(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0003925
(43) 공개일자 2015년01월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/04 (2006.01) *A61K 31/165* (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01) *A61P 25/12* (2006.01)
A61P 25/10 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7035732(분할)
(22) 출원일자(국제) 2007년06월15일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2009-7000805
원출원일자(국제) 2007년06월15일
심사청구일자 2012년06월14일
(85) 번역문제출일자 2014년12월19일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/005304
(87) 국제공개번호 WO 2007/144195
국제공개일자 2007년12월21일
(30) 우선권주장
60/813,967 2006년06월15일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
유씨비 파르마 게엠베하
독일연방공화국 몬하임시 40789 알프레트-노벨-스트라세 10
(72) 발명자
슈퇴르 토마스
독일 49789 몬하임 마리에 쿠리에 쉬트라쎄 24
(74) 대리인
리앤목특허법인

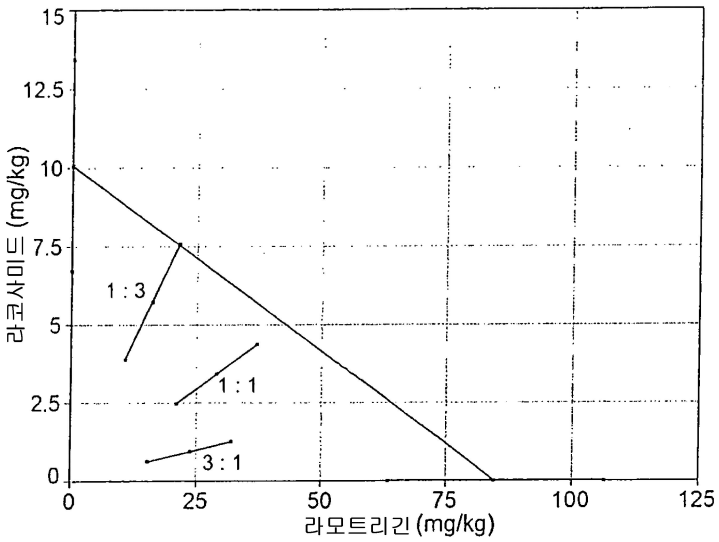
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **상승적 항경련 효과를 갖는 약제학적 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료를 위한 일군의 펩티드 화합물의 화합물 (a)와 하나 이상의 추가적인 화합물 (b)를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(30) 우선권주장
06021470.7 2006년10월12일
유럽특허청(EPO)(EP)
06021469.9 2006년10월12일
유럽특허청(EPO)(EP)
06024241.9 2006년11월22일
유럽특허청(EPO)(EP)

특허청구의 범위

청구항 1

(a) 라코사미드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및

(b) 브리바라세탐 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 간질성 발작의 예방, 경감 또는 치료용 약제학적 조성물로서,

브리바라세탐과 라코사미드는 상기 조성물 중에 1:3 내지 6:1의 브리바라세탐:라코사미드의 고정-투여량 비로 존재하고,

상기 고정-투여량 비는 개별적인 화합물 (a) 및 (b)의 ED_{50} 값에 근거하여 계산되고, 상기 조성물은 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및 아쥬반트 중 하나 이상을 포함하며,

상기 조성물은 단독으로 주어진 화합물 (a) 또는 (b)의 효과에 비해, 간질성 발작의 예방, 경감 또는 치료에서 상승적 효과를 갖는 것인 약제학적 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 상승적 효과는 0.7 이하의 상기 조성물의 상호작용 지수(interaction index) α의 값으로 정의되고, α > 0인 것인 약제학적 조성물.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 상승적 효과는 1.3 이상의 상기 조성물의 유익 지수 BI(benefit index) 값으로 정의되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 4

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 약제학적 조성물은

(I) 단일 투여 제형을 포함하거나 또는

(II) (i) 화합물 (a)를 포함하는 제1 조성물, 및 (ii) 하나 이상의 화합물 (b)를 포함하는 제2 조성물을 포함하는 별개의 투여 제형을 포함하고, 상기 제1 조성물과 상기 제2 조성물은 하나의 용기에 또는 하나의 외부 포장(single outer package) 내에 담긴 복수 개의 용기에 함께 포장되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 5

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 화합물 (a)는 라코사미드인 것인 약제학적 조성물.

청구항 6

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 화합물 (b)는 상기 조성물 중에 1:3 내지 3:1의 브리바라세탐:라코사미드의 고정-투여량 비로 존재하는 브리바라세탐인 것인 약제학적 조성물.

청구항 7

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 경구 투여 또는 정맥내(i.v.) 투여를 위한 것인 약제학적 조성물.

청구항 8

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 간질성 발작은 이차성 증상 확대(secondary generalisation)를 동반하는 부분 발작, 이차성 증상 확대를 동반하지 않는 부분 발작, 일차적 전신 발작(primarily generalized seizure), 및 간질지속증(status epilepticus)으로부터 선택되는 것인 약제학적 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 참조에 의해 본 명세서에 포함된, 2006년 6월 15일자 미국출원 US 60/813.967, 2006년 10월 12일자 EP 06 021 470.7, 2006년 10월 12일자 EP 06 021 469.9 및 2006년 11월 22일자 EP 06 024 241.9에 기초하여 우선권을 주장한다.

[0002] 본 발명은 일군의 펩티드 화합물(a class of peptide compound)인 화합물 (a) 및 하나 이상의 추가적인 화합물 (b)를 포함하는, 간질성 발작(epilpetic seizure)의 예방, 경감 및/또는 치료용 약제학적 조성물에 관한 것이고, 이 조성물은 단독으로 주어진 화합물 (a) 또는 (b)의 효과 대비 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료에 대해 상승적 효과를 갖는다.

배 경 기 술

[0003] 일부 펩티드는 중추 신경계(CNS) 활성을 보이는 것으로 알려져 있으며 간질 및 기타 CNS 질환의 치료에 유용하다. 이 펩티드는 참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국특허 제5,378,729호 및 미국특허 제5,773,475호에 기재된다.

[0004] 유럽특허 EP 1 541 138호는 간질지속증(status epilepticus) 또는 급성 반복적 발작 및 발작 클러스터(seizure cluster)와 같은 그와 관련된 상태의 치료를 위한 일군의 펩티드 화합물의 용도에 관한 것이다. EP 1 541 138은 또한 전신성 긴장-간대 경련(generalized tonic clonic convulsion)의 예방에 관한 것이다.

[0005] 발작(seizure)은 행동 또는 의식의 변화를 초래하는 과도한 신경세포 활성과 관련된 발작성 뇌 기능장애의 결과이다. 간질(epilepsy)은 둘 이상의 이유없는 발작의 재발이며, 만성 뇌 질환을 의미한다.

[0006] 발작의 주요한 두 종류가 있다: 뇌의 한 위치에서 기원하나, 이벤트의 진행 동안 확산될 수 있는 부분 발작 또는 초점성 발작(partial or focal seizure); 및 양 반구(hemisphere)에 동시에 영향을 미칠 수 있는 전신성 발작(generalized seizure). 부분 발작은 영향 받은 뇌의 영역에 따라 다수의 방식으로 발현되고(혼란, 자발적 신체 운동, 환각, 등), 그들이 뇌에서 확산되는 경우, 전신성 긴장-간대 발작(generalized tonic-clonic event)(경련)이 될 수 있다. 여러 유형의 전신성 발작이 있다:경련성 발작(긴장-간대성 발작, 긴장성 발작, 간대성 발작, 근간대성(myoclonic) 발작) 및 비-경련성 발작(실신 발작(absences), 무긴장성 발작). 통상적으로, 모든 종류의 발작은 수분간, 일반적으로 5분 미만 지속된다. 경련성 발작, 구체적으로, 긴장-간대 이벤트(tonic-clonic event)는 통상적으로 의식의 손상을 초래한다.

[0007] 간질지속증(SE)은 일반적으로 30분 이상 지속되는 발작, 또는 대상자가 완전히 의식을 회복하지 않는 상태로 30분 이상 동안 일어나는 일련의 연속적인 발작으로 정의된다. 그러나, 다수의 의사 및 다수의 최근의 주요 연구 논문은 발작이 5분 이상 지속되는 경우, 환자가 SE에 있는 것으로 간주한다. 두 개의 주요 종류의 간질지속증이 있다: 경련성 또는 비-경련성일 수 있는 전신성 간질지속증 및 초점성 간질지속증. 전신 경련성 지속상태(generalized convulsive status)는 가장 심각한 종류이고 높은 이환율 및 사망률과 연관된다. 간질지속증은 사전 간질 진단(prior epilepsy diagnosis)을 가진 환자에서 일어날 수 있다. 그러나, SE의 발생은 사전 간질 이력이 없는 대상자에서 보다 빈번하고 종종 중증의 급성 뇌 질환(예를 들면, 뇌염, 또는 뇌졸중) 또는 외상과 관련된다. 이들 외에, 저혈당증, 이상고열(hyperthermia), 약물 과용 및 알코올 또는 약물 금단을 포함하는 다양한 상태가 SE의 원인일 수 있다. 따라서, 예를 들면, 복합 부분 발작(complex partial seizure) 모델 또는 복합 부분 발작을 갖는 환자에서 화합물 또는 조합의 항경련 활성이 반드시 SE에 대한 활성을 예측하는 것은 아니다. SE는 생명을 위협하는 질환일 뿐 아니라, 신경 세포 소실 및 간질발병(epileptogenesis)을 유발한다.

[0008] 지난 50년간 주목할 만한 의학적 발전에도 불구하고, 간질 치료법의 진보는 다수의 환자들에게 있어 상당히 불충분하다. 간질의 전세계적 유병율은 0.3 내지 0.6%로 추정된다(Sander et al., 1987; Schmidt et al., 1986; Loiseau, 1988). 환자의 약 20-30%는 조기 치료 및 적합한 항간질제(anti-epileptic drug: AED)의 최적 일일 투여에도 불구하고 난치성 간질(intractable epilepsy) 또는 심각한 부작용을 겪는다(Schmidt, 1992; Kramer, 1997; Brodie, 2001). 그와 같은 경우에, 대안적인 단독요법(monotherapy)이 발작을 제어할 수 있다; 그러나, AED가 최대로 처방된 투여량으로 투여되더라도, AED에 의해 경련성 발작의 완전한 억제는 달성될 수 없다(Kramer, 1997). 항간질제에 의한 단독요법이 실패하는 경우, 효능, 내약성(tolerability) 또는 양자 모두를 개선하는 것에 의해 효과를 개선하고자 하는 시도에서 조합 요법이 시험된다.

[0009] 라코사미드(LCM, R-아세트아미도-N-벤질-3-메톡시프로피온아미드)는 항경련 활성을 갖는 일련의 관능화된 아미노산(funcationalized amino acid)에 속한다. 다수의 임상 연구 및 MES(maximal electroshock seizure), 6 Hz

불응성 발작 모델(refractory seizure model) 및 Frings 마우스에서의 소리-유도 발작(sound-induced seizure)을 포함한, 간질의 동물 모델에서 항경련 활성이 입증되었다(Bialer et al., 2001 , 2002; Hovinga 2003). 또한, LCM은 불응성 SSSE(self-sustaining status epilepticus)에 대해 활성을 갖는다. 전기적으로 유도된 발작에서 상기 약물의 활성 외에, 상기 약물은 코발트-호모시스테인-유도 간질지속증 및 리튬-필로카르핀-유도 간질지속증에 대해 효과를 갖는다(Bialer et al., 2001, 2002).

[0010] 애초에, LCM이 NMDA 수용체의 스트리크닌-무반응성 글리신 부위(strychnine-insensitive glycine site)에 대한 친화도를 가진다는 제안이 있었으나, 추가적인 연구는 이것은 상기 약물이 항경련 활성을 발휘하는 것에 의한 직접적인 효과가 아닐 수 있다는 것을 시사한다(Bialer et al., 2001, 2002). (100개 이상의 상이한 부위에 대한) 수용체-결합 연구에서, LCM이나 그의 대사산물은 다양한 신경전달물질 수용체 또는 이온 채널에 결합하지 않았다(Errington et al. 2006). 세포/조직 배양에서, LCM은 NMDA-유발 전류에 대해 또는 전압-개폐 소디움 채널(voltage gated sodium channel)에서 효과를 갖지 않았다. 마우스 피질 뉴런(mouse cortical neuron)에서, LCM은 GABA 전류를 증가시키고 간접적으로, 가장 가능성있게는 비-특이적 메카니즘을 통해 글루타메이트 전달을 억제했다(Bialer et al., 2002). 최근의 데이터는 LCM이 이중 작용 모드를 갖는다는 것을 보여준다: LCM은 전압-개폐 소디움 채널의 느린 불활성화를 증진시키고 CRMP(collapsing response mediator protein)-2를 조절한다.

[0011] 전임상 프로파일(preclinical profile)은 LCM이 부분적 및 전신성 긴장-간대성 발작(tonic-clonic seizure)의 치료에서 유용할 것이라는 것을 시사한다. LCM과 같은 새로운 항간질제(AED)는 종종 어떤 기존의 치료제와 함께 이용되어야 하는지를 시사하는 증거 없이, 먼저 부가 치료제(add-on treatmemnt)로 허가받는다. 또한, 약 30%의 간질 환자들은 다중치료 요법(polytherapy regimen)을 처방받는다. 따라서, AED 다중치료법에 대한 합리적 기반을 개발할 명확한 필요, 즉, 효능, 내약성 또는 양자 모두를 개선하는 것에 의해 개선된 효과를 갖는 항경련성 조성물을 개발할 명백한 필요가 있다. 난치성 발작을 갖는 환자에서 효과적인 AED 조합이 실험적으로 평가되었다; 그러나, 그와 같은 평가는 종종 유해한 부작용 반응을 동반했다(Warner et al., 1992; Luszczki et al., 2003). 따라서, 전임상 모델이 약동학적 약물 상호작용(pharmacodynamic drug interaction)의 평가를 위한 대안으로 이용되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] (a) 일군의 퀩티드 화합물에 속하는 화합물 및 (b) 하나 이상의 추가적인 화합물을 포함하는, 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료용 약제학적 조성물로서, 단독으로 주어진 상기 화합물 (a) 또는 (b)의 효과 대비 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료에서 이 조성물의 효과가 상승적인 것인 약제학적 조성물은 이전에 보고된 바 없었다. 따라서, 본 발명은 (a) 식 (I), (II) 및/또는 (III)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 (b) 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료를 위한 하나 이상의 추가적인 화합물, 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 아쥬반트(adjuvant)를 함께 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료에서 이 조성물의 효과는 단독으로 주어진 화합물 (a) 또는 (b)의 효과에 비해 상승적일 수 있다.

[0013] 화합물 (b)는 화합물 (a)와 상이하다.

과제의 해결 수단

[0014] 용어 "간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료에 대한 상승적 효과(synergistic effect on the prevention, alleviation or/and treatment of epileptic seizures)"는 단독으로 주어진 화합물 (a) 또는 (b)의 효과 대비 상가적(additive)인 것보다 더 큰, 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료에 대한 효과를 의미한다.

[0015] 본 발명의 상승적 효과는 간질성 발작의 치료에서 치료적으로 요구되는 효과(상승적 치료 효과)에서 화합물 (a)와 (b)의 조합의 상승작용(synergism)으로 정의될 수 있다.

[0016] 본 발명의 상승적(synergistic) 효과는 또한 유해한 부작용의 감소에서 화합물 (a)와 (b)의 조합의 상승작용으로 정의될 수 있고, 상기 유해한 부작용은 단독으로 주어진 화합물 (a)와 (b)의 부작용 대비 화합물 (a)와 (b)의 조합에서 더 작을 수 있다.

[0017] Deckers 등(2000)에 따르면, AED 간의 상호작용을 평가하기 위해 이용되는 이소볼로그래프 방법

(isobolographic method)이 마우스의 6Hz 발작 모델과 같은, 간질의 동물 모델에서 AED 간의 상승작용(synergy), 상가작용(additivity) 또는 길항작용(antagonism)을 검출하는 최적의 방법으로 간주된다. 이소볼로그래프 분석에서, 조합된 약물의 투여량-반응 곡선으로부터 실험적(EDmix) 및 이론적 상가성(EDadd) ED_{50} 값을 결정한다. ED50은 6 Hz-유도 발작에 대해 동물의 50%를 보호하는 약물의 투여량으로 정의된다. ED50mix는 50% 보호 효과를 위해 충분한 고정비(fixed ratio) 조합으로 투여된, 두 개의 성분 약물의 혼합물의 실험적으로 결정된 총 투여량이다. 반대로, ED50add은 이론적으로 발작에 대해 50% 보호를 제공하는, (상가성의 라인(the line of additivity)으로부터 계산된) 두 약물의 총 상가적 투여량을 나타낸다.

[0018] 용어 "상호작용 지수(interaction index) α"는 ED50mix/ED50add의 비를 의미한다. 이 비는 이소볼로그래프 분석에서 두 개의 AED 간의 상호작용의 세기의 적합한 기술자(describer)로 보인다(Luszczki et al., 2003; Berenbaum, 1989; Tallarida et al., 1999; Tallarida, 2001, 2002). ED50mix = ED50add이면, α = 1이다. α의 1로부터의 작은 변화는 유의성 있는 것으로 간주될 수 없다. α가 0.7보다 작으면, 이는 상승적 효과를 나타낼 수 있다. 상기 지수가 1.3보다 크면, 이는 길항적 효과를 나타낼 수 있고, 상기 지수가 그 사이에 있다면, 이는 순수하게 상가적인 상호작용을 나타낼 수 있다(Luszczki et al., 2003; Kerry et al., 1975; Bourgeois, Wad, 1984, 1988; Bourgeois, 1988).

[0019] 바람직한 구체예에서, 본 발명의 약제학적 조성물의 상승적 효과는 약 0.7 이하, 바람직하게는 약 0.6 이하, 보다 바람직하게는 약 0.5 이하인 조성물의 상호작용 지수 α의 값으로 정의되고, 상기에서 α > 0이다. 상호작용 지수 α의 예는 약 0.1, 약 0.2, 약 0.3, 약 0.4, 약 0.5, 약 0.6, 및 약 0.7이다.

[0020] PI(protective index)는 항경련제의 독성 효과를 정량하는 동물 모델에서 결정된 주어진 TD50을 간질성 발작을 위한 동물 모델에서 결정된 개별적인 ED50에 의해 나누는 것에 의해 계산될 수 있다. PI는 진정성(sedative), 실조성(atxic), 또는 다른 신경독성 부작용을 발휘하는 AED 투여량과 AED 투여량 간의 안정성의 만족스러운 한계(satisfactory margin)로 간주된다(L[omicron]scher et al., 1991). PI_{mix}는 실험에 의해 결정된 PI이고, PI_{add}는 간질성 발작 모델 및 독성 효과를 정량하는 모델에서 상가성의 라인으로부터 이론적으로 계산된 PI이다.

[0021] 용어 "유익 지수 BI(benefit index)"는 이소볼로그래프 분석으로부터 직접적으로 수득된, 개별적인 고정비 조합의 PI_{mix}와 PI_{add}의 비를 의미한다. 유익 지수 BI는 명확하게 다양한 고정비 조합에서 적용된 두 개의 약물의 조합의 우위를 평가한다. 또한, 유익 지수 BI는 그 값이 1.3보다 크면 임상에서 개별적인 AED를 조합할 근거를 제공할 수 있고, 유익 지수BI < 0.7은 AED의 불리한 조합을 나타낼 수 있다(Luszczki et al., 2003, Epilepsia 44: 489).

[0022] 또 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 약제학적 조성물의 상승적 효과는 약 1.3 이상의 유익 지수 BI, 바람직하게는 약 1.4 이상의 유익 지수 BI, 보다 바람직하게는 약 1.5 이상인 조성물의 유익 지수 BI(benefit index)의 값으로 정의된다. 유익 지수 BI의 예는 약 1.3, 약 1.4, 약 1.5, 약 1.6, 약 1.7, 약 1.8, 약 1.9 및 약 2.0이다.

[0023] 용어 "개별적인 화합물 (b)와 (a)의 ED50 값에 근거하여 계산된, 1:1의 화합물(b):화합물 (a)의 고정-투여량 비(fixed-dose ratio of compound (b):compound (a) of 1:1, calculated on the ED50 values of the individual compounds (b) and (a))"는 개별적인 화합물 (b)와 (a)의 각각의 ED50 투여량의 50% 또는 이 고정-투여량 비의 배수(multiple)에 상응하는 투여량으로 화합물 (b)와 화합물 (a)를 포함하는 조성물을 의미한다. 유사하게, "개별적인 화합물 (b)와 (a)의 ED50 값에 근거하여 계산된, 3:1의 화합물 (b):화합물 (a)의 고정-투여량 비(fixed-dose ratio of compound (b):compound (a) of 3:1, calculated on the ED50 values of the individual compounds (b) and (a))"는 화합물 (b)의 개별적인 ED50의 75%에 상응하는 투여량의 화합물 (b) 및 화합물 (a)의 개별적인 ED50의 25%에 상응하는 투여량의 화합물 (a), 또는 이 고정-투여량 비의 배수에 상응하는 투여량으로 화합물 (b) 및 화합물 (a)를 포함하는 조성물을 의미한다.

[0024] 일반적으로, "개별적인 화합물 (b)와 (a)의 ED50 값에 근거하여 계산된 X:Y의 화합물 (b):화합물 (a)의 고정-투여량 비(fixed-dose ratio of compound (b): compound (a) of X:Y, calculated on the ED50 values of the individual compounds (b) and (a))"는 화합물 (b)와 화합물 (a)를 모두 포함하고, 상기 화합물 (b)의 투여량은 화합물 (b)의 X · ED50/(X+Y)에 해당하고, 상기 화합물 (a)의 양투여량은 화합물 (a)의 Y · ED50/(X+Y)에 해당하는 것인 조성물 또는 상기 고정 투여량 비의 배수에 상응하는 투여량을 포함하는 조성물을 의미한다.

[0025] 따라서, X:Y 이상의 고정 투여량 비로 화합물 (b)와 화합물 (a)를 포함하는 조성물은 1 부(1 part)는 화합물

(b)의 ED50에 해당하는 양인, 화합물 (b)의 X/(X+Y 이상) 이상의 부(at least X/(at least X+Y) part), 및 1 부는 화합물 (a)의 ED50에 해당하는 양인, 화합물 (a)의 Y/(X+Y 이상) 부를 포함하거나, 또는 이 고정 투여량 비의 배수를 포함한다.

[0026] 용어 "배수(multiple)"는 고정 투여량 비를 유지하면서, ED50에 의해 정의된 양을 기준으로 화합물 (a) 및 (b)의 보다 많은 양 또는 보다 작은 양을 포함하는 조성물을 의미한다. 전술된 바와 같은 고정 투여량 비의 배수를 포함하는 조성물은 따라서 상기 고정 투여량 비의 0.1 배 이상, 0.2배 이상, 0.5배 이상, 2배 이상, 5배 이상, 또는 10배 이상 및/또는 상기 고정 투여량 비의 최대 100배, 상기 고정 투여량 비의 최대 50배, 또는 상기 고정 투여량 비의 최대 20배를 포함할 수 있다.

[0027] 또 다른 바람직한 구체예에서, 화합물 (b) 및 화합물 (a)는 본 발명의 약제학적 조성물에서 약 1:6 내지 약 6:1, 바람직하게는 약 1:3 내지 약 6:1, 보다 바람직하게는 약 1:1 내지 약 6:1, 훨씬 더 바람직하게는 약 3:1 내지 약 6:1의 화합물 (b): 화합물 (a)의 고정 투여량 비로 존재할 수 있고, 상기 고정-투여량 비는 개별적인 화합물 (b)와 (a)의 ED_{50} 값에 근거하여 계산된다. 본 발명에 따른 화합물 (b):화합물 (a)의 고정-투여량 비의 예는 약 1:6, 약 1:3, 약 1:1, 약 3:1, 및 약 6:1의 고정-투여량 비이다. 본 발명에 따른 고정-투여량 비의 추가적인 예는 약 1:5, 약 1:4, 약 1:2, 약 2:1, 약 4:1, 및 약 5:1의 고정-투여량 비이다.

[0028] 바람직한 구체예에서, 화합물 (b) 및 화합물 (a)는 본 발명의 약제학적 조성물에서 약 1:6 이상, 약 1:3 이상, 약 1:1 이상, 보다 바람직하게는 약 3:1 이상의 화합물 (b): 화합물 (a)의 고정-투여량 비로 존재하고, 상기 고정-투여량 비는 개별적인 화합물 (b)와 (a)의 ED_{50} 값에 근거하여 계산된다. 본 발명의 보다 바람직한 구체예에 따른 화합물 (b):화합물 (a)의 고정-투여량 비의 예는 약 1:1, 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 및 약 6:1의 고정-투여량 비이다.

[0029] 또 다른 바람직한 구체예에서, 화합물 (b) 및 화합물 (a)는 본 발명의 약제학적 조성물에서 최대 약 6:1의 화합물 (b):화합물 (a)의 고정-투여량 비로 존재하고, 상기 고정-투여량 비는 개별적인 화합물 (b)와 (a)의 ED50 값에 근거하여 계산된다.

[0030] 또 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 약제학적 조성물의 화합물 (b)는 라세탐, 감마 아미노 부티르산 유사체, 디벤자제핀, 페닐트리아진 유도체, 모노사카라이드 술파메이트, 히단토인 유도체 및 바르비투레이트로 구성된 군으로부터 선택된다. 라세탐은 피라세탐, 아니라세탐, 옥시라세탐, 프라미라세탐, 페닐피라세탐, 에티라세탐, 레베티라세탐, 네피라세탐, 롤지라세탐, 네브라세탐, 파소라세탐, 콜루라세탐, 브리바세탐, 및 셀레트라세탐으로 구성된 군으로부터 선택된다. 감마 아미노 부티르산 유사체는 가바펜틴 및 프레가발린으로 구성된 군으로부터 선택된다. 디벤자페틴은 카르바마제핀일 수 있다. 페닐트리아진 유도체는 라모트리긴일 수 있다. 모노사카라이드 술파메이트는 토피라메이트일 수 있다. 히단토인 유도체는 에토토인(ethotoin), 페니토인, 메페니토인, 및 포스페니토인으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 바르비투레이트는 페노바르비탈, 메틸페노바르비탈, 메타르비탈, 펜토바르비탈, 및 바르벡사클론으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

[0031] 또 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 약제학적 조성물의 화합물 (b)는 레베티라세탐, 라모트리긴, 카르바마제핀, 토피라메이트, 가바펜틴, 브리바라세탐, 셀레트라세탐, 조니사미드, 펠바메이트, 티아가빈, 비가바트린, 디아제팜, 미다졸람, 페노바르비탈, 펜토바르비탈, 및 에토숙시미드를 포함하는 군으로부터 선택된다.

[0032] 또 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 약제학적 조성물의 화합물 (b)는 레베티라세탐, 라모트리긴, 카르바마제핀, 토피라메이트, 가바펜틴, 브리바라세탐, 셀레트라세탐, 조니사미드, 펠바메이트, 티아가빈, 비가바트린, 디아제팜, 미다졸람, 펜토바르비탈, 및 에토숙시미드로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0033] 보다 바람직하게는, 본 발명의 약제학적 조성물의 화합물 (b)는 레베티라세탐, 라모트리긴, 카르바마제핀, 토피라메이트, 브리바라세탐, 셀레트라세탐, 및 에토숙시미드로 구성된 군으로부터 선택된다. 훨씬 더 바람직하게는, 본 발명의 약제학적 조성물의 화합물 (b)는 레베티라세탐, 카르바마제핀, 브리바라세탐, 셀레트라세탐, 및 에토숙시미드로 구성된 군으로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 본 발명의 약제학적 조성물의 화합물 (b)는 레베티라세탐, 브리바라세탐, 셀레트라세탐을 포함하는 군으로부터 선택된다.

[0034] 당업자는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 공지된 방법에 의해 ED50 값을 결정할 수 있다. ED50 값이 전임상 및/또는 임상 시험에 의해 결정되는 것이 바람직하다. 또한, 공개된 ED50 값이 이용될 수 있다. 예를 들면, 라코사미드, 라모트리긴, 카르바마제핀, 토피라메이트, 레베티라세탐, 가바펜틴에 대한 ED50 값이 공개되어 있다. 표 5 및 표 6은 랫트와 마우스의 다양한 모델에서 수득된 구체적인 ED50 값을 개시한다. 당해 분야의 당업자는

특정한 모델에서, 상이한 종들 간에, ED50 값이 5 배까지 또는 그보다 더 크게 변화를 보인다는 것을 인식하고 있다.

[0035] 특히, 라코사미드의 ED50은 약 0.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg 체중 p.o. 또는 i.p.의 범위에 있다. 보다 구체적으로, 라코사미드의 ED50은 약 10 mg/kg 체중 i.p.이다.

[0036] 특히, 라모트리긴의 ED50은 약 1 mg/kg 이상 내지 약 10 mg/kg 체중 p.o. 또는 i.p.의 범위에 있다. 라모트리긴의 ED50은 또한 약 85 mg/kg 체중 i.p.일 수 있다.

[0037] 특히, 카르바마제핀의 ED50은 약 3 mg/kg 이상 내지 약 30 mg/kg 체중 p.o. 또는 i.p.의 범위에 있다. 카르바마제핀의 ED50은 또한 약 50 mg/kg 체중 i.p.일 수 있다.

[0038] 특히, 레베티라세탐의 ED50은 약 10 mg/kg 이상 내지 약 100 mg/kg 체중 p.o. 또는 i.p.의 범위에 있다. 보다 구체적으로, 레베티라세탐의 ED50은 약 20 mg/kg 체중 i.p.일 수 있다.

[0039] 특히, 토피라메이트의 ED50은 약 5 mg/kg 이상 내지 약 500 mg/kg 체중 p.o. 또는 i.p.의 범위에 있다. 보다 구체적으로, 토피라메이트의 ED50은 약 300 mg/kg 체중 i.p.일 수 있다.

[0040] 특히, 가바펜틴의 ED50은 약 5 mg/kg 이상 내지 약 100 mg/kg 체중 p.o. 또는 i.p.의 범위에 있다. 가바펜틴의 ED50은 또한 약 220 mg/kg 체중 i.p.일 수 있다.

[0041] 레베티라세탐은 피라세탐의 에틸 유도체이고 라세탐 그룹에 속한다. 라세탐들(racetams)은 라코사미드 및 라세탐 단독의 효과에 비해, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료에서 상승적 효과를 가질 수 있다.

[0042] 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 약제학적 조성물은 라세탐과 라코사미드 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및, 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 아쥬반트를 함께 포함한다. 라세탐은 피라세탐, 아니라세탐, 옥시라세탐, 프라미라세탐, 페닐피라세탐, 에티라세탐, 레베티라세탐, 네피라세탐, 롤지라세탐, 네브라세탐, 파소라세탐, 콜루라세탐, 브리바세탐, 및 셀레트라세탐으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

[0043] 가바펜틴은 감마 아미노 부티르산 유사체이다. 감마 아미노 부티르산 유사체들은 라코사미드와 감마 아미노 부티르산 유사체 단독의 효과에 비해, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료에서 상승적 효과를 가질 수 있다.

[0044] 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 약제학적 조성물은 감마 아미노 부티르산 유사체와 라코사미드 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 아쥬반트를 함께 포함한다. 상기 감마 아미노 부티르산 유사체는 가바펜틴 및 프레가발린으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

[0045] 카르바마제핀은 디벤자제핀이다. 디벤자제핀들은 라코사미드와 디벤자제핀 단독의 효과에 비해, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료에서 상승적 효과를 가질 수 있다.

[0046] 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 약제학적 조성물은 디벤자제핀과 라코사미드 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 아쥬반트를 함께 포함한다. 상기 디벤자제핀은 카르바마제핀일 수 있다.

[0047] 라모트리긴은 페닐트리아진 유도체이다. 페닐트리아진 유도체들은 라코사미드와 페닐트리아진 유도체 단독의 효과에 비해, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료에서 상승적 효과를 가질 수 있다.

[0048] 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 약제학적 조성물은 페닐트리아진 유도체와 라코사미드 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 아쥬반트를 함께 포함한다. 상기 페닐트리아진 유도체는 라모트리긴일 수 있다.

[0049] 토피라메이트는 모노사카라이드 술파메이트이다. 모노사카라이드 술파메이트들은 라코사미드와 모노사카라이드 술파메이트 단독의 효과에 비해, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료에서 상승적 효과를 가질 수 있다.

[0050] 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 약제학적 조성물은 모노사카라이드 술파메이트와 라코사미드 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 아쥬반트를 함께 포함

한다. 상기 모노사카라이드 술파메이트는 토피라메이트일 수 있다.

[0051] 페니토인은 히단토인 유도체이다. 히단토인 유도체들은 라코사미드와 히단토인 유도체 단독의 효과에 비해, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료에서 상승적 효과를 가질 수 있다.

[0052] 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 약제학적 조성물은 히단토인 유도체와 라코사미드 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 아쥬반트를 함께 포함한다. 히단토인 유도체는 에토토인, 페니토인, 메페니토인, 및 포스페니토인으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

[0053] 페노바르비탈은 바르비투레이트이다. 바르비투레이트들은 라코사미드와 바르비투레이트 단독의 효과에 비해, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료에서 상승적 효과를 가질 수 있다.

[0054] 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 약제학적 조성물은 바루비투레이트와 라코사미드 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 아쥬반트를 함께 포함한다. 바루비투레이트는 페노바르비탈, 메틸페노바르비탈, 메타르비탈, 펜토바르비탈, 및 바르벡사클론으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

[0055] 본 발명의 특히 바람직한 약제학적 조성물은 레베티라세탐과 라코사미드 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 아쥬반트를 함께 포함한다.

[0056] 이 특히 바람직한 조성물은 라코사미드와 레베티라세탐 단독의 효과에 비해, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료에서 상승적 효과를 가질 수 있다.

[0057] 이 특히 바람직한 조성물에서, 레베티라세탐과 라코사미드는 약 1:3 이상, 약 1:1 이상, 또는 약 3:1 이상의 레베티라세탐:라코사미드의 고정-투여량 비로 존재할 수 있고, 상기 고정-투여량 비는 레베티라세탐과 라코사미드의 개별적인 ED50에 근거하여 계산된다. 이 특히 바람직한 조성물에서, 레베티라세탐:라코사미드의 고정-투여량 비는 최대 약 6:1일 수 있다. 상기 고정 투여량 비는 본 명세서에 개시된 레베티라세탐 ED50 값 및/또는 라코사미드 ED50 값에 근거하여, 또는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 공지된 ED50 값에 근거하여 계산될 수 있다.

[0058] 이 특히 바람직한 조성물은 1000 mg/ 이상 내지 3000 mg/일의 투여량의 레베티라세탐 및 100 mg/일 이상, 바람직하게는 200 mg/일 이상, 보다 바람직하게는 300 mg/일 이상, 가장 바람직하게는 400 mg/일 이상의 투여량, 및 최대 6 g/일, 보다 바람직하게는 최대 1 g/일 및 가장 바람직하게는 최대 600 mg/일의 투여량의 라코사미드를 포함한다.

[0059] 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 약제학적 조성물은 브리바라세탐과 라코사미드 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 아쥬반트를 함께 포함한다.

[0060] 이 특히 바람직한 조성물은 라코사미드와 브리바라세탐 단독의 효과 대비, 본 명세서에서 정의된 바와 같은, 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료에서 상승적 효과를 가질 수 있다.

[0061] 이 특히 바람직한 조성물에서, 브리바라세탐과 라코사미드는 약 1:3 이상, 약 1:1 이상, 또는 약 3:1 이상의 브리바라세탐:라코사미드의 고정-투여량 비로 존재할 수 있고, 상기 고정-투여량 비는 브리바라세탐과 라코사미드의 개별적인 ED50에 근거하여 계산된다. 이 특히 바람직한 조성물에서, 브리바라세탐:라코사미드의 고정-투여량 비는 최대 약 6:1일 수 있다. 상기 고정 투여량 비는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 공지된 브리바라세탐 ED50 값 및/또는 본 명세서에 개시되거나 또는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 공지된 라코사미드 ED50 값에 근거하여 계산될 수 있다.

[0062] 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 약제학적 조성물은 셀레트라세탐과 라코사미드 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 아쥬반트를 함께 포함한다.

[0063] 이 특히 바람직한 조성물은 라코사미드와 셀레트라세탐 단독의 효과 대비, 본 명세서에서 정의된 바와 같은, 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료에서 상승적 효과를 가질 수 있다.

[0064] 이 특히 바람직한 조성물에서, 셀레트라세탐과 라코사미드는 약 1:3 이상, 약 1:1 이상, 또는 약 3:1 이상의 셀레트라세탐:라코사미드의 고정-투여량 비로 존재할 수 있고, 상기 고정-투여량 비는 셀레트라세탐과 라코사미드의 개별적인 ED50에 근거하여 계산된다. 이 특히 바람직한 조성물에서, 셀레트라세탐:라코사미드의 고정-투여량 비는 최대 약 6:1일 수 있다. 상기 고정 투여량 비는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 공지된 셀레트라세탐 ED50 값 및/또는 본 명세서에 개시되거나 또는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 공지된 라코사미드 ED50 값에 근거하여 계산될 수 있다.

[0065] 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 약제학적 조성물은 라모트리긴과 라코사미드 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 아쥬반트를 함께 포함한다.

[0066] 이 특히 바람직한 조성물은 라코사미드와 라모트리긴 단독의 효과 대비, 본 명세서에서 정의된 바와 같은, 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료에서 상승적 효과를 가질 수 있다.

[0067] 이 특히 바람직한 조성물에서, 라모트리긴과 라코사미드는 약 1:3 이상, 약 1:1 이상, 또는 약 3:1 이상의 라모트리긴:라코사미드의 고정-투여량 비로 존재할 수 있고, 상기 고정-투여량 비는 라모트리긴과 라코사미드의 개별적인 ED50에 근거하여 계산된다. 이 특히 바람직한 조성물에서, 라모트리긴:라코사미드의 고정-투여량 비는 최대 약 6:1일 수 있다. 상기 고정 투여량 비는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 공지된 라모트리긴 ED50 값 및/또는 본 명세서에 개시되거나 또는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 공지된 라코사미드 ED50 값에 근거하여, 또는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 공지된 ED50 값에 근거하여 계산될 수 있다.

[0068] 이 특히 바람직한 조성물은 100 mg/ 이상 내지 400 mg/일의 투여량의 라모트리긴 및 100 mg/일 이상, 바람직하게는 200 mg/일 이상, 보다 바람직하게는 300 mg/일 이상, 가장 바람직하게는 400 mg/일 이상의 투여량, 및 최대 6 g/일, 보다 바람직하게는 최대 1 g/일 및 가장 바람직하게는 최대 600 mg/일의 투여량의 라코사미드를 포함한다.

[0069] 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 약제학적 조성물은 카르바마제핀과 라코사미드 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 아쥬반트를 함께 포함한다.

[0070] 이 특히 바람직한 조성물은 라코사미드와 카르바마제핀 단독의 효과 대비, 본 명세서에서 정의된 바와 같은, 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료에서 상승적 효과를 가질 수 있다.

[0071] 이 특히 바람직한 조성물에서, 카르바마제핀과 라코사미드는 약 1:3 이상, 약 1:1 이상, 또는 약 3:1 이상의 카르바마제핀:라코사미드의 고정-투여량 비로 존재할 수 있고, 상기 고정-투여량 비는 카르바마제핀과 라코사미드의 개별적인 ED50에 근거하여 계산된다. 이 특히 바람직한 조성물에서, 카르바마제핀:라코사미드의 고정-투여량 비는 최대 약 6:1일 수 있다. 상기 고정 투여량 비는 본 명세서에 개시된 카르바마제핀 ED50 값 및/또는 라코사미드 ED50 값에 근거하여, 또는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 공지된 ED50 값에 근거하여 계산될 수 있다.

[0072] 이 특히 바람직한 조성물은 400 mg/ 이상 내지 1600 mg/일의 투여량의 카르바마제핀 및 100 mg/일 이상, 바람직하게는 200 mg/일 이상, 보다 바람직하게는 300 mg/일 이상, 가장 바람직하게는 400 mg/일 이상의 투여량, 및 최대 6 g/일, 보다 바람직하게는 최대 1 g/일 및 가장 바람직하게는 최대 600 mg/일의 투여량의 라코사미드를 포함한다.

[0073] 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 약제학적 조성물은 토피라메이트와 라코사미드 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 아쥬반트를 함께 포함한다.

[0074] 이 특히 바람직한 조성물은 라코사미드와 토피라메이트 단독의 효과 대비, 본 명세서에서 정의된 바와 같은, 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료에서 상승적 효과를 가질 수 있다.

[0075] 이 특히 바람직한 조성물에서, 토피라메이트와 라코사미드는 약 1:3 이상, 약 1:1 이상, 또는 약 3:1 이상의 토피라메이트:라코사미드의 고정-투여량 비로 존재할 수 있고, 상기 고정-투여량 비는 토피라메이트와 라코사미드의 개별적인 ED50에 근거하여 계산된다. 이 특히 바람직한 조성물에서, 토피라메이트:라코사미드의 고정-투여량 비는 최대 약 6:1일 수 있다. 상기 고정 투여량 비는 본 명세서에 개시된 토피라메이트 ED50 값 및/또는 라코사미드 ED50 값에 근거하여, 또는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 공지된 ED50 값에 근거하여 계산될 수 있다.

[0076] 이 특히 바람직한 조성물은 200 mg/ 이상 내지 400 mg/일의 투여량의 토피라메이트 및 100 mg/일 이상, 바람직하게는 200 mg/일 이상, 보다 바람직하게는 300 mg/일 이상, 가장 바람직하게는 400 mg/일 이상의 투여량, 및 최대 6 g/일, 보다 바람직하게는 최대 1 g/일 및 가장 바람직하게는 최대 600 mg/일의 투여량의 라코사미드를 포함할 수 있다.

[0077] 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 약제학적 조성물은 가바펜틴과 라코사미드 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 아쥬반트를 함께 포함한다.

[0078] 이 특히 바람직한 조성물은 라코사미드와 가바펜틴 단독의 효과 대비, 본 명세서에서 정의된 바와 같은, 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료에서 상승적 효과를 가질 수 있다.

[0079] 이 특히 바람직한 조성물에서, 가바펜틴과 라코사미드는 약 1:3 이상, 약 1:1 이상, 또는 약 3:1 이상의 가바펜

틴:라코사미드의 고정-투여량 비로 존재할 수 있고, 상기 고정-투여량 비는 가바펜틴과 라코사미드의 개별적인 ED50에 근거하여 계산된다. 이 특히 바람직한 조성물에서, 가바펜틴:라코사미드의 고정-투여량 비는 최대 약 6:1일 수 있다. 상기 고정 투여량 비는 본 명세서에 개시된 가바펜틴 ED50 값 및/또는 라코사미드 ED50 값에 근거하여, 또는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 공지된 ED50 값에 근거하여 계산될 수 있다.

[0080] 이 특히 바람직한 조성물은 900 mg/ 이상 내지 3600 mg/일의 투여량의 가바펜틴 및 100 mg/일 이상, 바람직하게는 200 mg/일 이상, 보다 바람직하게는 300 mg/일 이상, 가장 바람직하게는 400 mg/일 이상의 투여량, 및 최대 6 g/일, 보다 바람직하게는 최대 1 g/일 및 가장 바람직하게는 최대 600 mg/일의 투여량의 라코사미드를 포함할 수 있다.

[0081] 본 발명의 또 다른 특히 바람직한 약제학적 조성물은 에토숙시미드와 라코사미드 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 선택적으로 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 아쥬반트를 함께 포함한다.

[0082] 이 특히 바람직한 조성물은 라코사미드와 에토숙시미드 단독의 효과 대비, 본 명세서에서 정의된 바와 같은, 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료에서 상승적 효과를 가질 수 있다.

[0083] 이 특히 바람직한 조성물에서, 에토숙시미드와 라코사미드는 약 1:3 이상, 약 1:1 이상, 또는 약 3:1 이상의 에토숙시미드:라코사미드의 고정-투여량 비로 존재할 수 있고, 상기 고정-투여량 비는 에토숙시미드와 라코사미드의 개별적인 ED50에 근거하여 계산된다. 이 특히 바람직한 조성물에서, 에토숙시미드:라코사미드의 고정-투여량 비는 최대 약 6:1일 수 있다. 상기 고정 투여량 비는 본 명세서에 개시된 에토숙시미드 ED50 값 및/또는 라코사미드 ED50 값에 근거하여, 또는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 공지된 ED50 값에 근거하여 계산될 수 있다.

[0084] 에토숙시미드와 라코사미드의 이 특히 바람직한 조성물은 15 mg/kg 체중 내지 40 mg/kg 체중 및/또는 약 1 g/일과 같은, 의사에 의해 통상적으로 공지된 투여량의 에토숙시미드와 100 mg/이상, 바람직하게는 200 mg/일 이상, 보다 바람직하게는 300 mg/일 이상, 가장 바람직하게는 400 mg/이상의 투여량, 및 최대 6 g/일, 보다 바람직하게는 최대 1 g/일 및 가장 바람직하게는 최대 600 mg/일의 투여량의 라코사미드를 포함할 수 있다.

[0085] 본 명세서에 기재된 특히 바람직한 조성물에서, 상승적 효과는 또한 본 명세서에 기재된 상호작용 지수 α, 또는 본 명세서에 기재된 유익 지수 BI(benefit index)에 의해 정의될 수 있다.

[0086] 본 명세서에 기재된 특히 바람직한 약제학적 조성물은 바람직하게는 정맥내(i.v.) 투여 또는 경구 투여를 위해 제조될 수 있다.

[0087] 또 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 약제학적 조성물의 화합물 (b)는 발프로에이트, 페니토인, 펜바르비톨(페노바르비탈), 및 메페니토인으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물이 아니다.

[0088] 또 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 약제학적 조성물의 화합물 (b)는 페니토인, 펜바르비톨(페노바르비탈), 및 메페니토인으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물이 아니다.

[0089] 또 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 약제학적 조성물의 화합물 (b)는 발프로에이트나 페니토인이 아니다.

[0090] 발프로에이트 또는 페니토인과 라코사미드의 조합은 간질성 발작의 치료에서 작은 유의성없는 상승적 치료 효과만을 보이는 것으로 사료된다. 따라서, 상승적 치료 효과와 관련된 본 발명의 구체예에서, 본 발명의 약제학적 조성물의 화합물 (b)는 발프로에이트나 페니토인이 아닌 것이 더 바람직하다.

[0091] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 본 발명의 약제학적 조성물의 상승적 효과는 단독으로 주어진 화합물 (a) 및 (b) 대비 화합물 (a)와 화합물 (b)의 조합의 감소된 유해한 효과로 정의된다.

[0092] 상승적 부작용 감소는 간질성 발작의 치료에서 상승적 치료 효과를 보이는 조합에서 발견될 뿐 아니라, 상가적(additive) 치료 효과 또는 유의성 없는 상승적 치료 효과를 보이는 화합물 (a) 및 (b)의 조합, 예를 들면, 발프로에이트 또는 페니토인이 라코사미드와 조합된 화합물 (b)인 것인 조합에서도 발견될 수 있다.

[0093] 따라서, 본 발명의 바람직한 구체예의 대상은 본 명세서에 정의된 바와 같은 화합물 (a)와 발프로에이트 또는 페니토인의 조합이고, 상승적 효과는 단독으로 주어진 화합물 (a) 및 발프로에이트 또는 페니토인 대비, 화합물 (a)와 발프로에이트 또는 페니토인의 조합의 감소된 부작용일 수 있다. 보다 바람직한 것은 발프로에이트와 라코사미드 또는 페니토인과 라코사미드의 조합이다.

[0094] 바람직한 구체예에서, 간질성 발작은 이차적인 증상 확대(secondary generalization)를 동반하는 부분 발작 및 이차적인 증상 확대를 동반하지 않는 부분 발작, 일차적 전신 발작(primarily generalized seizure), 및 간질지

속증(status epilepticus)로부터 선택된다.

[0095] 본 발명의 또 다른 양태는 본 명세서에 정의된 바와 같은 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료용 약제의 제조를 위한 약제학적 조성물의 용도이다.

[0096] 본 발명의 또 다른 양태는 본 발명의 약제학적 조성물의 유효량을 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 본 명세서에 정의된 바와 같은 간질성 발작을 예방, 경감 및/또는 치료하는 방법이다.

[0097] 식 (I), (II) 및/또는 (III)의 본 발명의 화합물, 특히 라코사미드는 내약성이 우수하고(well tolerated), 이는 간질성 발작의 치료를 위해 통상적으로 사용되는 다른 치료제 대비 장점이다.

[0098] 본 명세서에 기재된 바와 같은 식 (I), (II), 및/또는 (III)의 화합물 (a) 및 화합물 (b)는 동시에 투여하기 위한 하나의 약제학적 제제(단일 투여 제형)로 제제화되거나, 또는 개체에게 동시 투여 및/또는 순차적(subsequent) 투여를 위한 둘 이상의 별개의 제제(별개의 투여 제형)로 제제화될 수 있다. 별개의 투여 제형인 두 개의 개별적인 제제가 동일한 경로 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0099] 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 하나 이상의 식 (I), (II), 및/또는 (III)의 화합물 및 하나 이상의 화합물 (b)를 포함하는 단일 투여 제형을 포함할 수 있다.

[0100] 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은

[0101] (i) 하나 이상의 식 (I), (II), 및/또는 (III)의 화합물을 포함하는 제1 조성물, 및

[0102] (ii) 하나 이상의 화합물 (b)를 포함하는 제2 조성물을 포함하는 별개의 투여 제형을 포함할 수 있다.

[0103] 본 발명의 또 다른 바람직한 구체예에서, 상기 제2 조성물 (ii)는 상업적으로 이용가능한 조성물일 수 있다.

[0104] 개별적인 투여 제형은 선택적으로, 예를 들면 하나의 용기에 또는 하나의 외부 포장 내에 담긴 복수 개의 용기에 함께 포장되거나, 또는 별개의 포장으로 함께 제시될 수 있다("공통 제시(common presentation)"). 동시-포장(co-packaging) 또는 공통 제시의 예로서, 별개의 용기에 담긴 식 (I), (II), 및/또는 (III)의 화합물 및 화합물 (b)를 포함하는 키트가 고려된다. 또 다른 실시예에서, 식 (I), (II), 및/또는 (III)의 화합물 및 화합물 (b)이 별개로 포장되어 상호 간에 독립적으로 판매될 수 있으나, 본 발명에 따른 용도를 위해 공동-판매 또는 공동-판촉(co-promote)될 수 있다. 별개의 투여 제형은 또한 본 발명에 따른 용도를 위해 개체에게 별개로 및 독립적으로 제시될 수 있다.

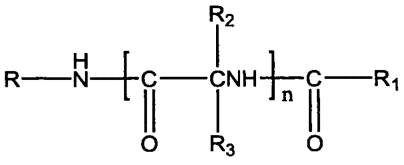
[0105] 본 발명의 약제학적 조성물은 바람직하게는, 포유동물, 바람직하게는 인간에서의 투여를 위해 제조된다.

[0106] (a) 하나 이상의 식 (I), (II), 및/또는 (III)의 화합물과 하나 이상의 화합물 (b)를 포함하는 본 발명의 약제학적 조성물은 본 명세서에 정의된 바와 같이, 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료를 위해 제조될 수 있다.

[0107] 식 (I), (II), 및/또는 (III)의 화합물과 화합물 (b)의 투여 간격은 투여 제형에 의존적일 수 있다. 식 (I), (II), 및/또는 (III)의 화합물이 먼저 투여될 수 있거나, 또는 화합물 (b)가 먼저 투여될 수 있다.

[0108] 화합물 (a)는 식 (I), (II), 및/또는 (III)의 화합물이다.

[0109] 본 발명에 따른 화합물 (a)는 하기의 일반식 (I)을 가지며,

[0110] 

[0111] 식 (I)

[0112] 상기에서,

[0113] R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴 알킬, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 알킬, 알킬 헤테로시클릭, 시클로알킬 또는 시클로알킬 알킬이고, R은 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 흡인기(electron-withdrawing group) 및/또는 하나 이상의 전자 공여기(electron-donating group)로 치환되며;

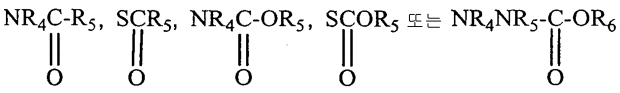
[0114] R_1은 수소 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 알킬, 아릴, 헤테로시클릭 알킬, 알킬 헤테로시클릭, 헤테로시클릭, 시클로알킬, 또는 시클로알킬 알킬이며, 각각은 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기로 치환되고; 및

[0115] R_2 및 R_3은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴 알킬, 아릴, 할로, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 알킬, 알킬 헤테로시클릭, 시클로알킬, 시클로알킬 알킬, 또는 Z-Y이며, 상기 R_2 및 R_3은 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 흡인기 및/또는 하나 이상의 전자 공여기로 치환될 수 있고;

[0116] Z는 O, S, $S(O)_a$, NR_4, NR'_6, PR_4 또는 화학 결합이고;

[0117] Y는 수소, 알킬, 아릴, 아릴 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 알킬, 또는 알킬 헤테로시클릭이고, Y는 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 치환기로 치환될 수 있고, Y는 할로이면, Z는 화학결합이거나, 또는

[0118] 함께 취해진 ZY는 $NR_4NR_5R_7$, NR_4OR_5, ONR_4R_7, OPR_4R_5, PR_4OR_5, SNR_4R_7, NR_4SR_7, SPR_4R_5, PR_4SR_7, $NR_4PR_5R_6$, $PR_4NR_5R_7$, 또는 $N^+R_5R_6R_7$,

[0119] 
인 조건을 만족하고;

[0120] R'_6는 수소, 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 흡인기 또는/및 하나 이상의 전자 공여기로 치환될 수 있는 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이고;

[0121] R_4, R_5 및 R_6는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이고, 상기에서, R_4, R_5 및 R_6는 독립적으로 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 흡인기 또는/및 하나 이상의 전자 공여기로 치환될 수 있고;

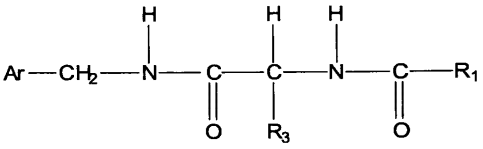
[0122] R_7은 R_6, $COOR_8$, 또는 COR_8이며, 상기에서 R_7은 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 흡인기 또는/및 하나 이상의 전자 공여기로 치환될 수 있고;

[0123] R_8은 수소 또는 알킬, 또는 아릴 알길이고, 상기 아릴 또는 알킬기는 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 흡인기 또는/및 하나 이상의 전자 공여기로 치환될 수 있고, 및

[0124] n은 1-4이고; 및

[0125] a는 1-3이다.

[0126] 바람직한 구체예에서, 상기 식 (I)의 화합물은 하기의 일반식 (II)를 가지며,

[0127] 

[0128] 식 (II)

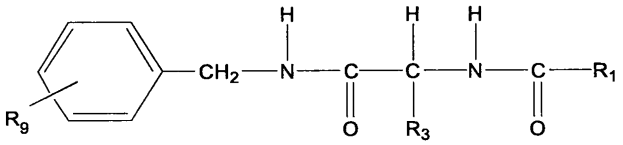
[0129] 식 중에서,

[0130] Ar은 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기, 바람직하게는 할로, 보다 바람직하게는 플루오로에 의해 치환된 아릴이고,

[0131] R_1은 알킬, 바람직하게는 1개 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 알킬, 보다 바람직하게는 메틸이고, 및

[0132] R_3은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0133] 보다 바람직한 구체예에서, 상기 식 (I) 및/또는 식 (II)의 화합물은 하기의 일반식 (III)을 가지며,

[0134] 

[0135] 식 (III)

[0136] R_9는 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 니트로, 카르복시, 포르밀, 카르복시아미도, 아릴, 4차 암모늄, 할로알킬, 아릴 알카노일, 히드록시, 알콕시, 카르발콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴옥시, 머캅토, 알킬티오, 알킬머캅토 및 디술피드로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기이고,

[0137] R_3은 수소, 알킬, 아릴알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 아릴, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 알킬, N-알콕시-N-알킬아미노, N-알콕시아미노, 및 N-카르발콕시로 구성된 군으로부터 선택되고; 및

[0138] R_1은 알킬, 바람직하게는 1개 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 알킬, 보다 바람직하게는 메틸이다.

[0139] 본 발명에서 이용되는 화합물 (a)는 하나 이상의 비대칭 탄소를 포함할 수 있으며 라세미 형태 및 광학적 활성 형태로 존재할 수 있다. 각 비대칭 탄소 주위의 배열은 D형 또는 L형일 수 있다. 키랄 탄소 주위의 배열은 또한 Cahn-Prelog-Ingold 명명 시스템에서 R 또는 S로 기재될 수 있다는 것이 본 발명이 속하는 기술 분야에서 공지되어 있다. 다양한 거울상이성질체(enantiomer) 및 부분 입체이성질체(diastereomer), 및 라세미 혼합물 및 거울상이성질체, 부분 입체이성질체 또는 양자 모두를 포함하는 혼합물을 포함한, 각 비대칭 탄소 주위의 모든 다양한 배열들이 본 발명에 의해 고려된다.

[0140] 본 명세서에서 사용된 용어 "배열(configuration)"은 분자 내에 다른 키랄 중심이 존재하더라도, 구체적으로 R_2와 R_3 또는 H와 R_3이 결합된 탄소 원자 주위의 배열을 의미한다. 따라서, D 또는 L과 같은 특정한 배열을 지칭할 때, R_2와 R_3 또는 H와 R_3이 결합된 결합된 탄소 원자에서의 D-입체이성질체 또는 L-입체이성질체를 의미하는 것으로 이해된다. 그러나, 본 발며은 또한, 존재하는 경우, 화합물 내의 다른 모든 키랄 중심에서 모든 가능한 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포함한다.

[0141] 본 발명의 화합물 (a)는 모든 광학 이성질체에 관한 것이고, 즉, 본 발명의 화합물은 L-형 입체이성질체 또는 D-형 입체이성질체(R_2와 R_3 또는 H와 R_3이 결합된 결합된 탄소 원자에서)이다. 이 입체이성질체들은 L형과 D형 입체이성질체의 혼합물, 예를 들면, 라세미 혼합물에서 발견될 수 있다. D형 입체이성질체가 바람직하다.

[0142] 식 (I)의 화합물이 R 배열인 것이 바람직하다. 또한 식 (II)의 화합물이 R 배열인 것이 바람직하다. 또한, 식 (III)의 화합물이 R 배열인 것이 바람직하다.

[0143] R 배열인 식 (I), (II), 및/또는 (III)의 화합물이 실질적으로 순수한 거울상인 것이 바람직하다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "실질적으로 순수한 거울상인(substantially enantiopure)"은 99.5% 이상의 R형 거울상이성질체의 함량을 의미한다. 이는 99%의 거울상이상질체 과량(enantiomeric excess: ee)에 해당한다. R형과 S형 거울상이성질체의 상대적 양은 키랄 컬럼 크로마토그래피, 예를 들면, "ChiralPak"을 키랄, 정지상(stationeary phase)로 이용한 HPLC에 의해 결정될 수 있다.

[0144] (단독으로, 또는 또 다른 용어와 조합된) 용어 "알킬(alkyl)"은 바람직하게는 1개 내지 약 20개의 탄소 원자(C_1-C_{20}-알킬), 보다 바람직하게는 1개 내지 약 8개의 탄소 원자(C_1-C_8-알킬), 훨씬 더 바람직하게는 1개 내지 약 6개의 탄소 원자(C_1-C_6-알킬), 및 가장 바람직하게는 1개 내지 3개의 탄소 원자(C_1-C_3-알킬)를 포함하는, 직쇄 또는 분지쇄(branched chain)의 포화 탄화수소 치환기를 의미한다. 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3차 부틸, 아밀, 헥실 및 그 등가물을 포함한다. 또한, 알킬기는 달리 표시되지 않으면 과할로겐화(perhalogenation)까지의 할로겐화 알킬기, 예를 들면, 트리플루오로메틸을 포함한다.

[0145] (단독으로, 또는 또 다른 용어와 조합된) 용어 "알콕시(alkoxy)"는 -O-알킬을 의미하고, 바람직하게는 1개 내지 약 20개의 탄소 원자(C_1-C_{20}-알콕시), 보다 바람직하게는 1개 내지 약 8개의 탄소 원자(C_1-C_8-알콕시), 훨씬 더 바람직하게는 1개 내지 약 6개의 탄소 원자(C_1-C_6-알콕시), 및 가장 바람직하게는 1개 내지 3개의 탄소 원자(C_1-

C_3-알콕시)를 포함하는, 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시 치환기를 의미한다. 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, 터트(tert)-부톡시, 펜톡시, 헥속시 등을 포함한다. 또한, 알콕시기는 달리 표시되지 않으면, 과할로겐화까지의 할로겐화 알콕시기를 포함한다.

[0146] 용어 "알콕시알킬(alkoxyalkyl)"은 하나 이상의 알콕시기로 치환된 알킬기를 의미한다. 알콕시알킬기는 메톡시메틸($-CH_2-OCH_3$)기, 메톡시에틸($-CH_2-CH_2-OCH_3$)기, 에톡시메틸($-CH_2-O-CH_2CH_3$)기 등을 포함한다.

[0147] 용어 "N-알콕시아미노(N-alkoxyamino)"는 하나 또는 두 개의 알콕시기로 치환된 아미노기, 예를 들면, $-NH-N(OCH_3)_2$를 의미한다.

[0148] 용어 "N-알콕시-N-알킬아미노(N-alkoxy-N-alkylamino)"는 알콕시기 및 알킬기로 치환된 아미노기, 예를 들면, $-N(CH_3)(OCH_3)$, $-N(CH_3)(OCH_2-CH_3)$ 등을 의미한다.

[0149] 용어 "N-카르발콕시(N-carbalkoxy)"는 카르발콕시기로 치환된 아미노기, 예를 들면, $-NH(C(O)-O-CH_3)$, $-NH(C(O)O-CH_2-CH_3)$을 의미한다.

[0150] 단독으로 또는 조합되어 사용될 때, "아릴(aryl)"이라는 용어는 6개 내지 18개까지의 고리 탄소 원자(C_6-C_{18}-아릴), 바람직하게는 6개 내지 10개의 고리 탄소 원자(C_6-C_{10}-아릴)를 포함하는 방향족 기를 의미하고 다핵 방향족(polynuclear aromatics)을 포함한다. 아릴기는 단일고리형(monocyclic), 이중고리형(bicyclic), 삼중고리형(tricyclic) 또는 다중고리형(polycyclic)이며 융합된 고리일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 다핵 방향족 화합물은 10-18개의 고리 탄소 원자를 포함하는 이중고리형 또는 삼중고리형 융합된 방향족 고리 시스템을 포함하도록 의도된다. 아릴 기는 페닐 및 다핵 방향족, 예를 들면, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐, 아줄레닐 및 그 등가물을 포함한다. 아릴 기는 또한 페로세닐과 같은 기들을 포함한다. 아릴 기는 미치환이거나 전자 흡인기 또는/및 전자 공여기로 단일 치환 또는 다중 치환될 수 있다. 바람직한 아릴 기는 미치환이거나 전자 흡인기 또는/및 전자 공여기로 단일 치환 또는 다중 치환될 수 있는, 페닐이다.

[0151] 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 본 명세서에서 사용된 용어 "아릴 알킬(aryl alkyl)"은 본 명세서에 정의된 바와 같은 아릴 치환기를 갖는 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다. 바람직한 아릴 알킬기는 아릴-C_1-C_6-알킬, 아릴-C_1-C_3-알킬, C_6-C_{10}-아릴-알킬, C_6-C_{10}-아릴-C_1-C_6-알킬, C_6-C_{10}-아릴-C_1-C_6-알킬이다. 보다 바람직한 아릴 알킬 기는 페닐-C_1-C_6-알킬 및 페닐-C_1-C_3-알킬이다. 훨씬 더 바람직한 아릴 알킬기는 예를 들면, 벤질, 페닐에틸, 페닐프로필, 페닐이소프로필, 페닐부틸, 디페닐메틸, 1,1-디페닐에틸, 1,2-디페닐에틸, 등을 포함한다. 가장 바람직한 것은 벤질이다.

[0152] (단독으로 또는 또 다른 용어와 조합된) 용어 "알케닐(alkenyl)"은 하나 이상의 이중 결합을 포함하고, 바람직하게는 2개 내지 약 20개의 탄소 원자(C_2-C_{20}-알케닐), 보다 바람직하게는 2개 내지 약 8개의 탄소 원자(C_2-C_8-알케닐) 및 훨씬 더 바람직하게는 2개 내지 약 6개의 탄소 원자(C_2-C_6-알케닐), 가장 바람직하게는 2개 또는 3개의 탄소 원자(C_2-C_3-알케닐)를 포함하는 직쇄- 또는 분지쇄의 알케닐 치환기를 의미한다. 알케닐기는 Z형 또는 E형일 수 있다. 알케닐기는 비닐, 프로페닐, 1-부테닐, 이소부테닐, 2-부테닐, 1-펜테닐, (Z)-2-펜테닐, (E)-2-펜테닐, (Z)-4-메틸-2-펜테닐, (E)-4-메틸-2-펜테닐, 펜타디에닐, 예를 들면, 1,3-, 또는 2,4-펜타디에닐 및 그 등가물을 포함한다.

[0153] (단독으로 또는 또 다른 용어와 조합된) 용어 "알키닐(alkynyl)"은 하나 이상의 삼중 결합을 포함하고, 바람직하게는 2개 내지 약 20개의 탄소 원자(C_2-C_{20}-알키닐), 보다 바람직하게는 2개 내지 약 8개의 탄소 원자(C_2-C_8-알키닐) 및 훨씬 더 바람직하게는 2개 내지 약 6개의 탄소 원자(C_2-C_6-알키), 가장 바람직하게는 2개 또는 3개의 탄소 원자(C_2-C_3-알키닐)를 포함하는 직쇄- 또는 분지쇄의 알키닐 치환기를 의미한다. 알키닐기는 에티닐, 프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-메틸-1-펜티닐, 3-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐 등을 포함한다.

[0154] 단독으로 또는 조합되어 사용될 때, "시클로알킬(cycloalkyl)"이라는 용어는 3개 내지 18개의 고리 탄소 원자(C_3-C_{18}-시클로알킬), 바람직하게는 6개 내지 10개의 고리 탄소원자(C_3-C_{10}-시클로알킬)를 포함하는 시클로알킬기를 의미한다. 시클로알킬기는 단일고리형, 이중고리형, 삼중고리형, 또는 다중고리형일 수 있으며 고리들은

융합될 수 있다. 시클로알킬은 완전히 포화되거나 또는 부분적으로 포화될 수 있다. 시클로알킬기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로데실, 시클로헥세닐, 시클로펜테닐, 시클로옥테닐, 시클로헵테닐, 데칼리닐, 히드로인다닐, 인다닐, 펜킬, 피네닐, 아다만틸 및 그 등가물을 포함한다. 시클로알킬기는 시스형 또는 트랜스형을 포함한다. 시클로알킬기는 미치환이거나 또는 전자 흡인기 또는/및 전자 공여기로 단일 치환 또는 다중 치환될 수 있다. 또한, 다리 비시클릭 시클로알킬기(bridged bicyclic cycloalkyl group)에서, 치환기들은 엔도(endo) 위치 또는 엑소(exo) 위치일 수 있다.

[0155] 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 본 명세서에서 사용된 용어 "시클로아킬 알킬(cycloalkyl alkyl)"은 본 명세서에 정의된 시클로알킬 치환기를 갖는, 본 명세서에 정의된 알킬기를 의미한다. 바람직한 시클로알킬 알킬기는 시클로알킬-C_1-C_6-알킬, 시클로알킬-C_1-C_3-알킬, C_6-C_{10}-시클로알킬-알킬, C_6-C_{10}-시클로알킬-C_1-C_6-알킬, C_6-C_{10}-시클로알킬-C_1-C_3-알킬이다. 보다 바람직한 시클로알킬 알킬기는 시클로헥실-C_1-C_6-알킬 및 시클로헥실-C_1-C_3-알킬로부터 선택된다.

[0156] 용어 "할로(halo)" 또는 "할로겐(halogen)"은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도를 포함한다.

[0157] 접두어 "할로(halo)"는 상기 접두어가 부가된 치환기는 하나 이상의 독립적으로 선택된 할로겐 라디칼에 의해 치환된다는 것을 나타낸다. 예를 들면, 할로알킬은 하나 이상의 수소 라디칼이 할로겐 라디칼에 의해 치환된 것인 알킬 치환기를 의미한다. 할로알킬 치환기의 예는 클로로메틸, 1-브로모에틸, 플로오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 1,1,1-트리플루오로에틸, 및 그 등가물을 포함한다. 더 예시하자면, "할로알콕시(haloalkoxy)"는 하나 이상의 수소 라디칼이 할로겐 라디칼에 의해 치환된 것인 알콕시 치환기를 의미한다. 할로알콕시 치환기의 예는 클로로메톡시, 1-브로모에톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시("퍼플루오로메틸옥시"로도 알려짐), 1,1,1-트리플루오로에톡시, 및 그 등가물을 포함한다. 치환기가 하나 이상의 할로겐 라디칼에 의해 치환되는 경우, (달리 표시되지 않으면,) 그 할로겐 라디칼들은 동일하거나 또는 상이할 수 있는 것으로 인식되어야 한다.

[0158] "전자 흡인(electron-withdrawing) 및 전자 공여(electron donating)"라는 용어는 수소 원자가 분자 내에서 동일한 위치를 차지하는 경우, 수소에 비교해 전자를 흡인 또는 공여하는 치환기의 능력을 의미한다. 이 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 충분히 이해되며 Advanced Organic Chemistry, by J. March, John Wiley and Sons, New York, NY, pp.16-18 (1985)에서 논의되며, 그 논의는 참조에 의해 본 명세서에 포함된다. 전자 흡인기들은 브로모, 플루오로, 클로로, 요오도 등을 포함한 할로; 니트로, 카르복시, 알케닐, 알키닐, 포르밀, 카르복시아미도, 아릴, 4차 암모늄, 트리플루오로메틸과 같은 할로알킬, 아릴 알카노일, 카르발콕시 등을 포함한다. 전자 공여기들은 히드록시, 메톡시, 에톡시 등을 포함하는 저급 알콕시; 메틸, 에틸 등을 포함하는 알킬; 아미노, 알킬아미노, 디알킬 아미노, 페녹시와 같은 아릴옥시, 머캅토, 알킬티오, 알킬머캅토, 디술피드 (알킬디티오) 등과 같은 기들을 포함한다. 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자는 전술된 치환기들 중 일부는 상이한 화학적 조건들 하에서 전자를 공여하거나 전자를 흡인하는 것으로 간주될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 또한, 본 발명은 전술된 기들로부터 선택되는 치환기들의 임의의 조합을 고려한다.

[0159] 전자 공여기 및/또는 전자 흡인기는 독립적으로 식 (I), (II) 및/또는 (III)에서 임의의 치환기에, 예를 들면, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R'_6, R_7, R_8, R_9 및/또는 R_{10}에 존재할 수 있다.

[0160] 상기 하나 이상의 전자 흡인기 및/또는 하나 이상의 전자 공여기는 바람직하게는 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 니트로, 카르복시, 포르밀, 카르복시아미도, 아릴, 4차 암모늄, 할로알킬, 아릴 알카노일, 히드록시, 알콕시, 카르발콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴옥시, 머캅토, 알킬티오, 알킬머캅토, 디술피드, 알카노일, 아미노 알킬, 아릴로일, 시아노, 술포닐, 술폭시드, 헤테로시클릭, 구아니딘, 술포늄 염, 머캅토알킬, 및 알킬디티오로부터 독립적으로 선택된다.

[0161] 용어 "술피드(sulfide)"는 머캅토, 머캅토 알킬 및 알킬티오를 포괄하고, 용어 디술피드는 알킬디티오를 포괄한다.

[0162] 본 발명의 화합물에서, 상기 하나 이상의 전자 흡인기 및/또는 하나 이상의 전자 공여기는 보다 바람직하게는 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 니트로, 카르복시, 포르밀, 카르복시아미도, 아릴, 4차 암모늄, 할로알킬, 아릴 알카노일, 히드록시, 알콕시, 카르발콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴옥시, 머캅토, 알킬티오, 알킬머캅토, 및 디술피드로부터 독립적으로 선택된다.

[0163] 훨씬 더 바람직하게는, 상기 하나 이상의 전자 흡인기 및/또는 하나 이상의 전자 공여기는 할로, C_1-C_6-알킬,

C_2-C_6-알케닐, C_1-C_6-알키닐, 니트로, 카르복시, 포르밀, 카르복시아미도, C_6-C_{10}-아릴, 4차 암모늄, C_1-C_6-할로알킬, C_6-C_{10}-아릴, C_2-C_6-알카노일, 히드록시, C_1-C_6-알콕시, C_2-C_6-카르발콕시, 아미노, C_1-C_6-알킬아미노, C_1-C_6-디알킬아미노, C_6-C_{10}-아릴옥시, 머캅토, C_1-C_6-알킬티오, C_1-C_6-알킬머캅토, 및 디술피드로부터 선택된다.

[0164] 훨씬 더 바람직하게는, 상기 전자 흡인기 및/또는 전자 공여기는 또한 할로, C_1-C_6-알콕시, 니트로, 카르복시, 포르밀, 카르복시아미도, 4차 암모늄, 히드록시, 아미노, 머캅토, 및 디술피드로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

[0165] 가장 바람직한 전자 흡인기 및/또는 전자 공여기는 플루오로와 같은 할로 및 메톡시 및 에톡시와 같은 C_1-C_6-알콕시로부터 독립적으로 선택된다.

[0166] 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 본 명세서에서 사용된 용어 "카르발콕시(carbalkoxy)"는 -CO-O-기가 알킬기의 탄소 원자 외에 하나의 탄소 원자를 제공한다는 것을 고려할 때, 알킬은 본 명세서에 정의된 바와 같은 것인, -CO-O-알킬을 의미한다. 카르발콕시기는 바람직하게는 2개 내지 약 20개의 탄소 원자(C_2-C_{20}-카르발콕시), 보다 바람직하게는 2개 내지 약 8개의 탄소 원자(C_2-C_8-카르발콕시), 훨씬 더 바람직하게는 2개 내지 약 6개의 탄소 원자(C_2-C_6-카르발콕시), 및 가장 바람직하게는 2개 내지 3개의 탄소 원자(C_2-C_3-카르발콕시)를 포함한다.

[0167] 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 본 명세서에서 사용된 용어 "알카노일(alkanoyl)"은 -CO-기가 알킬기의 탄소원자 외에 하나의 탄소 원자를 제공한다는 것을 고려하여, 알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 것인 알카노일기, -CO-알킬을 의미한다. 알카노일기는 바람직하게는 2개 내지 약 20개의 탄소 원자(C_2-C_{20}-알카노일), 보다 바람직하게는 2개 내지 약 8개의 탄소 원자(C_2-C_8-알카노일), 훨씬 더 바람직하게는 2개 내지 약 6개의 탄소 원자(C_2-C_6-알카노일), 및 가장 바람직하게는 2개 내지 3개의 탄소 원자(C_2-C_3-알카노일)를 포함한다. 알카노일기는 직쇄형 또는 분지형일 수 있다. 알카노일기는 예를 들면, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 3차 부티릴, 펜타노일 및 헥사노일을 포함한다.

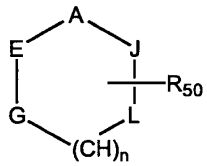
[0168] 본 명세서에서 사용된, 헤테로시클릭기는 고리 구조에 하나 이상의 헤테로원자, 바람직하게는 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 헤테로원자를 포함한다. 상기 하나 이상의 헤테로원자는 황, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 본 발명에서 고려되는 헤테로시클릭 기들은 헤테로방향족 및 포화 헤테로시클릭 화합물 및 부분적으로 포화된 헤테로시클릭 화합물을 포함한다. 헤테로시클릭은 단일고리형, 이중고리형, 삼중고리형 또는 다중고리형이고 융합된 고리일 수 있다. 헤테로시클릭 기는 또한 소위 벤조헤테로시클릭 기(benzoheterocyclics)를 포함한다. 헤테로시클릭기는 미치환이거나 또는 전자 흡인기 및/또는 전자 공여기에 의해 단일치환 또는 다중치환될 수 있다. 헤테로시클릭기는 바람직하게는 18개 이하의 고리 원자 및 총 17개의 고리 탄소 원자를 포함하고 미치환이거나 또는 전자 흡인기 및/또는 전자 공여기에 의해 단일치환 또는 다중치환될 수 있다.

[0169] 보다 바람직하게는, 헤테로시클릭기는 5-원 단일고리형 헤테로시클릭기 또는 6-원 단일고리형 헤테로시클릭기로부터 선택된 수 있고 미치환이거나 또는 전자 흡인기 및/또는 전자 공여기에 의해 단일치환 또는 다중치환될 수 있다. 헤테로시클릭기는 또한 보다 바람직하게는 푸릴, 티에닐, 피라졸릴, 피롤릴, 메틸피롤릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피페리딜, 피롤리닐, 피페라지닐, 퀴놀릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이소퀴놀릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 모르폴리닐, 벤족사졸릴, 테트라히드로푸릴, 피라닐, 인다졸릴, 푸리닐, 인돌리닐, 피라졸린디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸린디닐(imadazolindinyl), 피롤리디닐, 푸라자닐, N-메틸인돌릴, 메틸푸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리딜, 에폭시, 아지리디노, 옥세타닐, 아제티디닐, 질소 함유 헤테로사이클의 N-옥시드, 예를 들면, 피리딜, 피라지닐, 및 피리미디닐 등의 N-옥시드 등으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 훨씬 더 바람직하게는, 헤테로시클릭 모이어티는 단일고리형인 전술된 헤테로시클릭이다.

[0170] 헤테로시클릭은 또한 보다 바람직하게는 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 인돌릴, 옥사졸릴, 메틸피롤릴, 모르폴리닐, 피리디일, 피라지닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 및 피리다지닐로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 특히 바람직한 헤테로시클릭은 푸릴, 옥사졸릴, 피리딜, 피라지닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 및 피리다지닐로부터 독립적으로 선택된다. 가장 바람직한 헤테로시클릭은 푸릴, 피리딜 및 옥사졸릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0171] 본 발명의 화합물에서 단일고리형 5-원 또는 6-원 헤테로시클릭기(monocyclic 5- or 6-membered heterocyclic

group)는 하기 식 (IV):

[0172] 

[0173] 식 (IV)

[0174] 또는 그의 상응하는 부분적으로 또는 완전하게 포화된 형태이고, 식 중에서 n은 0 또는 1이며;

[0175] R_{50}은 H 또는 전자 흡인기 또는 전자 공여기이고;

[0176] A, E, L, J 및 G는 독립적으로 CH, 또는 N, O, S로 구성되는 군으로부터 선택된 헤테로원자(heteroatom)이며; 그러나, A, E, L, J 및 G의 최대 2개가 헤테로원자인 조건을 만족하며, n은 0일 때, G는 CH 또는 NH, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택되는 헤테로원자이다.

[0177] n은 0일 때, 전술된 헤테로방향족 모이어티는 5-원 고리이며, n은 1인 경우, 헤테로시클릭 모이어티는 6-원 단일고리형 헤테로시클릭 모이어티이다.

[0178] 식 (IV)에 묘사된 고리가 질소 고리 원자를 포함하면, N-옥시드 형태도 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[0179] R_2 또는 R_3이 식 (IV)의 헤테로시클릭이면, 이는 고리 탄소 원자에 의해 주쇄(main chain)에 결합될 수 있다. n은 0일 때, R_2 또는 R_3은 질소 고리 원자에 의해 주쇄에 추가적으로 결합될 수 있다.

[0180] 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로시클릭 알킬(heterocyclic alkyl)"은 앞서 정의된 바와 같은 헤테로시클릭 치환기를 갖는, 앞서 정의된 바와 같은 알킬기를 의미한다. 바람직한 헤테로시클릭 알킬기는 헤테로시클릭-C_1-C_6-알킬, 헤테로시클릭-C_1-C_3-알킬이고, 상기 헤테로시클릭은 앞서 정의된 바와 같은 바람직한, 더 바람직한, 또는 가장 바람직한 헤테로시클릭기일 수 있다.

[0181] 단독으로 또는 다른 용어와 조합되어 본 명세서에서 사용된 용어 "알킬 헤테로시클릭(alkyl heterocyclic)"은 앞서 정의된 바와 같은 하나 이상의 알킬 치환기를 갖는, 앞서 정의된 바와 같은 헤테로시클릭기를 의미한다. 바람직한 알킬 헤테로시클릭기는 C_1-C_6-알킬-헤테로시클릭, C_1-C_3-알킬-헤테로시클릭이고, 상기 헤테로시클릭은 앞서 정의된 바와 같은 바람직한, 더 바람직한, 또는 가장 바람직한 헤테로시클릭기일 수 있다.

[0182] 바람직한 화합물은 n은 1인 것인 화합물이나, 디(n=2), 트리(n=3) 및 테트라펩티드(n=4)도 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 고려된다.

[0183] 식 (I) 및/또는 (II)에서 R_2 및/또는 R_3을 대표하는 ZY 기에서, Z는 O, S, a는 1-3인 $S(O)_a$, NR_4, NR'_6, PR_4 또는 화학 결합이며, Y는 수소, 알킬, 아릴, 아릴 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 알킬, 또는 알킬 헤테로시클릭일 수 있으며, Y는 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 흡인기 및/또는 하나 이상의 전자 공여기로 치환될 수 있고, Y는 할로이면, Z는 화학결합이거나, 또는

[0184] 함께 취해진 ZY는 $NR_4NR_5R_7$, NR_4OR_5, ONR_4R_7, OPR_4R_5, PR_4OR_5, SNR_4R_7, NR_4SR_7, SPR_4R_5, PR_4SR_7, $NR_4PR_5R_6$, $PR_4NR_5R_7$, 또는 $N^+R_5R_6R_7$,

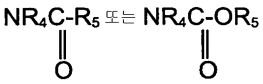
[0185] * $NR_4C(=O)-R_5$, SCR_5, $NR_4C(=O)-OR_5$, $SCOR_5$ 또는 $NR_4NR_5-C(=O)-OR_6$ 인 조건을 만족하고

[0186] *상기에서 R_4, R_5, R'_6, R_6, R_7 은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0187] 식 (I) 및/또는 (II)에서 R_2 및/또는 R_3을 대표하는 ZY는 히드록시, 메톡시, 에톡시와 같은 알콕시, 페녹시와 같은 아릴옥시, 티오메톡시, 티오에톡시와 같은 티오알콕시; 티오페녹시와 같은 티오아릴옥시; 아미노; 메틸아미노, 에틸아미노와 같은 알킬아미노; 아닐리노와 같은 아릴아미노; 디메틸아미노와 같은 디알킬아미노; 트리알킬암모늄 염, 히드라지노; N-메틸히드라지노, N-페닐히드라지노와 같은 알킬히드라지노 및 아릴히드라지노, 카르발콕시 히드라지노, 아랄콕시카르보닐 히드라지노, 아릴옥시카르보닐 히드라지노, N-히드록실아미노(-NH-OH), 알콕시 아미노[R_{18}은 알킬인 ($NHOR_{18}$)], N-알킬히드록실 아미노[R_{18}은 알킬인 ($N(R_{18})OH$], N-알킬-O-알킬히드록시아미노, 즉, [R_{18} 및 R_{19}은 독립적으로 알킬인 $N(R_{18})OR_{19}$], 및 O-히드록실아미노(-O-NH_2)와 같은 히드록실아미노;아세트아미도와 같은 알킬아미도; 트리플루오로아세트아미도; 알콕시아미노, (예를 들면, $NH(OCH_3)$); 및 피라조일아미노와 같은 헤테로시클릭아미노일 수 있다.

[0188] 바람직한 ZY기에서, Z는 O, NR_4, 또는 PR_4이고 Y는 수소 또는 알킬이다.

[0189] 또 다른 바람직한 구체예에서,

[0190] ZY는 $NR_4R_5R_7$, NR_4OR_5, ONR_4R_7,  이다.

[0191] ZY는 NR_4OR_5, 또는 ONR_4R_7인 것이 더 바람직하다.

[0192] 또 다른 보다 바람직한 ZY는 N-히드록시아미노, N-알킬히드록시아미노, N-알킬-O-알킬 히드록시아미노, O-알킬히드록시아미노, N-알콕시-N-알킬아미노, N-알콕시아미노, 또는 N-카르발콕시이다.

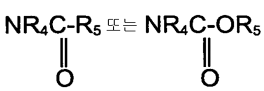
[0193] 식 (I)에서, R은 바람직하게는 아릴 또는 아릴 알킬이고, 보다 바람직하게는 R은 아릴 알킬이며, 상기에서 R은 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 전자 흡인기로 치환된다. R은 페닐 또는 벤질이고, 가장 바람직하게는 벤질이며, 상기에서 R은 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기로 치환된다. R이 치환되는 경우, R은 바람직하게는 아릴 고리 상에서 치환된다. 이 구체예에서, 상기 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기는 바람직하게는 할로, 보다 바람직하게는 플루오로이다.

[0194] 식 (I), (II) 및/또는 (III)에서, R_1은 수소 또는 알킬이다. 보다 바람직하게는, R_1은 알킬이고, 바람직하게는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 알킬, 보다 바람직하게는 1개 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 알킬이다. 가장 바람직하게는, R_1기는 메틸이다. R_1은 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기에 의해 치환될 수 있다.

[0195] 또한, R_2 및 R_3 중 하나는 수소인 것이 바람직하다. R_2가 수소인 것이 더 바람직하다. 식 (I)에서 R_2의 다른 바람직한 모이어티는 페닐과 같은 아릴, 벤질과 같은 아릴 알킬, 및 알킬이다. R_2의 바람직한 기는 미치환이거나 또는 전자 공여기 및/또는 전자 흡인기에 의해 단일 치환 또는 다중 치환될 수 있는 것으로 이해된다. R_2에서 하나 이상의 전자 흡인기 및/또는 하나 이상의 전자 공여기는 독립적으로 알콕시, N-히드록시아미노, N-알킬히드록시아미노, N-알킬-O-알킬 히드록시아미노 또는 O-알킬히드록시아미노이고, 특히, 메톡시 또는 에톡시인 것이 바람직하다.

[0196] 식 (I), (II) 및/또는 (III)에서, R_3은 수소, 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기에 의해 치환된 알킬기, 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기에 의해 치환된 아릴기, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 알킬, 또는 ZY이다.

[0197] R_3은 수소, 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기에 의해 치환된 알킬기, 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기에 의해 치환된 아릴기, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 알킬, 또는 ZY이고, 상기에서 Z는 O, NR_4 또는 PR_4이며, Y는 수소 또는 알킬이고,

[0198] ZY는 $NR_4NR_5R_7$, NR_4OR_5, ONR_4R_7,  인 것이 바람직하다.

[0199] 또한, R_3은 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기에 의해 치환된 알킬이거나 또는 앞서 정의된 바와 같은 것인 Z-Y인 것이 바람직하다.

[0200] 또한, R_3은 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기에 의해 치환된 알킬; R_4, R_5, 및 R_7은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 것인 NR_4OR_5, 또는 ONR_4R_7인 것이 바람직하다.

[0201] 또한, R_3은 Q는 알콕시, 특히, 1개 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 알콕시인 것인 CH_2-Q이거나, 또는 R_3은, R_4, R_5, 및 R_7은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 것인 NR_4OR_5, 또는 ONR_4R_7인 것이 바람직하다.

[0202] R_3은 또한 바람직하게는 미치환이거나 또는 하나 이상의 알콕시, 특히, 1개 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 알콕시에 의해 치환된 알킬이다.

[0203] R_3은 또한 바람직하게는, Q는 바람직하게는 1개 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 알콕시이고, 보다 바람직하게는 Q는 에톡시 또는 메톡시인 것인 CH_2-Q이다.

[0204] R_3은 또한 바람직하게는 R_4, R_5, 및 R_7은 본 명세서에서 정의된 바와 같은 것인 NR_4OR_5, 또는 ONR_4R_7, 예를 들면, N-알콕시, N-알콕시-N-알킬아미노 또는 N-카르발콕시이다.

[0205] R_3은 또한 바람직하게는 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기로 치환될 수 있는 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 알킬, 또는 아릴이다. R_3에서 가장 바람직한 헤테로시클릭은 푸릴 또는 옥사졸릴이다.

[0206] R_3은 또한 바람직하게는 수소, 알킬, 벤질과 같은 아릴알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 페닐과 같은 아릴, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 알킬, N-알콕시-N-알킬아미노, N-알킬아미노 및 N-카르발콕시로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0207] R_3의 바람직한 기는 미치환이거나 또는 전자 공여기 및/또는 전자 공여기에 의해 단일치환 또는 다중치환될 수 있는 것으로 이해된다. R_3에서 하나 이상의 전자 흡인기 및/또는 하나 이상의 전자 공여기는 독립적으로 알콕시, N-히드록시아미노, N-알킬히드록시아미노, N-알킬-O-알킬 히드록시아미노, 또는 O-알킬히드록시아미노이고, 특히, 메톡시 또는 에톡시인 것이 바람직하다.

[0208] R_4, R_5, R_6, R_6', R_7 및 R_8은 바람직하게는 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

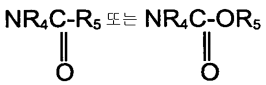
[0209] R_4, R_5, 및 R_7은 바람직하게는 독립적으로 수소 또는 알킬, 바람직하게는 1개 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 알킬이다.

[0210] 가장 바람직한 아릴은 페닐이다. 가장 바람직한 할로는 플루오로이다.

[0211] 식 (I)의 화합물에서, R은 바람직하게는 아릴 알킬이고, 상기에서 R은 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기로 치환된다.

[0212] 식 (I)의 화합물에서, R_1은 바람직하게는 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기로 치환된 알킬이다.

[0213] 식 (I)의 화합물에서, R_2 및 R_3은 바람직하게는 독립적으로, 수소, 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기로 치환된 알킬, 미치환이거나 또는 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기로 치환된 아릴, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 아릴, 또는 ZY이고; 상기에서 Z는 O, NR_4 또는 PR_4이며, Y는 수소 또는 알킬이거나, 또는

[0214] ZY는 $NR_4NR_5R_7$, NR_4OR_5, ONR_4R_7, 

이고, 상기에서 R_4, R_5, 및 R_7은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0215] 식 (I)의 화합물에서, R_2 및 R_3의 바람직한 기는 미치환이거나 또는 알콕시(예를 들면, 메톡시, 에톡시, 등),

N-히드록시아미노, N-알킬히드록시아미노, N-알킬-O-알킬 히드록시아미노 및 O-알킬히드록시아미노와 같은 전자 공여기 및/또는 전자 흡인기에 의해 단일치환 또는 다중치환될 수 있다.

[0216] 식 (I)의 화합물에서, 상기 R_2 및/또는 R_3에서 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기는 바람직하게는 독립적으로 히드록시 또는 알콕시이다.

[0217] 식 (I)의 화합물에서, R_2는 수소인 것이 더 바람직하다.

[0218] 식 (II)의 화합물에서, R_1은 바람직하게는 메틸이다.

[0219] 식 (II)의 바람직한 화합물에서, R_3은 수소 또는 미치환이거나 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기에 의해 치환된 알킬이거나, 또는 R_3은 헤테로시클릭, 헤테로시클릭 알킬, 또는 Z-Y이고, 상기에서 Z-Y 및 헤테로시클릭은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0220] 식 (II)의 다른 바람직한 화합물에서, R_3은 미치환이거나 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기에 의해 치환된 알킬, NR_4OR_5 또는 ONR_4R_7이고, 상기에서, R_4, R_5, 및 R_7은 본 명세서에서 정의된 바와 같고, 상기 하나 이상의 전자 공여기 및/또는 하나 이상의 전자 흡인기는 바람직하게는 히드록시 및 알콕시로부터 선택된다.

[0221] 식 (II)의 또 다른 바람직한 화합물에서, R_3은 Q는 알콕시, 바람직하게는, 1개 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 알콕시, 보다 바람직하게는 메톡시인 것인 CH_2-Q이거나, 또는 R_3은, R_4, R_5, 및 R_7은 독립적으로 수소 또는 1개 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 알킬인 것인 NR_4OR_5, 또는 ONR_4R_7이다.

[0222] 식 (II)의 다른 바람직한 화합물에서, R_3은 Q는 1개 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 알콕시인 것인 -CH_2-Q이다.

[0223] 식 (II)의 화합물에서, Ar은 바람직하게는 미치환이거나 또는 하나 이상의 할로, 바람직하게는 하나 이상의 플루오로로 치환된 페닐이다. 보다 바람직하게는 식 (II)에서 Ar은 미치환 페닐이다.

[0224] 식 (III)의 바람직한 화합물에서, R_9는 수소 또는 플루오로이고, R_3은 메톡시메틸, 페닐, N-메톡시-N-메틸아미노, 및 N-메톡시아미노로 구성된 군으로부터 선택되고, R_1은 메틸이다.

[0225] 본 발명의 가장 바람직한 화합물은:

[0226] (R)-2-아세트아미도-N-벤질-3-메톡시-프로피온아미드;

[0227] (R)-2-아세트아미도-N-벤질-3-에톡시-프로피온아미드

[0228] O-메틸-N-아세틸-D-세린-m-플루오로벤질-아미드;

[0229] O-메틸-N-아세틸-D-세린-p-플루오로벤질-아미드;

[0230] N-아세틸-D-페닐글리신 벤질아미드;

[0231] D-1,2-(N,O-디메틸히드록실아미노)-2-아세트아미드 아세트산 벤질아미드;

[0232] D-1,2-(O-메틸히드록실아미노)-2-아세트아미도 아세트산 벤질아미드;

[0233] D-α-아세트아미도-N-(2-플루오로벤질)-2-푸란아세트아미드; 및

[0234] D-α-아세트아미도-N-(3-플루오로벤질)-2-푸란아세트아미드를 포함한다.

[0235] 본 명세서에 기재된 R_1, R_2, R_3, R 및 n의 마쿠쉬 군은 조합되고 치환될 수 있는 것으로 이해된다. 본 명세서에 기재된 R_1, R_2, R_3, R 및 n의 마쿠쉬 군의 다양한 조합 및 치환(permutaion)은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 이해된다. 본 발명은 또한, R_1, R_2, R_3, n 및 R의 각각의 마쿠쉬 군의 하나 이상의 요소들을 포함하는 화합물 및 조성물 및 그의 다양한 조합을 포함한다. 따라서, 예를 들면, 본 발명은 R_1은 각 n값에 대해 R_2, R_3 및 R의 모든 치환기를 갖는 조합에서 전술된 하나 이상의 치환기일 수 있다.

[0236] R 배열, 바람직하게는 실질적으로 순수한 거울상이고, 치환기 R은 미치환이거나 또는 하나 이상의 할로기로 치환된 벤질이고 R_3은 Q는 1개 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 알콕시인 것인 CH_2-Q이고, R_1은 메틸인 것인 식 (I), (II) 및/또는 (III)의 화합물이 더 바람직하다. 바람직하게는 R은 미치환 벤질 또는 플루오로기인 하나 이상의 할로기로 치환된 벤질이다.

[0237] 치환기에 따라, 본 발명의 화합물은 또한 부가염(addition salt)을 형성할 수 있다. 입체이성질체 형태의 혼합물을 포함한 모든 이와 같은 형태가 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 고려된다.

[0238] 본 발명에서 이용되는 화합물의 제조는 참조에 의해 그 내용이 본 명세서에 포함된 미국특허 제5,378,729호 및 제5,773,475호, 및 국제출원 PCT/EP 2005/010603에 기재된다.

[0239] 식 (I), (II) 또는/및 식 (III)에 기재된 바와 같은 본 발명에서 이용되는 화합물은 그 자체로 유용하거나 또는 유리 아미노 기의 존재에 의한 염기성을 고려할 때 염의 형태로 이용될 수 있다. 따라서, 식 (I), (II) 또는/및 식 (III)의 화합물은 약제학적으로 허용가능한 산을 포함한, 광범위한 무기산 및 유기산과 염을 형성한다. 치료적으로 허용가능한 산과의 염은 물론 증가된 수용성이 가장 유리한 제제(formulation)의 제조에서 유용하다.

[0240] 이 약제학적으로 허용가능한 염은 또한 치료 효능을 갖는다. 이 염들은 염화수소산, 요오드화수소산, 브롬화수소산, 인산, 메타포스포르산, 질산 및 황산과 같은 무기산의 염 및 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 말산, 벤조산, 과염소산, 글리콜산, 글루콘산, 숙신산, 아릴 술폰산(예를 들면, p-톨루엔 술폰산, 벤젠술폰산), 포스포르산, 말론산 및 그 등가물과 같은 유기산의 염을 포함한다.

[0241] 의사가 본 발명의 치료제 조합의 가장 적합한 투여량을 결정하며 이는 선택된 특정 화합물 및 투여 형태에 따라 변하며, 또한, 치료대상인 환자, 환자의 연령, 치료대상인 병의 종류에 따라 변할 것이다. 의사는 일반적으로 해당 조합의 최적 투여량보다 실질적으로 더 적은 투여량으로 치료를 시작하여 최적 효과에 도달할 때까지 소량씩 투여량을 증가시키기를 원할 것이다. 조성물이 경구로 투여될 때, 비경구로 투여된 보다 적은 양과 동일한 효과를 생성하기 위해 활성제의 보다 많은 양들이 요구될 것이다. 본 발명의 조합은 유사한 치료제와 동일한 방식으로 유용하며 투여량 수준은 이와 같은 치료제에 일반적으로 적용되는 바와 같은 수준이다.

[0242] 바람직한 구체예에서, 본 발명의 화합물 (a)는 약 1mg 내지 약 100mg/체중 1 kg/일의 양으로, 보다 바람직하게는 약 1mg 내지 약 10mg/체중 1 kg/일의 양으로 투여된다. 이 투여 계획(dosage regimen)은 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 의사에 의해 조절될 수 있다. 투여를 필요로 하는 환자들은 50mg/일 이상, 바람직하게는 200mg/일 이상, 보다 바람직하게는 300mg/일 이상, 훨씬 더 바람직하게는 400mg/일 이상 및 가장 바람직하게는 600mg/일 이상의 본 발명의 화합물 (a)의 투여량으로 치료된다. 일반적으로, 투여를 필요로 하는 환자는 최대 6g/일의 투여량으로, 보다 바람직하게는 최대 1g/일의 투여량으로, 훨씬 더 바람직하게는 최대 800mg/일의 투여량으로 및 가장 바람직하게는 최대 600mg/일의 투여량으로 치료될 수 있다. 일부 경우에, 그러나, 보다 높거나 또는 보다 낮은 투여량이 요구될 수 있다.

[0243] 또 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 화합물 (b)는 약 100 mg/일 내지 약 4 g/일 범위의 양으로 투여된다.

[0244] 또 다른 바람직한 구체예에서, 일일 투여량은 추가적인 치료 동안 유지될 사전에 정해진 일일 투여량에 도달할 때까지 증가된다.

[0245] 또 다른 바람직한 구체예에서, 수개의 분배된 투여량들이 일별로 투여될 수 있다. 예를 들면, 1일 3회 투여량, 바람직하게는 1일 2회 투여량이 투여될 수 있다. 1일 1회 투여가 보다 바람직하다.

[0246] 또 다른 바람직한 구체예에서, 복수의 치료된 대상들에 대한 평균으로 산출된, 0.1 내지 15㎍/ml(최저) 및 5 내지 18.5 ㎍/ml(최고)의 혈장 농도를 초래하는 본 발명의 화합물 (a)의 양이 투여될 수 있다. 응급 치료에서 정맥내 투여는 30 ㎍/ml 까지의 최고 혈장 수준을 가져올 수 있다.

[0247] 식 (I), (II) 및/또는 (III)의 화합물 및 화합물 (b)는 편리한 방식으로, 예를 들면, 경구, 정맥내(수용성인 경우), 근육내, 수막강내, 직장(예를 들면, 좌제, 겔, 액체 등), 또는 피하 경로에 의해 투여될 수 있다. 경구, 직장 및/또는 정맥내(i.v.) 투여가 바람직하다. 응급 치료에서, i.v. 투여가 가장 바람직하다.

[0248] 본 발명의 약제학적 조성물은 전술된 바와 같은 치료제 투여 계획(treatment regimen), 특히, 전술된 투여량으로 전술된 바와 같은 본 발명의 구체예들에서 특정된 바와 같은 투여 기간 또는/및 투여 경로로 전술된 바와 같은 혈장 농도를 가져오기 위한 치료제 투여 계획을 위해 제조될 수 있다.

[0249] 식 (I), (II) 또는/및 (III)의 화합물과 화합물 (b)의 조합은 경구로, 예를 들면, 비활성 희석제와 함께 또는

흡수가능한 식용 담체(assimilable edible carrier)와 함께 투여될 수 있고, 또는 경질 또는 연질의 젤라틴 캡슐에 봉입될 수 있거나, 또는 정제로 압착될 수 있으며, 또는 직접 식단의 음식에 포함될 수 있다. 경구 치료 투여를 위해, 식 (I), (II) 또는/및 (III)의 화합물과 화합물 (b)의 조합은 부형제와 함께 결합되어 섭취가능한 정제(ingestible tablet), 구강정(buccal tablet), 트로키(troches), 캡슐, 엘릭시르(elixir), 현탁액, 시럽, 웨이퍼(wafer) 등의 형태로 이용될 수 있다. 그와 같은 조성물 및 제제는 1% 이상의 식 (I), (II) 또는/및 (III)의 활성 화합물을 포함해야 한다. 조성물 및 제제 대비 백분율(percentage)은 물론 변할 수 있으며 편리하게는 단위 중량의 약 5% 내지 약 80% 사이일 수 있다. 그와 같은 치료적으로 유용한 조성물에서 식 (I), (II) 또는/및 (III)의 화합물과 화합물 (b)의 조합의 양은 적합한 투여량이 얻어질 수 있게 정해진다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물 또는 제제는 식 (I), (II) 또는/및 (III)의 활성 화합물을 약 10mg 내지 6g 포함한다.

[0250] 정제, 트로키, 알약, 캡슐 등은 또한 다음을 포함할 수 있다: 트라가칸 검, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제; 디칼슘 포스페이트와 같은 부형제; 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등과 같은 붕해제; 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제; 및 수크로오스, 락토오스 또는 사카린과 같은 감미제가 첨가될 수 있거나 또는 페퍼민트, 살리실산 메틸(oil of wintergreen), 또는 체리향과 같은 향미제가 첨가될 수 있다. 투여 단위 제형(dosage unit form)이 캡슐일 때, 이는 전술된 종류의 물질 외에, 액체 담체를 포함할 수 있다.

[0251] 다양한 다른 물질들이 코팅으로 존재하거나 또는 투여량 단위의 물리적 형태를 변형시킬 수 있다. 예를 들면, 정제, 알약, 또는 캡슐은 쉘락, 당 또는 양자 모두로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭시르는 활성 화합물, 감미제로서 수크로오스, 보존제로서 메틸파라벤 및 프로필파라벤, 염료 및 체리향 또는 오렌지향과 같은 향미제를 포함할 수 있다. 물론, 임의의 투여 단위 제형을 제조하기 위해 이용되는 물질은 약제학적으로 순수해야하며 실질적으로 사용되는 양에서 무독성이어야 한다. 또한, 활성 화합물은 서방형(sustained release) 제제 및 조성물로 혼합될 수 있다. 예를 들면, 활성 성분이 수지의 방출 특성을 변형시키기 위해 선택적으로 확산 장벽 코팅(diffusion barrier coating)으로 코팅될 수 있는 이온교환 수지에 결합된 서방형 투여 제형이 고려된다.

[0252] 본 발명의 약제학적 조성물은 비경구로 또는 복강 내로 투여될 수 있다. 분산제(disperison)가 글리세롤, 액체, 폴리에틸렌 글리콜, 및 그 혼합물 및 오일에서 제조될 수 있다. 일반적인 보관 및 사용 조건 하에서, 이 제제들은 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 포함한다.

[0253] 주사 용도에 적합한 약제학적 제형은 멸균 수용액(수용성인 경우) 또는 멸균 주사용액 또는 분산제의 즉석 제조를 위한 분산제 및 멸균된 분말을 포함한다. 모든 경우에, 제형은 멸균상태이어야 하며 주사기에서의 용이한 사용(syringability)이 가능한 정도로 유동성이 있어야 한다. 제조 및 보관 조건하에서 안정해야 하며 세균 및 곰팡이와 같은 미생물의 오염 작용에 대비해 보존되어야 한다. 담체는 예를 들면, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들면, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 그들의 적합한 혼합물, 및 식물성 오일을 포함하는 용매 또는 분산매(dispersion medium)일 수 있다. 적합한 유동성은 예를 들면, 레시틴과 같은 코팅의 이용에 의해, 분산제의 경우 원하는 입자 크기의 유지에 의해 및 계면활성제의 이용에 의해 유지되어야 한다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살, 등에 의해 이루어질 수 있다. 다수의 경우에, 등장성 작용제(isotonic agent), 예를 들면, 당 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 보다 바람직할 것이다. 주사용 조성물의 연장된 흡수(prolonged absorption)는 조성물에서 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들면, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용에 의해 이루어질 수 있다.

[0254] 멸균 주사용액은 전술된 다양한 성분들을 필요에 따라 포함하는 적합한 용매에 원하는 양의 활성 화합물을 혼합하고 여과에 의한 멸균(filtered sterilization)을 통해 제조할 수 있다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균된 활성 성분을 기본 분산매 및 전술된 성분들로부터 원하는 성분들을 포함하는 멸균 비히클로 혼합하는 것에 의해 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 선택적으로 추가적인 원하는 성분과 함께 진공 건조, 또는 동결 건조시키는 것이다.

[0255] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, "약제학적으로 허용가능한 담체(pharmaceutically acceptable carrier)"는 본 발명이 속하는 기술분야에서 공지된 모든 용매, 분산매, 코팅, 항균제 및 항진균제, 약제학적 활성 물질을 위한 등장성 작용제 및 흡수 지연제를 포함한다. 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 성분과 조화될 수 없는 경우를 제외하고는, 치료용 조성물에서의 그 이용이 고려된다. 보충적 활성 성분이 또한 조성물로 혼합될 수 있다.

[0256] 투여량 단위 제형 또는 투여 용이 및 균일한 투여량의 제형으로 비경구 조성물을 제조하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에서 사용된 투여량 단위 제형은 치료대상인 포유 동물에 대한 단위 투여량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위들을 의미하며; 각 단위는 원하는 약제학적 담체와 조화되어 원하는 치료 효과를 생성하기 위해 계산

된 소정의(predetermined) 양의 활성 물질을 포함한다. 본 발명의 신규한 투여량 단위 제형의 세부사항들은 (a) 달성하고자 하는 특정한 치료 효과를 위한 활성 물질의 독특한 특성들, 및 (b) 본 명세서에 상세하게 개시된 바와 같이 신체적 건강이 손상된 질병 상태를 갖는 살아있는 대상에서의 질병을 치료하기 위해 그와 같은 활성 물질을 조제하는 기술에 내재된 한계들에 의해 결정되고 이에 직접적으로 의존적이다.

[0257] 주요한 활성 성분은 유효량으로 편리하고 효과적인 투여를 위해 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 전술된 바와 같이 투여량 단위 제형으로 조제된다. 단위 투여량 제형은 예를 들면, 약 10mg 내지 약 6g의 양으로 주요한 활성 화합물을 포함할 수 있다. 비율로 표현하면, 활성 화합물은 일반적으로 담체 1ml 당 약 1 내지 약 750 mg으로 존재한다. 보충적인 활성 성분을 포함하는 조성물의 경우, 투여량은 상기 성분들의 통상적인 투여량 및 투여 방식을 참조하여 결정된다.

[0258] 본 명세서에서 사용된 "환자(patient)" 또는 "대상(subject)"이라는 용어는 온혈 동물, 바람직하게는 예를 들면, 고양이, 개, 말, 소, 돼지, 생쥐, 쥐, 및 인간을 포함하는 영장류와 같은 포유 동물을 의미한다. 바람직한 환자는 인간이다.

[0259] "치료(treat)"라는 용어는 질병 또는 상태와 연관된 통증을 완화하거나, 또는 환자의 질병 또는 상태를 치유 또는 경감시키는 것을 의미한다.

[0260] 본 발명의 화합물은 전술된 종류의 질환을 앓는 환자에게 유효량으로 투여된다. 이 양은 앞서 기재된 치료적 유효량(therapeutically effective amount)와 동등하다.

[0261] 본 발명은 하기의 도면 및 실시예에 의해 더 예시된다.

도면의 간단한 설명

[0262] 도 1: 마우스에서 6 Hz 유도 발작 모델에서 3개의 고정-비 조합에 대한 라모트리긴과 라코사미드 간의 상호작용을 보여주는 이소볼로그램(isobologram). LTG와 LCM에 대한 정중 유효 투여량(median effective dose)(ED50) 값이 각각 X-축과 Y-축에 배치된다. 이 두 개의 ED50 값을 연결하는 직선은 상이한 고정-투여량 비의 연속에 대한 상가작용(additivity)의 이론적 선을 표시한다. 굵은 점은 50% 효과를 생성하는 LTG와 LCM의 비율로 표시된 총 투여량에 대한 실험적으로 유도된 ED50mix(오류 막대(error bar)로 95% 신뢰 한계 표시) 값을 표시한다.

도 2: 발프로에이트와 라코사미드 간의 상호작용(도 1의 설명 참조)

도 3: 카르바마제핀과 라코사미드 간의 상호작용(도 1의 설명 참조)

도 4: 페니토인과 라코사미드 간의 상호작용(도 1의 설명 참조)

도 5: 레베티라세탐과 라코사미드 간의 상호작용(도 1의 설명 참조)

도 6: 토피라메이트와 라코사미드 간의 상호작용(도 1의 설명 참조)

도 7: 가바펜틴과 라코사미드 간의 상호작용(도 1의 설명 참조)

표 1: 마우스에서 6 Hz 발작에 대한 LCM과 통상적인 항간질제(AED)의 효과. 신뢰 한계는 괄호 내에 표시된다.

표 2: 마우스에서 6 Hz 발작에 대한 LCM과 다양한 AED 간의 상호작용의 이소볼로그래프 규명(isobolographic characterization).

표 3: 마우스에서 로다로드(rotarod) 테스트에서 단독으로 주어진 다양한 AED 및 라코사미드와 조합된 다양한 AED의 운동 협응(motor coordination)에 대한 효과. 로타로드 테스트의 결과는 운동 협응 손상을 보이는 동물의 백분율로 표현된다. 각 그룹은 10 마리의 동물로 구성되었다. ED_{50}에서 각 AED 단독의 테스팅의 경우, 각 그룹은 20 마리의 동물로 구성되었다. 통계적 비교를 위해 Fisher의 직접확률 검정법(Fisher's exact test)을 이용했다.

표 4: 마우스에서 6 Hz-유도 발작 모델에서 수득된 항경련제 쌍에 대한 통합된 상호작용 결과의 요약.

표 5: 마우스와 랫트에서 라코사미드의 항경련제 활성 및 최소 독성(minimal toxicity)의 프로파일.

표 6: 마우스와 랫트에서 원형 항경련제(prototype anticonvulsant)의 항경련제 활성과 최소 독성의 프로파일.

MES= 최대 전기충격(maximal electroshock), Sc= 피하(subcutaneous), Met= 메트라졸/화학경련제

(Metrazol/Chemoconvulsant), Bic= 비쿠쿨린/화학경련제(Bicucullin/Chemoconvulsant), Pic= 피크로톡신/화학경련제(Picrotoxin/Chemoconvulsant), AGS = 청각성 발작(audiogenic seizure).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0263] 본 연구의 목적은 이소볼로그래프 분석(isobolographic analysis)을 이용하여 마우스에서 6 Hz 발작 모델에서 LCM과 통상적인 AED(페니토인(PHT), 카르바마제핀(CBZ), 발프로에이트(VPA) 또는 라모트리긴(LTG)) 또는 LCM과 신규한 AED(토피라메이트(TPM), 가바펜틴(GBP) 또는 레베티라세탐(LEV))간의 잠재적인 상호작용을 연구하는 것이었다. Deckers 등(2000)에 따르면, AED 간의 상호작용을 평가하기 위해 이용된 이소볼로그래프 방법이 간질의 동물 모델에서 AED 간의 상승작용(synergy), 상가작용(additivity) 또는 길항작용(antagonism)을 검출하기 위한 최적의 방법으로 간주된다. 그와 같은 조합의 부작용은 로타로드 테스트에서 평가하였다.

[0264] 동물

[0265] 20 내지 28 g 체중의 성체 수컷 CBA 마우스(University Odessa)를 대상으로 실험을 수행하였다. 상기 마우스를 자연적인 명암 주기를 갖는 표준 연구실 조건 하에 사료와 물에 대한 자유로운 접근을 제공하면서 콜로니 케이지(colony cage)에 서 사육하였다. 실험실 조건에 대한 1주의 적응 후에, 동물들을 10마리의 마우스로 구성된 실험군들로 무작위로 배치하였다. 각 마우스는 1회만 이용하였다. 모든 실험은 오전 9시와 오후 4시 사이에 수행하였다. 동물 및 그들의 관리를 포함하는 절차는 현재의 유럽 공동체 규정(European Community regulation)에 따라 수행하였다.

[0266] 약물

[0267] 하기의 AED를 본 연구에서 이용하였다: SCHWARZ Pharma에 의해 기증된 LCM, LTG, VPA, CBZ, PHT, LEV, TPM, GBP. 모든 약물은 0.5% 메틸셀룰로오스에 용해시키고 0.2 ml/20 g 체중의 용량으로 복막내(i.p.) 투여하였다(CBZ, VPA - 테스트 수행 15분 전; LCM, LTG - 테스트 수행 30분 전; LEV, GBP - 테스트 수행 60분 전; PHT, TPM - 테스트 수행 120분 전).

[0268] 매 실험 수행 일에 신선한 약물 용액을 적절하게(ex tempore) 제조하였다. AED의 테스트 전 이 전처리 시간은 문헌으로부터 수득한 그들의 생물학적 활성에 대한 정보에 근거하였다(Barton et al., 2001; Luszczki et al., 2006).

[0269] 6 Hz 발작 테스트

[0270] Grass S48 자극기를 이용한 각막 자극(6Hz, 32 mA, 0.2 ms 장방향파 폭(rectangular pulse width), 3 s 지속)을 통해 "정신운동성 (psychomotor)" 발작을 유도하였다(Barton et al., 2001).

[0271] 약물 투여 시점에, 0.5% 테트라카인 방울을 모든 동물의 눈에 적용하였다. 각막 전극의 배치 전에, 0.9% 식염수 방울을 눈에 넣었다. 동물들을 손으로 제지하고 자극 직후에 풀어주고 인사불성(stun), 코털과 스트라우브-테일(Straub-tail)의 전지 클로누스 단일수축(forelimb clonus twitching)을 특징으로 하는, 발작 활성의 존재 또는 부재에 대해 관찰하였다. 보호는 발작의 부재로 정의하였다(Barton et al., 2001). 대조군(비히클 투여군)에서, 모든 동물들은 발작을 보였다. AED의 보호 효능(protective efficacy)을 6 Hz 발작에 대해 마우스의 50%를 보호하는 능력으로 결정하고 개별적인 정중 유효 투여량(ED50) 값으로 표현하였다. 각각의 ED50 값을 평가하기 위해, AED의 증가되는 투여량을 투여받은 후, 10마리의 마우스로 구성된 4개 이상의 군에 6 Hz 발작을 부하(challenge)하였다. 컴퓨터 프로비트 분석(computer probit analysis)(Litchfield, Wilcoxon, 1949)에 의해 ED50 값(95% 신뢰 한계와 함께)을 계산하고, 뒤이어 평균의 표준 오차(standard errors of mean: SEM)로 변환시켰다.

[0272] 로타로드 테스트

[0273] Dunham and Miya (1957)에 따라 마우스에서 로타로드 테스트에 의해 손상된 운동 기능을 정량하였다. 6 rpm의 일정한 속도로 회전하는 3 cm 직경의 로드를 이용하여 로타로드 테스트를 수행하였다. 이 테스트에서, 급성 신

경 결손(acute neurological deficit)(AED에 의해 생성된 부작용)은 회전하는 로드 상에서 120초 이상 평형을 유지하는 능력의 부재로 나타났다. 이 모델에서 평가된 투여량 비는 항상 1:1 이었다. 비교를 위해, 6 Hz 모델에서 각 AED를 ED50 및 ED50의 50%에서 단독으로 테스트하였다.

[0274] 데이터 분석

[0275] 이소볼로그래프 분석은 동등효과를 갖는(equieffective) 약물 투여량의 비교에 근거하였다. 본 연구에서, 6 Hz 발작 테스트에서 그들의 항경련제 효능에 대해, 약물들 간의 상호작용을 Tallarida(1992); Porreca et al. (1990); Luszczki et al. (2006)에 의해 설명된 절차에 따라 이소볼로그래프에 의해 평가하였다. 조합된 약물의 투여량-반응 곡선으로부터 실험적(EDmix) 및 이론적 상가성(EDadd)을 결정했다(Tallarida et al., 1997). ED50은 6 Hz-유도 발작에 대해 동물의 50%를 보호하는 약물의 투여량으로 정의된다. ED50mix는 50% 보호 효과(protective effect)를 위해 충분한 고정-비 조합으로 투여된, 실험적으로 결정된 두 성분 약물의 혼합물의 총 투여량이다. 반대로, ED50add는 이론적으로 발작에 대해 50% 보호를 제공하는, (상가성의 선(line of additivity)으로부터 계산된) 두 개의 약물의 총 상가적 투여량을 나타낸다. EDmix의 각각의 95% 신뢰 한계는 Litchfield and Wilcoxon (1949)에 따라 계산하고, EDadd의 95% 신뢰 한계는 Tallarida and Murray(1987)에 따라 계산하고, Luszczki, 등(2003)에 의해 상세하게 기재된 절차에 따라 SEM으로 변환시켰다.

[0276] 상호작용의 유형을 추정하기 위해, 6 Hz-유도 발작에서 약물들의 3개의 고정-투여량 비, 1:3, 1:1, 및 3:1을 테스트하였다. 연구된 LCM과 AED 간의 상호작용의 유형을 가시화하기 위해, LCM의 개별적인 투여량(Y-축) 및 AED의 투여량(X-축)을 반영하는 점을 플롯팅하여 이소볼(isobole)을 도시하였다. 6 Hz-유도 발작에 대해 개별적으로 투여된 두 개의 테스트 약물에 대한 ED50 값을 연결하는 직선은 상가작용의 이론적 이소볼(theoretic isobole for additivity)을 나타낸다. 다양한 고정 비의 조합을 반영하는, 실험적으로 결정된 데이터 포인트가 이 선 위에 위치하는 경우, 약물 효과는 상가적이다(상호작용 없음). 데이터 포인트가 상가작용 선보다 상당히 아래에 위치하는 경우, 두 성분 약물들은 상승적으로 상호작용한다. 반대로, 이 데이터 포인트들이 상가적 이소볼보다 위에 위치하는 경우, 길항작용이 인정될 수 있다.

[0277] 또한, 6 Hz-테스트에서 두 개의 AED의 다양한 고정-비 조합에 대한 상호작용 지수(interaction index)를 비 ED50mix/ED50add로 계산하였다. 이 비는 이소볼로그래프 분석에서 두 개의 AED 간의 상호작용의 강도의 적절한 표현자로 사료된다(Luszczki et al., 2003; Berenbaum, 1989; Tallarida et al., 1999; Tallarida, 2001 , 2002). 상기 지수가 0.7보다 작으면, 이는 상승적 효과를 나타낸다. 상기 지수가 1.3보다 크면, 이는 길항적(antagonistic) 효과를 나타내고, 상기 지수가 이 값들 사이이면, 이는 순전히 상가적인 상호작용을 나타낸다(Luszczki et al., 2003; Kerry et al., 1975; Bourgeois, Wad, 1984, 1988; Bourgeois, 1988).

[0278] 보호 지수(protective index: PI)는 로타로드 테스트에서 수득된 주어진 TD50을 6 Hz 발작 테스트에서 결정된 개별적인 ED50에 의해 나누는 것에 의해 계산될 수 있다. PI는 AED 투여량과 진정성, 실조성, 또는 다른 신경독성 부작용을 발휘하는 AED의 투여량 간의 안정성의 만족할만한 최저 한도(margin)로 간주된다(Loscher, W., Nolting, B., The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. IV. Protective indices, Epilepsy Res (1991), 9:1-10).

[0279] 유익 지수 BI(benefit index)는 이소볼로그래프 분석으로부터 직접 수득된, 개별적인 고정-비 조합의 PI_{mix}와 PI_{add}의 비로 정의된다. PI_{mix}는 실험적으로 결정된 보호 지수이고, PI_{add}는 6 Hz 발작 테스트와 로타로드 테스트에서 상가작용의 선으로부터 이론적으로 계산된 보호 지수이다. 유익 지수 BI는 다양한 고정비 조합으로 적용된 두 약물의 조합의 우위를 명확하게 추정한다. 또한, 유익 지수 BI는 그 값이 1.3보다 크면, 임상에서 개별적인 AED를 조합할 근거를 제공하며, 0.7보다 작은 유익 지수 BI는 AED의 불리한 조합을 나타낸다(Luszczki JJ, Borowicz KK, Swiader M, Czuczwar SJ, Interactions between oxcarbazepine and conventional antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice: an isobolographic analysis, Epilepsia (2003), 44:489-99).

[0280] 결과

[0281] 1. 마우스에서 6 Hz-유도 발작에 대한 AED 항경련 효과.

[0282] 모든 연구된 AED(LCM, LTG, VPA, CBZ, PHT, LEV, TPM, GBP)는 마우스에서 6 Hz 발작에 대해 투여량-의존적 항

경련 효과를 생성했다. 단독으로 주어진 약물에 대한 ED50 값이 표 1에 표시된다. 상기 약물들 중에서, 라코사미드가 가장 높은 효능(즉, 최저 ED50)을 보였다.

[0283] 2. 6 Hz-발작 모델에서 LCM과 다수의 AED 간의 상호작용의 이소볼로그래프 분석.

[0284] 각 AED에 대해 개별적으로 결정된 ED50 값에 근거하여, 3개의 고정-비(1:3, 1:1 및 3:1)에 대해 약물 혼합물의 이론적인 상가적 ED50(ED50add 값)을 계산하였다. 그 후, 6 Hz 발작 테스트에서 동일한 고정-비 조합에 대해 실험적 ED50mix 값을 계산하였다(표 2). 이소볼로그래프 분석은 모든 고정-비 조합에서 LCM+PHT (도 4)와 LCM+VPA(도 2) 간의 상가적 상호작용을 보여주었다(ED50mix가 ED50add보다 약간만 더 작기 때문에, 유의성 없는 상승적 효과(non-significant synergistic effect)임). LCM과 LTG(도 1), TPM(도 6)과 GBP(도 7)의 조합은 고 투여량의 LCM과 조합된 저 투여량의 테스트 AED의 경우(즉, 1:3의 고정비), 상가적 상호작용을 발휘했다. 1:1 비에 대해, LCM과 각각의 LTG, TPM 또는 GBP 간에 상승적 효과를 관찰했다. 마찬가지로, 저 투여량의 LCM과 조합된, 고 투여량의 각각의 LTG, TPM 또는 GBP에 대해(즉, 3:1의 고정비; 표 2) 상승적 상호작용을 관찰했다. LCM+CBZ(도 3)과 LCM+LEV(도 5)간의 상호 작용은 모든 비에 대해 상승적이었으며(표 2), 이 조합에 대한 상승작용 지수는 0.7보다 더 낮기 때문이다(표 2).

[0285] 3. 로타로드 테스트

[0286] 상세한 결과가 표 3에 표시된다. 1:1의 투여량 비로 다른 AED와 함께 동시-투여된 LCM은 마우스에서 운동 성능의 유의성 있는 손상을 초래하지 않았다.

[0287] 표 4는 6 Hz-유도 발작 테스트에 대해, 7개의 약물 쌍들에서 관찰된 상호작용의 유형을 요약한다.

[0288] 검토

[0289] 이 연구는 LCM이 10.1 mg/kg의 ED50으로 6 Hz 정신운동성 발작으로부터 마우스를 완전하게 보호했다는 것을 보여주었다. 이 투여량은 NINDS의 항경련제 스크리닝 프로그램에서 결정된 ED50(9.9 mg/kg)과 잘 일치하나, 마우스와 랫트에서 최대 전기충격성 발작(maximal electroshock seizure)의 보호를 위해 요구되는 ED50보다 2-3배 더 높다(Stoehr et al., submitted). 또한, 다양한 AED(LTG, CBZ, PHT, TPM, GBP; 표 1)의 항발작 효과가 다른 연구에서 수득된 MES 테스트에서 발작의 억제를 위해 필요한 투여량보다 유의성 있게 더 높은 투여량에서 일어났다. 전반적으로, 본 발명자들의 데이터는 Barton 등(2001)에 의해 보고된 데이터와 일치했다. 라코사미드는 다른 테스트된 AED와 비교할 때, 이 모델에서 가장 높은 효능을 갖는 약물이다. 소디움 채널 조절제인 페니토인, 라모트리긴 및 카르바마제핀과 대조적으로, 라코사미드는 약리적 투여량(pharmacological dose)에서 로타로드 실행능력을 손상시키지 않았다.

[0290] 6Hz 테스트는 예를 들면, 다양한 다른 모델에서 비활성임에도 불구하고, 이 모델에서 LEV가 완전한 보호를 제공한다는 관찰 때문에, 치료 내성 발작을 위한 모델로 간주된다(Gower et al., 1993; Klitgaard et al., 1998; Loscher, Honack, 1993; Patsalos, 2004). 본 발명자들의 데이터는 MES와 6 Hz 발작 모델의 약리적 프로파일의 차이를 확인한다. Barton 등(2001)은 조기 발현 유전자(immediate early gene) c-Fos를 발작 유도 신경 활성화의 마커로서 이용하고 6 Hz 유도 발작은 최대 전기충격 또는 PTZ 유도 발작 후에 관찰된 것과 명확하게 상이한 신경 활성화의 패턴을 초래한다는 것을 보여주었다. Duncan and Kohn(2004)은 2-데옥시 글루코오스 기법을 이용하여, 이 특정한 신경 활성화의 패턴은 라코사미드에 의해 약화되나, 상기 약물은 기본 패턴(basal pattern)에 대해 효과를 갖지 않는다는 것을 보여주었다.

[0291] 이소볼로그래프 분석은 모든 조사된 고정비에 대해 LCM은 LEV 및 CBZ와 상승적으로 작용한다는 것을 보여주었다. LCM과 (1:1 및 3:1의 고정비로) 조합된 LTG, TPM 및 GBP는 유사하게 상승적 상호작용과 연관되었고 1:3의 고정비에서 상승적 상호작용에 대한 경향을 보였다(도 1, 도 6 및 도 7). 추가적으로, LCM과 VPA 또는 PHT 간의 상호작용은 6 Hz-유도 발작에 대한 보호에 대해 상가적이라는 것을 확인했다(도 2, 도 4).

[0292] 연구된 약물 조합 중 어느 것도 인프라-상가성(infraadditive) 효과(항발작 효능에 대한 약물들 간의 길항작용)나 독성의 강화를 보이지 않았다. 항발작 활성의 강화가 있는 어떤 경우에도, 급성 신경독성의 강화는 없었다. 물론, 이는 그 결과가 안정성의 개선된 최저 한도이기 때문에, 임의의 약물 조합에 대한 바람직한 상호작용

이다.

[0293] 일반적으로 저 투여량의 라코사미드와 고 투여량의 또 다른 AED의 조합은 보다 높은 수준의 상승작용을 생성했고, 그 반대의 경우도 동일했다(vice versa)는 것이 흥미롭게 주목된다. 상기 사항 및 라코사미드가 다른 모든 테스트된 AED와 적어도 상가적으로 작용했다는 사실은 라코사미드가 치료 내성 발작의 치료법을 위한 이상적인 부가 약물(add-on drug)로 작용하게 한다.

[0294] 본 발명자들은 LCM과 다른 AED 간에 관찰된 상이한 유형의 상호작용에 내재된 일부 메카니즘을 제안할 수 있다. 무엇보다도, AED의 혈장 수준은 결정되지 않았지만, 상가적 또는 상승적 효과의 이유로서 약동학적 효과를 배제할 수 있다. LCM은 다양한 약물 대사 효소를 억제하거나 또는 유도하지 않고, 또한 그들 중 어느 것에 의해서도 유의성 있는 정도까지 대사되지 않는다. 추가적으로, 임상적 집단 약동학적 분석(clinical population pharmacokinetic analysis)은 AED의 혈장 수준에 대한 LCM의 효과 또는 그 반대에 대한 증거를 제공하지 않았다. 따라서, 본 연구에서 확인된 상호작용은 순전히 약역학적 속성(pharmacodynamic nature)이다.

[0295] LCM과 테스트된 AED 간의 상승적 또는 상가적 상호작용의 속성에 내재된 작용 메카니즘은 알려져 있지 않다. Deckers 등(2000)에 따르면, 상승적 상호작용은 상이한 작용 메카니즘을 갖는 약물들 간에 가능하고, 상가작용은 유사한 메카니즘을 공유하는 약물들 간에 기대될 수 있다.

[0296] 로타로드 테스트에서 유해한 활성의 분석으로부터, 6 Hz 발작 테스트에서 명백한 상승작용 또는 상가작용을 보이는 조합이 마우스에서 운동 협응의 손상과 연관되지 않았다는 것이 주장될 수 있다.

[0297] AED 간의 상호작용의 종류의 최종 결과를 위해 투여량 비가 중요할 수 있다는 것이 강조되어야 한다. 일부 투여량 비에서, 상호작용은 단순히 상가적이나(예를 들면, LCM+GBP, 1:3), 다른 투여량 비에서는 이론적으로 상승적이라는 것이 본 결과로부터 명백하다. 다른 연구로부터의 결과도 이 문제를 지적한다(Gordon et al., 1993; Borowicz et al., 2000). 예를 들면, 마우스에서 MES 테스트를 이용하는 것에 의해 Borowicz 등(2002)은 CBZ와 조합된 GBP가 1:1의 투여량 비에서 상가적 상호작용을 보이나, 다수의 다른 약물들에 대해서는 매우 유의성 있는 상승적 상호작용을 보인다는 것을 관찰했다. 이 관점으로부터, 간질 환자에 약물 조합을 투여할 때, 임상의사들은 이를 고려해야 한다.

[0298] 이론적으로, 항경련 작용에 대해서는 상가작용만을 보이나, 최소 부작용(minimal adverse effect)에 대해서는 그렇지 않은 약물 조합도 임상적 관점에서 중요하고(Luszczki et al., 2003), 이는 저 투여량의 조합이 감소된 부작용을 가지면서 동일한 항발작 효과를 제공할 수 있기 때문이다.

[0299] 간질성 발작의 예방, 경감 및/또는 치료에서 식 (I), (II) 및/또는 (III)의 화합물은 식 (I), (II) 및/또는 (III)의 화합물과 상이한 AED와 함께 상승적 효과를 보인다는 결론에 도달했다.

표 1

[0300]

약물	ED50 (mg/kg i.p.)
LCM	10.1 (4.5 – 19.8)
LTG	85.0 (48.0 – 145.2)
VPA	132.0 (78.7 – 205.6)
CBZ	48.1 (27.4 – 81.5)
PHT	67.0 (39.6 – 111.6)
LEV	22.8 (9.97 – 48.74)
TPM	271,7 (143.0 – 493.0)
GBP	224.0 (108.0 – 428.0)

표 2

약물 조합	F	ED_{50add} ± SEM	ED_{50mix} ± SEM	(α)
LTG + LCM	1 : 3	28.8 ± 7.9	21.9 ±7.0	0.76
	1 : 1	47.5 ±12.4	32.3 ±8.9	0.68
	3 : 1	66.2 ± 17.0	24.7 ±8.6	0.37
VPA + LCM	1 : 3	40.5 ±9.7	35.4 ±13.1	0.87
	1 : 1	71.0 ±16.1	53.7 ±19.3	0.76
	3 : 1	101.5 ±22.4	79.6 ±22.5	0.78
CBZ + LCM	1 : 3	19.6 ±5.6	13.3 ±3.7	0.68
	1 : 1	29.1 ±7.8	16.2 ±6.5	0.56
	3 : 1	38.6 ±10.0	19.3 ±7.8	0.50
PHT + LCM	1 : 3	24.3 ±6.5	21.2 ±7.9	0.87
	1 : 1	38.5 ±9.7	34.2 ±14.3	0.89
	3 : 1	52.8 ±12.8	41.4 ±11.7	0.78
LEV + LCM	1 : 3	13.2 ±4.4	9.2 ±3.0	0.69
	1 : 1	16.4 ±5.5	10.5 ±3.7	0.64
	3 : 1	19.6 ±6.6	10.4 ±2.9	0.53
TPM + LCM	1 : 3	75.5 ±21.2	57.7 ±18.7	0.76
	1 : 1	140.9 ±38.9	94.4 ±28.9	0.67
	3 : 1	206.3 ±56.7	93.7 ±25.8	0.45
GBP + LCM	1 : 3	63.6 ±19.2	51.8 ±14.5	0.82
	1 : 1	117.1 ±35.0	74.8 ±26.5	0.64
	3 : 1	170.6 ±50.9	90.4 ±25.0	0.53

[0301]

표 3

치료제 **(mg/kg i.p.)**	손상된 마우스 **(%)**
LCM (5.0) LCM (10)	0 20
LTG (42.5) LTG (85) LCM (5.0) + LTG (42.5)	40 95 50
CBZ (24.0) CBZ (48) LCM (5.0) + CBZ (24.0)	20 50 20
VPA (66.0) VPA (132) LCM (5.0) + VPA (66.0)	0 25 10
PHT (33.0) PHT (67) LCM (5.0) + PHT (33.0)	30 50 20
LEV (11.4) LEV (23) LCM (5.0) + LEV (11.4)	0 0 0
TPM (133.9) TPM (272) LCM (5.0) + TPM (133.9)	0 35 0
GBP (112.0) GBP (224) LCM (5.0) + GBP (112.0)	10 35 20

[0302]

표 4

[0303]

	1 : 3	1 : 1	3 : 1
LTG + LCM	상승 작용 경향	상승 작용 (synergism)	상승 작용
VPA + LCM	상가 작용 (additivity)	상승 작용 경향	상승 작용 경향
CBZ + LCM	상승 작용	상승 작용	상승 작용
PHT + LCM	상가 작용	상가 작용	상승 작용 경향
LEV + LCM	상승 작용	상승 작용	상승 작용
TPM + LCM	상승 작용 경향	상승 작용	상승 작용
GBP + LCM	상가 작용	상승 작용	상승 작용

표 5

[0304]

종, 경로	테스트	테스트 시간 (시)	ED50 (mg/kg)	95% C.I.	P.I.[a]
마우스, i.p.	Rotorod	.25	26.8[b]	25.5-28.0	--
	Frings AGS	.5	0.63	0.37-0.99	43[c]
	MES	.5	4.46	3.72-5.46	6.0
	sc Met	.25	>25		<1
	sc Bic	1	>50		<0.5
	sc Pic	1	>30		<0.9
랫트, p.o.	MMI[d]	--[e]	>500[b]		--
	MES	.5	3.90	2.58-6.20	>128
	sc Met	.5	>250		

[a] Protective Index = TD50/ED50
[b] 정중 독성량(median toxic dose)(TD50)
[c] CF#1 마우스에서 수득된 TD50과 Frings 마우스에서 수득된 ED50으로 계산된 P.I.
[d] 최소 운동 장애(minimal motor impairment)
[e] 1/4 시간부터 24시간까지 테스트됨

표 6

마우스와 랫트에서 원형 항경련제의 항경련 활성 및 최소 독성 프로파일

물질	마우스, i.p. TD50 또는 ED50 (mg/kg) 및 P.I.a						랫트, p.o. TD50 또는 ED50 (mg/kg) 및 P.I.a		
	TD50	MES	sc Mel	sc Bic	sc Ptc	AGS	TD50	MES	sc Mel
발프로산	493 (412-571)	287 (237-359) P.I. 1.7	209 (176-249) P.I. 2.3	437 (369-563) P.I. 1.1	311 (203-438) P.I. 1.6	155 (110-216) P.I. 3.1	859 (719-1148)	395 (332-441) P.I. 2.2	620 (469-985) P.I. 1.4
펠바메이트	816 (590-1024)	50.1 (35.8-61.7) P.I. 16	148 (121-171) P.I. 5.5	>300	156 (122-202) P.I. 5.2	10.0 (8.19-12.0) P.I. 82	>3000	47.8 (41.0-57.3) P.I. >63	238 (132-549) P.I. >13
페니토인	42.8 (36.4-47.5)	6.48 (5.65-7.24) P.I. 6.6	>50	>60	>60	3.88 (2.67-5.50) P.I. 11	>500	23.2 (21.4-25.4) P.I. >22	>250
라모트리긴	48.0 (38.7-57.7)	7.2 (6.1-8.45) P.I. 6.7	>60	>50	>50	2.39 (1.62-3.38) P.I. 20	325 (259-419)	3.21 (2.6-3.69) P.I. 101	>250
카르바마제핀	47.8 (39.2-59.2)	9.85 (8.77-10.7) P.I. 4.9	>50	>60	28.9 (23.9-41.6) P.I. 1.7	11.2 (7.73-16.2) P.I. 4.3	361 (319-402)	3.57 (2.41-4.72) P.I. 101	>250
가바펜틴	>500	78.2 (46.6-127) P.I. >6.4	47.5 (17.9-86.2) P.I. >11	>500	>500	91.1 (61.8-129) P.I. >5.5	52.4 (35.2-76.2)	9.13 (4.83-14.4) P.I. 5.7	>100
에토숙시미드	323 (279-379)	>350	128 (101-163) P.I. 2.5	365 (284-483) P.I. 0.9	211 (170-266) P.I. 1.53	328 (263-407) P.I. 1.0	>500	>250	204.2 (160-264) P.I. >2.5
클로나제팜	0.27 (0.14-0.43)	23.8 (16.4-31.7) P.I. 0.01	0.017 (0.012-0.025) P.I. 16	0.008 (0.005-0.012) P.I. 34	0.05 (0.03-0.07) P.I. 5.4	0.10 (0.09-0.11) P.I. 2.7	1.99 (1.71-2.32)	2.41 (1.95-2.81) P.I. 0.8	0.77 (0.26-1.52) P.I. 2.6

( ) 95% 신뢰구간
[a] Prolective Index = TD50/ED50

[0305]

[0306] 참조문헌

[0307] Barton, M.E., Klein, B.D., Wolf, H.H., White, H.S, Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy, Epilepsy Res., 47 (2001), pp. 217-227.

[0308] Berenbaum, M. C., What is synergy? Pharmacol Rev, 41 (1989), pp. 93-141. Bialer, M., Johannessen, S.I., Kupferberg, HJ. , Levy, R.H., Loiseau, P., Perucca, E., Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fifth Eilat Conference (EILAT V), Epilepsy Research, 43 (2001), pp. 11-58.

[0309] Bialer, M., Johannessen, S.I., Kupferberg, HJ. , Levy, R.H., Loiseau, P., Perucca, E., Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT Vl), Epilepsy Research, 51 (2002), pp. 31- 71.

[0310] Bialer, M., Johannessen, S.I., Kupferberg, HJ., Levy, R.H., Perucca, E., Torbjorn, T., Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII), Epilepsy Research, 61 (2004), pp. 1-48.

[0311] Borowicz, K.K., Kleinrok, Z., Czuczwar, S.J., The AMPA/kainate receptor antagonist, LY 300164, increases the anticonvulsant effects of diazepam, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol (2000), 361:629-35.

[0312] Borowicz, K.K., Swiader, M., Luszczki, J., Czuczwar, S.J., Effect of gabapentin on the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs against electroconvulsions in mice: an isobolographic analysis, Epilepsia, 43(2002), pp. 956-963.

[0313] Bourgeois, B.F.D., Anticonvulsant potency and neurotoxicity of valproate alone and in combination with carbamazepine and phenobarbital, Clin Neuropharmacol (1988), 11 :348-59.

[0314] Bourgeois, B.F.D., Wad, N., Combined administration of carbamazepine and phenobarbital: effect on anticonvulsant activity and neurotoxicity, Epilepsia (1988), 29:482-7.

[0315] Brodie, M.J., Do we need any more new antiepileptic drugs? Epilepsy Res, 45 (2001), 3-6.

[0316] Deckers, C. L. P., Czuczwar, S.J., Hekster, YA1 et al., Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed, Epilepsia, 41 (2000), pp. 1364-1374.

[0317] Dunham, N.W., Miya, T.S., A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice, J. Am. Pharm. Assoc. 46 (1957), pp. 208-209.

[0318] Gower, A.J., Noyer, M., Verloes, R., et al., Ucb L059, a novel anticonvulsant drug: pharmacological profile in animals, Eur J Pharmacol 222 (1992), pp. 193-203; Erratum published in: Eur J Pharmacol (1993), 230:389.

[0319] Hovinga, C.A., Erlosamide Schwarz Pharma, IDrugs 6 (Suppl. 5, 2003).

[0320] Kerry, D.W., Hamilton-Miller, J.M.T., Brumfitt, W., Trimethoprim and rifampicin: in vitro activities separately and in combination, J Antimicrob Chemother (1975), 1:417-27.

[0321] Klitgaard, H., Matagne, A., Gobert, J., et al., Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy, Eur J Pharmacol, 353 (1998), pp. 191-206.

[0322] Kramer, G., The limitations of antiepileptic drug monotherapy. Epilepsia, 38 (Suppl. 5, 1997), S9-S13.

[0323] Litchfield, J.T., Wilcoxon, F., A simplified method of evaluating dose-effect experiments, J. Pharmacol Exp Ther 96 (1949), pp. 99-113.

[0324] Loiseau, P., DO we need novel anti-epileptic drugs? Br. J. Clin. Pract, 42 (1988) 2-3.

[0325] Loscher, W., Honack, D., Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats, Eur J Pharmacol, 232 (1993), pp. 147-158.

[0326] Loscher, W., Nolting, B., The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. IV. Protective indices, Epilepsy Res (1991), 9:1-10

[0327] Luszczki, J.J., Andres, M.M., Czuczwar, P., Cioczek-Czuczwar, A., Ratnaraj, N., Patsalos, P.N. and Czuczwar SJ., Pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of interactions between Levetiracetam and numerous antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock seizure model: an isobolographical analysis, Epilepsia, 47 (2006), pp. 10-20.

[0328] Luszczki, J.J., Czuczwar, M., Kis, J., Krysa, J., Pasztelan, L1 Swiader, M. and Czuczwar, S.J., Interactions of lamotrigine with topiramate and first-generation antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice: an isobolographic analysis, Epilepsia, 44 (8), (2003) pp. 1003-1013.

[0329] Luszczki J.J, Borowicz KK, Swiader M, Czuczwar SJ, Interactions between oxcarbazepine and conventional antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice: an isobolographic analysis, Epilepsia (2003), 44:489-99

[0330] Luszczki, J.J., Czuczwar, S.J., Isobolographic and subthreshold methods in the detection of interactions between oxcarbazepine and conventional antiepileptics - a comparative study, Epilepsy

Res., 56 (2003), pp. 27-42.

[0331] Patsalos, P.N., Levetiracetam: pharmacology and therapeutics in the treatment of epilepsy and other neurological conditions, Rev Contemp Pharmacother, 13 (2004), pp. 1-168.

[0332] Porreca, F., Jiang, Q., Tallarida, R.J., Modulation of morphine antinociception by peripheral [Leu5] enkephalin: a synergistic interaction, Eur J Pharmacol, 179 (1990), pp. 463-468.

[0333] Sander, J.W.A.S. and Shorvon, S. D., Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review, J. Neurol. Neurosurg. Phychiat., 50 (1987) 829-839.

[0334] Schmidt, D. and Morselli, P.L. (Eds.), Intractable Epilepsy: Experimental and Clinical Aspects, Raven Press, New York, NY (1986).

[0335] Tallarida, R.J., Statistical analysis of drug combinations for synergism, Pain (1992), 49:93-7.

[0336] Tallarida, R.J., Stone, D.J., McCary, J. D., et al., Response surface analysis of synergism between morphine and clonidine, J Pharmacol Exp Ther (1999), 289:8-13.

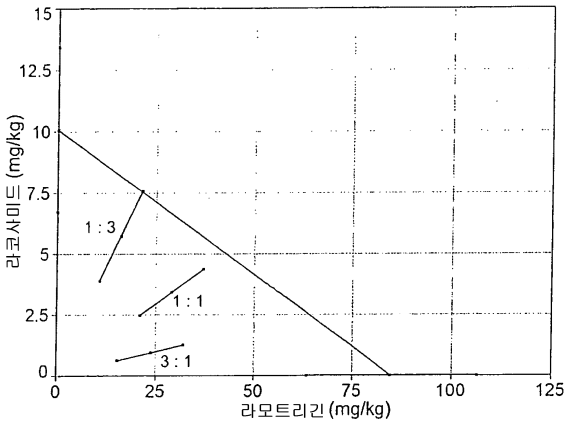
[0337] Tallarida, R.J., Stone, D.J., Raffa, R.B., Efficient designs for studying synergistic drug combinations, Life Sci (1997), 61 :PL417-25.

[0338] Tallarida, R.J., The interaction index: a measure of drug synergism, Pain (2002), 98:163-8.

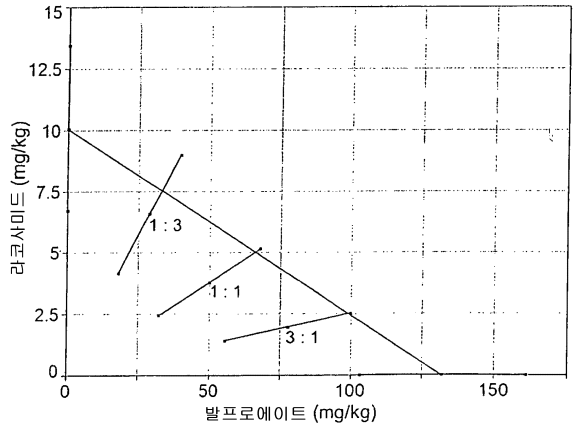
[0339] Warner, T., Patsalos, P.N., Prevett, M., et al., Lamotrigine-induced carbamazepine toxicity: an interaction with carbamazepine-10,11-epoxide, Epilepsy Res (1992), 11 :147-50.

도면

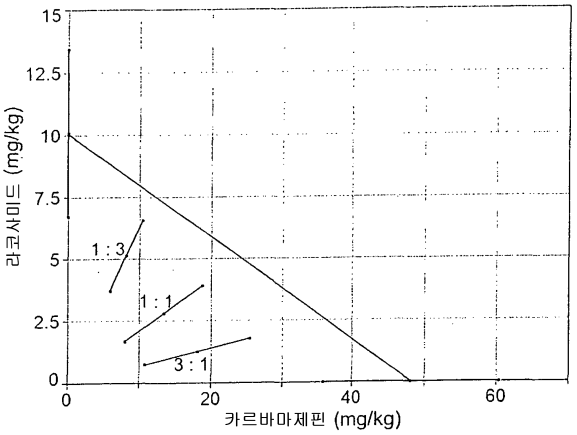
도면1



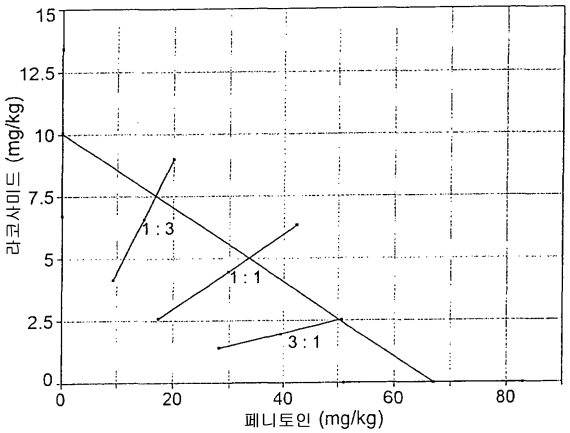
도면2


15
12.5
10
7.5
5
2.5
0
라코사미드 (mg/kg)
1 : 3
1 : 1
3 : 1
0
50
100
150
발프로에이트 (mg/kg)

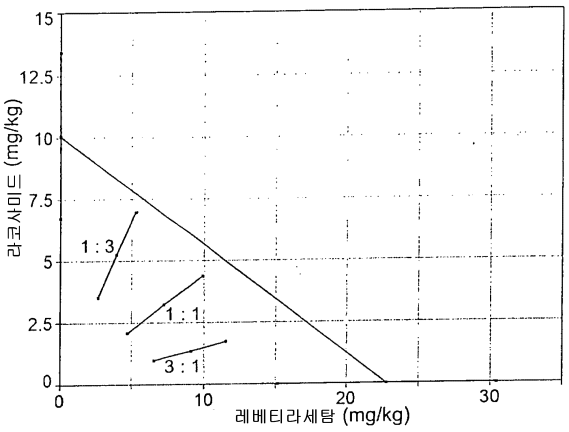
도면3


15
12.5
10
7.5
5
2.5
0
라코사미드 (mg/kg)
1 : 3
1 : 1
3 : 1
0
20
40
60
카르바마제핀 (mg/kg)

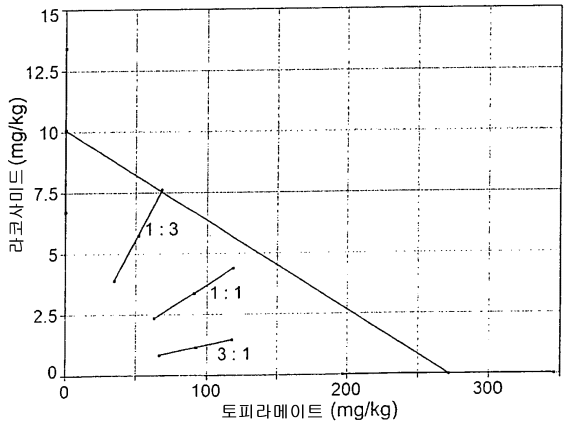
도면4


15
12.5
10
7.5
5
2.5
0
라코사미드 (mg/kg)
1 : 3
1 : 1
3 : 1
0
20
40
60
80
페니토인 (mg/kg)

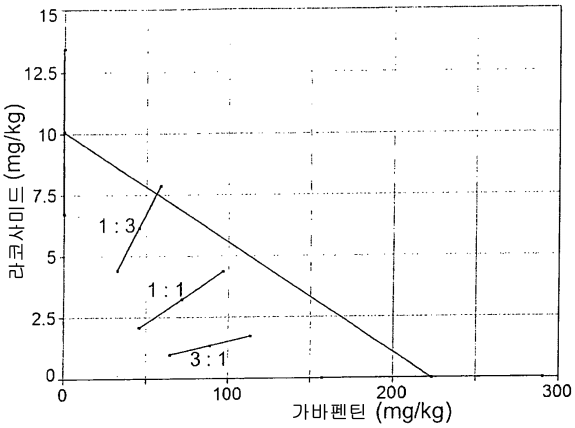
도면5


15
12.5
10
7.5
5
2.5
0
라코사미드 (mg/kg)
1 : 3
1 : 1
3 : 1
0
10
20
30
레베티라세탐 (mg/kg)

도면6


15
12.5
10
7.5
5
2.5
0
라코사미드 (mg/kg)
1 : 3
1 : 1
3 : 1
0
100
200
300
토피라메이트 (mg/kg)

도면7


15
12.5
10
7.5
5
2.5
0
라코사미드 (mg/kg)
1 : 3
1 : 1
3 : 1
0
100
200
300
가바펜틴 (mg/kg)