

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 31/70

(11) 공개번호 특2001-0032130
(43) 공개일자 2001년04월16일

(21) 출원번호 10-2000-7005317
(22) 출원일자 2000년05월16일
 번역문제출일자 2000년05월16일
(86) 국제출원번호 PCT/FR 98/02436 (87) 국제공개번호 W0 99/25365
(86) 국제출원출원일자 1998년11월16일 (87) 국제공개일자 1999년05월27일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 짐바브웨 가나 감비아
EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄
EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드 사이프러스
OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 기네비소
국내특허 : 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 쿠바 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 북한 대한민국 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아 마다가스카르 마케도니아 몽고 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 터키 트리니다드토바고 우크라이나 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 루마니아 싱가포르 크로아티아 인도네시아 유고슬라비아 그레나다 시에라리온

(30) 우선권주장 97/14358 1997년11월17일 프랑스(FR)
(71) 출원인 로우셀 우크라프 장-끌로드 비에이오포스
프랑스 에프 93230 로맹비외 루뜨 드 느와지 102
(72) 발명자 뷔띠뜨, 프란시스
프랑스에프-92700끌롬베뤼줄리페리111
바세론, 프랑소와즈
프랑스에프-75019파리에비뉴장쥬레54
(74) 대리인 주성민, 김영

심사청구 : 없음

(54) 아테롬성 동맥경화증 관련 동맥 혈전성 합병증 예방을위한 케톨리드의 용도

요약

본 발명은 아테롬성 동맥경화증 관련 동맥 혈전성 합병증 예방용 제약 조성물의 제조에 있어서 케톨리드의 신규한 치료학적 용도에 관한 것이다.

색인어

아테롬성 동맥경화증, 혈전성 합병증, 케톨리드, 혈소판

명세서

기술분야

본 발명은 케톨리드의 신규한 치료 용도에 관한 것이다.

본 발명은 아테롬성 동맥경화증 관련 동맥 혈전성 합병증 예방용 제약 조성물의 제조에 있어서 케톨리드 및 그의 제약학적으로 허용 가능한 염의 용도에 관한 것이다.

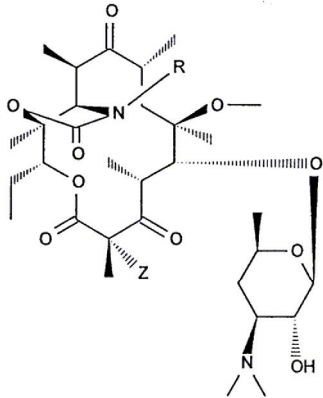
“ 케톨리드 ” 라 함은 3 위치에 클라디노스가 없는 에리트로마이신 유도체를 가리킨다. 이 생성물은 항생적 특성을 갖는다[Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1997, vol. 41, pp. 2149 내지 2158 또는

pp. 451 내지 459 또는 Lettre de l'infectiologue 1997, vol. 12, pp. 46 내지 54].

케톨리드는 예를 들어, 유럽 특허 제0487411호, 제596802호, 제606024호, 제614905호, 제676409호, 제680967호 및 제799833호, 및 국제 공개 제98/25942호에 기재되어 있다.

본 발명의 바람직한 케톨리드중에서 언급될 수 있는 것은 화학식 (1)의 화합물로 된 것이다.

화학식 1



식 중,

R은 라디칼 $(CH_2)_mO_n(X)YAr$ 을 나타내고,

m은 수 0 또는 1을 나타내고,

n은 수 0 또는 1을 나타내고,

X는 라디칼 $(NH)_a$ (여기서, a는 수 0 또는 1을 나타냄), CH_2 또는 SO_2 를 나타내고,

Y는 라디칼 $(CH_2)_b-(CH=CH)_c-(CH_2)_d$ (여기서, c는 0 또는 1이고, b, c 및 d의 합은 8 이하임)이고,

Z는 수소 또는 할로겐 원자이고,

Ar은 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼이다.

아릴 라디칼은 페닐 또는 나프틸 라디칼일 수 있다.

치환되거나 비치환된 헤테로시클릭 라디칼은 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 티아졸릴 또는 옥사졸릴 라디칼, 이미다졸릴 라디칼(예를 들어, 4-(3-피리딜)-1H-이미다졸릴 라디칼), 티아디아졸릴, 피라졸릴 또는 이소피라졸릴 라디칼, 피리딜, 피리미딜, 피리다지닐 또는 피라지닐 라디칼이거나, 또는 인돌릴, 벤조푸릴, 벤조티아질 또는 퀴놀릴 라디칼일 수 있다.

이들 아릴 라디칼은 히드록실 라디칼, 할로겐 원자, NO_2 라디칼, CN 라디칼, 하나 이상의 할로겐 원자로 임의로 치환된 탄소 원자 12 개 이하를 함유하는 알킬, 알케닐 또는 알키닐 라디칼, 0-알킬, 0-알케닐 또는 0-알킬 라디칼, S-알킬, S-알케닐, S-알키닐 라디칼, 및 N-알킬, N-알케닐 또는 N-알키닐 라디칼,

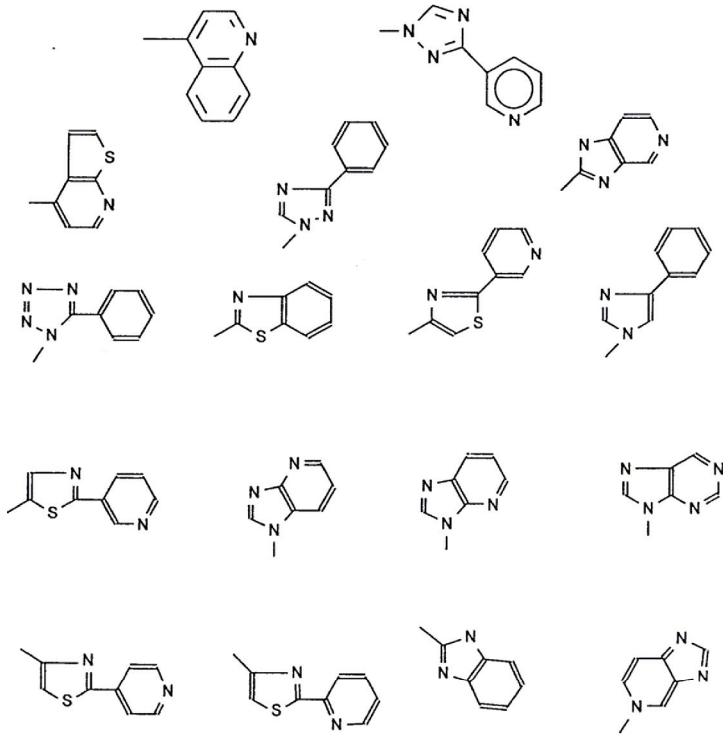


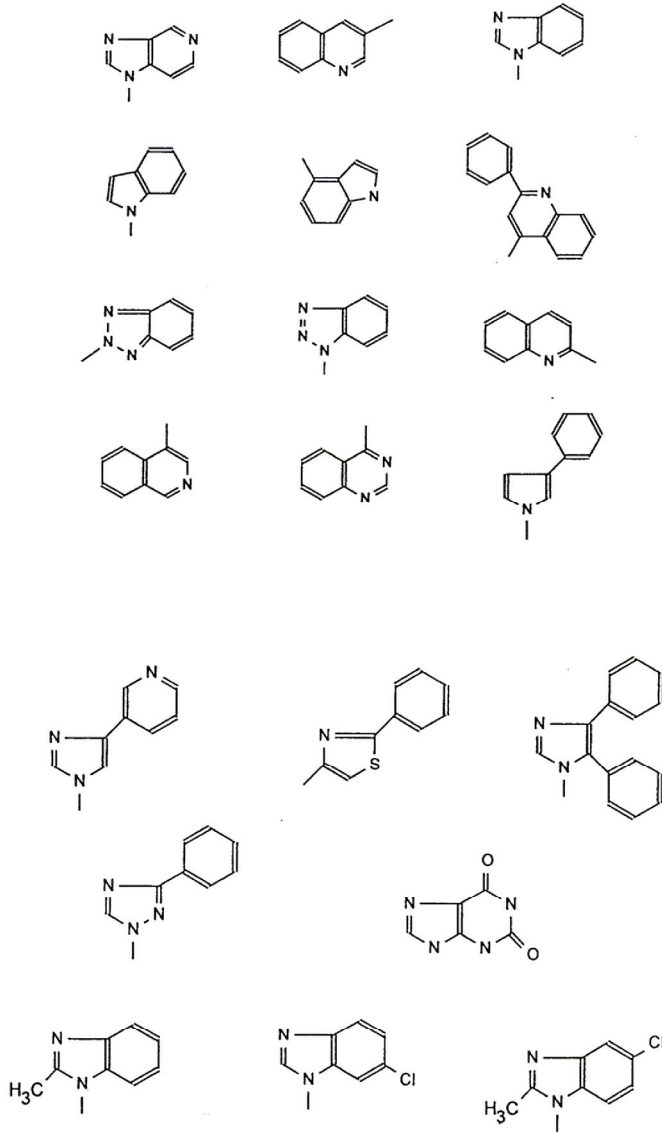
라디칼 (여기서, R_a 및 R_b 는 동일하거나 상이할 수 있으며, 수소 원자 또는 탄소 원자 12 개 이



하를 함유하는 알킬 라디칼을 가리킴), 식 $-C-R_3$ (여기서, R_3 는 탄소 원자 12 개 이하를 함유하는 알킬 라디칼을 가리킴), 또는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼(여기서, 아릴, 0-아릴 또는 S-아릴 카르복실 5- 또는 6-원 라디칼 또는 아릴, 0-아릴 또는 S-아릴 헤테로시클릭 5- 또는 6-원 라디칼은 하나 이상의 하기 치환체에 의해 치환되는 하나 이상의 헤테로 원자를 포함함)로 이루어진 군으로부터 선

택되는 하나 이상의 기를 함유할 수 있다.



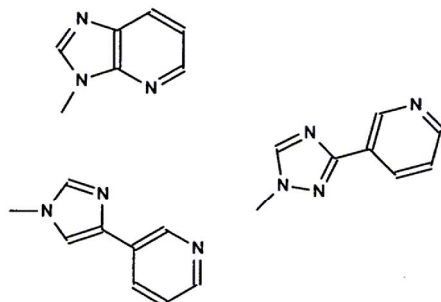


언급될 수 있는 바람직한 헤테로고리는 특히 그림 3, 및 유럽 특허 출원 제487411호, 제596802호, 제676409호 및 제680967호에 포함된 헤테로시클릭 라디칼이다. 이들 바람직한 헤테로시클릭 라디칼은 하나 이상의 관능기로 치환될 수 있다.

Hal은 불소, 염소 또는 브롬 원자를 가리킨다.

산과의 부가염중에서 언급될 수 있는 것은 아세트산, 프로피온산, 트리플루오로아세트산, 말산, 타르타르산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 특히 스테아르산, 에틸숙신산 또는 라우릴술폰산에 의해 형성된 염이다.

아릴 라디칼은 헤테로시클릭 아릴 라디칼이 바람직하다. 바람직한 케틀리드중에서 언급될 수 있는 것은



Ar이 다음식의 라디칼

을 가리키는 화합물이다.

본 발명의 바람직한 화합물중에서 언급될 수 있는 것은 화학식 (1)의 화합물로서 국제 공개 제98/25942호의 실시예 2에 기재된 화합물명 11, 12-디옥시-3-데[(2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-알파-L-리보핵소피라노실)옥시]-6-O-메틸-3-옥소-12, 11-([옥시카르보닐[[[2-[4-(3-피리딜)-1H-이미다졸-1-일]-에톡시]

메틸]이미노]]에리트로마이신(화합물 P), 또는 유럽 특허 제680967호의 실시예 35에 기재된 11,12-디데옥시-3-데((2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-알파-L-리보핵소피라노실)옥시)-6-O-메틸-3-옥소-12,11-(옥시카르보닐((4-(3-(3-피리딜)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부틸)이미노)에리트로마이신(화합물 P₁), 또는 유럽 특허 제799833호의 실시예 3에 기재된 11,12-디데옥시-3-데((2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-알파-L-리보핵소피라노실)옥시)-2-플루오로-6-O-메틸-3-옥소-12,11-(옥시카르보닐((4-(4-(3-피리딜)-1H-이미다졸-1-일)부틸)-이미노))에리트로마이신(이성질체 A) (화합물 P₂), 또는 유럽 특허 제680967호의 실시예 34에 기재된 11,12-디데옥시-3-데((2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-알파-L-리보핵소피라노실)옥시)-6-O-메틸-3-옥소-12,11-(옥시카르보닐((4-(4-(3-피리딜)-1H-이미다졸-1-일)부틸)이미노))에리트로마이신(화합물 P₃)이다.

케틀리드중에서 특히 유리한 것으로 언급될 수 있는 것은 유럽 특허 제676409호, 제680967호 및 제799833호에서의 생성물로 제조된 것이다.

케틀리드는 하기 개시된 실시예 부분에서 수득된 결과에 의해 나타난 바와 같이 혈소판 응고 방지 및 혈전 방지 활성을 보여준다.

따라서, 본 발명은 동맥성 합병증, 예를 들어, 아테롬성 동맥경화증에 뒤이은 뇌혈관성 재해, 심근경색 및 불안정한 앙기나에 관한 것이다.

감염인자인 클라미디아 뉴모니아(Clamydia pneumonia)는 사람에서 동맥경화증의 발달에 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다.

케틀리드는 클라미디아 뉴모니아에 대해 활성적이다.

결과적으로, 이들은 혈소한 응집 방지 활성과 관련된 클라미디아 뉴모니아에 대한 항감염성으로 인해 아테롬성 동맥경화증 및 혈전성 합병증의 발달을 억제하는데 사용할 수 있다.

본 발명은 또한 아테롬성 동맥경화증과 관련된 동맥 혈전성 합병증을 예방하는 것으로 상기 정의된 케틀리드를 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다.

이 조성물은 경구, 직장, 비경구 투여하거나, 또는 피부 및 점막에 대한 국소 도포에 의해 국부 투여할 수 있으나, 투여 경로는 경구 경로이다.

이들은 고상 또는 액상일 수 있고, 사람 의약에서 흔히 사용되는 제약 형태, 예를 들어, 단일 또는 당-코팅 정제, 겔 캡슐, 과립, 좌약, 주사가능한 제제, 연고, 크림 또는 겔일 수 있다. 이들은 통상적인 방법으로 제조한다. 활성 주성분(들)은 제약 조성물에 통상 사용되는 부형제, 예를 들어, 활석, 아라비아 검, 락토스, 전분, 스테아르산 마그네슘, 코코아 버터, 수성 또는 비수성 비히클, 동물 또는 식물 기원의 지방 물질, 파라핀계 유도제, 글리콜, 다양한 습윤제, 분산제 또는 유화제 및 방부제와 함께 혼합시킬 수 있다.

이 조성물은 사용시 적합한 비히클, 예를 들어, 무발열성 멸균수에 용해하기 위한 분말 형태일 수도 있다.

투여되는 투여량은 치료할 감염증, 관련된 개인, 투여 경로 및 관련 제품에 따라 다양하다. 예를 들어, 생성물 P, P₁, P₂ 또는 P₃의 경우 성인에서 경구 투여를 통해 1일 당 50 내지 600 mg이 투여될 수 있다.

약리학적 연구

<생체외 혈소판 응집>

<원리>

혈소판 응집은 본(Born G.V.R.)[Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal, Nature, 1962, 194, 927]에 의해 제안된 혼탁도 측정법에 의해 응집제가 가해진 혈소판 다량 함유 혈장(PRP)을 통한 광학적 투과율을 검출하여 측정한다. 혈소판이 응집되는 경우, 혈장은 투명해지고, 광학적 투과율은 증가한다.

<혈소판 다량 함유 혈장의 제조>

혈액을 토끼로부터 심장 천자로 취하여 시트르산 나트륨이 함유된 튜브(토끼 1 마리당 튜브 3 개)에 가하였다. 혈소판 다량 함유 혈장(PRP)을 수득하기 위해, 튜브를 160 g에서 10 분 동안 원심분리하였다. 상등액을 모으고(PRP), 펠렛을 2000 g에서 15 분 동안 재원심분리하여 혈소판 부재의 혈장(PPP)을 수득하였다. PPP를 희석하여 PRP를 mm³ ±10% 당 혈소판 300,000의 농도로 조절하였다. 쿨터(Coulter) ZM 카운터(counter)를 이용하여 계수하였다.

<응집>

PRP 320 μl가 함유된 튜브를 예비배양된 웰에서 +37 °C에서 30 분 동안 배양시켰다.

응집계는 완전 응집에 해당하는 100%의 광학적 투과율에 대해서는 PPP를 사용하고, 응집 부재에 해당하는 0%의 광학적 투과율에 대해서는 PRP를 사용하여 칼리브레이션시켰다.

시험 생성물 P를 40 μl의 부피로 가하였다. 2 분 동안 배양시킨 후 응집제(10 μM ADP, 0.2 mM 아라키돈산 나트륨 또는 콜라겐 20% g/ml)를 40 μl의 부피로 가하였다. 응집이 즉시 시작되었고, 프린터상에서 볼 수 있었다.

수득한 플롯상에서, 응집 커브의 높이는 응집제를 가하기 전에 기준선으로부터 cm 단위로 측정된 후, 공

식 $10 \text{ mV} = 2.5 \text{ cm}$ 를 이용하여 $\text{mVolt}(= 1/100)$ 로 전환시켰다.

수득한 결과는 다음과 같다.

아스피린과 비교한 생체의 혈소판 응집에 대한 생성물 P의 영향

| 아라키돈산에 의해 유도된 응집 억제율 (%) [†] | | |
|---------------------------------------|--------------------|--------------------|
| 농도 | 생성물 P [*] | 아스피린 ^{**} |
| 10^{-7} M | 7 | - |
| 10^{-6} M | 42 | 8 |
| 10^{-5} M | 73 | 13 |
| $5 \times 10^{-5} \text{ M}$ | - | 85 |
| 10^{-4} M | 90 | 100 |

† 토끼 혈소판을 상이한 농도의 생성물의 존재하에 둔 후, 아라키돈산을 0.2 mM의 농도로 가하였다.

* n = 토끼 2 마리

** n = 토끼 4 마리(예외: $5 \times 10^{-5} \text{ M}$ 의 농도에 대해서는 n = 토끼 2 마리)

상기 언급한 바람직한 생성물 P₁, P₂ 및 P₃도 생체의 혈소판 응집 시험에서 양호한 활성을 보여준다.

(57) 청구의 범위

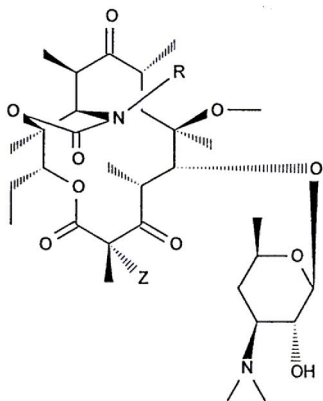
청구항 1

아테롬성 동맥경화증 관련 동맥 혈전성 합병증 예방용 제약 조성물의 제조에 있어서 케톨리드 또는 그의 제약학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 2

제1항에 있어서, 케톨리드가 화학식 (1)의 화합물인 것을 특징으로 하는 용도.

<화학식 1>



식 중,

R은 라디칼 $(\text{CH}_2)_m\text{O}_n(\text{X})\text{YAr}$ 을 나타내고,

m은 수 0 또는 1을 나타내고,

n은 수 0 또는 1을 나타내고,

X는 라디칼 $(\text{NH})_a$ (여기서, a는 수 0 또는 1을 나타냄), CH_2 또는 SO_2 를 나타내고,

Y는 라디칼 $(\text{CH}_2)_b-(\text{CH}=\text{CH})_c-(\text{CH}_2)_d$ (여기서, c는 0 또는 1이고, b, c 및 d의 합은 8 이하임)이고,

Z는 수소 또는 할로겐 원자이고,

Ar은 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼이다.

청구항 3

제1 또는 2항에 있어서, 케톨리드가 11, 12-디데옥시-3-데((2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-알파-L-리보헥소피라노실)옥시)-6-O-메틸-3-옥소-12, 11-([옥시카르보닐 [[2-[4-(3-피리딜)-1H-이미다졸-1-일]에톡시]메틸]이미노)])에리트로마이신인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 4

제1 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, 케톨리드가 11, 12-디데옥시-3-데((2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-알파-L-리보헥소피라노실)옥시)-6-O-메틸-3-옥소-12, 11-(옥시카르보닐((4-(3-(3-피리딜)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)부틸)이미노)에리트로마이신인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 5

제1 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, 케톨리드가 11, 12-디데옥시-3-데((2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-알파-L-리보헥소피라노실)옥시)-2-플루오로-6-O-메틸-3-옥소-12, 11-(옥시카르보닐((4-(4-(3-피리딜)-1H-이미다졸-1-일)부틸)이미노)에리트로마이신(이성질체 A)인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 6

제1 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, 케톨리드가 11, 12-디데옥시-3-데((2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-알파-L-리보헥소피라노실)옥시)-6-O-메틸-3-옥소-12, 11-(옥시카르보닐((4-(4-(3-피리딜)-1H-이미다졸-1-일)부틸)이미노)에리트로마이신인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 7

제1 내지 6항 중 어느 한 항에 있어서, 케톨리드를 1일 당 50 내지 600 mg의 투여량으로 경구 투여하는 것을 특징으로 하는 용도.