



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0019693
 (43) 공개일자 2008년03월04일

(51) Int. Cl.

C07D 277/52 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
 A61K 31/54 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7000464

(22) 출원일자 2008년01월08일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2008년01월08일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/022818

국제출원일자 2006년06월09일

(87) 국제공개번호 WO 2006/133459

국제공개일자 2006년12월14일

(30) 우선권주장

60/688,919 2005년06월09일 미국(US)

(71) 출원인

버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드

미국 매사추세츠주 02139-4242 캠브리지 웨이벌리
스트리트 130

(72) 발명자

뉴버트 티모씨

미국 캘리포니아주 92131 산 디에고 벨리스톡 코
트 10721

카와트카르 아르티 에스

미국 캘리포니아주 02126 산 디에고 카미니토 알
바레즈 10694
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

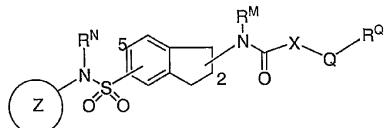
이범래

전체 청구항 수 : 총 60 항

(54) 이온 채널 조절인자로서의 인단 유도체**(57) 요 약**

본 발명은 전압 개폐 나트륨 및 칼슘 이온 채널 억제제로서 유용한 화학식 I의 인단 유도체에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물 및 다양한 장애의 치료에서의 조성물 사용 방법을 제공한다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

변수는 청구항에서 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

마틴보로우 에스터

미국 캘리포니아주 92124 산 디에고 포토밸로 드라
이브 11128

터민 안드레아스

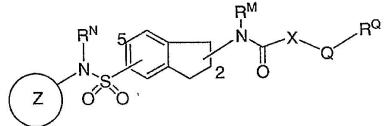
미국 캘리포니아주 92024 엔시니타스 원더링 로드
2080

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

환 Z는 O, S, N 및 NH로부터 선택된 하나 이상의 환 혼테로원자를 갖는 5 내지 7원의 불포화 또는 방향족 환이고, 상기 환 Z는 임의로 R⁷로 z회 치환되고;

z는 0 내지 4이고;

R^z는 R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵로부터 선택되고;

X는 결합, O, NR² 또는 C(R²)₂이고;

Q는 결합 또는 C1-C6 직쇄 또는 측쇄 알킬리딘 쇄이고, 여기서 Q의 2개 이하의 인접하지 않은 메틸렌 단위는 -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR²-, -CONR²NR²-, -CO₂-, -OCO-, -NR²CO₂-, -O-, -NR²CONR²-, -OCONR²-, -NR²NR²-, -NR²NR²CO-, -NR²CO-, -S-, -SO, -SO₂-, -NR²-, -SO₂NR²-, NR²SO₂-, -NR²SO₂NR²- 또는 스피로사이클로알킬렌 잔기로 임의로 독립적으로 교체되고;

R⁰는 C₁₋₆ 지방족 그룹; O, S, N 및 NH로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 혼테로원자를 갖는 3 내지 8원의 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나, 완전하게 불포화된 모노사이클릭 환; 또는 O, S, N 및 NH로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 혼테로원자를 갖는 8 내지 12원의 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나, 완전하게 불포화된 바이사이클릭 환 시스템이고;

여기서 R⁰는 R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵로부터 선택된 5개 이하의 치환체로 임의로 치환되고;

R^M 및 R^N은 독립적으로 R²이고;

R¹은 옥소, =NN(R⁶)₂, =NN(R⁷)₂, =NN(R⁶R⁷), R⁶ 또는 (CH₂)_n-Y이고;

n은 0, 1 또는 2이고;

Y는 할로, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸, COOH, COOR⁶ 또는 OR⁶이거나;

인접한 환 원자 상의 2개의 R¹은 함께 1,2-메틸렌디옥시 또는 1,2-에틸렌디옥시를 형성하고;

R²는 수소 또는 C1-C6 지방족이고, 여기서 각각의 R²는 R¹, R⁴ 및 R⁵로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 임의로 치환되고;

R³은 R¹, R², R⁴ 및 R⁵로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 치환된 C3-C8 사이클로지방족, C6-C10 아릴, C3-C8 혼테로사이클릭 또는 C5-C10 혼테로아릴 환이고;

R⁴는 OR⁵, OR⁶, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂, OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), OP(O)(OR⁶)₂, OP(O)(OR⁵)₂, OP(O)(OR⁶)(OR⁵), SR⁶, SR⁵, S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂N(R⁵)₂, SO₂NR⁵R⁶, SO₃R⁶,

SO_3R^5 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^6)\text{R}^6$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^5)\text{R}^6$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^6)\text{R}^5$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^5)\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NOR}^6)\text{R}^6$, $\text{C}(\text{NOR}^6)\text{R}^5$, $\text{C}(\text{NOR}^5)\text{R}^6$, $\text{C}(\text{NOR}^5)\text{R}^5$, $\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$, $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^6$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^5$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$, $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$, $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{N}(\text{OR}^6)\text{R}^6$, $\text{N}(\text{OR}^6)\text{R}^5$, $\text{N}(\text{OR}^5)\text{R}^5$, $\text{N}(\text{OR}^5)\text{R}^6$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)\text{N}(\text{R}^5)_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)\text{N}(\text{R}^5\text{R}^6)$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5)\text{N}(\text{R}^6)_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5\text{R}^6)_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^5\text{R}^6)_2$ 또는 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)(\text{OR}^5)$ 이고;

R^5 은 3개 이하의 R^1 치환체로 임의로 치환된 C3-C8 사이클로지방족, C6-C10 아릴, C3-C8 헤테로사이클릭 또는 C5-C10 헤테로아릴 환이고;

R^6 은 H 또는 C1-C6 지방족이고, 여기서 R^6 은 R^7 치환체로 임의로 치환되고;

R^7 은 C3-C8 사이클로지방족, C6-C10 아릴, C3-C8 헤�테로사이클릭 또는 C5-C10 헤테로아릴 환이고, 각각의 R^7 은 H, C1-C6 지방족 및 $(\text{CH}_2)_m\text{Z}'$ 으로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 m 은 0내지 2이고;

Z' 는 할로, CN, NO_2 , C(할로)₃, $\text{CH}(\text{할로})_2$, $\text{CH}_2(\text{할로})$, $-\text{OC}(\text{할로})_3$, $-\text{OCH}(\text{할로})_2$, $-\text{OCH}_2(\text{할로})$, OH, S-(C1-C6)지방족, S(O)-(C1-C6)지방족, SO_2 -(C1-C6)지방족, NH₂, NH-(C1-C6)지방족, N((C1-C6)지방족)₂, N((C1-C6)지방족)⁸, COOH, C(O)O(-(C1-C6)지방족) 및 O-(C1-C6)지방족으로부터 선택되고;

R^8 은 아세틸, C6-C10 아릴 세포닐 또는 C1-C6 알킬 세포닐이고,

단, i) 환 Z가 임의로 치환된 피리미딘-2-일이고, 세포닐 그룹이 5위치에 결합하고, $\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})$ 그룹이 2위치에 결합하고, R^2 가 H이고, X 및 Q가 각각 결합인 경우, R^0 는 임의로 치환된 폐닐 또는 6-클로로-퀴놀린-8-일, 플루오렌-9-일에틸, 플루오렌-9-일메틸, 인돌린-1-일, 사이클로헥실, (페닐티오)메틸, 3-메톡시-티오펜-2-일, 푸란-2-일, (페녹시)메틸, 3-클로로-티오펜-2-일, (임의로 치환된 폐닐)에틸 또는 부틸이 아니고;

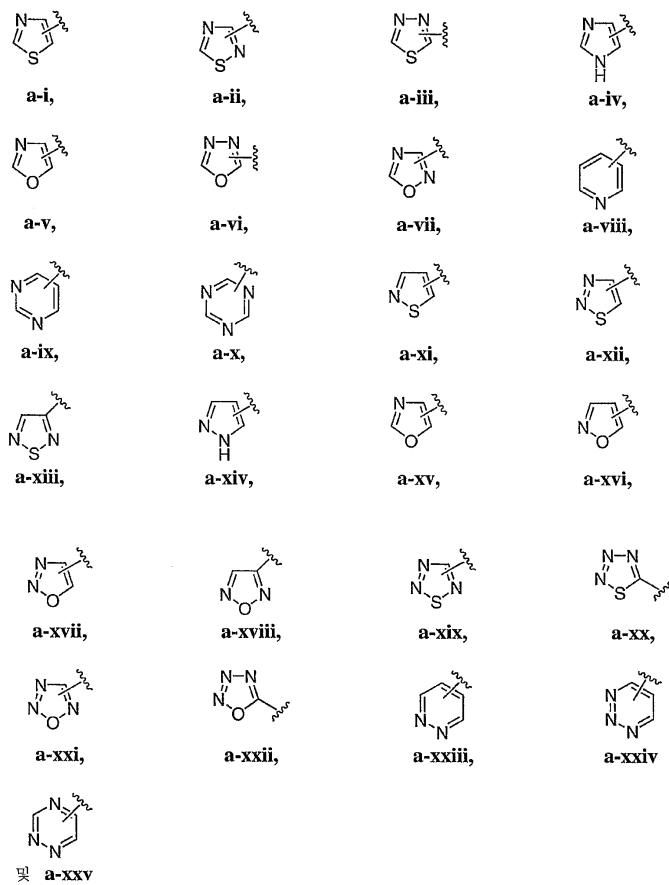
ii) 환 Z가 임의로 치환된 피리미딘-2-일이고, 세포닐 그룹이 5위치에 결합하고, $\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})$ 그룹이 2위치에 결합하고, R^2 가 H이고, X 및 Q가 각각 결합인 경우, R^0 는 2-메틸-5-클로로-2,3-디하이드로-벤조푸란-7-일이 아니고;

iii) 환 Z가 임의로 치환된 피리미딘-2-일이고, 세포닐 그룹이 5위치에 결합하고, $\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})$ 그룹이 2위치에 결합하고, R^2 가 H이고, X가 -O-이고, Q가 결합인 경우, R^0 는 에틸 또는 벤질이 아니고;

iv) 환 Z가 임의로 치환된 피리미딘-2-일이고, 세포닐 그룹이 5위치에 결합하고, $\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})$ 그룹이 2위치에 결합하고, R^2 가 H이고, X가 -N(Me)-이고, Q가 결합인 경우, R^0 는 2-메틸폐닐이 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, Z가



로부터 선택되는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, Z가 0 내지 2인 화합물.

청구항 4

제2항에 있어서, Z가



로부터 선택되는 화합물.

청구항 5

제2항에 있어서, Z가



로부터 선택되는 화합물.

청구항 6

제2항에 있어서, Z가



로부터 선택되는 화합물.

청구항 7

제2항에 있어서, Z가



a-xiv-a,



a-xiv-b

및 a-xiv-c
로부터 선택되는 화합물.

청구항 8

제2항에 있어서, Z가



a-xv-a,



a-xv-b

및 a-xv-c
로부터 선택되는 화합물.

청구항 9

제2항에 있어서, Z가



a-xvi-a,



a-xvi-b

및 a-xvi-c
로부터 선택되는 화합물.

청구항 10

제2항에 있어서, Z가



a-ii-a,



a-ii-b

및 a-ii-c
로부터 선택되는 화합물.

청구항 11

제2항에 있어서, Z가



a-xix,



a-xx,



a-xxi

및 a-xxii
로부터 선택되는 화합물.

청구항 12

제2항에 있어서, Z가



a-vi,



a-vii-a

및 a-vii-b
로부터 선택되는 화합물.

청구항 13

제2항에 있어서, Z가



a-xvii-a,



a-xviii



및 a-xvii-b로부터 선택되는 화합물.

청구항 14

제2항에 있어서, Z가



a-viii-a,



a-viii-b



및 a-viii-c로부터 선택되는 화합물.

청구항 15

제2항에 있어서, Z가



a-xxiv-a,



a-xxiv-b



a-x,



a-xxiii-a,



a-xxiii-b,



a-xxv-a,



a-xxv-b



및 a-xxv-c로부터 선택되는 화합물.

청구항 16

제2항에 있어서, Z가



a-ix-a,



a-ix-b



및 a-ix-c로부터 선택되는 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서, R⁷가 R¹, R² 및 R⁵로부터 선택되는 화합물.

청구항 18

제17항에 있어서, R⁷가 수소, 할로, C1-C6 지방족; 및 C3-C8 사이클로지방족, C6-C10 아릴, C3-C8 헤테로사이클릭 및 C5-C10 헤테로아릴 환으로부터 독립적으로 선택된 임의로 치환된 그룹으로부터 선택되고, 상기 사이클로지방족, 상기 아릴, 상기 헤�테로사이클릭 또는 상기 헤�테로아릴이 R¹, R², R⁴ 및 R⁵로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, R⁷가 수소, C1, C1-C6 직쇄 또는 측쇄 알킬, C2-C6 직쇄 또는 측쇄 알케닐 및 C2-C6 직쇄 또는 측쇄 알키닐로부터 선택되는 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서, R¹이 수소인 화합물.

청구항 21

제1항에 있어서, R^N 이 수소인 화합물.

청구항 22

제1항에 있어서, X가 결합, CH 및 O로부터 선택되는 화합물.

청구항 23

제1항에 있어서, Q가 결합 및 C1-C6 직쇄 또는 측쇄 알킬리텐 쇄로부터 선택되고, 상기 알킬리텐의 2개 이하의 메틸렌 단위가 O, S, OCO, NH, N(R^2) 또는 스피로사이클로알킬렌 그룹으로 독립적으로 교체되는 화합물.

청구항 24

제23항에 있어서, Q가 $-X_2-(X_1)_p-\circ]$ 고,

여기서 X_2 는 R^1 , R^4 및 R^5 로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환체로 임의로 치환된 C1-C6 지방족이고;

p는 0 또는 1이고;

X_1 은 O, S 또는 NR^2 인 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, X_2 가 결합, C1-C6 알킬 또는 C2-C6 알킬리텐이고, 상기 알킬 및 알킬리텐이 독립적으로 임의로 R^1 또는 R^4 로 치환되는 화합물.

청구항 26

제25항에 있어서, X_2 가 결합, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(Me)_2-$, $-CH(Me)-$, $-C(Me)=CH-$, $-CH=CH-$, $-CH(Ph)-$, $-CH_2-CH(Me)-$, $-CH(Et)-$ 및 $-CH(i-Pr)-$ 로부터 선택되는 화합물.

청구항 27

제24항에 있어서, $X_1\circ]$ NH 또는 $-N(C1-C6$ 알킬 $)-$ 인 화합물.

청구항 28

제1항에 있어서, R^Q 가 할로, 시아노, 트리플루오로메틸, OH, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메톡시, $C(O)NH_2$, NH_2 , $NH(C_{1-4}$ 알킬), $N(C_{1-4}$ 알킬) $_2$, $NHC(O)C_{1-4}$ 알킬 및 $C(O)C_{1-4}$ 알킬로부터 선택된 4개 이하의 치환체로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 29

제1항에 있어서, R^Q 가 임의로 치환된 C1-C6 지방족 그룹인 화합물.

청구항 30

제1항에 있어서, R^Q 가 O, S, N 및 NH로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 3 내지 8원의 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나, 방향족인 모노사이클릭 환인 화합물.

청구항 31

제30항에 있어서, R^Q 가 임의로 치환된 3 내지 8원의 사이클로지방족 환인 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, R⁰가 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실로부터 선택된 임의로 치환된 환인 화합물.

청구항 33

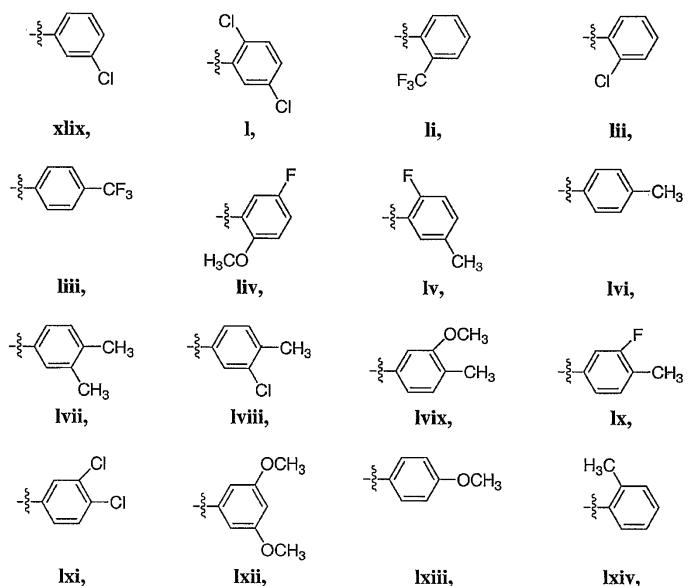
제30항에 있어서, R⁰가 임의로 치환된 페닐인 화합물.

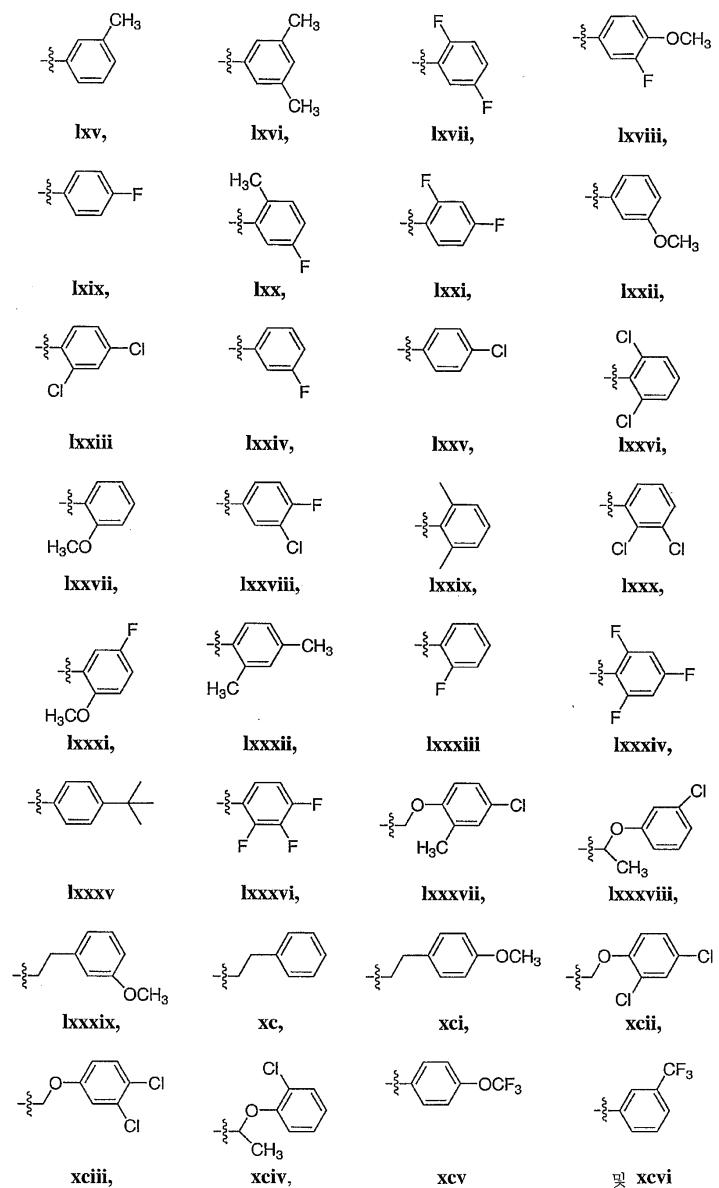
청구항 34

제33항에 있어서, 상기 페닐이 할로, 시아노, 트리플루오로메틸, OH, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₁₋₄ 알콕시, 트리플루오로메톡시, C(O)NH₂, NH₂, NH(C₁₋₄ 알킬), N(C₁₋₄ 알킬)₂, NHC(O)C₁₋₄ 알킬 및 C(O)C₁₋₄ 알킬로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 35

제33항에 있어서, R⁰가





로부터 선택되는 화합물.

청구항 36

제30항에 있어서, R^0 가 임의로 치환된 3 내지 7원의 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환인 화합물.

청구항 37

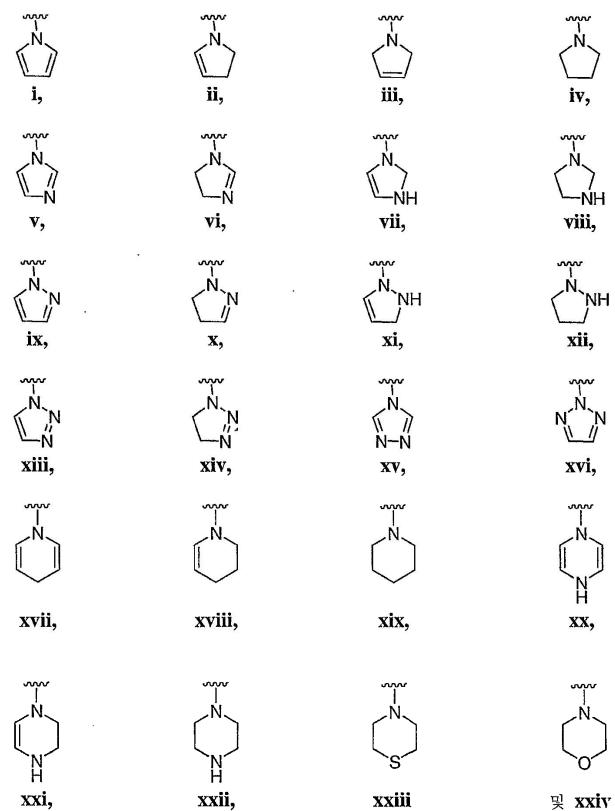
제30항에 있어서, R^0 가 0, S, N 및 NH로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 5 또는 6원의 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나, 방향족인 모노사이클릭 환인 화합물.

청구항 38

제37항에 있어서, R^0 가 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐로부터 선택된 임의로 치환된 환인 화합물.

청구항 39

제37항에 있어서, R^0 가



로부터 선택된 임의로 치환된 환인 화합물.

청구항 40

제39항에 있어서, R^0 가 임의로 치환된 페닐 환에 임의로 융합되는 화합물.

청구항 41

제1항에 있어서, R^0 가 O, S, N 및 NH로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환된 8 내지 12원의 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나, 완전하게 불포화된 바이사이클릭 환 시스템인 화합물.

청구항 42

제41항에 있어서, R^0 가 임의로 치환된 나프틸인 화합물.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 나프틸이 할로, 시아노, 트리플루오로메틸, OH, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₁₋₄ 알콕시, 트리플루오로메톡시, C(O)NH₂, NH₂, NH(C₁₋₄ 알킬), N(C₁₋₄ 알킬)₂, NHC(O)C₁₋₄ 알킬 및 C(O)C₁₋₄ 알킬로부터 선택된 5 개 이하의 치환체로 임의로 치환되는 화합물.

청구항 44

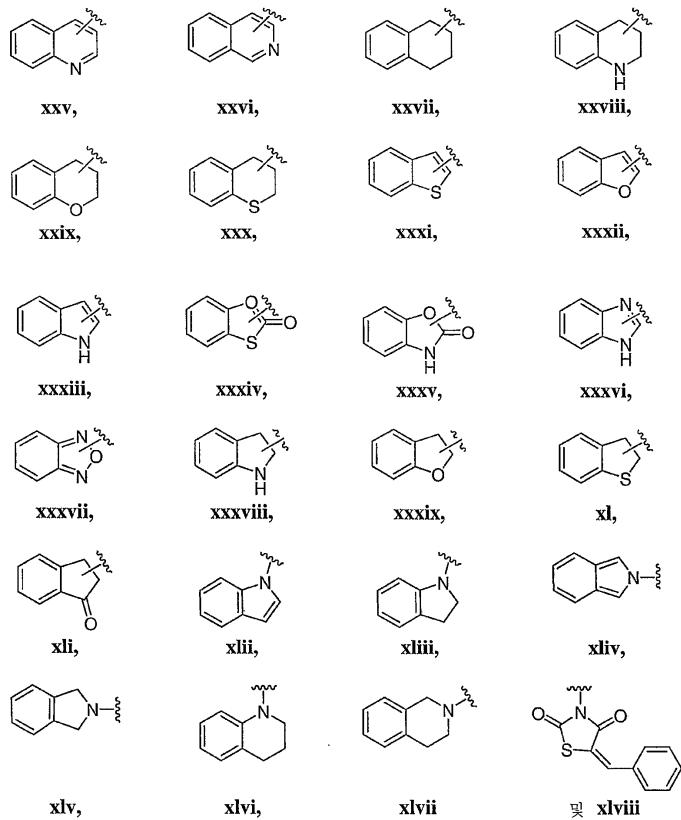
제41항에 있어서, R^0 가 임의로 치환된 8 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로방향족 환인 화합물.

청구항 45

제41항에 있어서, R^0 가 임의로 치환된 8 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로사이클릭 환인 화합물.

청구항 46

제41항에 있어서, R⁰가



로부터 선택된 임의로 치환된 환인 화합물.

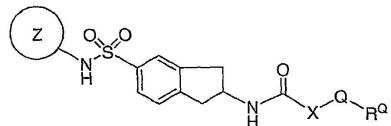
청구항 47

제1항에 있어서, R⁰가 피롤리딘-1-일, 3,3-디플루오로피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 3-메틸-피페리딘-1-일, 4-메틸-피페리딘-1-일, 4,4-디플루오로피페리딘-1-일, 4,5-디메틸-4-모르폴린-1-일, 2,6-디메틸-모르폴린-4-일, 인돌-1-일, 4-플루오로-인돌-1-일, 5-클로로-인돌-1-일, 7-클로로-인돌-1-일, 테트라하이드로퀴놀린-1-일, 7-트리플루오로메틸-테트라하이드로퀴놀린-1-일, 6-메틸-테트라하이드로퀴놀린-1-일, 6-클로로-테트라하이드로퀴놀린-1-일, 테트라하이드로-이소퀴놀린-2-일, 7-클로로-테트라하이드로-이소퀴놀린-2-일, 7-트리플루오로메틸-테트라하이드로-이소퀴놀린-2-일, 7-플루오로-테트라하이드로-이소퀴놀린-2-일, 6-메틸-테트라하이드로-이소퀴놀린-2-일, 8-트리플루오로메틸-퀴놀린-4-일, 피리딘-3-일 및 피리딘-4-일로부터 선택되는 화합물.

청구항 48

제1항에 있어서, 화학식 I-A의 화합물.

화학식 I-A



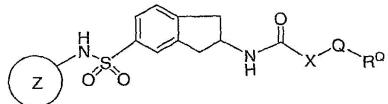
위의 화학식 I-A에서,

환 Z, X, Q 및 R⁰는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 49

제1항에 있어서, 화학식 I-B의 화합물.

화학식 I-B



위의 화학식 I-B에서,

환 Z, X, Q 및 R^Q는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 50

표 2로부터 선택되는 화합물.

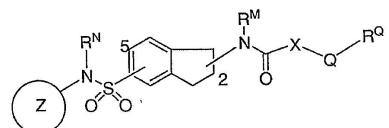
청구항 51

제1항 내지 제50항 중의 어느 한 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 52

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 환자에게 투여하거나 생물학적 시료에 접촉시킴을 포함하는, 환자(a) 또는 생물학적 시료(b)에서 하나 이상의 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2 활성을 억제하는 방법.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

환 Z는 O, S, N 및 NH로부터 선택된 하나 이상의 환 헤テ로원자를 갖는 5 내지 7원의 불포화 또는 방향족 환이고, 상기 환 Z는 임의로 R^z로 z회 치환되고;

z는 0 내지 4이고;

R^z는 R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵로부터 선택되고;

X는 결합, O, NR² 또는 C(R²)₂이고;

Q는 결합 또는 C1-C6 직쇄 또는 측쇄 알킬리딘 쇄이고, 여기서 Q의 2개 이하의 인접하지 않은 메틸렌 단위는 -CO-, -CS-, -COCO-, -CONR²-, -CONR²NR²-, -CO₂-, -OCO-, -NR²CO₂-, -O-, -NR²CONR²-, -OCONR²-, -NR²NR²-, -NR²NR²CO-, -NR²CO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR²-, -SO₂NR²-, NR²SO₂-, -NR²SO₂NR²- 또는 스피로사이클로알킬렌 잔기로 임의로 독립적으로 교체되고;

R^Q는 C₁₋₆ 지방족 그룹; O, S, N 및 NH로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8원의 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나, 완전하게 불포화된 모노사이클릭 환; 또는 O, S, N 및 NH로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 12원의 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나, 완전하게 불포화된 바이사이클릭 환 시스템이고;

여기서 R^Q는 R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵로부터 선택된 5개 이하의 치환체로 임의로 치환되고;

R^M 및 R^N은 독립적으로 R²이고;

R^1 은 옥소, $=NN(R^6)_2$, $=NN(R^7)_2$, $=NN(R^6R^7)$, R^6 또는 $(CH_2)_n-Y$ 이고;

n 은 0, 1 또는 2이고;

Y 는 할로, CN, NO_2 , CF_3 , OCF_3 , OH, SR^6 , $S(O)R^6$, SO_2R^6 , NH_2 , NHR^6 , $N(R^6)_2$, NR^6R^8 , COOH, $COOR^6$ 또는 OR^6 이거나;

인접한 환 원자 상의 2개의 R^1 은 함께 1,2-메틸렌디옥시 또는 1,2-에틸렌디옥시를 형성하고;

R^2 는 수소 또는 C1-C6 지방족이고, 여기서 각각의 R^2 는 R^1 , R^4 및 R^5 로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 임의로 치환되고;

R^3 은 R^1 , R^2 , R^4 및 R^5 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 치환된 C3-C8 사이클로지방족, C6-C10 아릴, C3-C8 헤테로사이클릭 또는 C5-C10 헤�테로아릴 환이고;

R^4 는 OR^5 , OR^6 , $OC(O)R^6$, $OC(O)R^5$, $OC(O)OR^6$, $OC(O)OR^5$, $OC(O)N(R^6)_2$, $OC(O)N(R^5)_2$, $OC(O)N(R^6R^5)$, $OP(O)(OR^6)_2$, $OP(O)(OR^5)_2$, $OP(O)(OR^6)(OR^5)$, SR^6 , SR^5 , $S(O)R^6$, $S(O)R^5$, SO_2R^6 , SO_2R^5 , $SO_2N(R^6)_2$, $SO_2N(R^5)_2$, $SO_2NR^5R^6$, SO_3R^6 , SO_3R^5 , $C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, $C(O)R^6$, $C(O)OR^6$, $C(O)N(R^6)_2$, $C(O)N(R^5)_2$, $C(O)N(R^5R^6)$, $C(O)N(OR^6)R^6$, $C(O)N(OR^5)R^6$, $C(O)N(OR^6)R^5$, $C(O)N(OR^5)R^5$, $C(NOR^6)R^6$, $C(NOR^6)R^5$, $C(NOR^5)R^6$, $C(NOR^5)R^5$, $N(R^6)_2$, $N(R^5)_2$, $N(R^5R^6)$, $NR^5C(O)R^5$, $NR^6C(O)R^6$, $NR^6C(O)OR^6$, $NR^5C(O)OR^6$, $NR^6C(O)OR^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NR^6C(O)N(R^6)_2$, $NR^6C(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)N(R^6)_2$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $NR^5C(O)NR^5R^6$, $NR^6SO_2NR^5R^6$, $NR^6SO_2N(R^5)_2$, $NR^5SO_2NR^5R^6$, $NR^5SO_2N(R^5)_2$, $N(OR^6)R^6$, $N(OR^6)R^5$, $N(OR^5)R^5$, $N(OR^5)R^6$, $P(O)(OR^6)N(R^6)_2$, $P(O)(OR^6)N(R^5R^6)$, $P(O)(OR^6)N(R^5)_2$, $P(O)(OR^5)N(R^5R^6)$, $P(O)(OR^5)N(R^6)_2$, $P(O)(OR^5)N(R^5)_2$, $P(O)(OR^6)_2$, $P(O)(OR^5)_2$ 또는 $P(O)(OR^6)(OR^5)$ 이고;

R^5 은 3개 이하의 R^1 치환체로 임의로 치환된 C3-C8 사이클로지방족, C6-C10 아릴, C3-C8 헤테로사이클릭 또는 C5-C10 헤�테로아릴 환이고;

R^6 은 H 또는 C1-C6 지방족이고, 여기서 R^6 은 R^7 치환체로 임의로 치환되고;

R^7 은 C3-C8 사이클로지방족, C6-C10 아릴, C3-C8 헤�테로사이클릭 또는 C5-C10 헤�테로아릴 환이고, 각각의 R^7 은 H, C1-C6 지방족 및 $(CH_2)_m-Z'$ 으로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 m 은 0 내지 2이고;

Z' 는 할로, CN, NO_2 , C(할로)₃, CH(할로)₂, CH_2 (할로), $-OC(할로)_3$, $-OCH(할로)_2$, $-OCH_2(할로)$, OH, S-(C1-C6)지방족, S(O)-(C1-C6)지방족, $SO_2-(C1-C6)$ 지방족, NH_2 , $NH-(C1-C6)$ 지방족, $N((C1-C6)지방족)_2$, $N((C1-C6)지방족)R^8$, COOH, C(O)O(-(C1-C6)지방족) 및 O-(C1-C6)지방족으로부터 선택되고;

R^8 은 아세틸, C6-C10 아릴 설포닐 또는 C1-C6 알킬 설포닐이다.

청구항 53

제52항에 있어서, 화합물이 화학식 I, 화학식 I-A 또는 화학식 I-B의 화합물인 방법.

청구항 54

화학식 I, 화학식 I-A 또는 화학식 I-B의 화합물의 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 대상포진, 일반 신경통, 간질 또는 간질성 질환, 퇴행성신경 장애, 불안증 및 우울증과 같은 정신 장애, 근긴장증, 부정맥, 이동 장애, 신경내분비

장애, 운동 실조증, 다발성 경화증, 과민성 장 증후군, 요실금, 내장통, 골관절염 통증, 포진후 신경통, 당뇨병 신경병증, 척수신경근통, 좌골 신경통, 요통, 두통, 경부 통증, 심각하거나 고치기 힘든 통증, 침해성 통증, 돌발성 통증, 수술후 통증, 뇌졸중, 양극성 장애 및 암 통증으로부터 선택된 질환, 장애 또는 질병의 치료 또는 중증도 완화 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 화합물이 제1항 내지 제50항 중의 어느 한 항에 따른 화합물인 방법.

청구항 56

제54항에 있어서, 질환, 질병 또는 장애가 전압 개폐 나트륨 채널의 활성화 또는 과활성과 관련되는 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 질환, 질병 또는 장애가 척수신경근통, 좌골 신경통, 요통, 두통, 경부 통증 또는 신경병인 방법.

청구항 58

제56항에 있어서, 질환, 질병 또는 장애가 심각하거나 고치기 힘든 통증, 급성 통증, 수술후 통증, 요통 또는 암 통증인 방법.

청구항 59

제54항에 있어서, 질환, 질병 또는 장애가 전압 개폐 칼슘 채널의 활성화 또는 과활성과 관련되는 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 질환, 질병 또는 장애가 급성, 만성, 신경병증성, 염증성 통증 또는 염증성 돌발성 통증인 방법.

명세서

<1>

관련 출원에 대한 상호 참조

<2>

당해 출원은 각각의 전문이 본원에 참조로서 인용되는 35 U.S.C. § 119 하에 2005년 6월 9일에 출원되고 발명의 명칭이 "이온 채널 조절인자로서의 인단 유도체"인 미국 가출원 제60/688,919호를 우선권으로 청구한다.

기술 분야

<3>

본 발명은 전압 개폐 나트륨 채널의 억제제로서 유용한 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물 및 각종 질환 치료에서 당해 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

배경 기술

<4>

Na 채널은 뉴런 및 근육세포와 같은 모든 흥분성 세포에서 작용 전위 생성에 중심에 있다. 이들은 뇌, 위장관의 평활근, 골격근, 말초신경계, 척수 및 기도를 포함한 흥분성 조직에서 중요한 역할을 한다. 이와 같이, 이들은 각종 질환 상태, 예를 들면, 간질[참조: Moulard, B. and D. Bertrand (2002) "Epilepsy and sodium channel blockers" Expert Opin. Ther. Patents 12(1): 85-91], 통증[참조: Waxman, S. G., S. Dib-Hajj, et al., (1999) "Sodium channels and pain" Proc Natl Acad Sci USA 96(14): 7635-9 및 Waxman, S. G., T. R. Cummins, et al., (2000) "Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review" J Rehabil Res Dev 37(5): 517-28], 근긴장증[참조: Meola, G. and V. Sansone (2000) "Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies" Neurol Sci 21(5): S953-61 및 Mankodi, A. and C. A. Thornton (2002) "Myotonic syndromes" Curr Opin Neurol 15(5): 545-52)], 운동 실조증[참조: Meisler, M. H., J. A. Kearney, et al., (2002) "Mutations of Voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy" Novartis Found Symp 241: 72-81], 다발성 경화증[참조: Black, J. A., S. Dib-Hajj, et al., (2000) "Sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mice with

experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis" Proc Natl Acad Sci USA 97(21): 11598-602, 및 Renganathan, M., Gelderblom, et al., (2003) "Expression of Na(v)1.8 sodium channels perturbs the firing patterns of cerebellar purkinje cells" Brain Res 959(2): 235-42], 과민성 장[참조: Su, X., R. E. Wachtel, et al., (1999) "Capsaicin sensitivity and voltage-gated sodium currents in colon sensory neurons from rat dorsal root ganglia" Am J Physiol 277(6 Pt 1): G1180-8, 및 Laird, J. M., V. Souslova, et al., (2002) "Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in Nav1.8 (SNS/PN3) - null mice" J Neurosci 22(19): 8352-6], 요실금 및 내장 통증[참조: Yoshimura, N., S. Seki, et al., (2001) "The involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.8 (PN3/SNS) in a rat model of visceral pain" J Neurosci 21(21): 8690-6], 및 불안증 및 우울증과 같은 다수의 정신의학 기능부전[참조: Hurley, S. C. (2002) "Lamotrigine update and its use in mood disorders" Ann Pharmacother 36(5): 860-73]에서 중요한 역할을 한다.

<5> 전압 개폐 Na 채널은 9개의 상이한 아형(NaV1.1 내지 NaV1.9)으로 이루어진 유전자 패밀리를 포함한다. 표 1에 제시된 바와 같이, 이들 아형은 조직 특이적 국재성 및 상이한 기능을 나타낸다[참조: Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" Annu Rev Physiol 63: 871-94]. 유전자 패밀리 중 3개의 구성원(NaV1.8, 1.9, 1.5)은 익히 공지된 Na 채널 차단제 TTX에 의한 차단에 저항성을 가지며, 이는, 유전자 패밀리내 아형 특이성을 증명하는 것이다. 돌연변이 분석에 의해 글루타메이트 387을 TTX 결합에 대한 결정적 잔기로서 확인하였다[참조: Noda, M., H. Suzuki, et al., (1989) "A single point mutation confers tetrodotoxin and saxitoxin insensitivity on the sodium channel II" FEBS Lett 259(1): 213-6].

표 1

<6>

| Na 이소포 름 | 조직 | TTX IC50 | 징후 |
|-------------|--------------------------|----------|---------------|
| NaV1.1 | CNS, PNS 뉴론의 체세포 | 10nM | 통증, 간질, 퇴행성신경 |
| NaV1.2 | CNS, 축색에서 높은 곳 | 10nM | 퇴행성신경, 간질 |
| NaV1.3 | CNS, 태아, 손상된 신경 | 15nM | 통증 |
| NaV1.4 | 근골격 | 25nM | 근긴장증 |
| NaV1.5 | 심장 | 2 μM | 부정맥 긴 QT |
| NaV1.6 | CNS 광범위한, 가장 풍부 | 6nM | 통증, 이동 장애 |
| NaV1.7 | PNS, DRG, 말단 신경내분비 | 25nM | 통증, 신경내분비 장애 |
| NaV1.8 | PNS, DRG 및 TG의 소 뉴론 | >50 μM | 통증 |
| NaV1.9 | PNS, DRG 및 TG의 소 뉴론 | 1 μM | 통증 |

<7>

(약칭: CNS = 중추신경계, PNS = 말초신경계, DRG = 후근신경절, TG = 삼차신경절)

<8>

일반적으로, 전압 개폐 나트륨 채널(NaV)은 신경계 내의 흥분성 조직에서 활동 전위의 급속 상행각을 개시하는 역할을 하며, 이것은 정상적 및 비정상적 통각을 구성 및 암호화하는 전기 신호를 송달한다. NaV 채널의 길항제는 이들 통증 신호를 약화시키며 제한없이 급성, 만성, 염증성 및 신경성 통증을 포함하는 각종 통증을 치료하는 데에 유용하다. TTX, 리도카인[참조: Mao, J. and L. L. Chen (2000) "Systemic lidocaine for neuropathic pain relief" Pain 87(1): 7-17], 부피바카인, 페니토인[참조: Jensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" Eur J Pain 6(Suppl A): 61-8], 라모트리긴[참조: Rozen, T. D. (2001) "Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and

"trigeminal neuralgia" Headache 41 Suppl 1: S25-32 및 Jensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" Eur. J. Pain 6(Suppl A): 61-8] 및 카바마제핀[참조: Backonja, M. M. (2002) "Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain" Neurology 59(5 Suppl 2): S14-7]과 같은 공지된 NaV 길항제는 사람 및 동물 모델에서 통증을 완화시키는 데에 유용한 것으로 나타났다.

<9> 조직 손상 또는 염증의 존재에서 진행되는 통각과민(자극에 대한 극심한 감응성)은 적어도 부분적으로는, 손상 부위를 자극하는 고역치 일차 구심 신경 뉴런의 흥분도의 증가를 반영한다. 전압 민감성 나트륨 채널의 활성화는 뉴런의 활동 전위의 생성 및 전파에 있어 중요하다. NaV 전류의 조절은 뉴런의 흥분도를 조절하는 데에 사용되는 내인성 기작임을 나타내는 증거가 늘고 있다[참조: Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" Annu Rev Physiol 63: 871-94]. 동력학적 및 약리학적으로 뚜렷한 몇 가지의 전압 개폐 나트륨 채널이 후근 신경절(DRG) 뉴런에서 발견되었다. TTX-저항성 전류는 마이크로볼 농도의 테트로도톡신에 대해 반응이 없으며, 다른 전압 개폐 나트륨 채널에 비해 활성화 및 불활성화 동력학이 느리고 활성화 역치가 더욱 탈분극화되어 있다. TTX-저항성 나트륨 전류는 통증과 관련되는 것으로 보이는 감각 뉴런들의 아집단에 주로 제한된다. 구체적으로, TTX-저항성 나트륨 전류는 작은 세포체 직경을 갖고 소직경의 저속 축색 돌기를 발생시키며 캡사이신에 민감한 뉴런에서 거의 독점적으로 발현된다. 다수의 실험적 증거에 의해 TTX-저항성 나트륨 채널이 C-섬유에서 발현되며 통증 정보를 척수에 전달함에 있어 중요하다는 사실이 증명된다.

<10> TTX-저항성 나트륨 채널(NaV1.8)의 유일한 영역을 표적화하는 안티센스 올리고-데옥시뉴클레오티드의 척수강내 투여는 PGE₂-유도된 통각과민을 현저하게 감소시켰다[참조: Khasar, S. G., M. S. Gold et al., (1998) "A tetrodotoxin-resistant sodium current mediates inflammatory pain in the rat" Neurosci Lett 256(1): 17-20]. 더욱 최근에, 우드(Wood)와 그의 동료들은 기능적 NaV1.8을 결여시킨 녹아웃(knockout) 마우스 주를 만들어 냈다. 돌연변이는 소염제 카라기난에 대한 동물의 반응을 분석하는 시험에서 진통 효과를 갖는다[참조: Akopian, A. N., V. Souslova et al., (1999) "The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways" Nat Neurosci 2(6): 541-8]. 또한, 이들 동물에서는 기계 및 온도 수용 작용이 둘 다 결여된 것으로 관찰되었다. NaV1.8 녹아웃 돌연변이체에 의해 나타나는 무통각은 통증에서의 TTX-저항성 전류의 역할에 대한 관찰과 일치한다.

<11> 면역조직화학적 반응계내 하이브리드화 및 시험관내 전기생리적 실험은 모두 나트륨 채널 NaV1.8이 후근 신경절과 삼차신경절의 작은 감각 뉴런들에 선택적으로 배치된다는 사실을 보여주었다[참조: Akopian, A. N., L. Sivilotti et al., (1996) "A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons" Nature 379(6562): 257-62]. 이들 뉴런의 주요 역할은 통증 자극의 탐지 및 전달이다. 안티센스 및 면역조직화학적 증거는 또한 신경병증성 통증에서의 NaV1.8의 역할을 뒷받침한다[참조: Lai, J., M. S. Gold et al., (2002) "Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8" Pain 95(1-2): 143-52, 및 Lai, J., J. C. Hunter et al., (2000) "Blockade of neuropathic pain by antisense targeting of tetrodotoxin-resistant sodium channels in sensory neurons" Methods Enzymol 314: 201-13]. NaV1.8 단백질은 신경 손상에 인접한 손상되지 않은 C-섬유들을 따라 상향조절된다. 안티센스 처리는 신경을 따른 NaV1.8의 재분포를 막아주고 신경병증성 통증을 회복시킨다. 유전자 녹아웃 및 안티센스 데이타는 염증성 및 신경병증성 통증의 탐지 및 전달에서의 NaV1.8의 역할을 뒷받침한다.

<12> 신경병 통증 상태에서, Na 채널 분포 및 아형의 재구조화가 존재한다. 손상된 신경에서, NaV1.8 및 NaV1.9의 발현은 매우 감소되는 반면, TTX 감응성 아단위 NaV1.3의 발현은 5 내지 10배로 상향 조절된다[참조: Dib-Hajj, S. D., J. Fjell, et al., (1999) "Plasticity of sodium channel expression in DRG neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain." pain 83(3): 591-600]. NaV1.3 증가의 시간 코스는 동물 모델의 이질통 후 신경 손상의 발생과 평행하다. NaV1.3 채널의 생물 물리학은 작용 전위에 따른 불활성화 후 매우 빠르게 재기폭되는 점에서 구별된다. 이는 손상된 신경에서 종종 관찰되는 바와 같이 지속된 높은 점화율을 야기한다[참조: Cummins, T. R., F. Aglieco, et al., (2001) Nav1.3 sodium channels: rapid repriming and slow closed-state inactivation display quantitative differences after expression in a mammalian cell line and in spinal sensory neurons" J Neurosci 21(16): 5952-61]. NaV1.3은 인간의 중추계 및 말초계에서 발현된다. NaV1.9는 NaV1.8와 유사하게 후근신경절 및 삼차신경절의 작은 감각 뉴런에 선택적으로 분포한다[참조: Fang, X., L. Djouhri, et al., (2002). "The presence and role of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.9(NaN) in nociceptive primary afferent neurons." J Neurosci 22(17): 7425-33]. 이는 느린 속도의 활성화 및 활성화에 대한 좌-이동 전압 의존성을 갖는다[참조: Dib-Hajj, S., J. A. Black, et

al., (2002) "NaN/Nav1.9: a sodium channel with unique properties" Trends Neurosci 25(5): 253-9]. 이들 두 생물 물리학적 성질은 NaV1.9가 자극 뉴런의 휴지기 막 전위를 형성하는데 역할을 하도록 한다. NaV1.9 발현 세포의 휴지기 막 전위는 대부분의 다른 말초 및 중추 뉴론이 -65mV인 것에 비해 -55 내지 -50mV 범위이다. 당해 완고한 양극화는 NaV1.9 채널의 지속된 저레벨 활성화로 인한 큰 부분이다. 양극화는 뉴론이 통증 자극에 반응하는 점화 작용 전위의 발단에 보다 용이하게 도달하도록 한다. NaV1.9 채널을 차단하는 화합물은 통증 자극의 겸출에 세트 포인트를 형성하는데 중요한 역할을 할 수 있다. 만성 통증 상태에서, 신경 및 신경 말단은 팽창하고 과민화되어 온화하거나 심지어 무자극으로 점화되는 높은 빈도의 작용 전위를 나타낼 수 있다. 이들 병리학적 신경 팽창은 신경종으로 지칭되고, 이들 중 발현되는 1차 Na 채널은 NaV1.8 및 NaV1.7이다[참조: Kretschmer, T., L. T. Happel, et al., (2002) "Accumulation of PN1 and PN3 sodium channels in painful human neuroma-evidence from immunocytochemistry" Acta Neurochir(Wien) 144(8): 803-10; discussion 810]. NaV1.6 및 NaV1.7은 또한 후근신경절에서 발현되고, 이들 세포에서 나타나는 소 TTX 감응성 성분에 기여한다. 따라서, 특히 NaV1.7은 신경내분비 감수성에서 이의 역할 이외에 잠재적인 통증 표적일 수 있다[참조: Klugbauer, N., L. Lacinova, et al., (1995) "Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin-sensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells" Embo J 14(6): 1084-90].

<13> NaV1.1[참조: Sugawara, T., E. Mazaki-Miyazaki, et al., (2001) "Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures. "Neurology 57(4): 703-5] 및 NaV1.2[참조: Sugawara, T., Y. Tsurubuchi, et al., (2001) "A missense mutation of the Na⁺ channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes chennel dysfunction" Proc Natl Acad Sci USA 98(11): 6384-9]은 열병 발병을 포함하는 간질 질병과 관련이 있는 것으로 여겨진다. 열병 발병과 관련하여 NaV1.1에는 9종 이상의 유전 변이가 존재한다[참조: Meisler, M. H., J. A. Kearney, et al., (2002) "Mutations of voltage-gated sodium chennel in movement disorders and epilepsy" Novartis Found Symp 241: 72-81].

<14> NaV1.5에 대한 길항제가 개발되었고, 심장 부정맥을 치료하기 위해 사용되었다. 최근까지 보다 더 많은 비불활성화 성분을 제조하는 NaV1.5의 유전자 결핍은 인간의 긴 QT에 연결되고, 경구적으로 이용가능한 국소적인 마취제 멕실리틴(mexilitine)이 당해 질병을 치료하는데 사용되어 왔다[참조: Wang, D. W., K. Yazawa, et al., (1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium chennel." J Clin Invest 99(7): 1714-20].

<15> 현재, 몇 가지 나트륨 채널 차단제가 간질[참조: Moulard, B. and D. Bertrand (2002) "Epilepsy and sodium chennel blocker" Expert Opin. Ther. Patents 12(1): 85-91], 급성 통증[참조: Wiffen, P., S. Collins et al., (2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" Cochrane Database Syst Rev 3], 만성 통증[참조: Wiffen, P., S. Collins et al., (2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" Cochrane Database Syst Rev 3, and Guay, D. R. (2001) "Adjunctive agents in the management of chronic pain" Pharmacotherapy 21(9): 1070-81], 염증성 통증[참조: Gold, M. S. (1999) "Tetrodotoxin-resistant Na⁺ currents and inflammatory hyperalgesia." Proc Natl Acad Sci U S A 96(14): 7645-9], 신경병증성 통증[참조: Strichartz, G. R., Z. Zhou et al., (2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium chennels in neuropathic pain" Novartis Found Symp 241: 189-201, and Sandner-Kiesling, A., G. Rumpold Seitlinger et al., (2002) "Lamotrigine monotherapy for control of neuralgia after nerve section" Acta Anaesthesiol Scand 46(10): 1261-4] 및 심부정맥[참조: An, R. H., R. Bangalore et al., (1996) "Lidocaine block of LQT-3 mutant human Na⁺ channels" Circ Res 79(1): 103-8, and Wang, D. W., K. Yazawa et al., (1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium chennel" J Clin Invest 99(7): 1714-20]의 치료, 및 신경 보호제[참조: Taylor, C. P. 및 L. S. Narasimhan (1997) "sodium chennel and therapy of central nervous system diseases" Adv Pharmacol 39: 47-98] 및 마취제[참조: Strichartz, G. R., Z. Zhou et al., (2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium chennels in neuropathic pain." Novartis Found Symp 241: 189-201]로서 사용되거나 임상 시험 중에 있다.

<16> 임상적으로 중요한 각종 동물 모델을 개발하여 수많은 상이한 통증 징후에 대한 나트륨 채널 조절인자를 연구하였다. 예를 들면, 악성 만성 통증[참조: Kohase, H., et al., Acta Anaesthesiol Scand. 2004; 48(3): 382-3]; 대퇴골 암 통증[참조: Kohase, H., et al., Acta Anaesthesiol Scand. 2004; 48(3): 382-3]; 비-악성 만성 뼈 통증[참조: Ciocon, J. O. et al., J Am Geriatr Soc. 1994; 42(6): 593-6]; 류마티스 관절염[참조:

Calvino, B. et al., Behav Brain Res. 1987; 24(1): 11-29]; 골관절염[참조: Guzman, R. E., et al., Toxicol Pathol. 2003; 31(6): 619-24]; 척추관 협착증[참조: Takenobu, Y. et al., J Neurosci Methods. 2001; 104(2): 191-8]; 신경병증성 요통[참조: Hines, R., et al., Pain Med. 2002; 3(4): 361-5, Massie, J. B., et al., J Neurosci Methods. 2004; 137(2): 283-9];

<17> 신경병증성 요통[참조: Hines, R., et al., Pain Med. 2002; 3(4): 361-5; Massie, J. B., et al., J Neurosci Methods. 2004; 137(2): 283-9]; 근막통 증후군[참조: Dalpiaz & Dodds, J Pain Palliat Care Pharmacother. 2002; 16(1): 99-104, Sluka KA et al., Muscle Nerve. 2001; 24(1): 37-46]; 섬유근통[참조: Bennet & Tai, Int J Clin Pharmacol Res. 1995; 15(3): 115-9]; 측두하악 관절통[참조: Ime H, Ren K, Brain Res Mol Brain Res. 1999; 67(1): 87-97]; 복통을 포함한 만성 내장통[참조: Al-Chaer, E. D., et al., Gastroenterology. 2000; 119(5): 1276-85]; 골반/회음부 통증[참조: Wesselmann et al., Neurosci Lett. 1998; 246(2): 73-6]; 췌장 통증[참조: Vera-Portocarrero, L. B., et al., Anesthesiology. 2003; 98(2): 474-84]; IBS 통증[참조: Verne, G. N., et al., Pain. 2003; 105(1-2): 223-30; La JH et al., World Gastroenterol. 2003; 9(12): 2791-5]; 만성 두통[참조: Willimas & Stark, Cephalgia. 2003; 23(10): 963-71]; 편두통[참조: Yamamura, H., et al., J Neurophysiol. 1999; 81(2): 479-93]; 군발성 두통을 포함한 긴장성 두통[참조: Costa, A., et al., Cephalgia. 2000; 20(2): 85-91]; 대상포진후를 포함한 만성 신경병증성 통증[참조: Attal, N., et al., Neurology. 2004; 62(2): 218-25, Kim & Chung 1992, Pain 50: 355]; 당뇨병 성 신경병증[참조: Beidoun A et al., Clin J Pain. 2004; 20(3): 174-8; Courteix, C., et al., Pain. 1993; 53(1): 81-8]; HIV-관련 신경병증[참조: Portegies & Rosenberg, Ned Tijdschr Geneesk. 2001; 145(15): 731-5; Joseph EK et al., Pain. 2004; 107(1-2): 147-58; Oh, S. B., et al., J Neurosci. 2001; 21(14): 5027-35]; 삼차신경질 통증[참조: Sato, J., et al., Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004; 97(1): 18-22; Immamura Y et al., Exp Brain Res. 1997; 116(1): 97-103]; 샤르코-마리 투쓰(Charcot-Marie Tooth) 신경병증[참조: Sereda, M., et al., Neuron. 1996; 16(5): 1049-60]; 유전성 감각 신경병증[참조: Lee, M. J., et al., Hum Mol Genet. 2003; 12(15): 1917-25]; 말초신경 손상[참조: Attal, N., et al., Neurology. 2004; 62(2): 218-25; Kim & Chung 1992, Pain 50: 355; Bennett & Xie, 1988, Pain 33: 87; Decostered, I. & Woolf, C. J., 2000, Pain 87: 149; Shir, Y. & Seltzer, Z. 1990; Neurosci Lett 115: 62]; 동통성 신경증[참조: Nahabedian & Johnson, Ann Plast Surg. 2001; 46(1): 15-22; Devor & Raber, Behav Neural Biol. 1983; 37(2): 276-83]; 이소성 근위 및 원위 흥분 발사[참조: Liu, X. et al., Brain Res. 2001; 900(1): 119-27]; 신경근병증[참조: Devers & Galer, Clin J Pain. 2000; 16 (3): 205-8; Hayashi N et Spine. 1998; 23(8): 877-85]; 화학요법으로 유도된 신경병증성 통증[참조: Aley, K. O., et al., Neuroscience. 1996; 73(1): 259-65]; 방사선 치료 유도된 신경병증성 통증;

<18> 유방절제술후 통증[참조: Devers & Galer, Clin J Pain. 2000; 16(3): 205-8]; 종추 통증[참조: Cahana, A., et al., Anesth Analg. 2004; 98(6): 1581-4], 척수 손상 통증[참조: Hains, B. C., et al., Exp Neurol. 2000; 164(2): 426-37]; 뇌졸중후 통증; 시상통[참조: LaBuda, C. J., et al., Neurosci Lett. 2000; 290(1): 79-83]; 복합 부위 통증 증후군[참조: Wallace, M. S., et al., Anesthesiology. 2000; 92(1): 75-83; Xantos D et al., J Pain. 2004; 5(3 Suppl 2):S1]; 환상 통증[참조: Weber, W. E., Ned Tijdschr Geneesk. 2001; 145(17): 813-7; Levitt & Heyback, Pain. 1981; 10(1): 67-73]; 난치통[참조: Yokoyama, M., et al., Can J Anaesth. 2002; 49(8): 810-3]; 급성 통증, 수술후 급성 통증[참조: Koppert, W., et al., Anesth Analg. 2004; 98(4): 1050-5; Brennan, T. J., et al., Pain. 1996; 64(3): 493-501]; 급성 근육골격 통증; 관절통[참조: Gotoh, S., et al., Ann Rheum Dis. 1993; 52(11): 817-22]; 기계적 요통[참조: Kehl, L. J., et al., Pain. 2000; 85(3): 333-43]; 경부 통증; 건염 통증; 손상/운동 통증[참조: Sesay, M., et al., Can J Anaesth. 2002; 49(2): 137-43]; 복통을 포함한 급성 내장통; 신우신염; 맹장염; 담낭염; 장관 폐색; 탈장 통증 등[참조: Giambardino M. A., et al., Pain. 1995; 61(3): 459-69]; 심장 통증을 포함한 흉통[참조: Vergona, R. A., et al., Life Sci. 1984; 35(18): 1877-84]; 골반 통증, 신상통, 산통을 포함한 급성 분만통[참조: Segal, S., et al., Anesth Analg. 1998; 87(4): 864-9]; 제왕절개 수술 통증; 급성 염증성 통증, 화상통 및 외상 통증; 자궁 내막증을 포함한 급성 간헐 통증[참조: Cason, A. M., et al., Horn Behav. 2003; 44(2): 123-31];

<19> 급성 대상포진 통증; 겹형 적혈구 빈혈증; 급성 췌장염 통증[참조: Toma, H; Gastroenterology. 2000; 119(5): 1373-81]; 갑작스런 통증; 부비강염 통증, 치통을 포함한 구강안면 통증[참조: Nusstein, J., et al., J Endod. 1998; 24(7): 487-91; Chidiac, J. J., et al., Eur J Pain. 2002; 6(1): 55-67]; 다발성 경화증(MS) 통증[참조: Sakurai & Kanazawa, J Neurol Sci. 1999; 162(2): 162-8]; 우울증 통증[참조: Greene B, Curr Med

Res Opin. 2003; 19(4): 272-7]; 나병 통증; 베체트병 통증; 동통성 지방종[참조: Devillers & Oranje, Clin Exp Dermatol. 1999; 24(3): 240-1]; 정맥염 통증; 길랑-바레(Guillain-Barre) 통증; 동통성 다리 및 이동 발가락; 하글룬트(Haglund) 증후군; 지단홍통증[참조: Legroux-Crespel, E., et al., Ann Dermatol Venereol. 2003; 130(4): 429-33]; 파브리병(Fabry's disease) 통증[참조: Germain, D. P., J Soc Biol. 2002; 196(2): 183-90]; 요실금을 포함한 방광 및 비뇨생식 질환 통증[참조: Berggren, T., et al., J Urol. 1993; 150 (Pt 1): 1540-3]; 과활동성 방광 통증[참조: Chuang, Y. C., et al., Urology. 2003; 61(3): 664-70]; 동통성 방광 증후군[참조: Yoshimura N., et al., J Neurosci. 2001; 21(21): 8690-6]; 간질성 방광염 통증[참조: Giannakopoulos & Campillomatos, Arch Ital Urol Nefrol Androl. 1992; 64(4): 337-9; Boucher, M., et al., J Urol. 2000; 164(1): 203-8]; 및 전립선염 통증[참조: Mayersak, J. S., Int Surg. 1998; 83(4): 347-9; Keith, I. M., et al., J Urol. 2001; 166(1): 323-8]이 있다.

<20>

전압 개폐 칼슘 채널은 막 양극화에 반응하여 개방되어 세포외 환경으로부터 Ca 유입을 허용하는 막-스페닝 단층-아단위 단백질이다. 칼슘 채널은 채널 개방의 시간과 전압 의존성 및 약물학적 차단에 대한 감응성을 기반으로 우선 분류된다. 카테고리는 저전압 활성화(1차 T-타입)되고, 고전압 활성화(L,N,P,Q 또는 R-타입)된다. 당해 분류 반응식은 표 B에 요약된 바와 같은 문자 아단위 조성을 상에 기초한 명명법으로 교체될 수 있다[참조: Hockerman GH, Peterson BZ, Johnson BD, Catterall WA. 1997. Annu Rev Pharmacol Toxicol 37: 361-96; Striessnig J. 1999. Cell Physiol Biochem 9: 242-69]. 칼슘 채널을 만드는 4종류의 1차 아단위 타입인 α_1 , $\alpha_2\delta$, β 및 γ 가 존재한다[참조: De Waard et al., Structural and functional diversity of voltage-activated calcium channels. In Ion Channels, (ed. T. Narahashi) 41-87, (Plenum Press, New York, 1996)]. α_1 아단위는 약리학적 성질의 1차적인 결정이고, 채널 구멍 및 전압 센서를 함유한다[참조: Hockerman et al., 1997; Striessnig, 1999]. 하기 표 I에 기재된 바와 같은 α_1 아단위의 10종의 이소포름이 알려져 있다. $\alpha_2\delta$ 아단위는 2개의 다이설파이드 연결된 아단위, 즉 1차적으로 세포외 α_2 및 트랜스멤브레인 δ 아단위로 구성된다. $\alpha_2\delta$ 의 4종의 이소포름, 즉 $\alpha_2\delta-1$, $\alpha_2\delta-2$, $\alpha_2\delta-3$ 및 $\alpha_2\delta-4$ 가 공지되어 있다. β 아단위는 α_1 아단위에 결합된 비-글리코실화된 세포질 단백질이다. 4종의 이소포름, 즉 β_1 내지 β_4 가 알려져 있다. γ 아단위는 Ca_v1 및 Ca_v2 채널의 성분으로서 생화학적으로 분리된 트랜스멤브레인 단백질이다. 8종 이상의 이소포름이 공지되어 있다(γ_1 내지 γ_8)[참조: Kang MG, Campbell KP. 2003. J Biol Chem 278: 21315-8]. 전압 개폐 칼슘 채널의 명명법은 표 I에 지시된 바와 같이 α_1 의 함량을 기준으로 한다. α_1 아단위의 각 타입은 다양한 β , $\alpha_2\delta$ 및 γ 와 관련될 수 있고, 따라서 각 Ca_v 타입은 아단위의 다수의 상이한 배합물에 반응한다.

표 B

<21>

| Ca_v 명칭 | α_1 아단위 | 약리학적 명칭 |
|-----------|----------------|------------|
| $Ca_v1.1$ | α_{1S} | L-타입 |
| $Ca_v1.2$ | α_{1C} | L-타입 |
| $Ca_v1.3$ | α_{1D} | L-타입 |
| $Ca_v1.4$ | α_{1F} | |
| $Ca_v2.1$ | α_{1A} | P- 또는 Q-타입 |
| $Ca_v2.2$ | α_{1B} | N-타입 |
| $Ca_v2.3$ | α_{1E} | R-타입 |
| $Ca_v3.1$ | α_{1G} | T-타입 |
| $Ca_v3.2$ | α_{1H} | T-타입 |
| $Ca_v3.3$ | α_{1I} | T-타입 |

<22>

Ca_v2 전류는 중추 및 말초 신경계 및 신경내분비 세포에서 거의 독점적으로 발견되고, 시냅스앞 전압 개폐 칼슘 전류의 우선적인 형성을 구성한다. 스냅스 앞 작용 전위는 채널 개방을 야기하고, 신경전달물질의 방출은 후속

적인 칼슘 유입에 따라 가파르게 좌우된다. 따라서, $\text{Ca}_{\text{v}}2$ 채널은 신경전달물질 방출을 매개하는데 중심적인 역할을 한다.

<23> $\text{Ca}_{\text{v}}2.1$ 및 $\text{Ca}_{\text{v}}2.2$ 는 각각 웨타이드 독성물질 ω -코노톡신-MVIIC 및 ω -코노톡신-GVIA에 대한 높은 친화력의 결합 위치를 함유하고, 이들 웨타이드는 각 채널 타입의 분포 및 기능을 결정하는데 사용되었다. $\text{Ca}_{\text{v}}2.2$ 는 후근 신경절의 뉴론 및 배각의 I 및 II층의 뉴론의 시냅스앞 신경 말단에서 높게 발현된다[참조: Westenbroek RE, Hoskins L, Catterall WA. 1998. J Neurosci 18: 6319-30; Cizkova D, Marsala J, Lukacova N, Marsala M, Jergova S, et al., 2002. Exp Brain Res 147: 456-63]. $\text{Ca}_{\text{v}}2.2$ 채널은 또한 척수의 제2 및 제3 중간신경원 사이의 시냅스앞에서 발견된다. 신경전달물질의 두 위치는 모두 뇌로 통증 정보를 중계하는데 매우 중요하다.

<24> 통증은 크게 3종의 상이한 타입, 즉 급성, 염증성 및 신경병증성으로 나눌 수 있다. 급성 통증은 조직 손상을 야기할 수 있는 자극으로부터 유기체 안전으로 유지시키는 중요한 보호 기능을 제공한다. 심각한 열, 기계적 또는 화학적 입력을 무시하는 경우 유기체의 심각한 손상을 야기될 수 있다. 급성 통증은 개체를 손상시키는 환경으로부터의 빠른 제거를 제공한다. 매우 자연적인 급성 통증은 일반적으로 짧게 지속되고 강렬하다. 한편, 염증성 통증은 매우 장기간 지속될 수 있고, 이의 강도도 보다 점진적이다. 염증은 조직 손상, 자가면역 반응 및 병원균 침입을 포함하는 다양한 이유로 인해 발생할 수 있다. 염증성 통증은 물질 P, 히스타민, 산, 프로스타글란딘, 브레이디키닌, CGRP, 사이토킨, ATP 및 신경전달물질 방출로 구성된 "염증 수프(soup)"에 의해 매개된다. 통증의 제3 부류는 신경병증성이고, 수년간 지속되는 만성 통증을 만들 수 있는 병리학적 "감각화된" 상태를 야기하는 뉴론 단백질 및 회로의 인식을 야기하는 신경 손상을 포함한다. 통증의 이러한 타입은 적절한 이익을 제공하지 않고, 특히 존재하는 치료법으로 치료되기가 어렵다.

<25> 통증, 특히 신경병증성이고 고치기 어려운 통증은 다수의 채워지지 않는 의학적 요구이다. 수백만의 사람들이 현재 치료약으로 잘 조절되지 않는 심각한 통증을 겪고 있다. 현재 통증을 치료하는데 사용되는 약물은 NSAIDS, COX2 억제제, 오피오이드, 트리사이클릭 항우울제 및 경련방지제를 포함한다. 신경병증성 통증은 특히 고용량에 도달할 때까지 오이오드에 잘 반응하지 않기 때문에 특히 치료하기가 어려웠다. 가바펜틴은 적당한 휴능을 나타내고, 오직 60%의 환자에게 효과가 있음에도 불구하고, 최근 신경병증성 통증의 치료에 선호되는 치료약이다. 그러나, 진정 작용이 보다 더 높은 용량에서 문제가 됨에도 불구하고, 약물은 안전하고, 부작용이 일반적으로 포함된다.

<26> 신경병증성 통증의 치료에 표적으로서 유효화는 지코노티드(Ziconotide)(또한 ω -코노톡신-MVIIA로 불리운다), 당해 채널의 선택성 웨타이드 차단제 연구에 의해 제공된다[참조: Bowersox SS, Gadbois T, Singh T, Pettus M, Wang YX, Luther RR. 1996. J Pharmacol Exp Ther 279: 1243-9; Jain KK. 2000. Exp. Opin. Invest. Drugs 9: 2403-10; Vanegas H, Schaible H. 2000. Pain 85: 9-18]. 사람에서, 지코노티드의 수막강내 용합은 고질적인 통증, 암 통증, 오피오이드 내성 통증 및 신경병증성 통증의 치료에 효과적이다. 독성물질은 사람의 통증 치료에서 모르핀 보다 더 강한 85%의 성공률을 갖는다. $\text{Ca}_{\text{v}}2.2$ 의 경구적으로 사용가능한 길항제는 수막강내 용합의 필요 없이 유사한 효과를 갖어야 한다. $\text{Ca}_{\text{v}}2.1$ 및 $\text{Ca}_{\text{v}}2.3$ 은 또한 통증 경로의 뉴론에 존재하고, 이를 채널의 길항제를 통증 치료에 사용될 수 있다.

<27> $\text{Ca}_{\text{v}}2.1$, $\text{Ca}_{\text{v}}2.2$ 또는 $\text{Ca}_{\text{v}}2.3$ 의 길항제는 또한 과도한 칼슘 유입을 명백하게 포함하는 중추신경계의 기타 병리를 치료하는데 사용될 수 있다. 대뇌 허혈 및 뇌졸중은 뉴론의 양극화로 인한 과도한 칼슘 유입과 관련이 있다. $\text{Ca}_{\text{v}}2.2$ 길항제 지코노티드는 실험실 동물을 사용한 병소 허혈 모델에서 경색증 크기가 감소되는데 효과가 있었고, $\text{Ca}_{\text{v}}2.2$ 길항제는 뇌졸중의 치료에 사용할 수 있음이 제안된다. 이와 같이, 뉴론으로의 과도한 칼슘 유입의 감소는 간질, 외상성 뇌 손상, 알츠하이머병, 다발경색 치매 및 기타 부류의 치매, 근위축성 측삭경화증, 전망증, 또는 독 또는 기타 독 성분으로 인한 신경 손상의 치료에 유용할 수 있다.

<28> $\text{Ca}_{\text{v}}2.2$ 는 또한 교감 신경계의 뉴론으로부터의 신경전달물질의 방출을 매개하고, 길항제는 심혈관 질환, 예를 들면, 고혈압, 심장 부정맥, 협심증, 심근경색증 및 울혈성 심부전의 치료에 사용할 수 있다.

<29> 불행하게도, 상기 기재된 바와 같이, 상기 기재된 질병에 대해 최근 사용되고 있는 나트륨 채널 차단제 및 칼슘 채널 차단제의 효능은 넓은 범위에서 수많은 부작용으로 제한된다. 이들 부작용은 다양한 CNS 방해, 예를 들면, 흐린 시야, 현기증, 메스꺼움 및 진정작용 뿐만 아니라 심각하게 생명을 위협하는 심장 부정맥 및 심부전을 포함한다. 따라서, 바람직하게는 보다 더 강력하고 부작용이 적은, 추가의 Na 채널 및 Ca 채널 길항제의 개

발에 대한 요구가 남아있다. 불행하게도, 상기 기재한 바와 같이, 상기 기재된 질환 상태를 위한 최근의 나트륨 채널 차단제 및 칼슘 채널 차단제의 효능은 다수의 부작용으로 인해 범위가 제한된다. 이들 부작용은 다양한 CNS 장애, 예를 들면, 흐린 시야, 혼기증, 메스꺼움 및 진정작용 뿐만 아니라 보다 잠재적으로 생명을 위협하는 심장 부정맥 및 심부전을 포함한다. 따라서, 바람직하게는 보다 더 강력하고 부작용이 적은, 추가의 Na 채널 및 Ca 채널 길항제의 개발에 대한 요구가 남아있다.

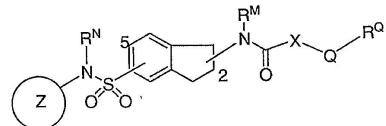
<30>

발명의 요약

<31>

본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 조성물이 전압 개폐 나트륨 채널 및 칼슘 채널의 억제제로서 유용함을 밝혀내었다. 당해 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 갖는다.

화학식 I



<32>

본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물은, 이로써 제한되지는 않지만, 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 대상포진, 일반 신경통, 간질 또는 간질성 질환, 퇴행성신경 장애, 불안증 및 우울증과 같은 정신 장애, 근긴장증, 부정맥, 이동 장애, 신경내분비 장애, 운동 실조증, 다발성 경화증, 과민성 장 증후군, 요실금, 내장통, 골관절염 통증, 포진후 신경통, 당뇨병 신경병증, 척수신경근통, 좌골 신경통, 요통, 두통, 경부 통증, 심각하거나 고치기 힘든 통증, 침해성 통증, 돌발성 통증, 수술후 통증 또는 암 통증을 포함하는 다양한 질환, 장애 또는 질병을 치료하거나 중증도를 완화시키는데 유용하다.

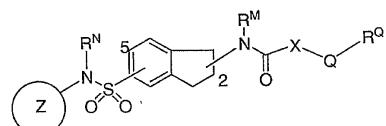
발명의 상세한 설명

<34>

하나의 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제공한다.

<35>

화학식 I



<36>

위의 화학식 I에서,

<38>

환 Z는 O, S, N 및 NH로부터 선택된 하나 이상의 환 헤테로원자를 갖는 5 내지 7원의 불포화 또는 방향족 환이고, 상기 환 Z는 임의로 $\overset{z}{\text{R}}$ 로 치환되고;

<39>

z는 0 내지 4이고;

<40>

$\overset{z}{\text{R}}$ 는 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 로부터 선택되고;

<41>

X는 결합, O, NR^2 또는 $\text{C}(\text{R}^2)_2$ 이고;

<42>

Q는 결합 또는 C1-C6 직쇄 또는 측쇄 알킬리딘 쇄이고, 여기서 Q의 2개 이하의 인접하지 않은 메틸렌 단위는 $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{COCO}-$, $-\text{CONR}^2-$, $-\text{CONR}^2\text{NR}^2-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NR}^2\text{CO}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}^2\text{CONR}^2-$, $-\text{OCONR}^2-$, $-\text{NR}^2\text{NR}^2-$, $-\text{NR}^2\text{NR}^2\text{CO}-$, $-\text{NR}^2\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^2-$, $-\text{NR}^2\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{NR}^2-$ 또는 스피로사이클로알킬렌 잔기로 임의로 독립적으로 교체되고;

<43>

$\overset{q}{\text{R}}$ 는 C_{1-6} 지방족 그룹; O, S, N 및 NH로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8원의 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나, 완전하게 불포화된 모노사이클릭 환; 또는 O, S, N 및 NH로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 12원의 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나, 완전하게

불포화된 바이사이클릭 환 시스템이고;

<44> 여기서 R^0 는 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 로부터 선택된 5개 이하의 치환체로 임의로 치환되고;

<45> R^M 및 R^N 은 독립적으로 R^2 이고;

<46> R^1 은 옥소, $=NN(R^6)_2$, $=NN(R^7)_2$, $=NN(R^6R^7)$, R^6 또는 $(CH_2)_n-Y$ 이고;

<47> n 은 0, 1 또는 2이고;

<48> Y 는 할로, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, NH₂, NHR⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸, COOH, COOR⁶ 또는 OR⁶이거나;

<49> 인접한 환 원자 상의 2개의 R^1 은 함께 1,2-메틸렌디옥시 또는 1,2-에틸렌디옥시를 형성하고;

<50> R^2 는 수소 또는 C1-C6 지방족이고, 여기서 각각의 R^2 는 R^1 , R^4 및 R^5 로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 임의로 치환되고;

<51> R^3 은 R^1 , R^2 , R^4 및 R^5 로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 치환된 C3-C8 사이클로지방족, C6-C10 아릴, C3-C8 헤테로사이클릭 또는 C5-C10 헤테로아릴 환이고;

<52> R^4 는 OR⁵, OR⁶, OC(O)R⁶, OC(O)R⁵, OC(O)OR⁶, OC(O)OR⁵, OC(O)N(R⁶)₂, OC(O)N(R⁵)₂, OC(O)N(R⁶R⁵), OP(O)(OR⁶)₂, OP(O)(OR⁵)₂, OP(O)(OR⁶)(OR⁵), SR⁶, SR⁵, S(O)R⁶, S(O)R⁵, SO₂R⁶, SO₂R⁵, SO₂N(R⁶)₂, SO₂N(R⁵)₂, SO₂NR⁵R⁶, SO₃R⁶, SO₃R⁵, C(O)R⁵, C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁶R⁵), C(O)N(OR⁶)R⁶, C(O)N(OR⁵)R⁶, C(O)N(OR⁶)R⁵, C(O)N(OR⁵)R⁵, C(NOR⁶)R⁶, C(NOR⁶)R⁵, C(NOR⁵)R⁵, N(R⁶)₂, N(R⁵)₂, N(R⁶R⁵), NR⁶C(O)R⁵, NR⁶C(O)R⁵, NR⁶C(O)OR⁶, NR⁵C(O)OR⁶, NR⁶C(O)OR⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁶C(O)N(R⁶)₂, NR⁶C(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)N(R⁶)₂, NR⁵C(O)NR⁵R⁶, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, NR⁶SO₂R⁶, NR⁶SO₂R⁵, NR⁵SO₂R⁵, NR⁶SO₂N(R⁶)₂, NR⁶SO₂NR⁵R⁶, NR⁶SO₂N(R⁵)₂, NR⁵SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SO₂NR⁵R⁶, NR⁵SO₂N(R⁵)₂, N(OR⁶)R⁶, N(OR⁶)R⁵, N(OR⁵)R⁵, N(OR⁵)R⁶, P(O)(OR⁶)N(R⁶)₂, P(O)(OR⁶)N(R⁵)₂, P(O)(OR⁵)N(R⁶)₂, P(O)(OR⁵)N(R⁵)₂, P(O)(OR⁶)₂, P(O)(OR⁵)₂ 또는 P(O)(OR⁶)(OR⁵)이고;

<53> R^5 은 3개 이하의 R^1 치환체로 임의로 치환된 C3-C8 사이클로지방족, C6-C10 아릴, C3-C8 헤�테로사이클릭 또는 C5-C10 헤테로아릴 환이고;

<54> R^6 은 H 또는 C1-C6 지방족이고, 여기서 R^6 은 R^7 치환체로 임의로 치환되고;

<55> R^7 은 C3-C8 사이클로지방족, C6-C10 아릴, C3-C8 헤�테로사이클릭 또는 C5-C10 헤�테로아릴 환이고, 각각의 R^7 은 H, C1-C6 지방족 및 $(CH_2)_m-Z'$ 으로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 m 은 0 내지 2이고;

<56> Z'는 할로, CN, NO₂, C(할로)₃, CH(할로)₂, CH₂(할로), -OC(할로)₃, -OCH(할로)₂, -OCH₂(할로), OH, S-(C1-C6)지방족, S(O)-(C1-C6)지방족, SO₂-(C1-C6)지방족, NH₂, NH-(C1-C6)지방족, N((C1-C6)지방족)₂, N((C1-C6)지방족)R⁸, COOH, C(O)O(-(C1-C6)지방족) 및 O-(C1-C6)지방족으로부터 선택되고;

<57> R^8 은 아세틸, C6-C10 아릴 설포닐 또는 C1-C6 알킬 설포닐이다.

<58> 하나의 양태에서, 하기 화합물은 화학식 I의 화합물로부터 제외된다.

<59> i) 환 Z가 임의로 치환된 피리미딘-2-일이고, 설포닐 그룹이 5위치에 결합하고, N(R²)C(O) 그룹이 2위치에 결합

하고, R²가 H이고, X 및 Q가 각각 결합인 경우, R⁰는 임의로 치환된 페닐 또는 6-클로로-퀴놀린-8-일, 플루오렌-9-일에틸, 플루오렌-9-일메틸, 인돌린-1-일, 사이클로헥실, (페닐티오)메틸, 3-메톡시-티오펜-2-일, 푸란-2-일, (페녹시)메틸, 3-클로로-티오펜-2-일, (임의로 치환된 페닐)에틸 또는 부틸이 아니고;

<60> ii) 환 Z가 임의로 치환된 피리미딘-2-일이고, 설포닐 그룹이 5위치에 결합하고, N(R²)C(O) 그룹이 2위치에 결합하고, R²가 H이고, X 및 Q가 각각 결합인 경우, R⁰는 2-메틸-5-클로로-2,3-디하이드로-벤조푸란-7-일이 아니고;

<61> iii) 환 Z가 임의로 치환된 피리미딘-2-일이고, 설포닐 그룹이 5위치에 결합하고, N(R²)C(O) 그룹이 2위치에 결합하고, R²가 H이고, X가 -O-이고, Q가 결합인 경우, R⁰는 에틸 또는 벤질이 아니고;

<62> iv) 환 Z가 임의로 치환된 피리미딘-2-일이고, 설포닐 그룹이 5위치에 결합하고, N(R²)C(O) 그룹이 2위치에 결합하고, R²가 H이고, X가 -N(Me)-이고, Q가 결합인 경우, R⁰는 2-메틸페닐이 아니다.

<63> 본 발명을 위해서, 화학 원소들은 원소 주기율표(CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.)에 따라 확인한다. 또한, 유기 화학의 일반적 원리는 문헌[참조: "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있으며 이를 본 명세서에 참조로서 기재한다.

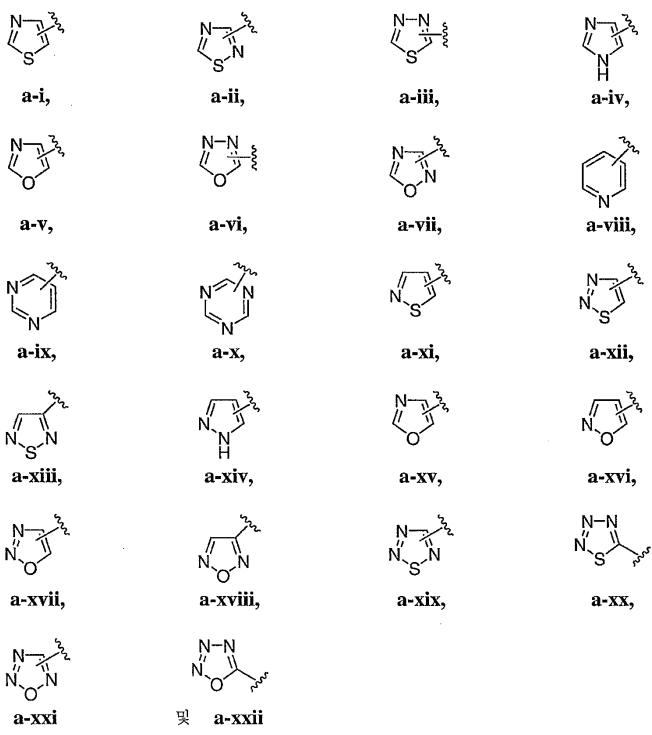
<64> 본 명세서에 설명된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 상기 일반적으로 예시되거나 본 발명의 특정한 부류, 아류 및 종류로 예시된 바와 같은 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다. "임의로 치환된"이란 "치환된 또는 비치환된"으로 환언될 수 있음을 이해할 것이다. 일반적으로, "치환된" 또는 "임의로 치환된"이란 주어진 구조 내에서 수소 라디칼이 특정한 치환체의 라디칼로 대체됨을 의미한다. 달리 언급하지 않는 한 임의로 치환된 그룹은 그의 각각의 치환가능한(즉, 제공된 치환체에 사용가능한 필수 원자가를 갖는) 위치에서 1개의 치환체를 가질 수 있고, 주어진 구조 내에서 1개 이상의 위치가 특정 그룹으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 치환 가능한 경우에는 모든 위치에서 치환체가 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에서 치환체의 조합은 안정하거나 화학적으로 적합한 화합물을 생성하도록 함이 바람직하다. 본 명세서에서 "안정하다"함은 화합물이 본 명세서에 기재된 하나 이상의 목적을 위한 이들의 생성, 검출 및 바람직하게는 회수, 정제 및 사용을 위한 조건 하에서 실질적으로 변하지 않음을 뜻한다. 일부 양태에서, 안정한 화합물 또는 화학적으로 적합한 화합물은 수분 또는 기타의 화학적 반응 조건의 부재하에 40°C 이하의 온도에서 1주일 이상 유지될 때 실질적으로 변하지 않는 화합물이다.

<65> 본원에 사용된 용어 "지방족" 또는 "지방족 그룹"이란 완전 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄(즉, 비축쇄) 또는 축쇄의 치환 또는 비치환된 탄화수소 쇄, 또는 완전 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유한다. 달리 언급되지 않는 한, 지방족 그룹은 1 내지 20개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 10개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 기타 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 8개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 매우 다른 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 6개의 지방족 탄소 원자를 하유하고, 기타 양태에서, 지방족 그룹은 1 내지 4개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 적합한 지방족 그룹은, 이로써 제한되지는 않지만, 직쇄 또는 축쇄의 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐 및 알키닐 그룹을 포함한다. 용어 "지환족"은 완전하게 포화되고 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만 방향족이 아니고 분자의 잔여 부분에 단일 결합 점을 갖는 모노사이클릭 탄화수소, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 탄화수소를 의미한다. 일부 양태에서, "지환족"은 완전하게 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만, 방향족은 아니고, 분자의 잔여 부분에 단일 결합점을 갖는 모노사이클릭 C₃-C₈ 탄화수소 또는 바이사이클릭 C₈-C₁₂ 탄화수소이고, 여기서 바이사이클릭 환 시스템의 임의의 개별적인 환은 3 내지 7원이다.

<66> 달리 언급되지 않는 한 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", "헤테로지환족" 또는 "헤테로사이클릭"은 하나 이상의 환 원이 독립적으로 선택된 헤테로원자인 비-방향족, 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 환 시스템을 의미한다. 헤테로사이클릭 환은 포화되거나 하나 이상의 불포화 결합을 함유할 수 있다. 일부 양태에서, "헤테로사이클", "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭" 그룹은 3 내지 14 환 원을 갖고, 이중 하나 이상의 환 원이 산소, 황, 질소 또는 인으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자이며, 시스템 내

의 각각의 환은 3 내지 7개의 환 원을 함유한다.

- <67> 용어 "헤테로원자"란 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인 또는 규소를 의미한다[질소, 황, 인 또는 규소의 산화 형태, 염기성 질소의 4급화 형태, 또는 헤테로사이클릭 환의 치환 가능한 질소, 예를 들면, N(3,4-디하이드로-2H-피롤릴에서), NH(피롤리디닐에서) 또는 NR[†](N-치환된 피롤리디닐에서)를 포함한다].
- <68> 본원에서 사용된 용어 "불포화"란 잔기가 하나 이상의 불포화 단위를 가짐을 의미한다.
- <69> 본원에서 사용된 용어 "알콕시" 또는 "티오알킬"은 산소("알콕시") 또는 황("티오알킬") 원자를 통해 탄소 주체에 결합된 상기 정의된 바와 같은 알킬 그룹을 의미한다.
- <70> 용어 "아릴"은 단독으로 사용되거나 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬"과 같은 거대 잔기의 일부분으로 사용되는 경우, 시스템내의 적어도 1개의 환은 방향족이고 시스템내의 각각의 환은 3 내지 7개의 환 원을 갖는, 총 5 내지 14개의 환 원을 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 환 시스템을 의미한다. 용어 "아릴"은 "아릴 환"로 환언될 수 있다.
- <71> 용어 "헤테로아릴"은 단독으로 사용되거나 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아릴알콕시"와 같이 거대 잔기의 일부분으로 사용되는 경우, 시스템내의 적어도 1개의 환은 방향족이며 시스템내의 적어도 1개의 환은 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고 시스템내의 각각의 환은 3 내지 7개의 환 원을 갖는, 총 5 내지 14개의 환 원을 갖는 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 환 시스템을 의미한다. 용어 "헤테로아릴"은 "헤테로아릴 환" 또는 "헤테로방향족"으로 환언될 수 있다.
- <72> 용어 "알킬리덴 쇄"는 완전하게 포화되거나 하나 이상의 불포화 단위를 갖을 수 있는 직쇄 또는 측쇄 탄소 쇄이고, 분자의 나머지 부분에 결합되는 2개의 포인트를 갖는다.
- <73> 용어 "스페로사이클로알킬렌"은 동일한 탄소 원자에서 분자의 잔여 부분으로 2개의 결합 점을 갖는 지환족 환을 의미한다.
- <74> 달리 기재되지 않는 한, 상기 기재된 구조는 또한 구조의 모든 이성체 형태(예, 에난티오머, 디아스테레오머 및 기하학이성체(또는 형태 이성체)), 예를 들면, 각 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배열, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성체 및 (Z) 및 (E) 형태 이성체를 포함한다. 따라서, 본 발명의 단일 입체화학적 이성체 뿐만 아니라 에난티오머, 디아스테레오머 및 기하학이성체(또는 형태 이성체) 혼합물은 본 발명의 범위에 속한다. 달리 기재되지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 토오토머 형태는 본 발명의 범위에 속한다. 또한, 달리 기재되지 않는 한, 본 원에 기재된 구조는 하나 이상의 동위원소 풍부 원자의 존재만이 상이한 화합물을 포함함을 의미한다. 예를 들면, 오직 수소를 중수소 또는 삼중수소로 교체하거나 탄소를 ¹³C- 또는 ¹⁴C-풍부한 탄소로 교체하기만 한 본 발명의 화합물은 본 발명의 범위에 속한다. 이러한 화합물은, 예를 들면, 분석 툴 또는 생물학적 분석에서의 프로브로서 유용하다.
- <75> 하나의 양태에서, Z는

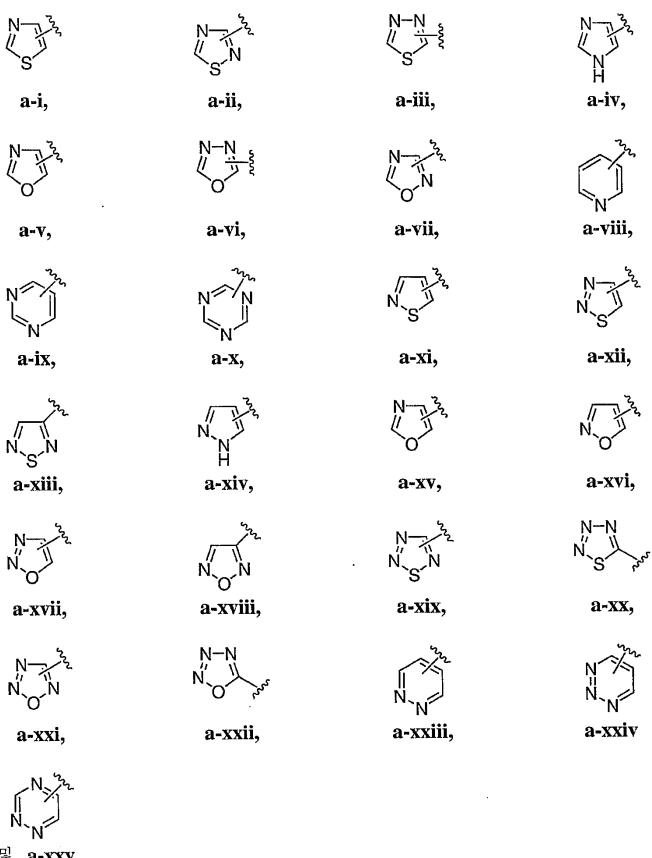


<76>

로부터 선택된 임의로 치환된 환이다.

<77>

본 발명의 화합물의 특정한 양태에서, Z는



<78>

로부터 선택되고,

<79>

여기서 Z는 R^1 , R^2 및 R^5 로부터 선택된 2개 이하의 치환체를 갖는다.

<80>

또 다른 양태에서, Z는



<81>

a-i-a,

<82> Z는 화학식 a-i-a이다.

<83>

또 다른 양태에서, Z는



<84>

a-xi-a,

a-xi-b

및 a-xi-c로부터 선택된다.

<85>

본 발명의 특정한 양태에서, Z는



<86>

a-iv-a,

a-iv-b

및 a-iv-c로부터 선택되거나,

<87>

Z는



<88>

a-xiv-a,

a-xiv-b

및 a-xiv-c로부터 선택되거나,

<89>

Z는



<90>

a-xv-a,

a-xv-b

및 a-xv-c로부터 선택된다.

<91>

특정한 양태에서, Z는



<92>

a-xvi-a,

a-xvi-b

및 a-xvi-c로부터 선택된다.

<93>

특정한 양태에서, Z는



<94>

a-ii-a,

a-ii-b

및 a-ii-c로부터 선택된다.

<95>

특정한 양태에서, Z는



<96>

a-xix,

a-xx,

a-xxi

및 a-xxii로부터 선택된다.

<97>

또 다른 양태에서, Z는



<98>

a-vi,

a-vii-a

및 a-vii-b로부터 선택된다.

<99> 또 다른 양태에서, Z는



a-xvii-a,



a-xviii



및 a-xvii-b로부터 선택된다.

<100> 특정한 양태에서, Z는



a-viii-a,



a-viii-b



및 a-viii-c로부터 선택된다.

<101> 특정한 양태에서, Z는



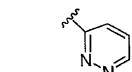
a-xxiv-a,



a-xxiv-b



a-x,



a-xxiii-a,



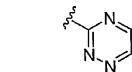
a-xxiii-b,



a-xxv-a,



a-xxv-b



및 a-xxv-c로부터 선택된다.

<102> 또 다른 양태에서, Z는



a-ix-a,



a-ix-b



및 a-ix-c로부터 선택된다.

<103> 화학식 I의 하나의 양태에 따라, \tilde{R} 은 R^1 , R^2 및 R^5 로부터 선택된다.

<104> 화학식 I의 하나의 양태에 따라, Z는 0 내지 2이다. 화학식 I의 하나의 양태에 따라, Z는 0이다. 화학식 I의 또 다른 양태에 따라, Z는 1이다. 화학식 I의 매우 또 다른 양태에 따라, Z는 2이다.

<105> 화학식 I의 하나의 양태에 따라, R^1 은 옥소이다. 또는, R^1 은 $=NN(R^6)_2$, $=NN(R^7)_2$ 또는 $=NN(R^6 R^7)$ 이다. 또 다른 양태에 따라, R^1 은 $R^6 O$ 이다.

<106> 하나의 양태에 따라, R^1 은 $(CH_2)_n Y$ 이다. 또는, R^1 은 Y이다.

<107> Y의 예는 할로, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OH, SH, S(C1-4 지방족), S(O)(C1-4 지방족), SO₂(C1-4 지방족), NH₂, NH(C1-4 지방족), N(C1-4 지방족)2, NR(C1-4 지방족)⁸, COOH, COO(C1-4 지방족) 또는 O(C1-4 지방족)이다. 또는, 인접한 환 원자의 2개의 R^1 은 함께 1,2-메틸렌디옥시 또는 1,2-에틸렌디옥시를 형성한다. 또 다른 양태에서, Y는 할로, OH, SH, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, COOH 또는 C(O)O(C1-C4 알킬)이다. 또 다른 양태에서, R¹은 할로, 시아노, 트리플루오로메틸, OH, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₁₋₄ 알콕시, 트리플루오로메톡시, C(O)NH₂, NH₂, NH(C₁₋₄ 알킬), N(C₁₋₄ 알킬)₂, NHC(O)C₁₋₄ 알킬, 1-피롤리디닐, 1-페리디닐, 1-모르폴리닐 및 C(O)C₁₋₄ 알킬로부터 선택된다.

<108> 하나의 양태에서, R¹은 $(CH_2)_n Y$ 이다. 하나의 양태에서, n은 0 또는 1이다. 또는, n은 2이다. 하나의 양태에서, Y는 할로, CN, NO₂, CF₃, OCF₃, OR⁶, SR⁶, S(O)R⁶, SO₂R⁶, N(R⁶)₂, NR⁶R⁸ 또는 COOR⁶이다. 또 다른 양태에서, Y는 할로, OH, SH, CN, NO₂, CF₃, OCF₃ 또는 C(O)O(C1-C4 알킬)이다.

- <113> 하나의 양태에서, 인접한 환 원자 상의 2개의 R은 함께 1,2-메틸렌디옥시 또는 1,2-에틸렌디옥시를 형성한다.
- <114> 화학식 I의 또 다른 양태에 따라, R²는 2개 이하의 R¹ 치환체로 임의로 치환된 직쇄 또는 측쇄 (C1-C6)알킬 또는 (C2-C6)알케닐 또는 알키닐이다.
- <115> 하나의 양태에서, R²은 H이다. 또 다른 양태에서, R²는 C1-C6 지방족이다. 또 다른 양태에서, R²는 C1-C6 직쇄 또는 측쇄 알킬이다. 또 다른 양태에서, R²는 C1-C4 알킬이다. 또 다른 양태에서, R²는 R¹ 및 R⁴로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 임의로 치환된다. 또는, R²는 R¹ 및 R⁵로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 임의로 치환된다.
- <116> 하나의 양태에서, R³은 R¹, R², R⁴ 및 R⁵로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 치환된 C3-C8 사이클로지방족이다. 사이클로지방족의 예는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이다. 또 다른 양태에서, R³은 R¹, R², R⁴ 및 R⁵으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 치환된 C6-C10 아릴이다. 아릴 환의 예는 페닐 또는 나프틸을 포함한다. 또 다른 양태에서, R³은 R¹, R², R⁴ 및 R⁵으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 치환된 C3-C8 헤테로사이클릭이다. 헤테로사이클릭 환의 예는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐을 포함한다. 또 다른 양태에서, R³은 R¹, R², R⁴ 및 R⁵으로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 치환된 C5-C10 헤테로아릴 환이다. 헤�테로아릴 환의 예는 피리딜, 피라질, 트리아지닐, 푸라닐, 피롤릴, 티오페닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 피리미디닐. 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 펜조티아졸릴, 푸리닐, 신놀리닐, 프탈라진, 퀴나졸리닐, 퀴나옥살리닐, 나프틸리닐 또는 프테리디닐을 포함한다.
- <117> 하나의 양태에서, R⁴는 OR⁵ 및 OR⁶로부터 선택된다. 또는, R⁴는 OC(O)R⁶ 및 OC(O)R⁵로부터 선택된다. 또 다른 양태에서, R⁴는 C(O)R⁵, C(O)OR⁵, C(O)R⁶, C(O)OR⁶, C(O)N(R⁶)₂, C(O)N(R⁵)₂ 및 C(O)N(R⁵R⁶)로부터 선택된다. 매우 또 다른 양태에서, R⁴는 N(R⁶)₂, N(R⁵)₂ 및 N(R⁵R⁶)로부터 선택된다. 또는, R⁴는 NR⁵C(O)R⁵, NR⁶C(O)R⁶, NR⁶C(O)R⁵, NR⁶C(O)N(R⁶)₂, NR⁶C(O)NR⁵R⁶, NR⁶C(O)N(R⁵)₂, NR⁵C(O)NR⁵R⁶ 및 NR⁵C(O)N(R⁵)₂로부터 선택된다.
- <118> 하나의 양태에서, R⁵는 3개 이하의 R¹ 치환체로 임의로 치환된 C3-C8 사이클로지방족이다. 사이클로지방족의 예는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸을 포함한다. 또 다른 양태에서, R⁵는 3개 이하의 R¹ 치환체로 임의로 치환된 C6-C10 아릴이다. 아릴 환의 예는 페닐 또는 나프틸을 포함한다. 또 다른 양태에서, R⁵는 3개 이하의 R¹ 치환체로 임의로 치환된 C3-C8 헤테로사이클릭이다. 헤�테로사이클릭 환의 예는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐을 포함한다. 또 다른 양태에서, R⁵는 3개 이하의 R¹ 치환체로 임의로 치환된 C5-C10 헤�테로아릴 환이다. 헤�테로아릴 환의 예는 피리딜, 피라질, 트리아지닐, 푸라닐, 피롤릴, 티오페닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 피리미디닐. 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 푸리닐, 신놀리닐, 프탈라진, 퀴나졸리닐, 퀴나옥살리닐, 나프티리디닐 또는 프테리디닐을 포함한다.
- <119> 하나의 양태에서, R⁶은 H이다. 또 다른 양태에서, R⁶은 C1-C6 지방족, 바람직하게는 C1-C6 알킬이다. 또는, R⁶은 R⁷ 치환체로 임의로 치환된 C1-C6 지방족이다.
- <120> 하나의 양태에서, R⁷은 H, C1-C6 지방족 및 (CH₂)_m-Z'로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 임의로 치환된 C3-C8 사이클로지방족이고, 여기서 m은 0 내지 2이다. 사이클로지방족의 예는 사이클로프로필, 사이클로

펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함한다. 또 다른 양태에서, R^7 은 H, C1-C6 지방족 및 $(CH_2)_m-Z'$ 로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 임의로 치환된 C6-C10 아릴이고, 여기서 m 은 0 내지 2이다. 아릴 환의 예는 페닐 또는 나프틸이다. 또는, R^7 은 H, C1-C6 지방족 및 $(CH_2)_m-Z'$ 로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 임의로 치환된 C3-C8 헤테로사이클릭이고, m 은 0 내지 2이다. 헤테로사이클릭 환의 예는 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐 또는 티오모르폴리닐을 포함한다. 또는, R^7 은 H, C1-C6 지방족 및 $(CH_2)_m-Z'$ 로부터 독립적으로 선택된 2개 이하의 치환체로 임의로 치환된 C5-C10 헤테로아릴 환이고, 여기서 m 은 0 내지 2이다. 헤�테로아릴 환의 예는 피리딜, 피라질, 트리아지닐, 푸라닐, 피롤릴, 티오페닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 피리미디닐. 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 푸리닐, 신놀리닐, 프탈라진, 퀴나졸리닐, 퀴나옥살리닐, 나프티리디닐 또는 프테리디닐을 포함한다.

<121> 하나의 양태에서, Z' 는 할로, CN, NO_2 , $C(할로)_3$, $CH(할로)_2$, $CH_2(할로)$, $-OC(할로)_3$, $-OCH(할로)_2$, $-OCH_2(할로)$, OH, $S-(C1-C6)$ 지방족, $S(O)-(C1-C6)$ 지방족, $SO_2-(C1-C6)$ 지방족, NH_2 , $NH-(C1-C6)$ 지방족, $N((C1-C6)$ 지방족) $_2$, $COOH$, $C(O)O(-(C1-C6)$ 지방족) 및 $O-(C1-C6)$ 지방족으로부터 선택된다.

<122> 하나의 양태에서, R^M 은 수소이다. 또 다른 양태에서, R^N 은 수소이다.

<123> 하나의 양태에서, X는 결합이다.

<124> 또 다른 양태에서, X는 0이다. 또는, X는 $C(\overset{\circ}{R})_2$ 이다. 또는, X는 NR^2 이다.

<125> 하나의 양태에서, X는 CH 이다. 또는, X는 $CHMe$ 이다. 또는, X는 $C(Me)_2$ 이다.

<126> 또 다른 양태에서, X는 NMe 이다.

<127> 하나의 양태에서, Q는 결합이다.

<128> 또 다른 양태에서, Q는 0, S 또는 NR^2 이다. 하나의 양태에서, Q는 0이다. 또는, Q는 S이다. 또는, Q는 NR^2 이다. 또는, Q는 NH 또는 N(C1-C6)알킬이다.

<129> 또 다른 양태에서, Q는 C1-C6 직쇄 또는 측쇄 알킬리딘 쇄이고, 여기서 Q의 1개 이하의 메틸렌 단위는 0, S, NH 또는 N(C1-C4 알킬)로 교체된다.

<130> 또 다른 양태에서, Q는 C1-C6 알킬이고, 여기서 하나의 메틸렌 그룹은 스피로사이클로알킬렌 그룹, 예를 들면, 스피로사이클로프로필렌으로 교체된다.

<131> 또 다른 양태에서, Q는 $-X_2-(X_1)_p-$ 이고, 여기서 X_2 는 R^1 , R^4 및 R^5 으로부터 독립적으로 선택되는 2개 이하의 치환체로 임의로 치환된 C1-C6 지방족이고; p는 0 또는 1이고; X_1 은 0, S 또는 NR^2 이다.

<132> 하나의 양태에서, X_2 는 C1-C6 알킬 또는 C2-C6 알킬리덴이다. 또는, X_2 는 R^1 또는 R^4 로 임의로 치환된 C1-C6 알킬이다. 하나의 양태에서, X_2 는 $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-C(Me)_2-$, $-CH(Me)-$, $-C(Me)=CH-$, $-CH=CH-$, $-CH(Ph)-$, $-CH_2-CH(Me)-$, $-CH(Et)-$ 또는 $-CH(i-Pr)-$ 로부터 선택된다.

<133> 특정한 양태에서, X_1 은 NH이다. 또는, X_1 은 $-N(C1-C4)$ 알킬)-이다.

<134> 하나의 양태에서, p는 0이다.

<135> 또 다른 양태에서, p는 1이고, X_1 은 0이다.

<136> 또 다른 양태에서, p는 1이고, X_1 은 S이다.

<137> 또 다른 양태에서, p는 1이고, X은 NR²이다. 바람직하게는, R²는 수소이다.

<138> 하나의 양태에서, R⁰는 C₁₋₆ 지방족 그룹이고, 여기서 R⁰는 R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵으로부터 선택된 4개 이하의 치환체로 임의로 치환된다.

<139> 또 다른 양태에서, R⁰는 O, S, N 및 NH로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 혼테로원자를 갖는 3 내지 8원의 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나, 방향족인 모노사이클릭 환이고, 여기서 R⁰는 R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵로부터 선택된 4개 이하의 치환체로 임의로 치환된다. 하나의 양태에서, R⁰는 할로, 시아노, 트리플루오로메틸, OH, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₁₋₄ 알콕시, 트리플루오로메톡시, C(O)NH₂, NH₂, NH(C₁₋₄ 알킬), N(C₁₋₄ 알킬)₂, NHC(O)C₁₋₄ 알킬 및 C(O)C₁₋₄ 알킬로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 치환된다.

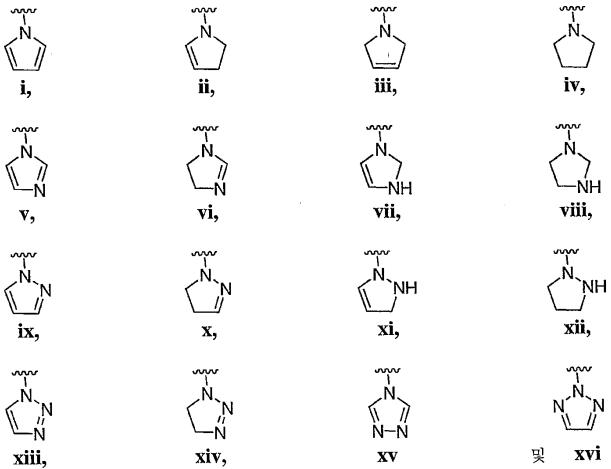
<140> 하나의 양태에서, R⁰는 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 R⁰는 R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵으로 선택된 4개 이하의 치환체로 임의로 치환된다. 하나의 양태에서, R⁰는 할로, 시아노, 트리플루오로메틸, OH, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₁₋₄ 알콕시, 트리플루오로메톡시, C(O)NH₂, NH₂, NH(C₁₋₄ 알킬), N(C₁₋₄ 알킬)₂, NHC(O)C₁₋₄ 알킬 및 C(O)C₁₋₄ 알킬로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 임의로 치환된 페닐이다.

<141> 하나의 양태에서, R⁰는 R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵으로부터 선택된 4개 이하의 치환체로 임의로 치환된 나프탈이다. 하나의 양태에서, R⁰는 할로, 시아노, 트리플루오로메틸, OH, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₁₋₄ 알콕시, 트리플루오로메톡시, C(O)NH₂, NH₂, NH(C₁₋₄ 알킬), N(C₁₋₄ 알킬)₂, NHC(O)C₁₋₄ 알킬 및 C(O)C₁₋₄ 알킬로부터 선택된 5개 이하의 치환체로 임의로 치환된 나프탈이다.

<142> 또는, R⁰는 임의로 치환된 3 내지 8원의 사이클로지방족 환이고, 여기서 R⁰는 R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵으로부터 선택된 4개 이하의 치환체로 임의로 치환된다. 하나의 양태에서, R⁰는 임의로 치환된 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실로부터 선택된다.

<143> 또는, R⁰는 O, S, N 및 NH로부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 혼테로원자를 함유하는 임의로 치환된 5 또는 6원의 모노사이클릭, 불포화, 부분적으로 포화 또는 방향족 환이다. 또는, R⁰는 3 내지 7원의 모노사이클릭 또는 혼테로사이클릭 환이다.

<144> 하나의 양태에서, R⁰는

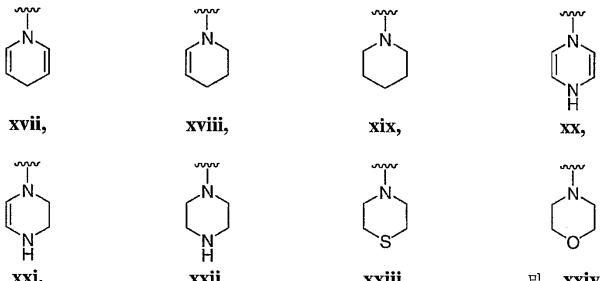


<145> & xvii로부터 선택된 임의로 치환된 환으로부터 선택된다.

<146> 또 다른 양태에서, R⁰는 임의의 환 i 내지 xiv 또는 xvii로부터 선택되고, 상기 환은 임의로 치환된 페닐 환에 융합된다.

<147> 또 다른 양태에서, R⁰는 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐로부터 선택된 임의로 치환된 환으로부터 선택된다.

<148> 또 다른 양태에서, R⁰는

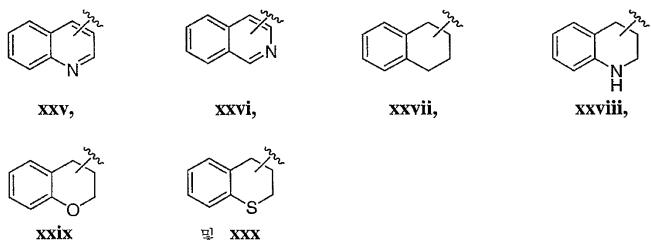


<149> & xxiv로부터 선택된 임의로 치환된 환으로부터 선택된다.

<150> 또 다른 양태에서, R⁰는 상기 환 xvii 내지 xxiv 중의 임의의 환이고, 여기서 상기 환은 임의로 치환된 페닐 환에 융합된다.

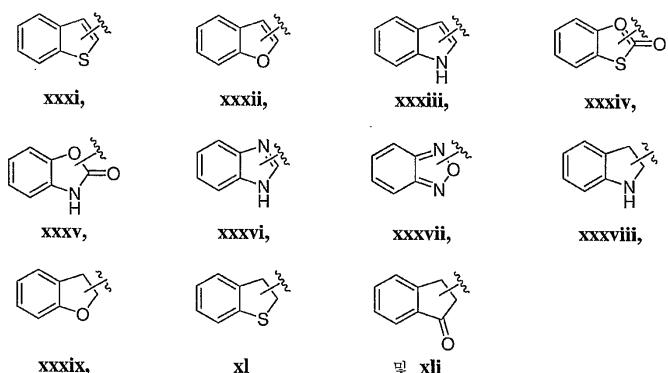
<151> 또 다른 양태에서, R⁰는 O, S, N 및 NH로부터 독립적으로 선택된 0 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 12원의 포화, 부분적으로 불포화 또는 완전하게 불포화 바이사이클릭 환 시스템이고, 여기서 R⁰는 R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵로부터 선택된 4개 이하의 치환체로 임의로 치환된다. 하나의 양태에서, R⁰는 임의로 치환된 나프틸이다. 또는, R⁰는 임의로 치환된 8 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로방향족 환이다. 또는, R⁰는 임의로 치환된 8 내지 10원의 바이사이클릭 헤테로사이클릭 환이다.

<152> 하나의 양태에서, R⁰는



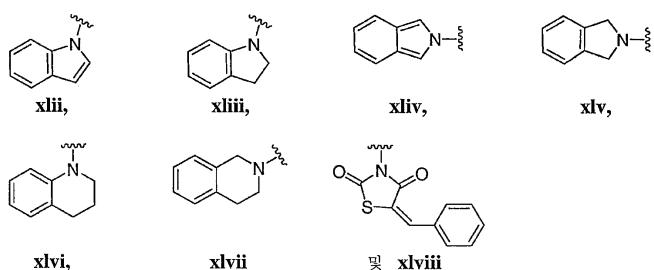
<153>로부터 선택된 임의로 치환된 환이다.

<154> 또 다른 양태에서, R⁰는

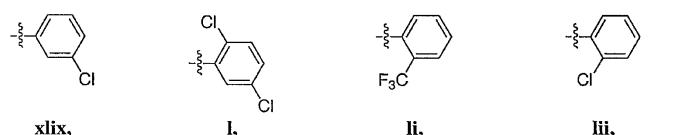


<155>로부터 선택된 임의로 치환된 환이다.

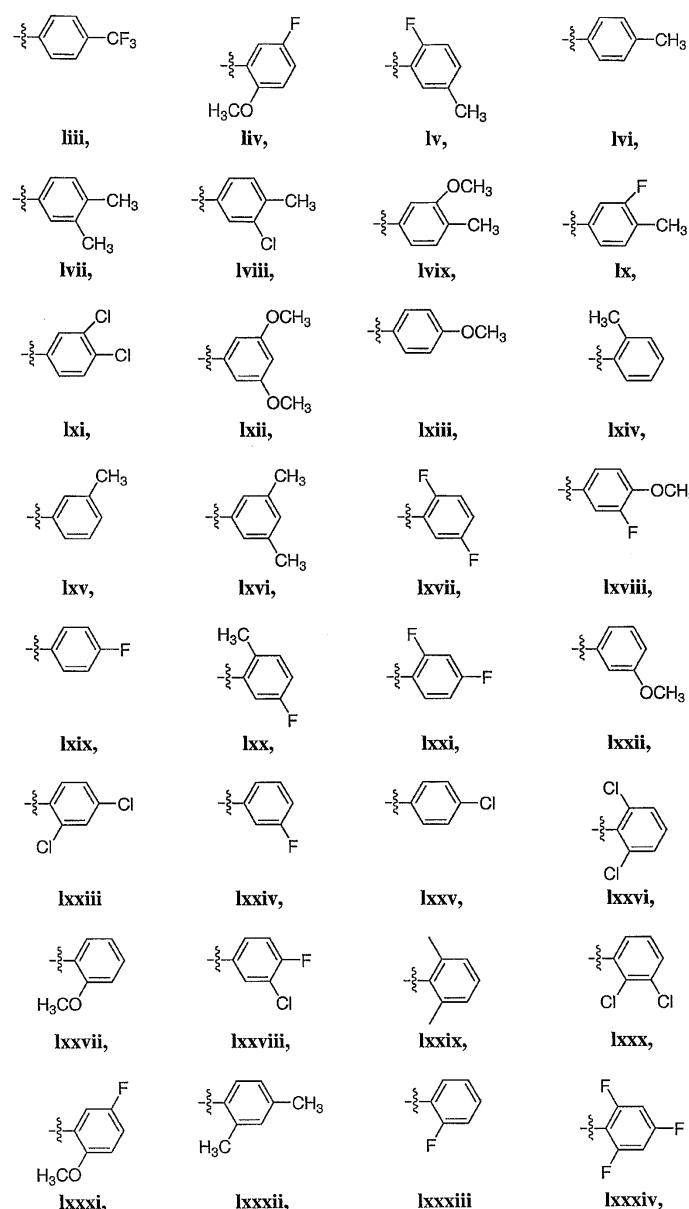
<156> 또 다른 양태에서, R⁰는



<157>

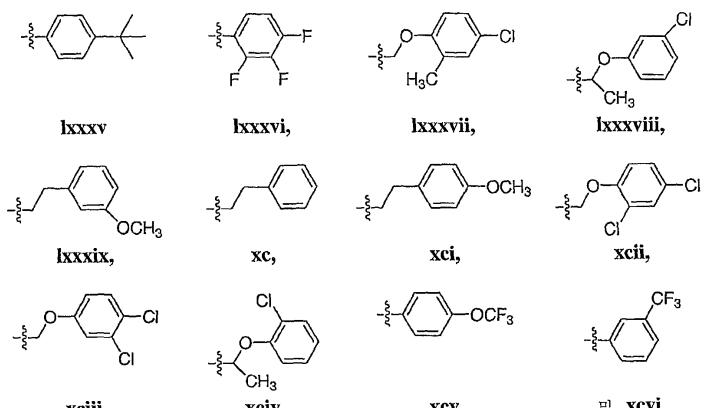
<158> 또 다른 양태에서, R⁰는

<159>



<160>

로부터 선택된 임의로 치환된 환이다.



<161>

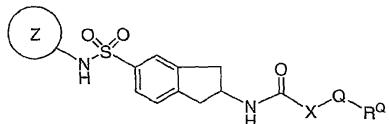
로부터 선택된다.

<162>

또 다른 양태에서, R^Q 는 피롤리딘-1-일, 3,3-디플루오로피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 3-메틸-피페리딘-1-일, 4-메틸-피페리딘-1-일, 4,4-디플루오로피페리딘-1-일, 4,5-디메틸-4-모르폴린-1-일, 인돌-1-일, 5-클로로-인돌-1-일, 테트라하이드로-이소퀴놀린-2-일, 7-클로로-테트라하이드로-이소퀴놀린-2-일, 7-트리플루오로메틸-테트라하이드로-이소퀴놀린-2-일, 7-플루오로-테트라하이드로-이소퀴놀린-2-일, 6-메틸-테트라하이드로-이소퀴놀린-2-일, 8-트리플루오로메틸-퀴놀린-4-일, 피리딘-3-일 및 피리딘-4-일로부터 선택된다.

<163> 하나의 양태에서, 본 발명은 화학식 I-A의 화합물을 제공한다.

<164> [화학식 I-A]



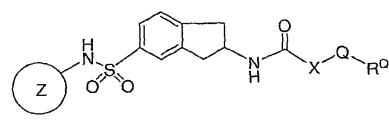
<165>

<166> 위의 화학식 I-A에서,

<167> 환 Z, X, Q 및 R^Q 는 상기 정의된 바와 같다.

<168> 하나의 양태에서, 본 발명은 화학식 I-B의 화합물을 제공한다.

<169> [화학식 I-B]



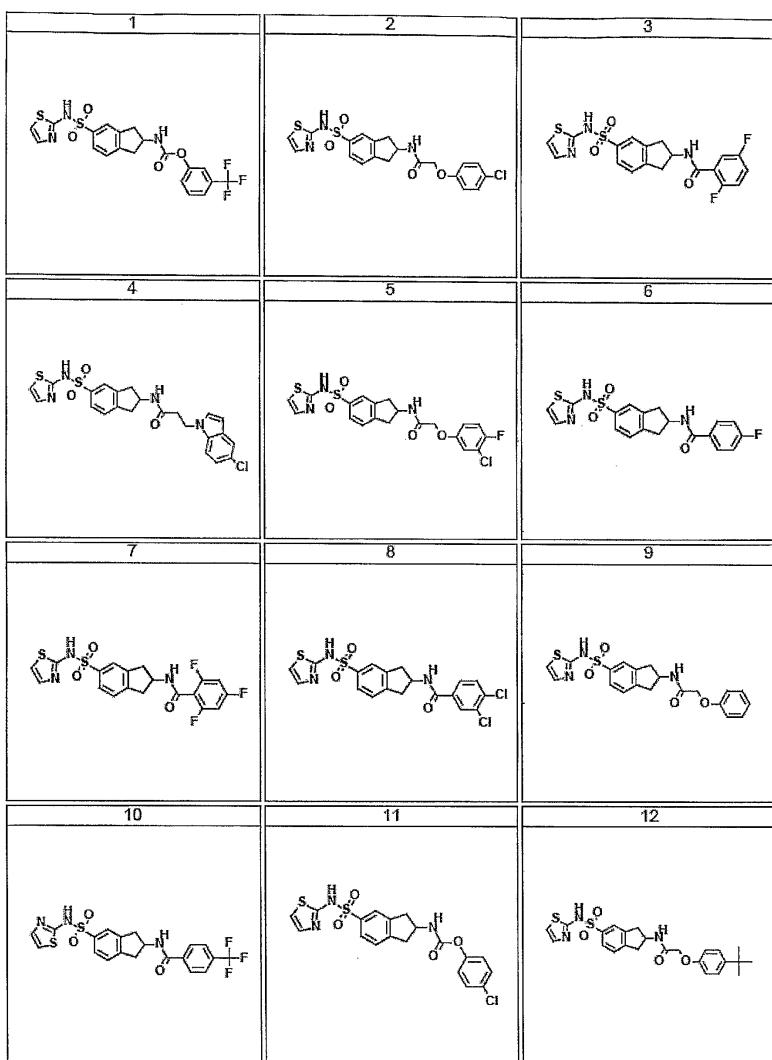
<170>

<171> 위의 화학식 I-B에서,

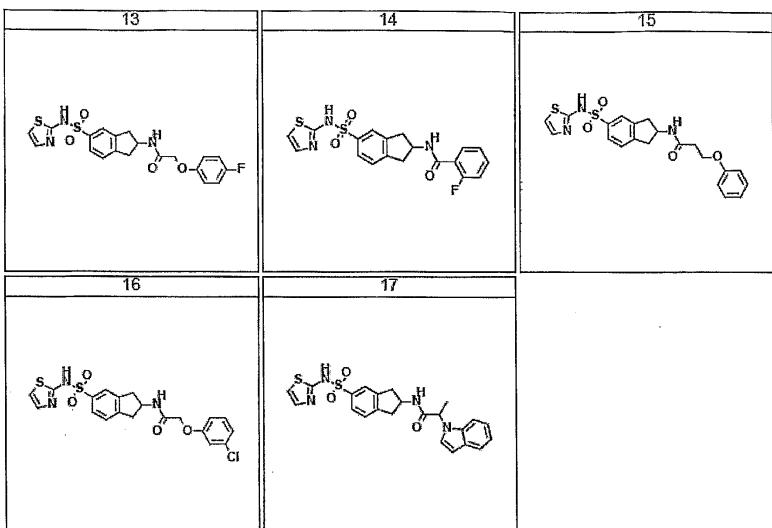
<172> 환 Z, X, Q 및 R^Q 는 상기 정의된 바와 같다.

<173> 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기 표 2의 화합물을 제공한다.

표 2



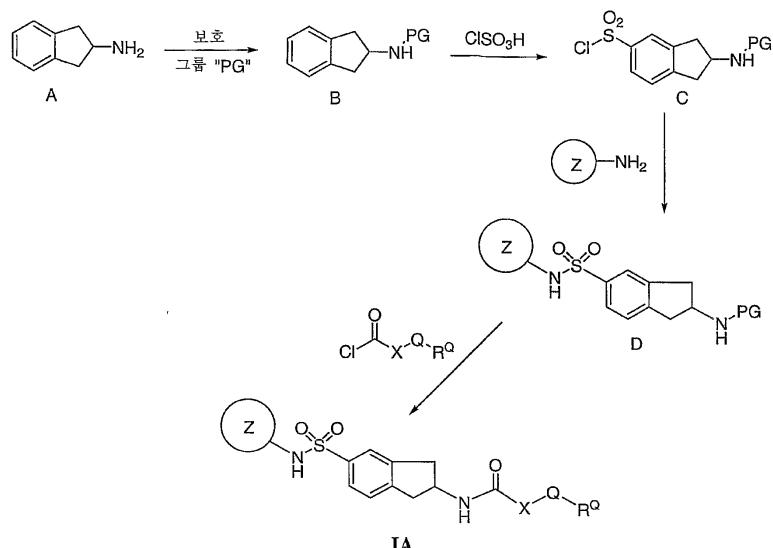
<174>



<175>

본 발명은 당해 분야에 공지된 방법을 사용하여 용이하게 제조할 수 있다. 하기 반응식 1의 설명은 본 발명의 화합물의 이러한 제조 방법 중의 하나이다.

반응식 1



<177>

<178> 용도, 제형 및 투여

<179>

약제학적으로 허용되는 조성물

<180>

상기 논의된 바와 같이, 본 발명은 전압 개폐 나트륨 이온 채널 및/또는 칼슘 채널의 억제제인 화합물을 제공하고, 따라서 본 발명의 화합물은, 이로써 제한되지는 않지만, 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 균발성 두통, 삼차 신경통, 대상포진, 일반 신경통, 간질 또는 간질성 질환, 퇴행성신경 장애, 불안증 및 우울증과 같은 정신 장애, 근긴장증, 부정맥, 이동 장애, 신경내분비 장애, 운동 실조증, 다발성 경화증, 과민성 장 증후군 및 요실금을 포함하는 질병, 장애 및 질환의 치료에 유용하다. 따라서, 본 발명의 또 다른 국면에서, 상기 기재된 임의의 화합물을 포함하고, 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물이 제공된다. 특정한 양태에서, 당해 조성물은 하나 이상의 추가의 치료제를 임의로 추가로 포함한다.

<181>

또한, 본 발명의 화합물은 치료를 위한 유리된 형태, 또는 적합한 경우, 약제학적으로 허용되는 그의 유도체로서 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 본 발명에 따르면, 약제학적으로 허용되는 유도체는 환자에 투여시 본 명세서에서 설명된 바와 같은 화합물 또는 그의 대사물 또는 잔류물을 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 이러한 에스테르의 염, 또는 임의의 다른 부가물 또는 유도체를 제한 없이 포함한다.

<182>

본 명세서에서 "약제학적으로 허용되는 염"이란 올바른 의학적 판단 범위 내에서 부적절한 독성, 자극, 알레르기 반응 등을 일으키지 않고 사람 및 하등 동물의 조직에 접촉시켜 사용하기에 적합하며 적절한 유익/유해 비율을 갖는 염을 의미한다. "약제학적으로 허용되는 염"은 환자에 투여시 본 발명의 화합물 또는 억제 활성을 갖는 그의 대사물 또는 잔류물을 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 비독성 염 또는 그의 에스테르의 염을 의미한다. 본 명세서에서 "억제 활성을 갖는 그의 대사물 또는 잔류물"은 그의 대사물 또는 잔류물도 전압 개폐 나트륨 이온 채널 억제제임을 말한다.

<183>

약제학적으로 허용되는 염은 당업계에 잘 알려져 있다[참조: S. M. Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, 본 명세서에 참조로서 기재된다]. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 비독성 산 부가염의 예는 염화수소산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산, 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 같은 유기산을 사용하거나 이온 교환과 같은 당업계에서 사용되는 기타의 방법에 의해 형성된 아미노 그룹의 염이다. 약제학적으로 허용되는 다른 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트,

라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙터네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적합한 염기로부터 유래된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^{+}(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 본 발명은 본 명세서에 설명된 화합물의 염기성 질소-함유 그룹의 4급화도 고려할 수 있다. 이러한 4급화에 의해 물 또는 오일에 용해 또는 분산될 수 있는 생성물을 수득할 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가로 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 경우, 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 카운터 이온을 사용하여 형성한 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

<184>

상술한 바와 같이, 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 목적하는 특정 제형에 적합한 모든 용매, 희석제 또는 기타의 액체 비히클, 분산 또는 혼탁 보조제, 계면 활성제, 등장성 성분, 중점제 또는 유화제, 방부제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함하는 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 추가로 함유한다. 문헌 [참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, 제16판, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)]에는 약제학적으로 허용되는 조성물의 제조에 사용되는 각종 담체 및 그의 제조를 위한 공자의 기술이 개시되어 있다. 통상의 담체 매질이 바람직하지 않은 생물학적 영향을 일으키거나 약제학적으로 허용되는 조성물의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호 작용함으로써 본 발명의 화합물과 상용될 수 없는 경우를 제외하고는 그의 사용은 본 발명의 범위에 속하는 것으로 간주한다. 약제학적으로 허용되는 담체로서 사용될 수 있는 재료의 몇 가지 예로는 이온 교환제, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 사람 혈청 알부민과 같은 혈청 단백질, 완충 물질, 예를 들면, 포스페이트, 글라이신, 소르브산 또는 칼륨 소르베이트, 식물성 포화 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면, 프로타민 설페이트, 이나트륨 하이드로겐 포스페이트, 포타슘 하이드로겐 포스페이트, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 양털 지방, 락토오스, 포도당 및 수크로오스와 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 셀룰로오스 및 그의 유도체; 분말화 트라가칸트; 맥아; 겔라틴; 탈크; 코코아 버터 및 좌약용 왁스와 같은 부형제; 땅콩유, 면실유, 잿꽃유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 글리콜; 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 한천; 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄과 같은 완충제; 알진산; 발열물질-부존재 수; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알코올 및 포스페이트 완충액, 및 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 무독성의 다른 상용성 윤활제가 포함되나, 이제 제한되지 않으며, 착색제, 이형제, 피복제, 감미제, 풍미제 및 향신제, 방부제 및 산화방지제도 제조자의 판단에 따라 조성물 중에 함유될 수 있다.

<185>

화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물의 용도

<186>

또 다른 국면에서, 유효량의 화합물 또는 화합물을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물을 치료가 필요한 대상체에게 투여함을 포함하는, 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 대상포진, 일반 신경통, 간질 또는 간질성 질환, 퇴행성신경 장애, 불안증 및 우울증과 같은 정신 장애, 근긴장증, 부정맥, 이동 장애, 신경내분비 장애, 운동 실조증, 다발성 경화증, 과민성 장 증후군, 요실금, 내장통, 골관절염 통증, 포진후 신경통, 당뇨병 신경병증, 척수신경근통, 좌골 신경통, 요통, 두통, 경부 통증, 심각하거나 고치기 힘든 통증, 침해성 통증, 돌발성 통증, 수술후 통증 및 암 통증으로부터 선택된 질병, 장애 또는 질환의 치료 또는 중증도의 완화 방법이 제공된다. 특정한 양태에서, 치료가 필요한 대상체에게 유효량의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 조성물의 유효량을 투여함을 포함하는, 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증의 치료 또는 중증도의 완화 방법이 제공된다. 특정한 양태에서, 치료가 필요한 대상체에게 유효량의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 조성물의 유효량을 투여함을 포함하는, 척수신경근통, 좌골 신경통, 요통, 두통 또는 경부 통증의 치료 또는 중증도의 완화 방법이 제공된다. 기타 양태에서, 치료가 필요한 대상체에게 유효량의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 조성물의 유효량을 투여함을 포함하는, 심각하거나 고치기 힘든 통증, 급성 통증, 수술후 통증, 요통 또는 암 통의 치료 또는 중증도의 완화 방법이 제공된다.

<187>

본 발명의 특정한 양태에서, "유효량"의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 조성물은 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 대상포진, 일반 신경통, 간질 또는 간질성 질환, 퇴행성신경 장애, 불안증 및 우울증과 같은 정신 장애, 근긴장증, 부정맥, 이동 장애, 신경내분비 장애, 운동 실조증, 다발성 경화증, 과민성 장 증후군, 요실금, 내장통, 골관절염 통증, 포진후 신경통, 당뇨병 신경병증, 척수신경근통, 좌골 신경통, 요통, 두통, 경부 통증, 심각하거나 고치기 힘든 통증, 침해성 통증, 돌발성 통증, 수술후 통증 및 암 통증으로부터 선택된 질병, 장애 또는 질환의 치료 또는 중증도의 완화 방법이 제공된다.

병증, 척수신경근통, 좌골 신경통, 요통, 두통, 경부 통증, 심각하거나 고치기 힘든 통증, 침해성 통증, 돌발성 통증, 수술후 통증, 이명 및 암 통증으로부터 선택된 질병, 장애 또는 질환을 치료하거나 중증도를 완화시키는데 유효한 양이다.

<188>

본 발명의 방법에 따르면, 화합물 및 조성물은, 급성, 만성, 신경병증성 또는 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 대상포진, 일반 신경통, 간질 또는 간질성 질환, 퇴행성신경 장애, 불안증 및 우울증과 같은 정신 장애, 근긴장증, 부정맥, 이동 장애, 신경내분비 장애, 운동 실조증, 다발성 경화증, 과민성 장증후군, 요실금, 내장통, 골관절염 통증, 포진후 신경통, 당뇨병 신경병증, 척수신경근통, 좌골 신경통, 요통, 두통, 경부 통증, 심각하거나 고치기 힘든 통증, 침해성 통증, 돌발성 통증, 수술후 통증, 이명 및 암 통증 중 하나 이상을 치료하거나 중증도를 완화시키는 데에 효과적인 임의의 양 및 투여 경로로 투여될 수 있다. 필요한 정확한 양은 치료 대상의 종, 연령 및 일반적 상태, 감염의 중증도, 특정 약물, 이의 투여 경로 등에 따라서 달라질 것이다. 본 발명의 화합물을 투여가 용이하고 용량이 균일한 투여 단위 제형으로 제형화됨이 바람직하다. 본 명세서에서 "투여 단위 제형"이란 치료 받는 환자에게 적합한 물리적으로 분리된 단위의 약물을 의미한다. 그러나 본 발명의 화합물 및 조성물의 1일 총 사용량은 적절한 의학적 판단 범위 내에서 주치의가 결정할 것이다. 특정한 환자 또는 유기체에 대한 특정한 유효 투여량은 치료하고자 하는 질환 및 질환의 중증도, 사용되는 특정 화합물의 활성, 사용되는 특정 조성물, 환자의 연령, 체중, 전반적 건강 상태, 성별 및 음식, 투여 시간, 투여 경로, 및 사용되는 특정 화합물의 배출 속도, 치료 기간, 사용되는 특정 화합물과 배합 또는 배합되는 약물, 및 의학 분야에서 잘 알려진 인자들을 포함한 여러 가지 인자에 따라 달라질 것이다. 본 명세서에서 "환자"는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.

<189>

본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 치료하고자 하는 감염의 중증도에 따라서 사람 및 다른 동물에 경구, 직장, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소(산제, 연고제 또는 점액제), 구강(경구 또는 비강 분무제) 등으로 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 화합물은 목적하는 치료 효과를 얻기 위하여 1일당 약 0.01mg/kg(환자의 체중) 내지 약 50mg/kg, 바람직하게는 약 1mg/kg 내지 약 25mg/kg의 양을 1일 1회 이상 경구 또는 비경구 투여할 수 있다.

<190>

경구 투여를 위한 액체 투여 제형으로는 약제학적으로 허용되는 유탁액, 미세유탁액, 용액, 혼탁액, 시럽 및 엘릭시르가 포함되나, 이에 제한되지 않는다. 활성 화합물 이외에, 액체 투여 제형은 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들면, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물과 같은 당엽계에 통상적으로 사용되는 불활성 희석제를 함유 할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 습윤제, 유화제 및 혼탁제, 감미제, 풍미제 및 향신제와 같은 보조제도 함유할 수 있다.

<191>

예를 들면, 무균성의 주사용 수성 또는 유성 혼탁액과 같은 주사 제제는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제를 사용하여 공지된 방법에 따라 제형화될 수 있다. 무균성 주사 제제는 비경구 투여될 수 있는 무독성 희석제 또는 용매 중의 무균성 주사 용액, 혼탁액 또는 유화액, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용 될 수 있는 허용가능한 부형제 및 용매로는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 무균성의 불휘발성 오일은 용매 또는 혼탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해서는 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함한 임의의 불휘발성 오일의 배합물을 사용할 수 있다. 추가로, 올레산과 같은 지방산도 주사제의 제조에 사용된다.

<192>

주사 제제는, 예를 들면, 세균 거름 필터를 통해 여과시키거나, 사용 전에 무균수 또는 다른 무균성 주사 매질에 용해 또는 분산시킬 수 있는 무균성 고체 조성물 안에 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.

<193>

본 발명의 화합물의 효능을 지속시키기 위하여 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 지연시키는 것이 종종 바람직하다. 이는 수용성이 낮은 결정성 또는 비결정성 재료의 액체 혼탁액을 사용함으로써 이루어질 수 있다. 이때, 화합물의 흡수 속도는 이의 용해 속도에 의존하고, 용해 속도는 다시 결정 크기 및 결정 형태에 의존할 수 있다. 다른 방법으로, 비경구 투여된 화합물 형의 지연된 흡수는 화합물을 오일 비히클 중에 용해 또는 혼탁시킴으로써 이루어질 수 있다. 주사형 데포(depot) 형은 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생체 분해성 중합체 중에 화합물의 미세캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물과 중합체의 비율 및 사용되는 특정 중합체의 특성에 따라, 화합물의 방출 속도가 조절될 수 있다. 다른 생체분해성 중합체의 예로는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사 제형은 체조직에 허용되는 리포솜 또는 미세유탁

액 중에 화합물을 포집함으로써 제조될 수도 있다.

<194> 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은, 주위 온도에서는 고체이나 체온에서는 액체여서 직장 또는 질강 안에서 용융됨으로써 활성 화합물을 방출시키는 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌약용 왁스와 같은 적합한 비자극성 부형제 또는 담체를 본 발명의 화합물과 혼합하여 제조할 수 있는 좌약이 바람직하다.

<195> 경구 투여용 고체 제형은 캡슐, 정제, 환제, 산제 및 과립제를 포함한다. 이러한 고체 투여형에서는 활성 화합물을 약제학적으로 허용되는 1종 이상의 불활성 부형제 또는 담체, 예를 들면, 나트륨 시트레이트 또는 인산이 칼슘 및/또는 a) 전분, 락토오즈, 수크로오스, 포도당, 만니톨 및 규산과 같은 충전제 또는 증량제, b) 예를 들면, 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로오스 및 아카시아와 같은 결합제, c) 글리세롤과 같은 보습제, d) 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨과 같은 붕해제, e) 파라핀과 같은 용해 지연제, f) 4급 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, g) 예를 들면, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, h) 카올린 및 벤토나이트 점토와 같은 흡착제, 및 i) 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트 및 이들의 혼합물과 같은 윤활제와 함께 혼합한다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 완충제를 포함할 수도 있다.

<196> 유사한 형태의 고체 조성물은 락토즈 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충진된 젤라틴 캡슐제 속에 충전제로서 사용할 수도 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여 형태는 피복제 및 쉘, 예를 들면, 장용 피복제 및 약제 제형 분야에서 익히 공지된 기타 피복제로 제조할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고, 바람직하게는 임의로 지연된 방식으로 소장의 특정 부분에서 활성 물질(들)만을 방출시키는 조성물일 수도 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예로는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 형태의 고체 조성물은 락토즈 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질 충진된 젤라틴 캡슐제 속에 충전제로서 사용할 수도 있다.

<197> 활성 화합물은 상기에 기재된 하나 이상의 부형제와 마이크로캡슐 형태로 존재할 수도 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여 형태는 피복제 및 쉘, 예를 들면, 장용 피복제, 서방성 피복제 및 약제 제형 분야에서 익히 공지된 기타 피복제로 제조할 수 있다. 상기한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 하나 이상의 불활성 희석제, 예를 들면, 수크로즈, 락토즈 또는 전분과 혼합할 수 있다. 상기한 투여 형태는, 일반적인 실행상, 불활성 희석제 이외의 물질, 예를 들면, 타정 윤활제 및 기타 타정 보조제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트 및 미정질 셀룰로오즈를 추가로 포함할 수도 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우에, 당해 투여 형태는 완충제를 포함할 수도 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 포함할 수 있고, 바람직하게는 임의로 지연된 방식으로 소장의 몇몇 부분에서 활성 물질(들)만을 방출시키는 조성물일 수도 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예로는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다.

<198> 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여용 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 파우더, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패취를 포함한다. 활성 성분을 멸균 조건하에 약제학적으로 허용되는 담체 및 필요한 보존제 또는 완충액과 혼합한다. 안과 제형, 점이액 및 점안액은 또한 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 해석된다. 추가로, 본 발명은 신체에 화합물의 조절된 전달을 제공한다는 잇점을 제공하는 경피용 패취의 용도를 포함한다. 상기한 투여 형태는 당해 화합물을 적절한 매질에 용해시키거나 분산시켜 제조한다. 흡수 증진제는 피부를 통한 화합물의 유입을 증가시키기 위해 사용할 수도 있다. 속도 조절 막을 제공하거나 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤 속에 분산시켜 속도를 조절할 수 있다.

<199> 상기 일반적으로 기재된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 전압 개폐 나트륨 이온 채널 또는 칼슘 채널, 바람직하게는 N-타입 칼슘 채널의 억제제로서 유용하다. 하나의 양태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물은 하나 이상의 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2의 억제제이고, 따라서 임의의 특정 이론과 결부되지 않고, 화합물 및 조성물은 특히 하나 이상의 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2의 활성화 또는 과활성화가 관련된 중증 질환, 질병 또는 장애를 치료 또는 완화시키는데 특히 유용하다. NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2의 활성화 또는 과활성화가 특정 질환, 질병 또는 장애에 관련되는 경우, 질환, 질병 또는 장애는 또한 "NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 또는 NaV1.9-매개된 질환, 질병 또는 장애" 또는 "NaV2.2-매개된 질환 또는 장애"로서 언급될 수 있다. 따라서, 또 다른 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는

CaV2.2의 활성화 또는 과활성화가 질환 단계에서 관련된, 중증 질환, 질병 또는 장애의 치료 또는 완화 방법을 제공한다.

<200> NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2의 억제제로서 본 발명에 사용되는 화합물의 활성은 본원의 실시예에 일반적으로 기재된 방법 또는 당해 분야의 숙련가에게 가능한 방법에 따라 분석할 수 있다.

<201> 특정한 예시적인 양태에서, 본 발명의 화합물은 NaV1.3의 억제제로서 유용하다. 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 NaV1.3 및 CaV2.2의 억제제로서 유용하다. 매우 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 CaV2.2의 억제제로서 유용하다.

<202> 또한 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물은 배합 치료에서 사용할 수 있는 것으로 이해될 수 있다. 즉, 당해 화합물 및 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 기타 목적하는 치료학적 또는 의학적 절차와 동시에, 그 이전에 또는 후속적으로 투여할 수 있다. 배합 요법에서 사용하는 특정한 배합 치료(치료법 또는 절차)는 목적하는 치료법 및/또는 절차와의 상용성 및 성취하고자 하는 목적하는 치료학적 효과를 고려해야 한다. 또한 사용하는 치료는 동일한 장애에 대해 목적하는 효과를 성취할 수 있거나(예를 들면, 본 발명의 화합물은 동일한 장애를 치료하기 위해 사용되는 기타 약제와 동시에 투여할 수 있다), 상이한 효과(예를 들면, 부작용의 조절)를 성취하기 위해 사용할 수 있는 것으로 이해된다. 본원에서 사용되는 바대로, 특정한 질환 또는 상태를 치료하거나 예방하기 위해 일반적으로 투여되는 추가의 치료제는 "치료되어야 하는 질환 또는 상태에 적절한" 것으로 공지되어 있다. 예를 들면, 추가의 치료제의 예는, 이로써 제한되지는 않지만, 비오파오이드계 항알레르기제(인돌, 예를 들면, 에토돌락(Etodolac), 인도메타신(Indomethacin), 살린닥(Sulindac), 톨메틴(Tolmetin); 나프탈알칸온, 예를 들면, 나부메톤(Nabumetone); 옥시캄, 예를 들면, 피록시캄(Piroxicam); 파라-아미노페놀 유도체, 예를 들면, 아세트아미노펜(Acetaminophen); 프로피온산, 예를 들면, 페노프로펜(Fenoprofen), 플루비프로펜(Flurbiprofen), 이부프로펜(Ibuprofen), 케토프로펜(Ketoprofen), 나프록센(Naproxen), 나프록센 나트륨, 옥사프로진(Oxaprozin); 살리실레이트, 예를 들면, 아스피린(Aspirin), 콜린 마그네슘 트리살리실레이트(Choline magnesium trisalicylate), 디플루니살(Diflunisal); 페나메이트, 예를 들면, 메클로페남산, 메페남산; 및 피라졸, 예를 들면, 페닐부타존); 또는 오피오이드계(opioid/narcotic) 효능제(예, 코데인(Codeine), 페타닐(Fentanyl), 하이드로모르폰(Hydromorphone), 레보르파놀(Levorphanol), 메페리딘(Meperidine), 메타돈(Methadone), 모르핀(Morphine), 옥시코돈(Oxycodone), 옥시모르폰(Oxymorphone), 프로폭시펜(Propoxyphene), 부프레노르핀(Buprenorphine), 부토르파놀(Butorphanol), 데족신(Dezocine), 날부핀(Nalbuphine) 및 펜타족신(Pentazocine))을 포함한다. 또한, 비약물 항알레르기제가 본 발명의 화합물의 하나 이상의 투여과 배합되어 사용될 수 있다. 예를 들면, 마취요법(척수 내 주입, 뉴런 블로케이드), 신경수술(CNS 경로의 신경분해), 신경자극법(경피 전기 신경 자극, 배부 축 자극), 물리요법(물리치료, 교정 지지대, 투열요법) 또는 심리요법(인식 최면술, 바이오피드백 또는 행동요법) 접근이 또한 사용될 수 있다. 추가의 적합한 치료제 또는 접근은 본원에 참조로서 인용되는 문헌[참조: The Merck Manual, Seventeenth Edition, Ed. Mark H. Beers and Robert Berkow, Merck Research Laboratories, 1999 and the Food and Drug Administration website, www.fda.gov]에 기재되어 있다.

<203> 본 발명의 조성물에 존재하는 추가의 치료제의 양은 치료제를 유일한 활성 성분으로서 포함하는 조성물에서 일반적으로 투여할 수 있는 용량보다 많을 수 없다. 바람직하게는 본원에서 개시된 조성물에서 추가의 치료제의 양은 치료제를 유일한 치료학적 활성 물질로서 포함하는 조성물에서 일반적으로 존재하는 양의 약 50% 내지 100%이다.

<204> 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물을 또한 이식용 의학 장치, 예를 들면, 의족, 인공밸브, 혈관 그래프트, 스텐트 및 카테터를 회복하기 위한 조성물로 혼입할 수 있다. 따라서, 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 일반적으로 상기에서 정의된 바와 같고, 본원의 부류 및 아부류내에 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물을 포함하는 이식용 장치를 회복하기 위한 조성물 및 당해 이식용 장치를 회복하기에 적합한 담체를 포함한다. 보다 다른 측면에 있어서, 본 발명은 일반적으로 상기에서 및 본원의 종류 및 하위 종류에서 기재된 바대로 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물로 도포된 이식용 장치 및 당해 이식용 장치를 회복하기에 적합한 담체를 포함한다. 적합한 회복제 및 이식용 장치의 일반적인 제조방법은 미국 특허 제6,099,562호; 미국 특허 제5,886,026호; 및 미국 특허공보 제5,304,121호에 기재되어 있다. 당해 회복제는 일반적으로 생체적합성 중합체성 물질, 예를 들면, 하이드로겔 중합체, 폴리메틸디실록산, 폴리카프로락톤, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락트산, 에틸렌 비닐 아세테이트 및 이들의 혼합물을 포함한다. 당해 회복제는 임의로 조성물에서 조절된 방출 특성을 부여하는 플루오로실리콘, 폴리사카라이드, 폴리에틸렌 글리콜, 인지질 또는 이들의 배합물의 적합

한 탑코트로 추가로 도포할 수 있다.

<205>

본 발명의 다른 측면은 생물학적 샘플 또는 환자에서 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2 활성을 억제하는 방법에 관한 것으로서, 당해 방법은 환자에게 본 발명의 화합물 또는 상기한 화합물을 포함하는 조성물을 투여하거나 상기한 생물학적 샘플을 화학식 I의 화합물 또는 상기한 화합물과 접촉시킴을 포함한다. 본원에서 사용되는 "생물학적 샘플"이라는 용어는 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유동물로부터 수득된 생검 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 누액 또는 기타 체액 또는 이의 추출물을 포함하고, 이들로서 한정하지는 않는다.

<206>

생물학적 샘플 중의 NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9 또는 CaV2.2 활성의 억제는 당해 기술분야 숙련가에게 공지된 다양한 목적에 유용하다. 상기한 목적의 예로는 생물학적 및 병리학적 현상에서 나트륨 이온 채널의 연구; 및 신규한 나트륨 이온 채널 억제제의 비교 평가를 포함하지만, 이들로서 한정하지는 않는다.

실시예

<207>

일반적인 방법

<208>

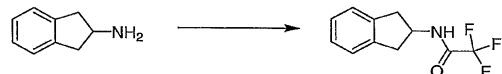
^1H NMR(400 MHz) 및 ^{13}C NMR(100 MHz) 스펙트럼은 듀테리오클로로포름(CDCl_3) 또는 디메틸 살록사이드- D_6 (DMSO) 중의 용액으로서 수득하였다. 질량 스펙트럼(MS)은 페노메넥스(Phenomenex) 50 x 4.60mm luna-5 C18 컬럼이 장착된 어플라이드 바이오시스템스(Applied Biosystems) API EX LC/MS 시스템을 사용하여 수득하였다. LC/MS 용리 시스템은 트리플루오로아세트산 0.035%(v/v)을 함유하는 H_2O 중의 10 내지 99% 아세토니트릴이고, 4.5분 직선 구배 및 4.0mL/분의 유속을 사용하였다. 실리카겔 크로마토그래피는 입자 크기가 230 내지 400 메쉬인 실리카겔-60을 사용하여 수행하였다. 피리딘, 디클로로메탄(CH_2Cl_2), 테트라하이드로푸란(THF)은 무수 질소하에 알드리히(Aldrich) 슈어-실(Sure-Seal) 병으로부터 공급되었다. 모든 반응은 달리 언급되지 않는 한 자석 교반하였다. 달리 언급되지 않는 한 모든 온도는 내부 반응 온도를 의미한다.

<209>

실시예 1

<210>

2,2,2-트리플루오로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)아세트아미드



<211>

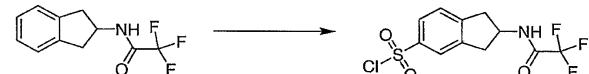
N_2 하에 -75°C 에서 트리플루오로아세트산을 2,3-디하이드로-1H-인덴-2-아민(HCl 염, 8.0g, 47.2mmol), Et_3N (14.9mL, 106.7mmol) 및 THF(160mL)의 교반 용액에 가하였다. 용액을 실온으로 가온한 다음, 이를 H_2O 와 DCM로 분할하였다. 유기 층을 MgSO_4 상에 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 잔여물을 진공하에 증발시켰다. 잔여물을 헥산: Et_2O (1:1)으로 분쇄하여 백색 고체로서 생성물을 수득하였다(8.9g, 수율 82%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.20(m, 4H), 6.50(s, 1H), 4.81-4.74(m, 1H), 3.38(dd, $J = 16.4, 7.1$ Hz, 2H), 2.89(dd, $J = 16.3, 4.2$ Hz, 2H).

<213>

실시예 2

<214>

2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-설포닐 클로라이드



<215>

클로로설폰산(3.0mL)을 -78°C 로 질소하에 냉각시킨 다음, 2,2,2-트리플루오로-N-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)아세트아미드(500.0mg, 2.2mmol)를 가하고, 실온으로 가온되도록 하였다. 용액을 빙수 혼합물(100.0mL)에 부은 다음, EtOAc 로 추출하였다. 유기 층을 MgSO_4 상에 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 잔여물을 Et_2O 로 분쇄하여 백색 고체로서 생성물을 수득하였다(510.0mg, 수율 71%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93-7.91(m, 2H), 7.51-7.49(m, 1H), 6.50(s, 1H), 4.91-4.83(m, 1H), 3.52(dd, $J = 16.8, 7.3$ Hz, 2H), 3.05(dd, $J =$

17.0, 4.8 Hz, 2H).

<217> 실시예 3

<218> 2,2,2-트리플루오로-N-[5-(티아졸-2-일설파모일)-인단-2-일]-아세트아미드



<219>

<220> 2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-설포닐클로라이드(7.0g, 21.4mmol) 및 2-아미노티아졸(2.2g, 21.4mmol)을 실온에서 2시간 동안 피리딘 중에서 교반하였다. 용액을 1N HCl와 DCM로 분할하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 잔여물을 DCM:Et₂O(4:1) 중에 용해시킨 다음, 형성된 침전물을 여과하고, 진공하에 건조시켜 백색 고체로서 생성물을 수득하였다(3.7g, 수율 44%). ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 9.73(d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.65-7.62(m, 2H), 7.38(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25(d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.82(d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.64-4.56(m, 1H), 3.40-3.25(m, 2H), 2.99-2.92(m, 2H). LC/MS(10-99% CH₃CN), M/Z: M+1 obs = 392.1; t_R = 2.64분.

<221> 실시예 3

<222> 2-아미노-인단-5-설�onium산 티아졸-2-일아미드

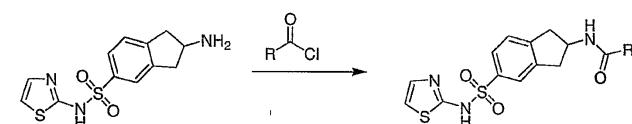


<223>

<224> 2,2,2-트리플루오로-N-[5-(티아졸-2-일설파모일)-인단-2-일]-아세트아미드(1.0g, 2.6mmol), KOH(430.0mg, 7.7mmol), EtOH(10.0ml) 및 H₂O(2.0ml) 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. AcOH를 적가하여 pH 7을 수득한 다음, 빠르게 형성된 침전물을 여과하고, MeOH로 세척하고, 진공하에 건조시켜 백색 고체로서 생성물을 수득하였다(710.0mg, 수율 94%). ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 7.60(d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.27-7.25(m, 1H), 6.94(d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.48(d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.02-3.96(m, 1H), 3.27-3.20(m, 2H), 2.92-2.86(m, 2H). LC/MS(10-99% CH₃CN), M/Z: M+1 obs = 296.2; t_R = 0.55분.

<225> 실시예 4

<226> 일반적인 과정 1:

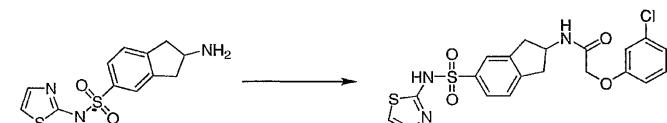


<227>

<228> N₂ 하에 -78°C에서, 산 클로라이드(0.17mmol)를 2-아미노-인단-5-설피온산 티아졸-2-일아미드(50mg, 0.17mmol), Et₃N(47ml, 0.33mmol) 및 DCM(0.20ml) 용액에 가하였다. 용액을 15분 동안 실온으로 가온하도록 두었다. 반응 혼합물을 길슨(Gilson) 예비 HPLC(10-99% CH₃CN-H₂O)로 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다.

<229> 실시예 5

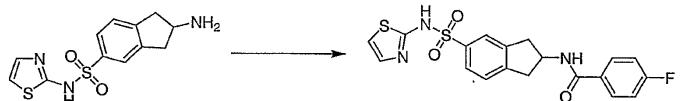
<230> 2-(3-클로로-페녹시)-N-[5-(티아졸-2-일설파모일)-인단-2-일]-아세트아미드



<232> 일반적인 과정 1에 따라 합성하였다. LC/MS(10-99% CHCN), M/Z: M+1 obs = 464.3; t_R = 2.98분.

<233> 실시예 6

<234> 4-플루오로-N-[5-(티아졸-2-일설파모일)-인단-2-일]-벤즈아미드

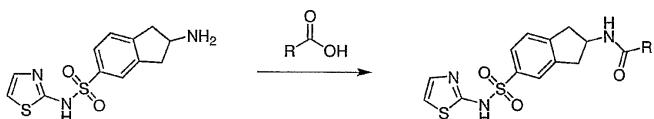


<235>

<236> 일반적인 과정 1에 따라 합성하였다. LC/MS(10-99% CHCN), M/Z: M+1 obs = 418.2; t_R = 2.67분.

<237> 실시예 7

<238> 일반적인 과정 2:

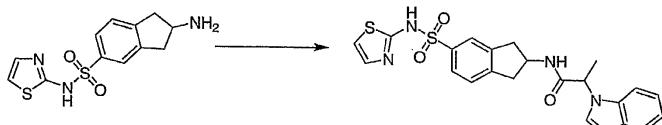


<239>

<240> 카복실산(0.17mmol), 2-아미노-인단-5-설파산 티아졸-2-일아미드(50mg, 0.17mmol), BOP(75mg, 0.17mmol), Et₃N(25ml) 및 DMF(0.3ml)를 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 길슨 예비 HPLC(10-99% CH₃CN-H₂O)로 정제하여 생성물을 수득하였다.

<241> 실시예 8

<242> 2-인돌-1-일-N-[5-(티아졸-2-일설파모일)-인단-2-일]-프로파온아미드

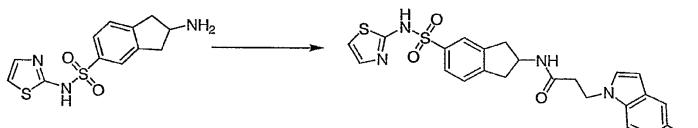


<243>

<244> 일반적인 과정 2에 따라 합성하였다. LC/MS(10-99% CHCN), M/Z: M+1 obs = 467; t_R = 2.92분.

<245> 실시예 9

<246> 3-(5-클로로-인돌-1-일)-N-[5-(티아졸-2-일설파모일)-인단-2-일]-프로파온아미드



<247>

<248> 일반적인 과정 2에 따라 합성하였다. LC/MS(10-99% CHCN), M/Z: M+1 obs = 501.2; t_R = 2.99분.

<249> 본 발명의 예시적인 화합물의 분석 데이터를 하기 표 3에 기재하였다.

표 3

| 화합물 번호 | LC-MS M+1 | LC-RT 분 |
|--------|--------------|------------|
| 1 | 484.3 | 3.22 |
| 2 | 464.3 | 2.99 |
| 3 | 436.1 | 2.78 |
| 4 | 501.2 | 2.99 |
| 5 | 482.3 | 3.03 |
| 6 | 418.2 | 2.67 |
| 7 | 454.3 | 2.75 |
| 8 | 468.1 | 3.16 |
| 9 | 430.2 | 2.7 |
| 10 | 468.1 | 3.06 |
| 11 | 450.1 | 3.11 |
| 12 | 486.3 | 3.31 |
| 13 | 448.3 | 2.83 |
| 14 | 418.3 | 2.67 |
| 15 | 444.3 | 2.84 |
| 16 | 464.3 | 2.98 |
| 17 | 467. | 2.92 |

<250>

화합물의 NaV 억제 특성을 검출 및 측정하기 위한 분석법

<252>

A) 화합물의 NaV 억제 특성을 분석하기 위한 광학 방법

<253>

본 발명의 화합물은 전압 개폐 나트륨 이온 채널의 길항제로서 유용하다. 시험 화합물의 길항 특성을 다음과 같이 분석하였다. 관심 NaV를 발현하는 세포를 미세역가 플레이트(microtiter plate)에 넣었다. 배양 기간 후, 막투과 전위에 감응하는 형광 염료를 사용하여 세포를 염색하였다. 시험 화합물을 미세역가 플레이트에 첨가하였다. 세포를 화학적 또는 전기적 수단으로 자극시켜서 차단되지 않은 채널로부터의 NaV 의존성 막전위 변화를 유발시키고 이것을 막투과 전위-감응성 염료를 사용하여 검출 및 측정하였다. 길항 특성은 자극에 대한 감소된 막전위 반응으로서 검출되었다. 광학 막전위 분석법은 전압-감응성 FRET 센서[참조: Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" Biophys J 69(4): 1272-80, 및 Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol 4(4): 269-77] 및 VIPR[®](Voltage/Ion Probe Reader)와 같은 형광 변화 측정 장치[참조: Gonzalez, J. E., K. Oades et al., (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" Drug Discov Today 4(9): 431-439]를 함께 사용하였다.

<254>

B) 화학적 자극을 사용한 VIPR[®] 광학 막전위 분석법

<255>

세포 처리 및 염료 부가

<256>

VIPR 분석 24시간 전에, NaV1.2 유형의 전압 개폐 NaV를 내인성으로 발현하는 CHO 세포를 폴리-라이신 피복된 96웰 플레이트에 60,000세포/웰로 접종시킨다. 다른 아형들도 관심 NaV를 발현하는 세포주에서 동일한 방식으로 분석한다.

<257>

1) 분석일에 매질을 흡인시키고 세포를 제2번 욕조액(제2번 BS) 225 μ l로 2회 세척한다.

<258>

2) 5mM 쿠마린 저장 용액을 10% 플루로닉(Pluronic) 127과 1:1로 혼합한 후 혼합물을 적합한 부피의 제2번 BS에 용해시켜서 15 μ M CC2-DMPE 용액을 제조한다.

<259>

3) 96웰 플레이트로부터 욕조액을 제거한 후 세포에 CC2-DMPE 용액 80 μ l를 부가한다. 플레이트를 실온에서 30분간 암실에서 배양한다.

<260> 4) 세포가 쿠마린으로 염색되는 동안, 제2번 BS 중의 옥소놀 용액 $15\mu\ell$ 를 제조한다. DiSBAC₂(3) 이외에, 이 용액은 0.75mM ABSC1 및 $30\mu\ell$ 베라트리딘(10mM EtOH 저장 용액으로부터 제조, 시그마(Sigma) V-5754)을 함유할 것이다.

<261> 5) 30분 후, CC2-DMPE를 제거하고 세포를 제2번 BS $225\mu\ell$ 로 2회 세척한다. 전과 같이, 잔류 부피는 $40\mu\ell$ 일 것이다.

<262> 6) 욕조액을 제거하고 세포에 DiSBAC₂(3) 용액 $80\mu\ell$ 를 부가한 후, DMSO에 용해된 시험 화합물을 약물 첨가 플레이트로부터 목적하는 시험 농도가 달성되도록 각각의 웰에 첨가하고 잘 혼합한다. 웰 내의 부피는 대략 $121\mu\ell$ 일 것이다. 이어서 세포를 20 내지 30분간 배양한다.

<263> 7) 배양이 완료되면 세포는 나트륨 애드백(addback) 프로토콜을 사용한 VIPR[®] 분석의 준비가 된다. $120\mu\ell$ 의 제1번 욕조액을 첨가하여 NaV 의존성 탈분극화를 자극시킨다. 테트라카인 $200\mu\ell$ 를 NaV 채널의 차단에 대한 양의 대조 길항제로서 사용한다.

VIPR[®] 데이터의 분석

<265> 데이터는 460nm 및 580nm 채널에서 측정한 배경값을 뺀 방출 강도의 표준화 비율로서 분석하고 기록한다. 배경 강도를 각각의 분석 채널로부터 뺀다. 배경 강도는 세포가 없는 분석 웰을 동일하게 처리하여 이 웰로부터 동일 시간 동안 방출 강도를 측정함으로써 얻는다. 이어서 시간 함수로서의 반응을 하기 식을 사용하여 얻은 비율로서 기록한다.

$$R(t) = \frac{\text{강도}_{460nm} - \text{배경값}_{460nm}}{\text{강도}_{580nm} - \text{배경값}_{580nm}}$$

<266> 초기값(R_i) 및 최종값(R_f) 비율을 산출함으로써 데이터를 더 축소시킨다. 이들은 자극 이전 기간의 일부 또는 전체 동안과 자극 기간 중의 시료점 사이의 평균 비율값이다. 자극에 대한 반응 $R = R_f/R_i$ 를 산출한다. Na^+ 애드백 분석 시간대에 대하여, 기저선은 2 내지 7초이고 최종 반응은 15 내지 24초에서 표본화한다.

<268> 대조 반응은 테트라카인과 같은 목적 특성을 갖는 화합물의 존재하에서(양의 대조) 그리고 약물학적 성분의 부재하에서(음의 대조) 분석을 수행하여 얻는다. 음의 대조에 대한 반응(N)과 양의 대조에 대한 반응(P)을 위와 같이 산출한다. 화합물의 길항 활성 A는 다음과 같이 정의된다:

$$A = \frac{R-P}{N-P} * 100 \quad (\text{여기서, } R\text{은 시험 화합물의 반응비이다})$$

용액[mM]

제1번 욕조액: NaCl 160, KCl 4.5, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, HEPES 10, NaOH 사용하여 pH 7.4

제2번 욕조액: TMA-Cl 160, CaCl₂ 0.1, MgCl₂ 1, HEPES 10, KOH 사용하여 pH 7.4 (최종 K 농도 약 5mM)

CC2-DMPE: DMSO 중의 5mM 저장 용액으로 제조하고 -20°C에서 보관

DiSBAC₂(3): DMSO 중의 12mM 저장 용액으로 제조하고 -20°C에서 보관

ABSC1: 중류수 중의 200mM 저장 용액으로 제조하고 실온에서 보관

세포 배양

<277> CHO 세포를 10% FBS (검정을 거친 소 태아 혈청; GibcoBRL #16140-071) 및 1% Pen-Strep(페니실린-스트렙토마이신; GibcoBRL #15140-122)로 보충된 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium; GibcoBRL #10569-010) 중에서 성장시킨다. 세포는 습도 90% 및 CO₂ 10%에서 벤트 캡 플라스크 안에 100% 융합까지 성장시킨다. 이들은 일반적으로 스케줄 요건에 따라서 트립신화(trypsinization) 1:10 또는 1:20으로 분리되며 다음 분리 전에 2 내지 3 일간 성장한다.

- <278> C) 전기적 자극을 사용한 VIPER[®] 광학 막전위 분석법
- <279> 다음은 제2의 광학 막전위 방법을 사용한 NaV1.3 억제 활성의 측정 방법의 일례이다. 다른 아형들도 관심 NaV를 발현하는 세포주에서 동일한 방식으로 분석한다.
- <280> NaV1.3을 안정적으로 발현하는 HEK293 세포를 96웰 미세역가 플레이트에 넣는다. 적절한 배양 기간 후, 세포를 다음과 같이 전압 감응성 염료 CC2-DMPE/DiSBAC2(3)로 염색한다.
- <281> 시약:
- <282> 무수 DMSO 중의 100mg/ml 플루로닉 F-127(시그마 #P2443)
- <283> 무수 DMSO 중의 10mM DiSBAC₂(3)(오로라(Aurora) #00-100-010)
- <284> 무수 DMSO 중의 10mM CC2-DMPE(오로라 #00-100-008)
- <285> H₂O 중의 200mM ABSC1
- <286> 10mM HEPES(깁코(Gibco) #15630-080)로 보충된 HBSS(Hank's Balanced Salt Solution)(하이클론(Hyclone) #SH30268.02)
- <287> 로딩 프로토콜:
- <288> 2X CC2-DMPE = 20 μM CC2-DMPE: 10mM CC2-DMPE를 동등한 부피의 10% 플루로닉과 함께 교반한 후 10nM HEPES를 함유한 HBSS 필요량 중에서 교반한다. 각각의 세포 플레이트는 5ml의 2X CC2-DMPE를 필요로 할 것이다. 50μl의 2X CC2-DMPE를 세척된 세포를 함유한 웰에 첨가하여 최종 염색 농도가 10 μM이 되게 한다. 세포를 실온의 암실에서 30분간 염색한다.
- <289> ABSC1 함유 2X DISBAC₂(3) = 6 μM DISBAC₂(3) 및 1mM ABSC1: 필요량의 10mM DISBAC₂(3)을 50ml들이 원뿔관에 첨가하고 용액 각 ml에 대해 1μl의 10% 플루로닉과 혼합하고 함께 교반한다. 그런 다음 HBSS/HEPES를 첨가하여 2X 용액을 구성한다. 마지막으로 ABSC1를 첨가한다.
- <290> 2X DiSBAC₂(3) 용액은 화합물 플레이트를 용매화하는 데에 사용될 수 있다. 화합물 플레이트는 2X 약물 농도로 제조됨에 유의한다. 염색된 플레이트를 다시 세척하여 50μl의 잔류 부피를 남긴다. ABSC1 함유 2X DiSBAC₂(3)를 50μl/웰로 첨가한다. 실온의 암실에서 30분간 염색한다.
- <291> 전기 자극 장치 및 그의 사용 방법은 본 명세서에 참조로서 기재하는 이온 채널 분석 방법 PCT/US01/21652에 개시되어 있다. 장치는 미세역가 플레이트 구동기, 쿠마린 염료를 여기시키는 동시에 쿠마린 및 옥소놀 방출을 기록하기 위한 광학 시스템, 과형 발생기, 전류- 또는 전압-조절식 증폭기, 및 웰 안에 전극을 삽입하기 위한 장치를 포함한다. 통합된 컴퓨터 제어하에 이 장치는 사용자 프로그래밍된 전기 자극 프로토콜을 미세역가 플레이트의 웰 안의 세포로 보낸다.
- <292> 시약
- <293> 제1번 분석 완충액
- <294> 140mM NaCl, 4.5mM KC1, 2mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 10mM HEPES, 10mM 포도당, pH 7.40, 330mOsm
- <295> 플루로닉 저장액(1000X): 무수 DMSO 중의 100mg/ml 플루로닉 127
- <296> 옥소놀 저장액(3333X): 무수 DMSO 중의 10mM DiSBAG(3)
- <297> 쿠마린 저장액(1000X): 무수 DMSO 중의 10mM CC2-DMPE
- <298> ABSC1 저장액(400X): 물 중의 200mM ABSC1
- <299> 분석 프로토콜
- <300> 분석하고자 하는 각각의 웰 안에 전극을 삽입 또는 사용한다.
- <301> 전류-조절식 증폭기를 사용하여 3초간 자극 파동 펄스를 공급한다. 2초의 자극전 기록을 수행하여 무자극 강도

를 얻는다. 5초의 자극후 기록을 수행하여 휴식 상태로의 이완을 조사한다.

<302> 데이터 분석

<303> 데이터는 460nm 및 580nm 채널에서 측정한 배경값을 뺀 방출 강도의 표준화 비율로서 분석하고 기록한다. 배경 강도를 각각의 분석 채널로부터 뺀다. 배경 강도는 세포가 없는 분석 웰을 동일하게 처리하여 이 웰로부터 동일 시간 동안 방출 강도를 측정함으로써 얻는다. 이어서 시간 함수로서의 반응을 하기 식을 사용하여 얻은 비율로서 기록한다.

$$R(t) = \frac{\text{강도}_{460\text{nm}} - \text{배경값}_{460\text{nm}}}{\text{강도}_{580\text{nm}} - \text{배경값}_{580\text{nm}}}$$

<304> 초기값(R_i) 및 최종값(R_f) 비율을 산출함으로써 데이터를 더 축소시킨다. 이들은 자극 이전 기간의 일부 또는 전체 동안과 자극 기간 중의 시료점 사이의 평균 비율값이다. 자극에 대한 반응 $R = f(R_i)$ 를 산출한다.

<305> 대조 반응은 테트라카인과 같은 목적 특성을 갖는 화합물의 존재하에서(양의 대조) 그리고 약물학적 성분의 부재하에서(음의 대조) 분석을 수행하여 얻는다. 음의 대조에 대한 반응(N)과 양의 대조에 대한 반응(P)을 위와 같이 산출한다. 화합물의 길항 활성 A는 다음과 같이 정의된다:

$$A = \frac{R-P}{N-P} * 100$$

<307> 여기서, R은 시험 화합물의 반응비이다)

<308> 시험 화합물의 NaV 활성화 및 억제에 대한 전기생리 분석법

<309> 패치 클램프(patch clamp) 전기생리를 이용하여 후근 신경절 뉴런에서의 나트륨 채널 차단제의 효능과 선택성을 분석하였다. 쥐 뉴런을 후근 신경절로부터 분리하고 NGF(50ng/ml)의 존재하에 2 내지 10일 동안 배지에 보존하였다(배지는 B27, 글루타민 및 항생제로 보충된 뉴로바살(Neurobasal) A로 이루어진다). 소직경 뉴런(침해 수용체, 직경 8 내지 12 μm)을 증폭기에 연결된 가는 유리 전극[제조원: 액손 인스트루먼츠(Axon Instruments)]을 사용하여 육안으로 확인하고 조사하였다. "전압 클램프" 모드는 세포를 -60mV로 유지하면서 화합물의 IC50을 분석하는 데에 사용되었다. 또한, "전류 클램프" 모드는 전류 주입에 반응하여 활동 전위 발생을 차단하는 화합물의 효능을 시험하는 데에 사용되었다. 이를 실험의 결과는 화합물의 효능 프로필을 정의하는 데에 도움이 되었다.

<310> DRG 뉴런에서의 전압-클램프 분석

<311> 패치 클램프 기술의 전세포 변이를 사용하여 DRG 세포체로부터 TTX-저항성 나트륨 전류를 기록하였다. 기록은 악소패치(Axopatch) 200B 증폭기(제조원: 액손 인스트루먼츠)를 사용하여 두꺼운 벽으로 싸인 보로실리케이트 유리 전극(WPI; 저항 3 내지 4M Ω)으로 실온(약 22°C)에서 수행하였다. 전세포 배치를 정한 후 기록을 시작하기 전에 대략 15분 동안 피펫 용액이 세포 내에서 평형화되도록 두었다. 전류를 2 내지 5kHz 사이에서 저역 통과 여과하고 10kHz에서 디지털 방식으로 표본화하였다. 직렬 저항을 60 내지 70%로 보정하고 실험 전체에 걸쳐 연속적으로 관찰하였다. 세포내 피펫 용액과 외부 기록 용액 사이의 액간 접촉 전위(약 7mV)는 데이터 분석에서 고려하지 않았다. 시험 용액은 중력 구동 고속 관류 장치[제품명: SF-77; 제조원: 위너 인스트루먼츠(Warner Instruments)]를 사용하여 세포에 사용하였다.

<312> 세포를 실험 특정 유지 전위로부터 +10mV의 시험 전위로 60초마다 한 번씩 반복적으로 탈분극화시킴으로써 전압 클램프 모드에서 용량-반응 상관 관계를 측정하였다. 다음 시험 농도로 진행하기 전에 차단 효과를 안정 수준에 도달시켰다.

<313> 용액

<314> 세포내 용액(단위 mM): Cs-F(130), NaCl(10), MgCl₂(1), EGTA(1.5), CaCl₂(0.1), HEPES(10), 포도당(2), pH = 7.42, 290mOsm.

<315> 세포외 용액(단위 mM): NaCl(138), CaCl₂(1.26), KC1(5.33), KH₂PO₄(0.44), MgCl₂(0.5), MgSO₄(0.41), NaHCO₃(4), Na₂HPO₄(0.3), 포도당(5.6), HEPES(10), CdCl₂(0.4), NiCl₂(0.1), TTX(0.25×10^{-3}).

<316> 화합물의 NaV 채널 억제 활성을 대한 전류-클램프 분석

<317> 세포를 Multiplamp 700A 증폭기(Axon Inst)를 사용하여 전세포 배치에서 전류-클램프하였다. 보로실리케이트 피펫(4 내지 5MΩ)에 150mM K-글루코네이트, 10mM NaCl, 0.1mM EGTA, 10mM HEPES, 2mM MgCl₂을 채웠다(KOH를 사용하여 pH 7.34로 완충). 세포를 140mM NaCl, 3mM KCl, 1mM MgCl, 1mM CaCl 및 10mM HEPES에서 욕(bath) 처리하였다. 피펫 전위를 밀봉 형성 이전에 0에 맞추고, 액간 접촉 전위는 수득 동안 보정하지 않았다. 기록은 실온에서 수행하였다.

<318> NaV 1.3에 대한 본 발명의 선택적인 화합물의 활성을 하기 표 4에 기재한다. 활성 범위는 하기와 같다.

<319> "+++" < 2 μM < "+" 5 μM < "+" 평균

표 4

| 화합물 번호 | IC50 |
|--------|------|
| 1 | +++ |
| 2 | +++ |
| 3 | + |
| 4 | +++ |
| 5 | +++ |
| 6 | + |
| 7 | + |
| 8 | ++ |
| 9 | + |

| 화합물 번호 | IC50 |
|--------|------|
| 10 | + |
| 11 | +++ |
| 12 | +++ |
| 13 | ++ |
| 14 | + |
| 15 | + |
| 16 | +++ |
| 17 | ++ |

<320>

<321> 본원에 기재된 양태의 다수의 개질 및 변형은 당해 분야의 숙련가들에게 명백한 바와 같이 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 만들어질 수 있다. 본원에 기재된 특정한 양태는 오직 예시의 방식으로 제공된다.