



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 213/81 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0026845
(43) 공개일자 2007년03월08일

(21) 출원번호 10-2007-7001611

(22) 출원일자 2007년01월23일

심사청구일자 2007년01월23일

번역문 제출일자 2007년01월23일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2005/002214

(87) 국제공개번호 WO 2006/011050

국제출원일자 2005년07월12일

국제공개일자 2006년02월02일

(30) 우선권주장 0416524.7 2004년07월23일 영국(GB)
60/646,077 2005년01월21일 미국(US)

(71) 출원인 화이자 인코포레이티드
미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235

(72) 발명자 레인 샤롯데 엘리스 루이스
영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 램스게이트 로드 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트
머우 그래햄 니켈
영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 램스게이트 로드 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트
로손 데이빗 제임스
영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 램스게이트 로드 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트
톰슨 리사 로즈마리
영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 램스게이트 로드 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트

(74) 대리인 김창세

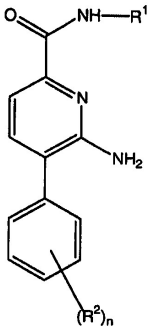
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 피리딘 유도체

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 용매화물, 이들의 제조 방법, 이들의 제조에 사용되는 중간체, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 통증의 치료를 위한 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다.

화학식 I

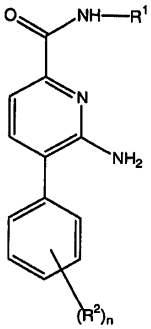


특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

화학식 I



상기 식 중,

R^1 은 Het^1 , Het^2 또는 (C_3-C_7) 시클로알킬로 임의 치환된 (C_1-C_6) 알킬이고, 여기서, 상기 Het^1 , Het^2 및 (C_3-C_7) 시클로알킬은 고리 탄소 원자 상에서 (C_1-C_4) 알킬, (C_1-C_4) 알콕시 및 할로 (C_1-C_4) 알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환되며;

각 R^2 는 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도로부터 선택되며;

n 은 1, 2 또는 3이고;

Het^1 은 질소, 산소 및 황으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 헤테로원자 고리 원을 포함하는 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭기이며, 상기 고리 질소 원자는 임의로 (C_1-C_4) 알킬 치환체를 함유하고, 상기 고리 황 원자는 임의로 1개 또는 2개의 산소 원자를 함유하며;

Het^2 는 (a) 1개 내지 4개의 질소 원자를 포함하거나, 또는 (b) 1개의 산소 원자 또는 1개의 황 원자와 0, 1 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴기이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 각 R^2 가 클로로인 화합물.

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, n이 3인 화합물.

청구항 4.

제 3 항에 있어서, R²기가 페닐 고리 상의 2번, 3번 및 5번 위치에 존재하는 화합물.

청구항 5.

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 피페리디닐, 이미다졸릴, 모르폴리닐, 피페라지닐 또는 피롤리디닐로 임의 치환된 (C₁-C₆)알킬인 화합물.

청구항 6.

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 메틸인 화합물.

청구항 7.

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 포함하는 약학 조성물.

청구항 8.

약제로서의 사용을 위한 제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 9.

Na_v1.8 채널 조절제가 지시하는 질병 또는 질환의 치료용 약제의 제조를 위한 제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 또는 제 7 항에 기재된 조성물의 용도.

청구항 10.

통증, 급성 통증, 만성 통증, 염증성 통증, 신경병증성 통증, 복강 통증, 침해성 통증, 다발성 경화증, 신경퇴행성 질환, 과민성 장 증후군, 골관절염, 류마티스 관절염, 신경병리학적 장애, 기능성 장 장애, 염증성 장 질병, 월경 불순과 관련된 통증, 골반 통증, 방광염, 췌장염, 편두통, 군발성 및 긴장성 두통, 당뇨병성 신경병증, 좌골 신경통, 섬유근육통 및 작열통으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병 또는 질환의 치료용 약제의 제조를 위한 제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 또는 제 7 항에 기재된 조성물의 용도.

청구항 11.

제 10 항에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 통증, 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증, 말초 신경병증성 통증 및 골관절염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 12.

인간을 비롯한 포유동물에서 $Na_{v1.8}$ 채널 조절제가 지시하는 질병 또는 질환의 치료 방법으로서, 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물에게 제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 또는 제 7 항에 기재된 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 13.

통증, 급성 통증, 만성 통증, 염증성 통증, 신경병증성 통증, 복강 통증, 침해성 통증, 다발성 경화증, 신경퇴행성 질환, 과민성 장 증후군, 골관절염, 류마티스 관절염, 신경병리학적 장애, 기능성 장 장애, 염증성 장 질병, 월경 불순과 관련된 통증, 골반 통증, 방광염, 췌장염, 편두통, 군발성 및 긴장성 두통, 당뇨병성 신경병증, 좌골 신경통, 섬유근육통 및 작열통으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질병 또는 질환의 치료 방법으로서, 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물에게 제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 또는 제 7 항에 기재된 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 14.

제 13 항에 있어서, 상기 질병 또는 질환이 통증, 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증, 말초 신경병증성 통증 및 골관절염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 15.

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물과 다른 약리학적 활성제의 조합물.

명세서

기술분야

본 발명은 피리딘 유도체에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 6-아미노-2-아미노카르보닐-5-페닐-피리딘 유도체 및 이러한 유도체의 제조 방법, 이러한 유도체의 제조에서 사용되는 중간체, 이러한 유도체를 포함하는 조성물 및 이러한 유도체의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 피리딘 유도체는 나트륨 채널 조절제로, 다수의 치료적 용도를 가지는데, 특히 통증의 치료에 사용된다.

보다 구체적으로, 본 발명의 피리딘 유도체는 선택적인 $Na_{v1.8}$ 조절제이다. 이들은 테트로도톡신-민감성 나트륨 채널 (TTX-S)에 비해 $Na_{v1.8}$ 채널에 대해 보다 큰 친화도를 나타낸다. 바람직한 본 발명의 피리딘 유도체는 테트로도톡신-민감성 나트륨 채널과 비교하여 $Na_{v1.8}$ 채널에 대해 5배 이상의 선택성을 나타낸다.

배경기술

$Na_{v1.8}$ 채널은 전압 개폐 나트륨 채널로서, 유해 자극을 변환시키는 일을 담당하는 감각 뉴런인 유해감수기(nociceptor)로서 표현된다. 랫트 채널 및 인간 채널은 각각 1996년과 1998년에 클로닝되었다 (Nature 379 (1996), pp. 257-262; Pain

1998 Nov;78(2):107-14). $Na_{v1.8}$ 채널은 이전에 SNS (감각 뉴런 특이성) 및 PN3 (말초 신경 제3형)으로서 공지되었다. $Na_{v1.8}$ 채널은 복어 독소인 테트로도톡신의 블로킹 효과에 대한 저항성을 나타낸다는 점에서 전형적인 채널은 아니며, 이는 느린 전압 개폐 및 척수 후근 신경절 뉴런(dorsal root ganglion neurone)으로부터 기록된 테트로도톡신-저항성(TTX-R) 나트륨 전류 때문인 것으로 생각된다. $Na_{v1.8}$ 채널에 대해 가장 근접한 분자 구조는 심장의 나트륨 채널인 $Na_{v1.5}$ 채널인데, 이는 약 60% 상동성을 가진다. $Na_{v1.8}$ 채널은 척수 후근 신경절(DRG)의 '소세포'에서 매우 높게 분포한다. 이들은 추정 다형 유해감수기, 또는 유해 감지기인 C- 및 A-델타 세포인 것으로 생각된다. 통상의 조건 하에서, $Na_{v1.8}$ 채널은 DRG 뉴런의 하위 군집 이외의 장소에서 나타난다. $Na_{v1.8}$ 채널은 DRG 감각 과정 및 신경 손상에 기인한 과다흥분성(hyperexcitability)에 연유하는 것으로 생각된다. $Na_{v1.8}$ 채널의 억제 조절은 유해감수기의 흥분성을 감소시키는 것을 목적으로 하는데, 이는 이들의 흥분 과정의 원인이 되는 것을 방해함으로써 가능하다.

연구를 통해 $Na_{v1.8}$ 녹-아웃(knock-out)은 대개는 염증성 질환인, 무딘(blunted) 통증 표현형을 유도하며(A.N. Akopian et al., *Nat. Neurosci.* 2 (1999), 541-548), $Na_{v1.8}$ 녹다운(knockdown)은 통증 거동을 감소시켜, 이 경우 신경병증성 통증을 유도하는 것으로 밝혀졌다(J. Lai et al., *Pain*, 2002 Jan;95(1-2):143-52). Coward 등 및 Yiangou 등은 $Na_{v1.8}$ 가 통증 질환에서 나타난다는 것을 밝혀냈다(*Pain*, 2000 Mar;85(1-2):41-50 및 *FEBS Lett.* 2000 Feb 11;467(2-3):249-52).

또한 $Na_{v1.8}$ 채널은 등 및 치수(tooth pulp)와 관련된 구조에서 발견되는 것으로 나타났고, 작열통, 염증성 장 질환 및 다발성 경화증에 있어서 역할을 한다는 증거가 있는 것으로 밝혀졌다(Bucknill et al., *Spine*. 2002 Jan 15;27(2):135-40; Shembalker et al., *Eur J Pain*. 2001;5(3):319-23; Laird et al., *J Neurosci.* 2002 Oct 1;22(19):8352-6; Black et al., *Neuroreport*. 1999 Apr 6;10(5):913-8 및 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97 (2000), pp. 11598-11602).

일부 나트륨 채널 조절제는 항응고제 또는 항우울제, 예컨대 카르바마제핀, 아미트립틸린, 라모트리진 및 릴루졸로서의 사용에 대해 공지되어 있으며, 이들 모두가 뇌 테트라도독소-민감성(TTX-S) 나트륨 채널을 표적으로 하고 있다. 이러한 TTX-S 제제는 뇌의 TTX-S 채널에서의 작용에 주로 기인하는 졸음, 운동 실조 및 졸림을 비롯한 용량-제한적 부작용이 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 우수한 후보 약물인 $Na_{v1.8}$ 채널 조절제를 제공하는 것이다. 바람직한 화합물은 다른 나트륨 채널, 특히 TTX-S 채널에 대한 친화도를 거의 나타내지 않으면서 $Na_{v1.8}$ 채널에 강력하게 결합해야 하며, $Na_{v1.8}$ 채널 조절제로서 기능적 활성을 나타내야 한다. 이들은 위장관에서 잘 흡수되어야 하며, 대사적으로 안정해야 하며 선호되는 약동학적 특성을 보유해야 한다. 이들은 비독성이고 부작용이 거의 없어야 한다. 또한, 이상적인 후보 약물은 안정하고, 비흡습성이며 쉽게 제형화되는 물리적 형태로 존재해야 할 것이다.

특히, 본 발명의 피리딘 유도체는 테트라도독소-민감성(TTX-S) 나트륨 채널보다는 $Na_{v1.8}$ 채널에 선택적이어서, 부작용 프로파일에 있어서 개선의 여지가 있다.

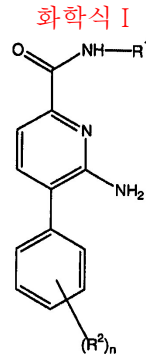
따라서, 본 발명의 피리딘 유도체는 광범위한 질환, 특히 통증, 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증, 염증성 통증, 복강 통증, 수술후 통증을 비롯한 침해성 통증, 및 내장, 위장관, 두개 구조, 근골격계, 척추골, 비노생식계, 심혈관계 및 CNS와 관련된 혼합된 통증 유형, 예컨대 암 통증, 등 및 구강안면 통증의 치료에 매우 유용하다.

본 발명의 피리딘 유도체로 치료될 수 있는 기타 질환으로는 다발성 경화증, 신경퇴행성 질환, 과민성 장 증후군, 골관절염, 류마티스 관절염, 신경병리학적 장애, 기능성 장 장애, 염증성 장 질병, 월경 불순과 관련된 통증, 골반 통증, 방광염, 체장염, 편두통, 군발성 및 긴장성 두통, 당뇨병성 신경병증, 말초 신경병증성 통증, 좌골 신경통, 섬유근육통 및 작열통을 포함한다.

WO-A-96/18616 은 산화질소 신타아제 억제제로서 유용한 피리딘 유도체를 개시하고 있다.

6-아미노-N-메틸-5-(2,3,5-트리클로로페닐)니코틴아미드가 테트로도톡신-민감성 (TTX-S) 나트륨 채널의 조절제로서 개시되어 있다 (Gordon Conference, New London, USA, August 2000).

따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 피리딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다:



상기 식 중,

R¹은 Het¹, Het² 또는 (C₃-C₇)시클로알킬로 임의 치환된 (C₁-C₆)알킬이고, 여기서, 상기 Het¹, Het² 및 (C₃-C₇)시클로알킬은 고리 탄소 원자 상에서 (C₁-C₄)알킬, (C₁-C₄)알콕시 및 할로(C₁-C₄)알킬로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환되며;

각 R²는 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도로부터 선택되며;

n은 1, 2 또는 3이고;

Het¹은 질소, 산소 및 황으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 또는 두개의 헤테로원자 고리 원을 포함하는 5- 또는 6-원 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭기이며, 상기 고리 질소 원자는 임의로 (C₁-C₄)알킬 치환체를 함유하고, 상기 고리 황 원자는 임의로 1개 또는 2개의 산소 원자를 함유하며;

Het²는 (a) 1개 내지 4개의 질소 원자를 포함하거나, 또는 (b) 1개의 산소 원자 또는 1개의 황 원자와 0, 1 또는 2개의 질소 원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴기이다.

상기 정의에서, 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다. 필요한 수의 탄소 원자를 포함하는 알킬, 및 알콕시기는, 비분지형 또는 분지형일 수 있다. 알킬을 예로서는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, sec-부틸 및 t-부틸을 포함한다. 알콕시의 예로서는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, sec-부톡시 및 t-부톡시를 포함한다. 시클로알킬의 예로서는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸을 포함한다. 할로알킬의 예로서는 트리플루오로메틸을 포함한다.

Het¹의 구체적인 예로서는 테트라히드로푸라닐, 피롤리디닐, 테트라히드로피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 및 피페라지닐을 포함한다(상기 특정된 바와 같이 임의 치환됨).

Het²의 구체적인 예로서는 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 포함한다(상기 특정된 바와 같이 임의 치환됨).

바람직한 양태 (A)에서, 본 발명은 R¹이 상기 정의된 바와 같고, R²가 클로로인, 화학식 I의 피리딘 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다.

바람직한 양태 (B)에서, 본 발명은 (A)하의 가장 광범위한 양태 또는 바람직한 양태에서 R²가 상기 정의된 바와 같고, n은 3이며; 보다 바람직하게는, R² 기가 페닐 고리 상의 2번, 3번 및 5번 위치에 존재하는, 화학식 I의 피리딘 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다.

추가 바람직한 양태 (C)에서, 본 발명은 (A) 또는 (B)하의 가장 광범위한 양태 또는 바람직한 양태에서 R² 및 n은 상기 정의된 바와 같고, R¹은 피페리디닐, 이미다졸릴, 모르폴리닐, 피페라지닐 또는 피롤리디닐로 임의 치환된 (C₁-C₆)알킬이고; 보다 바람직하게는 R¹은 피페리디닐, 이미다졸릴, 모르폴리닐, 피페라지닐 또는 피롤리디닐로 임의 치환된 메틸, 에틸 또는 프로필인, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 제공한다.

개개의 바람직한 R¹ 기는 메틸; 2-(피페리딘-1-일)에틸; 3-(피롤리딘-1-일)프로필; 3-(모르폴린-4-일)프로필; 2-(피롤리딘-1-일)에틸; 및 3-(이미다졸-1-일)프로필이다.

본 발명에 따른 특히 바람직한 피리딘 유도체를 하기에 열거하였다:

6-아미노-5-(2,3,5-트리클로로-페닐)-피리딘-2-카르복실산 메틸아미드;

6-아미노-5-(2,3,5-트리클로로-페닐)-피리딘-2-카르복실산 (2-피페리딘-1-일-에틸)-아미드;

6-아미노-5-(2,3,5-트리클로로-페닐)-피리딘-2-카르복실산 (3-피롤리딘-1-일-프로필)-아미드;

6-아미노-5-(2,3,5-트리클로로-페닐)-피리딘-2-카르복실산 (3-모르폴린-4-일-프로필)-아미드;

6-아미노-5-(2,3,5-트리클로로-페닐)-피리딘-2-카르복실산 (2-피롤리딘-1-일-에틸)-아미드;

6-아미노-5-(2,3,5-트리클로로-페닐)-피리딘-2-카르복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아미드; 및

이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 용매화물.

본 발명에 따라 특히 바람직한 피리딘 유도체는 6-아미노-5-(2,3,5-트리클로로-페닐)-피리딘-2-카르복실산 메틸아미드 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이다.

Na_{v1.8} 채널 조절제인 화학식 I의 화합물은 여러 질환의 치료에 매우 유용하다. 통증, 특히 만성, 염증성, 신경병증성, 침해성 및 복강 통증의 치료에 사용되는 것이 바람직하다.

생리학적 통증은 외부 환경으로부터 잠재적인 유해 자극의 위험을 경고하는 중요한 보호 기작이다. 상기 시스템은 제1 감각 뉴런의 특이적 설정을 통해 작동되며 유해 자극에 의해 말초 전달 기작을 통해서 활성화된다 (문헌 [Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164] 참조). 이들 감각 섬유는 유해감수기로서 알려져 있으며 느린 전도 속도를 갖는 특징적으로 작은 직경의 액손이다. 유해감수기는 유해 자극의 세기, 지속 시간과 질, 및 그들의 척수에 대한 위치학적으로 구성된 돌출부에 의해 상기 자극의 위치를 코딩하게 된다. 유해감수기는 A-델타 섬유(수초화됨) 및 C 섬유(무수초화됨)를 두 주요 유형으로 하는 유해감수성 신경 섬유 상에서 발견된다. 유해감수기 입력에 의해 발생된 활성화는 후각(dorsal horn)에서의 복합체 처리 후에, 직접적으로, 또는 뇌간 중계핵(brain stem relay nuclei)을 통해 복측 기저면 시상(ventrobasal thalamus)으로 이동된 후, 피질로 이동하여 여기서 통증의 감지가 발생한다.

통증은 일반적으로 급성 또는 만성으로 분류될 수 있다. 급성 통증은 갑작스럽게 시작하며 수명이 짧다 (보통 12주 미만). 이는 구체적인 상해와 같은 특정 원인과 관련되며 종종 고통이 심하다. 이는 외과 수술, 치과 치료, 또는 염좌 또는 접질림으로부터의 특정 상해 후에 발생할 수 있는 통증의 한 종류이다. 급성 통증은 일반적으로 임의의 지속적인 생리학적 반응을 초래하지는 않는다. 반대로, 만성 통증은 장기간의 통증이며, 보통 3달 이상 지속되며 현저한 생리학적 및 감정적 문제를 초래한다. 만성 통증의 흔한 예로서는 신경병증성 통증 (예를 들어 통증이 있는 당뇨병성 신경병증, 포진후 신경통), 팔목터널 증후군, 등의 통증, 두통, 암 통증, 관절염 통증 및 만성 수술후 통증이 있다.

실질적인 손상이 질병 또는 외상을 통해 신체 조직에 발생하는 경우, 유해감수기 활성화의 특성은 변화되어 손상 부분 주위에 국소적으로 및 유해감수기가 종결되는 중심부인 말초 조직에서 감각이 발생한다. 이러한 효과는 최고조의 통증 감각을 초래한다. 급성 통증에서, 이러한 기작들은 회복 과정이 보다 더 발생할 수 있게 하는 보호 행동을 촉진하는데 있어서 유용할 수 있다. 통상적으로 민감도가 일단 보통의 상태로 회복되면 손상이 치료되는 것으로 기대된다. 그러나, 많은 만성 통증의 상태에서는 과민감성은 치유 과정보다 훨씬 더 오래가서 종종 신경계 소상을 가져올 수 있다. 이러한 손상은 종종 부적응 및 비이상 활성화와 관련된 감각 신경 섬유에서의 비이상성을 초래한다 (Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768).

임상적 통증은 환자의 징후들 중에서 불편함과 비이상적 민감도가 특징인 경우에 존재한다. 환자들은 상당히 이종적인 경향이 있어 다양한 통증 징후가 존재할 수 있다. 이러한 징후는 하기를 포함한다: 1) 무디거나, 뜨겁거나, 찌르는 듯한 특발성 통증; 2) 유해 자극에 대한 과장된 통증 반응 (통각 과민증); 및 3) 보통 불쾌감을 주지 않는 자극에 의해 생성된 통증 (이질통 - Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). 다양한 형태의 급성 및 만성 통증으로 고생하는 환자들은 유사한 징후를 가질 수 있지만, 그 근본 기작이 다를 수 있어, 다른 치료 전략이 요구된다. 또한 이에 따라 통증은 침해성, 염증성 및 신경병증성 통증을 비롯한 다른 병리 생리학에 따라 상이한 하위 유형으로 나누어질 수 있다.

침해성 통증은 손상을 야기하는 잠재적인 요인을 갖는 조직 손상 또는 강한 자극에 의해 유도된다. 통증 구심성 신경은 손상 부위에서 유해감수기에 의한 자극의 변환에 의해 활성화되며 이들의 종결 수준에서 척수의 뉴런을 활성화시킨다. 이는 이후 척수관을 따라 이어져 통증이 감지되는 뇌로 이동된다(Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). 유해감수기의 활성화는 두 유형의 구심성 신경 섬유를 활성화시킨다. 수초화 A-베타 섬유는 신속하게 전달하며 강하고 찌르는 듯한 통증 감각을 담당하고, 무수초화 C 섬유는 더 느린 속도로 전달하고 무디거나 아픈 통증을 전달한다. 중간 정도에서 심한 정도의 급성 침해성 통증은 중추 신경계 외상, 염좌/접질립, 화상, 심근경색증 및 급성 척장염, 수술후 통증 (임의의 형태의 외과 수술 절차 후의 통증), 외상후 통증, 신산통, 암 통증 및 등 통증의 현저한 특징이다. 암 통증은 만성 통증 예컨대 종양 관련 통증 (예를 들어 뼈 통증, 두통, 안면 통증 또는 복강 통증) 또는 암치료와 관련된 통증 (예를 들어 항암치료후 증후군, 만성 수술후 통증 증후군 또는 방사선 치료후 증후군)일 수 있다. 또한 암 통증은 화학 치료, 면역 치료, 호르몬 치료 또는 방사선치료에 반응하여 발생할 수 있다. 등 통증은 추간판 헤르니아 디스크 또는 요추간 관절, 천장골 관절, 부척수근 또는 후종인대의 비이상성에 기인할 수 있다. 등 통증은 자연적으로 치유되나, 일부 환자에 있어서는 12주 이상 지속되어, 만성 질환으로서 특히 악화될 수 있다.

신경병증성 통증은 신경계에서 있어서 1차적 병변 또는 기능 장애에 의해 개시되거나 야기되는 것으로서 근래에 규명되었다. 신경 손상은 외상 및 질병에 의해 야기될 수 있어서, '신경병증성 통증'이라는 용어는 다양한 병인을 갖는 많은 질환들을 포함한다. 이 용어는, 이에 제한되지는 않지만, 말초 신경 장애, 당뇨병성 신경병증, 포진후 신경통, 3차 신경통, 등 통증, 암 신경 장애, HIV 신경 장애, 환상지 통증, 팔목터널 증후군, 중추성 뇌졸중후 통증, 및 만성 알콜중독, 갑상선 기능저하증, 요독증, 다발성 경화증, 척수 손상, 파킨슨 질병, 간질 및 비타민 결핍증과 관련한 통증을 포함한다. 신경병증성 통증은 보호 역할을 가지지 않기 때문에 병리학상으로 취급된다. 이는 종종 근본적인 병원이 사라진 후에도 통상적으로 수년간 계속 지속되어 환자의 삶의 질을 현저히 저하시킨다 (Woolf and Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). 신경병증성 통증의 징후는 유사한 질병을 갖는 환자들 사이에서도 종종 이질적이기 때문에 치료하기가 쉽지 않다 (Woolf & Decosterd, 1999, Pain Supp., 6, S141-S147; Woolf and Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). 이들은 연속적일 수 있는 특발성 통증, 및 발작성 또는 비정상적으로 발생된 통증, 예컨대 통각 과민증 (유해 자극에 증가된 민감성) 및 이질통 (통상적으로 불쾌감이 없는 자극에 대한 민감성)을 포함한다.

염증성 과정은 조직 손상 또는 외래 물질의 존재에 반응하여 활성화되는 일련의 복합적인 생화학적이고 세포성 절차로서, 이는 중기 및 통증을 초래한다 (Levine and Taiwo, 1994, Textbook of Pain, 45-56). 관절염 통증은 가장 흔한 염증성 통증이다. 류머티즘성 질병은 개발도상국에서 가장 흔한 만성 염증성 질환이며 류마티스 관절염은 장애의 흔한 원인이다. 류마티스 관절염의 정확한 병인은 알려지지 않았으나, 근래의 가설은 유전적 및 미생물학적 요인 모두가 중요할 수 있다는 것을 시사하고 있다 (Grennan & Jayson, 1994, Textbook of Pain, 397-407). 거의 천 6백만의 미국인이 전조적 골관절염 (OA) 또는 퇴행성 관절 질환을 가지고 있는 것으로 추정되고, 이들 대부분이 60세 이상이며, 이는 인구집단의 나이가 증가함에 따라 4천만 명으로 늘어날 것으로 기대되어 심각한 정도의 공중의 건강 문제가 될 것으로 보인다 (Houge & Mersfelder, 2002, Ann Pharmacother., 36, 679-686; McCarthy et al., 1994, Textbook of Pain, 387-395). 골관절염을 가진 대부분의 환자들은 관련 통증 때문에 의학적 치료를 구하고 있다. 관절염은 정신사회학적 및 신체적 기능에 지대한 영향을 주기 때문에 노후의 삶에 있어서 장애의 주 원인으로 알려져 있다. 강직성 척추염도 척추골 및 천장골 관절의 관절염을 일으키는 류마티스 질병이다. 이는 살아가는 동안 발생하는 등 통증의 간헐성 병변으로부터 척추골, 말초 관절 및 기타 신체 기관을 공격하는 심각한 만성 질병에 이르기까지 다양하다.

다른 유형의 염증성 통증으로는 염증성 장 질병 (IBD)과 관련된 통증을 포함하는 복강 통증이 있다. 복강 통증은 복강의 기관들을 포함하는 내장과 관련한 통증이다. 이러한 기관들로는 성기, 비장 및 소화계통을 포함한다. 내장과 관련한 통증은 소화성 복강 통증 및 비소화성 복강 통증으로 나뉠 수 있다. 흔하게 볼 수 있는 통증을 유발하는 위장관(GI) 장애로는 기능적 장 장애 (FBD) 및 염증성 장 질병 (IBD)을 포함한다. 이러한 GI 장애는 현재 완화 조절만 되는 다양한 범위의 질병을 포함하는데, 이는 예컨대 FBD의 측면에서는, 위-식도 역류, 소화불량, 과민성 장 증후군 (IBS) 및 기능성 복통 증후군 (FAPS)을 포함하며, IBD의 측면에서는, 크론씨 질병, 회장염 및 궤양성 대장염을 포함하며, 이들 모두는 규칙적으로 복강 통증을 가져온다. 다른 유형의 복강 통증은 월경 불순과 관련된 통증, 방광염 및 췌장염 및 골반 통증을 포함한다.

일부 유형의 통증은 다중적 병인을 가지기 때문에, 예를 들어 등 통증 및 암 통증이 침해성 및 신경병증성 요소를 모두 가질 수 있는 것과 같이, 하나 이상의 영역으로 분류될 수 있음을 주지해야 한다.

기타 유형의 통증은 하기를 포함한다;

- 근육통, 섬유근육통, 척추염, 혈청검사 음성 (비류머티즘성) 관절병증, 비관절성 류머티즘, 디스트로핀 결손형 근이양증, 글리코겐증, 다발성근염 및 화농성근염을 포함하는 근골격 장애로부터 유래하는 통증;

- 협심증, 심근경색증, 승모판 협착증, 심낭염, 레이노드 현상, 경화부종 및 골격근 허혈증에 의해 야기되는 통증을 포함하는 심장 및 혈관 통증;

- 두통, 예컨대 편두통 (전조가 있는 편두통 및 전조가 없는 편두통 포함), 군발성 두통, 긴장성 두통, 혼합형 두통 및 혈관 장애와 관련한 두통; 및

- 치통, 이통, 구강 작열감 증후군 및 측두하악 근막 통증을 포함하는 구강안면 통증.

또한 화학식 I의 피리딘 유도체는 다발성 경화증의 치료에 있어서 유용한 것으로 기대된다.

또한 본 발명은 신경퇴행성 질환의 징후를 치료하거나 경감시키기 위한 제제로서 화학식 I의 피리딘 유도체의 치료적 용도에 관한 것이다. 이러한 신경퇴행성 질환으로는, 예를 들어, 알츠하이머 질병, 헌팅턴 질병, 파킨슨 질병, 및 근위축성 측색 경화증을 포함한다. 본 발명은 또한 급성 뇌 손상으로 불리는 신경퇴행성 질환도 망라하는 것이다. 이들은 이에 제한되지는 않지만: 발작, 두부 외상, 및 기절을 포함한다. 발작은 대뇌 혈관 질병을 지칭하며, 대뇌 혈관 장애 (CVA)로서 지칭되기도 하며 급성 혈전색전성 발작을 포함한다. 발작은 국소성 및 전신성 허혈을 포함한다. 또한, 일과성 대뇌 허혈성 발작 및 대뇌 허혈에 의해 수반되는 기타 대뇌 혈관 문제점들을 포함한다. 이러한 혈관 장애는 구체적으로는 경동맥 내막 절제술, 일반적으로는 뇌혈관 또는 혈관 외과 수술, 또는 대뇌 혈관 촬영 등을 포함하는 혈관 진단을 받는 환자들에서 발생할 수 있다. 기타 병변들로는 두부 외상, 척수 외상, 또는 일반 산소결핍증, 산소결핍, 저혈당, 저혈압으로부터의 손상을 비롯하여 팔다리탈구정복술, 과협착(hyperfusion), 및 산소결핍의 과정 동안에 보이는 유사한 손상이 있다. 본 발명은 예를 들어, 심장 우회 수술 동안의 사건, 두개강내 출혈, 주산기가사, 심장정지, 및 간질지속 상태의 사건 범위에서 유용할 수 있다.

숙련된 의사는 본 발명의 방법에 의한 투여에 있어서, 예를 들어, 발작이 일어나기 쉽거나, 발작의 위험에 있거나 또는 발작으로 고생하는 대상의 적절한 상황을 결정할 수 있을 것이다.

화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 이의 산 부가염 및 염기 염을 포함한다.

적절한 산 부가염은 비독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 예로서는 아세테이트, 아디페이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 벤실레이트, 바이카르보네이트/카르보네이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 시클라메이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤조에이트, 히드로클로라이드/클로라이드, 히드로브로마이드/브로마이드, 히드로요오다이드/요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 2-납실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/히드로젠 포스페이트/디히드로젠 포스페이트, 파이로글루타메이트, 사카레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 타네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리플루오로아세테이트 및 크시노포에이트 염을 포함한다.

적절한 염기 염은 비독성 염을 형성하는 염기로부터 형성된다. 예로서는 알루미늄, 아르기닌, 벤즈아틴, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글리신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올아민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연 염을 포함한다.

산과 염기의 중간염도 형성될 수 있는데, 예를 들어, 헤미셀레이트 및 헤미칼슘 염이 있다. 적절한 염에 대한 검토는, Stahl 및 Wermuth의 [Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Wiley-VCH, 2002)]를 참조한다.

화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 세 방법들 중 하나 이상으로 제조될 수 있다:

- (i) 화학식 I의 화합물과 소정의 산 또는 염기를 반응시키는 방법;
- (ii) 화학식 I의 화합물의 적절한 전구체로부터 산- 또는 염기-불안정 보호기를 제거하거나, 소정의 산 또는 염기를 이용하여 적절한 환형 전구체 예를 들어, 락톤 또는 락탐을 개환시키는 방법; 또는
- (iii) 화학식 I의 화합물의 한 염을, 적절한 산 또는 염기와 반응 또는 적절한 이온 교환 칼럼을 이용하여 다른 염으로 전환시키는 방법.

세 반응 모두 통상적으로 용액 중에서 수행한다. 생성된 염은 침전되어 제거해 여과에 의해 수집하거나 용매의 증발에 의해 회수될 수 있다. 생성된 염에서의 이온화 정도는 완전히 이온화된 것부터 거의 이온화되지 않은 것까지 다양할 수 있다.

본 발명의 화합물은 완전히 비결정형인 것으로부터 완전히 결정형에 이르는 연속적인 고체 상태로 존재할 수 있다. '비결정형'이라는 용어는 분자 수준에서 물질이 긴 범위의 정렬이 부족한 상태를 지칭하며, 온도에 따라, 고체 또는 액체의 물리적 특성을 나타낼 수 있다. 보통 이러한 물질은 명확한 X-선 회절 패턴을 나타내지는 않으며, 고체의 특성을 나타내기는 하나, 보다 정확하게는 액체로서 기술된다. 가열시, 고체로부터 액체로의 특성 변화가 일어나는데, 이는 상태의 변화, 보통 2차 상 전이('유리 전이')로 특징된다. '결정성'이라는 용어는 물질이 분자 수준에서 규칙적으로 정렬된 내부 구조를 가지며 규정된 피크를 갖는 명확한 X-선 회절 패턴을 나타내는 고체 상을 가리킨다. 이러한 물질은 충분히 가열되는 경우에도 액체의 특성을 나타낼 것이지만, 고체에서 액체로의 변화는 상 변화, 보통 1차 상 전이 ('용융점')로 특징된다.

본 발명의 화합물은 비용매화 및 용매화 형태로도 존재한다. '용매화물'이라는 용어는 본원에서 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 용매 분자, 예를 들어, 에탄올을 포함하는 분자 복합체를 기술하는데 사용된다. '수화물'이라는 용어는 상기 용매가 물인 경우에 사용된다.

유기 수화물에 대해 최근에 용인된 분류계는 단리된 부위, 채널, 또는 금속-이온 배위결합된 수화물을 규정하고 있는 분류계이다 - [Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995)] 참조. 단리된 부위 수화물은 물 분자가 개재하는 유기 분자에 의해 서로 간의 직접 접촉으로부터 단리되어 있는 것이다. 채널 수화물에서는, 물 분자들은 이들이 다른 물 분자 옆에 존재하는 격자 채널 내에 놓여있다. 금속-이온 배위결합된 수화물에서, 물 분자는 금속 이온과 결합되어 있다.

용매 또는 물이 밀착 결합된 경우, 복합체는 습도와는 독립적으로 잘 규정된 화학량론을 가질 것이다. 그러나, 채널 용매화물 및 흡습성 화합물에서와 같이, 용매 또는 물이 약하게 결합하는 경우에는, 물/용매 함량은 습도 및 건조 상태에 의존할 것이다. 이러한 경우에는, 비화학량론이 통상적일 것이다.

본 발명의 범위 내에는 약물 및 하나 이상의 다른 성분이 화학량론적으로 또는 비화학량론적 양으로 존재하는 다성분 복합체 (염 및 용매화물 이외의 성분)도 포함된다. 이러한 유형의 복합체는 포접화합물 (약물-숙주 포접 복합체) 및 공통결정은 용융 결정화, 용매의 재결정화, 또는 성분들을 함께 물리적으로 분쇄하는 방법에 의해 제조될 수 있다 - [Chem Commun, V7, 1889-1896, O. Almarsson and M. J. Zaworotko (2004)]를 참조. 다성분 복합체의 일반적인 검토를 위해서는, [J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, Haleblan (August 1975)]를 참조한다.

본 발명의 화합물은 또한 적절한 조건 하에서 중간상 (준결정상 또는 액체 결정)으로 존재할 수 있다. 준결정상은 진정 결정 상태와 진정한 액체 상태(용융 또는 용액) 사이의 중간 상태이다. 온도 변화의 결과로서 발생한 중간상은 '써모트로픽(thermotropic)'으로 기술되며 2차 성분, 예컨대 물 또는 다른 용매의 첨가로 발생한 중간상은 '리오트로픽(lyotropic)'으로 기술된다. 리오토트로픽 중간상을 형성할 잠재력을 가진 화합물은 '양친매성'으로 기술되며 이온성 (예컨대 $-COO^-Na^+$),

-COO⁻K⁺, 또는 -SO₃⁻Na⁺) 또는 비이온성 (예컨대 -N⁻N⁺(CH₃)₃) 극성 헤드를 갖는 분자들로 이루어진다. 보다 상세한 정보에 대해서는, 문헌 [Crystals and the Polarizing Microscope, N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970)]을 참조한다.

이후 화학식 I의 화합물에 대한 모든 참조문헌은 염, 용매화물, 다성분 복합체 및 이의 액체 결정 및 용매화물, 다성분 복합체 및 이의 염의 액체 결정에 대한 참조문헌들을 포함한다.

본 발명의 화합물은 다형체 및 이의 결정 습성을 비롯하여 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 하기 정의되는 것과 같은 프로드러그 및 이의 이성질체 (광학, 기하학 및 호변 이성질체 포함) 및 동위원소 표지된 화학식 I의 화합물을 포함한다.

지시된 바와 같이, 소위 화학식 I의 화합물의 '프로드러그'도 본 발명의 범위 내에 있다. 따라서 그 자체가 약리학적 활성을 거의 보유하지 않거나 보유하지 않을 수 있는 화학식 I의 화합물의 특정 유도체는, 신체 내 또는 신체 상에 투여되는 경우, 예를 들어, 가수분해 분할에 의해 소정의 활성을 갖는 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 유도체는 '프로드러그'로서 지칭된다. 프로드러그의 사용에 대한 추가의 정보는 문헌 [Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella)] 및 [Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)]에서 찾을 수 있다.

본 발명에 따른 프로드러그는 예를 들어, 화학식 I의 화합물에 존재하는 적절한 작용성 부분을 예를 들어, 문헌 [Design of Prodrugs, H. Bundgaard (Elsevier, 1985)]에 기술된 바와 같이 '프로-모이어티(pro-moieties)'와 같은 당업자에게 공지된 특정 기로 치환함으로써 제조될 수 있다.

본 발명에 따른 프로드러그의 일부 예로서는 화학식 I의 화합물이 1차 또는 2차 아미노 작용기 (-NH₂ 또는 -NHR, 여기서 R ≠ H), 이의 아미드를 포함하는 것으로, 예를 들어, 화학식 I의 화합물의 아미노 작용기의 하나 또는 두개 모두의 수소가, 경우에 따라서는 (C₁-C₁₀)알카노일로 치환되는 화합물을 포함한다.

하기 실시예에 따른 치환기의 추가의 예 및 다른 프로드러그 유형의 예는 상기 언급한 참조문헌들에서 찾을 수 있다.

게다가, 특정의 화학식 I의 화합물은 그 자체가 화학식 I의 다른 화합물의 프로드러그로서 작용할 수 있다.

화학식 I의 화합물의 대사 산물, 즉 약물의 투여시 생체 내에서 형성되는 화합물도 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본 발명에 따른 대사 산물의 일부 예로서는 하기를 포함한다:

(i) 메틸기를 포함하는 화학식 I의 화합물, 이의 히드록시메틸 유도체 (-CH₃ -> -CH₂OH);

(ii) 알콕시기를 포함하는 화학식 I의 화합물, 이의 히드록시 유도체 (-OR -> -OH);

(iii) 2차 아미노기를 포함하는 화학식 I의 화합물, 이의 1차 유도체 (-NHR¹ -> -NH₂);

(iv) 페닐 부분을 포함하는 화학식 I의 화합물, 이의 페놀 유도체 (-Ph -> -PhOH); 및

(v) 아미드기를 포함하는 화학식 I의 화합물, 이의 카르복실산 유도체 (-CONH₂ -> COOH).

하나 이상의 비대칭 탄소 원자들을 포함하는 화학식 I의 화합물은 2 이상의 입체이성질체로서 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물이 알케닐 또는 알케닐렌기를 포함하는 경우, 기하학적 시스/트랜스 (또는 Z/E) 이성질체가 가능하다. 구조적 이성질체들이 낮은 에너지 장벽을 통해 서로 전환가능한 경우, 호변체적 이성 ('호변 이성')이 발생할 수 있다. 이는 예를 들어, 이미노, 케토, 또는 옥심기를 포함하는 화학식 I의 화합물에서 양성자 호변 이성의 형태를 취할 수 있거나, 또는 방향족 부분을 포함하는 화합물에서의 소위 원자가 호변 이성의 형태를 취할 수 있다. 단일 화합물이 하나 이상의 유형의 이성을 나타낼 수 있다.

하나 이상의 유형의 이성을 나타내는 화합물, 및 이의 하나 이상의 혼합물을 비롯하여, 화학식 I의 화합물의 모든 입체이성질체, 기하학 이성질체 및 호변 이성 형태가 본 발명의 범위 내에 포함된다. 상대 이온이 광학적으로 활성인 산 부가염 또는 염기 염, 예를 들어, *d*-락테이트 또는 *l*-라이신, 또는 라세미체, 예를 들어, *d,l*-타르트레이트 또는 *d,l*-아르기닌도 포함된다.

시스/트랜스 이성질체는 당업자에게 공지된 통상적인 기법, 예를 들어, 크로마토그래피 및 분별 결정으로 분리될 수 있다.

개개의 거울상 이성질체의 제조/단리를 위한 통상적인 기법은 적절한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성, 또는 예를 들어, 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)를 이용한 라세미 화합물 (또는 염 또는 유도체의 라세미 화합물)의 분해를 포함한다.

대안적으로, 라세미 화합물 (또는 라세미 전구체)은 적절한 광학적으로 활성인 화합물, 예를 들어, 알콜, 또는 화학식 I의 화합물이 산성 또는 염기성 부분, 염기 또는 산 예컨대 1-페닐에틸아민 또는 타르타르산을 포함하는 화합물과 반응할 수 있다. 생성된 부분입체성 혼합물은 크로마토그래피 및/또는 분별 결정으로 분리될 수 있으며 하나 또는 둘 모두의 부분입체 이성질체는 당업자에게 잘 공지된 방법으로 그에 해당하는 순수한 거울상 이성질체로 변환된다.

본 발명의 키랄 화합물 (및 이의 키랄 전구체)는 탄화수소, 보통 0 내지 50 부피%의 이소프로판올, 보통 2% 내지 20%, 및 0 내지 5 부피%의 알킬아민, 보통 0.1%의 디에틸아민을 포함하는 헵탄 또는 헥산으로 이루어진 이동상을 갖는 비대칭 지지 상에서 크로마토그래피, 보통 HPLC를 이용하여 거울상 이성질체로 농후화된 형태로 수득될 수 있다.

임의의 라세미 화합물이 결정화하는 경우, 두 다른 유형의 결정이 가능하다. 첫번째 유형은 하나의 균일한 형태의 결정이 몰당량으로 거울상 이성질체 모두를 포함하는 것으로 생성되는 상기의 경우로 지칭되는 라세미체 화합물 (진정한 라세미 화합물)이다. 두번째 유형은 두 형태의 결정들이 각각 다른 거울상 이성질체를 포함하여 몰당량으로 생성되는 라세미체 혼합물 또는 응집체이다.

라세미체 혼합물에 존재하는 결정형들 모두가 동일한 물리적 특성을 가지지만, 이들은 진정한 라세미 화합물에 비해 다른 물리적 특성들을 가질 수 있다. 라세미체 혼합물은 당업자에게 공지된 통상적인 방법으로 분리될 수 있다 - 예를 들어, 문헌 [Stereochemistry of Organic Compounds, E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, 1994)]을 참조한다.

본 발명은 하나 이상의 원자들이 동일한 원자수를 갖는 원자에 의해 치환되지만, 원자 질량 또는 질량수가 자연계에서 우세한 원자 질량 또는 질량수와는 다른 화학식 I의 모든 약학적으로 허용가능한 동위원소 표지된 화합물을 포함한다.

본 발명의 화합물에서의 포함시키기 적절한 동위원소의 예로서는 수소의 동위원소, 예컨대 ^2H 및 ^3H , 탄소, 예컨대 ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C , 염소, 예컨대 ^{36}Cl , 불소, 예컨대 ^{18}F , 요오드, 예컨대 ^{123}I 및 ^{125}I , 질소, 예컨대 ^{13}N 및 ^{15}N , 산소, 예컨대 ^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O , 인, 예컨대 ^{32}P , 및 황, 예컨대 ^{35}S 를 포함한다.

특정 동위원소로 표지된 화학식 I의 화합물은, 예를 들어, 방사성 동위원소를 혼입시킨 것들은, 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 있어서 유용하다. 방사성 동위원소 트리튬, 즉 ^3H , 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 는, 혼입의 용이성과 검출의 신속한 방법이라는 측면에서 상기 목적을 위해 특히 유용하다.

보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉 ^2H 를 이용한 치환은 대사적 안정성이 보다 크기 때문에 특정 치료적 장점, 예를 들어, 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 필요 투여량을 제공할 수 있어, 일부 경우에 있어서 바람직할 수 있다.

양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 을 이용한 치환은, 기질 수용체 점유율을 검사하기 위한 양전자 방출 단층촬영술 (Positron Emission Topography, PET)에 있어서 유용할 수 있다.

동위원소 표지된 화학식 I의 화합물은 일반적으로, 이전에 사용된 비표지된 시약 대신에 적절히 동위원소 표지된 시약을 이용하여 당업자에게 공지된 통상적인 방법 또는 하기 수반되는 실시예에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

본 발명에 따른 약학적으로 허용가능한 용매화물은 결정화의 용매가 동위원소로 치환될 수 있는 것들, 예를 들어 D₂O, d₆-아세톤, d₆-DMSO를 포함한다.

하기 정의된 바와 같은 화학식 V, VI 및 VII의 중간체 화합물, 이의 모든 염, 용매화물 및 이의 복합체, 그리고 화학식 I의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같은 이의 모든 용매화물 및 이들의 염의 복합체도 본 발명의 범위 내이다.

화학식 I의 화합물은 제시된 징후의 치료를 위한 가장 적절한 제제 및 투여 경로를 선택하기 위해 생물 약학 특성, 예컨대 가용성 및 용액 안정성 (pH에 대한), 투과성 등에 대해 평가할 필요가 있다.

약학적 사용으로 의도된 본 발명의 화합물은 결정형 또는 비결정형 생성물로 투여될 수 있다. 이들은 예를 들어, 침전, 결정화, 동결 건조, 분무 건조, 또는 증발 건조와 같은 방법에 의해 고체 플러그, 분말, 또는 필름으로서 수득될 수 있다.

이들은 단독으로 또는 본 발명의 하나 이상의 다른 화합물들과 조합하여 또는 하나 이상의 다른 약물들과 조합하여(또는 이의 임의의 조합으로서) 투여될 수 있다. 일반적으로, 이들은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 조합된 제형으로서 투여될 것이다. '부형제'라는 용어는 본원에서 본 발명의 화합물 이외의 임의의 성분을 기술하기 위해 사용된다. 부형제의 선택은 크게는 특정 투여 모드, 가용성 및 안정성에 대한 부형제의 효과, 및 제제의 성질에 의존할 것이다.

본 발명의 화합물의 전달에 적절한 약학적 조성물 및 이들의 제조 방법은 당업자에게 있어서 명백할 것이다. 이러한 조성물 및 이들의 제조 방법은 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)]에서 찾을 수 있다.

경구 투여

본 발명의 화합물은 경구 투여될 수 있다. 경구 투여로 삼킨 화합물은 위장관으로 들어가고/가거나 구강, 혀, 또는 설하 투여는 화합물이 입으로부터 직접 혈류로 들어가게 한다.

경구 투여에 적절한 제형은 고체, 반고체 및 액체 시스템 예컨대 정제; 다중 또는 나노입자, 액체, 또는 분말을 포함하는 연질 또는 경질 캡슐; 로젠지 (액체-충전된 것을 포함); 추잉검; 젤; 빠른 분산 제제; 필름; 오블(ovule); 스프레이; 및 구강/점막접착성 패치를 포함한다.

액체 제형은 현탁액, 용액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 이러한 제형은 연질 또는 경질 캡슐 (예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸셀룰로스로부터 제조됨)에서 충전제로서 사용될 수 있으며, 보통 담체, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로스, 또는 적절한 오일, 및 하나 이상의 유화제 및/또는 현탁제를 포함한다. 또한 액체 제형은 예를 들어, 세세이(sachet)의 고체를 재구성하여 제조될 수 있다.

또한 본 발명의 화합물은 문헌 [Expert Opinion in Therapeutic Patents, H (6), 981-986, Liang and Chen (2001)]에 기술된 것과 같은 신속한 용해성의, 신속한 분해성의 제제에서 사용될 수 있다.

정제 제제에 있어서, 투약량에 따라, 약물은 제제의 1 중량% 내지 80 중량%, 보다 전형적으로 5 중량% 내지 60 중량%로 이루어질 수 있다. 약물 이외에도, 정제는 일반적으로 붕해제를 포함한다. 붕해제의 예로서는 나트륨 전분 글리콜레이트, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스, 저급 알킬-치환된 히드록시프로필 셀룰로스, 전분, 프리젤라틴화 전분 및 나트륨 알기네이트를 포함한다. 일반적으로, 붕해제는 제제의 1 중량% 내지 25 중량%, 바람직하게는 5 중량% 내지 20 중량%로 포함될 것이다.

결합제는 일반적으로 정제 제형에 응집성 특징을 부여하기 위해 사용된다. 적절한 결합제는 미세결정성 셀룰로스, 젤라틴, 당, 폴리에틸렌 글리콜, 천연 및 합성 검, 폴리비닐피롤리돈, 프리젤라틴화 전분, 히드록시프로필 셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다. 정제는 또한 희석제, 예컨대 락토스 (모노수화물, 분무 건조된 모노수화물, 무수물 등), 만니톨, 자일리톨, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 미세결정성 셀룰로스, 전분 및 이염기성 칼슘 포스페이트 이수화물.

정제는 또한 임의로 계면활성제, 예컨대 나트륨 라우릴 설페이트 및 폴리소르베이트 80, 및 활택제 예컨대 이산화규소 및 탈크를 포함한다. 이들이 첨가되는 경우, 계면활성제는 정제의 0.2 중량% 내지 5 중량%, 활택제는 정제의 0.2 중량% 내지 1 중량%로 구성될 수 있다.

정제 또한 일반적으로 윤활제 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 마그네슘 스테아레이트와 나트륨 라우릴 설페이트의 혼합물을 포함한다. 윤활제는 일반적으로 정제의 0.25 중량% 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.5 중량% 내지 3 중량%를 구성한다.

기타 가능한 성분으로는 향산화제, 착색제, 향미제, 보존제 및 미감 차폐제를 포함한다.

예시적인 정제는 약 80% 이하의 약물, 약 10 중량% 내지 약 90 중량%의 결합제, 약 0 중량% 내지 약 85 중량%의 희석제, 약 2 중량% 내지 약 10 중량%의 붕해제, 및 약 0.25 중량% 내지 약 10 중량%의 윤활제를 포함한다.

정제 배합물은 직접 또는 롤러로 압축되어 정제를 형성한다. 정제 배합물 또는 배합물의 분율들은 대안적으로 습식, 건식, 또는 용융-과립화, 용융 동결화될 수 있거나, 또는 정제화 전에 압출될 수 있다. 최종 제형은 하나 이상의 층들을 포함할 수 있으며 코팅될 수 있거나 또는 코팅되지 않을 수 있고; 캡슐화될 수도 있다.

정제의 제형은 문헌 [Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980)]에 거론되어 있다.

인간 또는 수의과학적 용도를 위한 소모성 경구 필름은 전형적으로 빠르게 용해하거나 점막접착성일 수 있는 유연한 수용성 또는 수팽윤성 박막 제제이며, 보통 화학식 I의 화합물, 필름 형성 중합체, 결합제, 용매, 휴멕탄트, 가소화제, 안정화제 또는 유화제, 점도 개선제 및 용매를 포함한다. 제형의 일부 성분들은 하나 이상의 기능을 수행할 수 있다.

화학식 I의 화합물은 수용성 또는 비수용성일 수 있다. 수용성 화합물은 보통 1 중량% 내지 80 중량%, 보다 전형적으로 20 중량% 내지 50 중량%의 용질을 포함한다. 수용성이 덜한 화합물은 보다 높은 비율의 용질 조성인 88 중량% 이하를 포함할 수 있다. 대안적으로, 화학식 I의 화합물은 다중입자 비드의 형태일 수 있다.

필름 형성 중합체는 천연 폴리사카라이드, 단백질, 또는 합성 히드로콜로이드로부터 선택될 수 있으며, 0.01 내지 99 중량%, 보다 전형적으로 30 내지 80 중량% 범위로 존재한다.

기타 가능한 성분들로는 향산화제, 착색제, 향미제 및 향미 강화제, 보존제, 침샘 자극제, 냉각제, 공용매 (오일 포함), 완화제, 벌크제, 소포제, 계면활성제 및 미감 차폐제를 포함한다.

본 발명에 따른 필름은 보통 박리가 가능한 백킹 지지체 또는 종이 상에 수용성 박막을 증발 건조시켜 제조된다. 이는 건조 오븐 또는 터널, 보통 조합된 코팅기 건조기에서 수행될 수 있거나, 동결 건조 또는 진공으로 수행될 수 있다.

경구 투여용 고체 제형은 속방형 및/또는 변형 방출용으로 제형화될 수 있다. 변형 방출용 제형은 지연형, 서방형, 펄스형, 제어형, 표적화형 및 프로그램형 방출형을 포함한다.

본 발명의 목적을 위해 적절한 변형 방출형 제형은 미국 특허 제 6,106,864 호에 기술되어 있다. 고에너지 분산 및 삼투압 및 코팅된 입자와 같은 기타의 적절한 방출 기술의 상세한 설명은 문헌 [Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, Verma et al (2001)]에서 찾을 수 있다. 제어형 방출을 달성하기 위한 추잉검의 사용은 WO 00/35298 에 기술되어 있다.

비경구 투여

본 발명의 화합물은 또한 혈류, 근육, 또는 내부 장기로 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여를 위한 적절한 방법은 정맥 주사, 동맥 주사, 복강내 주사, 척수강내 주사, 뇌실내 주사, 전립선관내 주사, 흉골내 주사, 두개내 주사, 근육내 주사, 활액내 주사 및 피하 주사를 포함한다. 비경구 투여를 위한 적절한 장치는 바늘 (현미침 포함) 주사기, 무바늘 주사기 및 주입 (infusion) 기법을 포함한다.

비경구 제형은 보통 부형제 예컨대 염, 탄수화물 및 버퍼제 (바람직하게는 3 내지 9의 pH)을 포함할 수 있는 수용액이지만, 일부 용도에 있어서, 이들은 멸균 비수용액으로서 또는 건조 형태로서 보다 적절히 제형화되어 적절한 비히클 예컨대 멸균의, 비발열성 물과 함께 조합하여 사용될 수 있다.

멸균의 조건 하에서 예를 들어 동결 건조에 의한 비경구 제형의 제조는, 당업자에게 잘 공지된 표준 약학 기술을 이용하여 용이하게 달성될 수 있다.

비경구 용액의 제조에서 사용되는 화학식 I의 화합물의 가용성은 용해도 강화제의 혼입과 같은 적절한 제형 기법의 사용으로 증가될 수 있다.

비경구 투여용 제형은 속방형 및/또는 변형 방출형으로 제형화될 수 있다. 변형 방출형 제형은 지연형-, 서방형-, 펄스형-, 제어형-, 표적화형 및 프로그램형 방출형을 포함한다. 따라서 본 발명의 화합물은 현탁액으로서 또는 고체, 반고체, 또는 활성 화합물의 변형된 방출을 제공하는 이식된 저장소로서 투여를 위한 텍소트로픽 액체로서 제형화될 수 있다. 이러한 제형의 예로서는 약물-코팅된 스텐트 및 반고체 및 약물-로딩된 폴리(*d,l*-락트-코글리콜)산 (PGLA) 미소구체를 포함하는 현탁액을 포함한다.

국소 투여

본 발명의 화합물은 또한 피부 또는 점막으로의 국소적, 피부내, 또는 피하 투여될 수 있다. 이러한 목적을 위한 전형적인 제형은 겔, 히드로겔, 로션, 용액, 크림, 연고, 더스팅 파우더, 드레싱, 폼, 막, 피부 패치, 웨이퍼, 임플란트, 스폰지, 섬유, 밴디지 및 마이크로에멀전을 포함한다. 리포솜도 사용될 수 있다. 전형적인 담체로는 알콜, 물, 미네랄 오일, 액체 광유, 백색 광유, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 침투 강화제도 포함될 수 있다 - 예를 들어, 문헌[J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, Finin and Morgan (October 1999)] 참조.

국소 투여의 다른 방법은 전기 충격법, 이온영동법, 음파영동법, 초음파영동법 및 마이크로주사법 또는 무바늘 (예를 들어 Powderject™, Bioject™, 등) 주사법에 의한 전달을 포함한다.

국소 투여용 제형은 속방형 및/또는 변형 방출형으로 제형화될 수 있다. 변형 방출형 제형은 지연형-, 서방형-, 펄스형-, 제어형-, 표적화형 및 프로그램형 방출형을 포함한다.

흡입/비강내 투여

본 발명의 화합물은 또한 비강내로 또는 건조 분말 흡입기를 이용해 건조 분말의 형태 (예를 들어, 락토스와 건조 배합물의 혼합물 단독으로서, 또는 예를 들어, 인지질, 예컨대 포스파티딜콜린과 혼합된 혼합 성분 입자로서)로서, 적절한 추진제, 예컨대 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판을 이용하거나 이용하지 않은 가압된 용기, 펌프, 스프레이, 에토마이저 (바람직하게는 전기수력학을 이용하여 미세 안개를 생성하는 에토마이저), 또는 분무기를 이용한 에어로졸 분무로서, 또는 점비액으로서 흡입에 의해 투여될 수 있다. 비강내 사용을 위해, 분말은 생접착성 제제, 예를 들어, 키토산 또는 시클로텍스트린을 포함할 수 있다.

가압된 용기, 펌프, 스프레이, 에토마이저, 또는 분무기는 예를 들어, 에탄올, 수성 에탄올, 또는 활성 물질의 분산, 가용화, 또는 지연된 방출을 위한 적절한 대안제, 용매로서 추진제 및 임의의 계면활성제, 예컨대 소르비탄 트리올레이트, 올레산, 또는 올리고락트 산을 포함하는 본 발명의 화합물의 용액 또는 현탁액을 포함한다.

건조 분말 또는 현탁액제형으로 사용 이전에, 약물 제품을 미분화하여 흡입에 의한 전달을 위해 적절한 크기로 만든다 (보통 5 마이크론 미만). 이는 임의의 적절한 분쇄 방법, 예컨대 스파이럴 제트 밀링(spiral jet milling), 유동층(fluid bed) 제트 밀링, 나노입자 형성을 위한 초임계 유체 가공, 고압 균질화, 또는 분무 건조를 이용하여 달성될 수 있다.

캡슐 (예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸셀룰로스로부터 제조), 블리스터 및 흡입기 또는 취입기에서의 사용을 위한 카트리지는 본 발명의 화합물, 적절한 분말 염기 예컨대 락토스 또는 전분 및 성능 개선제 예컨대 *l*-루이신, 만니톨, 또는 마그네슘 스테아레이트의 분말 혼합물을 포함하도록 제형화될 수 있다. 락토스는 무수물 또는 모노수화물의 형태, 바람직하게는 후자일 수 있다. 기타 적절한 부형제는 텍스트란, 글루코스, 말토스, 소르비톨, 자일리톨, 프럭토스, 수크로스 및 트레할로스를 포함한다.

미세 안개를 제조하기 위해 전기수력학을 이용한 에토마이저에서의 사용을 위한 적절한 용액 제형은 개시 작용을 위해 1 μg 내지 20mg의 본 발명의 화합물을 포함할 수 있으며 개시 작용 부피는 1 μl 내지 100 μl 으로 다를 수 있다. 전형적인 제형은 화학식 I의 화합물, 프로필렌 글리콜, 멸균수, 에탄올 및 염화나트륨을 포함할 수 있다. 프로필렌 글리콜 대신에 사용될 수 있는 대안적인 용매로는 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

적절한 향미제, 예컨대 멘솔 및 레보멘솔, 또는 감미제, 예컨대 사카린 또는 사카린 나트륨이 흡입/비강내 투여를 위해 의도된 본 발명의 제형에 첨가될 수 있다.

흡입/비강내 투여를 위한 제형은 예를 들어, PGLA를 이용하여 속방형 및/또는 변형 방출형으로 제형화될 수 있다. 변형 방출형 제형은 지연형-, 서방형-, 펄스형-, 제어형-, 표적화형 및 프로그램형 방출형을 포함한다.

건조 분말 흡입기 및 에어로졸의 경우에, 복용 단위는 계량된 양을 전달하게 하는 밸브를 이용하여 결정된다. 본 발명에 따른 단위는 보통 계량된 복용량 또는 1 μg 내지 20 mg의 화학식 I의 화합물을 포함하는 "분점(puff)"을 투여하도록 준비된다. 전체적인 일일 복용량은 보통 단일 투여량으로, 또는 보다 통상적으로는 일당 분할 투여량으로서 투여될 수 있는 1 μg 내지 100 mg의 범위일 것이다.

직장/질내 투여

본 발명의 화합물 직장 또는 질을 통해, 예를 들어, 좌제, 페서리, 또는 관장제의 형태로 투여될 수 있다. 코코아 버터가 전형적인 좌제 기재이지만, 다양한 대안제들이 적절하게 사용될 수 있다.

직장/질 투여를 위한 제형은 속방형 및/또는 변형 방출형으로 제형화될 수 있다. 변형 방출형 제형 지연형-, 서방형-, 펄스형-, 제어형-, 표적화형 및 프로그램형 방출형을 포함한다.

접안/이내 투여

본 발명의 화합물은 또한 직접 눈 또는 귀를 통해서, 보통 등장의, pH 조절된, 멸균 식염수 중의 미분화된 현탁액 또는 용액의 액적 형태로 투여될 수 있다. 접안 또는 이내 투여에 적절한 기타 제형으로는 연고, 겔, 생분해성 (예를 들어 흡수성 젤 스폰지, 콜라겐) 및 비생분해성 (예를 들어 실리콘) 임플란트, 웨이퍼, 렌즈 및 입자성 또는 소낭성 시스템, 예컨대 니오솜 또는 리포솜을 포함한다. 중합체 예컨대 가교 폴리아크릴산, 폴리비닐알콜, 히알루론산, 셀룰로스 중합체, 예를 들어, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 또는 메틸 셀룰로스, 또는 헤테로폴리사카라이드 중합체, 예를 들어, 젤란 검이 보존제, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드와 함께 포함될 수 있다. 이러한 제형은 또한 이온영동법에 의해 전달될 수 있다. 접안/이내 투여는 속방형 및/또는 변형 방출형으로 제형화될 수 있다. 변형 방출형 제형은 지연형-, 서방형-, 펄스형-, 제어형-, 표적화형, 또는 프로그램형 방출형을 포함한다.

기타 기법

본 발명의 화합물은 상기 언급한 임의의 투여 모드에서의 사용을 위한 이의 가용성, 해리 속도, 미감 차폐성, 생이용성 및/또는 안정성을 개선시키기 위해, 가용성 고분자 물질, 예컨대 시클로덱스트린 및 이의 적절한 유도체 또는 폴리에틸렌 글리콜 함유 중합체와 혼합할 수 있다.

예를 들어, 약물-시클로덱스트린 복합체는, 대부분의 제제 및 투여 경로에 있어서 일반적으로 유용한 것으로 밝혀졌다. 포접 및 비포접 복합체 모두가 사용될 수 있다. 약물과의 직접적인 복합체화를 위한 대안으로서, 시클로덱스트린이 보조적 첨가제, 즉 담체, 희석제, 또는 가용화제로서 사용될 수 있다. 상기 목적을 위해 가장 흔하게 사용되는 것들로는 알파-, 베타-, 및 감마-시클로덱스트린이 있으며, 이의 예는 국제 특허 출원 WO 91/11172, WO 94/02518 및 WO 98/55148 에서 찾을 수 있다.

키트(KIT-OF-PARTS)

예를 들어, 특정 질병 또는 질환을 치료할 목적으로, 활성 화합물들의 배합물을 투여하는데 바람직할 수 있는 한, 2 이상의 약학적 조성물(이 중 하나 이상은 본 발명에 따른 화합물을 포함함)을 조성물의 공동 투여를 위해 적절한 키트의 형태로 적절히 조합할 수 있다.

따라서, 본 발명의 키트는 2 이상의 별개의 약학적 조성물을 포함하는데, 이중 하나 이상은 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물, 및 별개로 상기 조성물을 보유하는 수단, 예컨대 용기, 구획된 병, 또는 분할된 호일 패키지를 포함한다. 이러한 키트의 예로는 정제, 캡슐 등의 패키징을 위해 사용되는 유사한 블리스터 팩이 있다.

본 발명의 키트는 상이한 제제, 예를 들어, 경구 및 비경구의 투여, 상이한 투여 간격으로 별개의 조성물의 투여, 또는 서로에 대해 별개의 조성물의 적정을 위해 특히 적절하다. 실행 보조를 위해, 키트는 보통 투여를 위한 지시 사항을 포함하며 소위 메모리 보조장치를 구비하여 제공될 수 있다.

투여량

인간 환자에서의 투여에 있어서, 본 발명의 화합물의 총 일일 투여량은 물론 투여 모드에 따라 보통 0.1 mg 내지 1000 mg 범위이다. 예를 들어, 경구 투여는 1 mg 내지 1000 mg의 총 일일 투여량을 필요로 하는 한편, 정맥 주사 투여는 0.1 mg 내지 100 mg 만이 요구된다. 총 일일 투여량은 단일 또는 분할로 투여될 수 있으며, 의사에 재량에 따라, 본원에 주어진 전형적인 범위를 벗어날 수도 있다.

이러한 투여량은 약 60kg 내지 70kg의 체중을 갖는 평균적 인간 대상자를 기초로 한 것이다. 의사는 유아와 노인과 같은 이러한 체중 범위를 벗어나는 대상자에 있어서 투여량을 쉽게 결정할 수 있을 것이다.

의미를 확실히 하기 위해, 본원에서 "치료"에 대한 언급은 약물 치료, 완화적 치료 및 예방학적 치료에 대한 언급을 포함한다.

Na_{v1.8} 채널 조절제는 특히 통증의 치료에 있어서, 다른 약리학적 활성 화합물, 또는 2 이상의 다른 약리학적 활성 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, Na_{v1.8} 채널 조절제, 특히 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은, 동시에, 연속적으로 또는 별개로 하기로부터 선택되는 하나 이상의 제제와 조합하여 투여될 수 있다:

- 마약성 진통제, 예를 들어 모르핀, 헤로인, 히드로모르폰, 옥시모르폰, 레보르파놀, 레발로르판, 메타돈, 메페리딘, 펜타닐, 코카인, 코데인, 디히드로코데인, 옥시코돈, 히드로코돈, 프로폭시펜, 날메펜, 날로르핀, 날록손, 날트렉손, 부프레노르핀, 부토르파놀, 날부핀 또는 펜타조신;
- 비스테로이드성 항염증성 약물 (NSAID), 예를 들어 아스피린, 디클로페낙, 디플로시날, 에토돌락, 펜부펜, 페노프로펜, 플루페니살, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케톨락, 메클로페남산, 메페남산, 멜록시캄, 나부메톤, 나프록센, 니메실리드, 니트로플루르비프로펜, 올살라진, 옥사프로진, 페닐부타존, 피록시캄, 설과살라진, 설린달, 틀메틴 또는 조메피락;
- 바르비투르산염 진정제, 예를 들어 아모바르비탈, 아프로바르비탈, 부타바르비탈, 부타비탈, 메포바르비탈, 메타르비탈, 메토헥시탈, 펜토바르비탈, 페노바르티탈, 세코바르비탈, 탈부탈, 테아밀랄 또는 티오펜탈;
- 진정 작용을 갖는 벤조디아제핀, 예를 들어 클로르디아제폭시드, 클로라제페이트, 디아제팜, 플로라제팜, 옥사제팜, 테마제팜 또는 트리아졸람;
- 진정 작용을 갖는 H₁ 길항제, 예를 들어 디펜히드라민, 피릴라민, 프로메타진, 클로르페니라민 또는 클로르시클리진;
- 진정제 예컨대 글루테티미드, 메프로바메이트, 메타쿠알론 또는 디클로르알페나존;
- 골격근 이완제, 예를 들어 바클로펜, 카리소프로돌, 클로르족사존, 시클로벤자피린, 메토카르바몰 또는 올프레나딘;
- NMDA 수용체 길항제, 예를 들어 텍스트로메토르판 ((+)-3-히드록시-N-메틸모르피난) 또는 이의 대사물 텍스트로르판 ((+)-3-히드록시-N- 메틸모르피난), 케타민, 메만틴, 피롤로퀴놀린 퀴닌, 시스-4-(포스포노메틸)-2-피페리딘카복실산, 부디핀, EN-3231 (MorphiDex[®]), 모르핀과 텍스트로메토르판의 조합 제형), 토피라메이트, 네라맥산 또는 NR2B 길항제를 포함하는 페르진포텔, 예를 들어 이펜프로딜, 트락소프로딜 또는 (-)-(R)-6-{2-[4-(3-플루오로페닐)-4-히드록시-1-피페리딘일]-1-히드록시에틸}-3,4-디히드로-2(1H)-퀴놀리논;

- 알파-수용체성 약물, 예를 들어 독사조신, 탐설로신, 클로니딘, 구안파신, 텍스메타토미딘, 모다피닐, 또는 4-아미노-6,7-디메톡시-2-(5-메탄-설포나미도-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀-2-일)-5-(2-피리딜) 퀴나졸린;
- 삼환성 항우울제, 예를 들어 데시프라민, 이미프라민, 아미트립틸린 또는 노르트립틸린;
- 항응고제, 예를 들어 카르바마제핀, 라모트리진, 토피라트메이트 또는 발프로에이트;
- 타치카이닌 (NK) 길항제, 특히 NK-3, NK-2 또는 NK-1 길항제, 예를 들어 (αR,9R)-7-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질]-8,9,10,11-테트라히드로-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-디히드로-3H-1,2,4-트리아졸-3-온 (MK-869),
- 아프레피탄트, 라네피탄트, 다피탄트 또는 3-[[[2-메톡시-5-(트리플루오로메톡시)페닐]-메틸아미노]-2-페닐피페리딘 (2S,3S);
- 무스카린 길항제, 예를 들어 옥시부티닌, 툴테로딘, 프로피베린, 트롭시움 클로라이드, 다리페나신, 솔리페나신, 테미베리딘, 및 이프라트로피움;
- COX-2 선택적 억제제, 예를 들어 셀레콕싯, 로페콕싯, 파레콕싯, 발데콕싯, 데라콕싯, 에토리콕싯, 또는 루미라콕싯;
- 콜타르 진정제, 특히 파라세타몰;
- 신경 이완제 예컨대 드로페리돌, 클로르프로마진, 할로페리돌, 페르페나진, 티오리다진, 메소리다진, 트리크루오페라진, 플루페나진, 클로자핀, 올란자핀, 리스페리돈, 지프라시돈, 구에티아핀, 세르틴돌, 아리피프라졸, 소네피프라졸, 블로난세린, 일로페리돈, 페로스리론, 라클로프리트, 조테핀, 비페프루녹스, 아세나핀, 루라시돈, 아미של프리트, 발라페리돈, 팔린도르, 애플리반세린, 오사네탄트, 리모나반트, 메클리네르탄트, Miraxion[®] 또는 사리조탄;
- 바닐로이드 수용체 작용제 (예를 들어 레신페라톡신) 또는 길항제 (예를 들어 캅사제핀);
- 베타-수용체성 약물 예컨대 프로프라놀올;
- 국소성 마취제 예컨대 맥실레틴;
- 부신 피질 호르몬 약물 예컨대 텍사메타손;
- 5-HT 수용체 작용제 또는 길항제, 특히 5-HT_{1B/1D} 작용제 예컨대 엘레트립탄, 수마트립탄, 나라트립탄, 졸미트립탄 또는 리자트립탄;
- 5-HT_{2A} 수용체 길항제 예컨대 R(+)-α-(2,3-디메톡시-페닐)-1-[2-(4-플루오로페닐에틸)]-4-피페리딘메탄올 (MDL-100907);
- 콜린성 (니코틴성) 진통제, 예컨대 이스프로니클린 (TC-1734), (E)-N-메틸-4-(3-피리디닐)-3-부텐-1-아민 (RJR-2403), (R)-5-(2-아제티디닐메톡시)-2-클로로피리딘 (ABT-594) 또는 니코틴;
- Tramadol[®];
- PDEV 억제제, 예컨대 5-[2-에톡시-5-(4-메틸-1-피페라지닐-설포닐)페닐]-1-메틸-3-n-프로필-1,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온 (실테나필), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-헥사히드로-2-메틸-6-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-피라지노[2',1':6,1]-피리도[3,4-b]인돌-1,4-디온 (IC-351 또는 타달라필), 2-[2-에톡시-5-(4-에틸-피페라진-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-피리디닐)-3-에틸-2-(1-에틸-3-아제티디닐)-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, 5-(5-아세틸-2-프로폭시-3-피리디닐)-3-에틸-2-(1-이소프로필-3-아제티디닐)-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]

피리미딘-7-온, 5-[2-에톡시-5-(4-에틸피페라진-1-일설포닐)피리미딘-3-일]-3-에틸-2-[2-메톡시에틸]-2,6-디히드로-7H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-7-온, 4-[(3-클로로-4-메톡시벤질)아미노]-2-[(2S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]-N-(피리미딘-2-일메틸)피리미딘-5-카르복스아미드, 3-(1-메틸-7-옥소-3-프로필-6,7-디히드로-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-5-일)-N-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸]-4-프로폭시벤젠설포나미드;

· α -2- δ 리간드 예컨대 가바펜틴, 프레카발린, 3-메틸가바펜틴, (1 α ,3 α ,5 α)(3-아미노-메틸-바이시클로[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)바이시클로[3.2.0]헵트-6-일]아세트산, 3-(1-아미노메틸-시클로헥실메틸)-4H-[1,2,4]옥사디아졸-5-온, C-[1-(1H-테트라졸-5-일메틸)-시클로헵틸]-메틸아민, (3S,4S)-(1-아미노메틸-3,4-디메틸-시클로펜틸)-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;

· 카나비노이드;

· 메타보트로픽 글루타메이트 아형 1 수용체 (mGluRI) 길항제;

· 세로토닌 흡수 억제제 예컨대 세르트랄린, 세르트랄린 대사물 데메틸세르트랄린, 플루옥세틴, 노르플루옥세틴 (플루옥세틴 데스메틸 대사물), 플루복사민, 파록세틴, 시탈로프람, 시탈로프람 대사물 데스메틸시탈로프람, 에스시탈로프람, d,l-펜플루라민, 페목세틴, 이폭세틴, 시아노도티에핀, 리톡세틴, 다폭세틴, 네파조돈, 세리크라민 및 트라조돈;

· 노르아드레날린 (노르에피네프린) 흡수 억제제, 예컨대 마프로틸린, 로페프라민, 미르타제핀, 옥사프로틸린, 페졸라민, 토목세틴, 미안세린, 부프로프리온 대사물 히드록시부프로프리온, 노미펜신 및 빌록사진 (Vivalan[®]), 특히 선택적 노르아드레날린 흡수 억제제 예컨대 레복세틴, 특히 (S,S)-레복세틴;

· 이중 세로토닌-노르아드레날린 흡수 억제제, 예컨대 벤라팍신, 벤라팍신 대사물 O-데스메틸벤라팍신, 클로미프라민, 클로미프라민 대사물 데스메틸클로미프라민, 둘록세틴, 밀나시프란 및 이미프라민;

· 유도성 산화질소 신타아제 (iNOS) 억제제 예컨대 S-[2-[(1-이미노에틸)아미노]에틸]-L-호모시스테인, S-[2-[(1-이미노에틸)-아미노]에틸]-4,4-디옥소-L-시스테인, S-[2-[(1-이미노에틸)아미노]에틸]-2-메틸-L-시스테인, (2S,5Z)-2-아미노-2-메틸-7-[(1-이미노에틸)아미노]-5-헵텐산, 2-[[[(1R,3S)-3-아미노-4-히드록시-1-(5-티아졸릴)부틸]티오]-5-클로로-3-피리딘카르보니트릴]; 2-[[[(1R,3S)-3-아미노-4-히드록시-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-히드록시-1-(5-티아졸릴)부틸]티오]-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘카르보니트릴, 2-[[[(1R,3S)-3-아미노-4-히드록시-1-(5-티아졸릴)부틸]티오]-5-클로로벤조니트릴, N-[4-[2-(3-클로로벤질아미노)에틸]페닐]티오펜-2-카르복스아미드, 또는 구아니디노에틸디설파이드;

· 아세틸콜린에스테라제 억제제 예컨대 도네페질;

· 프로스타글란딘 E₂ 아형 4 (EP4) 길항제 예컨대 N-[(2-[4-(2-에틸-4,6-디메틸-1H-이미다조[4,5-c]피리딘-1-일)페닐]에틸)아미노]-카르보닐]-4-메틸벤젠설포나미드 또는 4-[(1S)-1-([5-클로로-2-(3-플루오로페녹시)피리딘-3-일]카르보닐)아미노]에틸]벤조산;

· 루코트리엔 B4 길항제; 예컨대 1-(3-비페닐-4-일메틸-4-히드록시- 크로만-7-일)-시클로펜탄카르복실산 (CP-105696), 5-[2-(2-카르복시에틸)-3-[6-(4-메톡시페닐)-5E-헥세닐]옥시페녹시]-발레르산 (ONO-4057) 또는 DPC-11870,

· 5-리폭시게나제 억제제, 예컨대 질루톤, 6-[(3-플루오로-5-[4-메톡시-3,4,5,6-테트라히드로-2H-피란-4-일])페녹시-메틸]-1-메틸-2-퀴놀론 (ZD-2138), 또는 2,3,5-트리메틸-6-(3-피리딜메틸),1,4-벤조퀴논 (CV-6504);

· 나트륨 채널 블로커, 예컨대 리도카인;

· 5-HT3 길항제, 예컨대 온단세트론; 및

이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 용매화물.

이러한 조합은 치료에 있어서 상승적 활성을 비롯한 현저한 이점을 제공한다.

Na_{v1.8} 채널을 억제하기 위한 화학식 I의 피리딘 유도체의 능력은 하기 기술된 분석 방법을 이용하여 측정될 수 있다.

Na_{v1.8} 화합물에 대한 VIPR 분석

개요:

이 스크린은 오로라의 형광 전압/이온 프로브 판독기(Aurora's fluorescent Voltage/Ion Probe Reader, VIPR)를 이용하여, 인간 Na_{v1.8} (HEK293) 발현 세포주에 있어서 테트로도톡신-저항성 (TTX-R) 나트륨 채널에 대한 화합물의 효과를 측정하는데 사용된다. 상기 실험은 FRET (형광 공명 에너지 전이, Fluorescence Resonance Energy Transfer)에 기초하여 두 형광성 분자를 사용한다. 제1 분자, 옥소놀 (DiSBAC₂(3))은, 막투과성 전기 전위를 "감지"하는 고도의 형광성, 음전하의 소수성 이온이다. 막 전위의 변화에 반응하여, 이것은 원형질막의 반대측면 상의 두 결합 부위 사이에서 신속히 재분포될 수 있다. 전압 의존성 재분포는 원형질막의 한 면에 특이적으로 결합하는 제2 형광성 분자 (쿠마린 (CC2-DMPE))를 통해 비율비교 형광성 판독치로 전환되어, 이동 전압 감지 이온에 대한 FRET 파트너로서 작용한다. 분석을 유효화하기 위해, 채널들은 개방 상태에서 약리학적으로 유지되어야 한다. 이는 세포들을 델타메트린(Na_{v1.8}에 대해) 또는 베라트리딘 (TTX-S 채널에 대한 SHSY-5Y 분석에 대해)으로 처리함으로써 달성된다.

세포 유지:

인간 Na_{v1.8} 세포들을 5% CO₂ 습기화된 인큐베이터 중의, T225 플라스크에서 약 70% 밀도까지 성장시켰다. 배지 조성은 DMEM/F-12, 10% FCS 및 300µg/ml의 제네티신으로 이루어졌다. 이들을 정해진 요구량에 따라 세포 해리 유체 1:5 내지 1:20를 사용하여 나누었다.

프로토콜:

1일째:

하기와 같이 실험을 수행하기 전에, 폴리-D-라이신 코팅된 플레이트 상에 HEK-Na_{v1.8} 세포 (웰당 100µl)를 플레이팅 아웃시켰다: - 3.5 x 10⁴ 세포/웰 (3.5 x 10⁵ 세포/ml)에서 24시간 또는 선택적 기법을 사용한다.

2일째: VIPR 분석:

1. 버퍼를 실온에서 2시간 또는 37°C에서 30분간 실험 수행 전에 평형화시킨다.
2. 쿠마린 염료 (하기 참조)를 준비하고 어두운 곳에 보관한다. Na⁺ 프리 버퍼와 함께 플레이트 세척제를 준비하고 세포를 2회 세척한다. 참고: 플레이트 세척제는 웰당 ~30µl 잔류 버퍼를 침전시킨다. 100µl 쿠마린 (CC2-DMPE) 용액 (첨부 참조)을 세포에 첨가하고 밝은 빛을 피한 실온에서 45분간 배양시켰다.
3. 옥소놀 (DiSBAC₂(3)) 염료 (하기 참조)를 준비한다:
4. Na⁺ 프리 버퍼에서 세척에 의해 세포로부터 쿠마린 용액을 흡인시켜 제거한다:
5. 30µl 화합물을 첨가한다 (첨가 플레이트로 지칭). 30µl 옥소놀 용액을 세포에 첨가하고 어둠속의 실온에서 45분간 배양시켰다 (총 웰 부피 ~90µl).
6. 일단 배양이 완료되면, 세포들은 나트륨 애드백 막 전위에 대한 VIPR을 이용하여 분석될 준비가 된 것이다.

데이터를 분석하여 460nm 및 580nm 채널에서 측정된 강도의 표준화된 비율로서 기록하였다. 추가 플레이트는 세포 플레이트에서 사용된 바와 같은 동일한 DisBAC2(3) 농도를 가진 대조군 용액을 포함하지만, 어떠한 세포들도 백그라운드 플레이트에서는 배양되지 않았다. 각 과정에서의 강도 수치는 샘플 지점 5-7 (개시) 및 44-49 (최종)에 대해 평균화하였다. 이들 평균치는 모든 분석 웰에서 동일한 시간 간격에 걸쳐 평균화된 강도 수치로부터 차감하였다. 샘플 3-8 (Ri)에서 수득된 초기 비율 및 샘플 45-50 (Rf)에서 수득된 최종 비율은 하기와 같이 정의된다:

$$R_i = \frac{\text{강도}460nm, \text{샘플}3-5 - \text{백그라운드}460nm, \text{샘플}3-5}{\text{강도}580nm, \text{샘플}3-5 - \text{백그라운드}580nm, \text{샘플}3-5}$$

$$R_f = \frac{\text{강도}460nm, \text{샘플}25-30 - \text{백그라운드}460nm, \text{샘플}25-30}{\text{강도}580nm, \text{샘플}25-30 - \text{백그라운드}580nm, \text{샘플}25-30}$$

최종 데이터는 각 웰의 초기 비율에 대해 평균화하여 Rf/Ri로서 기록하였다. 상기 분석은 VIPR 생성 데이터를 위해 고안된 특정 컴퓨터 프로그램을 사용하여 수행하였다.

Rf/Ri 비율 수치는 Excel Labstats (곡선 피팅)를 사용하여 플롯팅하였고 ECADA를 통해 분석하여 각 화합물에 대한 IC50 수치를 측정하였다.

Na+-에드백 버퍼 pH 7.4 (5M NaOH로 조절)- 10X 저장액

성분:	Mwt/농도 ⁿ :	중량/부피	10X 농도(mM):	1X 농도(mM):
NaCl	58.44	93.5g	1600	160
KCL	74.55	3.35g	45.0	4.5
CaCl2	1M 용액	20ml	20.0	2
MgCl2	203.31	2.03g	10.0	1
Hepes	238.3	23.83g	100	10
dH2O		1L		

Na+-프리 버퍼 pH 7.4 (5M KOH로 조절)- 10X 저장액

성분:	Mwt/농도 ⁿ :	중량/부피	10X 농도(mM):	1X 농도(mM):
콜린	139.6	223.36g	1600	160
CaCl2	1M 용액	1ml	1.0	0.1
MgCl2	203.31	2.03g	10.0	1.0
Hepes	238.3	23.83g	100	10
dH2O		1L		

1X Na+ 프리 버퍼: - 400ml 10X + 3600ml dH2O

2X Na+ 프리 버퍼: - 100ml 10X + 400ml dH2O

1X Na+ 에드백 버퍼: - 50ml 10X Na+ 에드백 + 450ml dH2O

쿠마린 (CC2-DMPE): 2개의 플레이트에 대해:

먼저 시험관 중의 220 μ l 쿠마린 (1mM) + 22 μ l 플루론산 (20%) + 22ml 1X Na+-프리 버퍼를 혼합하고, 천천히 볼텍싱하였다.

	용액 농도 ⁿ :	최종 분석 농도 ⁿ :
쿠마린 (1mM)	10μM	10μM

옥소놀 (DiSBAC₂(3)): 2개의 플레이트에 대해

48 μ l 옥소놀 (5mM) + 120 μ l 타르트라진 (200mM) 볼텍스
8.0ml 2X Na+-프리버퍼 볼텍스
1.6 μ l 델타메테린 (5mM) 볼텍스

	용액 농도 ⁿ :	최종 분석 농도 ⁿ :
옥소놀 (5mM)	30μM	10μM
델타메테린 (5mM)	1μM	330nM
타르트라진 (200mM)	3mM	1.0mM

TTX-S 분석

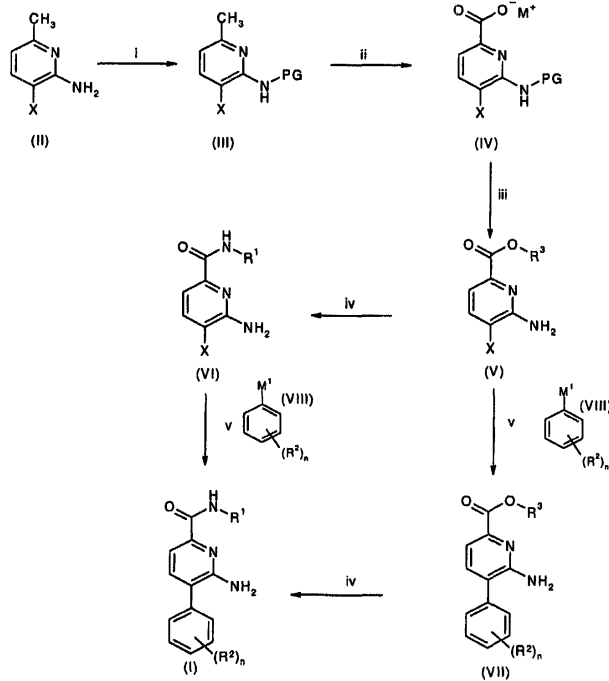
TTX-S 분석을 본래의 SHSY-5Y 세포주에서 수행하였다. 상기 세포들은 Na_{v1.2}, Na_{v1.3} 및 Na_{v1.7}을 비롯한 다수의 테트로도톡신-민감성 전압 개폐 나트륨 채널을 나타낸다. 나트륨 채널의 개폐자로서 분석에서 델타메테린을 베라트리딘으로 치환하는 것을 제외하고는 50 μ M의 최종 분석 농도에서 Na_{v1.8} 분석에 대해 상기 기술된 절차를 수행하였다.

화학식 I의 모든 피리딘 유도체는 하기 제시된 일반 방법에 기술된 절차에 또는 실시예부 및 제조부에 기술된 구체적인 방법, 또는 이의 통상적인 변형법에 의해 제조할 수 있다. 본 발명은 또한 여기서 사용된 임의의 신규한 중간체들 이외에, 화학식 I의 피리딘 유도체 제조를 위한 임의의 하나 이상의 상기 방법들을 포함한다.

하기 일반 방법에서, R¹, R² 및 n은 달리 언급하지 않는 한 화학식 I의 피리딘 유도체에 대해 상기 정의된 바와 같다.

제1 방법에 따르면, 화학식 I의 피리딘 유도체는 하기 반응식 1에 예시된 바와 같이 화학식 VI 또는 VII의 화합물로부터 제조될 수 있다:

반응식 1



상기 식 중, X는 적절한 이탈기, 예컨대 트리플루오로메탄설포닐, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도이고;

PG는 적절한 보호기, 예컨대 tert-부톡시카르보닐, N-벤질옥시카르보닐, tert-부틸카르보닐 또는 메틸카르보닐이며;

R³은 적절한 에스테르기 예컨대 (C₁-C₆)알킬, 벤질이고;

M은 히드로젠 또는 알칼리 금속이며;

M¹은 적절한 커플링기 예컨대 스타난, 보란 또는 보론산, 금속 또는 금속할라이드이다.

화학식 III의 화합물은 적절한 용매 예컨대 디클로로메탄 또는 디옥산 중에서 임의로는 산 수용체의 존재 하에, 25 내지 50°C의 온도에서 적절한 산 클로라이드 또는 무수물과 5-18 시간 동안 반응시킴으로써 화학식 II의 화합물로부터 제조될 수 있다. PG는 적절하게는 tert-부톡시카르보닐, N-벤질옥시카르보닐, tert-부틸카르보닐 또는 메틸카르보닐, 바람직하게는 tert-부틸카르보닐 또는 메틸카르보닐, 및 가장 바람직하게는 메틸카르보닐이다.

PG가 메틸카르보닐인 경우, 전형적인 조건들은 문헌[Bioorg. Med. Chem. 9, 2061-2071, 2001]에 기술된 것과 유사하며, 50°C에서 18시간 동안, 1.0 당량의 화합물 II 및 디옥산 중의 초과량의 무수 아세트산을 포함하는 것으로 이루어진다.

화학식 IV의 화합물은 적절한 용매, 예컨대 물 또는 피리딘 함유 물 중에서, 적절한 산화제, 예컨대 과망간산칼륨 또는 나트륨 디크로메이트를 이용하여 65 내지 75°C의 온도에서 3-18 시간 동안 산화시킴으로써 화학식 III의 화합물로부터 제조될 수 있다. 전형적인 조건은 75°C에서 18 시간 동안, 물과 피리딘의 혼합물 중에서, 1.0 당량의 화합물 III 및 2.0-6.0 당량의 과망간산칼륨을 포함하는 것으로 이루어진다.

화학식 V의 화합물은 문헌[J. Org. Chem. 61, 4623-4633, 1996]에 기술된 바와 같이 제조될 수 있거나, 또는 18-72 시간 동안 가열 환류 하에, 적절한 산, 예컨대 농축 염산 또는 농축 황산의 존재 하에, 적절한 알코올을 이용한 알킬화에 의해 화학식 IV의 화합물로부터 제조할 수 있다. 아민 보호기 (PG)의 제거는 상기 조건들 하에 부수적으로 발생한다. 전형적인 조건은 48 시간 동안 가열 환류 하에, 농축 황산의 존재 하에서 1.0 당량의 화합물 IV 및 초과량의 메탄올을 포함하는 것으로 이루어진다.

대안적으로, 일반 화학식 V의 화합물은 단계 ii 및 iii의 조합에 의해 화학식 III의 화합물로부터 제조될 수 있다. 전형적인 조건은 75°C에서 18 시간 동안, 물과 피리딘의 혼합물 중에서, 1.0 당량의 화합물 (III) 및 2.0-6.0 당량의 과망간산칼륨을 포함하는 것으로 이루어진다. 가열 환류 하에서 48 시간 동안 메탄올 및 농축 황산의 첨가 후, 진공에서 농축으로 소정의 생성물을 수득하였다.

화학식 VI의 화합물은 적절한 용매, 예컨대 디클로로메탄 또는 테트라히드로푸란/ R^3OH 중에서 25°C 내지 환류 온도에서, 화학식 V의 화합물을 아민, NH_2R^1 과 18-72 시간 동안 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 전형적인 조건은 테트라히드로푸란/메탄올 중에서 25-80°C, 18-72 시간 동안, 1.0 당량의 화합물 V 및 5.0-10.0 당량의 NH_2R^1 을 포함하는 것으로 이루어진다.

대안적으로, 상기 반응은 또한 마이크로파를 이용하여 상승된 온도에서 수행할 수 있다. 전형적인 조건은 테트라히드로푸란/메탄올 중에서 130°C, 30분 동안, 1.0 당량의 화합물 V 및 5.0-10.0 당량의 NH_2R^1 을 포함하며, 실온에서 이를 72시간 동안 교반하는 것을 포함하는 것으로 이루어진다.

화학식 VII의 화합물은, 적절한 용매 예컨대 디옥산 또는 테트라히드로푸란중에서, 적절한 촉매계 (예를 들어 팔라듐 또는 니켈 촉매) 및 초과량의 적절한 염기, 예컨대 칼륨 카르보네이트, 플루오르화 칼륨 또는 트리에틸아민의 존재 하에, 화학식 VIII(여기서, M^1 은 적절하게는 트리알킬 스타난, 디히드록시 보란, 디알콕시 보란, 리튬, 할로마그네슘, 또는 할로아연, 및 바람직하게는 디히드록시 보란임)의 화합물을 이용하여, 25°C 내지 환류 온도에서, 1-18 시간 동안 가교 커플링 반응시킴으로써 화학식 V의 화합물로부터 제조될 수 있다.

전형적인 조건들은 주위 조건 하, 18시간 동안 1.0 당량의 화합물 V, 1.0-1.1 당량의 적절한 보론산 예컨대 벤젠보론산 또는 2,3,5-트리클로로벤젠보론산, 3.2-3.3 당량의 플루오르화 칼륨, 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐(O) (촉매적), 및 비스(트리-tert-부틸포스핀) 팔라듐(O) (촉매적)을 포함하는 것으로 이루어진다.

당업자는 사용되는 촉매의 유형이 M^1 기, 사용되는 기질 등의 성질과 같은 요인에 의존할 것이라는 것을 알 것이다. 이러한 커플링 반응의 예는 문헌["Metal Catalysed cross-coupling reactions", edited by F. Diederich, Wiley-VCH 1998] 및 이의 참조문헌에 기술된 바와 같은, 소위 "스즈키(Suzuki)" 조건, "스틸(Stille)" 조건 또는 "네기시(Negishi)" 조건을 포함한다.

화학식 I의 피리딘 유도체는 화학식 VIII의 화합물과의 가교 커플링 반응에 의해 화학식 VI의 화합물로부터 제조될 수 있다. 상기 반응 조건들은 과정의 단계 v에 대해 상기 기술된 바와 같다.

대안적으로, 화학식 I의 피리딘 유도체는 아민, NH_2R^1 과 화학식 VII의 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다. 반응 조건들은 과정의 단계 iv에 대해 상기 기술된 바와 같다.

상기 일반 방법을 참조하면, 당업자라면 보호기가 존재하는 위치와, 이들이 일반적으로 유사한 성질의 다른 보호기와 서로 교환가능하다는 사실(예를 들어, 아민이 tert-부톡시카르보닐기로 보호된 것으로 기술되는 곳에서, 이는 임의의 적절한 아민 보호기로 용이하게 치환될 수 있음)을 알 것이다. 적절한 보호기는 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis" by T. Greene and P. Wuts (3rd edition, 1999, John Wiley and Sons)]에 기술되어 있다.

본 발명은 또한 상기 정의된 바와 같은 화학식 V, VI 및 VII의 신규한 중간체 화합물, 이의 모든 염, 용매화물 및 이의 복합체 및 화학식 I의 피리딘 유도체에 대해 상기 정의된 바와 같은 이의 모든 용매화물 및 이의 염의 복합체에 관한 것이다. 본 발명은 상기 언급된 모든 다형체 및 이의 결정 습성을 포함한다.

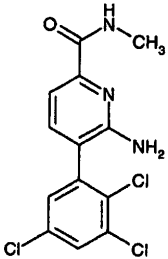
본 발명에 따른 화학식 I의 피리딘 유도체를 제조하는 경우, 상기 목적을 위해 가장 최적의 특성들의 조합을 제공하는 화학식 V, VI 또는 VII의 화합물을 형태를 통상적으로 선택하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 이러한 특성들은 용융점, 가용성, 가공성 및 중간체 형태의 수율 및 생성물이 단리 시에 정제될 수 있는 생성의 용이성을 포함한다.

실시예

하기 실시예로 화학식 I의 피리딘 유도체의 제조를 예시한다.

실시예 1

6-아미노-5-(2,3,5-트리클로로-페닐)-피리딘-2-카르복실산 메틸아미드



테트라히드로푸란 (11 ml) 중의 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0) (135mg, 0.27mmol)의 용액을 테트라히드로푸란 (27mL) 중의 제조 4의 생성물 (1.36g, 5.92mmol), 플루오르화 칼륨 (1.14g, 19.55mmol), 2,3,5-트리클로로벤젠보론산 (1.46g, 6.51 mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (81mg, 0.09mmol)의 혼합물에 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 질소 하에 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이후 상기 혼합물을 Arbocel®로 여과하고 테트라히드로푸란으로 세척하였다. 상기 여과물을 진공에서 농축시키고 헵탄:에틸 아세테이트 = 50:50으로 용출시키는 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(80% 수율, 1.57g). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ:

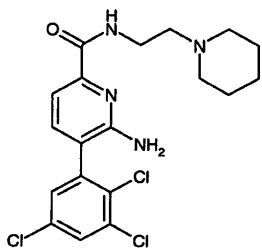
2.94(s, 3H), 7.33(d, 1H), 7.41 (dd, 2H), 7.68(d, 1H) LRMS: m/z APCI 330 [M+ H]⁺

미량분석: C₁₃H₁₀Cl₃N₃O 이론치: C 47.23; H 3.05; N 12.71; 측정치 C 47.15; H 3.18; N 12.55

실시예 2

6-아미노-5-(2,3,5-트리클로로-페닐)-피리딘-2-카르복실산

(2-피페리딘-1-일-에틸)-아미드



테트라히드로푸란 (2.4ml) 중의 1-(2-아미노에틸)피페리딘 (0.60g, 4.71 mmol)의 용액을 메탄올 (4ml) 및 테트라히드로푸란 (2mL) 중의 제조 3의 생성물 (0.16g, 0.47mmol)의 현탁액에 첨가하고 상기 혼합물을 50℃에서 72시간 동안 가열하였다. 이후 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 디클로로메탄:메탄올 = 90:10으로 용출시키는 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(92% 수율, 0.19g).

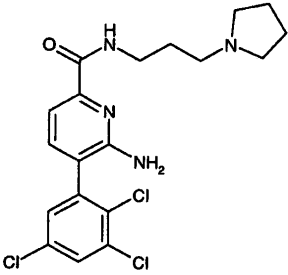
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.45-1.54(m, 2H), 1.60-1.69(m, 4H) 2.53-2.66(m, 6H), 3.58(t, 2H), 7.33(d, 1H), 7.42(dd, 2H), 7.69(d, 1H) LRMS: m/z APCI 427 [M+ H]⁺

미량분석: C₁₉H₂₁Cl₃N₄O 0.5 H₂O 이론치: C 52.25; H 5.08 N 12.83; 측정치 C 52.52; H 4.96, N 12.87

실시예 3

6-아미노-5-(2,3,5-트리클로로-페닐)-피리딘-2-카르복실산

(3-피롤리딘-1-일-프로필)-아미드



실시예 2에서와 유사한 방법을 이용하여, 표제 화합물을 제조 3의 생성물 및 1-(3-아미노프로필)피롤리딘로부터 제조하였다. 미정제 화합물을 디클로로메탄:메탄올:0.88 암모니아 = 90:10:1으로 용출시키는 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 디에틸 에테르로 분쇄하여 소정의 생성물을 수득하였다(60% 수율, 61.5mg).

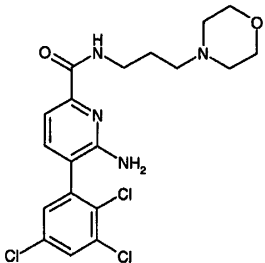
¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.81-1.92(m, 6H), 2.65-2.75(m, 6H), 3.44-3.50(m, 2H), 7.33(d, 1H), 7.42(dd, 2H), 7.70(d, 1H) LRMS: m/z APCI 427 [M+ H]⁺

미량분석: C₁₉H₂₁Cl₃N₄O 0.5 H₂O 이론치: C 52.25; H 5.08 N 12.83; 측정치 C 52.02; H 4.86, N 12.61

실시예 4

6-아미노-5-(2,3,5-트리클로로-페닐)-피리딘-2-카르복실산

(3-모르폴린-4-일-프로필)-아미드



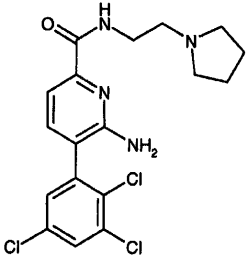
메탄올 (0.5mL) 중의 2-(4-모르폴리노)프로필아민 (87mg, 0.6mmol)의 용액을 테트라히드로푸란 (0.5mL) 중의 제조 3의 생성물 (20mg, 0.0[beta]mmol)의 용액에 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 디클로로메탄:메탄올 = 90:10으로 용출시키는 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다(71 % 수율, 19mg).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.80-1.88(m, 2H), 2.43-2.53(m, 6H), 3.45(m, 2H), 3.65(m, 4H), 7.33(d, 1H), 7.42(dd, 2H), 7.70(d, 1H) LRMS: m/z APCI 443 [M+ H]⁺

실시예 5

6-아미노-5-(2,3,5-트리클로로-페닐)-피리딘-2-카르복실산

(2-피롤리딘-1-일-에틸)-아미드



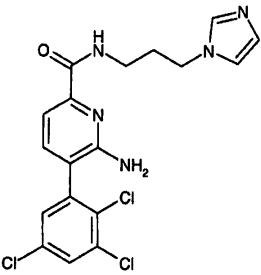
테트라히드로푸란 (0.5mL) 및 메탄올 (0.5mL) 중의 제조 3의 생성물 (20mg, 0.0[beta]mmol) 및 1-(2-아미노에틸)피롤리딘 (69mg, 0.6mmol)의 혼합물을 마이크로파 튜브에 넣고 마이크로파로 130℃에서 30분간 가열하였다. 이후 상기 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반한 후 용매를 감압 하에 증발시켰다. 디클로로메탄:메탄올 = 90:10으로 용출시키는 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다(88% 수율, 22mg).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 1.80-1.90(m, 4H), 2.65(m, 4H), 2.75(t, 2H), 3.59(m, 2H), 7.34(d, 1H), 7.42(dd, 2H), 7.69(d, 1H) LRMS: m/z APCI 413 [M+ H]⁺

실시예 6

6-아미노-5-(2,3,5-트리클로로-페닐)-피리딘-2-카르복실산

(3-이미다졸-1-일-프로필)-아미드



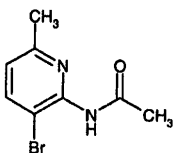
1-(3-아미노프로필)이미다졸 (0.28mL, 2.42mmol)을 테트라히드로푸란 (4ml) 및 메탄올 (0.5mL) 중의 제조 3의 생성물 (122.6mg, 0.37mmol)의 용액에 첨가하고 상기 혼합물을 65℃에서 18시간 75℃에서 72시간 동안 가열하였다. 이후 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 디클로로메탄:메탄올:0.88 암모니아 = 90:10:0.1로 용출시키는 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제한 후, 디클로로메탄/디에틸 에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(70% 수율, 110mg).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 2.11(m, 2H), 3.42(m, 2H), 4.12(m, 2H), 6.97(s, 1H) 7.20(s, 1H), 7.34(d, 1H), 7.43(dd, 2H), 7.69(d, 1H), 7.72(d, 1H) LRMS: m/z APCI 424 [M+ H]⁺

미량분석: C₁₈H₁₆Cl₃N₅O 0.25 H₂O 이론치: C 50.37; H 3.87 N 16.32; 측정치 C 50.36; H 3.84, N 16.15

제조예 1

N-(3-브로모-6-메틸-피리딘-2-일)-아세트아미드



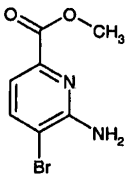
무수 아세트산 (21 ml, 223mmol)을 디옥산 (50mL) 중의 2-아미노-3-브로모-6-피콜린 (10g, 53.46mmol)의 용액에 첨가하고 상기 혼합물을 50℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이후 용매를 감압 하에 증발시키고 잔류물을 포화 탄산수소나트륨 용액 (150mL)으로 희석하였다. 침전물을 여과 제거하고, 물로 세척하고 디클로로메탄에 재용해시켜, 여과물을 포화 탄산수소나트륨 용액을 이용해 pH 7로 중화시키고 디클로로메탄 (3x100mL)으로 추출하였다. 유기 용액을 혼합하고, 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 진공에서 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 에틸 아세테이트:헵탄 = 75:25로 용출시키는 컬럼 크로마토그래피로 고체를 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(75% 수율, 9.2g).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 2.17(s, 3H), 2.49(s, 3H), 7.09(d, 1H), 7.94(d, 1H) LRMS: m/z APCI 231 [M+ H]⁺

미량분석: C₈H₉BrN₂O 이론치: C 41.95; H 3.96 N 12.23; 측정치 C 41.92; H 3.91, N 12.16

제조예 2

6-아미노-5-브로모-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르



과망간산칼륨 (9.77g, 61.81 mmol)을 물 (100mL) 및 피리딘 (8 방울) 중의 제조 1의 생성물 (4.8g, 20.95mmol)의 용액에 나누어 첨가하고 상기 혼합물을 75℃에서 18시간 동안 가열하였다. 이후 추가의 과망간산칼륨 (3.31 g, 61.81 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하고 교반을 75℃에서 18시간 동안 지속하였다. 이후 상기 반응 혼합물을 Celite®로 여과하고 여과물을 에틸 아세테이트 (6x50mL)로 세척하였다. 수용액을 진공에서 농축시켜 담황색 고체를 수득하고 이를 50℃에서 톨루엔 (5x50mL)으로 공비화시켜 중간체로서 미정제 칼륨염을 수득하였다. 이후 중간체를 메탄올 (400mL) 중에 용해시키고 환류 하에 가열하였다.

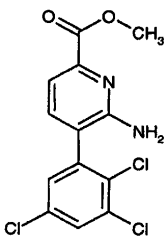
농축 황산 (5ml)을 상기 혼합물에 첨가하고 2일 동안 가열을 지속하였다. 이후 용매를 감압 하에 증발시키고 잔류물을 포화 탄산수소나트륨 용액 (150mL)을 이용해 pH 8로 염기성화시키고 디클로로메탄 (3x50mL)으로 추출하였다. 혼합된 유기 용액을 황산마그네슘으로 건조시키고 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다(34% 수율, 1.65g).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 3.90(s, 3H), 7.25(d, 1H), 7.88(d, 1H) LRMS: m/z ES 233 [M+ H]⁺

미량분석: C₇H₇BrN₂O₂ 이론치: C 36.39; H 3.05 N 12.12; 측정치 C 36.24; H 3.08, N 11.94

제조예 3

6-아미노-5-(2,3,5-트리클로로-페닐)-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르



테트라히드로푸란 (2mL) 중의 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0) (9.3mg, 0.18mmol)의 용액을 테트라히드로푸란 (4mL) 중의 제조 2의 생성물 (0.21g, 0.90mmol), 플루오르화 칼륨 (0.17g, 2.86mmol), 2,3,5-트리클로로벤젠보론산

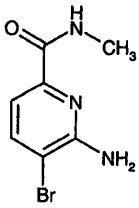
(0.21 g, 0.95mmol) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (9.3mg, cat.)의 혼합물에 첨가하고 상기 반응 혼합물을 질소 하에 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이후 상기 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고, Arbocel[®]로 여과시키고 추가의 디에틸 에테르로 세척하였다. 상기 여과물을 진공에서 농축시키고 헵탄:에틸 아세테이트 = 66:33으로 용출시키는 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(83% 수율, 0.25g).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 3.94(s, 3H), 7.35(d, 1H), 7.48(m, 2H), 7.70(d, 1H) LRMS: m/z APCI 331 [M+H]⁺

미량분석: C₁₃H₉Cl₃N₂O₂ 이론치: C 47.09; H 2.74 N 8.45; 측정치 C 47.05; H 2.80, N 8.51

제조예 4

6-아미노-5-브로모-피리딘-2-카르복실산 메틸아미드



메틸아민 (테트라히드로푸란 중 2M, 36.8ml, 73.64mmol)을 메탄올 (10mL) 중의 제조 2의 생성물 (1.70g, 7.36mmol)의 현탁액에 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 이후 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트: 헵탄 = 75:25로 용출시키는 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 고체로서 수득하였다(96% 수율, 1.63g).

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 2.90(s, 3H), 7.20(d, 1H), 7.82(d, 1H) LRMS: m/z APCI 231 [M+H]⁺

미량분석: C₇H₈BrN₃O 이론치: C 36.55; H 3.50 N 18.26; 측정치 C 36.50; H 3.47, N 18.12

¹H 핵자기 공명 (NMR) 스펙트럼은 모든 경우에서 제안된 구조와 일치하였다. 특징적인 화학적 이동 (δ)은 주요 피크의 지정에 대한 통상적인 약어를 사용하여 테트라메틸실란으로부터 백만분을 다운필드(downfield)로 주어졌다: 예를 들어, s, 단일항; d, 이중항; t, 삼중항; q, 사중항; m, 다중항; br, 광역. 질량 스펙트럼 (m/z)을 전자분무 이온화 (ESI) 또는 대기압 화학적 이온화 (APCI)를 이용하여 기록하였다. 통상적인 용매에 대해 하기 약어를 사용하였다: CD₃OD, 중수소화메탄올; THF, 테트라히드로푸란. '암모니아'는 0.88의 비중을 갖는 물 중의 암모니아의 농축 용액을 가리킨다.

마이크로파 방사선은 Emrys Creator 또는 Emrys Liberator(모두 Personal Chemistry Ltd에서 제공)를 이용하여 제공된다. 출력 범위는 2.45GHz에서 15-300W이다. 제공되는 실제 출력은 반응의 일정 동안 일정한 온도를 유지하기 위해 변화된다.

실시예의 모든 화합물들은 본원에 기술된 분석 방법으로 시험되었으며, 10µM 미만으로 Na_{V1.8} 채널에 대한 친화도를 가지는 것으로 밝혀졌다. 특히 실시예 1 및 7은 각각 2.04 및 5.48 µM의 결합 친화도를 가졌다.

실시예의 모든 화합물들은 본원에 기술된 시험 방법을 이용하여 TTX-S 나트륨 채널에 비해 Na_{V1.8} 채널에 대해서 2배 이상의 선택성을 가지는 것으로 나타났다.