



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

A61K 31/165 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 38/16 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0045271

(43) 공개일자 2007년05월02일

(21) 출원번호 10-2007-7004178

(22) 출원일자 2007년02월22일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년02월22일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/009067

(87) 국제공개번호 WO 2006/021412

국제출원일자 2005년08월22일

국제공개일자 2006년03월02일

(30) 우선권주장 04020402.6 2004년08월27일 유럽특허청(EPO)(EP)
60/604,810 2004년08월27일 미국(US)

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

(72) 발명자 베이로이테르 베티나
독일 40219 뒤셀도르프 바이헤르쉬트라세 6
스티르 토마스
독일 40789 몬하임 마리에-쿠리에-쉬트라세 24

(74) 대리인 리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 골암 통증, 화학요법- 및 뉴클레오시드- 유도 통증의치료를 위한 펩티드 화합물의 용도

(57) 요약

본 발명은 일 군의 펩티드 화합물의 종양 통증, 특히, 골암 통증, 화학요법-유도 통증 및 뉴클레오시드-유도 통증을 치료하기 위한 용도에 관한 것이다.

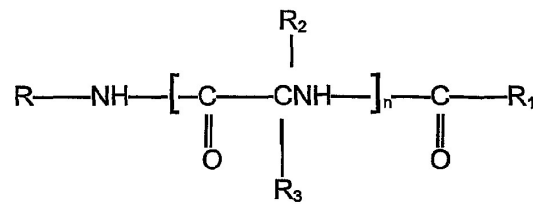
대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 식 (Ib)를 갖는 화합물로서:



식 (Ib)

상기에서,

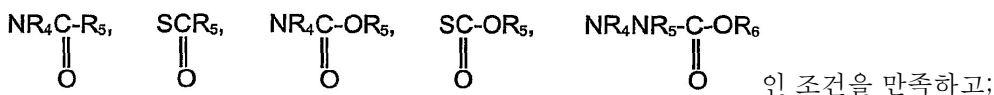
R은 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아릴, 아릴 저급 알킬, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 저급 알킬, 저급 알킬 헤테로시클릭, 저급 시클로알킬 또는 저급 시클로알킬 저급 알킬이고, R은 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 흡인기 및/또는 하나 이상의 전자 공여기로 치환되며;

R₁은 수소 또는 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아릴 저급 알킬, 아릴, 헤테로시클릭 저급 알킬, 저급 알킬 헤테로시클릭, 헤테로시클릭, 저급 시클로알킬, 저급 시클로알킬 저급 알킬이며, 각각 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기로 치환되며; 및

R₂ 및 R₃은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아릴 저급 알킬, 아릴, 할로, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 저급 알킬, 저급 알킬 헤테로시클릭, 저급 시클로알킬, 저급 시클로알킬 저급 알킬, 또는 R₂ 및 R₃은 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 흡인기 및/또는 하나 이상의 전자 공여기로 치환될 수 있는 것인 Z-Y이며; 상기 R₂ 및 R₃에서 헤테로시클릭은 푸릴, 티에닐, 피라졸릴, 피롤릴, 메틸피롤릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피페리딜, 피롤리닐, 피페라지닐, 퀴놀릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이소퀴놀릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 모르폴리닐, 벤조사졸릴, 테트라히드로푸릴, 피라닐, 인다졸릴, 푸리닐, 인돌리닐, 피라졸린디닐, 이미다졸리닐, 이마다졸린디닐, 피롤리디닐, 푸라자닐, N-메틸인돌릴, 메틸푸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리딜, 예폭시, 아지리디노, 옥세타닐, 아제티디닐 또는, 상기 헤테로시클릭에 N이 존재하는 경우, 그의 N-옥시드이고

Z는 O, S, S(O)_a, NR₄, NR₆', PR₄ 또는 화학 결합이며;

Y는 수소, 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 할로, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 저급 알킬, 저급 알킬 헤테로시클릭이고, Y는 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기로 치환될 수 있고, 상기 헤테로시클릭은 R₂ 또는 R₃에서와 동일한 의미를 가지며, Y는 할로이면, Z는 화학결합이거나, 또는 함께 취해진 ZY는 NR₄NR₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, OPR₄R₅, PR₄OR₅, SNR₄R₇, NR₄SR₇, SPR₄R₅, PR₄SR₇, NR₄PR₅R₆, PR₄NR₅R₇ 또는 N⁺R₅R₆R₇,



R₆'는 수소, 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 흡인기 또는/및 하나 이상의 전자 공여기로 치환될 수 있는 저급 알킬, 저급 알케닐, 또는 저급 알키닐이며;

R₄, R₅ 및 R₆는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 저급 알케닐, 또는 저급 알키닐이고, 상기에서 R₄, R₅ 및 R₆는 독립적으로 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 흡인기 또는/및 하나 이상의 전자 공여기로 치환될 수 있고; 및

R₇은 R₆ 또는 COOR₈ 또는 COR₈이며, 상기 R₇은 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 흡인기 또는/및 하나 이상의 전자 공여기로 치환될 수 있고;

R_8 은 수소 또는 저급 알킬, 또는 아릴 저급 알킬이며, 상기 아릴 또는 알킬기는 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 흡인기 또는/및 하나 이상의 전자 공여기로 치환될 수 있고; 및

n 은 1-4이고; 및

a 는 1-3인 식 (Ib)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 중앙 통증, 화학요법 유도 통증 또는/및 하나 이상의 뉴클레오시드 또는/및 하나 이상의 뉴클레오시드 유사체에 의해 유도된 통증의 예방, 경감 또는/및 치료에 유용한 약학적 조성물의 제조에서의 용도.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 중앙 통증은 AIDS와 관련된 중앙 통증, 골암 통증, 골, 내장, 연 조직 또는 신경에 대한 침투 또는 압력에 의한 중앙 진행 동안 발생하는 통증, 전이-유도 통증, 전이-유도 골암 통증, 또는/및 유방암, 전립선암 또는 폐암 환자들에서 전이성 질환에 의해 유도되는 통증이고, 상기 화학요법-유도 통증은 화학요법-유도 신경병성 통증, 빈카 알칼로이드-유도 통증, 또는/및 빈크리스틴-유도 통증이며, 상기 뉴클레오시드- 또는/및 뉴클레오시드 유사체-유도 통증은 뉴클레오시드 또는/및 뉴클레오시드 유사체에 의해 유도되는 통증성 말초 신경병, 항종양 또는/및 항-바이러스 뉴클레오시드 유사체에 의해 유도되는 통증, AIDS 치료법에서의 항 바이러스성 뉴클레오시드 유사체에 의해 유도되는 통증, 또는/및 AZT, ddC, ddI 또는/및 d4T에 의해 유도되는 통증인 것인 용도.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 R_2 및 R_3 중 하나는 수소인 것인 용도.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 n 은 1인 것인 용도.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R_2 및 R_3 중 하나는 수소이고, 상기 n 은 1인 것인 용도.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R 은 아릴 저급 알킬이고 상기 R_1 은 저급 알킬인 것인 용도.

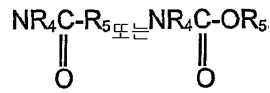
청구항 7.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R_2 및 R_3 은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 또는 ZY이고;

상기 Z는 O, NR_4 또는 PR_4 이며;

상기 Y는 수소 또는 저급 알킬이고;



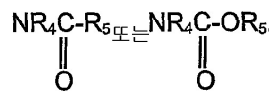
상기 ZY는 $\text{NR}_4\text{NR}_5\text{R}_7$, NR_4OR_5 , ONR_4R_7 , 인 것인 용도.

청구항 8.

제7항에 있어서, 상기 R_2 는 수소이고 상기 R_3 은 저급 알킬 또는 ZY이며;

상기 Z는 O, NR_4 또는 PR_4 이고;

상기 Y는 수소 또는 저급 알킬이며;



상기 ZY는 $\text{NR}_4\text{NR}_5\text{R}_7$, NR_4OR_5 , ONR_4R_7 , 인 것인 용도.

청구항 9.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R_2 는 수소이고 상기 R_3 은 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 또는/및 하나 이상의 전자 흡인기로 치환될 수 있는 저급 알킬, NR_4OR_5 , 또는 ONR_4R_7 인 것인 용도.

청구항 10.

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R_3 은 미치환이거나 또는 히드록시 또는 저급 알콕시로 치환될 수 있는 저급 알킬, NR_4OR_5 , 또는 ONR_4R_7 이며, 상기 R_4 , R_5 및 R_7 은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고, 상기 R은 아릴 저급 알킬이며, 상기에서 아릴기는 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 흡인기로 치환될 수 있고 상기 R_1 은 저급 알킬인 것인 용도.

청구항 11.

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아릴은 페닐이고 미치환이거나 또는 할로로 치환된 것인 용도.

청구항 12.

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은

(R)-2-아세트아미도-N-벤질-3-메톡시-프로피온아미드;

O-메틸-N-아세틸-D-세린-m-플루오로벤질아미드;

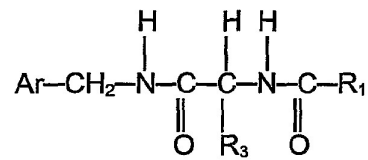
O-메틸-N-아세틸-D-세린-p-플루오로벤질아미드;

N-아세틸-D-페닐글리신벤질아미드;

D-1,2-(N,O-디메틸히드록실아미노)-2-아세트아미드 아세트산 벤질아미드; 또는
D-1,2-(O-메틸히드록실아미노)-2-아세트아미도 아세트산 벤질아미드;인 것인 용도.

청구항 13.

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 식 (IIb)를 가지며,



식 (IIb)

상기에서,

Ar은 미치환이거나 또는 하나 이상의 할로로 치환된 페닐이고;

R₃은 Q는 1개 내지 3개의 탄소 원자들을 포함하는 저급 알콕시인 CH₂-Q이며, R₁은 1개 내지 3개의 탄소 원자들을 포함하는 저급 알킬인 것인 식 (IIb)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염인 것인 용도.

청구항 14.

제13항에 있어서, 상기 Ar은 미치환된 페닐인 것인 용도.

청구항 15.

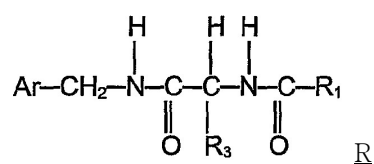
제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 할로는 플루오린인 것인 용도.

청구항 16.

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R₃은 Q는 1개 내지 3개의 탄소 원자들을 포함하는 저급 알콕시인 CH₂-Q이고 Ar은 미치환된 페닐인 것인 용도.

청구항 17.

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 R형이고 하기 식



을 가지며,

상기에서,

R은 미치환이거나 또는 하나 이상의 할로로 치환된 벤질이고;

R₃은 Q는 1개 내지 3개의 탄소 원자들을 포함하는 저급 알콕시인 CH₂-Q이며 R₁은 메틸인 것인 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염인 것인 용도.

청구항 18.

제17항에 있어서, 실질적으로 순수한 거울상인 것인 용도.

청구항 19.

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 R은 미치환 벤질인 것인 용도.

청구항 20.

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 할로는 플루오로인 것인 용도.

청구항 21.

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R₃은 Q는 1개 내지 3개의 탄소 원자들을 포함하는 알콕시인 CH₂-Q이고, 상기 R은 미치환된 벤질인 것인 용도.

청구항 22.

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 식 (Ib)의 화합물은 (R)-2-아세트아미도-N-벤질-3-메톡시프로피온아미드 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염인 것인 용도.

청구항 23.

제22항에 있어서, 상기 화합물은 실질적으로 순수한 거울상인 것인 용도.

청구항 24.

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 100 mg/일 이상, 바람직하게는 200 mg/일 이상, 보다 바람직하게는 300 mg/일 이상, 가장 바람직하게는 400 mg/일 이상의 상기 화합물의 투여량에 의한 치료를 위해 제조되는 것인 용도.

청구항 25.

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 최대 6g/일, 보다 바람직하게는 최대 1g/일 및 가장 바람직하게는 최대 600 mg/일의 상기 화합물의 투여량에 의한 치료를 위해 제조되는 것인 용도.

청구항 26.

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 사전에 정해진 일일 투여량에 도달할 때까지 투여량이 증가되고 그 이후의 치료 동안은 유지되는 투여량에 의한 치료를 위해 제조되는 것인 용도.

청구항 27.

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 1일 3회 투여량, 바람직하게는 1일 2회 투여량, 보다 바람직하게는 1일 단일 투여량에 의한 치료를 위해 제조되는 것인 용도.

청구항 28.

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 복수의 치료된 대상들에 대한 평균으로 계산된 0.1 내지 $15\mu\text{g/ml}$ (최저) 및 5 내지 $18.5\mu\text{g/ml}$ (최고)의 혈장 농도를 가져오는 투여를 위해 제조되는 것인 용도.

청구항 29.

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 경구 투여 또는 정맥내 투여를 위해 제조되는 것인 용도.

청구항 30.

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 AIDS를 포함한 HIV 감염과 같은 바이러스 감염, 유방암, 전립선암, 폐암, 골암과 같은 암, 전이성 질환, 또는/및 골, 내장, 연 조직 또는 신경으로의 침입 또는 압력에 의한 종양 진행의 예방, 경감 또는/및 치료를 위한 활성제를 더 포함하는 것인 용도.

청구항 31.

제30항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 단일 투여 제형(single dose form)을 포함하거나 또는 제1항 및 제3항 내지 제23항 중 어느 한 항에 의해 정의된 화합물을 포함하는 제1 조성물 및 상기 추가적인 활성제를 포함하는 제2 조성물을 포함하는 별개의 투여 제형(separate dose form)을 포함하는 것인 용도.

청구항 32.

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 포유 동물에서의 투여를 위해 제조되는 것인 용도.

청구항 33.

제33항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 인간에서의 투여를 위해 제조되는 것인 용도.

청구항 34.

(a) 제 1항 및 제3항 내지 제23항 중 어느 한 항에서 정의된 화합물, 및

(b) AIDS를 포함한 HIV 감염과 같은 바이러스 감염, 유방암, 전립선암, 폐암, 골암과 같은 암, 전이성 질환, 또는/및 골, 내장, 연 조직 또는 신경으로의 침입 또는 압력에 의한 종양 진행의 예방, 경감 또는/및 치료를 위한 추가적인 활성제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 35.

제34항에 있어서, 단일 투여 제형이거나 또는 제1항 및 제3항 내지 제23항 중 어느 한 항에 정의된 화합물을 포함하는 제1 조성물 및 상기 추가적인 활성제(b)를 포함하는 제2 조성물을 포함하는 별개의 투여 제형을 포함하는 것인 약학적 조성물.

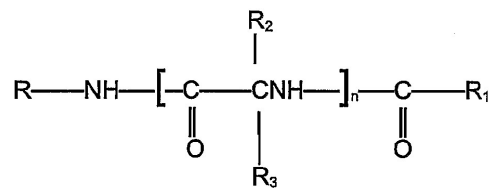
명세서

기술분야

본 발명은 종양 통증, 특히, 골암 통증, 화학요법-유도 통증 및 뉴클레오시드-유도 통증의 치료를 위한 일 군의 펩티드 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

일부 펩티드는 중추 신경계(CNS) 활성을 보이는 것으로 알려져 있으며 전간 및 기타 CNS 질환의 치료에 유용하다. 미국 특허 제5,378,729호에 기재된 이와 같은 펩티드는 식 (Ia)를 가지며:



식 (Ia)

식 중에서,

R은 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아릴, 아릴 저급 알킬, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 저급 알킬, 저급 알킬 헤테로시클릭, 저급 시클로알킬, 저급 시클로알킬 저급 알킬이고, R은 미치환이거나 하나 이상의 전자 흡인기(electron withdrawing group) 또는 전자 공여기(electron donating group)로 치환되며;

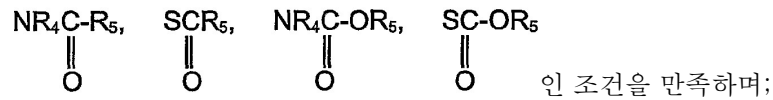
R₁은 수소 또는 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아릴 저급 알킬, 아릴, 헤테로시클릭 저급 알킬, 헤테로시클릭, 저급 시클로알킬, 저급 시클로알킬 저급 알킬이며, 각각 미치환이거나 또는 전자 공여기 또는 전자 흡인기로 치환되며; 및

R₂ 및 R₃은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아릴 저급 알킬, 아릴, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 저급 알킬, 저급 알킬 헤테로시클릭, 저급 시클로알킬, 저급 시클로알킬 저급 알킬, 또는 R₂ 및 R₃은 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 흡인기 또는 전자 공여기로 치환될 수 있는 것인 Z-Y이며;

Z는 O, S, S(O)_a, NR₄, PR₄ 또는 화학 결합이며;

Y는 수소, 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 할로, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 저급 알킬이고, Y는 미치환이거나 또는 전자 공여기 또는 전자 흡인기로 치환될 수 있고, Y는 할로이면, Z는 화학결합이거나, 또는

함께 취해진 ZY는 $\text{NR}_4\text{NR}_5\text{R}_7$, NR_4OR_5 , ONR_4R_7 , OPR_4R_5 , PR_4OR_5 , SNR_4R_7 , NR_4SR_7 , SPR_4R_5 또는 PR_4SR_7 , $\text{NR}_4\text{PR}_5\text{R}_6$ 또는 $\text{PR}_4\text{NR}_5\text{R}_7$,



R_4 , R_5 및 R_6 는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 저급 알케닐, 또는 저급 알킬닐이고, 상기에서 R_4 , R_5 및 R_6 는 미치환이거나 또는 전자 흡인기 또는 전자 공여기로 치환될 수 있고; 및

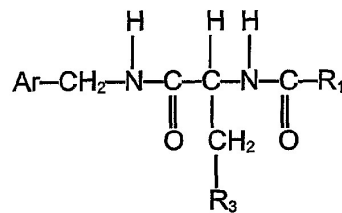
R_7 은 R_6 또는 COOR_8 또는 COR_8 이며;

R_8 은 수소 또는 저급 알킬, 또는 아릴 저급 알킬이며, 상기 아릴 또는 알킬기는 미치환이거나 또는 전자 흡인기 또는 전자 공여기로 치환될 수 있고; 및

n 은 1-4이고; 및

a 는 1-3이다.

미국특허 제5,773,475호는 또한 CNS 질환의 치료에 유용한 추가적인 화합물을 개시한다. 이 화합물들은 하기의 식 (IIa)를 갖는 N-벤질-2-아미노-3-메톡시-프로피온아미드이고:



식 (IIa)

식 중에서, Ar은 미치환이거나 또는 할로로 치환된 아릴이고; R_3 은 저급 알콕시이며; R_1 은 메틸이다.

미국특허 제5,378,729호 및 미국특허 제5,773,475호는 원용에 의해 본 출원에 포함된다. 그러나, 상기 출원들 중 어느 것도 이 화합물의 중앙 통증, 특히, 골암 통증, 화학요법-유도 통증 및 뉴클레오시드-유도 통증의 치료를 위한 용도를 기재하지 않는다.

WO 02/074297은 Ar은 하나 이상의 할로로 치환될 수 있는 페닐이고, R_3 은 1개 내지 3개의 탄소 원자들을 포함하는 저급 알콕시이고 R_1 은 메틸인 식 (IIa)의 화합물의 말초 신경병증에 관련된 이질통(allodynia)의 치료에 유용한 약학적 조성물의 제조를 위한 용도에 관한 것이다.

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

현재, 다양한 통증 증후군에 대해 고도로 강력한 진통제는 존재하지 않는다. 염증성 통증 또는 신경병성 통증을 초래하는 상이한 메커니즘이 일반적인 진통 활성을 갖는 화합물들을 파악하는 것을 어렵게 한다. 본 발명자들은 다양한 분자적 기원(molecular origin)을 갖는 것으로 보이는 중앙 통증(예를 들면, 중앙-유도 골암 통증), 화학요법-유도 통증 또는 뉴클레오시드-유도 통증과 같은 상이한 통증 증후군의 기초 메커니즘을 이해하는 출발점에 있을 뿐이다. 항우울증제, 항전간제

또는 통증 치료를 위해 이용되는 화합물들의 군을 기술하는 오피오이드는 통증 증후군의 치료에 대한 그들의 효능에 있어서 공통된 양상을 갖지 않는다. 이는 다양한 통증 증후군에서 신규한 화합물의 활성을 예측하기 어렵게 하고 다수의 통증 동물 모델(multiple pain animal models)에서 상세한 특징 규명을 요구한다.

말초신경계 또는 중추신경계에 대한 손상 또는 기능이상 후의 신경병성 통증은 효과적인 치료제가 존재하지 않는 어려운 임상적 문제로 남아있다(Bennett, 1994; Murphy and Reid, 2001). 항전간제가 일부 유형의 신경병성 통증의 관리를 위해 이용된다(Sindrup and Jenssen, 1999; Jensen, 2002). 하르코세리드(harkoseride) 또는 ADD 234037로도 불리는 SPM 927(R-2-아세트아미도-N-벤질-3-메톡시프로피온아미드)은 신규한 항전간제 약물이다. SPM 927은 항전간제의 신규한 종류로 합성된 일련의 기능화된(functionalized) 아미노산에 속한다(Kohn et al. 1991).

본 연구는 종양 통증, 특히, 골암 통증, 화학요법-유도 통증 및 뉴클레오시드 유사체-유도 통증의 랫트 모델에서 SPM 927의 진통 효과를 보여준다.

골은 꽤 몇 간 다음으로 세번째로 전이가 가장 흔하게 발생하는 부위이고, 유방암, 전립선암 및 폐암 환자에서 전이성 질환의 일차적 부위이다. 전이상 질환으로부터 초래된 골 손상(bone lesion)은 심한 골 통증을 유발하고, 이는 암 환자들에서 주요한 임상적 문제이다. 이 종류의 통증은 간헐적이고 진행성인 속성 및 운동에 의한 악화 때문에 치료가 어렵다. 이 통증의 모델에서 우세한 증상은 기계적 이질통(mechanical allodynia)이다. 열 감각과민증(thermal hyperalgesia) 및 기계적 감각과민증은 또한 두 개의 후지(hindlimb)에 대한 중량 부하(weight bearing) 차이에 의해 측정되는 것으로 입증되었다(Medhurst et al., 2002). 인간 환자에서 골 통증의 치료는 주로 오피오이드의 이용에 한정되나, 강력한 오피오이드의 효능은 미약하고(minimal) 유효한 투여량은 일련의 악화시키는 부작용들을 초래한다. 결과적으로, 종양-유도 골 통증을 예방, 치료 및 경감할 수 있는 신규한 치료법들에 대한 임상적 필요성이 존재한다. 종양-유도 골 통증의 치료를 위한 후보 치료법들은 랫트가 통증 자극에 대한 행동적 반응을 테스트하기에 탁월하므로, 랫트 모델을 이용하여 평가될 수 있다. 하나의 모델은 통증 평가의 종말점(endpoint)을 이용한 랫트 유선 종양 세포들의 근위 경골(proximal tibia)의 골수강(marrow space)로의 주사를 포함하고(Medhurst et al., 2002), 상기 주사는 종양 이식 후 7 내지 14일차에 수행하였다.

화학요법-유도 통증은 빈카 알칼로이드, 예를 들면, 빈크리스틴과 같은 신경독성 약물과 연관된 신경병성 통증의 형태이며 통증성 이상감각증(painful paresthesias 및 dysesthesias)을 특징으로 한다. 빈크리스틴의 임상적 항종양성 효능은 두 개의 주요한 단계들로 일어나는(Weiss et al., 1974) 혼재된 감각운동성 신경병증(Casey et al., 1973, Tanner et al., 1998 et al. 1998)의 발병에 의해 제한된다. 초기 단계에서, 말초성 축삭(peripheral axons)이 빈크리스틴에 의해 손상되고 주요 증상은 이상감각증(paresthesias 및 dysesthesias)이다. 보다 높은 투여량이 보다 장기적인 기간 동안 투여되는 경우 보다 빈번하게 발생하는, 후기 단계에서, 축삭은 상실되고 주요한 임상적 발견은 운동 기능의 상실이다. 설명된 빈크리스틴 랫트 모델은 빈크리스틴-유도 화학요법성 신경병증의 초기 단계를 반영하는 것으로 보인다. 그 기초 메카니즘은 아직 완전히 이해되지 않았으나, 무수 감각 축삭(unmyelinated sensory axons)의 직경 증가 및 축삭 미세소관 세포골격의 분열(disorganization)을 유발하는 것으로 설명된다(Quasthoff et al., 2002). 이 결과들은 통증 감각 신경세포(nociceptive sensory neurons)의 미세소관 구조들의 변화가 빈크리스틴-유도 감각과민증을 동반한다는 것을 보여주었다.

뉴클레오시드 유사체에 의해 유도되는, 통증성 말초 신경병증이 인간면역결핍증 바이러스(HIV) 감염 환자들에서 이환율의 중요한 원천으로 인식되고 있다(Cohen, 2002). 이 심각하게 악화시키는 부작용은 AIDS(후천성 면역결핍증) 치료법의 단축 또는 심지어 중단까지 초래할 수 있다(Yatvin et al., 1999). 이 신경병증은 치료의 10주차 정도에 손이 아닌 양 발에서 격심한 타는듯한 불쾌감의 갑작스런 발병을 특징으로 하며, 상기 증상은 수일 내에 중등도(severe intensity)에 도달한다(Dubinsky et al., 1989). 이 신경병증의 기초적인 생화학적 메카니즘은 명확히 수립되어야 하나, 미토콘드리아 독성이 이 신경병증의 발병에 기여하는 것으로 보고되었다. 최근에, 랫트를 항-레트로바이러스성 뉴클레오시드 유사체 AIDS 치료제(ddC (2',3'-디데옥시시티딘), ddI (2',3'-디데옥시이노신) 또는 d4T (2',3'-디데히드로-3'-데옥시티미딘 deoxythymidine))로 중독시키면 랫트에서 증가된 통증수용(nociception)을 일으킨다는 것이 보고되었다(Joseph et al., 2004). 관련된 메카니즘은 이 모델들에서 유효한 항-감각과민 약물로서, 대사성 또는 독성의 통증성 말초 신경병증의 다른 모델들에서 기여하는 것으로 파악된 메카니즘들과 상이한 것으로 보인다. 단백질 키나아제 A, 단백질 키나아제 C, 단백질 키나아제 G, p42/p44-미토젠-활성화된 단백질 키나아제 (ERK1/2) 및 니트릭 옥시드 신타아제의 억제제는 말초 신경병증에 효과가 없고, 뉴클레오시드 역전사효소 억제제-유도 과민감각증에 효과가 없다. 세포내 칼슘 조절제(TMB-8 및 Quin-2)가 중독된 동물의 이 감각과민증을 역전시킬 수 있는 유일한 작용제라는 사실은 이 종류의 신경병성 통증에서 세포내 칼슘의 역할을 시사한다.

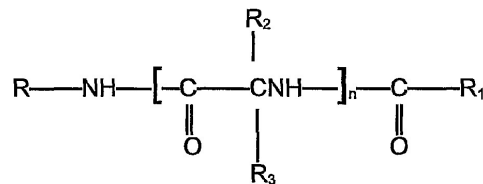
화학요법, 예를 들면, 빈크리스틴과 같은 빈카 알칼로이드 또는 탁솔, 수라민, 시스플라틴, 카르보플라틴 또는 옥살리플라틴에 의한 치료가 종양 및 HIV 환자의 치료를 위해 이용된다. 또한, HIV 또는/및 종양 환자들은 또한 항레트로바이러스제 또는 항바이러스제로 치료된다.

식 (Ib) 또는/및 식 (IIb)의 화합물의 종양 통증, 특히, 골암 통증, 화학요법-유도 통증 및 뉴클레오시드-유도 통증의 치료에서의 용도는 보고된 바 없다. 따라서, 본 발명은 종양 통증, 특히, AIDS와 관련된 종양 통증, 골암 통증, 골, 내장, 연 조직 또는 신경에 대한 침투 또는 압력에 의한 종양 진행 동안 발생하는 통증 또는/및 전이-유도 통증, 예를 들면, 전이-유도 골암 통증, 유방암, 전립선암 또는 폐암 환자들에서 전이성 질환에 의해 유도되는 통증을 포함하나, 이에 한정되지 않는 전이-유도 통증의 예방, 경감 또는/및 치료용 약학적 조성물의 제조에서의 상기 식 (Ib) 또는/및 식 (IIb)의 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 화학요법-유도 통증, 예를 들면, 화학요법-유도 신경병성 통증, 빈카 알칼로이드-유도 통증, 빈크리스틴-유도 통증 또는/및 탁솔, 수라민, 시스플라틴, 카르보플라틴 또는/및 옥살리플라틴에 의해 유도되는 통증을 포함하나, 이에 한정되지 않는 화학요법-유도 통증의 예방, 경감 또는/및 치료용 약학적 조성물의 제조에서의 식 (Ib) 또는/및 식 (IIb)의 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 뉴클레오시드- 또는/및 뉴클레오시드 유사체-유도 통증, 예를 들면, 뉴클레오시드 또는/및 뉴클레오시드 유사체에 의해 유도된 통증성 말초 신경병, 항종양 또는/및 항-바이러스 뉴클레오시드 유사체 또는/및 예를 들면, AIDS 치료법에서의 AZT (3'-아지도티미딘), ddC, ddI 또는/및 d4T와 같은 항-레트로바이러스성 뉴클레오시드 유사체에 의해 유도되는 통증을 포함하나, 이에 한정되지 않는 뉴클레오시드 또는/및 뉴클레오시드-유사체 유도 통증의 예방, 경감 또는/및 치료용 약학적 조성물의 제조를 위한 식(Ib) 또는/및 식 (IIb)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명은 또한 종양 통증, 화학요법-유도 통증, 또는/및 하나 이상의 뉴클레오시드 또는/및 하나 이상의 뉴클레오시드 유사체에 의해 유도되는 통증의 예방, 경감 또는/및 치료용 약학적 조성물의 제조를 위한 식(Ib) 또는/및 식 (IIb)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

놀랍게도, 식(Ib) 또는/및 식 (IIb)의 화합물, 특히, (R)-2-아세트아미드-N-벤질-3-메톡시프로피온아미드(SPM 927)는 종양-유도 골암 통증 모델, 화학요법-유도 및 뉴클레오시드 유사체-유도 신경병성 통증 모델에서 기계적 이질통 및 열 이질통 뿐 아니라 기계적 감각과민증 및 열 감각과민증을 감소시켰다.

본 발명에 따른 화합물은 하기의 일반식 (Ib)를 가지며



식 (Ib)

식 중에서,

R은 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아릴, 아릴 저급 알킬, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 저급 알킬, 저급 알킬 헤테로시클릭, 저급 시클로알킬 또는 저급 시클로알킬 저급 알킬이고, R은 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 흡인기 및/또는 하나 이상의 전자 공여기로 치환되며;

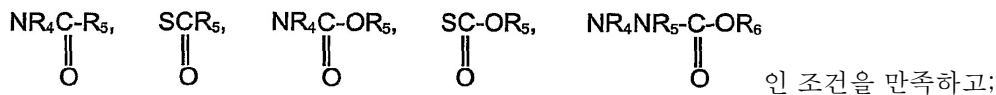
R₁은 수소 또는 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아릴 저급 알킬, 아릴, 헤테로시클릭 저급 알킬, 저급 알킬 헤테로시클릭, 헤테로시클릭, 저급 시클로알킬, 저급 시클로알킬 저급 알킬이며, 각각 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기로 치환되며; 및

R₂ 및 R₃은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 아릴 저급 알킬, 아릴, 할로, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 저급 알킬, 저급 알킬 헤테로시클릭, 저급 시클로알킬, 저급 시클로알킬 저급 알킬, 또는 R₂ 및 R₃은 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 흡인기 및/또는 하나 이상의 전자 공여기로 치환될 수 있는 것인 Z-Y이고;

Z는 O, S, S(O)_a, NR₄, NR₆', PR₄ 또는 화학 결합이며;

Y는 수소, 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 할로, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 저급 알킬, 저급 알킬 헤테로시클릭이고, Y는 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기로 치환될 수 있고, Y는 할로이면, Z는 화학결합이거나, 또는

함께 취해진 ZY는 NR₄NR₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, OPR₄R₅, PR₄OR₅, SNR₄R₇, NR₄SR₇, SPR₄R₅, PR₄SR₇, NR₄PR₅R₆, PR₄NR₅R₇ 또는 N⁺R₅R₆R₇,



R₆'는 수소, 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 흡인기 또는/및 하나 이상의 전자 공여기로 치환될 수 있는 저급 알킬, 저급 알케닐, 또는 저급 알키닐이며;

R₄, R₅ 및 R₆는 독립적으로 수소, 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬, 저급 알케닐, 또는 저급 알키닐이고, 상기에서 R₄, R₅ 및 R₆는 독립적으로 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 흡인기 또는/및 하나 이상의 전자 공여기로 치환될 수 있고; 및

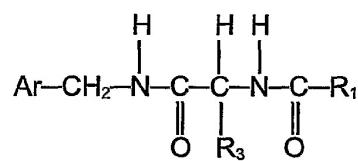
R₇은 R₆ 또는 COOR₈ 또는 COR₈이며, 상기 R₇은 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 흡인기 또는/및 하나 이상의 전자 공여기로 치환될 수 있고;

R₈은 수소 또는 저급 알킬, 또는 아릴 저급 알킬이며, 상기 아릴 또는 알킬기는 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 흡인기 또는/및 하나 이상의 전자 공여기로 치환될 수 있고; 및

n은 1-4이고; 및

a는 1-3이다.

바람직하게는, 본 발명의 화합물은 하기의 일반식 (IIb)를 가지며:



식 (IIb)

식 중에서,

Ar은 아릴, 특히, 미치환이거나 또는 하나 이상의 할로로 치환된 페닐이고; R₃은 Q는 저급 알콕시인 -CH₂-Q이고; R₁은 저급 알킬, 특히 메틸이다.

본 발명은 또한 중앙 통증, 특히, AIDS 관련된 중앙 통증, 골암 통증, 골, 내장, 연 조직 또는 신경으로의 침투 또는 압력에 의한 중앙 진행 동안에 발생하는 통증 또는/및 전이-유도 통증, 예를 들면, 전이-유도 골암 통증, 유방암, 전립선암 또는 폐암 환자들에서의 전이성 질환에 의해 유도되는 통증을 포함하나, 이에 한정되지 않는 통증의 예방, 경감 또는/및 치료에 유용한 식 (Ib) 또는/및 식 (IIb)에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 화학요법-유도 통증, 예를 들면, 화학요법-유도 신경병성 통증, 빈카 알칼로이드-유도 통증, 빈크리스틴-유도 통증 또는/및 탁솔, 수라민, 시스플라틴, 카르보플라틴 또는/및 옥살리플라틴에 의해 유도되는 통증을 포함하나, 이에 한정되지 않는 화학요법-유도 통증의

예방, 경감 또는/및 치료에 유용한 식 (Ib) 또는 식 (IIb)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 뉴클레오시드- 또는/및 뉴클레오시드 유사체-유도 통증, 예를 들면, 뉴클레오시드 또는 뉴클레오시드 유사체에 의해 유도된 통증성 말초 신경병, 항종양 또는/및 항-바이러스 뉴클레오시드 유사체에 의해 유도된 통증 또는/및 예를 들면, AIDS 치료법에서의 AZT, ddC, ddI 또는/및 d4T와 같은 항-레트로바이러스성 뉴클레오시드 유사체에 의해 유도되는 통증을 포함하나, 이에 한정되지 않는 통증의 예방, 경감 또는/및 치료에 유용한 식 (Ib) 또는/및 식 (IIb)에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 또한 중앙 통증, 화학요법-유도 통증, 또는/및 하나 이상의 뉴클레오시드 또는/및 하나 이상의 뉴클레오시드 유사체에 의해 유도되는 통증의 예방, 경감 또는/및 치료에 유용한 식 (Ib) 또는/및 식 (IIb)에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

단독으로 또는 다른 기들과 조합되어 사용될 때, "저급 알킬(lower alkyl)"기는 1개 내지 6개의 탄소 원자들, 특히 1개 내지 3개의 탄소 원자들을 포함하는 저급 알킬이며, 직쇄 또는 분지형 일 수 있다. 이 기들은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3차 부틸, 아밀, 헥실, 등을 포함한다.

"저급 알콕시(lower alkoxy)"기는 1개 내지 6개의 탄소 원자들, 특히 1개 내지 3개의 탄소 원자들을 포함하는 저급 알콕시이며, 직쇄 또는 분지형 일 수 있다. 이 기들은 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, tert-부톡시, 펜톡시, 헥소시 등을 포함한다.

"아릴 저급 알킬(aryl lower alkyl)"기는 예를 들면, 벤질, 페닐에틸, 페닐프로필, 페닐이소프로필, 페닐부틸, 디페닐메틸, 1,1-디페닐에틸, 1,2-디페닐에틸, 등을 포함한다.

단독으로 또는 조합되어 사용될 때, "아릴(aryl)"이라는 용어는 6개 내지 18개까지의 고리 탄소 원자 및 총 25개까지의 탄소 원자를 포함하고 다핵 방향족(polynuclear aromatics)을 포함하는 방향족 기를 의미한다. 이 아릴기들은 단일고리형(monocyclic), 이중고리형(bicyclic), 삼중고리형(tricyclic) 또는 다중고리형(polycyclic)이며 융합된 고리이다. 본 명세서에서 사용되는 다핵 방향족 화합물은 10-18개의 고리 탄소 원자 및 총 25개까지의 탄소 원자를 포함하는 이중고리형 또는 삼중고리형 융합된 방향족 고리 시스템을 포함하도록 의도된다. 아릴 기는 페닐을 포함하고, 다핵 방향족은 예를 들면, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐, 아줄레닐 등을 포함한다. 아릴 기는 또한 페로세닐과 같은 기들을 포함한다. 아릴 기는 이하에 기술되는 바와 같이 미치환이거나 전자 흡인기 또는/및 전자 공여기로 단일 치환 또는 다중 치환될 수 있다.

"저급 알케닐(Lower alkenyl)"은 2개 내지 6개의 탄소 원자 및 하나 이상의 이중 결합을 포함하는 알케닐 기이다. 이 기들은 직쇄 또는 분지형일 수 있으며 Z형 또는 E형일 수 있다. 그와 같은 기들은 비닐, 프로페닐, 1-부테닐, 이소부테닐, 2-부테닐, 1-펜테닐, (Z)-2-펜테닐, (E)-2-펜테닐, (Z)-4-메틸-2-펜테닐, (E)-4-메틸-2-펜테닐, 펜타디에닐, 예를 들면, 1,3-, 또는 2,4-펜타디에닐, 등을 포함한다.

"저급 알키닐(lower alkynyl)"이라는 용어는 2개 내지 6개의 탄소 원자들을 포함하는 알키닐 기이며 직쇄형 또는 분지형일 수 있다. 이는 에티닐, 프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-메틸-1-펜티닐, 3-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐 등과 같은 기들을 포함한다.

단독으로 또는 조합되어 사용될 때, "저급 시클로알킬(lower cycloalkyl)"이라는 용어는 3개 내지 18개의 고리 탄소 원자 및 총 25개까지의 탄소 원자를 포함하는 시클로알킬 기이다. 시클로알킬기는 단일고리형, 이중고리형, 삼중고리형, 또는 다중고리형일 수 있으며 고리들은 융합된다. 시클로알킬기는 완전히 포화되거나 또는 부분적으로 포화될 수 있다. 예들은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로데실, 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 시클로옥테닐, 시클로헵테닐, 데칼리닐, 히드로인다닐, 인다닐, 펜길, 피네닐, 아다만틸 등을 포함한다. 시클로알킬기는 시스템 또는 트랜스형을 포함한다. 시클로알킬기는 이하에서 기재되는 바와 같이 미치환이거나 또는 전자 흡인기 또는/및 전자 공여기로 단일 치환 또는 다중 치환될 수 있다. 또한, 치환기들은 다리 비시클릭 시스템(bridged bicyclic system)에서 엔도(endo) 위치 또는 엑소(exo) 위치일 수 있다.

"전자 흡인(electron-withdrawing) 및 전자 공여(electron donating)"라는 용어는 수소 원자가 분자 내에서 동일한 위치를 차지하는 경우, 수소에 비교해 전자를 흡인 또는 공여하는 치환기의 능력을 의미한다. 이 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 충분히 이해되며 Advanced Organic Chemistry, by J. March, John Wiley and Sons, New York, NY, pp.16-18 (1985)에서 논의되며, 그 논의는 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 전자 흡인기들은 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도 등을 포함한 할로; 니트로, 카르복시, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 포르밀, 카르복시아미도, 아릴, 4차 암모늄, 트리플루오로메틸과 같은 할로알킬, 아릴 저급 알카노일, 카르발록시 등을 포함한다. 전자 공여기들은 히드록시,

메톡시, 에톡시 등을 포함하는 저급 알콕시; 메틸, 에틸 등을 포함하는 저급 알킬; 아미노, 저급 알킬아미노, 디(저급 알킬)아미노, 페녹시와 같은 아릴옥시, 머캅토, 저급 알킬티오, 저급 알킬머캅토, 디설파이드(저급 알킬디티오) 등과 같은 기들을 포함한다. 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자는 전술된 치환기들 중 일부는 상이한 화학적 조건들 하에서 전자를 공여하거나 전자를 흡인하는 것으로 간주될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 또한, 본 발명은 전술된 기들로부터 선택되는 치환기들의 임의의 조합을 고려한다.

"할로(halo)"라는 용어는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 등을 포함한다.

"아실(acyl)"이라는 용어는 1개 내지 6개의 탄소 원자들을 포함하는 저급 알카노일을 포함하고 직쇄형 또는 분지형일 수 있다. 이 기들은 예를 들면, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 3차 부티릴, 펜타노일 및 헥사노일을 포함한다.

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 헤테로시클릭 기는 하나 이상의 황, 질소 또는 산소 고리 원자를 포함하나, 또한 고리에 수개의 상기 원자들을 포함할 수 있다. 본 발명에서 고려되는 헤테로시클릭 기들은 헤테로방향족 및 포화 헤테로시클릭 화합물 및 부분적으로 포화된 헤테로시클릭 화합물을 포함한다. 이 헤테로시클릭 화합물은 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 폴리시클릭이고 융합된 고리이다. 그들은 바람직하게는 18개까지의 고리 원자들 및 총 17개까지의 고리 탄소 원자 및 총 25개까지의 탄소 원자들을 포함할 수 있다. 헤테로시클릭 기는 소위 벤조헤테로시클릭 기(benzoheterocyclics)를 포함하는 것으로 의도된다. 대표적인 헤테로시클릭은 푸릴, 티에닐, 피라졸릴, 피롤릴, 메틸피롤릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피페리딜, 피롤리닐, 피페라지닐, 퀴놀릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이소퀴놀릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 모르폴리닐, 벤족사졸릴, 테트라히드로푸릴, 피라닐, 인다졸릴, 푸리닐, 인돌리닐, 피라졸린디닐, 이미다졸리닐, 이마다졸린디닐, 피롤리디닐, 푸라자닐, N-메틸인돌릴, 메틸푸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리딜, 에폭시, 아지리디노, 옥세타닐, 아제티디닐, 질소 함유 헤테로시클의 N-옥시드, 예를 들면, 피리딜, 피라지닐, 및 피리미디닐 등의 N-옥시드를 포함한다. 헤테로시클릭 기들은 미치환이거나 또는 전자 흡인기 또는/및 전자 공여기로 단일치환 또는 다중치환될 수 있다.

바람직한 헤테로시클릭 기는 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 인돌릴, 메틸피롤릴, 모르폴리닐, 피리디일, 피라지닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 또는 피리다지닐이다. 바람직한 헤테로시클릭은 5개 또는 6개 원자로 구성된 헤테로시클릭(5 or 6-membered heterocyclic) 화합물이다. 특히 바람직한 헤테로시클릭은 푸릴, 피리딜, 피라지닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 또는 피리다지닐이다. 가장 바람직한 헤테로시클릭은 푸릴 및 피리딜이다.

바람직한 화합물은 n은 1인 화합물이나, 디(n=2), 트리(n=3) 및 테트라(n=4)도 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

R의 바람직한 값은 아릴 저급 알킬, 특히 벤질이고, 특히 그 페닐 고리가 미치환이거나 또는 할로(예를 들면, F)와 같은 전자 공여기 또는/및 전자 흡인기로 치환된 벤질이다.

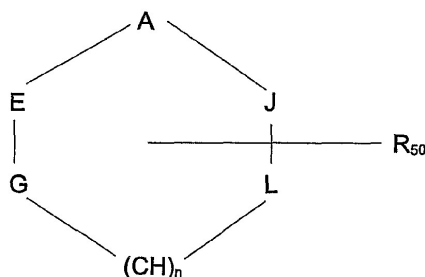
바람직한 R₁은 H 또는 저급 알킬이다. 가장 바람직한 R₁기는 메틸이다.

바람직한 전자 공여 치환기 또는/및 전자 흡인 치환기는 할로, 니트로, 알카노일, 포르밀, 아릴알카노일, 아릴로일, 카르복실, 카르복시, 카르복사미도, 시아노, 술폰, 술폭시드, 헤테로시클릭, 구아니딘, 4차 암모늄, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 술포늄 염, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알킬, 아미노, 저급 알킬아미노, 디(저급알킬)아미노, 아미노 저급 알킬, 머캅토, 머캅토알킬, 알킬티오, 및 알킬디티오이다. "설파이드(sulfide)"라는 용어는 머캅토, 머캅토 알킬 및 알킬티오를 포함하며, 디설파이드라는 용어는 알킬디티오를 포함한다. 특히 바람직한 전자 공여 또는/및 전자 흡인기는 할로 또는 저급 알콕시이고, 가장 바람직한 것은 플루오로 또는 메톡시이다. 이와 같은 바람직한 치환기들은 식 (Ib) 또는 식 (Iib)에 있는 기들 중 하나, 예를 들면, 본 명세서에 정의된 바와 같이 R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₆', R₇, R₈ 및/또는 R₅₀에 존재할 수 있다.

R₂ 및 R₃의 대표적인 ZY 기들은 히드록시, 메톡시, 에톡시와 같은 알콕시, 페녹시와 같은 아릴옥시; 티오메톡시, 티오에톡시와 같은 티오알콕시; 티오페녹시와 같은 티오아릴옥시; 아미노; 메틸아미노, 에틸아미노와 같은 알킬아미노; 아닐리노와 같은 아릴아미노; 디메틸아미노와 같은 저급 디알킬아미노; 트리알킬 암모늄 염, 히드라지노; N-메틸히드라지노, N-페닐히드라지노, 카르복시 히드라지노, 아탈콕시카르보닐 히드라지노, 아릴옥시카르보닐 히드라지노와 같은 알킬히드라지노 및 아릴히드라지노, N-히드록실아미노(-NH-OH)와 같은 히드록실아미노, 저급 알콕시 아미노[R₁₈은 저급 알킬인 (NHOR₁₈)], N-저급 알킬히드록실 아미노[R₁₈은 저급 알킬인 (NR₁₈)OH], N-저급 알킬-O-저급 알킬히드록시아미노,

즉, $[R_{18}$ 및 R_{19} 은 독립적으로 저급 알킬인 $N(R_{18})OR_{19}$], 및 α -히드록실아미노($-O-NH_2$); 아세트아미도와 같은 알킬아미도; 트리플루오로아세트아미도; 저급 알콕시아미노, (예를 들면, $NH(OCH_3)$); 및 피라조일아미노와 같은 헤테로시클릭아미노;를 포함한다.

R_2 및 R_3 를 대표하는 바람직한 헤테로시클릭 기들은 하기의 식을 갖는 5개 또는 6개의 원자로 구성된 모노시클릭 헤테로시클릭 모이어티(monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic moiety):



또는 그의 상응하는 부분적으로 또는 완전하게 포화된 형태이고, 식 중에서 n 은 0 또는 1이며;

R_{50} 은 H 또는 전자 흡인기 또는 전자 공여기이고;

A, E, L, J 및 G는 독립적으로 CH, 또는 N, O, S로 구성되는 군으로부터 선택된 이종원자(heteroatom)이며;

그러나, A, E, L, J 및 G의 최대 2개가 이종원자인 조건을 만족하며, n 은 0일 때, G는 CH 또는 NH, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택되는 이종원자이다.

n 은 0일 때, 전술된 헤테로방향족 모이어티는 5개의 원자로 구성된 고리이며, n 은 1인 경우, 헤테로시클릭 모이어티는 6개의 원자로 구성된 모노시클릭 헤테로시클릭 모이어티이다. 바람직한 헤테로시클릭 모이어티는 전술된 모노시클릭인 헤테로시클릭이다.

전술된 고리가 질소 고리 원자를 포함하면, N-옥시드 형태도 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

R_2 또는 R_3 이 상기 식의 헤테로시클릭이면, 이는 고리 탄소 원자에 의해 주쇄(main chain)에 결합될 수 있다. n 은 0일 때, R_2 또는 R_3 은 질소 고리 원자에 의해 주쇄에 추가적으로 결합될 수 있다.

R_2 및 R_3 의 다른 바람직한 모이어티는 수소, 아릴, 예를 들면, 페닐, 아릴 알킬, 예를 들면, 벤질 및 알킬이다.

R_2 및 R_3 의 바람직한 기들은 미치환이거나 또는 전자 공여기 또는/및 전자 흡인기로 단일치환 또는 다중치환될 수 있는 것으로 이해될 것이다. R_2 및 R_3 이 독립적으로 수소, 저급 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시 등)와 같은, 전자 흡인기 또는/및 전자 공여기로 치환되거나 또는 미치환된 저급 알킬, N-히드록실아미노, N-저급 알킬히드록시아미노, N-저급 알킬-O-저급 알킬 및 알킬히드록시아미노인 것이 바람직하다.

R_2 및 R_3 중 하나는 수소인 것이 바람직하다.

n 은 1인 것이 바람직하다.

$n=1$ 이고 R_2 및 R_3 중 하나는 수소인 것이 보다 바람직하다. 본 구체예에서, R_2 는 수소이고 R_3 은 저급 알킬 또는 ZY이고; Z

는 0, NR_4 또는 PR_4 이고; Y는 수소 또는 저급 알킬이며; ZY는 $NR_4NR_5R_7$, NR_4OR_5 , ONR_4R_7 ,

$$\begin{array}{c} \text{NR}_4\text{C}-\text{R}_5 \text{ 또는 } \text{NR}_4\text{C}-\text{OR}_5 \\ \parallel \qquad \qquad \parallel \\ \text{O} \qquad \qquad \text{O} \end{array}$$
인 것이 특히 바람직하다.

또 다른 특별히 바람직한 구체예에서, $n=1$, R_2 는 수소이고 R_3 은 미치환이거나 또는 전자 공여기 또는 전자 흡인기로 치환될 수 있는 저급 알킬, NR_4OR_5 또는 ONR_4R_7 이다.

또 다른 특별히 바람직한 구체예에서, $n=1$, R_2 는 수소이고 R_3 은 미치환이거나 또는 히드록시 또는 저급알콕시로 치환된 저급 알킬, NR_4OR_5 또는 ONR_4R_7 이고, 상기에서 R_4 , R_5 및 R_7 은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고, R은 아릴 저급 알킬이며, 상기에서 아릴기는 미치환이거나 또는 전자 흡인기로 치환될 수 있고 R_1 은 저급 알킬이다. 본 구체예에서, 아릴은 미치환이거나 또는 할로로 치환된 페닐인 것이 가장 바람직하다.

R_2 는 수소이고 R_3 은 수소, 미치환이거나 하나 이상의 전자 공여기 또는 전자 흡인기로 치환된 알킬기 또는 ZY인 것이 바람직하다. 이 바람직한 구체예에서, R_3 은 수소, 미치환이거나 전자 공여기로 치환된, 메틸과 같은 알킬기, 또는 R_4 , R_5 및 R_7 은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬인 것인 NR_4OR_5 또는 ONR_4R_7 인 것이 보다 바람직하다. 전자 공여기는 저급 알콕시, 특히, 메톡시 또는 에톡시인 것이 바람직하다.

R_2 및 R_3 은 독립적으로 수소, 저급 알킬, 또는 ZY이고;

Z는 0, NR_4 또는 PR_4 이며;

Y는 수소 또는 저급 알킬이거나 또는

$$\begin{array}{c} \text{NR}_4\text{C}-\text{R}_5 \text{ 또는 } \text{NR}_4\text{C}-\text{OR}_5 \\ \parallel \qquad \qquad \parallel \\ \text{O} \qquad \qquad \text{O} \end{array}$$
ZY는 $NR_4R_5R_7$, NR_4OR_5 , ONR_4R_7 ,
인 것이 바람직하다.

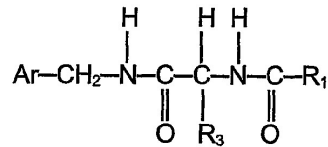
또한, R은 아릴 저급 알킬인 것이 바람직하다. R에 대해 가장 바람직한 아릴은 페닐이다. 가장 바람직한 R기는 벤질이다. 바람직한 구체예에서, 아릴기는 미치환이거나 또는 전자 공여기 또는 전자 흡인기로 치환될 수 있다. R의 아릴 고리가 치환되는 경우, 전자 흡인기로, 특히, 아릴 고리 상에서 치환된 것이 가장 바람직하다. R에 대해 가장 바람직한 전자 흡인기는 할로, 특히, 플루오로이다.

바람직한 R_1 은 저급 알킬, 특히, 메틸이다.

R은 아릴 저급 알킬이고 R_1 은 저급 알킬인 것이 보다 바람직하다.

추가적인 바람직한 화합물은 n 은 1이고; R_2 는 수소이며; R_3 은 수소, 저급 알킬기, 특히, 전자 공여기 또는 전자 흡인기로 치환된 메틸 또는 ZY이며; R은 아릴, 아릴기는 미치환이거나 전자 공여기 또는 전자 흡인기로 치환된 것인, 벤질과 같은 아릴 저급 알킬이고 R_1 은 저급 알킬인 것인 식 (Ib)의 화합물이다. 본 구체예에서, R_3 은 수소, 저급 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시 등)와 같은 전자 공여기로 치환될 수 있는 저급 알킬기, 특히, 메틸, 앞서 정의된 바와 같은 NR_4OR_5 또는 ONR_4R_7 인 것이 바람직하다.

이용되는 가장 바람직한 화합물은 하기 식(IIIb)의 화합물로서:



식 (IIIb)

식 중에서, Ar은 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 또는 전자 흡인기, 특히 할로로 치환된, 아릴, 특히, 페닐이고,

R₁은 저급 알킬, 특히, 1개 내지 3개의 탄소 원자들을 포함하는 저급 알킬이며;

R₃은 본 명세서에서 정의된 바와 같으나, 특히, 수소, 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 또는 전자 치환기로 치환된 저급 알킬 또는 ZY이다. 본 구체예에서, R₃은 수소, 미치환이거나 또는 전자 공여기로 치환된 알킬기, NR₄OR₅ 또는 ONR₄R₇인 것이 훨씬 더 바람직하다. R₃은 Q는 저급 알콕시, 특히 1개 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 저급 알콕시인 CH₂-Q; R₄는 수소 또는 1개 내지 3개의 탄소 원자들을 포함하는 알킬이고, R₅는 수소 또는 1개 내지 3개의 탄소 원자들을 포함하는 알킬이며, R₇는 수소 또는 1개 내지 3개의 탄소 원자들을 포함하는 알킬인 것인 NR₄OR₅ 또는 ONR₄R₇인 것이 가장 바람직하다.

가장 바람직한 R₁은 CH₃이다. 가장 바람직한 R₃은 Q는 메톡시인 것인 CH₂-Q이다.

가장 바람직한 아릴은 페닐이다. 가장 바람직한 할로는 플루오로이다.

가장 바람직한 화합물은:

(R)-2-아세트아미도-N-벤질-3-메톡시-프로피온아미드;

O-메틸-N-아세틸-D-세린-m-플루오로벤질-아미드;

O-메틸-N-아세틸-D-세린-p-플루오로벤질-아미드;

N-아세틸-D-페닐글리신 벤질아미드;

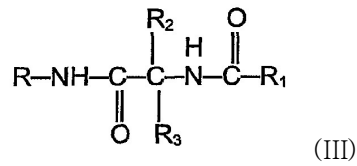
D-1,2-(N,O-디메틸히드록실아미노)-2-아세트아미도 아세트산 벤질아미드;

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

본 명세서에 기재된 R₁, R₂, R₃, R 및 n의 마쿠쉬 군의 다양한 조합 및 치환(permutation)은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 본 발명은 또한, R₁, R₂, R₃, n 및 R의 각각의 마쿠쉬 군의 하나 이상의 요소들을 포함하는 화합물 및 조성물 및 그의 다양한 조합을 포함한다. 따라서, 예를 들면, 본 발명은 R₁은 각 n값에 대해 R₂, R₃ 및 R의 모든 치환기를 갖는 조합에서 전술된 하나 이상의 치환기일 수 있다.

본 발명에서 이용되는 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소를 포함할 수 있으며 라세믹 및 광학적 활성 형태로 존재할 수 있다. 각 비대칭 탄소 주위의 배열은 D형 또는 L형일 수 있다. 키랄 탄소 주위의 배열은 또한 Cahn-Prelog-Ingold 명명 시스템에서 R 또는 S로 기재될 수 있다는 것이 본 발명이 속하는 기술 분야에서 공지되어 있다. 다양한 거울상이성질체(enantiomer) 및 부분 입체이성질체(diastereomer) 및 거울상이성질체, 부분 입체이성질체 또는 양자 모두를 포함하는 라세믹 혼합물 및 혼합물을 포함한, 각 비대칭 탄소 주위의 모든 다양한 배열들이 본 발명에 의해 고려된다.

주요 사슬에서, R_2 및 R_3 이 결합된 탄소 원자에 비대칭이 존재한다. n 이 1일 때, 본 발명의 화합물은 하기의 식 (III)의 화합물이며:



식 중에서, R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_6' , R_7 , R_8 , R_{50} , Z 및 Y 는 앞서 정의된 바와 같다.

본 명세서에서 사용되는 배열(configuration)이라는 용어는 다른 키랄 센터가 분자 내에 존재할 수 있으나, R_2 및 R_3 이 결합된 탄소 원자 주위의 배열을 의미할 것이다. 따라서, D 또는 L과 같은 특정한 배열을 언급할 때, R_2 및 R_3 이 결합된 탄소 원자에서의 D 또는 L 입체이성질체를 의미하는 것으로 이해될 것이다. 그러나, 화합물 내에 다른 키랄 센터가 있는 경우, 배열은 또한 다른 키랄 센터에서의 모든 가능한 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포함한다.

본 발명의 화합물은 모든 광학적 이성질체에 관한 것이고, 즉, 본 발명의 화합물은 (R_2 및 R_3 이 결합된 탄소 원자에서의) L-입체이성질체 또는 D-입체이성질체이다. 이 입체이성질체들은 L 입체이성질체 및 D 입체이성질체의 혼합물, 예를 들면, 라세믹 혼합물로 발견될 수 있다. D 입체이성질체가 바람직하다.

보다 바람직한 것은 치환기 R 은 미치환이거나 또는 하나 이상의 할로기로 치환된 벤질이고, R_3 은 Q가 1개 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 저급 알콕시인 $\text{CH}_2\text{-Q}$ 이며, R_1 은 메틸인 것인 R 배열의 식 (III)의 화합물이고, 바람직하게는 실질적으로 순수한 거울상(enantiopure)이다. 바람직하게는 R 은 미치환된 벤질 또는 플루오로기인 하나 이상의 할로기로 치환된 벤질이다.

치환기에 따라, 본 발명의 화합물은 또한 부가 염(addition salt)을 형성할 수 있다. 입체이성질체의 혼합물을 포함한 모든 이와 같은 형태는 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

이용되는 화합물의 제조는 원용에 의해 본 명세서에 포함된 미국특허 제5,378,729호 및 미국특허 제5,773,475호에 기재된다.

식 (Ib) 또는/및 식 (IIb)로 기재된 바와 같은 본 발명에서 이용되는 화합물은 그 자체로 유용하거나 또는 유리 아미노기의 존재에 의한 염기성을 고려할 때 염의 형태로 이용될 수 있다. 따라서, 식 (Ib) 또는/및 식 (IIb)의 화합물은 약학적으로 허용가능한 산을 포함한, 광범위한 무기산 및 유기산과 염을 형성한다. 약학적으로 허용가능한 산과의 염은 물론 증가된 수용성이 가장 유리한 제제(formulation)의 제조에서 유용하다.

이 약학적으로 허용가능한 염은 또한 치료 효능을 갖는다. 염화수소산, 요오드화수소산, 브롬화수소산, 인산, 메타포스포르산, 질산 및 황산과 같은 무기산의 염류 및 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 말산, 벤조산, 과염소산, 글리콜산, 글루콘산, 숙신산, 아릴 술폰산(예를 들면, p-톨루엔 술폰산, 벤젠술폰산), 포스포르산, 말론산 등과 같은 유기산의 염류를 포함한다.

본 발명은 또한 하나 이상의 식 (Ib) 또는/및 식 (IIb)의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 인간을 포함한 포유 동물에서 전술된 바와 같은 질병 또는 증상의 예방, 경감 또는/및 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명에서 이용되는 화합물은 치료적 유효량으로 이용되는 것이 바람직하다.

의사가 본 발명의 치료제의 가장 적합한 투여량을 결정하고 이는 선택된 특정 화합물 및 투여 형태에 따라 변하며, 또한, 치료대상인 환자, 환자의 연령, 치료대상인 병의 종류에 따라 변할 것이다. 의사는 일반적으로 해당 화합물의 최적 투여량보다 실질적으로 적은 투여량으로 치료를 시작하여 최적 효과에 도달할 때까지 소량씩 투여량을 증가시키기를 원할 것이

다. 조성물이 경구로 투여될 때, 보다 적은 비경구로 투여된 양과 동일한 효과를 생성하기 위해 활성제의 보다 많은 양들이 요구될 것이다. 화합물은 유사한 치료제와 동일한 방식으로 유용하며 투여량 수준은 이와 같은 다른 치료제에 일반적으로 적용되는 바와 같은 수준이다.

바람직한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 약 1mg 내지 약 100mg/체중 1 kg/일의 양으로, 보다 바람직하게는 약 1mg 내지 약 10mg/체중 1 kg/일의 양으로 투여된다. 이 투여량 수준(dosage regimen)은 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 의사에 의해 조절될 수 있다. 투여를 필요로 하는 환자들은 50mg/일 이상, 바람직하게는 200mg/일 이상, 보다 바람직하게는 300mg/일 이상 및 가장 바람직하게는 400mg/일 이상의 본 발명의 화합물의 투여량으로 치료된다. 일반적으로, 투여를 필요로 하는 환자는 최대 6g/일의 투여량으로, 보다 바람직하게는 최대 1g/일의 투여량으로, 및 가장 바람직하게는 최대 600mg/일의 투여량으로 치료될 수 있다. 일부 경우에, 그러나, 보다 높거나 또는 보다 낮은 투여량이 요구될 수 있다.

또 다른 바람직한 구체예에서, 일일 투여량은 추가적인 치료 동안 유지될 사전에 정해진 일일 투여량에 도달할 때까지 증가된다.

또 다른 바람직한 구체예에서, 수개의 분배된 투여량들이 일별로 투여될 수 있다. 예를 들면, 1일 3회 투여량, 바람직하게는 1일 2회 투여량이 투여될 수 있다. 1일 1회 투여가 보다 바람직하다.

또 다른 바람직한 구체예에서, 복수의 치료된 대상들에 대한 평균으로 산출된, 0.1 내지 15 μ g/ml(최저) 및 5 내지 18.5 μ g/ml(최고)의 혈장 농도를 초래하는 본 발명의 화합물의 양이 투여될 수 있다.

식 (Ib) 또는/및 식 (IIb)의 화합물은 경구, 정맥 투여(수용성인 경우), 근육내 투여, 척수강내 투여 또는 피하 투여 경로와 같은 편리한 방식으로 투여될 수 있다. 경구 또는/및 정맥내 투여가 바람직하다.

본 발명의 약학적 조성물은 전술된 바와 같은 치료 방법(treatment regimen), 특히, 전술된 투여량으로 전술된 바와 같은 본 발명의 구체예들에서 구체화된 바와 같은 투여 기간 또는/및 투여 경로로 전술된 바와 같은 혈장 농도를 가져오기 위한 치료 방법을 위해 제조될 수 있다.

또 다른 바람직한 구체예에서, 치료를 필요로 하는 인간을 포함한 포유 동물을 치료하는 전술된 바와 같은 본 발명의 방법은 레트로바이러스 감염, AIDS를 포함한 HIV 감염과 같은 바이러스 감염, 유방암, 전립선암, 폐암, 골암과 같은 암, 전이성 질환, 또는/및 골, 내장, 연 조직 또는 신경으로의 침입 또는 압력에 의한 종양 진행의 예방, 경감 또는/및 치료를 위한 추가적인 활성제의 투여와 함께 조합된 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 본 발명의 화합물 및 추가적인 활성제는 함께, 즉, 단일 투여 제형(single dose form)으로 투여되거나, 또는 별개로, 즉, 별개의 투여 제형으로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은 전술된 바와 같은 본 발명의 화합물을 포함하고, 레트로바이러스 감염, AIDS를 포함한 HIV 감염과 같은 바이러스 감염, 유방암, 전립선암, 폐암, 골암과 같은 암, 전이성 질환, 또는/및 골, 내장, 연 조직 또는 신경으로의 침입 또는 압력에 의한 종양 진행의 예방, 경감 또는/및 치료를 위한 추가적인 활성제를 더 포함할 수 있다. 약학적 조성물은 단일 투여 제형을 포함하거나 또는 앞서 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물을 포함하는 제1 조성물 및 추가적인 활성제를 포함하는 제2 조성물을 포함하는 별개의 투여 제형을 포함할 수 있다.

본 발명의 화합물은 전술된 바와 같은 약학적 조성물의 제조를 위해 이용될 수 있다.

식 (Ib) 또는/및 식 (IIb)의 화합물은 경구로, 예를 들면, 비활성 회식제와 함께 또는 흡수가능한 식용 담체(assimilable edible carrier)와 함께 투여될 수 있고, 또는 경질 또는 연질의 젤라틴 캡슐에 봉입될 수 있거나, 또는 정제로 압착될 수 있으며, 또는 직접 식단에 포함될 수 있다. 경구 치료 투여를 위해, 식 (Ib) 또는/및 식 (IIb)의 활성 화합물은 부형제와 함께 결합되어 섭취가능한 정제(ingestible tablet), 구강정(buccal tablet), 트로키(troches), 캡슐, 엘릭시르(elixir), 현탁액, 시럽, 웨이퍼(wafer) 등의 형태로 이용될 수 있다. 그와 같은 조성물 및 제제는 1% 이상의 식 (Ib) 또는/및 식 (IIb)의 활성 화합물을 포함해야 한다. 조성물 및 제제의 백분율(percentage)은 물론 변할 수 있으며 편리하게는 투여량 단위(unit) 중량의 약 5% 내지 약 80% 사이일 수 있다. 그와 같은 치료적으로 유용한 조성물에서 식 (Ib) 또는/및 식 (IIb)의 활성 화합물의 양은 적합한 투여량이 얻어질 수 있게 정해진다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물 또는 제제는 식 (Ib) 또는/및 식 (IIb)의 활성 화합물을 약 10mg 내지 6g 포함한다.

정제, 트로키, 알약, 캡슐 등은 또한 다음을 포함할 수 있다: 트라가칸 검, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제; 디칼슘 포스페이트와 같은 부형제; 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등과 같은 붕해제; 스테아르산 마그네슘과 같은 윤

활제; 및 수크로오스, 락토오스 또는 사카린과 같은 당미제가 첨가될 수 있거나 또는 페퍼민트, 살리실산 메틸(oil of wintergreen), 또는 체리향과 같은 향미제가 첨가될 수 있다. 투여량 단위 제형(dosage unit form)이 캡슐일 때, 이는 전술된 종류의 물질 외에, 액체 담체를 포함할 수 있다.

다양한 다른 물질들이 코팅으로 존재하거나 또는 투여량 단위의 물리적 형태를 변형할 수 있다. 예를 들면, 정제, 알약, 또는 캡슐은 셀락, 당 또는 양자 모두로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭시르는 활성 화합물, 당미제로서 수크로오스, 보존제로서 메틸파라벤 및 프로필파라벤, 염료 및 체리향 또는 오렌지향과 같은 향미제를 포함할 수 있다. 물론, 임의의 투여 단위 제형을 제조하기 위해 이용되는 물질은 약학적으로 순수해야하며 실질적으로 사용되는 양에서 무독성이어야 한다. 또한, 활성 화합물은 서방형(sustained release) 제제 및 조성물로 혼합될 수 있다. 예를 들면, 활성 성분이 수지의 방출 특성을 변형시키기 위해 선택적으로 확산 장벽 코팅(diffusion barrier coating)으로 코팅될 수 있는 이온교환 수지에 결합된 서방형 투여 제형이 고려된다.

활성 화합물은 비경구로 또는 복강 내로 투여될 수 있다. 분산제(disperison)가 글리세롤, 액체, 폴리에틸렌 글리콜, 및 그 혼합물 및 오일에서 제조될 수 있다. 일반적인 보관 및 사용 조건 하에서, 이 제제들은 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 포함한다.

주사 용도에 적합한 약학적 제형은 멸균 수용액(수용성인 경우) 또는 멸균 주사용액 또는 분산제의 즉석 제조를 위한 분산제 및 멸균된 분말을 포함한다. 모든 경우에, 제형은 멸균상태이어야 하며 주사기에서의 용이한 사용(syringability)이 가능한 정도로 유동성이 있어야 한다. 제조 및 보관 조건하에서 안정해야 하며 세균 및 곰팡이와 같은 미생물의 오염 작용에 대비해 보존되어야 한다. 담체는 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리에틸렌(예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 그들의 적합한 혼합물, 및 식물성 오일을 포함하는 용매 또는 분산매(dispersion medium)일 수 있다. 적합한 유동성은 예를 들면, 레시틴과 같은 코팅의 이용에 의해, 분산제의 경우 원하는 입자 크기의 유지에 의해 및 계면활성제의 이용에 의해 유지되어야 한다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살, 등에 의해 이루어질 수 있다. 다수의 경우에, 등장성 작용제(isotonic agent), 예를 들면, 당 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 보다 바람직할 것이다. 주사용 조성물의 연장된 흡수(prolonged absorption)는 조성물에서 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들면, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용에 의해 이루어질 수 있다.

멸균 주사용액은 전술된 다양한 성분들을 필요에 따라 포함하는 적합한 용매에 원하는 양의 활성 화합물을 혼합하고 여과에 의한 멸균(filtered sterilization)을 통해 제조할 수 있다. 일반적으로, 분산제는 다양한 멸균된 활성 성분을 기본 분산매 및 전술된 성분들로부터 원하는 성분들을 포함하는 멸균 비히클로 혼합하는 것에 의해 제조된다. 멸균 주사용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 이전의 멸균-여과된 용액으로부터의 추가적인 원하는 성분의 진공 건조, 동결 건조이다.

본 명세서에서 사용되는 바와 같은, "약학적으로 허용가능한 담체(pharmaceutically acceptable carrier)"는 본 발명이 속하는 기술분야에서 공지된 모든 용매, 분산매, 코팅, 항균제 및 항진균제, 약학적 활성 물질을 위한 등장성 작용제 및 흡수 지연제를 포함한다. 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 성분과 조화될 수 없는 경우를 제외하고는, 치료용 조성물에서의 그 이용이 고려된다. 보충적 활성 성분이 또한 조성물로 혼합될 수 있다.

투여량 단위 제형 또는 투여 용이 및 균일한 투여량의 제형으로 비경구 조성물을 제조하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에서 사용된 투여량 단위 제형은 치료대상인 포유 동물에 대한 단위 투여량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위들을 의미하며; 각 단위는 원하는 약학적 담체와 조화되어 원하는 치료 효과를 생성하기 위해 계산된 소정의(predetermined) 양의 활성 물질을 포함한다. 본 발명의 신규한 투여량 단위 제형의 세부사항들은 (a) 달성하고자 하는 특정한 치료 효과를 위한 활성 물질의 독특한 특성들, 및 (b) 본 명세서에 상세하게 개시된 바와 같이 신체적 건강이 손상된 질병 상태를 갖는 살아 있는 대상에서의 질병을 치료하기 위해 그와 같은 활성 물질을 조제하는 기술에 내재된 한계들에 의해 결정되고 이에 직접적으로 의존적이다.

주요한 활성 성분은 유효량으로 편리하고 효과적인 투여를 위해 적합한 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 전술된 바와 같이 투여량 단위 제형으로 조제된다. 단위 투여량 제형은 예를 들면, 약 10mg 내지 약 6g의 양으로 주요한 활성 화합물을 포함할 수 있다. 비율로 표현하면, 활성 화합물은 일반적으로 담체 1ml 당 약 1 내지 약 750 mg의 제형으로 존재한다. 보충적인 활성 성분을 포함하는 조성물의 경우, 투여량은 상기 성분들의 통상적인 투여량 및 투여 방식을 참조하여 결정된다.

본 명세서에서 사용된 "환자(patient)" 또는 "대상(subject)"이라는 용어는 온혈 동물, 바람직하게는 예를 들면, 고양이, 개, 말, 소, 돼지, 생쥐, 쥐, 및 인간을 포함하는 영장류와 같은 포유 동물을 의미한다. 바람직한 환자는 인간이다.

"치료(treat)"라는 용어는 질병 또는 증상과 연관된 통증을 완화하거나, 또는 환자의 질병 또는 증상을 치료 또는 완화하거나 또는 생존을 연장시키는 것을 의미한다.

본 발명의 화합물은 전술된 종류의 질병을 앓고 있는 환자에게 유효량으로 투여된다. 이 양들은 전술된 치료적 유효량에 해당한다.

하기의 실시예들은 SPM 927이 종양-유도 골암 통증 모델, 화학요법-유도 및 뉴클레오시드 유사체-유도 신경병성 통증 모델에서 기계적 이질통 및 열 이질통과 기계적 감각과민증 및 열 감각과민증을 감소시키는 SPM 927의 특성들을 보여준다. 사용된 물질은 하르코세리드와 동의어인 SPM 927이었다. 표준 화학적 명칭은 (R)-2-아세트아미드-N-벤질-3-메톡시프로피온아미드이다.

실시예

SPM 927의 전신 투여 효과를 종양-유도 골암 모델, 화학요법-유도 및 뉴클레오시드 유사체-유도 신경병성 통증 모델에서 조사하였다. SPM 927은 이 모델들에서 기계적 이질통 및 열 이질통 뿐 아니라 기계적 감각과민증 및 열 감각과민증을 감소시켰다. SPM 927은 골암 통증, 화학요법- 및 뉴클레오시드-유도 신경병증을 치료하는데 있어서 진통제로서 유용하고 모르핀보다 전반적으로 활성이 높다는 것이 입증되었다.

재료 및 방법

골암 랫트 모델

세포 배양

세포를 RPMI-1640(Gibco, 500ml), 10%의 열에 의해 불활성화된 우태아혈청(Hyclone), L-글루타민(최종 농도 2mM, Gibco) 및 항생제 용액(최종 농도 100U/ml의 페니실린 및 100 μ g/ml의 스트렙토마이신 술페이트, Gibco)을 포함하는 배지에서 배양하였다. 세포들을 0.1% 트립신(Gibco)에 단시간 노출시켜 조직배양용 플라스크로부터 분리하고 주사를 위해 다음과 같이 준비하였다: 세포들을 약 1,200 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 결과물인 펠렛을 칼슘 또는 마그네슘을 포함하지 않는 인산 완충 염수(PBS, Mediatech)로 2회 세척하였다. 최종적으로 수득한 펠렛을 PBS에 재현탁시키고 혈구측정기(hemocytometer)를 이용하여 세포 수를 측정하였다. 세포들을 주사를 위한 최종 농도에 도달하도록 희석하고 주사를 수행할 때까지 얼음 상에 유지하였다.

외과수술

1주일의 격리 후에, 세포배양액 또는 3×10^4 개의 동계(syngeneic) MRMT-1 랫트 유선 종양 세포들을 각 랫트의 근위 경골의 수강(medullary cavity)에 주사하였다. 절차상, 동물을 먼저 케타민/자일라진으로 마취시키고, 우측 다리 영역을 면도하고 요오드 용액으로 처리한 후, 70% 에탄올 용액으로 세정하였다. 경골의 상반부 상의 피부에서 1-cm의 구측-미측 절개(rostral-caudal incision)를 수행하였다. 경골을 노출시키기 위해 둔적-박리(blunt-dissection)를 수행하여, 근육 또는 혈관에 대한 손상이 최소화될 수 있게 하였다. 23-게이지 니들을 이용하여, 경골을 무릎 관절 아래로 1-3 mm 천공하였다. 니들을 뼈의 척수내 관(intramedullary canal)까지 관통시킬 수 있는 각도로 삽입하였다. 척수내 관으로의 경로가 개방되면, 23-게이지 니들을 제거하고 5 μ l Hamilton 주사기에 부착된 무딘 니들로 교체하였다. 3 μ l 용량의 배양 배지 + 비히클 또는 종양 세포 + 비히클을 척수내 강(intramedullary cavity)에 주사하였다. 종양 세포들을 서서히 주사하면서 동시에 주사기를 제거하여 세포들이 척수내 강을 채울 수 있게 하였다. 주사 후에, 주사 부위를 골 왁스(bone wax)로 폐쇄했다. 그 후, 상처를 외과수술용 봉합기(surgical stapler)를 이용하여 봉합하였다. 동물이 의식을 회복할 때까지 수술 사후 관리 및 관찰을 수행하였다.

행동 측정

투여(Dosing)

8일 차 또는 15일 차에, 기계적 이질통에 대한 테스트 개시 20분 전에 및 열 감각과민증의 테스트 개시 약 40분 전에 랫트들에게 비히클, 기준 화합물(reference compound) 또는 테스트 물질(test article)의 1회 주사를 통해 투여하였다. SPM 927의 약물학적 활성에 근거하여, 테스트는 약물 치료 후 90분 이내에 수행되어야 했다. 9일 차에, 랫트들에게 중량 부하를 위한 테스트 개시 20분 전에 기준 화합물 또는 테스트 물질을 투여하였다.

통증수용 평가(Nociceptive evaluations)

7일 차, 8일 차, 14일 차 및 15일 차에, 통증 평가 테스트를 수행하였다. 7일 차 및 14일 차에, 기준선(baseline) 평가를 수행하였다. 모든 동물들에게 기준선 테스트 약 20분 전에 염수를 복강 주사(i.p. injection)하였다. 8일 차 및 15일 차에, 테스트/기준 물질 주사의 약 20분 후에 개시하여, 동물들을 대상으로 일련의 통증수용 평가를 수행하였다. 테스트의 순서는 모든 동물들에 대해 동일했다. 동물들을 먼저 기계적 이질통에 대해 평가하고, 그 후 열 감각과민증에 대해 평가하였다. 중량 부하에 대한 테스트는 9일 차 및 15일 차에 수행하였다. 먼저 동물들의 기준선 중량 부하 반응을 평가하였다. 기준선 측정 후에, 랫트들에게 테스트/기준 물질을 주사하고, 20분 이상 후에, 동물들을 대상으로 또 다른 중량 부하 분석을 수행하였다.

기계적 이질통

기계적 이질통의 본 프레이(Von Frey) 테스트를 기준 시점(7일 차) 및 8일 차에 영향받은 (우측) 후지 상에서 수행하였다. 이 테스트에서는 랫트를 철사 격자 바닥(wire mesh floor)을 갖는 소형 플렉시글라스 상자에 배치하였다. 약 10분의 적응기(habituation) 후에, 일련의 가는 나일론 파이버를 하부로부터 우리(cage) 바닥을 통해 적용하여, 랫트의 뒷발(hindpaw)의 발바닥 표면을 압박하였다. 테스트 동안, 랫트들을 제지하지 않고, 제어하지 않았다(un-handled). 필라멘트의 직경은 적용된 힘의 대수적 비율(logarithmic scale) 및 따라서 인지된 강도의 선형 및 간격 비율(interal scale)을 제공했다. 가장 약한 힘을 갖는 파이버를 먼저 테스트하였고, 이들은 대부분의 랫트에서 검출되는 정상적인 역치 미만이었다. 각각의 연속적으로 강한 파이버를 테스트하였고, 각 경우에 단일필라멘트를 구부리기 시작하기 위해 필요한 힘을 사용하였다. 랫트가 그 압력에 반응하여 발을 들었을 때, 필라멘트 크기를 기록하고 보다 약한 필라멘트를 다음에 사용하였다. 제거 역치(withdrawal threshold)은 제거 역치에 도달하기 위해 연속적으로 보다 크고 보다 작은 파이버들의 이용을 포함하는 Chapman의 "업-다운(up-down)" 방법에 따라 결정하였다. 이질통의 유의성 있는 증가는 그룹 평균값과의 비교에 근거하였다.

열 감각과민증의 테스트

기준 시점(7일 차 및 14일 차) 및 8일 차, 15일 차에 동물들을 대상으로 열 감각과민증의 테스트를 수행하였다. 각 랫트를 상승된 상태의 가열된 유리 표면상에 놓인 개별적인 플렉시글라스 챔버에 배치하고 약 10분간 적응시켰다. 동물이 안정되었을 때, 광섬유 열원을 유리 밑에서 움직여서 동물의 우측 뒷발에 향하게 했다. 적외선 빔을 켜고 랫트가 그 발을 들거나 움직일 때, 빔을 자동으로 켜었다. 기계의 타이머가 발을 제거할 때까지의 잠재기를 기록하였고, 이는 동물이 열에 의해 유발된 통증을 감지할 때까지의 시간을 의미하는 것으로 해석하였다. 랫트가 25초 내에 움직이지 않는 경우, 열원을 자동적으로 꺼서, 발에 손상이 가해지지 않도록 하였다. 영향받은 뒷발만을 테스트하였다. 랫트 별로 이 과정을 약 3분 간격으로 2회 이상 반복하였다. 잠재기가 상호 간에 2초 이내인 경우, 그들의 평균을 취하였다. 잠재기가 2초를 초과하는 정도로 다른 경우, 2개의 잠재기가 2초 이내에 있을 때까지 랫트를 테스트하고 이 두 개의 숫자들의 평균을 취하였다. 발을 제거할 때까지의 잠재기에 대한 그룹 평균을 보다 높은 통증 민감도를 의미하는 보다 낮은 잠재기를 갖는 그룹들에 대해 비교하였다.

중량 부하

그룹 4-6의 동물들을 약물 치료 그룹들로 재-랜덤화한 후, 9일 차 및 15일 차에, 모든 동물들에 대해 중량-부하 테스트를 수행하였다. 영향받은 후지의 중량 부하를 동측(ipsilateral)에 의해 지지되는 중량과 반대측(contralateral) 사지에 의해 지지되는 중량간의 차이로 평가하였다. 실험상, 랫트들을 각각의 뒷발이 각 발에 가해진 동물의 체중의 분포를 기록하는 별개의 변환기(transducer) 패드에 배치되도록 설계된 플렉시글라스 챔버에 배치하였다. 각 발로부터 5회의 측정값(reading)을 얻고 평균을 계산하여 중량 부하 차이(WBD; 반대측 측정값- 동측 측정값)로 표현되는 결과를 얻었다. 도착한 다음날, 랫트들을 체중을 기준으로 그룹당 8마리씩 배정하였다. 각 그룹의 평균 체중을 검토하여 평균값 및 표준편차가 동질성(homogeneity)의 가정을 충족시키게 하였다. 8일 차에 수행된 본 프레이 테스트 결과에 근거하여, 그룹 4-6의 동물들을 그들의 이전 그룹 배정에 의한 편향을 방지하기 위해 중량-부하 테스트를 위해 새로운 처리 그룹들로 재-랜덤화하였다. 그룹 1-3의 동물들은 SPM 927 처리를 받지 않았기 때문에(naive), 그들의 배정된 그룹들 내에 유지시켰다.

빈크리스틴-유도 통증 모델

동물 처리

이 연구를 위해, 86마리의 암컷 Dark Agouti 랫트(150-200 g)를 이용하였다 (Harlan, Gannat, France). 그들을 집단 거주(우리당 3마리씩) 시키고 제어된 온도(21-22℃) 및 역전된 명-암 사이클(12h/12h)의 방에서 사료와 물은 원하는 만큼 제공하는 상태로 유지시켰다. 모든 실험은 규정된 가이드라인에 따라 수행하였다. 빈크리스틴 중독은 1일 차에서 5일 차까지, 8일 차에서 12일 차까지 및 15일 차 내지 16일 차에 빈크리스틴(0.15 mg/kg/d, 복강 주사)의 일별 주사에 의해 도달하였다. 17일 차에, 동물들을 대상으로 행동 테스트 및 약물학적 처리를 수행하였다. 빈크리스틴-중독된 랫트를 임의적으로 5개의 실험군에 배치하였다(그룹당 11 마리의 랫트): 1. 빈크리스틴/비히클, 복강 투여(i.p.); 2. 빈크리스틴/SPM 927 (3 mg/kg), 복강 투여; 3. 빈크리스틴/SPM 927 (10 mg/kg), 복강 투여; 4. 빈크리스틴/SPM 927 (30 mg/kg), 복강 투여; 5. 빈크리스틴/모르핀 (3mg/kg), 피하 투여(s.c.). SPM 927 및 모르핀을 행동 테스트 수행 30분 전 및 45분 전에 각각 주사하였다.

냉수조(Cold bath) 테스트(열 이질통)

동물들을 냉수(4℃)의 수면 아래 약 1cm까지 잠긴 얼음 플랫폼 상에 배치하여, 동물 발의 털이 많은 피부와 털이 없는 피부를 냉수와 접촉시켰다. 30초를 컷 오프(cut off) 시간으로 하여 제1 반응(흔들기, 발 이동, 낮은 도약)이 나타날때까지의 잠재기(latency)를 기록하였다.

열판 테스트(열 이질통/감각과민증)

동물들을 38℃ 또는 52℃로 조정된 열판(Bioblock, France) 상에 놓인 유리 실린더에 배치하였다. 30초를 컷 오프(cut off) 시간으로 하여 제1 반응(흔들기, 발 이동, 낮은 도약 또는 열을 피하기 위한 점프)이 나타날 때까지의 잠재기를 기록하였다.

본 프레이 헤어 자극 테스트(기계적 이질통)

랫트를 금속 그리드 바닥(metallic grid floor) 상에 배치하였다. 통증 수용 테스트는 그리드 바닥을 통해 본 프레이 필라멘트(Bioseb, France)를 삽입하고 이를 뒷발의 발바닥 표면에 적용하는 것에 의해 수행하였다. 테스트는 상이한 본 프레이 필라멘트의 수회 적용(1-1.5초의 빈도)으로 구성되었다. 10 g 내지 100 g의 필라멘트의 본 프레이 필라멘트를 적용하였다. 동물이 뒷발을 제거하자마자 테스트를 중단하고 기계적 이질통의 역치(mechanical allodynia threshold)를 기록하고 필라멘트 번호를 기록하였다.

발 압박 테스트(기계적 감각과민증)

랫트의 뒷발의 발등에 선형적으로 증가되는 기계적 힘을 적용하는 Randall-Selitto 발 압박 장치(Bioseb, France)를 이용하여 통증 수용 굴곡 반사(nociceptive flexion reflex)를 측정하였다. 기계적 통증수용 역치는 랫트가 발을 제거하는(withdrawl) 시점의 그래프로 표시된 힘으로 정의된다. 컷 오프 압력은 250 g으로 설정하였다.

데이터 분석

ANOVA 및 뒤이은 사후(post-hoc) 분석(Dunnett's test)을 이용하여 개별적인 시점에서의 그룹의 행동 데이터를 비교하였다.

뉴클레오시드-유도 통증

동물, ddC 중독 및 실험 군

본 연구를 위하여, 50 마리의 수컷 Sprague Dawley (~220 g) 랫트를 이용하였다(Janvier, Le Genest-St-Isle, France). 랫트들을 집단 거주(우리당 3마리씩) 시키고 제어된 온도(21-22℃) 및 역전된 명-암 사이클(12h/12h)의 방에서 사료와 물은 원하는 만큼 제공하는 상태로 유지시켰다. 모든 실험은 규정된 가이드라인에 따라 수행하였다. 중독은 ddC (50 mg/kg, 꼬리 정맥으로의 정맥 주사)의 일회 주사에 의해 도달하였다. 10일 차 및 20일 차에, 동물들을 대상으로 행동 테스트

및 약물학적 처리를 수행하였다. ddC-중독된 랫트를 5개의 실험 그룹들로 임의로 배치하였다(그룹 당 10마리의 랫트): 1. 대조구/비히클, 복강주사; 2. ddC/비히클, 복강주사; 3. ddC/SPM 927 (3 mg/kg), 복강주사; 3. ddC/SPM 927 (10 mg/kg), 복강주사; 4. ddC/SPM 927 (30 mg/kg), 복강주사; 5. ddC/모르핀 (3mg/kg), 피하주사. SPM 927 및 모르핀을 행동 테스트 수행 30분 전 및 45분 전에 각각 주사하였다.

20일 차의 브러싱(brushing) 테스트

다리, 옆구리, 및 허리의 털을 오실레이팅 운동(1-2/초의 속도: 30초)을 이용하여 면봉 애플리케이터(cotton-tipped applicator)로 순차적으로 솔질하였다. 브러싱은 애플리케이터를 털을 통해 움직이기 위해 필요한 정도의 힘으로만 수행하여 털가죽(pelage)만 영향받게 하였다. 브러싱을 피하기 위한 발성(vocalization) 및 적당한 효과를 측정하였다.

결과

골암 랫트 모델

기계적 이질통

도 1은 기준선 테스트 및 약물 처리에 뒤이은 본 프레이 필라멘트에 대한 그룹 반응을 도시한다. 전체적인 이원(2-way) ANOVA를 이용하여 수행한 통계 분석은 처리군에 대해 유의성 있게 상이했으나($p < 0.01$), 기준선 vs. 처리 효과는 그렇지 않았다. "처리" 후 "세포 단독(cells only)" 그룹과 각각의 처리 그룹을 비교하는 일원(one-way) ANOVA 검정은 모르핀 그룹($p < 0.01$) 및 20 및 40 mg/kg SPM 927 그룹($p < 0.05$)에 대해 기계적 이질통의 수준에서 유의성 있는 차이를 보여주었다. 5 mg/kg 모르핀 처리는 기준선 테스트 시점에서 나타났던 이질통을 완전히 역전시켰다. 또한, 매우 유의성 있는 차이가 건강하고 종양-주사된 "세포 단독" 그룹에 대한 "처리 이후" 데이터 간에 확인되었다($p < 0.01$). 통계적 차이는 또한 "세포 단독" 그룹과 모르핀 그룹에 대한 기준선 값들과 투여-이후 값들 간에 존재하였다($p < 0.01$).

열 감각과민증

14일 차 및 15일 차에 열에 의한 발 테스트(thermal paw testing) 데이터(도 2)는 모든 종양-주사된 그룹들의 경우 그들의 발을 제거하기까지의 기준선 잠재기를 도시한다. 이는 이원 ANOVA에서 약물 효과는 $p < 0.0001$ 이고 처리의 효과는 $p < 0.05$ 로 유의성 있는 것으로 나타나, 매우 유의성 있는 것으로 확인되었다. 기준선 또는 처리-이전 데이터는 "세포 불포함(no cells)" vs. "세포 단독" 그룹들에 대해 유의성 있게 상이하고(Dunnett's post-hoc test; $p < 0.001$) 나머지 그룹들은 상호 간에 차이를 보이지 않았다. 또한, 처리-이후 그룹들은 "세포 불포함" vs. "세포 단독"(Dunnett's; $p < 0.001$) 및 "세포 단독" vs. SPM 927 30 mg/kg 투여량 (Dunnett's; $p < 0.001$)에 대해 상이했다. 모르핀이 발 제거까지의 잠재기를 증가시킨다는 것을 보여주는 경향이 있었으나, 모르핀 대조구 그룹은 통계적 유의성을 보이지 않았다.

기계적 감각과민증

그래프(도 3)는 전체적인 이원 ANOVA가 유의성 있는 그룹 차이, $0 < 0.001$ 를 보였다는 것을 도시한다. 중량-부하 차이는 반대편 다리에 의해 지지되는 중량에서 같은편(종양-주사된) 다리에 의해 지지되는 중량을 차감한 값으로 정의되기 때문에, 보다 높은 수는 영향받지 않은 발에 보다 많은 중량이 부하되었다는 것을 의미하고, 0은 양쪽 발에 동일한 중량 분포를 의미한다. 수집된 기준선 데이터는 양수를 보였고, 이는 이 동물들이 모두 그들의 영향받지 않은 발에 보다 많은 중량을 부하하고 있다는 것을 보여준다. "세포 단독" 그룹에 대한 비교에서, 모르핀 그룹 및 40 mg/kg SPM 927 그룹은 "세포 단독" 그룹에 비해, 처리 후에 그들의 반대편 발에 부하되는 중량의 유의성 있는 감소($p < 0.05$)를 보여주었다.

빈크리스틴-유도 통증

냉수조 테스트

도 4에 도시된 바와 같이, 6개의 그룹 간에 유의성 있는 통계적 차이가 확인되었다($p < 0.05$, Anova test). 비히클로 처리된 빈크리스틴-동물은 약 14초를 기록한 대조구 동물에 비해 냉수조에서 매우 짧은 역치 잠재기(약 9초)를 보였다. 빈크리스틴-동물의 SPM 927에 의한 처리는 역치 잠재기의 유의성 있는 증가($p < 0.05$, Dunnett's test)를 유도하여, 실제로 대조구 동물들의 역치 잠재기에 유사한 수준이 되었고, 특히 10 및 30 mg/kg의 처리 투여량의 경우, 대조구 동물들과 유사

한 수준에 도달했다. 그러나, 3 mg/kg에서, 역치 잠재기는 빈크리스틴-동물의 역치 잠재기보다 약간 높았으나, 통계적 차이에 도달하지는 않았다. 모르핀 처리는 빈크리스틴-동물의 역치 잠재기를 대조구 랫트로부터 수득된 수준보다 훨씬 높은 수준까지 연장시켰다.

38℃에서의 열판 테스트

도 5는 열판(38℃) 테스트에서 빈크리스틴-동물의 역치-잠재기가 대조구 동물들의 역치 잠재기보다 유의성 있게 더 짧았다는 것을 도시한다($p < 0.05$, Dunnett's test). 3, 10 및 30 mg/kg의 SPM 928에 의한 빈크리스틴-동물의 처리는 역치 잠재기의 유의성 있는($p < 0.05$, Dunnett's test) 증가를 유도했다. 10 및 30 mg/kg의 처리 투여량에서, STZ-랫트의 동작(performance)은 대조구 동물들의 동작에 유사했다. 10 및 30 mg/kg의 SPM 927과 유사하게, 3 mg/kg의 모르핀은 STZ-동물의 역치 잠재기를 대조구 랫트의 역치 잠재기에 유사한 수준까지 연장시켰다.

52℃에서의 열판 테스트

도 6에 도시된 바와 같이, 빈크리스틴-랫트의 발 제거 잠재기는 대조구 동물의 잠재기보다 유의성 있게 더 짧았다($p < 0.05$, Dunnett's test). SPM 927에 의한 빈크리스틴-랫트의 처리는 비히클-처리 동물에 비해 발 제거 잠재기의 유의성 있는 증가($p < 0.05$, Dunnett's test)를 유도했다. 3 및 10, 30 mg/kg의 투여량에 의해 수득된 효과는 대조구의 경우와 유사했다.

발 압박 테스트

Randall & Selitto의 analgesy-meter를 이용하는 경우, 빈크리스틴 동물은 대조구 동물의 동작에 비해 발 제거 잠재기의 현저한 감소를 보였다(도 7). 3 mg/kg의 투여량에서는 아니나, 10 및 30 mg/kg의 투여량에서 SPM 927에 의한 빈크리스틴-랫트의 처리는 빈크리스틴-랫트의 발 제거 잠재기에 있어서 유의성 있는 증가($p < 0.05$, Dunnett's test)를 유도했다. 이 테스트에서, 모르핀 처리는 빈크리스틴-랫트의 동작을 변화시키지 않았다($p > 0.05$, Dunnett's test).

본 프레이 필라멘트 테스트

이 테스트(도 8)에서, 빈크리스틴-랫트의 발 제거 잠재기는 대조구 랫트(약 60 g)의 잠재기에 비해 유의성 있게 감소되었다(약 20 g). SPM 927에 의한 처리는 빈크리스틴 랫트의 발 제거 잠재기를 연장시켰다. 비히클-처리 군과의 차이가 10 및 30 mg/kg의 처리 투여량에서 유의성 있는 수준에 도달했다($p < 0.05$, Dunnett's test). 모르핀 처리는 빈크리스틴-랫트의 동작을 대조구의 동작에 유사한 수준까지 회복시켰다.

뉴클레오시드-유도 통증 랫트 모델

열 이질통

도 9에 도시된 바와 같이, 6개의 그룹들 간에 유의성 있는 통계적 차이를 확인하였다($p < 0.05$, Anova test). 비히클로 처리된 ddC-동물은 약 20초를 기록한 대조구 동물에 비해 냉수조 테스트에서 매우 짧은 역치 잠재기(약 11초)를 보였다. ddC-동물의 SPM 927에 의한 처리는 역치 잠재기의 유의성 있는 증가($p < 0.05$, Dunnett's test)를 유도하여, 3개의 테스트 투여량, 3, 10 및 30 mg/kg에서 대조구 동물들의 역치 잠재기에 유사한 수준에 도달했다. 모르핀 처리는 ddC-동물의 역치 잠재기를 대조구 랫트로부터 수득된 수준보다 훨씬 높은 수준까지 연장시켰다.

20일 차의 브러싱 테스트

도 10은 20일 차에 수행된 브러싱 테스트의 결과들을 도시한다. SPM 927(at 3, 10 and 30 mg/kg)로 처리된 동물은 울음의 총 횟수(total number of cries)에서 유의성 있는 감소를 보였다($p < 0.05$, Dunnett's test). 여기에서 다시, 3 mg/kg의 모르핀은 ddC-동물의 울음의 총 횟수를 유의성 있게 감소시킬 수 있었다.

10일 차(D10)의 본 프레이 필라멘트 테스트

이 테스트(도 11)에서, ddC-랫트의 발 제거 잠재기는 대조구 랫트(약 85g)의 잠재기에 비해 유의성 있게 감소되었다(약 50 g). SPM 927에 의한 처리는 ddC 랫트의 발 제거 잠재기를 연장시켰다. 비히클-처리 군과의 차이가 3, 10 및 30 mg/kg의 처리 투여량에서 유의성 있는 수준에 도달했다($p < 0.05$, Dunnett's test). 3 mg/kg의 모르핀 처리는 ddC-랫트의 동작을 대조구의 동작에 유사한 수준까지 회복시켰다.

20일 차(D20)의 52°C 열관 테스트

도 12에 도시된 바와 같이, ddC-랫트의 발 제거 잠재기는 대조구 동물의 잠재기보다 유의성 있게 더 짧았다($p < 0.05$, Dunnett's test). SPM 927에 의한 ddC-랫트의 처리는 30 mg/kg의 투여량에서만 비히클-처리 동물에 비해 발 제거 잠재기의 유의성 있는 증가($p < 0.05$, Dunnett's test)를 유도했다. 3 및 10 mg/kg의 투여량에 의해 수득된 효과는 처리되지 않은 비히클 그룹의 경우와 유사했다. 모르핀 처리 후에, ddC-랫트의 동작은 대조구 동물의 동작과 유사해졌다.

10일 차(D10)의 발 압박 테스트

Randall & Selitto의 analgesy-meter를 이용하는 경우, ddC-동물은 대조구 동물의 동작에 비해 발 제거 잠재기의 현저한 감소를 보였다(도 13). 3, 10 및 30 mg/kg의 3개의 투여량 모두에서 SPM 927에 의한 ddC-랫트의 처리는 ddC-랫트의 발 제거 잠재기에 있어서 유의성 있는 증가($p < 0.05$, Dunnett's test)를 유도했다. 다시, 모르핀 처리는 ddC-랫트의 동작을 증가시켰다($p < 0.05$, Dunnett's test).

결론

전신성(systemic) SPM 927은 1회 투여량 투여 후 골암 통증, 화학요법- 및 뉴클레오시드-유도 통증의 랫트 모델에서 투여량-의존적인 항-이질통 및 항-감각과민증 효과를 가져왔다. 따라서, 식 (Ib) 또는 식 (IIb)로 개시된 바와 같은 SPM 927 및 관련 화합물들은 인간에서 암 발병 동안의 통증, 예를 들면, 골암 통증, 화학요법 및 뉴클레오시드에 의한 치료 후의 통증을 치료하기에 유용하다.

참고문헌

Medhurst, S.J., Walker, K., Bowes, M., Kidd, B.L., Glatt, M., Muller, M., Hattenberger, M., Vaxelaire, J., O'Reilly, T.O., Wotherspoon, G., Winter, J., Green, J., and Urban, L. A rat model of bone cancer pain. *Pain*, 96: 129- 140, 2002.

Casey EB, Jellife AM, Le Quesne PM, Millett YL. Vincristine neuropathy. Clinical and electrophysiological observations. *Brain* 1973; 96: 69-86.

Weiss HD, Walker MD, Wiernik PH. Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents (second of two parts). *N Engl J Med*. 1974 ; 291(3): 127-33.

Quasthoff S, Hartung HP Chemotherapy-induced peripheral neuropathy *J Neurol* (2002) 249 : 9-17.

Kimberly D. Tanner, David B. Reichling, and Jon D. Levine. Nociceptor Hyper-Responsiveness during Vincristine-Induced Painful Peripheral Neuropathy in the Rat. *J Neurosci* (1998) 78(16):6480-6491.

Kaplan RS, Wiernik PH Neurotoxicity of antineoplastic drugs. (1982) *Semin Oncol* 9:103-130.

Owellen RJ, Hartke CA, Dickerson RM, Hains FO (1976) Inhibition of tubulin-microtubule polymerization by drugs of the vinca alkaloid class. *Cancer Res* 36:1499 -1502.

Sandler SG1 Tobin W, Henderson ES (1969) Vincristine-induced neuropathy. A clinical study of fifty leukemic patients. *Neurology* 19:367-374.

Holland JF, Scharlau C, Gailani S, Krant MJ, Olson KB, Shnider BI, Lynch JJ1 Owens A, Carbone PP1 Colsky J, Grob SP, Hall TC (1973) Vincristine treatment of advanced cancer: cooperative study of 392 cases. Cancer Res 33:1258 -1264.

McCarthy GM, Skillings JR (1992) Jaw and other orofacial pain in patients receiving vincristine for the treatment of cancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 74:299 -304.

Aley KO, Levine JD. Different mechanisms mediate development and expression of tolerance and dependence for peripheral mu-opioid antinociception in rat. J Neurosci 1997; 17:8018-23.

Aley KO, Levine JD. Role of protein kinase A in the maintenance of inflammatory pain. J Neurosci 1999;19:2181-6.

Aley KO, Levine JD. Different peripheral mechanisms mediate enhanced nociception in metabolic/toxic and traumatic painful peripheral neuropathies in the rat. Neuroscience 2002; 111 :389-97.

Aley KO, McCarter G, Levine JD. Nitric oxide signaling in pain and nociceptor sensitization in the rat. J Neurosci 1998; 18:7008 Kaplan RS, Wiernik PH Neurotoxicity of antineoplastic drugs. (1982) Semin Oncol 9:103-130.

Cohen J. Therapies. Confronting the limits of success. Science 2002;296: 2320-4.

Dalakas MC. Peripheral neuropathy and anti retroviral drugs. J Peripher Nerv Syst 2001;6:14-20.

Dalakas MC, Semino-Mora C, Leon-Monzon M. Mitochondrial alterations with mitochondrial DNA depletion in the nerves of AIDS patients with peripheral neuropathy induced by 2030-dideoxycytidine (ddC). Lab Invest 2001 ;81:1537-44.

Dina OA, Barletta J, Chen X, Mutero A, Martin A, Messing RO, Levine JD. Key role for the epsilon isoform of protein kinase C in painful alcoholic neuropathy in the rat. J Neurosci 2000;20:8614-9.

Dubinsky RM, Yarchoan R, Dalakas M, Broder S. Reversible axonal neuropathy from the treatment of AIDS and related disorders with 20,30- dideoxycytidine (ddC). Muscle Nerve 1989; 12:856-60.

Josepha EK, Chena X, Khasara SG1 Levinea JD. Novel mechanism of enhanced nociception in a model of AIDS therapy-induced painful peripheral neuropathy in the rat. Pain 107 (2004) 147-158.

Williams D, Geraci A, Simpson DM. AIDS and AIDS-treatment neuropathies. Curr Neurol Neurosci Rep 2001;1:533-8.

Yatvin MB, Li W, Meredith MJ, Shenoy MA. Improved uptake and retention of lipophilic prodrug to improve treatment of HIV. Adv Drug Deliv Rev 1999;39:165-8

도면의 간단한 설명

도 1은 골암 통증 모델(랫트)에서의 기계적 이질통의 테스트를 도시한다. 골암 랫트를 증가되는 농도의 SPM 927(10 mg, 20 mg 및 40 mg)로 처리하고 모르핀 처리된 골암 랫트, 처리하지 않은 골암 랫트(세포 단독) 및 대조구 랫트와 비교하였다.

도 2는 골암 통증 모델(랫트)에서 14일차 및 15일차의 열에 의한 발 자극(thermal paw stimulation)의 테스트를 도시한다. 골암 랫트를 증가되는 농도의 SPM 927(3 mg, 10 mg 및 30 mg)로 처리하고 모르핀 처리된 골암 랫트, 처리하지 않은 골암 랫트(세포 단독) 및 대조구 랫트와 비교하였다.

도 3은 골암 통증 모델(랫트)에서 중량 부하 차이(weight bearing difference)의 테스트를 도시한다. 골암 랫트를 증가되는 농도의 SPM 927(10 mg, 20 mg 및 40 mg)로 처리하고 모르핀 처리된 골암 랫트, 처리하지 않은 골암 랫트(세포 단독) 및 대조구 랫트와 비교하였다.

도 4는 화학요법-유도 통증 모델(빈크리스틴으로 처리된 랫트)을 대상으로 한 냉수조 테스트(cold bath test)에서 열 이질통에 대한 증가되는 농도의 SPM 927(3 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg)의 효과를 모르핀(3 mg/kg)에 대비하여 도시한다.

도 5는 화학요법-유도 통증 모델(빈크리스틴으로 처리된 랫트)을 대상으로 한 38℃ 열판(hot plate) 테스트에서 열 이질통에 대한 증가되는 농도의 SPM 927(3 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg)의 효과를 모르핀(3 mg/kg)에 대비하여 도시한다.

도 6는 화학요법-유도 통증 모델(빈크리스틴으로 처리된 랫트)을 대상으로 한 52℃ 열판 테스트에서 열 감각과민증에 대한 증가되는 농도의 SPM 927(3 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg)의 효과를 모르핀(3 mg/kg)에 대비하여 도시한다.

도 7은 화학요법-유도 통증 모델(빈크리스틴으로 처리된 랫트)을 대상으로 한 발 압박 테스트에서 기계적 감각과민증에 대한 증가되는 농도의 SPM 927(3 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg)의 효과를 모르핀(3 mg/kg)에 대비하여 도시한다.

도 8은 화학요법-유도 통증 모델(빈크리스틴으로 처리된 랫트)을 대상으로 한 프레이 헤어(Frey hair) 자극 테스트에서 기계적 이질통에 대한 증가되는 농도의 SPM 927(3 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg)의 효과를 모르핀(3 mg/kg)에 대비하여 도시한다.

도 9는 뉴클레오시드-유도 통증 모델(ddC로 처리된 랫트)을 대상으로 한 열 이질통 테스트에서 증가되는 농도의 복강(i.p.) 투여 SPM 927(3 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg)의 효과를 모르핀(피하로 투여된 3 mg/kg)에 대비하여 도시한다.

도 10은 뉴클레오시드-유도 통증 모델(ddC로 처리된 랫트)을 대상으로 한 기계적 이질통 테스트에서 증가되는 농도의 복강 투여 SPM 927(3 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg)의 효과를 모르핀(피하로 투여된 3 mg/kg)에 대비하여 도시한다.

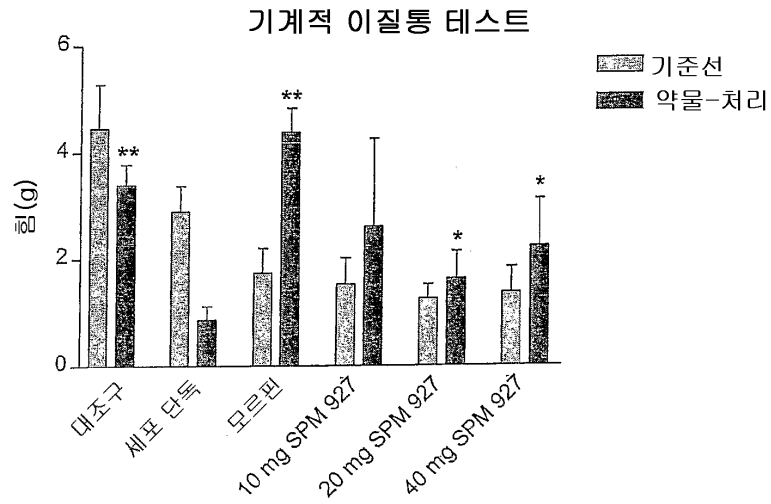
도 11은 뉴클레오시드-유도 통증 모델(ddC로 처리된 랫트)을 대상으로 한 기계적 이질통(본 프레이 헤어) 테스트에서 증가되는 농도의 복강 투여 SPM 927(3 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg)의 효과를 모르핀(피하로 투여된 3 mg/kg)의 효과에 대비하여 도시한다.

도 12는 뉴클레오시드-유도 통증 모델(ddC로 처리된 랫트)을 대상으로 한 열 감각과민증(52℃ 열판) 테스트에서 증가되는 농도의 복강 투여 SPM 927(3 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg)의 효과를 모르핀(피하로 투여된 3 mg/kg)의 효과에 대비하여 도시한다.

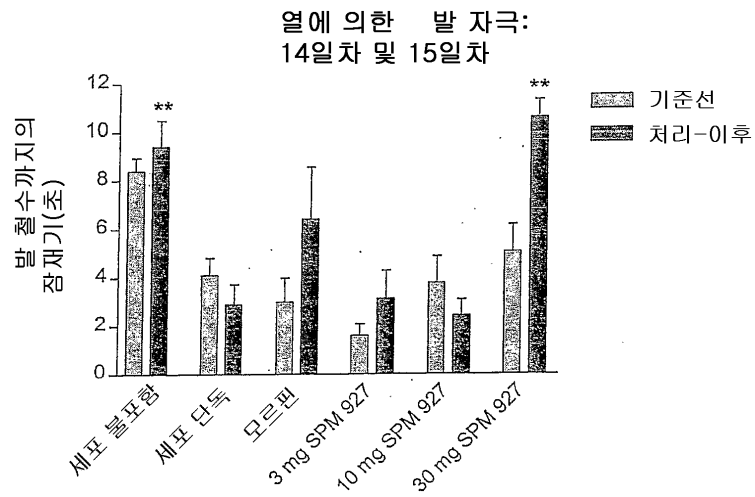
도 13은 뉴클레오시드-유도 통증 모델(ddC로 처리된 랫트)을 대상으로 한 기계적 감각과민증(발 압박) 테스트에서 증가되는 농도의 복강 투여 SPM 927(3 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg)의 효과를 모르핀(피하로 투여된 3 mg/kg)의 효과에 대비하여 도시한다.

도면

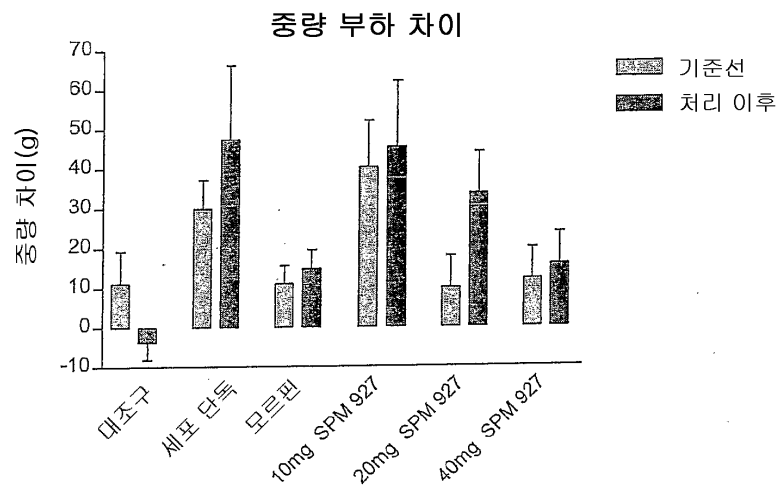
도면1



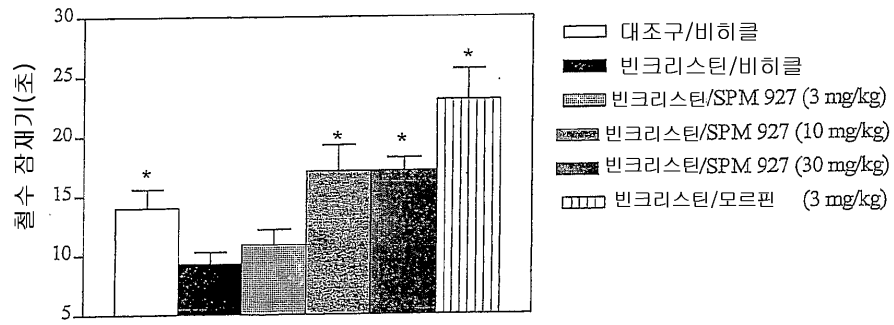
도면2



도면3



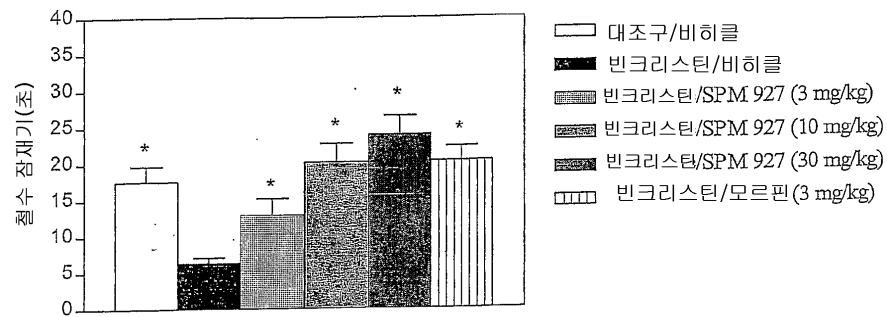
도면4



* $p < 0.05$, Dunnett's test vs 빈크리스틴/비히클

도면5

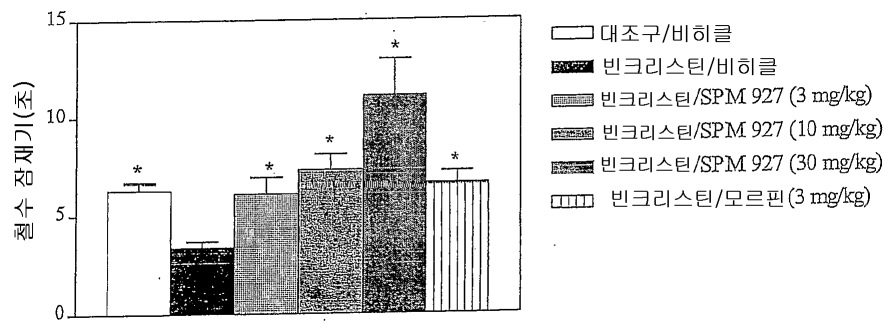
열판 38℃(열 이질통)



* $p < 0.05$, Dunnett's test vs 빈크리스틴/비히클

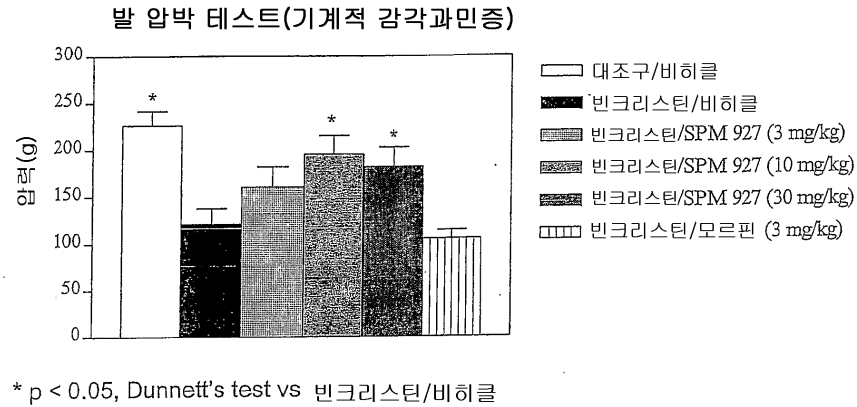
도면6

열판 52℃(열 감각과민증)

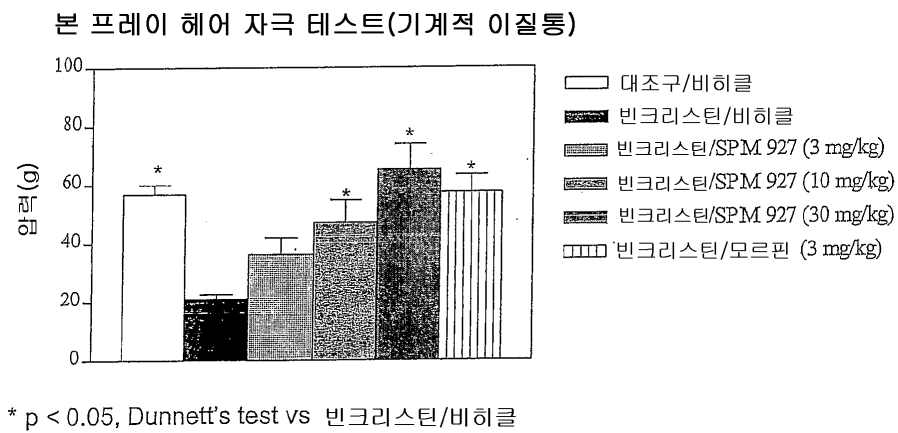


* $p < 0.05$, Dunnett's test vs 빈크리스틴/비히클

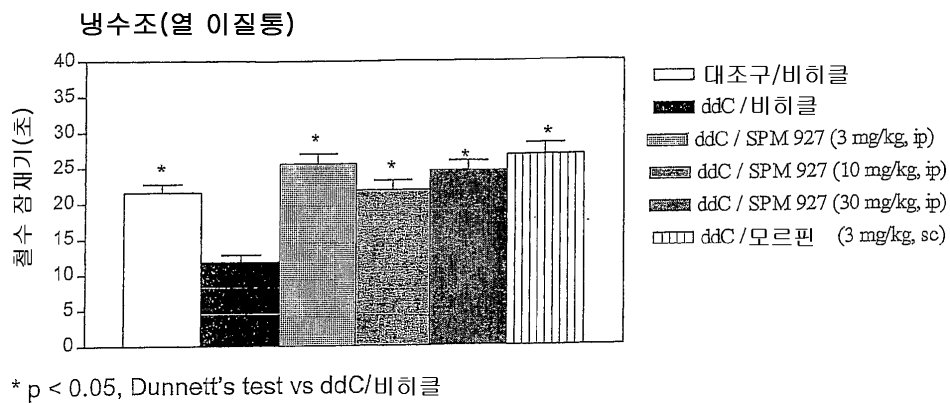
도면7



도면8

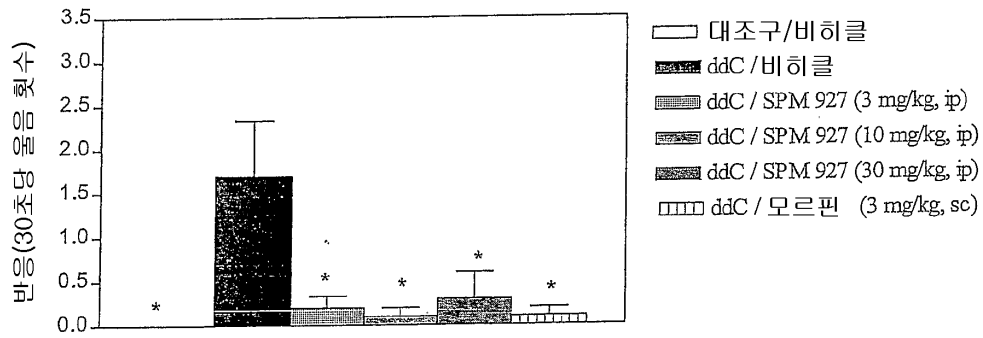


도면9



도면10

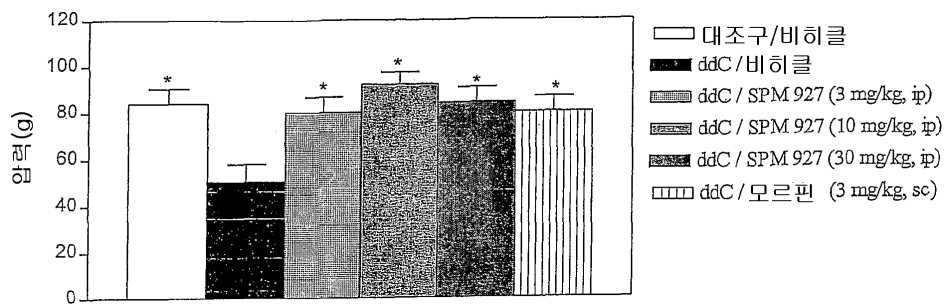
브러싱 테스트(기계적 이질통) D20



* p < 0.05, Dunnett's test vs ddC/비히클

도면11

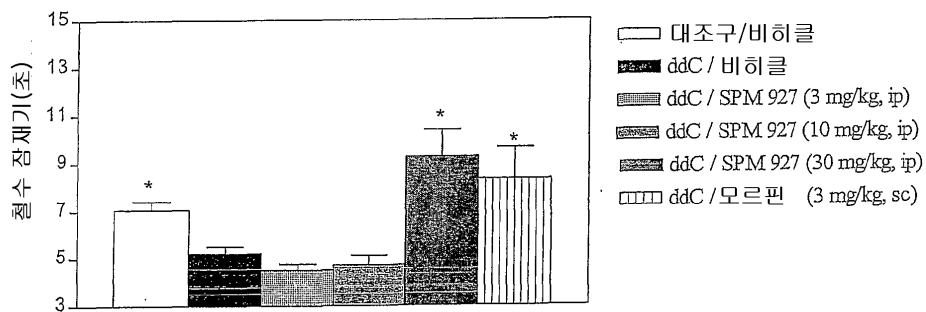
본 프레이 필라멘트 테스트(기계적 이질통)



* p < 0.05, Dunnett's test vs ddC/비히클

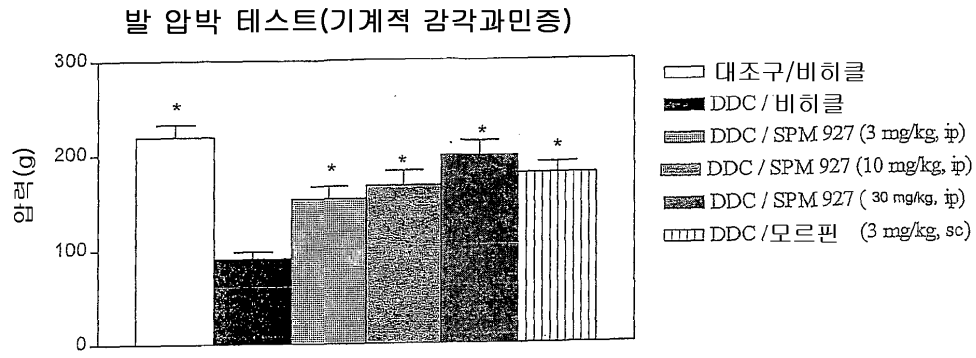
도면12

열판 52℃ (열 감각과민증)



* p < 0.05, Dunnett's test vs ddC/비히클

도면13



* $p < 0.05$, Dunnett's test vs ddC/비히클