



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0017436
(43) 공개일자 2010년02월16일

(51) Int. Cl.

C07C 39/06 (2006.01) *A61K 31/05* (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01) *C07C 37/055* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7024780

(22) 출원일자 2008년05월08일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년11월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/063082

(87) 국제공개번호 WO 2008/141097

국제공개일자 2008년11월20일

(30) 우선권주장

60/928,296 2007년05월09일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

파마코포어, 인크.

미국 94070 캘리포니아주 샌 카를로스 스위트 디
쇼어웨이 로드 75

(72) 발명자

젠킨스, 토마스 이.

미국 94019 캘리포니아주 하프 문 베이 스파이글
래스 레인 101

(74) 대리인

양영준, 양영환

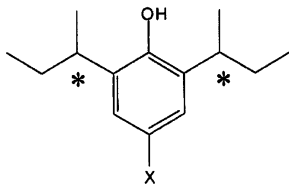
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 입체이성질체 프로포폴 치료 화합물

(57) 요약

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

<화학식 I>



상기 식에서, X는 H 또는 F이다.

(30) 우선권주장

60/928,327 2007년05월09일 미국(US)

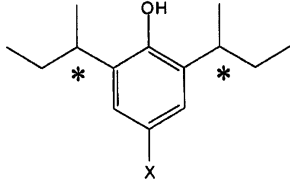
60/928,429 2007년05월09일 미국(US)

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.

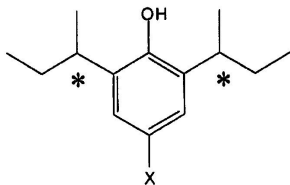
청구항 7

제6항에 있어서, 지질 에멀전으로서 제제화된 제약 조성물.

청구항 8

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

<화학식 I>



상기 식에서, X는 H 또는 F이다.

청구항 9

제8항에 있어서, X가 H인 방법.

청구항 10

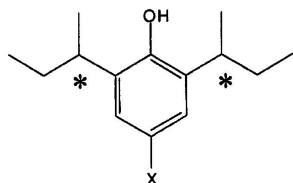
제8항에 있어서, X가 H인 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 유효량을 동물에게 투

여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 11

유효량의 하기 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 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 (-)-입체이성질체, 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 진신 마취를 유도하거나 유지하기 위한 화합물.

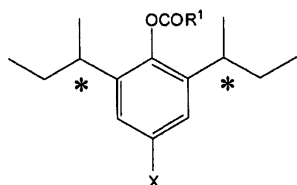
청구항 16

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

청구항 17

하기 화학식 II의 카르바산 (-)-2,6-디-sec-부틸페닐 에스테르 부분입체이성질체를 가수분해한 후, 필요한 경우 유리 페놀, 또는 그의 염 (예컨대, 제약상 허용되는 염) 또는 전구약물을 형성하는 것을 포함하는, 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 염 또는 전구약물의 제조 방법.

<화학식 II>

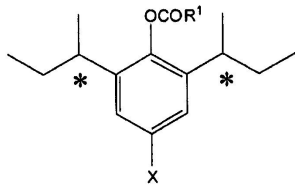


(상기 식에서, R¹은 키랄 아미노기를 나타냄)

청구항 18

하기 화학식 II의 카르바산 (-)-2,6-디-sec-부틸페닐 에스테르 부분입체이성질체.

<화학식 II>



상기 식에서, R¹은 키랄 아미노기를 나타낸다.

청구항 19

제18항에 있어서, R¹이 (R)-1-아릴에틸아미노기를 나타내는 것인 부분입체이성질체.

명세서

[0001] 본 출원은 2007년 5월 9일에 출원된 미국 가특허 출원 제60/928,327호, 2007년 5월 9일에 출원된 미국 가특허 출원 제60/928,429호, 및 2007년 5월 9일에 출원된 미국 가특허 출원 제60/928,296호를 우선권으로 주장한다.

배경 기술

[0002] 프로포폴 (2,6-디이소프로필페놀)은 전신 마취의 유도 및 유지, 위독한 환자의 진정작용 및 수술중 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 에멀전 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.

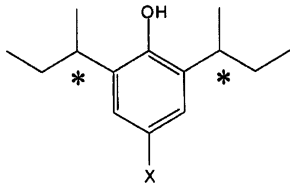
[0004] 프로포폴은 그의 탁월한 약동학적, 약력학적, 각성 및 회복 프로파일 때문에 여러 임상가가 선호한다. 그러나, 치료학적 투여량에서 또는 그 근처에서 발생하는 바람직하지 않은 부작용 (예를 들어, 호흡 저하, ICU 증후군, 주사시 동통 및 혈류역학적 효과)은 여러 임상적 환경에서 그의 유용성을 제한한다. 특히 혈류역학적 효과가 관계가 있다. 특히 블루스 형태의 프로포폴 투여는 종종 심박률의 보상적인 증가 없이 혈압을 강하시킨다. 바람직하지 않은 및 잠재적으로 유해한 혈류역학적 결과 때문에, 다양한 임상적 상태에서는 프로포폴의 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 패혈성 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.

[0007] 따라서, 일 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 염 또는 전구약물을 제공한다.

화학식 I



[0008]

[0009]

상기 식에서, X는 H 또는 F이다.

[0010]

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

[0011]

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), 피크(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, 뇌졸중, 외상성 출혈, 백내장 형성, 포도막염, 기종, 위 궤양, 신생물, 방사선 숙취 등)을 치료하는 방법을 제공한다.

[0012]

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.

[0013]

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

[0014]

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

[0015]

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

[0016]

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.

[0017]

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.

[0018]

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

[0019]

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

[0020]

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.

[0021]

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

[0022]

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, 뇌졸중, 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.

- [0023] 본 발명은 또한 동물에서 전신 마취의 유도 또는 유지용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도를 제공한다.
- [0024] 본 발명은 또한 동물에서 진정작용의 촉진용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도를 제공한다.
- [0025] 본 발명은 또한 동물에서 편두통 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도를 제공한다.
- [0026] 본 발명은 또한 동물에서 불면증 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도를 제공한다.
- [0027] 본 발명은 또한 동물에서 불안 완화 효과 촉진용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도를 제공한다.
- [0028] 본 발명은 또한 동물에서 중독 금단증 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도를 제공한다.
- [0029] 본 발명은 또한 동물에서 구토 억제 효과 촉진용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도를 제공한다.
- [0030] 본 발명은 또한 동물에서 GABA 수용체 효능화용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 전구약물의 용도를 제공한다.
- [0031] 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,R)인 것으로 측정되었다.
- [0037] 일 실시양태에서, X가 H이다. X가 H인 경우, 상기 입체이성질체는 또한 (R,R)-2,6-디-sec-부틸페놀이라는 명칭으로 지칭될 수 있다.
- [0038] 프로포폴과 비교하여, (R,R)-2,6-디-sec-부틸페놀은 마취제로서의 활성의 전반적인 프로파일의 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, 심박률 및/또는 심박출량에 대해 덜 강력한 효과를 제공할 수 있다. 게다가, 임상적 시도는 상기 화합물이 프로포폴보다 주사시에 동통을 덜 유발함이 입증될 것으로 믿어진다. 프로포폴과 관련된 주사시 동통은 프로포폴의 지질 에멀전 비히클의 수성 상 중에서 그의 농도와 상호관계가 있었다. 동일한 지질 에멀전으로 제제화한 경우, (R,R)-2,6-디-sec-부틸페놀의 수성 상 농도는 프로포폴에 비해 유의하게 (90% 넘게) 감소한 것으로 확인되었다.
- [0039] 예상치 못하게도, 2,6-디-sec-부틸페놀의 두 가지 다른 거울상이성질체인 (S,S) 또는 (+) 및 (메조) 입체이성질체 또한 프로포폴과 유사한 또는 그에 비해 개선된 약리학적 활성과 함께 개선된 혈류역학적 프로파일을 나타낸다는 것이 확인되었다. 그러나, (R,R)-2,6-디-sec-부틸페놀의 마취제로서의 활성의 전반적인 프로파일의 개선은 상기 디알킬페놀의 이 이성질체에서만 유일한 것으로 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, 허혈성 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 패혈성 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 환자

는 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 부분입체이성질체, 또는 그의 염 또는 전구약물을 45% 이하로 함유하는 강화된 혼합물로서의 화학식 I의 입체이성질체를 포함한다. 하기 실시예 1에서 단리된 (-)-거울상이성질체는 본 발명의 특이적 입체이성질체이다. 본 발명의 몇몇 실시양태에서, 강화된 혼합물은 화학식 I의 화합물의 다른 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체, 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 부분입체이성질체, 또는 그의 염 또는 전구약물을 약 1% 미만으로 함유한다.

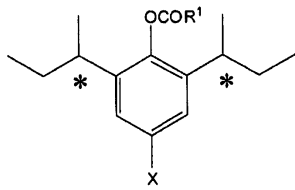
[0046] 화학식 I의 화합물의 제조 방법

[0047] 일반적으로, 화학식 I의 화합물은 세 가지 이상의 상이한 접근법에 의해 제조될 수 있다. 한 접근법에서는, 라세미체 및/또는 부분입체이성질체 혼합물을 통상의 유기 합성 방법을 이용하여 제조하거나 또는 시판 공급원으로부터 구입하고, 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 분별 결정화, 키랄 컬럼 상에서의 분리 (하기 실시예 1 참조), 유도체의 형성, 및 그의 분리 또는 속도론적 분할 등을 이용하여 상기 혼합물을 분리하여, 화학식 I의 실질적으로 순수한 입체이성질체, 또는 화학식 I의 화합물의 입체이성질체적으로 강화된 혼합물을 제공한다. 대안적으로, 비대칭 합성을 이용하여 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다. 공지된 키랄 전구체를 이용하여 공지된 방법에 따라 화학식 I의 실질적으로 순수한 입체이성질체, 또는 화학식 I의 화합물의 입체이성질체적으로 강화된 혼합물을 제조할 수 있다. 다른 방법으로는 예를 들어 거울상이성질체 선택적 수소화, 거울상이성질체 선택적 환원, 거울상이성질체 선택적 탄소-탄소 결합 형성, 라세미체 아세테이트의 효소적 분할 등을 이용한 키랄 중간체의 제조가 있으며, 그 후 통상의 유기 합성 방법을 이용하여 화학식 I의 화합물로 전환시킨다.

[0048] 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.

[0049] 따라서, 또다른 측면에 따라, 본 발명은 하기 화학식 II의 카르바산 (-)-2,6-디-sec-부틸페닐 에스테르 부분입체이성질체를 가수분해한 후, 필요한 경우 유리 페놀, 또는 그의 염 (예컨대, 제약상 허용되는 염) 또는 전구약물을 형성하는 것을 포함하는, 화학식 I의 (-)-입체이성질체, 또는 그의 염 또는 전구약물의 제조 방법을 제공한다.

화학식 II



[0050]

[0051]

상기 식에서, R¹은 키랄 아미노기를 나타낸다.

[0052]

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 페놀을 수득할 수 있다. 키랄 아미노기는 예를 들어 키랄 1-아릴에틸아미노기, 예를 들어 (R)-1-아릴에틸아미노기, 예컨대 (R)-1-페닐에틸아미노일 수 있다.

[0053]

카르바메이트 출발 물질은 상응하는 2,6-디-sec-부틸페놀의 라세미체 혼합물을 키랄 이소시아네이트와 반응시켜, 카르바산 (-)-2,6-디-sec-부틸페닐 에스테르 부분입체이성질체를 포함하는 부분입체이성질체의 혼합물을 수득하고, 화학식 II의 상응하는 카르바산 (-)-2,6-디-sec-부틸페닐 에스테르 부분입체이성질체를 분리함으로써 제조될 수 있다.

[0054]

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

[0055]

놀랍게도, 다른 키랄 아실화제 또는 술폰화 시약, 예컨대 키랄 카르복실산 또는 키랄 술폰산의 사용과 비교할 때, 상기 기재한 방법에서 (R)-(+)-1-페닐에틸이소시아네이트의 사용에 의해 2,6-디-sec-부틸페놀의 입체이성질체가 매우 양호하게 분리된다는 것이 확인되었다.

[0056]

화학식 I의 입체이성질체 또는 그의 염의 제조 방법은 본 발명의 추가의 실시양태로서 제공된다.

[0057]

염

[0058]

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.

[0059]

제약 조성물

[0060]

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, 예를 들어 경구, 비경구, 정맥내, 근육내, 국소 또는 피하 경로에 적합화된 다양한 형태로 환자에게 투여될 수 있다.

[0061]

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.

[0062]

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-불혼화성 용매 및 하나 이상의 유화제 또는 계면활성제를 이용하여 수성 매질 중에서 제제화된다. 개별 제제는 하나 이상의 추가의 성분, 예컨대 안정화제, 감작성 조정제, pH 조정용 염기 또는 산, 및 가용화제

를 포함할 수 있다. 상기 제제는 또한 보존제, 예를 들어 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA) 또는 나트륨 메타비술파이트를 임의로 함유할 수 있다. 본원에 기재된 화합물과 함께 사용될 수 있는 보존제, 예컨대 EDTA를 함유하는 유용한 수중유 에멀전은 미국 특허 제5,908,869호, 제5,714,520호, 제5,731,356호 및 제5,731,355호에 기재되어 있다.

[0063] 광범위한 수-불혼화성 용매를 본원에 기재된 제약 조성물에 사용할 수 있다. 수-불혼화성 용매는 식물성유, 예를 들어 대두유, 홍화유, 면실유, 옥수수유, 해바라기유, 아라키스유, 피마자유 또는 올리브유일 수 있다. 대안적으로, 수-불혼화성 용매는 중쇄 또는 장쇄 지방산의 에스테르, 예를 들어 모노-, 디-, 또는 트리글리세라이드, 중쇄 및 장쇄 지방산 조합물의 에스테르, 또는 화학적으로 개질되거나 제작된 또는 제작된 물질, 예컨대 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 글리세롤 에스테르, 폴리옥실 또는 수소화 피마자유일 수 있다. 수-불혼화성 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-불혼화성 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 에스앤제이 리피드(S&J Lipids, 오하이오주 오스트랜드)로부터 입수가능하다.

[0064] 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.

[0065] 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-불혼화성 용매, 및 약 40% 내지 약 90% (w/w)의 물을 포함하는 지질 에멀전을 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-불혼화성 용매를 포함한다.

[0066] 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 테옥시콜산 및 이들 각각의 염, 양이온성 지질, 예컨대 스테아릴아민 및 올레일아민, 및 3-[N-(N',N'-디메틸아미노에탄)카르바모일]콜레스테롤(DC-Chol)이 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0067] 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.

[0068] 화학식 I의 화합물은 식물성유, 포스파티드 유화제, 전형적으로 계란 레시틴 또는 대두 레시틴, 및 강장성 조정제, 예를 들어 리포신(Liposyn[®]) II 및 리포신[®] III (에보트 래버러토리즈(Abbott Laboratories), 일리노이주 노쓰 시카고) 및 인트라리피드(Intralipid[®], 프리제니우스 카비 아베(Fresenius Kabi AB), 스웨덴 옉살라)를 포함하는 제약상 안전한 오일-물 에멀전, 또는 다른 유사한 오일-물 에멀전을 이용하여 제제화될 수 있다.

[0069] 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.

[0070] 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.

- [0071] 본 발명에 사용하기 위한 다른 적합한 제제는 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia, Pa., 19th ed. (1995)]에서 확인할 수 있다.
- [0072] 치료학적/예방적 투여 및 투여량
- [0073] 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.
- [0074] 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물은 대상체에게 정맥내 볼루스 주사, 연속 정맥내 주입, 경구 정제, 경구 캡슐, 경구 용액, 근육내 주사, 피하 주사, 경피 흡수, 협측 흡수, 비강내 흡수, 흡입, 설하, 뇌내, 질내, 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, 리포솜 중의 캡슐화, 미립자, 마이크로캡슐, 캡슐, "환자 조절된 진통제" 약물 전달 시스템 등)이 공지되어 있다.
- [0075] 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,R) 또는 (-)-입체이성질체의 투여량 수준은 약 1 내지 약 10 mg/kg일 수 있다. 바람직한 유도 투여량은 약 1 내지 약 2.5 mg/kg의 범위이다. 바람직한 유지 투여량은 약 1 내지 약 15 mg/kg/hr의 범위이다. 진정 효과를 제공하기 위한 바람직한 투여량은 약 0.3 내지 약 6 mg/kg/hr의 범위이다.
- [0076] 조합 요법
- [0077] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물은 하나 이상의 다른 치료제와 함께 조합 요법으로 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, 티오펜탈, 미다졸람, 텍스메테도미딘, 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, 도라세트론, 드로페리돌), 심혈관계 (예를 들어, 메토프롤롤, 프로프라놀롤, 에스몰롤, 클로니딘, 페닐에프린, 에페드린, 에피네프린, 노르에피네프린, 도파민, 딜티아젠프, 아트로핀, 글리코피롤레이트, 리시노프릴, 니트로글리세린, 나트륨 니트로프루시드, 디곡신, 밀리논), 스테로이드 (예를 들어, 텍사메타손, 히드로코르티손, 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.
- [0078] 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.
- [0079] 전구약물
- [0080] 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 특허 출원 공보 제 20070015716호, 제20060287525호, 제20060205969호, 제20060041011호, 제20050239725호, 및 제20050107385호를 참조한다.
- [0081] 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.

[0082] 본원에 상기 기재된 바와 같이, 2,6-디-sec-부틸페놀의 다른 두 이성질체인 화학식 I의 (S,S) 또는 (+) 및 (메조) 이성질체 또한 프로포폴과 유사하거나 그에 비해 개선된 약리학적 활성과 함께 개선된 혈류역학적 프로파일을 나타내는 것으로 확인되었다. 따라서, 본 발명은 또한 마취제로 사용하기 위한 이들 각 이성질체, 그의 파라-플루오로 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염 및 전구약물, 및 그의 제약 조성물을 제공한다.

[0083] 화학식 I의 (S,S) 또는 (+) 및 (메조) 입체이성질체, 그의 염 및 전구약물은 각각 상응하는 (R,R) 또는 (-)-입체이성질체의 제조에 대해 기재된 일반적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 상기 입체이성질체는 예를 들어 본원의 실시예 2에 기재된 바와 같이 키랄 상 크로마토그래피에 의해 라세미체 혼합물로부터 분리될 수 있다. 2,6-디-sec-부틸페놀의 (S,S) 또는 (+) 입체이성질체가, 상응하는 2,6-디-sec-부틸페놀의 라세미체 혼합물을 아실 할로젠화물 (예를 들어, 아로일 할로젠화물, 예컨대 염화벤조일)과 반응시켜, 분리가 가능한 카르보네이트 부분입체이성질체의 혼합물을 수득하고, 카르보네이트 잔기를 가수분해한 후 목적하는 화학식 I의 부분입체이성질체를 수득함으로써 유리하게 제조될 수 있음이 확인되었다. 이러한 공정의 예는 하기 실시예 5a에 기재되어 있다.

[0084] 화학식 I의 (S,S) 또는 (+) 및 (메조) 입체이성질체는 (R,R) 또는 (-)-입체이성질체에 대해 본원에 기재되고 예시된 바와 같이 존재하고, 제제화되며, 환자에게 투여될 수 있다. (S,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. (메조) 입체이성질체의 경우, 전신 마취를 제공하는 투여량 수준은 약 1 내지 약 10 mg/kg의 범위일 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 제공하는 바람직한 투여량은 약 0.3 내지 약 8 mg/kg/hr의 범위이다.

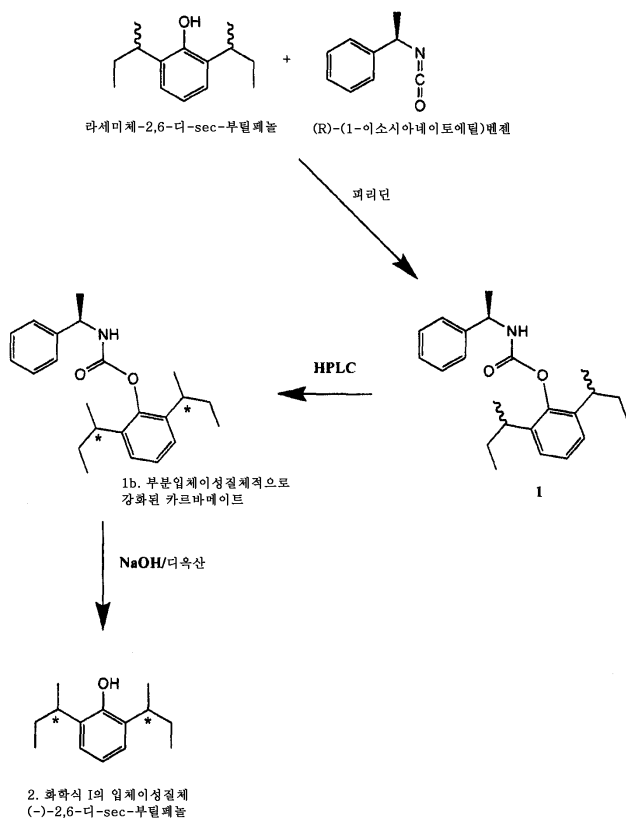
[0085] 본 발명의 화합물이 진정 또는 수면 효과를 제공하는 능력은 당업계에 널리 공지된 표준 약리학적 모델을 이용하여 측정할 수 있다. 본 발명의 화합물의 혈류역학적 프로파일은 당업계에 널리 공지된 표준 약리학적 모델을 이용하여 측정할 수 있다.

[0086] 본 발명은 이제 하기 비제한적인 실시예에 의해 설명될 것이다.

실시예

[0087] 실시예 1

[0088] 2,6-디-sec-부틸페놀의 부분입체이성질체 카르바메이트의 HPLC 분리를 통한 화학식 I의 화합물의 입체이성질체의 분리



[0089]

[0090]

R-(+)-1-페닐-에틸)-카르바산 2,6-디-sec-부틸페닐 에스테르 (1)의 합성: 2,6-디-sec-부틸페놀 (2.06 g, 10 mmol), R-(+) 1-페닐에틸이소시아네이트 (1.47 g, 10 mmol), 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (0.06 g, 0.5 mmol)의 혼합물을 100℃에서 건조 피리딘 10 ml 중에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트 (75 ml) 및 수성 1M HCl (100 ml)로 처리하였다. 유기층을 수성 1M HCl (2 x 100 mL), 염수 (100 ml)로 2회 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 카르바메이트 (1)를 수득하였다 (3 g, 85%).

[0091]

R-(+)-1-페닐-에틸)-카르바산 2,6-디-sec-부틸페닐 에스테르의 부분입체이성질체 (1b)의 분리: HPLC 분리를 HPLC 실리카겔 컬럼 (250 x 41.5 mm), 흡착제 Si-60A 10 mm 상에서 수행하였다. 구배: 헥산-에틸 아세테이트 0-10% 72분; 유량 50 ml/분; 헥산 10 ml 중 (1) 1 g 로딩. 카르바메이트의 목적하는 이성질체 (1b)를 갖는 분획을 수집하고 증발시켰다 (0.18 g, 72%).

[0092]

키랄 크로마토그래피에 의한 광학 순도의 분석: 2,6-디-sec-부틸페놀의 분석을 키랄셀(CHIRALCEL) OD-H 컬럼 (4.6 x 250 mm) 상에서 등용매 방식으로 수행하였다 (이동상 - n-헥산, 유량 1 ml/분, 20분, 검출 270 nm). 샘플을 헥산에 용해시켰다. 먼저, 카르바메이트를 디옥산:수성 1M NaOH의 1:1 혼합물 중에서 100℃에서 1 내지 2분 동안 2,6-디-sec-부틸페놀로 가수분해하였다. 2,6-디-sec-부틸페놀을 에테르로 추출하였다. 에테르 층을 증발시키고, 잔류 오일을 n-헥산에 용해시켰다.

[0093]

(-)-2,6-디-sec-부틸페놀 (2)의 합성: R-(+)-1-페닐-에틸)-카르바산 (-)-2,6-디-sec-부틸페닐 에스테르 (1b) (4.1 g, 11.6 mmol)를 디옥산:수성 1M NaOH의 1:1 혼합물 100 ml에 용해시켰다. 반응 혼합물을 70℃에서 15분 동안 교반하였다. 휘발성 성분을 감압하에 제거하여, 대략 50 내지 70 ml로 만들었다. 1M HCl을 이용하여 pH를 3 내지 4로 조정하였다. 페놀을 에테르 (3 x 50 ml)로 추출하고, 1M HCl, 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조하였다. 증발시켜 조 황색 오일을 수득하였다 (2.4 g, ~100%). 진공 증류를 수행하였다 (120-125℃ / ~5 mm) (2.1 g, 89%). 광회전: $\alpha_D^{20} = -14.11^\circ$ (c=2, 펜탄).

[0094]

실시예 2

[0095]

2,6-디-sec-부틸페놀의 입체이성질체의 직접 분리

[0096]

2,6-디-sec-부틸페놀의 입체이성질체의 혼합물을 키랄 HPLC에 의해 분리하였다. 2,6-디-sec-부틸페놀 (HPLC 등

급 n-헥산 중 1 mg/ml)을 키랄 HPLC 컬럼 (다이셀, 인크.(Daicel, Inc.), 키랄셀 OD-H 20 x 250 mm, 5 μ m)에 주입하였다. 주위 온도에서 이동상으로서 HPLC 등급 n-헥산을 10 ml/분의 유량으로 사용하는 등용매 구배를 이용하여 분리하였다. 피크는 270 mm에서 검출하였다. 2,6-디-sec-부틸페놀은 거울상이성질체 1 (목적하는 입체 이성질체), (메조)-2,6-디-sec-부틸페놀, 및 거울상이성질체 2에 상응하는 1:2:1 비율의 세 가지 피크를 나타내었다. 단리된 거울상이성질체 1 (1 mg/ml)를 HPLC 등급 n-헥산에 용해시키고, 키랄 HPLC 컬럼 (다이셀, 인크., 키랄셀 OD-H 4.6 x 250 mm, 5 μ m)에 주입하고, 주위 온도에서 이동상으로서 HPLC 등급 n-헥산을 0.7 ml/분의 유량으로 사용하는 등용매 구배를 이용하여 작동시켰다. 피크는 270 mm에서 검출하였고, 17.1분의 체류 시간 및 99% 초과 이성질체 순도를 나타내었다. 광회전: $\alpha_D^{20} = -11.91^\circ$. 거울상이성질체 1에 대한 것과 동일한 분석 절차에 따라, 거울상이성질체 2는 19.6분의 체류 시간 및 95% 초과 이성질체 순도를 나타내었고, (메조)-2,6-디-sec-부틸페놀은 18.8분의 체류 시간 및 96% 초과 이성질체 순도를 나타내었다.

실시예 3. 제제

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 에테데이트	0.035 g	0.01
수산화 나트륨 (PH 조정)		
소계	97.685	
주사용 멸균수	500 ml	83.66
총계	597.685	100

실시예 4. 제제

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 에테데이트	0.035 g	0.01
수산화 나트륨 (PH 조정)		
소계	100.185	
주사용 멸균수	500 ml	83.31
총계	600.185	100

실시예 5. 카르바메이트 부분입체이성질체를 분리하기 위해 크로마토그래피를 사용하여 (R,R)-디-sec-부틸페놀의 제조

a) (R)-(+)-1-페닐-에틸)-카르바산-2,6-디-sec-부틸페닐 에스테르

디-sec-부틸페놀 (어크로스 앤드 에이케이 사이언티픽(Across & AK Scientific)으로부터 입수가 가능) (5 그램 (g), 21.1 밀리몰 (mmol))을 회전식 증발기 (55 $^\circ$ C, 48 torr) 상에서 톨루엔 5 밀리리터 (ml 또는 mL)를 사용하여 공비 건조시킨 다음, 자석 교반기, 환류 응축기, 열전쌍 및 질소 (N_2) 투입구를 구비한 100-ml 3목 플라스크에 충전하였다. 톨루엔 (10 ml) 및 4-디메틸아미노피리딘 (0.085 g, 0.7 mmol)을 첨가하였다. (R)-(+)-1-페닐에틸

이소시아네이트 (3.5 g, 3.65 ml, 23.63 mmol)을 마지막으로 도입하였다. 생성된 투명한 황색 혼합물을 N₂ 분위기하에 가열 맨들을 이용하여 90℃에서 가열하고, 이 온도에서 계속 교반하고, 그 동안 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. HPLC에 의한 판단에 따라 반응을 종료한 후 (18 내지 24 시간 (h)), 반응 혼합물을 회전식 증발기 (50-55℃/45-50 torr) 상에서 농축시켜, 반-고체 (~9.4 g)를 수득하였고, 이를 고온의 2-프로판올 (18 ml)에 용해시켰다. 용액을 주위 온도에 도달하게 하고, 순수한 (R)-(+)-1-페닐-에틸)-카르바산-2,6-디-sec-부틸페닐 에스테르를 시딩하고, 결정화가 서서히 일어나도록 냉장고 (4℃)에 24 내지 36시간 동안 두었다. 침전된 황색 고체를 저온 여과하고, 여과로 상에서 1 내지 2시간 동안 건조시켰다. 생성물의 제1 수확물은 2.8 g (37.5% 수율)이었고, HPLC 분석에 의해 95 면적 퍼센트 (A%) 초과 (>)의 순도로 확인되었다. 모액을 회전식 증발기 상에서 원래 부피의 대략 2/3로 농축시킨 다음 (2-프로판올을 4 mL를 증류해냄), 6 내지 8시간 동안 0 내지 5℃로 냉각시켰다. 생성물의 제2 수확물을 저온 여과하고, 여과로 상에서 건조시켜, 추가의 생성물 2.6 g (34.9% 수율)을 수득하였고, HPLC에 의해 대략 88 A%로 확인되었다.

[0106] **b) (R,R,R)-1-페닐에틸카르바산-2,6-디-sec-부틸페닐 에스테르**

[0107] 다이오드 어레이 검출기 및 0.46 cm ID x 25 cm 길이 10 mm 크로마실(KROMASIL) 실리카 컬럼을 구비한 아길런트 (Agilent) HPLC 시스템에 헥산/에틸 아세테이트 (98:2) 10 mL에 용해된 라세미체 R-(+)-1-페닐-에틸)-카르바산-2,6-디-sec-부틸페닐 에스테르 714 mg을 충전하여, 공급 용액 71.4 g/l를 수득하였다. 샘플을 25℃에서 헥산/에틸 아세테이트 (98:2) 2 ml/분으로 용리시켰다. (R,R,R)-1-페닐에틸카르바산-2,6-디-sec-부틸페닐 에스테르를 함유하는 분획들을 수집하고, 감압하에 55℃ 미만에서 증발시켰다. 최고 로딩에서, (R,R,R)-입체이성질체는 98.7% 부분입체이성질체 과량 (de)의 키랄 순도 및 53%의 총 수율로 수집되었다.

[0108] **c) (R,R)-디-sec-부틸페놀**

[0109] 자석 교반기, 환류 응축기, 열전쌍 및 N₂ 투입구를 구비한 100-ml 3목 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF) (9 ml), (R,R,R)-1-페닐에틸카르바산-2,6-디-sec-부틸페닐 에스테르 (1 g, 2.8 mmol), 및 1.0M 수산화나트륨 (11.4 ml, 11.4 mmol)을 첨가하였다. 생성된 투명한 혼합물을 N₂ 분위기하에 가열 맨들을 이용하여 55 내지 60℃에서 가열하고, 이 온도에서 계속 교반하고, 그 동안 HPLC에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. HPLC에 의한 판단에 따라 반응을 종료한 후 (6 내지 8시간), 반응 혼합물을 15℃로 냉각하고 여과하여, 침전된 우레아를 제거하였다. 여과 케이크를 저온의 THF (5 ml)로 세척하였다. 여과물 및 세척물을 합하고, 3.0M 염산 (HCl) (3.5 ml)을 이용하여 pH 2 내지 3으로 산성화시켰다. 10분 (min) 동안 교반한 후, 에테르 (10 ml)를 첨가하고, 이어서 생성된 혼합물을 15분 동안 강력 교반한 후, 층들을 분리하였다. 유기층을 3.0M HCl (3 ml), 염수 (5 ml)로 세척하고, 황산마그네슘 (MgSO₄) 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 다음, 회전식 증발기 상에서 농축시켜, 반-고체 황색 잔류물을 수득하였고, 이를 메틸 3급 부틸 에테르 (MTBE) (3 ml)와 함께 15분 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과 케이크를 MTBE (2 ml)로 세척하였다. 여과물 및 세척물을 합한 다음, 회전식 증발기 상에서 농축시켜, 표제 화합물을 황색 오일 (0.6 g, 100% 조 수율)로서 수득하였고, 이는 HPLC에 의해 93 A% 초과 순도인 것으로 확인되었다. ¹H NMR (DMSO-d₆)에 의해 구조식과 일치하는 것으로 확인되었다.

[0110] **실시예 5a. 카르보네이트 부분입체이성질체를 분리하기 위해 크로마토그래피를 이용하여 (S,S)-디-sec-부틸페놀의 제조**

[0111] **a) 2,6-디-sec-부틸페놀 벤조일 에스테르**

[0112] 디-sec-부틸페놀 (어크로스 앤드 에이케이 사이언티픽으로부터 입수가가능)을 회전식 증발기 (55℃, 48 torr) 상에서 톨루엔을 사용하여 건조시킨 다음, 자석 교반기, 환류 응축기, 열전쌍 및 질소 (N₂) 투입구를 구비한 100 밀리리터 (ml 또는 mL) 3목 플라스크에 충전하였다. 톨루엔 및 4-디메틸아미노피리딘을 첨가한 후, 염화벤조일을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N₂ 분위기하에 가열 맨들을 이용하여 90℃에서 가열하고, 이 온도에서 계속 교반하고, 그 동안 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. HPLC에 의한 판단에 따라 반응을 종료한 후, 반응 혼합물을 회전식 증발기 (50-55℃/45-50 torr) 상에서 농축시켜, 반-고체를 수득하였다.

[0113] **b) (S,S)-2,6-디-sec-부틸페놀 벤조일 에스테르**

[0114] 다이오드 어레이 검출기 및 0.46 cm ID x 25 cm 길이 10 mm 크로마실 실리카 컬럼을 구비한 아길런트 HPLC 시스템에 헥산/에틸 아세테이트 (98:2)에 용해된 2,6-디-sec-부틸페놀 벤조일 에스테르를 충전하여, 공급 용액을 수

득하였다. 샘플을 25℃에서 헥산/에틸 아세테이트 (98:2)로 용리시켰다. (S,S)-2,6-디-sec-부틸페놀 벤조일 에스테르를 함유하는 분획들을 수집하고, 감압하에 55℃ 미만에서 증발시켜, 묽은 오일을 수득하였다.

[0115] c) (S,S)-디-sec-부틸페놀

[0116] 자석 교반기, 환류 응축기, 열전쌍 및 N₂ 투입구를 구비한 100-ml 3목 플라스크에 테트라히드로푸란 (THF), (S,S)-2,6-디-sec-부틸페놀 벤조일 에스테르, 및 1.0M 수산화나트륨을 첨가하였다. 생성된 투명한 혼합물을 N₂ 분위기하에 가열 맨들을 이용하여 55 내지 60℃에서 가열하고, 이 온도에서 계속 교반하고, 그 동안 HPLC에 의해 반응의 진행을 모니터링하였다. HPLC에 의한 판단에 따라 반응을 종료한 후, 반응 혼합물을 15℃로 냉각하고 여과하여, 침전된 우레아를 제거하였다. 여과 케이크를 저온의 THF (5 ml)로 세척하였다. 여과물 및 세척물을 합하고, 3.0M 염산 (HCl)을 이용하여 pH 2 내지 3으로 산성화시켰다. 10분 동안 교반한 후, 에테르를 첨가하고, 이어서 생성된 혼합물을 15분 동안 강력 교반한 후, 층들을 분리하였다. 유기층을 3.0M HCl, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 (MgSO₄) 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거한 다음, 회전식 증발기 상에서 농축시켜, 반-고체 황색 잔류물을 수득하였고, 이를 메틸 3급 부틸 에테르 (MTBE)와 함께 15분 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여과 케이크를 MTBE로 세척하였다. 여과물 및 세척물을 합한 다음, 회전식 증발기 상에서 농축시켜, 표제 화합물을 수득하였다.

[0117] 생물학적 시험

[0118] 하기 실시예에 기재된 시험에서 (R,R)-디-sec-부틸페놀의 약리학적 프로파일을 프로포폴과 비교하여 평가하였다. 이들 실시예에서, (R,R)-디-sec-부틸페놀은 화합물 1로 지칭된다.

[0119] 실시예 6. 래트 해마 뇌 슬라이스 검정

[0120] 화합물 1 및 프로포폴이 g-아미노부티르산 수용체 아형 A (GABA_A 수용체)에서 효능제의 작용을 강화시키는 능력을 래트 해마 뇌 슬라이스 전기생리학 검정으로 시험하여 비교하였다.

[0121] 실시예 5에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 1, 및 프로포폴을 각각 5 가지의 농도에서 시험하였다: 0.1, 1, 3, 10 및 30 마이크로몰 (μM). 각각 DMSO 중 100 밀리몰 (mM) 프로포폴 및 100 mM 화합물 1의 원액을 식염수로 희석하여, 각각의 농도를 달성하였고, 30 μM 샘플은 0.03% DMSO를 함유하였고, 0.1% 이하의 DMSO를 함유하는 용액은 뇌 슬라이스 검정에서 유의한 효과를 갖지 않는다. EC50 및 EC20 값은 문헌 [Casasola et al, 2002, Epilepsy Research 47, 257]에 기재된 것과 유사한 절차를 이용하여 하기 기재된 바와 같이 변형시켜 측정하였다.

[0122] 래트 해마 슬라이스를 다음과 같이 제조하였다: 수컷 휘스타(Wistar) 래트 (100-125 g)를 이소플루란으로 마취시키고, 목을 베고, 뇌를 신속히 제거, 수집, 차단하고, 진동 조직 절편기 (OTS-4000, 일렉트론 마이크로스코프 사이언시즈(Electron Microscope Sciences))를 이용하여 400 마이크로미터 (μm) 횡단면으로 절단하였다. 변형된 인공 뇌척수액 (120 mM 염화나트륨, 3.5 mM, 염화칼륨, 2.5 mM 염화칼슘, 1.3 mM 염화마그네슘, 1.25 mM 인산나트륨, 26 mM 탄산나트륨, 10 mM 글루코스, 95% 산소로 포화, pH 7.4)을 2.5 내지 3 ml/분으로 관주시키는 따뜻한 (33℃) 액내 조직-기록 챔버에 슬라이스를 옮겼다. 해마 슬라이스를 상기 기록 챔버에서 1시간 이상 동안 평형화시켰다.

[0123] 전기생리학 시험은 다음과 같이 수행하였다: 유리 막대 전극 (1-2 μm 팁 직경)을 3M 염화나트륨 (NaCl)으로 충전하고, 해마 슬라이스의 CA1 피라미드 세포층에 위치시켰다. 25 μM 동심형 양극성 자극 전극 (SNE-100, 로드 메디컬 서플라이(Rhodes Medical Supply))을 CA1 영역의 방사층에 위치시켜, 샤페 겔가지/접합(Schaffer collateral/commissural) 경로를 자극시켰다. CA1 피라미드 세포의 집단 반응을 악소프로브(Axoprobe)-1A (악손 인스트루먼트, 몰레큘라 디바이스(Axon Instruments, Molecular Devices), 캘리포니아주 서니테일)를 이용하여 기록하였다. 데이터 획득을 위해 pCLAMP 8.2 (악손 인스트루먼트)를 사용하고, 분석을 위해 클램프피트(Clampfit, 악손 인스트루먼트)를 사용하였다. 자극은 글래스(Grass) S11 자극기 (그래스 메디컬 인스트루먼트(Grass Medical Instruments))로부터의 단일 직사각형과 펄스 (0.3 밀리초 (msec) 지속 시간)로 이루어졌고, 실험 기간 내내 매 20초마다 전달하였다. 최대의 80 내지 90% 반응을 유발하도록 자극 강도를 조정하였다. 각 자극으로부터의 집단 반응의 피크간 진폭은 세포 흥분성의 지표로서 측정되었다.

[0124] EC20의 무시물(muscimol) (2 μM)의 존재하에 각각의 화합물 1 및 프로포폴을 각각의 해마 슬라이스의 변형된 인공 뇌척수액 중에서 최저 농도에서 출발하여 최고 농도까지 순차적으로 관주시켰다. 각 농도의 효과는 화합물 1 또는 프로포폴을 각각 적용한 후 4분에서 7분까지 측정하였고, 이때 반응에서의 시간 변화는 안정적인 것

으로 확인되었다. 화합물 1 또는 프로포폴을 적용한 후 무시물 (10 μ M)을 적용하여, 화합물 1 또는 프로포폴이 CA1 집단 스파이크의 진폭에 대해 적절한 억제력을 제공하지 않는 경우에만 (90% 미만의 억제율) 제제의 민감성이 입증되도록 하였다. GABA_A 수용체 채널 길항제인 피크로톡신 (50 μ M)을 기록 마지막에 적용하여, 반응이 GABA_A 수용체에 의해 매개되었음을 확인하였다.

[0125] 클램프피트 및 엑셀(Excel, 마이크로소프트(Microsoft))을 이용하여 데이터를 획득하고 분석하였으며, 이를 평균 및 개별 값으로서 기록하였다. 집단 효과의 정도 (%)는, 무시물 (EC20) 및 화합물 1 또는 프로포폴을 공동 적용하기 전에 (대조군) 및 그 후에 CA1 집단 스파이크의 진폭을 측정함으로써 구하였다 (그 차이를 대조군에 대해 정규화하고, 100을 곱하여, 효과%를 구하였다).

[0126] 상기 데이터는, 화합물 1이 2.5 μ M의 EC50으로서 래트 해마 뇌 슬라이스의 GABA_A 수용체에서 효능제 작용의 강력한 강화제임을 입증하였다. 프로포폴은 4.8 μ M의 EC50을 가졌다. 따라서, 화합물 1은 해마 뇌 슬라이스 겹판에서 프로포폴과 유사하게 거동하였고, GABA_A 수용체에서 무시물-매개 반응을 완전히 강화시켰다.

[0127] 실시예 7. 표적 특이성 연구

[0128] 화합물 1 및 프로포폴이 다양한 생물학적 표적과 상호작용하는 능력을 시험하고 비교하였다.

[0129] 실시예 5에 따라 제조된 화합물 1, 및 프로포폴의 약리학적 프로파일링을 세레프, 인크.(Cerep, Inc., 미국 위싱턴주 레드몬드)에 의해 그들의 "다이버시티 프로파일(Diversity Profile)", 71 가지의 수용체 (59 가지의 펩티드, 비-펩티드, 또는 핵 수용체; 7 가지의 이온 채널; 5 가지의 아민 트랜스포터) 및 16 가지의 효소의 표준 프로파일에 대해 수행하였다. 화합물 1 및 프로포폴을 각각 치료적 관련 농도인 10 μ M에서 시험하였다.

[0130] 그 결과, 화합물 1은 시험한 71 가지의 수용체 및 16 가지의 효소에 대해 프로포폴과 유사하게 거동하였다. 예를 들어, 화합물 1 및 프로포폴은 각각 래트 뇌 피질로부터 단리된 클로라이드 채널에서 피크로톡시닌 (피크로톡신의 활성 화합물) 결합을 측정하는 겹판에서 최대의 효과 (대조군 결합의 30% 억제율 초과)를 나타내었다. 상기 g-아미노부티르산 (GABA) 리간드 개폐 이온 채널은 프로포폴에 대한 작용의 중심적인 표적이다. 게다가, 화합물 1 및 프로포폴은 각각 시험한 16 가지의 효소 중 한 가지 (포스포디에스테라제 2 (PDE2))에서만 대조군 결합의 20% 초과 억제율을 나타내었다. 알파2, NMDA, PCP, 벤조디아제핀 또는 오피오이드 수용체의 경우에는 유의한 효과가 관찰되지 않았다.

[0131] 실시예 8. 주사시 동통 - 수성 상 농도

[0132] 프로포폴 투여의 일반적인 문제점인 주사시 동통은 지질 에멀전의 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).

[0133] 지질 에멀전 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 델라웨어주 윌밍톤)의 수성 상 농도와 비교하였다.

[0134] 1% 화합물 1 제제를 실시예 4에 따라 제제화하였고, 상기 화합물 1은 실시예 5에 기재된 바와 같이 제조하였다. 1% 프로포폴 제제를 동일한 방식으로 제제화하였다. 디프리반 (1% 프로포폴 주사가능한 에멀전)을 아스트라제네카로부터 구입한 그대로 사용하였다.

[0135] 화합물 1 및 프로포폴의 수성 상 농도를 문헌 [Teagarden DL et 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 빌러리카)에 넣고, 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 어널리틱스, 인크.(Alturas Analytics, Inc., 아이다호주 모스코우)에 의해 분석을 수행하였음).

- [0136] 1% 화합물 1 제제 중 화합물 1의 수성 상 농도는 $0.38 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ 이었다. 1% 프로포폴 제제 중 프로포폴의 수성 상 농도는 $6.28 \pm 0.41 \mu\text{g/ml}$ 이었다. 디프리반 중 프로포폴의 수성 상 농도는 $4.1 \mu\text{g/ml}$ 이었다.
- [0137] 이들 결과는, 화합물 1의 수성 상 농도가 동일한 제제 중 프로포폴의 농도에 비해 94% 감소하였고, 화합물 1의 수성 상 농도가 디프리반 중 프로포폴의 농도에 비해 91% 감소하였음을 입증하였다.
- [0138] **실시예 9. 약동학적 연구**
- [0139] 화합물 1의 약력학적 효과를 평가하고 프로포폴의 약력학적 효과와 비교하기 위해, 가축용 돼지에서 약동학적 (PK) 연구를 수행하였다.
- [0140] 실시예 5에 기재된 바와 같이 제조되고 실시예 4에 따라 제제화된 0.1% 화합물 1 제제를 20분 정맥내 (IV) 주입을 통해 6 마리의 돼지에게는 0.380 mg/kg/분 (총 투여량 7.6 mg/kg)으로 투여하고, 1 마리의 돼지에게는 0.456 mg/kg/분 (총 투여량 9.12 mg/kg)으로 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 데이터와 비교하였다.
- [0141] 이 연구로부터의 데이터는 돼지 모델에서 화합물 1이 프로포폴과 유사한 약동학적 프로파일을 보임을 나타내었다. 3-구획 모델이 화합물 1 및 프로포폴 데이터를 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 히드록실화, 이어서 글루쿠로니드와 술페이트의 접합. 개에서의 투여량-상승 연구는 화합물 1 및 프로포폴의 세척시에 유사한 혈장 농도를 보였으며, 이는 또한 상기 중에서의 유사한 제거율을 나타낸다.
- [0142] **실시예 10. 래트에서 마취 효과**
- [0143] 프로포폴과 비교하여 화합물 1의 볼루스 IV 주사에 대한 마취 투여량 반응을 래트에서 연구하였다.
- [0144] 진신 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.
- [0145] 실시예 5에 기재된 바와 같이 제조되고 실시예 4에 따라 제제화된 1% 화합물 1 제제, 또는 디프리반을 볼루스 IV 주사에 의해 2.5 ml/분 으로 하기 기재된 양을 투여하는데 필요한 시간 동안 투여 군 당 6 마리의 수컷 스프라구 돌리 래트 ($200\text{--}300 \text{ g}$)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 1.9, 2.3, 3.0, 7.0, 13.7, 14.0 및 15.2 mg/kg , 및 디프리반의 경우 3.5, 4.0, 7.0 및 14.0 mg/kg 이었다.
- [0146] 그 결과, 화합물 1의 볼루스 IV 투여는 래트에서 투여량-의존성 마취 지속 시간을 나타내었다. LORR의 개시는, 화합물 1의 경우 3.0 mg/kg 이상의 투여량으로 및 프로포폴의 경우 7.0 mg/kg 이상의 투여량을 각 약물을 투여하였을 때, 15초 미만이었다. 화합물 1은 1.9 mg/kg 에서 LORR을 제공하지 않았지만, 다른 모든 시험한 투여량에서는 LORR을 제공하였다. 프로포폴은 3.5 mg/kg 으로 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/kg 을 투여하였을 때 래트 한 마리가 사망하였다. 화합물 1 15.2 mg/kg 을 투여하였을 때 래트 두 마리가 사망하였다. 연장된 LORR 또한 제공하는 고투여량의 화합물 1을 제외하고는, 회복 시간은 투여량과 거의 상관이 없는 것으로 나타났다.

[0147] 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	2.1 mg/kg
HD7분	7.0 mg/kg	2.3 mg/kg
MTD	<14 mg/kg	14 mg/kg
TI	< 2	6.1

[0148]

[0149] 요약하면, 화합물 1은 프로포폴에 비해 낮은 투여량에서 효능을 나타내었고, 또한 프로포폴에 비해 높은 MTD 및 개선된 TI를 나타내었다.

[0150] 2, 3, 4, 5, 6, 28, 35, 42, 49 및 56 mg/kg 투여량의 실시예 2에 따라 제조된 (S,S)-2,6-디-sec-부틸페놀 또한 이 시험으로 평가하였다. 표 1a는 이 화합물에 대한 HD50, HD7분, MTD, 및 TI 결과를 나타낸다. (S,S)-2,6-디-sec-부틸페놀 49 mg/kg을 투여하였을 때 6 마리의 래트 중 한 마리는 사망하였다.

[0151] 표 1a. 래트에게 볼루스 IV에 의해 투여한 (S,S)-2,6-디-sec-부틸페놀에 대한 HD50, HD7분, MTD 및 TI 결과

	(S,S)
HD50	4 mg/kg
HD7분	5.2 mg/kg
MTD	42 mg/kg
TI	8.1

[0152]

[0153] 별도의 연구에서, 동일한 투여량 및 제제로서 크레모포르 중 1% 화합물 1, 또는 프로포폴, (S,S)-2-6-디-sec-부틸페놀 또는 (메조)-2-6-디-sec-부틸페놀 (실시예 2에 따라 제조) 7 mg/kg을 래트에게 투여하였다. 결과를 표 1b에 나타내었다. 크레모포르 중에서 제제화된 1% (메조)-2-6-디-sec-부틸페놀 21 mg/kg을 투여한 6 마리의 래트 중 한 마리는 사망하였다. 그러나, 나머지 5 마리의 래트는 34분의 마취를 나타내었다.

[0154] 표 1b. 래트에게 볼루스 IV에 의해 화합물 1, 프로포폴, (S,S)-2-6-디-sec-부틸페놀 및 (메조)-2-6-디-sec-부틸페놀의 7 mg/kg 투여에 대한 마취 지속 시간 (수면 시간)의 비교

	수면 시간
프로포폴	7.1 분
화합물 1	23 분
(S,S)	6.3 분
(메조)	12.7 분

[0155]

[0156] 요약하면, (S,S)-2-6-디-sec-부틸페놀의 효능은 프로포폴과 유사하였다. (메조)-2-6-디-sec-부틸페놀의 효능은 프로포폴에 비해 개선되었다. 두 입체이성질체 모두 프로포폴에 비해 개선된 MTD 및 치료학적 지표를 나타내었다.

[0157] **실시예 11. 비글견에서 마취 및 혈류역학적 효과**

[0158] 프로포폴과 비교하여 화합물 1의 볼루스 IV 투여에 대한 마취 및 혈류역학적 효과를 증명하기 위해 개에서 투여량-상승 연구를 수행하였다.

[0159] 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 5에 기재된 바와 같이 제조되고 실시예 4에 따라 제제화된 1% 화합물 1 제제, 및 동일한 방식으로 제제화된 1% 프로포폴 제제를 사용하였다.

[0160] 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.

[0161] 비글견 (수컷, 2 내지 4세, 8 내지 10 kg)에게 혈관 접근 포트를 이식하였다. 이식 수술시, 개의 머리를 면도

하고, EEG 전극 위치를 표시하고, 보톡스(BOTOX[®], 앨러간, 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.

[0162] 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.

[0163] 마취의 깊이는 속눈썹 반사, 미간 두드림 또는 청각 자극에 대한 반응, 발가락 집기, 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 횡수 및 투여량 효과의 다중 비교를 위해 본페로니(Bonferroni) 보정을 하여 2-원 ANOVA에 이어 t-시험으로 분석하였다.

[0164] A. 마취 효과

[0165] 볼루스 IV에 의해 투여된 화합물 1 및 프로포폴 (3.3-30 mg/kg/투여; 투여 당 1 내지 10 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.

[0166] 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	13 분	24 분
10 mg/kg	28 분	43 분
15 mg/kg	43 분	77 분
30 mg/kg	69 분	105 분

[0167]

[0168] 상기 데이터는 또한 화합물 1 및 프로포폴에 대한 모든 투여량에서 1분 내에 마취가 유도되었음을 나타내었다. 수면 시간으로 측정된 마취 지속 시간은 모든 투여량에서 프로포폴에 비해 화합물 1에서 더 길었다. 누적 진정작용 점수는 5 mg/kg 초과와 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.

[0169] 실시예 2에 따라 제조된 (S,S)-2,6-디-sec-부틸페놀 및 (메조) 2,6-디-sec-부틸페놀 또한 이 시험으로 평가하였다. 표 2a는 이들 화합물에 대한 투여량-관련 마취 지속 시간 (수면 시간)을 나타낸다.

[0170] 표 2a. 개에게 (S,S)-2,6-디-sec-부틸페놀 및 (메조) 2,6-디-sec-부틸페놀을 볼루스 IV 투여한 후 투여량-관련 마취 지속 시간 (수면 시간)

투여량	(S,S)	(메조)
5 mg/kg	8 분	25 분
10 mg/kg	24 분	36 분
15 mg/kg	50 분	55 분
30 mg/kg	50 분	58 분

[0171]

[0172] 상기 데이터 또한 (S,S)-2,6-디-sec-부틸페놀 및 (메조) 2,6-디-sec-부틸페놀에 대한 모든 투여량에서 1분 내에

마취가 유도되었음을 나타내었다. 수면 시간으로 측정된 마취 지속 시간은 (S,S)-2,6-디-sec-부틸페놀의 경우 프로포폴과 유사하였고, (메조) 2,6-디-sec-부틸페놀의 경우에는 더 길었다. (S,S)-2,6-디-sec-부틸페놀의 마취 질은 프로포폴과 유사하였지만, (메조) 2,6-디-sec-부틸페놀의 경우에는 보다 열등하였다.

B. 혈류역학적 효과: 혈압

혈류역학적 데이터, 예컨대 평균 동맥압 (MAP)을 기준선, 1, 2, 4, 8, 15, 20 및 30분에 기록하였다. 화합물 1을 3, 6, 6 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.

표 3. 개에게 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%	+11%
15 mg/kg	-32%	-25%
30 mg/kg	-66%*	-41%

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

실시예 2에 따라 제조된 (S,S)-2,6-디-sec-부틸페놀 및 (메조)-2,6-디-sec-부틸페놀 또한 이 시험에서 평가하였다. 데이터 비교 결과, 프로포폴은 (S,S)-2,6-디-sec-부틸페놀 또는 (메조)-2,6-디-sec-부틸페놀에 비해 MAP에 대해 유의하게 더 큰 효과를 제공하는 것으로 나타났다. 표 3a는 4분 후 기준선으로부터 MAP % 변화를 비교한 예를 제공한다.

표 3a. 개에게 (S,S)-2,6-디-sec-부틸페놀 및 (메조)-2,6-디-sec-부틸페놀의 볼루스 IV 투여 4분 후 기준선으로부터 MAP % 변화로서 측정된 투여량-관련 평균 동맥압 변화

투여량	(S,S)	(메조)
10 mg/kg	+7%	+5%
15 mg/kg	+5%	+15%
30 mg/kg	0%	-16%

실시예 12. 잠종전에서 마취 및 혈류역학적 효과

이 연구에서는 화합물 1 또는 프로포폴을 투여하여 장기간 측정한 잠종전에서 전체 정맥내 마취 효과를 비교하였다. 평가에는 혈류역학적 성능 변수, 예컨대 혈압, 심박률, 및 심박출량, 뿐만 아니라 임상 화학 변수 및 EEG 분석이 포함되었다.

실시예 5에 기재된 바와 같이 제조되고 실시예 4에 따라 제제화된 1% 화합물 1 제제, 및 디프리반 (1% 프로포폴 주사가능한 에멀전)을 성견 (9개월 이상; 대략 20-40 kg) 잠종전에서 비교하였다.

개에게 디프리반 7 mg/kg을 IV 투여하여 전신 마취를 유도하고, 개에게 기관내 삽관하고, 기계적으로 환기시켰다. 산소 중 2.2% 호기말 세보플루란을 이용하여 전신 마취를 유도하였다. 좌측 5번째 늑간부에서 개흉술을 수행하고, 헤파린-충진된 카테터를 근위부 하행 흉부 대동맥 (P50 압력 변환기, 굴드(Gould), 캘리포니아주 옥스나드), 및 우심방 및 좌심방에 위치시켜, IV 접근을 제공하였다. 초음파 시간차 유량 프로브 (T108, 트랜소닉 시스템즈(Transonic Systems), 뉴욕주 이타카)를 상행 흉부 대동맥 둘레에 위치시켰다. 20 kHz 도플러 유량 프로브 (모델 HDP-20-3.5, 트리톤 서지컬 테크놀로지즈(Triton Surgical Technologies), 캘리포니아주 샌 디에고)를 좌전방 하행 관상 동맥 둘레에 위치시켰다. 6개의 MHz 소노마이크로미터 결정 (하틀리(Hartley), 텍사스

주 휴스턴)을 심장 내막하에 이식하였다. 고충실도 마이크로마노미터 (P7, 코니그베르그 인스트루먼트 (Konigsberg Instruments), 캘리포니아주 파사데나)를 좌심실에 삽입하였다. 수압식 혈관 폐색기 (인 비보 메트릭 시스템즈(In Vivo Metric Systems), 캘리포니아주 힐즈부르크)를 흉부 하대 정맥 둘레에 위치시켰다. 계측을 구체화하고, 흉벽을 층상으로 밀폐시키고, 기흉을 제거하였다. 실험하기 최소 7일 전에 개를 회복시키고, 회복 기간 동안 슬링에 서있는 것에 적응시켰다.

[0186] 개를 밤새 금식시켰다. 의식이 있는 개를 슬링에 두고, 니들 전극을 삽입하여 리드(Lead) II ECG를 기록하였다. 두피 전극을 위치시켜, 전두엽, 측두엽, 정수리, 및 후두엽 영역을 샘플링하는 3 양극성 기록 배열로 EEG (MP150, 바이오팩 시스템즈(Biopac Systems), 캘리포니아주 골레타)를 기록하였다. 이어서, 정상 식염수 500 ml를 IV 볼루스에 의해 개에게 제공하였으며, 상기 정상 식염수의 정맥내 주입은 실험하는 동안 3 ml/kg/hr (개 한 마리당 60-120 ml/hr)의 속도로 수립하였다. 개를 30분 동안 안정화시켰다. EEG를 실험하는 동안 연속적으로 기록하였다. 동맥혈 가스 및 화학 측정에는 pH, pO₂, sO₂, pCO₂, tCO₂, 탄산염, 칼륨, 나트륨, 및 염기 과량이 포함되며, 혈 가스 및 화학 분석기 (ABL-505, 라디오미터(Radiometer), 코펜하겐)를 이용하여 혈액 채취 직후에 측정하였다. 혈액 임상 화학 측정에는 알부민, 알부민/글로불린 비율, 알칼리 포스파타제, ALT (SGPT), AST (SGOT), 중탄산염, 직접 빌리루빈, BUN, BUN/크레아티닌 비율, 칼슘, 클로라이드, 콜레스테롤, CK, 크레아티닌, 글로불린, 글루코스, 인, 칼륨, 나트륨, 나트륨/칼륨 비율, 및 총 단백질이 포함된다. 안정화시킨 후, EEG, 혈류역학, ECG, 및 혈 가스의 기준선 측정치를 기록하였다. PK 및 임상 화학을 위해 혈액 샘플을 채취하고, 압력 부피 루프를 작성하여, 데이터를 기록하였다.

[0187] 기준선 측정 직후, 화합물 1의 4 mg/kg (한 마리) 또는 5 mg/kg (6 마리) IV 볼루스 투여량 또는 프로포폴 (7 마리)의 7 mg/kg IV 볼루스 투여량을 1분에 걸쳐 개에게 제공하여, 전신 마취를 유도하였다. 유도 후, 개에게 기관내 삽관하고, 후속 약물 주입 및 회복 기간 내내 질소 중 50% 산소를 이용하여 기계적으로 환기시켰다. 볼루스 투여 후 처음 4분에는, 화합물 1 볼루스를 제공한 개에게 단계적인 교차 방식으로 화합물 1을 0.25, 0.5, 1.0 및 2.0 mg/kg/분의 속도로 일련의 4회 15분 정맥내 주입을 수행하고, 프로포폴을 지정된 속도 및 시간으로 주입한 것을 제외하고는 프로포폴 볼루스를 제공한 개에 대해서 동일한 프로토콜을 이용하였다. MAP를 연속적으로 모니터링하고, MAP가 임의의 시점에서 50 mmHg 미만으로 감소되었거나 심박률이 분당 200회의 박동수 넘게 증가한 경우 투여를 즉시 중단하였다. 한 마리의 개에서는 1.0 mg/kg/분의 화합물 1 주입 기간이 끝날 때 투여를 중단하였고, 다른 두 마리에서는 2.0 mg/kg/분의 화합물 1 주입 기간 동안에 투여를 중단하였다. 각각의 15분 주입이 끝날 때, EEG, 혈류역학, ECG, 및 혈 가스의 측정치를 기록하고, PK를 위해 혈액 샘플을 채취하고, 압력 부피 루프를 작성하여, 데이터를 기록하였다. 투여 후, 개를 회복시켰다. 임상적 관찰의 주관적 해석에 의해 전신 마취로부터 충분히 회복되었음이 나타날 때, 환기를 중단하고, 기관으로부터 관을 제거하였다. 기관으로부터 관을 제거한 시간을 적어 두었다. 최종 주입이 끝난 지 30분 후, EEG, 혈류역학, ECG, 및 혈 가스의 측정치를 기록하고, PK를 위해 혈액 샘플을 채취하고, 압력 부피 루프를 작성하여, 데이터를 기록하였다. 개 혈장 중 화합물 1 및 프로포폴의 농도를 측정하였고, 액체 크로마토그래피 (LC) 및 이단계 질량 분석법 (MS/MS) (알투라스 애널리틱스(Alturas Analytics)에서 수행)을 이용하여 5 가지 대사산물 (산화 1 가지, 글루쿠로니드-접합 3 가지, 및 술페이트-접합 1 가지)의 농도를 추정하였다.

[0188] 그 결과, 동맥혈 가스 및 임상 화학 데이터는 안정한 것으로 나타났다. EEG 분석은, 투여량-관련 진정-수면 효과를 나타내었고, 발작 또는 발작전 활성의 증거는 없었다. 화합물 1 또는 프로포폴을 투여하였던 간에 상관없이 모든 개가 유사한 속도로 전신 마취로부터 회복되었다. 화합물 1, 및 1-위치 및 4-위치 둘 다에서의 글루쿠로니드 대사산물을 혈장 중에서 검출하였다. 혈장 농도는 약물 투여 섭생법과 일치하였다.

[0189] 이 모델에서, EEG 결과는 치료적 관련 투여량에서 프로포폴에 비해 화합물 1의 마취 효능 효과가 더 큼을 나타내었다. 화합물 1 및 프로포폴에 대해 MAP 및 심박률 결과 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 프로포폴-처리된 개에서의 심박출량은 기준선으로부터 유의하게 감소하였고, 반대로 화합물 1-처리된 개에서는 심박출량에서 통계적으로 유의한 감소가 나타나지 않았다.

[0190] 실시예 13. 돼지에서 마취 및 혈류역학적 효과

[0191] 화합물 1 및 프로포폴의 마취 및 혈류역학적 효과를 실시예 5에 기재된 바와같이 제조되고 실시예 4에 따라 제제화된 1% 화합물 1 제제, 또는 디프리반 (1% 프로포폴 주사가능한 에멀전)을 IV 주입한 환기되는 마취된 돼지에서 비교하였다. 평가에는 BIS, 약동학, 혈압, ECG, 심박률, 심박출량, 체온, 및 산소 포화도를 이용하는 마취 깊이의 EEG 측정이 포함되었다.

[0192] 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 허 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.

[0193] 연속적인 수준의 마취는 이소플루란의 사용 및 판쿠로늄 (10 mg/hr)의 주입에 의해 달성하였다. 연구하는 내내 ECG를 모니터링하였다. 동맥 혈압은 캐놀라 삽입된 좌측 대퇴부 동맥을 통해 모니터링하였다. MAP, 수축기 및 확장기 동맥압, 및 심박률은 매 5초마다 수집하였다. 심박출량 및 혈액 온도의 열회식 추정을 위해 내부 경정맥에 폐 동맥 카테터를 삽입하였다. 체온은 37°C로 유지시켰다. EEG 모니터링을 위한 계측은 전두엽-후두엽 영역에서 접촉성 전극 어레이를 사용하여 달성하였다 (어스펙트 메디컬, 미국 메사추세츠주 노르우드).

[0194] 실험 고안은 30분 안정화 기간 이후, 화합물 1 (0.384 mg/kg/분 x 20분) 또는 프로포폴 (0.750 mg/kg/분 x 10분)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 1시간 마다 측정하였다.

[0195] 각 군에 대한 대사적 및 혈류역학적 변수를 쌍을 이루지 않은 양측검정 스튜던트 t 시험(unpaired two-tailed Student t test)을 이용하여 여러 시점에서 비교하였다. 다중 비교를 설명하고, 0.05 미만의 유형 I 오차 확률을 유지하기 위해, 0.025 미만의 P 값은 유의한 것으로 간주하였다.

[0196] A. 마취 효과

[0197] 화합물 1 및 프로포폴은 각각 화합물 1 384 µg을 14.7 ± 3.8분 및 프로포폴 750 µg을 9.4 ± 1.9분 IV 주입할 때 BIS의 최대 억제 (<10)를 제공하였다. EEG에 대한 효과는 가역적이며, 60분 내에 기준선으로 돌아왔다. 최대 약력학적 효과 (E_{max})에 도달하기 위해 필요한 화합물 1의 곡선하 면적 (AUC)은 프로포폴에 비해 유의하게 작았다 (각각 51.5 ± 15.5 대 108.7 ± 24.3 µg-분/mL). 결론적으로, 상기 데이터는 화합물 1이 프로포폴에 비해 더 강력함을 나타낸다.

[0198] B. 혈류역학적 효과

[0199] 평균 동맥압 및 심박률은 화합물 1 (0.384 mg/kg/분, 5 마리의 돼지) 및 프로포폴 (0.750 mg/kg/분, 6 마리의 돼지)의 IV 주입 및 세척 내내 여러 간격으로 측정하였다. 결과는 각각 도 1 및 2에 도시하였다. 도 3은 화합물 1에 의해 발생한 심박출량을 프로포폴과 비교한 것이다. 화합물 1을 주입한 돼지로부터의 동맥혈 가스 샘플을 취하고, 동맥혈 가스 및 혈청 화학 값에 대해 분석하였고, 평균 값을 표 4에 기록하였다.

[0200] 표 4. 동맥혈 가스 및 혈청 화학 평균 값

분	pH	pCO ₂	pO ₂	ABEc	칼륨	글루코스	락테이트
0	7.4861	38.8	390	5.6	3.80	99.6	1.43
4	7.5027	37.2	410	5.8	3.71	102.9	1.24
20	7.5066	36.8	419	5.7	3.84	102.0	1.20
80	7.4943	37.5	402	5.4	4.00	99.7	1.01
140	7.4803	37.2	399	4.1	4.10	100.7	0.95
200	7.4641	37.6	356	3.2	4.06	102.4	0.96

[0201]

[0202] ABEc는 보정된 산 염기 과량을 나타낸다.

[0203] 화합물 1과 프로포폴 간에 기준선 MAP 및 HR 값이 상이하지 않았다. 두 화합물 모두 MAP를 감소시켰지만, 프로포폴 (66 ± 4)은 화합물 1 (106 ± 3)에 비해 유의하게 더 큰 MAP 감소를 제공하였다 (p<0.001). 프로포폴 (88 ± 6 bpm)에 대해 측정된 가장 낮은 HR은 화합물 1 (129 ± 6 bpm)에 대해 측정된 가장 낮은 HR에 비해 유의하게 낮았다 (p<0.5). MAP 및 HR 둘 다 화합물 1 또는 프로포폴의 주입을 중단한 후 기준선으로 돌아왔다. 화합물 1에 의해 발생한 심박출량의 감소는 프로포폴과 비교할 때 유의한 차이가 없었다.

[0204] 표 4는 모든 동맥혈 가스 및 혈청 화학 값이 정상 한계 내에 있음을 나타내었다. 화합물 1은 대사성 산독증 또는 증가된 락테이트와 같은 어떠한 유의한 대사적 변경도 제공하지 않았다.

[0205] **실시예 14. 구토 억제 활성**

[0206] 화합물 1의 구토 억제 능력을 흰족제비에서 시험하여, 프로포폴과 비교하였다.

[0207] 경정맥에 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 5에 기재된 바와 같이 제조되고 실시예 4에 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 모르도록 하여 45분의 관찰 기간 동안 감금하지 않은 채 두었다.

[0208] 흰족제비에서 구토는 위장관으로부터 고체 또는 액체 물질의 경구 배출 (즉, 게워냄), 또는 물질의 통과를 포함하지 않는 움직임 (즉, 헛구역질)과 관련된 주기적인 복부 수축을 특징으로 한다. 헛구역질 및/또는 게워냄 사례는 헛구역질 및/또는 게워냄 사이의 간격이 5초를 넘을 때 별개의 사례인 것으로 간주한다.

[0209] 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, 게워냄 및 헛구역질의 횟수를 세었다.

[0210] 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 술페이트 0.5 mg/kg를 피하로 투여하고, 흰족제비를 상기 기재한 바와 같이 45분 동안 모니터링하였다. 6 마리 추가의 흰족제비에게 모르핀 술페이트 0.5 mg/kg만을 피하로 투여하였다.

[0211] 모르핀 술페이트 (0.5 mg/kg) 단독은 흰족제비에서 구토전 활성이며, 게워냄 15 사례 및 헛구역질 157 사례를 나타내었다. 화합물 1은 단독 투여시 또는 모르핀의 존재하에 어떠한 게워냄 또는 헛구역질 사례를 나타내지 않았다. 프로포폴 및 모르핀 술페이트를 제공한 흰족제비는 게워냄 3 사례 및 헛구역질 47 사례를 나타내었다. 따라서, 화합물 1 및 프로포폴 둘 다 모르핀의 존재하에 게워냄 및 헛구역질의 발생을 감소시켰다.

[0212] 모든 공보, 특허, 및 특허 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 한 여러 변화 및 변형이 이루어질 수 있음을 이해해야 한다.

도면의 간단한 설명

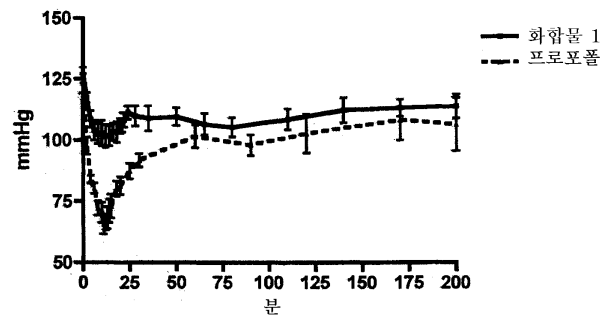
[0032] 도 1은 돼지에서 X가 H인 화학식 I의 (-)-입체이성질체의 IV 주입 후 평균 동맥 혈압 (mm Hg)에 대한 효과를 프로포폴과 비교하여 도시한다.

[0033] 도 2는 돼지에서 X가 H인 화학식 I의 (-)-입체이성질체의 IV 주입 후 심박률 (분당 박동수)에 대한 효과를 프로포폴과 비교하여 도시한다.

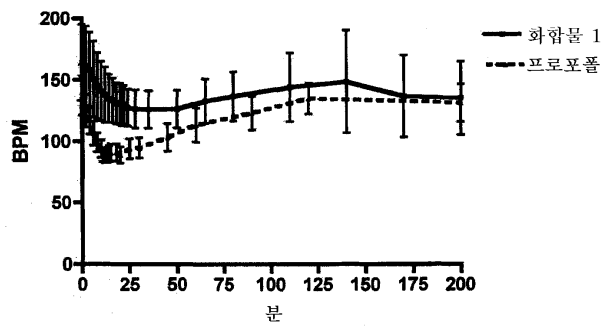
[0034] 도 3은 돼지에서 X가 H인 화학식 I의 (-)-입체이성질체의 IV 주입 후 심박출량 (분당 리터, 또는 L/분)에 대한 효과를 프로포폴과 비교하여 도시한다.

도면

도면1



도면2



도면3

