(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0010943
(43) 공개일자 2015년01월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4155 (2006.01) *A61P 17/06* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7029737
(22) 출원일자(국제) 2013년04월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2014년10월23일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/058249
(87) 국제공개번호 WO 2013/160222
국제공개일자 2013년10월31일
(30) 우선권주장
61/637,390 2012년04월24일 미국(US)
61/782,565 2013년03월14일 미국(US)

(71) 출원인
글락소스미스클라인 인털렉츄얼 프로퍼티 (넘버 2) 리미티드
영국 티더블유8 9지에스 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드 980
(72) 발명자
아가왈, 판카즈
미국 19406 펜실베니아주 킹 오브 프러시아 스웨들랜드 로드 709
쿠마르, 비노드
미국 19406 펜실베니아주 킹 오브 프러시아 스웨들랜드 로드 709
시에, 큉
미국 19406 펜실베니아주 킹 오브 프러시아 스웨들랜드 로드 709
(74) 대리인
양영준, 심미성

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 **스테로이드 반응성 피부병의 치료 방법**

(57) 요 약

본 발명은 스테로이드 반응성 피부병의 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 치료 유효량의 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 화합물 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간을 비롯한 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 방법이다.

특허청구의 범위

청구항 1

스테로이드 반응성 피부병의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 포유동물이 인간인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 투여되는 화합물이 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 투여되는 화합물이 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드인 방법.

청구항 5

제2항에 있어서, 투여되는 화합물이 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드인 방법.

청구항 6

제2항에 있어서, 투여되는 화합물이 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 스테로이드 반응성 피부병이 접촉성 피부염, 습진, 영아 습진, 아토피성 피부염, 어린선, 건선, 건피증, 지루성 피부염, 화폐상 피부염, 포진성 피부염, 신경피부염, 정체 피부염, 만성 단순 태선, 피부 사상균피진, 칸디다증, 간찰진, 옴, 장미색 비강진, 편평 태선, 모공성 홍색 비강진, 수포성 유천포창, 땀띠, 급성 및 만성 습진, 홍반성 루푸스, 광알레르기 반응, 소양증 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 스테로이드 반응성 피부병이 건선인 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 화합물이 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 10

제7항에 있어서, 화합물이 국소적으로 투여되는 것인 방법.

청구항 11

제7항에 있어서, 포유동물이 인간인 방법.

청구항 12

스테로이드 반응성 피부병의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의

a) N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및

b) 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 것으로 공지된 1종 이상의 추가의 작용제

를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 방법.

청구항 13

요법에 사용하기 위한 제12항에 청구된 바와 같은 제약 조합물.

청구항 14

스테로이드 반응성 피부병의 치료에 유용한 의약의 제조를 위한 제12항에 청구된 바와 같은 제약 조합물의 용도.

청구항 15

스테로이드 반응성 피부병의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 16

N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 데 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 17

제10항에 있어서, 포유동물이 인간인 방법.

청구항 18

N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 국소 투여용으로 적합한 제약 조성물.

청구항 19

스테로이드 반응성 피부병의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의

a) N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및

b) 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 것으로 공지된 1종 이상의 추가의 작용제

를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 방법.

청구항 20

스테로이드 반응성 피부병의 치료에 유용한 의약의 제조를 위한 제1항에 청구된 바와 같은 화합물의 용도.

청구항 21

스테로이드 반응성 피부병의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도.

청구항 22

요법에 사용하기 위한 제19항에 청구된 바와 같은 제약 조합물.

청구항 23

스테로이드 반응성 피부병의 치료에 유용한 의약의 제조를 위한 제19항에 청구된 바와 같은 제약 조합물의 용도.

청구항 24

N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 국소 투여용으로 적합한 제약 조성물.

청구항 25

제2항에 있어서, 투여되는 화합물이 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드인 방법.

청구항 26

N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는데 사용하기 위한 제약 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 적합하게는 히드로클로라이드 염; 및 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 투여함으로써 포유동물, 적합하게는 인간에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (이하 화합물 A)는 그의 제약상 허용되는 염과 함께 암 및 관절염의 치료에서 유용한 것으로 국제 출원 번호 PCT/US08/053269 (국제 출원일 2008년 2월 7일; 국제 공개 번호 WO 08/098104 및 국제 공개일 2008년 8월 14일) (실시예 96의 화합물)에 개시되고 청구된 화합물이다. 상기 출원의 전체 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 화합물 A의 결정질 히드로클로라이드 염인 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드 (이하 화합물 B)는 암 및 관절염의 치료에서 유용한 것으로 국제 출원 번호 PCT/US2010/022323 (국제 출원일 2010년 1월 28일; 국제 공개 번호 WO 2010/088331 및 국제 공개일 2010년 8월 5일)에 개시되고 청구된 화합물이다. 상기 출원의 전체 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0004] N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 (이하 화합물 C)은 암 및 관절염의 치료에서 유용한 것으로 국제 출원 번호 PCT/US08/053269 (국제 출원일 2008년 2월 7일; 국제 공개 번호 WO 08/098104 및 국제 공개일 2008년 8월 14일) (실시예 224의 화합물)에 개시되고 청구된 화합물이다.

[0005] 적합하게, 본 발명은 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염의 신규한 치료 용도, 적합하게는 화합물 B의 신규한 치료 용도, 적합하게는 화합물 C의 신규한 치료 용도에 관한 것이다.

발명의 내용

[0006] **본 발명의 개요**

[0007] 본 발명은 스테로이드 반응성 피부병의 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 치료 유효량의 N-

{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간을 비롯한 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0008] 본 발명은 또한 스테로이드 반응성 피부병의 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 치료 유효량의 화합물 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드를 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간을 비롯한 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0009] 본 발명은 또한 스테로이드 반응성 피부병의 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 치료 유효량의 화합물 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간을 비롯한 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0010] 본 발명 또한 스테로이드 반응성 피부병의 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 치료 유효량의 화합물 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드를 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간을 비롯한 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0011] 본 발명 또한 스테로이드 반응성 피부병의 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 치료 유효량의 화합물 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간을 비롯한 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0012] 본 발명 또한 스테로이드 반응성 피부병의 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 치료 유효량의 화합물 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드를 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간을 비롯한 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0013] 본 발명 또한 스테로이드 반응성 피부병의 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 치료 유효량의 화합물 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 경구로 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간을 비롯한 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0014] 본 발명 또한 스테로이드 반응성 피부병의 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 치료 유효량의 화합물 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 경구로 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간을 비롯한 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0015] 본 발명 또한 스테로이드 반응성 피부병의 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 치료 유효량의 화합물 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 비경구로 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간을 비롯한 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0016] 본 발명 또한 스테로이드 반응성 피부병의 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 치료 유효량의 화합물 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 비경구로 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간을 비롯한 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0017] 본 발명의 방법에서 유용한 화합물 및 제약 담체를 포함하는 제약 조성물이 본 발명에 포함된다.

[0018] 본 발명의 방법에서 유용한 화합물을 추가의 활성 성분과 함께 공투여하는 방법이 또한 본 발명에 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본 발명의 상세한 설명

[0020] 본 발명은 스테로이드 반응성 피부병의 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 치료 유효량의 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 (화합물 A) 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간을 비롯한 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 적합하게, 화합물 A의 제약상 허용되는 염은 히드로클로라이드 염 또는 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드 (화합물 B)이다.

[0021] 스테로이드 반응성 피부병은 국소 코르티코스테로이드 치료에 대해 반응하게 되는 피부과 장애이다. 특정 스테로이드 반응성 피부병은 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있다. 적합하게, 본 발명은 스테로이드 반응성 피부병이 접촉성 피부염, 습진, 영아 습진, 아토피성 피부염, 어린선, 건선, 건피증, 지루성 피부염, 화폐상 피부염, 포진성 피부염, 신경피부염, 정체 피부염, 만성 단순 태선, 피부사상균피진, 칸디다증, 간찰진, 옴, 장미색 비강진, 편평 태선, 모공성 홍색 비강진, 수포성 유천포창, 땀띠, 급성 및 만성 습진, 홍반성 루푸스, 광알레르기 반응, 소양증 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인, 인간을 비롯한 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0022] 적합하게, 피부병은 접촉성 피부염, 습진, 영아 습진, 아토피성 피부염, 건선, 지루성 피부염, 화폐상 피부염, 포진성 피부염, 신경피부염, 정체 피부염, 피부사상균피진, 급성 습진 및 만성 습진으로부터 선택된다.

[0023] 적합하게, 피부병은 습진, 아토피성 피부염 및 건선으로부터 선택된다.

[0024] 적합하게, 피부병은 건선이다.

[0025] 본 발명의 방법에 따라 치료되는 스테로이드 반응성 피부병은 다양한 원인을 가질 수 있다. 그러한 원인의 여러 비제한적인 예로는 과민성, IgE 매개, 항-막 항체, 면역 복합 질환, 세포 매개 면역 및 이들의 조합을 포함한다.

[0026] 스테로이드 반응성 피부병은 또한 피부병을 앓는 포유동물의 조직 손상에 의해 유발될 수도 있다. 그러한 손상의 여러 비제한적인 예로는 물리적 손상, 화학적 손상, 환경적 손상, 국소적으로 매개된 손상, 내부적으로 매개된 손상 및 이들의 조합을 포함한다.

[0027] 스테로이드 반응성 피부병은 원발성 질환에 대한 속발성 생리학적 반응일 수 있다. 스테로이드 반응성 피부병의 원인이 되는 그러한 원발성 질환의 여러 비제한적인 예로는 감염, 알레르기 반응, 과다증식성 장애, 면역 장애, 대사 장애, 약물 유도성 반응, 적절 또는 부적절한 기관 기능과 관련된 장애 및 이들의 조합을 포함한다.

[0028] 본 발명의 방법 및 조성물은 질환의 원인과는 상관없이, 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 데 유용하다.

[0029] 건선은 기억 이펙터 T 세포 (CD45RO+)의 존재, 및 피부 병변에서 각질세포의 증식 증가 및 분화 감소를 특징으로 하는 T 세포 매개 장애이다 (문헌 [Schoen and Boehncke. N Engl J Med. 2005]). 적합하게, 본 발명은 건선의 치료 방법에 관한 것이다.

[0030] 본원에 사용된 "치료하는"이라는 용어 및 그의 파생어는 예방적 및 치료적 요법을 의미한다. 예를 들어 대상체가 스테로이드 반응성 피부병이 발병될 위험이 높은 것으로 간주될 때, 예컨대 대상체가 스테로이드 반응성 피부과 장애에 대한 강한 가족력을 가질 때, 또는 대상체가 반복성 또는 계절성 스테로이드 반응성 피부과 장애 병력을 가질 때, 예방적 요법이 적절하다.

[0031] 대상체에 다수의 원인 인자가 존재할 때에는 언제든지 본 발명의 화합물의 예방적 용도가 고려된다. 본 발명의 방법의 예방적 용도로는 질환이 검출되기 이전에 반복성 또는 계절성 스테로이드 반응성 피부과 장애 병력을 가진 대상체의 치료를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0032] 본원에 사용된 "치료 정도로," "치료하는" 및 "치료 유효량"이라는 어구 및 그의 파생어는 달리 정의되지 않는 한, 예를 들어 연구원 또는 임상의가 추구하는 조직, 시스템, 포유동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화합물 B, 또는 화합물 C의 양을 의미한다. 추가로, "치료 유효량"이라는 용어는 상기 양을 받지 않은 상응하는 대상체와 비교하였을 때, 스테로이드 반응성 피부병의 치료, 치유, 예방, 중증도 감소 또는 호전을 개선시키는 임의의 양을 의미한다.

[0033] 상기 언급된 바와 같이, 스테로이드 반응성 피부병은 다수의 원인 인자를 가지는 것으로 알려져 있다. 본 발명

은 병태를 유발하는 인자 또는 인자들과 상관없이 스테로이드 반응성 피부병의 치료에 관한 것이다. 본 발명의 제약 활성 화합물은 또한 병증의 원인 인자 또는 인자들이 알려져 있지 않거나 또는 아직 확인되지 않은 때에도 스테로이드 반응성 피부병, 적합하게는 건선을 치료하는 데 유용하다.

[0034] 숙련된 의사는 본 발명의 방법을 수행하기 위하여, 대상체가 스테로이드 반응성 피부병, 적합하게는 건선을 앓거나 또는 그에 걸리기 쉬운 적절한 상황을 결정할 수 있을 것이다.

[0035] 본원에 기재된 특정 화합물은 1개 이상의 키랄 원자를 함유할 수 있거나, 또는 다르게는 2개의 거울상이성질체로 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 거울상이성질체의 혼합물 뿐만 아니라, 정제된 거울상이성질체 또는 거울상이성질체적으로 풍부한 혼합물을 포함한다. 또한, 모든 호변이성질체 및 호변이성질체의 혼합물이 본 발명의 화합물의 범주 내에 포함된다는 것을 이해하여야 한다.

[0036] 본원에 기재된 특정 화합물은 용질 (예를 들어, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염) 및 용매에 의해 형성된 다양한 화학량론의 착물인 것으로 이해되는 용매화물을 형성할 수 있다. 본 발명의 목적을 위한 상기 용매는 용질의 생물학적 활성을 방해하지 않을 수 있다. 적합한 용매의 예로는 물, 메탄올, 에탄올 및 아세트산을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 바람직하게, 사용되는 용매는 제약상 허용되는 용매이다. 적합한 제약상 허용되는 용매의 예로는 제한 없이 물, 에탄올 및 아세트산을 포함한다. 적합하게, 사용되는 용매는 물이다.

[0037] 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 당업자에 의해 용이하게 제조된다.

[0038] 본원에 기재된 바와 같이, 스테로이드 반응성 피부병의 치료는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화합물 B, 또는 화합물 C의 투여에 의해 달성되고, 어느 특정 작용 메카니즘으로 제한되지 않는다.

[0039] 스테로이드 반응성 피부병의 치료를 언급할 때, 본원에 사용된 "공투여하는"이라는 용어 및 그의 파생어는 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화합물 B, 또는 화합물 C, 및 스테로이드 반응성 피부병의 치료에 유용한 것으로 공지된 추가의 활성 성분 또는 성분들의 동시 투여, 또는 임의의 방식의 별개의 순차적 투여를 의미한다. 본원에 사용된 추가의 활성 성분 또는 성분들이라는 용어는 스테로이드 반응성 피부병의 치료를 필요로 하는 환자에게 알려져 있거나, 또는 그에게 투여되었을 때 유리한 특성을 보이는 임의의 화합물 또는 치료제를 포함한다. 바람직하게, 투여가 동시 투여가 아닐 경우, 화합물은 시간상 서로 매우 가까운 시점에 투여된다. 추가로, 화합물이 동일한 투여 형태로 투여되는지 여부는 중요하지 않으며, 예컨대 한 화합물은 국소적으로 투여될 수 있고 또 다른 화합물은 경구로 투여될 수 있다.

[0040] 전형적으로, 치료되는 스테로이드 반응성 피부병에 대하여 활성을 가지는 임의의 작용제는 본 발명에서의 스테로이드 반응성 피부병의 치료에서 공투여될 수 있다.

[0041] 본 발명은 인간을 비롯한 포유동물에서의 스테로이드 반응성 피부병의 치료에 있어서 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 화합물 B 및 화합물 C의 용도에 관한 것이다.

[0042] 스테로이드 반응성 피부병을 치료할 수 있는 본 발명의 화합물의 능력은 하기 검정에서 활성에 의해 입증된다.

[0043] 검정 #1

[0044] 고처리량 스크린을 사용하여 건선성 인간 피부 (임상 샘플) 및 정상 인간 피부 (임상 샘플)에서의 mRNA 발현 패턴을 비교하고, 그 차이를 제약 활성 화합물의 효과와 연관시켰다. 스크린은 일반적으로 문헌 [Lamb et al., Science 313, 1929 (2006)]의 방법에 따라 진행하였다.

[0045] 실험 프로토콜의 일반 개관은 하기에 제시되어 있다.

[0046] **일반 실험 프로토콜**

[0047] 세포 시딩: 1일째

[0048] 세포를 배양물 중에서 약 24시간 동안 성장시켜 검정을 위한 즉석 시딩용MCF7의 T-225 플라스크를 제조한다.

[0049] · 성장 배지를 세포로부터 흡인한다.

[0050] · 세포 단층을 10-15 mL DPBS로 1회 세정한 후, 흡인한다.

[0051] · 2 ml 0.05% 트립신-EDTA를 첨가하고, 플라스크를 기울여 바닥을 덮도록 한다. 플라스크를 37℃에서 ~2분 동안 인큐베이션시켜 세포를 해리시킨다.

[0052] · 해리된 세포를 배양 배지와 함께 ~10 mL/플라스크로 수거한다.

[0053] · 수거된 세포 현탁액을 모으고, 확실하게 균질한 현탁액을 얻기 위해 재현탁시킨다.

[0054] · 현탁액을 대략 1 x 10^6개의 세포/웰로 나눈다.

[0055] · 세포를 스핀 다운시키고, 새로운 배양 배지 중에 재현탁시켜 1 x 10^6개의 세포/2 mL 배지가 되도록 만든다.

[0056] · 2 ml의 조정된 세포 현탁액을 6-웰 플레이트의 각 웰에 분배한다.

[0057] · 6-웰 플레이트를 대략 37℃: 5% CO_2에서 밤새도록 인큐베이션시킨다.

[0058] 화합물 처리: 2일째 (AM)

[0059] · 3 ul의 10 mM 화합물 (소형 분자)/웰을 함유하는 검정용 블록을 실온이 되도록 복귀시킨다.

[0060] · 배양 배지를 37℃로 가온시킨다.

[0061] · 600 ul 배양 배지를 (3 ul의 10 mM 화합물을 함유하는) 검정용 블록의 각 웰에 첨가한다 (=200x 희석).

[0062] · 이어서, 중간 희석액은 50 uM이다.

[0063] · 500 ul의 중간 희석액을 전날로부터 플레이팅된 6-웰 (2 ml) 중 세포에 직접 직접 전달한다 (=5x 희석)

[0064] · 이어서, 세포는 그 위에 2.5 ml 배지를 가진다. 이어서, 최종 화합물 농도는 10 uM이고, 이어서 최종 DMSO 농도는 0.1%이다.

[0065] · 이어서, 처리된 세포를 인큐베이터로 다시 복귀시키고, 처리 시간을 기록한다.

[0066] · 일례로, 최종 처리 농도가 10 uM 이외의 농도가 되는 경우, 1,000x 희석이 여전히 최종 0.1% DMSO를 전달할 수 있도록 스톡을 먼저 DMSO 중에서 조정하여야 한다. 예를 들어, 최종 1 uM인 시험하고자 하는 화합물은 제조된 100% DMSO 중에서 1 mM 스톡을 가져야 하고, 이어서 600 ul 배지로 3 ul, 및 2 mL 상의 500 ul 단계는 동일할 것이다.

[0067] · 별법으로, 펩티드 또는 비-DMSO 스톡 화합물을, 3 ul의 DMSO가 용해되어 있는 600 ul 배지 중에 희석시켜야 한다.

[0068] 샘플 수거: 2일째 (PM)

[0069] · 새로운 RLT 완충제 (퀴아젠(QIAGEN)) +2-Me를 제조한다.

[0070] · 처리 6시간 후, 6-웰 플레이트를 인큐베이터로부터 제거한다.

[0071] · 시험 화합물을 세포 단층으로부터 흡인한다.

[0072] · 웰당 350 ul의 RLT 완충제를 첨가한다.

[0073] · 세포를 스크랩핑하고, 각 웰의 내용물을 적절하게 표지화된 미량원심분리용 튜브로 옮겨 놓는다.

[0074] · 샘플을 냉동시키고, -80℃에서 보관한다.

[0075] RNA 프로파일링 및 데이터 생성

[0076] 냉동된 샘플을 익스프레션 애널리시스, 인크. 더럼 NC(Expression Analysis, Inc. Durham NC) (EA)로 배송하여 RNA 프로파일링 데이터를 생성하였다. 전체 게놈 RNA 발현 프로파일을 생성하기 위해, 샘플을 프로세싱하여 RNA 정제하고, 일루만HT-12-V4 익스프레션 비드칩스(IllumanHT-12-V4 Expression BeadChips)에 혼성화시켰다. EA로부터 생성된 RNA 프로파일링 미가공 데이터를 추가 분석하여 화합물에 의해 유도된 mRNA 발현 변화로 순위화된 유전자 목록을 생성하였다.

[0077] 일반적으로, 수득된 샘플에 대한 분석은 콜모고로프-스미르노프(Kolmogorov-Smirnov) 통계에 기초한 비파라미터, 순위-기반 패턴-매칭을 이용하여 질의 질환 시그너쳐와 각 화합물 특이 발현 프로파일 사이의 강화 (enrichment) 점수를 작성하는 것으로 이루어진다 (문헌 [Subramanian et al. Proc.Natl.Acad.Sci. Vol. 102 no. 43 15,545-15550 (2005)]). 관심 화합물 사례(들)의 특정 세트에 대한 유의도는 순열 p 값으로 추정한다. 화합물 C 및 B 에 대한 검정 1의 결과는 하기 표 1에 제시되어 있다.

표 1

화합물	P- 값	특이성	n	평균 CMap 점수	강화 점수	CMap 점수 분포	화합물 농도	세포 유형
C	0	0.0104	6	-0.1867	-0.8835	(-0.17 -0.17 -0.17 -0.20 -0.20 -0.21)	10 uM	MCF7
B	0.013	0.2304	3	-0.1633	-0.8121	(-0.13 -0.16 -0.20)	10 uM	MCF7

화합물 C 및 B로 처리된 MCF7 세포로부터 유도된 화합물 프로파일에 대한 건선 질환 시그너처를 사용하여 실시된 CMap 분석 결과.

[0078]

[0079] 상기 검정 결과에 기초하면, 화합물 B 및 C는 건선에서 관찰되는 유전자 발현 변화 세트와 역 상관관계인 유전자 발현 변화 세트를 생성하였으며, 이는 건선 및 다른 스테로이드 반응성 피부병에서의 그의 사용이 합리적이라는 것을 시사한다.

[0080] 검정 #2

[0081] 1차 각질세포로 치환하여 화합물 C를 이용함으로써 검정 #1의 일반 절차를 반복하였다. 1차 각질세포를 젠-바이오, 인크.(Zen-Bio, Inc.)로부터 구입하고, 젠-바이오, 인크. 성인 인간 각질세포 성장 배지 (카탈로그 번호 KM-2)에서 성장시켰다.

[0082] 1일째 검정 #1의 일반 절차를 수행한 후, T225 플라스크 상에 플레이팅된 각질세포를 트립신으로 처리하고, 17.4 mL의 KM-2 배지 중에 재현탁시켰다. 이어서, 세포를 총 4 mL의 KM-2 배지 중 0.5 x 10^6개의 세포/웰로 6-웰 플레이트에 시딩하였다.

[0083] 2일째 검정 #1의 일반 절차를 수행한 후, 각질세포를 최종 농도 1 uM 및 10 uM의 화합물로 6시간 동안 처리하였다. 시험 화합물을 함유하는 KM-2 배지를 세포 단층으로부터 흡인하였다. 웰당 350 ul의 RLT 완충제를 첨가하고, 각 웰의 내용물을 스크랩핑하고, 적절하게 표지화된 미량원심분리용 튜브로 옮겨 놓았다. 샘플을 냉동시키고, -80℃에서 보관하였다.

[0084] 이어서 익스프레션 애널리시스, 인크. 더럼 NC (EA)에 의해 샘플 프로세싱, RNA 정제 및 마이크로어레이 실험용 칩에의 혼성화를 수행하였다. EA로부터 생성된 미가공 데이터를 추가 분석하여 화합물에 의해 유도된 mRNA 발현 변화로 순위화된 유전자 목록을 생성하였다. 화합물 C에 대한 검정 2의 결과는 하기 표 2에 제시되어 있다.

표 2

화합물	원점수	척도 점수	Ks 업	Ks 다운	일	화합물 농도	세포 유형
C	-0.332382	-0.6723	-0.22	0.112	1	1 uM	각질세포
C	-0.420439	-0.85041	-0.248	0.172	2	1 uM	각질세포
C	-0.262476	-0.530904	-0.139	0.124	3	1 uM	각질세포
C	-0.325131	-0.657634	-0.213	0.112	1	10 uM	각질세포
C	-0.41045	-0.830207	-0.296	0.115	2	10 uM	각질세포
C	-0.355069	-0.718188	-0.241	0.114	3	10 uM	각질세포

화합물 C로 처리된 각질세포로부터 유도된 화합물 프로파일에 대한 건선 질환 시그너처를 사용하여 실시된 CMap 분석 결과.

[0085]

[0086] 상기 검정 #2 결과에 기초하면, 화합물 C는 건선에서 관찰되는 유전자 발현 변화 세트와 역 상관관계인 유전자 발현 변화 세트를 생성하였으며, 이는 건선 및 다른 스테로이드 반응성 피부병에서의 그의 사용이 합리적이라는 것을 시사한다.

[0087] 임상 결과

[0088] 화합물 C는 암 치료용으로서 인간 임상 시험되었다. 시험 PCS113124에서, 경도 건선 플라크를 가지고 참여한

환자 1200명은 일반적으로 호전되었고, 심지어 화합물 C로 처리한 동안의 기간에는 소멸되었다.

[0089] 또한, 건선에서 치료 활성을 보이는 화합물을 확인하는 데 유용한 검정은 당업자에게 주지되어 있다. 상기 검정은 또한 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 화합물 B 및 화합물 C가 건선 및 다른 스테로이드 반응성 피부병의 치료에 유용한지 확인하는 데에도 유용하다.

[0090] 스테로이드 반응성 피부병에 대한 다수의 현 치료, 특히 스테로이드성 치료는 환자에게 독성이고/거나, 흐릿한 시야, 빛 주위의 훈륜, 불규칙적인 심장 박동, 불면증, 기분 변화, 체중 증가, 피로, 발적, 수포, 작열, 가려움증, 박리 또는 박화(thinning) 또는 허물(skin), 및 튼살을 비롯한, 유해 사례를 일으키는 것으로 알려져 있다. 상기와 같은 유해 사례는 특히 소아에서 일반적이다. 본 발명의 화합물의 한 이점은 화합물이 비-스테로이드성 화합물이고, 스테로이드성 화합물의 유해 사례와는 연관이 없다는 점이다. 스테로이드 반응성 피부병의 치료에서 상기와 같은 이점은 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 화합물 B, 또는 화합물 C가 단독으로 투여되든지, 또는 또 다른 스테로이드 반응성 피부병 작용제가 공투여되든지 간에 실현될 수 있다.

[0091] 그러므로, 본 발명은 스테로이드 반응성 피부병의 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 포유동물에게 유효량의 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 화합물 B, 또는 화합물 C를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 피부과 장애는 접촉성 피부염, 습진, 영아 습진, 아토피성 피부염, 어린선, 건선, 건피증, 지루성 피부염, 화폐상 피부염, 포진성 피부염, 신경피부염, 정체 피부염, 만성 단순 태선, 피부사상균피진, 칸디다증, 간찰진, 옴, 장미색 비강진, 편평 태선, 모공성 홍색 비강진, 수포성 유천포창, 땀띠, 급성 및 만성 습진, 홍반성 루푸스, 광알레르기 반응, 소양증 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 인간을 비롯한 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0092] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 인간은 소아과 환자이다.

[0093] 본 발명의 화합물은 그를 필요로 하는 환자에게 국소, 정맥내, 근육내, 경구, 피하, 진피내 및 비경구를 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 종래 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 적합하게, 본 발명의 화합물은 국소적으로 투여된다. 조합하여 사용될 때, 각 활성 화합물은 단독으로 또는 함께 투여될 수 있다. 화합물은 서로 조합하여 또는 임의의 순서로 순차적으로 국소적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제1 활성 화합물이 투여된 후, 제2 활성 화합물이 투여될 수 있다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 1종 이상의 활성 화합물은 다른 화합물(들)과는 다른 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 제1 활성 화합물은 국소적으로 투여될 수 있고 제2 활성 화합물은 경구 경로 등을 통해 투여될 수 있다.

[0094] 본 발명의 화합물은 종래 투여 형태, 예컨대 국소 제제, 캡슐, 정제 또는 주사가능한 제제로 혼입될 수 있다. 고체 또는 액체 제약 담체가 사용된다. 고체 담체로는 전분, 락토스, 황산칼슘 2수화물, 백토, 수크로스, 활석, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 스테아르산마그네슘 및 스테아르산을 포함한다. 액체 담체로는 시럽, 땅콩 오일, 올리브 오일, 염수 및 물을 포함한다. 유사하게, 담체 또는 희석제는 임의의 지속 방출 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스와 함께 포함할 수 있다. 고체 담체의 양은 매우 광범위하지만, 투여 단위당 약 25 mg 내지 약 1 g인 것이 바람직할 것이다. 액체 담체가 사용될 때, 제제는 시럽, 에멀젼, 연질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사액, 예컨대 앰플, 또는 수성 또는 비수성 액체 현탁액인 것이 적합할 것이다.

[0095] 제약 제제는 성분을 혼합하고, 과립화하고, 필요할 경우, 정제 형태로 압착시키거나, 또는 성분을 적절히 혼합하고, 충전시키고, 용해시켜 원하는 경구 또는 비경구 생성물을 수득하는 것을 포함하는, 약사의 종래 기법을 따라 제조된다.

[0096] 적합하게, 본 발명의 화합물은 국소적으로 투여된다. 국소 투여용으로 적합화된 제약 제제는 연고, 크림, 현탁액, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 겔, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로서 제제화될 수 있다.

[0097] 국소 투여에 대한 치료 효과를 위해 요구되는 활성 성분의 양은 물론 선택된 화합물, 치료되는 질환 상태의 성질 및 중증도 및 치료받는 포유동물에 따라 달라질 것이며, 궁극적으로는 의사의 판단에 달려 있다. 국소 투여인 경우, 각 활성 성분의 적합한 용량은 독립적으로 1일 1 내지 6회, 적합하게는 1일 1 내지 3회에 걸쳐 투여되는 약 0.5 mg 내지 500 mg, 적합하게는 1 mg 내지 100 mg, 예를 들어 2 내지 25 mg일 수 있다.

[0098] 국소 투여란 전신 투여가 아닌 것을 의미하며, 이는 활성 성분을 외부에서 표피로, 협강으로 적용하는 것 및 상기 화합물을 귀, 눈 및 코로 점적주입하는 것을 포함하며, 여기서 화합물은 적합하게는 활성 성분의 외부에서 표피로의 적용에 의해 유의적으로 혈류로 진입하지 않는다. 전신 투여란, 경구, 정맥내, 복강내 및 근육내 투

여를 의미한다.

[0099] 활성 성분을 미가공 화학물질로서 단독으로 투여하는 것이 가능할 경우, 이를 제약 제제로서 제공하는 것이 바람직하다. 국소 투여인 경우, 각 활성 성분은 제제의 0.001% w/w 내지 10% w/w, 예컨대 1 중량% 내지 2 중량%일 수 있으며, 비록 제제의 10% w/w만큼을 포함할 수는 있지만, 바람직하게는 5% w/w를 초과하지 않고, 더욱 바람직하게는 제제의 0.1% w/w 내지 1% w/w일 수 있다.

[0100] 수의학적 및 인간 의료용 둘 모두를 위한 것으로서 본 발명의 국소용 제제는 하나 이상의 허용되는 담체(들) 및 임의로 임의의 다른 치료 성분(들)과 함께 활성 성분을 포함한다. 담체(들)는 제제의 다른 성분과 상용성이고, 그의 수용자에게 유해하지 않다는 점에서 '허용되는' 것이어야 한다.

[0101] 국소 투여에 적합한 제제로는, 예컨대 도찰제, 로션, 크림, 연고 또는 페이스트와 같이, 피부를 통해서 염증 부위로 침투하는 데 적합한 액체 또는 반액체 제제를 포함한다.

[0102] 본 발명에 따른 로션은 피부 또는 눈에 적용하는 데 적합한 것을 포함한다. 안구용 로션은 임의로 살박테리아제를 함유하는 멸균 수용액을 포함할 수 있고, 점적제 제조 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 피부 적용용 로션 또는 도찰제는 또한 건조를 촉진시키고 피부를 차게 하는 작용제, 예컨대 알콜 또는 아세톤, 및/또는 보습제, 예컨대 글리세롤 또는 오일, 예컨대 피마자 오일 또는 아라키스 오일을 포함할 수 있다.

[0103] 본 발명에 따른 크림, 연고 또는 페이스트는 활성 성분으로 이루어진 외부 적용용 반고체 제제이다. 이는 미분된 형태 또는 분말 형태의 활성 성분을 단독으로 또는 수성 또는 비-수성 유체의 용액 또는 현탁액 중에서 유지성(greasy) 또는 비-유지성 기재와 함께, 적합한 기계의 도움으로 혼합함으로써 제조될 수 있다. 기재는 탄화수소, 예컨대 경질, 연질 또는 액체 파라핀, 글리세롤, 밀랍, 왁스, 금속 비누; 점액; 천연 기원의 오일, 예컨대 아몬드, 옥수수, 아라키스, 피마자 또는 올리브 오일; 양모 지방 또는 그의 유도체, 또는 지방산, 예컨대 알콜과 함께 스테아르산 또는 올레산, 예컨대 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있다. 제제는 임의의 적합한 표면활성제, 예컨대 음이온성, 양이온성 또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 에스테르 또는 그의 폴리옥시에틸렌 유도체를 혼입할 수 있다. 현탁화제, 예컨대 천연 검, 셀룰로스 유도체 또는 무기 물질, 예컨대 규질(silicaceous) 실리카, 및 다른 성분, 예컨대 라놀린 또한 포함할 수 있다.

[0104] 제약 투여 단위 중 본 발명의 화합물의 경구 용량은 바람직하게는 0.001-100 mg/kg의 활성 화합물, 바람직하게는 0.001-50 mg/kg 범위로부터 선택되는, 유효한 비독성 양이 될 것이다. 스테로이드 반응성 피부병의 치료를 필요로 하는 인간 환자를 치료할 때, 선택된 용량은 바람직하게 1일 1-6회 투여된다. 인간 투여를 위한 경구 투여 단위는 적합하게는 0.05 내지 350 mg, 적합하게는 0.1 내지 300 mg, 적합하게는 5 내지 250 mg의 활성 화합물을 함유한다.

[0105] 투여되는 최적의 투여량은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있고, 이는 사용되는 특정 화합물, 제제의 농도, 투여 방식 및 질환 상태의 진행에 따라 달라질 것이다. 환자 연령, 체중, 식이 및 투여 시간을 비롯한, 치료될 특정 환자에 의존하는 추가의 인자를 통해 투여량을 조정해야 할 필요가 있을 수 있다.

[0106] 인간을 비롯한 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 본 발명의 방법은 상기 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 화합물 B, 또는 화합물 C를 투여하는 것을 포함한다.

[0107] 본 발명은 인간을 비롯한 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 데 있어서 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 화합물 B, 또는 화합물 C의 용도에 관한 것이다.

[0108] 본 발명은 인간을 비롯한 포유동물에서 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 데 있어서 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 화합물 B, 또는 화합물 C의 생체내 투여에 관한 것이다.

[0109] 본 발명은 또한 인간을 비롯한 포유동물에서의 스테로이드 반응성 피부병의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 화합물 B, 또는 화합물 C의 용도에 관한 것이다.

[0110] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 화합물 B, 또는 화합물 C의 용도에 관한 것이다.

[0111] 본 발명은 또한 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염, 화합물 B, 또는 화합물 C, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 스테로이드 반응성 피부병의 치료에서 사용하기 위한 제약 조성물을 제공한다.

[0112] 추가로, 본 발명의 제약 활성 화합물은 추가의 활성 성분, 예컨대 스테로이드 반응성 피부병을 치료하는 것으로

공지된 다른 화합물과 함께 공투여될 수 있다.

[0113] 더욱 상세한 추가 설명 없이도 당업자는 앞서 기술된 설명을 이용함으로써 본 발명을 완전히 사용할 수 있을 것으로 간주된다. 그러므로, 하기 실시예는 단지 예시적인 것이며, 어느 방식으로든 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0114] 실험 상세설명

[0115] 실시예 1 - 캡슐 조성물

[0116] 표준 경질 젤라틴 캡슐 2 피스를 하기 표 3에 제시된 비율의 성분으로 충전시켜 본 발명을 수행하기 위한 경구 투여 형태를 제조하였다.

표 3

성분	양
N-{(1*S*)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-*5*-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1*H*-피라졸-*5*-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드	25 mg
만니톨	55 mg
활석	16 mg
스테아르산마그네슘	4 mg

[0117]

[0118] 실시예 2 - 주사가능한 비경구 조성물

[0119] 물 중 10 부피%의 프로필렌 글리콜에서 1.5중량%의 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드를 교반시킴으로써 본 발명을 수행하기 위한 주사가능한 형태를 제조하였다.

[0120] 실시예 3 - 정제 조성물

[0121] 하기 표 4에 제시된 바와 같은 수크로스, 미세결정질 셀룰로스 및 본 발명의 화합물을 10% 젤라틴 용액과 함께 제시된 비율로 혼합하고, 과립화시켰다. 습식 과립을 스크리닝하고, 건조시키고, 전분, 활석 및 스테아르산과 함께 혼합한 후, 스크리닝하고, 정제로 압착시켰다.

표 4

성분	양
N-{(1*S*)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-*5*-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1*H*-피라졸-*5*-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드	20 mg
미세결정질 셀룰로스	30 mg
수크로스	4 mg
전분	2 mg
활석	1 mg
스테아르산	0.5 mg

[0122]

[0123] 실시예 4 - 국소 조성물 #1

[0124] 스테아릴 알콜 (60 g)을 80℃로 가열하였다. USP 올리브 오일 (940 g)을 동일한 온도로 가열하였다. 80℃에서 스테아릴 알콜을 예비 가열된 올리브 오일에 첨가하였다. 20 g 글리세린, 20 g 트리스테아린, 1 g의 항산화제 혼합물을 교반에 의해 첨가하였다. 1 g의 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클

로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드를 첨가하고, 혼합물을 용기 (25 g 튜브)에 붓고, 자발적으로 냉각시켰다. 혼합물이 주위 온도로 냉각되는 동안, 이는 점차 반-고체 상태로 변하였다.

[0125] 실시예 5 - 국소 조성물 #2

[0126] 베헤닐 알콜 (10 g)을 80℃로 가열하였다. 경질 파라핀 오일 (90 g)을 동일한 온도로 가열하였다. 80℃에서 베헤닐 알콜을 예비 가열된 상기 오일에 첨가하였다. 1 g의 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드를 첨가하고, 혼합물을 용기 (5 g 튜브)에 붓고, 자발적으로 냉각시켰다. 혼합물이 주위 온도로 냉각되는 동안, 이는 점차 반-고체 상태로 변하였다.

[0127] 실시예 6 - 국소 조성물 #3

[0128] 베헨산 (10 g)을 80℃로 가열하였다. 경질 파라핀 오일 (90 g)을 동일한 온도로 가열하였다. 80℃에서 베헨산을 예비 가열된 상기 오일에 첨가하였다. 10 g의 글리세린, 10 g 트리스테아린 및 1 g의 항산화제 혼합물을 교반에 의해 첨가하였다. 1 g의 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-푸란카르복스아미드를 첨가하고, 혼합물을 용기 (5 g 튜브)에 붓고, 자발적으로 냉각시켰다. 혼합물이 주위 온도로 냉각되는 동안, 이는 점차 반-고체 상태로 변하였다.

[0129] 실시예 7 - 국소 조성물 #4

[0130] 12-히드록시 스테아르산 (10 g)을 80℃로 가열하였다. 경질 파라핀 오일 (90 g)을 동일한 온도로 가열하였다. 80℃에서 12-히드록시 스테아르산을 예비 가열된 상기 오일에 첨가하였다. 10 g의 글리세린, 10 g 트리스테아린 및 1 g의 항산화제 혼합물을 교반에 의해 첨가하였다. 2.4 g의 N-{(1S)-2-아미노-1-[(3-플루오로페닐)메틸]에틸}-5-클로로-4-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-티오펜카르복스아미드 히드로클로라이드를 첨가하고, 혼합물을 용기 (10 g 튜브)에 붓고, 자발적으로 냉각시켰다. 혼합물이 주위 온도로 냉각되는 동안, 이는 점차 반-고체 상태로 변하였다.

[0131] 본 발명의 바람직한 실시양태가 상기와 같이 설명되었지만, 본 발명은 본원에 개시된 정확한 지침 내용 그대로 제한되는 것이 아니며, 하기 특허청구범위의 범주 내에 포함되는 모든 변형에 대한 권리는 보호된다는 것을 이해하여야 한다.