후 30, 60, 90, 120 및 180분 후에 다시 평가하였다. 파클리탁셀로 처리된 대부분의 동물들 (96%)는 기계적 역치의 감소를 나타내었다; 기계적 이질통을 나타내지 않은 동물들은 파클리탁셀에 의하여 유도된 기계적 이질통의 발현에 미치는 화합물 63의 효과를 테스트하는데 사용하지 않았다.

[0201] 냉이질통에 관한 기록

[0202] A) 대조군 마우스에 대하여 행하여진 파클리탁셀에 의하여 유도된 냉이질통의 시간 경과.

[0203] 파클리탁셀 (2 mg/kg) 또는 그의 비히클을 제1일부터 제5일까지 하루 한번 동물에게 복강 투여하였다. 아세톤 테스트에 있어서 뒷발을 핥는 기간/깨무는 기간을 파클리탁셀 또는 그의 비히클을 최초로 조사하기 3일 전에 (PRE) 및 투여 후 여러 날에 걸쳐서 기록하였다. 각각의 동물을 오직 하나의 통각 모델에 대하여만 테스트하였다. 파클리탁셀로 처리된 동물과 비히클로 처리된 동물에 이어서 예비치료일에 얻어진 값들은 아세톤 테스트에서 얻어진 값과 유의적으로 다르지 않았다. 파클리탁셀-비히클의 5일 간의 투여는 아세톤 테스트에 있어서의 치료후 동물의 응답을 예비치리값에 비해 유의적으로 변화시키지 않았다.

[0204] 아세톤 테스트 (도 1)에 있어서, 5일 동안 하루 한번씩 파클리탁셀(2 mg/kg, i.p.)을 투여하자, 그들의 응답에 따라 두 그룹의 동물들이 구별되었다. 파클리탁셀로 처리된 대부분의 동물 (67%)은 발을 핥거나/깨무는 빈도수와 자극된 발을 핥거나/깨무는 기간이, 예비치리일에 얻어진 값에 비해, 치료후에 얻어진 값들에 있어서, 유의적으로 증가하였다 ( $p < 0.01$ ) (도 1). 이 동물들은 파클리탁셀-응답자 동물들로 이루어진다. 다른 한편, 파클리탁셀로 처리된 동물들의 33%는 냉이질통을 나타내지 않았고, 아세톤에 대한 이들의 응답은 파클리탁셀-비히클로 처리된 동물들의 응답과 구별할 수 없었다 (도 1). 동일한 평가일에 얻어진 여러 그룹들 간의 핥는 기간/무는 기간을 비교하자, 처리 후 각각의 평가날짜에 있어서, 파클리탁셀-응답자 그룹과 다른 두 그룹 (파클리탁셀-비응답자 그룹 또는 파클리탁셀-비히클 그룹) 사이에 통계적으로 유의적인 차이가 관찰되었다 (도 1). 파클리탁셀에 의해 유도된 냉이질통은 항신생물을 최초로 주사한 후 10-14일에 최대였으므로 (도 1); 냉이질통의 발현에 미치는 화합물 63의 효과를 제10일에 평가하였다.

[0205] B) 파클리탁셀에 의해 유도된 냉이질통의 발현에 미치는 화합물 63의 효과.

[0206] 동물들에게 제1일부터 제5일까지 하루 한번 파클리탁셀을 복강 투여하고 제10일에는 화합물 63 또는 식염수를 1회 피하 주사하였다. 파클리탁셀을 최초로 주사하기 3일 전 (PRE)과 주사한 후 제10일에 각 동물에 있어서의 뒷발 핥는 기간/깨무는 기간을 기록하였다. 같은 날, 뒷발을 핥는 기간/깨무는 기간을 화합물 63 또는 식염수를 주사하기 직전 (시간 0) 및 주사 후 여러 시간대 (60분, 120분 및 180분)에 기록하였다.

[0207] 테스트된 약물 또는 식염수로 처리하기 전, 제10일에 뒷발을 핥는 기간/깨무는 기간은 처리된 모든 동물 그룹에 있어서 예비치리일에 얻어진 그들의 값과는 유의적으로 달랐다. 예상과 같이, 파클리탁셀은 그의 최초 주사 후 제10일에 냉이질통을 유발시켰다. 제10일에 행해진 식염수의 1회 피하 주사는 파클리탁셀에 의해 유도된 냉이질통의 발현을 유의적으로 변화시키지 않았다. 다양한 양의 화합물 63 (32-128 mg/kg)을 이용한 신속한 치료는, 파클리탁셀에 의해 유도된 냉이질통의 발현을 억제하였다. 화합물 63의 이러한 효과는 투여량 의존적이며, 식염수에 의한 효과와는 유의적으로 다른 것이었다 (도 2).

[0208] C) 파클리탁셀-비히클로 처리된 마우스에 있어서 아세톤에 대한 응답에 미치는 화합물 63의 효과.

[0209] 제1일부터 제5일까지 동물들에게 파클리탁셀-비히클을 하루 한번 복강 주사 처리하고 제10일에 화합물 63 또는 식염수를 1회 피하 주사하였다. 파클리탁셀-비히클을 최초로 주사하기 3일 전 (PRE)과 주사한 후 제10일에 각 동물에 있어서의 뒷발 핥는 기간/깨무는 기간을 기록하였다. 같은 날, 뒷발을 핥는 기간/깨무는 기간을 화합물 63 또는 식염수를 주사하기 직전 (시간 0) 및 주사 후 여러 시간대 (60분, 120분 및 180분)에 기록하였다. 예상과 같이, 파클리탁셀-비히클로 처리된 동물들은 파클리탁셀-비히클을 최초 투여한 후 제10일에 평가했을 때 냉이질통을 발달시키지 않았다 (즉 아세톤에 의해 유발된 발의 핥는 기간/깨무는 기간이 증가하지 않았다) (도 3). 화합물 63 (64 mg/kg, s.c.)을 이용한 신속한 치료는, 대조군 (파클리탁셀-비히클로 처리됨) 동물의 아세톤에 대한 응답에 영향을 미치지 않았다 (도 3).

- [0210] **D) 파클리탁셀에 의해 유도된 냉이질통의 발달에 미치는 화합물 63의 효과.**
- [0211] 제1일부터 제5일까지 마우스들에게 화합물 63 (64 mg/kg) 또는 식염수를 파클리탁셀 (2 mg/kg)을 복강 주사하기 30분 전에 각각 하루 한번 피하 주사하였다. 파클리탁셀 + 화합물 63 또는 파클리탁셀 + 식염수를 최초로 주사하기 3일 전 (PRE) 또는 주사 후 여러날에 각각의 동물에 있어서의 응답을 기록하였다. 예비처리값은 아세톤 테스트의 모든 실험 그룹에서 얻어진 값과 유사하였다 (도 4).
- [0212] 예상된 바와 같이, 파클리탁셀을 투여하기 30분 전에 각각 식염수로 피하 처리된 동물들에 있어서는 파클리탁셀의 최초 투여일로부터 24일 후에 평가했을 때 냉이질통이 발병하였다 (아세톤에 의해 유도된 발 핏기/깨물기의 기간의 증가로 표현됨) (도 4). 또한, 이 항신생물질을 최초로 투여한 후 제10일-제14일에 냉이질통이 최고조에 이르는 것으로 밝혀졌다.
- [0213] 파클리탁셀 (2 mg/kg, i.p.)과  $\sigma_1$  수용체 길항제 화합물 63(64 mg/kg, s.c.)을 공동 투여하자 파클리탁셀에 의해 유도되는 냉이질통의 발달이 억제되었다 (도 4).
- [0214] **E) 아세톤에 대한 응답에 미치는 파클리탁셀-비히클과 화합물 63의 공동 투여 효과**
- [0215] 제1일부터 제5일까지 마우스들에게 화합물 63 (64 mg/kg) 또는 식염수를 파클리탁셀 비히클을 복강 주사하기 30분 전에 각각 하루 한번 피하 주사하였다. 파클리탁셀 비히클 + 화합물 63 또는 파클리탁셀 비히클 + 식염수를 최초로 주사하기 3일 전 (PRE) 또는 주사 후 여러 날에 각각의 동물에 있어서의 응답을 기록하였다. 예상된 바와 같이, 파클리탁셀-비히클로 처리된 동물들은 어떤 그룹도, 파클리탁셀-비히클을 최초 투여한 후 24일 동안 평가하였을 때 냉이질통을 발병하지 않았다 (즉, 이들은 아세톤에 의해 유발된 발 핏기/깨물기 기간의 증가를 나타내지 않았다).
- [0216] 파클리탁셀-비히클과 화합물 63(64 mg/kg, s.c.)의 공동 투여는 파클리탁셀-비히클과 식염수를 공동 투여받은 동물들에서 발견된 응답과 비교할 때 아세톤에 대한 동물들의 응답을 유의적으로 변화시키지 않았다 (도 5).
- [0217] **F) 야생형 마우스 및 시그마-1 수용체 녹아웃 마우스에 있어서 파클리탁셀과 파클리탁셀-비히클의 효과.**
- [0218] 제1일부터 제5일까지 동물들에게 파클리탁셀 (2 mg/kg)을 하루 한번 복강 투여하였다. 아세톤 테스트에서 뒷발을 핏거나 무는 기간을 파클리탁셀을 최초로 주사하기 3일전 (PRE) 및 주사 후 여러 날에 기록하였다. 파클리탁셀로 처리하기 전 (PRE)의 아세톤에 의해 유도된 발의 핏거나/깨무는 기간은 야생형 마우스와 시그마-1 녹아웃 마우스에서 얻어진 값과 매우 유사하였다 (도 6).
- [0219] 아세톤에 대한 응답 (뒷발을 핏거나 깨무는 기간)은 파클리탁셀을 최초로 투여한 후 제7일부터 제21일까지 야생형 마우스에서 증가하였다 (도 6). 이와 대조적으로, 아세톤에 의해 유도된 핏는 기간/깨무는 기간은  $\sigma_1$  수용체 녹아웃 마우스에 있어서는 파클리탁셀 치료에 의해 변화되지 않았다. 결과적으로,  $\sigma_1$  수용체 녹아웃 마우스는 파클리탁셀에 의해 유도되는 냉이질통을 경험하지 않았거나 핏/또는 /냉이질통이 발병하지 않았다.
- [0220] 다른 한편, 파클리탁셀-비히클로 처리된 동물에서는 냉이질통이 발병하지 않았고, 파클리탁셀-비히클로 처리된 동물들의 아세톤에 대한 응답은 야생형 마우스와  $\sigma_1$  수용체 녹아웃 마우스에 있어서 동일하였다 (도 7).
- [0221] **기계적 이질통에 대한 결과**
- [0222] **G) 대조군 마우스에 있어서 파클리탁셀에 의해 유도된 기계적 이질통의 시간 경과.**
- [0223] 제1일부터 제5일까지 동물들에게 파클리탁셀 (2 mg/kg) 또는 그의 비히클을 하루 한번 복강 투여하였다. 다이나믹 발바닥 촉각계 (Dynamic Plantar Aesthesiometer)를 이용하여 뒷발 회피의 역치력(threshold force)을 파클리탁셀 또는 그의 비히클을 최초로 주사하기 3일 전 (PRE) 및 주사 후 여러 날에 기록하였다. 파클리탁셀의 투여(2 mg/kg, i.p., 5일간)에 의해 마우스에서 기계적 이질통이 유도되었는데, 이는, 파클리탁셀이 제10일에 행해진 Von Frey 테스트에서 발 회피에 대한 역치력을, 예비치료일의 값 및 파클리탁셀-비히클 처리된 동물에서 동일한 날에 얻어진 값에 비해 유의적으로 감소시켰기 때문이다 (도 8). 따라서, 기계적 이질통의 발현에 미치는 화합물 63의 효과는 제10일에 테스트하였다. 냉이질통 결과와 대조적으로, 파클리탁셀로 처리된 마우스의 약 4%만이 비응답자 동물로 고려되었다; 즉, 제10일에 있어서의 이들의 기계적 역치값은 예비치료일에 얻어진 값 (파클리탁셀 치료를 개시하기 3일 전에 얻어진 값) 보다 낮지 않았다.
- [0224] **H) 파클리탁셀에 의해 유도된 기계적 이질통의 발현에 미치는 화합물 63의 효과.**

- [0225] 제1일부터 제5일까지 동물들에게 파클리탁셀을 투여하고 제10일에 화합물 63 또는 식염수를 1회 피하 주사하였다. 뒷발 회피의 역치력을 파클리탁셀을 최초로 주사하기 3일 전 (PRE)와 주사 후 제10일에 각 동물에 대해 기록하였다. 같은 날, 발 회피 잠복기를 화합물 63 또는 식염수를 주사하기 직전 (시간 0) 및 주사 후 여러 시간대 (30, 60, 90, 120 및 180분)에 기록하였다. 제10일, 테스트 약물 또는 식염수로 처리하기 전의 발 회피 역치력은 처리된 모든 동물 그룹에 있어서 예비처리일에 얻어던 그들의 값과 유의적으로 달랐다. 따라서, 파클리탁셀은 그의 최초 주사 후 제10일에 기계적 이질통을 유도한 것이었다. 제10일에 식염수를 1회 피하 주사한 것은 파클리탁셀에 의해 유도된 기계적 이질통의 발현을 유의적으로 변화시키지 못하였다 (도 9).
- [0226] 화합물 63 (64 mg/kg, s.c.)의 신속한 치료는 파클리탁셀에 의해 유도된 기계적 이질통의 발현을 억제하였다 (Fig. 9).
- [0227] **I) 파클리탁셀-비히클로 처리된 마우스의 뒷발 회피 역치력에 미치는 화합물 63의 효과.**
- [0228] 동물들에게 제1일부터 제5일까지 파클리탁셀 비히클을 하루 한번 복강 투여하고 제10일에 화합물 63 또는 식염수를 1회 피하주사하였다. 뒷발 회피의 역치력을 파클리탁셀 비히클을 최초로 주사하기 3일 전 (PRE)와 주사한 후 제10일에 각각의 동물에서 기록하였다. 같은 날, 발 회피 잠복기를 화합물 63 또는 식염수를 주사하기 직전 (시간 0) 및 주사 후 여러 시간대 (30, 60, 90, 120 및 180분)에 기록하였다. 예상된 바와 같이, 파클리탁셀-비히클로 처리된 동물들 중 어떤 그룹에서도, 파클리탁셀-비히클을 최초로 투여한 후 제10일에 평가하였을 때 기계적 이질통이 발현되지 않았다 (즉, 이들은 뒷발 회피를 유도하는데 필요한 역치력의 감소를 나타내지 않았다) (도 10).
- [0229] 파클리탁셀-비히클을 최초로 주사한 후 제10일째에 화합물 63 (64 mg/kg, s.c.)을 1회 피하 주사한 것은 이들 대조군 동물들의 기계적 응답에 아무런 영향도 미치지 못하였다 (도 10).
- [0230] **J) 야생형 마우스 및 시그마-1 수용체 녹아웃 마우스에 있어서 파클리탁셀 및 파클리탁셀-비히클의 효과.**
- [0231] 동물들을 제1일부터 제5일까지 파클리탁셀 (2 mg/kg) 또는 그의 비히클로 하루 한번 복강 투여하였다. 다이나믹 발바닥 촉각계 (Dynamic Plantar Aesthesiometer)를 이용하여 뒷발 회피의 역치력(threshold force)을 파클리탁셀 또는 그의 비히클을 최초로 주사하기 3일 전 (PRE) 및 주사 후 여러 날에 기록하였다. 파클리탁셀 처리 전 (PRE)의 뒷발 회피 역치력은 야생형 마우스와 시그마-1 녹아웃 마우스에 있어서 매우 유사하였다 (도 11).
- [0232] 파클리탁셀의 최초 투여 후 제7일부터 제10일까지 야생형 마우스에서는 발 회피 역치력이 유의적으로 감소하였다 (도 11). 이와 대조적으로,  $\sigma_1$  수용체 녹아웃 마우스에 있어서는 파클리탁셀 치료에 의한 발 회피 역치력의 유의적인 변화가 없었다 (도 11). 따라서,  $\sigma_1$  수용체가 없는 동물들은 파클리탁셀에 의해 유도되는 기계적 이질통을 경험하지 않았거나 및/또는 이러한 이질통이 발병하지 않았다.
- [0233] 야생형 마우스와  $\sigma_1$  수용체 녹아웃 마우스의 기계적 역치는 파클리탁셀-비히클투여 전(PRE)과 투여 후에 있어서 유의적으로 다르지 않았다 (도 12). 이들 데이터는  $\sigma_1$  수용체 녹아웃 마우스가 기계적인 점상 자극 (mechanical punctate stimulus)에 정상적으로 반응할 수 있음을 가리킨다.
- [0234] **실시예 3. 옥살리플라틴에 의해 유도된 래트의 신경병의 만성 모델에 있어서 화합물 63의 예방적 및 치료적 항 이질통 효과의 평가.**
- [0235] **일반 절차**
- [0236] 실험상 개시 무렵 (D-2에 화합물을 최초 투여함) 무게가 136-139 g인 60 마리의 수컷 스프라그-다울리종 래트 (CERJ, France)를 이용하였다. 온도 (19.5°C - 24.5°C) 및 상대습도(45 % - 65 %)가 조절되고, 12 시간의 명주 기/암주기를 갖는 방에서 래트들을 키우고, 표준 펠렛화 실험실용 사료와 물을 연구 기간 내내 자유롭게 먹을 수 있도록 하였다.
- [0237] 동물들을 케이지 하나 당 3마리 또는 4마리씩 넣고 테스트 전에는 항상 4일의 적응 기간을 두었다. 각각의 래트의 꼬리에 식별 마크를 달았다.
- [0238] 옥살리플라틴 비히클로서 증류수를 사용하였다. 0.5% 히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC)를 화합물 63 비히클로서 이용하였다.
- [0239] 주데이터 처리 시스템: SigmaStat 소프트웨어(version 3.5, SPSS Science Software, Erkrath GmbH)



- [0240] 이 연구에는 각 그룹 당 10마리의 래트로 이루어진 6개의 그룹을 이용하였다:
- [0241] ● 그룹 1: 0.5% HPMC, i.p. (테스트된 화합물 비히클) / 증류수, i.p. (옥살리플라틴 비히클) (n=10)
- [0242] ● 그룹 2: 0.5% HPMC, i.p. (테스트된 화합물 비히클) / 옥살리플라틴 3mg/kg, i.p. (n=10)
- [0243] ● 그룹 3: 화합물 63 40 mg/kg, i.p. (BID x 18) / 옥살리플라틴 3 mg/kg, i.p. (n=10)
- [0244] ● 그룹 4: 화합물 63 20 mg/kg, i.p. (매일 x 8) / 옥살리플라틴 3 mg/kg, i.p. (n=10)
- [0245] ● 그룹 5: 화합물 63 40 mg/kg, i.p. (매일 x 8) / 옥살리플라틴 3 mg/kg, i.p. (n=10)
- [0246] ● 그룹 6: 화합물 63 80 mg/kg, i.p. (매일 x 8) / 옥살리플라틴 3 mg/kg, i.p. (n=10)
- [0247] 0.5% HPMC, 화합물 63 및 옥살리플라틴을 복강내로 주사하였다 (10 ml/kg). 모든 처치가 가능한 경우, 코드된 순서로 모든 치료제를 투여하였다.
- [0248] 화합물 63 제제는 매일 갓 조제한 것을 사용하였고 이 제제는 하루 2회 처리되는 그룹의 경우 오전과 오후에 사용하였다. 이들 2회의 투여 사이에는, 제제를 +4℃로 유지하였다.
- [0249] 옥살리플라틴 (3 mg/kg, i.p.)을 일주일에 3회, 즉 0, 2, 4, 7, 9, 11 및 14일(D) 에 반복하여 복강주사함으로써 (7회 주사, 총 투여량 = 21 mg/kg, i.p.), 만성 말초신경병을 유도하였다.
- [0250] 치료 도중 화합물 63으로 동물들을 2회 (즉, D8 및 D15) 테스트하고 치료 완료 후 24시간 후에 화합물 63으로 1회 (즉 D16) 테스트하였다.
- [0251] 화합물 63의 예방 효과를 평가하기 위하여, 옥살리플라틴 3 mg/kg을 최초로 복강 투여하기 2일 전부터 (D-2) 옥살리플라틴의 최종 주사 다음날(D15)까지, 상기 화합물을 복강내로 투여하였다 (10 ml/kg).
- [0252] 화합물 63의 치료 효과를 평가하기 위하여, 최초 테스트일 (D8)부터 옥살리플라틴의 최종 주사 다음날 (D15)까지, 상기 화합물(10 ml/kg)을 복강 내로 투여하였다. 옥살리플라틴으로 치료한 그룹에 속하는 동물들에게는 최초 테스트일 (D8)부터 옥살리플라틴의 최종 주사 다음날 (D15)까지 상기 화합물 63 비히클 (0.5% HPMC, 10 ml/kg)을 매일 투여하였다.
- [0253] 매일 치료하는 동안, 화합물 63과 0.5% HPMC는 오전에 투여하는 반면, 옥살리플라틴은 오후에 투여하였다.
- [0254] 화합물 63으로 하루 두번 처리되는 동물 그룹의 경우, 이들 2회의 투여 사이의 간격은 8 시간이었다. 옥살리플라틴으로 치료하는 날에는, 동물들에게 옥살리플라틴을 주사하기 30분 전에 화합물 63을 투여하였다.
- [0255] 테스트하는 날 (즉, D8, D15)에는, 화합물 63 및 0.5% HPMC를 테스트하기 30분 전에 투여하였다.
- [0256] D8, D15 및 D16에 열에 의한 비통각성 자극(thermal non-nociceptive stimulation: 아세톤 테스트)에 대한 응답을 측정함으로써 냉이질통을 평가하였다.
- [0257] 아세톤 테스트를 이용하여 냉이질통을 평가하였다. 이 테스트에서는, 양뒷발의 발바닥 표면에 아세톤 방울을 가한 후 뒷발 회피 잠복시간 (반응 시간)을 측정하고 반응 강도를 점수화하였다 (콜드 점수).
- [0258] 아세톤을 가한지 20초 (컷오프) 이내에, 아세톤의 냉각 효과에 대한 반응 시간을 측정하였다. 아세톤에 대한 반응 역시 다음의 4점 스케일로 등급화하였다: 0 (무반응); 1 (신속한 회피, 발을 털기); 2 (발의 회피 연장 또는 심한 털기); 3 (핥거나 깨물면서 발을 반복적으로 털기).
- [0259] 각각의 실험 그룹에 있어서, 결과를 다음과 같이 나타내었다:
- [0260] - 발 반응을 이끌어내는데 소요된, 초단위로 표시되는 시간으로서 정의되는 **반응 시간** (각각의 래트에 대한 6회 측정분의 평균값  $\pm$  SEM).
- [0261] - 각각의 래트에 대한 6개 점수의 합산  $\pm$ SEM으로 정의되는 **누적 콜드 점수**. 최소 점수는 0이고 (6회의 시도 동안 반응이 전혀 없는 경우), 가능한 최대 점수는 18 (6회 시도할 때마다 매번 발을 반복적으로 털고 핥거나 깨무는 경우)이다.
- [0262] 치료 그룹과 비히클-처리 그룹 간의 통계적 유의성을 Two-way Repeated Measures ANOVA on Ranks에 의해 측정하고, F값이 유의적인 경우에는 그에 이어서, SigmaStat 소프트웨어를 이용하여 적절한 사후비교(본페로니 테스트: Bonferroni test)를 실시하였다. 유의 수준은  $p < 0.05$ 였다. SigmaStat 소프트웨어를 이용하여 통계 분석

을 실시하였다.

[0263] **\*옥살리플라틴에 의해 유도된 내이질통에 대한 결과**

[0264] **A) 아세톤 테스트 / 반응 시간**

[0265] 도 13 및 14에 도시된 바와 같이, 시간 경과 동안 0.5% HPMC/옥살리플라틴-처리된 그룹에 있어서는 아세톤 적용 후 발회피 반응 시간이 유의적으로 감소된 것에 의해 입증되는 바와 같이 옥살리플라틴은 내이질통을 유도하였다. 이러한 감소는 HPMC/증류수-처리 그룹과 비교할 때 D8(-19%,  $p < 0.01$ )부터 D15 (-37%,  $p < 0.001$ )까지 그리고 D16 (-36%,  $p < 0.001$ )에서 진행성이었고 유의적인 것이었다.

[0266] **A.1.) 화합물 63에 의한 예방적 치료**

[0267] D-2부터 D15까지 화합물 63을 하루 두 번 40 mg/kg으로 복강내 투여하자 도 13에 도시된 바와 같이 시간 경과 동안 이로운 효과가 유도되었다. D8(제8일)에, 이 효과는 덜 현저하였으나 D15와, 화합물 63을 이용한 처리가 종결된 지 24시간 후엔 D16에 이 효과는 통계학적으로 존재하였다.

[0268] **A.2.) 화합물 63을 이용한 치유적 치료**

[0269] 동물들에게 D8, 최초 테스트일에 화합물 63을 20 mg/kg, 40 mg/kg 및 80 mg/kg의 양으로 먼저 복강내로 투여한 다음, D15 (마지막 투여일)까지 이러한 처치를 매일 실시하였다. 이 실험 조건 (도 14)에서, 투여량과 관련된 효과가 관찰되었다. 실제로, 최소 투여량 (즉, 20 mg/kg, i.p.)에서는 연구내내 낮은 효과가 유도되었다. 그러나, 중간 투여량 (즉, 40 mg/kg, i.p.)은 연구 내내 중간 정도의 효과를 유도하였다.

[0270] 최고 투여량(즉, 80 mg/kg, i.p.)의 경우, 0.5% HPMC / 옥살리플라틴-처리 그룹 ( $19.1 \pm 0.3$  sec vs  $14.7 \pm 0.9$  sec,  $p < 0.001$ )에서 관찰된 것에 비해 발 회피 반응시간이 훨씬 유의적으로 증가하였다. D8에 관찰된 이러한 이로운 효과는 D15 ( $17.5 \pm 0.5$  sec vs  $11.5 \pm 1.6$  sec,  $p < 0.01$ ) 및 D16 ( $15.5 \pm 1.0$  sec vs  $11.5 \pm 0.9$  sec,  $p < 0.05$ )에도 통계적으로 유지되었다.

[0271] **B) 아세톤 테스트 / 누적 콜드 점수**

[0272] D8에, 도 15 및 도 16에 도시된 바와 같이, 옥살리플라틴은 누적 콜드 점수의 극적인 증가를 유도하였는데, 이는 발 회피 반응 시간의 감소와 고도로 연관된 것이다. 계속된 옥살리플라틴 처리로 인해, 누적 콜드 점수는 D15 에 최대 효과에 도달하였고 ( $7.0 \pm 1.2$  vs  $1.4 \pm 0.4$ ,  $p < 0.001$ ), D16에도 통계적으로 유의하게 유지되었다 ( $6.7 \pm 0.9$  vs  $1.3 \pm 0.4$ ,  $p < 0.001$ ).

[0273] **B.1.) 화합물 63의 예방적 치료**

[0274] 발 회피 반응 시간에서 관찰되는 바와 같이, 화합물 63을 40 mg/kg으로 D-2부터 D-15까지 하루 2번 복강 주사하자, HPMC/옥살리플라틴-처리 그룹에서 얻어진 값보다, HPMC/증류수-처리 그룹에서 관찰되는 값들에 더 유사한 누적 콜드 점수 값을 나타내는 유리한 효과를 유도하였다 (D8에  $2.3 \pm 0.6$ ; D15에  $3.0 \pm 0.6$  및 D16에  $3.5 \pm 0.7$ ) (도 15).

[0275] **B.2.) 화합물 63의 치유적 효과**

[0276] D8부터 D15까지 20 mg/kg, 40 mg/kg 및 80 mg/kg의 양으로 화합물 63을 복강내로 투여하자 누적 콜드 점수에 있어서 역시 투여량과 관련된 효과가 유도되었다 (도 16).

[0277] D8에, 화합물 63의 최소 투여량 (즉, 20 mg/kg, i.p.)은 낮은 효과를 나타낸 반면 ( $4.3 \pm 0.6$ ), 최고 투여량 (즉, 80 mg/kg, i.p.)은 누적 콜드 점수를 매우 유의적으로 감소시켰다 ( $1.0 \pm 0.4$  vs  $5.0 \pm 0.8$ ,  $p < 0.001$  0.5% HPMC / 옥살리플라틴-처리 그룹과 비교함). D15에, 항이질통 효과는 최고 투여량으로 유지되었고 ( $1.8 \pm 0.3$ ,  $p < 0.001$ ), 화합물 63을 마지막으로 주사한지 24시간 후에는 D16에는 항이질통 효과가 약간만 감소하였다 ( $3.1 \pm 0.6$ ,  $p < 0.05$ ).

[0278] \*중간 투여량 (즉, 40 mg/kg, i.p.)의 경우, HPMC/증류수 처리 그룹에서 얻어진 값과 HPMC/옥살리플라틴-처리 그룹에서 얻어진 값에 의해 경계지어지는 누적 콜드 점수 값의 중간 효과를 유도하였으며, 이는 발 회피 반응 시간으로 관찰되는 바와 같다 (도 16).

[0279] **실시예 4. 래트에 대한 시스플라틴 유도형 신경병의 만성 모델에 있어서 화합물 63의 예방적 효과 및 치유적 항이질통 효과의 평가.**

[0280] **일반 절차**

[0281] 수컷 위스타종 래트 (250-300 g)를 Harlan-Iberica (Barcelona, Spain)로부터 구득하였다. 본 발명자들의 실험실에 도착 후, 이 동물들을 주변 조건이 제어된 (온도= 20℃; 습도=60%), 12시간의 명주기/12시간의 암주기 (08:00시에 불을 켜고 20:00시에 불을 끈다) 표준 투명 케이지 (40 x 28 x 25 cm)에 넣었다. 동물들은 수돗물과 표준 실험실용 래트 사료(Harlan-Iberica, Barcelona, Spain)를 자유롭게 먹을 수 있도록 하였다.

[0282] 실험에 앞서, 래트들을 분리 적응시켰다. 래트들에게 5주일 동안 1주일에 한번 시스플라틴 (1 mg/kg) + 비히클 (신속 치료를 위한 대조군) 또는 시스플라틴 (1 mg/kg) + 화합물 63 (25 mg/kg)을 복강 주사하였다. 마지막 주일 (제36일)에 대조군 그룹에게 64 mg/kg의 화합물 63을 급성 투여하였다.

[0283] 시스플라틴 투여 전 (기저:basal) 및 각각의 실험 주일 말기 (w1, w2, w3, w4)에 기계적 이질통을 평가하였다. 화합물 63 (w5)의 급성 평가를 위해, 약물을 투여한지 50분 후에 기계적 이질통을 평가하였다. 이 때, 투명한 플라스틱 케이지의 상승된 철망 위에 래트들을 개별적으로 올려 놓고 적어도 10분간 테스트 환경에 적응시켰다. 평가 2일 전에도 이 환경에 대한 적응을 실시하였다. 메쉬로 된 바닥 아래로부터 뒷발 각각의 발바닥에 고정된 von Frey Hairs (0.9, 1.4, 2.1, 2.5, 3, 4, 5.5, 7.5, 8, 10.5, 13, 14, 15, 17, 25, 27, 32 및 40 g)을 적용하였다. 각각의 자극은 대략 1초간 지속하였고 자극과 자극 간의 시간 간격은 약 3초였다. 자극에 대해 오직 강력하고 즉각적인 회피 반응만을 기록하였다. 각 모노필라멘트 (한울:monofilament)를 이용한 5회 연속 시도로부터 3회 이상 회피반응이 관찰된 경우 포지티브한 결과인 것으로 고려하였다. 기계적 이질통은 기계적 자극에 의해 야기된 von Frey 헤어 역치의 유의적인 감소로서 정의하였다.

[0284] **시스플라틴에 의해 유도된 기계적 이질통의 결과**

[0285] **화합물 63의 급속 처리**

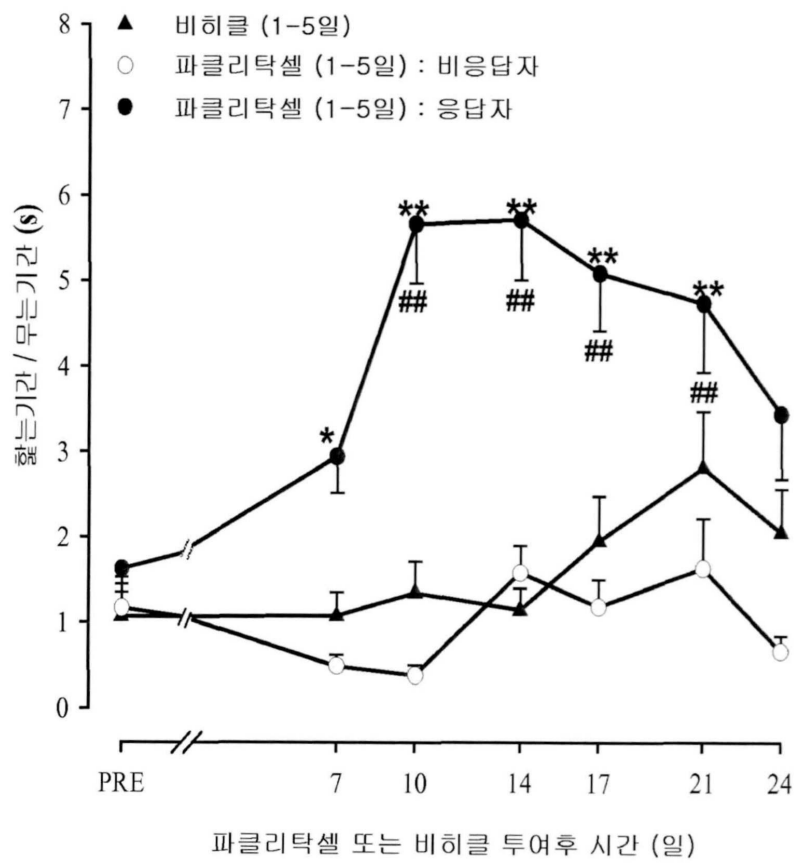
[0286] 예상된 바와 같이, 일주일에 한번 시스플라틴을 투여하자 제3주와 제4주에 깨끗하였던 대조군 그룹에서 von Frey 압력 반응의 점진적이고 유의적인 감소가 유도되었다. 제5주에 64 mg/kg의 화합물 63을 급속 투여하자 시스플라틴에 의해 유도된 효과가 기저 수준으로 역전되었다 (도 17).

[0287] **화합물 63을 이용한 예방적 처리**

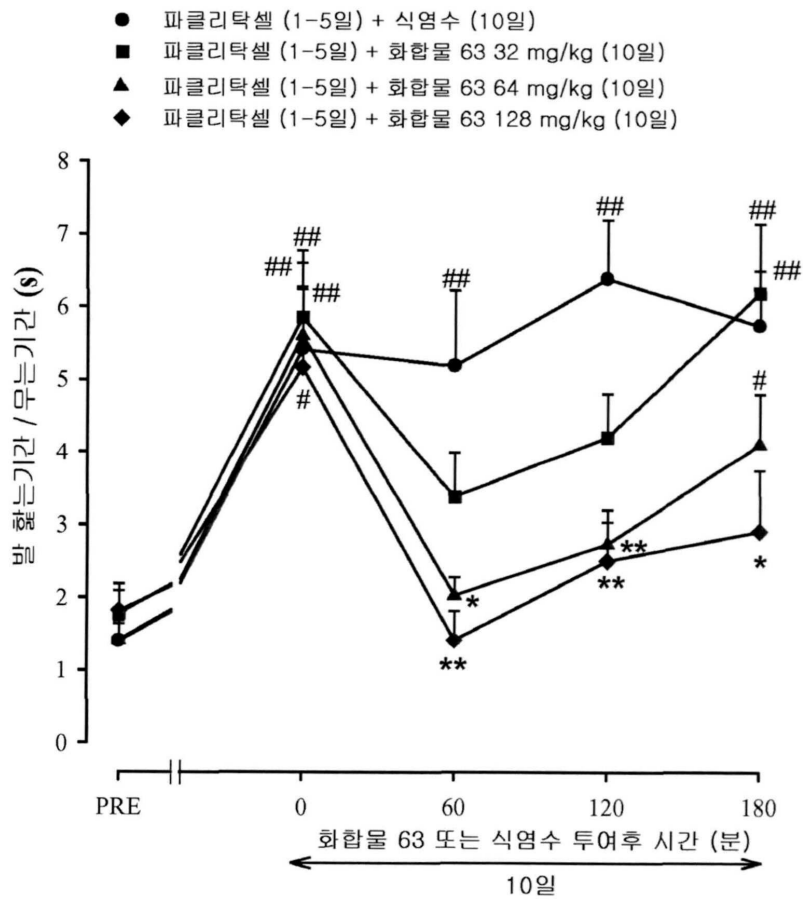
[0288] 5주일 동안 1주일에 한번씩 시스플라틴을 투여하자 von Frey 압력 반응의 감소가 유도되었다. 제5주에 마지막으로 시스플라틴 투여한 후, 이 변수는 제8주에기저 수준으로 회복되었다. 흥미롭게도, 1주일에 하루, 하루에 두 번, 25 mg/kg의 화합물63의 공동투여에 의하여, 시스플라틴이 투여된 날과 같은 날에는, 시스플라틴에 의한 기계적 이질통의 발달이 방지되었다. 이러한 결과들은 화합물 63이 말초 신경병의 래트 모델에 이어서 시스플라틴에 의해 유도된 기계적 이질통의 발달을 예방해준다는 것을 가리키는 것이다 (도 18).

도면

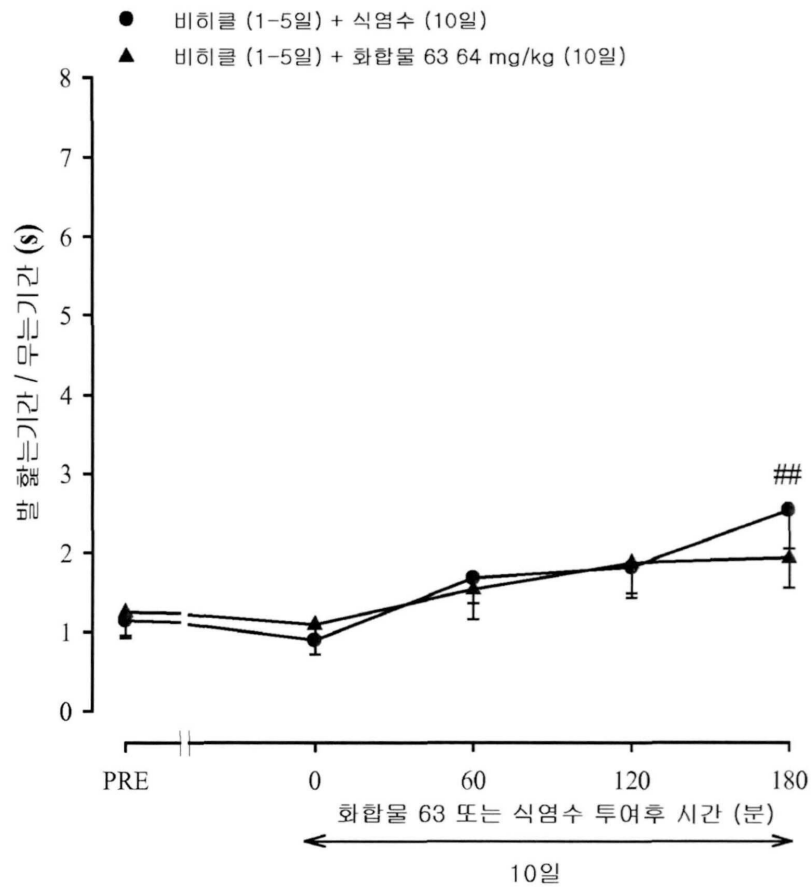
도면1



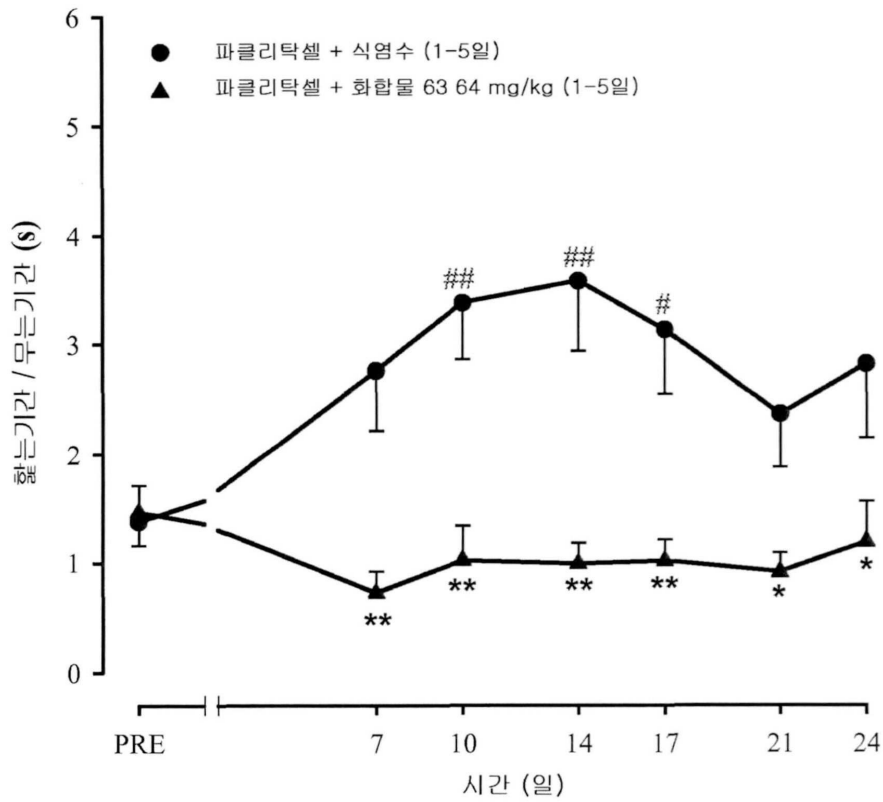
도면2



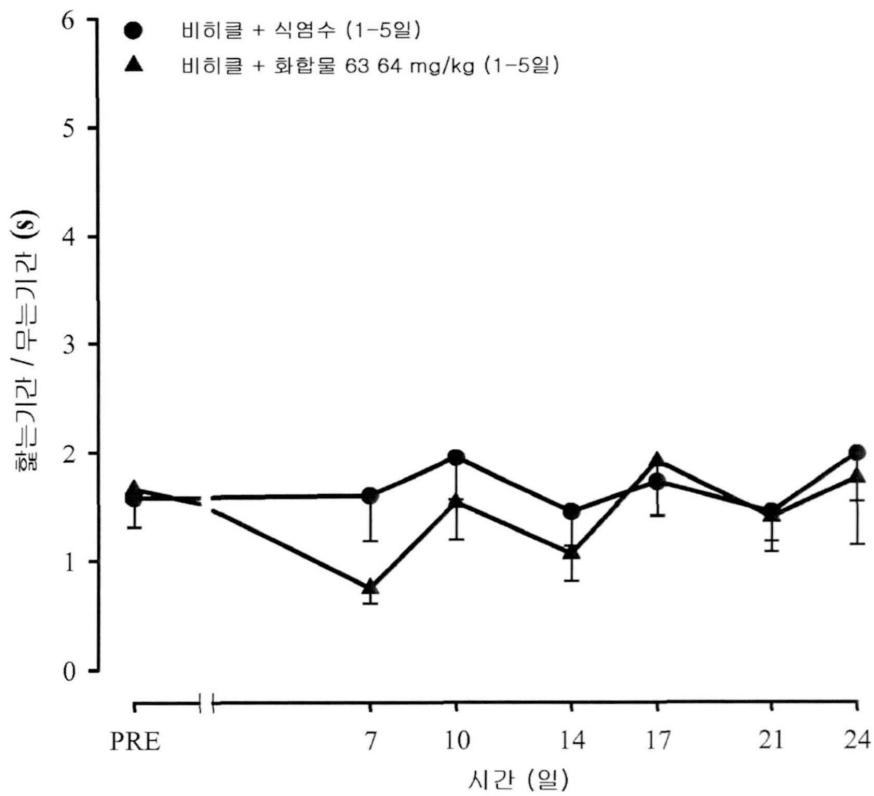
도면3



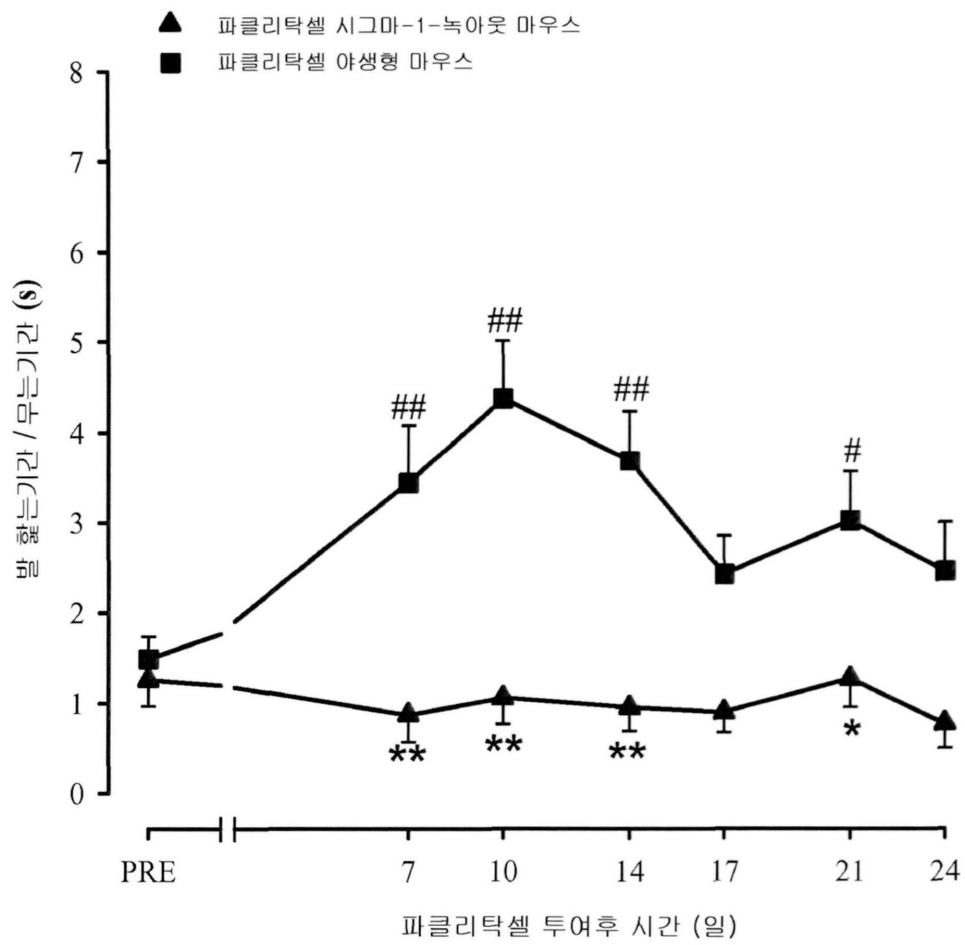
도면4



도면5

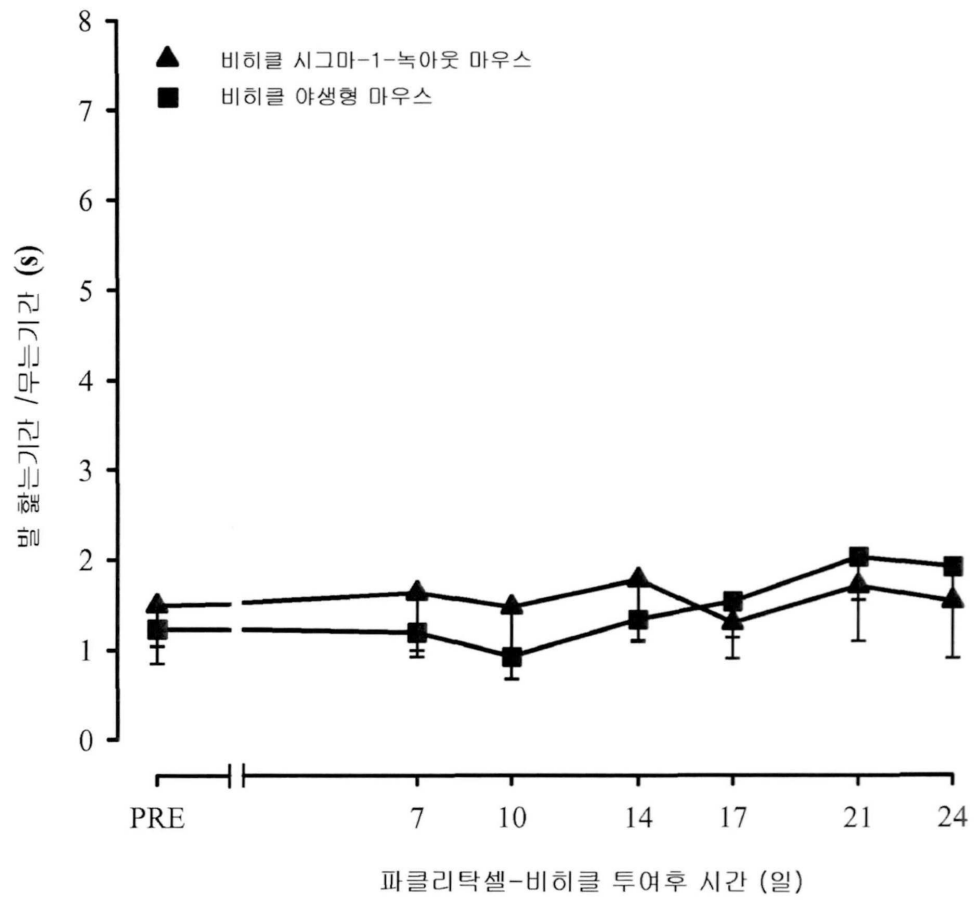


도면6

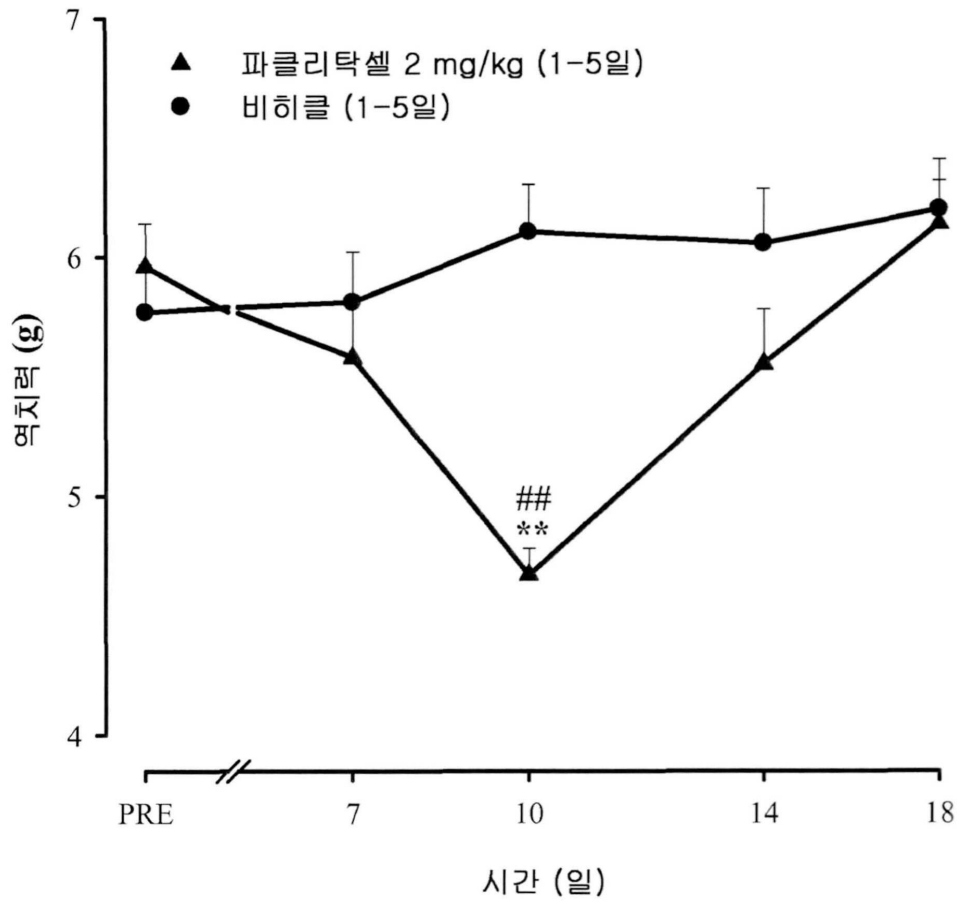




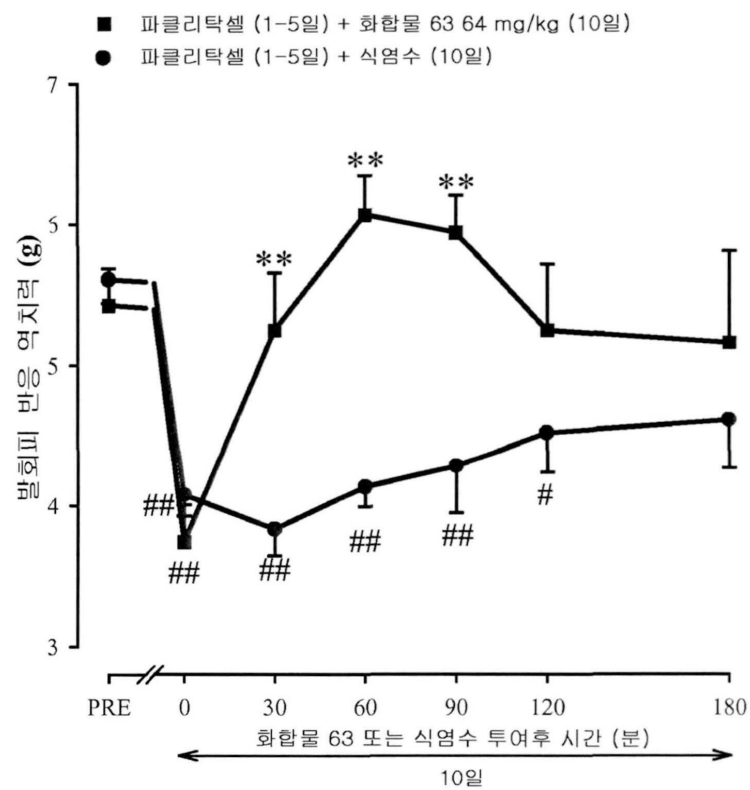
도면7



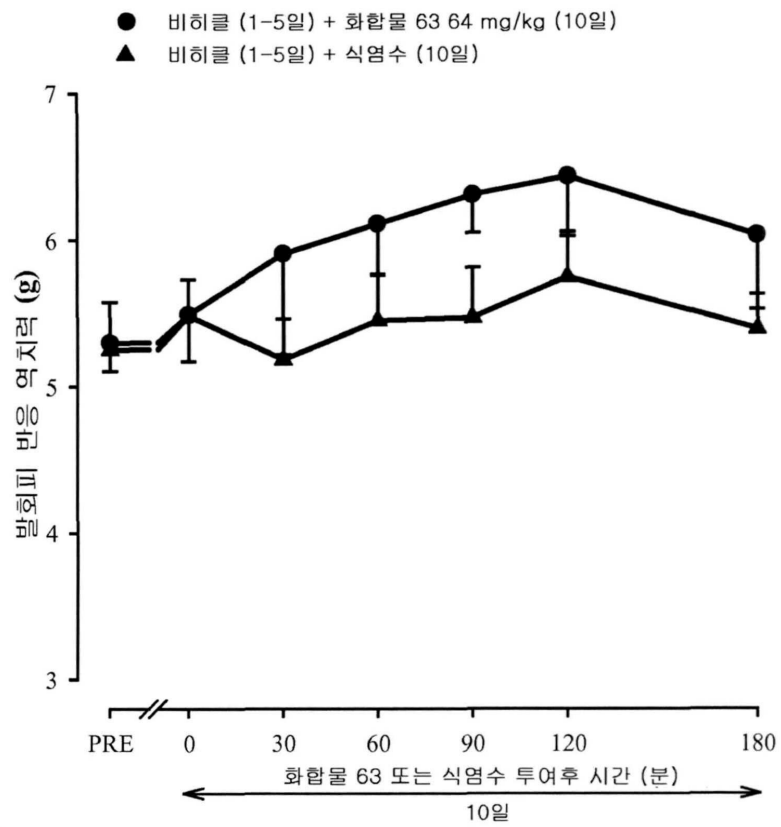
도면8



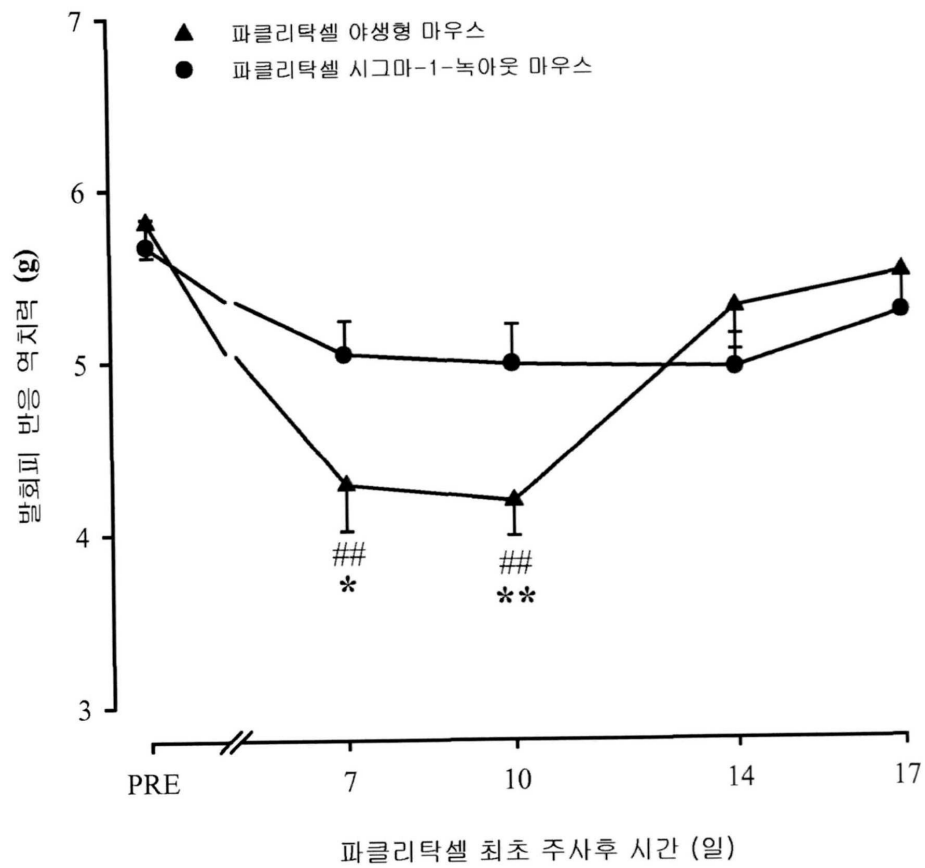
도면9



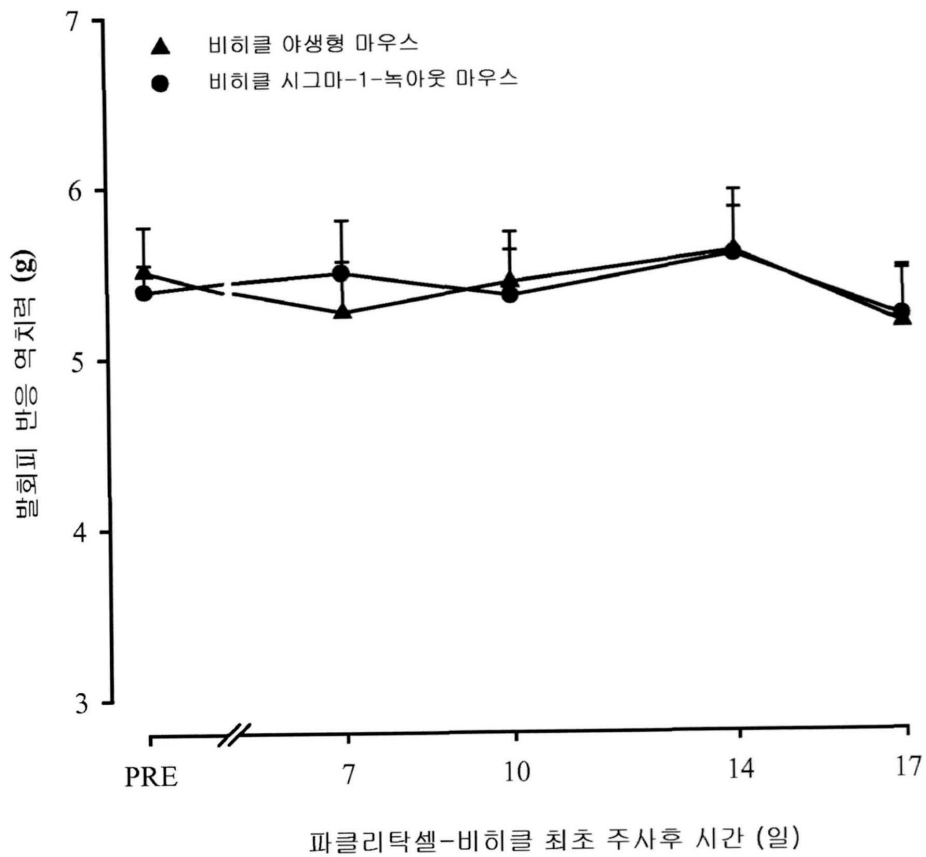
도면10



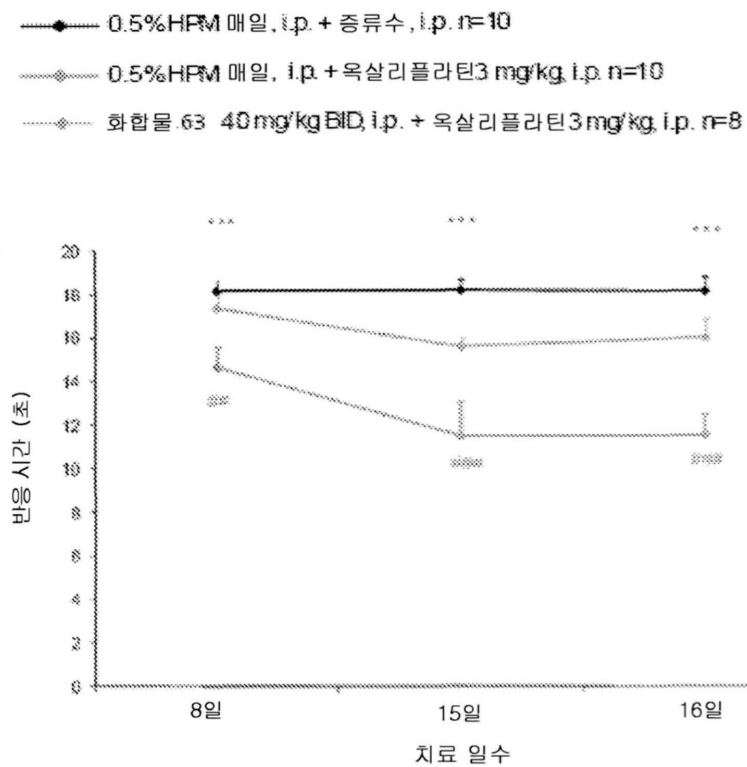
도면11



도면12

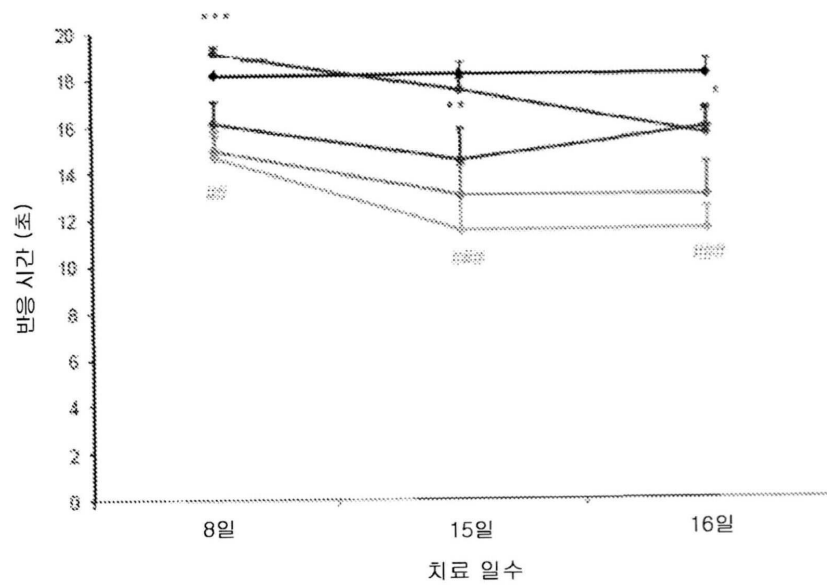


도면13

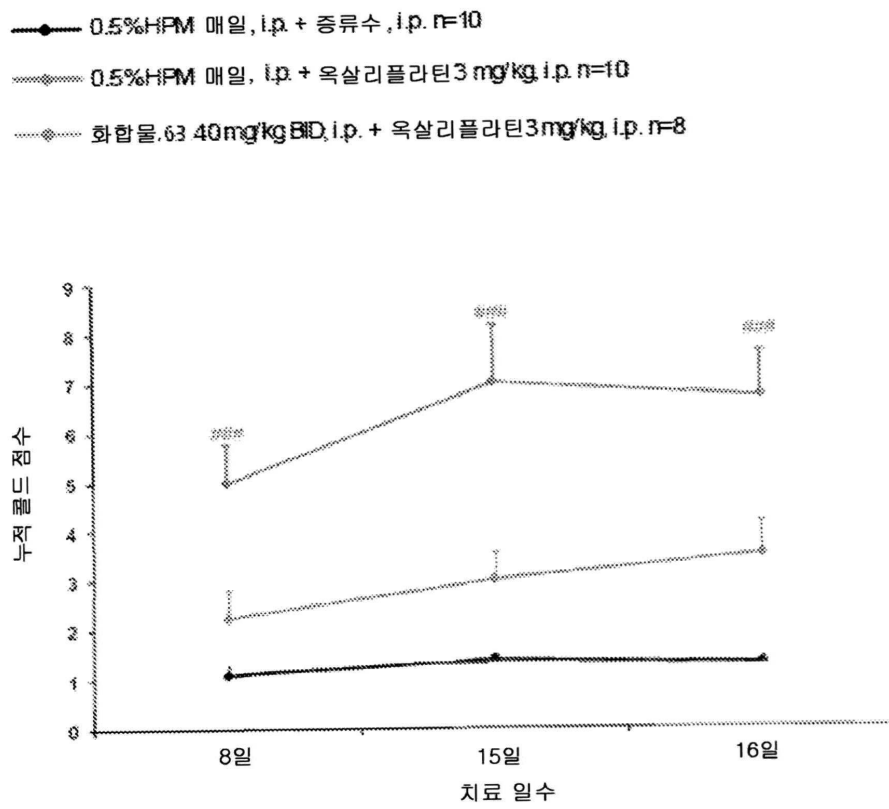


도면14

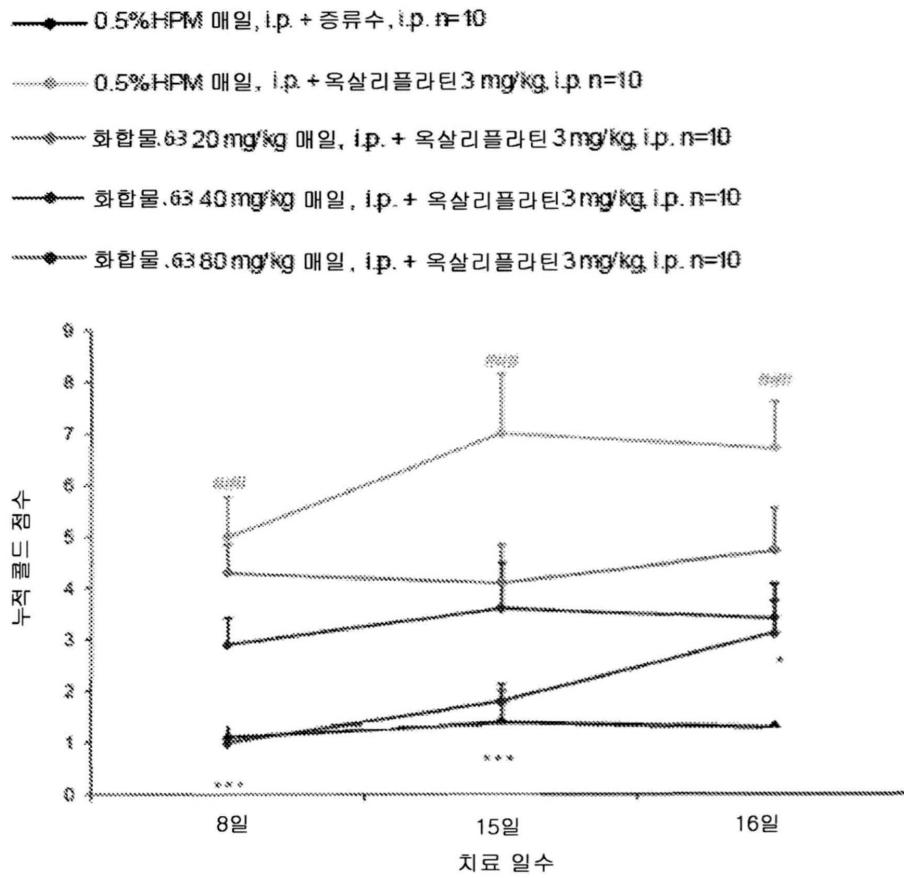
- ◆— 0.5%HPM 매일, i.p. + 증류수, i.p. n=10
- ◇— 0.5%HPM 매일, i.p. + 옥살리플라틴 3mg/kg, i.p. n=10
- ◇— 화합물 63 20mg/kg 매일, i.p. + 옥살리플라틴 3mg/kg, i.p. n=10
- ◆— 화합물 63 40mg/kg 매일, i.p. + 옥살리플라틴 3mg/kg, i.p. n=10
- ◆— 화합물 63 80mg/kg 매일, i.p. + 옥살리플라틴 3mg/kg, i.p. n=10



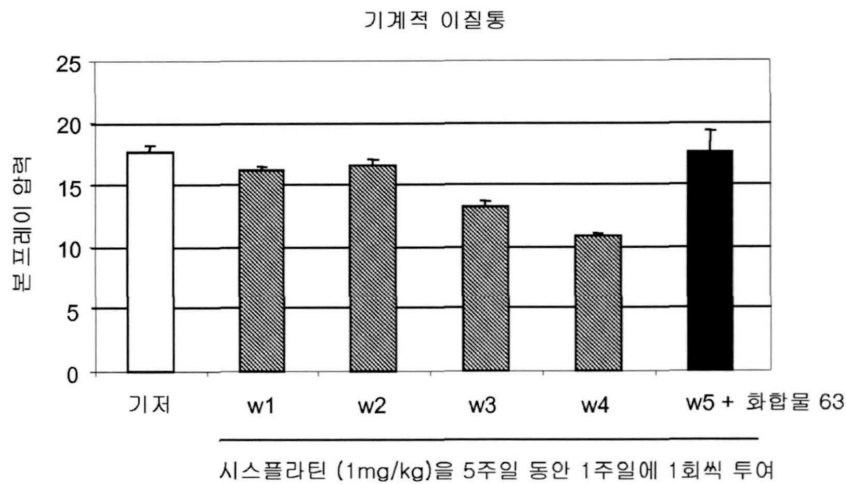
도면15



도면16



도면17





도면18

