(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년07월07일
(11) 등록번호 10-0906315
(24) 등록일자 2009년06월30일

(51) Int. Cl.
A61K 31/325 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2003-7011260
(22) 출원일자 2002년02월21일
심사청구일자 2007년01월18일
(85) 번역문제출일자 2003년08월27일
(65) 공개번호 10-2003-0076711
(43) 공개일자 2003년09월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2002/005421
(87) 국제공개번호 WO 2002/67922
국제공개일자 2002년09월06일
(30) 우선권주장
60/271,888 2001년02월27일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US 6103759 A
US 3265728 A
전체 청구항 수 : 총 8 항

(73) 특허권자
오르토-맥네일 파마슈티칼, 인코퍼레이티드
미합중국 뉴저지 08869-0602 라리탄 피.오. 박스 300 유. 에스. 루트 #202
(72) 발명자
플라타-살라맨카를로스알.
미국펜실베니아주19002
앰블러스콰이어드라이브1313
자오보위
미국펜실베니아주19446랜스데일웨이머쓰써클106
톼이맨로이이.
미국펜실베니아주18901
도일즈타운바이런드라이브3355
(74) 대리인
이병호, 장훈

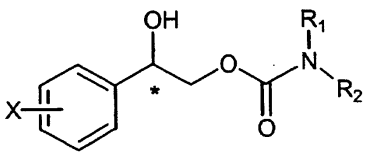
심사관 : 김용

(54) 통증 치료용 약제학적 조성물

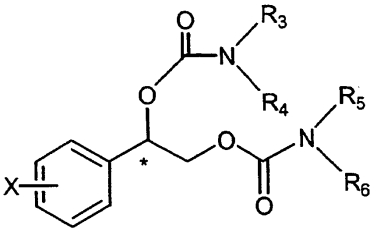
(57) 요 약

본 발명은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 치료학적 유효량으로 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는 통증 치료 방법에 관한 것이다.

화학식 I



화학식 II



위의 화학식 I 및 II에서,

페닐 그룹은 X가 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환되고,

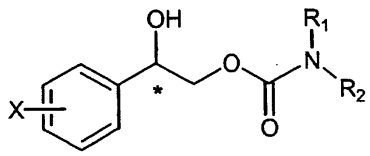
R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6은 독립적으로 수소 및 C_1-C_4 알킬(이는 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 아미노, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 치환체로 임의로 치환된 페닐로 임의로 치환된다)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

특허청구의 범위

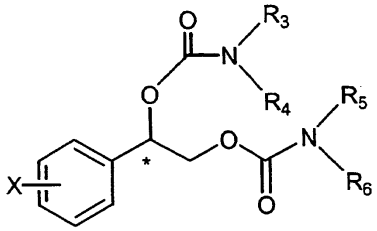
청구항 1

화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 치료학적 유효량 포함하는, 통증 치료용 약제학적 조성물.

화학식 I



화학식 II



위의 화학식 I 및 II에서,

페닐 그룹은 X에서 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 5개의 할로겐 원자에 의해 치환되고,

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6은 수소이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 I 또는 화학식 II에서, X가 염소인 통증 치료용 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 I 또는 화학식 II에서, X가 페닐 환의 오르토 위치에서 치환된, 통증 치료용 약제학적 조성물.

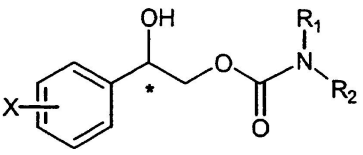
청구항 4

삭제

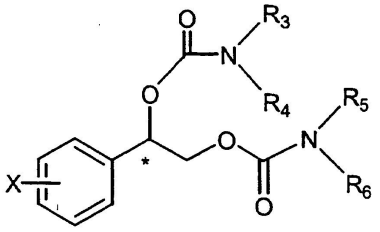
청구항 5

화학식 I 또는 화학식 II의 거울상이성체 또는 화학식 I의 거울상이성체와 화학식 II의 거울상이성체로 이루어진 거울상이성체 혼합물을 치료학적 유효량 포함하고, 당해 혼합물이 90% 이상의 화학식 I의 거울상이성체 및 화학식 II의 거울상이성체 중의 하나로 이루어져 있는, 통증 치료용 약제학적 조성물.

화학식 I



화학식 II



위의 화학식 I 및 II에서,

페닐 그룹은 X에서 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 5개의 할로겐 원자에 의해 치환되고,

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6은 수소이다.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

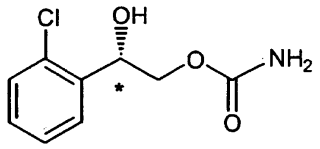
청구항 16

삭제

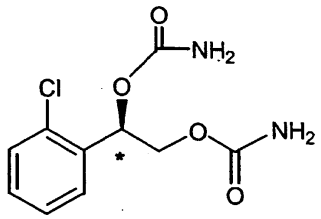
청구항 17

제5항에 있어서, 화학식 I 또는 화학식 II의 거울상이성체가 화학식 Ib 또는 화학식 IIb의 거울상이성체인, 통증 치료용 약제학적 조성물.

화학식 Ib



화학식 IIb



청구항 18

삭제

청구항 19

제17항에 있어서, 화학식 Ib 또는 화학식 IIb의 거울상이성체가 98% 이상을 차지하는, 통증 치료용 약제학적 조성물.

청구항 20

삭제

청구항 21

제1항 또는 제5항에 있어서, 통증이 급성 통증 또는 만성 통증인, 통증 치료용 약제학적 조성물.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

제1항 또는 제5항에 있어서, 치료학적 유효량이 0.01 내지 100mg/kg/용량인, 통증 치료용 약제학적 조성물.

명 세 서

<1> 관련 특허원에 대한 참조

<2> 본원은 본원에 참고로 인용된 미국 가특허원 제60/271,888호(출원일: 2001년 2월 27일)를 우선권으로 청구한다.

<3> 발명의 분야

<4> 본 발명은 통증 치료에 있어서의 카바메이트 화합물의 사용 방법에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명은 통증 치료에 있어서의 할로겐화 2-페닐-1,2-에탄디올 모노카바메이트 또는 디카바메이트 화합물의 사용 방법에 관한 것이다.

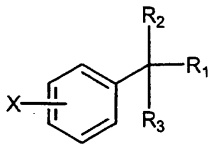
<5> 발명의 배경

<6> 통증은 일반적으로 현재 또는 잠재하는 조직 손상과 관련된 불쾌한 감각 및 감정적 경험으로서 정의된다[참조: Wileman L, Advances in pain management, Scrip Report, 2000].

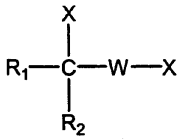
<7> 급성 통증은 수술, 외상 또는 급성 질병과 관련될 수 있는 불리한 화학적, 열적 또는 기계적 자극에 대한 생리학적 반응이다. 이러한 상태로는 수술 후 통증, 스포츠 의학 부상(sports medicine injury), 수근관 증후군, 화상, 근골격 염좌 및 좌상, 근건 좌상, 경완통 증후군(cervicobrachial pain syndrome), 소화불량, 위궤양, 십이지장궤양, 신장석 통증, 담낭 통증, 담석 통증, 생리통, 자궁내막증, 분만통, 류마티스성 통증 또는 치통이 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

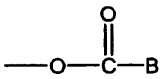
<8> 만성 통증은 손상 또는 질병의 정상적인 발생을 넘어서는 통증 상태이고 염증 또는 심각하고 점진적이며 고통스런 질환 단계의 결과일 수 있다. 각종 유형의 만성 통증으로는 두통, 편두통, 3차 신경통, 측두하악관절 증후군, 섬유근통 증후군, 골관절염, 류마티스 관절염, 골관절염, 골다공증, 골 전이 또는 공지되지 않은 원인으로 인한 골통, 통풍, 결합조직염, 근막통증, 흉곽 출구 증후군, 상부 요통(upper back pain) 또는 하부 요통[여기서, 요통은 전신성, 국지성 또는 원발성 척추 질환(신경근병증)으로 유발된다], 골반통, 협심증 흉통(cardiac chest pain), 비협심증 흉통, 척추 외상 관련 통증, 중추성 발작후 통증(central post-stroke pain), 암 통증, AIDS 통증, 겸상적혈구 통증 또는 노인병성 통증이 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

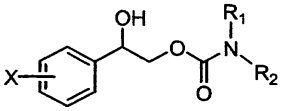
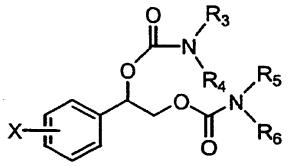
<9> 항경련제는 원래 간질용으로 사용되던 페니토인이 3차 신경통에 유리한 효과를 나타내는 것으로 입증된 1940년 이래로 통증 치료용으로 효과적으로 사용되고 있다. 원래 간질 치료용 항경련제로서 개발되었던 카바마제핀, 클로나제팜, 발프로산, 가바펜틴, 라모트리긴 및 토피라메이트 모두가 3차 신경통, 설인 신경통, 후두 신경통 및 포진후 신경통, 척수로성 통증, 환상지통, 편두통, 다발성 경화증, 시상 증후군(thalamic syndrome), 당뇨병성 신경장애 및 신경병증성 통증을 포함하여 각종 만성 통증 질환에 대한 효능이 밝혀진 것은 익히 공지되어 있다[참조: Swerdlow M, Anticonvulsant drugs and chronic pain, Clin. Neuropharmacol., 1984, 7, 51-82; Ettore B, The use of anticonvulsants in neurological conditions other than epilepsy: A review of the evidence from randomized controlled trials, CNS Drugs, 1999, 11, 1, 61-82; Leslie M, Nonepileptic uses of gabapentin, Epilepsia, 1999, 40 (Suppl. 6), S66-S72; Hansen HC, Treatment of chronic pain with antiepileptic drugs: a new era, Southern Medical Journal, 1999, 92, 7, 642-9]. 항경련제는 이의 신경안정화 특성을 통해 뉴런의 흥분성을 감소시키는데, 이는 통증 자극이 척수, 뇌간 및 시상 전체에 걸쳐 특정 경로를 통해 유해수용체로부터 대뇌피질로 전이되기 때문에 통증 치료 효능에 기여할 수 있다.

<10> 안정성, 진정 및 근육 이완 특성을 갖는 화학식  의 치환된 페닐 알킬 카바메이트 화합물(여기서, R_1은 알킬 그룹의 탄소수가 1 내지 3인 카바메이트 또는 알킬 카바메이트이고, R_2는 수소, 하이드록시, 알킬 또는 탄소수 1 내지 2의 하이드록시 알킬이고, R_3은 수소 또는 탄소수 1 내지 2의 알킬이고, X는 할로겐, 메틸, 메톡시, 페닐, 니트로 또는 아미노일 수 있다)은 중추 신경계 치료에 유용한 것으로 미국 특허 제

3,265,728호(Bossinger, et al.; 본원에 참고로 인용됨)에 기재되어 있다.



<11> 화학식 의 화합물{여기서, W는 탄소수 4 미만의 지방족 라디칼이고, R_1은 방향족 라디칼이고, R_2는 수소이거나 탄소수 4 미만의 알킬 라디칼이고, X는 수소 또는 하이드록시이거나 탄소수 4 미만의 알콕시 및 알킬 라디칼이거나 화학식  의 라디칼[여기서, B는 헤테로사이클릭, 우레이도 및 하이드라지노 라디칼 및 화학식 $-N(R_3)_2$의 라디칼(여기서, R_3은 수소이거나 탄소수 4 미만의 알킬 라디칼이다)로 이루어진 그룹의 유기 아민 라디칼이다]이다}을 투여함으로써, 카바메이트를 사용한 평온화 및 근육 이완 방법은 미국 특허 제3,313,692호(Bossinger et al.; 본원에 참고로 인용됨)에 기재되어 있다.

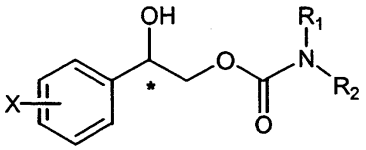
<12> 광학적으로 순수한 형태의 화학식  및  의 할로겐 치환된 2-페닐-1,2-에탄디올 모노카바메이트 및 디카바메이트(여기서, 거울상이성체가 주를 이루고, 페닐 환은 X에서 불소, 염소, 브롬 및 요오드 원자로부터 선택된 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환되고, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6은 각각 수소 및, 수소, 할로겐, 알킬, 알킬옥시, 아미노, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체를 갖는 페닐 그룹으로 임의로 치환된 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹으로부터 선택된다)가 또한 미국 특허 제6,103,759호(Choi et al.; 본원에 참고로 인용됨)에 경련, 간질, 발작 및 근육 경련을 포함한 중추 신경계 장애를 치료하고 예방하는 데 효과적이고 중추 신경계 질환의 치료, 특히 항경련제, 항간질제, 신경보호제 및 중추 작용 근육 이완제(central acting muscle relaxant)로서 유용한 것으로 기재되어 있다. 순수한 거울상이성체 형태 및 거울상이성체 혼합물이 기재되어 있는데, 여기서 거울상이성체들 중의 하나가 위의 화학식의 화합물에 대한 혼합물에서 주를 이루고, 바람직하게는 거울상이성체들 중의 하나가 약 90% 이상, 가장 바람직하게는 약 98% 이상을 차지한다.

<13> 화학식 I 또는 화학식 II의 할로겐 치환된 2-페닐-1,2-에탄디올 카바메이트 화합물은 본 발명 이전에 통증 치료용으로 유용한 것으로 기재된 적이 없다. 최근 임상 전 연구에서 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물이 통증 치료에 유용함을 제안하는, 본 발명 이전에 인지하지 못했던 약리학적 특성들이 드러났다. 따라서, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 통증 치료에 사용하는 방법을 교시하는 것이 본 발명의 목적이다.

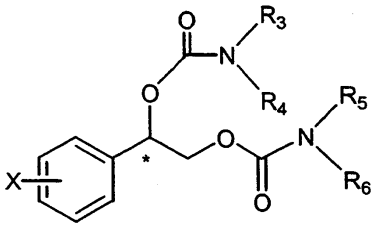
<14> 발명의 개요

<15> 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 치료학적 유효량으로 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 통증 치료 방법에 관한 것이다.

화학식 I

<16> 

화학식 II



<17>

<18> 위의 화학식 I 및 II에서,

<19> 페닐 그룹은 X에서 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 5개의 할로겐 원자에 의해 치환되고,

<20> R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6은 독립적으로 수소 및 C_1-C_4 알킬(여기서, C_1-C_4 알킬은 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 아미노, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 치환체로 임의로 치환된 페닐로 임의로 치환된다)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

<21> 본 발명의 양태는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 치료학적 유효량으로 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 통증 치료 방법을 포함한다.

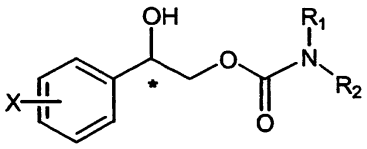
<22> 본 발명의 양태는 이를 필요로 하는 환자의 통증 치료용 약제를 제조하기 위한, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 용도를 포함한다.

<23> 본 발명의 방법의 양태는 화학식 I 또는 화학식 II의 거울상이성체 또는 화학식 I의 거울상이성체와 화학식 II의 거울상이성체로 이루어진 거울상이성체 혼합물(당해 혼합물은 주로 화학식 I의 거울상이성체와 화학식 II의 거울상이성체 중의 하나로 이루어져 있다)의 사용을 포함한다. 화학식 I 또는 화학식 II의 거울상이성체가 주를 이루는 거울상이성체 혼합물에 있어서, 바람직하게는 화학식 I 또는 화학식 II의 거울상이성체가 약 90% 이상을 차지한다. 보다 바람직하게는, 화학식 I 또는 화학식 II의 거울상이성체가 98% 이상을 차지한다.

발명의 상세한 설명

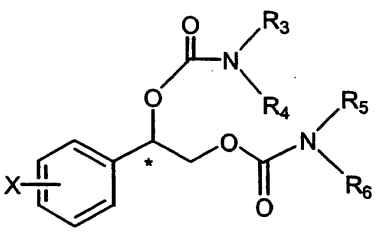
<24> 본 발명은 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 치료학적 유효량으로 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 통증 치료 방법에 관한 것이다.

<25> 화학식 I



<26>

<27> 화학식 II



<28>

<29> 위의 화학식 I 및 II에서,

<30> 페닐 그룹은 X에서 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 5개의 할로겐 원자에 의해 치환되고,

<31> R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6은 독립적으로 수소 및 C_1-C_4 알킬(여기서, C_1-C_4 알킬은 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 아미노, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 치환체로 임의로 치환된 페닐로 임의로 치환된다)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

<32> 본 발명의 방법은 X가 염소이거나, 바람직하게는 X가 페닐 환의 오르토 위치에서 치환된 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 사용을 포함한다.

<33> 본 발명의 방법은 또한 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6이 바람직하게는 수소로부터 선택되는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 사용을 포함한다.

<34> 본 발명의 한 양태는 화학식 I 또는 화학식 II의 거울상이성체 또는 화학식 I의 거울상이성체와 화학식 II의 거울상이성체로 이루어진 거울상이성체 혼합물(당해 혼합물에서, X가 염소이거나, 바람직하게는 X가 페닐 환의 오르토 위치에서 치환된 화학식 I 또는 화학식 II의 거울상이성체가 주를 이룬다)의 사용을 포함한다.

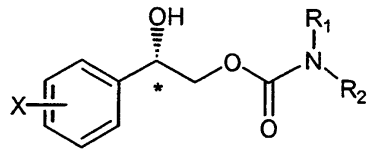
<35> 본 발명의 방법은 또한 화학식 I 또는 화학식 II의 거울상이성체 또는 화학식 I의 거울상이성체와 화학식 II의 거울상이성체로 이루어진 거울상이성체 혼합물(당해 혼합물에서, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6이 바람직하게는 수소로부터 선택되는 화학식 I 또는 화학식 II의 거울상이성체가 주를 이룬다)의 사용을 포함한다.

<36> 화학식 I 또는 화학식 II의 거울상이성체가 주를 이루는 거울상이성체 혼합물에 있어서, 바람직하게는 화학식 I 또는 화학식 II의 화학식의 거울상이성체가 약 90% 이상을 차지한다. 보다 바람직하게는, 화학식 I 또는 화학식 II의 화학식의 거울상이성체는 약 98% 이상을 차지한다.

<37> 본 발명의 방법의 한 양태는 화학식 Ia 또는 화학식 IIa의 거울상이성체 또는 거울상이성체 혼합물(당해 혼합물은 주로 화학식 Ia의 거울상이성체와 화학식 IIa의 거울상이성체 중의 하나로 이루어져 있다)의 사용을 포함한다.

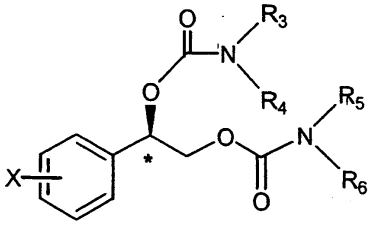
화학식 Ia

<38>



화학식 IIa

<39>



<40> 위의 화학식 Ia 및 IIa에서,

<41> 페닐 그룹은 X에서 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 내지 5개의 할로겐 원자에 의해 치환되고,

<42> R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6은 독립적으로 수소 및 C_1-C_4 알킬(여기서, C_1-C_4 알킬은 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 아미노, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 치환체로 임의로 치환된 페닐로 임의로 치환된다)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

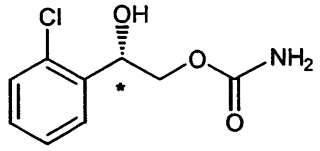
<43> 본 발명의 방법은 화학식 Ia 또는 화학식 IIa의 거울상이성체 또는 거울상이성체 혼합물(당해 혼합물에서, X가 염소이거나, 바람직하게는 X가 페닐 환의 오르토 위치에서 치환된 화학식 Ia 또는 화학식 IIa의 거울상이성체가 주를 이룬다)의 사용을 포함한다.

<44> 본 발명의 방법은 또한 화학식 Ia 또는 화학식 IIa의 거울상이성체 또는 거울상이성체 혼합물(당해 혼합물에서, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6이 바람직하게는 수소로부터 선택되는 화학식 Ia 또는 화학식 IIa의 거울상이성체가 주를 이룬다)의 사용을 포함한다.

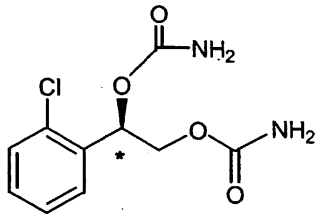
<45> 화학식 Ia 또는 화학식 IIa의 거울상이성체가 주를 이루는 거울상이성체 혼합물에 있어서, 바람직하게는 화학식 Ia 또는 화학식 IIa의 거울상이성체가 약 90% 이상을 차지한다. 보다 바람직하게는, 화학식 Ia 또는 화학식 IIa의 거울상이성체는 약 98% 이상을 차지한다.

<46> 본 발명의 한 양태는 화학식 Ib 또는 화학식 IIb의 거울상이성체 또는 거울상이성체 혼합물(당해 혼합물은 주로 화학식 Ib의 거울상이성체와 화학식 IIb의 거울상이성체 중의 하나로 이루어져 있다)을 치료학적 유효량으로 이를 필요로 하는 환자에게 투여함을 포함하는, 통증 치료 방법을 포함한다.

화학식 Ib

<47> 

화학식 IIb

<48> 

<49> 화학식 Ib 또는 화학식 IIb의 거울상이성체가 주를 이루는 거울상이성체 혼합물에 있어서, 바람직하게는 화학식 Ib 또는 화학식 IIb의 거울상이성체가 약 90% 이상을 차지한다. 보다 바람직하게는, 화학식 Ib 또는 화학식 IIb의 거울상이성체는 약 98% 이상을 차지한다.

<50> 본 발명의 화합물의 또 다른 결정 형태가 존재할 수 있고, 그 자체를 본 발명에 포함시키고자 한다.

<51> 본 발명의 화합물이 이의 라세미체, 거울상이성체 및 거울상이성체 혼합물로서 존재한다는 것은 당해 기술분야의 숙련가들에게 자명하다. 화학식 I, 화학식 II, 화학식 Ia, 화학식 IIa, 화학식 Ib 또는 화학식 IIb의 카바메이트 거울상이성체는 벤질 위치에 비대칭 키랄성 탄소원자를 함유하는데, 이는 페닐 환에 인접한 지방족 탄소이다(구조식에서 *로 나타냄).

<52> 본 발명의 화합물은 앞서 참고한 미국 특허 제3,265,728호(Bossinger, 본원에 참고로 인용되어 있음), 미국 특허 제3,313,692호(Bossinger, 본원에 참고로 인용되어 있음) 및 미국 특허 제6,103,759호(Choi, 본원에 참고로 인용되어 있음)에 기재되어 있는 바와 같이 제조할 수 있다.

<53> 분자 중의 특정 위치에 있는 치환체 또는 변수의 정의는 해당 분자 이외의 위치에서의 이의 정의와는 무관함을 주지해야 한다. 본 발명의 화합물에 대한 치환체 및 치환 패턴은 화학적으로 안정하고 당해 기술분야에 공지된 기술 뿐만 아니라 본원에 기재한 방법에 의해서도 용이하게 합성될 수 있는 화합물을 제공하도록 당해 기술분야의 통상의 숙련가들에 의해 선택될 수 있다.

<54> 본 발명은 통증 치료를 필요로 하는 피검자에서 통증을 치료하는 방법에 관한것이다. 통증의 예로는 중추신경에 의해 매개된 통증, 말초신경에 의해 매개된 통증, 구조 조직 손상에 의해 야기된 통증, 연조직 손상에 의해 야기된 통증 또는 진행성 질환에 의해 야기된 통증이 있지만 이에 국한되는 것은 아니다. 중추신경에 의해 매개되거나 말초신경에 의해 매개되거나 구조 조직 손상, 연조직 손상 또는 진행성 질환과 관련된 통증에는 급성 통증 또는 만성 통증이 포함된다.

<55> 급성 통증에는 급성 손상, 외상, 질병 또는 수술[예를 들면, (심장절개술 또는 우회로 조성술을 포함한) 흉부

절개술]에 의해 야기되는 통증이 포함된다. 급성 통증에는 또한 수술후 통증, 신장석 통증, 담낭 통증, 담석 통증, 분만통, 류마티스성 통증, 치통, 또는 스포츠 의학 부상, 수근관 증후군, 화상, 근골격 염좌 및 좌상, 근건 좌상, 경완통 증후군, 소화불량, 위궤양, 십이지장궤양, 생리통 또는 자궁내막증에 의해 야기되는 통증이 포함된다.

<56> 만성 통증에는 염증 질환, 골관절염, 류마티스 관절염에 의해 야기되거나 질환, 급성 손상 또는 외상의 후유증으로서 야기되는 통증이 포함된다. 만성 통증에는 또한 상부 요통 또는 하부 요통(전신성, 국지성 또는 원발성 척추 질환(신경근병증으로부터 선택됨)으로부터 선택됨)으로부터 초래되는 요통으로부터 선택됨), 골통(골관절염, 골다공증, 골전이 또는 미지의 원인으로 인한 골통으로부터 선택됨), 골반통, 척추 외상 관련 통증, 협심증 흉통, 비협심증 흉통, 중추성 발작후 통증, 근막 통증, 암 통증, AIDS 통증, 겸상적혈구 통증, 노인병성 통증, 또는 두통, 편두통, 3차 신경통, 측두하악관절 증후군, 섬유근통 증후군, 골관절염, 류마티스 관절염, 통풍, 결합조직염 또는 흉곽 출구 증후군에 의해 야기되는 통증이 포함되지만 이에 국한되는 것은 아니다.

<57> 본 발명의 방법의 예는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 담체와 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 치료학적 유효량으로 피검자에게 투여함을 포함한다. 본 발명의 방법은 또한 통증 치료용 약제를 제조하기 위한, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 용도를 포함한다.

<58> 본 발명의 방법의 또 다른 예는 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을, 통증 치료에 유용한 하나 이상의 제제와 배합하여, 치료학적 유효량으로 피검자에게 투여함을 포함한다.

<59> 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 경구, 폐, 복강내(ip), 정맥내(iv), 근육내(im), 피하(sc), 경피, 협측, 비강, 설하, 안구, 직장 및 질을 포함하지만 이에 국한되지 않는 통상의 경로에 의해 투여될 수 있다. 또한, 신경계로의 직접 투여는 펌프 장치가 있거나 없는 두개내 또는 척추내 니들 또는 카테터를 통한 운반에 의한 대뇌내, 심실내, 대뇌심실내, 경막내, 조내, 척수내 또는 척수주위 투여 경로를 포함하지만 이에 국한되지 않을 수 있다. 본원에 기재된 치료 효과를 제공하는 것이라면 어떠한 용량 또는 투여 빈도라도 본 발명에 사용하기에 적합하다는 것은 당해 기술분야의 숙련가들이 쉽게 알 수 있을 것이다.

<60> 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물의 치료학적 유효량은 약 0.01 내지 약 100mg/kg/용량일 수 있다. 바람직하게는, 치료학적 유효량은 약 0.01 내지 약 25mg/kg/용량일 수 있다. 보다 바람직하게는, 치료학적 유효량은 약 0.01 내지 약 10mg/kg/용량일 수 있다. 가장 바람직하게는, 치료학적 유효량은 약 0.01 내지 약 5mg/kg/용량일 수 있다. 따라서, 본원에 기재되어 있는 바와 같은 용량 단위(예를 들면, 정제, 캡슐제, 산제, 주사제, 좌제, 차숟가락형 등)당 함유되어 있는 활성 성분의 치료학적 유효량은 피검자, 예를 들면, 평균 체중이 70kg인 피검자의 경우 약 1 내지 약 7000mg/day일 수 있다.

<61> 그러나, 용량은 피검자의 필요요건(피검자의 연령, 체중 및 식이를 포함한 치료하고자 하는 특정 피검자와 관련된 인자, 제제의 강도, 질환의 진전도 및 투여 방식과 투여 시간 포함) 및 화학식 I 및 화학식 II의 특정 화합물 또는 이의 약제학적 조성물의 용도에 따라 다를 수 있다.

<62> 투여하고자 하는 최적 용량은 당해 기술분야의 숙련가들에 의해 용이하게 결정될 수 있으며, 용량을 적당한 치료 수준에 맞게 조절할 필요가 있을 것이다. 일일 투여 용량 또는 후-주기적 투여 용량을 사용할 수 있다. 바람직하게는, 통증 치료를 위한 화학식 I 및 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 경구투여하거나 비경구투여한다.

<63> 본 발명의 방법에 따르면, 본원에 기재된 화학식 I 및 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 치료 진행 동안 상이한 시간에 따로따로 투여하거나 분할 배합 또는 단일 배합 형태로 동시에 투여할 수 있다. 유리하게는, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 1회용 일일 용량으로 투여하거나 일일 총 용량을 연속 전달을 통해 투여하거나 1일에 2회, 3회 또는 4회의 분할 용량으로 투여할 수 있다. 따라서, 본 발명은 이러한 모든 방법과 연속 치료, 동시 치료 또는 교대 치료 섭생을 모두 포함하는 것으로 이해해야 하며, "투여"라는 용어도 이에 알맞게 해석해야 한다.

<64> 본원에서 사용되는 "피검자"라는 용어는 치료, 관찰 또는 실험 환자가 되는 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 사람을 나타낸다.

<65> 본원에서 사용되는 "치료학적 유효량"이라는 용어는 치료하고자 하는 질환 또는 장애의 증상의 경감을 포함하여 연구자, 수의사, 의사 또는 기타의 임상의가 구하고자 하는 조직계, 동물 또는 사람에 있어서의 생물학적 또는

의학적 반응을 야기하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다.

<66> 본원에서 사용되는 "조성물"이라는 용어는 명시된 성분을 명시된 양으로 포함하는 산물 뿐만 아니라 명시된 성분을 명시된 양으로 직접 또는 간접적으로 배합하여 생성되는 산물을 포함한다.

<67> 본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위해, 활성 성분으로서의 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물을 투여(예를 들면, 경구투여 또는 비경구투여)에 바람직한 제조 형태에 따라 광범위한 형태를 취할 수 있는 약제학적 담체와 통상의 약제학적 혼합 기법에 따라 긴밀하게 혼합한다. 약제학적으로 허용되는 적당한 담체는 당해 기술분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 약제학적으로 허용되는 적당한 담체 중의 몇가지에 대한 설명을 문헌[참조; The Handbook of Pharmaceutical Excipients, published by the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain]에서 찾아볼 수 있다.

<68> 약제학적 조성물을 제형화하는 방법은 다수의 간행물[참조; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, edited by Lieberman et al.; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2, edited by Avis et al.; and Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2, edited by Lieberman et al.; published by Marcel Dekker, Inc.]에 기재되어 있다.

<69> 바람직하게는, 약제학적 조성물은 경구, 비강내, 설하, 안내, 경피, 비경구, 직장, 질, 흡입 또는 통기 수단에 의한 투여를 위해 정제, 환제, 캡슐제, 캐플릿(caplet), 겔캡(gelcap), 로젠지, 입제, 산제, 멸균 비경구 용액 또는 현탁액, 계량된 에어로졸 또는 액체 스프레이, 점적제, 앰풀제, 자동주입 장치 또는 좌제와 같은 단위 투여 형태로 존재한다. 또는, 이들 조성물은 1주에 1회 투여하거나 한달에 1회 투여하기에 적합한 형태로 존재할 수 있거나 근육내 주사용 제제를 제공하도록 만들 수도 있다.

<70> 정제, 환제, 캡슐제, 캐플릿, 겔캡, 로젠지, 입제 또는 산제(이들은 각각 즉시방출 제형, 정기방출 제형, 서방출 제형을 포함함)와 같은 경구투여용 고체 투여 형태를 갖는 약제학적 조성물을 제조하는 데 있어서, 적합한 담체 및 첨가제에는 희석제, 과립제, 윤활제, 결합제, 활주제, 붕해제 등이 포함되지만 이에 국한되는 것은 아니다. 경우에 따라, 정제는 표준 기법에 의해 당으로 피복되거나 젤라틴으로 피복되거나 필름으로 피복되거나 장용제피로 피복될 수 있다.

<71> 고체 투여 형태를 제조하기 위해, 주요 활성 성분을 약제학적 담체(예를 들면, 희석제, 결합제, 접착제, 붕해제, 윤활제, 점착방지제 및 활주제와 같은 통상의 정제화 성분)와 함께 혼합한다. 경구 투여 형태의 맛을 개선시키기 위해, 씹을 수 있는 고체 투여 형태에 감미제 및 방향제를 가할 수 있다. 추가로, 약제의 식별을 용이하게 하기 위해 또는 미적 측면을 위해 고체 투여 형태에 착색제 및 피막을 가하거나 도포할 수 있다. 치료학적 방출 프로파일을 갖는 정확하고 적당한 용량의 약제학적 활성 성분을 제공하도록 이들 담체를 약제학적 활성 성분과 제형화시킨다.

<72> 경구투여, 국소투여 및 비경구투여용 액체 투여 형태를 갖는 약제학적 조성물을 제조하는 데 있어서, 통상의 약제학적 매질 또는 부형제를 사용할 수 있다. 따라서, 현탁액(즉, 콜로이드, 유액 및 분산액) 또는 용액과 같은 액체 단위 투여 형태의 경우, 적당한 담체 및 첨가제로는 약제학적으로 허용되는 습윤제, 분산제, 응집제, 증점제, pH 조절제(즉, 완충제), 삼투제, 착색제, 방향제, 향, 방부제(즉, 미생물 성장 등을 억제하기 위한 것) 및 액체 비히클이 포함되지만 이에 국한되는 것은 아니다. 앞서 열거한 성분들 모두가 각각의 액체 투여 형태에 필요한 것은 아니다. 본 발명의 신규한 조성물이 경구투여 또는 주사투여용으로 혼입될 수 있는 액체 형태로는 수용액, 적당한 향미를 갖는 시럽, 수성 현탁액 또는 오일 현탁액 및 식용유, 예를 들면, 면실유, 호마유, 코코넛유 또는 낙화생유를 포함한 향미를 갖는 유액 뿐만 아니라 엘릭시르제(elixir) 및 유사한 약제학적 비히클이 포함되지만 이에 국한되는 것은 아니다.

<73> 생물학적 실험 실시예

<74> 통증 치료에 사용하기 위한 화학식 I 및 화학식 II의 화합물의 활성을 다음의 실험 실시예에서 평가하며, 이는 예시하기 위한 것이지 본 발명을 제한하기 위한 것은 아니다.

<75> 베닛트 모델(Bennett model)(만성 협착 손상)

<76> 베닛트 모델은 렛트에서 좌골신경 이완 결찰로 이루어진다[문헌 참조; Bennett GJ and Xie YK, A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man, Pain, 1988, 33, 87-107]. 자발통, 방어 체위 및 이질통증(소수)의 약리학적 프로파일이 임상적 신경병성 통증과 유사하기는 하지만, 베닛트 모델에서의 좌골신경의 만성 이완 결절은 염증 메카니즘으로 인한 기계적 이질통증보다도 훨

씬 큰 열 통각과민을 야기한다. 이완 결절은 협착/팽윤을 야기시키는데 이어, 각종 유형의 통증과 가장 일반적으로 연관되는 질환인 결절부위의 염증을 야기한다. 결절에 대한 거동 반응이 통각과민 중의 하나이다. 따라서, 항-통각과민은 통증 과민의 만성 징후를 감소시킨다. 따라서, 베닛트 모델은 통각억제 통증을 평가하는데 사용된다[문헌 참조; Cui JG, Possible role of inflammatory mediators in tactile hypersensitivity in rat models of mononeuropathy, Pain, 2000, 88(3), 239-248; Lovell JA, Changes in Spinal Serotonin Turnover Mediate Age-Related Differences in the Behavioral Manifestations of Peripheral Nerve Injury, Pharmacol. Biochem. Behav., 2000, 66(4), 873-878; Yasuda T, The novel analgesic compound OT-7100[5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxybenzoylamino)pyrazolo[1,5a]pyrimidine] attenuates mechanical nociceptive responses in animal models of acute and peripheral neuropathic hyperalgesia, J. Pharmacol., 1999, 79(1), 65-73; Toda K, Antinociceptive effects of neurotropin in a rat model of painful peripheral mononeuropathy, Life Sci., 1998, 62(10), 913-921; Munglani R, Neuropeptide changes persist in spinal cord despite resolving hyperalgesia in a rat model of mononeuropathy, Brain Res., 1996, 743, 1(2), 102-108].

<77> 화학식 Ib 및 화학식 IIb의 거울상이성체에 대해 베닛트 모델을 환자으로 3가지 용량(10, 30 및 100mg/kg, 경구투여, n=처리당 8마리)에서 통증 질환에 대한 이들의 효능을 평가했다. 항-통각과민 효과를 경구투여한지 30분, 60분 및 90분후에 평가했다.

<78> 랫트(체중 180 내지 220g)를 마취시키고(나트륨 펜토바르비탈, 40mg/kg, 복강내 투여), 보통의 왼쪽 좌골신경이 노출되도록 대퇴부 중간 정도까지 절개했다. 1mm 간격으로 떨어져있는 4개의 결절을 좌골신경 주위에 느슨하게 연결했다. 이어서, 상처를 봉합했다. 페니실린 50,000IU를 근육내 주사한 랫트는 이러한 조치 이후에 회복됐다. 수술한지 적어도 1주일 후에, 만성 상태가 충분히 자리잡힐 경우, 랫트를 병변이 없는 뒷발과 병변이 있는 뒷발 둘다에 연속적으로 열 자극을 주었다. 장치(UgoBasil, Reference:7371)는 지면보다 높은 유리 바닥 상에 위치한 6개의 개별 플렉시글라스 박스(17 ×13 ×13cm)로 구성했다. 랫트를 박스에 넣어 10분 동안 익숙해지게 했다. 이어서, 이동형 적외선 방사 공급원(20으로 세팅)을 병변이 없는 뒷발과 병변이 있는 뒷발하에 촛점에 모으면, 발-금단 잠복기(초)가 자동으로 기록했다. 시험을 블라인드 방식으로 수행했다. 대조 동물(단지 비히클만 제공한 동물)에 비해 처리 동물에서의 잠복기 증가를 약물 효능 %로서 표현했다. 데이타는, 치료된 병변 그룹을 unpaired Student's t-test를 사용하여 대조군과 비교함으로써 분석했다.

<79> 표 1에 나타낸 결과는 화학식 Ib 및 화학식 IIb의 거울상이성체가 열 자극 챌린지에 대한 항-통각과민 효과를 갖는다는 것을 보여준다(**는 p값 < 0.01임을 나타내며, 여기서, % 변화는 비히클 대조군에 비하여 화학식 Ib 및 화학식 IIb의 거울상이성체의 효과를 나타낸다).

표 1

<80> 항-통각과민 효과(% 효율)

용량 (mg/kg)	30분		60분		90분	
	Ib	IIb	Ib	IIb	Ib	IIb
10	-	-	79	121	53	50
30	59	61	109	318**	107	182**
300	43	48	314**	198**	151	69

<81> 예시를 목적으로 제공된 실시예를 포함한 상기한 명세서에서 본 발명의 원리를 교시하고 있지만, 본 발명의 실행은 다음의 청구의 범위 및 이의 등가물의 범위 내에 포함되는 통상의 변동, 개조 및/또는 수정을 포함하는 것으로 이해해야 한다.