

(19)대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷

A61K 31/454

A61K 31/538

A61P 29/00

(11) 공개번호 10-2005-0112116

(43) 공개일자 2005년11월29일

(21) 출원번호 10-2005-7018253

(22) 출원일자 2005년09월27일

번역문 제출일자 2005년09월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/009339

(87) 국제공개번호 WO 2004/087158

국제출원일자 2004년03월26일

국제공개일자 2004년10월14일

(30) 우선권주장 60/459,045 2003년03월28일 미국(US)

(71) 출원인 아카디아 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 캘리포니아 산디에고 소렌토 밸리 블러바드 3911

(72) 발명자 다비스 로버트 알.
미국 92130 캘리포니아주 산디에고 글렌클리프 웨이 13272
바노버 킴벌리
미국 92130 캘리포니아주 산디에고 칸텔라 플레이스 13066
로드리게즈 마리오
미국 96766 하와이주 리후 카울라 플레이스 4235

(74) 대리인 유미특허법인

심사청구 : 없음

(54) 통증 관리를 위한 무스카린성 M1 리셉터 작용제

요약

본 발명은 만성 신경병증성 통증의 치료용 조성물 및 이의 치료방법에 관한 것이다. 무스카린 리셉터 서브타입과 선택적으로 상호작용하는 화합물들은 신경병증성 통증 치료에 효과적인 것으로 확인되었다. 특히, M1 무스카린 리셉터와 선택적으로 상호작용하는 화합물들을 사용할 수 있다.

대표도

도 1

색인어

신경병증성 통증, 무스카린 리셉터

명세서

기술분야

본 발명은 신경병증성 통증에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 본 발명은 무스카린 리셉터 서브타입과의 선택적인 상호작용에 의한 신경병증성 통증 치료에 관한 것이다.

배경기술

많은 환자들에서, 감각 신경 손상은 다양한 정도의 통증을 동반한다. 이러한 경험은 찔룩이나 온도에 대해 다소 증가된 민감성에서부터 극심한 통증에 이른다. 이러한 통증 유형을 신경병증성 통증이라 칭하는데, 이는 신경계 기능이나 신경계 구조의 재구성화에 변이가 수반된 것으로 간주되되기 때문이다. 신경병증성 통증은 임상적으로 관리하기 매우 어려우며, 일반적으로 만성이며, 일반적인 진통제로 억제되지 않는다.

미국인의 약 1.5%가 1종 이상의 신경병증성 통증을 겪고 있다. 상기 집단은 신경성 유래의 다양한 형태의 요통을 포함시키는 경우 더 확장된다. 따라서, 신경병증성 통증은 외상에 의해, 당뇨병, 대상포진(shingles), 과민성 대장 증후군, 말기 암과 같은 질병에 의해, 또는 화학적 손상(예, 항바이러스제를 포함한 약물 치료법의 부적절한 영향으로서)에 의해 초래된 신경 손상과 관련있을 수 있다.

특히, 염증과 급성 통증(acute pain) 치료에 효과적인 약물들(예컨대 아편성 및 비스테로이드성 항-염증제들)은, 일반적으로 신경병증성 통증 치료에 효과적이지 않다. 반대로, 신경병증성 통증을 경감시키는 화합물들(예, 가바펜틴, 3환성 항우울제)은 급성 통증 치료에 효과적이지 않을 수 있다. 현재 신경병증성 통증에 적용가능한 치료제는 이러한 유형의 통증을 치료하기 위해 특별히 설계되어 있지 않으므로, 따라서 이러한 약물들이 효과가 우수하지 않거나 모든 환자들에게서 유효하지 않다는 것은 놀라운 일이 아니다. 그러므로, 신경병증성 통증에 보다 더 효과적이며 보다 더 허용가능한 치료제가 요구되고 있다.

신경병증성 통증 관리를 보장하는 분자 클래스는, 무스카린 리셉터와 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 분자들이다. 예컨대, 아세틸콜린스테라제(ACHE-1) 활성 봉쇄는, 이의 분해를 방지함으로써 아세틸콜린 수치를 증가시키고, 이차적으로 모든 콜린 리셉터의 동시적인 활성화를 유발한다.

인간에서 콜린스테라제 활성을 저해하는 약물들은, 효과적인 진통제이다. 예를들어, ACHE-1 피소스피그민(physostigmine)은 수술후 투여시 수술 환자들에서 단기적인 무통각을 유발시킨다. 화학적으로 관련된 다른 ACHE-1인 네오스티그민(neostigmine)을 척수강에 투여하는 경우, 수술후 급성 통증과 만성적인 신경병증성 통증이 경감되고, 척수강에 투여된 아편성분의 진통 활성이 증가된다. 여러가지 콜린 리셉터들 중, 무스카린 리셉터 및 니코틴성 리셉터 모두, 콜린스테라제 저해제의 항-통각(antinociceptive) 및 이질통증(allodynic) 반응을 매개하는 것으로 제안되고 있다. 그러나 피소스티그민의 항-이질통증 작용은 니코틴 리셉터 길항제가 아닌 무스카린 리셉터 길항제에 의해 차단되며, 이러한 통증 형태에서의 콜린스테라제 저해 효과는 니코틴 리셉터의 활성화가 아닌 무스카린 리셉터의 활성화를 통해 매개되고 있음을 시사한다.

또한 직접적으로 작용하는 무스카린 리셉터 작용제들은, 동물의 다양한 급성 통증 모델들에서의 통증억제제이다(Bartolini et al., 1992; Brodie and Proudfit, 1984; Capone et al., 1999; Hartvig et al., 1989; Pedigo et al, 1975; Przewlocka et al., 1999; Shannon et al., 1997; Sheardown et al., 1997). 이러한 효과는 무스카린 길항제에 의해 차단될 수 있다(Bartolini et al., 1992; Hwang et al., 1999; Naguib and Yaksh, 1997; Sheardown et al. 1997). 이러한 결과는 무스카린 리셉터 활성화의 급성 통증 상태 조절 역할을 추가적으로 뒷받침한다.

만성 통증 또는 신경병증성 통증에서의 무스카린 리셉터 활성화의 기능이, 소수 연구들에서 연구되었다. 이러한 연구들에서, 콜린긴장도(cholinergic tone)의 직접 및 간접적인 증가는, 척수강 투여후 촉각 이질통증을 경감시키는 것으로 신경병증성 통증을 척추결찰 랫 모델을 통해 확인되었다(Hwang et al., 1999; Lee et al, 2002). 따라서, 무스카린 리셉터의 간접 또는 직접적인 활성화는, 급성 무통각 활성을 유도하며 신경병증성 통증을 경감시키는 것으로 확인되었다. 무스카린 작용제와 ACHE-I는, 인간에게 투여되었을때 적혈구 과다증 부작용을 유발하는 특성으로 인해, 임상적으로 널리 사용되지 못하고 있다. 그외 부작용들 중 부적절한 부작용으로는, 과도한 타액분비 및 발한, 증강된 위장 운동성 및 서맥이 있다. 이러한 부작용들은 무스카린 리셉터 패밀리의 체내 편재성 발현과 관련있다.

1980년대 중반에, 체내에 차별적으로 분포되어 있는, 유전학적으로 고유한 무스카린 리셉터 5종, M(1)-M(5)이 발견되면서, 이러한 리셉터 서브타입들중의 어느 하나와 선택적으로 상호작용하며 그외의 것과는 상호작용하지 않는 분자를 설

계하는 것이 가능하게 되었다. 선택적 분자의 설계로, 예컨대 심장, 위장 또는 샘(glandular) 기능을 조절하는 무스카린 리셉터를 활성화시키지 않으면서, 중추신경 기능을 조절하는 모듈레이션이 가능한 것으로 여겨졌다. 그러나 많은 노력들에도 불구하고, 주로 상기 리셉터 서브타입 5종의 주요 활성화 부위와 구조적 유사성의 원칙으로 파생된, 상기한 선택성을 가진 약물들이 개발되지 못하고 있다.

또한, 5종의 무스카린 리셉터 서브타입들중 어느 것이 여러가지 통증에서의 무스카린성 화합물의 효과를 매개하는 것인지 알려져 있지 않다. 1종 이상의 무스카린 리셉터 서브타입 활성화가 통증 통제에 참여될 수 있으며, 또는 여러가지 무스카린 리셉터 서브타입의 활성화가 여러가지 형태의 통증을 매개할 수도 있다. 예컨대, M(2) 리셉터는 소-중형의 신경세포, 척수 후근신경절 및 시상에서 강하게 발현되는데, 이는 말초에서 척수를 통해 뇌로 전달되는 유해한 자극 모듈레이션에 M(2) 리셉터 활성화가 관여될 수도 있음을 제시한다. 이러한 이론은 마우스에서의 M(2) 리셉터 삭제시 무스카린 작용제의 급성 항-통각 활성이 감소된다는 연구 결과로부터 입증되었다. 또한 마우스에서 다른 무스카린 리셉터 서브타입을 삭제한 경구에서, 단지 M(2), 아마도 더 작은 양의 M(4) 리셉터가 무스카린 작용제의 급성 무통각 활성을 초래하는 것으로 나타났다. 그 외에도 유사한 결론에 도달하였다: "이러한 결과는 척수와 척수상 부위(supraspinal site)에서의 무스카린 무통각이 M(2)와 M(4) 무스카린 리셉터의 조합에 의해서만 매개되는 명백한 증거를 제공한다" (Duttaroy A, et al, 2002). 나아가, 또한 언급되어 있다: "그러나, M(1) 리셉터 서브타입의 활성화가 항-통각 활성화에 필요 요건은 아니다 (Sheardown, et al, 1997).

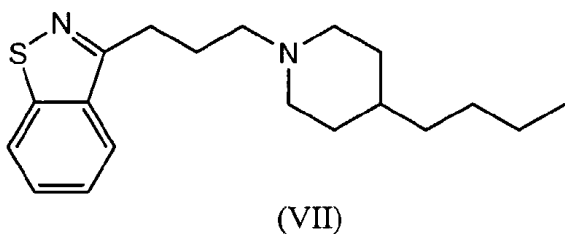
이러한 결과에도 불구하고, M(2) 리셉터에 직접적으로 작용하는 화합물들의 치료학적 활용에는 한계가 있다. 이는, 또한 M(2) 리셉터는 심장관에서도 강하게 발현되므로, 상기 리셉터가 또한 무스카린 리셉터의 위장 통증과 심혈관 부작용을 매개하는 것으로 추측되기 때문이다. 이러한 추측은 M(2) 리셉터가 제거된 마우스에서 확인되었다. 따라서, M(2) 무스카린 리셉터를 직접적으로 또는 간접적으로 활성화하는 물질은, 원치 않는 매우 위험한 부작용으로 인해 급성 통증을 치료하는데 유용하지 않을 수 있다.

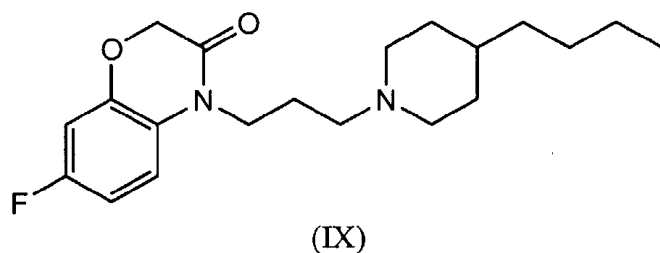
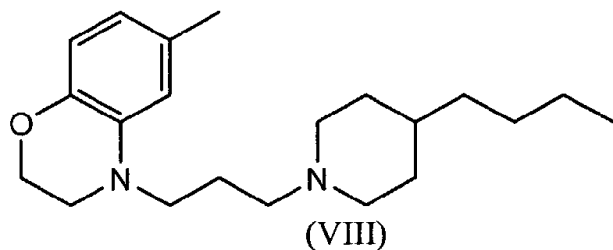
유사한 과학적 개론은 신경병증성 통증에 적용되진 않는다. 신경병증성 통증 상태에서 무스카린 리셉터 서브타입을 매개하는 무스카린 작용제의 정확한 직접 또는 간접적인 활성화는 알려지지 않았다. 신경병증성 통증을 경감시키는데 관여하는 무스카린 리셉터 서브타입의 판별과, 상기 리셉터를 선택적으로 활성화하는 약물의 개발이 절실히 요구되고 있다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

본 발명은 치료가 필요한 개체를 확인하는 단계 및 M(1) 리셉터 서브타입을 선택적으로 활성화시키는 1종 이상의 화합물의 유효량을 상기 개체에 제공하여, 하나 이상의 신경병증성 통증 증상이 경감되는 단계를 포함하는, 신경병증성 통증의 치료 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 개체는 통각과민증(hyperalgesia)을 보인다. 일부 구현예에서, 상기 개체는 이질통증 증상을 보인다. 일부 구현예에서, 상기 신경병증성 통증은 당뇨병, 바이러스 감염, 과민성 대장 증후군, 절개 수술(amputation), 암 또는 화학적 손상과 관련되어 있다. 일부 구현예에서, 상기 M(1) 리셉터 서브타입을 선택적으로 활성화하는 화합물은 급성 통증을 경감시키지 않는다. 일부 구현예에 있어서, 상기 화합물은 식 VII, VIII, 및 IX의 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된다:





또한 본 발명은 무스카린 리셉터에 대한 테스트 화합물 1종 이상을 개체에 제공하는 단계 및 상기 1종 이상의 테스트 화합물이 상기 개체에서 통각과민증 또는 이질통증을 감소시키는지를 판별하는 단계를 포함하는, 통각과민증 또는 이질통증 경감 화합물의 판별방법에 관한 것이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 1종 이상의 테스트 화합물은 M(2) 또는 M(3) 리셉터가 아니라 M(1) 또는 M(4)에 대해 선택적이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 1종 이상의 테스트 화합물은 M(1) 리셉터에 선택적이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 통각과민증은 온도 통각과민증이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 이질통증은 측각 이질통증이다.

또한 본 발명은 M(1) 리셉터 서브타입을 선택적으로 활성화시키는 1종 이상의 화합물을, 1종 이상의 신경병증성 통증 증상을 감소시키는 유효량으로 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 일부 구현예에 있어서, 상기 화합물은 식 VII, VIII, 및 IX의 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된다.

발명의 상세한 설명

다른 무스카린 리셉터 서브타입에 비해 M(1) 리셉터에 대해 새로운 선택성을 가지는 화합물을 개발하였다(Spalding TA, Trotter C, Skjaerbaek N, Messier TL, Currier EA, Burstein ES, Li D, Hacksell U, Brann MR. Discovery of an ectopic activation site on the M (1) muscarinic receptor. Mol. Pharmacol, 61 (6): 1297-302, 2002; 미국 출원번호 10/262,517(공개번호 20030100545), 표제, "Benzimidazolidinone Derivatives as Muscarinic Agents"; 미국 특허번호 6,627, 645, 표제, "Muscarinic Agonists"; 미국 특허번호 6,528, 529, 표제, "Compounds with Activity on Muscarinic Receptors"; 미국 출원번호 10/338,937(공개번호 20030144285), 표제, "Compounds with Activity on Muscarinic Receptors"; 미국 출원번호 10/329,455(공개번호 20030176418), 표제, "Tetrahydroisoquinoline Analogues as Muscarinic Agonists"; 미국 가출원번호 60/432,692, 표제, "Piperidiny Dimers as Muscarinic Agents").

설치류의 신경병증성 통증 모델에서, M(1) 무스카린 리셉터에 대해 상대적인 선택성을 가지는 화합물들은 전신 투여시 온도 통각과민증과 측각 이질통증을 경감시키는데 매우 효과적인 것으로 밝혀졌다. 또한 이러한 화합물들은 그외 무스카린 리셉터 서브타입을 활성화시키지 않으므로, M(1) 작용제는 기존 비선택적 무스카린 작용제들의 부적절하며 생명을 위협하는 작용을 유발하지 않는다. 따라서, M(1) 선택적 작용제들은, 특히 매우 매력적인 만성 신경병증성 통증 치료제이다. 반대로, M(2)와 그외 모든 무스카린 리셉터 서브타입과 상호작용하는 비선택적 무스카린 작용제와는 달리, M(1) 선택적 작용제는 급성 통증을 경감시키는데 효과적이지 않다. 그러므로 M(1) 선택적 작용제들은 설치류에서 특히 매력적인 양상을 가진다. 이들은 신경병증성 통증을 차단하며, 그외 통증 형태에 대한 반응을 변이시키지 않는다. 장기간 사용하는 경우, 이러한 물질들은, 환자가 급성 통증에 정상적으로 반응하도록 하고 동시에 만성 신경병증성 통증을 봉쇄하여야 한다.

본원에서, 용어 "선택적"은, 특정 리셉터 타입, 서브타입, 클래스 또는 서브클래스에 목적인 반응을 작용시키기에 충분한 화합물의 함량이, 그외 리셉터 타입의 활성화에 대해선 현저히 낮거나 또는 실질적으로 매우 낮거나 또는 효과가 없는, 화합물의 특성으로 정의된다. 예를들어, 선택적 화합물은 그외 리셉터 타입에 비해 목적인 리셉터의 활성화에 적어도 10배 이상

의 효과를 가진다. 일부 경우에는, 선택적 화합물은 그외 리셉터 타입에 비해 목적인 리셉터의 활성화에 적어도 20배 이상, 또는 적어도 50배 이상 또는 적어도 100배 이상, 또는 적어도 1000배 이상, 또는 적어도 10000배 이상 또는 적어도 100000배 이상 또는 100000 배를 초과하는 효과를 나타낼 수 있다.

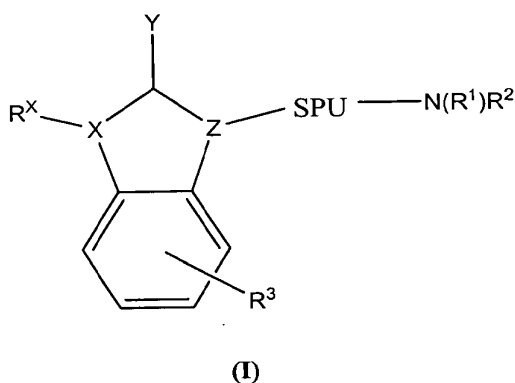
신경병증성 통증에 작용하는 M(1) 작용제의 작용 부위는 밝혀지지 않았다. 그러나 신경병증성 통증에 완화 효과가 있는 M(1) 선택적 작용제는, 중추신경계를 관통하는 무스카린 길항제인 스코폴아민 하이드로클로라이드에 의해 차단되지만, 주로 말초에서 작용하는 무스카린 길항제인 메틸스코폴아민 하이드로클로라이드에 의해서는 봉쇄되지 않는 것으로 확인되었다. 이는, M(1) 선택적 무스카린 길항제의 신경병증성 통증 완화 효과가 중추 신경계 작용을 통하여 매개되는 것임을 시사하는 것이다. 또한 M(1) 선택적 작용제는, 척수에 척수강내 투여시 신경병증성 통증을 경감시키는데에는 효과적이진 않지만, 측실내(intracerebroventricularly) 투여시 신경병증성 통증 경감에 효과적이다. 이는, M(1) 리셉터 활성화의 신경병증성 통증 완화 효과가 상척수(supraspinal)에 의해 매개되며, 척수 부위에서의 작용이 필수적이지 않음을 시사한다.

M(1) 리셉터 서브타입과 상호작용하는 화합물은 새로운 무통각 활성을 가지며, 신경병증성 통증 치료에 효과적이다. 이러한 사실들은 외상, 당뇨병, 대상포진(shingles: 대상포진), 과민성 대장 증후군 또는 암 말기와 같은 질환 또는 화학적 손상(항바이러스제를 포함하여 약물 치료법의 부적절한 영향으로서)에 의해 초래된, 신경병증성 통증 치료에 있어서의 M(1) 작용제의 용도를 지지하는 실제적인 활용성을 가진다.

따라서, 본 발명의 일부 구현예에서는, 활용성을 제한하는 원치않는 부작용을 초래하지 않으면서 통증을 통제하기 위하여, M(1) 리셉터 서브타입과 상호작용하는 화합물을 약리학적으로 활성인 투여량으로 환자에 접촉시킴으로써 유기체의 신경병증성 통증을 치료한다.

일부 구현예에서, 본 발명에 이용되는 화합물들은 M(1) 리셉터 서브타입과 선택적으로 상호작용한다.

일부 구현예에서, 본 발명에 이용되는 화합물들은 미국 특허 출원번호 10/262,517(공개번호 20030100545)에 개시되어 있으며, 식 (I)의 구조를 갖는다:



상기 식(I)에서,

X는 C, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되며;

Z는 CH 및 N로 이루어진 군으로부터 선택되며;

Y는 =O, =N 및 =S로 이루어진 군으로부터 선택되거나 또는 Y-알킬화된 호변이성체(tautomer)와 같은 그것의 호변이성체들이며;

SPU는 Z와 N 사이에 거리 d를 제공하는 스페이서 단위가 있고, -SPU-은 $-(CR^6R^7)_n-A-$ 및 $-C_{3-8}$ -사이클로알킬-로 이루어진 군으로부터 선택된 바이라디컬이고, n은 1, 2, 3, 4, 및 5와 같이 1-5의 범위이고, A는 생략되거나 또는 선택적으로 치환된 $-C_{3-8}$ -사이클로알킬이며;

N은 R^1 및 R^2 와 함께 헤테로사이클 고리를 형성하고, 상기 헤테로사이클 고리는 퍼하이드로아조신(perhydroazocine), 퍼하이드로아제핀(perhydroazepine), 피페리딘(piperidine), 피롤리딘(pyrrolidine), 아제티딘(azetidine), 아지리딘(aziridine) 및 8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄(8-azabicyclo[3.2.1]octane)으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클 고리는 각각 치환체 R^5 로 선택적으로 치환될 수 있는 하이드록시, 할로젠, C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{1-8} -알콕시, C_{1-8} -알킬카르보닐, C_{1-8} -알킬리덴, C_{2-8} -알케닐, C_{2-8} -알키닐, C_{1-6} -알킬옥시이미노 및 C_{1-6} -알킬옥시아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환체 R^4 로 치환된 것이고, 상기 하나 이상의 치환체 R^4 는 각각 치환체 R^5 로 선택적으로 치환될 수 있는 C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{1-8} -알콕시, C_{1-8} -알킬카르보닐, C_{1-8} -알킬리덴, C_{1-8} -알킬옥시이미노 및 C_{1-8} -알킬옥시아미노로 이루어진 군으로부터 선택된 R^4 이며;

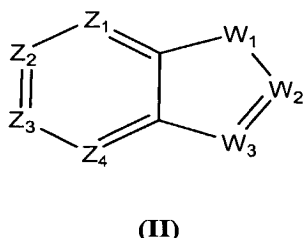
R^5 는 수소, 할로젠, 하이드록시, C_{1-8} -알킬, C_{1-8} -알콕시, C_{3-8} -사이클로알킬, C_{3-8} -헤테로사이클릴, C_{1-8} -알킬카르보닐, C_{1-8} -알킬리덴, C_{2-8} -알케닐 및 C_{2-8} -알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^x 는 생략되거나 또는 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-8} -알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-8} -사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알케닐, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $CH_2-N(R^5)(R^5)$, CH_2-OR^5 , CH_2-SR^5 , $CH_2-O-C(=O)R^5$, $CH_2-O-C(=S)R^5$ 로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며;

R^3 은 0-4개 일 수 있으며, 할로젠, 하이드록시, 선택적으로 치환된 C_{1-8} -알킬, C_{1-8} -알콕시, 선택적으로 치환된 C_{1-8} -알킬리덴, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알케닐, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_{3-8} -사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-8} -헤테로사이클릴 및 선택적으로 치환된 C_{1-8} -알킬카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 및

각 R^6 및 각 R^7 은 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, 선택적으로 치환된 C_{1-8} -알킬, C_{1-8} -알콕시, 선택적으로 치환된 C_{1-8} -알킬리덴, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알케닐, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_{3-8} -사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_{3-8} -헤테로사이클릴 및 선택적으로 치환된 C_{1-8} -알킬카르보닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

일부 구현예에서, 본 발명에 이용되는 화합물들은 미국 특허번호 6,627,645에 개시되어 있으며, 하기 식(II)의 구조를 가진다:

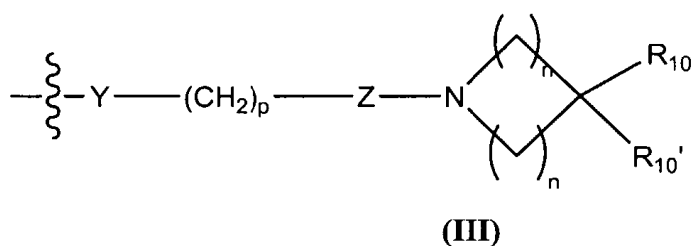


상기 식(II)에서,

Z_1 은 CR_1 또는 N이고, Z_2 는 CR_2 또는 N이고, Z_3 은 CR_3 또는 N이고, 및 Z_4 는 CR_4 또는 N이고, 여기서 Z_1 , Z_2 , Z_3 및 Z_4 중 2개 이하이며;

W_1 은 O, S 또는 NR_5 이고, W_2 와 W_3 중 하나는 N 또는 CR_6 이고, 나머지는 CG이고; W_1 은 NG이고, W_2 는 CR_5 또는 N이고, W_3 은 CR_6 또는 N이고; 또는 W_1 과 W_3 은 N이고 W_2 는 NG이며;

G는 식(III)의 화합물이고:



Y는 O, S, CHOH, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -C(O)-, -OC(O)-, -(O)CO-, -NR₇-, -CH=N-, 또는 생략되며;

p는 1, 2, 3, 4 또는 5이며;

Z는 CR₈R₉ 또는 생략되며;

각 t는 1, 2 또는 3이고;

각 R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 독립적으로 H, 아미노, 하이드록시, 할로 또는 선형 또는 분지형 사슬 C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₆ 헤테로알킬, C₁₋₆ 할로알킬, -CN, -CF₃-OR₁₁, -COR₁₁, -NO₂, -SR₁₁, -NHC(O)R₁, -C(O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₂R₃, -NR₁₁C(O)NR₁₂R₁₃, -SO₂NR₁₂R₁₃, -OC(O)R₁₁, -O(CH₂)_qNR₁₂R₁₃, 또는 -(CH₂)_qNR₁₂R₁₃이고, q는 2 내지 6의 정수이고, 또는 R₁과 R₂는 함께 -NH-N=N-를 형성하거나 또는 R₃과 R₄는 함께 -NH-N=N-을 형성하며;

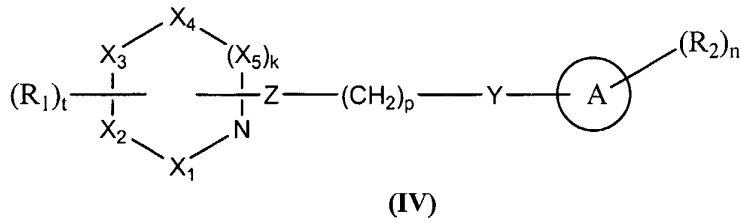
각 R₅, R₆ 및 R₇은 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬; 포르밀; C₃₋₆ 사이클로알킬; 할로 또는 C₁₋₆ 알킬로 선택적으로 치환된 C₅₋₆ 아릴; 또는 할로 또는 C₁₋₆ 알킬로 선택적으로 치환된 C₅₋₆ 헤테로아릴이고; 각 R₈ 및 R₉는 독립적으로 H 또는 선형 또는 분지형 사슬 C₁₋₈ 알킬이며;

R₁₀은 선형 또는 분지형 사슬 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, C₁₋₈ 알킬리덴, C₁₋₈ 알콕시, C₁₋₈ 헤테로알킬, C₁₋₈ 아미노알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₁₋₈ 알콕시카르보닐, C₁₋₈ 하이드록시알콕시, C₁₋₈ 하이드록시알킬, -SH, C₁₋₈ 알킬티오, -O-CH₂-C₅₋₆ 아릴, C₁₋₃ 알킬 또는 할로로 치환된 -C(O)-C₅₋₆ 아릴, C₅₋₆ 아릴, C₅₋₆ 사이클로알킬, C₅₋₆ 헤테로아릴, C₅₋₆ 헤테로사이클로알킬, -NR₁₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(O)NR₁₂R₁₃, -CR₁₁R₁₂R₁₃, -OC(O)R₁₁, -(O)(CH₂)_sNR₁₂R₁₃ 또는 -(CH₂)_sNR₁₂R₁₃이고, s는 2 내지 8의 정수이며;

R₁₀'은 H, 선형 또는 분지형 사슬 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, C₁₋₈ 알킬리덴, C₁₋₈ 알콕시, C₁₋₈ 헤테로알킬, C₁₋₈ 아미노알킬, C₁₋₈ 할로알킬, C₁₋₈ 알콕시카르보닐, C₁₋₈ 하이드록시알콕시, C₁₋₈ 하이드록시알킬, 또는 C₁₋₈ 알킬티오이고; 각 R₁₁은 독립적으로 H, 선형 또는 분지형 사슬 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐, C₂₋₈ 알키닐, C₂₋₈ 헤테로알킬, C₂₋₈ 아미노알킬, C₂₋₈ 할로알킬, C₁₋₈ 알콕시카르보닐, C₂₋₈ 하이드록시알킬, C₁₋₃ 알킬 또는 할로로 치환된 -C(O)-C₅₋₆ 아릴, C₅₋₆ 아릴, C₅₋₆ 헤테로아릴, C₅₋₆ 사이클로알킬, C₅₋₆ 헤테로사이클로알킬, -C(O)NR₁₂R₁₃, -CR₅R₁₂R₁₃, -(CH₂)_tNR₁₂R₁₃이고, t는 2 내지 8의 정수이고; 및

각 R₁₂ 및 R₁₃은 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬; C₃₋₆ 사이클로알킬; 할로 또는 C₁₋₆ 알킬로 선택적으로 치환된 C₅₋₆ 아릴; 또는 할로 또는 C₁₋₆ 알킬로 선택적으로 치환된 C₅₋₆ 헤테로아릴이고; 또는 R₁₂과 R₁₃은 함께 사이클 구조를 형성하고; 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르 또는 프로드럭이다.

일부 구현예에서, 본 발명에 사용되는 화합물은 미국 특허번호 6,528,529에 개시되어 있으며, 식(IV)의 구조를 가진다:



상기 식(IV)에서,

X_1, X_2, X_3, X_4 및 X_5 는 C, N 및 O로부터 선택되며;

k 는 0 또는 1이며;

t 는 0, 1 또는 2이며;

R_1 은 선형 또는 분지형 사슬 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, C_{2-8} 알키닐, C_{1-8} 알킬리텐, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 헤테로알킬, C_{1-8} 아미노알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{1-8} 알콕시카르보닐, C_{1-8} 하이드록시알콕시, C_{1-8} 하이드록시알킬, $--SH$, C_{1-8} 알킬티오, $--O--CH_2--C_{5-6}$ 아릴, 할로 또는 C_{1-3} 알킬로 선택적으로 치환된 $--C(O)--C_{5-6}$ 아릴; N, S 및 O로부터 선택되는 하나 이상의 이종원자를 선택적으로 포함하는 C_{5-6} 아릴 또는 C_{5-6} 사이클로알킬; $--C(O)NR_3R_4$, $--NR_3R_4$, $--NR_3C(O)NR_4R_5$, $--CR_3R_4$, $--OC(O)R_3$, $--(O)(CH_2)_sNR_3R_4$ 또는 $--(CH_2)_sNR_3R_4$ 이고;

R_3, R_4 및 R_5 는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬; N, S 및 O로부터 선택되는 하나 이상의 이종원자를 선택적으로 포함하며 할로 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택된 것으로 치환된 C_{5-6} 아릴; C_{3-6} 사이클로알킬 또는 R_3 와 R_4 는 존재하는 경우 N과 함께 C, N, S 및 O로부터 선택되는 5-6개의 원자를 포함하는 사이클 고리 구조를 형성하며;

s 는 0 내지 8의 정수이며;

A는 각각 N, S 및 O로부터 선택되는 하나 이상의 이종원자를 선택적으로 포함하는 C_{5-12} 아릴 또는 C_{5-7} 사이클로알킬이며;

R_2 는 H, 아미노, 하이드록시, 할로, 또는 선형 또는 분지형 사슬 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 헤테로알킬, C_{1-6} 아미노알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알콕시카르보닐, $--CN$, $--CF_3$, $--OR_3$, $--COR_3$, NO_2 , $--NHR_3$, $--NHC(O)R_3$, $--C(O)NR_3R_4$, $--NR_3R_4$, $--NR_3C(O)NR_4R_5$, $--OC(O)R_3$, $--C(O)R_3R_4$, $--O(CH_2)_qNR_3$, $--CNR_3R_4$ 또는 $--(CH_2)_qNR_3R_4$ 이며;

q 는 1-6의 정수이고;

n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고 $n > 1$ 이면 R_2 기는 동일하거나 다르며;

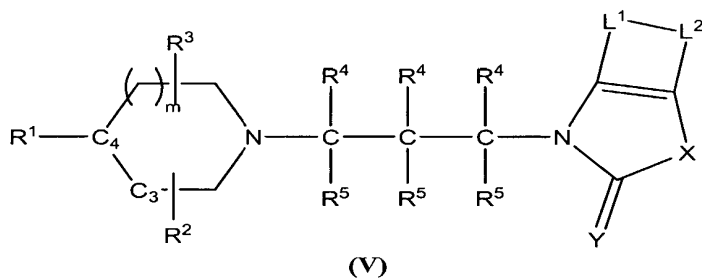
p 는 0 또는 1-5의 정수이며;

Y는 O, S, CHOH, $--NHC(O)--$, $--C(O)NH--$, $--C(O)--$, $--OC(O)--$, NR_7 또는 $--CH=N--$ 이며;

R_7 은 H 또는 C_{1-4} 알킬이거나; 또는 생략되며; 및

Z는 CR_8R_9 이고, R_8 와 R_9 는 독립적으로 H, 및 선형 또는 분지형 사슬 C_{1-8} 알킬로부터 선택되며; 또는 약학적으로 허용 가능한 그것의 염, 에스테르 또는 프로드럭이다.

일부 구현예에서, 본 발명에 이용되는 화합물은 미국 특허 출원번호 10/329,455(공개번호 20030176418)에 개시되어 있으며, 식(V)의 구조를 가진다:



상기 식(V)에서,

R^1 은 선택적으로 치환된 C_{1-6} -알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-6} -알킬리덴, 선택적으로 치환된 C_{2-6} -알케닐, 선택적으로 치환된 C_{2-6} -알키닐, 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ -알킬, 선택적으로 치환된 OC_{2-6} -알케닐, 선택적으로 치환된 $O-C_{2-6}$ -알키닐; 선택적으로 치환된 $S-C_{1-6}$ -알킬, 선택적으로 치환된 $S-C_{2-6}$ -알케닐, 선택적으로 치환된 $S-C_{2-6}$ -알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된 모노라디컬이며;

m 은 0, 1 또는 2이며

C_3-C_4 는 CH_2-CH 또는 $CH=C$ 이거나, 또는 C_4 는 CH 이고 C_3 은 생략되며;

R^2 와 R^3 은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 선택적으로 치환된 OC_{1-6} 알킬, 할로젠, 하이드록시로부터 선택되거나 또는 선택되어 R^2 와 R^3 은 함께 고리 시스템을 형성하며;

각 R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, 선택적으로 치환된 C_{1-6} -알킬, 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ 알킬, 선택적으로 치환된 아릴- C_{1-6} 알킬 및 선택적으로 치환된 아릴헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

L^1 및 L^2 는 독립적으로 $-C(R^6)=(R^7)$, $-C(R^6)=N-$, $-N=C(R^6)-$, $-S-$, $-NH-$ 및 $-O-$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 바이라디컬이며; 상기에서 L^1 및 L^2 중 단지 하나만 $-S-$, $-NH-$ 및 $-O-$ 로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며;

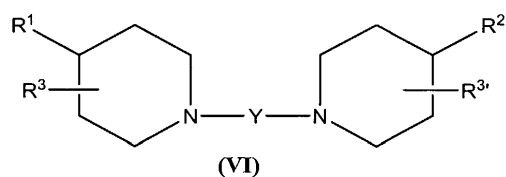
Y 는 O , S 및 H_2 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

X 는 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-$, $-C(R^6)=C(R^7)-$, $-O-C(R^6)(R^7)-$, $C(R^6)(R^7)-O-$, $-S-C(R^6)(R^7)-$, $-C(R^6)(R^7)-S-$, $-N(R^N)-C(R^6)(R^7)-$, $-C(R^6)(R^7)-N(R^N)-$, $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-$, $-O-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-$, $S-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-$, $N(R^N)-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-$, $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-O$, $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-S$, $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-N(R^N)-$, $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)=C(R^7)-$, 및 $-C(R^6)=C(R^7)-C(R^6)(R^7)$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 바이라디컬이며;

R^6 와 R^7 은 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, 니트로, 시아노, $NR^N R^N$, $N(R^N)-C(O)N(R^N)$, 선택적으로 치환된 C_{1-6} -알킬, C_{2-6} -알케닐, C_{2-6} -알키닐, 선택적으로 치환된 $O-C_{1-6}$ -알킬, 선택적으로 치환된 O -아릴, 선택적으로 치환된 $O-C_{2-6}$ -알케닐, 선택적으로 치환된 $O-C_{2-6}$ -알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^N 은 수소 및 선택적으로 치환된 C_{1-6} -알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

일부 양태에서, 본 발명에 이용되는 화합물은 미국 가출원번호 60/432,692에 개시되어 있으며, 식(VI)의 구조를 가진다.



상기 식(VI)에서,

Y은 $(CR^4R^5)_m-Z-C(R^4R^5)_n$ 의 바이라디컬이며;

m+n의 합은 1-7이고;

Z는 $C(R^4R^5)$, $C(O)$, O , $N(R^6)$, S , $O-C(O)$, $N(R^6)C(O)$, $C(O)-O$, 및 P 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, 니트로, NR^6N^6 , 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_{3-8} -사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6} -알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6} -알콕시, 선택적으로 치환된 페녹시, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알케닐 및 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^1 및 R^2 는 독립적으로 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_{3-8} -사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6} -알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6} -알콕시, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알케닐 및 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^3 및 $R^{3'}$ 은 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시, 니트로, NR^6N^6 , 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_{3-8} -사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6} -알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6} -알콕시, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알케닐 및 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^6 및 R^6 은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_{3-8} -사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-6} -알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-6} -알콕시, 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알케닐 및 선택적으로 치환된 C_{2-8} -알키닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

식(VI) 화합물의 화학 구조를 보이는 특정 예들은 도 1에 나타나 있다. 이러한 화합물들의 합성을 도시한 예들을 하기에 기재한다:

1,2-비스((4-(2-옥소벤즈이미다졸린-1-일)피페리딘)에탄(55-LH-4-1A)

4-(2-옥소벤즈이미다졸린-1-일)피페리딘(0.27 g, 1.25 mmol), 1-클로로-2-요오드에탄(95 mg, 0.5 mmol), K_2CO_3 (0.17 g, 1.25 mmol) 및 에탄올(2 mL)을 바이얼에 넣고 하룻밤동안 60 °C에서 교반하였다. 물과 에틸아세테이트를 첨가하고 생성물은 여과 및 건조하여 표제 화합물 113 mg을 수득하였다.

1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.59-1.66 (m, 4H), 2.06-2.15 (m, 4H), 2.27-2.40 (m, 4H), 2.45 (app s, 4H), 2.99-3.06 (m, 4H), 4.07-4.18 (m, 2H), 6.92-7.00 (app s, 6H), 7.16-7.21 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 29.4, 50.9, 53.9, 56.3, 109.3, 109.5, 121.1, 121.1, 129.0, 129.9, 154.4.
LC-MS[M-H] $^+$ 461.4

1,4-비스(4-(2-옥소벤즈이미다졸린-1-일)피페리디노)부탄 트리플루오로아세트레이트(55-LH-25A)

4-(2-옥소벤즈이미다졸린-1-일)피페리딘(1.1 g, 5.0 mmol), 4-브로모-1-부탄올(0.92 mg, 6.0 mmol), K_2CO_3 (0.86 g, 6.25 mmol) 및 에탄올(3 mL)을 바이얼에 넣고 9일간 60 °C에서 교반하였다. 물과 에틸아세트이트를 첨가하고, 유기층을 건조(Na_2SO_4)한 다음, 여과 및 농축하였다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피($[SiO_2, MeOH/EtOAc(1:9)]$ 내 5% NH_4OH)로 정제하여, 추가적인 특징화없이 이후 단계에서 사용되는 4-(4-(2-옥소벤즈이미다졸린-1-일)피페리디노)부탄올(55-LH-10) 0.22 mg을 수득하였다. LC-MS[M-H]⁺ 290.1

55-LH-10(0.22 g, 0.78 mmol), DMSO(66 μ l, 0.93 mmol) 및 디클로로메탄(1 mL) 혼합물을 -78°C로 냉각시켜 0.5시간 동안 혼합하였다. 옥살릴클로라이드(73 μ l, 0.85 mmol)을 첨가하고, 혼합물은 0.5시간 더 -78°C로 유지시켰다. 트리에틸아민(0.54 mL, 3.9 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물은 상온에 도달하도록 두었다. 물과 디클로로메탄을 첨가하여 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세척한 후, 건조(Na_2SO_4), 여과 및 증발하였다. 얻어지는 알데하이드는 메탄올(2.5 mL)에 용해시키고, 4-(2-옥소벤즈이미다졸린-1-일)피페리딘(0.17 g, 0.78 mmol)을 첨가한 다음, HOAc로 pH를 4-5로 적정하였다. 새로 준비한 메탄올(1 mL)중의 $NaCNBH_3$ (54 mg, 0.85 mmol) 용액을 첨가하고, 혼합물은 밤 동안 대기 중 온도에서 교반하였다. 물과 에틸아세트이트를 가하고, 유기층은 건조(Na_2SO_4)한 후, 여과 및 농축하였다. 잔류물은 수성 HCl(1 N)에 용해시킨 후 제조용 HPLC[Luna column (21.2 x 250 mm, 15 μ m C18(2), H_2O 내 0.1% TFA / $CH_3CN/H_2O(8:2)$ 내 0.1% TFA (9:1에서 0:100 농도구배)]로 정제하였다. 순수 화합물은 트리플루오로아세트이트 염(24 mg)으로서, 물에 침

¹H NMR (CD_3OD) δ

1.89-1.96 (m, 4H), 2.06-2.14 (m, 4H), 2.79-2.93 (m, 4H), 3.09-3.32 (m, 8H), 3.73-3.82 (m, 4H),

전되었다. 4.55-4.65 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 6H), 7.28-7.33 (m, 2H); LC-MS[M-H]⁺ 489.2

5-(4-(2-옥소벤즈이미다졸린-1-일)피페리디노)펜탄올 (55-LH-27A)

화합물 55-LH-27은 5-브로모-1-펜탄올(1.0 g, 6.0 mmol)을 이용하여 55-LH-10 제조에 이용된 공정에 따라 제조하였다. 60°C에서 10일 후, 물을 가하고, 생성물은 여과하여 표제 화합물 0.79 g을 수득하였다

¹H NMR (CD_3OD) δ 1.35-1.50 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 4H), 1.70-1.85 (m, 2H),

2.10-2.25 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 4H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.25-4.40 (m, 1H),

7.05-7.15 (m, 3H), 7.35-7.45 (m, 1H); ¹³C NMR (CD_3OD) δ 23.8, 26.5, 28.4, 32.3, 50.7, 53.1, 58.4,

61.6, 109.4, 109.6, 121.0, 121.3, 128.5, 129.1, 155.1; LC-MS[M-H]⁺ 304.3

1,5-비스(4-(2-옥소벤즈이미다졸린-1-일)피페리디노)펜탄 (55-LH-31A)

화합물(55-LH-31A)는 55-LH-27A(0.30 g, 1.0 mmol)을 이용하여 55-LH-25A 제조에 이용된 공정에 따라 제조하였다. 잔류물은 제조용 HPLC[Luna column (21.2 x 250 mm, 15 μ m C18(2), H_2O 내 0.1% TFA / $CH_3CN/H_2O(8:2)$ 내 0.1% TFA (9:1에서 0:100 농도구배)]로 정제하였다. 용매는 증발시키고 잔류물은 물과 디클로로메탄에 용해하였다. 암모늄 하이드록사이드를 pH 10이 되도록 첨가하고, 유기층을 건조(Na_2SO_4)한 후 여과 및 농축하였다. 잔류물은 메탄올에 용해하고, 여기에 트리플루오로아세트산(5 μ l)를 첨가하였다. 트리플루오로아세트이트 염은 제조용 HPLC[Luna column (21.2 x 250 mm, 15 μ m C18(2), H_2O 내 0.1% TFA / CH_3CN/H_2O 내 0.1% TFA (8:2) (9:1에서 0:100 농도구배)]로 정제하였다. 용매는 증발시키고 수용액의 pH가 10이 될 때까지 NH_4OH 를 가하였다. 생성물은 여과 및 건조하여 표제 화합물 47 mg을 회수하였다.

¹H NMR (CD_3OD) δ 1.37-1.46 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 4H), 1.74-1.82 (m, 4H),

2.16-2.25 (m, 4H), 2.44-2.60 (m, 8H), 3.12-3.20 (m, 4H), 4.28-4.38 (m, 2H), 7.02-7.08 (m, 6H),

7.36-7.41 (m, 2H); ¹³C NMR (CD_3OD) δ 25.6, 26.6, 28.4, 50.7, 53.1, 58.3, 109.4, 109.6, 121.0,

121.3, 128.5, 129.1, 155.1; LC-MS[M-H]⁺ 503.1

1,3-비스(4-(2-옥소벤즈이미다졸린-1-일)피페리디노)프로판 (SS-LH-3B)

4-(2-옥소벤즈이미다졸린-1-일)피페리딘(1.09 g, 5 mmol), 1-클로로-3-요오드프로판(250 μ l, 2mmol), K₂CO₃(0.69 g, 5 mmol) 및 에탄올(10 mL)을 바이얼에 넣고, 6일간 60℃에서 교반하였다. 물, 에틸아세테이트 및 메탄올을 첨가하였다. 유기층을 증발시키고, 잔류물은 컬럼 크로마토그래피[(SiO₂, MeOH/EtOAc (1:9)내 5% NH₄OH]와 이후 제조용 HPLC[Luna column (21.2 x 250 mm, 15 μ m C18(2), H₂O내 0.1% TFA / CH₃CN/H₂O(8:2)내 0.1% TFA (9:1에서 0:100 농도구배)]로 정제하였다. 용매는 증발시키고, 수용액의 pH가 10이 될때까지 NH₄OH를 가하였다. 생성물은 여과 및 물로 수세한 후 건조하여 표제 화합물 235 mg을 회수하였다.

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.76-1.88 (m, 6H), 2.20-2.28 (m, 4H), 2.48-2.62 (m, 8H), 3.14-3.22 (m, 4H), 4.28-4.38 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 6H), 7.35-7.40 (m, 2H); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 24.0, 28.4, 50.7, 53.1, 56.3, 109.4, 109.5, 121.1, 121.3, 128.5, 128.2, 155.1; LC-MS[M-H]⁺ 475.4

1,3-비스(1-페닐-4-옥소-1,3,8-트리아자스피로[4,5]데칸-8-일)프로판 (55-LH-4-3A)

1-페닐-1,3,8-트리아자스피로[4,5]데칸-4-원(0.29 g, 1.25 mmol), 1-클로로-3-요오드프로판(0.10 g, 0.5 mmol), K₂CO₃(0.17 g, 1.25 mmol) 및 에탄올(2 mL)을 바이얼에 넣고, 하룻밤동안 60℃에서 교반하였다. 물과 에틸아세테이트를 첨가하였다. 생성물은 여과 및 건조하여 표제 화합물 154 mg을 회수하였다.

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.69-1.83 (m, 6H), 2.43-2.49 (m, 4H), 2.57-2.67 (m, 4H), 2.84-2.90 (m, 8H), 4.68 (s, 4H), 6.82-6.87 (m, 2H), 6.99-7.04 (m, 4H), 7.22-7.27 (m, 4H); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 23.9, 28.8, 49.5, 56.5, 59.4, 59.7, 116.5, 119.4, 128.9, 143.6, 178.2; LC-MS[M-H]⁺ 503.4

3-[4-(2-옥소벤즈이미다졸린-1-일)피페리디노]-1-(4-부틸피페리디노)프로판 (55-LH-11C)

4-(2-옥소벤즈아미다졸린-1-일)피페리딘(0.13 g, 0.6 mmol), 1-클로로-3-요오드프로판(64 μ l, 0.6 mmol), K₂CO₃(0.173 g, 1.25 mmol) 및 에탄올(2 mL)을 바이얼에 넣고 5일간 60℃에서 교반하였다. 4-부틸피페리딘(0.85 g, 0.6 mmol)을 가하고, 혼합물은 2일간 더 60℃에서 교반하였다. 물과 에틸아세테이트를 가하였다. 유기층은 건조(Na₂SO₄), 여과 및 농축하였다. 잔류물은 컬럼 크로마토그래피[(SiO₂, MeOH/에틸아세테이트(1:9) 내 5% NH₄OH], 제조용 LC-MS[Waters symmetry C18(19 x 50 mm, 5 μ m 입자), H₂O내 0.15% TFA / CH₃CN/H₂O(95:5)내 0.15% TFA(9:1에서 0:100로 농도구배)] 및 제조용 HPLC[Luna column (21.2 x 250 mm, 15 μ m C18(2), H₂O내 0.1% TFA / CH₃CN/H₂O(8:2)내 0.1% TFA(9:1에서 0:100로 농도구배)]로 정제하였다. 용매는 증발시키고, 수용액의 pH가 10이 될때까지 NH₄OH를 가하였다. 유기층은 건조(Na₂SO₄), 여과 및 증발시켜, 표제 화합물 11.4 mg을 회수하였다.

¹H NMR (CD₃OD) δ 0.88-0.93 (m, 3H), 1.18-1.34 (m, 9H), 1.68-1.83, (m, 6H), 1.97-2.06 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 2H) 2.38-2.58 (m, 6H), 2.94-3.01 (m, 2H), 3.10-3.17 (m, 2H), 4.26-4.36 (m, 1H), 7.02-7.08 (m, 3H), 7.36-7.39 (m, 1H); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 13.2, 22.8, 23.7, 28.4, 28.9, 29.7, 35.6, 36.2, 50.8, 53.1, 53.9, 56.4, 56.9, 109.4, 109.5, 121.0, 121.3, 128.5, 129.2, 155.1; LC-MS[M-H]⁺ 399.3

1,3-비스(4-부틸피페리디노)프로판 (40-LH-67)

4-부틸피페리딘(0.13 g, 0.9 mmol), 1-클로로-3-요오도프로판($107 \mu\text{l}$, 1.0 mmol), K_2CO_3 (0.35 g, 2.5 mmol) 및 에탄올(4 mL)을 바이얼에 넣고, 하룻밤동안 60°C 에서 교반하였다. 물과 에틸아세테이트를 가하였다. 유기층은 증발시키고, 잔류물은 제조용 LC-MS[Waters symmetry C18(19 x 50 mm, $5 \mu\text{m}$ 입자), H_2O 내 0.15% TFA / $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (95:5)내 0.15% TFA(9:1에서 0:100로 농도구배)]로 정제하여 표제 화합물 6.4 mg을 회수하였다.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.84-1.10 (m, 6H), 1.16-1.32 (m, 18H), 1.62-1.74 (m, 6H), 1.82-1.91 (m, 4H), 2.26-2.32 (m, 4H), 2.86-2.92 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14.3, 23.1, 25.0, 29.3, 32.7, 36.1, 36.6, 54.4, 57.6; LC-MS[M-H] $^+$ 323.4

1,3-Bis[4-(2-옥소벤즈이미다졸린-1-일)피페리디노]-2-프로판올 (55-LH-30B)

4-(2-옥소벤즈이미다졸린-1-일)피페리딘(0.44 g, 2 mmol), 에피클로로하이드린($78 \mu\text{l}$, 1 mmol), K_2CO_3 (0.35 g, 2.5 mmol) 및 에탄올(3 mL)을 바이얼에 넣고, 60°C 에서 19일간 교반하였다. 물을 첨가하고 생성물을 여과한 후, 400 mg을 회수하여 제조용 HPLC[Luna column (21.2 x 250 mm, $15 \mu\text{m}$ C18(2), H_2O 내 0.1% TFA/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (8:2)내 0.1% TFA(9:1에서 0:100로 농도구배)]로 조 생성물중 150 mg을 정제하여 표제 화합물 50 mg을 수득하였다.

^1H NMR (CD_3OD) δ 1.76-1.84 (m, 4H), 2.32-2.66 (m, 12H), 3.20-3.28 (m, 4H), 4.01-4.08 (m, 1H), 4.28-4.38 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 6H), 7.35-7.40 (m, 2H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 28.4, 28.4, 50.7, 53.2, 54.2, 62.6, 65.4, 109.4, 109.5, 121.1, 121.3, 128.5, 128.2, 155.1; LC-MS[M-H] $^+$ 491.0

1,3-비스(4-페닐-1-피페라진일)프로판 (55-LH-15)

4-페닐피페라진($191 \mu\text{l}$, 1.25 mmol), 1-클로로-3-요오도프로판($54 \mu\text{l}$, 0.5 mmol), K_2CO_3 (0.17 g, 1.25 mmol) 및 에탄올(3 mL)을 바이얼에 넣고, 5일간 60°C 에서 교반하였다. 물을 첨가하여 생성물을 여과한 후 건조하여 표제 화합물 145 mg을 수득하였다.

^1H NMR (CD_3OD) δ 1.76-1.86 (m, 2H), 2.44-2.51 (m, 4H), 2.63-2.69 (m, 8H), 3.17-3.22 (m, 8H), 6.81-6.86 (m, 2H), 6.94-6.99 (m, 4H), 7.20-7.26 (m, 4H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 23.4, 49.1, 53.1, 56.5, 116.3, 120.0, 128.9, 151.5; LC-MS[M-H] $^+$ 365.2

1,3-비스(4-(니트로-4-트리플루오로메틸페닐)-1-피페라진일)프로판 (SS-LH-16B)

(4-(니트로-4-트리플루오로메틸페닐)피페라진(0.34 g, 1.25 mmol), 1-클로로-3-요오도프로판($54 \mu\text{l}$, 0.5 mmol), K_2CO_3 (0.17 g, 1.25 mmol) 및 에탄올(3 mL)을 바이얼에 넣고, 5일간 60°C 에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 생성물은 여과 및 건조하였다. 재결정화로(2-프로판올) 표제 화합물 226 mg을 수득하였다.

^1H NMR (CD_3OD) δ 1.74-1.83 (m, 2H), 2.46-2.52 (m, 4H), 2.61-2.66 (m, 8H), 3.18-3.23 (m, 8H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.76-7.79 (m, 2H), 8.04-8.07 (m, 2H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 23.4, 50.4, 52.7, 56.2, 121.3, 121.9, 123.5, 123.8, 129.9, 141.2, 148.0; LC-MS[M-H] $^+$ 591.2

1,3-비스(4-(2-벤조티아졸릴)피페리디노)프로판 (55-LH-46)

(4-(2-벤조티아졸릴)피페리딘(0.15 g, 0.69 mmol), 1-클로로-3-요오도프로판($36 \mu\text{l}$, 0.34 mmol), K_2CO_3 (97 mg, 0.70 mmol) 및 에탄올(2 mL)을 바이얼에 가하고, 5일간 60°C 에서 교반하였다. 물을 가하고, 생성물은 여과 및 건조하여 표제 화합물 138 mg을 회수하였다.

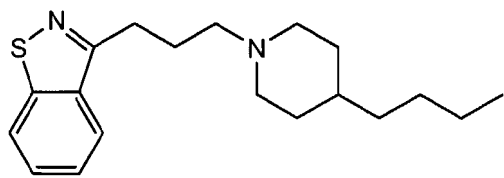
^1H NMR (CD_3OD) δ 1.74-1.84 (m, 2H), 1.90-2.03 (m, 4H), 2.14-2.26 (m, 8H), 2.41-2.48 (m, 4H), 3.04-3.20 (m, 6H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.89-7.96 (m, 4H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 23.632.0, 41.2, 53.2, 56.6, 121.7, 122.0, 125.0, 126.1, 134.4, 152.8, 176.8; LC-MS[M-H] $^+$ 477.1

1,3-비스(4-(2-벤조티아졸릴)피페리딘)-2-프로판올 (55-LH-47)

(4-(2-벤조티아졸릴)피페리딘(0.15 g, 0.69 mmol), 에피클로로하이드린(27 μl , 0.34 mmol), K_2CO_3 (97 mg, 0.70 mmol) 및 에탄올(2 mL)을 바이얼에 가하고, 5일간 60 $^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 물을 가하고, 생성물은 여과 및 건조하여 표제 화합물 140 mg을 회수하였다.

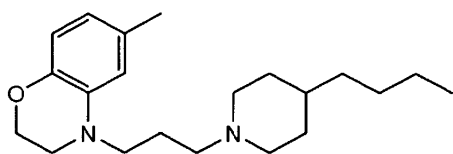
^1H NMR (CD_3OD) δ 1.90-2.05 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 4H), 2.21-2.52 (m, 8H), 3.07-3.18 (m, 6H), 3.96-4.04 (m, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.88-7.96 (m, 4H); ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 32.2, 32.2, 41.2, 53.4, 54.2, 63.2, 65.7, 121.7, 122.0, 125.0, 126.1, 134.4, 152.8, 177.1; LC-MS[M-H] $^+$ 493.1

일부 구현예에서, 본 발명에 이용되는 화합물은 미국 특허번호 6,627,645에 개시된 식(VII)의 화합물:

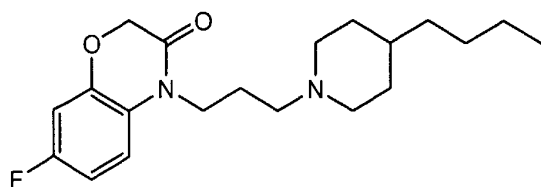


(VII)

및 미국 특허 출원번호 10/329,455(공개번호 20030176418)에 개시된 식 (VIII) 및 (IX)의 화합물을 포함한다:



(VIII)



(IX)

본 발명의 일부 화합물들은 광학 이성체를 포함한, 입체이성체로 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 입체 이성체와 이러한 입체이성체의 라세믹 혼합물 뿐만 아니라 당업계에 공지된 방법에 따라 분리될 수 있는 개별적인 거울상 이성체를 모두 포함한다.

약학적으로 허용가능한 부가 염의 예로는, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 포스페이트, 셀페이트, 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 말레이트, 푸마레이트, 만델레이트 및 옥살레이트와 같은 무기 및 유기 산 부가 염; 소듐 하이드록시 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(TRIS, 트로메탄)과 같이 염기가 있는 무기 및 유기 염기 부가 산이 포함된다.

본 발명의 화합물은 원료(raw chemical)로서 투여할 뿐만 아니라, 약학적으로 사용될 수 있는 조제물로의 화합물 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 약학적으로 허용가능한 담체를 함유한 약학적 조제물의 일부분으로써 투여될 수 있다. 바람직하기로는, 상기 조제물은 특히, 경구 또는 국소 투여될 수 있으며, 정제, 드라그제(dragees), 서방성 로젠제 및 캡슐제, 구강 행균제 및 구강 세척제, 젤, 액상 현탁액, 헤어 린스, 헤어젤, 샴푸와 같이 바람직한 투여 유형으로 사용될 수 있으며, 또한 좌약과 같이 직장으로서 투여가능한 적합한 용액, 및 주사, 국소 또는 경구에 의한 투여에 적합한 용액으로 사용될 수 있는 조제물은, 활성 화합물을 약 0.01 내지 99%로, 바람직하기로는 0.25 내지 75%로 부형제와 함께 포함할 수 있다.

또한 본 발명의 범위내에, 본 발명에 따른 화합물의 약학적으로 허용가능한 무독성 염이 포함된다. 산 부가 염은, 본원의 M1 리셉터 작용제 용액을 하이드로클로린산, 푸마린산, 말렌산, 숙신산 아세트산, 시트르산, 타르타르산, 카르보닌산, 인산, 옥살산 등과 같이 약학적으로 허용가능한 무독성 산 용액과 혼합함으로써, 형성된다. 염기성 염은, 본원의 특정 M1 리셉터 용액을 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 콜린 하이드록사이드, 소듐 카르보네이트, 트리스 등과 같이 약학적으로 허용가능한 무독성 염기 용액과 혼합함으로써 형성된다.

본 발명의 약학적 조성물은 본 발명에 따른 화합물의 이로온 효과를 경험할 수 있는 모든 동물에 투여될 수 있다. 이러한 동물들중 가장 주된 것은 포유류, 예컨대 인간이나, 본 발명을 이에 한정하는 의도는 아니다.

M1 리셉터 작용제 및 그의 약학적 조성물은 의도된 목적을 달성하는 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 예컨대, 투여는 비경구, 피하, 정맥내, 근육내, 복막내, 경피, 구강의, 척수강내, 두개내(intracranial), 비내 또는 국소 경로에 의한 것일 수 있다. 대안적으로 또는 동시에, 투여는 경구 경로에 의한 것일 수 있다. 투여되는 투여량은 수용체의 나이, 건강 및 체중, 병용치료제 종류, 필요하다면 치료 빈도 및 목적한 효과 특성에 의존적일 것이다.

M1 리셉터 작용제의 약학적 조제물은, 예컨대 일반적인 혼합, 과립화, 그라그-제조, 용해 또는 동결건조 공정의 수단으로 공지된 방법으로 제조된다. 따라서, 경구 이용을 위한 약학적 조제물은, 활성 화합물과 고형 부형제간의 혼합, 선택적으로는 상기 수득되는 혼합물의 분쇄 및 바람직하거나 적합하다면 정제 또는 드라제 코어를 수득하기에 적합한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물의 가공에 의해 수득될 수 있다.

특히 적합한 부형제로는 당, 예컨대 락토스, 슈크로스, 만니톨 또는 소르비톨과 같은 충전제, 셀룰로스 조제물 및/또는 칼슘 포스페이트, 예컨대 트리칼슘 포스페이트 또는 칼슘 하이드로젠 포스페이트 뿐만 아니라 전분 페이스트와 같은 결합제, 예컨대 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트(tragacanth), 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐 피롤리돈을 이용한다. 적절한 경우, 분해제(disintegrating agent), 예컨대 전술한 전분류와 또한 카르복시메틸-전분, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천 또는 알기닌산 또는 소듐 알기네이트와 같은 그것의 염을 첨가할 수 있다. 상기 보조제는 유동 조절제(flow-regulating agent) 및 윤활제, 예컨대, 실리카, 탈크, 스테아린산 또는 마그네슘 스테아레이트 또는 칼슘 스테아레이트와 같은 그것의 염, 및/또는 폴리에틸렌 글리콜이 있다. 드라제 코어는 적절한 경우 위산에 내성을 나타내는 적절한 코팅제와 함께 제공된다. 이러한 목적에 있어서, 농축된 당용액을 사용할 수 있으며, 이는 검 아라빅, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 티타늄 다이옥사이드, 락커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 선택적으로 포함할 수 있다. 위산에 내성을 가지는 코팅제를 생산하기 위해, 아세틸셀룰로스 프탈레이트 또는 하이드록시프로피메틸-셀룰로스 프탈레이트와 같이 적합한 셀룰로스 조제물 용액이 사용된다. 염색 물질 또는 색소는, 예컨대 활성 화합물 투약의 조합을 판별하거나 또는 특정화하기 위해, 정제 또는 드라그제 코팅제에 첨가될 수 있다.

경구로 사용될 수 있는 그의 약학적 조제물은, 젤라틴으로 제조된 원터치 피팅 캡슐제(push-fit capsule)와 젤라틴과 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 제조된 연질, 봉합 캡슐제를 포함한다. 상기 원터치 피팅 캡슐은, 락토스와 같은 충전제, 전분류와 같은 결합제 및/또는 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및 선택적으로는 안정화제가 혼합될 수 있는 과립 형태로, 상기 활성 화합물을 포함할 수 있다. 연질 캡슐제에서, 활성 화합물은 적합한 액체 예컨대 지방 오일 또는 액체 파라핀에 용해 또는 현탁된다. 또한 안정화제가 첨가될 수 있다.

직장으로 사용될 수 있는 가능한 약학적 조제물은, 예컨대 관장제 또는 좌제를 포함하며, 이들은 1종 이상의 활성 화합물과 좌제 베이스와의 조합 형태로 이루어져 있다. 적합한 좌제 베이스로는, 예컨대, 천연 또는 합성 트리글리세라이드 또는 파라핀 하이드로카르본이 있다. 또한, 활성 화합물과 베이스의 조합으로 구성된 직장용 젤라틴 캡슐을 사용할 수 있다. 가능한 베이스 물질로는, 예컨대 액체 트리글리세라이드, 폴리에틸렌 글리콜 또는 파라핀 하이드로카르본을 포함한다.

비경구 투여에 적합한 제형으로는, 수용성 형태, 예컨대 수용성 염 및 알칼라인 용액내의 활성 화합물 수용액이 있다. 또한, 활성 화합물 현탁액은 적합한 오일성 주사 현탁액으로서 투여될 수 있다. 적합한 친지성 용매 또는 비히클로는, 지방 오일, 예컨대 참깨 오일 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드 또는 폴리에틸렌 글리콜-400(상기 화합물은 PEG400에 가용성이다)을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점성을 증가시키는 특정 물질을 포함할 수 있으며, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 및/또는 텍스트란을 포함한다. 선택적으로 상기 현탁액은 안정화제를 포함할 수 있다.

본 발명의 범위에 포함되는 조성물은, 본원에 기재된 화합물이 의도한 목적을 성취하기에 효과적인 함량으로 함유된 모든 조성물을 포함한다. 개개인에 따라 차이가 있지만, 각 성분의 최적 유효량 범위는 당업계내에 포함된다. 전형적으로, 화합물은 포유류에, 예컨대 인간에 1일당 처리되는 포유류 체중의 0.0025 내지 50 mg/kg의 투여량으로 경구로 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 동량으로 투여될 수 있다. 바람직하기로는 약 0.01 내지 10 mg/kg가 경구 투여된다. 근육내 주사시, 투여량은 일반적으로 경구 투여량의 절반이다.

경구 단위 투여량은, 화합물 약 0.01 내지 약 50 mg, 바람직하기로는 약 0.1 내지 약 10 mg을 포함할 수 있다. 경구 단위 투여량은, 약 0.1 내지 약 10, 일반적으로는 약 0.25 내지 약 50 mg의 화합물 또는 그것의 용매 화합물을, 각각 포함하는 1정 이상의 정제로서, 매일 1회 이상 투여될 수 있다.

국소 제형에서, 상기 화합물은 담체 1 g 당 약 0.01 내지 100 mg의 농도로 존재할 수 있다. 바람직한 예로서, 상기 화합물은 약 0.07 - 1.0 mg/ml, 더 바람직하기로는 약 0.1 - 0.5 mg/ml, 가장 바람직하기로는 약 0.4 mg/ml의 농도로 존재한다.

도면의 간단한 설명

도 1은 식 (VI) 화합물의 화학적 구조에이다.

도 2는 좌골 부분 절착 후 촉각 민감성에 대한 식 (IX) 화합물의 처리 효과를 나타낸 것이다.

도 3은 좌골 부분 절착 후 촉각 민감성에 대한 식 (IX) 화합물의 i. c. v. 투여 효과를 나타낸 것이다.

실시예

아래 실시예들은 당업자에게 본 발명의 제조 및 사용방법에 대한 완전한 개시 및 설명을 제공하기 위해 나타내기 위한 것일 뿐, 본 발명자가 발명으로 간주하는 것의 범위를 제한하거나 또는 아래 실험이 전부이거나 단지 실험 실시를 나타내기 위한 것은 아니다.

실시예 1

실질적으로 미국 특허번호 5,707,798, 5,912,132 및 5,955,281에 개시된 리셉터 기능 분석, 리셉터 선별 및 증폭기술(R-SAT)을 사용하여, 공지 및 신규 무스카린 작용제의 약리학적 특성을 조사하였다. 이에, 잔노멜린(xanomeline), 옥소트레모린(oxotremorine), 밀라멜린(milameline) 및 식 VII, VIII 및 IX의 화합물들을 테스트하였다.

가장 중요한 리셉터 M(1) 및 M(2) 무스카린 리셉터 서브타입과 이러한 물질 각각의 교차를 위해, 본 실험에서는 분자적 프로파일 또는 핑거프린트(fingerprint)를 제공한다. 표 1에서 확인될 수 있는 바와 같이, 3종의 대조 물질들 잔노멜린, 옥소트레모린 및 밀라멜린들은 M(1) 및 M(2) 리셉터 서브타입 모두에 강력하고 효과적인 완전 작용제이다. 이와는 반대로, 식 VII, VIII 및 IX의 화합물들은 강력하고 효과적인 M(1)작용제이고, M(2) 리셉터에 대해선 약한 부분 작용제이다.

표 1: R-SAT 분석 및 설치류의 통증 모델에서의 ACADIA's M (1) 작용제와 무스카린 대조 작용제의 비교

화합물	M1		M2		급성 통증	항-통각과민증	항-이질통증
	pEC50	효능%	pEC50	효능%			
잔노멜린	7.2	121.0	6.5	109.0	10.0	10.0	10.0
옥소트레모린	7.2	91.0	7.8	104.0	0.3	0.3	0.3
밀라멜린	6.4	90.0	6.2	110.0	1.0	0.3	0.3
식(VII)	7.1	85.0	5.9	36.0	NA	10.0	10.0
식(VIII)	7.7	81.0	6.3	39.0	NA	10.0	30.0
식(IX)	7.5	79.0	6.3	48.0	NA	10.0	17.8

효능%는 카르바콜(carbachol)에 상대적이다.

NA = 가장 높은 테스트 투여량 30 mg/kg에서 활성이 아님.

모든 생체내 결과들은 최소 유효 투여량 mg/kg으로 나타낸다.

CCI/온도 통각과민증

0.9% 식염수 6.8 ml에 용해시킨 1.6 ml 케타민(100 mg/ml) 및 1.6 ml 자일라진(100 mg/ml) 조합물 0.1 ml/100 g을 이용하여 무균 및 가온 조건하에서 랫을 마취시켰다. 좌측 사두근을 면도하고, 요오도 용액으로 철저히 세척하였다. 좌골 신경을 좌골 삼분지 말단에 좌골 절흔 정도로 노출시켰다. 신경은 신경 자체의 외상을 입히지 않고 근원 근육 및 연결 조직으로부터 조심스럽게 분리하였다. 4-0 크롬 거트 봉합사를 이용하여, 4개의 세미-루즈 봉합사로 가장 가까운 레벨에서 시작하여 약 1 mm 떨어진 좌골 절흔, 및 좌골 삼분지에 인접한 끝부분까지 동여매었다. 약간의 경련이 동물의 왼쪽 발 또는 신경을 둘러싼 근육조직에서 관찰될 때까지 확대경을 이용하여 봉합사를 팽팽하게 하였다. 근육 절개 부위는 4-0 실크 봉합사로 봉하였고, 피부는 상처 클립으로 고정하였다. 동물이 마취에서 완전히 깨어날때까지 면밀히 관찰하였다. 외과 처치는 통각과민증과 이질통증 실험에서 동일하였다.

통각과민증 테스트에서, 랫을 색 플라스틱 박스에서 투명한 유리 상위의, $31 \pm 1^\circ\text{C}$ 로 유지된 온도가 조절된 층에 두었다. 상기 층은 포컬 라디언트 열원(할로겐 프로젝션 램프 CXL/CXP, 50 W, 8v, USHIO, Tokyo)을 포함한다. 열원은 유리 하위에서 이동가능하였고, 랫 뒷다리의 발바닥 표면 밑에 위치시킬 수 있는 약 3 mm 직경의 라디언트 빔을 가지고 있다.

테스트를 개시하기 위해, 랫은 색 박스안에 두었고, 10-20분간 새로운 환경에 순응하도록 하였다. 라디언트 열원은 이후 뒷다리의 발바닥 아래에 위치시켰다. 열원 활성화시, 타이머를 동시에 작동시켰다. 뒷 다리의 반사 작용이 있을때, 운동 감각으로 타이머 중지 및 열원 불활성을 활성화하였다. 열원을 조정하여 무손상 동물에 대한 평균 반응 지연시간은 20초 이하로 하였다. 각각의 랫에서 좌측 뒷다리 후부의 발바닥에 대한, 전조작 베이스라인 지연시간을 2일간 3 내지 4회 측정하였다. 처리하기 전 및 후에 2 내지 3회 좌측 조작후 베이스라인 지연(left postoperative baseline latency)을 측정하였다. 조작후 2일 및 4일에 측정한 결과, 통증과민도의 정도가 가장 높았으며, 따라서, 본 분석에 활용하였다. 각 동물을 각 테스트에서 적어도 48시간동안 2회 테스트하였다.

온도 통각과민증은, 온도 자극에 대해 발 움츠림 발생 지연시간 감소로 입증된 바와 같이, 외과적으로 처리한 좌측 다리에서 발생되었다. 최대 통각과민증은 조작후 2일 에서 4일간 발생되었다. 외과적으로 처리한 좌측부의 발 움츠림 발생 지연시간은 외과처치후 5 내지 12일간에 걸쳐 점자 베이스라인 레벨로 돌아왔다. 외과적으로 처리하지 않은 우측 다리는, 12일간의 유사한 다리 움츠림 지연 실험에서 입증된 바와 같이, 조작에 현저하게 영향을 받지 않았다.

각 군에 대한 비히클 투여는 온도 통각과민증을 변이시키지 못하였다. 대조적으로, 무스카린 대조 작용제는, 투여 의존적으로 온도 통각과민증을 역위시켰다(표 1). 잔노멜린은 온도 통각과민증을 역위시켰다 [$F(2,15)=57.43$, $p < 0.001$]. 두넷의 포스트-훅 비교(Dunnett's post-hoc comparison)에서, 잔노멜린은 비히클에 상대적인 3 mg/kg ($p > 0.05$)이 아닌 10 mg/kg($p < 0.001$)에서 온도 통각과민증을 역위시켰다. 옥소트레모린 역시 온도 통각과민증을 역위시켰다 [$F(2,11)=13.74$, $p=0.0018$]. 포스트-훅 비교로, 옥소트레모린을 1 mg/kg(18.468 ± 1.532 s; $p < 0.001$) 및 0.3 mg/kg(13.683 s ± 1.36 ; $p < 0.05$)로 투여한 후, 발 움츠림 발생 지연시간은 비히클과 통계적으로 상이하다는 것인 입증되었다. 유의할만한 항-통각과민증, 역시 밀라멜린 [$F(2,14)=106.9$, $p < 0.0001$]을 1 mg/kg ($p < 0.001$) 및 0.3 mg/kg (p

< 0.0001) 투여시 관찰되었으며, 발 움츠림 발생 지연시간이 현저히 증가하였다. 본 비교에서, 모르핀 [$F(3,20)=15.55$, $p < 0.0001$]은, 투여량 1 mg/kg($16.856 \text{ s} \pm 1.05$, $p < 0.01$) 및 3 mg/kg($16.817 \text{ s} \pm 1.6$, $p < 0.01$)에서 현저한 항-통각과민증을 유발하였다.

무스카린 대조 물질들처럼, 식 VII, VIII 및 IX의 화합물은 투여량 의존적으로 온도 통각과민증을 역위시켰다: 식 VII, $F(4,29)=13.2$, $p < 0.0001$; 식 VIII, $F(2,23)=6.066$, $p=0.0041$; 식 IX, [$F(4,24)=14.51$, $p < 0.0001$]. 두넷의 포스트-혹 비교에서, 식 VII, VIII 및 IX의 화합물은 10 mg/kg ($p < 0.001$) 수준에서 온도 통각과민증을 역위시키는 것으로 확인되었다.

CCI/축각 이질통증

CCI 처치후 유의적인 기계적 이질통증의 개시 및 지속은 약 10-14일이었고, 약 2달 계속되었다. 이러한 이질통증 기간(time frame)내에 각 특정 이질통증 실험시, 약물 투여 전 및 후 측정은, $\log(10^*$ 모발을 구부리는데 필요한 힘, mg)로 표시되고 2-26 g(#s 4.31-5.46)의 범위를 가지는, 7가닥의 본 프레이(von Frey) 모발로 실시하였다. 각 모발은 좌측 상치 난 발바닥 중간에 수직으로 두고, 약간의 구부림을 초래하기에 충분한 힘을 가하여 누르고, 가장 가는 수치의 모발에서 시작해서 가장 두꺼운 모발까지 약 6-8초간 가하였다. 상치난 다리가 심하게 움츠러들때를 양성 반응으로 기록하였고, 이러한 반응은 그 다음 가장 두꺼운 수치의 모발로 동일한 반응을 테스트하여 양성으로 확정하였다. 반응이 2회 관찰되면 이를 수치로 인정하였다. 반응없이 최대 g 힘 26에 이르는 경우, 이는 이질통증 행동에 대한 역치 범위로 간주하고 수치를 기록하였다. 외과처치후 베이스라인이 6 g 이하로 측정되면, 동물은 이질통증 상태인 것으로 간주하였다. 2일간의 베이스라인 측정은 1일당 1라운드 테스트로 실시하였다. 약물 테스트를 실시한 날에 베이스라인 측정 1라운드를 하였고, 적절한 전처리 리를 i.p.로 투여하고, 2라운드 측정을 기록하였다. 각 동물은 여러가지 실험에 사용하고, 실험당 1회 처리하고 실험들 사이에 적절한 세정 기간을 두었다.

유의할만한 축각 이질통증은 8일째에 촉발되었고, 외과처치후 35일간 지속되었다. 무스카린 작용제를 상기 외과처치 시기에 처리한 후, 축각 반응성을 조사하였다. 비히클 처리군에서의 손상후 전처리 수치는, 베이스라인, [$F(2,95)=1.275$, $p > 0.05$]과 통계적으로 유의성이 없었다. 3종의 무스카린 대조 작용제 역시 투여량 의존적으로 축각 이질통증을 역위시켰다. 잔노멜린은 투여량 10.0 및 30 mg/kg ($p < 0.01$) 수준에서 축각 이질통증 [$F(3,22)=12.58$, $p < .0001$]을 역위시켰다. 옥소트레모린 또한 0.3 mg/kg ($p < 0.05$) 및 1 mg/kg ($p < 0.01$) 투여량 수준에서 축각 이질통증 [$F(3,19)=32.49$, $p < 0.0001$]을 역위시켰다. CI-979의 결과는 그외 무스카린 작용제에서 관찰된 바와 [$F(2,14)=24.38$, $p < 0.0001$] 유사하였다. CI-979는 0.3 mg/kg($p < 0.05$) 및 1 mg/kg($p < 0.01$) 투여량에서 축각 역치를 증가시켰다. 모르핀은 상기한 무스카린 작용제와 유사한 방식으로 항-이질통증을 도출하였다 [$F(2,17)=6.257$, $p=0.0106$].

또한, 무스카린 대조 물질과 유사하게, 식 VII, VIII 및 IX의 화합물들은 투여량 의존적으로 축각 이질통증을 역위시켰다: 식 VII, $F(3,20)=29.11$, $p < 0.0001$; 식 VIII, $F(3,23)=11.764$, $p < 0.0001$; 식 IX, $F(4,28)=7.569$, $p=0.0004$. 두넷의 포스트-혹 비교로, 식 VII는 10 mg/kg ($p < 0.001$) 수준에서 축각 이질통증을 역위시켰고, 식 VIII은 30 mg/kg ($p=0.08$) 수준에서 축각 이질통증을 역위시켰고, 식 IX는 17.8 mg/kg ($p < 0.001$) 수준에서 축각 이질통증을 역위시켰다.

급성 온도 무통각

물에 열을 가하여 핫 플레이트를 조절하는 프로브를 이용하여 $55^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 로 유지시켰다. 약 200 g - 250 g의 암컷 랫을 플라스틱 랫 고정대에 두고 고정대에서 이동시키는 행위에 미리 순응시켰다. 실험 실시날에, 각 랫을 실험 실시 1분전에 고정대에 두었다. 타이머를 작동시키면서 약 1 인치의 꼬리를 물에 잠기게 하였다. 꼬리가 물에서 완전히 나오면 타이머를 중지시키고, 시간을 기록하였다. 동물이 10초간 무반응인 경우, 실험자는 가온된 물에서 꼬리를 꺼내고 이를 최고 수치로 기록하였다. 1라운드의 베이스라인 측정을 실시하였다. 테스트 화합물을 투여하고, 적절한 전처리 시간 후 상기 과정을 반복하였다. 각 동물은 여러가지 실험에 사용하였으며, 실험마다 1회 처리하였고 실험들간에 적어도 48시간의 적절한 세정 시기를 두었다. 급성 통증에 대한 테스트 화합물들의 효과는 표 1에 나타내었다. 꼬리 움츠림 지연 시간의 전처리 베이스라인 평균은, $2.281 \text{ s} \pm 0.25$ 였다. 비히클 투여시 꼬리 움츠림 지연 시간은 변화하지 않았으며, 평균 지연시간은 $3.16 \text{ s} \pm 0.21$ 이었다. 잔노멜린 [$F(2,16)=4.952$, $p < 0.05$], 옥소트레모린 [$F(2,17)=20.50$, $p < 0.05$] 및 밀라멜린 [$F(2,17)=19.25$, $p < 0.05$]은 유의적인 항통각을 형성하였다. 잔노멜린은 단지 10.0 mg/kg 투여량에서만, 옥소트레모린은 0.3 mg/kg 및 1.0 mg/kg 투여량에서만, 그리고 밀라멜린은 1.0 mg/kg 투여량에서만 활성이었다. 모르핀 [$F(3,23)=5.903$, $p < 0.01$]은 10 mg/kg 투여량에서 항통각성을 나타내었다.

즉, 식 VII, VIII 및 IX의 화합물들은 급성 온도 통증을 경감시키는데 활성적이지 않은 것으로 확인되었다(표 1). 따라서, 식 VII, VIII 및 IX의 화합물들은 만성 신경병증성 통증을 역위시키지만, 급성 항통각성을 나타내진 않는다.

실시예 2

무스카린 부작용

테스트한 모든 무스카린 리셉터에 대한 대조 작용제들은 표 2에 나타난 바와 같이 콜린성 부작용을 발생시켰다. 각 투여량에서 각각의 부작용을 나타내는 동물의 수를 테스트 동물의 수(N)와 비교하여 나타내었다. 잔노멜린은 투여량 30 mg/kg 수준에서, 모든 테스트 동물에서 설사증, 타액분비 및 기면현상을 발생시켰으며, 투여량 10 mg/kg 미만에서는 테스트 동물 11마리 중 2마리에서만 설사증을 발생시켰다. 옥소트레모린은 투여량 1 mg/kg 수준에서, 대다수의 랫에서 5가지의 무스카린 부작용을 발생시켰으며, 0.3 mg/kg 에서는 단지 설사증, 타액분비 및 기면만을 유발하였다. 밀라멜린은 옥소트레모린과 유사하게 1 mg/kg 수준에서, 경련을 제외한 총 4가지의 부작용을 발생시켰으며, 0.3 mg/kg 미만에서는 주로 설사증을 유발하였다. 이와는 반대로, 식 VII, VIII 또는 IX의 화합물들 어느 것도 3.0 mg/kg 내지 30 mg/kg의 투여량에서는 부작용을 발생시키지 않았다. 따라서, 무스카린 대조 작용제들은 통증 모델에 효능을 발생시키는데 요구되는 유사 수준의 투여량에서 극심한 무스카린 매개성 부작용을 발생시키지 않지만, 식 VII, VIII 및 IX의 화합물들은 신경병증성 통증 모델에 유효한 투여량에서는 이러한 부작용을 발생시키지 않는다.

표 2: 무스카린 대조 작용제의 부작용 양상

화합물	N	설사증	타액분비	경련	크로모다시레아(Chromodacchya)	기면
잔노멜린						
3 mg/kg	6	0	0	0	0	0
10 mg/kg	11	2	0	0	0	0
30 mg/kg	6	6	6	0	0	6
옥소트레모린						
0.1 mg/kg	12	1	0	0	0	0
0.3 mg/kg	15	7	9	0	2	0
1 mg/kg	21	18	16	6	8	18
밀라멜린						
0.1 mg/kg	6	0	0	0	0	0
0.3 mg/kg	16	9	1	0	0	0
1 mg/kg	16	15	9	0	13	16
비히클	32	0	0	0	0	0

실시예 3

좌골 부분 결찰(Partial Sciatic Ligation)(PSL) 수술/측각 이질통증

수컷 마우스(C57BL/6)를 무균 및 가온 조건하에서 1% 이소플루란(1 Lpm) 흡입 마취제로 마취시켰다. 좌측 사두근을 면도하고, 요오드 용액으로 철저하게 세척하였다. 좌골 신경을 좌골 삼분지 말단에 좌골 절흔 수준으로 노출하였다. 신경은 신경 자체에 외상을 입히지 않게 근원 근육 및 연결 조직으로부터 조심스럽게 분리하였다. 필요한 경우, 멸균 식염수를 노출된 조직에 가하여 건조를 예방하였다. 10-0 폴리프로필렌 블루 모노필라멘트 봉합사를 이용하여, 좌골 절흔 말단으로 좌골 신경을 직접 관통시켰고, 결찰하여 좌골 신경 1/3 내지 1/2를 막았다. 약간의 경련이 동물의 왼쪽 다리에서 관찰될 때까지 확대경을 이용하여 결찰을 단단하게 하였다. 근육 절개 부위는 필요한 경우 7-0 폴리프로필렌 봉합사로 봉하였고 피부는 상처 클립으로 고정하였다. 조작후 부프레넥스(buprenex)를 0.075 mg/kg을 SC로 투여하였다. 마취에서 완전히 깬 때까지 면밀히 관찰하였다.

PSL 외과처치후, 유의할만한 측각 이질통증 개시는 약 4-6일에 시작되며, 약 한달간 지속된다. 상기 이질통증 기간내 각 이질통증 특이 실험에서, 약물 투여 전 및 후 측정은, $\log(10 \times \text{모발을 구부리는데 필요한 힘, mg})$ 로 표시되고 0.07-4 g(#s 4.31-5.46)의 범위를 가지는, 8가닥의 본 프레이(von Frey) 모발로 실시하였다. 각 모발은 좌측 상처난 발바닥 중간에 수직으로 두어 약간의 구부림을 초래하기에 충분한 힘을 가하여 누르고, 가장 가는 수치의 모발에서 시작해서 가장 두꺼운 모발까지 약 6-8초간 가하였다. 상처난 다리가 심하게 움츠러들때를 양성 반응으로 기록하였고, 이러한 반응은 다음으로 가장 두꺼운 수치의 모발로 테스트에서의 동일한 반응을 양성으로 검증하였다. 반응이 2회 관찰되면 초기 행동 반응을 발생시키는 수치로 인정하였다. 반응없이 최대 g 힘 10에 이르는 경우, 이는 이질통증 행동에 대한 역치 범위로 간주하

고 수치를 기록하였다. 동물들은 외과처치후 베이스라인이 외과처치전 베이스라인에 -60%에 해당되는 경우, 이질통증 상태인 것으로 간주하였다. 2일간의 베이스라인 측정은 1일당 1라운드 테스트로 실시하였다. 약물 테스트를 실시한 날에 베이스라인 측정 r을 1라운드로 하였고, 전처리는 i.p. 또는 sc.로 투여하고, 2라운드를 측정 및 기록하였다. 각 동물은 여러 가지 실험에 사용하고, 실험당 1회 처리하고 실험들 사이에 적절한 세척 기간을 두었다.

무스카린 M(1) 리셉터 낮아아웃(knockout)(KO) 마우스는 외과처치전 촉각 민감성($t=1.094$, $df=15$, $p=0.2913$)이나 또는 외과처치 후 이질통증($t=0.2338$, $df=15$, $p=0.8183$)에 있어서, 천연형(WT)와 상이하지 않았다. M(1) KO($t=5.765$, $df=7$, $p=0.0007$)와 WT($t=3.551$, $df=8$, $p=0.0075$) 마우스 모두 PSL 외과 처치후 왕성한 촉각 이질통증을 발생시켰다. 그러나, 식 IX의 화합물은 30 mg/kg 수준에서 WT 마우스의 촉각 이질통증을 현저하게 경감시켰으나, M(1) KO 마우스에서는 효과가 전혀 없었으며, 이는 신경병증성 통증에서의 M(1) 리셉터의 생체내 역할을 입증하는 것이다. 외과 처치전(Pre-PSL) 및 외과 처치후(PSL) 대조군의 촉각 민감성을, 식 IX의 화합물을 천연형(+ / +) 및 M(1) 리셉터 낮아아웃(- / -) 마우스에 처리한 후의 민감성과 비교하여, 도 2에 나타내었다.

또한 도 3에 나타난 바와 같이, 식 IX의 화합물은 측실내(i.e.v.) 투여후 PSL 신경병증성 손상이 있는 마우스의 촉각 이질통증을 현저하게 역위시키며, 이는 척수상 작용 기작을 제시하며 M(1) 리셉터 분배와 일치된다.

인용문헌들

Bartolini A., Ghelardini C., Fantetti L., Malcangio M., Malmberg-Aiello P., Giotti A. Role of muscarinic receptor subtypes in central antinociception. *Br. J. Pharmacol.* 105: 77-82,1992.

Brodie M. S. and Proudfit H. K. Hypoalgesia induced by the local injection of carbachol into the nucleus raphe magnus. *Brain Research* 291: 337-342,1984.

Capone F., Aloisi A. M., Carli G., Sacerdote P., Pavone F. Oxotremorine- induced modifications of the behavioral and neuroendocrine responses to formalin pain in male rats. *Brain Res.* 830: 292-300,1999.

Duttaroy A, Gomeza J, Gan JW, Siddiqui N, Basile AS, Harman WD, Smith PL, Felder CC, Levey AI, Wess J. Evaluation of muscarinic agonist-induced analgesia in muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Mol. Pharmacol.* 62: 1084-93,2002.

Hartvig P., Gillberg P. G., Gordh T. Jr., Post C. Cholinergic mechanisms in pain and analgesia. *Trends Pharmacol. Sci. Dec. Suppl.* : 75-79,1989.

Hwang J. -H., Hwang K. -S., Leem J. -K., Park P. -H., Han S. -M., Lee D. -M. The antiallodynic effects of intrathecal cholinesterase inhibitors in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology* 90: 492-494,1999.

Lee E. J., Sim J. Y., Park J. Y., Hwang J. H., Park P. H., Han S. M. Intrathecal carbachol and clonidine produce a synergistic antiallodynic effect in rats with a nerve ligation injury. *Can J Anaesth* 49 : 178-84,2002.

Naguib M. and Yaksh T. L. Characterization of muscarinic receptor subtypes that mediate antinociception in the rat spinal cord. *Anesth. Analg.* 85: 847-853,1997.

Pedigo N. W., Dewey W. L. and Harris L. S. Determination and characterization of the antinociceptive activity if intraventricularly administered acetylcholine in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 193: 845-852,1975.

Prezewlocka B., Mika J., Capone F., Machelska H., Pavone F. Intrathecal oxotremorine affects formalin-induced behavior and spinal nitric oxide synthase immunoreactivity in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 62: 531-536,1999.

Shannon H. E., Womer D. E., Bymaster F. P., Calligaro D. O., DeLapp N. C., Mitch C. H., Ward J. S., Whitesitt C. A., Swedberg M. D. B., Sheardown M. J., Fink-Jensen A., Olesen P. H., Rimvall K., Sauerberg P. In vivo pharmacology of butylthio [2.2. 2.] (LY297802/NNC11- 1053), an orally acting antinociceptive muscarinic agonist. *Life Sci.* 60 : 969-976,1997.

Sheardown M. J., Shannon H. E., Swedberg M. D. B., Suzdak P. D., Bymaster F. P., Olesen P. H., Mitch C. H., Ward J. S., Sauerberg P. M1 receptor agonist activity is not a requirement for muscarinic antinociception. J. Pharmacol. Exp. Ther. 281: 868-875, 1997.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

치료가 필요한 개체를 확인하는 단계; 및

M(1) 리셉터 서브타입을 선택적으로 활성화시키는 1종 이상의 화합물의 유효량을 상기 개체에 제공하여, 1종 이상의 신경병증성 통증 증상을 경감시키는 단계;

를 포함하는, 신경병증성 통증의 치료 방법.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 상기 개체는 통각과민증(hyperalgesia)을 보이는 것을 특징으로 하는, 신경병증성 통증의 치료 방법.

청구항 3.

제 1항에 있어서, 상기 개체는 이질통증(allodynia) 증상을 보이는 것을 특징으로 하는, 신경병증성 통증의 치료 방법.

청구항 4.

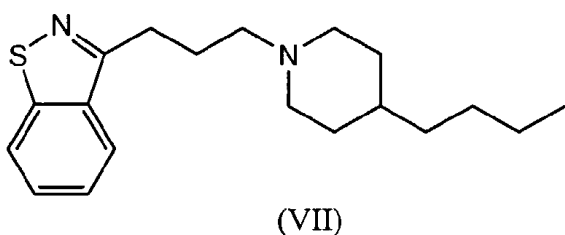
제 1항에 있어서, 상기 신경병증성 통증은 당뇨병, 바이러스 감염, 과민성 대장 증후군, 절개수술(amputation), 암 또는 화학적 손상인 것을 특징으로 하는, 신경병증성 통증의 치료 방법.

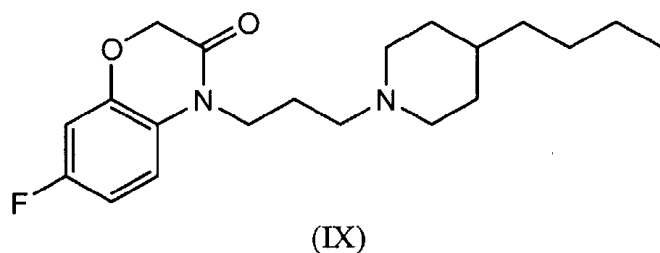
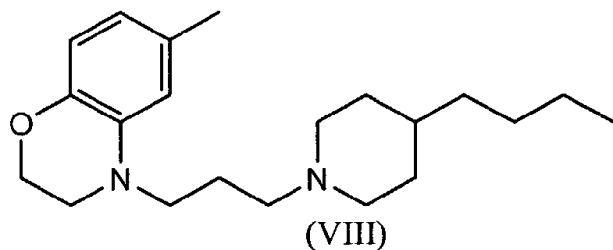
청구항 5.

제 1항에 있어서, 상기 M(1) 리셉터 서브타입을 선택적으로 활성화시키는 1종 이상의 화합물은 급성 통증을 경감시키지 않는 것을 특징으로 하는, 신경병증성 통증의 치료 방법.

청구항 6.

제 1항에 있어서, 상기 화합물은 식 VII, VIII, 및 IX의 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 신경병증성 통증의 치료 방법:





청구항 7.

1종 이상의 무스카린 리셉터 테스트 화합물을 개체에 제공하는 단계; 및

상기 1종 이상의 테스트 화합물이 상기 개체에서 통각과민증 또는 이질통증 증상을 감소시키는지를 판별하는 단계;

를 포함하는, 통각과민증 또는 이질통증 경감 화합물의 판별방법.

청구항 8.

제 7항에 있어서, 상기 1종 이상의 테스트 화합물은 M(2) 또는 M(3) 리셉터가 아니라 M(1) 또는 M(4)에 대해 선택적인 것을 특징으로 하는, 통각과민증 또는 이질통증 경감 화합물의 판별방법.

청구항 9.

제 7항에 있어서, 상기 1종 이상의 테스트 화합물은 M(1) 리셉터에 선택적인 것을 특징으로 하는, 통각과민증 또는 이질통증 경감 화합물의 판별방법..

청구항 10.

제 7항에 있어서, 상기 통각과민증은 온도 통각과민증인 것을 특징으로 하는, 통각과민증 또는 이질통증 경감 화합물의 판별방법.

청구항 11.

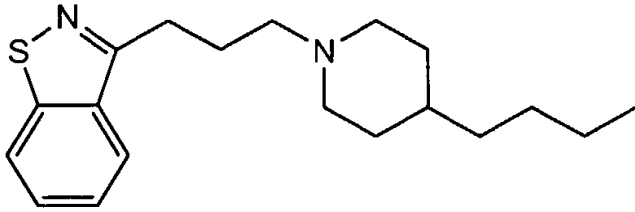
제 7항에 있어서, 상기 이질통증은 측각 이질통증인 것을 특징으로 하는, 통각과민증 또는 이질통증 경감 화합물의 판별방법.

청구항 12.

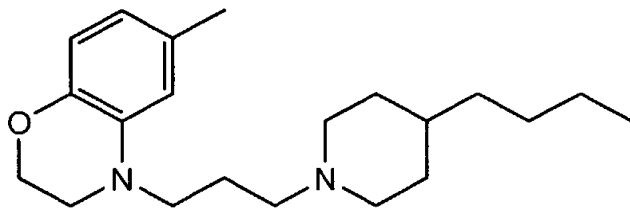
M(1) 리셉터 서브타입을 선택적으로 활성화시키는 1종 이상의 화합물을, 1종 이상의 신경병증성 통증 증상을 감소시키는 유효량으로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 13.

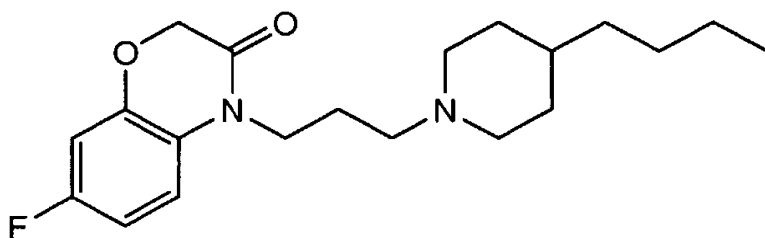
제 12항에 있어서, 상기 화합물은 식 VII, VIII, 및 IX의 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약학적 조성물:



(VII)



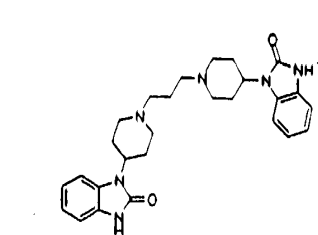
(VIII)



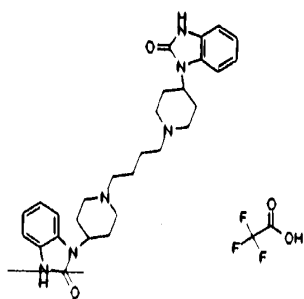
(IX)

도면

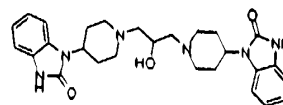
도면1



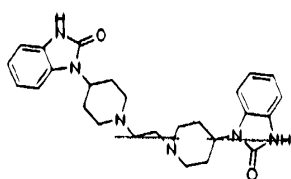
55-LH-3B



55-LH-25A



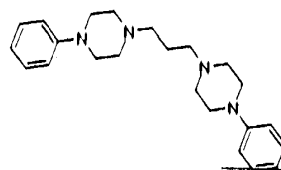
55-LH-30B



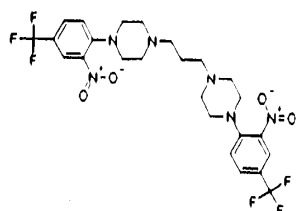
55-LH-4-1A



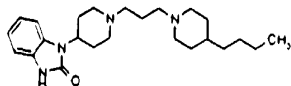
40-LH-67



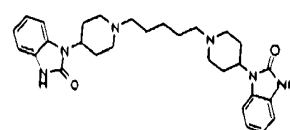
55-LH-15A



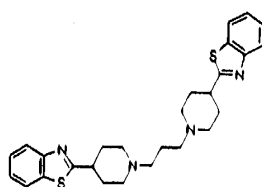
55-LH-16B



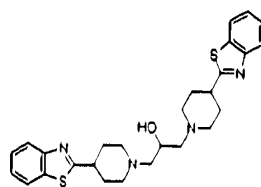
55-LH-11C



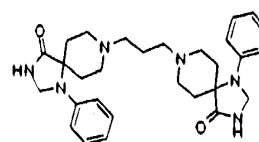
55-LH-31A



55-LH-46

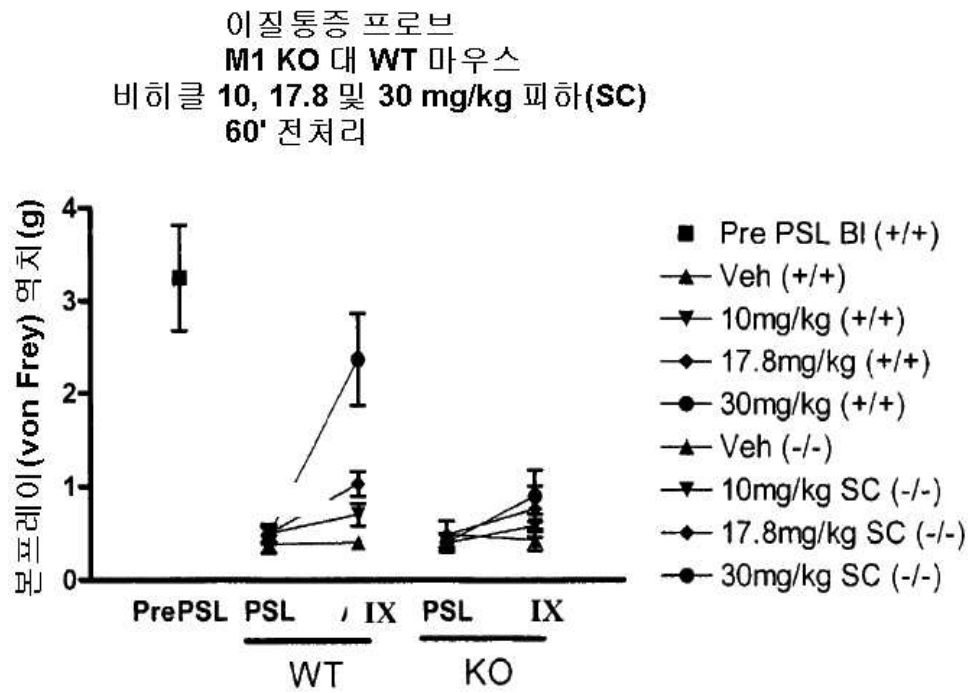


55-LH-47

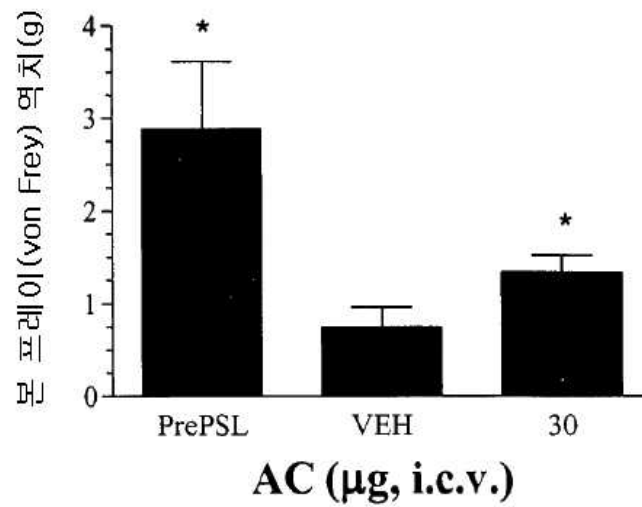


55-LH-4-3A

도면2



도면3



* PSL 후 비히클에 대해 $p < 0.05$