



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0023865
(43) 공개일자 2011년03월08일

(51) Int. Cl.

C07D 211/44 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7029082

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년06월25일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년12월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/048564

(87) 국제공개번호 WO 2009/158452
국제공개일자 2009년12월30일

(30) 우선권주장

12/490,477 2009년06월24일 미국(US)

61/075,394 2008년06월25일 미국(US)

(71) 출원인

브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니

미합중국 뉴저지주 08540 프린스톤 루트 206 앤드
프로빈스 라인 로드

(72) 발명자

산텔라, 조셉, 비.

미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프
로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니
내

(74) 대리인

양영준, 이귀동

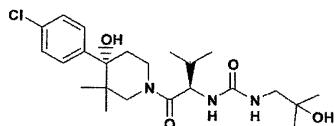
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 케모카인 수용체 활성의 조절인자로서의 피페리디닐 유도체

(57) 요 약

본 출원에는 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염이 기재되어 있다.

<화학식 I>



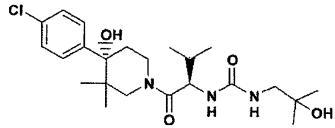
또한, 본 발명의 화합물을 사용한, 천식 및 알레르기성 질환과 같은 염증성 질환, 뿐만 아니라 류마티스성 관절염 및 관절경화증과 같은 자가면역 병상의 치료 및 예방 방법이 개시되어 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



청구항 2

제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 제1항의 화합물을 포함하는 제약 조성물.

청구항 3

케모카인 또는 케모카인 수용체 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 케모카인 또는 케모카인 수용체 활성의 조절 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 케모카인 또는 케모카인 수용체 활성이 CCR-1 또는 CCR-1 수용체 활성인 방법.

청구항 5

골관절염, 동맥류, 열병, 심혈관 사건, 크론병, 울혈성 심부전, 자가면역 질환, HIV 감염, HIV 연관 치매, 건선, 특발성 폐 섬유증, 이식 동맥경화증, 물리- 또는 화학-유도성 뇌 외상, 신경병증성 통증, 염증성 장 질환, 치조염, 궤양성 대장염, 전신 홍반성 루푸스, 신독성 혈청 신염, 사구체 신염, 천식, 다발성 경화증, 관절경화증, 류마티스성 관절염, 재협착, 장기 이식, 다발성 골수종, 결장직장암, 간세포성 암 및 다른 암으로부터 선택되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 방법.

청구항 6

염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환의 치료 방법.

청구항 7

적어도 부분적으로 CCR-1에 의해 매개되는 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 적어도 부분적으로 CCR-1에 의해 매개되는 염증성 질환의 치료 방법.

청구항 8

제1항의 화합물을 제형화하는 것을 포함하는, 골관절염, 동맥류, 열병, 심혈관 사건, 크론병, 울혈성 심부전, 자가면역 질환, HIV 감염, HIV 연관 치매, 건선, 특발성 폐 섬유증, 이식 동맥경화증, 물리- 또는 화학-유도성 뇌 외상, 신경병증성 통증, 염증성 장 질환, 치조염, 궤양성 대장염, 전신 홍반성 루푸스, 신독성 혈청 신염, 사구체 신염, 천식, 다발성 경화증, 관절경화증 및 류마티스성 관절염의 치료를 위한 의약의 제조 방법.

청구항 9

치료요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 치료요법을 필요로 하는 환자의 치료 방법.

청구항 10

케모카인 또는 케모카인 수용체 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제2항의 조성물을 투여하는

것을 포함하는, 케모카인 또는 케모카인 수용체 활성의 조절 방법.

청구항 11

CCR-1 수용체 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제2항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는,
CCR-1 수용체 활성의 조절 방법.

청구항 12

CCR-1 수용체에 의해 매개되는 MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES 활성의 조절, 바람직하게는 MIP-1 α 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제2항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, CCR-1 수용체에 의해 매개되는 MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES 활성의 조절, 바람직하게는 MIP-1 α 활성의 조절 방법.

청구항 13

골관절염, 동맥류, 열병, 심혈관 사건, 크론병, 울혈성 심부전, 자가면역 질환, HIV 감염, HIV 연관 치매, 건선, 특발성 폐 섬유증, 이식 동맥경화증, 물리- 또는 화학-유도성 뇌 외상, 신경병증성 통증, 염증성 장 질환, 치조염, 궤양성 대장염, 전신 홍반성 루푸스, 신독성 혈청 신염, 사구체 신염, 천식, 다발성 경화증, 관절경화증, 류마티스성 관절염, 재협착, 장기 이식, 다발성 골수종, 결장직장암, 간세포성 암 및 다른 암으로부터 선택되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제2항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 방법.

청구항 14

염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제2항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환의 치료 방법.

청구항 15

CCR-1 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제2항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, CCR-1 활성의 조절 방법.

청구항 16

제2항의 조성물을 유용한 제약 투여 형태로 제형화하는 것을 포함하는, 골관절염, 동맥류, 열병, 심혈관 사건, 크론병, 울혈성 심부전, 자가면역 질환, HIV 감염, HIV 연관 치매, 건선, 특발성 폐 섬유증, 이식 동맥경화증, 물리- 또는 화학-유도성 뇌 외상, 신경병증성 통증, 염증성 장 질환, 치조염, 궤양성 대장염, 전신 홍반성 루푸스, 신독성 혈청 신염, 사구체 신염, 천식, 다발성 경화증, 관절경화증 및 류마티스성 관절염의 치료를 위한 의약의 제조 방법.

청구항 17

치료요법을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제2항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 치료요법을 필요로 하는 환자의 치료 방법.

명세서

기술분야

[0001]

본 발명은 일반적으로 케모카인 수용체 활성의 피페리디닐 조절인자, 이를 함유한 제약 조성물, 및 염증성 질환, 알레르기성 및 자가면역 질환, 및 특히 류마티스성 관절염 및 이식 거부반응의 치료 및 예방을 위한 제제로서 이를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

케모카인은 분자량 6 내지 15 kDa의 화학주성 사이토카인으로서, 매우 다양한 세포에 의해 방출되어 세포 유형 중 단핵구, 대식세포, T 및 B 림프구, 호산구, 호염구 및 호중구를 유인하고 활성화시킨다. 아미노산 서열 중 처음 2개의 시스테인이 단일 아미노산에 의해 분리되어 있는지 (CXC) 또는 인접해 있는지 (CC)에 따라 케모카인에는 2개의 주요 부류, 즉 CXC 및 CC가 존재한다. CXC 케모카인, 예컨대 인터류킨-8 (IL-8), 호중구-활성화 단

백질-2 (NAP-2) 및 흑색종 성장 자극 활성 단백질 (MGSA)은 호중구 및 T 림프구에 대해 1차적으로 화학주성인 반면, CC 케모카인, 예컨대 RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , 단핵구 화학주성 단백질 (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 및 MCP-5) 및 에오택신(eotaxin) (-1 및 -2)은, 다른 세포 유형 중, 대식세포, T 림프구, 호산구, 수지상 세포 및 호염구에 대해 화학주성이다.

[0003] 케모카인은 "케모카인 수용체"라 명명된 G-단백질-커플링된 7-막횡단-도메인 단백질의 패밀리에 속하는 특이적 세포-표면 수용체에 결합한다. 케모카인 수용체가 이들의 동족 리간드에 결합함에 따라, 이들은 연합된 삼량체 G 단백질을 통해 세포내 신호를 전환하여, 다른 반응 중, 세포내 칼슘 농도의 신속한 증가, 세포 외형의 변화, 세포 부착 분자 발현의 증가, 탈파립, 및 세포 이동의 촉진을 일으킨다. 하기 특징적 패턴을 갖는 CC 케모카인에 결합하거나 이에 반응하는 10종 이상의 인간 케모카인 수용체가 존재한다: CCR-1 (또는 "CKR-1" 또는 "CC-CKR-1") [MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES]; CCR-2A 및 CCR-2B (또는 "CKR-2A"/"CKR-2B" 또는 "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2B") [MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5]; CCR-3 (또는 "CKR-3" 또는 "CC-CKR-3") [에오택신-1, 에오택신-2, RANTES, MCP-3, MCP-4]; CCR-4 (또는 "CKR-4" 또는 "CC-CKR-4") [TARC, MDC]; CCR-5 (또는 "CKR-5" 또는 "CC-CKR-5") [MIP-1 α , RANTES, MIP-1 β]; CCR-6 (또는 "CKR-6" 또는 "CC-CKR-6") [LARC]; CCR-7 (또는 "CKR-7" 또는 "CC-CKR-7") [ELC]; CCR-8 (또는 "CKR-8" 또는 "CC-CKR-8") [I-309]; CCR-10 (또는 "CKR-10" 또는 "CC-CKR-10") [MCP-1, MCP-3]; 및 CCR-11 [MCP-1, MCP-2 및 MCP-4].

[0004] 포유동물 케모카인 수용체 이외에, 포유동물 거대세포 바이러스, 포진성 바이러스 및 수두 바이러스는 감염된 세포에서 케모카인 수용체의 결합 성질을 갖는 단백질을 발현시키는 것으로 나타났다. RANTES 및 MCP-3과 같은 인간 CC 케모카인은 이를 바이러스에 의해 코딩된 수용체를 통해 칼슘을 신속하게 이동시킬 수 있다. 수용체의 발현은 감염에 대한 정상 면역계 감시 및 반응을 파괴함으로써 감염을 허용할 수 있다. 또한, CXCR4, CCR2, CCR3, CCR5 및 CCR8과 같은 인간 케모카인 수용체는 예를 들어 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)와 함께 미생물에 의한 포유동물 세포의 감염에 대한 공동-수용체로서 작용할 수 있다.

[0005] 케모카인 및 이들의 동족 수용체는 천식 및 알레르기성 질환, 뿐만 아니라 류마티스성 관절염 및 관절경화증과 같은 자가면역 병상을 포함한 염증성, 감염성 및 면역조절성 장애 및 질환의 중요한 매개인자로서 관련되어 있다 (문헌 [Carter, P.H., Current Opinion in Chemical Biology 2002, 6, 510]; [Trivedi et al., Ann. Reports Med. Chem. 2000, 35, 191]; [Saunders et al., Drug Disc. Today 1999, 4, 80]; [Premack et al., Nature Medicine 1996, 2, 1174]에서 검토됨). 예를 들어, 케모카인 대식세포 염증성 단백질-1 (MIP-1 α) 및 그의 수용체 CC 케모카인 수용체 1 (CCR-1)은, 백혈구를 염증 부위로 유인한 후, 이를 세포를 활성화시키는 데 중추적인 역할을 한다. 케모카인 MIP-1 α 가 CCR-1에 결합하는 경우에, MIP-1 α 는 세포내 칼슘 농도의 신속한 증가, 세포 부착 분자 발현의 증가, 세포 탈파립, 및 백혈구 이동의 촉진을 유도한다.

[0006] 추가로, 인간에서 MIP-1 α 의 화학주성 성질은 실험적으로 입증된 바 있다. MIP-1 α 를 피내 주사한 경우에 인간 대상체는 주사 부위로의 빠르고 유의한 백혈구 유입을 경험하였다 (문헌 [Brummet, M.E., J. Immun. 2000, 164, 3392-3401]).

[0007] MIP-1 α /CCR-1 상호작용의 중요성은 유전학적으로 변형된 마우스를 이용한 실험에 의해 입증된 바 있다. MIP-1 α /-/- 마우스는 정상 개수의 백혈구를 갖지만, 면역 공격 후 바이러스성 염증 부위 내로 단핵구를 동원할 수 없었다. 최근에, MIP-1 α /-/- 마우스는 콜라겐 항체 유도성 관절염에 대해 내성인 것으로 나타났다. 마찬가지로, CCR-1 /-/- 마우스는 MIP-1 α 로 생체내 공격하는 경우에 호중구를 동원할 수 없었고; 또한, CCR-1이 없는 마우스(null mouse)의 말초 혈액 호중구는 MIP-1 α 에 대한 반응에서 이동하지 않았고, 이에 따라 MIP-1 α /CCR-1 상호작용의 특이성이 입증되었다. MIP-1 α /-/- 및 CCR-1 /-/- 동물의 생존력 및 일반적으로 정상인 건강상태는 MIP-1 α /CCR-1 상호작용의 봉고가 생리학적 위기를 유도하지 않는다는 점에서 주목할 만하다. 종합하면, 이러한 데이터는 MIP-1 α 의 작용을 차단하는 분자가 다수의 염증성 및 자가면역 장애를 치료하는 데 유용할 것이라는 결론을 유도한다. 이 가설은 이제 하기에 기재되는 바와 같이 다수의 상이한 동물 질환 모델에서 확인되었다.

[0008] MIP-1 α 가 류마티스성 관절염에 걸린 환자의 관절액 및 혈액에서 상승한다는 것은 공지되어 있다. 게다가, 몇몇 연구는 류마티스성 관절염을 치료하는 데 있어서 MIP-1 α /CCR1 상호작용에 대한 길항작용의 잠재적인 치료 가치를 입증한 바 있다.

[0009] 또한, CCR-1이 케모카인 RANTES, MCP-3, HCC-1, Lkn-1/HCC-2, HCC-4 및 MPIF-1에 대한 수용체임에 주목해야 한다 (문헌 [Carter, P.H., Curr. Opin Chem. Bio. 2002, 6, 510-525]). 본원에 기재된 화학식 I의 신규 화합물은 CCR-1 수용체에 결합함으로써 MIP-1 α 를 길항하는 것으로 추정되기 때문에, 이러한 화합물이 또한 CCR-1에

의해 매개되는 상기 리간드 작용의 효과적인 길항제일 수 있다. 따라서, 본원에서 "MIP-1 α 의 길항작용"에 대해 언급되는 경우, 이는 "CCR-1의 케모카인 자극의 길항작용"에 상당하는 것으로 가정한다.

[0010] 최근, 다수의 집단에서 MIP-1 α 의 소분자 길항제의 개발을 기재하고 있다 (문헌 [Carson, K.G. et al., Ann. Reports Med. Chem. 2004, 39, 149-158]에서 검토됨).

발명의 내용

[0011] 발명의 요약

따라서, 본 발명은 MIP-1 α 또는 CCR-1 수용체 활성의 길항제 또는 부분 효능제/길항제, 또는 이의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0013] 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염 형태를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0014] 본 발명은 류마티스성 관절염 및 이식 거부반응의 치료를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염 형태를 투여하는 것을 포함하는, 류마티스성 관절염 및 이식 거부반응의 치료 방법을 제공한다.

[0015] 본 발명은 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 숙주에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염 형태를 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환의 치료 방법을 제공한다.

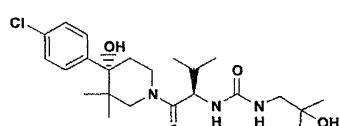
[0016] 본 발명은 치료요법에 사용하기 위한 피페리디닐 유도체를 제공한다.

[0017] 본 발명은 염증성 질환의 치료를 위한 의약 제조에서의 피페리디닐 유도체의 용도를 제공한다.

[0018] 발명의 상세한 설명

[0019] 한 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0020] <화학식 I>



[0021] [0022] 본 발명은 공지된 CCR-1 활성의 억제제, 예를 들어 2007년 9월 6일에 공개되고 출원인에게 양도된 출원 US2007/0208056 A1에 기재된 피페리디닐 유도체와 비교했을 때, 예상외의 유리한 프로파일을 가지는 피페리디닐 유도체를 제공한다. 더 바람직하게는, 상기 화합물은 최소의 약물-약물 상호작용을 가진 우수한 안전성 프로파일 및 이 화합물을 임상개발에 대한 매력적인 후보물질로 만드는 다른 성질들을 나타낸다. 따라서, 이러한 예상외의 성질들은 단독 및/또는 조합으로 화학식 I의 화합물이 제약물질로서 이용되기에 바람직하도록 한다.

[0023] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0024] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 케모카인 또는 케모카인 수용체 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 케모카인 또는 케모카인 수용체 활성의 조절 방법에 관한 것이다.

[0025] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CCR-1 수용체 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, CCR-1 수용체 활성의 조절 방법에 관한 것이다.

[0026] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CCR-1 수용체에 의해 매개되는 MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES 활성의 조절, 바람직하게는 MIP-1 α 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, CCR-1 수용체에 의해 매개되는 MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES 활성의 조절, 바람직하게는 MIP-1 α 활성의 조절 방법에 관한 것이다.

[0027] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 골관절염, 동맥류, 열병, 심혈관 사건, 크론병, 울혈성 심부전, 자가면역 질환, HIV 감염, HIV 연관 치매, 건선, 특발성 폐 섬유증, 이식 동맥경화증, 물리- 또는 화학-유도성 뇌 외상, 신

경병증성 통증, 염증성 장 질환, 치조염, 궤양성 대장염, 전신 홍반성 루푸스, 신독성 혈청 신염, 사구체 신염, 천식, 다발성 경화증, 관절경화증, 류마티스성 관절염, 재협착, 장기 이식, 건선성 관절염, 다발성 골수종, 알레르기, 예를 들어 피부 및 안구 결막에서의 비만 세포 탈파립, 간세포성 암종, 결장직장암, 골다공증, 신장 섬유증 및 다른 암들, 바람직하게는 크론병, 건선, 염증성 장 질환, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 다발성 골수종, 알레르기, 예를 들어 피부 및 안구 결막에서의 비만 세포 탈파립, 간세포성 암종, 골다공증 및 신장 섬유증으로부터 선택되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 방법에 관한 것이다.

- [0028] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0029] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 염증성 장 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장 질환의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0030] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 크론병의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 크론병의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0031] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 건선의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 건선의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0032] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 전신 홍반성 루푸스의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 전신 홍반성 루푸스의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0033] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 다발성 경화증의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 경화증의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0034] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 류마티스성 관절염의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 류마티스성 관절염의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0035] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 건선성 관절염의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 건선성 관절염의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0036] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 다발성 골수종의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0037] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 알레르기, 예를 들어 피부 및 안구 결막에서의 비만 세포 탈파립의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 알레르기, 예를 들어 피부 및 안구 결막에서의 비만 세포 탈파립의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0038] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 간세포성 암종의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 간세포성 암종의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0039] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 골다공증의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 골다공증의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0040] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 신장 섬유증의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 신장 섬유증의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0041] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 염증성 질환, 예를 들어 적어도 부분적으로 CCR-1에 의해 매개되는 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환, 예를 들어 적어도 부분적으로 CCR-1에 의해 매개되는 염증성 질환의 치료 방법에 관한 것이다.
- [0042] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CCR1 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, CCR1 활성의 조절 방법에 관한 것이다.
- [0043] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 골관절염, 동맥류, 열병, 심혈관 사건, 크론병, 울혈성 심부전, 자가면역 질환, HIV 감염, HIV 연관 치매, 건선, 특발성 폐 섬유증, 이식 동맥경화증, 물리- 또는 화학-유도성 뇌 외상, 신경병증성 통증, 염증성 장 질환, 치조염, 궤양성 대장염, 전신 홍반성 루푸스, 신독성 혈청 신염, 사구체 신염, 천식, 다발성 경화증, 관절경화증, 류마티스성 관절염, 재협착, 장기 이식, 건선성 관절염, 다발성 골수종, 알레르기, 예를 들어 피부 및 안구 결막에서의 비만 세포 탈파립, 간세포성 암종, 결장직장암, 골다공증, 신장 섬

유증 및 다른 암들, 바람직하게는 크론병, 건선, 염증성 장 질환, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 다발성 골수종, 알레르기, 예를 들어 피부 및 안구 결막에서의 비만 세포 탈과립, 간세포성 암종, 골다공증 및 신장 섬유증으로부터 선택되는 장애의 치료를 위한 의약 제조에서의 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0044] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료요법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

[0045] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 1종 이상의 활성 성분을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0046] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 케모카인 또는 케모카인 수용체 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 및 1종 이상의 활성 성분을 포함하는 치료 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 케모카인 또는 케모카인 수용체 활성의 조절 방법에 관한 것이다.

[0047] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CCR-1 수용체 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 및 1종 이상의 활성 성분을 포함하는 치료 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, CCR-1 수용체 활성의 조절 방법에 관한 것이다.

[0048] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CCR-1 수용체에 의해 매개되는 MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES 활성의 조절, 바람직하게는 MIP-1 α 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 및 1종 이상의 활성 성분을 포함하는 치료 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, CCR-1 수용체에 의해 매개되는 MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES 활성의 조절, 바람직하게는 MIP-1 α 활성의 조절 방법에 관한 것이다.

[0049] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 골관절염, 동맥류, 열병, 심혈관 사건, 크론병, 울혈성 심부전, 자가면역 질환, HIV 감염, HIV 연관 치매, 건선, 특발성 폐 섬유증, 이식 동맥경화증, 물리- 또는 화학-유도성 뇌 외상, 신경병증성 통증, 염증성 장 질환, 치조염, 궤양성 대장염, 전신 홍반성 루푸스, 신독성 혈청 신염, 사구체 신염, 천식, 다발성 경화증, 관절경화증, 류마티스성 관절염, 재협착, 장기 이식, 건선성 관절염, 다발성 골수종, 알레르기, 예를 들어 피부 및 안구 결막에서의 비만 세포 탈과립, 간세포성 암종, 결장직장암, 골다공증, 신장 섬유증 및 다른 암들, 바람직하게는 크론병, 건선, 염증성 장 질환, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 다발성 골수종, 알레르기, 예를 들어 피부 및 안구 결막에서의 비만 세포 탈과립, 간세포성 암종, 골다공증 및 신장 섬유증으로부터 선택되는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 및 1종 이상의 활성 성분을 포함하는 치료 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 방법에 관한 것이다.

[0050] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 염증성 질환, 바람직하게는 적어도 부분적으로 CCR-1에 의해 매개되는 염증성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 및 1종 이상의 활성 성분을 포함하는 치료 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환, 바람직하게는 적어도 부분적으로 CCR-1에 의해 매개되는 염증성 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

[0051] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CCR-1 활성의 조절을 필요로 하는 환자에게 화학식 I의 화합물 및 1종 이상의 활성 성분을 포함하는 치료 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, CCR-1 활성의 조절 방법에 관한 것이다.

[0052] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 골관절염, 동맥류, 열병, 심혈관 사건, 크론병, 울혈성 심부전, 자가면역 질환, HIV 감염, HIV 연관 치매, 건선, 특발성 폐 섬유증, 이식 동맥경화증, 물리- 또는 화학-유도성 뇌 외상, 신경병증성 통증, 염증성 장 질환, 치조염, 궤양성 대장염, 전신 홍반성 루푸스, 신독성 혈청 신염, 사구체 신염, 천식, 다발성 경화증, 관절경화증, 류마티스성 관절염, 재협착, 장기 이식, 건선성 관절염, 다발성 골수종, 알레르기, 예를 들어 피부 및 안구 결막에서의 비만 세포 탈과립, 간세포성 암종, 결장직장암, 골다공증, 신장 섬유증 및 다른 암들, 바람직하게는 크론병, 건선, 염증성 장 질환, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 다발성 골수종, 알레르기, 예를 들어 피부 및 안구 결막에서의 비만 세포 탈과립, 간세포성 암종, 골다공증 및 신장 섬유증으로부터 선택되는 장애의 치료를 위한 의약 제조에서의 화학식 I의 화합물 및 1종 이상의 활성 성분을 포함하는 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0053] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료요법에서의 화학식 I의 화합물 및 1종 이상의 활성 성분을 포함하는 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0054] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성에서 벗어나지 않는 한 다른 특정한 형태로 실시될 수 있다. 본 발명

은 또한 본원에서 논의된 발명의 별도 측면에 대한 모든 조합을 포함한다. 본 발명의 임의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태와 함께 취해져서 본 발명의 추가적인 실시양태를 기재할 수 있음은 물론이다. 또한, 한 실시양태의 임의의 구성요소는 임의의 실시양태로부터의 임의 및 모든 다른 구성요소와 조합되어 추가적인 실시양태를 기재할 수 있다.

[0055] 정의

[0056] 본원에 기재된 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있다. 비대칭적으로 치환된 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학 활성 형태 또는 라세미체 형태로 단리될 수 있다. 광학 활성 형태의 제조 방법, 예컨대 라세미체 형태의 분할 또는 광학 활성인 출발 물질로부터의 합성에 의한 제조 방법은 당업계에 잘 공지되어 있다. 올레핀, C=N 이중 결합 등의 많은 기하학상 이성질체가 또한 본원에 기재된 화합물에 존재할 수 있고, 이러한 모든 안정한 이성질체가 본 발명에서 예상된다. 본 발명 화합물의 시스 및 트랜스 기하학상 이성질체가 기재되어 있고, 이들은 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다. 특정 입체화학 또는 이성질체 형태가 구체적으로 표시되지 않는 한, 한 구조의 모든 키랄, 부분입체이성질체, 라세미체 형태 및 모든 기하학상 이성질체 형태가 의도된다.

[0057] 화학식 I의 화합물의 한 거울상이성질체는 다른 것에 비해 더 우수한 활성을 나타낼 수 있다. 따라서, 모든 입체화학이 본 발명의 부분인 것으로 간주된다. 필요에 따라, 라세미체 물질의 분리는 키랄 컬럼을 사용하는 HPLC에 의해 또는 당업자에게 공지된 분할제를 사용하는 분할에 의해 달성될 수 있다.

[0058] 어구 "제약상 허용되는"은 공정한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기성 반응, 또는 다른 문제점이나 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기 적합하고, 합당한 유익/유해 비율이 균형잡힌 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 나타내기 위해 본원에 사용된다.

[0059] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 모 화합물을 변형시킨, 개시된 화합물의 유도체를 나타낸다. 제약상 허용되는 염의 예로는 아민과 같은 염기성 잔기의 무기산 또는 유기산 염; 카르복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리염 또는 유기염 등이 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 제약상 허용되는 염에는, 예를 들어 비독성 무기산 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 통상의 비독성 염 또는 4급 암모늄 염이 포함된다. 예를 들어, 이러한 통상의 비독성 염에는 염산, 브롬화수소산, 황산, 술팜산, 인산, 질산 등과 같은 무기산으로부터 유래된 염; 및 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팜산, 말레산, 헤드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 틀루엔솔폰산, 메탄솔폰산, 에탄 디솔폰산, 옥살산, 이세티온산 등과 같은 유기산으로부터 제조된 염이 포함된다.

[0060] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 염기성 또는 산성 잔기를 함유하는 모 화합물로부터 통상의 화학적 방법에 의해 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 상기 화합물의 유리된 산 또는 염기 형태를 화학양론적 양의 적절한 염기 또는 산과 물 또는 유기 용매 중에서, 또는 이들의 혼합물 중에서 반응시킴으로써 제조할 수 있고, 일반적으로 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 그 개시 내용이 본원에 참고로 포함되는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418]에서 찾을 수 있다. 상기 문헌은 본원에 참고로 포함된다.

[0061] 추가로, 화학식 I의 화합물은, 그들의 제조 후에, 바람직하게는 단리 및 정제되어 99 중량% 이상 양의 화학식 I 화합물 ("실질적으로 순수한" 화합물 I)을 함유한 조성물을 얻고, 이것을 본원에 기재된 바와 같이 사용하거나 제형화한다. 이러한 화학식 I의 "실질적으로 순수한" 화합물도 또한 본 발명의 부분으로서 본원에 포함된다.

[0062] 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체는 혼합물로, 또는 순수한 또는 실질적으로 순수한 형태로 포함된다. 본 발명의 화합물은 임의의 하나의 R 치환기를 포함하는 임의의 탄소 원자에서 비대칭 중심을 가질 수 있고/있거나 다형성을 나타낼 수 있다. 결론적으로, 화학식 I의 화합물은 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 형태, 또는 이의 혼합물로 존재할 수 있다. 제조 과정에는 라세미체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 출발 물질로서 사용할 수 있다. 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체 생성물이 제조되는 경우, 이들은 통상의 방법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다.

[0063] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 등급의 순도로의 단리 및 효능있는 치료제로의 제형화에서 잔존하기에 충분히 강한 화합물을 나타내는 것을 의미한다. 본 발명은 안정한 화합물을 구현하는

것으로 의도된다.

[0064] "치료 유효량"은 MIP-1 α 를 억제하기에 유효하거나 또는 염증성 장애를 치료 또는 예방하기에 유효한, 단독의 본 발명의 화합물의 양 또는 본 발명의 청구된 화합물들의 조합물의 양 또는 다른 활성 성분과 조합된 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.

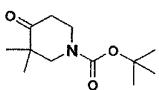
[0065] 본원에 사용되는 바와 같은 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간의 질환 상태의 치료를 포함하고; (a) 특히, 포유동물이 질환 상태가 되기 쉽지만 그 질환 상태를 앓고 있는 것으로는 아직 진단되지 않은 경우에, 상기 포유동물에서 질환 상태의 발생을 예방하는 것; (b) 질환 상태를 억제하는 것, 즉 그 질환 상태의 발달을 저지하는 것; 및/또는 (c) 질환 상태를 경감시키는 것, 즉 질환 상태의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.

합성

[0067] 화학식 I의 화합물은 하기 실시예, 반응 도식 및 이의 설명, 뿐만 아니라 당업자에 의해 사용될 수 있는 관련 문헌 절차에서 보여지는 바와 같이 제조된다. 이러한 반응을 위한 예시적인 시약과 절차들은 하기에 기재된다.

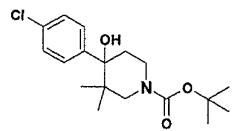
실시예

단계 1: tert-부틸 3,3-디메틸-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트



[0069] [0070] THF (1000 mL) 중 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (52.47 g, 263 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시킨 후, 4개의 동등한 부분의 수소화나트륨 (광유 중 60% 혼탁액) (22.12 g, 553 mmol)으로 5분 간격으로 처리하였다. 생성된 혼탁액을 0°C에서 45분 ("min") 동안 교반한 다음, 요오도메탄 (41.2 mL, 658 mmol)을 적가하여 처리하였다. 혼합물을 1시간 ("h" 또는 "hr") 동안 교반한 후, 실온 ("rt")에 도달하게 하였다. 얼음조의 제거 90분 후, 신속한 발열 (3분 내에 20-40°C) 및 격렬한 기체 방출이 관찰되었다. 아이스 배스를 교체하고, 혼합물을 서서히 실온으로 가온하며 밤새 교반하였다. 반응을 포화 염화암모늄 (200 mL)으로 켄칭시킨 다음, 충분한 양의 물로 처리하여 침전된 염을 용해시켰다. 층들을 분리하고 유기상을 진공하에 농축시켰다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 이 추출물을 첫 번째 유기상으로부터의 잔류물과 합하였다. 생성된 용액을 500 mL 에틸 아세테이트로 희석하고, 혼합물을 물로 2회 ("x"), 염수로 1회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 진공하에 농축시켜 점성 오일을 수득하고, 방치하여 고체화시켰다. 고체화된 케이크를 100 mL의 비등하는 헥산에 용해시키고, 생성된 용액을 실온으로 냉각시켜 밤새 방치하였다. 그 후, 침전된 결정을 여과에 의해 수집하고, 빙냉시킨 소량의 헥산으로 세정하고, 건조시켜 표제 화합물을 분말 (19.5 g, 86 mmol, 32.6% 수율)로서 수득하였다. MS (ES+) = 172, 154.

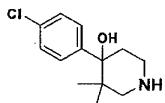
단계 2: (\pm)-tert-부틸 4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트



[0071] [0072] 무수 THF (1000 mL) 중 4-브로모클로로벤젠 (136.6 g, 0.71 mol)의 용액을 -78°C로 냉각시킨 다음, 내부 온도를 -60°C 이하로 유지하는 속도로 헥산 (466 mL, 0.75 mol) 중 n-부틸리튬의 1.6 M 용액으로 적가 처리하였다. 생성된 혼합물을 -78°C에서 1.5시간 동안 교반하였고, 이 기간 동안 침전물이 관찰되었다. 생성된 혼탁액을 내부 온도를 -60°C 이하로 유지하는 속도로 무수 THF (400 mL) 중 tert-부틸 3,3-디메틸-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (73.7 g, 0.32 mol)의 용액으로 적가 처리하였다. 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하였고, 이 기간 동안 투명한 용액이 관찰되었다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 (300 mL)으로 켄칭시키고, 생성된 혼합물이 실온에 도달하게 하였다. 수성층 및 유기층을 분리하고, 유기상을 진공하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 수성상을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 2x 추출하였다. 합한 추출물을 본래의 유기상으로부터의 잔류물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트를 이용하여 1200 mL로 희석시켰다. 생성된 용액을 물 (300 mL)로 2x 세척하고, 염수로 1회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 비등하는 헥산 (300 mL)으로 중해하고, 생성된 혼탁액을 실온으로 냉각시켰다. 소정 온도에 도달하면, 백색 고체를 여과에 의해 수집하고, 헥산으로 2x 세척한 다음, 대기 건조시켜 표제 화합물을 분말 (93.7 g, 85

% 수율)로서 수득하였다.

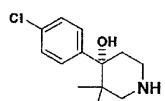
[0075] 단계 3: (\pm)-4-(4-클로로페닐)-3,3-디메틸피페리딘-4-올



[0076]

[0077] 디옥산 (100 mL) 중 (\pm)-tert-부틸 4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (93.7 g, 0.276 mol)의 용액을 디옥산 (275 mL, 1.1 mol) 중 4 M HCl 용액으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 진공하에 농축시킨 다음, 염화메틸렌 (200 mL)으로부터 3x 농축시켜 잔류 HCl을 제거하였다. 생성된 잔류물을 1 M NaOH (500 mL) 중에서 교반하고, 생성된 혼탁액을 500 mL의 에틸 아세테이트로 4x 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 표제 화합물 (66.8 g, 정량적 수율)을 고체로서 수득하였다.

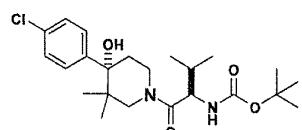
[0078] 단계 4: (S)-4-(4-클로로페닐)-3,3-디메틸피페리딘-4-올



[0079]

[0080] MEK (3.22 L) 중 (\pm)-4-(4-클로로페닐)-3,3-디메틸피페리딘-4-올 (175 g) 및 L-타르타르산 (0.9 당량)의 혼탁액을 가열 환류시켰다. 소정 온도에 도달하면, 물 (100 mL)을 첨가하여 용액을 얻었다. 생성된 용액을 1시간 동안 환류하에 가열한 다음, 실온으로 냉각시켜 48시간 동안 교반하였다. 그 후, 생성된 슬러리를 여과하고, 수집된 고체를 진공하에 건조시켜 123.4 g의 타르타르산 염을 얻었다. 이 물질을 동일한 규모의 또 다른 실행 생성물과 합하고, 합한 고체를 MEK (2.55 L) 및 물 (0.25 L)에 혼탁시켰다. 생성된 용액을 가열 환류시키고, 추가의 물 (0.2 L)을 첨가하여 혼합물을 가용화시켰다. 용액을 2시간 동안 환류하에 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 실온에서 주말동안 교반하였다. 이 기간의 종료시점에서, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고 건조시켜 219 g의 염을 얻었다. 염을 2개의 동등한 부분으로 나눴다. 각 부분을 물 (2 L)에 혼탁시킨 다음, 50% NaOH를 첨가하여 피페리딘의 유리 염기를 침전시켰다. 여과 및 건조 후에, 126.3 g의 표제 화합물을 단리하였다 (~72% 수율, >99% ee).

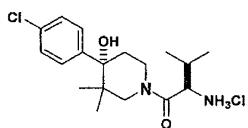
[0081] 단계 5: tert-부틸 (R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트



[0082]

[0083] 3 L 삼구 환저 ("RB") 플라스크에 (R)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-메틸부탄산 (39.8 g, 183 mmol), CH₂Cl₂ (1.6 L), (S)-4-(4-클로로페닐)-3,3-디메틸피페리딘-4-올 (40.0 g, 167 mmol), EDC (70.4 g, 367 mmol), 및 HOBT (56.2 g, 416 mmol)을 첨가하였다. 첨가 완료 시, 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 그 후, 트리에틸 아민 (TEA, 93 mL, 668 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 기간의 종료 시점에서, 반응 혼합물을 Na₂CO₃ (3 x 300 mL, 주: 첫 번째 Na₂CO₃ 세척물은 진공 여과하고, 생성된 여과액을 CH₂Cl₂로 추출함), 1 N HCl (3 x 300 mL), 물 (400 mL) 및 염수 (300 mL)로 세척하였다. 생성된 용액을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 반 고체 (106 g, 이론상 수율은 73.2 g임)로 농축시켰다. 반고체를 추가 정제 없이 다음 단계에서 반응시켰다.

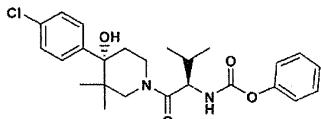
[0084] 단계 6: (R)-2-아미노-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸부탄-1-온, HCl



[0085]

[0086] 1000 mL RB 플라스크에 tert-부틸 (R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트 (65 g, 148 mmol) 및 염화수소 (디옥산 중 4 M HCl, 720 mL, 2880 mmol)를 첨가하였다. 첨가 완료시, 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 농축시켜 겔을 수득하였다. 겔을 메탄올 (8 x 100 mL)에 이어 CH₂Cl₂ (7 x 100 mL)으로 동시에 증발시켜 고체 (초기 중량 57 g, HCl 염)를 수득하였다.

[0087] 단계 7: 페닐 (R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트



[0088]

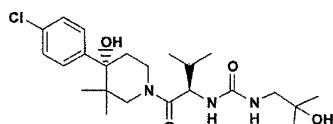
[0089] 카르바메이트 합성을 2개의 별도의 플라스크에서 수행하였다. 본원에 개시된 양은 2개의 플라스크에서 실험을 수행하는 데 사용된 총량이다. (R)-2-아미노-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸부탄-1-온, HCl (20 g, 53.3 mmol) 및 DIPEA (18.61 mL, 107 mmol)를 CH₂Cl₂ (15 mL) 중 실온에서 교반하며 혼합한 다음, 10 mL의 염화메틸렌 중 페닐 카르보노클로리데이트 (6.71 mL, 53.3 mmol)를 첨가 깔때기를 통해 적가하였다. 첨가 완료 시, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 추가적인 0.2 당량의 DIPEA에 이어 염화메틸렌 중 페닐 클로로포르메이트의 용액을 첨가하였다. 유기층 및 수성층을 분리하였다. 유기층을 1 N HCl, 포화 수용성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고; 건조시킨 다음 스트리핑하여 오일을 얻었다. 실온에서 교반하면서, 오일에 25 mL의 MECN을 첨가하였다. 첨가 완료 시, 10분 동안 교반하여 고체를 형성시켰다. 에테르 (50 mL)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 그 후, 추가의 에테르 (25 mL)를 첨가하고 15분 동안 계속 교반하였다. 이 기간의 종료 시점에, 생성된 고체를 여과에 의해 수집한 다음 에테르로 세정하여 13 g의 조 고체를 얻고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 여과액을 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 정제하여 (9:1 → 3:1 → 1:1 헥산/EtOAc → 100% EtOAc) 추가 6.72 g의 생성물 (수득한 총 질량 19.7 g, 81% 수율)을 얻었다.

[0090]

단계 8: 화학식 I의 화합물

[0091]

<화학식 I>



[0092]

[0093] 질소 분위기하에, 페닐 (R)-1-((S)-4-(4-클로로페닐)-4-히드록시-3,3-디메틸피페리딘-1-일)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카르바메이트 (16.0 g, 34.9 mmol), 1-아미노-2-메틸프로판-2-올 (3.42 g, 38.3 mmol) 및 DIPEA (6.70 mL, 38.3 mmol)를 MECN (30 mL) 중 실온에서 교반하며 혼합하였다. 생성된 혼탁액을 가열 환류시켰고, 이 기간 동안 혼탁액은 무색 용액이 되었다. 약 20분 동안 환류하에 교반한 후, 고체가 침전되었다. 1.5시간 동안 환류하에 교반한 후, 20 mL의 아세토니트릴 및 또 다른 0.1 당량의 1-아미노-2-메틸프로판-2-올 및 DIPEA를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 추가적으로 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 가열로부터 제거하고 실온으로 냉각시켰다. 실온으로 냉각하면서, 물을 첨가하여 생성물 (~240 mL)을 침전시키고, 생성된 유리 유동 혼탁액을 밤새 교반하였다. 이 기간의 종료 시점에, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 2회 세정한 다음, 6시간 동안 고 진공하에 건조시켜 15.4 g의 고체를 얻었다. 이러한 고체 (및 추가 ~1 g의 파일럿 배치 (pilot batch))를 실온에서 교반하며 50 mL의 아세톤 중에서 슬러리화한 후, 3배 부피의 물 (150 mL)을 첨가하였다. 유리-유동 혼탁액을 밤새 교반하였다. 그 후, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 2회 세정한 다음, 48시간 동안 건조시켜 화학식 I의 화합물 15.2 g을 고체로서 얻었다.

¹H NMR (500

MHz, 메탄올-d₄, 회전이성질체) δ ppm 7.47 (dd, J=15.4, 8.8 Hz, 4 H), 7.31 (dd, J=8.5, 5.2 Hz, 4 H), 4.71 (dd, J=12.1, 6.1 Hz, 2 H), 4.54 (ddd, J=12.9, 2.5, 2.2 Hz, 1 H), 3.98 - 4.08 (m, 2 H), 3.58 - 3.68 (m, 2 H), 3.48 (dd, J=12.9, 1.4 Hz, 1 H), 3.13 - 3.21 (m, 2 H), 3.06 - 3.14 (m, 4 H), 2.70 (td, J=13.6, 4.7 Hz, 1 H), 2.61 (td, J=13.5, 5.0 Hz, 1 H), 2.09 (dq, J=13.2, 6.6 Hz, 1 H), 1.95 (dq, J=13.3, 6.7 Hz, 1 H), 1.60 (ddd, J=13.9, 2.5, 2.3 Hz, 1 H), 1.51 (ddd, J=14.2, 2.6, 2.5 Hz, 1 H), 1.16 (s, 6 H), 1.14 (d, J=1.7 Hz, 6 H), 1.05 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 0.98 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 0.94 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 0.91 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 0.82 (s, 3 H), 0.81 (s, 3 H), 0.79 (s, 3 H), 0.75 (s, 3 H).

¹³C NMR (126 MHz, 메탄올-d₄) δ ppm 173.6, 173.3, 161.1, 160.8, 144.8, 144.6, 133.82(2 C, s), 130.2 (4 C, s), 128.3 (4 C, s), 76.0, 76.0, 71.7, 71.7, 55.9, 55.2, 55.1, 51.8 (2 C, s), 51.1, 43.0, 40.4, 39.9, 39.3, 34.8, 33.7, 33.1, 32.4, 27.2 (2 C, s), 27.1 (2 C, s), 23.1, 22.8, 21.4, 21.1, 20.3, 19.8, 17.9, 17.7, m/z: 454.2 [M+]⁺.

[0094]

유용성

[0096]

일반적으로, 화학식 I의 화합물은 케모카인 수용체 활성의 조절인자인 것으로 나타났다. 케모카인 수용체 활성의 조절인자로서의 활성을 나타냄으로써, 화학식 I의 화합물은 케모카인 및 이의 동족 수용체와 연관된 인간 질환의 치료에 유용할 것으로 기대된다.

[0097]

약리학상 특징 비교

[0098]

실시예 1 및 US2007/0208056A1 (WO 2007/092681에 상응함)에 나타난 화합물의 약리학상 특징을 비교하는 분석 및 데이터를 이하에 제시하였다.

[0099]

본 발명의 화합물 (화합물 I)을 CCR-1 활성의 유용한 억제제로 알려진 다른 화합물들과 비교했고, 본 발명의 화합물이 특히 유리하다는 것이 밝혀졌다. 예를 들어, 상기 화합물들을 능가하는 놀라운 이점들을 하기 표 1 및 2에 나타냈다.

[0100]

인간 CCR1 THP-1 결합 분석

[0101]

방사성 리간드 경쟁 연구를 위해, 최종 농도의 1×10^5 개 THP-1 단핵 백혈병 세포를 40 μL의 분석 완충액 (페놀 레드 없는 RPMI 1640, 50 mM HEPES, 5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 0.1% BSA)에서 100 μg의 LS WGA PS 비드 (아머샴(Amersham), Cat. #: RPNQ 0260)와 합하였다. 3배 계열 희석시킨 시험 화합물을 함유하는 384-웰 분석 플레이트 (퍼킨엘머(PerkinElmer), Cat. #:6007899)의 각각의 웰에 THP-1 세포/비드 혼합물을 8 μM 내지 0.14 nM 범위의 최종 농도로 첨가하였다. 20 μL 분석 완충액 중 최종 농도의 0.1 nM [¹²⁵I]-MIP-1α (퍼킨엘머, Cat. # NEX298)를 반응에 첨가하였다. 비표지 MIP-1α를 일부 웰에 과량으로 첨가하여 비특이적 결합을 측정하였다. 밀봉된 분석 플레이트를 12시간 동안 실온에서 인큐베이션한 다음, LEADseekerTM로 분석하였다.

[0102]

일정 범위의 농도에 걸친 시험 화합물의 경쟁 데이터를 시험 화합물의 부재시에 특이적으로 결합한 방사성 리간드의 억제율 (총 신호의 %)로서 플로팅하였다. 비특이적 결합을 보정한 후에, IC₅₀ 값을 구하였다. IC₅₀값은 [¹²⁵I]-MIP-1α 특이적 결합을 50% 감소시키기 위해 필요한 시험 화합물의 농도로 정의되고, 표준화된 데이터에 일치시키기 위해 4개 매개변수 병참 방정식을 이용하여 계산된다. K_i 값은 청-프루소프(Cheng-Prusoff) 방정식을 IC₅₀ 값에 적용함으로써 구하는데, 여기에서 K_i = IC₅₀/(1+리간드 농도/K_d)이다. THP-1 세포에서 [¹²⁵I]-MIP-1α의 K_d는 0.1 nM이다. 각 실험은 이중으로 실행하였다.

[0103]

hERG 폐치 클램프 분석

[0104]

전세포 폐치-클램프를 사용하여 클로닝된 hERG 칼륨 채널 α 서브유닛을 안정하게 발현하는 HEK-293 세포에서 hERG 꼬리 전류를 직접 측정하였다. 화합물의 효과를 최대 꼬리 전류의 억제를 측정하여 계산하였다. 실험은 수성 완충액 (pH 7.4)을 이용하여 실온에서 수행하였다. 분석 완충액에는 단백질이 존재하지 않았다. 보고된 시험 농도는 명목상의 유리 약물 농도였다.

[0105]

나트륨 및 L-타입 칼슘 채널 분석

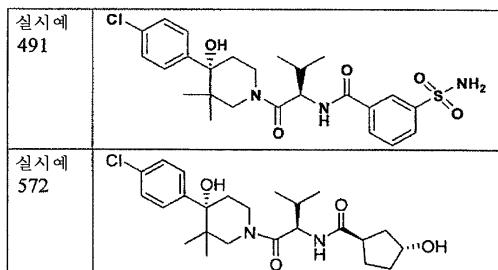
- [0106] 전세포 패치-클램프를 사용하여 인간 심장 나트륨 채널인 SCN5A를 발현하는 HEK-293 세포에서 내부 나트륨 전류를 직접 측정하였다. 약물 존재하에 정상-상태 효과에 도달한 후, 1 Hz 및 4 Hz의 진동수에서의 자극에 의해 속도-의존성을 평가하였다. 실험은 수성 완충액 (pH 7.4)을 이용하여 실온에서 수행하였다. 완충액에는 단백질이 존재하지 않았고, 보고된 약물 농도는 명목상의 유리 약물 농도였다. 시험 물질은 10 μM (무-단백질 완충액)까지 평가하였다. 억제의 속도-의존성은 1 Hz 및 4 Hz의 진동수에서의 자극에 의해 평가하였다.
- [0107] L-타입 칼슘 채널과의 상호작용 가능성 외에, 전세포 패치-클램프를 사용하여 클로닝된 인간 심장 L-타입 칼슘 채널 ($\alpha 1\text{C}$) 및 이의 β 서브유닛을 안정하게 발현하는 HEK-293 세포에서 내부 칼슘 전류를 직접 측정하였다. 화합물의 효과를 최대 전류의 억제를 측정하여 계산하였다. 실험은 수성 완충액 (pH 7.4)을 이용하여 실온에서 수행하였다. 완충액에는 단백질이 존재하지 않았고, 보고된 약물 농도는 명목상의 유리 약물 농도였다.
- [0108] 마취된 토끼에서의 심전도 검사법
- [0109] 시험 화합물의 용량-반응 연구를 마취된 토끼에게 수행하여 세포 이온 채널 분석에서 확립된 심장 전기생리학적 프로파일을 평가하였다.
- [0110] 실험은 프로포폴-펜타닐 마취된 폐쇄 흉부 수토끼에서 수행하였다. 체표 심전도 (ECG) 및 심장내 히스-속 전기 기록도를, 각각 PoNeMah 시스템 및 프루카(Prucka) 전기생리학적 기록 시스템을 이용하여, 연구 동안 지속적으로 모니터링하고 기록하였다. 시험 화합물은 30 mg/mL의 용량 농도로 PEG400:에탄올:물 (1:1:1)의 비율을 중에 실험 당일 준비하였다. 시험 화합물 ($n=3$) 또는 비율 ($n=3$)을 3, 10 및 30 mg/kg의 증가적 용량으로 주입 펌프를 통해 5분에 걸쳐 정맥주사하였다. 각 용량 사이의 간격은 5분의 시험 물질 주입과 5분의 휴지기를 허용하는 10분이었다. 혈액은 기준선 (약물 주입 전) 및 각 주입의 종료 직전에 샘플링하였다. 30 mg/kg 용량에 대해, 주입 종료 후 10분, 20분 및 30 분에 추가의 혈액 샘플을 채취하였다.
- [0111] 혈액 샘플링 시에 1분 ECG 기록 기간으로부터 PR 간격, QRS 지속기간 및 QT 간격의 평균을 냈다. QT 간격은 프리데리시아(Fridericia) (QTcf) 및 반 데르 워터(Van der Water) (QTcv) 식을 이용하여 심박수 효과에 대해 보정하였다. 각각 A-V 노드 전도 및 히스-프루카니에 전도를 나타내는 AH 및 HV 간격을 히스-속 전기기록도로부터 수동 측정에 의해 평가하였다. 데이터는 PR, QRS, AH 및 HV 간격에 대한 약물 주입 전 기준선으로부터의 변화율 (평균 \pm SEM)뿐만 아니라 QTc 간격에 대한 약물 주입 전 기준선으로부터의 엘타 변화 (평균 \pm SEM)로 나타내었다. PR, QRS 및 AH 간격에서의 10% 이상, HV 간격에서의 20% 이상, 뿐만 아니라 QTc 간격에서의 10 ms 초과의 변화는 모델에 대한 경험에 기초하여 유의한 것으로 간주된다.
- [0112] 하기 표 1에 나타낸 바와 같이, 생체내 데이터는 화합물 I의 우수한 안전성 프로파일을 입증하였다. 특히, 화합물 I은 다른 화합물과 비교하여 보다 낮은 시험관내 K_i 를 나타내면서, 10 mg/kg의 토끼에서의 무관찰효과수준 (NOEL) 또한 나타냈다. 실시예 491의 화합물은 유사한 NOEL을 나타냈지만, 화합물 I에 비해 보다 높은 절대적 QT 연장뿐만 아니라 보다 낮은 유리 분획의 순환 약물을 나타냈다.

표 1

시험관내 및 생체내 심혈관 안전성 프로파일			
시험관내 EP 효과	화합물 I	실시예 번호 491*	실시예 번호 572*
CCR1 K_i (nM)	0.7	2.1	1.5
hERG, 30 μM 에서의 억제율 %	29%	27%	32%
나트륨, 억제율 %	10 μM 에서 12%	10 μM 에서 13%	10 μM 에서 25%
칼슘, 억제율 %	30 μM 에서 29%	10 μM 에서 22%	30 μM 에서 19%
단백질 결합 인간	81% (토끼 87%)	95% (토끼 94%)	84% (토끼 87%)
생체내 EP 효과			
QTcf, 엘타	12 ms	17 ms	22 ms
QT 효과 용량	30 mg/kg	30 mg/kg	10 mg/kg
Cmax: 총 약물/유리 약물	202/26 μM	138.5/5.5 μM	48.6/6.3 μM

NOEL 용량, Cmax: 총 약물/유리 약물	10 mg/kg 65.2/8.5 μ M	10 mg/kg 77/3.1 μ M	확인되지 않음 <10 mg/kg <48.6/6.3 μ M
------------------------------------	------------------------------	----------------------------	---

[0114] (*)- 이하에 나타낸 바와 같은, US2007/0208056으로부터의 실시예:



[0115]

PXR 전이활성 분석

[0116]

DMEM을 세포 배양 매질로 사용하였다. 리포펙타민 2000, PBS, 열-불활성화한 태아 소 혈청 (FBS), 트립신-EDTA (0.25%) 및 페니실린/스트렙토마이신은 입코/인비트로젠(GIBCO/Invitrogen) (미국 캘리포니아주 칼즈베드 소재)으로부터 구입했다. 활성탄/덱스트란 처리된 태아 소 혈청 (FBS)을 하이클론(Hyclone) (미국 유타주 로간 소재)으로부터 구입했다. HepG2 세포는 ATCC (미국 버지니아주 마나사스 소재)로부터 입수했다. 인간 PXR-pcDNA3, 및 CYP3A4 프로모터를 함유하는 루시페라제 리포터인 CYP3A-Luc는 브리스톨-마이어스 스크립(Bristol-Myers Squibb)에서 제조하였다. 백색 조직 배양 (TC)-표면 384-웰 플레이트는 퍼킨 엘머 (미국 매사추세츠주 보스턴 소재)에서 구입하였다. 루시페라제 기질 (스테디-글로(Steady-Glo))은 프로메가(Promega) (미국 위스콘신주 매디슨 소재)에서 구매하였다. 대조군 화합물인 리팜피신, 미페프리스톤 및 술핀피라존은 시그마(Sigma) (미국 미주리주 세인트 루이스 소재)에서 구입하였다.

[0117]

HepG2 세포의 배양은 10% FBS를 함유하는 DMEM을 이용하여 T175 플라스크에서 수행하였다. 형질감염 혼합물은 1 μ g/mL의 PXR-pcDNA3 플라스미드 DNA, 20 μ g/mL의 Cyp3A-Luc 플라스미드 DNA, 90 μ L/mL의 리포펙타민 2000 및 무-혈청 매질을 함유하였다. 실온에서 20분 동안 인큐베이션한 후에, 트랜스팩션 혼합물 (플라스크당 1 mL)을 새로운 매질 (플라스크당 20 mL) 중 세포에 적용하고, 플라스크를 37°C (5% CO₂)에서 밤새 인큐베이션하였다.

[0118]

각 플라스크의 세포를 PBS로 세척하고, 2 mL의 트립신-EDTA (0.25%)를 첨가하고, 5분 동안 37°C (5% CO₂)에서 인큐베이션하였다. 그 다음, 플라스크를 세게 두드려 세포 응집체를 분산시켰다. 5% 활성탄/덱스트란-처리된 FBS를 함유하는 8 mL의 DMEM 첨가 후에, 전체 혼합물을 원뿔형 투브로 옮겼다. 그 다음, 세포를 5분 동안 1000 rpm에서 원심분리하였다. 세포 펠렛을 동결의 매질 (20% 혈청 및 10% DMSO를 함유하는 DMEM)에 ~7 x 10⁶ 개 세포/mL의 최종 계수로 재현탁시켰다. 세포 혼탁액을 투브당 5 mL씩, 15 mL 폴리프로필렌 투브에 분취하였다. 세포를 밤새 -80°C의 스티로폼-단열된 용기에 두어 서서히 동결시켰다. 장기 보존을 위해 바이알을 24시간 후 초저온 (-140°C)의 동결장치로 옮겼다.

[0119]

저온 보존된 세포의 바이알을 5분 동안 온수조에서 빠르게 해동시켰다. 세포를 모으고 50-mL 원뿔형 바이알에서 50 mL로 희석시켰다. 해동된 세포를 5분 동안 1500 rpm에서 원심분리하여 세포를 수집하고 상청액은 폐기하였다. 그 다음, 세포를 새로운 매질 II (5% 활성탄/덱스트란-처리된 FBS, 1% 페니실린/스트렙토마이신, 100 μ M 비-필수 아미노산, 1 mM 피루브산나트륨 및 2 mM L-글루타민을 함유하는 DMEM)에 재현탁시키고, 구아바(Guava) 세포 계수기를 이용하여 계수하고, 동일한 매질에 1.6 x 10⁵ 개 세포/mL로 희석시켰다.

[0120]

100% DMSO에 용해시킨 0.25 μ L의 시험 화합물을 함유하는 백색 조직-배양 처리된 384-웰 플레이트의 1 내지 23 컬럼의 웰에 50 마이크로리터의 세포 혼합물을 첨가하였다. 50 마이크로리터의 매질 II를 컬럼 24의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 37°C (5% CO₂)에서 24시간 동안 인큐베이션한 다음, 5 μ L의 알라마 블루(Alamar Blue) 시약 (트렉 디아그노스틱스(Trek Diagnostics), Cat #00-100)을 각 웰에 첨가하였다. 그 다음, 플레이트를 37°C (5% CO₂)에서 추가 2시간에 이어 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 형광을 Ex525/Emission598에서

판독하였다. 형광을 측정한 후에, 25 μL 의 루시페라제 기질 (스테디-글로, 프로메가)을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 15분 동안 인큐베이션하고, 그 후에 형광을 페라스타(PheraStar) (BMG 랩테크(Labtech)) 플레이트 판독기 상에서 판독하였다.

[0122] PXR의 익히 공지된 효능제인 리팜피신 (10 μM)을 내부 표준물 및 양성 대조군으로서 각 플레이트에 포함시켰다. 그 다음, 데이터는 대조군 비율 (%CTRL)로 나타내었는데, 여기서 대조군 신호는 10 μM 리팜피신으로부터의 신호이고 블랭크 신호는 DMSO 비히클로부터의 신호이다.

$$\% \text{CTRL} = ((\text{화합물 신호} - \text{블랭크 신호}) / (\text{대조군 신호} - \text{블랭크 신호})) * 100$$

[0124] 화합물을 10가지 농도 (2.5 nM 내지 50 μM , 1:3 계열 희석)로 시험하였다. 분석 결과는 최대 반응의 50%가 관찰되는 화합물의 농도인 EC₅₀, 및 이 화합물에 대해 관찰되는 최대 반응 (최고 %CTRL)인 YMAXOBS로서 보고하였다. EC₅₀는 4개 매개변수 병참 회귀 모델을 이용하여 측정된 바와 같은 최적화된 20-지점 곡선으로부터 유래된 최대 반응의 절반에 상응하는 농도로 정의된다. 또한, 화합물을 EC₂₀ 또는 EC₆₀로서 보고할 수도 있다.

HepG2 세포독성 분석을 위한 데이터 분석

[0126] 화합물을 10가지 농도 (2.5 nM 내지 50 μM , 1:3 계열 희석)로 시험하였다. 분석 결과는 IC₅₀로서 보고하였는데, 이는 4개 매개변수 병참 회귀 모델을 이용하여 측정된 최적화된 20-지점 곡선으로부터 유래된 바와 같은 50% 억제에 상응하는 농도로 정의된다.

시험관내 대사 분석

분석 조건 A:

[0129] 시험 화합물을 100% DMSO에 3.5 mM 원액으로서 첨가하였다. 화합물을 희석하여 1.4% DMSO를 함유하는 50 μM 아세토니트릴 (ACN) 용액을 생성한 다음, 이 용액을 마이크로솜과 함께 인큐베이션하기 위한 100x 원액으로 사용하였다. 각 화합물을 대사 안정성-인간, 래트 및 마우스 분석 조에서 3종 각각에 대해 별도로, 또는 대사 안정성-개 또는 대사 안정성-원숭이 조에서 개별적인 종으로서 이중으로 시험하였다. 화합물, NADPH 및 간 마이크로솜 용액을 인큐베이션하기 위해 하기 3단계로 합하였다.

[0130] 100 mM NaP_i, pH 7.4, 6.6 mM MgCl₂ 완충액 중 단백질 농도 1.1 mg/mL의 152 μL 의 간 마이크로솜 혼탁액을 37 °C에서 미리 가온시켰다.

[0131] 1) 1.7 μL 의 50 μM 화합물 (98.6% ACN, 1.4% DMSO)을 동일한 튜브에 첨가하고 37°C에서 5분 동안 미리 인큐베이션하였다.

[0132] 2) 100 mM NaP_i (pH 7.4)에 17 μL 의 미리 가온시킨 10 mM NADPH 용액을 첨가함으로써 반응을 개시시켰다.

[0133] 3) 반응 성분을 잘 혼합하고, 75 μL 를 즉시 150 μL 켄칭/중지 용액으로 옮겼다 (0 시점, T₀). 반응물을 37°C에서 10분 동안 인큐베이션한 다음, 추가의 75 μL 분취량을 150 μL 켄칭 용액으로 옮겼다. 100 μM DMN (주입 품질 대조를 위한 UV 표준)을 함유하는 아세토니트릴을 켄칭 용액으로 사용하여 대사 반응을 종결시켰다.

[0134] 4) 켄칭된 혼합물을 알레그라(Allegra) X-12 원심분리기, SX4750 회전자 (미국 캘리포니아주 풀러턴에 소재한 베크만 쿨터 인크.(Beckman Coulter Inc.))에서 1500 rpm (~500X g)으로 15분 동안 원심분리하여 변성 마이크로솜을 웰넷화시켰다. 그 다음, 모 화합물 및 이의 대사산물의 혼합물을 함유하는 90 μL 부피의 상청액 추출물을 UV-LC/MS-MS 분석을 위한 별도의 96-웰 플레이트로 옮겨 혼합물에 남아있는 모 화합물의 백분율을 측정하였다.

[0135] 5)

대사 안정성 분석 - 반응 성분	
반응 성분	대사 안정성 분석에서의 최종 농도
화합물 (기질)	0.5 μ M
NaPi 완충액, pH 7.4	100 mM
DMSO	0.014%
아세토니트릴	0.986%
마이크로솜 (인간, 래트, 마우스) (BD/젠테스트(Gentest))	1 mg/mL 단백질
NADPH	1.0 mM
MgCl ₂	6.66 mM
37°C 인큐베이션 시간	0분 및 10분
케칭/증지 용액 (ACN+100 μ M DMN)	150 μ L
반응 샘플	75 μ L
변성 마이크로솜의 침강	15분
상청액의 UV-LC/MS 분석	0.17 μ M

[0136]

분석 조건 B:

[0137] 시험 화합물을 DMSO에 20 mM로 첨가하였다. 화합물을 회석하여 1.5% DMSO를 함유하는 300 μ M 아세토니트릴 (ACN) 용액을 생성한 다음, 이 용액을 마이크로솜과 함께 인큐베이션하기 위한 100x 원액으로 사용하였다. 각 화합물을 대사 안정성-인간, 래트 및 마우스 조에서 3종 각각에 대해 별도로, 또는 대사 안정성-개 또는 대사 안정성-원숭이 조에서 개별적인 종으로서 이중으로 시험하였다. 화합물, NADPH 및 간 마이크로솜 용액을 인큐베이션하기 위해 하기 3단계로 합하였다:

[0138] 1. 100 mM NaPi, pH 7.4, 6.6 mM MgCl₂ 완충액 중 단백질 농도 1 mg/mL의 450 μ L의 간 마이크로솜 혼탁액을 37°C에서 미리 가온시켰다.

[0139] 2. 5 μ l의 300 μ M 화합물 (98.5% CAN, 1.5% DMSO)을 동일한 튜브에 첨가하였다.

[0140] 3. 100 mM NaPi (pH 7.4)에 50 μ L의 미리 가온시킨 5 mM NADPH 용액을 첨가함으로써 반응을 개시시켰다.

[0141] 반응 성분을 잘 혼합하고 150 μ L를 0분에 바로 켄칭/증지 용액쪽으로 제거하였다. 반응을 37°C에서 10분 동안 인큐베이션한 다음, 추가의 150 μ L를 인큐베이션으로부터 제거하였다. 제거된 분취량을 검출을 위한 UV 표준으로서 100 μ M DMN을 함유한 300 μ L ACN과 합하였다.

반응 성분		대사 안정성 분석에서의 최종 농도
화합물 (기질)		3 μ M
NaPi 완충액, pH 7.4		100 mM
DMSO		0.015%
아세토니트릴		0.985%
마이크로솜 (인간, 래트, 마우스) (BD/젠테스트)		1 mg/ml 단백질
NADPH		0.5 mM
MgCl ₂		6.66 mM
37°C인큐베이션 시간		0분 및 10분
켄칭/증지 용액 (ACN+100 μ M DMN)		300 μ L
반응 샘플		150 μ L
변성 마이크로솜의 침강		15분
상청액의 UV-LC/MS 분석		1.0 μ M

[0142]

[0143] 켄칭된 혼합물을 알레그라 X-12 원심분리기 및 SX4750 회전자 (미국 캘리포니아주 풀러터에 소재한 베크만 쿨터)에서 1500 rpm (~500X g)으로 15분 동안 원심분리하여 마이크로솜을 펠렛화시켰다. 그 다음, 모 화합물 및 이의 대사산물의 혼합물을 함유하는 110 μ l 부피의 상청액 추출물을 UV-LC/MS-MS 분석을 위한 별도의 96-웰 플레이트로 옮겨 혼합물에 남아있는 모 화합물의 백분율을 측정하였다.

[0144] 하기 표 2에 나타낸 바와 같이, 화합물 I은 또한 2개의 중요한 매개변수인 PXR 전이활성 및 인간 간 마이크로솜 안정성을 통해 명확하게 구별될 수 있다.

[0145] PXR 전이활성은 잠재적인 약물-약물 상호작용을 예측한다. 화합물이 이 수용체를 활성화시키면, 다른 약물이 정상보다 빠르게 대사되어 보다 낮은 약물 농도 및 감소된 효능을 유발할 수 있다. 이러한 점은 개발이 고려되고 있는 화합물에서 분명히 원치 않는 특성이다.

[0146] 시험관내 스크린은 화합물 I이 하기 나열된 화합물 중 하나를 제외한 모든 화합물에 비해 상기 수용체의 유의한

활성화제가 아니라는 것을 나타낸다.

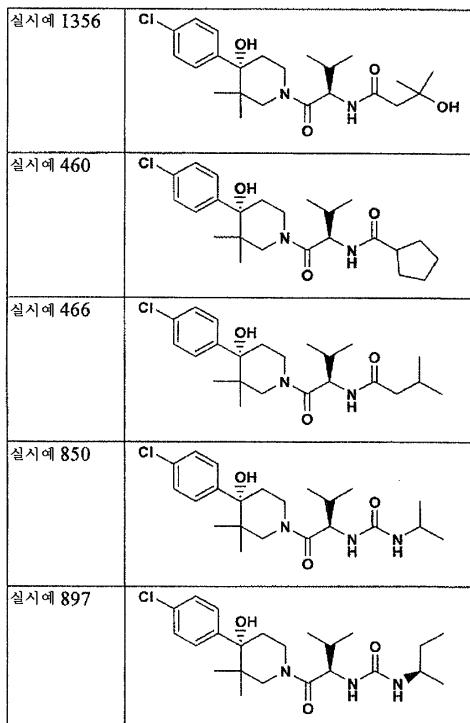
[0148] 마지막으로, 화합물의 생체내 제거율에 대한 양호한 예측 변수인 인간 간 마이크로솜 안정성 분석에서 화합물을 시험하였다. 개발 목적을 위해서, 70% 미만의 화합물은 추가 고려로부터 제외하였다.

[0149] 따라서, 인간 간 마이크로솜 대사 분석에서 남아있는 100%의 화합물과 PXR 전이활성의 낮은 위험성의 조합은, 화합물 I이 다른 공지된 CCR-1 길항제 및 구조적으로 유사한 CCR-1 길항제와 비교했을 경우, 우수한 약리학상 특징을 가지는 것을 나타낸다.

표 2

PXR/Cyp 3A4 유도 가능성 및 대사의 안정성 - 시험판내:			
실시예 번호 [*]	CCR1 K _i (nM)	PXR EC ₅₀ (μM)	남아있는 인간 간 마이크로솜성 대사 % (분석 조건)
화합물 I	0.7	>25	100% (B)
#1356	3.7	1.83	100% (A) / 100% (B)
#1083	2.6	1.9 (EC ₂₀)	13% (A)
#460	0.7	0.53	47% (A) / 16% (B)
#466	2.6	1.12 (EC ₆₀)	67% (A) / 33% (B)
#850	0.5	10.2 (EC ₆₀)	99% (A)
#897	2.1	>50 (EC ₆₀)	59% (A)

[0151] (*)- 이하에 나타낸 바와 같은, US2007/0208056으로부터의 실시예:



[0152]

[0153] 포유동물 케모카인 수용체는 인간과 같은 포유동물에서 면역 세포 기능을 방해하거나 촉진하기 위한 표적을 제공한다. 케모카인 수용체 기능을 억제하거나 촉진하는 화합물은 치료 목적으로 면역 세포 기능을 조절하는 데 특히 유용하다.

[0154] 따라서, 본 발명은 천식 및 알레르기성 질환, 병원균 (정의에 의해 바이러스를 포함함)에 의한 감염, 뿐만 아니라 류마티스성 관절염 및 관절경화증과 같은 자가면역 병상을 포함한 다양한 염증성, 감염성 및 면역조절성 장애 및 질환의 예방 및/또는 치료에 유용한 것으로 여겨지는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

- [0155] 예를 들어, 포유동물 케모카인 수용체 (예를 들면, 인간 케모카인 수용체)의 하나 이상의 기능을 억제하는 본 발명의 화합물을 염증성 또는 감염성 질환을 억제 (즉, 저하 또는 예방)하기 위해 투여될 수 있다. 그 결과, 백혈구 이동, 부착, 화학주성, 세포외유출 (예를 들면, 효소, 히스타민의 세포외유출) 또는 염증성 조절인자 방출과 같은 하나 이상의 염증 과정을 억제한다.
- [0156] 이와 유사하게, 포유동물 케모카인 수용체 (예를 들면, 인간 케모카인)의 하나 이상의 기능을 촉진하는 본 발명의 화합물을 투여함으로써, 백혈구 이동, 부착, 화학주성, 세포외유출 (예를 들면, 효소, 히스타민의 세포외유출) 또는 염증성 조절인자 방출과 같은 면역 또는 염증성 반응을 자극 (유도 또는 강화)하여, 염증 과정을 유리하게 자극한다. 예를 들어, 호산구는 기생충 감염을 제거하기 위해 동원될 수 있다. 또한, 케모카인 수용체 내재화 유도를 통해 세포에서 수용체 발현을 손실시킬만큼 충분한 화합물을 전달하거나 또는 잘못된 방향으로 세포를 이동시키는 방식으로 화합물을 전달하는 것이 의도되는 경우, 포유동물 케모카인 수용체의 하나 이상의 기능을 촉진하는 본 발명의 화합물에 의해 상기 염증성, 알레르기성 및 자가면역 질환의 치료가 또한 의도될 수 있다.
- [0157] 인간과 같은 영장류 외에, 다양한 다른 포유동물도 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있다. 예를 들어, 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 기니아 퍼그, 래트 또는 다른 소과, 양과, 말과, 개과, 고양이과, 설치류 또는 쥐과 종들을 비롯한 포유동물이 치료될 수 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 그러나, 이 방법은 또한 조류 종과 같은 다른 종에서도 실행될 수 있다. 상기 방법에서 치료되는 대상체는 케모카인 수용체 활성의 조절이 요구되는 수컷 또는 암컷인 포유동물이다. 본원에 사용되는 바와 같은 "조절"에는 길항작용, 효능작용, 부분적 길항작용 및/또는 부분적 효능작용을 포함시키고자 한다.
- [0158] 케모카인 수용체 기능의 억제제로 치료될 수 있는 인간 또는 다른 종의 질환 또는 상태로는 천식, 알레르기성 비염, 과민성 폐 질환, 과민성 간질폐렴, 호산구성 봉와직염 (예를 들면, 웰(Well) 증후군), 호산구성 폐렴 (예를 들면, 뢰플러(Loeffler) 증후군, 만성 호산구성 폐렴), 호산구성 근막염 (예를 들면, 술만(Shulman) 증후군), 지연형 과민반응, 간질성 폐 질환 (ILD) (예를 들면, 특발성 폐 섬유증, 또는 류마티스성 관절염 관련 ILD, 전신 홍반성 루푸스, 강직성 척추염, 전신 경화증, 쇼그伦(Sjogren) 증후군, 다발성근염 또는 피부근염)과 같은 호흡기 알레르기성 질환; 전신성 아나필락시스(anaphylaxis) 또는 과민성 반응, 약물 알레르기 (예를 들어, 페니실린, 세팔로스포린에 대한 알레르기), 오염된 트립토판의 섭취에 의한 호산구증다성 근육통 증후군, 곤충 자상 알레르기; 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 중증 근무력증, 연소 발병 당뇨병과 같은 자가면역 질환; 사구체신염, 자가면역 갑상선염, 베체트병; 동종이식 거부반응 또는 이식편대숙주 질환을 비롯한 이식 거부반응 (예를 들면, 이식술 수행시); 크론병, 궤양성 대장염과 같은 염증성 장 질환; 척추관절증; 경피증; 건선 (T-세포 매개 건선 포함), 및 피부염, 습진, 아토피성 피부염, 알레르기성 접촉 피부염, 두드러기와 같은 염증성 피부병; 혈관염 (예를 들면, 피사성, 피부성 및 과민성 혈관염); 호산구성 근염, 호산구성 근막염; 피부 및 장기의 백혈구 침윤 동반 암을 비롯한 염증성 또는 알레르기성 질환 및 상태가 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 바람직하지 않은 염증성 반응을 억제해야 치료될 수 있는 다른 질환 또는 상태로는, 재관류 손상, 관절경화증, 특정 혈액암, 사이토카인 유도성 독성 (예를 들면, 패혈성 쇼크, 내독소성 쇼크), 다발성근염, 피부근염이 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 케모카인 수용체 기능의 억제제로 치료될 수 있는 인간 또는 다른 종의 감염성 질환 또는 상태로는 HIV가 있으나 이들로 한정되지는 않는다.
- [0159] 케모카인 수용체 기능의 촉진제로 치료될 수 있는 인간 또는 다른 종의 질환 또는 상태로는, AIDS 또는 다른 바이러스성 감염과 같은 면역결핍 증후군이 있는 개체, 면역억제를 야기하는 방사선 요법, 화학요법, 자가면역 질환을 위한 요법 또는 약물 요법 (예를 들면, 코르티코스테로이드 요법)을 받는 개체에서와 같은 면역 억제; 수용체 기능의 선천성 결핍증 또는 다른 원인으로 인한 면역 억제; 및 윤총성 감염, 예를 들어 선충류 (회충); (편충, 요충, 회충, 십이지장충, 분선충, 선모충, 사상충), 흡충강 (흡충) (주혈흡충증, 간 흡충증), 조충 (촌충) (포낭충증, 무구조충증, 낭미충증), 내장의 기생충, 내장 유충 이행증 (예를 들면, 개회충), 호산구성 위장염 (예를 들면, 앤이사키스(Anisakis) 종, 포카네마(Phocanema) 종), 피내 유충 이행증 (브라질 구충, 개구충)을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는 기생충 질환과 같은 감염성 질환이 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 따라서, 본 발명의 화합물은 다양한 염증성, 감염성 및 면역조절성 장애 및 질환의 예방 및 치료에 유용하다.
- [0160] 또한, 케모카인 수용체 내재화 유도를 통해 세포에서 수용체 발현을 손실시킬만큼 충분한 화합물을 전달하거나 또는 잘못된 방향으로 세포를 이동시키는 방식으로 화합물을 전달하는 것이 의도되는 경우, 케모카인 수용체 기능의 촉진제에 대해 상기 언급된 염증성, 알레르기성 및 자가면역 질환의 치료가 의도될 수 있다.

[0161]

또 다른 측면에서, 본 발명은 G 단백질 커플링된 수용체의 추정되는 특이적 효능제 또는 길항제를 평가하는 데 사용될 수 있다. 본 발명은 케모카인 수용체의 활성을 조절하는 화합물의 제조 및 이들의 스크리닝 분석의 실행에 있어서 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명의 화합물은, 다른 화합물의 케모카인 수용체에 대한 결합 부위를, 예를 들어 경쟁적 억제를 통해 확립 또는 결정하는 데 유용하거나, 또는 활성이 알려지지 않은 화합물을 활성이 알려진 화합물과 비교하기 위한 분석에서의 기준물질로서 유용하다. 새로운 분석법 또는 프로토콜을 개발할 경우, 본 발명에 따른 화합물은 이들의 유효성을 시험하는 데 사용될 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 화합물은, 예를 들어 상기 기재된 질환과 관련된 제약 연구에 사용하기 위한 시판용 키트로 제공될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 케모카인 수용체의 추정되는 특이적 조절인자를 평가하는 데 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물을 이용하여, 상호작용의 특이적 부위 특정을 도울 수 있는 G 단백질 커플링된 수용체에 대해 결합하지 않는 화합물의 예로 제공하거나 상기 수용체에 대해 활성인 화합물의 구조적 변이체로 제공함으로써, 케모카인 수용체가 아니라고 여겨지는 상기 G 단백질 커플링된 수용체의 특이성을 시험할 수 있다.

[0162]

화학식 I의 화합물은 류마티스성 관절염, 골관절염, 패혈성 쇼크, 관절경화증, 동맥류, 열병, 심혈관 사건, 혈역학적 쇼크, 패혈증 증후군, 허혈 후 재관류 손상, 말라리아, 크론병, 염증성 장 질환, 미코박테리아 감염, 수막염, 건선, 울혈성 심부전, 섬유성 질환, 악액질, 이식 거부반응, 자가면역 질환, 피부 염증성 질환, 다발성 경화증, 방사선 손상, 과산소 치조 손상, HIV, HIV 치매, 비-인슐린 의존성 진성 당뇨병, 천식, 알레르기성 비염, 아토피성 피부염, 특발성 폐 섬유증, 수포성 유천포창, 윤충성 기생충 감염, 알레르기성 대장염, 습진, 결막염, 이식, 가족성 호산구증, 호산구성 봉와직염, 호산구성 폐렴, 호산구성 근막염, 호산구성 위장염, 약물 유도성 호산구증, 낭성 섬유증, 쳐그-스트라우스(Churg-Strauss) 증후군, 림프종, 호지킨병, 결장 암종, 펠티(Felty) 증후군, 유육종증, 포도막염, 알츠하이머, 사구체신염 및 전신 홍반성 루푸스로부터 선택되는 장애를 치료 또는 예방하기 위해 사용된다.

[0163]

다른 측면에서, 화학식 I의 화합물은 류마티스성 관절염, 골관절염, 관절경화증, 동맥류, 열병, 심혈관 사건, 크론병, 염증성 장 질환, 건선, 울혈성 심부전, 다발성 경화증, 자가면역 질환, 피부 염증성 질환으로부터 선택되는 염증성 장애를 치료 또는 예방하기 위해 사용된다.

[0164]

다른 측면에서, 상기 화합물은 류마티스성 관절염, 골관절염, 관절경화증, 크론병, 염증성 장 질환 및 다발성 경화증으로부터 선택된 염증성 장애를 치료 또는 예방하기 위해 사용된다.

[0165]

천식 및 알레르기성 질환, 뿐만 아니라 류마티스성 관절염 및 관절경화증과 같은 자가면역 병상, 및 상기 기재된 병상을 포함한 감염성 및 면역조절성 장애 및 질환을 예방하고 치료하기 위한 조합 치료요법은 본 발명의 화합물과 이러한 유용성에 대해 공지된 다른 화합물의 조합물에 의해 예시된다. 예를 들어, 염증의 치료 또는 예방에서, 본 발명의 화합물은 소염제 또는 진통제, 예컨대 오피에이트 효능제, 리폭시게나제 억제제, 시클로옥시게나제-2 억제제, 인터류킨 억제제, 예컨대 인터류킨-1 억제제, 종양 피사 인자 억제제, NMDA 길항제, 산화질소의 억제제 또는 산화질소 합성의 억제제, 비스테로이드성 소염제, 포스포디에스테라제 억제제, 또는 사이토카인-억제성 소염제, 예를 들어 아세트아미노펜, 아스피린, 코데인, 펜타이닐, 이부프로펜, 인도메타신, 케토롤락, 모르핀, 나프록센, 페나세틴, 피록시캄, 스테로이드성 진통제, 수펜타닐, 선린탁, 인터페론 알파 등과 같은 화합물과 함께 사용될 수 있다. 유사하게, 본 발명의 화합물은 통증 경감제; 중강제, 예컨대 카페인, H2-길항제, 시메티콘, 수산화알루미늄 또는 수산화마그네슘; 충혈제거제, 예컨대 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 슈도페드린, 옥시메타졸린, 에피네프린, 나프타졸린, 크실로메타졸린, 프로필헥세드린 또는 레보데스옥시-에페드린; 진해제, 예컨대 코데인, 히드로코돈, 카라미펜, 카르베타펜탄 또는 텍스트라메토르판; 이뇨제; 및 진정 또는 비-진정 항히스타민제와 함께 투여될 수 있다. 마찬가지로, 화학식 I의 화합물은 본 발명의 화합물이 유용한 질환 또는 상태의 치료/예방/억제 또는 완화에 사용되는 다른 약물과 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 다른 약물들은 소정 경로에 의해, 그리고 이를 위해 통상적으로 사용되는 양으로, 본 발명의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물이 1종 이상의 다른 약물과 동시에 사용되는 경우, 상기 화학식 I의 화합물 이외에 이러한 다른 약물을 함유하는 제약 조성물이 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 제약 조성물은 화학식 I의 화합물 이외에 1종 이상의 다른 활성 성분을 또한 함유하는 조성물을 포함한다.

[0166]

개별적으로 또는 동일한 제약 조성물로 투여되어 본 발명의 화합물과 조합될 수 있는 다른 활성 성분의 예로는 (a) 인테그린 길항제, 예컨대 셀렉틴, ICAM 및 VLA-4에 대한 인테그린 길항제; (b) 스테로이드, 예컨대 베클로메타손, 메틸프레드니솔론, 베타메타손, 프레드니손, 텍사메타손 및 히드로코르티손; (c) 면역억제제, 예컨대 시클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신 및 다른 FK-506 유형 면역억제제; (d) 항히스타민제 (H1-히스타민 길항제), 예컨대 브로모페니라민, 클로르페니라민, 텍스클로르페니라민, 트리프롤리딘, 클레마스틴,

디펜히드라민, 디페닐피랄린, 트리펠렌아민, 히드록시진, 메트딜라진, 프로메타진, 트리메프라진, 아자타딘, 시프로헵타딘, 안타졸린, 페니라민, 피릴아민, 아스테미졸, 테르페나딘, 로라타딘, 세티리진, 펙소페나딘, 데스카르보에톡실로라타딘 등; (e) 비스테로이드성 항천식제, 예컨대 b2-효능제 (테르부탈린, 메타프로테레놀, 페노테롤, 이소에타린, 알부테랄, 비톨테롤 및 피르부테롤), 테오필린, 크로몰린 나트륨, 아트로핀, 이프라트로퓸 브로마이드, 류코트리엔 길항제 (자파를루카스트, 몬텔루카스트, 프란루카스트, 이랄루카스트, 포빌루카스트, SKB-102, 203), 류코트리엔 생합성 억제제 (질류톤, BAY-1005); (f) 비스테로이드성 소염제 (NSAID), 예컨대 프로피온산 유도체 (알미노프로펜, 베녹사프로펜, 부클록산, 카르프로펜, 펜부펜, 페노프로펜, 플루프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도프로펜, 케토프로펜, 미로프로펜, 나프록센, 옥사프로진, 피르프로펜, 프라노프로펜, 수프로펜, 티아프로펜산 및 티옥사프로펜), 아세트산 유도체 (인도메타신, 아세메타신, 알클로페낙, 클리다낙, 디클로페낙, 펜클로페낙, 펜클로즈산, 펜티아작, 푸로페낙, 이부페낙, 이속세파, 옥스피낙, 술린닥, 티오피낙, 툴메틴, 지도메타신 및 조메페락), 페남산 유도체 (플루페남산, 메클로페남산, 메페남산, 니플룸산 및 툴페남산), 바이페닐카르복실산 유도체 (디플루니살 및 플루페니살), 옥시캄 (이속시캄, 피록시캄, 수독시캄 및 테녹시칸), 살리실레이트 (아세틸 살리실산, 슬파살라진) 및 피라졸론 (아파존, 벤즈피페릴론, 폐프라존, 모페부타준, 옥시펜부타준, 폐닐부타준); (g) 시클로옥시게나제-2 (COX-2) 억제제; (h) 포스포디에스테라제 유형 IV (PDE-IV)의 억제제; (i) 케모카인 수용체의 기타 길항제; (j) 콜레스테롤 저하제, 예컨대 HMG-COA 리덕타제 억제제 (로바스타틴, 심바스타틴 및 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴 및 기타 스타틴), 격리제 (콜레스티라민 및 콜레스티풀), 니코تون, 페노피브르산 유도체 (겜피브로질, 클로피브라트, 페노피브레이트 및 벤자피브레이트), 및 프로부콜; (k) 항당뇨제, 예컨대 인슐린, 술포닐우레아, 바이구아나이드 (메트포르민), α-글루코시다제 억제제 (아카르보스) 및 글리타존 (트로글리타존 및 피오글리타존); (l) 인터페론 제제 (인터페론 알파-2a, 인터페론-2B, 인터페론 알파-N3, 인터페론 베타-1a, 인터페론 베타-1b, 인터페론 감마-1b); (m) 항바이러스성 화합물, 예컨대 에파비렌즈, 네비라핀, 인디나비르, 간시클로비르, 라미부딘, 팜시클로비르 및 잘시타빈; (n) 기타 화합물, 예컨대 5-아미노살리실산 및 그의 전구약물, 항대사물질, 예컨대 아자티오프린 및 6-머캅토퓨린, 및 세포독성 암 화학요법제가 있으나 이들로 한정되지는 않는다. 화학식 I의 화합물 대 제2 활성성분의 중량비는 각 성분의 유효 용량에 따라 달라질 수 있으며 이에 좌우될 것이다.

[0167] 일반적으로, 각 화합물의 유효 용량이 사용될 것이다. 따라서, 예를 들어 화학식 I의 화합물을 NSAID와 조합할 경우, 본 발명의 화합물 대 NSAID의 중량비는 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000, 또는 다르게는 약 200:1 내지 약 1:200일 것이다. 화학식 I의 화합물 및 다른 활성 성분의 조합물 또한 일반적으로 상기 기재된 범위 내에 있을 것이지만, 각각의 경우에 각 활성 성분의 유효 용량이 사용되어야 한다.

[0168] 본 발명의 화합물은 치료 유효량으로 포유동물에 투여된다. "치료 유효량"이란 포유동물에 단독으로 또는 추가의 치료제와 조합되어 투여될 경우, 혈전색전성 질환 상태 또는 질환의 진행을 예방하거나 완화시키기에 유효한 화학식 I의 화합물의 양을 의미한다.

용량 및 제형화

[0169] 본 발명의 화합물은 정제, 캡슐제 (각각은 지연 방출형 또는 시간 방출형 제형을 포함함), 환제, 산제, 과립제, 엘릭시르제(elixir), 텅크제(tincture), 혼탁액제, 시럽제 및 유제와 같은 경구 투여 형태으로 투여될 수 있다. 이들은 또한 정맥내 (볼루스(bolus) 또는 주입), 복강내, 피하 또는 근육내 투여 형태로 투여될 수도 있고, 모든 투여 형태의 사용법은 제약업계의 당업자에게 익히 공지되어 있다. 이들은 단독으로 투여될 수도 있지만, 일반적으로는 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실무를 기초로 선택되는 제약상 담체와 함께 투여될 것이다.

[0171] 본 발명의 화합물을 위한 투여 계획은, 물론 특정 제제의 약력학적 특징, 및 그의 투여 방식 및 경로; 수용체의 종, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태 및 체중; 증상의 특성 및 정도; 수반되는 치료의 종류; 치료의 빈도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능, 및 목적하는 효과와 같은 알려진 요인에 따라 변화될 것이다. 의사 또는 수의사들은 혈전색전성 장애의 진행을 예방, 저지 또는 중지하는 데 필요한 약물의 유효량을 결정하고 처방할 수 있다.

[0172] 일반적 지침에 따라, 각 활성 성분의 1일 경구 투여량은 표시된 효과를 위해 사용할 경우 1일 당 약 0.001 내지 1000 mg/체중 (kg), 또는 약 0.01 내지 100 mg/체중 (kg), 또는 다르게는 약 1.0 내지 20 mg/kg/일 범위일 것이다. 정맥내 용량은 일정 속도 주입 동안 약 1 내지 약 10 mg/kg/분 범위일 것이다. 본 발명의 화합물은 단일의 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 총 1일 투여량을 1일 2회, 3회 또는 4회 용량으로 나누어 투여할 수 있다.

[0173] 본 발명의 화합물은 적합한 비강내 비히클의 국소 사용을 통해 비강내 투여 형태로, 또는 경피성 피부 패치를

사용한 경피 경로를 통해 투여될 수 있다. 경피 전달계의 형태로 투여되는 경우, 투여량의 투여는, 물론 투여 계획에 걸쳐 간헐적이기 보다는 연속적일 것이다.

[0174] 전형적으로, 본 발명의 화합물은, 의도된 투여 형태, 즉 경구용 정제, 캡슐제, 엘리시르제, 시럽제 등에 대해 적합하게 선택되고 통상의 제약 실무와 일치하는 적합한 제약상 희석제, 부형제 또는 담체 (본원에서는 총괄적으로 제약상 담체라 지칭함)와 혼합되어 투여된다.

[0175] 예를 들어, 정제 또는 캡슐제의 형태로 경구 투여하기 위해, 활성 약물 성분은 경구용 비독성의 제약상 허용되는 불활성 담체, 예컨대 락토스, 전분, 수크로스, 글루코스, 메틸 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 만니톨, 소르비톨 등과 조합될 수 있고; 액체 형태로 경구 투여하기 위해, 경구 약물 성분은 임의의 경구용 비독성의 제약상 허용되는 불활성 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 또한, 바람직하거나 필요한 경우, 적합한 결합제, 윤활제, 봉해제 및 착색제도 또한 혼합물에 혼입될 수 있다. 적합한 결합제에는 전분, 젤라틴, 천연당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트래거칸트, 또는 나트륨 알기네이트, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등이 포함된다. 상기 투여 형태에 사용된 윤활제에는 올레산나트륨, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨 등이 포함된다. 봉해제에는, 제한없이, 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검 등이 포함된다.

[0176] 본 발명의 화합물은 또한 리포솜 전달계, 예컨대 소형 단일층상 소포, 대형 단일층상 소포 및 다중층상 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.

[0177] 본 발명의 화합물은 또한 표적화될 수 있는 약물 담체로서의 가용성 중합체와 커플링될 수 있다. 이러한 중합체에는 폴리비닐피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드페놀, 폴리히드록시에틸아스파르트 아미드페놀 또는 폴리에틸렌옥시드-폴리라이신 (팔미토일 잔기로 치환됨)이 포함될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 약물의 제어된 방출을 달성하는 데 유용한 생분해성 중합체의 부류, 예를 들어 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아실레이트, 및 히드로겔의 가교된 또는 양친매성 블록 공중합체와 커플링될 수 있다.

[0178] 투여에 적합한 투여 형태 (제약 조성물)는 투여 단위 당 약 1 mg 내지 약 100 mg의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이러한 제약 조성물에서, 활성 성분은 일반적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.5 내지 95 중량%의 양으로 존재할 것이다.

[0179] 젤라틴 캡슐제는 활성 성분 및 분말형 담체, 예를 들어 락토스, 전분, 셀룰로스 유도체, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 등을 함유할 수 있다. 유사한 희석제가 압착 정제를 제조하는 데 사용될 수 있다. 정제 및 캡슐제 모두는 자연 방출형 생성물로 제조되어 수 시간에 걸쳐 약제의 연속 방출을 제공할 수 있다. 압착 정제는 당으로 코팅되거나 필름으로 코팅되어 임의의 불쾌한 맛을 차폐하고 대기로부터 정제를 보호하거나, 또는 장용 코팅되어 위장관에서 선택적으로 봉해될 수 있다.

[0180] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 환자의 순응도를 증가시키기 위해 착색제 및 향미제를 함유할 수 있다.

[0181] 일반적으로, 물, 적합한 오일, 염수, 수성 텍스트로스 (글루코스) 및 관련된 당 용액 및 글리콜, 예를 들어 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 비경구 용액제에 적합한 담체이다. 비경구 투여용 용액제는 활성 성분의 수용성 염, 적합한 안정화제, 및 필요할 경우, 완충 물질을 함유할 수 있다. 단독 또는 조합된 중아황산나트륨, 아황산나트륨 또는 아스코르브산과 같은 항산화제가 적합한 안정화제이다. 또한 시트르산 및 그의 염 및 나트륨 EDTA가 사용된다. 또한, 비경구 용액제는 보존제, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸- 또는 프로필-파라벤 및 클로로부탄올을 함유할 수 있다.

[0182] 적합한 제약상 담체는 당 분야에서 표준 참고 문헌인 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company]에 기재되어 있다.

[0183] 본 발명의 화합물을 투여하기에 유용한 대표적인 제약상 투여 형태는 하기와 같이 예시할 수 있다:

캡슐제

[0185] 표준 2-피스 경질 젤라틴 캡슐에 100 mg의 분말 활성 성분, 150 mg의 락토스, 50 mg의 셀룰로스 및 6 mg의 스테

아르산마그네슘을 충전시킴으로써 다수의 단위 캡슐제를 제조할 수 있다.

[0186] 연질 젤라틴 캡슐제

대두유, 면실유 또는 올리브유와 같은 식용 오일 중 활성 성분의 혼합물을 제조하고, 양변위 펌프에 의해 젤라틴 내에 주입하여 100 mg의 활성 성분을 함유한 연질 젤라틴 캡슐제를 제조할 수 있다. 상기 캡슐제는 세척하고 건조시켜야 한다.

[0188] 정제

정제는 통상의 절차에 따라 투여 단위가 100 mg의 활성 성분, 0.2 mg의 콜로이드성 이산화규소, 5 mg의 스테아르산마그네슘, 275 mg의 미세결정질 셀룰로스, 11 mg의 전분 및 98.8 mg의 락토스로 이루어지도록 제조할 수 있다. 적절한 코팅을 적용하여 기호성 또는 지연 흡수성을 증가시킬 수 있다.

[0190] 주사제

10 부피%의 프로필렌 글리콜 및 물 중에서 1.5 중량%의 활성 성분을 교반함으로써 주사 투여에 적합한 비경구 조성물을 제조할 수 있다. 상기 용액제는 염화나트륨으로 등장성으로 만들고 멸균하여야 한다.

[0192] 혼탁액제

수성 혼탁액제는 경구 투여용으로 각 5 mL가 100 mg의 미분된 활성 성분, 200 mg의 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 5 mg의 벤조산나트륨, 1.0 g의 소르비톨 용액, U.S.P. 및 0.025 mL의 바닐린을 함유하도록 제조할 수 있다.

본 발명의 화합물이 다른 항응고제와 조합될 경우, 예를 들어 1일 투여량은 환자 체중 kg당 약 0.1 내지 100 mg의 화학식 I의 화합물 및 약 1 내지 7.5 mg의 제2 항응고제일 수 있다. 정제 투여 형태를 위해, 본 발명의 화합물은 일반적으로 투여 단위당 약 5 내지 10 mg의 양으로, 제2 항응고제는 투여 단위당 약 1 내지 5 mg의 양으로 존재할 수 있다.

2종 이상의 상기 제2 치료제를 화학식 I의 화합물과 함께 투여하는 경우에는, 조합 투여 시의 치료제의 부가적 또는 상승적 효과로 인해, 일반적으로 전형적인 1일 투여량 및 전형적인 투여 형태에서 각 성분의 양이 단독으로 투여하는 경우의 제제의 통상적인 투여량에 비해 감소될 수 있다. 특히, 단일 투여 단위로 제공될 경우, 조합된 활성 성분 간의 화학적 상호작용에 대한 가능성이 존재한다. 이러한 이유로, 화학식 I의 화합물 및 제2 치료제가 단일 투여 단위로 조합되는 경우, 이들은 활성 성분이 단일 투여 단위로 조합됨에도 불구하고, 활성 성분 간의 물리적 접촉을 최소화 (즉, 감소)시키도록 제형화된다. 예를 들어, 하나의 활성 성분은 장용 코팅될 수 있다. 활성 성분 중 하나를 장용 코팅함으로써, 조합된 활성 성분 간의 접촉을 최소화시키는 것이 가능할 뿐만 아니라, 위장관 내에서 이들 성분 중 하나의 방출을 제어하여, 이들 성분 중 하나가 위에서 방출되지 않고 오히려 장에서 방출되도록 하는 것도 가능하다. 활성 성분 중 하나는 또한, 위장관 전체에서 지연 방출을 달성하고 조합된 활성 성분 간의 물리적 접촉을 최소화하도록 작용하기도 하는 물질로 코팅될 수 있다. 또한, 지연 방출형 성분은 추가적으로 장용 코팅되어 이 성분의 방출이 오직 장에서만 발생하도록 할 수 있다. 또 다른 접근법은, 하나의 성분은 지연 방출 및/또는 장 방출 중합체로 코팅하고, 다른 성분은 또한 저점도 등급의 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)와 같은 중합체 또는 당업계에 공지된 다른 적절한 물질로 코팅하여, 활성 성분을 추가로 분리하는 조합 생성물의 제형화를 포함한다. 중합체 코팅은 다른 성분과의 상호작용에 대한 추가의 장벽을 형성하는 작용을 한다.

단일 투여 형태로 투여하든지, 또는 개별 투여 형태로 그러나 동일한 방식으로 동일한 시간에 투여하든지에 관계없이, 본 발명의 조합 생성물의 성분 간의 접촉을 최소화시키는 이러한 방법 및 다른 방법들은 일단 본 개시 내용을 숙지한 당업자에게는 명백할 것이다.

본 발명을 상세하게 그리고 그의 특정 실시양태를 참조하여 기재하였지만, 다양한 변화 및 변형이 그의 취지 및 범주를 벗어나지 않는 한 그 안에서 만들어질 수 있음은 당업자에게 명백할 것이다.