



등록특허 10-2714561



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월10일
(11) 등록번호 10-2714561
(24) 등록일자 2024년10월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/75 (2006.01) *A61K 31/4412* (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
C07B 59/00 (2006.01) *C07F 9/576* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 213/75 (2013.01)
A61K 31/4412 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7037074
- (22) 출원일자(국제) 2018년05월16일
심사청구일자 2021년05월14일
- (85) 번역문제출일자 2019년12월13일
- (65) 공개번호 10-2020-0006128
- (43) 공개일자 2020년01월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/032939
- (87) 국제공개번호 WO 2018/213426
국제공개일자 2018년11월22일
- (30) 우선권주장
62/507,172 2017년05월16일 미국(US)
62/547,718 2017년08월18일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020150112031 A
KR1020160098380 A
- (73) 특허권자
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02210 보스턴 15쓰 플로어 노
던 애비뉴 50
- (72) 발명자
장 리충
미국 캘리포니아주 92129 산 호세 스테이지 코치
플레이스 8305
하디다 루아 사라 사비나
미국 캘리포니아주 92037 라 졸라 토레이 파인스
로드 #16 2356
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 21 항

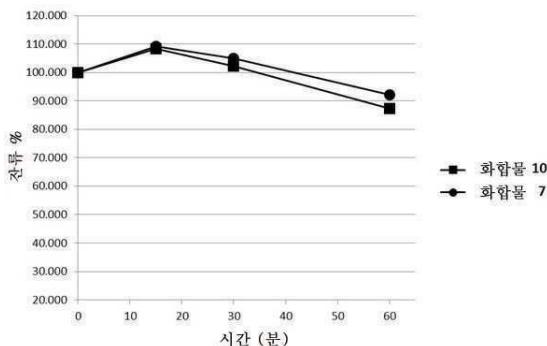
심사관 : 김윤정

(54) 발명의 명칭 나트륨 채널의 조절제로서의 중수소화 피리돈 아미드 및 이의 프로드럭

(57) 요 약

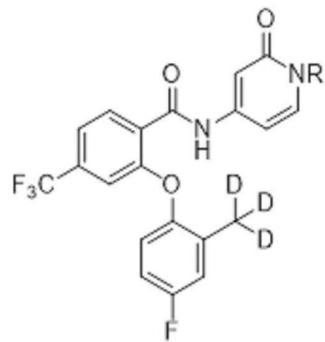
나트륨 채널의 억제제로서 유용한 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다. 상기 화합물은 화학식
(뒷면에 계속)

대 표 도



I을 갖는다.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R은 H 또는 $\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$ 이다.

또한, 상기 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물 및 통증을 포함하는 다양한 장애의 치료에서 상기 화합물, 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적 조성물을 사용하는 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/661 (2013.01)

A61P 29/00 (2023.02)

C07B 59/002 (2013.01)

C07F 9/576 (2013.01)

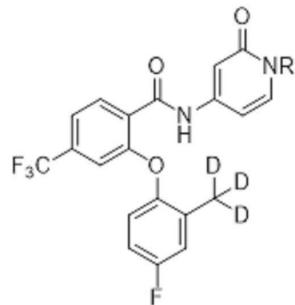
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

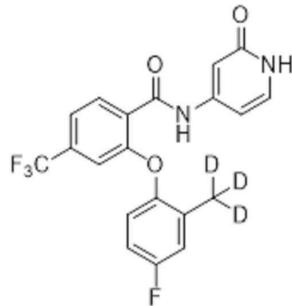
화학식 I



상기 화학식 I에서,

R은 H 또는 $\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$ 이다.

청구항 2

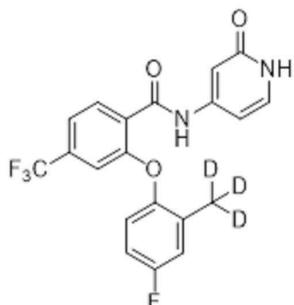


제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이

인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용

되는 염.

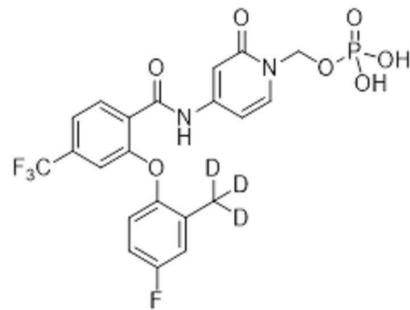
청구항 3



제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이

인, 화합물.

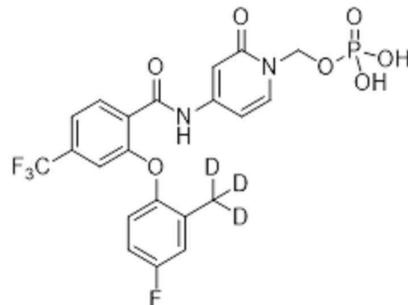
청구항 4



제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이
적으로 허용되는 염.

인, 화합물 또는 이의 약제학

청구항 5



제1항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이

인, 화합물.

청구항 6

치료학적 유효량의 제1항, 제2항 또는 제4항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 제3항 또는 제5항에 기재된 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 비히클을 포함하는, 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키기 위한 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항, 제2항 또는 제4항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 제3항 또는 제5항에 기재된 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 비히클을 포함하는, 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키기 위한 약제학적 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 대상체에서 전압-개폐 나트륨 채널을 억제하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 전압-개폐 나트륨 채널이 Nav1.8인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제6항에 있어서, 신경병성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키기 위한 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 신경병성 통증이 대상포진후 신경통을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 신경병성 통증이 특발성 소섬유 신경병증을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 신경병성 통증이 당뇨병성 신경병증을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 14

제6항에 있어서, 근골격성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키기 위한 약제학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 근골격성 통증이 골관절염 통증을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 16

제6항에 있어서, 급성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키기 위한 약제학적 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 급성 통증이 급성 수술후 통증을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 18

제6항에 있어서, 수술후 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키기 위한 약제학적 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 수술후 통증이 건막류절제술 통증을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 수술후 통증이 복부성형술 통증을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 21

제6항에 있어서, 내장 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키기 위한 약제학적 조성물.

청구항 22

삭제

발명의 설명**기술 분야****[0001] 관련 출원의 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2017년 5월 16일자로 출원된 미국 가특허출원 제62/507,172호, 및 2017년 8월 18일자로 출원된 미국 가특허출원 제62/547,718호의 이익을 청구하며, 상기 출원 둘 다는 이들의 전문이 인용에 의해 포함된다.

배경 기술

[0003] 통증은 건강한 동물이 조직 손상을 피하게 하고 손상을 입은 조직에 대한 추가의 손상을 방지하게 하는 보호 기전이다. 그럼에도 불구하고 통증이 이의 유용성을 넘어서 지속되거나, 또는 환자가 통증의 억제로부터 이익을 얻게 되는 다수의 병태들이 존재한다. 신경병성 통증은 감각 신경의 손상에 의해 야기되는 만성 통증의 한 형태이다(Dieleman, J.P., et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*, 2008. 137(3): p. 681-8). 신경병성 통증은 전신적인 대사성 신경 손상에 의해 야기되는 통증과 개별 신경 손상에 의해 야기되는 통증의 2가지 카테고리로 나눌 수 있다. 대사성 신경병증은 대상포진후 신경병증, 당뇨병성 신경병증 및 약물-유발성 신경병증을 포함한다. 개별 신경 손상 징후는 절단후 통증, 수술후 신경 손상 통증, 및 신경병성 요통과 같은 신경 포착 손상을 포함한다.

[0004] 전압-개폐 나트륨 채널(Nav)은 통증 신호전달에 관여한다. Nav은 다수의 흥분성 세포 타입(예를 들면, 뉴런, 골격근세포, 심근세포)의 활동 전위의 급속 상행각(upstroke)을 매개하기 때문에 전기적 신호전달의 생물학적 매개자이다. 정상적인 생리학에서의 이들 채널의 역할에 대한 증거, 나트륨 채널 유전자의 돌연변이로부터 발생하는 병리학적 상태, 동물 모델에서의 임상전 연구, 및 공지된 나트륨 채널 조절제의 임상 약학은 모두 통각에

있어서의 Na_v 의 중심적인 역할을 강조한다(Rush, A.M. and T.R. Cummins, *Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets Na_v 1.8 Sodium Channels*. *Mol Interv*, 2007. 7(4): p. 192-5); England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. *Expert Opin Investig Drugs* 17 (12), p. 1849-64 (2008); Krafte, D. S. and Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. *Curr Opin Pharmacol* 8 (1), p. 50-56 (2008)). Na_v 은 다수의 흥분성 세포 타입(예를 들면, 뉴런, 골격근세포, 심근세포)의 활동 전위의 급속 상행각을 매개하며, 따라서 이를 세포에서 신호전달의 개시에 관여한다(Hille, Bertil, *Ion Channels of Excitable Membranes*, Third ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)). 뉴런 신호의 개시 및 전달에 있어서 Na_v 가 하는 역할 때문에, Na_v 전류를 감소시키는 길항제는 신경 신호전달을 방지하거나 감소시킬 수 있고 Na_v 채널은 과흥분이 관찰되는 병태에서 통증을 감소시키기 위한 가능한 표적으로 간주되어 왔다(Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 7 (2), p. 144-58 (2008)). 몇몇 임상적으로 유용한 진통제들이 Na_v 채널의 억제제로서 확인되었다. 리도카인과 같은 국소 마취제는 Na_v 채널을 억제함으로써 통증을 차단하고, 통증 감소에 효과적인 것으로 판명된 기타 화합물, 예를 들어 카바마제핀, 라모트리진 및 트리사이클릭 항우울제가 또한 나트륨 채널 억제에 의해 작용하는 것으로 제안되었다(Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur J Pain* 6 Suppl A, p. 3-9 (2002); Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late Na^+ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J Membr Biol* 222 (2), p. 79-90 (2008)).

[0005]

Na_v 는 전압-개폐 이온 채널 상과(super-family)의 하위군(subfamily)을 형성하고 Na_v 1.1 - Na_v 1.9로 명시되는 9 개의 아형(isoform)을 포함한다. 9개의 아형의 조직 국소화는 다양하다. Na_v 1.4는 골격근의 주요 나트륨 채널이고, Na_v 1.5는 심근세포의 주요 나트륨 채널이며, Na_v 1.7, 1.8 및 1.9는 주로 말초 신경계에 국소화되고, Na_v 1.1, 1.2, 1.3 및 1.6은 중추 및 말초 신경계 둘 다에서 발견되는 뉴런 채널이다. 9개의 아형의 기능적 거동은 유사하지만 이들의 전압-의존적이고 속도론적인 거동의 세부사항에 있어서는 차이가 있다(Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev* 57 (4), p. 397 (2005)).

[0006]

이들의 발견시, Na_v 1.8 채널은 통각상실증에 대한 가능한 표적으로서 확인되었다(Akopian, A.N., L. Sivilotti, and J.N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*, 1996. 379(6562): p. 257-62). 그 이후에, Na_v 1.8은 작은 DRG 뉴런에서 활동 전위 발화를 유지하는 나트륨 전류의 운반체인 것으로 밝혀졌다(Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J Neurosci.*, 2002. 22(23): p. 10277-90). Na_v 1.8은 신경병성 통증을 유도하는 것과 같이 손상된 뉴런에서의 자발적 발화에 관여한다(Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel Na_v 1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550(Pt 3): p. 921-6; Jarvis, M.F., et al., A-803467, a potent and selective Na_v 1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc Natl Acad Sci. U S A*, 2007. 104(20): p. 8520-5; Joshi, S.K., et al., Involvement of the TTX-resistant sodium channel Na_v 1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. 123(1-2): pp. 75-82; Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, Na_v 1.8. *Pain*, 2002. 95(1-2): p. 143-52; Dong, X.W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of $Na(v)1.8$ tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. 146(2): p. 812-21; Huang, H.L., et al., Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitable nerves. *Mol Pain*, 2008. 4: p. 33; Black, J.A., et al., Multiple sodium channel isoforms and

mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol*, 2008. **64**(6): p. 644-53; Coward, K., et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. **85**(1-2): p. 41-50; Yiangou, Y., et al., SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett*, 2000. **467**(2-3): p. 249-52; Ruangsri, S., et al., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 ($Na_v1.8$) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J Biol Chem*. **286**(46): p. 39836-47). $Na_v1.8$ 이 발현되는 작은 DRG 뉴런은 통증 신호전달에 관여하는 통각수용기를 포함한다. $Na_v1.8$ 은 배근 신경절의 작은 뉴런에서 대역 진폭의 활동 전위를 매개한다(Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J Neurosci*, 2002. **22**(23): p. 10277-90). $Na_v1.8$ 은 통각수용기에서 급속 반복 활동 전위에 필수적이고, 손상된 뉴런의 자발적 활성에 필수적이다(Choi, J.S. and S.G. Waxman, Physiological interactions between $Na_v1.7$ and $Na_v1.8$ sodium channels: a computer simulation study. *J Neurophysiol*. **106**(6): p. 3173-84; Renganathan, M., T.R. Cummins, and S.G. Waxman, Contribution of $Na_v1.8$ sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J Neurophysiol*, 2001. **86**(2): p. 629-40; Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $Na_v1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J Physiol*, 2003. **550**(Pt 3): p. 921-6). 탈분극되거나 손상된 DRG 뉴런에서, $Na_v1.8$ 은 과흥분의 유도자인 것으로 보인다 (Rush, A.M., et al., A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006. **103**(21): p. 8245-50). 일부 동물 통증 모델에서, $Na_v1.8$ mRNA 발현 수준은 DRG에서 증가하는 것으로 나타났다(Sun, W., et al., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain*, **135**(Pt 2): p. 359-75; Strickland, I.T., et al., Changes in the expression of $NaV1.7$, $NaV1.8$ and $NaV1.9$ in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. *Eur J Pain*, 2008. **12**(5): p. 564-72; Qiu, F., et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels $Na_v1.8$ and $Na_v1.9$ within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci Lett*. **512**(2): p. 61-6).

[0007]

일부 공지된 Na_v 억제제의 주된 결점은 이들의 불량한 치료 윈도우(therapeutic window)이며, 이것은 아형 선택성이 결여된 결과일 가능성이 있다. $Na_v1.8$ 은 주로, 통증을 느끼는 뉴런에 한정되기 때문에, 선택적 $Na_v1.8$ 차단제는 비선택적 Na_v 차단제에 일반적인 유해 사례를 유발할 것 같지 않다. 따라서, 추가의 Na_v 채널 조절제, 바람직하게는 $Na_v1.8$ 에 대해 보다 강력하고 선택적이며 대사 안정성이 증가되고 용해도가 증가되고 부작용은 더 적은 Na_v 채널 조절제를 개발할 필요성이 존재한다.

[0008]

$Na_v1.8$ 나트륨 채널의 억제제로서 유용한 피리돈 아미드 화합물의 한 부류가 국제 공개공보 제WO 2014/120808 A9호 및 미국 공개공보 제2014/0213616 A1호에 기술되었고, 이들 화합물의 프로드럭이 국제 공개공보 제WO 2015/089361 A1호 및 미국 공개공보 제2015/0166589 A1호에 기술되었으며, 이들 모두는 이들의 전문이 참고로 포함된다. 이러한 피리돈 아미드 화합물은 선행기술의 $Na_v1.8$ 억제제의 단점을 중의 일부를 해결하지만, 여전히 추가의 개선이 이루어질 수 있다.

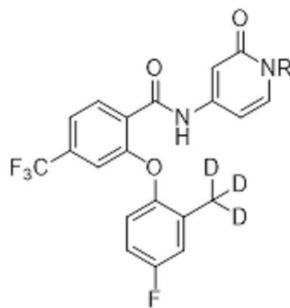
발명의 내용

[0009]

하나의 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0010]

[화학식 I]

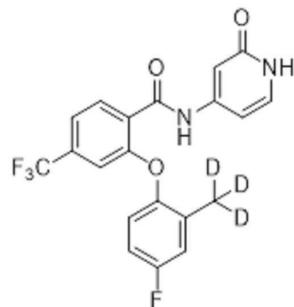


[0011]

[0012]

상기 화학식 I에서,

[0013]

R은 H 또는 $\text{CH}_2\text{PO}_2(\text{OH})_2$ 이다.

[0014]

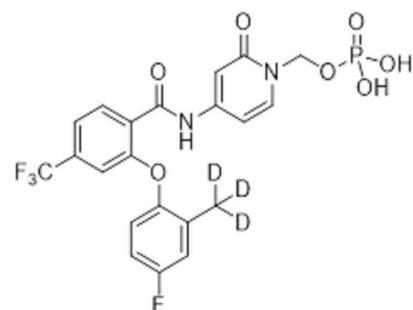
또 다른 측면에서, 본 발명은
는 염에 관한 것이다.

인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되

[0015]

또 다른 측면에서, 본 발명은

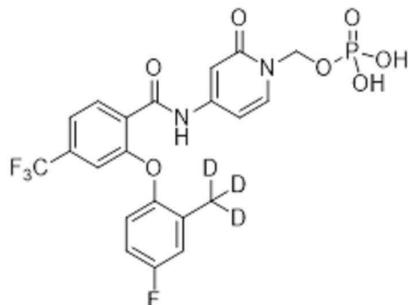
인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.



[0016]

또 다른 측면에서, 본 발명은
로 허용되는 염에 관한 것이다.

인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으



[0017] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0018] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0019] 여전히 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함으로써, 대상체에서 전압 개폐 나트륨 채널을 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0020] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여함으로써, 만성 통증, 소화기 통증(gut pain), 신경병성 통증, 근골격성 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 특발성 통증, 수술후 통증(예를 들어, 건막류절제술 통증 또는 복부성형술 통증), 내장 통증, 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스 증후군(Charcot-Marie-Tooth syndrome), 실금, 병적 기침 및 심부정맥을 포함하지만 이에 한정되지 않는 각종 질환, 장애 또는 병태가 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 래트 간 마이크로솜의 존재하에 배양 동안 시간 경과에 따른 잔류하는 화합물 7 및 10의 백분율의 플롯이다.

도 2는 개 간 마이크로솜의 존재하에 배양 동안 시간 경과에 따른 잔류하는 화합물 7 및 10의 백분율의 플롯이다.

도 3은 원숭이 간 마이크로솜의 존재하에 배양 동안 시간 경과에 따른 잔류하는 화합물 7 및 10의 백분율의 플롯이다.

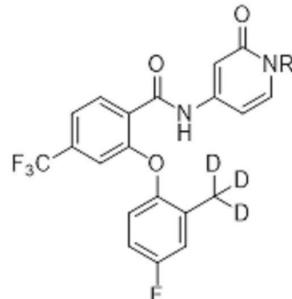
도 4는 인간 간 마이크로솜의 존재하에 배양 동안 시간 경과에 따른 잔류하는 화합물 7 및 10의 백분율의 플롯이다.

도 5는 수컷 스프래그 돌리 래트에 정맥내 투여 후 시간 경과에 따른 화합물 7 및 10의 혈장 농도의 플롯이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 하나의 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

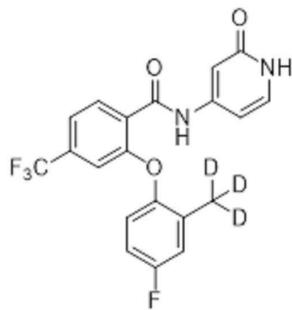
[0023] 화학식 I



[0024]

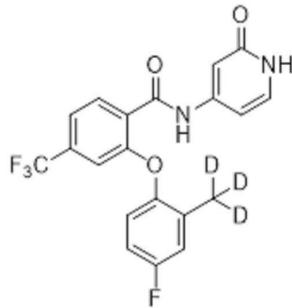
[0025] 상기 화학식 I에서,

[0026] R은 H 또는 $\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$ 이다.



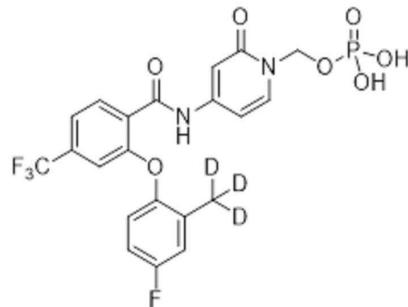
[0027] 또 다른 측면에서, 본 발명은
는 염엔 관한 것이다.

인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되



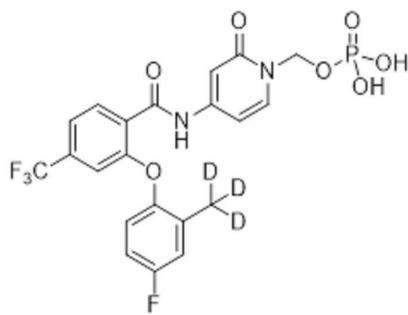
[0028] 또 다른 측면에서, 본 발명은

인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.



[0029] 또 다른 측면에서, 본 발명은
로 허용되는 염에 관한 것이다.

인 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으



[0030] 또 다른 측면에서, 본 발명은

인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0031] R이 $\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$ 인 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 R이 H인 모 화합물의 프로드럭이다.

[0032] 본원에서 사용되는 용어 "프로드럭"은 투여 및 흡수 후 일부 대사 과정을 통해 생체내에서 약물을 방출하는 약
물 전구체인 화합물 및 염을 지칭한다. 일반적으로, 프로드럭은 이의 모 약물보다 덜한 생물학적 활성을 갖는다. 프로드럭은 또한 모 약물의 물리적 특성을 개선할 수 있고/있거나, 예를 들면 약물의 흡수, 혈중 농도, 대
사 분포 및 세포내 흡수를 조절함으로써 약물의 독성 및 원치않는 효과의 감소를 통해 전반적인 약물 효능을 개
선할 수 있다.

[0033] 본원에서 사용되는 용어 "모 화합물" 또는 "모 약물"은 프로드럭의 투여 후, 대사 과정 또는 이화 과정의 효소
작용을 통해, 또는 화학적 과정을 통해 방출되는 생물학적 활성 물질을 지칭한다. 모 화합물은 또한 이의 상응
하는 프로드럭의 제조를 위한 출발 물질일 수 있다.

- [0034] 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소들은 원소 주기율표(CAS version, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75th Ed)에 따라 규정된다. 추가로, 유기 화학의 일반 원리는 문헌["*Organic Chemistry*," Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "*March's Advanced Organic Chemistry*," 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기술되어 있으며, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.
- [0035] 본원에서 사용되는 용어 "본 발명의 화합물"은 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 및 이의 양태 모두를 지칭한다.
- [0036] 본원에서 사용되는 용어 "화합물"은, 본 발명의 화합물을 지칭할 경우, 분자의 구성 원자들 사이에 동위원소 변화가 있을 수 있다는 것을 제외하고는 동일한 화학 구조를 갖는 분자들의 집합을 지칭한다. 용어 "화합물"은 이러한 분자의 집합을, 상기 분자의 집합을 함유한 주어진 샘플의 순도에 관계없이 포함한다. 따라서, 용어 "화합물"은 이러한 분자의 집합을 순수한 형태로 또는 하나 이상의 다른 물질과의 혼합물(예를 들어, 용액, 혼탁액 또는 콜로이드)로 포함한다.
- [0037] 명세서 및 청구범위에서, 달리 명시되지 않는 한, 본 발명의 임의의 화합물에서 특정 동위원소로 구체적으로 지정되지 않은 임의의 원자는 명시된 원소의 임의의 안정한 동위원소를 나타내는 것을 의미한다. 실시예에서, 원자가 본 발명의 임의의 화합물에서 특정 동위원소로 구체적으로 지정되지 않은 경우, 특정 동위원소에서 그 원자를 풍부하게 하기 위해 노력하지 않았으며, 따라서 당업계의 통상의 숙련가는 이러한 원자가 대략 명시된 원소의 자연 존재비 동위원소 조성으로 존재하리라고 이해할 것이다.
- [0038] 본원에서 사용되는 용어 "안정한"은, 동위원소를 지칭할 경우, 동위원소가 자발적인 방사성 붕괴를 겪는 것으로 알려져 있지 않음을 의미한다. 안정한 동위원소는 붕괴 모드가 문헌[V.S. Shirley & C.M. Lederer, *Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides (January 1980)*]에 규정되어 있지 않은 동위원소를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0039] 명세서 및 청구범위에서 본원에 사용되는 "H"는 수소를 지칭하며 수소의 임의의 안정한 동위원소를 포함한다. 실시예에서, 원자가 "H"로서 지정된 경우, 수소의 특정 동위원소에서 그 원자를 풍부하게 하기 위해 노력하지 않았으며, 따라서 당업계의 통상의 숙련가는 이러한 수소 원자가 대략 수소의 자연 존재비 동위원소 조성으로 존재하리라고 이해할 것이다.
- [0040] 본원에서 사용되는 "D" 및 "d" 둘 다는 중수소(^2H)를 지칭한다.
- [0041] 일부 양태에서, 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 명시된 원소의 가장 풍부한 동위원소의 원자 질량 또는 질량수와는 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 하나 이상의 원자를 포함한다("동위원소-표지된" 화합물 및 염). 상업적으로 이용 가능하고 본 발명에 적합한 안정한 동위원소의 예는 제한함이 없이 수소, 탄소, 질소, 산소, 및 인의 동위원소, 예를 들면 각각 ^2H , ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , 및 ^{31}P 를 포함한다.
- [0042] 동위원소-표지된 화합물 및 염은, 약제를 포함하는, 다수의 유리한 방식으로 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 동위원소-표지된 화합물 및 염은 중수소(^2H)-표지된다. 중수소(^2H)-표지된 화합물 및 염은 비- ^2H -표지된 화합물을 능가하는 잠재적인 치료 이점에 의해 치료적으로 유용하다. 일반적으로, 중수소(^2H)-표지된 화합물 및 염은 아래에 기술된 속도론적 동위원소 효과로 인해 동위원소-표지되지 않은 것과 비교하여 더 높은 대사 안정성을 가질 수 있다. 더 높은 대사 안정성은 증가된 생체내 반감기 또는 더 낮은 투여량으로 직접 번역되며, 이것은 대부분의 상황하에서 본 발명의 바람직한 양태를 나타낼 것이다. 동위원소-표지된 화합물 및 염은 통상적으로, 비-동위원소-표지된 반응물을 쉽게 이용 가능한 동위원소-표지된 반응물로 대체하여 합성 반응식, 실시예 및 관련 설명에 개시된 과정을 수행함으로써 제조될 수 있다.
- [0043] 중수소(^2H)-표지된 화합물 및 염은 일차 속도론적 동위원소 효과에 의해 화합물의 산화적 대사율을 조작할 수 있다. 일차 속도론적 동위원소 효과는 동위원소 핵의 교환으로부터 야기되는 화학 반응속도의 변화이며, 이것은 반응에 관여하는 공유 결합의 기저 상태 에너지의 변화에 의해 야기된다. 중질 동위원소의 교환은 통상적으로 화학 결합에 대한 기저 상태 에너지를 낮추고 따라서 속도-제한 결합 파괴의 감소를 야기한다. 다중-생성물 반응의 좌표를 따라 안장점 영역에서 또는 근처에서 결합 파괴가 발생하면, 생성물 분포 비율은 실질적으로 변경

될 수 있다. 설명을 위해: 중수소가 교환 불가능한 위치에서 탄소 원자에 결합된다면, $k_H/k_D = 2$ 내지 7의 속도 차가 전형적이다. 추가의 논의를 위해, 본원에 전문이 참고로 포함된 문헌[S. L. Harbeson and R. D. Tung, *Deuterium In Drug Discovery and Development*, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417]을 참조한다.

[0044] 본 발명의 동위원소-표지된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 주어진 위치에 혼입된 동위원소(예를 들어, 중수소)의 농도는 동위원소 농축 계수(isotopic enrichment factor)에 의해 정의될 수 있다. 용어 "동위원소 농축 계수"는, 본원에서 사용되는 바와 같이, 동위원소-표지된 화합물(또는 염)의 주어진 위치에서의 동위원소의 존재비와 동위원소의 자연 존재비 사이의 비를 의미한다.

[0045] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에서 원자가 중수소로서 지정되는 경우, 이러한 화합물(또는 염)은 적어도 3,000(45% 중수소 혼입)의 이러한 원자에 대한 동위원소 농축 계수를 갖는다. 일부 양태에서, 동위원소 농축 계수는 적어도 3,500(52.5% 중수소 혼입), 적어도 4,000(60% 중수소 혼입), 적어도 4,500(67.5% 중수소 혼입), 적어도 5,000(75% 중수소 혼입), 적어도 5,500(82.5% 중수소 혼입), 적어도 6,000(90% 중수소 혼입), 적어도 6,333(95% 중수소 혼입), 적어도 6,466.7(97% 중수소 혼입), 적어도 6,600(99% 중수소 혼입), 또는 적어도 6,633.3(99.5% 중수소 혼입)이다.

[0046] 일부 양태에서, 본 발명의 화합물에서 구체적으로 "D", "d" 또는 "중수소"로 지정되지 않은 위치는 수소를 이의 자연 존재비 동위원소 조성으로 갖는 것으로 이해되어야 한다.

[0047] 염, 조성물, 용도, 제형, 투여 및 추가의 제제(agent)

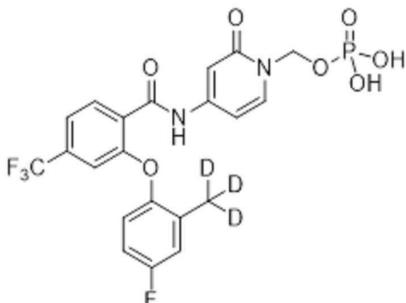
[0048] 약제학적으로 허용되는 염 및 조성물

[0049] 본원에 논의된 바와 같이, 본 발명은 전암-개폐 나트륨 채널의 억제제인 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하며, 따라서 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 만성 통증, 소화기 통증, 신경병성 통증, 근골격성 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 특발성 통증, 수술후 통증(예를 들어, 건막류절제술 통증 또는 복부성형술 통증), 내장 통증, 다발성 경화증, 사르코-마리-투스 증후군, 실금, 병적 기침 또는 심부정맥을 포함하지만 이에 한정되지 않는 질환, 장애 및 병태의 치료에 유용하다. 따라서, 본 발명의 또 다른 측면에서, 약제학적 조성물이 제공되며, 여기서 이러한 조성물은 본원에 기술된 바와 같은 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고 임의로 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비허클을 포함한다. 특정 양태에서, 이들 조성물은 임의로 하나 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 추가의 치료제는 나트륨 채널 억제제이다.

[0050] 본원에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은, 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험비를 갖는 염을 지칭한다. 본 발명의 화합물의 "약제학적으로 허용되는 염"은, 복용자에게 투여시, 본 발명의 화합물 또는 이의 억제 활성 대사산물 또는 잔기(residue)를 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 임의의 비-독성 염을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "이의 억제 활성 대사산물 또는 잔기"는 이의 대사산물 또는 잔기가 또한 전암-개폐 나트륨 채널의 억제제임을 의미한다.

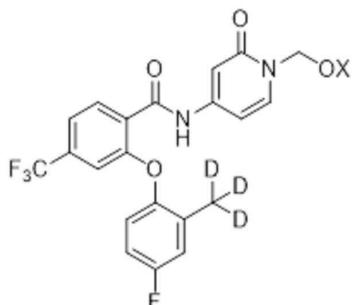
[0051] 약제학적으로 허용되는 염은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들면, S. M. 베지 등(S. M. Berge, et al.)은 본원에 참고로 포함된 문헌[J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에 약제학적으로 허용되는 염을 상세하게 기술하고 있다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것을 포함한다. 약제학적으로 허용되는, 비독성 산 부가염의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 같은 유기산으로 형성되거나 이온 교환과 같은 당업계에서 사용되는 다른 방법을 사용함으로써 형성된 아미노 그룹의 염이다. 다른 약제학적으로 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로페오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 페티네이트, 페설페이트, 3-페닐프로페오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적합한 염기로부터 유래된 염은 알칼리 금속, 알칼

리 토금속, 암모늄 및 $N^{+}(C_{1-4}$ 알킬)₄ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용되는 염은, 경우에 따라, 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트와 같은 짹이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.



[0052] 일부 양태에서,

의 약제학적으로 허용되는 염은



[0053] 화학식

를 가지며,

[0054] 여기서, X는 $-PO(OH)O^-M^+$, $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$, 또는 $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ 이고; M^+ 는 약제학적으로 허용되는 1가 양이온이고; D^{2+} 는 약제학적으로 허용되는 2가 양이온이다.

[0055] 본원에서 사용되는 용어 "1가 양이온"(M^+)은 단일 단위(unit)의 양전하를 갖는 양이온을 지칭한다. 1가 양이온은 암모늄(예를 들어, $N(R^9)_4$, 여기서, R^9 는 H 또는 C_1-C_4 알킬이다), 나트륨, 리튬 및 칼륨 이온과 같은 알칼리 금속 이온, 디사이클로헥실아민 이온, 및 N-메틸-D-글루카민 이온을 포함한다. $2M^+$ 정의가 존재한다면, 각각의 M^+ 는 동일하거나 상이할 수 있는 것으로 인지된다.

[0056] 본원에서 사용되는 용어 "2가 양이온"(D^{2+})은 두 단위의 양전하를 갖는 양이온을 지칭한다. 2가 양이온은 칼슘 및 마그네슘 이온과 같은 알칼리 토금속 이온, 뿐만 아니라 2가 암모늄 이온을 포함한다.

[0057] 용어 "1가 양이온" 및 "2가 양이온"은 아르기닌, 리신, 오르니틴 등의 1가 또는 2가 이온과 같은 아미노산 양이온을 포함한다. 염기성 질소-함유 그룹은 양성자화될 수 있거나 다음과 같은 제제로 사급화될 수 있다: 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드와 같은 저급 알킬 할라이드; 디메틸, 디에틸, 디부틸과 같은 디알킬 설페이트; 디아밀 설페이트; 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드와 같은 장쇄 할라이드; 벤질 브로마이드와 같은 아르알킬 할라이드 등.

[0058] 본원에 기술된 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제, 또는 비히클을 추가로 포함하며, 이것은, 본원에서 사용되는 원하는 특정 투여 형태에 적합한 임의의 그리고 모든 용매, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산 및 혼탁 조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)]은 약제학적으로 허용되는 조성물을 제형화하는데 사용되는 다양한 담체 및 이의 제조를 위한 공지된 기술을 개시한다. 임의의 통상적인 담체 매질이, 예를 들어, 바람직하지 않은 생물학적 효과를 생성하거나 달리 약제학적으로 허용되는 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용함으로써 본 발명의 화합물과 비상용성인 한에 있어서는 제외하고는, 이의 사용은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 약제학적으로 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 몇 가지 예는 이온 교환체, 알

루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들어 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예를 들어 포스페이트, 글리신, 소르브산, 또는 칼륨 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들어, 프로타민 셀페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드 성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블럭 중합체, 양모지, 당, 예를 들어 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예를 들어 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예를 들어 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말상 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예를 들어 코코아 버터 및 콩제 왁스; 오일, 예를 들어 땅콩유, 면실유; 흥화유; 호마유; 올리브유; 옥수수유 및 대두유; 글리콜; 예를 들어 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예를 들어 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예를 들어 수산화 마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 피로겐-비함유 물; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알콜, 및 인산염 완충 용액, 뿐만 아니라 다른 비-독성 상용성 윤활제, 예를 들어 나트륨 라우릴 셀페이트 및 마그네슘 스테아레이트를 포함하지만, 이에 제한되지 않을 뿐만 아니라 착색제, 이형제, 피복제, 감미제, 방향제 및 향미제, 보존제 및 산화방지제가 또한 제조자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[0059] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다.

[0060] 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료학적 유효량의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 비히클을 포함하는 약제학적 조성물을 특징으로 한다.

화합물 및 약제학적으로 허용되는 염 및 조성물의 용도

[0062] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대상체에게 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 대상체에서 전압-개폐 나트륨 채널을 억제하는 방법을 특징으로 한다. 또 다른 측면에서, 전압-개폐 나트륨 채널은 Nav1.8이다.

[0063] 또 다른 측면에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 만성 통증, 소화기 통증, 신경병성 통증, 근골격성 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 특발성 통증, 수술후 통증(예를 들어, 건막류절제술 통증 또는 복부성형술 통증), 내장 통증, 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스 증후군, 실금, 병적 기침 또는 심부정맥이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법을 특징으로 한다.

[0064] 또 다른 측면에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 만성 통증, 소화기 통증, 신경병성 통증, 근골격성 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 특발성 통증, 수술후 통증, 건막류절제술 통증, 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스 증후군, 실금, 또는 심부정맥이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법을 특징으로 한다.

[0065] 또 다른 측면에서, 본 발명은 소화기 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법을 특징으로 하며, 여기서 소화기 통증은 염증성 장 질환 통증, 크론병 통증, 또는 간질성 방광염 통증을 포함하고, 여기서 상기 방법은 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함한다.

[0066] 또 다른 측면에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 신경병성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법을 특징으로 한다. 일부 측면에서, 신경병성 통증은 대상포진후 신경통 또는 특발성 소섬유 신경병증을 포함한다. 본원에서 사용되는 어구 "특발성 소섬유 신경병증"은 임의의 소섬유 신경병증을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0067] 또 다른 측면에서, 본 발명은 신경병성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법을 특징으로 하며, 여기서 신경병성 통증은 대상포진후 신경통, 당뇨병성 신경통, 동통성 HIV-관련 감각 신경병증, 삼차 신경통, 구강 작열감 증후군, 절단후 통증, 환상 통증, 동통성 신경통; 외상성 신경통; 지간 신경종 (Morton's neuroma); 신경 포착 손상, 척추관 협착증, 수근관 증후군, 방사통, 좌골 신경통; 신경 박리 손상, 완신경총 박리 손상; 복합 부위 통증 증후군, 약물 요법 유도된 신경통, 암 화학요법 유도된 신경통, 항-레트로 바이러스 요법 유도된 신경통; 척수 손상후 통증, 특발성 소섬유 신경병증, 특발성 감각 신경병증 또는 삼차 자율신경 두통을 포함하며, 여기서 상기 방법은 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함한다.

- [0068] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 근골격성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법을 특징으로 한다. 일부 측면에서, 근골격성 통증은 골관절염 통증을 포함한다.
- [0069] 또 다른 측면에서, 본 발명은 근골격성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법을 특징으로 하며, 여기서 근골격성 통증은 골관절염 통증, 요통, 저온 통증, 화상 통증 또는 치통을 포함하고, 여기서 상기 방법은 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함한다.
- [0070] 또 다른 측면에서, 본 발명은 염증성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법을 특징으로 하며, 여기서 염증성 통증은 류마티스 관절염 통증 또는 외음부 통증을 포함하고, 여기서 상기 방법은 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함한다.
- [0071] 또 다른 측면에서, 본 발명은 염증성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법을 특징으로 하며, 여기서 염증성 통증은 류마티스 관절염 통증을 포함하고, 여기서 상기 방법은 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함한다.
- [0072] 또 다른 측면에서, 본 발명은 특발성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법을 특징으로 하며, 여기서 특발성 통증은 섬유근육통 통증을 포함하고, 여기서 상기 방법은 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함한다.
- [0073] 또 다른 측면에서, 본 발명은 병적 기침이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법을 특징으로 하며, 여기서 상기 방법은 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함한다.
- [0074] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 급성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법을 특징으로 한다. 일부 측면에서, 급성 통증은 급성 수술후 통증을 포함한다.
- [0075] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 수술후 통증(예를 들어, 건막류절제술 통증 또는 복부성형술 통증)이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법을 특징으로 한다.
- [0076] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 건막류절제술 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법을 특징으로 한다.
- [0077] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 복부성형술 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법을 특징으로 한다.
- [0078] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 내장 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법을 특징으로 한다. 일부 측면에서, 내장 통증은 복부성형술로부터의 내장 통증을 포함한다.
- [0079] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대상체가, 유효량의 화합물, 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물로의 치료와 동시에, 치료 전에 또는 치료 후에 투여되는 하나 이상의 추가의 치료제로 치료되는 방법을 특징으로 한다. 일부 양태에서, 추가의 치료제는 나트륨 채널 억제제이다.
- [0080] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 생물학적 샘플을 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시킴을 포함하여, 생물학적 샘플에서 전압-개폐 나트륨 채널을 억제하는 방법을 특징으로 한다. 또 다른 측면에서, 전압-개폐 나트륨 채널은 Nav1.8이다.
- [0081] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 급성 통증, 만성 통증, 신경병성 통증, 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 대상포진 신경통, 전신 신경통, 간질, 간질 상태, 신경퇴행성 장애, 정신 장애, 불안, 우울증, 양극성 장애, 근염, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 장애, 운동 실조증, 다발성 경화증, 과민성 장증 후군, 실금, 병적 기침, 내장 통증, 골관절염 통증, 대상포진후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 방사통, 좌골 신경

통, 요통, 두통, 경부통, 심한 통증, 난치성 통증, 통각수용 통증, 돌발 통증, 수술후 통증(예를 들어, 건막류 절제술 통증 또는 복부성형술 통증), 암 통증, 뇌졸중, 대뇌 허혈, 외상성 뇌 손상, 근위축성 축삭 경화증, 스트레스 유도된 협심증, 운동 유도된 협심증, 심계항진, 고혈압, 또는 비정상적인 위장관 운동이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법을 특징으로 한다.

[0082] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 대퇴골 암 통증; 비-악성 만성 뼈 통증; 류마티스 관절염; 골관절염; 척추관 협착증; 신경병성 요통; 근막 통증 증후군; 섬유근육통; 측두 하악 관절 통증; 만성 내장 통증, 복통; 췌장 통증; IBS 통증; 만성 및 급성 두통 통증; 편두통; 긴장성 두통; 군발성 두통; 만성 및 급성 신경병성 통증, 대상포진 후 신경통; 당뇨병성 신경병증; HIV-관련 신경병증; 삼차 신경통; 샤르코-마리-투스 신경병증; 유전 감각 신경병증; 말초 신경 손상; 동통성 신경종; 이소성 근위부 및 원위부 분비물; 신경근병; 화학요법 유도된 신경병성 통증; 방사선 요법-유도된 신경병성 통증; 유방절제술후 통증; 중추 통증; 척수 손상 통증; 뇌졸중후 통증; 시상 통증; 복합 부위 통증 증후군; 환상 통증; 난치성 통증; 급성 통증, 급성 수술후 통증; 급성 근골격성 통증; 관절 통증; 기계적 요통; 경부통; 건염; 부상 통증; 운동 통증; 급성 내장 통증; 신우신염; 충수염; 담낭염; 장폐색; 탈장; 가슴 통증, 심장 통증; 골반 통증, 신장 산통, 급성 산과 통증, 분만통; 제왕 절개 통증; 급성 염증성 통증, 화상 통증, 외상 통증; 급성 간헐적 통증, 자궁내막증; 급성 대상포진 통증; 겹상 적혈구 빈혈; 급성 췌장염; 돌발 통증; 구강안면 통증; 부비강염 통증; 치통; 다발성 경화증 (MS) 통증; 우울증에서의 통증; 나병 통증; 베체트병 통증; 동통성 지방증; 정맥염 통증; 길랭-바레 통증; 다리통증 및 발가락 운동(painful legs and moving toes); 허글런드 증후군; 홍색사지통증; 파브리병 통증; 방광 및 비뇨생식기 질환; 요실금, 병적 기침; 과활동성 방광; 방광통증 증후군; 간질성 방광염 (IC); 전립선염; 복합 부위 통증 증후군 (CRPS), 타입 I, 복합 부위 통증 증후군 (CRPS) 타입 II; 광범위한 통증, 발작성 극심한 통증, 가려움증, 이명, 또는 협심증-유도된 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법을 특징으로 한다.

[0083] 사용을 위한 화합물, 약제학적으로 허용되는 염, 및 조성물

[0084] 또 다른 측면에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 한다.

[0085] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대상체에서 전압-개폐 나트륨 채널을 억제하는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 또 다른 측면에서, 전압-개폐 나트륨 채널은 Nav1.8이다.

[0086] 또 다른 측면에서, 본 발명은 만성 통증, 소화기 통증, 신경병성 통증, 근골격성 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 특발성 통증, 수술후 통증(예를 들어, 건막류절제술 통증 또는 복부성형술 통증), 내장 통증, 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스 증후군, 실금, 병적 기침, 또는 심부정맥이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 한다.

[0087] 또 다른 측면에서, 본 발명은 만성 통증, 소화기 통증, 신경병성 통증, 근골격성 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 특발성 통증, 수술후 통증, 건막류절제술 통증, 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스 증후군, 실금, 또는 심부정맥이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 한다.

[0088] 또 다른 측면에서, 본 발명은 소화기 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 하며, 여기서 소화기 통증은 염증성 장 질환 통증, 크론병 통증 또는 간질성 방광염 통증을 포함한다.

[0089] 또 다른 측면에서, 본 발명은 신경병성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 일부 측면에서, 신경병성 통증은 대상포진후 신경통 또는 특발성 소섬유 신경병증을 포함한다. 본원에서 사용되는 어구 "특발성 소섬유 신경병증"은 임의의 소섬유 신경병증을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0090] 또 다른 측면에서, 본 발명은 신경병성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 하며, 여기서 신경병성 통증은 대상포진후 신경통, 당뇨병성 신경통, 동통성 HIV-관련 감각 신경병증, 삼차 신경통, 구강 작열감 증후군, 절단후 통증, 환상 통증, 동통성 신경종; 외상성 신경종; 지간 신경종; 신경 포착 손상,

척추관 협착증, 수근관 증후군, 방사통, 좌골 신경통; 신경 박리 손상, 완신경총 박리 손상; 복합 부위 통증 증후군, 약물 요법 유도된 신경통, 암 화학요법 유도된 신경통, 항-레트로바이러스 요법 유도된 신경통; 척수 손상후 통증, 특발성 소섬유 신경병증, 특발성 감각 신경병증 또는 삼차 자율신경 두통을 포함한다.

- [0091] 또 다른 측면에서, 본 발명은 근골격성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 일부 측면에서, 근골격성 통증은 골관절염 통증을 포함한다.
- [0092] 또 다른 측면에서, 본 발명은 근골격성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 하며, 여기서 근골격성 통증은 골관절염 통증, 요통, 저온 통증, 화상 통증 또는 치통을 포함한다.
- [0093] 또 다른 측면에서, 본 발명은 염증성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 하며, 여기서 염증성 통증은 류마티스 관절염 통증 또는 외음부 통증을 포함한다.
- [0094] 또 다른 측면에서, 본 발명은 염증성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 하며, 여기서 염증성 통증은 류마티스 관절염 통증을 포함한다.
- [0095] 또 다른 측면에서, 본 발명은 특발성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 하며, 여기서 특발성 통증은 섬유근육통 통증을 포함한다.
- [0096] 또 다른 측면에서, 본 발명은 병적 기침이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 한다.
- [0097] 또 다른 측면에서, 본 발명은 급성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 일부 측면에서, 급성 통증은 급성 수술후 통증을 포함한다.
- [0098] 또 다른 측면에서, 본 발명은 수술후 통증(예를 들어, 건막류절제술 통증 또는 복부성형술 통증)이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 한다.
- [0099] 또 다른 측면에서, 본 발명은 건막류절제술 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 한다.
- [0100] 또 다른 측면에서, 본 발명은 복부성형술 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 한다.
- [0101] 또 다른 측면에서, 본 발명은 내장 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 일부 측면에서, 내장 통증은 복부성형술로부터의 내장 통증을 포함한다.
- [0102] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대상체가, 유효량의 화합물, 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물로의 치료와 동시에, 치료 전에 또는 치료 후에 투여되는 하나 이상의 추가의 치료제로 치료되는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 일부 양태에서, 추가의 치료제는 나트륨 채널 억제제이다.
- [0103] 또 다른 측면에서, 본 발명은 생물학적 샘플을, 유효량의 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시킴을 포함하여 생물학적 샘플에서 전압-개폐 나트륨 채널을 억제하는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 한다. 또 다른 측면에서, 전압-개폐 나트륨 채널은 Nav1.8이다.
- [0104] 또 다른 측면에서, 본 발명은 급성 통증, 만성 통증, 신경병성 통증, 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 대상포진 신경통, 전신 신경통, 간질, 간질 상태, 신경퇴행성 장애, 정신 장애, 불안,

우울증, 양극성 장애, 근염, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 장애, 운동 실조증, 다발성 경화증, 과민성 장 증후군, 실금, 병적 기침, 내장 통증, 골관절염 통증, 대상포진후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 방사통, 좌골 신경통, 요통, 두통, 경부통, 심한 통증, 난치성 통증, 통각수용 통증, 돌발 통증, 수술후 통증(예를 들어, 건막류 절제술 통증 또는 복부성형술 통증), 암 통증, 뇌졸중, 대뇌 허혈, 외상성 뇌 손상, 근위축성 축삭 경화증, 스트레스 유도된 협심증, 운동 유도된 협심증, 심계항진, 고혈압, 또는 비정상적인 위장관 운동이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 한다.

[0105] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대퇴골 암 통증; 비-악성 만성 뼈 통증; 류마티스 관절염; 골관절염; 척추관 협착증; 신경병성 요통; 근막 통증 증후군; 섬유근육통; 측두 하악 관절 통증; 만성 내장 통증, 복통; 췌장 통증; IBS 통증; 만성 및 급성 두통 통증; 편두통; 긴장성 두통; 군발성 두통; 만성 및 급성 신경병성 통증, 대상포진 후 신경통; 당뇨병성 신경병증; HIV-관련 신경병증; 삼차 신경통; 샤르코-마리-투스 신경병증; 유전 감각 신경병증; 말초 신경 손상; 동통성 신경증; 이소성 근위부 및 원위부 분비물; 신경근병; 화학요법 유도된 신경병성 통증; 방사선 요법-유도된 신경병성 통증; 유방절제술후 통증; 중추 통증; 척수 손상 통증; 뇌졸중후 통증; 시상 통증; 복합 부위 통증 증후군; 환상 통증; 난치성 통증; 급성 통증, 급성 수술후 통증; 급성 근골격성 통증; 관절 통증; 기계적 요통; 경부통; 건염; 부상 통증; 운동 통증; 급성 내장 통증; 신우신염; 충수염; 담낭염; 장폐색; 탈장; 가슴 통증, 심장 통증; 골반 통증, 신장 산통, 급성 산과 통증, 분만통; 제왕 절개 통증; 급성 염증성 통증, 화상 통증, 외상 통증; 급성 간헐적 통증, 자궁내막증; 급성 대상 포진 통증; 겸상 적혈구 빈혈; 급성 췌장염; 돌발 통증; 구강안면 통증; 부비강염 통증; 치통; 다발성 경화증 (MS) 통증; 우울증에서의 통증; 나병 통증; 베체트병 통증; 동통성 지방증; 정맥염 통증; 길랭-바레 통증; 다리통증 및 발가락 운동; 허글런드 증후군; 홍색사지통증; 파브리병 통증; 방광 및 비뇨생식기 질환; 요실금, 병적 기침; 과활동성 방광; 방광통증 증후군; 간질성 방광염 (IC); 전립선염; 복합 부위 통증 증후군 (CRPS), 타입 I, 복합 부위 통증 증후군 (CRPS) 타입 II; 광범위한 통증, 발작성 극심한 통증, 가려움증, 이명, 또는 협심증-유도된 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물을 특징으로 한다.

약제의 제조

[0107] 또 다른 측면에서, 본 발명은 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0108] 또 다른 측면에서, 본 발명은 전압-개폐 나트륨 채널을 억제하는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다. 또 다른 측면에서, 전압-개폐 나트륨 채널은 $\text{Na}_v1.8$ 이다.

[0109] 또 다른 측면에서, 본 발명은 만성 통증, 소화기 통증, 신경병성 통증, 근골격성 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 특발성 통증, 수술후 통증 (예를 들어, 건막류절제술 통증 또는 복부성형술 통증), 내장 통증, 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스 증후군, 실금, 병적 기침, 또는 심부정맥이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0110] 또 다른 측면에서, 본 발명은 만성 통증, 소화기 통증, 신경병성 통증, 근골격성 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 특발성 통증, 수술후 통증, 건막류절제술 통증, 다발성 경화증, 샤르코-마리-투스 증후군, 실금, 또는 심부정맥이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0111] 또 다른 측면에서, 본 발명은 소화기 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본원에 기술된 화합물, 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약제학적 조성물의 용도를 제공하며, 여기서 소화기 통증은 염증성 장 질환 통증, 크론병 통증 또는 간질성 방광염 통증을 포함한다.

[0112] 또 다른 측면에서, 본 발명은 신경병성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 제공한다. 일부 측면에서, 신경병성 통증은 대상포진후 신경통 또는 특발성 소섬유 신경병증을 포함한다.

[0113] 또 다른 측면에서, 본 발명은 신경병성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물의 용

도를 제공하며, 여기서 신경병성 통증은 대상포진후 신경통, 당뇨병성 신경통, 동통성 HIV-관련 감각 신경병증, 삼차 신경통, 구강 작열감 증후군, 절단후 통증, 환상 통증, 동통성 신경증; 외상성 신경증; 지간 신경증; 신경 포착 손상, 척추관 협착증, 수근관 증후군, 방사통, 좌골 신경통; 신경 박리 손상, 완신경총 박리 손상; 복합 부위 통증 증후군, 약물 요법 유도된 신경통, 암 화학요법 유도된 신경통, 항-레트로바이러스 요법 유도된 신경통; 척수 손상후 통증, 특발성 소섬유 신경병증, 특발성 감각 신경병증 또는 삼차 자율 신경병증을 포함한다.

[0114] 또 다른 측면에서, 본 발명은 근골격성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다. 일부 측면에서 근골격성 통증은 골관절염 통증을 포함한다.

[0115] 또 다른 측면에서, 본 발명은 근골격성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물의 용도를 제공하며, 여기서 근골격성 통증은 골관절염 통증, 요통, 저온 통증, 화상 통증 또는 치통을 포함한다.

[0116] 또 다른 측면에서, 본 발명은 염증성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물의 용도를 제공하며, 여기서 염증성 통증은 류마티스 관절염 통증 또는 외음부 통증을 포함한다.

[0117] 또 다른 측면에서, 본 발명은 염증성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물의 용도를 제공하며, 여기서 염증성 통증은 류마티스 관절염 통증을 포함한다.

[0118] 또 다른 측면에서, 본 발명은 특발성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물의 용도를 제공하며, 여기서 특발성 통증은 섬유근육통 통증을 포함한다.

[0119] 또 다른 측면에서, 본 발명은 복적 기침이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0120] 또 다른 측면에서, 본 발명은 급성 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다. 일부 측면에서, 급성 통증은 수술후 통증을 포함한다.

[0121] 또 다른 측면에서, 본 발명은 수술후 통증 (예를 들어, 건막류절제술 통증 또는 복부성형술 통증)이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0122] 또 다른 측면에서, 본 발명은 건막류절제술 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0123] 또 다른 측면에서, 본 발명은 복부성형술 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0124] 또 다른 측면에서, 본 발명은 내장 통증이 있는 대상체에서의 중증도를 치료 또는 경감시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다. 일부 측면에서, 내장 통증은 복부성형술로부터의 내장 통증을 포함한다.

[0125] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 화합물 또는 약제학적 조성물로의 치료와 동시에, 치료 전에 또는 치료 후에 투여되는 하나 이상의 추가의 치료제와 병용하여 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다. 일부 양태에서, 추가의 치료제는 나트륨 채널 억제제이다.

[0126] 또 다른 측면에서, 본 발명은 급성 통증, 만성 통증, 신경병성 통증, 염증성 통증, 관절염, 편두통, 군발성 두통, 삼차 신경통, 대상포진 신경통, 전신 신경통, 간질, 간질 상태, 신경퇴행성 장애, 정신 장애, 불안, 우울증, 양극성 장애, 근염, 부정맥, 운동 장애, 신경내분비 장애, 운동 실조증, 다발성 경화증, 과민성 장증

후군, 실금, 병적 기침, 내장 통증, 골관절염 통증, 대상포진후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 방사통, 좌골 신경통, 요통, 두통, 경부통, 심한 통증, 난치성 통증, 통각수용 통증, 돌발 통증, 수술후 통증 (예를 들어, 건막류 절제술 통증 또는 복부성형술 통증), 암 통증, 뇌졸중, 대뇌 허혈, 외상성 뇌 손상, 근위축성 축삭 경화증, 스트레스 유도된 협심증, 운동 유도된 협심증, 심계항진, 고혈압, 또는 비정상적인 위장관 운동의 중증도를 치료 또는 경감시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0127] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대퇴골 암 통증; 비-악성 만성 뼈 통증; 류마티스 관절염; 골관절염; 척추관 협착증; 신경병성 요통; 근막 통증 증후군; 섬유근육통; 측두 하악 관절 통증; 만성 내장 통증, 복통; 췌장 통증; IBS 통증; 만성 및 급성 두통 통증; 편두통; 긴장성 두통; 군발성 두통; 만성 및 급성 신경병성 통증, 대상포진 후 신경통; 당뇨병성 신경병증; HIV-관련 신경병증; 삼차 신경통; 샤르코-마리-투스 신경병증; 유전 감각 신경 병증; 말초 신경 손상; 동통성 신경종; 이소성 근위부 및 원위부 분비물; 신경근병; 화학요법 유도된 신경병성 통증; 방사선 요법-유도된 신경병성 통증; 유방절제술후 통증; 중추 통증; 척수 손상 통증; 뇌졸중후 통증; 시상 통증; 복합 부위 통증 증후군; 환상 통증; 난치성 통증; 급성 통증, 급성 수술후 통증; 급성 근골격성 통증; 관절 통증; 기계적 요통; 경부통; 건염; 부상 통증; 운동 통증; 급성 내장 통증; 신우신염; 충수염; 담낭염; 장폐색; 탈장; 가슴 통증, 심장 통증; 골반 통증, 신장 산통, 급성 산과 통증, 분만통; 제왕 절개 통증; 급성 염증성 통증, 화상 통증, 외상 통증; 급성 간헐적 통증, 자궁내막증; 급성 대상 포진 통증; 겹상 적혈구 빈혈; 급성 췌장염; 돌발 통증; 구강안면 통증; 부비강염 통증; 치통; 다발성 경화증 (MS) 통증; 우울증에서의 통증; 나병 통증; 베체트병 통증; 동통성 지방증; 정맥염 통증; 길랭-바레 통증; 다리통증 및 발가락 운동; 허글런드 증후군; 홍색사지통증; 파브리병 통증; 방광 및 비뇨생식기 질환; 요실금, 병적 기침; 과활동성 방광; 방광통증 증후군; 간질성 방광염 (IC); 전립선염; 복합 부위 통증 증후군 (CRPS), 타입 I, 복합 부위 통증 증후군 (CRPS) 타입 II; 광범위한 통증, 발작성 극심한 통증, 가려움증, 이명, 또는 협심증-유도된 통증의 중증도를 치료 또는 경감시키는데 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0128] 약제학적으로 허용되는 염 및 조성물의 투여

[0129] 본 발명의 특정 양태에서, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약제학적 조성물의 "유효량"은 상기 언급된 병태들 중의 하나 이상의 중증도를 치료 또는 경감시키는데 유효한 양이다.

[0130] 본 발명의 방법에 따르는 화합물, 염, 및 조성물은 본원에 언급된 통증 또는 비-통증 질환 중의 하나 이상의 중증도를 치료 또는 감소시키는데 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 필요한 정확한 양은 대상체의 종, 연령, 및 일반적인 상태, 병태의 중증도, 특정 제제, 이의 투여 방식 등에 따라 대상체마다 다를 것이다. 본 발명의 화합물, 염, 및 조성물은 바람직하게는 투여 용이성 및 투여량 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제형화된다. 본원에서 사용되는 표현 "투여 단위 형태"는 치료하고자 하는 대상체에 적합한 제제의 물리적으로 분리되는 단위를 지칭한다. 그러나, 본 발명의 화합물, 염, 및 조성물의 총 일일 사용량은 타당한 의학적 판단 범위 내에서 주치의에 의해 결정될 것임을 이해할 것이다. 임의의 특정 대상체 또는 유기체에 대한 구체적인 유효량 수준은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용되는 특정 화합물 또는 염의 활성; 사용되는 특정 조성물; 대상체의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로, 및 사용되는 특정 화합물 또는 염의 배설 속도; 치료 기간; 사용되는 특정 화합물 또는 염과 병용되거나 동시에 사용되는 약물 등의 의학 분야에서 잘 알려진 인자를 포함하는 다양한 인자들에 따라 좌우될 것이다. 용어 "대상체" 또는 "환자"는, 본원에서 사용되는 동물, 바람직하게는 포유동물, 및 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

[0131] 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 치료되는 병태의 중증도에 따라 경구, 직장, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소(분말, 연고, 또는 점적제에 의해), 협측으로, 경구 또는 비강 스프레이 등으로서 인간 및 다른 동물에게 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 본 발명의 화합물, 염 및 조성물은 목적하는 치료 효과를 얻기에 효과적인, 1일당, 대상체 체중을 기준으로, 약 0.001mg/kg 내지 약 100mg/kg, 또는 약 0.01mg/kg 내지 약 50mg/kg의 투여량 수준으로 1일 1회 이상 경구 또는 비경구 투여될 수 있다.

[0132] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 약제학적으로 허용되는 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 혼탁액, 시럽 및 엘리시르를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 활성 화합물 또는 염 이외에, 액체 투여 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들어 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유, 및 호마유),

글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 혼탁제, 감미제, 방향제 및 향미제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0133] 주사용 제제, 예를 들면, 멸균 주사용 수성 또는 유성 혼탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제를 사용하여 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액으로서, 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액, 혼탁액 또는 에멀젼일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비허를 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유가 용매 또는 혼탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적으로, 합성 모노- 또는 디글리세라이드를 포함한 임의의 블랜드 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사제의 제조에 사용된다.

[0134] 주사용 제형은, 예를 들면, 세균-보유 필터를 통한 여과에 의해 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사 가능한 매질에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.

[0135] 본 발명의 화합물의 효과를 장기화하기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터의 화합물의 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직하다. 이것은 수용해도가 불량한 결정질 또는 비정질 물질의 액체 혼탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 화합물의 흡수 속도는 결정 크기 및 결정 형태에 따라 좌우될 수 있는 이의 용해 속도에 의존한다. 대안적으로, 비경구 투여된 화합물 형태의 자연 흡수는 화합물을 오일 비허클에 용해 또는 혼탁시킴으로써 달성된다. 주사용 데포 형태는 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해성 중합체에 화합물의 미세캡슐 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물 대 중합체의 비 및 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 화합물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사용 제형은 또한 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 마이크로에멀젼에 화합물을 포함함으로써 제조된다.

[0136] 직장 또는 질 투여용 조성물은 바람직하게는 본 발명의 화합물 또는 염을 적합한 비자극성 부형제 또는 담체, 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이어서 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 화합물을 방출하는 좌제 왁스와 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이다.

[0137] 경구 투여용 고체 투여 형태는 캡슐제, 정제, 환제, 산제, 및 과립제를 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물 또는 염은 적어도 하나의 불활성, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체, 예를 들어 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예를 들어 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및 규산, b) 결합제, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피클리디논, 수크로스, 및 아카시아, c) 보습제, 예를 들어 글리세롤, d) 봉해제, 예를 들어 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염, 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제, 예를 들어 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예를 들어 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예를 들면, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡착제, 예를 들어 카울린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예를 들어 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0138] 유사한 유형의 고체 조성물은 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여 형태는 장용 제피 및 약제학적 제형화 분야에 잘 알려진 다른 코팅과 같은 코팅 및 셀로 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있고 또한 활성 성분(들) 만을, 또는 우선적으로, 장관의 특정 부분에서, 임의로, 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매봉 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.

[0139] 활성 화합물 또는 염은 또한 상기 주지된 바와 같이 하나 이상의 부형제를 갖는 미세캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐제, 환제, 및 과립제의 고체 투여 형태는 장용 제피, 방출 제어 코팅 및 약제학적 제형화 분야에 잘 알려진 기타 코팅과 같은 코팅 및 셀로 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서 활성 화합물 또는 염은 수크로스, 락토스 또는 전분과 같은 적어도 하나의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는 또한, 통상적인 관행인 바와 같이, 불활성 희석제 이외의 추가 물질, 예를 들어, 정제화 윤활제 및 기타 정제화 보조제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트 및 미세결정성 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있고 또한 활성 성

분(들) 만을, 또는 우선적으로, 장관의 특정 부분에서, 임의로, 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매봉 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다.

[0140] 본 발명의 화합물 또는 염의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 멀균 조건하에서 약제학적으로 허용되는 담체 및 필요에 따라 임의의 필요한 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 안과용 제형, 점이제 및 점안제가 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 추가로, 본 발명은 경피 패치의 사용을 고려하며, 이것은 신체로의 화합물의 제어 전달을 제공하는 추가 이점을 갖는다. 이러한 투여 형태는 화합물을 적절한 매질에 용해 또는 분배함으로써 제조된다. 흡수 증진제는 또한 피부를 가로지른 화합물의 유입을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 속도는 속도 제어 막을 제공함으로써 또는 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

[0141] 위에 일반적으로 기술된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 전압-개폐 나트륨 채널의 억제제로서 유용하다. 하나의 양태에서, 화합물은 $NaV1.8$ 의 억제제이며 따라서, 임의의 특정 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 화합물, 염, 및 조성물은 $NaV1.8$ 의 활성화 또는 과활성이 질환, 병태, 또는 장애에 연관되는 질환, 병태, 또는 장애의 중증도를 치료 또는 경감시키는데 특히 유용하다. $NaV1.8$ 의 활성화 또는 과활성이 특정 질환, 병태, 또는 장애에 연관되는 경우, 질환, 병태, 또는 장애를 또한 "NaV1.8-매개된 질환, 병태, 또는 장애"라고 할 수 있다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 $NaV1.8$ 의 활성화 또는 과활성이 질환 상태에 연관되는 질환, 병태, 또는 장애의 중증도를 치료 또는 경감시키는 방법을 제공한다.

[0142] $NaV1.8$ 의 억제제로서 본 발명에서 사용되는 화합물의 활성은 둘 다 전문이 참고로 포함된 국제 공개공보 제WO 2014/120808 A9호 및 미국 공개공보 제2014/0213616 A1호에 일반적으로 기술된 방법, 본원에 기술된 방법, 및 당업계의 통상의 숙련가에게 공지되어 이용 가능한 기타의 방법들에 따라 분석될 수 있다.

추가의 치료제

[0144] 또한, 본 발명의 화합물, 염, 및 약제학적으로 허용되는 조성물은 병용 요법으로 사용될 수 있으며, 즉 화합물, 염, 및 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 다른 목적하는 치료제 또는 의료 절차와 동시에, 이전에 또는 이후에 투여될 수 있음을 인지할 것이다. 병용 섭생에서 사용하기 위한 치료법(치료제 또는 절차)의 특정한 조합은 원하는 치료제 및/또는 절차의 적합성 및 달성하고자 하는 원하는 치료 효과를 고려할 것이다. 또한, 사용된 치료법은 동일한 장애에 대해 원하는 효과를 달성할 수 있거나(예를 들면, 본 발명의 화합물은 동일한 장애를 치료하기 위해 사용되는 다른 제제와 동시에 투여될 수 있음), 이들은 상이한 효과(예를 들어, 임의의 부작용의 억제)를 달성할 수 있음을 인지할 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 특정 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위해 정상적으로 투여되는 추가의 치료제는 "치료되는 질환 또는 병태에 적합한" 것으로 알려져 있다. 예를 들면, 예시적인 추가의 치료제는 다음을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다: 비아편유사 진통제(인돌, 예를 들어 에토돌락, 인도메타신, 설린닥, 톨메틴; 나프틸알카논, 예를 들어 나부메톤; 옥시캄, 예를 들어 피록시캄; 파라-아미노페놀 유도체, 예를 들어 아세트아미노펜; 프로피온산, 예를 들어 페노프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 나프록센, 나프록센 나트륨, 옥사프로진; 살리실레이트, 예를 들어 아스피린, 콜린 마그네슘 트리살리실레이트, 디플루니살; 페나메이트, 예를 들어 메클로페남산, 메페남산; 및 피라졸, 예를 들어 페닐부타존); 또는 아편유사(마약성) 효능제(예를 들어 코데인, 펜타닐, 하이드로모르폰, 레보르파놀, 메페리딘, 메타돈, 모르핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 프로폭시펜, 부프레노르핀, 부토르판올, 데조신, 날부핀, 및 펜타조신). 추가로, 비약물 진통제 접근법이 본 발명의 하나 이상의 화합물의 투여와 함께 이용될 수 있다. 예를 들면, 마취의학(척수내 주입, 신경 차단), 신경외과(CNS 경로의 신경박리), 신경자극(경피적 전기 신경 자극, 척주 자극), 물리요법학(물리 치료, 정형용 장치, 투열요법) 또는 심리학(인지 방법-최면, 바이오피드백, 또는 행동 방법) 접근법이 또한 이용될 수 있다. 추가의 적합한 치료제 또는 접근법이 문헌[The Merck Manual, Nineteenth Edition, Ed. Robert S. Porter and Justin L. Kaplan, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., 2011] 및 미국식품의약국 웹사이트, www.fda.gov에 일반적으로 기술되어 있으며, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0145] 또 다른 양태에서, 추가의 적합한 치료제는 다음으로부터 선택된다:

[0146] (1) 아편유사 진통제, 예를 들어, 모르핀, 헤로인, 하이드로모르폰, 옥시모르폰, 레보르파놀, 레발로르판, 메타돈, 메페리딘, 펜타닐, 코카인, 코데인, 디하이드로코데인, 옥시코돈, 하이드로코돈, 프로폭시펜, 날페펜, 날로르핀, 날록손, 날트렉손, 부프레노르핀, 부토르판올, 날부핀 또는 펜타조신;

- [0147] (2) 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID), 예를 들어 아스피린, 디클로페낙, 디플루니살, 에토돌락, 펜부펜, 페노프로펜, 플루페니살, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케토롤락, 메클로페남산, 메페남산, 멜록시캄, 나부메톤, 나프록센, 니메설리드, 니트로플루르비프로펜, 올살라진, 옥사프로진, 페닐부타존, 퍼록시캄, 설파살라진, 설린닥, 톨메틴 또는 조메피락;
- [0148] (3) 바르비투레이트 진정제, 예를 들어 아모바르비탈, 아프로바르비탈, 부타바르비탈, 부탈비탈, 메포바르비탈, 메타르비탈, 메토헥시탈, 펜토바르비탈, 페노바르비탈, 세코바르비탈, 탈부탈, 티아밀랄 또는 티오펜탈;
- [0149] (4) 진정 작용을 갖는 벤조디아제핀, 예를 들어 클로르디아제폭시드, 클로라제페이트, 디아제팜, 플루라제팜, 로라제팜, 옥사제팜, 테마제팜 또는 트리아졸람;
- [0150] (5) 진정 작용을 갖는 히스타민(H₁) 길항제, 예를 들어 디펜하이드라민, 피릴아민, 프로메타진, 클로르페니라민 또는 클로르사이클리진;
- [0151] (6) 진정제, 예를 들어 글루테티미드, 메프로바메이트, 메타쿠알론 또는 디클로랄페나존;
- [0152] (7) 골격근 이완제, 예를 들어 바클로펜, 카리소프로돌, 클로르족사존, 사이클로벤자프린, 메토카르바몰 또는 오르페나드린;
- [0153] (8) NMDA 수용체 길항제, 예를 들어 텍스트로메토르판 ((+)-3-하이드록시-N-메틸모르페난) 또는 이의 대사산물 텍스트로판((+)-3-하이드록시-N-메틸모르페난), 케타민, 메만틴, 피롤로퀴놀린 퀴닌, 시스-4-(포스포노메틸)-2-피페리딘카복실산, 부디핀, EN-3231(MorphiDex®), 모르핀과 텍스트로메토르판의 병용 제형), NR2B 길항제, 예를 들어 이펜프로딜, 트락소프로딜 또는 (-)-(R)-6-{2-[4-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-피페리디닐]-1-하이드록시에틸-3,4-디하이드로-2(1H)-퀴놀리논을 포함하는 토피라메이트, 네라멕산 또는 페르진포텔;
- [0154] (9) 알파-아드레날린제, 예를 들어 독사조신, 탐술로신, 클로니딘, 구안파신, 텍스메데토미딘, 모다피닐 또는 4-아미노-6,7-디메톡시-2-(5-메탄-설폰아미도-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-일)-5-(2-피리딜)퀴나졸린;
- [0155] (10) 트리사이클릭 항우울제, 예를 들어 테시프라민, 이미프라민, 아미트립틸린 또는 노르트립틸린;
- [0156] (11) 항경련제, 예를 들어 카바마제핀(Tegretol®), 라모트리긴, 토피라메이트, 라코사미드(Vimpat®) 또는 발프로에이트;
- [0157] (12) 타카키닌(NK) 길항제, 특히 NK-3, NK-2 또는 NK-1 길항제, 예를 들어 (알파R,9R)-7-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질]-8,9,10,11-테트라하이드로-9-메틸-5-(4-메틸페닐)-7H-[1,4]디아조시노[2,1-g][1,7]-나프티리딘-6-13-디온(TAK-637), 5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]에톡시-3-(4-플루오로페닐)-4-모르폴리닐]-메틸]-1,2-디하이드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온(MK-869), 아프레피탄트, 라네피탄트, 다피탄트 또는 3-[[2-메톡시-5-(트리플루오로메톡시)페닐]-메틸아미노]-2-페닐피페리딘(2S,3S);
- [0158] (13) 무스카린성 길항제, 예를 들어 옥시부티닌, 툴테로딘, 프로피베린, 트롭시움 클로라이드, 다리페나신, 솔리페나신, 테미베린 및 이프라트로피움;
- [0159] (14) COX-2 선택적 억제제, 예를 들어 셀레콕시브, 로페콕시브, 파레콕시브, 발데콕시브, 데라콕시브, 에토리콕시브 또는 루미라콕시브;
- [0160] (15) 콜-타르 진통제, 특히 파라세타몰;
- [0161] (16) 신경이완제, 예를 들면, 드로페리돌, 클로르프로마진, 할로페리돌, 페르페나진, 티오리다진, 메소리다진, 트리플루오페라진, 플루페나진, 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈, 지프라시돈, 케티아핀, 세르틴돌, 아리피프라졸, 소네피프라졸, 블로난세린, 일로페리돈, 페로스피론, 라클로프리드, 조테핀, 비페프루녹스, 아세나핀, 루라시돈, 아미설프리드, 밸라페리돈, 팔린도레, 애플리반세린, 오사네탄트, 리모나반트, 메클리네르탄트, 미락시온® 또는 사리조탄;
- [0162] (17) 바닐로이드 수용체 효능제(예를 들어 레신페라톡신 또는 시바미드) 또는 길항제(예를 들어 캡사제핀, GRC-15300);
- [0163] (18) 베타-아드레날린제, 예를 들어 프로프라놀롤;
- [0164] (19) 국소 마취제, 예를 들어 멕실레틴;
- [0165] (20) 코르티코스테로이드, 예를 들어 덱사메타손;

- [0166] (21) 5-HT 수용체 효능제 또는 길항제, 특히 5-HT_{1B/1D} 효능제, 예를 들어 엘레트립탄, 수마트립탄, 나라트립탄, 졸미트립탄 또는 리자트립탄;

[0167] (22) 5-HT_{2A} 수용체 길항제, 예를 들어 R(+)-알파-(2,3-디메톡시-페닐)-1-[2-(4-플루오로페닐에틸)]-4-페페리딘메탄올(MDL-100907);

[0168] (23) 콜린성(니코틴성) 진통제, 예를 들어 이스프로니클린(TC-1734), (E)-N-메틸-4-(3-페리디닐)-3-부텐-1-아민(RJR-2403), (R)-5-(2-아제티디닐메톡시)-2-클로로페리딘(ABT-594) 또는 니코틴;

[0169] (24) 트라마돌®, 트라마돌 ER(Ultram ER®), 타펜타돌 ER(Nucynta®);

[0170] (25) PDE5 억제제, 예를 들어 5-[2-에톡시-5-(4-메틸-1-페페라지닐-설포닐)페닐]-1-메틸-3-n-프로필-1,6-디하이드로-7H-페라졸로[4,3-d]페리미딘-7-온(실데나필), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-헥사하이드로-2-메틸-6-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-페라지노[2',1':6,1]-페리도[3,4-b]인돌-1,4-디온(IC-351 또는 타달라필), 2-[2-에톡시-5-(4-에틸-페페라진-1-일-1-설포닐)-페닐]-5-메틸-7-프로필-3H-이미다조[5,1-f][1,2,4]트리아진-4-온(바르데나필), 5-(5-아세틸-2-부톡시-3-페리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디하이드로-7H-페라졸로[4,3-d]페리미딘-7-온, 5-(5-아세틸-2-프로폭시-3-페리디닐)-3-에틸-2-(1-이소프로필-3-아제티디닐)-2,6-디하이드로-7H-페라졸로[4,3-d]페리미딘-7-온, 5-[2-에톡시-5-(4-에틸페페라진-1-일설포닐)페리딘-3-일]-3-에틸-2-[2-메톡시에틸]-2,6-디하이드로-7H-페라졸로[4,3-d]페리미딘-7-온, 4-[(3-클로로-4-메톡시벤질)아미노]-2-[(2S)-2-(하이드록시메틸)페롤리딘-1-일]-N-(페리미딘-2-일메틸)페리미딘-5-카복스아미드, 3-(1-메틸-7-옥소-3-프로필-6,7-디하이드로-1H-페라졸로[4,3-d]페리미딘-5-일)-N-[2-(1-메틸페롤리딘-2-일)에틸]-4-프로폭시벤젠설폰아미드;

[0171] (26) 알파-2-엘타 리간드, 예를 들어 가바펜틴(Neurontin®), 가바펜틴 GR(Gralise®), 가바펜틴, 에나카르빌(Horizant®), 프레가발린(Lyrica®), 3-메틸 가바펜틴, (1[알파],3[알파],5[알파])(3-아미노-메틸-바이사이클로[3.2.0]헵트-3-일)-아세트산, (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-헵탄산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-헵탄산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산, (2S,4S)-4-(3-클로로페녹시)프롤린, (2S,4S)-4-(3-플루오로벤질)-프롤린, [(1R,5R,6S)-6-(아미노메틸)바이사이클로[3.2.0]헵트-6-일]아세트산, 3-(1-아미노메틸-사이클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온, C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-사이클로헵틸]-메틸아민, (3S,4S)-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-사이클로펜틸)-아세트산, (3S,5R)-3-아미노메틸-5-메틸-옥탄산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-노난산, (3S,5R)-3-아미노-5-메틸-옥탄산, (3R,4R,5R)-3-아미노-4,5-디메틸-헵탄산 및 (3R,4R,5R)-3-아미노-4,5-디메틸-옥탄산;

[0172] (27) 칸나비노이드, 예를 들어 KHK-6188;

[0173] (28) 대사형 글루타메이트 아형 1 수용체(mGluR1) 길항제;

[0174] (29) 세로토닌 재흡수 억제제, 예를 들어 세르트랄린, 세르트랄린 대사산물 데메틸세르트랄린, 플루옥세틴, 노르플루옥세틴(플루옥세틴 데스메틸 대사산물), 플루복사민, 파록세틴, 시탈로프람, 시탈로프람 대사산물 데스메틸시탈로프람, 에스시탈로프람, d,l-펜플루라민, 폐목세틴, 이폭세틴, 시아노도티에핀, 리톡세틴, 다폭세틴, 네파조돈, 세리클라민 및 트라조돈;

[0175] (30) 노르아드레날린(노르에피네프린) 재흡수 억제제, 예를 들어 마프로틸린, 로페프라민, 미르타제핀, 옥사프로틸린, 폐졸라민, 토목세틴, 미안세린, 부프로피온, 부프로피온 대사산물 하이드록시부프로피온, 노미펜신 및 빌록사진(Vivalan®), 특히 선택적 노르아드레날린 재흡수 억제제, 예를 들어 레복세틴, 특히 (S,S)-레복세틴;

[0176] (31) 이중 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제, 예를 들어 벤라파신, 벤라파신 대사산물 0-데스메틸벤라파신, 클로미프라민, 클로미프라민 대사산물 데스메틸클로미프라민, 둘록세틴(Cymbalta®), 밀나시프란 및 이미프라민;

[0177] (32) 유도성 산화질소 신타제(iNOS) 억제제, 예를 들어 S-[2-[(1-아미노에틸)아미노]에틸]-L-호모시스테인, S-[2-[(1-아미노에틸)-아미노]에틸]-4,4-디옥소-L-시스테인, S-[2-[(1-아미노에틸)아미노]에틸]-2-메틸-L-시스테인, (2S,5Z)-2-아미노-2-메틸-7-[(1-아미노에틸)아미노]-5-헵텐산, 2-[(1R,3S)-3-아미노-4-하이드록시-1-(5-티아졸릴)-부틸]티오]-S-클로로-S-페리딘카보니트릴; 2-[(1R,3S)-3-아미노-4-하이드록시-1-(5-티아졸릴)부틸]티오]-4-클로로벤조니트릴, (2S,4R)-2-아미노-4-[(2-클로로-5-(트리플루오로메틸)페닐)티오]-5-티아졸부탄올, 2-[(1R,3S)-3-아미노-4-하이드록시-1-(5-티아졸릴)부틸]티오]-6-(트리플루오로메틸)-3-페리딘카보니트릴, 2-[(1R,3S)-3-아미노-4-하이드록시-1-(5-티아졸릴)부틸]티오]-4-클로로벤조니트릴,

록시-1-(5-티아졸릴)부틸]티오]-5-클로로벤조니트릴, N-[4-[2-(3-클로로벤질아미노)에틸]페닐]티오펜-2-카복스아미딘, NXN-462 또는 구아니디노에틸디설파이드;

[0178] (33) 아세틸콜린에스테라제 억제제, 예를 들어 도네페질;

[0179] (34) 프로스타글란딘 E2 아형 4(EP4) 길항제, 예를 들어 N-[({2-[4-(2-에틸-4,6-디메틸-1H-이미다조[4,5-c]페리딘-1-일)페닐]에틸}아미노)-카보닐]-4-메틸벤젠설폰아미드 또는 4-[(15)-1-({[5-클로로-2-(3-플루오로페녹시)페리딘-3-일]카보닐}아미노)에틸]벤조산;

[0180] (35) 류코트리엔 B4 길항제; 예를 들어 1-(3-비페닐-4-일메틸-4-하이드록시-크로만-7-일)-사이클로펜탄카복실산(CP-105696), 5-[2-(2-카복시)에틸]-3-[6-(4-메톡시페닐)-5E-헥세닐]옥시페녹시]-발레르산(ONO-4057) 또는 DPC-11870;

[0181] (36) 5-리폭시계나제 억제제, 예를 들어 질류톤, 6-[3-플루오로-5-[4-메톡시-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-페란-4-일]페녹시]-메틸]-1-메틸-2-퀴놀론(ZD-2138) 또는 2,3,5-트리메틸-6-(3-페리딜메틸)-1,4-벤조퀴논(CV-6504);

[0182] (37) 나트륨 채널 차단제, 예를 들어 리도카인, 리도카인 + 테트라카인 크림(ZRS-201) 또는 에슬리카바제핀 아세테이트;

[0183] (38) Na_v1.7 차단제, 예를 들어 XEN-402, XEN403, TV-45070, PF-05089771, CNV1014802, GDC-0276, RG7893 및 제WO2011/140425호(US2011/306607); 제WO2012/106499호(US2012196869); 제WO2012/112743호(US2012245136); 제WO2012/125613호(US2012264749), 제WO2012/116440호(US2014187533), 제WO2011026240호(US2012220605), 제US8883840호, 제US8466188호, 또는 제WO2013/109521호(US2015005304)(각각의 상기 출원의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다)에 개시된 것들;

[0184] (38a) Na_v1.7 차단제, 예를 들어 (2-벤질스피로[3,4-디하이드로페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-1'-일)-(4-이소프로포시-3-메틸-페닐)메타논, 2,2,2-트리플루오로-1-[1'-[3-메톡시-4-[2-(트리플루오로메톡시)에톡시]벤조일]-2,4-디메틸-스피로[3,4-디하이드로페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-6-일]에타논, [8-플루오로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)스피로[3,4-디하이드로페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-1'-일]-(4-이소부톡시-3-메톡시-페닐)메타논, 1-(4-벤즈하이드릴페라진-1-일)-3-[2-(3,4-디메틸페녹시)에톡시]프로판-2-올, (4-부톡시-3-메톡시-페닐)-[2-메틸-6-(트리플루오로메틸)스피로[3,4-디하이드로페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-1'-일]메타논,

[8-플루오로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)스피로[3,4-디하이드로페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-1'-일]-(5-이소프로포시-6-메틸-2-페리딜)메타논, (4-이소프로포시-3-메틸-페닐)-[2-메틸-6-(1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸)스피로[3,4-디하이드로페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-1'-일]메타논, 5-[2-메틸-4-[2-메틸-6-(2,2,2-트리플루오로아세틸)스피로[3,4-디하이드로페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-1'-카보닐]페닐]페리딘-2-카보니트릴, (4-이소프로포시-3-메틸-페닐)-[6-(트리플루오로메틸)스피로[3,4-디하이드로-2H-페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-1'-일]메타논, 2,2,2-트리플루오로-1-[1'-[3-메톡시-4-[2-(트리플루오로메톡시)에톡시]벤조일]-2-메틸-스피로[3,4-디하이드로페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-6-일]에타논, 2,2,2-트리플루오로-1-[1'-[1'-[3-메톡시-4-[2-(트리플루오로메톡시)에톡시]에톡시]벤조일]-2-메틸-스피로[3,4-디하이드로페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-1'-일]메타논, 2,2,2-트리플루오로-1-[1'-[1'-[5-이소프로포시-6-메틸-2-카보닐]-3,3-디메틸-스피로[2,4-디하이드로페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-6-일]에타논, 2,2,2-트리플루오로-1-[1'-[1'-[5-이소펜틸옥시페리딘-2-카보닐]-2-4-디메틸-스피로[3,4-디하이드로페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-6-일]에타논, (4-이소프로포시-3-메톡시-페닐)-[2-메틸-6-(트리플루오로메틸)스피로[3,4-디하이드로페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-1'-일]메타논, 2,2,2-트리플루오로-1-[1'-[5-이소펜틸옥시페리딘-2-카보닐]-2,4-디메틸-스피로[3,4-디하이드로페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-6-일]에타논, 2,2,2-트리플루오로-1-[1'-[1-[(3S)-2,3-디메틸-1'-[4-(3,3,3-트리플루오로포로포시메틸)벤조일]스피로[3,4-디하이드로페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-6-일]-2,2,2-트리플루오로-에타논, [8-플루오로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)스피로[3,4-디하이드로페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-1'-일]-[3-메톡시-4-[1-(1R)-1-메틸프로포시]페닐]메타논, 2,2,2-트리플루오로-1-[1'-[1-[(3S)-2,3-디메틸-1'-[4-(3,3,3-트리플루오로포로포시메틸)벤조일]스피로[3,4-디하이드로페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-6-일]-2,2,2-트리플루오로-에타논, [8-플루오로-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)스피로[3,4-디하이드로페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-1'-일]-[3-메톡시-4-[1-(1R)-1-메틸프로포시]페닐]메타논, 2,2,2-트리플루오로-1-[1'-[1-[(3S)-2,3-디메틸-1'-[4-(3,3,3-트리플루오로포로포시메틸)벤조일]스피로[3,4-디하이드로페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-6-일]-2,2,2-트리플루오로-에타논, 1-[1'-[4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)벤조일]-2-메틸-스피로[3,4-디하이드로페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-6-일]-2,2-디메틸-프로판-1-온, (4-이소프로포시-3-메틸-페닐)-[2-메틸-6-(트리플루오로메틸)스피로[3,4-디하이드로페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-1'-일]메타논, [2-메틸-6-(1-메틸사이클로프로판카보닐)스피로[3,4-디하이드로페롤로[1,2-a]페라진-1,4'-페리딘]-1'-일]-[4-(3,3,3-트리플루오로포로포시메틸)페닐]메타논, 4-브로모-N-(4-브로모페닐)-3-[(1-메틸-2-옥소-4-페리딜)설파모일]벤즈아미드 또는 (3-클로로-4-이소프로포시-페닐)-[2-메틸-6-(1,1,2,2-펜타플루오로에틸)스피로[3,4-디

하이드로피롤로[1,2-a]피라진-1,4'-피페리딘]-1'-일]메타논.

(39) $\text{Na}_1\text{V}_{1.8}$ 차단제, 예를 들어 PF-04531083, PF-06372865 및 제WO2008/135826호(US2009048306), 제WO2006/011050호(US2008312235), 제WO2013/061205호(US2014296313), 제US20130303535호, 제WO2013131018호, 제US8466188호, 제WO2013114250호(US2013274243), 제WO2014/120808호(US2014213616), 제WO2014/120815호(US2014228371) 제WO2014/120820호(US2014221435), 제WO2015/010065호(US20160152561), 및 제WO2015/089361호(US20150166589)(각각의 상기 출원의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다)에 개시된 것들;

(39a) $\text{Na}_{\text{v}1.8}$ 차단제, 예를 들어 4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)벤즈아미드, 2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-4-(페플루오로에틸)벤즈아미드, 4,5-디클로로-2-(4-플루오로페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)벤즈아미드, 4,5-디클로로-2-(3-플루오로-4-메톡시페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)벤즈아미드, 2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-2-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(4-플루오로페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-4-(페플루오로에틸)벤즈아미드, 5-클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)벤즈아미드,

N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-2-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 5-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)벤즈아미드, 5-클로로-2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)벤즈아미드, 2-((5-플루오로-2-하이드록시벤질)옥시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-2-(o-톨릴옥시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-2-(트리플루오로메톡시)페녹시)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(4-플루오로페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 하나의 양태에서, 상기 화합물은 3-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(3-(메틸설포닐)페닐)퀴녹살린-2-카복스아미드, 3-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)퀴녹살린-2-카복스아미드, 3-(2-클로로-4-메톡시페녹시)-N-(3-설파모일페닐)퀴녹살린-2-카복스아미드, 3-(4-클로로-2-메톡시페녹시)-N-(3-설파모일페닐)퀴녹살린-2-카복스아미드, 4-(3-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)퀴녹살린-2-카복스아미도)피콜린산, 2-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)퀴놀린-3-카복스아미드, 2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(3-설파모일페닐)퀴놀린-3-카복스아미드, 3-(2,4-디플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)퀴녹살린-2-카복스아미드, N-(3-설파모일페닐)-2-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)퀴놀린-3-카복스아미드, N-(3-설파모일페닐)-3-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)퀴녹살린-2-카복스아미드, 3-(4-클로로-2-메틸페녹시)-N-(3-설파모일페닐)퀴녹살린-2-카복스아미드, 5-(3-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)퀴녹살린-2-카복스아미도)피콜린산, 3-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)퀴녹살린-2-카복스아미드, 3-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(페리딘-4-일)퀴녹살린-2-카복스아미드, 3-(4-플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)퀴녹살린-2-카복스아미드, N-(3-시아노페닐)-3-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)퀴녹살린-2-카복스아미드, N-(4-카바모일페닐)-3-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)퀴녹살린-2-카복스아미드, 4-(3-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)퀴녹살린-2-카복스아미도)벤조산, N-(4-시아노페닐)-3-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)퀴녹살린-2-카복스아미드, 5-(4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)퀴녹살린-2-카복스아미도)피콜린산, 5-(2-(2,4-디메톡시페녹시)-4,6-비스(트리플루오로메틸)벤즈아미도)피콜린산, 4-(4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)벤즈아미도)벤조산, 5-(2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-4-(페플루오로에틸)벤즈아미도)벤조산, 4-(2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-4-(페플루오로에틸)벤즈아미도)벤조산, 5-(4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)벤즈아미도)피콜린산, 4-(2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-4-(페플루오로에틸)벤즈아미도)벤조산, 4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)벤즈아미도)벤조산, 4-(4,5-디클로로-2-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)벤즈아미도)벤조산, 4-(4,5-디클로로-2-(4-클로로-2-메틸페녹시)벤즈아미도)벤조산, 5-(4-(3급-부틸)-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)벤즈아미도)피콜린산, 5-(4,5-디클로로-2-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)벤즈아미도)벤조산, 5-(4,5-디클로로-2-(4-클로로-2-메틸페녹시)벤즈아미도)벤조산,

도) 피콜린산, 5-(4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)벤즈아미도)피콜린산, 4-(4,5-디클로로-2-(4-클로로-2-메톡시페녹시)벤즈아미도)벤조산, 5-(4,5-디클로로-2-(2,4-디플루오로페녹시)벤즈아미도)피콜린산, 2-(4-플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(4-플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(4-플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)-6-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-5-(디플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(4-플루오로페녹시)-4-(페플루오로에틸)-N-(3-설파모일페닐)벤즈아미드, 2-(4-클로로-2-메톡시페녹시)-4-(페플루오로에틸)-N-(3-설파모일페닐)벤즈아미드, 5-클로로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(3-설파모일페닐)벤즈아미드, 4,5-디클로로-2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(3-설파모일페닐)벤즈아미드, 2,4-디클로로-6-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(3-설파모일페닐)벤즈아미드, 2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(3-설파모일페닐)-4,6-비스(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(3-설파모일페닐)-4,6-비스(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 5-클로로-2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)벤즈아미드, 2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(3-설파모일페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-N-(3-설파모일페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드, 4,5-디클로로-2-(4-플루오로페녹시)-N-(3-설파모일페닐)벤즈아미드, 2-(4-플루오로-2-메톡시페녹시)-4-(페플루오로에틸)-N-(3-설파모일페닐)벤즈아미드, 5-플루오로-2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(3-설파모일페닐)벤즈아미드, 2-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-4-시아노-N-(3-설파모일페닐)벤즈아미드 또는 N-(3-설파모일페닐)-2-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드;

[0187] (40) 조합된 $\text{Na}_v1.7$ 및 $\text{Na}_v1.8$ 차단제, 예를 들어 DSP-2230 또는 BL-1021;

[0188] (41) 5-HT3 길항제, 예를 들어 온단세트론;

[0189] (42) TPRV 1 수용체 효능제, 예를 들어 카사이신(NeurogesX®, Qutenza®); 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물;

[0190] (43) 니코틴성 수용체 길항제, 예를 들어 바레니클린;

[0191] (44) N-타입 칼슘 채널 길항제, 예를 들어 Z-160;

[0192] (45) 신경 성장 인자 길항제, 예를 들어 타네주맙;

[0193] (46) 엔도펩티다제 자극제, 예를 들어 센레보타세;

[0194] (47) 안지오텐신 II 길항제, 예를 들어 EMA-401;

[0195] 하나의 양태에서, 추가의 적절한 치료제는 V-116517, 프레가발린, 제어 방출 프레가발린, 에조가빈(Potiga®), 케타민/아미트립틸린 국소 크림(Amiket®), AVP-923, 페람파넬(E-2007), 랄피나미드, 경피 부피바카인(Eladur®), CNV1014802, JNJ-10234094(카리스바메이트), BMS-954561 또는 ARC-4558로부터 선택된다.

[0196] 또 다른 양태에서, 추가의 적절한 치료제는 N-(6-아미노-5-(2,3,5-트리클로로페닐)피리딘-2-일)아세트아미드; N-(6-아미노-5-(2-클로로-5-메톡시페닐)피리딘-2-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-카복스아미드; 또는 3-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-2-일)메틸)옥세탄-3-아민으로부터 선택된다.

[0197] 또 다른 양태에서, 추가의 적절한 치료제는 나트륨 채널 억제제(나트륨 채널 차단제로도 알려짐), 예를 들어 상기 확인된 $\text{Na}_v1.7$ 및 $\text{Na}_v1.8$ 차단제이다.

[0198] 본 발명의 조성물에 존재하는 추가의 치료제의 양은 상기 치료제를 유일한 활성제로서 포함하는 조성물에서 통상적으로 투여되는 양을 초과하지 않을 것이다. 본원에 개시된 조성물 중의 추가의 치료제의 양은 그 제제를 유일한 치료적 활성제로서 포함하는 조성물에 통상적으로 존재하는 양의 약 10% 내지 100% 범위일 것이다.

[0199] 본 발명의 화합물 및 염 또는 이의 약제학적으로 허용되는 조성물은 또한 이식가능 의료 장치, 예를 들어 보철물, 인공 밸브, 혈관 이식편, 스텐트 및 카테터를 코팅하기 위한 조성물 내에 혼입될 수 있다. 따라서, 본 발명은, 또 다른 측면에서, 상기에 그리고 여기에서 부류 및 하위부류로 일반적으로 기술된 바와 같은 본 발명의

화합물 또는 염, 및 상기 이식가능 장치를 코팅하는데 적합한 담체를 포함하는 이식가능 장치를 코팅하기 위한 조성물을 포함한다. 여전히 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기에 그리고 여기에서 부류 및 하위부류로 일반적으로 기술된 바와 같은 본 발명의 화합물 또는 염, 및 상기 이식가능 장치를 코팅하는데 적합한 담체를 포함하는 조성물로 코팅된 이식가능 장치를 포함한다. 적합한 코팅 및 코팅된 이식가능 장치의 일반적 제조는 미국 특허 제6,099,562호; 제5,886,026호; 및 제5,304,121호에 기술되어 있다. 코팅은 전형적으로 생체적합성 중합체 물질, 예를 들어 하이드로겔 중합체, 폴리메틸디실록산, 폴리카프롤اكتون, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락트산, 에틸렌 비닐 아세테이트 및 이들의 혼합물이다. 코팅을 임의로 플루오로실리콘, 다당류, 폴리에틸렌 글리콜, 인지질 또는 이들의 조합의 적합한 탑코트에 의해 추가로 피복하여, 조성물에 제어 방출 특성을 부여할 수 있다.

[0200] 본 발명의 또 다른 측면은 생물학적 샘플 또는 대상체에서 Na^+ 활성을 억제하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약제학적 조성물을 대상체에 투여하거나, 상기 생물학적 샘플을, 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이의 약제학적 조성물과 접촉시킴을 포함한다. 용어 "생물학적 샘플"은, 본원에서 사용되는 바와 같이, 제한함이 없이, 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유동물로부터 얻은 생검 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 뇨, 변, 정액, 누액 또는 기타 체액 또는 이의 추출물을 포함한다.

[0201] 생물학적 샘플에서 Na^+ 활성의 억제는 당업계의 숙련가에게 공지된 다양한 목적을 위해 유용하다. 이러한 목적의 예는 생물학적 및 병리학적 현상에서의 나트륨 채널의 연구; 및 신규 나트륨 채널 억제제의 비교 평가를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

실시예

[0203] 일반적인 방법. ^1H NMR (400 MHz) 스펙트럼은 디메틸 살록사이드- d_6 (DMSO- d_6)과 같은 적절한 중수소화 용매 중의 용액으로서 수득되었다.

[0204] 화합물 순도, 체류 시간, 및 전기분무 질량 분석법(ESI-MS) 데이터를 두 가지 방법: 방법 A 및 방법 B 중의 하나를 사용하여 LC/MS 분석에 의해 측정했다.

[0205] LC/MS 방법 A. LC/MS 분석은 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C18 컬럼(30 X 2.1mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002349), 및 1.2분에 걸친 1 내지 99% 이동상 B로부터의 이중 구배 런(run)을 사용한 역상 UPLC에 의해 Waters Acquity Ultra Performance LC 시스템을 사용하여 수행하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). 이동상 B = CH_3CN (0.035% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). 유속 = 1.5mL/분, 주입 용적 = 1.5 μL , 및 컬럼 온도 = 60°C.

[0206] LC/MS 방법 B. LC/MS 분석은 Waters에 의해 제조된 Acquity UPLC BEH C18 컬럼(50 X 2.1mm, 1.7 μm 입자)(pn: 186002350), 및 3.0분에 걸친 1-99% 이동상 B로부터의 이중 구배 런을 사용한 역상 UPLC에 의해 Waters Acquity Ultra Performance LC 시스템을 사용하여 수행하였다. 이동상 A = H_2O (0.05% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). 이동상 B = CH_3CN (0.035% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). 유속 = 1.2 mL/분, 주입 용적 = 1.5 μL , 및 컬럼 온도 = 60°C.

약어

[0208] 달리 언급되지 않는 한 또는 문맥이 달리 지시하지 않는 한, 하기 약어는 다음의 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다:

<u>약어</u>	<u>의미</u>
NMR	핵 자기 공명
MHz	메가헤르츠
DMSO	디메틸 솔록사이드
ESI-MS	전기분무 질량 분석법
m/z	질량-대-전하 비
LC/MS	액체 크로마토그래피-질량 분석법
LC/MS-MS	액체 크로마토그래피-텐덤 질량 분석법
UPLC	초고성능 액체 크로마토그래피
mL	밀리리터
min	분
hr	시간
µL	マイクロリ터
mm	밀리미터
µm	マイクロミ터
THF	테트라하이드로푸란
n-BuLi	n-부틸 리튬
DCM	디클로로메탄
T3P	프로필포스폰산 무수물
TEA	트리에틸아민
2-MeTHF	2-메틸테트라하이드로푸란
AcOH, HOAc	아세트산
DABCO	1,4-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄
DCE	1,2-디클로로에탄
DMF	N,N-디메틸포름아미드
Bu ₄ NI	테트라부틸암모늄 요오다이드

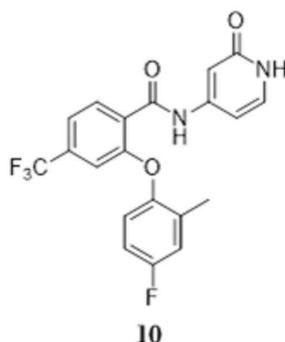
[0209]

EtOAc	에틸 아세테이트
iPrOH	이소프로필 알코올
g	그램
M	몰 (농도)
mmol	밀리몰
mg	밀리그램
N	노말 (농도)
aq	수성
ppm	1 백만부당 부
E-VIPR	전기 자극 전압 이온 프로브 판독기
HEK	인간 배아 신장
KIR2.1	내향성 칼륨 이온 채널 2.1
DMEM	둘베코 개질된 이글 배지
FBS	소 태아 혈청
NEAA	비필수 아미노산
HEPES	2-[4-(2-하이드록시에틸)페라진-1-일]에탄설푼산
DiSBAC ₆ (3)	비스-(1,3-디헥실-티오바르비투르산) 트리메틴 옥소놀
CC2-DMPE	클로로쿠마린-2-디미리스토일 포스파티딜에탄올아민
VABSC-1	전압 분석 배경 억제 화합물
HS	인간 혈청
L	리터(들)
BSA	소 혈청 알부민
nL	나노리터
ms	밀리초
Hz	헤르츠
nm	나노미터
NADPH	니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트, 환원된 형태
ACN	아세토니트릴
mM	밀리몰 (농도)
µM	마이크로몰 (농도)
HPLC/MS/MS	고성능 액체 크로마토그래피/텐덤 질량 분석법
IS	내부 표준
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
MRM	다중 반응 모니터링
ESI	전기분무 이온화
LLOQ	정량 하한
AUC _{all}	약물 투여 시점(제로 시간)으로부터 측정 가능한 약물 농도를 갖는 마지막 시점까지의 혈장 약물 농도-대-시간 곡선하 면적
AUC _{0-∞}	약물 투여 시점(제로 시간)으로부터 시간 무한대로 외삽된 혈장 약물 농도-대-시간 곡선하 면적
C ₀	정맥내 투여 직후 농도 (제로 시점에서)
Cl	제거율
V _{ss}	정상 상태에서의 분포의 용적
t _{1/2}	반감기
SD	표준 편차
%CV	변동 계수
D5W	물 중의 5% 엑스트로스
PK	약동학
rpm	분당 회전수

[0210]

[0211] 실시예 1

[0212] 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(10)



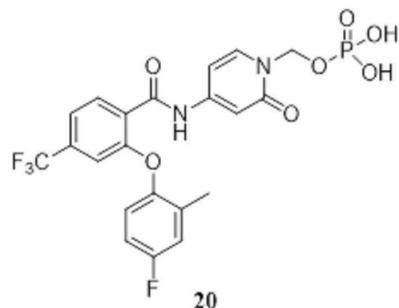
[0213]

[0214] 2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(10)의 합성은 국제 공개공보 제WO 2014/120808 A9호 및 미국 공개공보 제2014/0213616 A1호에 기술되어 있으며, 이들 둘

다는 전문이 참고로 포함된다.

[0215] 실시예 2

(4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소페리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트(20)

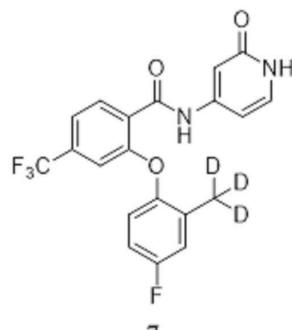


[0217]

(4-(2-(4-플루오로-2-메틸페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소페리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트(20)의 합성은 국제 공개공보 제WO 2015/089361 A1호 및 미국 공개공보 제2015/0166589 A1호에 기술되어 있으며, 이들 둘 다는 전문이 참고로 포함된다.

[0219] 실시예 3

2-(4-플루오로-2-(메틸-d₃)페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(7)



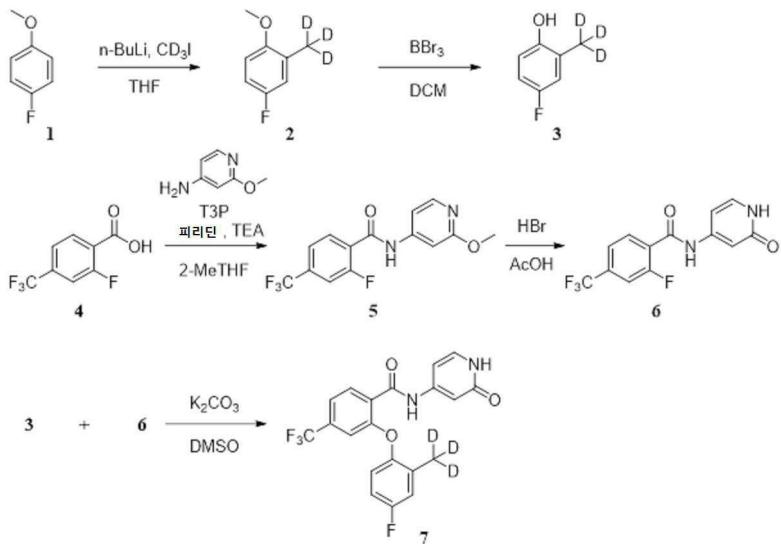
[0221]

2-(4-플루오로-2-(메틸-d₃)페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(7)

는 반응식 1에 나타낸 바와 같이 합성하였다. 1-플루오로-4-메톡시-벤젠(1)의 삼중수소메틸화는 4-플루오로-1-메톡시-2-(메틸-d₃)벤젠(2)을 제공하였으며, 이것은 탈메틸화를 거쳐 4-플루오로-2-(메틸-d₃)페놀(3)을 제공하였다. 별도로, 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤조산(4)과 2-메톡시페리딘-4-아민의 커플링은 2-플루오로-N-(2-메톡시-4-페리딜)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(5)를 제공하였으며, 이것은 탈메틸화를 거쳐 2-플루오로-N-(2-옥소-1H-페리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(6)를 제공하였다. 2-플루오로-N-(2-옥소-1H-페리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(6)를 염기의 존재하에서 4-플루오로-2-(메틸-d₃)페놀(3)로 처리하여 2-(4-플루오로-2-(메틸-d₃)페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(7)를 수득하였다. 상세한 실험 절차 및 분석 데이터가 아래에 제공되어 있다.

[0223]

반응식 1. 화합물 7의 합성



[0224]

[0225]

4-플루오로-2-(메틸-d₃)페놀(3)의 제조. -10°C의 THF(10mL) 중의 1-플루오로-4-메톡시-벤젠(1)(1.02g,

8.09mmol)의 용액에, 내부 온도를 -5°C 아래로 유지하면서 20분에 걸쳐 n-BuLi(헥산 중의 2.5M의 2.38g, 8.75mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온으로 가온되도록 한 다음 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 내부 온도를 5°C 아래로 유지하면서 요오도메탄-d₃(1.30g, 8.97mmol, 99.5% D 혼입)로 적가 처리하였다.

반응물을 실온으로 되게 하고 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 및 냉수로 희석시키고, 층을 분리하였다. 수성 층을 추가의 에테르로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(0 내지 10% 에틸 아세테이트/헥산)는 4-플루오로-1-메톡시-2-(메틸-d₃)벤젠(2)(160mg, 14%)을 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H) ppm.

[0226]

LC/MS 체류 시간(방법 A): 0.60분(1분 런).

[0227]

0°C의 디클로로메탄(2mL) 중의 4-플루오로-1-메톡시-2-(메틸-d₃)벤젠(2)(160mg, 1.12mmol)의 용액에 BBr₃(디클로로메탄 중의 1M의 2.3mL, 2.3mmol)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 빙욕으로부터 제거하고, 실온으로 되게 하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시키고 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조약한 4-플루오로-2-(메틸-d₃)페놀(3)(125mg, 87%)을 제공하고, 이를 후속 반응에서 직접 사용하였다. LC/MS 체류 시간(방법 A): 0.43분(1분 런).

[0228]

2-플루오로-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(6)의 제조. 40°C의 2-메틸 테트라하이드로푸란(30mL) 중의 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤조산(4)(5.0g, 24mmol)의 용액을, T3P 용액(에틸 아세테이트 중의 50%w/v 23mL, 36mmol)에 이어, 페리딘(5.7g, 5.8mL, 72mmol), 트리에틸아민(7.3g, 10mL, 72mmol) 및 2-메톡시페리딘-4-아민(3.3g, 26mmol)으로 처리하였다. 반응물을 40°C에서 16시간 동안 가열하였다. 물(50mL)을 첨가하고 혼합물을 교반하였다. 생성된 층을 분리하고, 유기 층을 50mL 0.1N HCl, 50mL 10% KOH 및 50mL 염수로 세척하였다. 용액을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 증발시켜 2-플루오로-N-(2-메톡시-4-페리딜)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(5)(7.1g, 94%)를 제공하였다. ESI-MS m/z 계산치 314.07, 실측치 315.2 (M+1)+. LC/MS 체류 시간(방법 B): 1.21분(3분 런).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H),

8.14 - 8.07 (m, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H) ppm.

[0230]

아세트산(39mL) 중의 2-플루오로-N-(2-메톡시-4-페리딜)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(5)(6.44g, 20.5mmol)의 혼탁액에 아세트산 중의 HBr(33%w/v 25mL, 103mmol)을 첨가하고 반응물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 28°C로 냉각시키고 톨루엔(15mL)으로 처리하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 여과하고,

생성된 고체를 툴루엔(15mL)으로 세척하고 진공하에 40°C에서 건조시켜 3.42g의 생성물을 제공하였다. 모액을 순차적으로 여과하고 생성된 고체를 툴루엔(15mL)으로 세정함으로써 생성물의 2차(0.35g) 및 3차(0.40g) 수확물을 수득하였다. 상기 고체들을 합하여 2-플루오로-N-(2-옥소-1H-페리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(6)(4.17g, 70%)를 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 300.05, 실측치 301.1 ($M+1$)⁺. LC/MS 체류 시간(방법 B): 1.05분(3분 런).

[0232] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.81 (br s, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.96 – 7.87 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H) ppm.

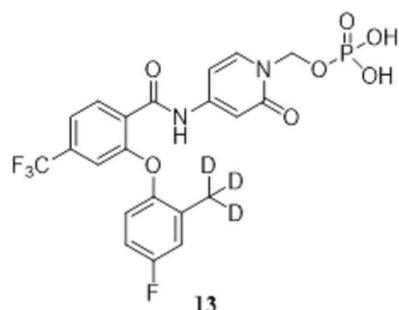
[0233] 2-(4-플루오로-2-(메틸-d₃)페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(7)

의 제조. 2-플루오로-N-(2-옥소-1H-페리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(6)(265mg, 0.883mmol), K₂CO₃(366mg, 2.645mmol) 및 4-플루오로-2-(메틸-d₃)페놀(3)(125mg, 0.968mmol)을 무수 DMSO(2.5mL) 중에서 배합하고 75°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 물(10mL)로 희석시키고, 여과하고, 생성된 고체를 물(10mL)로 세척하고 공기 건조시켰다. 고체를 이소부틸 아세테이트에서 슬리리화하고 여과하여 목적하는 생성물을 회백색 고체(200mg)로서 수득하였다. 모액을 농축시키고 실리카겔 크로마토그래피(1-15% 메탄올/디클로로메탄)로 정제하여 추가로 60mg의 생성물을 수득하였다. 두 가지 수확물을 디클로로메탄에 용해시키고, 용매를 농축시키고 생성된 고체를 공기 건조시켜 2-(4-플루오로-2-(메틸-d₃)페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(7)(260mg, 72%)를 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 409.11, 실측치 410.2 ($M+1$)⁺. LC/MS 체류 시간(방법 B): 1.59분 (3분 런).

[0234] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 1H), 7.60 (dt, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 9.2, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.12 – 7.07 (m, 2H), 6.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 7.2, 2.1 Hz, 1H) ppm.

[0235] 실시예 4

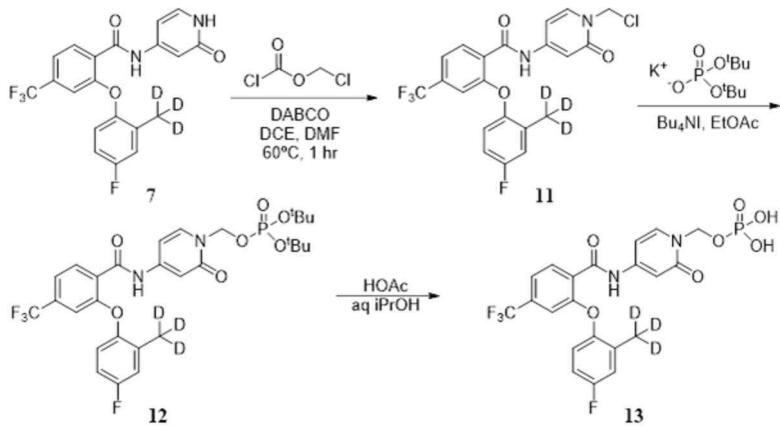
[0236] (4-(2-(4-플루오로-2-(메틸-d₃)페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소페리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트(13)



[0237] [0238] (4-(2-(4-플루오로-2-(메틸-d₃)페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소페리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트(13)는 반응식 2에 나타낸 바와 같이 합성하였다. 클로로메틸 클로로포르메이트를 사용한 2-(4-플루오로-2-(메틸-d₃)페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(7)의 클로로메틸화로 N-[1-(클로로메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일]-2-[4-플루오로-2-(메틸-d₃)페녹시]-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(11)를 수득하였으며, 그후 이를 디-3급-부톡시포스포릴옥시칼륨으로 처리하여 디-3급-부틸 ((4-(2-(4-플루오로-2-(메틸-d₃)페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소페리딘-1(2H)-일)메틸) 포스페이트(12)를 수득하였다. 화합물 12를 가수분해하여 (4-(2-(4-플루오로-2-(메틸-d₃)페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소페리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트(13)를 수득하였다. 상세한 실험 절차 및 분석 데이터는 아래에 제공되어 있다.

[0239]

반응식 2. 화합물 13의 합성



[0240]

[0241]

N-[1-(클로로메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일]-2-[4-플루오로-2-(메틸-d₃)페녹시]-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(11)의 제조. DCE(20mL) 및 DMF(1mL) 중의 2-(4-플루오로-2-(메틸-d₃)페녹시)-N-(2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(7)(1.9g, 4.642mmol)의 슬러리에 DABCO(265mg, 2.362mmol)를 첨가하였다. 상기 슬러리에 클로로메틸 클로로포르메이트(620 μ L, 6.972mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 60°C에서 1hr 동안 교반하였다. 담황색 슬러리를 주위 온도로 냉각시키고 물(50mL) 및 DCM(50mL)으로 희석시켰다. 유기 상을 분리하고 수성 상을 DCM(50mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고, 셀라이트 상에서 여과하고 농축시켜 N-[1-(클로로메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일]-2-[4-플루오로-2-(메틸-d₃)페녹시]-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(11)(2.1g, 99%)를 수득하였다. 생성물은 후속 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다. ESI-MS m/z 계산치 457.08957, 실측치 458.1 (M+1)⁺; LC/MS 체류 시간(방법 B): 2.06분 (3분 런).

[0242]

디-3급-부틸 ((4-(2-(4-플루오로-2-(메틸-d₃)페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소페리딘-1(2H)-일)메틸) 포스페이트(12)의 제조. EtOAc(25mL) 중의 N-[1-(클로로메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로페리딘-4-일]-2-[4-플루오로-2-(메틸-d₃)페녹시]-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드(11)(2.1g, 4.587mmol)의 혼탁액에 테트라부틸암모늄 요오다이드(30mg, 0.08122mmol)에 이어 디-3급-부톡시포스포릴옥시칼륨(1.3g, 5.236mmol)을 첨가하고 혼합물을 3hr 동안 70°C로 가열하였다. 빙수(50mL) 위에 붓고 EtOAc(100mL)로 희석시킴으로써 반응물을 켄칭시켰다. 유기 상을 분리하고 염수로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc(100mL)로 추출하고 합한 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 생성물을 역상 크로마토그래피(50 내지 100% 물/ACN)를 사용하여 정제하여 디-3급-부틸 ((4-(2-(4-플루오로-2-(메틸-d₃)페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소페리딘-1(2H)-일)메틸) 포스페이트(12)(1.75g, 60%)를 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 631.21497, 실측치 632.2 (M+1)⁺; LC/MS 체류 시간(방법 B): 2.25분 (3분 런).

[0243]

(4-(2-(4-플루오로-2-(메틸-d₃)페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소페리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트(13)의 제조. 이소프로판올(9mL) 및 물(3mL) 중의 디-3급-부틸 ((4-(2-(4-플루오로-2-(메틸-d₃)페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소페리딘-1(2H)-일)메틸) 포스페이트(12)(1.5g, 2.375mmol)의 혼합물에 HOAc(4.5mL)를 첨가하였다. 혼합물을 70°C에서 4.5hr 동안 가열하였다. 혼합물을 대략 2mL의 오일로 되도록 농축시키고 10mL ACN으로 희석시켜 탁한 용액을 제공하고, 이를 10mL의 이소프로판올로 추가로 희석시켰다. 용매를 대략 2mL로 농축시켜 과립상 고체를 수득하였다. 고체를 중간 브릿 펀넬을 사용하여 수집하고 5mL의 아세톤으로 3X 세척하였다. 고체를 15분 동안 공기 건조시킨 다음 진공 오븐에서 40°C에서 16시간 동안 건조시켜 (4-(2-(4-플루오로-2-(메틸-d₃)페녹시)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)-2-옥소페리딘-1(2H)-일)메틸 디하이드로겐 포스페이트(13)(150mg, 12%)을 수득하였다. ESI-MS m/z 계산치 519.0898, 실측치 520.0 (M+1)⁺; LC/MS 체류 시간(방법 B): 1.99분 (3분 런).

[0244] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (s, 2H), 10.75 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 7.22 (ddd, J = 9.3, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 6.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 7.6, 2.3 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 9.7 Hz, 2H) ppm.

0245] 실시예 5

0246] 모 화합물로의 프로드럭의 전환의 평가: 시험관내 간세포 검정

[0247] **재료.** 냉동보존된 인간 간세포 및 냉동보존된 간세포 회수 배지(CHRMTM)는 Life Technologies(Carlsbad, CA)로부터 구입하였다. GibcoTM Leibovitz's L-15 배지는 Fisher Scientific(Waltham, MA)로부터 구입하였다.

[0248] **방법.** 화합물 20 및 화합물 13을 함유하는 10mM 스톡 용액을 DMSO 중에서 제조하였다. 등용적의 두 가지 10mM 스톡 용액을 혼합하여 화합물 20 및 화합물 13을 함유하는 배합 스톡 용액을 각각 5mM의 농도로 형성하였다. 5mM 배합 스톡 용액을 DMSO 중의 각 화합물의 50 μM의 농도로 희석시켰다("50 μM 배합 스톡"). 냉동보존된 인간 간세포를 CHRMTM 배지에서 해동시키고 최종 세포 농도를 62만 5천 개의 세포/mL로 하여 배양 배지(글루코스, HEPES 완충액 및 NaHCO₃을 함유하는 보충물을 갖는 L-15 배지) 중의 혼탁액으로서 준비하였다. 48 웰 플레이트에서, 1 μL의 50 μM 배합 스톡에 이어 199 μL의 간세포 혼탁액(62만 5천 개의 세포/mL)을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 덮고 부드럽게 진탕(50rpm)시키면서 배양기에서 37°C에서 배양하였다. 내부 표준(시점당 n=3)을 함유하는 200 μL의 빙냉 켄칭 용액(ACN:MeOH:0.1% 수성 포름산, 2:2:1)을 첨가함으로써 0, 0.25, 0.5, 1 및 2시간에 반응물을 켄칭시켰다. 켄칭된 샘플을 원심분리하고, 상청액을 LC-MS/MS 분석에 의해, 잔류하는 화합물 20 및 화합물 13의 양, 및 형성된 화합물 10 및 화합물 7의 양에 대해 분석하였다. LC-MS/MS 분석은 0.6mL/분의 총 유속 및 4.5분의 총 런 시간에서 물 중의 0.1% 포름산 및 아세토니트릴 중의 0.1% 포름산인 이동상들로 이루어진 구배로 용출되는 Phenomenex Luna C8 컬럼(3 마이크론, 2mm 직경 x 30mm 길이, 실온에서)을 사용하여 수행하였다. 분석물을 다중 반응 모니터링(MRM) 모드에서 전자분무 이온화 (ESI)로 MS/MS에 의해 검출하였다. 주입 용적은 10 μL이었다.

[0249] **결과.** 인간 간세포와 함께 배양된 화합물 20 및 화합물 13의 샘플을 LC-MS/MS 분석에 의해 분석하였을 때, 화합물 20 및 화합물 13에 상응하는 피크는 급속하게 감소되고, 화합물 10 및 화합물 7에 상응하는 피크의 증가가 수반되며, 이것은 각각 화합물 10 및 화합물 7로의 화합물 20 및 화합물 13의 신속한 전환을 나타낸다. 인간 간세포에서의 화합물 20 및 화합물 13의 t_{1/2}는 <0.5hr이었다. 인간 간세포와의 배양 동안 각 시점에서의 잔류 화합물 20 및 화합물 13의 백분율이 표 1에 보고되어 있다.

0250] [표 1]

간세포 검정 동안 잔류하는 화합물 20 및 화합물 13의 백분율

시간 (hr)	잔류 % (화합물 20)	잔류 % (화합물 13)
0	100	100
0.25	75.1	73.8
0.5	32.7	33.2
1	11.2	11.1
2	11.6	11.8

0251] 실시예 6

0253] Na_v 억제 특성을 검출 및 측정하기 위한 E-VIPR 검정

[0254] 나트륨 이온 채널은 전기장을 인가하여 막 전압 변화를 유도함으로써 활성화될 수 있는 전압-의존성 단백질이다. E-VIPR이라고 하는 전기 자극 기기 및 사용 방법은 국제 공개공보 제WO 2002/008748 A3호 및 문헌 [C.-J. Huang et al. *Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential*, 24 *Nature Biotech.* 439-46 (2006)]에 기술되어 있으며, 이를 둘 다는 전문이 참고로 포함된다. 상기 기기는 미세역가 플레이트 핸들러, 쿠마린 염료를 여기시키는 동시에 쿠마린 및 옥소놀 방출을 기록하기 위한 광학 시스템, 과형 발생기, 전류- 또는 전압-제어식 증폭기, 및 측정 플레이트 웰 내로 삽입된 병렬 전극 쌍을 포함한다. 통합된 컴퓨터 제어하에서, 이러한 기기가 사용자-프로그래밍된 전기 자극 프로토콜을 미세역가 플레이트의 웰 내의 세포에 통과시킨다.

- [0255] E-VIPR 상에서 검정을 실행하기 16 내지 20시간 전에, 인간 Na_v 1.8을 발현하는 HEK 세포를 매트리겔로 예비-파복된 384-웰 플레이트(Greiner #781091-1B)에 웰당 25,000개 세포의 밀도로 시팅하였다. 5% KIR2.1 Bacmam 바이러스를 세포 플레이트에 시팅하기 전에 최종 세포 혼탁액에 첨가하였다. HEK 세포를 10% FBS(태아 소 혈청, 정량됨; Sigma #F4135), 1% NEAA(비필수 아미노산, Life Tech #11140), 1% HEPES(Life Tech #15630), 1% Pen-Strep(페니실린-스트렙토마이신; Life Tech #15640) 및 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 블라스티시딘(Gibco #R210-01)으로 보충된 DMEM 배지(정확한 조성은 각 세포 유형 및 Na_v 아형에 대해 특이적임)에서 성장시켰다. 세포를 95% 습도 및 5% CO_2 에서 밴드 캡 플라스크 중에서 확장시켰다.
- [0256] **시약 및 스톡 용액:**
- [0257] 무수 DMSO 중의 100mg/mL Pluronic F-127 (Sigma #P2443)
- [0258] 화합물 플레이트: Corning 384-웰 폴리프로필렌 라운드 바텀 #3656
- [0259] 세포 플레이트: 384-웰 조직 배양물 처리된 플레이트. Greiner #781091-1B
- [0260] 5% KIR 2.1 Bacmam 바이러스(사내 제작), 전체 내용이 참고로 포함된 문헌[J. A. Fornwald et al., *Gene Expression in Mammalian Cells Using BacMam, a Modified Baculovirus System*, 1350 Methods in Molecular Biology 95-116 (2016)]의 섹션 3.3에 기술된 바와 같이 제조됨.
- [0261] 무수 DMSO 중의 5mM DiSBAC₆(3)(전압 민감성 옥소놀 수용체)(Aurora #00-100-010)
- [0262] 무수 DMSO 중의 5mM CC2-DMPE(막-결합된 쿠마린 인지질 FRET 공여체)(Aurora #00-100-008)
- [0263] H_2O 중의 89mM VABSC-1
- [0264] 인간 혈청(HS, Millipore #S1P1-01KL, lot #2706671A)
- [0265] **Bath1 완충액:**
- [0266] 물 중의 염화나트륨 160mM(9.35g/L), 염화칼륨, 4.5mM(0.335g/L), 글루코스 10mM(1.8g/L), 염화마그네슘(무수) 1mM(0.095g/L), 염화칼슘 2mM(0.222g/L), HEPES 10mM(2.38g/L).
- [0267] Na/TMA Cl Bath1 완충액:
- [0268] 물 중의 염화나트륨 96mM(5.61g/L), 염화칼륨 4.5mM(0.335g/L), 테트라메틸암모늄(TMA)-Cl 64mM(7.01g/L), 글루코스 10mM(1.8g/L), 염화마그네슘(무수) 1mM(0.095g/L), 염화칼슘 2mM(0.222g/L), HEPES 10mM(2.38g/L).
- [0269] **핵실 염료 용액(2X):**
- [0270] 0.5% β -사이클로덱스트린 (각 사용 전에 신선하게 제조됨, Sigma #C4767), 8 μM CC2-DMPE 및 2 μM DiSBAC₆(3)를 함유하는 Bath1 완충액. CC2-DMPE와 DiSBAC₆(3)의 합한 용적과 같은 10% Pluronic F127 스톡을 첨가함으로써 용액을 제조하였다. 제조 순서는 먼저 Pluronic 및 CC2-DMPE를 혼합한 후에, DiSBAC₆(3)을 첨가하고, 이어서 보텍싱하면서 Bath1/ β -사이클로덱스트린을 첨가하는 것이었다.
- [0271] **화합물 부하 완충액(2X):** HS 50%(HS의 부재하에서의 실험 실행에서는 생략함), VABSC-1 1mM, BSA 0.2% (Bath-1 중의), KCl 9mM, DMSO 0.75%를 함유하는 Na/TMA Cl Bath1 완충액.
- [0272] **검정 프로토콜:**
- [0273] 1) 400nL의 시험 화합물(화합물 7 또는 화합물 13)을 400x 원하는 최종 농도에서 11 포인트 용량 반응, 3배 희석으로 폴리프로필렌 화합물 플레이트에 (순수 DMSO 중에서) 예비-스폿팅하여, 세포 플레이트에서 3 μM 최종 농도의 최고 용량을 야기하였다. 비히클 대조군(순수 DMSO), 및 양성 대조군(화합물 10(화합물 7을 사용한 검정 용) 또는 화합물 20(화합물 13을 사용한 검정 용), DMSO 중의 검정에서 25 μM 최종)을 각 플레이트의 최외각 컬럼에 각각 수동으로 첨가하였다. 화합물 플레이트를 웰당 80uL의 화합물 부하 완충액으로 다시 채워, 세포 플레이트로의 화합물의 1:1 전이 후 화합물의 400배 희석을 야기하였다(단계 6). 검정에서 모든 웰에 대한 최종 DMSO 농도는 0.625%이었다(0.625%의 최종 DMSO 농도를 위해 0.75% DMSO를 화합물 부하 완충액에 보충하였다).
- [0274] 2) 핵실 염료 용액을 준비하였다.

- [0275] 3) 세포 플레이트를 준비하였다. 검정 당일에, 배지를 흡인하고, 세포를 각 웰에서 25 μ L 잔류 용적을 유지하면서 80 μ L의 Bath-1 완충액으로 3회 세척하였다.
- [0276] 4) 웰당 25 μ L의 혼합 염료 용액을 세포 플레이트에 분배하였다. 세포를 암실에서 실온 또는 주위 조건에서 20분 동안 배양하였다.
- [0277] 5) 웰당 80 μ L의 화합물 부하 완충액을 화합물 플레이트에 분배하였다.
- [0278] 6) 세포 플레이트를 웰당 80 μ L의 Bath-1 완충액으로 3회 세척하여, 25 μ L의 잔류 용적을 남겼다. 그후 화합물 플레이트로부터 웰당 25 μ L를 각 세포 플레이트로 옮겼다. 혼합물을 실온/주위 조건에서 30분 동안 배양하였다.
- [0279] 7) 다음의 프로토콜을 사용하여 자극 파 펄스를 전달하기 위해 전류-제어 증폭기를 사용하여 E-VIPR 상에서 플레이트를 관찰하였다: 1.25 Amps, 2.5ms 펄스 폭 2상 파형, 200Hz의 스캔 속도로 10초 동안 10Hz. 비-자극된 강도 기저선을 수득하기 위해 사전-자극 기록을 0.5초 동안 수행하였다. 자극 파형에 이은 0.5초의 자극후 기록으로 휴식 상태로의 이완을 조사하였다.

[0280] 데이터 분석:

[0281] 데이터는 460nm 및 580nm 채널에서 측정된 방출 강도의 정규화된 비율로서 분석 및 보고되었다. 시간 함수로서의 반응은 하기 수학식을 이용하여 얻은 비율로서 보고되었다:

(강도_{460 nm})

$$R(t) = \dots$$

(강도_{580 nm})

[0282] [0283] 초기(R_i) 및 최종(R_f) 비율을 계산함으로써 데이터를 추가로 환산하였다. 이들은 예비-자극 기간의 일부 또는 전부 동안 및 자극 기간 동안의 샘플 포인트 동안의 평균 비율 값이었다. 그후, 형광 비율(R_f/R_i)을 계산하고 시간 함수로서 보고하였다.

[0284] 대조 반응은 양성 대조군(화합물 10 또는 화합물 20)의 존재하에서, 및 약리학적 제제(DMSO 비히클 음성 대조군)의 부재하에서 검정을 실시함으로써 얻었다. 음성(N) 대조군과 양성(P) 대조군에 대한 반응들은 상기한 바와 같이 계산하였다. 그후, 화합물 길항제 % 활성 A 는 다음과 같이 정의되었다:

$$A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

[0285]

[0286] 여기서, X 는 시험 화합물의 비율 반응이다. 이러한 분석 방법을 사용하여, 용량 반응 곡선을 플로팅하고 IC_{50} 및 최대 % 활성 값을 생성하였다.

[0287] 결과:

[0288] 화합물 7 및 화합물 13에 대해 측정된 IC_{50} 및 최대 % 활성 값을 각각 표 2 및 3에 보고되어 있다.

[0289] [표 2]

E-VIPR 검정에서 화합물 7의 IC_{50} 및 최대 % 활성

Nav1.8 IC_{50} (μ M)	Nav1.8 최대 % 활성 (%)
0.35	98

[0290]

[0291]

[표 3]

E-VIPR 검정에서 화합물 13의 IC₅₀ 및 최대 % 활성

Nav1.8 IC ₅₀ (uM)	Nav1.8 최대 % 활성 (%)
1.2	99

[0292]

실시예 7

[0293]

대사 안정성의 평가: 시험관내 마이크로솜 검정

[0295]

재료. 래트, 개, 원숭이 및 인간 간 마이크로솜(20 mg/mL)을 Xenotech, LLC(Lenexa, KS)로부터 입수하였다. P-니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트, 환원된 형태(NADPH), 염화마그네슘(MgCl₂), 및 디메틸 셀록사이드(DMSO)를 Sigma-Aldrich로부터 구입하였다.

[0296]

방법. 시험 화합물(화합물 10 또는 화합물 7)을 함유하는 10mM 스톡 용액을 DMSO 중에서 제조하였다. 10mM 스톡 용액을 DMSO 중에서 100 μM로 되도록 희석시켰다. 각 클러스터 폴리프로필렌 튜브에서, 190.7 μL의 100mM 포스페이트 완충액, pH 7.4을 첨가한 후에 2.5 μL의 간 마이크로솜(20mg/mL, 래트, 개, 원숭이 또는 인간)을 첨가하고, 이어서 2 μL 분취량의 100 μM 시험 화합물을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 예비-가온시켰다. 4.8 μL의 예비-가온된 NADPH 용액(100mM 포스페이트 완충액 중의 100mM)의 첨가에 의해 반응을 개시하였다. 최종 반응 용적은 200 μL이었고, 최종 반응 용적은 0.25mg/mL 래트, 개, 원숭이 또는 인간 간 마이크로솜, 1.0 μM 시험 화합물, 및 0.1M 인산갈륨 완충액, pH 7.4 중의 2.4mM NADPH를 함유하였다. 반응 혼합물을 37°C에서 배양하고, 상기 반응물을, 내부 표준을 함유하는 200uL의 빙냉 켄칭 용액(ACN:MeOH:물 중의 0.1% 포름산, 2:2:1)을 첨가함으로써, 0, 15, 30 및 60분에 켄칭시켰다. 시점당 n=3. 튜브를 원심분리하고 상청액을 LC-MS/MS로 잔류하는 시험 화합물의 양에 대해 분석하였다. HPLC 시스템은, 물 또는 아세토니트릴 중의 0.1% 포름산으로 이루어진 구배 이동상으로 용출되는 3 마이크론, 2mm 직경 x 30mm 길이의 Phenomenex Luna C8 컬럼을 포함하였다. 분석물을 다중 반응 모니터링(MRM) 모드에서 전자분무 이온화 (ESI)로 MS/MS에 의해 검출하였다. 주입 용적은 10 μL 이었다.

[0297]

결과. 래트, 개, 원숭이, 및 인간 간 마이크로솜과 함께 배양하는 동안 각 시점에서 잔류하는 화합물 7 및 10의 백분율은 도 1(래트), 도 2(개), 도 3(원숭이), 및 도 4(인간)에 보고되어 있다. 데이터는 또한 하기 표 4a(래트), 표 4b(개), 표 4c(원숭이) 및 표 4d(인간)에 보고되어 있다.

[0298]

[표 4a]

화합물 7 및 10에 대한 래트 간 마이크로솜 데이터

시간	화합물 10 (잔류 %)	화합물 7 (잔류 %)
0분	100	100
15 분	108	109
30 분	102	105
60 분	87.4	92.2

[0300]

[표 4b]

화합물 7 및 10에 대한 개 간 마이크로솜 데이터

시간	화합물 10 (잔류 %)	화합물 7 (잔류 %)
0분	100	100
15 분	85.9	86.1
30 분	85.4	85.8
60 분	85.7	87.5

[0301]

[0302]

[표 4c]

화합물 7 및 10에 대한 원숭이 간 마이크로솜 데이터

시간	화합물 10 (잔류 %)	화합물 7 (잔류 %)
0분	100	100
15 분	96.4	97.0
30 분	92.4	93.3
60 분	91.4	92.5

[0303]

[0304]

[표 4d]

화합물 7 및 10에 대한 인간 간 마이크로솜 데이터

시간	화합물 10 (잔류 %)	화합물 7 (잔류 %)
0분	100	100
15 분	110	109
30 분	105	105
60 분	106	106

[0305]

[0306]

실시예 8

[0307]

생체내 약동학 연구

[0308]

일반적인 과정. 혈장 중의 시험 화합물의 농도는 고성능 액체 크로마토그래피/탠덤 질량 분석(HPLC/MS/MS) 방법을 사용하여 결정하였다. 내부 표준(IS)과 함께 시험 화합물을 아세토니트릴(1:25 비율의 혈장/아세토니트릴)로의 직접 단백질 침전에 의해 혈장(20 μ L)으로부터 추출하였다. 원심분리 후, 상청액 추출물(10 μ L)을 LC/MS/MS 시스템에 주입하였다. HPLC 시스템은, 물 또는 아세토니트릴 중의 0.1% 포름산으로 이루어진 구배 이동상으로 용출되는 3 마이크론, 2mm 직경 x 30mm 길이의 Phenomenex Luna C8 컬럼을 포함하였다. 분석물을 다중 반응 모니터링(MRM) 모드에서 전자분무 이온화 (ESI)로 MS/MS에 의해 검출하였다. 정량의 하한(LLOQ)은 1.00ng/mL이었다. 검정의 선형 범위는 1 내지 3,000ng/mL이었다. 검정 정확도는 공정 값의 20% 이내였다.

[0309]

시험 화합물의 카세트 용량 제형의 샘플을 먼저 DMSO로 희석한 후 유사한 HPLC/MS/MS 방법으로 분석한 다음 최종 희석율을 1,000배로 하여 블랭크 혈장으로 분석하였다.

[0310]

시험 화합물의 혈장 농도-시간 프로파일을, Watson, 버전 7.4.2(Thermo Scientific)로 PK 모듈을 사용하여 비구획 약동학적 방법으로 분석하였다. AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$, C_0 , Cl , Vss 및 $t_{1/2}$ 를 포함하는 약동학적 파라미터를 결정하였다.

[0311]

평균, 표준 편차(SD), 및 변동 계수(%CV)를 포함하는, 혈장 농도 및 약동학적 파라미터 추정치의 기술 통계 데이터를 Microsoft Excel 2010을 사용하여 계산하였다.

[0312]

래트 IV 연구. 화합물 7 및 10을 경정맥 캐뉼라를 통해 수컷 스프래그 돌리 래트($n=3$)에게 일회성 정맥 주사 (single intravenous bolus)로 동시에 투여하였다. 각 화합물의 공정 용량은 0.5mg/kg이었다. 카세트 투여 용액을 첨가제와 함께 D5W로 제형화하였다. 동물은 투여 전후에 음식 및 물에 자유롭게 접근할 수 있었다. 혈액 샘플(각각 대략 0.25mL)을 투여 전 및 투여한지 0분(투여전), 5분, 10분, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24시간에 경동맥 카테터를 통해 수집하였다. 각 혈액 샘플을 젖은 얼음 위에 놓여지고 항응고제로서 칼륨 EDTA를 함유한 튜브에 수집하였다. 혈장을 분리하여 분석할 때까지 대략 -70°C에서 저장하였다.

[0313]

혈장 샘플 및 투여 용액을 액체 크로마토그래피/탠덤 질량 분석(LC/MS/MS) 방법을 사용하여 분석하여 정량 하한(LLOQ)을 1.00ng/mL로 하여 화합물 7 및 10의 농도를 결정하였다. 화합물 7 및 10의 평균 혈장 농도는 도 5에 플롯팅되어 있고 또한 표 5에 표 형태로 제시되어 있다.

[0314]

[표 5]

래트 IV, 혈장 농도(ng/mL) 대 시간(시간)

시간 (시간)	화합물 10 (ng/mL)	화합물 7 (ng/mL)
0.083	391	420
0.167	349	399
0.25	316	371
0.5	239	301
1	174	256
2	111	208
4	51.6	154
8	14.3	91.3
12	4.27	47.6
24		7.57

[0315]

[0316]

혈장 농도 대 시간 데이터를 비구획 약동학(PK) 분석에 적용하였다. 이 분석의 결과가 표 6에 제공되어 있다. 화합물 7 및 10의 측정된 용량이 또한 표 6에 보고되어 있다. 각 화합물의 측정된 용량을 결정하기 위해, 용량 제형(50uL)을 투여 시간에 클러스터 투브에 분취하였다. 이후에, 450uL의 DMSO를 투브에 첨가하고 이를 10x 희석시켰다. 이후에, 희석된 투여 용액을 100x 희석으로 래트 블랭크 혈장에 스파이킹했다(spiked). 생성된 혈장 샘플을, 동일한 LC/MS/MS 방법을 사용하여, 상기 화합물을 투여한 래트로부터 수집된 혈장 샘플과 함께 분석하였다.

[0317]

[표 6]

래트 IV 연구로부터의 약동학 데이터

용량 (mg/ kg)	측정된 용량 (mg/kg)	분석률	C_0 (ug/ml)	AUC_{all} (ug*hr/ ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ug*hr/ ml)	$t_{1/2}$ (hr)	Cl (ml/min/ kg)	V_{ss} (L/kg)
0.5	0.560	10	0.245	0.415	0.422	2.2	22.1	3.4
0.5	0.464	7	0.211	0.937	0.961	4.4	8.07	3.0

[0318]

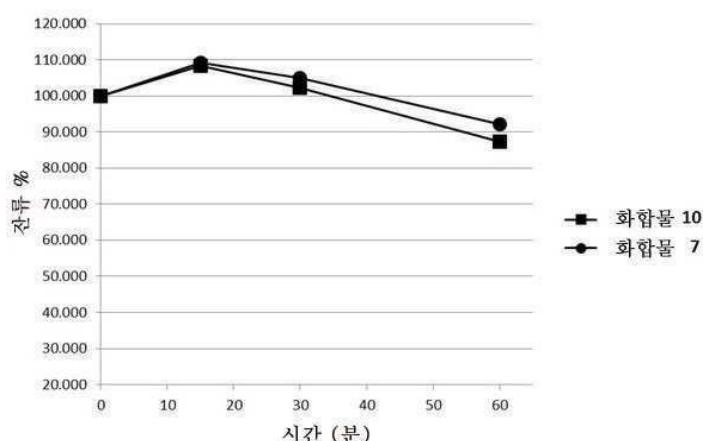
표 6에 나타낸 바와 같이, 화합물 7은 래트에서 화합물 10보다 더 낮은 청소율(clearance) 및 더 긴 $t_{1/2}$ 를 갖는다.

[0320]

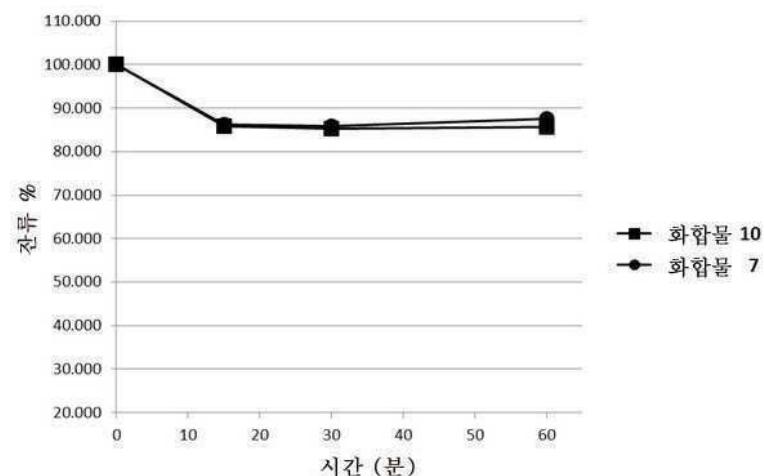
당업계의 숙련가들에게 자명한 바와 같이, 본원에 기재된 양태들에 대한 다수의 수정 및 변형이 상기 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있다. 본원에 기술된 특정 양태들은 단지 예로서 제공된다.

도면

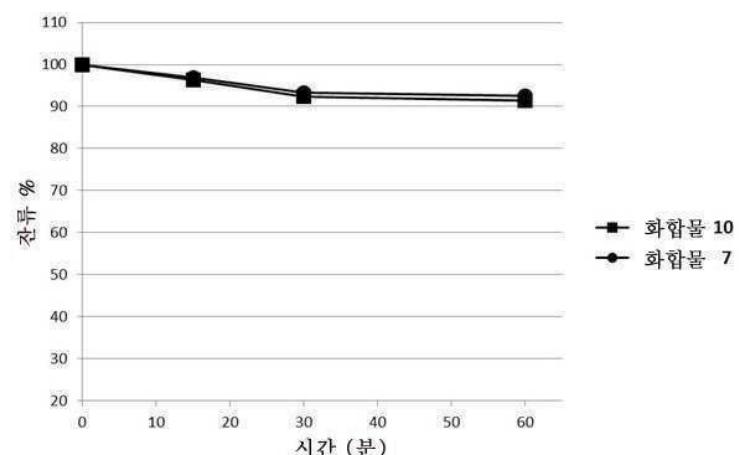
도면1



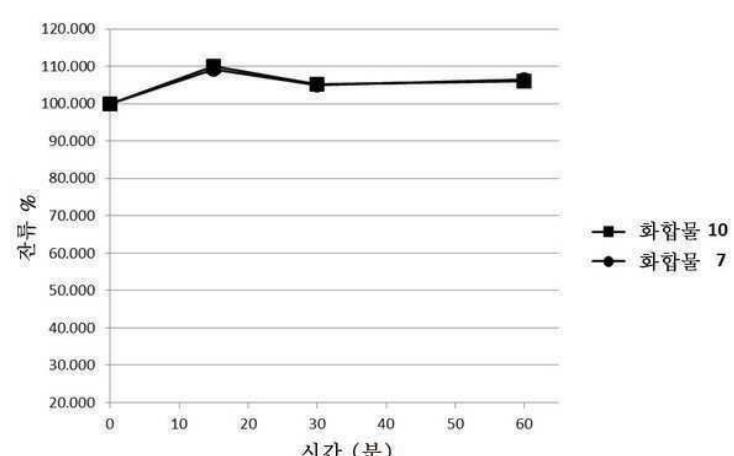
도면2



도면3



도면4



도면5

