



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0017435
(43) 공개일자 2010년02월16일

(51) Int. Cl.

C07C 39/06 (2006.01) C07C 271/44 (2006.01)
A61K 31/055 (2006.01) A61P 23/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7024778

(22) 출원일자 2008년05월08일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년11월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/063088

(87) 국제공개번호 WO 2008/141099
국제공개일자 2008년11월20일

(30) 우선권주장

60/928,345 2007년05월09일 미국(US)
60/928,416 2007년05월09일 미국(US)

(71) 출원인

파마코포어, 임크.

미국 94070 캘리포니아주 샌 카를로스 스위트 디
쇼어웨이 로드 75

(72) 별명자

젠킨스, 토마스, 이.

미국 94019 캘리포니아주 하프 문 베이 스파이글
래스 레인 101

(74) 대리인

양영준, 양영환

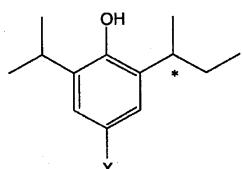
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 치료 화합물

(57) 요 약

하기 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물은 마취제로서 유용하다.

<화학식 I>



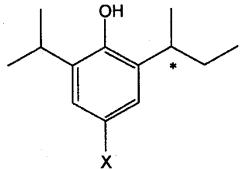
상기 식에서, X는 H 또는 F이다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 염 또는 전구약물.

<화학식 I>



상기 식에서, X는 H 또는 F이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X가 H인 화합물.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 청구된 화합물, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 정맥내 투여용으로 제제화된 제약 조성물.

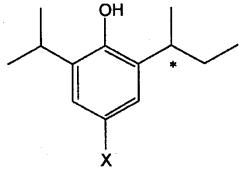
청구항 7

제6항에 있어서, 지질 애밀전으로서 제제화된 제약 조성물.

청구항 8

유효량의 하기 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서 전신 마취를 유도하거나 유지하는 방법.

<화학식 I>



상기 식에서, X는 H 또는 F이다.

청구항 9

제8항에 있어서, X가 H인 방법.

청구항 10

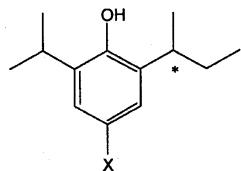
제8항에 있어서, X가 H인 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 유효량을 동물에게 투

여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 11

유효량의 하기 화학식 I의 (-)-임체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서 진정작용을 촉진시키는 방법.

<화학식 I>



상기 식에서, X는 H 또는 F이다.

청구항 12

제11항에 있어서, X가 H인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, X가 H인 화학식 I의 (-)-임체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 유효량을 동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 14

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 의학 요법에 사용하기 위한 화합물.

청구항 15

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 동물에서 전신 마취를 유도하거나 유지하기 위한 화합물.

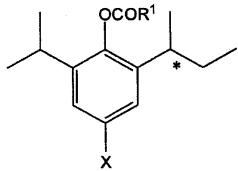
청구항 16

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 동물에서 진정작용을 촉진시키기 위한 화합물.

청구항 17

(a) 하기 화학식 II의 카르bam산 (-)-2-sec-부틸-6-이소프로필페닐 에스테르 부분임체이성질체를 가수분해하는 단계; 또는

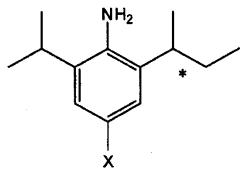
<화학식 II>



(상기 식에서, R^1은 키랄 아미노기를 나타냄)

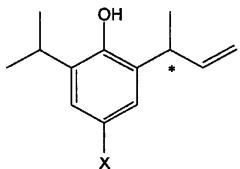
(b) 하기 화학식 III의 상응하는 (-)-2-sec-부틸-6-이소프로필 아닐린을 디아조화하는 단계; 또는

<화학식 III>



(c) 하기 화학식 IV의 상응하는 2-(1-메틸알릴)-6-이소프로필페놀을 환원시키는 단계;

<화학식 IV>



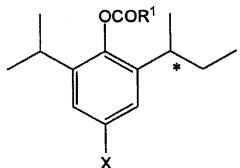
그 후, 필요한 경우 유리 페놀, 또는 그의 염 또는 전구약물을 형성하는 단계

를 포함하는, 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 정의된 화합물의 제조 방법.

청구항 18

하기 화학식 II의 카르bam산 (-)-2-sec-부틸-6-이소프로필페닐 에스테르 부분입체이성질체.

<화학식 II>

상기 식에서, R¹은 키랄 아미노기를 나타낸다.

청구항 19

제18항에 있어서, R¹이 (R)-1-아릴에틸아미노기인 부분입체이성질체.

명세서

[0001]

본 출원은 2007년 5월 9일에 출원된 미국 가특허 출원 제60/928,345호 및 2007년 5월 9일에 출원된 미국 가특허 출원 제60/928,416호를 우선권으로 주장한다.

배경기술

[0002]

프로포폴 (2,6-디이소프로필페놀)은 전신 마취의 유도 및 유지, 위독한 환자의 진정작용 및 시술중 진정작용 (예를 들어, 내시경 검사)에 광범위하게 사용되는 정맥내 진정제/수면제이다. 문헌 [Langly, M.S. and Heel, R.C. Drugs, 1988, 35, 334-372]을 참조한다. 프로포폴은 물에 매우 난용성이며, 현재 비경구 영양물에 사용되는 제제와 유사한 10% 대두유 기재 지질 엠ulsion 중에서 시판된다.

[0003]

프로포폴은 중추신경계에서 세포막을 가로질러 염소 음이온을 수송하는 이온 채널인 여러 GABA_A 수용체 아형을 활성화시키는 GABA_A 효능제이다. 프로포폴이 키랄이 아니지만, 수많은 디알킬 페놀의 라세미체 혼합물은 GABA_A 수용체의 공지된 효능제이다 (문헌 [James et al., J. Med. Chem. 23, 1350, 1980]; [Krasowski et al., J. Pharmacol. & Exp. Therapeutics 297, 338, 2001]). 상기 제임즈(James) 등의 문헌은 평가된 다른 유사체에 비해 프로포폴이 그의 전반적인 프로파일에서 우수함을 발현한 것을 보고한다.

[0004]

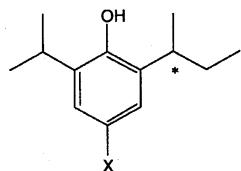
프로포폴은 그의 탁월한 약동학적, 약력학적, 각성 및 회복 프로파일 때문에 여러 임상의가 선호한다. 그러나,

치료학적 투여량에서 또는 그 근처에서 발생하는 바람직하지 않은 부작용 (예를 들어, 호흡 저하, ICU 증후군, 주사시 통통 및 혈류역학적 효과)은 여러 임상적 환경에서 그의 유용성을 제한한다. 특히 혈류역학적 효과가 관계가 있다. 특히 볼루스 형태의 프로포폴 투여는 종종 심박률의 보상적인 증가 없이 혈압을 강하시킨다. 바람직하지 않은 및 잠재적으로 유해한 혈류역학적 결과 때문에, 다양한 임상적 상태에서는 프로포폴의 사용이 용납될 수 없다. 이러한 상태의 예로는 심혈관 질환, 예컨대 관상 동맥 질환, 심근병증, 허혈성 심장 질환, 심장 판막 질환, 및 선천적 심장 질환이 있다. 만성 고혈압, 뇌혈관 질환, 뇌 손상, 및 고령에서는 프로포폴의 혈류역학적 특성 때문에 프로포폴의 사용이 어렵거나 문제가 될 수 있다. 급성 혈액 손실, 탈수, 또는 중증 감염을 가진 환자, 예컨대 출혈성 쇼크, 저용량성 쇼크, 또는 폐혈성 쇼크를 가진 환자는 프로포폴의 사용시 엄청난 위험에 노출될 수 있다. 프로포폴의 혈류역학적 특성은 다른 투약 또는 치료, 예컨대 척수 마취, 경막외 마취, 또는 혈관작용성 투약을 받고 있는 환자에서 그의 사용을 제한할 수 있다.

[0005] <발명의 요약>

[0006] 본 발명은 프로포폴과 유사하거나 그에 비해 개선된 약리학적 활성과 함께 개선된 혈류역학적 프로파일을 나타내는 치료 화합물을 제공한다. 따라서, 일 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 염 또는 전구약물을 제공한다.

화학식 I



[0007]

[0008] 상기 식에서, X는 H 또는 F이다.

[0009] 본 발명은 또한 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물, 및 제약상 허용되는 탑체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0010] 본 발명은 또한 유효량의 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서 메스꺼움, 구토, 편두통, 신경계의 신경변성 상태 (예를 들어, 프리드리히(Friedrich) 질환, 파킨슨(Parkinson) 질환, 알츠하이머(Alzheimer) 질환, 헌팅턴(Huntington) 질환, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 다발성 경화증 (MS), 퍼크(Pick) 질환 등), 중추신경계에 대한 외상 (예를 들어, 두개골 골절 및 그에 따른 부종, 뇌진탕, 타박상, 뇌 출혈, 전단 병변, 경막하 및 경막외 혈종, 및 척수 손상 (예를 들어, 척수의 압축 또는 굴곡에 의한 기계적 손상)), 발작 (예를 들어, 간질 발작) 또는 자유 라디칼 관련 질환 (예를 들어, 허혈성 재관류 손상, 염증성 질환, 전신성 홍반성 루푸스, 심근경색증, 뇌졸증, 외상성 출혈, 백내장 형성, 포도막염, 기종, 위 궤양, 신생물, 방사선 속취 등)을 치료하는 방법을 제공한다.

[0011] 본 발명은 또한 유효량의 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서 전신 마취를 유도하거나 유지하는 방법을 제공한다.

[0012] 본 발명은 또한 유효량의 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서 진정작용을 촉진시키는 방법을 제공한다.

[0013] 본 발명은 또한 유효량의 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서 편두통을 치료하는 방법을 제공한다.

[0014] 본 발명은 또한 유효량의 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서 불면증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0015] 본 발명은 또한 유효량의 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서 불안 완화 효과를 촉진시키는 방법을 제공한다.

[0016] 본 발명은 또한 유효량의 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서 중독 금단증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0017] 본 발명은 또한 유효량의 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 동물에

게 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서 구토 억제 효과를 촉진시키는 방법을 제공한다.

[0018] 본 발명은 또한 GABA 수용체와 유효량의 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 (시험 관내 또는 생체내) 접촉시키는 것을 포함하는, GABA 수용체를 효능화시키는 방법을 제공한다.

[0019] 본 발명은 또한 유효량의 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에서 GABA 수용체를 효능화시키는 방법을 제공한다.

[0020] 본 발명은 또한 의학 요법에 사용하기 위한 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물을 제공한다.

[0021] 본 발명은 또한 동물에서 메스꺼움, 구토, 편두통, 신경계의 신경변성 상태 (예를 들어, 프리드리히 질환, 파킨슨 질환, 알츠하이머 질환, 헌팅턴 질환, 근위축성 측삭 경화증 (ALS), 다발성 경화증 (MS), 피크 질환, 등), 중추신경계에 대한 외상 (예를 들어, 두개골 골절 및 그에 따른 부종, 뇌진탕, 타박상, 뇌 출혈, 전단 병변, 경막하 및 경막외 혈종, 및 척수 손상 (예를 들어, 척수의 압축 또는 굴곡으로 인한 기계적 손상)), 발작 (예를 들어, 간질 발작) 또는 자유 라디칼 관련 질환 (예를 들어, 허혈성 재관류 손상, 염증성 질환, 전신성 홍반성 루푸스, 심근경색증, 뇌출증, 외상성 출혈, 백내장 형성, 포도막염, 기종, 위 궤양, 신생물, 방사선 숙취 등) 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도를 제공한다.

[0022] 본 발명은 또한 동물에서 전신 마취의 유도 또는 유지용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도를 제공한다.

[0023] 본 발명은 또한 동물에서 진정작용의 촉진용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도를 제공한다.

[0024] 본 발명은 또한 동물에서 편두통 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도를 제공한다.

[0025] 본 발명은 또한 동물에서 불면증 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도를 제공한다.

[0026] 본 발명은 또한 동물에서 불안 완화 효과 촉진용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도를 제공한다.

[0027] 본 발명은 또한 동물에서 중독 금단증 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도를 제공한다.

[0028] 본 발명은 또한 동물에서 구토 억제 효과 촉진용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도를 제공한다.

[0029] 본 발명은 또한 동물에서 GABA 수용체 효능화용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도를 제공한다.

[0030] 본 발명은 또한 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 염 또는 전구약물의 제조에 유용한 합성 공정 및 본원에 개시된 중간체를 제공한다.

발명의 상세한 설명

[0035] 본 발명은 상기 정의한 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 염 또는 전구약물을 제공한다.

[0036] 이러한 입체이성질체의 절대 배열은 (R)인 것으로 측정되었다.

[0037] 일 실시양태에서, X가 H이다. X가 H인 경우, 상기 입체이성질체는 또한 (R)-(-)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀이라는 명칭으로 지칭될 수 있다.

[0038] 프로포폴과 비교하여, (R)-(-)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀은 마취제로서의 활성의 전반적인 프로파일이 놀랍게도 개선되었음이 확인되었다. 보다 특히, 상기 화합물은 마취 활성에 대한 더욱 강력한 효과를 제공하고, 보다 높은 치료 지수를 나타내며, 필적할만한 약동학적 프로파일을 보유하는, 예를 들어 유사한 제거율을 나타내는 것으로 확인되었다. 상기 화합물은 또한 평균 동맥압 및 심박률에 대해 덜 강력한 효과를 제공할 수 있다. 게다가, 임상적 시도는 상기 화합물이 프로포폴보다 주사시에 동통을 덜 유발함이 입증될 것으로 믿어진다. 프

로포풀과 관련된 주사시 동통은 프로포풀의 지질 에멀젼 비히클의 수성 상 중에서 그의 농도와 상호관련이 있었다. 동일한 지질 에멀젼으로 제제화한 경우, (R)-(-)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀의 수성 상 농도는 프로포풀에 비해 유의하게 (70% 넘게) 감소한 것으로 확인되었다.

[0039] 예상치 못하게도, 2-sec-부틸-6-이소프로필페놀의 다른 거울상이성질체인 (S)-(+)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀 또한 프로포풀과 유사한 또는 그에 비해 개선된 약리학적 활성과 함께 개선된 혈류역학적 프로파일을 나타낸다는 것이 확인되었다.

[0040] 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 환자에서 전신 마취를 유도 또는 유지하거나, 진정작용을 촉진시키는데 특히 유용하다. 이들은 혈류역학적 효과에 대해 증가된 감수성을 가진 환자를 마취시키는데 특히 유용하다. 이러한 환자로는 심혈관 질환, 예컨대 관상 동맥 질환, 심근병증, 혀혈성 심장 질환, 심장 판막 질환, 및 선천적 심장 질환으로 고통받는 환자; 만성 고혈압, 뇌혈관 질환, 또는 뇌 손상으로 고통받는 환자; 고령의 환자 (예를 들어, 50, 60, 70 또는 80세 이상); 급성 혈액 손실, 탈수, 또는 중증 감염을 가진 환자, 예컨대 출혈성 쇼크, 저용량성 쇼크, 또는 폐혈성 쇼크를 가진 환자; 및 척수 마취, 경막외 마취, 또는 혈관작용성 투약을 받고 있는 환자가 있다 (예를 들어, 문헌 [Reich DL et al, 2005, Anesth Analg 101, 622] 참조). 예를 들어, 상기 환자는 미국 마취과 학회 (American Society of Anesthesiologists; ASA) 물리적 상태가 3 이상인 환자일 수 있다. 본 발명은 또한 주사시 동통을 위해 이전에 투약한 적이 없는 환자에게 본 발명에 따른 화합물을 투여하는 것을 고려한다.

[0041] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 담체"는 희석제, 보조제, 부형제 또는 비히클을 포함한다.

[0042] 용어 "동물"은 포유동물 예를 들어, 인간, 반려 동물, 동물원 동물 및 가축을 포함한다.

[0043] 용어 질환 또는 장애를 "치료하는"은 1) 상기 질환 또는 장애를 개선시키거나 (즉, 질환 또는 장애, 또는 그의 임상적 증상 중 하나 이상의 진행을 정지 또는 감소), 2) 환자가 인식하지 못할 수 있는 하나 이상의 물리적 변수를 개선시키거나, 3) 물리적으로 (예를 들어, 인식가능한 증상의 안정화), 생리학적으로 (예를 들어, 물리적 변수의 안정화) 또는 이들 둘 다일 수 있는 상기 질환 또는 장애를 억제하거나, 또는 4) 상기 질환 또는 장애의 발병을 지연시키는 것을 포함한다.

[0044] 본원에 기재된 화합물 및 전구약물의 입체이성질체적 순도는 당업자에게 널리 공지된 통상의 분석 방법에 의해 정립될 수 있다. 예를 들어, 키랄 NMR 변동 시약, 키랄 컬럼을 사용한 기체 크로마토그래피 분석, 키랄 컬럼을 사용한 고압 액체 크로마토그래피 분석, 편광측정, 동위원소 희석, 열량 측정법, 효소적 방법, 키랄 겔 상에서의 모세관 전기영동, 키랄 시약과의 반응을 통한 부분입체이성질체 유도체의 형성, 및 정립된 분석 방법을 통한 통상의 분석을 이용하여 특이적 입체이성질체의 입체화학적 순도를 정립할 수 있다. 대안적으로, 공지된 입체화학적으로 강화된 출발 물질의 합성을 이용하여 본원에 기재된 화합물의 입체화학적 순도를 정립할 수 있다. 입체화학적 균일성을 입증하기 위한 다른 분석 방법은 당 분야에 공지되어 있다.

[0045] 본 발명은 화학식 I에서 "*"로 표시한 중심에서 비-라세미체 (즉, 거울상이성질체적으로 강화된) 형태의 화학식 I의 입체이성질체, 또는 그의 염 또는 전구약물을 제공한다. 따라서, 본 발명은 도시된 화학식 I의 화합물의 다른 거울상이성질체, 또는 그의 염 또는 전구약물을 45% 이하로 함유하는 강화된 혼합물로서의 화학식 I의 입체이성질체를 포함한다. 하기 실시예 2에서 단리된 (-)-거울상이성질체는 본 발명의 특이적 화합물이다. 본 발명의 몇몇 실시양태에서, 강화된 혼합물은 화학식 I의 화합물의 다른 거울상이성질체, 또는 그의 염 또는 전구약물을 약 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 이하로 함유한다. 본 발명의 또다른 실시양태에서, 강화된 혼합물은 화학식 I의 화합물의 다른 거울상이성질체, 또는 그의 염 또는 전구약물을 약 1% 미만으로 함유한다.

화학식 I의 화합물의 제조 방법

[0047] 일반적으로, 화학식 I의 화합물은 세 가지 이상의 상이한 접근법에 의해 제조될 수 있다. 한 접근법에서는, 라세미체 혼합물을 통상의 유기 합성 방법을 이용하여 제조하거나 또는 시판 공급원으로부터 구입하고, 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 분별 결정화, 키랄 컬럼 상에서의 분리, 유도체의 형성, 및 그의 분리 또는 속도론적 분할 등을 이용하여 상기 혼합물을 분리하여, 화학식 I의 실질적으로 순수한 거울상이성질체, 또는 화학식 I의 화합물의 거울상이성질체적으로 강화된 혼합물을 제공한다. 대안적으로, 비대칭 합성을 이용하여 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다. 공지된 키랄 전구체를 이용하여 공지된 방법에 따라 화학식 I의 실질적으로 순수한 거울상이성질체, 또는 화학식 I의 화합물의 거울상이성질체적으로 강화된 혼합물을 제조할 수 있다. 다른 방법으로는 예를 들어 비대칭 수소화, 환원, 및/또는 탄소-탄소 결합 형성을 이용한 키랄 중간체의 제조가

있다. 또한, 프로카릴 아세테이트 전구체 등의 효소적 분할을 이용하여 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다.

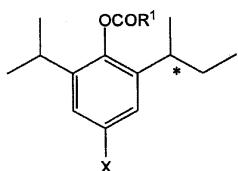
[0048] 거울상이성질체적으로 강화된 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법이 본 발명의 추가의 실시양태로서 제공되며, 하기 과정에 의해 설명된다.

[0049] 화학식 I의 화합물은 라세미체 (I)로부터 키랄 보조의 결정학적 및/또는 크로마토그래피 분할에 이어 가수분해를 이용함으로써 제조될 수 있다. 한 방법으로, 화학식 I의 입체이성질체는 키랄 이소시아네이트를 이용하여 분리가능한 카르바메이트 부분입체이성질체의 혼합물을 형성하고, 카르바메이트 잔기를 가수분해한 후 목적하는 화학식 I의 부분입체이성질체를 수득함으로써 제조될 수 있다. 구체적으로, 이들로 한정되지는 않지만, R-(+)-1-페닐에틸이소시아네이트로부터 유래된 키랄 카르바메이트를 사용할 수 있다. 또 다른 방법으로, 화학식 I의 화합물은 키랄 아닐린을 디아조화시킴으로써 제조될 수 있다. 또 다른 방법으로, 화학식 I의 화합물은 키랄 알켄을 환원시킴으로써 제조될 수 있다.

[0050] 따라서, 또 다른 측면에 따라, 본 발명은

[0051] (a) 하기 화학식 II의 카르bam (−)-2-sec-부틸-6-이소프로필페닐 에스테르 부분입체이성질체를 가수분해하는 단계; 또는

화학식 II

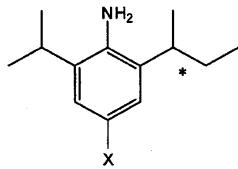


[0052]

[0053] (상기 식에서, R¹은 키랄 아미노기를 나타냄)

[0054] (b) 하기 화학식 III의 상응하는 (−)-2-sec-부틸-6-이소프로필 아닐린을 디아조화하는 단계; 또는

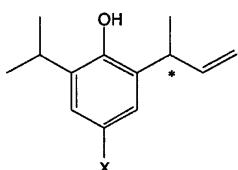
화학식 III



[0055]

[0056] (c) 하기 화학식 IV의 상응하는 2-(1-메틸알릴)-6-이소프로필페놀을 환원시키는 단계;

화학식 IV



[0057]

[0058] 그 후, 필요한 경우 유리 폐놀, 또는 그의 염 (예컨대, 제약상 허용되는 염) 또는 전구약물을 형성하는 단계

[0059]

를 포함하는, 화학식 I의 (−)-입체이성질체, 또는 그의 염 또는 전구약물의 제조 방법을 제공한다.

[0060]

공정 단계 (a)에 따른 가수분해는 상기 카르바메이트와 염기, 예를 들어 알칼리 금속 수산화물, 예컨대 수산화칼륨 또는 수산화나트륨을 반응시켜, 화학식 I의 (−)-입체이성질체의 염, 예컨대 알칼리 금속염을 수득함으로써 수행될 수 있다. 상기 염을 산, 예컨대 염산으로 처리함으로써 유리 폐놀을 수득할 수 있다. 키랄 아미노기는 예를 들어 키랄 1-아릴에틸아미노기, 예를 들어 (R)-1-아릴에틸아미노기, 예컨대 (R)-1-페닐에틸아미노일 수 있다.

[0061]

카르바메이트 출발 물질은 상응하는 2-sec-부틸-6-이소프로필페놀의 라세미체 혼합물을 키랄 이소시아네이트와

반응시켜, 카르bam산 (-)-2-sec-부틸-6-이소프로필페닐 에스테르 부분입체이성질체를 포함하는 부분입체이성질체의 혼합물을 수득하고, 화학식 II의 상응하는 카르bam산 (-)-2-sec-부틸-6-이소프로필페닐 에스테르 부분입체이성질체를 분리함으로써 제조될 수 있다.

[0062] 키랄 이소시아네이트는 예를 들어 키랄 1-아릴에틸이소시아네이트, 예를 들어 (R)-1-아릴에틸이소시아네이트, 예컨대 (R)-(+)-1-페닐에틸이소시아네이트일 수 있다. 생성된 생성물은 상응하는 1-아릴에틸카르bam산 2-sec-부틸-6-이소프로필페닐 에스테르 부분입체이성질체의 혼합물이다. 목적하는 부분입체이성질체는 예를 들어 정지상으로서 실리카를 사용하는 크로마토그래피에 의해 또는 결정화에 의해 분리될 수 있다.

[0063] 놀랍게도, 상기 기재한 방법에서 (R)-(+)-1-페닐에틸이소시아네이트의 사용에 의해 (-)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀의 입체이성질체가 양호하게 분리된다는 것이 확인되었다.

[0064] 라세미체 2-sec-부틸-6-이소프로필페놀은 실시예 1에 기재된 방법에 따라 2-이소프로필 페놀로부터 제조될 수 있다.

[0065] 디아조화 공정 단계 (b)는 편리하게는 아닐린과 알칼리 금속 아질산염, 예컨대 아질산나트륨을 구리 (II) 염, 예컨대 황산구리 중 구리 촉매, 예컨대 Cu₂O의 존재하에 반응시킴으로써 수행된다.

[0066] 화학식 III의 키랄 아닐린은 본원의 실시예 3에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0067] 환원 공정 단계 (c)는 편리하게는 제VIII족 금속 촉매, 예컨대 탄소상 팔라듐의 존재하에 수소화시킴으로써 수행된다.

[0068] 화학식 IV의 화합물은 본원의 실시예 1에 기재된 방법에 따라 라세미체 페놀로부터 제조될 수 있다.

[0069] 옆

[0070] 화합물이 충분히 산성인 경우, 화학식 I의 화합물의 염은 화학식 I의 화합물 또는 그의 강화된 혼합물을 단리 또는 정제하기 위한 중간체로서 유용할 수 있다. 추가로, 화학식 I의 화합물을 제약상 허용되는 염으로서 투여하는 것이 적절할 수 있다. 제약상 허용되는 염의 예로는 당업계에 널리 공지된 표준 과정을 이용하여, 예를 들어 충분히 산성인 화학식 I의 화합물과 적합한 염기를 반응시켜 생리학상 허용되는 양이온을 수득함으로써 얻어지는 염이 있다. 예를 들어, 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속 (예를 들어, 칼슘) 염이 있다.

[0071] 제약 조성물

[0072] 본원에 개시된 제약 조성물은 환자에게 투여하기에 적절한 형태를 제공하는 적합한 양의 제약상 허용되는 담체와 함께 본원에 개시된 화학식 I의 화합물을 포함한다. 화학식 I의 화합물은 제약 조성물로서 제제화될 수 있으며, 선택된 투여 경로, 즉 경구, 비경구, 정맥내, 근육내, 국소 또는 피하 경로에 적합화된 다양한 형태로 환자에게 투여될 수 있다.

[0073] 따라서, 화학식 I의 화합물은 제약상 허용되는 담체, 예컨대 비활성 희석제 또는 식용 담체와의 조합물로서 전신 투여될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 0.1% 이상의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 물론, 상기 조성물 및 제제의 백분율은 달라질 수 있으며, 편리하게는 주어진 단위 투여 형태의 중량의 약 0.1% 내지 약 60%일 수 있다. 이러한 치료적으로 유용한 조성물 중 활성 화합물의 양은 효과적인 투여량 수준을 얻도록 하는 양이다.

[0074] 본원에 기재된 화학식 I의 화합물은 전형적으로 정맥내 투여에 적합한 제약 조성물로서 제제화된다. 화학식 I의 화합물은 비교적 물에 불용성일 수 있다. 따라서, 정맥내 투여의 경우, 화학식 I의 화합물은 전형적으로 하나 이상의 수-불흔화성 용매 및 하나 이상의 유화제 또는 계면활성제를 이용하여 수성 매질 중에서 제제화된다. 개별 제제는 하나 이상의 추가의 성분, 예컨대 안정화제, 강장성 조정제, pH 조정용 염기 또는 산, 및 가용화제를 포함할 수 있다. 상기 제제는 또한 보존제, 예를 들어 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA) 또는 나트륨 메타비슬파이트를 임의로 함유할 수 있다. 본원에 기재된 화합물과 함께 사용될 수 있는 보존제, 예컨대 EDTA를 함유하는 유용한 수중유 에멀젼은 미국 특허 제5,908,869호, 제5,714,520호, 제5,731,356호 및 제5,731,355호에 기재되어 있다.

[0075] 광범위한 수-불흔화성 용매를 본원에 기재된 제약 조성물에 사용할 수 있다. 수-불흔화성 용매는 식물성유, 예를 들어 대두유, 흥화유, 면실유, 옥수수유, 해바라기유, 아라키스유, 퍼마자유 또는 올리브유일 수 있다. 대안적으로, 수-불흔화성 용매는 중쇄 또는 장쇄 지방산의 에스테르, 예를 들어 모노-, 디-, 또는 트리글리세라이

드, 중쇄 및 장쇄 지방산 조합물의 에스테르, 또는 화학적으로 개질되거나 제작된 또는 제작된 물질, 예컨대 에틸 올레아이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 글리세롤 에스테르, 폴리옥실 또는 수소화 피마자유일 수 있다. 수-불흔화성 용매는 또한 해양 오일, 예를 들어 대구간유 또는 또다른 어류-유래된 오일일 수 있다. 다른 적합한 용매로는 분별 오일, 예를 들어 분별 코코넛유 또는 개질된 대두유가 있다. 수-불흔화성 용매는 "구조화된 지질"을 포함할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Lipid Biotechnology, T.M. Kuo and H.W. Gardner (eds.), Marcel Dekker, Inc. New York, NY] 참조). 여러 구조화된 지질은 상업적인 공급자, 예컨대 다니스코 에이/에스(Danisco A/S, 덴마크 코펜하겐) 및 에스엔제이 리피드(S&J Lipids, 오하이오주 오스트랜더)로부터 입수 가능하다.

[0076] 본원에 기재된 제약 조성물은 또한 유화제를 함유할 수 있다. 적합한 유화제로는 합성 비-이온성 유화제, 예를 들어 에톡실화 에테르, 에톡실화 에스테르, 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 블록 공중합체 및 인지질이 있다. 천연 발생 인지질, 예컨대 계란 또는 대두 인지질, 및 개질되거나 인공적으로 제작된 인지질 또는 이들의 혼합물 또한 사용될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 유화제는 계란 인지질 및 대두 인지질이다. 난황 인지질로는 포스파티딜콜린, 레시틴 및 포스파티딜에탄올아민이 있다.

[0077] 본원에 기재된 제약 제제는 약 0.1% 내지 약 5% (w/w)의 화학식 I의 화합물, 약 5 내지 약 25% (w/w)의 수-불흔화성 용매, 및 약 40% 내지 약 90% (w/w)의 물을 포함하는 지질 에멀젼을 포함할 수 있다. 바람직한 제제는 약 0.5% 내지 약 2% (w/w)의 화학식 I의 화합물을 포함한다. 일 실시양태에서, 제약 제제는 약 0.5% 내지 약 5% (w/w)의 화학식 I의 화합물, 및 약 0% 내지 약 50% (w/w)의 수-불흔화성 용매를 포함한다.

[0078] 본원에 기재된 제약 제제는 또한 안정화제를 포함한다. 음이온성 안정화제로는 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜에 접합된 포스파티딜에탄올아민 (PEG-PE) 및 포스파티딜글리세롤이 있으며, 구체적인 예로는 디미리스톨포스파티딜글리세롤 (DMPG)이 있다. 추가의 안정화제로는 올레산 및 그의 나트륨염, 콜산 및 데옥시콜산 및 이들 각각의 염, 양이온성 지질, 예컨대 스테아릴아민 및 올레일아민, 및 3|3-[N-(N',N'-디메틸아미노에탄)카르바모일]콜레스테롤 (DC-Chol)이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0079] 본원에 기재된 제약 조성물은 적합한 강장성 조정제의 도입에 의해 혈액과 등장성이 될 수 있다. 강장성 조정제로서 글리세롤이 가장 흔히 사용된다. 대안적인 강장성 조정제로는 크실리톨, 만니톨 및 소르비톨이 있다. 제약 조성물은 전형적으로 생리학상 중성 pH에서, 전형적으로 6.0 내지 8.5에서 제제화된다. pH는 염기, 예를 들어 NaOH 또는 NaHCO₃, 또는 몇몇 경우 산, 예컨대 HCl의 첨가에 의해 조정될 수 있다.

[0080] 화학식 I의 화합물은 식물성유, 포스파티드 유화제, 전형적으로 계란 레시틴 또는 대두 레시틴, 및 강장성 조정제, 예를 들어 리포신(Liposyn[®]) II 및 리포신[®] III (애보트 래버리토리즈(Abbott Laboratories), 일리노이주 노쓰 시카고) 및 인트라리피드(Intralipid[®], 프리제니우스 카비 아베(Fresenius Kabi AB), 스웨덴 읍살라)를 포함하는 제약상 안전한 오일-물 에멀젼, 또는 다른 유사한 오일-물 에멀젼을 이용하여 제제화될 수 있다.

[0081] 화학식 I의 화합물은 또한 하나 이상의 중쇄 길이 (C₆-C₁₂) 지방산의 에스테르를 포함하는 트리글리세라이드 중에서 제제화될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 트리글리세라이드는 C₈-C₁₀ 지방산의 에스테르이다. 화학식 I의 화합물의 제제화에 적합한 트리글리세라이드로는 미글리올(Miglyol[®], 콘데아 케미 게엠베하(Condea Chemie GmbH, 독일 비텐)이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다. 예를 들어, 미글리올[®] 810 또는 812 (카프릴산 (C₁₀)/카프르산 (C₈) 글리세라이드)가 화학식 I의 화합물의 제제화에 유용하다.

[0082] 추가로, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물은 예를 들어 미국 특허 제4,056,635호, 제4,452,817호 및 제4,798,846호에 기재된 프로포폴의 제약 조성물과 유사하게 제제화될 수 있다.

[0083] 본 발명에 사용하기 위한 다른 적합한 제제는 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia, Pa., 19th ed. (1995)]에서 확인할 수 있다.

치료학적/예방적 투여 및 투여량

[0085] 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약 조성물은 단독으로, 또는 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물을 비롯한 다른 제약 작용제와의 조합물로 투여될 수 있다. 본원에 개시된 화합물은 그 자체로 또는 제약 조성물로서 투여되거나 적용될 수 있다. 구체적인 제약 조성물은 당업자에게 널리 공지된 바와 같이 목적하는 투여 방식에 따라 좌우된다.

[0086]

본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물은 대상체에게 정맥내 볼루스 주사, 연속 정맥내 주입, 경구 경제, 경구 캡슐, 경구 용액, 근육내 주사, 피하 주사, 경피 흡수, 협측 흡수, 비강내 흡수, 흡입, 설하, 뇌내, 절내, 직장, 국소, 특히 귀, 코, 눈, 또는 피부로, 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 편리한 방법에 의해 투여될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물은 서방형 방출 투여 형태, 예컨대 경구 서방형 방출 투여 형태로 전달된다. 전신 또는 국소로 투여될 수 있다. 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물을 전달하기 위해 사용될 수 있는 다양한 전달 시스템 (예를 들어, 리포좀 중의 캡슐화, 미립자, 마이크로캡슐, 캡슐, "환자 조절된 진통제" 약물 전달 시스템 등)이 공지되어 있다.

[0087]

효과를 나타내는 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물의 양은 당업계에 공지된 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다. 물론, 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물의 투여량은 다른 인자 중에서도 치료할 대상체, 대상체의 체중, 대상체의 연령, 대상체의 상태, 화합물의 의도된 효과, 투여 방식, 및 처방 전문의의 판단에 따라 좌우될 것이다. 예를 들어, 전신 마취를 제공하기 위한 화학식 I의 (R)-(-) 또는 (-)-임체이 성질체의 투여량 수준은 약 1 내지 약 10 mg/kg일 수 있다. 바람직한 유도 투여량은 약 1 내지 약 3 mg/kg의 범위이다. 바람직한 유지 투여량은 약 1 내지 약 20 mg/kg/hr의 범위이다. 진정 효과를 제공하기 위한 바람직한 투여량은 약 0.3 내지 약 8 mg/kg/hr의 범위이다.

[0088]

조합 요법

[0089]

특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물은 하나 이상의 다른 치료제와 함께 조합요법으로 사용될 수 있다. 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물 및 다른 치료제는 추가로 또는 보다 바람직하게는 상승효과적으로 작용할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물은 또다른 치료제, 예를 들어 다른 진정 수면제 (예를 들어, 에토미데이트, 티오웬탈, 미다졸람, 텍스메데토미딘, 케타민), 마취제 (예를 들어, 데스플루란, 세보플루란, 이소플루란, 산화질소), 진통제 (예를 들어, 오피오이드, 예컨대 레미펜타닐, 모르핀, 메페리딘, 히드로모르폰, 메타돈, 펜타닐, 술펜타닐, 또는 알펜타닐, 또는 비-오피오이드 진통제, 예컨대 케토롤락, 가바펜틴, 리도카인, 또는 케타민), 마비제, 예컨대 로쿠로늄, 시스-아트라쿠륨, 베쿠로늄, 또는 판쿠로늄 브롬화물, 구토 억제제 (예를 들어, 온단세트론, 돌라세트론, 드로페리돌), 심혈관제 (예를 들어, 메토프롤롤, 프로프라놀롤, 에스몰롤, 클로니딘, 페닐에프린, 에페드린, 에피네프린, 노르에피네프린, 도파민, 딜티아제, 아트로핀, 글리코피롤레이트, 리시노프릴, 니트로글리세린, 난트륨 니트로프루시드, 디곡신, 밀리논), 스테로이드 (예를 들어, 텍사메타손, 히드로코르토손, 메틸프레드니솔론), 항감염제 (예를 들어, 세파졸린, 반코마이신), 이뇨제 (예를 들어, 푸로세미드, 히드로클로로티아지드, 스피로노락톤), 감정 변화 약물 (예를 들어, 플루옥세틴, 아리피프라졸), 또는 자극제, 예컨대 니코틴 또는 시티신과 공동으로 투여된다.

[0090]

예를 들어, 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물은 다른 치료제와 함께 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물은 다른 치료제의 투여 이전 또는 이후에 투여된다.

[0091]

전구약물

[0092]

본원에 사용된 용어 "전구약물"은 생체내에서 화학식 I의 화합물로 대사되거나 전환될 수 있는 화합물을 나타낸다. 전형적으로, 전구약물은 화학식 I의 화합물의 폐놀기를 개질시켜 생체내에서 상응하는 화학식 I의 화합물을 제공하도록 대사되거나 전환될 수 있는 상응하는 화합물을 제공함으로써 제조되는 화합물을 포함한다. 폐놀성 화합물의 전구약물 뿐만 아니라 그의 제조 방법은 보고되어 있다. 예를 들어, 미국 특히 출원 공보 제20070015716호, 제20060287525호, 제20060205969호, 제20060041011호, 제20050239725호, 및 제20050107385호를 참조한다.

[0093]

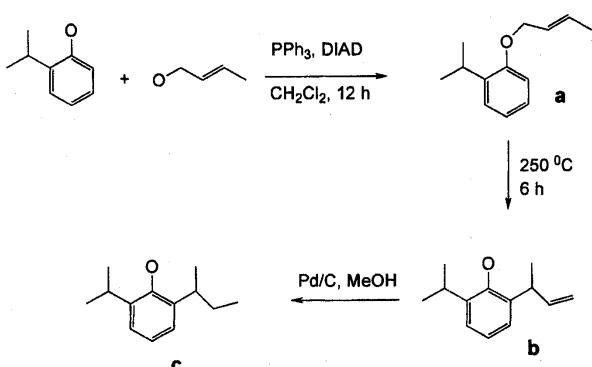
다른 적합한 전구약물 군은 하기의 공개된 국제 특허 출원 및 공개된 미국 특허 출원: WO 2005023204; US 2005107385; US 2005004381; WO 2004092187; WO 2004032971; US 2006100163; WO 2006033911; WO 2004033424; US 2005267169; WO2003086413; US 2002370213; WO 2003057153; US 2001342755; US 2002099013; WO 2002034237; US 2004127397; WO 2002013810; WO 2000048572; US 2006166903; WO 200008033; US 2001025035; WO 9958555; 및 US 199875356; 및 하기의 다른 공보: 문헌 [Krasowski, M.D. Current Opinion in Investigational Drug (Thompson Scientific) (2005) 6(1), 90-98]; [Fechner, J. et al., Anesthesiology, 2004, 101, 3, 626-639]; [Altomare C. et al., European Journal of Pharmaceutical Sciences; 2003, 20, 1, 17-26]; [Sagara, Y. et al., Journal of Neurochemistry; 1999; 73, 6, 2524-2530], 및 [Trapani, G., et al., International Journal of Pharmaceuticals, 1998, 175, 2, 195-204]에서 논의되어 있다.

- [0094] 본원에 상기 기재된 바와 같이, 2-sec-부틸-6-이소프로필페놀의 다른 겨울상이성질체인 (S)-(+)2-sec-부틸-6-이소프로필페놀 또한 프로포폴과 유사하거나 그에 비해 개선된 약리학적 활성과 함께 개선된 혈류역학적 프로파일을 나타내는 것으로 확인되었다. 따라서, 본 발명은 또한 마취제로 사용하기 위한 상기 이성질체, 그의 파라-플루오로 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 전구약물, 및 그의 제약 조성물을 제공한다.
- [0095] 화학식 I의 (S)-(+) 또는 (+) 입체이성질체, 그의 염 및 전구약물은 각각 상응하는 (-)-입체이성질체의 제조에 대해 기재된 일반적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 2-sec-부틸-6-이소프로필페놀의 (S)-(+) 또는 (+) 입체이성질체는 상응하는 2-sec-부틸-6-이소프로필페놀의 라세미체 혼합물을 키랄 이소시아네이트를 반응시켜 분리가능한 카르바메이트 부분입체이성질체의 혼합물을 수득하고, 카르바메이트 잔기를 가수분해한 후 목적하는 화학식 I의 부분입체이성질체를 제공함으로써 제조될 수 있다. (S)-(+) 또는 (+) 입체이성질체의 제조의 경우, (S)-1-아릴에틸이소시아네이트, 예컨대 (S)-(+)1-페닐에틸이소시아네이트가 유리하게 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 화학식 II의 카르밤산 (S)-2-sec-부틸-6-이소프로필페닐 에스테르 부분입체이성질체 (여기서, R^1 은 키랄 아미노기, 예컨대 (S)-1-아릴에틸아미노기를 나타냄)을 제공한다. 모든 입체이성질체는 예를 들어 본원의 실시예 2에 기재된 바와 같이 키랄 상 크로마토그래피에 의해 라세미체 혼합물로부터 분리될 수 있다.
- [0096] 화학식 I의 (S)-(+) 또는 (+) 입체이성질체는 (R)-(-) 또는 (-)-입체이성질체에 대해 본원에 기재되고 예시된 바와 같이 존재하고, 제제화되며, 환자에게 투여될 수 있다. (S)-(+) 또는 (+) 입체이성질체의 경우, 전신 마취를 제공하는 투여량 수준은 약 1 내지 약 12 mg/kg의 범위일 수 있다. 바람직한 유도 투여량은 약 1.2 내지 약 4 mg/kg의 범위이다. 바람직한 유지 투여량은 약 1.5 내지 약 30 mg/kg/hr의 범위이다. 진정 효과를 제공하는 바람직한 투여량은 약 0.5 내지 약 12 mg/kg/hr의 범위이다.
- [0097] 본 발명은 이제 하기 비제한적인 실시예에 의해 설명될 것이다.
- [0098] 본 발명의 화합물이 진정 또는 수면 효과를 제공하는 능력은 당업계에 널리 공지된 표준 약리학적 모델을 이용하여 측정될 수 있다. 본 발명의 화합물의 수면 효능은 (하기 시험 A에 기재된 바와 같이) 래트에서 정위 반사 소실 검정을 이용하여 입증될 수 있다. 이 검정을 이용하여 본 발명의 화합물의 효능을 프로포폴의 효능과 비교하였다.
- [0099] 시험 A. 정위 반사 소실 검정
- [0100] 수컷 스프라구 돌리(Sprague Dawley) 래트를 홀더에 감금하고, 주사 시험 화합물을 꼬리 정맥 (시험 화합물 mg/체중 kg 기준)에 주사하였다. 투여 후, 래트를 가열 블랭킷 상에 배횡와위로 놓았다. 정위 반사 (올바른 상태로 돌아가는 래트의 RR-능력)가 소실되는 개시 시간을 기록하고, RR 소실의 지속 시간을 기록하였다. 시험 A에서는 실시예 2에서 제조된 화학식 I의 화합물이 프로포폴에 비해 더 효능이 있는 것으로 확인되었다. 1%-제제화된 (R)-(-)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀의 7 mg/kg 볼루스를 투여한 래트는 14.9분의 마취를 나타낸 것에 반해, 1% 프로포폴 제제를 동일한 투여량으로 투여한 래트의 경우에는 7.1분의 마취를 나타내었다.
- [0101] 본 발명의 화합물의 혈류역학적 프로파일은 당업계에 널리 공지된 표준 약리학적 모델을 이용하여 측정할 수 있다. 마취된 돼지 모델을 이용하여 (하기 시험 B에 기재) 본 발명의 화합물의 혈류역학적 프로파일과 마취 프로파일을 동시에 평가하였다. 이 검정에서, 본 발명의 화합물의 혈류역학적 프로파일을 동일한 마취 투여량의 프로포폴의 프로파일과 비교하였다.
- [0102] 시험 B. 마취된 돼지 모델
- [0103] 마취 유도는 문헌 [Ko et al., Lab Anim Sci 1993; 43:476-80]에 기재된 기술을 변형시켜 돼지에 대해 수행할 것이다 (텔라졸(Telazol), 크실라진 및 케타민을 근육내 주사함). 유도 및 기관내 삽관을 위한 최소의 효과적인 투여량을 이용할 것이다. 동물을 눕히고, 마스크를 통해 산소를 8 mL/분으로 투여하고, 귀 정맥에서 정상 식염수가 70 mL/hr로 흐르도록 IV를 시작할 것이다. 돼지의 기관에 삽관하고 기계적으로 환기시켜, 대략 35 mmHg의 동맥 P_{CO_2} 를 유지할 것이다.
- [0104] 심장 활성을 모니터링하기 위해 ECG 전극을 리드(lead) II 배열로 위치시킬 것이다. 혈압을 모니터링하기 위해 동맥 카테터를 우측 대퇴부 동맥에 위치시킬 것이다. 심박출량, 폐 모세혈관 쇄기압, 및 중심 정맥압을 측정하기 위해 폐 동맥 카테터를 우측 경정맥을 통해 위치시킬 것이다. 또한, 혈액 샘플링을 위해 카테터를 좌측 대퇴부 동맥을 통해 복부 대동맥에 위치시킬 것이다.

- [0105] 정중선으로부터 대략 50 mm 및 20 mm 떨어진 뇌반구의 전두엽 및 후두엽 영역에서 낮은 임피던스 표면 전극을 이용하여 양극성 뇌파계 리드를 위치시킬 것이다. 접지 전극을 전두엽 영역과 후두엽 영역 사이의 정중선에 위치시킬 것이다. 대안적으로, 뇌파 분석기 (어스펙트 메디컬(Aspect Medical))와 호환되는 통합 전극 센서 어레이 (어스펙트 메디컬)를 적용할 수 있다. 안정화 기간 동안 100 mmHg의 평균 동맥 혈압을 유지하도록 조정된 이소플루란을 이용하여 마취를 유지시키고, 근육 이완을 위해 필요에 따라 정맥내 팬쿠로늄을 투여할 것이다.
- [0106] 초기 동물 계측을 완료한 후 (보통 대략 2 내지 3시간), 추가의 1시간 15분은 안정화 및 기준선 데이터 수집을 위한 (및 마취 유도 약물의 효과가 거의 완전히 소실되는 것을 보장하기 위한) 기간으로 작용할 것이다. 이소플루란을 연구하는 내내 계속 흡입시키거나 중단시킬 수 있으며, 시험 화합물을 투여하기 15분 전에 이소플루란을 "세척해낸다".
- [0107] 안정화 기간 이후 상기 작용제 또는 프로포폴을 말초 IV 카테터를 통해 정맥내로 20분 동안 주입할 것이다. 각 작용제에 대한 적절한 주입 투여량을 수립하기 위해 시험적인 투여량-확인 연구를 수행할 것이다. 이 시험적인 연구에서는, 여러 투여량 (총 5회 이하의 주입)을 투여 사이에 90분 이상을 두고 각각의 돼지에게 투여할 수 있다. 약동학적 목적을 위해 투여하기 전에, 및 첫번째 주입을 시작한 후 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 20, 22, 22, 25, 35, 50, 65 및 80분에 혈액 샘플 (각각 1 mL)을 수집할 수 있고, EEG는 주요 약력학적 종료점으로서 연속적으로 기록될 것이다.
- [0108] 주입을 시작한 후 2, 4, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17.5, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120 및 180분에 복부 대동맥으로부터 동맥 혈액 샘플 (각각 1 mL)을 취할 것이다. 또한, 주입을 시작하기 전에 대조군 샘플을 취할 것이다.
- [0109] EEG 신호는 BIS 분석기 (어스펙트 메디컬)에 공급되어 가공된 EEG 데이터의 연속적인 출력을 제공할 것이다. 상기 출력은 적절한 알고리즘에 의해 계산된 "BIS" 숫자로 이루어는 것으로서, 100 (완전 각성) 내지 0 (등전위)의 범위를 가지며, 뇌 활성을 나타낸다.
- [0110] 약물 노출 기간에 걸친 경향을 평가하기 위해 혈류역학적 데이터를 기록하고 플롯팅할 것이다. BIS, 심박률 (HR), 평균 동맥 혈압 (MAP) 및 심박출량에 대한 효과에 있어서 각 작용제의 데이터를 프로포폴과 비교할 것이다.
- [0111] 실시예 2에 기재된 바와 같이 제조된 (R)-(-)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀 (시험 화합물), 및 프로포폴의 혈류역학적 데이터를 각각 도 1 및 2에 도시한다. 상기 데이터는 상기 본 발명의 화합물이 동일한 마취 투여량의 프로포폴에 비해 (구체적으로 저혈압에 대하여) 개선된 혈류역학적 프로파일을 나타냄을 입증한다.

실시예

실시예 1. 라세미체 2-sec-부틸-6-이소프로필페놀 (화합물 c)의 합성



[0113]

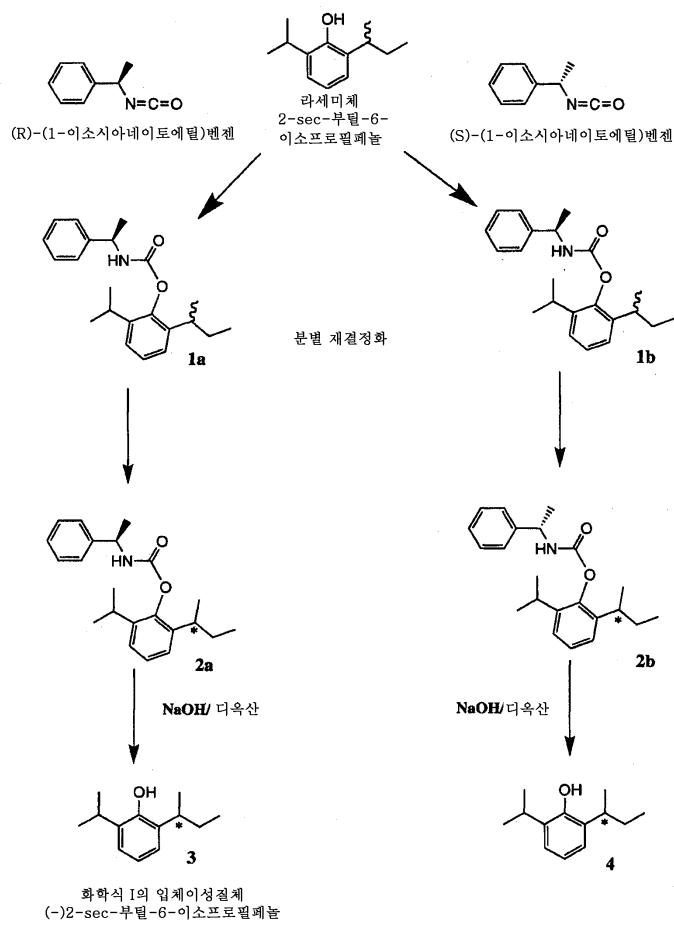
알릴 에테르 (**a**)의 합성: 반응기 (~ 200 L 용량) 중 건조 CH_2Cl_2 의 용액 (40 L)에 2-이소프로필 페놀 (2.5 Kg, 18.38 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C 내지 10°C 로 냉각시켰다. 크로틸 알코올 (1.9 L, 22 mol)을 반응 혼합물에 첨가한 후, 트리페닐포스핀 (6 Kg, 22 mol)을 5시간에 걸쳐 일부씩 나누어 첨가하였다. 여기에, DIAD (4.5 L, 22.1 mol)를 4시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온이 되게 하고, 밤새 교반하였다. TLC에 의한 판단에 따라 출발 물질이 사라진 후, 혼합물을 디클로로메탄 (25 L)으로 희석하고, 물 (50 L x 2) 및 염수 (50 L)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 (5 Kg) 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다. 이어서, 석유

에테르 (50 L)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 침전된 백색 고체 (트리페닐포스핀 옥사이드)를 여과하고, 석유 에테르 (10 L x 2)로 세척하였다. 합한 여과물 (~80 L)을 농축시켜, 황색 점성 액체 (~5 Kg)를 수득하였다. 이 조 물질을 용리 용매로서 석유 에테르 중 5% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 (60-120 메쉬, ~30 Kg) 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 순수한 분획들을 합하고, 용매를 농축시켜, 순수한 물질 1.5 Kg (43%)을 수득하였다.

[0115] **호모스티릴페놀 (b)의 합성:** 알릴 에테르 (a) (250 g, 1.28 mol)를 270°C에서 질소 분위기하에 약 25시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 EtOAc (2 L)로 회석하고, 물 (3 L) 및 염수 (1 L)로 세척하였다. 이를 무수 Na₂SO₄ (100 g) 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발에 의해 건조시켜, 생성물 240 g을 수득하였다.

[0116] **2-sec-부틸-6-이소프로필페놀 (c)의 합성:** 0°C의 건조 MeOH (5 L) 중 화합물 (b) (500 g, 2.57 mol)의 용액에 Pd/C (50 g, 10 mol%)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 5 Kg의 수소압하에 오토클레이브에서 밤새 수소화시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 셀라이트(Celite[®])를 통해 여과하고 증발시켜, 조 생성물 400 g을 수득하였고, 이를 용리 용매로서 석유 에테르 중 2% 에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 정제된 분획들을 합하고 농축시켜, 생성물 273 g을 수득하였다.

[0117] **실시예 2. 키랄 카르바메이트 형성을 통해 라세미체 2-sec-부틸-6-이소프로필페놀을 결정학적으로 분할시킴으로써 화학식 I의 입체이성질체를 제공**



[0118]

[0119] **라세미체 2-sec-부틸-6-이소프로필페놀의 R-(+)-1-페닐-에틸)카르바메이트 (1a)의 합성:** 라세미체 2-sec-부틸-6-이소프로필페놀 (1.92 g, 10 mmol), R-(+)-1-페닐에틸이소시아네이트 (1.47 g, 10 mmol), 및 4-(디메틸아미노)파리딘 (0.06 g, 0.5 mmol)의 혼합물을 80°C에서 건조 파리딘 (10 mL) 중에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 회전식 증발기 상에서 건조시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 분리 깔때기에서 에틸 아세테이트 (75 mL)와 수성 1M HCl (100 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기층을 수성 1M HCl (2 x 100 mL), 염수 (100 mL)로 세척한 다음, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 상기 용매를 여과한 후 증발시켜, 카르바메이트 (1) (3.1 g, 90%)을 고체로서 수득하였다.

[0120] **(-)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀 (3):** 2-sec-부틸-6-이소프로필페놀의 R-(+)-(1-페닐)에틸카르바메이트 (1)

(100 g, 294 mmol)를 ~2.5 L의 고온 헥산에 용해시켰다. 용액을 실온에서 24 내지 48시간 동안 유지시켜, 완전한 결정화를 달성하였다. 생성된 결정을 여과하고, 저온의 헥산 (~200 mL)으로 세척하였다. 이 과정을 7회 반복하였다 (헥산 부피의 감소가 수반됨). 결정을 진공하에 건조시켜, 2-sec-부틸-6-이소프로필페놀의 부분입체 이성질체적으로 강화된 결정성 R-(+)-1-페닐-에틸)-카르바메이트 (17 g, 34%)를 수득하였다. 생성된 카르바메이트 혼합물을 100°C에서 디옥산:수성 1M NaOH의 1:1 혼합물 중에서 1 내지 2분 동안 가수분해시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에테르로 회석하고, 묽은 수성 HCl로 중성화시키고, 염수로 세척하였다. 이어서, 에테르 층을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, (-)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀 (9.6 g, ~100%)을 수득하였다. 진공 증류 (~1-2 mm)를 수행하였다. 분획들 (105-110°C)을 수집하여 (3), (-)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀 (7.5 g, 78%, 키랄 HPLC에 의해 측정시 19:1 거울상이성질체 비율)을 수득하였다.

광 회전 : $\alpha^{20}_{D} = -7.16^{\circ}$. ¹H NMR (250 MHz, 클로로포름 -

d1) δ 0.84-0.90 (t, 3H), δ 1.21-1.26 (m, 11H), δ 2.85-2.89 (m, 1H), δ 3.11-3.16 (m, 1H), δ 4.74 (s, 1H), δ 6.87-6.90 (t, 1H) δ 6.987-7.05 (m 2H).

[0121]

[0122] 키랄 크로마토그래피에 의한 광학 순도의 분석: 2-sec-부틸-6-이소프로필페놀의 R (+)-(1-페닐)에틸카르바메이트의 분석을 키랄셀(CHIRALCEL) OD-H 컬럼 (4.6 x 250 mm) 상에서 등용매 방식으로 수행하였다 (이동상 - 1% 이소프로판올을 함유하는 n-헥산, 유량 1 mL/분, 20분, 검출 270 nm). 샘플을 헥산에 용해시켰다.

[0123]

라세미체 2-sec-부틸-6-이소프로필페놀의 S-(-)-1-페닐-에틸)-카르바메이트 (1b)의 합성: 라세미체 2-sec-부틸-6-이소프로필페놀 (1.92 g, 10 mmol), S-(-)-1-페닐에틸이소시아네이트 (1.47 g, 10 mmol), 및 4-(디메틸아미노)페리딘 (0.06 g, 0.5 mmol)의 혼합물을 80°C에서 건조 피리딘 (10 mL) 중에서 빔새 가열하였다. 반응 혼합물을 회전식 증발기 상에서 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 분리 깔때기에서 에틸 아세테이트 (75 mL)와 수성 1M HCl (100 mL) 사이에서 분배시켰다. 유기층을 수성 1M HCl (2 x 100 mL), 염수 (100 mL)로 세척한 후, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 여과한 다음 용매를 증발시켜, 카르바메이트 (1b)를 고체로서 수득하였다.

[0124]

(+)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀 (3): 2-sec-부틸-6-이소프로필페놀의 S-(-)-(1-페닐)에틸카르바메이트 (1b) (100 g, 294 mmol)를 고온의 헥산 ~2.5 L에 용해시켰다. 용액을 실온에서 24 내지 48시간 동안 유지시켜, 완전히 결정화시켰다. 생성된 결정을 여과하고, 저온의 헥산 (~200 mL)으로 세척하였다. 이 과정을 7회 반복하였다 (헥산 부피의 감소가 수반됨). 상기 결정을 진공하에 건조시켜, 2-sec-부틸-6-이소프로필페놀의 부분입체 이성질체적으로 강화된 결정성 S-(-)-1-페닐-에틸카르바메이트를 수득하였다. 생성된 카르바메이트 혼합물을 100°C에서 디옥산:수성 1M NaOH의 1:1 혼합물 중에서 1 내지 2분 동안 가수분해시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 에테르로 회석하고, 묽은 수성 HCl로 중성화시키고, 염수로 세척하였다. 이어서, 에테르 층을 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜, 거울상이성질체적으로 강화된 2-sec-부틸-6-이소프로필페놀을 수득하였다. 진공 증류 (~1-2 mm)를 수행하였다. 분획들 (105-110°C)을 수집하여 (3), 거울상이성질체적으로 강화된 2-sec-부틸-6-이소프로필페놀 (키랄 HPLC에 의해 측정시 19:1 거울상이성질체 비율)을 수득하였다.

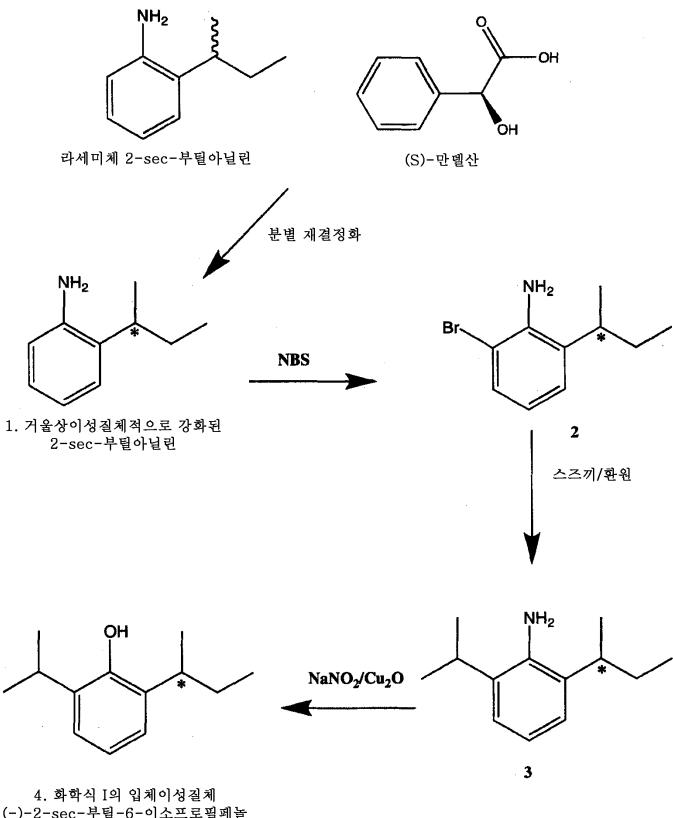
광 회전 : $\alpha^{20}_{D} = +5.95^{\circ}$. ¹H NMR

(250 MHz, 클로로포름 -d1) δ 0.84-0.90 (t, 3H), δ 1.21-1.26 (m, 11H), δ 2.85-2.89 (m, 1H), δ 3.11-3.16 (m, 1H), δ 4.74 (s, 1H), δ 6.87-6.90 (t, 1H) δ 6.987-7.05 (m 2H).

[0125]

[0126]

실시예 3. (-)-2-sec-부틸아닐린을 통한 (-)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀



[0127]

[0128]

(-)-2-sec-부틸아닐린 (1)의 결정학적 분할: 2-sec-부틸아닐린 (1.49 g, 10 mmol) 및 (S)-(+)만델산 (1.52 g, 10 mmol)을 적당히 가열하면서 에테르 20 ml에 용해시켰다. 용액을 4°C로 냉각하고, 4°C에서 2시간 동안 유지하였다. 결정성 물질을 여과하고, 저온의 에테르로 세척하고, 건조시켰다 (1.5 g, 50%). 염을 에틸 아세테이트-헥산로부터 재결정화시켰다 (1 g, 33%, 19:1 이성질체 비율). 2-sec-부틸아닐린의 광학 순도를 키랄 크로마토그래피에 의해 측정하였다. 상기 염의 에테르 용액을 1M NaOH로 처리함으로써 (-)-2-sec-부틸아닐린 (1)을 추출하였다 (0.4 g, 26.5%).

[0129]

키랄 크로마토그래피에 의한 광학 순도의 분석: 2-sec-부틸아닐린의 분석을 키랄셀 OD-H 컬럼 (4.6 x 250 mm) 상에서 등용매 방식으로 수행하였다 (이동상 - 1% 이소프로판올을 함유하는 n-헥산, 유량 1 ml/분, 20분, 검출 270 nm). 샘플을 헥산에 용해시켰다. 만델산염을 헥산 및 수성 3M NaOH의 혼합물로 사전 처리하였다. 헥산 층을 컬럼에 직접 로딩하였다.

[0130]

(-)-2-sec-부틸-6-브로모아닐린 (2)의 합성: (-)-2-sec-부틸아닐린 (1) (6.7 g, 45 mmol)을 벤젠 240 ml에 용해시킨 후, N-브로모숙신이미드 (8 g, 45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 용매를 감압하에 제거하였다. 목적하는 생성물을 실리카겔 크로마토그래피 (콤비플래쉬(CombiFlash), 120 g 컬럼, 헥산-DCM)에 의해 정제하였다. 분획 1 - 3.1 g (30%, 순수한 (-)-2-sec-부틸-4-브로모아닐린), 분획 2 - 6.2 g ((-)-2-sec-부틸-6-브로모- 및 (-)-2-sec-부틸-4,6-디브로모아닐린의 60% 혼합물). 분획 2를 중류하고, (-)-2-sec-부틸-6-브로모아닐린을 115 내지 127°C에서 5 mm에서 수집하였다 (4.9 g, 48%).

[0131]

(-)-2-sec-부틸-6-이소프로필아닐린 (3)의 합성: (-)-2-sec-부틸-6-브로모아닐린 (2) (0.684 g, 3 mmol), 이소프로페닐보론산 피나콜 에스테르 (1 g, 6 mmol), 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.035 g, 0.03 mmol), MeCN 10 ml 및 K₂CO₃ (5 ml, 1M 용액)을 마이크로파에서 160°C에서 400초 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물 (75 ml)로 희석하였다. 생성물을 에틸 아세테이트 (50 ml)로 추출하였다. 유기층을 5% NaHCO₃, 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 화합물을 실리카겔 크로마토그래피 (콤비플래쉬, 30 g 컬럼, 헥산-에틸 아세테이트)에 의해 정제하였다. 이어서, MeOH (40 ml) 중에서 5% Pd/C (~0.3 g) 상에서 60 psi의 수소압하에 밤새 환원시켰다 (0.48 g, 72%).

[0132]

(-)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀 (4)의 합성: (-)-2-sec-부틸-6-이소프로필아닐린 (3) (1.92 g, 10 mmol)을

60°C에서 15% H₂SO₄ 20 ml에 용해시킨 다음, 0°C로 냉각시켰다. 물 8 ml 중 NaNO₂ (0.76 g, 11 mmol)의 용액을 0°C 미만으로 온도를 유지하여 강력 교반하면서 신속히 (~30초) 반응 혼합물을 첨가하였다. 용액을 2분 더 교반한 다음, 50°C에서 강력 교반하면서 수성 CuSO₄ x 5H₂O (10 g, 220 ml) 중 Cu₂O (1.5 g)의 혼탁액을 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 상기 반응을 동일한 규모로 5회 반복하고 (총 9.13 g의 아닐린을 사용하였음), 모든 반응 혼합물을 합하였다. 유기 물질을 에테르 (400 ml)로 2회 추출하였다. 용매를 증발시키고, 화합물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 콤비플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtAc)를 수행하고, 최종 생성물을 중류하였다 (105 내지 110°C/~3 mm) (4.1 g, 45%).

광 회전: $\alpha^{20}_D = -7.58^\circ$ (c=5,

펜坦). 1H NMR (250 MHz, 클로로포름-d1) δ 0.84-0.90 (t, 3H), δ 1.21-1.26 (m, 11H), δ 2.85-2.89 (m, 1H), δ 3.11-3.16 (m, 1H), δ 4.74 (s, 1H), δ 6.87-6.90 (t, 1H) δ 6.987-7.05 (m 2H).

[0133]

실시예 4. 제제화

[0134]

치료 용도를 위한 화학식 I의 화합물을 함유하는 대표적인 투여 형태를 하기에 기재한다.

성분	배치 중량	w/w%
대두유	70 g	11.71
대두 인지질 (지질 S-75)	8.4 g	1.41
화학식 I의 화합물	3.5 g	0.59
글리세린	15.75 g	2.64
이나트륨 에테레이트	0.035 g	0.01
수산화 나트륨 (PH 조정)		
소계	97.685	
주사용 멸균수	500 mL	83.66
총계	597.685	100

[0136]

실시예 5. 제제화

[0137]

치료 용도를 위한 화학식 I의 화합물을 함유하는 대표적인 투여 형태를 하기에 기재한다.

성분	배치 중량	w/w%
대두유	70 g	11.66
대두 인지질 (지질 S-75)	8.4 g	1.40
화학식 I의 화합물	6.0 g	1.00
글리세린	15.75 g	2.62
이나트륨 에테레이트	0.035 g	0.01
수산화 나트륨 (PH 조정)		
소계	100.185	
주사용 멸균수	500 ml	83.31
총계	600.185	100

[0138]

실시예 6. 제제화

[0141] 치료 용도를 위한 화학식 I의 화합물을 함유하는 대표적인 투여 형태를 하기에 기재한다.

성분	배치 중량	w/w%
대두유	70 g	11.72
대두 인지질 (지질 S-75)	8.4 g	1.41
화학식 I의 화합물	3.0 g	0.50
글리세린	15.75 g	2.64
이나트륨 에테레이트	0.035 g	0.01
수산화 나트륨 (PH 조정)		
소계	97.185	
주사용 멸균수	500 ml	83.73
	597.185	100

[0142]

생물학적 시험

[0144] 하기 실시예에 기재된 시험에서 (R)-(-)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀의 약리학적 프로파일을 프로포폴과 비교하여 평가하였다. 이들 실시예에서, (R)-(-)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀은 화합물 1로 지칭된다.

[0145]

실시예 7. 주사시 동통 - 수성 상 농도

[0146] 프로포폴 투여의 일반적인 문제점인 주사시 동통은 지질 에멀젼의 수성 상 중에 존재하는 프로포폴에 의해 야기되는 것으로 생각된다 (예를 들어, 문헌 [Klement W et al, 1991, Br J Anaesth 67, 281] 참조). 몇몇 연구에서는, 프로포폴의 수성 상 농도가 디프리반(DIPRIVAN)의 수성 상 중 프로포폴의 양에 비해 감소되었을 때, 주사시 동통이 유의하게 감소됨이 보고되었다 (예를 들어, 문헌 [Doenicke AW et al, 1996, Anesth Analg 82, 472]; [Ueki R et al, 2007, J Anesth 21, 325] 참조).

[0147]

지질 에멀젼 제제의 수성 상 중 화합물 1의 농도 (수성 상 농도)를 측정하였다. 이 수성 상 농도를 동일한 제제로 제제화된 프로포폴 및 디프리반[®] (아스트라제네카(AstraZeneca), 미국 엘라웨이주 월밍تون)의 수성 상 농도와 비교하였다.

[0148]

1% 화합물 1 제제를 실시예 5에 따라 제제화하였고, 상기 화합물 1은 실시예 2에 기재된 바와 같이 제조하였다. 1% 프로포폴 제제를 동일한 방식으로 제제화하였다. 디프리반 (1% 프로포폴 주사가능한 에멀젼)을 아스트라제네카로부터 구입한 그대로 사용하였다.

[0149]

화합물 1 및 프로포폴의 수성 상 농도를 문헌 [Teagarden DL at al., 1988, Pharmaceutical Research 5, 482]에 기재된 한외여과 방법을 이용하여 측정하였다. 간단히, 1% 화합물 1 제제의 0.4 ml 샘플 4개, 1% 프로포폴 제제의 0.4 ml 샘플 4개, 및 디프리반의 0.4 ml 샘플 2개를 울트라프리(Ultrafree[®])-MC 마이크로원심분리 필터 (밀리포어(Millipore), 메사추세츠주 빌리리카)에 놓고, 5000 rpm에서 15분 동안 마이크로원심분리에 의해 지질 상으로부터 수성 상을 분리하였다. 각 수성 상 중 화합물 1 및 프로포폴의 농도를, 내부 참고 표준으로서 티몰을 사용하는 화합물 1 및 프로포폴의 표준 곡선에 대한 액체 크로마토그래피 이단계 질량 분석법 (LC/MS/MS)에 의해 정량화하였다 (알투라스 어날리틱스, 인크.(Alturas Analytics, Inc., 아이다호주 모스코우)에 의해 분석을 수행하였음).

[0150]

1% 화합물 1 제제 중 화합물 1의 수성 상 농도는 $1.78 \pm 0.17 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다. 1% 프로포폴 제제 중 프로포폴의 수성 상 농도는 $6.28 \pm 0.41 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다. 디프리반 중 프로포폴의 수성 상 농도는 $4.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다.

[0151]

이들 결과는, 화합물 1의 수성 상 농도가 동일한 제제 중 프로포폴의 농도에 비해 72% 감소하였고, 화합물 1의 수성 상 농도가 디프리반 중 프로포폴의 농도에 비해 57% 감소하였음을 입증하였다.

[0152]

실시예 8. 약동학적 연구

[0153]

화합물 1의 약리학적 효과를 평가하고 프로포폴의 약리학적 효과와 비교하기 위해, 가축용 돼지에서 약동학적 (PK) 연구를 수행하였다.

[0154]

실시예 2에 기재된 바와 같이 제조되고 실시예 6에 따라 제제화된 0.5% 화합물 1 제제를 20분 정맥내 (IV) 주

입을 통해 0.6 mg/kg/분 (총 투여량 12 mg/kg)으로 6 마리의 돼지에게 투여하였다. 화합물 1의 혈장 농도를, 화합물 1과 동일한 방식으로 제제화된 1% 프로포폴 제제를 10분 IV 주입을 통해 0.750 mg/kg/분 (총 투여량 7.5 mg/kg)으로 5 마리의 돼지에게 투여하는 유사한 프로토콜에 따라 생성된 실제 프로포폴 데이타와 비교하였다.

[0155] 이 연구로부터의 데이타는 돼지 모델에서 화합물 1이 프로포폴과 유사한 약동학적 프로파일을 보임을 나타내었다. 3-구획 모델이 화합물 1 및 프로포폴 데이타를 가장 잘 기재하였다. 화합물 1의 제거율은 추정 간 혈류량을 초과하였으며, 이는 프로포폴과 유사하다. 또한, 돼지에서 화합물 1의 대사 경로는 인간에서 프로포폴의 대사 경로와 유사하였다: 1-위치에서 글루쿠로니드화, 4-위치에서 헤드록실화, 이어서 글루쿠로니드와 술페이트의 접합. 개에서의 투여량-상승 연구는 화합물 1 및 프로포폴의 세척시에 유사한 혈장 농도를 보였으며, 이는 또한 상기 종에서의 유사한 제거율을 나타낸다.

실시예 9. 래트에서 마취 효과

[0157] 프로포폴과 비교하여 화합물 1의 볼루스 IV 주사에 대한 마취 투여량 반응을 래트에서 연구하였다.

[0158] 전신 마취를 위해 허가된 설치류 모델 (문헌 [Hill-Venning C et al., 1996, *Neuropharmacology* 35, 1209]; [Lingamaneni R et al., 2001, *Anesthesiology* 94, 1050])을 이용하여, 정위 반사 소실 (LORR) 및 회복 시간 (정위 반사가 돌아왔을 때부터 래트가 강철 프레임을 잡고 기어오르며 정상적으로 돌아다닐 때까지의 시간 간격)에 의해 입증되는 바와 같이 마취의 개시 및 지속 시간을 측정하였다. 또한, LORR을 달성하기 위한 최소 투여량, 및 최대 내약 용량 (MTD)을 측정하였다.

[0159] 실시예 2에 기재된 바와 같이 제조되고 실시예 5에 따라 제제화된 1% 화합물 1 제제, 또는 디프리반을 볼루스 IV 주사에 의해 2.5 ml/분으로 하기 기재된 양을 투여하는데 필요한 시간 동안 투여 군 당 6 마리의 수컷 스프라구 돌리 래트 (200-300 g)에게 투여하였다. 래트의 50%에서 정위 반사 소실을 야기하는데 필요한 투여량 (HD50), 및 7분의 마취를 제공하는데 필요한 투여량 (HD7분)을 측정함으로써, 상대적인 효능을 평가하였다. 연구한 투여량 범위는 화합물 1의 경우 2, 3, 4, 7, 14 및 21 mg/kg, 및 디프리반의 경우 3.5, 4.0, 7.0 및 14.0 mg/kg이었다.

[0160] 그 결과, 화합물 1의 볼루스 IV 투여는 래트에서 투여량-의존성 마취 지속 시간을 나타내었다. LORR의 개시는, 화합물 1의 경우 3 mg/kg 이상의 투여량으로 및 프로포폴의 경우 7.0 mg/kg 이상의 투여량을 각 약물을 투여하였을 때, 15초 미만이었다. 화합물 1은 3 mg/kg 이상의 모든 투여량에서 LORR을 제공하였다. 프로포폴은 3.5 mg/kg으로 시험한 6 마리의 래트 중 4 마리에서는 LORR을 제공하지 않았지만, 시험한 다른 모든 투여량에서는 LORR을 제공하였다. 표 1은 화합물 1과 프로포폴에 대한 HD50, HD7분, MTD, 및 치료 지수 (TI; 본원에서 MTD 대 HD7분의 비율로서 정의됨) 결과를 비교한다. 디프리반 14 mg/kg을 투여하였을 때 래트 한 마리가 사망하였다. 화합물 1 21 mg/kg을 투여하였을 때 래트 세 마리가 사망하였다. 회복 시간은 투여량과 거의 상관이 없는 것으로 나타났다.

[0161] 표 1. 래트에게 볼루스 IV에 의해 투여한 화합물 1 및 프로포폴에 대한 HD50, HD7분, MTD 및 TI 결과의 비교

	프로포폴	화합물 1
HD50	3.8 mg/kg	2.3 mg/kg
HD7분	7.0 mg/kg	3.4 mg/kg
MTD	<14 mg/kg	14 mg/kg
TI	< 2	4.1

[0162]

[0163] 요약하면, 화합물 1은 프로포폴에 비해 낮은 투여량에서 효능을 나타내었고, 또한 프로포폴에 비해 높은 MTD 및 개선된 TI를 나타내었다.

[0164] 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28 및 35 mg/kg 투여량의 실시예 2에 따라 제조된 (S)-(+)2-sec-부틸-6-이소프로필페놀 또한 이 시험으로 평가하였다. 표 1a는 이 화합물에 대한 HD50, HD7분, MTD, 및 TI 결과를 나타낸다. (S)-(+)2-sec-부틸-6-이소프로필페놀 28 mg/kg을 투여하였을 때 6 마리의 래트 중 한 마리는 사망하였다.

[0165] 표 1a. 래트에게 볼루스 IV에 의해 투여한 (S)-(+)2-sec-부틸-6-이소프로필페놀에 대한 HD50, HD7분, MTD 및 TI 결과

	(S)-(+)
HD50	5 mg/kg
HD7분	6.7 mg/kg
MTD	21 mg/kg
TI	3.1

[0166]

요약하면, (S)-(+)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀의 효능은 프로포폴과 유사하였다. (S)-(+)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀은 프로포폴에 비해 높은 MTD 및 개선된 TI를 나타내었다.

[0167]

실시예 10. 비글견에서 마취 및 혈류역학적 효과

[0168]

프로포폴과 비교하여 화합물 1의 볼루스 IV 투여에 대한 마취 및 혈류역학적 효과를 증명하기 위해 개에서 투여량-상승 연구를 수행하였다.

[0169]

이 연구의 종료점은 화합물 1 또는 프로포폴의 볼루스 IV 투여에 대한 마취 및 혈류역학적 효과의 유도, 지속 시간, 깊이 및 질에 대한 투여량 관계이었다. 실시예 2에 기재된 바와 같이 제조되고 실시예 5에 따라 제제화된 1% 화합물 1 제제, 및 동일한 방식으로 제제화된 1% 프로포폴 제제를 사용하였다.

[0170]

마취 깊이에 대한 뇌파 (EEG) 측정은, 뇌에 대한 마취 약물의 효과를 측정하고 진정작용 또는 마취의 수준 변화를 추적하는데 이용되는 몇몇 시스템 중 하나인 이중분광 지수 (Bispectral Index; BIS)를 이용하여 측정하였다. BIS는 EEG로부터의 데이터를 분석하는 수학적 알고리즘이며, 출력은 100 (완전 각성) 내지 0 (등전위 EEG)의 단일 숫자이다. 다른 평가로는 진정작용 점수, 임상적 관찰, 혈압, 심전도 (ECG), 및 산소 포화도가 있다.

[0171]

비글견 (수컷, 2 내지 4세, 8 내지 10 kg)에게 혈관 접근 포트를 이식하였다. 이식 수술시, 개의 머리를 면도하고, EEG 전극 위치를 표시하고, 보톡스(BOTOX[®], 앤더간, 인크.(Allergan, Inc.), 캘리포니아주 이르빈; 보툴리눔 독소 유형 A 정제된 신경독 복합체)를 주사하였다: 눈썹을 가로질러 5회의 근육내 (IM) 주사로 개 한 마리 당 총 40 단위를 투여하였다. 상기 주사는 근육 운동, 및 BIS 신호에 대한 근전도 (EMG) 간섭을 억제하기 위해 의도된 것이었다.

[0172]

상기 연구는 교차 고안이었다. 각각의 개에게 MTD가 달성될 때까지 적어도 30분 간격으로 (또는 개가 깨어날 때까지) 화합물 1 또는 프로포폴을 2 내지 4 상승 볼루스 IV 투여량 (60초에 걸쳐 주사함)으로 제공하였다. MTD는 평균 동맥 혈압 (MAP)을 50%만큼 또는 50 수은 밀리미터 (mmHg 또는 mm Hg) 미만으로 감소시키는 투여량으로서 정의된다. 모든 동물에게 산소를 보충하였고, 필요에 따라 4분의 무호흡 후에는 환기 보조를 제공하였다.

[0173]

마취의 깊이는 속눈썹 반사, 미간 두드림 또는 청각 자극에 대한 반응, 발가락 짚기, 및 호흡의 존재 또는 부재를 평가함으로써 측정하였다. 각 징후의 존재는 1, 부재는 0으로 각각 점수 매겼다. 이는 투여 사이의 30분에 걸쳐 여러 시점에서 누적 진정작용 점수의 계산을 가능하게 하였다 (5=깨어있음, 0=무호흡/깊은 마취). 마취의 질은 유도의 평이성, 근긴장도의 질적 평가, 및 불수의적 움직임의 존재를 확인함으로써 평가하였다. 불수의적 움직임 사례 (예를 들어, 각성시)는 각각의 투여량에 대해 관찰 기간 내내 존재 또는 부재로서 점수 매겼다. BIS 및 혈류역학적 효과는 횟수 및 투여량 효과의 다중 비교를 위해 본페로니(Bonferroni) 보정을 하여 2-원 ANOVA에 이어 t-시험으로 분석하였다.

[0174]

A. 마취 효과

[0175]

볼루스 IV에 의해 투여된 화합물 1 및 프로포폴 (5-30 mg/kg/투여; 화합물 1 투여 당 3 내지 6 마리의 개; 프로포폴 투여 당 1 내지 5 마리의 개)이 예비 마취되지 않은 자발적으로 호흡하는 비글에서 투여량-관련 마취를 달성하는 능력이 표 2에 입증되어 있다. 프로포폴 15 mg/kg를 투여한 3 마리의 개 중 2 마리는 15 mg/kg에서 MTD에 도달하였다. 따라서, 단지 한 마리의 개에게만 30 mg/kg의 프로포폴 투여량이 제공되었다.

[0177] 표 2. 개에게 화합물 1 및 프로포폴을 볼루스 IV 투여한 후 투여량-관련 마취 지속 시간 (수면 시간)

투여량	프로포폴	화합물 1
5 mg/kg	13분	23분
10 mg/kg	28분	33분
15 mg/kg	43분	40분
30 mg/kg	69분	71분

[0178] [0179] 상기 데이터는 또한 화합물 1 및 프로포폴에 대한 모든 투여량에서 1분 내에 마취가 유도되었음을 나타내었다. 수면 시간으로 측정된 마취 지속 시간은 화합물 1 및 프로포폴의 대부분의 투여량에서 유사하였다. 누적 진정 작용 점수는 5 mg/kg 초과의 프로포폴 및 화합물 1 둘 다에서 대략 동등한 효능의 마취 깊이가 나타남을 입증하였다. 10 mg/kg의 화합물 1, 또는 10 mg/kg 또는 15 mg/kg의 프로포폴을 투여한 개의 경우 BIS 값에서 유의한 차이가 없었다. 화합물 1은 15 mg/kg 이상에서 BIS에 대해 더 큰 효과를 제공하였지만, 이러한 투여량은 매우 많은 것이며 잠재적으로 임상적 관련성이 없다. 화합물 1의 마취 질 (유도의 평이성, 근긴장도의 질적 평가, 불수의적 움직임의 존재)은 프로포폴과 유사하였다.

[0180] [0181] 실시예 2에 따라 제조된 (S)-(+)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀 또한 이 시험으로 평가하였다. 표 2a는 상기 화합물에 대한 투여량-관련 마취 지속 시간 (수면 시간)을 나타낸다.

표 2a. 개에게 (S)-(+)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀 및 프로포폴을 볼루스 IV 투여한 후 투여량-관련 마취 지속 시간 (수면 시간)

투여량	(S)-(+)
5 mg/kg	12 분
10 mg/kg	33 분
15 mg/kg	50 분
30 mg/kg	56 분

[0182] [0183] 상기 데이터는 화합물 1과 프로포폴의 마취 지속 시간이 유사함을 나타내었다.

[0184] B. 혈류역학적 효과: 혈압

[0185] [0186] 혈류역학적 테이타, 예컨대 평균 동맥압 (MAP)을 기준선, 1, 2, 4, 8, 15, 20 및 30분에 기록하였다. 화합물 1 을 6, 4, 3 및 3 마리의 개에게 각각 5, 10, 15 및 30 mg/kg 투여하였다. 동일한 투여량의 프로포폴을 각각 3, 5, 5, 및 1 마리의 개에게 투여하였다. MTD 요건이 2 마리의 동물에서 15 mg/kg일 때 달성되었기 때문에, 한 마리의 개에게만 30 mg/kg 프로포폴을 제공하였다. 상기 데이터를 다중 비교를 위해 본페로니 보정을 하여 2-원 ANOVA에 이어 t-시험으로 분석하였다.

데이터 비교 결과, 화합물 1에 비해 프로포폴이 MAP에 대해 유의하게 더 큰 효과를 제공하는 것으로 나타났다. 표 3은 10, 15 또는 30 mg/kg의 화합물 1을 볼루스 IV 투여한 지 4분 후 기준선으로부터 평균 동맥압 퍼센트 (MAP %)의 변화를 동일한 투여량의 프로포폴에 의해 달성된 MAP % 변화와 비교한 예를 제공한다.

[0187] 표 3. 화합물 1 또는 프로포폴의 볼루스 IV 투여 4분 후 기준선으로부터 MAP % 변화로서 측정된 투여량-관련 평균 동맥압 변화

투여량	프로포폴	화합물 1
10 mg/kg	-22%	5%
15 mg/kg	-32%	-19%
30 mg/kg	-66%*	-41%

[0188] [0189] * MTD 요건이 2 마리의 개에서 15 mg/kg 프로포폴일 때 달성되었다는 측면에서, 한 마리의 개만 30 mg/kg 프로포폴에서 시험하였다.

[0190] 실시예 2에 따라 제조된 (S)-(+)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀 또한 이 시험에서 평가하였다. 데이터 비교 결과, 프로포폴은 (S)-(+)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀에 비해 MAP에 대해 유의하게 더 큰 효과를 제공하는 것으로

로 나타났다. 표 3a는 4분 후 기준선으로부터 MAP % 변화를 비교한 예를 제공한다.

[0191] 표 3a. 개에게 (S)-(+)-2-sec-부틸-6-이소프로필페놀의 볼루스 IV 투여 4분 후 기준선으로부터 MAP % 변화로서 측정된 투여량-관련 평균 동맥압 변화

투여량	(S)-(+)
10 mg/kg	+3%
15 mg/kg	+1%
30 mg/kg	-33%

[0192]

실시예 11. 돼지에서 마취 및 혈류역학적 효과

[0193] 화합물 1 및 프로포폴의 마취 및 혈류역학적 효과를 실시예 2에 기재된 바와같이 제조되고 실시예 6에 따라 제제화된 0.5% 화합물 1 제제, 또는 디프리반 (1% 프로포폴 주사가능한 애멸전)을 IV 주입한 환기되는 마취된 돼지에서 비교하였다. 평가에는 BIS, 약동학, 혈압, ECG, 심박률, 심박출량, 체온, 및 산소 포화도를 이용하는 마취 깊이의 EEG 측정이 포함되었다.

[0194] [0195] 실험들은 농장에서 기른 각 성별의 시판 돼지 (평균 체중 33.6 kg)에 대해 수행하였다. 이소플루란으로 마취를 유도하였다. 혈관내 접근은 귀 정맥으로부터 달성되었다. 각각의 돼지에게 삽관하고, 기계적으로 환기시켰다. 조직 산소화를 혀 상에 놓인 연속적인 맥박 산소계측을 이용하여 모니터링하였다. 환기는 산소, 이산화탄소, 및 잠재적인 흡입제 농도를 측정하는 흡기/호기 분석기를 이용하여 모니터링하였다. 환기장치는 정상 상태를 유지하는데 필요한 바대로 설정 조정하였다.

[0196] 연속적인 수준의 마취는 이소플루란의 사용 및 판쿠로늄 (10 mg/hr)의 주입에 의해 달성하였다. 연구하는 내내 ECG를 모니터링하였다. 동맥 혈압은 캐뉼라 삽입된 좌측 대퇴부 동맥을 통해 모니터링하였다. MAP, 수축기 및 확장기 동맥압, 및 심박률은 매 5초마다 수집하였다. 심박출량 및 혈액 온도의 열회석 추정을 위해 내부 경정 맥에 폐 동맥 카테터를 삽입하였다. 체온은 37°C로 유지시켰다. EEG 모니터링을 위한 계측은 전두엽-후두엽 영역에서 접착성 전극 어레이를 사용하여 달성하였다 (어스펙트 메디컬, 미국 메사추세츠주 노르우드).

[0197] [0198] 실험 고안은 30분 안정화 기간 이후, 화합물 1 (0.6 mg/kg/분 x 20분) 또는 프로포폴 (0.750 mg/kg/분 x 10 분)의 IV 주입을 포함하였다. 각각의 주입 후에 180분의 세척 기간이 이어졌다. 약동학적 분석을 위한 혈류역학적 측정 및 혈액 샘플은 화합물 1 또는 프로포폴을 주입하기 전에, 주입하는 동안 매 2분마다, 그리고 세척 기간 동안 빈번한 간격으로 취하였다. 화합물 1 및 프로포폴의 주입 시간 및 속도는 주입 기간 동안 BIS의 최대 감소 (<10)를 달성하도록 미리 결정되었다. pH, pO₂, pCO₂, 글루코스, 칼륨, 및 락테이트를 측정하기 위한 동맥 혈액 샘플은 화합물 1 또는 프로포폴 주입하기 전에 기준선에서, 주입하는 동안, 및 주입 후 1시간마다 측정하였다.

A. 마취 효과

[0199] 화합물 1 및 프로포폴은 각각 화합물 1을 0.6 mg/kg/분으로 17.3 ± 1.9분 및 프로포폴을 0.750 mg/kg/분으로 9.4 ± 1.9분 IV 주입할 때 BIS의 최대 억제 (<10)를 제공하였다. EEG에 대한 효과는 가역적이며, 60분 내에 기준선으로 돌아왔다.

B. 혈류역학적 효과

[0200] [0201] 평균 동맥압 및 심박률은 화합물 1 (0.6 mg/kg/분, 6 마리의 돼지) 및 프로포폴 (0.750 mg/kg/분, 6 마리의 돼지)의 IV 주입 및 세척 내내 여러 간격으로 측정하였다. 결과는 각각 도 3 및 4에 도시하였다. 화합물 1을 주입한 돼지로부터의 동맥혈 가스 샘플을 취하고, 동맥혈 가스 및 혈청 화학 값에 대해 분석하였다.

[0202] 화합물 1과 프로포폴 간에 기준선 MAP 및 HR 값이 상이하지 않았다. 두 화합물 모두 MAP를 감소시켰지만, 프로포폴은 화합물 1에 비해 유의하게 더 큰 MAP 감소를 제공하였다. 프로포폴에 대해 측정된 가장 낮은 HR은 화합물에 1에 대해 측정된 가장 낮은 HR에 비해 유의하게 낮았다. HR 및 MAP 둘 다 화합물 1 또는 프로포폴의 주입을 중단한 후 기준선으로 돌아왔다.

[0203] 동맥혈 가스 및 혈청 화학 값은 정상 한계 내에 있었다. 화합물 1은 대사성 산독증 또는 증가된 락테이트와 같은 어떠한 유의한 대사적 변경도 제공하지 않았다.

실시예 12. 구토 억제 활성

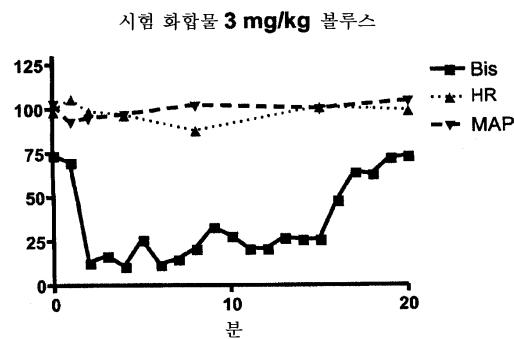
- [0205] 화합물 1의 구토 억제 능력을 흰족제비에서 시험하여, 프로포폴과 비교하였다.
- [0206] 경경맥에 혈관 접근 포트를 가진 1.0 내지 1.5 kg의 수컷 계통의 흰족제비를 제어된 온도하에 음식과 물을 자유롭게 제공하면서 12/12시간 명/암 주기에서 하우징시켰다. 연구하는 각 날에는, 투여 1시간 전에 흰족제비에게 음식을 제공하였다. 투여하기 직전에, 음식과 물을 제거하였다. 실시예 2에 기재된 바와 같이 제조되고 실시예 5에 따라 제제화된 1% 화합물 1 제제, 또는 디프리반을 흰족제비에게 IV 주입하였다 (흰족제비에게 디프리반을 투여하는 것에 대해서는 문헌 [Wynn RL et al, 1993, Eur J Pharmacol 241, 42] 참조). 화합물 1 또는 디프리반을 투여한 후, 동물을 깨끗한 투명 우리 (뚜껑 있음)에 넣고, 관찰자가 구체적인 투여 처치를 모르도록하여 45분의 관찰 기간 동안 감금하지 않은 채 두었다.
- [0207] 흰족제비에서 구토는 위장관으로부터 고체 또는 액체 물질의 경구 배출 (즉, 계위냄), 또는 물질의 통과를 포함하지 않는 움직임 (즉, 헛구역질)과 관련된 주기적인 복부 수축을 특징으로 한다. 헛구역질 및/또는 계위냄 사례는 헛구역질 및/또는 계위냄 사이의 간격이 5초를 넘을 때 별개의 사례인 것으로 간주한다.
- [0208] 화합물 1 또는 프로포폴의 구토전(pro-emetic) 활성을 하기와 같이 약물 당 6 마리의 흰족제비에서 연구하였다: 흰족제비를 이소플루란 흡입에 의해 마취시켰다. 화합물 1 또는 프로포폴을 1 mg/kg/분으로 15분 동안 IV 주입에 의해 투여하였다. 주입을 종결한 후, 흰족제비를 45분 동안 연속 관찰하고, 계위냄 및 헛구역질의 횟수를 세었다.
- [0209] 화합물 1 또는 프로포폴의 구토 억제 활성을 하기와 같이 약물 당 6 마리의 흰족제비에서 연구하였다: 흰족제비를 이소플루란 흡입에 의해 마취시켰다. 화합물 1 또는 프로포폴을 1 mg/kg/분으로 15분 동안 IV 주입에 의해 투여하였다. 주입을 종결한 후, 모르핀 술레이트 0.5 mg/kg를 피하로 투여하고, 흰족제비를 상기 기재한 바와 같이 45분 동안 모니터링하였다. 6 마리 추가의 흰족제비에게 모르핀 술레이트 0.5 mg/kg만을 피하로 투여하였다.
- [0210] 모르핀 술레이트 (0.5 mg/kg) 단독은 흰족제비에서 구토전 활성이며, 계위냄 15 사례 및 헛구역질 157 사례를 나타내었다. 화합물 1은 단독 투여시 어떠한 계위냄 또는 헛구역질 사례를 나타내지 않았다. 모르핀의 존재하에 화합물 1을 투여한 흰족제비는 계위냄 1 사례 및 헛구역질 47 사례를 나타내었다. 프로포폴 및 모르핀 술레이트를 제공한 흰족제비는 계위냄 3 사례 및 헛구역질 47 사례를 나타내었다. 따라서, 화합물 1 및 프로포폴들 다 모르핀의 존재하에 계위냄 및 헛구역질의 발생을 감소시켰다.
- [0211] 모든 공보, 특히, 및 특히 문헌은 본원에 개별적으로 포함된 것과 같이 본원에 참고로 포함된다. 본 발명은 다양한 특이적 및 바람직한 실시양태 및 기술에 대해 기재되었다. 그러나, 본 발명의 요지 및 범위 내에 있는 한여러 변화 및 변형이 이루어질 수 있음을 이해해야 한다.

도면의 간단한 설명

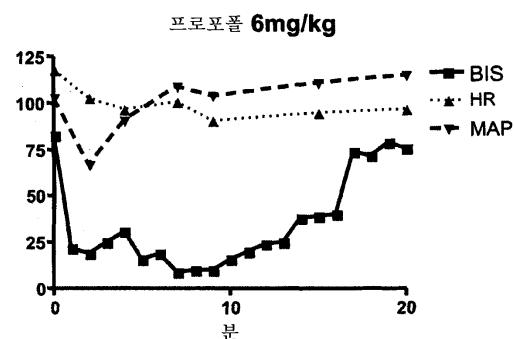
- [0031] 도 1은 돼지 연구에서 X가 H인 화학식 I의 (-)-임체이성질체 3 mg/kg 투여시의 혈류역학적 효과를 도시한다.
- [0032] 도 2는 돼지 연구에서 프로포폴 6 mg/kg 투여시의 혈류역학적 효과를 도시한다.
- [0033] 도 3은 돼지에서 X가 H인 화학식 I의 (-)-임체이성질체의 IV 주입 후 평균 동맥 혈압 (mm Hg)에 대한 효과를 프로포폴과 비교하여 도시한다.
- [0034] 도 4는 돼지에서 X가 H인 화학식 I의 (-)-임체이성질체의 IV 주입 후 심박률 (분당 박동수)에 대한 효과를 프로포폴과 비교하여 도시한다.

도면

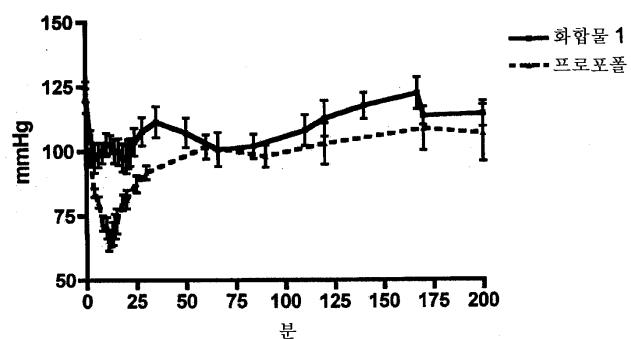
도면1



도면2



도면3



도면4

