



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07D 209/46 (2006.01)

C07D 209/48 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0047808

(43) 공개일자 2007년05월07일

(21) 출원번호 10-2007-7004731

(22) 출원일자 2007년02월27일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년02월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/026680

(87) 국제공개번호 WO 2006/025991

국제출원일자 2005년07월27일

국제공개일자 2006년03월09일

(30) 우선권주장 10/900,270 2004년07월28일 미국(US)

(71) 출원인 셀진 코포레이션
미합중국 뉴저지주 07901 씨미트 모리스 애비뉴 86

(72) 발명자 멀러, 조지, 더블유.
미국 08807 뉴저지주 브리지워터 윈드밀 코트 250
만, 혼-와
미국 08540 뉴저지주 프린스톤 그랜트 웨이 27

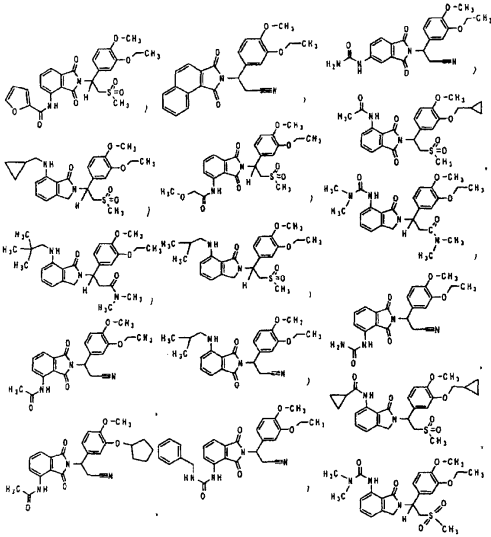
(74) 대리인 장수길
김영

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 이소인돌린 화합물 및 이의 제조 및 사용 방법

(57) 요약

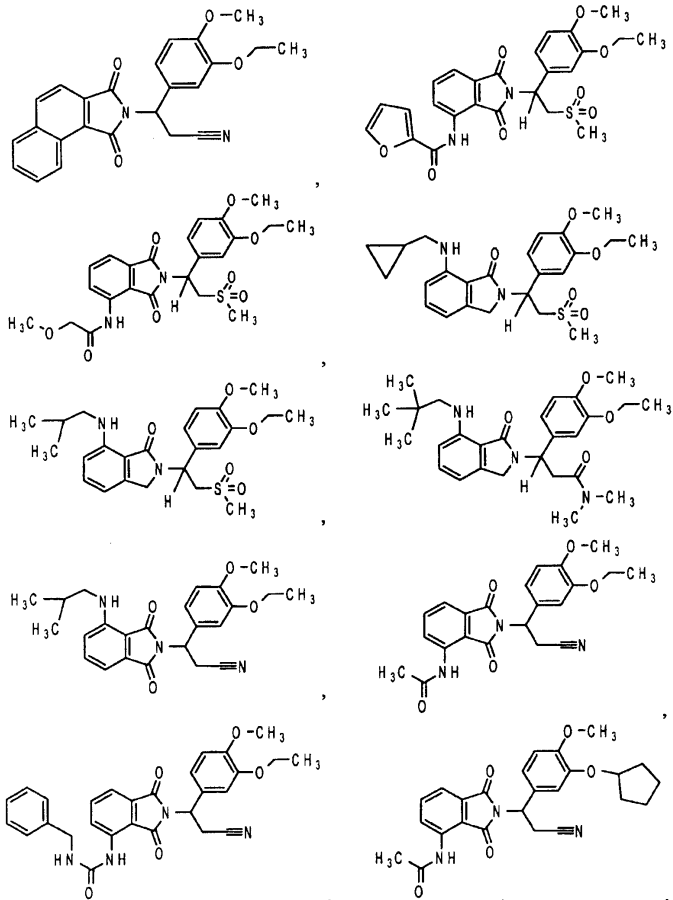
본 발명은 이소인돌린 화합물, 이를 포함하는 제약 조성물, 및 다양한 질병 및 질환의 치료, 예방 또는 관리를 위한 그의 사용 방법을 포함한다. 그의 예는 이에 한정되지 않지만 암, 염증성 장 질환 및 골수형성이상 증후군을 포함한다.

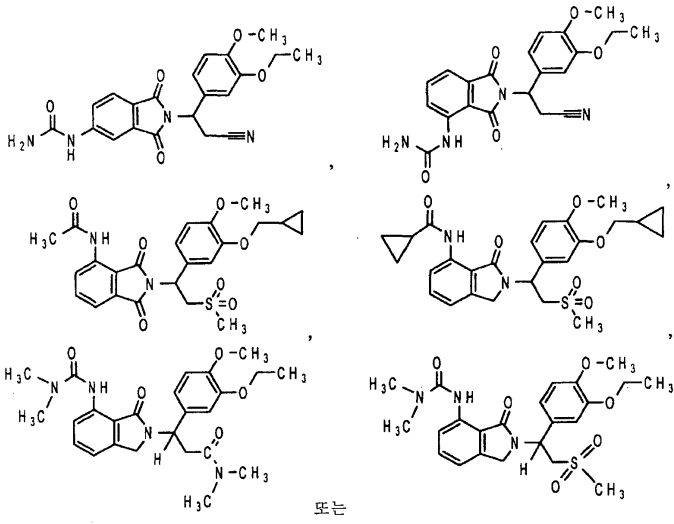


특허청구의 범위

청구항 1.

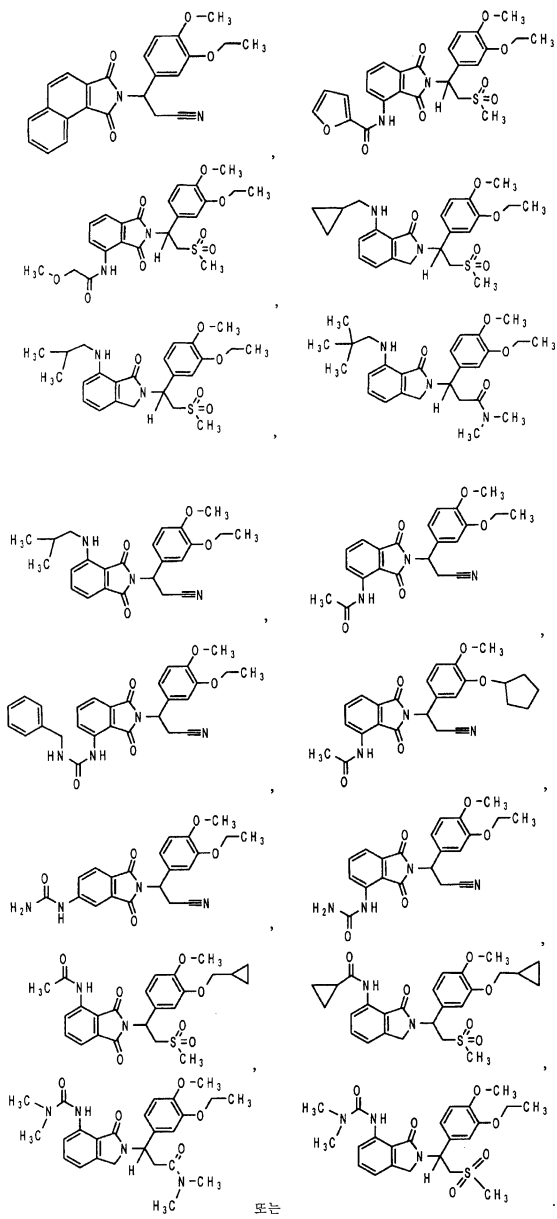
하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염 또는 용매화물.





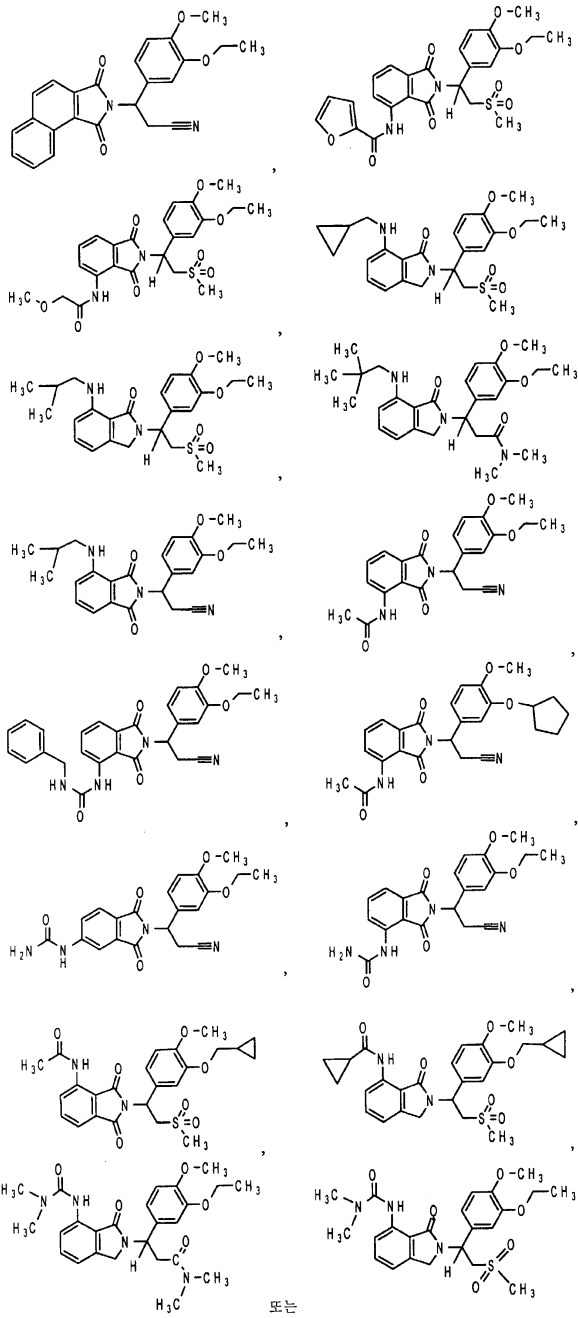
청구항 2.

하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 입체이성질체.



청구항 3.

하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 전구약물.



청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 제약 조성물.

청구항 5.

제4항에 있어서, 제약상 허용가능한 담체 또는 부형제를 더 포함하는 제약 조성물.

청구항 6.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 투여 형태.

청구항 7.

제6항에 있어서, 경구 또는 비경구 투여에 적합한 투여 형태.

청구항 8.

유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 PDE4를 억제하는 방법.

청구항 9.

유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 TNF- α 의 생성을 조절하는 방법.

청구항 10.

유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물을 바람직하지 않은 혈관신생의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 바람직하지 않은 혈관신생을 치료, 예방 또는 관리하는 방법.

청구항 11.

유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물을 암의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 암을 치료, 예방 또는 관리하는 방법.

청구항 12.

제11항에 있어서, 암이 고형 종양 또는 혈액성 종양인 방법.

청구항 13.

제11항에 있어서, 암이 피부; 림프절; 유방; 자궁경부; 자궁; 위장관; 폐; 난소; 전립선; 결장; 직장; 구강; 뇌; 두경부; 인후; 고환; 신장; 췌장; 뼈; 비장; 간; 방광; 후두; 또는 비도의 암인 방법.

청구항 14.

유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물을 염증성 질병, 자기면역 질병, 관절염, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 파킨슨씨 병, 크론병, 아프타 궤양, 악액질, 이식편 대 숙주 질병, 천식, 성인 호흡 곤란 증후군, 폐의 염증, 우울증, 만성 폐쇄성 폐 질환, 염증성 장 질환, 아토피성 피부염, 건선 또는 후천성 면역 결핍 증후군인 질병 또는 질환의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 상기 질병 또는 질환을 치료, 예방 또는 관리하는 방법.

청구항 15.

유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물을 천식의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 천식을 치료, 예방 또는 관리하는 방법.

청구항 16.

제15항에 있어서, 흡입장치를 통해 화합물을 투여하는 방법.

청구항 17.

유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물을 다발성 경화증의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 다발성 경화증을 치료, 예방 또는 관리하는 방법.

청구항 18.

유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물을 심장병의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 심장병을 치료, 예방 또는 관리하는 방법.

청구항 19.

유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물을 만성 폐쇄성 폐 질환의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 만성 폐쇄성 폐 질환을 치료, 예방 또는 관리하는 방법.

청구항 20.

유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물을 염증성 장 질환의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 염증성 장 질환을 치료, 예방 또는 관리하는 방법.

청구항 21.

유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물을 아토피성 피부염의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 아토피성 피부염을 치료, 예방 또는 관리하는 방법.

청구항 22.

유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물을 크론병의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 크론병을 치료, 예방 또는 관리하는 방법.

청구항 23.

유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물을 류마티스 관절염의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 류마티스 관절염을 치료, 예방 또는 관리하는 방법.

청구항 24.

유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물을 복합 국소 동통 증후군의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 복합 국소 동통 증후군을 치료, 예방 또는 관리하는 방법.

청구항 25.

유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물을 골수증식 질환의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 골수증식 질환을 치료, 예방 또는 관리하는 방법.

청구항 26.

유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물을 골수형성이상 증후군의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 골수형성이상 증후군을 치료, 예방 또는 관리하는 방법.

청구항 27.

유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물을 중추 신경 질환의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 중추 신경 질환을 치료, 예방 또는 관리하는 방법.

청구항 28.

유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물을 황반 변성의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 황반 변성을 치료, 예방 또는 관리하는 방법.

청구항 29.

유효량의 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 화합물을 석면-관련 질병 또는 질환의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 석면-관련 질병 또는 질환을 치료, 예방 또는 관리하는 방법.

청구항 30.

2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메틸술폰에틸]-4,5-디니트로이소인돌린-1,3-디온의 히드로클로라이드 염.

명세서

기술분야

1. 발명의 분야

본 발명은 신규의 이소인돌린 유도체, 이러한 화합물의 제약 조성물, 및 PDE4 억제에 의해 매개되고/되거나 비정상 TNF- α 수준과 연관된 질병의 치료, 예방 및 관리를 위한 이러한 화합물 및 조성물의 사용 방법을 포함한다.

배경기술

2. 발명의 배경

다양한 질병 또는 질환의 치료, 예방 및 관리에서 이소인돌린 유도체가 유용한 것으로 보고되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 6,667,316호 (여기에서 그 전체내용이 참고문헌으로 포함됨)는, 종양 괴사 인자 알파(TNF- α)의 수준을 저하시키고 포스포디에스테라제(PDEs)를 억제하는 화합물의 부류를 개시하고 있다. 그러나, TNF- α 및 PDEs에 의해 매개된 다양한 질환 및 질병을 치료, 예방 및/또는 관리하는데 효과적인 화합물이 계속적으로 요구되고 있다.

2.1. TNF- α

종양 괴사 인자 알파(TNF- α)는 염증 및 면역자극제에 대한 반응에서 단핵성 포식세포에 의해 주로 방출되는 시토카인이다. TNF- α 는 대부분의 세포 과정, 예컨대 분화, 점증, 증식 및 단백질 분해를 증진시킬 수 있다. 낮은 수준에서, TNF- α 는 감염원, 종양 및 조직 손상에 대항한 보호를 제공한다. 그러나, TNF- α 는 많은 질병에서 역할을 갖는다. 인간과 같은 환자에게 투여될 때, TNF- α 는 염증, 열, 심장혈관 효과, 출혈, 응고, 및 급성 감염 및 쇼크 상태 동안에 나타나는 것과 유사한 급성 기 반응을 유발하거나 악화시킨다. 증진되거나 조절되지 않은 TNF- α 생성이 다수의 질병 및 의학적 상태, 예를 들어 고형 종양 및 혈액계 종양과 같은 암; 울혈성 심부전과 같은 심장병; 및 바이러스성, 유전성, 염증성, 알러지성, 및 자가면역 질병에 연루되어 있다.

암은 특히 황폐화시키는 질병이고, 혈액 TNF- α 수준의 증가가 암의 위험 및 만연에 연루된다. 일반적으로, 건강한 피험자에서, 암 세포는 순환계에서 생존하지 못하는데, 그 이유 중의 하나는 혈관의 내층이 종양-세포 유출에 대한 장벽으로 작용하기 때문이다. 그러나, 증가된 수준의 시토카인은, 시험관내에서 내피에 대한 암 세포의 유착을 실질적으로 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 한가지 설명은, TNF- α 와 같은 시토카인이 ELAM-1 (내피세포 백혈구 유착분자)라 불리는 세포 표면 수용체의 생합성 및 발현을 자극한다는 것이다. ELAM-1은 LEC-CAMs라 알려진 칼슘-의존성 세포 유착 수용체 계통의 요소이고, 이것은 LECAM-1 및 GMP-140을 포함한다. 염증 반응 동안에, 내피 세포 상의 ELAM-1이 백혈구에 대한 "귀소 수용체(homing receptor)"로서 작용한다. 내피 세포 위의 ELAM-1이 시토카인으로 처리된 내피세포에 대한 결합 암 세포의 유착 증가를 매개하는 것으로 밝혀졌다 [Rice 등, 1989, Science 246:1303-1306].

또한, 관절염, 관련 관절염 상태(예, 골관절염 및 류마티스 관절염), 염증성 장 질환, 패혈증, 건선, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 만성 염증성 폐병과 같은 염증성 질병이 널리 퍼져있고 문제가 되는 병이다. TNF- α 는 염증 반응에서 중요한 역할을 하고, 그들의 길항제의 투여는 염증성 질병의 동물 모델에서 만성 및 급성 반응을 차단한다.

증진되거나 조절되지 않은 TNF- α 생성은 바이러스성, 유전성, 염증성, 알러지성 및 자가면역 질병에 연루되어 있다. 이러한 질병의 예는 이에 한정되지 않지만 HIV; 간염; 성인 호흡 곤란 증후군; 골-흡수 질병; 만성 폐쇄성 폐 질환; 만성 폐 염증성 질병; 피부염; 낭성 섬유증; 패혈 쇼크; 패혈증; 내독소 쇼크; 혈행역학적 쇼크; 패혈증 증후군; 허혈후 재관류 손상; 수막염; 건선; 섬유증 질병; 악액질; 이식편 대 숙주 질병(GVHD); 이식 거부; 자가면역 질병; 류마티스성 척추염; 류마티스 관절염, 류마티스성 척추염 및 골관절염과 같은 관절염 상태; 골다공증; 염증성 창자 질환; 크론병; 궤양성 대장염; 다발성 경화증; 전신 홍반 루푸스; 나병에서의 ENL; 방사선 손상; 천식; 및 고산소혈증 치조 손상을 포함한다. 문헌[Tracey 등, 1987, Nature, 330: 662-664 및 Hinshaw 등, 1990, Circ.Shock 30:279-292 (내독소 쇼크); Dezube 등, 1990, Lancet, 335: 662 (악액질); Millar 등, 1989, Lancet 2: 712-714 및 Ferrai-Baliviera 등, 1989, Arch.Surg. 124:1400-1405 (성인 호흡 곤란 증후군); Bertolini 등, 1986, Nature 319: 516-518, Johnson 등, 1989, Endocrinology, 124: 1424-1427, Holler 등, 1990, Blood 75: 1011-1016, 및 Grau 등, 1989, N.Engl. J.Med. 320: 1586-1591 (골 흡수 질병); Pignet 등, 1990, Nature, 344: 245-247, Bissonnette 등, 1989, Inflammation 13: 329-339 및 Baughman 등, 1990, J.Lab.Clin.Med. 115: 36-42 (만성 폐 염증성 질병); Elliot 등, 1995, Int.J.Pharmac. 17: 141-145 (류마티스성 관절염); von Dullemen 등, 1995, Gastroenterology 109: 129-135 (크론병); Duh 등, 1989, Proc.Nat.Acad.Sci. 86:5974-5978, Poll 등, 1990, Proc.Nat.Acad.Sci. 87: 782-785, Monto 등, 1990, Blood 79:2670, Clouse 등, 1989, J.Immunol. 142. 431-438, Poll 등, 1992, AIDS Res.Hum.Retrovirus, 191-197, Poli 등, 1990, Proc.Natl.Acad.Sci. 87: 782-784, Folks 등, 1989, Proc.Natl.Acad.Sci. 86: 2365-2368 (HIV 및 HIV로부터 기인한 기회 감염)].

2.2 PDE4

아데노신 3',5'-시클릭 모노포스페이트(cAMP)가 예컨대 천식 및 염증과 같은 많은 질병 및 상태에서 역할을 하는 또 하나의 효소이다 (Lowe 및 Cheng, Drugs of the Future, 17(9), 799-807, 1992]. 기록에 따르면, 염증성 백혈구에서 cAMP의 상승은 그들의 활성화 및 이어서 TNF- α 및 핵인자 κ B(NF- κ B)를 포함한 염증성 매개인자의 방출을 억제한다. 또한, 증가된 수준의 cAMP가 기도 유연근의 이완을 유도한다.

cAMP의 불활성화를 위해 주요한 세포 메카니즘은, 고리형 뉴클레오티드 포스포디에스테라제(PDE)라 일컬어지는 이소효소 계에 의한 cAMP의 파괴인 것으로 생각된다 [Beavo and Reitsnyder, Trends in Pharm., 11, 150-155, 1990]. PDE 계통의 12개 공지된 요소가 존재한다. 염증 매개 방출의 억제 및 기도 유연근의 이완 양쪽 모두에서 PDE 유형 IV(PDE4)의 억제가 특히 효과적인 것으로 인정된다 [Verghese 등, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 272(3), 1313-1320, 1995]. 따라서, PDE4을 특이적으로 억제하는 화합물은, 심혈관 또는 항-혈소판 효과와 같은 원하지 않는 부작용을 최소로 하면서, 염증을 억제하고 기도 유연근의 이완을 도울 수 있다.

cAMP에 대해 특이적인 PDE4 계통이 현재 가장 크고, 적어도 4개 이소자임(a-d) 및 다중 스플라이스 변형체로 구성된다 [Houslay, M.D. 등, Advances in Pharmacology 44, eds. J August 등, p225, 1998]. 다수의 상이한 프로모터에 의해 조절되는 세포 특이적 패턴으로 발견되는 20종 이상의 PDE4 이소형이 존재할 수도 있다. 선택적 PDE4 억제제가 요구되는 질병 상태는 천식, 아토피성 피부염, 우울증, 재관류 손상, 폐혈 쇼크, 독성 쇼크, 내독소 쇼크, 성인 호흡 곤란 증후군, 자가면역 당뇨병, 요붕증, 다발성 경색 치매, AIDS, 암, 크론병, 다발성 경화증, 뇌 허혈, 건선, 동종이식 거부, 재협착, 폐양성 대장염, 악액질, 뇌 말라리아, 알러지성 코-결막염, 골관절염, 류마티스 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 만성 기관지염, 호산구 육아종 및 자가면역 뇌척수염을 포함한다 (Houslay 등, 1998). PDE4는 뇌 및 주요 염증 세포에 존재하고, 다른 것 중에서 아토피성 피부염 또는 습진, 천식 및 건조열을 포함한 다수의 질병에서 비정상적으로 높은 수준으로 발견되었다 (참고문헌 OHSU flyer and J. of Allergy and Clinical Immunology, 70: 452-457, 1982, Grewe 등). 아토피성 질환을 앓고 있는 개인에서 그들의 말초 혈액 단핵 백혈구, T 세포, 비만 세포, 호중구 및 호염기구에 높은 PDE4 활성이 발견된다. 이러한 증가된 PDE 활성은 cAMP 수준을 저하시키고, 그 결과 이러한 세포에서 cAMP 대조가 붕괴된다. 그 결과 병에 걸린 환자의 혈액 및 조직에서 면역 반응이 증가된다.

일부 PDE4 억제제는 넓은 스펙트럼의 항염증 활성을 갖고, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 및 아토피성 피부염 및 건조열과 같은 기타 알러지성 질환의 모델에서 인상적인 활성을 갖는다. 사용되어진 PDE4 억제제는 테오필린, 플리프람, 덴부필린, 아리플로(ARIFLO), 로플루밀라스트(ROFLUMILAST), CDP 840 (트리-아릴 에탄) 및 CP80633 (피리미돈)을 포함한다. PDE4 억제제는 호산구 반응에 영향을 미치고, 호염기구 히스타민 방출을 저하시키고, IgE, PGE2, IL10 합성을 저하시키고, 항-CD3 자극 IL-4 생성을 저하시키는 것으로 밝혀졌다. 유사하게, PDE4 억제제는 호중구 기능을 차단하는 것으로 밝혀졌다. 호중구는 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 및 기타 알러지성 질환에서 중요한 역할을 한다. PDE4 억제제는, 폐의 구조를 붕괴시키고 따라서 기도 기능을 붕괴시키는 호중구와 연관된, 부착 분자, 반응성 산소 종, 인터류킨(IL)-8 및 호중구 엘라스타제의 방출을 억제하는 것으로 밝혀졌다. PDE4 억제제는 다수의 기능 경로에 영향을 미치고, 다수의 면역 및 염증 경로에 작용하고, 다수의 면역 매개인자의 합성 또는 방출에 영향을 미친다. 문헌 [J.M.Hanifin and S.C.Chan, "Atopic Dermatitis-Therapeutic Implication for New Phosphodiesterase Inhibitors," Monocyte Dysregulation of T Cells in AACI News, 7/2, 1995; J.M.Hanifin 등, "Type 4 Phosphodiesterase Inhibitors Have clinical and In vitro Anti-inflammatory Effects in Atopic Dermatitis" Journal of Investigative Dermatology, 1996, 107, pp51-56] 참조.

PDE4 억제제의 제1 세대의 일부는 PDE4 활성을 억제하고 이들 효소의 과다 발현에 의한 다수의 염증성 문제를 경감시키는데 효과적이다. 그러나, 이들의 유효성은 특히 전신적으로 사용될 때 구역 및 구토와 같은 부작용에 의해 제한을 받는다 [Huang 등, Curr.Opin. In Chem. Biol. 2001, 5:432-438]. 사실상, 지금까지 발생된 많은 PDE4 억제제는 중추 신경계 및 위장 부작용, 예를 들어 두통, 구역/구토 및 위선 분비를 가진 소분자 화합물이었다.

3. 발명의 요약

본 발명은 PDE4 및/또는 TNF- α 의 억제에 의해 매개된 질병을 포함하여, 각종 질병의 치료에서 유용한 신규의 이소인돌린 유도체를 포함한다. 본 발명은 또한 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 다양한 질병의 치료 방법을 제공한다.

3.1. 약어 및 정의

여기에서 사용된 약어는 달리 정의되지 않는 한 통상적이다.

여기에서 사용된 바와 같이 달리 규정되지 않는 한, 용어 "치료한다", "치료하는" 및 "치료"는 환자가 특정한 질병 또는 질환을 앓고 있는 동안에 일어나는 질병 또는 질환의 중증도를 감소시키는 작용인 것으로 생각된다.

여기에서 사용된 바와 같이 달리 규정되지 않는 한, 용어 "예방한다", "예방하는" 및 "예방"은 환자가 질병 또는 질환을 앓기 시작하기 전에 일어나는, 질병 또는 질환의 중증도를 억제하거나 감소시키는 작용인 것으로 생각된다.

여기에서 사용된 바와 같이 달리 나타나지 않는 한, 용어 "관리한다", "관리하는" 및 "관리"는, 이미 질병 또는 질환을 앓고 있는 환자에서 특정한 질병 또는 질환의 재발을 예방하고/하거나 질병 또는 질환을 앓고 있는 환자가 완화 상태를 유지하는 시간을 장기화하는 것으로 생각된다. 용어는 질병 또는 질환의 시초, 발생 및/또는 지속을 조절하거나, 질병 또는 질환에 환자가 반응하는 방식을 변화시키는 것을 포함한다.

여기에서 사용된 바와 같이 달리 규정되지 않는 한, 용어 "치료적 유효량"은 상태 또는 질병의 하나 이상의 증상이 발생하는 것을 예방하거나 어느 정도까지 경감시킬 뿐만 아니라 질병 자체의 원인을 경감하거나 근절하기 위해 충분히 투여된 화합물의 양을 가리킨다.

여기에서 사용된 바와 같이 달리 규정되지 않는 한, 용어 "PDE4-반응성 상태 또는 질환" 또는 "PDE4 억제에 의해 매개된" 또는 "PDE4의 억제에 의해 매개된"이란 PDE4 활성의 조절에 유리하게 반응하는 상태 또는 질환을 가리킨다. PDE4 조절에 대해 유리한 반응은 질병 및/또는 그의 수반된 증상의 완화 또는 폐기, 질병의 억제 (즉, 질병 발생의 저지 또는 감소), 또는 그의 임상적 증상, 및 질병 또는 그의 임상적 증상의 후퇴를 포함한다. PDE4-반응성 상태 또는 질병은 PDE4 조절에 대해 완전히 또는 부분적으로 반응성일 수도 있다. PDE4-반응성 상태 또는 질환은 부적절한, 예를 들어 정상보다 낮거나 높은 PDE4-활성과 연관될 수도 있다. 부적절한 PDE4 기능적 활성은 PDE4를 정상적으로 발현하지 않는 세포에서 PDE4 발현, PDE4 발현의 저하 (예를 들어, 지질 및 대사 질환 및 질병 유도) 또는 PDE4 발현 증가의 결과로서 일어날 수도 있다. PDE4-반응성 상태 또는 질병은 PDE4-매개 상태 또는 질병을 포함한다.

여기에서 사용된 바와 같이, 달리 규정되지 않는 한, 용어 "조절하다" 및 "조절"은 조절되어지는 분자(예, 효소)의 활성 또는 발현이 증가되거나 저하됨을 의미한다. 일부 구현양태에서, 조절되어지는 분자의 활성 또는 발현은, 조절되지 않은 분자의 활성 또는 발현에 비하여, 10%, 20%, 50%, 100% 또는 200% 이상 만큼 증가된다. 다른 구현양태에서, 조절되어지는 분자의 활성 또는 발현은, 조절되지 않은 분자의 활성 또는 발현에 비하여, 10%, 20%, 50%, 70%, 80% 또는 90% 이상 만큼 저하된다.

여기에서 사용된 바와 같이 달리 규정되지 않는 한, 용어 "제약상 허용가능한 염"은, 여기에 기재된 화합물에서 발견된 특정한 치환기에 의존하여, 비교적 비독성 산 또는 염기와 함께 제조되는 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 비교적 산성 작용기를 함유할 때, 이러한 화합물의 중성 형태를 순수한 상태로 또는 적절한 불활성 용매 중에서 충분한 양의 바람직한 염기와 접촉시킴으로써 염기 부가 염이 수득될 수 있다. 제약상 허용가능한 염기 부가 염의 예는 소듐, 포타슘, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 및 마그네슘 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기성 작용기를 함유할 때, 이러한 화합물의 중성 형태를 순수한 상태로 또는 적절한 불활성 용매 중에서 충분한 양의 바람직한 산과 접촉함으로써 산 부가 염이 수득될 수 있다. 제약상 허용가능한 산 부가염의 예는, 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 히드로요오드산 및 인산으로부터 유래된 염 뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 옥살산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠술폰산, p-톨릴술폰산, 시트르산, 타르타르산 및 메탄술폰산과 같은 비교적 비독성 유기 산으로부터 유래된 염을 포함한다. 또한, 아르기네이트와 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 및 갈락투노린산과 같은 유기산의 염이 포함된다. 예를 들어 문헌 [Berge 등 (1977) J.Pharm.Sci. 66:1-19] 참조. 본 발명의 특정한 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가염으로 전환될 수 있도록 하는 염기성 및 산성 작용기를 모두 함유한다.

염을 염기 또는 산과 접촉시키고, 모 화합물을 통상적인 방식으로 단리함으로써 일부 화합물의 중성 형태가 재생될 수도 있다. 화합물의 모 형태는 그의 특정한 물리적 성질, 예컨대 극성 용매 중의 용해도 면에서 다양한 염 형태와 상이할 수도 있지만, 염은 전형적으로 본 발명의 목적을 위해 화합물의 모 형태와 전형적으로 균등하다.

본 발명의 특정한 화합물은 비용매화 형태 뿐만 아니라 수화된 형태를 포함하여 용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 비용매화 형태와 균등하다. 본 발명의 특정한 화합물은 다수의 결정성 또는 비결정성 형태로 존재할 수도 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 의도된 용도를 위해 균등하고, 본 발명에 의해 포함된다.

본 발명의 특정한 화합물은 비대칭 탄소 원자 (광학 또는 입체-중심) 또는 이중 결합을 갖고; 라세메이트, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 기하 이성질체 및 이들의 혼합물이 모두 본 발명에 의해 포함된다.

본 발명의 화합물은 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비자연적 비율의 원자 동위원소를 함유할 수도 있다. 예를 들어, 화합물은 방사능 동위원소, 예를 들어 트리튬(³H), 요오드-125(¹²⁵I) 또는 탄소-14(¹⁴C)와 같은 방사능 동위원

소로 방사능표지화될 수도 있다. 방사능표지화 화합물은 치료제로서, 예를 들어 암 치료제, 연구 시약, 예를 들어 분석 시약 및 진단 시약, 예를 들어 생체내 영상화 시약으로서 유용하다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형체는, 방사능이든 아니든, 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 해석된다.

여기에서 사용된 바와 같이, 달리 지시되지 않는 한, 용어 "입체이성질체 혼합물"은 라세믹 혼합물 뿐만 아니라 거울상이성질적으로 풍부한 혼합물을 포함한다 (예를 들어, R/S=30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 및 70/30).

여기에서 사용된 바와 같이 달리 지시되지 않는 한, 용어 "입체이성질적으로 순수한" 또는 "거울상이성질적으로 순수한"은, 화합물이 하나의 입체이성질체를 포함하고, 그의 반대 입체이성질체 또는 거울상이성질체를 실질적으로 갖지 않음을 의미한다. 예를 들어, 화합물이 하나의 입체이성질체의 80%, 90% 또는 95% 이상 또는 반대 입체이성질체의 20%, 10% 또는 5% 미만을 함유할 때, 화합물이 입체이성질적으로 또는 거울상이성질적으로 순수하다. 특정한 경우에, 본 발명의 화합물은 광학적 활성이거나 또는 화합물이 특정한 키랄 중심에 대해 약 80% ee (거울상이성질체 과량) 또는 그 이상, 바람직하게는 90% ee 이상, 더욱 바람직하게는 특정한 키랄 중심에 대해 95% ee 이상일 때, 키랄 중심에 대해 이상입체이성질적/거울상이성질적으로 순수하다 (즉, 실질적으로 R-형태 또는 실질적으로 S-형태). 따라서, 본 발명은 거울상이성질적/입체이성질적으로 순수한 혼합물, 거울상이성질적/입체이성질적으로 풍부한 혼합물, 및 본 발명의 화합물의 라세믹 혼합물을 포함한다.

발명의 상세한 설명

4. 본 발명의 상세한 설명

본 발명은 환자(예, 인간)에서 질병 및 질환을 치료, 예방 또는 관리하기 위해 사용될 수 있는 신규의 화합물 및 조성물을 포함한다. 이러한 질병 또는 질환의 예는, 이에 한정되지 않지만 암; 바이러스; 유전; 염증성; 알러지성; 및 자가면역 질병; 세균 감염; CNS 질환; MDS 및 관련 증후군; CRPS 및 관련 증후군; MD 및 관련 증후군; MPD 및 관련 증후군, 및 석면-관련 질병 또는 질환을 포함한다. PDE4 및/또는 TNF- α 의 과다한 수준, 불충분한 수준 또는 비조절 수준에 의해 유발되거나 악화된 질병을 치료, 예방 또는 관리하기 위해, 본 발명의 화합물이 사용될 수 있다.

본 발명의 내용에서 유용한 특정한 화합물 및 제약상 허용가능한 그의 전구약물, 염, 용매화물 및 입체이성질체를 하기 표 1에 기재한다.

[표 1]

번호	화학식	번호	화학식
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

11		12	
13		14	
15		16	

다른 구현양태에서, 본 발명은 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메틸술폰닐에틸]-4,5-디니트로이소인돌린-1,3-디온 및 그의 산 부가염을 포함한다. 특정한 구현양태에서, 본 발명은 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메틸술폰닐에틸]-4,5-디니트로이소인돌린-1,3-디온의 히드로클로라이드 염을 포함한다.

본 발명의 화합물은 일반적으로 고체 형태로 존재하고, 고-순도 결정을 부여하는 공지된 방법에 따라서, 바람직하게는 95% 이상의 순도, 더욱 바람직하게는 98% 이상의 순도로 재결정화될 수 있다. 좁은 용점 범위는 종종 순도의 표시이다. 따라서, 본 발명의 바람직한 화합물은 3°C 내지 4°C, 더욱 바람직하게는 2°C 범위 내의 용점을 갖는다.

본 발명의 다양한 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유하고, 거울상이성질체의 라세믹 혼합물 또는 부분입체이성질체의 혼합물로 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 화합물의 입체이성질적으로 순수한 형태의 용도 뿐만 아니라 이러한 형태의 혼합물의 용도를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 특정한 화합물의 동일 또는 비동일 양의 거울상이성질체를 포함하는 혼합물이 본 발명의 방법 및 조성물에서 사용될 수도 있다. 이러한 이성질체는 키랄 컬럼 또는 키랄 분할 시약과 같은 표준 기술을 사용하여 비대칭적으로 합성 또는 분할될 수 있다. 예를 들어 문헌 [Jacques, J. 등, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., 등, Tetrahedron 33: 2725 (1977); Eliel, E.L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, S.H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L.Eliel, Ed. Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)] 참조.

본 발명의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 함유할 수 있고, 따라서 입체이성질체 및 기하 이성질체로서 존재한다. 입체화학을 나타내지 않는 여기에 도시된 화학 구조 및 화학 구조의 일부는, 모든 거울상이성질체 및 입체이성질체, 예를 들어 입체이성질적으로 순수한 형태의 입체이성질체 혼합물을 포함한다.

하나의 구현양태에서, 본 발명은 S 이성질체를 실질적으로 갖지 않는 여기에 기재된 화합물의 입체이성질적으로 순수한 R 이성질체, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물(예, 수화물) 또는 전구약물을 포함한다.

다른 구현양태에서, 본 발명은 R 이성질체를 실질적으로 갖지 않는 여기에 기재된 화합물의 입체이성질적으로 순수한 S 이성질체, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물(예, 수화물) 또는 전구약물을 포함한다.

본 발명의 화합물의 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물을 공지된 방법에 의해, 예컨대 키랄-상 기체 크로마토그래피, 키랄-상 고성능 액체 크로마토그래피, 키랄염 착물로서 화합물의 결정화, 또는 키랄 용매 중의 화합물의 결정화에 의해 그들의 성분 거울상이성질체 또는 입체이성질체로 분할할 수 있다. 거울상이성질체 및 입체이성질체는 공지된 비대칭 합성 방법에 의하여 입체이성질적으로 또는 거울상이성질적으로 순수한 중간체, 시약 및 촉매로부터 수득될 수 있다.

본 발명은 본 발명의 화합물의 전구약물을 더 포함한다. 여기에서 사용되고 달리 나타내지 않는 한, 용어 "전구약물"은 화합물을 제공하기 위하여 가수분해되거나, 산화되거나, 생물학적 조건(시험관내 또는 생체내)에서 달리 반응될 수 있는 화합물의 유도체를 의미한다. 전구약물의 예는, 이에 한정되지 않지만 생체가수분해가능한 잔기를 포함하는 본 발명의 화합물의 유도체, 예컨대 생체가수분해가능한 아미드, 생체가수분해가능한 에스테르, 생체가수분해가능한 카르바메이트, 생체가수분해가능한 탄산염, 생체가수분해가능한 우레이드, 및 생체가수분해가능한 인산염 유사체를 포함한다. 전구약물의 다른 예는, -NO, -NO₂, -ONO 또는 -ONO₂ 잔기를 포함한 본 발명의 화합물의 유도체를 포함한다. 전구약물은 잘 알려진 방법, 예컨대 문헌 [Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff 등, 제 5판, 1995), 및 Design of Prodrugs (H. Bundgaard 등, Elsevier, New York, 1985)]에 기재된 방법을 사용하여 전형적으로 제조될 수 있다.

여기에서 사용되고 달리 나타내지 않는 한, 용어 "생체가수분해가능한 아미드", "생체가수분해가능한 에스테르", "생체가수분해가능한 카르바메이트", "생체가수분해가능한 탄산염", "생체가수분해가능한 우레이드" 및 "생체가수분해가능한 인산염"은 각각, 1) 화합물의 생물학적 활성을 방해하지 않지만, 생체내에서 유리한 성질, 예컨대 섭취, 작용 지속 또는 작용의 개시를 화합물에 부여할 수 있거나; 또는 2) 생물학적 불활성이지만 생체내에서 생물학적 활성 화합물로 전환되는 아미드, 에스테르, 카르바메이트, 탄산염, 우레이드 또는 인산염을 의미한다. 생체가수분해가능한 에스테르의 예는, 이에 한정되지 않지만, 저급 알킬 에스테르, 저급 아실옥시알킬 에스테르 (예컨대 아세톡시메틸, 아세톡시에틸, 아미노카르보닐옥시메틸, 피발로일옥시메틸 및 피발로일옥시에틸 에스테르), 락토닐 에스테르 (예컨대 프탈리딜 및 티오프탈리딜 에스테르), 저급 알콕시아실옥시알킬 에스테르 (예컨대 메톡시카르보닐옥시메틸, 에톡시카르보닐옥시에틸 및 이소프로폭시카르보닐옥시에틸 에스테르), 알콕시알킬 에스테르, 콜린 에스테르, 및 아실아미노 알킬 에스테르 (예컨대 아세트아미도메틸 에스테르)를 포함한다. 생체가수분해가능한 아미드의 예는 이에 한정되지 않지만 저급 알킬 아미드, α-아미노산 아미드, 알콕시아실 아미드 및 알킬아미노알킬카르보닐 아미드를 포함한다. 생체가수분해가능한 카르바메이트의 예는, 이에 한정되지 않지만 저급 알킬아민, 치환된 에틸렌디아민, 아미노산, 히드록시알킬아민, 헤테로고리 및 헤테로방향족 아민, 및 폴리에테르 아민을 포함한다.

본 발명의 화합물은 그들의 화학 구조 및/또는 화학명에 의해 정의된다. 화합물이 화학 구조 및 화학명으로 일컬어지고, 화학 구조 및 화학명이 모순된다면, 더 많은 비중으로 화학 구조를 따라야 한다.

본 발명은 본 발명의 하나 이상의 화합물의 치료적 또는 예방적 유효량 및 제약상 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 제약상 허용가능한 부형제 또는 담체는 부형제, 희석제 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 용어 "치료적 유효량"은, 수의학자 또는 임상학자에 의해 처리되어지는 환자에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 용어 "예방적 유효"는 수의학자 또는 임상학자가 예방, 억제 또는 경감시키고자 하는 의학적 상태를 가진 환자의 고통을 예방 또는 억제하거나 경감하는 본 발명의 화합물의 양을 의미한다.

다른 구현양태에서, 본 발명은 PDE4를 본 발명의 화합물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는 PDE4의 억제 방법을 포함한다. 특정한 구현양태는, 본 발명의 화합물의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 환자에서 PDE4의 억제 방법을 포함한다. 하나의 구현양태에서, 환자는 인간이다.

다른 구현양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 유효량을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자(예, 인간)에서 TNF- α 의 생성을 조절하거나 수준을 저하시키는 방법을 포함한다. 하나의 구현양태에서, 환자는 인간이다.

또 다른 구현양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 유효량을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는 환자(예, 인간)에서 좋지 못한 혈관신생을 치료하는 방법을 포함한다. 혈관신생과 관련된 질병은 당 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어 [Harrison's Principle of Internal Medicine, 제13판, (1994), 947면] 참조.

본 발명의 별도의 구현양태는, 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 치료적 또는 예방적 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물(예, 수화물), 입체이성질체 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 골수형성 이상 증후군(MDS)의 치료, 예방 및 관리 방법을 포함한다. MDS란 조혈 줄기 세포 장애의 다양한 군을 가리킨다. MDS는 손상된 형태 및 성숙을 가진 세포 골수(골수혈구형성부전), 말초 혈액 혈구감소증, 및 비효율적인 혈구 생성으로부터 기인한 급성 백혈병으로의 가변 진행 위험을 특징으로 한다. 문헌 [The Merck Manual 953 (제17판, 1999) 및 List 등, 1990, J.Clin.Oncol. 8:1424] 참조.

본 발명의 다른 별도의 구현양태는, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물(예, 수화물), 입체이성질체, 또는 전구약물을 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 황반변성(MD)의 치료, 예방 및 관리 방법을 포함한다. MD는 황반을 손상시킴으로써 중추 시력을 파손하는 안 질환을 가리킨다.

본 발명의 별개 구현양태는, 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물(예, 수화물), 입체이성질체, 또는 전구약물의 치료적 또는 예방적 유효량을 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 골수증식 질환(MPD)의 치료, 예방 및 관리 방법을 포함한다. MPD는 조혈 줄기 세포의 클론 비정상성을 특징으로 하는 질환의 군을 가리킨다. 예를 들어 [Current Medical Diagnosis & Treatment, pp.499 (제37판, Tierney 등, Appleton & Lange, 1998)] 참조.

본 발명은 또한, 환자에서 복합 국소 동통 증후군의 증상을 감소시키거나 피하기 위한 수술 또는 물리적 요법 전, 동안 또는 후에, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물(예, 수화물), 입체이성질체, 또는 그의 전구약물의 치료적 또는 예방적 유효량을 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 복합 국소 동통 증후군(CRPS)의 치료, 예방 및 관리 방법을 포함한다.

다른 구현양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물(예, 수화물), 입체이성질체 또는 전구약물의 치료적 또는 예방적 유효량을 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 중추 신경계(CNS) 질병의 치료, 예방 및 관리 방법을 포함한다.

다른 구현양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물(예, 수화물), 입체이성질체 또는 전구약물의 치료적 또는 예방적 유효량을 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 석면-관련 질병 또는 질환의 치료, 예방 또는 관리 방법을 포함한다. 석면-관련 질병 또는 질환이란 석면으로의 노출에 의해 유발된 질병 또는 질환을 가리킨다. 석면-관련 질병 또는 질환의 예는 이에 한정되지 않지만 악성 중피종, 석면증, 악성 흉막 삼출, 양성 흉막 삼출, 흉막 플라크, 흉막 석회화, 확산 흉막 비대, 원형 무기폐 및 기관지원성 암종을 포함한다.

또 다른 구현양태에서, 본 발명은 본 발명의 치료적 유효량을 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는 환자에서 암의 치료, 예방 및 관리 방법을 포함한다. 본 발명의 화합물은 암, 예를 들어 고형 종양 및 혈액계 종양의 치료, 예방 또는 관리를 위해 사용될 수 있다. 암의 특정한 예는, 이에 한정되지 않지만, 피부 암, 예컨대 흑색종; 림프절; 유방; 자궁경부; 자궁; 위장관; 폐; 난소; 전립선; 결장; 직장; 구강; 뇌; 두경부; 인후; 고환; 신장; 췌장; 뼈; 비장; 간; 방광; 후두; 경비 통로의 암 및 AIDS-

관련 암을 포함한다. 화합물은 혈액 및 골수의 암, 예컨대 다발 골수종 및 급성 및 만성 백혈병, 예를 들어 림프아구, 골수, 림프성 및 골수성 백혈병의 치료, 예방 또는 관리를 위해 유용하다. 본 발명의 화합물은 원발성 또는 전이성 종양의 치료, 예방 또는 관리를 위해 사용될 수 있다.

다른 구현양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 치료적 유효량 및 제2의 치료제를 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 암의 치료, 예방 및 관리 방법을 포함한다. 추가의 치료제의 예는 여기에 기재되어 있다.

다른 구현양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 환자에서 염증성 질병의 치료, 예방 및 관리 방법을 포함한다. 염증성 질병의 예는, TNF- α 의 상향 조절에 관련된 질병, 예컨대 관절염 상태 (예, 류마티스성 관절염 및 골관절염); 류마티스성 척추염; 건선; 허혈후 관류 손상; 염증성 장 질환; 및 만성 염증성 폐 질환을 포함한다.

다른 구현양태에서, 본 발명은, 본 발명의 화합물의 치료적 유효량 및 제2의 항염증제를 염증성 질병의 치료, 예방 및 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질병의 치료, 예방 및 관리 방법을 포함한다.

추가 구현양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 환자에서 심장병을 치료, 예방 및 관리하는 방법을 포함한다. 심장병의 예는, 이에 한정되지 않지만 울혈성 심부전, 심근병증, 폐부종, 내독소-매개 패혈 쇼크, 급성 바이러스성 심근염, 심장 동종이식 거부 및 심근경색을 포함한다.

다른 구현양태에서, 본 발명은 본 발명의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 골다공증의 치료, 예방 및 관리 방법을 포함한다.

다른 구현양태에서, 본 발명은 바이러스성, 유전성, 알레르기성 및 자가면역 질병의 치료, 예방 및 관리 방법을 포함한다. 이러한 질병의 예는, 이에 한정되지 않지만 HIV, 간염, 성인성 호흡 곤란 증후군, 골 흡수 질병, 만성 폐 염증성 질병, 피부병, 낭성섬유증, 패혈 쇼크, 패혈증, 내독소 쇼크, 혈류역학 쇼크, 패혈증 증후군, 허혈 후 재관류 손상, 수막염, 건선, 심유증 질병, 악액질, 이식편 대 숙주 질병, 이식편 거부, 자가면역 질병, 류마티스성 척추염, 크론병, 췌장대장염, 염증성 장 질환, 다발성 경화증, 전신 홍반 루푸스, 나병에서의 ENL, 방사선 손상, 암, 천식 및 고산소혈증 폐포 손상을 포함한다.

또 다른 구현양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 말라리아, 미코박테리움 감염 또는 HIV로부터 기인한 기회 감염의 치료, 예방 및 관리 방법을 포함한다.

추가 구현양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 유효량을 포유동물 세포 또는 조직과 접촉시키는 것을 포함하는, 환자의 세포 또는 조직에서 PDE4의 생성을 조절하거나, 바람직하게는 억제하거나 수준을 저하시키는 방법을 포함한다.

추가 구현양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 유효량을 포유동물 세포 또는 조직과 접촉시키는 것을 포함하는, 포유동물 세포 또는 조직에서 TNF- α 의 생성을 조절하거나, 바람직하게는 억제하거나 수준을 저하시키는 방법을 포함한다.

이러한 구현양태에서, 용어 "유효량"은 연구자, 의학자, 내과 의사 또는 임상학자에 의해 추구되는 생물학적 반응을 유도하는 화합물의 양을 의미한다. 세포는 세포 배양액 또는 조직 배양액(시험관내)일 수 있거나 인간을 포함한 유기체(생체내)일 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

모든 구현양태에서, 용어 "환자"는 포유동물, 바람직하게는 인간을 포함한다.

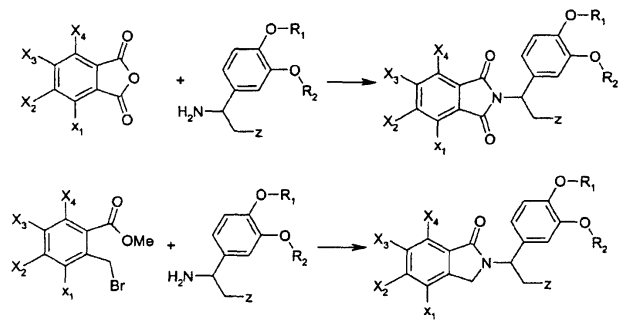
본 발명은 상세한 설명 및 본 발명의 비-제한적 구현양태를 예시하기 위한 실시예를 참조하여 이해될 수 있다.

4.1. 화합물의 제조

이미드 및 2,3-디히드로-1H-이소인돌리논의 제조를 위해 당 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다. 이들은 하기 기재된 신규의 방법에 의해 제조될 수 있다.

특정한 구현양태에서, 실질적으로 문헌[Shealy 등, Chem. & Ind., (1965) 1030-1031 및 Shealy 등, J.Pharm.Sci., 57: 757-764 (1968)]에 기재된 바와 같이, N-알콕시카르보닐이미드 및 아민을 탄산나트륨 또는 중탄산나트륨과 같은 염기의 존재하에 반응시켜 N-치환된 이미드를 수득한다. 대안적으로, 이미드를 형성하기 위해 고리형 산 무수물을 적절한 아

민과 반응시킬 수 있다. 고리형 이미드의 형성은 무수 테트라히드로푸란 중의 적절히 치환된 디카르복실산 모노아미드 용액을 N,N'-카르보닐디이미다졸과 함께 환류시킴으로써 달성될 수 있다. 또한, 하기 나타낸 것과 같이 2-브로모메틸벤조에스테르를 적절한 아민과 반응시켜 2,3-디히드로-1H-이소인돌린을 형성할 수 있다.



본 발명의 화합물을 제조하기 위해 사용될 수 있는 다른 방법은 미국 특허 5,605,914호 및 6,667,316호 및 국제 특허 공개 WO 01/34606A1 (이들 모두 그 전체내용이 참고문헌으로 포함됨)에 기재되어 있다.

4.2. 제약 조성물

본 발명은 제약상 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제 및 하나 이상의 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

하나의 구현양태에서, 본 발명의 화합물을 제약상 허용가능한 부형제, 예컨대 이에 한정되지 않지만 무균 염수, 메틸셀룰로스 용액, 세제 용액 또는 기타 매질, 물, 젤라틴 및 오일과 조합한다. 화합물 또는 조성물을 단독으로 또는 통상적인 담체 및/또는 희석제와 조합하여 투여할 수도 있고, 이러한 투여는 단일 또는 다수 복용으로 제공될 수도 있다. 조성물은 특히 비경구 전달을 위해 사용될 때 바람직하게는 무균성이다. 그러나, 경구 단위 투여 형태는 무균성일 필요는 없다. 유용한 담체는 수용성 및 수 불용성 고체, 지방산, 마이셀, 역 마이셀, 리포솜 및 반-고체, 또는 수용액 및 비-독성 유기 용매를 포함한 액체 매질을 포함한다. 제약상 허용가능한 조성물을 형성하기 위하여, 상기 모든 제제를 초음파로 처리하고, 교반하고, 혼합하고, 고-전단 혼합하고, 가열하고, 분쇄하고, 갈고, 에어로졸화하고, 분쇄하고 및/또는 동결건조할 수도 있다.

본 발명의 화합물로부터 제약 조성물을 제조하기 위하여, 제약상 허용가능한 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 제제는 분말, 정제, 환제, 캡슐, 카세제, 좌약 및 분산성 과립을 포함한다. 고체 담체는 희석제, 향미제, 결합제, 보존제, 정제 봉해제 또는 캡슐화제로서 작용할 수도 있는 하나 이상의 물질일 수 있다.

분말에서, 담체는 미분 고체이고, 이것은 미분 활성 성분과의 혼합물이다. 정제에서, 활성 성분을 적절한 비율로 필요한 결합 성질을 가진 담체와 혼합하고, 원하는 형태 및 크기로 압축한다.

분말 및 정제는 바람직하게는 5% 또는 10% 또는 70%의 활성 화합물을 함유한다. 적절한 담체는 탄산마그네슘, 스테아르산마그네슘, 탈크, 당, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등을 포함한다. 용어 "제제"는 캡슐을 제공하는 담체로서의 캡슐화 물질을 가진 활성 화합물의 제형을 포함하는 것으로 해석되고, 여기에서 활성 성분은 다른 담체와 함께 또는 다른 담체 없이 담체에 의해 둘러싸이고, 따라서 이것과 결합된다. 유사하게, 카세제 및 함당정제가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 환제, 카세제 및 함당정제가 경구 투여를 위해 적절한 고체 투여 형태로서 사용될 수 있다.

좌약을 제조하기 위하여, 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터의 혼합물과 같은 저융점 왁스를 먼저 용융시키고, 활성 성분을 예컨대 교반에 의해 그 안에 균질하게 분산시킨다. 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의 금형 내에 붓고, 냉각시키고 이에 의해 고화시킨다.

액체 형태 제제는 용액, 현탁액 및 에멀전, 예를 들어 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액을 포함한다. 비경구 주사를 위하여, 액체 제제를 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중에서 용액으로 제형할 수 있다.

경구 사용을 위해 적절한 수용액은, 활성 성분을 물에 용해시키고 원한다면 적절한 착색제, 향료, 안정화제 및 증점제를 첨가함으로써 제조될 수 있다. 경구 사용을 위해 적절한 수성 현탁액은, 미분된 활성 성분을 점성 물질, 예컨대 천연 또는 합성 고무, 수지, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및 기타 공지된 현탁제와 함께 분산시킴으로써 제조될 수 있다.

사용 직전에 경구 투여를 위한 액체 형태 제제로 전환시키는 고체 형태 제제가 또한 포함된다. 이러한 액체 형태는 용액, 현탁액 및 에멀전을 포함한다. 이러한 제제는 활성 성분에 추가로, 착색제, 향료, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 용해제 등을 함유할 수도 있다.

제약 제제는 바람직하게는 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 제제를 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여량으로 분할한다. 단위 투여 형태는 포장된 제제, 별개량의 제제를 함유하는 포장, 예컨대 포장된 정제, 캡슐 및 바이알 또는 앰플 내의 분말일 수 있다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐, 정제, 카세제 또는 함당정제 자체일 수 있거나, 또는 포장된 형태에서 이들의 적절한 수일 수 있다.

단위 투여 제제 중의 활성 성분의 양은 변할 수도 있거나, 활성 성분의 특정한 응용 및 효능에 따라 0.1mg 내지 1000mg, 바람직하게는 1.0mg 내지 100mg으로 조절될 수 있다. 원한다면, 조성물은 다른 상용성 치료제를 함유할 수 있다.

본 발명의 제약 조성물 및 방법은, 대사 질환, 심혈관 질환, 염증성 상태 또는 신생물 질환 및 이와 관련된 병변(예, 당뇨병 신경병증)의 치료에서 유용한 다른 치료적 활성 화합물 또는 다른 보조제를 더 포함할 수도 있다. 많은 경우에, 본 발명의 화합물 및 대안 약제를 포함하는 조성물이 투여 시에 추가적인 또는 상승적인 효과를 갖는다.

4.3. 치료 방법, 예방 및 관리

본 발명에 따르면, 본 발명의 화합물 또는 조성물을 질병 또는 질환에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 환자(예, 인간)에게 투여한다. 이러한 질병 또는 질환의 예는 암, 예컨대 이에 한정되지 않지만 방광, 뼈 또는 혈액, 뇌, 유방, 자궁경부, 흉부, 결장, 자궁내막, 식도, 눈, 머리, 신장, 간, 림프절, 폐, 구강, 목, 난소, 췌장, 전립선, 직장, 위, 고환, 인후 및 자궁의 암을 포함하여, 피부 조직, 기관, 혈액 및 혈관의 암을 포함한다. 특정한 암은 이에 한정되지 않지만 진행성 악성종양, 아밀로이드증, 신경모세포종, 수막종, 혈관주위세포종, 다발 뇌 전이, 다형성아교모세포종, 아교모세포종, 뇌줄기신경아교종, 불량한 예후 악성 뇌 종양, 악성 신경아교종, 재발성 악성 신경아교종, 역형성 별세포종, 역형성 희소돌기아교세포종, 신경내분비종양, 직장 샘암종, 듀크스 C&D 결장직장암, 절제불가능한 결장직장 암종, 전이 간세포암종, 카포시육종, 핵형 급성 골수모세포성백혈병, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부성 T-세포 림프종, 피부성 B-세포 림프종, 광범위 큰 B-세포 림프종, 저등급 소포림프종, 전이 흑색종 (안구 흑색종을 포함한 국소화 흑색종), 악성 중피종, 악성 흉막 유출 중피종 증후군, 복막 암종, 유두상 장막 암종, 부인과 육종, 연조직 육종, 피부경화증, 피부혈관암, 랑게르한스 세포조직구증, 평활근육종, 진행성 선천골화섬유형성이상, 호르몬 불응성 전립선암, 절제된 고-위험 연질 조직 육종, 절제불가능한 간세포 암종, 왈덴스트렘 마크로글로불린혈증, 노출성 골수종, 무통 골수종, 자궁관 암, 안드로겐 비의존성 전립선암, 안드로겐 의존성 단계 IV 비-전이 전립선암, 호르몬-불감성 전립선암, 화학요법-불감성 전립선암, 유두 갑상샘 암종, 소포 갑상샘 암종, 수질 갑상샘 암종, 및 평활근종을 포함한다. 특정한 구현양태에서, 암은 전이성이다. 다른 구현양태에서, 암은 화학요법 또는 방사선 요법에 대해 불응성이거나 내성이고; 특히 탈리도미드에 대해 불응성이다.

본 발명은 또한 울혈성 심부전, 심근병증, 폐 부종, 내독소-매개 패혈 쇼크, 급성 바이러스성 심근염, 심장 동종이식 거부 및 심근경색증과 같은 심장병의 치료, 예방 또는 관리를 포함한다.

본 발명의 화합물은 바이러스성, 유전성, 염증, 알러지 및 자가면역 질환을 치료, 예방 또는 관리하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 질병의 예는 이에 한정되지 않지만 HIV, 간염, 성인 호흡곤란 증후군, 골-흡수 질병, 만성 폐쇄성 폐 질환, 만성 폐염증성 질병, 피부염, 낭성 섬유증, 패혈 쇼크, 패혈증, 내독소 쇼크, 혈행역학적 쇼크, 패혈증 증후군, 허혈후 재관류 손상, 뇌막염; 건선; 섬유증 질병; 약액질, 이식 거부반응, 자가면역 질병; 류마티스성 척추염, 관절 질병, 예컨대 류마티스 관절염 및 골관절염, 뼈다공증, 파킨슨씨병, 크론병, 궤양 대장염, 염증성 장 질환, 다발성 경화증, 전신 홍반 루푸스, 나병에서의 ENL, 방사선 손상, 천식, 및 과산소 치조 손상을 포함한다.

본 발명은 또한 이에 한정되지 않지만 말라리아, 미코박테리움 감염, 및 HIV로부터 기인한 기회 감염을 포함한 세균 감염의 치료, 예방 또는 관리를 포함한다.

본 발명의 다른 구현양태는, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물(예, 수화물), 입체이성질체 또는 전구약물의 치료적 또는 예방적 유효량을, 바람직하지 않은 혈관신생과 연관되거나 이를 특징으로 하는 질병 및 질환의 치료, 관리 또는 예방이 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 바람직하지 않은 혈관신생과 연관되거나 이를 특징으로 하는 질병 및 질환의 치료, 관리 또는 예방 방법을 포함한다.

바람직하지 않은 혈관신생과 연관되거나 이를 특징으로 하는 질병 및 질환의 예는, 이에 한정되지 않지만 염증성 질병, 자가면역 질병, 바이러스성 질병, 유전 질병, 알러지성 질병, 세균성 질병, 안구 혈관신생 질병, 맥락막 혈관신생 질병, 망막 혈관신생 질병 및 피부홍조(앞방각 신생혈관증식)을 포함하며, 바람직하지 않거나 조절되지 않은 혈관신생에 의해 매개된다.

다른 예는, 이에 한정되지 않지만, 당뇨 망막병증, 미숙아 망막병증, 각막 이식거부, 신생혈관 녹내장, 수정체후부 섬유증 식증, 증식성 유리체망막병증, 트라코마, 근시, 시신경유두소와, 유행성 각막결막염, 아토피성 각막염, 상운부 각막염, 익상편 건조각막염, 쇼그렌, 주사성 여드름, 소수포증, 매독, 지질 변형, 세균성 궤양, 진균성 궤양, 단순 헤르페스 감염, 대상포진 감염, 원충 감염, 카포시육종, 무릎 궤양, 테리언 변연 퇴행, 가장자리 각질용해증, 류마티스 관절염, 전신 루푸스, 다발동맥염, 외상, 베게너 사르코이드증, 공막염, 스티븐 존슨 질병, 페리피고이드(periphigoid) 방사상 각막절개, 겸상적혈구 빈혈, 사르코이드증, 탄력섬유 가황색증, 파제트병, 정맥 폐색, 동맥 폐색, 경동맥 폐쇄성 질환, 만성 포도막염, 만성 유리체염, 라임스병, 일스병, 베체트병, 망막염, 맥락막염, 추정 눈 히스토플라스마증, 베스트병, 스타가르트병, 주변 포도막염, 만성 망막 박리, 과다점성 증후군, 독소포자충증, 피부홍조, 사르코이드증, 경화증, 소리아티스(soriatis), 건선, 원발성 경화 담관염, 직장염, 원발성 담즙성 경화증, 특발성 폐 섬유증, 알콜성 간염, 내독소혈증, 독소 쇼크 증후군, 골관절염, 레트로바이러스 복제, 쇠약, 수막염, 실리카-유발 섬유증, 석면-유발 섬유증, 악성종양-연관 고칼슘증, 뇌졸중, 순환성 쇼크, 치주염, 치은염, 대적혈구성 빈혈, 불응성 빈혈, 5q-증후군, 및 고양이 면역결핍 바이러스, 말 감염성 빈혈 바이러스, 염소 관절염 바이러스, 양 바이러스, 마에디 바이러스 또는 렌티 바이러스에 의해 유발된 수의학적 질환을 포함한다.

본 발명의 특정한 구현양태에서, 특정한 질병은 울혈성 심부전, 심근병증, 폐 부종, 내독소-매개 패혈 쇼크, 급성 바이러스성 심근염, 심장 동종이식 거부, 심근경색증, HIV, 간염, 성인 호흡 곤란 증후군, 골 흡수 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환, 만성 폐 염증성 질환, 피부염, 낭포성 섬유증, 패혈성 쇼크, 패혈증, 내독소 쇼크, 혈류역학 쇼크, 패혈증 증후군, 허혈 재관류 손상, 수막염, 건선, 섬유성 질병, 악액질, 이식 거부, 류마티스성 척추염, 골다공증, 파킨슨씨병, 크론병, 궤양성 대장염, 염증성 장 질환, 다발성 경화증, 전신 홍반성 낭창, 나병에서의 나병 결절 홍반, 방사선 손상, 천식, 과산소 치조손상, 말라리아 및 미코박테리아 감염을 포함하지 않는다.

본 발명은 또한, 불응성 빈혈(RA), 환상 철모세포를 가진 RA(RARS), 모세포 과다를 가진 RA(RAEB), 형질전환시의 RAEB (RAEB-T), 만성 골수성 백혈병(CMML), 및 빈혈, 저혈소판증, 호중성백혈구감소증, 혈구감소증, 이계통혈구감소증 및 범혈구감소증과 같은 MDS 및 관련 증후군의 치료, 예방 또는 관리를 포함한다.

본 발명은 또한 CRPS 및 관련 증후군의 치료, 예방 또는 관리를 포함한다. 여기에서 사용된 바와 같이, 달리 규정되지 않는 한, 용어 "CRPS"는 무해자극통증 (보통 고통스럽지 않은 자극에 대한 고통스런 반응) 및 통각과민 (단지 약간 고통스런 통증인 자극에 대한 과다 통증)을 포함하는 자발적 또는 유발 통증; 자극유발 사건에 대해 불균형의 통증 (예를 들어 발목 염좌 후 수 년간의 중증 통증); 단일 말초 신경 분포에 한정되지 않는 국소 통증; 및 영양성 피부 변화(모발 및 손톱 성장 이상 및 피부 궤양화)와 연관된 자율 조절곤란 (예, 부종, 혈류 변경 및 다한증)의 하나 이상을 특징으로 하는 만성 통증 질환을 가리킨다. 달리 표시되지 않는 한, 용어 "복합 국소 통증 증후군", "CRPS" 및 "CRPS 및 관련 증후군"은, 신경 손상 이외의 초기 유해 사건 후에 발생하는 반사교감신경영양장애(RSD)로 알려진 상태를 포함하는 유형 I; 신경 손상 후에 발생하는 작열통으로 알려진 상태를 포함하는 유형 II; 급성 단계 (보통 2 내지 3개월의 고열 기); 이영양성 기 (수 개월 동안 혈관운동 불안정을 나타냄); 위축 기 (보통 위축 변화를 가진 차가운 사지); 반사성 신경혈관 영양장애; 반사성 영양장애; 교감신경 유지 통증 증후군; 뼈의 수핵(Sudeck) 위축; 동통성 신경영양장애; 건수 증후군; 외상후 영양장애; 삼차신경통; 대상포진후 신경통; 암 관련 통증; 환지통; 섬유근육통; 만성 피로 증후군; 신경근병증; 및 기타 통증 신경병증 상태, 예를 들어 당뇨병 신경병증, 매독 신경병증, 또는 반크리스틴, 벨케이드 및 탈리도미드와 같은 약물로부터 의원성으로 유도된 통증 신경병증 상태를 포함한다.

본 발명의 화합물은 이에 한정되지 않지만, CRPS 유형 I, CRPS 유형 II, 반사성 교감신경 영양장애(RSD), 반사성 신경혈관 영양장애, 반사성 영양장애, 교감신경적으로 유지된 통증 증후군, 작열통, 뼈의 수핵 위축, 동통성 신경장애, 건수 증후군, 외상후 영양장애, 삼차 신경통, 대상포진후 신경통, 암 관련 통증, 환지통, 섬유근육통, 만성 피로 증후군, 수술후 통증, 척추손상, 중추 뇌졸중 후 통증, 신경근병증, 및 기타 통증 신경병증 상태, 예를 들어 당뇨병신경병증이라 일컬어지는 것을 포함하여, 모든 유형의 CRPS 및 관련 증후군을 치료, 예방 또는 관리하기 위해 사용될 수도 있다.

본 발명은 또한, 이에 한정되지 않지만 위축(건조) MD, 삼출(습윤) MD, 연령-관련 황반병증(ARM), 맥락막 혈관신생 (CNVM), 망막 색소상피 박리(PED) 및 망막색소상피(RPE)의 위축과 같은 MD 및 관련 증후군의 치료, 예방 또는 관리를 포함한다.

여기에서 사용된 바와 같이, 달리 규정되지 않는 한, 일부 황반변성 질병이 특정한 연령 군에서 더 일반적이긴 하지만, 용어 황반변성(MD)는 환자의 연령과 무관한 모든 형태의 황반변성 질병을 포함한다. 이들은, 이에 한정되지 않지만 베스트 병 또는 난황상 황반변성(약 7세 이하의 환자에서 가장 일반적); 스타가르트 병, 소아 황반변성 또는 황색반안저(약 5 내지 약 20세의 환자에서 가장 일반적); 베르(Behr) 병, 소르스비(Sorsby) 병, 도인(Doyne) 병 또는 벌집형 영양장애(약 30 내지 약 50세 연령의 환자에서 가장 일반적); 및 연령 관련 황반변성(약 60세 이상의 환자에서 가장 일반적)을 포함한다.

MD 및 관련 증후군과 연관된 증상은, 이에 한정되지 않지만 바닥에 등근 연노랑색의 점들을 가진 드루젠, 황반하 원반형 흉터조직, 맥락막 혈관신생, 망막색소상피 박리, 망막 색소 상피 위축, 맥락막으로부터 나온 비정상 혈관(망막 바로 아래의 혈관-풍부 조직 층), 흐릿하거나 왜곡된 시야, 중추 망점, 색소 이상, 브루크 막의 내부에 침착된 미세 입상 물질의 연속층, 및 브루크 막의 비후 및 투과성 감소를 포함한다.

MD의 원인은, 이에 한정되지 않지만 유전적, 신체 외상, 당뇨병과 같은 질병, 세균 감염과 같은 감염(예, 특히 나병 및 ENL)을 포함한다. 본 발명의 화합물은 그들의 원인과 무관하게 모든 유형의 MD 및 관련 증후군 또는 증상을 효과적으로 치료, 예방 또는 관리할 수 있다.

본 발명은 또한 모든 유형의 MPD 및 관련 증후군 또는 증상의 치료, 예방 또는 관리를 포함한다. MPD의 예는 이에 한정되지 않지만 진성적혈구증가증(PRV), 원발성 고혈소판증(PT), 만성 골수성 백혈병(CML) 및 원인불명 골수화생증(AMM)을 포함한다.

여기에서 사용된 바와 같이, 달리 규정되지 않는 한, 용어 "골수증식증" 또는 "MPD"는 하나 이상의 하기 증상을 특징으로 하는 조혈 줄기 세포 질환을 의미한다: 혈액의 하나 이상의 유형성분의 과다생성과 함께 다능성 조혈 선조세포의 클론성 확장(예, 상승된 적혈구 수, 상승된 백혈구 수, 및/또는 상승된 혈소판 수), 필라델피아 염색체 또는 bcr-abl 유전자의 존재, 말초혈액 표본 상에서 낙루성 변형적혈구증가증, 백적혈모구 혈액상, 거대 비정상 혈소판, 망상 또는 콜라겐 섬유증을 가진 과세포 골수, 낮은 퍼센트의 풋골수세포 및 모세포를 가진 현저한 좌-변이 골수 계열, 비장비대, 혈전증, 급성 백혈병 또는 손상된 형태를 가진 세포 골수로의 진행 위험. 용어 "골수증식 질환" 또는 "MPD"는, 달리 나타내지 않는 한, 진성적혈구증가증(PRV), 원발성 고혈소판증(PT), 만성 골수성 백혈병(CML), 및 원인불명 골수화생증(AMM)을 포함한다.

MPD와 연관된 증상은, 이에 한정되지 않지만 두통, 현기증, 이명, 흐릿한 시력, 피로, 야간 발한, 낮은 열, 전신성 소양증, 코피, 흐릿한 시력, 비장비대, 복부 비만, 혈전증, 출혈 증가, 빈혈, 비경색증, 중증 뼈 통증, 간에서의 조혈, 복수, 식도 정맥, 간 부전, 호흡 곤란, 및 지속발기증을 포함한다. MPD와 연관된 실험실 연구결과는, 이에 한정되지 않지만 혈액의 하나 이상의 유형성분의 과다생성과 함께 다능성 조혈 선조세포의 클론성 확장(예, 상승된 적혈구 수, 상승된 백혈구 수, 및/또는 상승된 혈소판 수), 필라델피아 염색체 또는 bcr-abl 유전자의 존재, 말초혈액 표본 상에서 낙루성 변형적혈구증가증, 백적혈모구 혈액상, 거대 비정상 혈소판, 망상 또는 콜라겐 섬유증을 가진 과세포 골수, 및 낮은 퍼센트의 풋골수세포 및 모세포를 가진 현저한 좌-변이 골수 계열을 포함한다.

본 발명은 또한 모든 유형의 CNS 질환의 치료, 예방 또는 관리를 포함한다. CNS 질병의 예는, 이에 한정되지 않지만 파킨슨씨 병; 알츠하이머 병; 경도 인지 결함; 우울증; 장기 기억 결손; 근위축성 측삭경화증(ALS); CNS 외상; 운동부족병; 운동완만증; 운동 지연; 운동 불충분; 오른손잡이(dexterity) 장애; 발성부전; 단조 음성(monotonic speech); 근경직; 가면 얼굴; 눈깜빡임 감소; 웅크린 자세; 보행시 팔 흔들기 감소; 작은글씨증; 파킨슨 떨림; 파킨슨 보행; 자세 불안정; 가속 보행; 운동 정지; 인지, 기분, 감각, 수면 또는 자율 기능 장애; 치매; 및 수면 장애를 포함한다.

특정한 구현양태에서, 중추 신경계 장애는 파킨슨씨 병, 알츠하이머 병, 경도 인지 결함, 치매, 우울증, 장기간 기억 결손, 근위축성 측삭경화증(ALS) 또는 CNS 외상이다.

하나의 구현양태에서, 본 발명은 이에 한정되지 않지만 느린 실행 또는 운동완만증, 운동 불충분 또는 운동불능증, 미세한 운동근육 조절 및 손가락 기민함을 손상시키는 운동 장애, 및 운동완만증의 기타 소견, 예컨대 이에 한정되지 않지만 발성부전 및 단조 음성을 포함하는 운동 관련 장애의 치료, 예방 또는 관리를 포함한다. 다른 구현양태에서, 본 발명은 이에 한정되지 않지만 피동 운동에 대한 저항성의 균일한 증가, 피동 운동에 대한 방해, 및 경직 및 근육긴장이상의 조합을 포함하여, 근경직에 관련된 장애의 치료, 예방 또는 관리를 포함한다. 특정한 구현양태에서, 파킨슨씨 병 또는 관련 질병과 연관된 염증을 치료한다. 본 발명의 또 다른 구현양태에서, 파킨슨 떨림과 닮은 질병을 치료, 예방 또는 관리한다. 이러한 질병은, 이에 한정되지 않지만, 얼굴, 턱, 혀, 자세의 떨림, 및 휴식 시에 존재하고 운동 동안에 약해지는 기타 떨림을 포함한다. 다른 구현양태에서, 본 발명은, 이에 한정되지 않지만 파킨슨 보행, 발을 끌며 걷기, 짧은 보폭, 한번에 회전하는 성향, 및 가속 보행을 포함한 보행 장애의 치료, 예방 또는 관리를 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 비운동 증상이 치료, 예

방 또는 관리된다. 이러한 장애는, 이에 한정되지 않지만 기분, 인지, 장기간 기억 결손, 감각, 수면의 장애, 치매 및 우울증을 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 파킨슨증의 2차 형태를 치료, 예방 또는 관리한다. 그의 예는, 이에 한정되지 않지만 약물 유도 파킨슨증, 혈관 파킨슨증, 복합 조직 위축, 진행성 핵상마비, 원발성 타우(tau) 병리상태를 가진 장애, 피질 기저핵 퇴행, 치매를 가진 파킨슨증, 운동부족병, 무도병, 헌팅턴 무도병, 근육긴장이상, 윌슨 병, 뚜렛 증후군, 본태성 떨림, 간대성 근경련증, 및 지연성 운동 장애를 포함한다. 본 발명의 다른 구현양태에서, 다른 중추 신경계 장애를 치료, 예방 또는 관리한다. 이러한 장애는, 이에 한정되지 않지만 알츠하이머병, 경도 인지 손상, 근위축성 측삭경화증(ALS) 및 CNS 외상을 포함한다.

본 발명은 또한 석면-관련 질병 또는 질환 및 관련 증상의 치료, 예방 또는 관리를 포함한다. 석면-관련 질병 또는 질환의 예는, 이에 한정되지 않지만 악성 중피종, 석면증, 악성 흉막삼출, 양성 흉막삼출, 흉막 석회, 흉막 석회화, 광범위 흉막 비대, 원형 무기폐 및 기관지원성 암종을 포함한다. 이것은 석면-관련 질병 또는 질환을 위해 앞서 치료되었으나 충분히 반응성이 없었거나 비-반응성이었던 환자 뿐만 아니라 질병 또는 질환을 위해 앞서 치료되지 않았던 환자의 치료 방법을 또한 포함한다. 환자들은 불균일한 임상 소견 및 다양한 임상 결과를 갖기 때문에, 환자에게 주어진 치료는 그의 예후에 의존하여 변할 수도 있다. 숙련된 임상 의사라면, 부당한 실험 없이도 특정한 2차 약제 및 환자를 치료하기 위해 효과적으로 사용될 수 있는 유형의 물리적 요법을 쉽게 결정할 수 있을 것이다.

석면-관련 질병 또는 질환의 증상은 이에 한정되지 않지만 호흡곤란, 횡경막 폐색, 흉막의 방사선투과성 시트-유사 포위, 흉막 삼출, 흉막 비대, 흉부 크기 감소, 흉부 불쾌감, 흉통, 피로감, 열, 땀 및 체중 감소를 포함한다. 석면-관련 질병 또는 질환의 위험이 있는 환자의 예는, 이에 한정되지 않지만 작업장에서 석면에 노출된 환자 및 작업자의 옷에 배인 석면에 노출된 그들의 가족 구성원을 포함한다. 석면-관련 질병 또는 질환의 가족성 병력을 가진 환자가 예방 섭생법을 위해 바람직한 후보자이다.

4.4. 제약 제제

본 발명의 화합물의 투여는 전신적 또는 국소적일 수 있다. 많은 경우에서, 환자에게로의 투여는 본 발명의 화합물의 전신 방출을 가져온다 (즉, 혈류 안으로). 투여 방법은 장관 경로, 예컨대 경구, 협측, 설하 및 직장; 국소 투여, 예컨대 경피 및 진피내; 및 비경구 투여를 포함한다. 적절한 비경구 경로는 피하주사 바늘 또는 카테터를 통한 주사, 예를 들어 정맥내, 근육내, 피하, 진피내, 복강내, 동맥내, 심실내, 경막내 및 전방내 주사 및 비-주사 경로, 예컨대 질내 직장, 또는 비내 투여를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물 및 조성물을 경구 투여한다. 특정한 구현양태에서, 치료가 필요한 부위에 본 발명의 하나 이상의 화합물을 국소 투여하는 것이 바람직할 수도 있다. 이것은, 예를 들어 수술 동안의 국부 주입, 예를 들어 수술 후 상처 드레싱과 함께 국소 적용, 주사, 카테터, 좌약 또는 이식물에 의해 달성될 수도 있고, 상기 이식물은 실라스틱 (silastic) 막 또는 섬유와 같은 막을 포함하는 다공성, 비-다공성 또는 젤라틴 물질이다.

본 발명의 화합물은 전형적일 뿐만 아니라 비-표준 전달 체계를 통해, 예를 들어 리포솜, 미세입자, 미세캡슐, 캡슐 내로의 캡슐화를 통해 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 조성물은 소포, 특히 리포솜 내에서 전달될 수 있다 (Langer, 1990, Science 249:1527-1533; Treat 등, Liposome in Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp.353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, pp. 317-327; 상동 참조). 다른 예에서, 본 발명의 화합물 및 조성물을 조절 방출 체계로 전달할 수 있다. 하나의 구현양태에서, 펌프를 사용할 수도 있다 [Langer, 상동; Sefton, 1987, CRC Crit.Ref.Biomed.Eng. 14:201; Buchward 등, 1980, Surgery 88: 507 Saudek 등, 1989, N.Engl.J.Med. 321: 574] 참조. 다른 예에서, 중합체 물질을 사용할 수 있다 [Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.) CRC Press., Boca Raton, Florida (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, J.Macromol.Sci.Rev.Macromol.Chem. 23:61; Levy 등, 1985, Science 228: 190; During 등, 1989, Ann.Neurol. 25: 351; Howard 등, 1989, J.Neurosurg, 71: 105] 참조. 또 다른 예에서, 조절-방출 체계가 치료하고자 하는 표적 부위, 예를 들어 간에 근접하여 위치할 수 있고, 따라서 전신 복용량의 단지 일부만을 필요로 한다. 예를 들어 문헌 [Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 상동, Vol.2, pp. 115-138 (1984)]. 문헌 [Langer, 1990, Science 249: 1527-1533]에 의해 검토되어진 다른 조절-방출 체계를 사용할 수 있다.

조성물로서 투여될 때, 환자의 적절한 투여를 위한 형태를 제공하기 위하여, 본 발명의 화합물을 적절한 양의 제약상 허용 가능한 부형제 또는 담체와 제형한다. 용어 "제약상 허용가능한"은 연방 또는 주 정보의 관리기관에 의해 승인되거나, 또는 미국 약전 또는 환자, 더욱 특별하게는 인간에서 사용하기 위한 기타 일반적으로 인정된 약전에 기재됨을 의미한다. 용어 "매개제"는, 환자에게 투여하기 위해 본 발명의 화합물과 함께 제형되어지는 희석제, 보조제, 부형제 또는 담체를 가리킨다. 이러한 제약적 매개제는 액체, 예컨대 물 및 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 기원의 것을 포함한 오일, 예컨대 땅콩유, 대두유, 팜유, 참깨유 등일 수 있다. 제약적 매개제는 염수, 아라비아고무, 젤라틴, 전분 페이스트, 탈크, 케라틴, 콜로이드성

실리카, 우레아 등 일 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 증점제, 윤활제 및 착색제를 사용할 수 있다. 바람직하게는, 환자에게 투여될 때, 본 발명의 화합물 및 조성물 및 제약상 허용가능한 매개제, 부형제 또는 희석제는 무균성이다. 본 발명의 화합물을 정맥내 투여할 때, 물, 염용액 및 수성 텍스트로스와 글리세롤 용액과 같은 수성 매질이 바람직한 매개제이다.

화합물 및 조성물은 캡슐, 정제, 환제, 펠릿, 함당정제, 분말, 과립, 시럽, 엘릭시르, 용액, 현탁액, 에멀전, 좌약, 또는 그의 서방성 제제의 형태, 또는 환자에게 투여하기 위해 적절한 다른 형태를 취할 수 있다. 바람직한 구현양태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물을 일상적인 절차에 따라 투여하기 위하여 인간에게 경구 또는 정맥내 투여하기 위해 적합한 제약 조성물로서 제형화한다. 하나의 구현양태에서, 제약상 허용가능한 매개제는 경질 젤라틴 캡슐이다. 적절한 제약적 매개제 및 그의 제형 방법의 예는 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Alfonso R.Gennaro ed., Mack Publishing Co. Easton, PA., 제19판, 1995, Chapter 86, 87, 88, 91 및 92] (참고문헌으로 인용됨)에 기재되어 있다.

경구 전달을 위해 제형된 본 발명의 화합물 및 조성물은 바람직하게는 캡슐, 정제, 환제 또는 그의 압축된 제약적 형태이다. 또한, 정제 또는 환제 형태에서, 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시키기 위해 화합물 및 조성물을 코팅할 수도 있고, 이에 의해 장 기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공한다. 본 발명의 경구 투여 화합물 및 조성물을 위하여 삼투압적으로 활성인 유도 화합물을 둘러싼 선택적 투과성 막이 적절하다. 후자의 플랫폼에서, 캡슐을 둘러싼 환경으로부터의 유체는, 구멍을 통해 약제 또는 약제 조성물을 치환하기 위해 팽윤되는 유도 화합물에 의해 흡수된다. 이러한 전달 플랫폼은 즉시 방출 제형의 스파이크(spiked) 프로파일과 반대로 필수적으로 제로 차수 전달 프로파일을 제공할 수 있다. 글리세롤 모노스테아레이트 또는 글리세롤 스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 또한 사용될 수도 있다. 경구 조성물은 표준 매개제, 부형제 및 희석제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 소듐 사카린, 셀룰로스, 탄산마그네슘, 락토스, 텍스트로스, 슈크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아라비아고무, 규산칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리디논, 물, 시럽 및 메틸 셀룰로스를 포함할 수 있고, 제제는 추가로 윤활제, 예컨대 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 광물유, 습윤화제, 유화제 및 현탁화제, 보존제, 예컨대 메틸- 및 프로필히드록시벤조에이트를 포함할 수 있다. 이러한 매개제는 바람직하게는 제약 등급이다. 본 발명의 경구 투여된 화합물 및 조성물은 하나 이상의 감미제, 예컨대 프럭토스, 아스파탐 또는 사카린; 하나 이상의 향미제, 예컨대 페퍼민트, 윈터그린 오일 또는 체리향; 또는 제약상 기분좋은 제제를 제공하기 위한 하나 이상의 착색제를 임의로 포함할 수 있다.

특정한 질병 또는 상태의 치료를 위해 치료적으로 유효한 복용량 섭생법은 그의 성질 및 증증도에 의존하고, 개업의사의 판단에 따라 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다. 또한, 최적의 복용량을 확인하는 것을 돕기 위해 시험관내 또는 생체내 검사가 사용될 수 있다. 물론, 치료적으로 유효한 복용량을 구성하는 본 발명의 화합물의 양은 투여 경로에 의존된다. 일반적으로, 경구 투여를 위해 적절한 복용량 범위는 1일 당 체중 킬로그램당 본 발명의 화합물 약 0.001밀리그램 내지 약 20밀리그램이고, 바람직하게는 약 0.7밀리그램 내지 약 6밀리그램, 더욱 바람직하게는 약 1.5밀리그램 내지 약 4.5밀리그램이다. 바람직한 구현양태에서, 1일당 본 발명의 화합물 약 0.01mg 내지 약 1000mg, 더욱 바람직하게는 1일당 약 0.1mg 내지 약 300mg, 또는 약 1mg 내지 약 100mg을 1회 복용량 또는 다회 복용량으로 환자, 바람직하게는 인간에게 경구 투여한다. 여기에 기재된 복용량은 투여되어지는 전체량을 가리키고; 본 발명의 하나 이상의 화합물이 투여된다면, 바람직한 복용량은 투여되어지는 본 발명의 화합물의 총량에 상응한다. 경구 조성물은 바람직하게는 10중량% 내지 95중량%의 본 발명의 화합물을 함유한다. 바람직한 단위 경구 투여 형태는 환제, 정제 및 캡슐, 더욱 바람직하게는 캡슐을 포함한다. 전형적으로, 단위 투여 형태는 단위 투여량 당 약 0.01mg, 0.1mg, 1mg, 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 50mg, 100mg, 250mg 또는 500mg의 본 발명의 화합물, 바람직하게는 약 5mg 내지 약 200mg의 화합물을 함유한다.

다른 구현양태에서, 본 발명의 화합물 및 조성물을 비경구적으로 (예를 들어, 근육내, 수막내, 정맥내 및 동맥내 경로를 통해), 바람직하게는 정맥내 투여할 수 있다. 전형적으로, 정맥내 투여를 위한 본 발명의 화합물 및 조성물은 무균 비등장성 수성 매개제 중의 용액, 예컨대 물, 염수, 링거액 또는 텍스트로스 용액 중의 용액이다. 필요하다면, 조성물은 가용화제를 포함할 수도 있다. 정맥내 투여를 위한 조성물은 임의로 국소 마취제, 예컨대 주입 부위에서 통증을 완화시키기 위한 리그노카인을 포함할 수도 있다. 정맥내 투여를 위하여, 본 발명의 화합물 및 조성물을 밀봉된 용기, 예컨대 앰플 또는 향낭 내에 무균, 건조상태의 동결건조된 분말 또는 무수 농축물로서 공급할 수 있고, 용기는 활성 약제의 양을 표시한다. 이어서, 정맥내 투여에 앞서서 이러한 분말 또는 농축물을 적절한 수성 매질로 희석한다. 투여에 앞서서 희석을 위하여, 무균 수, 염용액 또는 기타 적절한 수성 매질의 앰플에 분말 또는 농축물을 제공할 수 있다. 또는, 조성물을 투여를 위해 준비된 예비-혼합 형태로 공급할 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 조성물이 정맥내 주입에 의해 투여된다면, 예를 들어 무균 제약적 등급 수, 염수 또는 기타 적절한 매질을 함유하는 주입 병에 이것을 분배할 수 있다.

코코아 버터, 변성 식물성 오일 및 기타 지방 기재와 같은 통상적인 담체로부터 제형된 좌약의 사용을 통하여 직장 투여를 수행할 수 있다. 공지된 제형을 사용하는 공지된 방법에 의해 좌약을 제형할 수 있다. 예를 들어 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Alfonso R.Gennaro ed., Mack Publishing Co. Easton, PA, 제19판, 1995, 1591-1597면 (여기에서 참고문헌으로 포함됨)] 참조.

국소 투여 형태를 제형하고 투여하기 위하여, 로션, 크림 및 연고와 같은 공지된 경피 및 진피내 전달 매질, 및 패치와 같은 경피 전달 장치를 사용할 수 있다 [Ghosh, T.K.; Pfister, W.R.; Yum, S.I. Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Interpharm Press, Inc. p.249-297 (참고문헌으로 인용됨)]. 예를 들어, 저장기 유형 패치 설계는 접착제로 코팅된 이면 필름, 및 본 발명의 화합물 또는 조성물을 포함하고 반투과성 막에 의해 피부로부터 분리되는 저장기 구획을 포함할 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 4,615,699호, 참고문헌으로 포함됨). 접착제 코팅된 이면 층은 저장기의 경계 둘레로 연장되어 피부와의 동심 밀봉부를 제공하고, 저장기를 피부에 인접하여 유지시킨다.

본 발명의 점막 투여 형태는, 이에 한정되지 않지만 안과 용액제, 분무제 및 에어로졸, 또는 당업자에게 공지된 기타 형태를 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 제18판, Mack Publishing, 미국 펜실바니아주 이스톤 (1990)] 및 [Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 제4판, Lea & Febiger, 필라델피아 (1985)] 참조. 구강 안에 점막 조직을 치료하기 위해 적절한 투여 형태는 구강세척액으로서 또는 경구 겔로서 제형될 수 있다. 하나의 구현양태에서, 에어로졸은 담체를 포함한다. 다른 구현양태에서, 에어로졸은 무 담체이다.

본 발명의 화합물을 흡입에 의해 폐에 직접적으로 투여할 수도 있다. 흡입에 의한 투여를 위하여, 본 발명의 화합물을 다수의 상이한 장치에 의하여 폐에 편리하게 전달할 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물을 폐에 직접적으로 전달하기 위하여, 적절한 저비점 분사제, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적절한 기체를 함유하는 캐니스터를 사용하는 계량 흡입기("MDI")를 사용할 수 있다. 3M 코포레이션, 아벤티스(Avnetis), 보링거 인글레하임(Boehringer Ingelheim), 포레스트 래보러토리즈(Forest Laboratories), 글락소-웰컴(Glaxo-Wellcome), 셰링 플로흐(Schering Plough) 및 벡투라(Vectura)와 같은 다수의 공급업자로부터 MDI 장치를 입수할 수 있다.

대안적으로, 본 발명의 화합물을 폐에 투여하기 위하여 건조 분말 흡입기(DPI) 장치를 사용할 수 있다 (예를 들어 [Raleigh 등, Proc.Amer.Assoc. Cancer Research Annual Meeting, 1999, 40, 397] (참고문헌으로 인용됨) 참조). DPI 장치는 전형적으로 용기 내에 다수의 건조 분말을 생성하는 기체의 폭발과 같은 메카니즘을 사용하고, 이것이 환자에 의해 흡입될 수 있다. DPI 장치가 당 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 피슨스(Fisons), 글락소-웰컴, 인헤일 서라퓨틱 시스템스 (Inhale Therapeutic systems), ML 래보러토리즈, 큐도스(Qdose) 및 벡투라를 포함한 다수의 판매업자로부터 구입될 수 있다. 인기있는 변형은 다수 투여 DPI("MDDPI") 시스템이고, 1회 이상의 치료적 투여량의 전달을 가능하게 한다. MDDPI 장치는 아스트라제네카(AstraZeneca), 글락소웰컴, IVAX, 셰링 플로흐, 스키페르마(SkyePharma) 및 벡투라(Vectura)와 같은 회사로부터 입수가능하다. 예를 들어, 이러한 시스템을 위한 락토스 또는 전분과 같은 적절한 분말 기재 및 화합물의 분말 혼합물을 함유하는 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위해 캡슐 및 젤라틴의 카트리지를 제형할 수 있다.

본 발명의 화합물을 폐에 전달하기 위해 사용될 수 있는 장치의 다른 유형은, 예를 들어 아라다임 코포레이션 (Aradigm Corporation)에 의해 공급된 액체 분무 장치이다. 폐에 직접적으로 흡입될 수 있는 액체 약물 제제를 에어로졸화하기 위하여 액체 분무 시스템은 극히 작은 노즐 구멍을 사용한다.

바람직한 구현양태에서, 본 발명의 화합물을 폐에 전달하기 위하여 분무기 장치가 사용된다. 분무기는 쉽게 흡입될 수 있는 미립자를 형성하기 위해 예를 들어 초음파 에너지를 사용함으로써 액체 약물 제제로부터 에어로졸을 생성한다 (예를 들어 [Verschoyle 등, British J Cancer, 1999, 80, Suppl 2, 96 (참고문헌으로 인용됨)] 참조). 분무기의 예는 셰필드/시스템릭 펄모너리 딜리버리 리미티드(Sheffield)/Systemic Pulmonary Delivery Ltd. (Armer 등, 미국 특허 5,954,047호; van der Linden 등, 미국 특허 5,950,619호; van der Linden 등, 미국 특허 5,970,974호 (여기에서 참고문헌으로 인용됨)), 아벤티스(Aventis) 및 바텔 펄모너리 서라퓨틱스(Batelle Pulmonary Therapeutics)에 의해 제공된 장치를 포함한다.

특히 바람직한 구현양태에서, 본 발명의 화합물을 폐에 전달하기 위하여 전기수력학적("EHD") 에어로졸 장치를 사용한다. EHD 에어로졸 장치는 액체 약물 용액 또는 현탁액을 에어로졸화하기 위하여 전기 에너지를 사용한다 (예를 들어, 문헌 [Noakes 등, 미국 특허 4,765,539호; Coffee, 미국 특허 4,962,885호; Coffee, PCT 출원, WO 94/12285; Coffee, PCT 출원 WO 94/14543; Coffee, PCT 출원, WO 95/26234; Coffee, PCT 출원 WO 95/26235, Coffee, PCT 출원, WO 95/32807] (이들은 참고문헌으로 인용됨) 참조). 본 발명의 화합물을 함유하는 제제의 전기화학적 성질은 EHD 에어로졸 장치로 폐에 약물을 전달할 때 최적화하기 위해 중요한 매개변수일 수도 있고, 이러한 최적화는 당업자에 의해 일상적으로 수행된다. EHD 에어로졸 장치는 기존의 폐 전달 기술에 비해 더욱 효율적으로 약물을 폐에 전달할 수도 있다. 폐내 전달의 다른 방법이 당업자에게 알려져 있고 본 발명의 범위 내에 있다.

분무기 및 액체 분무 장치 및 EHD 에어로졸 장치를 사용하기 위해 적절한 액체 약물 제제는 전형적으로 제약상 허용가능한 담체를 포함한다. 바람직하게는, 제약상 허용가능한 담체는 알콜, 물, 폴리에틸렌 글리콜 또는 퍼플루오로카본과 같은 액체이다. 임의로, 본 발명의 화합물의 용액 또는 현탁액의 에어로졸 성질을 변경하기 위하여 다른 물질을 첨가할 수도 있다. 바람직하게는, 이러한 물질은 알콜, 글리콜, 폴리글리콜 또는 지방산과 같은 액체이다. 에어로졸 장치에서 사용하기 위해 적절한 액체 약물 용액 또는 현탁액을 제형하는 다른 방법은 당 기술분야에 공지되어 있다 (예를 들어 Biesalski, 미국 특허 5,112,598호; Biesalski 5,556,611 참조, 이들은 여기에서 참고문헌으로 포함됨). 본 발명의 화합물은, 예를 들어 코코아 버터 또는 기타 글리세리드와 같은 통상적인 좌약 기재를 함유하는 좌약 또는 정체관장과 같은 직장 또는 질내 조성물로 제형될 수 있다.

앞서 기재된 제제에 추가로, 본 발명의 화합물은 저장(depot) 제제로서 제형될 수 있다. 이러한 장기 작용 제제는 이식 (예를 들어, 피하 또는 근육내)에 의해 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 화합물을 적절한 중합체 또는 소수성 물질 (예를 들어 허용가능한 오일 중의 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 부족한 가용성 유도체, 예를 들어 부족한 가용성 염으로서 제형할 수 있다.

대안적으로, 기타 제약학적 전달 체계를 사용할 수 있다. 리포솜 및 에멀전은 본 발명의 화합물을 전달하기 위해 사용될 수 있는 전달 매개체의 공지된 예이다. 더욱 높은 독성을 희생하긴 하지만, 특정한 유기 용매, 예컨대 디메틸술폭시드가 또한 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물을 조절 방출 체계로 전달할 수 있다. 하나의 구현양태에서, 펌프를 사용할 수 있다 [Sefton, CRC Crit. RefBiomed Eng., 1987, 14,201; Buchwald 등, Surgery, 1980, 88, 507; Saudek 등, N.Engl. J. Med. 1989, 321, 574]. 다른 구현양태에서, 중합체 물질이 사용될 수 있다 (Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 1983, 23, 61; Levy 등, Science 1985, 228, 190; During 등, Ann.Neurol., 1989, 25, 351; Howard 등, 1989, J.Neurosurg. 71, 105] 참조. 또 다른 구현양태에서, 조절-방출 체계를 본 발명의 화합물의 표적, 예를 들어 폐에 근접하여 위치시킬 수 있고, 따라서 전신 복용량의 단지 일부 만을 필요로 한다 (예를 들어 [Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 상동, vol.2, pp.115 (1984)]. 다른 조절-방출 체계가 사용될 수 있다 (예를 들어, Langer, Science, 1990, 249, 1527).

본 발명에 의해 포함되는 점막 투여 형태를 제공하기 위해 사용될 수 있는 적절한 부형제 (예, 담체 및 희석제) 및 기타 물질이 제약 기술분야의 숙련가에게 공지되어 있고, 주어진 제약 조성물 또는 투여 형태가 투여되어지는 특정한 부위 또는 방법에 의존된다. 이러한 사실을 염두에 두고, 전형적인 부형제는 이에 한정되지 않지만 물, 에탄올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 광물유 및 이들의 혼합물을 포함하고, 이들은 비독성이고 제약상 허용가능하다. 이러한 추가의 성분의 예는 당 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 제18판, Mack Publishing, 펜실바니아주 이스턴 (1990)] 참조.

하나 이상의 활성 성분의 전달을 개선하기 위하여 제약 조성물 또는 투여 형태의 pH, 또는 제약 조성물 또는 투여 형태가 적용되는 조직의 pH를 조절할 수 있다. 유사하게, 전달을 개선하기 위하여, 용매 담체의 극성, 그의 이온 강도, 또는 긴장성을 조절할 수 있다. 전달을 개선하기 위해 하나 이상의 활성 성분의 친수성 또는 친유성을 유리하게 변경시키기 위하여 스테아레이트와 같은 화합물을 제약 조성물 또는 투여 형태에 첨가할 수 있다. 이러한 측면에서, 제형을 위한 지질 매개체로서, 유화제 또는 계면활성제로서, 그리고 전달-증진 또는 침투-증진제로서 스테아레이트가 작용할 수 있다. 얻어지는 조성물의 성질을 더욱 조절하기 위하여, 활성 성분의 상이한 염 또는 용매화물(예, 수화물)을 사용할 수 있다.

본 발명은 또한 본 발명의 하나 이상의 화합물로 충전된 하나 이상의 용기를 포함하는 제약학적 팩 또는 키트를 제공한다. 임의로, 제약 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 관청에 의해 지시되는 형태의 통지문이 이러한 용기(들)에 결합될 수 있고, 이러한 통지문은 인간 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매 관청에 의한 승인을 반영한다. 하나의 구현양태에서, 키트는 본 발명의 하나 이상의 화합물을 함유한다. 다른 구현양태에서, 키트는 본 발명의 화합물 및 다른 생물학적 활성 약제를 포함한다.

본 발명의 화합물은 인간에서 사용하기에 앞서서 바람직한 치료 또는 예방 활성을 위해 바람직하게는 시험관내 및 생체내에서 분석된다. 예를 들어, 본 발명의 특정한 화합물 또는 본 발명의 화합물의 조합을 투여하는 것이 바람직한지의 여부를 결정하기 위하여 시험관내 분석을 사용할 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은 동물 모형 시스템을 사용하여 효과적이고 안전한 것으로 입증될 수도 있다. 당업자에게 다른 방법이 공지될 것이고 이는 본 발명의 범위 내에 있다.

4.5. 조합 요법

특정한 구현양태에서, 본 발명의 화합물을 하나 이상의 다른 치료제 또는 하나 이상의 본 발명의 다른 화합물 또는 양쪽 모두와 동시에 환자, 바람직하게는 인간에게 투여한다. "동시에"란, 다른 방식으로 투여되는 경우에 비해 증가되거나 상승된 장점을 제공하기 위해 본 발명의 화합물이 다른 약제와 함께 작용할 수 있는 시간 간격 내에서 연속적으로 본 발명의 화합물 및 기타 약제를 투여하는 것을 의미한다. 예를 들어, 각각의 성분을 동일 시점에서 또는 상이한 시점에서 임의의 순서로 연속적으로 투여할 수도 있다; 그러나, 동시에 투여되지 않는다면, 바람직한 치료 효과를 제공하기 위해 이들을 충분히 밀접한 시간에 투여해야 한다. 바람직하게는, 모든 성분들을 동일 시점에서 투여하고, 동일 시점에 투여하지 않는다면, 바람직하게는 이들을 모두 서로로부터 약 6 내지 약 12시간 떨어져 투여한다.

다른 치료제와 조합하여 사용될 때, 본 발명의 화합물 및 치료제가 추가적으로 또는 더욱 바람직하게는 상승적으로 작용할 수 있다. 하나의 구현양태에서, 본 발명의 화합물 또는 조성물을 동일한 제약 조성물 중에서 다른 치료제와 동시에 투여한다. 다른 구현양태에서, 본 발명의 화합물 또는 조성물을 별도의 제약 조성물 중에서 다른 치료제와 동시에 투여한다. 다른 구현양태에서, 본 발명의 화합물 또는 조성물을 다른 치료제의 투여 전에 또는 그에 이어서 투여한다. 치료를 위해 본 발명의 화합물 및 조성물이 유용하게 사용되는 다수의 질병은 만성 질병이기 때문에, 하나의 구현양태에서 조합 요법은, 특정한 약물과 조합된 독성을 최소화하기 위하여, 본 발명의 화합물 또는 조성물 및 다른 치료제를 포함한 제약 조성물을 투여하는 것 사이에서 번갈아 투여하는 것을 포함한다. 특정한 구현양태에서, 본 발명의 조성물이 이에 한정되지 않지만 독성을 포함한 부작용을 잠재적으로 일으킬 수 있는 다른 치료제와 동시에 투여될 때, 부작용이 유발되는 역치 미만에 속하는 복용량으로 치료제를 투여하는 것이 유리할 수 있다. 추가의 치료제는, 이에 한정되지 않지만, 조절 생육 인자, 시토키인, 항암제, 항생물질, 면역억제제, 스테로이드, 항히스타민, 류코트리엔 억제제 및 여기에 언급된 기타 치료제를 포함한다.

바람직한 추가의 치료제는, 이에 한정되지 않지만 레미케이드(Remicade)TM, 도세탁셀, 셀레코시브(Celecoxib)TM, 멜팔란, 텍사메타손, 스테로이드, 겐시타빈, 시스플라틴, 테모졸로미드, 에토포시드, 시클로포스파미드, 테모다르, 카르보플라틴, 프로카르바진, 글리아텔, 타목시펜, 토포테칸, 메토티렉세이트, 아리사^(R), 탁솔^(R), 탁소테레, 플루오로우라실, 류코보린, 이리노테칸, 젤로다, CPT-11, 인터페론 알파, 폐길레이트화 인터페론 알파, 카페시타빈, 시스플라틴, 티오테과, 플루다라빈, 카르보플라틴, 리포좀 다우노루비신, 시타라빈, 독세탁셀, 파실리탁셀, 빈블라스틴, IL-2, GM-CSF, 다카르바진, 비노렐빈, 졸레드론산, 팔미트로네이트, 비아신, 부술판, 프레드니손, 비스포스포네이트, 삼산화비소, PEG INTRON-A, 독실, 빈크리스틴, 데카드론, 독소루비신, 파클리탁셀, 간시클로비르, 아드리아마이신, 에스트라머스틴, 엠시트, 숄린덱 및 에토포시드를 포함한다.

본 발명은 생체내에서 이들이 기재로 하는 단백질의 약리학적 활성의 적어도 일부를 나타내는 천연 발생 단백질의 변이체 및 유도체 (예, 변형된 형태)를 포함한다. 변이체의 예는, 이에 한정되지 않지만, 단백질의 자연 발생 형태에서 상응하는 잔기와 상이한 하나 이상의 아미노산 잔기를 가진 단백질을 포함한다. 또한, 용어 "변이체"에 의해, 자연 발생 형태(예, 비글리코실화 형태)로 보통 존재하는 탄수화물 잔기가 부족한 단백질이 포함된다. 유도체의 예는, 이에 한정되지 않지만 폐길레이트화 유도체 및 융합 단백질, 예컨대 IgG1 또는 IgG3을 단백질 또는 주요 단백질의 활성 부위에 융합함으로써 형성된 단백질을 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Penichet, M.L. 및 Morrisons, S.L., J.Immunol.Methods 248: 91-101 (2001)] 참조.

G-CSF의 재조합 및 변이 형태는 미국 특허 4,810,643; 4,999,291; 5,528,823 및 5,580,755 (이들 모두는 참고문헌으로 포함된다)에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. GM-CSF의 재조합 및 변이 형태는 미국 특허 5,391,485; 5,393,870 및 5,229,496호 (이들 모두는 참고문헌으로 포함된다)에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 사실상, G-CSF 및 GM-CSF의 재조합 형태는 특정한 화학요법과 연관된 증상의 치료를 위해 미국에서 현재 시판되고 있다. 필그라스티프로 공지된 G-CSF의 재조합 형태는 상표명 뉴포겐(NEUPOGEN)^(R)으로 미국에서 시판되고 있으며, 유열 호중성백혈구감소증에 의해 증명되는 바와 같이, 열이 있는 중증 호중성백혈구감소증의 심각한 발생과 연관된 골수억제 항암 약물을 받은 비골수성 악성종양을 가진 환자에서 감염의 발생을 저하시키는 것으로 나타난다. 문헌 [Physicians' Desk Reference, 587-592 (제 56판, 2002)]. 사그라모스티프로 공지된 GM-CSF의 재조합 형태는 상표명 류킨(LEUKINE)^(R)으로 미국에서 시판된다. 호중구 회수 시간을 단축하기 위해 급성 골수백혈병(AML)을 가진 더욱 노년의 성인 환자에서 유도 화학요법 후에 사용하기 위해 류킨^(R)이 필요하다. 문헌 [Physician's Desk Reference, 1755-1760 (제 56판, 2002)]. 에포에틴 알파로 공지된 EPO의 재조합 형태가 상표명 에포젠^(R)으로 미국에서 시판된다. 수임 적혈구 전구체 세포의 분할 및 성숙을 자극함으로써 적혈구 생성을 자극하기 위해 에포젠^(R)이 사용된다. 문헌 [Physicians' Desk Reference, 582-587 (제 56판, 2002)] 참조.

G-CSF, GM-CSF 및 EPO와 같은 성장-인자 또는 시토카인이 백신의 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, G-CSF 및 GM-CSF와 같은 시토카인을 분비하거나 분비를 유발하는 백신이 본 발명의 방법, 제약 조성물 및 키트에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Emens, L.A. 등, Curr. Opin. Mol. Ther. 3(1): 77-84 (2001)] 참조.

본 발명의 방법, 투여 섭생법, 각테일, 제약 조성물 및 투여 형태 및 키트를 포함하여, 본 발명의 다양한 구현양태에서 사용될 수 있는 항암제의 예는, 이에 한정되지 않지만, 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 히드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스류킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나제; 아스펠린; 아자시타딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조데파; 비칼루타미드; 비스안트렌 히드로클로라이드; 비스나피드 디메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신 설페이트; 브레퀴나르 소듐; 브로피리민; 부숄판; 각티노마이신; 칼루스테론; 카라세미드; 카르베티머; 카르보플라틴; 카르머스틴; 카르비신 히드로클로라이드; 카르젤레신; 세데핑골; 셀레코시브; 클로람부실; 시클레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 시클로포스파미드; 시타라빈; 다카르바진; 닥티노마이신; 다우노루비신 히드로클로라이드; 데시타빈; 텍소라마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지퀴온; 다카르바진; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 히드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 히드로클로라이드; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 히드로클로라이드; 에르볼로졸; 에스루비신 히드로클로라이드; 에스트라머스틴; 에스트라머스틴 포스페이트 소듐; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 히드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티니드; 플록스리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리이션 소듐; 겐시타빈; 겐시타빈 히드로클로라이드; 히드록시우레아; 이다루비신 히드로클로라이드; 이포스파미드; 일모포신; 인터류킨 II (재조합 인터류킨 II 또는 rIL2 포함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1a; 인터페론 감마-1b; 이프로플라틴; 이리노테칸; 이리노테칸 히드로클로라이드; 란레오티드 아세테이트; 레트로졸; 류프롤리드 아세테이트; 리아로졸 히드로클로라이드; 로메트렉솔 소듐; 로머스틴; 로죽산트론 히드로클로라이드; 마조프로콜; 마이탄신; 메크롤레타민 히드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가렐; 메르캅토프린; 메토트렉세이트; 메토트렉세이트 소듐; 메토프린; 메투레데파; 미틴도미드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스페르; 미토테인; 미톡산트론 히드로클로라이드; 미코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시스란; 파클리탁셀; 페가스파르가스; 펠리오마이신; 펜타머스틴; 페플로마이신 설페이트; 피포스파미드; 피포브로만; 피포술판; 피록산트론 히드로클로라이드; 폴리카마이신; 플로메스테인; 포르피머 소듐; 포르피로마이신; 프레드니머스틴; 프로카르바진 히드로클로라이드; 푸로마이신; 푸로마이신 히드로클로라이드; 피라조푸린; 리보프린; 사핑골; 사핑골 히드로클로라이드; 세머스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 소듐; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 히드로클로라이드; 스피로머스틴; 스피로플라틴; 스트렙토그린; 스트렙토조신; 솔로페누르; 탈리조마이신; 테코갈란 소듐; 탁소테레; 테가푸르; 텔록산트론 히드로클로라이드; 테모포르핀; 테니포시드; 테록시론; 테스토라톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트리프로렐린; 투블로졸 히드로클로라이드; 우라실 머스타드; 우레데파; 바프레오티드; 베타포르핀; 빈블라스틴 술페이트; 빈크리스틴 설페이트; 빈데신; 빈데신 설페이트; 비네피딘 설페이트; 빈글리시네이트 설페이트; 빈류로신 설페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 설페이트; 빈졸리딘 설페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 및 조루비신 히드로클로라이드를 포함한다. 다른 항암 약물은, 이에 한정되지 않지만 20-에피-1,25 디히드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실플벤; 아데시페놀; 아도젤레신; 알데스류킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바머스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노레블린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐리드; 아나스트로졸; 안드로그라폴리드; 혈관신생 억제제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 항-배방화 (anti-dorsalizing) 형태형성 단백질-1; 항안드로젠, 전립선 암종; 항에스트로젠; 항네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 아피디콜린 글리시네이트; 세포자멸사 유전자 조절제; 자멸자멸사 조절제; 아푸린산; 아라-CDP-DL-PTBA; 아르기닌 데아미나제; 아슬라크린; 아타메스테인; 아트리머스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티오신; 베카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포린; 베타 락탐 유도체; 베타-알레틴; 베타클라마이신 B; 베타롤린산; bFGF 억제제; 비칼루타미드; 비산트렌; 비사지리디닐스피린; 비스나피드; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도티테인; 부티오닌 술포시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄프토테신 유도체; 카나리폭스 II-2; 카페시타빈; 카르복사미드-아미노-트리아졸; 카르복시아미도트리아졸; 연골-유래 억제제; 카르젤레신; 카제인 키나아제 억제제 (ICOS); 카스타노스퍼민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로르핀; 클로로퀴놀살린 술포아미드; 시카프로스트; 시스-포르피린; 클래드리빈; 클로미펜 유사체; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤브레타스타틴 A4; 콤브레타스타틴 유사체; 코나게닌; 크램베시딘 816; 크리스나톨; 크립토포신8; 크립토포신 A 유도체; 쿠라신 A; 시클로헨탄트라퀴논; 시클로플라탐; 사이페마이신; 사이타라빈 옥스포세이트; 세포용해 인자; 사이토스타틴; 다클리시맵; 데시타빈; 데히드로디렘닌 B; 데스로렐린; 텍사메타손; 텍시포스파미드; 텍스라죽산; 텍스버라파밀; 디아지퀴온; 디렘닌 B; 디에틸노르스피린; 디히드로-5-아자시타딘; 디히드로탁솔; 디옥사마이신; 디페닐 스피로머스틴; 도세탁셀; 도코사놀; 돌라세트론; 독시플루리딘; 독소루비신; 드롤록시펜; 드로나비놀; 듀오카르마이신 SA; 에브셀렌; 에코머스틴; 에델포신; 에드레콜로맵; 에플로르니틴; 엘레멘; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테리드; 에스트라머스

틴 유사체; 에스트로겐 작용제; 에스트로겐 길항제; 에타니다졸; 에토포시드 포스페이트; 액세메스테인; 파드로졸; 파라자빈; 펜레티나이드; 필그라스티م; 피나스테리드; 플라보피리돌; 플레젤라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노르니신 히드로클로라이드; 포르페니멕스; 포르메스테인; 포스트리에신; 포테머스틴; 가돌리늄 텍사피린; 갈륨 니트레이트; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 겔라티나제 억제제; 겐시타빈; 글루타티온 억제제; 헵솔팜; 헤레글린; 헥사메틸렌 비스아세타미드; 하이퍼리신; 이반드론산; 이다루비신; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이미퀴모드; 면역자극제 펩티드; 인슐린-유사 성장인자-1 수용체 억제제; 인터페론 작용제; 인터페론; 인터류킨; 이오벤구안; 요오도독소루비신; 이포미놀, 4-; 이로플라트; 이르소글라딘; 이소벤가졸; 이소호모할리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀리드; 카할랄리드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레오티드; 레이나마이신; 레노그라스티م; 렌티난 설페이트; 렙톨스타틴; 레트로졸; 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파 인터페론; 류프롤리드+ 에스트로겐+ 프로게스테론; 류프로렐린; 레바미졸; 리아로졸; 선형 폴리아민 유사체; 친유성 이당류 펩티드; 친유성 백금 화합물; 리소클린아미드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트랙솔; 로니다민; 로속산트론; 록소리빈; 루르토테칸; 루테튬 텍사피린; 리소필린; 용균 펩티드; 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스타트; 마소프로콜; 마스핀; 마트릴리신 억제제; 기질 메탈로프로테이나제 억제제; 메노가렐; 메르바론; 메테렐린; 메티오니나제; 메토클로프라미드; MIF 억제제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스탐; 미토구아존; 미토락톨; 미토마이신 유사체; 미토나피드; 미토톡신 섬유모세포 성장 인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스탐; 에르비투스, 인간 용모막 고나도트로핀; 모피다몰; 머스타드 항암제; 마이카퍼옥시드 B; 마이코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디달린; N-치환 벤즈아미드; 나파렐린; 나그레스탐; 날록손+ 펜타조신; 나파빈; 나프테르핀; 나르토그라스티م; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 닐루타미드; 니사마이신; 질산 산화물 조정제; 니트록시드 산화방지제; 니트룰린; O⁶-벤질구아닌; 옥트레오티드; 옥키세논; 올리고뉴클레오티드; 온아프리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 경구 시토카인 유도제; 오르마플라틴; 오사테론; 옥살리플라틴; 옥사우노마이신; 파클리탁셀; 파클리탁셀 유사체; 파클리탁셀 유도제; 팔라우아민; 팔미토일리족신; 파미드론산; 파낙시트리올; 파노미펜; 파라박틴; 파젤립틴; 폐가스파르가제; 펠데신; 펜토산 폴리설페이트 소듐; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 퍼포스파미드; 페릴릴 알콜; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타제 억제제; 피시바닐; 필로카르핀 히드로클로라이드; 피라루비신; 피리트렉시드; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노겐 활성화제 억제제; 백금 착물; 백금 화합물; 백금-트리아민 착물; 포르피머 소듐; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글란딘 J2; 프로테아좀 억제제; 단백질 A-기재 면역 조정제; 단백질 키나아제 C 억제제; 단백질 키나아제 C 억제제, 마이크로알갈; 단백질 티로신 포스파타제 억제제; 퓨린 뉴클레오시드 포스포릴라제 억제제; 푸르퓨린; 피라졸로아크리딘; 피리독실화 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 접합체; raf 길항제; 랄티트렉시드; 라모세트론; 라스 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제; 라스 억제제; 라스-GAP 억제제; 래텔리프틴 데메틸레이티드; 레늄 Re 186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; RII 레티아미드; 로히투킨; 로머티드; 로퀴니멕스; 루비기논 B1; 루복실; 사핑골; 사인토펜; SarCNU; 사르코피톨 A; 사르그라모스탐; Sdi 1 미메틱스; 세머스틴; 세네센스 유래 억제제 1; 센스 올리고뉴클레오티드; 시그널 전달 억제제; 시조피란; 소브족산; 소듐 보로카프테이트; 소듐 페닐아세테이트; 솔베롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소너민; 스파포신산; 스피카마이신 D; 스피로머스틴; 스플레노펜틴; 스폰기스타틴 1; 스퀴알라민; 스티피아미드; 스트로멜리신 억제제; 술피노신; 초활성 혈관활성 펩티드 길항제; 수라디스타; 수라민; 스와인소닌; 탈리머스틴; 타목시펜 메티오디드; 타우로머스틴; 타자로텐; 테코갈란 소듐; 테가푸르; 텔루라필리움; 텔로머라제 억제제; 테모포르핀; 테니포시드; 테트라클로로데카옥시드; 테트라조민; 탈리브라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 모방체; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 작용제; 티모트리난; 갑상샘 자극 호르몬; 주식 에틸 에티오피린; 티라과자민; 티타노센 이클로라이드; 토프센틴; 토레미펜; 번역 억제제; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리시리빈; 트리메트렉세이트; 트리프로렐린; 트로피세트론; 투로스테리드; 티로신 키나아제 억제제; 티르포스틴; UBC 억제제; 유베니멕스; 비교생식굴-유래 성장 억제 인자; 유로키나제 수용체 길항제; 바프레오티드; 바리올린 B; 벨라레졸; 베라민; 베르딘; 베테포르핀; 비노렐빈; 빈잘린; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코르브; 및 지노스타틴 자극인자를 포함한다.

본 발명의 하나의 구현양태에서, 질병을 직접적으로 치료할 뿐만 아니라 다른 화학요법제의 복용량 또는 독성을 감소시키기 위하여 본 발명의 화합물을 사용할 수 있다. 예를 들어, 국소이성화효소 억제제, 예컨대 이리노테칸과 연관된 위장관 독성을 감소시키기 위해 본 발명의 화합물을 투여할 수 있다.

4.6. 생물학적 분석

이에 한정되지 않지만, 효소 면역분석, 방사능면역요법, 면역전기영동 및 친화성 표지화를 포함한 당 기술분야에 공지된 방법을 사용하여, PDE4 및/또는 TNF- α 억제 활성을 가진 화합물을 분석할 수 있다. 사용될 수 있는 추가의 분석은 LPS-유도 TNF 및 PDE4 효소 분석 및 국제 특허 공개번호 WO01/90076 A1, WO01/34606A1 (이들은 각각 그 전체내용이 여기에서 참고문헌으로 인용된다)에 제시된 방법을 포함한다.

정상 기증자로부터의 PBMC는 피콜-하이파크 밀도 원심분리에 의해 획득된다. 10% AB+ 혈청, 2mM L-글루타민, 100U/ml 페니실린 및 100mg/mL 스트렙토마이신이 보충된 RPMI에서 세포를 배양한다.

시험 화합물을 디메틸설폭시드(시그마 케미칼)에 용해시키고, 보충된 RPMI에서 추가의 희석을 수행한다. PBMC 현탁액 중에서 약물의 존재 또는 부재 하에 최종 디메틸설폭시드 농도는 0.25중량%이다. 시험 화합물을 50mg/mL에서 시작하여 하프-로그 희석으로 분석한다. 시험 화합물을 LPS의 첨가 전 1시간에 96웰 플레이트에서 PBMC (10⁶ 세포/mL)에 첨가한다.

살모넬라 미네소타 R595 (캘리포니아주 캠프벨 리스트 바이올로지칼 랩스)로부터의 LPS의 1mg/mL로 처리함으로써 시험 화합물의 존재 또는 부재하에서 PBMC (10⁶ 세포/mL)를 자극시켰다. 이어서, 세포를 37°C에서 18 내지 20시간동안 배양하였다. 상층액을 모으고, TNFα 수준을 위해 즉시 분석하거나 분석 시까지 -70°C에서 (4일 이하 동안) 동결시킨 채로 유지하였다.

상층액에서 TNFα의 농도를 인간 TNFα ELISA 키트(미국 메사추세츠주 보스톤 엔도젠)에 의해 제조업자의 지시에 따라 결정한다.

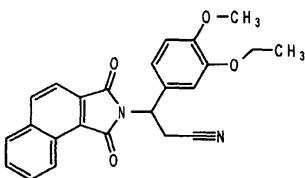
통상적인 모델에서 포스포디에스테라제를 결정할 수 있다. 예를 들어, 힐 및 미트첼(Hill and Mitchell)의 방법을 사용하여, 인간 전단핵구 세포 주의 U937 세포를 1×10⁶ 세포/mL로 생육시키고 원심분리에 의해 수집하였다. 1×10⁹ 세포의 세포 펠렛을 포스페이트 완충 염수에서 세척한 다음, 후 정제를 위해 -70°C에서 동결하거나, 또는 냉 균질화 완충액(20mM 트리스-HCl, pH 7.1, 3mM 2-메르캅토에탄올, 1mM 염화마그네슘, 0.1mM 에틸렌 글리콜-비스-(β-아미노에틸 에테르)-N,N,N',N'-테트라아세트산(EGTA), 1 μM 페닐-메틸설포닐 플루오라이드(PMSF) 및 1μg/ml 류펩틴)에서 즉시 용균시켰다. 세포를 다운스 균질화기에서 20회 균질화하고, 세포질 분획을 함유하는 상층액을 원심분리에 의해 수득하였다. 이어서, 균질화 완충액에서 평형화된 세파크릴 S-200 컬럼 위에 상층액을 부하하였다. 포스포디에스테라제를 약 0.5mL/분의 속도로 균질화 완충액에서 용출시키고, 포스포디에스테라제 활성 +/- 폴리프람에 대해 분획을 분석하였다. 포스포디에스테라제 활성(폴리프람 감수성)을 함유하는 분획을 모으고, 이후 사용을 위해 등분하였다.

다양한 농도의 시험 화합물, 50mM 트리스-HCl, pH 7.5, 5mM 염화마그네슘 및 1%가 ³H cAMP인 1μM cAMP의 총 부피에서 포스포디에스테라제 분석을 수행하였다. 30°C에서 30분동안 반응을 배양하고 2분동안 비등에 의해 종료시켰다. 반응이 선형 범위 내에 있고 전체 기질의 15% 미만으로 소모되도록, 이 실험을 위해 사용된 추출물을 함유하는 포스포디에스테라제 IV의 양을 미리 결정하였다. 반응 종료 후에, 샘플을 4°C로 냉각시킨 다음 10μl 10mg/mL 뱀독으로 30°C에서 15분동안 처리하였다. 4급 암모늄 이온 교환 수지(AG1-X8, 바이오래드)의 200μl를 15분동안 첨가함으로써 사용되지 않은 기질을 제거한다. 이어서, 샘플을 3000rpm에서 5분동안 회전시키고, 계수를 위해 50μl의 수성상을 취하였다. 각각의 데이터 포인트를 중복하여 수행하고, 대조군 퍼센트로서 활성을 표현하였다. 이어서, 최소 3개의 독립적 실험의 투여량 반응 곡선으로부터 화합물의 IC₅₀ 값을 결정하였다.

하기 실시예는 예증을 위해 제공되며, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

5. 실시예

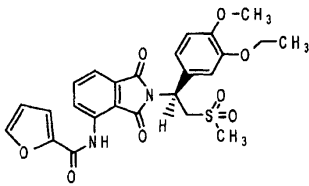
5.1 실시예 1. 3-(1,3-디옥소벤조[e]이소인돌린-2-일)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로판니트릴



아세트산 (10mL) 중의 나프토[1,2-c]푸란-1,3-디온 (440mg, 2.2mmol) 및 3-아미노-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-프로피오니트릴 (490mg, 2.2mmol)의 용액을 밤새 가열 환류하였다. 용매를 진공하에 제거하여 고체를 수득하고, 이것을 크로마토그래피 (실리카겔, CH₂Cl₂)로 정제하여, 3-(1,3-디옥소벤조[e]이소인돌린-2-일)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로판니트릴을 황색 고체로서 수득하였다 (430mg, 48% 수율): mp 163.0-165.0°C;

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.46 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, CH_3), 3.34 (dd, $J=7, 17\text{Hz}$, 1H, CHH), 3.80-3.92 (m, 1H, CHH), 3.84 (s, 3H, CH_3), 4.10 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H, CH_2), 5.67 (dd, $J=7, 10.1\text{ Hz}$, 1H, NCH), 6.82-6.86 (m, 1H, Ar), 7.11-7.13 (m, 2H, Ar), 7.61-7.74 (m, 2H, Ar), 7.81 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H, Ar), 7.92 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H, Ar), 8.14 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H, Ar), 8.87 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H, Ar); $^{13}\text{C NMR (CDCl}_3)$ δ 14.66, 21.22, 50.97, 55.91, 64.48, 111.43, 112.19, 117.00, 118.46, 120.03, 124.79, 126.79, 127.96, 128.73, 128.94, 129.24, 129.66, 130.78, 135.37, 136.68, 148.56, 149.72, 168.37, 168.92. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 분석 계산치: C 71.99; H 5.03; N 7.00. 실측치: C 71.81; H 5.04; N 7.00.

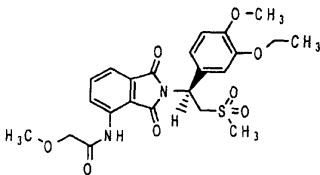
5.2. 실시예 2. (1S)-푸란-2-카르복실산 {2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-아미드



THF(5ml) 중의 (1S)-7-아미노-2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-2,3-디히드로-이소인돌-1-온 (0.85g, 2.0mmol) 및 2-푸로일 클로라이드 (0.40ml, 4.1mmol)의 용액을 17시간동안 가열 환류시켰다. 혼합물에 메탄올 (4mL)을 첨가하였다. 용매를 진공하에 제거하여 고체를 수득하고, 이것을 크로마토그래피 (실리카겔, EtOAc/헥산)으로 정제하여, 고체로서 (1S)-푸란-2-카르복실산 {2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-아미드를 수득하였다 (380mg, 37% 수율): mp 184-186°C:

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.45 (t, $J=7\text{ Hz}$, 3H, CH_3), 2.86 (s, 3H, CH_3), 3.76-3.80 (m, 1H, CHH), 3.83 (s, 3H, CH_3), 4.10 (q, $J=7\text{ Hz}$, 2H, CH_2), 4.56 (dd, $J=10, 14\text{ Hz}$, 1H, CHH), 5.90 (dd, $J=5, 10\text{ Hz}$, 1H, NCH), 6.57-6.58 (m, 1H, Ar), 6.81-6.84 (m, 1H, Ar), 7.10-7.13 (m, 2H, Ar), 7.27-7.28 (m, 1H, Ar), 7.47-7.50 (m, 1H, Ar), 7.63-7.69 (m, 2H, Ar), 8.84 (d, $J=9\text{ Hz}$, 1H, Ar), 10.39 (s, 1H, NH); $^{13}\text{C NMR (CDCl}_3)$ δ 14.70, 41.65, 48.74, 54.68, 55.95, 60.37, 64.55, 111.51, 112.51, 112.75, 115.76, 116.47, 118.42, 120.42, 125.03, 129.34, 131.26, 136.15, 137.25, 145.40, 147.05, 148.63, 149.75, 156.49, 167.51, 169.39. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8$ 에 대한 분석 계산치: C 58.59; H 4.72; N 5.47. 실측치: C 58.34; H 4.86; N 5.38.

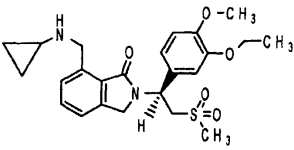
5.3. 실시예 3. (1S)-N-{2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-2-메톡시아세트아미드



THF (6mL) 중의 (1S)-7-아미노-2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-2,3-디히드로-이소인돌-1-온 (0.5g, 1.2mmol) 및 2-메톡시아세트 클로라이드 (0.3mL, 3.2mmol)의 용액을 17시간동안 가열 환류하였다. 혼합물에 메탄올(5mL)을 첨가하였다. 용매를 진공하에 제거하여 고체를 수득하고, 이것을 조제 HPLC로 정제하여 (1S)-N-{2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-2-메톡시아세트아미드를 희백색 고체(180mg, 32% 수율)로 수득하였다: mp 151-153°C:

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.47 (t, *J*=7 Hz, 3H, CH₃), 2.84 (s, 3H, CH₃), 3.56 (s, 3H, CH₃), 3.77 (dd, *J*=5, 14 Hz, 1H, CHH), 3.85 (s, 3H, CH₃), 4.08 (s, 2H, CH₂), 4.12 (q, *J*=7 Hz, 2H, CH₂), 4.53 (dd, *J*=10, 15 Hz, 1H, CHH), 5.87 (dd, *J*=5, 10 Hz, 1H, NCH), 6.81-6.82 (m, 1H, Ar), 7.10-7.13 (m, 2H, Ar), 7.51 (d, *J*=7 Hz, 1H, Ar), 7.67 (t, *J*=8 Hz, 1H, Ar), 8.81 (d, *J*=8 Hz, 1H, Ar), 10.42 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14.69, 41.59, 48.80, 54.81, 55.96, 59.74, 64.55, 72.18, 111.49, 112.53, 116.06, 118.59, 120.49, 125.09, 129.39, 131.33, 136.02, 136.59, 148.62, 149.77, 167.57, 168.89, 169.16. C₂₃H₂₆N₂O₈S 에 대한 분석 계산치 : C 56.32; H 5.34, N 5.71. 실측치: C 56.23; H 5.30; N 5.56.

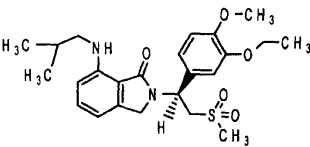
5.4. 실시예 4. (1S)-7-(시클로프로필메틸-아미노)-2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-2,3-디히드로-이소인돌-1-온



1,2-디클로로에탄(20mL) 중의 7-아미노-2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-2,3-디히드로-이소인돌-1-온(1.8g, 4.5mmol), 시클로프로판 카르복스알데히드(0.47mL, 6.3mmol) 및 아세트산 (1.6mL, 28mmol)의 용액에 트리아세톡시붕소수화나트륨 (1.4g, 6.7mmol)을 실온에서 첨가하였다. 1.5시간 후에, 혼합물을 염화메틸렌(50mL) 및 물(20mL)로 추출하였다. 유기 층을 탄산수소나트륨 (포화 25mL) 및 염수(25mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 황색 오일을 수득하였으며, 이것을 조제 HPLC에 의해 정제하여 (1S)-7-(시클로프로필메틸-아미노)-2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-2,3-디히드로-이소인돌-1-온을 백색 고체(1.6g, 79% 수율)로서 수득하였다. mp 147-149°C;

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.25-0.31 (m, 2H, CH₂), 0.55-0.62 (m, 2H, CH₂), 1.09-1.20 (m, 1H, CH), 1.45 (t, *J*=7 Hz, 3H, CH₃), 2.93 (s, 3H, CH₃), 3.03-3.08 (m, 2H, CH₂), 3.67 (dd, *J*=5, 15 Hz, 1H, CHH), 3.85 (s, 3H, CH₃), 4.08 (q, *J*=7 Hz, 2H, CH₂), 4.18 (d, *J*=17 Hz, 1H, CHH), 4.29 (dd, *J*=10, 15 Hz, 1H, CHH), 4.34 (d, *J*=17 Hz, 1H, CHH), 5.62 (dd, *J*=5, 10 Hz, 1H, NCH), 6.47-6.55 (m, 2H, Ar), 6.69 (t, *J*=5 Hz, 1H, NH), 6.83 (d, *J*=8 Hz, 1H, Ar), 6.91-6.95 (m, 2H, Ar), 7.21-7.30 (m, 1H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 3.57, 10.63, 14.71, 41.42, 47.52, 48.09, 52.04, 55.98, 56.39, 64.60, 108.35, 109.21, 111.48, 112.32, 113.77, 119.37, 130.45, 133.64, 142.78, 147.50, 148.79, 149.54, 171.16. C₂₄H₃₀N₂O₅S 에 대한 분석 계산치 : C 62.86; H 6.59; N 6.11. 실측치: C 62.77; H 6.62; N 6.13.

5.5. 실시예 5. (1S)-2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-7-이소부틸아미노-2,3-디히드로-이소인돌-1-온

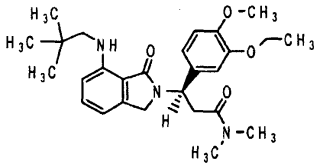


1,2-디클로로에탄(10mL) 중의 (1S)-7-아미노-2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-2,3-디히드로-이소인돌-1-온 (0.5g, 1.2mmol), 2-메틸-프로피온알데히드 (0.13mL, 1.4mmol) 및 아세트산 (0.44ml, 7.65mmol)의 용액에 트리아세톡시붕소수화나트륨(0.52g, 2.5mmol)을 실온에서 첨가하였다. 1.5시간 후에, 혼합물을 염화메틸렌(50mL) 및 물(20mL)로 추출하였다. 유기 층을 탄산수소나트륨 (포화 25mL) 및 염수(25mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매의 제거는 황색 오일을 제공하였으며, 이것을 조제 HPLC에 의해 정제하여 (1S)-2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-7-이소부틸아미노-2,3-디히드로-이소인돌-1-온을 백색 고체 (0.27g, 47% 수율)로서 수득하였다. mp 122-124°C;

¹H NMR (CDCl₃)

δ 0.99 (d, J=7 Hz, 6H, 2 CH₃), 1.43 (t, J=7 Hz, 3H, CH₃), 1.89-1.99 (m, 1H, CH),
2.91 (s, 3H, CH₃), 3.00 (t, J=6 Hz, 2H, CH₂), 3.66 (dd, J=5, 15 Hz, 1H, CHH), 3.84
(s, 3H, CH₃), 4.07 (q, J=7 Hz, 2H, CH₂), 4.09-4.35 (m, 3H, CH₂, CHH), 5.60 (dd,
J=5, 10 Hz, 1H, NCH), 6.47-6.53 (m, 2H, Ar), 6.72 (t, J=6 Hz, 1H, NH), 6.81-6.97
(m, 3H, Ar), 7.26 (t, J=8 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 15.44, 20.42, 28.07, 41.40,
48.16, 50.42, 52.14, 55.97, 56.42, 64.56, 108.30, 108.98, 111.47, 112.31, 113.77,
119.38, 130.08, 133.63, 142.80, 147.79, 148.79, 149.52, 171.28. C₂₄H₃₂N₂O₅S + 0.32 H₂O
에 대한 분석 계산치 : C 61.81; H 7.05; N 6.01; H₂O 1.24. 실측치: C 61.86;
H 7.02; N 6.00; H₂O 1.25.

5.6. 실시예 6. (3R)-3-[7-(2,2-디메틸-프로필아미노)-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일]-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N,N-디메틸-프로피온아미드

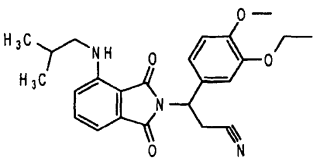


1,2-디클로로에탄(10mL) 중의 (3R)-3-(7-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N,N-디메틸프로피온아미드 (0.5g, 1.3mmol) 및 트리메틸아세트알데히드 (0.26mL, 2.3mmol)의 용액에 트리아세톡시붕소수소화나트륨(0.53g, 2.5mmol)을 실온에서 첨가하였다. 1일 후에, 혼합물을 염화메틸렌(50mL) 및 물(20mL)로 추출하였다. 유기 층을 탄산수소나트륨(포화 25mL) 및 염수(25mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매의 제거는 황색 오일을 제공하였으며, 이것을 조제 HPLC에 의해 정제하여 (3R)-3-[7-(2,2-디메틸-프로필아미노)-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일]-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N,N-디메틸-프로피온아미드를 백색 고체(0.59g, 99% 수율)로서 수득하였다: mp 111-113°C;

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.01 (s, 9H, 3

CH₃), 1.43 (t, J=7 Hz, 3H, CH₃), 2.89 (s, 3H, CH₃), 2.98 (d, J=6 Hz, 2H, CH₂), 3.07
(dd, J=6, 15 Hz, 1H, CHH), 3.11 (s, 3H, CH₃), 3.45 (dd, J=9, 15 Hz, 1H, CHH), 3.84
(s, 3H, CH₃), 4.08 (q, J=7 Hz, 2H, CH₂), 4.12 (d, J=16 Hz, 1H, CHH), 4.33 (d, J=16
Hz, 1H, CHH), 5.59 (dd, J=7, 9 Hz, 1H, NCH), 6.47-6.51 (m, 2H, Ar), 6.79-7.01 (m,
4H, NH, Ar), 7.22 (t, J=8 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14.75, 27.63, 32,27,
35.52, 36.67, 37.54, 48.56, 53.10, 54.49, 55.95, 64.42, 107.82, 108.77, 111.25,
112.66, 114.58, 119.22, 132.35, 132.96, 143.09, 148.16, 148.41, 148.81, 169.97,
170.79. C₂₇H₃₇N₃O₄에 대한 분석 계산치 : C 69.35; H 7.98; N 8.99. 실측치: C
69.70; H 7.95; N 8.74.

5.7. 실시예 7. 3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-3-(4-이소부틸아미노-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)프로피오나이트릴

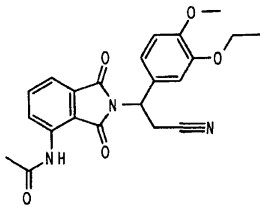


1,2-디클로로메탄(30mL) 중의 디메틸-3-아미노프탈 에스테르(0.75g, 3.6mmol), 3-메틸-부티르알데히드 (0.36mL, 4.0mmol), 아세트산(1.3mL, 23mmol)의 혼합물에, 트리아세톡시붕소수소화나트륨(1.5g, 7.2mmol)을 실온에서 첨가하였다. 30분 후에, 혼합물을 염화메틸렌(30mL) 및 물(30mL)로 추출하였다. 유기 층을 탄산수소나트륨(포화 30mL)으로 세척하였다. 용매를 진공하에 제거하여 황색 오일을 수득하였다. 메탄올(5mL) 중의 오일에, 수산화나트륨(10N, 1.5mL)를 첨가하고, 실온에서 밤새 유지시켰다. 혼합물에, HCl (12N, 1.3mL)을 첨가하였다. 용매를 진공하에 제거하여 고체를 수득하였다. 고체를 피리딘(10mL)에 용해시키고, 3-아미노-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-프로피오나이트릴(1.0g, 3.6mmol)을

용액에 첨가하였다. 용액을 2일동안 가열 환류시켰다. 용매를 진공하에 제거하여 오일을 수득하였다. 오일을 에틸 아세테이트(100mL) 및 물(100mL)로 추출하였다. 유기 층을 물(50mL), HCl(1N, 2x50ml), 물(50mL), 탄산수소나트륨(포화, 2x50mL) 및 염수(50mL)로 세척하고 MgSO₄ 위에서 건조하였다. 여과하고 진공하에 용매를 제거하여 오일을 수득하였다. 오일을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 1:3 EtOAc:헥산)에 의해 정제하여 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(4-이소부틸아미노-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)프로피오니트릴을 황색 고체(700mg, 46% 수율)를 수득하였다: mp 12-123°C;

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.01 (d, J=7Hz, 6H, 2CH₃), 1.45 (t, J=7 Hz, 3H, CH₃), 1.88-1.99 (m, 1H, CH), 3.07 (t, J=6 Hz, 2H, CH₂), 3.27 (dd, J=7, 17 Hz, 1H, CHH), 3.76 (dd, J=10, 17 Hz, 1H, CHH), 3.84 (s, 3H, CH₃), 4.09 (q, J=7 Hz, 2H, CH₂), 5.55 (dd, J=7, 10 Hz, 1H, NCH), 6.37 (t, J=6 Hz, 1H, Ar), 6.81-6.86 (m, 2H, Ar), 7.01-7.06 (m, 3H, Ar), 7.44 (t, J=8 Hz, 1H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14.69, 20.26, 21.29, 28.27, 50.31, 50.63, 55.95, 64.49, 109.63, 111.10, 111.42, 112.22, 116.58, 117.09, 119.96, 129.55, 132.33, 135.93, 147.14, 148.53, 149.66, 168.18. C₂₄H₂₇N₃O₄에 대한 분석 계산치 : C 68.39; H 6.46; N 9.97. 실측치: C 68.32; H 6.39; N 9.95.

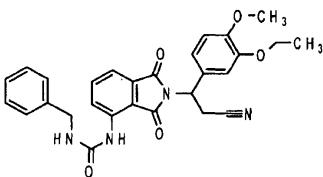
5.8. 실시예 8. N-{2-[시아노(3-에톡시-4-메톡시페닐)메틸]-1,3-디옥소이소인돌린-4-일}아세트아미드



빙초산(60mL) 중의 2-아미노-2-(3-에톡시-4-메톡시페닐)에탄니트릴 아세테이트 (4.1g, 14.6mmol) 및 3-아세트아미도프탈산 무수물(3.0g, 14.6mmol)의 혼합물을 17시간동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 진공하에 농축하여 오일을 제공하였다. 오일을 EtOAc에 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산:EtOAc 6:4)로 정제하여 4.9g (83%)의 N-{2-[시아노(3-에톡시-4-메톡시페닐)메틸]-1,3-디옥소이소인돌린-4-일}아세트아미드를 백색 고체로서 수득하였다; mp 118-120°C;

¹H NMR(CDCl₃) δ 9.43 (s, 1H), 8.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.67 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.05-6.82 (m, 3H), 5.60-5.54 (dd, J=6.63 및 10.0 Hz, 1H), 4.10 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.29-3.20 (dd, J=6.2 및 16.8 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.46 (t, J=7 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 169.56, 169.12, 167.19, 149.92, 148.64, 137.73, 136.30, 130.87, 128.70, 125.11, 119.92, 118.29, 116.76, 114.94, 112.14, 111.98, 64.56, 55.94, 51.08, 24.92, 21.04. C₂₂H₂₁N₃O₅에 대한 분석 계산치 : C 64.86; H 5.20; N 10.31. 실측치: C 65.01; H 5.10; N 10.19.

5.9. 실시예 9. N-{2-[시아노(3-에톡시-4-메톡시페닐)메틸]-1,3-디옥소이소인돌린-4-일}(벤질아미노)카르복사미드



5.9.1. 2-(4-니트로-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-2-(3-에톡시-4-메톡시페닐)에탄니트릴

빙초산(60mL) 중의 2-아미노-2-(3-에톡시-4-메톡시페닐)에탄니트릴 아세테이트(8.0g, 28.5mmol), 아세트산나트륨 (2.6g, 31mmol) 및 3-니트로프탈산 무수물 (5.5g, 28.5mmol)의 혼합물을 5시간동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 진공하

에 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, 헥산:EtOAc 6:4)로 정제하여 9.5g(84%)의 2-(4-니트로-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-2-(3-에톡시-4-메톡시페닐)에탄니트릴을 수득하였다; mp 155-157°C;

¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.31 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.20 (d, =7.2 Hz, 1H), 8.09 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.06-6.91 (m, 3H), 5.59 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.04-3.96 (q, J=7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (d, J=8 Hz, 2H), 1.31 (t, J=7 Hz, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 165.46, 162.69, 149.07, 147.78, 144.45, 136.63, 132.81, 128.81, 128.52, 127.24, 122.39, 119.77, 118.08, 112.46, 111.68, 63.80, 55.48, 50.36, 20.30, 14.60. C₂₀H₁₇N₃O₆ 에 대한 분석 계산치 : C 60.75; H 4.34; N 10.63. 실측치 : C 60.95; H 4.37; N 10.50.

5.9.2. 2-(4-아미노-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-2-(3-에톡시-4-메톡시페닐)에탄니트릴

메탄올(150mL) 중의 2-(니트로-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-2-(3-에톡시-4-메톡시페닐)에탄니트릴 (3.9g, 7.8mmol) 및 10% Pd/C (0.6g)의 혼합물을 50psi에서 3시간동안 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트를 염화메틸렌으로 세척하였다. 여액을 농축하고, 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, CH₂Cl₂:CH₃OH 95:5)에 의해 정제하여, 3.3g (91%)의 2-(4-아미노-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-2-(3-에톡시-4-메톡시페닐)에탄니트릴을 수득하였다.

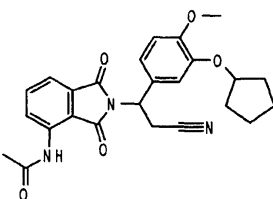
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.50-7.43 (dd, J=7.3 및 8.3 Hz, 1H), 7.03-6.91 (m, 5H), 6.55 (s, 2H), 5.55-5.48 (dd, J=6.6 및 9.9 Hz, 1H), 3.99 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.76-3.48 (m, 2H), 1.31 (t, J=7 Hz, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 168.81, 167.59, 148.88, 146.82, 135.55, 131.56, 129.70, 121.86, 121.80, 119.27, 118.26, 112.10, 111.82, 111.06, 63.82, 55.48, 49.46, 20.54, 14.61.

5.9.3. N-{2-[시아노(3-에톡시-4-메톡시페닐)메틸]-1,3-디옥소이소인돌린-4-일}(벤질아미노)카르복사미드

아세트니트릴(25mL) 중의 2-4-아미노-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-2-(3-에톡시-4-메톡시페닐)에탄니트릴(1.0g, 2.7나노몰) 및 벤질이소시아네이트 (0.6g, 4.1mmol)의 용액을 7일동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 진공하에 농축하고, 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, CH₂Cl₂:EtOAc 95:5)에 의해 정제하여 0.95g (70%)의 N-{2-[시아노(3-에톡시-4-메톡시페닐)메틸]-1,3-디옥소이소인돌린-4-일}(벤질아미노)카르복사미드를 수득하였다. mp 98-100°C;

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.68-8.40 (m, 2H), 7.58 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 6H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.80-6.77 (m, 1H), 5.59-5.49 (m, 2H), 4.47 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.07 (q, J=7 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.84-3.65 (m, 1H), 3.29-3.19 (dd, J=6.6 및 17 Hz, 1H), 1.43 (t, J=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 169.81, 167.43, 153.94, 149.86, 148.57, 139.37, 138.10, 136.09, 130.84, 128.81, 128.71, 127.65, 127.60, 124.38, 119.90, 116.94, 116.74, 113.65, 112.21, 111.44, 64.58, 55.89, 50.87, 44.40, 21.07, 14.66. C₂₈H₂₆N₄O₅ 에 대한 분석 계산치 : C 67.46; H 5.26; N,11.24. 실측치 : C 67.31; H 5.13; N 11.03.

5.10. 실시예 10. N-{2-[시아노(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)메틸]-1,3-디옥소이소인돌린-4-일}아세트아미드

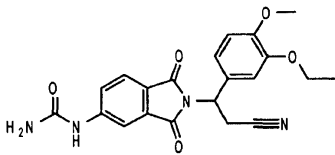


빙초산(40mL) 중의 2-아미노-2-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)에탄니트릴 아세테이트 (3.5g, 11.0mmol) 및 3-아세트아미도프탈산 무수물 (2.3g, 11.0mmol)의 혼합물을 17시간동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 진공하에 농축하여 오일을 수득하였다. 오일을 EtOAc에 용해시키고, 물, 염수로 세척하고 건조시켰다 (MgSO₄). 용매를 제거하고 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, CH₂Cl₂:EtOAc 98:2)에 의해 정제하여 3.1g (62%)의 N-{2-[시아노(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)메틸]-1,3-디옥소이소인돌린-4-일}아세트아미드를 백색 고체로서 수득하였다. mp 124-126°C:

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.44 (s, 1H), 8.76 (d,

J=8.4 Hz, 1H), 7.67 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.60-5.53 (dd, J=6.2 및 10.4 Hz, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.29-3.20 (dd, J=6.4 및 17 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.97-1.56 (m, 8H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 169.58, 169.11, 167.18, 150.61, 147.98, 137.72, 136.28, 130.89, 128.66, 125.09, 119.80, 118.29, 116.78, 114.19, 111.90, 80.68, 56.02, 51.10, 32.73, 24.92, 24.03, 21.07. C₂₅H₂₅N₃O₅에 대한 분석 계산치: C 67.10; H 5.63; N 9.39. 실측치: C 66.89; H 5.42; N 9.26.

5.11. 실시예 11. 아미노-N-{2-[시아노(3-에톡시-4-메톡시페닐)메틸]-1,3-디옥소이소인돌린-5-일}아미드

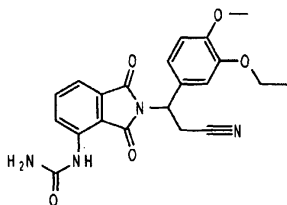


아세트니트릴(20mL) 중의 2-(5-아미노-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-2-(3-에톡시-4-메톡시페닐)에탄니트릴 (1.0g, 2.7mmol) 및 클로로술포닐 이소시아네이트 (0.6g, 4.1mmol)의 용액을 실온에서 17시간동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 물(10mL)과 함께 교반하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 30ml)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 용액을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, CH₂Cl₂:CH₃OH 95:5)에 의해 정제하여 0.25g (22%)의 아미노-N-{2-[시아노(3-에톡시-4-메톡시페닐)메틸]-1,3-디옥소이소인돌린-5-일}아미드를 수득하였다; mp 163-165°C;

¹H NMR

(CDCl₃) δ 8.05 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61-7.49 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 6.82 (d, J=8 Hz, 1H), 5.60-5.53 (dd, J=6.1 및 10.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.07 (q, J=7 Hz, 2H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.26-3.17 (dd, J=6.2 및 17 Hz, 1H), 1.41 (t, J=7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 167.77, 167.48, 155.72, 149.68, 148.44, 145.34, 132.95, 129.08, 124.76, 124.34, 123.11, 120.13, 117.62, 113.23, 112.31, 111.53, 64.69, 55.91, 50.93, 21.21, 14.66. C₂₁H₂₀N₄O₅에 대한 분석 계산치: C 61.76; H 4.94; N 13.72. 실측치: C 62.01; H 5.21; N 13.07.

5.12. 실시예 12. 아미노-N-{2-[시아노(3-에톡시-4-메톡시페닐)메틸]-1,3-디옥소이소인돌린-4-일}아미드

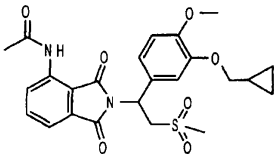


아세트니트릴(20mL) 중의 2-(4-아미노-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-2-(3-에톡시-4-메톡시페닐)에탄니트릴 (0.5g, 1.4mmol) 및 클로로술포닐 이소시아네이트 (0.3g, 2.1mmol)의 용액을 실온에서 17시간동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔류물을 물과 교반하였다. 얻어진 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. CH₂Cl₂ 용액을 물 및 염수로 세척하고, MgSO₄

상에서 건조시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 크로마토그래피 (SiO₂, CH₂Cl₂:EtOAc 7:3)에 의해 정제하여 0.3g(57%)의 아미노-N-{2-[시아노(3-에톡시-4-메톡시페닐)메틸]-1,3-디옥소이소인돌린-4-일}아미드를 수득하였다: mp 179-181.5°C:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.59 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.72 (t, J=8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.03-6.91 (m, 4H), 5.57 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.01 (q, J=7Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67-3.54 (m, 2H), 1.31 (t, J=7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 168.46, 167.06, 155.10, 148.95, 147.83, 139.21, 135.85, 130.92, 129.15, 124.12, 119.33, 118.18, 115.88, 113.42, 112.18, 111.77, 63.83, 55.48, 49.66, 20.47, 14.62. C₂₁H₂₀N₄O₅ + 0.35 H₂O 에 대한 분석 계산치 : C 60.82; H 5.03; N 13.53. 실측치: C 60.75; H 4.93; N 13.44.

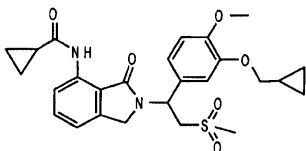
5.13. 실시예 13. N-{2-[1-(3-시클로프로필메톡시-4-메톡시-페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}아세트아미드



아세트산(10mL) 중의 1-(3-시클로프로필메톡시-4-메톡시-페닐)-2-메탄술폰닐-에틸아민 (1.0g, 3.3mmol)의 용액에 3-아세트아미도-프탈산 무수물(1.37g, 6.7mmol) 및 아세트산나트륨 (0.54g, 6.7mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류 온도에서 밤새 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 얻어진 오일을 에틸 아세테이트(50mL) 및 물(30mL)로 추출하였다. 유기 층을 물(30mlx2) 및 염수(30mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 얻어진 오일을 실리카겔 컬럼에 의해 정제하여, N-{2-[1-(3-시클로프로필메톡시-4-메톡시-페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}아세트아미드를 백색 고체(340mg, 21%)로서 수득하였다. mp 102-104°C;

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.35-0.37 (m, 2H, c-CH₂), 0.62-0.67 (m, 2H, c-CH₂), 0.88-0.93 (m, 2H, c-CH₂), 1.25-1.32 (m, 1H, c-CH), 2.25 (s, 3H, CH₃), 2.87 (s, 3H, CH₃), 3.75 (dd, J=4, 15 Hz, 1H, CHH), 3.83-3.85 (m, 5H, OCH₂ + OCH₃), 4.53 (dd, J=10, 15 Hz, 1H, CH₂), 5.85 (dd, J=4, 10 Hz, 1H, NCH), 6.84 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 7.07-7.10 (m, 2H, Ar), 7.45 (d, J=5 Hz, 1H, Ar), 7.62 (t, J=8 Hz, 1H, Ar), 8.72 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 9.45 (s, 1H, NHCO); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 1.6, 3.2, 3.3, 24.7, 41.4, 48.3, 54.2, 55.8, 73.9, 111.5, 113.1, 115.0, 118.0, 120.3, 124.7, 129.1, 130.9, 135.9, 137.2, 148.6, 149.8, 167.2, 169.0, 169.3. C₂₄H₂₆N₂O₇S에 대한 분석 계산치 : C 59.25; H 5.39; N 5.76. 실측치: C 59.00; H 5.36; N 5.55.

5.14. 실시예 14. 시클로프로판카르복실산 {2-[1-(3-시클로프로필메톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}아미드

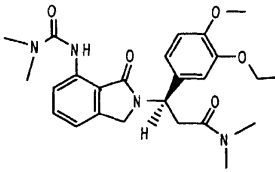


DMF(18mL) 중의 1-(3-시클로프로필메톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸아민(1.0g, 3.3mmol)의 용액에 2-브로모메틸-6-(시클로프로판카르보닐-아미노)-벤조산메틸 에스테르(1.0g, 3.3mmol) 및 트리에틸아민 (1.3mL, 9.8mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 90°C에서 밤새 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 얻어진 오일을 에틸 아세테이트(50mL) 및 물(30mL)로 추출하였다. 유기 층을 물(30mlx4) 및 염수(30ml)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시

켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 얻어진 오일을 실리카겔 컬럼에 의해 정제하여 시클로프로판카르복실산 {2-[1-(3-시클로프로필메톡시-4-메톡시페닐)-2-인에탄술폰닐-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}아민드를 백색 고체(50mg, 5%)로서 수득하였다. mp 224-226°C;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.35-0.39 (m, 2H, c- CH_2), 0.60-0.63 (m, 2H, c- CH_2), (0.88-0.93 (m, 2H, c- CH_2), 1.08-1.12 (m, 2H, c- CH_2), 1.25-1.32 (m, 1H c- CH), 1.63-1.69 (m, 1H, c- CH), 2.95 (s, 3H, CH_3), 3.69 (dd, $J=5$, 15 Hz, 1H, CHH), 3.82 (d, $J=4$ Hz, 2H, c- CH), 3.86 (s, 3H, CH_3), 4.19 (dd, $J=10$, 17 Hz, 1H, CHH), 4.20 (d, $J=17$ Hz, 1H, CHHN), 4.43 (d, $J=17$ Hz, 1H, CHHN), 5.72 (dd, $J=5$, 10 Hz, 1H, NCH), 6.84-7.02 (m, 4H, Ar), 7.45 (t, $J=8$ Hz, 1H, Ar), 8.43 (d, $J=8$ Hz, 1H, Ar), 10.46 (s, 1H, NHCO); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 3.3, 3.4, 8.3, 10.2, 16.2, 41.5, 47.9, 51.7, 55.9, 56.0, 74.3, 77.2, 111.8, 113.0, 116.7, 117.1, 117.9, 119.6, 129.4, 133.6, 138.2, 141.3, 149.1, 150.0, 170.1, 172.6. $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 에 대한 분석 계산치: C 62.63; H 6.06; N 5.62. 실측치: C 62.41; H 5.95; N 5.43.

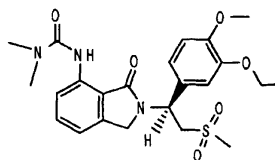
5.15. 실시예 15. (3R)-3-(7-(3,3-디메틸-우레이도)-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N,N-디메틸-프로피온아미드



THF(5mL) 중의 (3R)-3-(7-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-N,N-디메틸-프로피온아미드 (1.1g, 2.8mmol) 및 디메틸카르바밀 클로라이드(0.5mL, 5.4mmol)의 용액을 2일 동안 가열 환류시켰다. 용매를 진공하에 제거하여 고체를 수득하고, 이것을 조제 HPLC에 의해 정제하여 (3R)-3-[7-(3,3-디메틸-우레이도)-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일]-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N,N-디메틸-프로피온아미드를 백색 고체 (450mg, 34% 수율)로서 수득하였다: mp 105-107°C;

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ 1.44 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3), 2.90 (s, 3H, CH_3), 3.05 (dd, $J=6$, 16Hz, 1H, CHH), 3.09 (s, 9H, 3 CH_3), 3.46 (dd, $J=9$, 15 Hz, 1H, CHH), 3.85 (s, 3H, CH_3), 4.07 (q, $J=7$ Hz, 2H, CH_2), 4.22 (d, $J=17$ Hz, 1H, NCHH), 4.41 (d, $J=17$ Hz, 1H, NCHH), 5.63 (dd, $J=6$, 9Hz, 1H, NCH), 6.91-6.96 (m, 4H, Ar), 7.39 (t, $J=8$ Hz, 1H, Ar), 8.30 (d, $J=8$ Hz, 1H, Ar), 9.99 (s, 1H, NH); $^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3) δ 14.76, 35.57, 36.31, 36.38, 37.45, 48.70, 53.35, 55.97, 64.53, 111.46, 112.63, 115.07, 116.27, 117.57, 119.16, 131.90, 133.02, 139.61, 141.54, 148.55, 149.08, 155.49, 149.69, 170.15. $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5 + 1.2 \text{H}_2\text{O}$ 에 대한 분석 계산치: C 61.26; H 7.07; N 11.43; H_2O 4.41. 실측치: C 60.89; H 6.95; N 11.10; H_2O 4.04.

5.16. 실시예 16. (1S)-3-{2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-1,1-디메틸-우레아



(1S)-7-아미노-2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-2,3-디히드로-이소인돌-1-온 (0.5g, 1.2mmol) 및 디메틸카르바모일 클로라이드 (0.6mL, 6.5mmol)의 혼합물을 2시간동안 가열 환류하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 염화메틸렌(50mL) 및 탄산수소나트륨(포화, 50mL)으로 추출하였다. 유기 층을 염수(50mL)로 세

척하고, MgSO₄ 위에서 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 조제 HPLC로 정제하여 (1S)-3-{2-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-2-메탄술폰닐에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-1,1-디메틸-우레아를 백색 고체(280mg, 48% 수율)로 수득하였다: mp 170-172°C;

¹H NMR

(CDCl₃) δ 1.44 (t, J=7 Hz, 3H, CH₃), 2.91 (s, 3H, CH₃), 3.11 (s, 6H, 2 CH₃), 3.70 (dd, J=5, 15Hz, 1H, CHH), 3.86 (s, 3H, CH₃), 4.08 (q, J=7Hz, 2H, CH₂), 4.16-4.25 (m, 2H, CHH, NCHH), 4.41 (d, J=17Hz, 1H, NCHH), 5.69 (dd, J= 5, 10Hz, 1H, NCH), 6.83-6.95 (m, 4H, Ar), 7.43 (t, J= 8 Hz, 1H, Ar), 8.33 (d, J=8Hz, 1H, Ar), 9.85 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14.71, 3.32, 41.50, 48.06, 51.89, 55.99, 56.16, 64.65, 131.62, 112.30, 115.09, 116.63, 116.77, 119.34, 129.51, 133.68, 139.67, 141.19, 148.93, 149.80, 155.31, 170.64. C₂₃H₂₉N₃O₆S + 1 H₂O에 대한 분석 계산치 : C 55.97; H 6.33; N 8.51; H₂O 3.65. 실측치: C 55.57; H 6.02; N 8.44; H₂O, 2.97.

5.17. 실시예 17. 50mg 고형 정제

각각 50mg의 (1S)-N-{2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-2,2-디메틸프로피온아미드를 함유한 정제를 다음과 같은 방식으로 제조할 수 있다:

성분 (1000개 정제에 대해)

(1S)-N-{2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-2,2-디메틸프로피온아미드 ----- 50.0g

락토스 ----- 50.7g

밀 전분 ----- 7.5g

폴리에틸렌 글리콜 6000 ----- 5.0g

탈크 ----- 5.0g

마그네슘 스테아레이트 ----- 1.8g

탈염수 ----- 충분량

고체 성분들을 먼저 0.6mm 메시 폭의 체를 통해 강제로 체질한다. 활성 성분, 락토스, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 전분의 반을 혼합한다. 전분의 나머지 반을 40mL의 물에 현탁시키고, 이 현탁액을 100mL 물 중의 폴리에틸렌 글리콜의 끓는 용액에 첨가하였다. 얻어진 페이스트를 가루 물질에 첨가하고, 필요하다면 물의 첨가와 함께 혼합물을 과립화하였다. 과립을 35°C에서 밤새 건조시키고, 1.2mm 메시 폭의 체를 통해 강제로 체질하고, 압축하여, 양쪽 면 위에 오목한 부분을 가진 약 6mm 직경의 정제를 형성하였다.

5.18. 실시예 18. 100mg 고체 정제

각각 100mg의 (1S)-N-{2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-2,2-디메틸프로피온아미드를 함유하는 정제를 하기 방식으로 제조할 수 있다:

성분 (1000개 정제에 대해)

(1S)-N-{2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-2,2-디메틸프로피온아미드 ----- 100.0g

락토스 ----- 100.0g

밀 전분 ----- 47.0g

마그네슘 스테아레이트 ----- 3.0g

모든 고체 성분들을 먼저 0.6mm 메시 폭의 체를 통해 강제로 체질하였다. 활성 성분, 락토스, 마그네슘 스테아레이트 및 전분의 반을 혼합한다. 전분의 나머지 반을 40mL의 물에 현탁시키고, 이 현탁액을 100mL의 끓는 물에 첨가하였다. 얻어진 페이스트를 가루 물질에 첨가하고, 필요하다면 물의 첨가와 함께 혼합물을 과립화하였다. 과립을 35°C에서 밤새 건조시키고, 1.2mm 메시 폭의 체를 통해 강제로 체질하고, 압축하여, 양쪽 면 위에 오목한 부분을 가진 약 6mm 직경의 정제를 형성하였다.

5.19. 실시예 19. 75mg 씹을 수 있는 정제

각각 75mg의 (1S)-N-{2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-2,2-디메틸프로피온아미드를 함유하는 씹기 위한 정제를 하기 방식으로 제조할 수 있다:

조성(1000개 정제에 대해)

(1S)-N-{2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-2,2-디메틸프로피온아미드 ----- 75.0g

만니톨 ----- 230.0g

락토스 ----- 150.0g

탈크 ----- 21.0g

글리신 ----- 12.5g

스테아르산 ----- 10.0g

사카린 ----- 1.5g

5% 젤라틴 용액 -----충분량

모든 고체 성분들을 0.25mm 메시 폭의 체를 통해 강제로 체질하였다. 만니톨과 락토스를 혼합하고, 젤라틴 용액의 첨가에 의해 과립화하고, 2mm 메시 폭을 가진 체를 통해 강제로 체질하고, 50°C에서 건조하고 다시 1.7mm 메시 폭을 가진 체를 통해 강제로 체질하고, (1S)-N-{2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-2,2-디메틸프로피온아미드, 글리신 및 사카린을 조심스럽게 혼합하고, 만니톨, 락토스 과립, 스테아르산 및 탈크를 첨가하고, 전체를 완전히 혼합하고 압축하여, 양쪽 면에 오목한 부분을 갖고 윗면에 절단 홈을 가진 약 10mm 직경의 정제를 형성하였다.

5.20 실시예 20. 10mg 정제

각각 10mg의 (1S)-N-{2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-2,2-디메틸프로피온아미드를 함유하는 정제를 하기 방식으로 제조할 수 있다.

조성(1000개 정제에 대해)

(1S)-N-{2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-2,2-디메틸프로피온아미드 ----- 10.0g

락토스 ----- 328.5g

옥수수 전분-----	17.5g
폴리에틸렌 글리콜 6000-----	5.0g
탈크-----	25.0g
마그네슘 스테아레이트-----	4.0g
탈염수-----	충분량

먼저, 고체 성분을 0.6mm 메시 폭의 체를 통해 강제로 체질하였다. 이어서 활성 아미드 성분, 락토스, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 전분의 반을 긴밀하게 혼합하였다. 전분의 나머지 반을 65mL에 현탁하고, 이 현탁액을 260mL의 물 중의 폴리에틸렌 글리콜의 끓는 용액에 첨가하였다. 얻어진 페이스트를 가루 물질에 첨가하고, 전체를 혼합하고 필요하다면 물의 첨가와 함께 과립화하였다. 과립을 35℃에서 밤새 건조시키고, 1.2mm 메시 폭의 체를 통해 강제로 체질하고 압축하여, 양쪽 면 위에 오목한 부분을 갖고 윗면에 절단 노치를 가진 약 10mm 직경의 정체를 형성하였다.

5.21. 실시예 21. 100mg 젤라틴 캡슐

각각 100mg (1S)-N-{2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-2,2-디메틸-프로피온아미드를 함유하는 젤라틴 건조-충진 캡슐을 하기 방식으로 제조할 수 있다.

조성 (1000개 정체에 대해)

(1S)-N-{2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-2,2-디메틸프로피온아미드 ----- 100.0g

미세결정성 셀룰로스 ----- 30.0g

소듐라우릴 설페이트 ----- 2.0g

마그네슘 스테아레이트 ----- 8.0g

0.2mm 메시 폭의 체를 통하여, 소듐 라우릴 설페이트를 (1S)-N-{2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-2,2-디메틸-프로피온아미드 내에 체질하고, 2개 성분을 10분간 긴밀히 혼합하였다. 이어서, 0.9mm 메시 폭의 체를 통해 미세결정성 셀룰로스를 첨가하고, 전체를 10분동안 긴밀하게 혼합하였다. 마지막으로, 마그네슘 스테아레이트를 0.8mm 폭의 체를 통해 첨가하고, 추가로 3분간 혼합한 후에, 혼합물을 각각 140mg 분량으로 사이즈 0 (연장된) 젤라틴 건조-충진 캡슐 내에 도입한다.

5.22 실시예 22. 주사용 용액

예를 들어 하기 방식으로 0.2% 주사 또는 주입 용액을 제조할 수 있다.

(1S)-N-{2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-2,2-디메틸프로피온아미드 ----- 5.0g

염화나트륨 ----- 22.5g

인산염 완충액 pH 7.4 ----- 300.0g

탈염수 ----- 2500.0mL까지

(1S)-N-{2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메탄술폰닐에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-2,2-디메틸프로피온아미드를 1000mL의 물에 용해시키고 마이크로필터를 통해 여과하였다. 완충 용액을 첨가하고, 전체를 물로 2500mL로 만들었다. 투여 단위 형태를 제조하기 위하여, 각각 1.0 또는 2.5mL 분량을 유리 앰풀 (각각 2.0 또는 5.0mg의 아미드 함유) 내에 도입하였다.

동시-계류 중인 미국 출원 10/685,942호 (2003년 10월 14일 출원)의 전체 내용을 참고문헌으로 인용한다. 미국 출원번호 10/685,942호는 이제 미국 특허 6,667,316호인 미국 출원 09/708,199호 (2000년 11월 8일 출원)의 계속 출원이고, 이 출원은 지금은 포기된 미국 출원 09/590,344호 (2000년 6월 8일 출원)의 부분 연속 출원이며, 1999년 11월 12일 출원된 미국 가출원 번호 60/165,158호의 우선권 주장을 청구한다 (이들 모두는 여기에서 그 전체 내용이 참고문헌으로 포함된다).

이 명세서에 인용된 모든 공보 및 특허 출원들은, 각각의 공보 또는 특허 출원이 구체적 및 개별적으로 참고문헌으로 포함되었음을 나타낸 것과 같이, 참고문헌으로 여기에서 포함되었다. 명백한 이해를 돕기 위하여 어느 정도 상세하게 예증 및 실시예에 의해 본 발명을 설명하였으나, 본 발명의 교시내용에 비추어, 첨부된 청구 범위의 의도 또는 범위에서 벗어나지 않으면서 특정한 변화 및 변형을 행할 수 있다는 것을 당업자라면 쉽게 이해할 것이다.