

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁸

A61K 31/54 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0017618
(43) 공개일자 2006년02월24일

(21) 출원번호 10-2005-7022636

(22) 출원일자 2005년11월26일

번역문 제출일자 2005년11월26일

(86) 국제출원번호 PCT/AT2004/000185

(87) 국제공개번호 WO 2004/105766

국제출원일자 2004년05월27일

국제공개일자 2004년12월09일

(30) 우선권주장 A 819/2003 2003년05월27일 오스트리아(AT)

(71) 출원인 빈더, 예바
오스트리아 비인 지베링어슈트라쎄 207 (우: 1190)

(72) 발명자 빈더, 디이터
오스트리아 아-1190 비인 지베링어슈트라쎄 207

(74) 대리인 남상선

심사청구 : 없음

(54) 로르녹시캄 또는 로르녹시캄-유사체의 용도

요약

본 발명은 알츠하이머병(AE) 또는 동맥경화증의 치료 또는 억제에 위한 의약 조성물을 제조하기 위해,

- 시클로옥시게나제 1 및 시클로옥시게나제 2(COX 1 및 COX 2)를 저지하고,

- 생리학적인 조건 하에서 혈액/뇌-배리어를 넘을 수 없으며,

- 아밀로이드 전구 단백질(APP)의 프로스타글란딘 E2-유도된 유도 작용을 감소시키는, 로르녹시캄 또는 로르녹시캄-유사체의 용도에 관한 것이다.

대표도

도 1

명세서

본 발명은 알츠하이머병 및 동맥경화증을 치료하기 위한 의약 조성물을 제조하는 것에 관한 것이다.

알츠하이머병(AE; Alzheimer'schen Erkrankung)의 원인은 지금까지 해명되지 않았다. 알츠하이머병의 "아밀로이드-가설"에 따르면, 아밀로이드 전구 단백질(APP: Amyloid Precursor Protein)의 분열시에 변이가 야기된다. 소위 β -42-펩타이드가 축적됨으로써, 뇌에 반점이 형성된다. 또한 상기 반점의 결과로 나타나는 저관류(Hypoperfusion)의 결과로서 신경 퇴화가 야기된다.

현재 적용되고 있는 치료 방법은 콜린성(cholinergic) 제제, 특히 아세틸콜리네스테라제의 반응 억제제의 모든 투여를 포함하는데, 그 이유는 AE가 콜린성 신경 세포의 근본적인 손상과 연관이 있고, 아세틸콜리네스테라제-반응 억제제가 아세틸콜린-레벨을 상승시킴으로써, 남아있는 신경 세포들이 계속해서 활성을 유지하기("연소되기") 때문이다. 이와 같은 치료에 의해서는, 유감스럽게도 신경 세포의 점진적인 손상이 저지될 수 없다.

현재 AE-치료 요법과 관련하여 그 영향이 논의 및 실험되고 있는 다른 표지 분자(target molecule)들은 세그레타제를 변조시키는 물질, 특히 β - 및 γ -세크라타제-반응 억제제, 콜레스테린바이오 합성물의 반응 억제제, 아밀로이드-응집물의 반응 억제제, 특히 A- β -펩타이드 및 상기 펩타이드에 대항하는 항체를 이용한 면역학적 처치, APP-발현의 억제, APP-제거(APP-Clearance)의 상승, 타우-단백질(Tau-Protein)의 인산화 작용의 변조 및 혈청 아밀로이드-P-레벨의 저하이다(Wolfe, Nat. Rev. Drug Discov. 1 (2002) 859-866).

US 2002/0052407 A1호, US 6 187 756 B1호 및 US 6 184 248 B1호에서는, 공지된 방식으로 알츠하이머병과 연관된 아밀로이드 전구 단백질(APP)의 비정상적인 발현을 억제하기 위하여, 비스테로이드성 소염제(NSAID)를 함유하는 혼합 물질이 개시된다. 시험관 내에서 이루어지는(in-vitro) 테스트 및 생체 내에서 이루어지는(in-vivo) 테스트를 통해서, 본 발명에 따른 물질들이 APP의 과발현을 저지한다는 내용의 실시예들이 나타날 수 있었다. 상기 세 개의 문서들은 모두 알츠하이머병의 예방 또는 임시적인 치료를 위하여 다만 시클로옥시게나제-2만을 저지하고 시클로옥시게나제-1은 저지하지 않는 비스테로이드성 소염제의 사용을 제안한다.

또한, 상기 문서들에서는 오로지 시클로옥시게나제-2 반응 억제제만이 청구된다. 옥시캄(Oxicam) 및 보다 특별한 로르녹시캄(Lornoxicam) 또는 유사한 화합물들은 상기 문서들에 개시되어 있지 않다.

WO 93/24115 A1호에서는 비스테로이드성 소염제를 투여함으로써 후천성 정신 박약, 특히 알츠하이머병을 치료하기 위한 방법이 기술된다. 상기 문서에서는 일련의 다른 물질 외에 특히 피록시캄(Piroxicam), 이속시캄(Isoxicam) 및 수독시캄(Sudoxicam)과 같은 옥시캄도 제안되었지만, 로르녹시캄 또는 그와 유사한 화합물은 제안되지 않았다.

WO 01/78721 A1호에서는 아밀로이드- β -폴리펩타이드(A β) A β_{42} 의 함량을 줄이는 물질을 투여함으로써 알츠하이머병을 예방하거나 또는 치료하기 위한 방법이 기술된다. A β_{42} 의 높은 발현율이 알츠하이머병의 생성에 책임이 있기 때문에, 상기 폴리펩타이드의 감소는 상기 질병의 진행에 긍정적인 영향을 미칠 수 있다. 또한 상기 문서에서는, 2개의 A β -폴리펩타이드, 즉 A β_{40} 및 A β_{42} 의 발현율에 미치는 다양한 비스테로이드성 소염제(NSAID)의 영향을 보여주는 테스트가 기술된다. 상기 테스트로부터 옥시캄, 특히 멜록시캄(Meloxicam), 페록시캄(Peroxycam), 이속시캄(Isoxicam) 및 테녹시캄(Tenoxicam)(로르녹시캄 또는 이와 유사한 화합물들은 상기 문서에서 언급되지 않음)은 A β_{42} 의 발현에 전혀 영향을 미치지 않거나 또는 A β_{42} 의 발현을 심지어 증가시킨다는 사실을 알 수 있다. 따라서, 당업자는 상기 문서로부터 옥시캄이 A β_{42} 의 감소를 위한 사용에 바람직하지 않다는 내용을 추론할 수 있다.

US 2002/0119193 A1호에서는, 다른 무엇보다도 선택적인 시클로옥시게나제-2 반응 억제제를 함유하고 다양한 질병, 그 중에서도 알츠하이머병을 치료하기 위해 사용되는 의약 조성물이 제시된다. 상기 문서에 따라, 본 발명에 따른 시클로옥시게나제-2 반응 억제제는 종래의 비스테로이드성 소염 활성 물질에 비하여 장점들을 갖는다. 따라서, 상기 문서의 이론도 시클로옥시게나제-1뿐만 아니라 시클로옥시게나제-2도 저지하는 옥시캄의 사용으로부터 벗어난다.

지금까지 기술된 컨셉들 중에서 어떤 컨셉도 당연히 효과적인 치료에 있어서 실제적인 성공 및 특별히 AE의 예방을 가능케 하지 않았다. 그렇기 때문에, 언제나 약을 이용한 AE의 치료 조치 및 예방 조치들에 대한 필요성이 절실하게 존재한다.

상기와 같은 필요성에 따라, 본 발명은 알츠하이머병(AE) 또는 동맥경화증을 치료 혹은 억제하기 위한 의약 조성물을 제조하기 위한 로르녹시캄 또는 로르녹시캄-유사체와 관련이 있다.

얼마 전에 비로소, 말초 혈소판이 - 뇌의 반점에 축적된 - β -42-펩타이드의 1차 원인이라는 것이 발견되었다. 이와 같은 인식에 따라, AE는 혈관 질병으로 규정될 수 있다. 이와 같은 새로운 병인학적 해석은, 비스테로이드성 소염제(NSAID)가 AE의 증상을 완화한다는 사실을 보여주는 임상 연구의 결과들에 의해서 지지된다. 그러나 상기 연구들도 또한 AE가 뇌에 염증이 발생하는 질병이라는 가설을 근거로 하였으며, 이 연구에서도 역시 염증 발생에 대한 다양한 원인들이 언급되었다. 따라서, 100 - 150 mg의 인도메타신(Indometacin)을 매일 투여함으로써 인지적 감소는 6개월 동안 약 9 %만큼 줄어들 수 있었다. 그와 마찬가지로, 비스테로이드성 소염제(NSAID)가 프로스타글란딘(Prostaglandin) E2-유발되는 P-발현을 감소시키는 동시에 APP 분열시에 변이를 야기함으로써, 상기 비스테로이드성 소염제(NSAID)가 APP-단백질 발현 및 APP-처리에 영향을 미친다는 사실도 공지되어 있다.

이부프로펜(Ibuprofen) 및 인도메타신을 이용한 연구에서는, 아밀로이드계 β -42-펩타이드의 함량이 감소되고, 비아밀로이드젠계 용해성 APP의 함량이 증가된다는 사실이 나타날 수 있었다. 혈소판이 아밀로이드계 반점에 있는 단백질의 1차 원인이라는 사실로부터 동일한 방식으로 동맥경화증에 대한 관계도 얻어진다.

혈소판 내에서 비스테로이드성 소염제(NSAID)에 의해 야기되는 APP-발현의 감소, 플라즈마 A- β 의 감소 및 비아밀로이드젠계 용해성 APP의 증가에 의한 판-APP 분열의 변동, 뇌 혈관에 있는 아밀로이드 반점의 감소 그리고 감소된 뇌 혈관 저관류는 본 경우에도 치료적 효과의 기본적인 메카니즘이다.

따라서, 본 발명은 혈관 장애가 간헐적인 AE의 원인이 된다는 것 그리고 β -42가 뇌 혈관에 축적되는 1차 원인이 말초 혈소판이라는 생각에 근거한다.

본 발명에 따른 사용에 의해서는, 혈소판 내에서의 APP의 발현이 선택적으로 저지되어 판-APP의 분열이 영향을 받으며, 이 때 플라즈마 A- β -레벨은 감소되고, 비아밀로이드젠계 수용성 APP의 레벨은 증가된다. 뇌 혈관 내에서 반점-형성이 감소됨으로써 뇌혈관 저관류는 전혀 야기되지 않으며, 그에 따라 신경 퇴화는 감소된다.

본 발명에 따른 사용을 위해 필수적인 전제 조건들 중에 하나는, 본 발명에 따른 물질, 다시 말해 로르녹시캄 또는 로르녹시캄-유사체가 아이코사노이드 물질 교체의 2개의 중앙 이소엔자임, 즉 COX-1 및 COX-2를 저지한다는 것이다. 특별히 이소엔자임 COX-2가 염증 과정과 연관이 있다는 사실은 지금까지의 이론에 따라, 뇌에 효과적인 COX-2-선택적인 약물의 사용을 암시했다. 그러나 전술한 새로운 인식에 따라서는, COX-1만을 발현시키는 말초 혈소판이 반점-단백질의 1차 원인이기 때문에, 본 발명에 따라 효과적인 치료 수단 및 예방 수단에서는 두 가지 반응 억제 작용이 존재해야 한다.

COX-2가 뇌에서는 구조적으로도 발현되기 때문에, 혈소판의 말초적인 발생과 관련해서는 활성 물질의 뇌에 미치는 효과가 바람직하지 않은 것으로 간주되어야 할 뿐만 아니라 심지어는 단점으로 간주되어야 하는데, 그 이유는 구조적으로 발현된 엔자임의 저지가 일반적으로는 생리학적 과정들의 저지를 야기하고, 그에 따라 약물 부작용을 유발할 수 있기 때문이다. 따라서, 본 발명에 따라 사용될, 혈액-뇌-배리어(barrier)를 넘을 수 있는 제제(agent)의 특성도 본 발명의 중요한 특징이다.

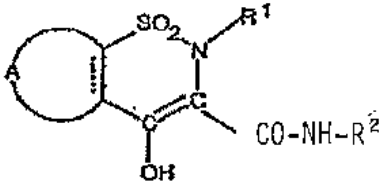
본 발명의 범위 안에 있는 로르녹시캄 또는 로르녹시캄-유사체의 효과는 특히 선행 기술을 고려할 때, 특별히 WO 01/78721 A1호의 검사 결과들을 고려할 때 놀랄만한 것이었는데, 그 이유는 상기 간행물에 기술된 옥시캄, 특히 멜록시캄, 페록시캄, 이속시캄 및 테록시캄이 $A\beta_{42}$ 의 발현에 전혀 영향을 미칠 수 없었거나 또는 더 상승시켰기 때문이다.

그러나 본 발명에 따라서는, 로르녹시캄 및 그 유사체가 AE 및 동맥경화증의 치료 및 특히 예방 또는 지연에 있어서 매우 바람직한 것으로 증명되었다. 본 발명의 범위에서 "로르녹시캄-유사체"로서는, - 로르녹시캄-구조로부터 유도되어 - 말초 혈소판에서 $A\beta$ -42와 관련하여 로르녹시캄과 동일한 원리적 또는 비교 가능한 효과를 나타내며,

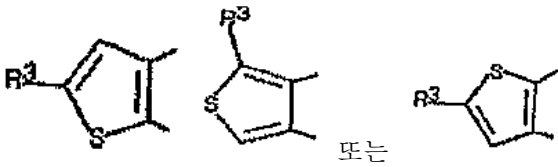
- 시클로옥시게나제-1 및 시클로옥시게나제-2 (COX-1 및 COX-2)의 반응을 억제하고,
- 생리학적 조건 하에서 혈액/뇌-배리어를 넘을 수 없으며,
- 아밀로이드-전구-단백질(APP)의 프로스타글란딘 E2-유도되는 유도 작용을 감소시키는 모든 물질이 간주된다.

상기와 같은 로르녹시캄-유사체에 대한 예는 (EP 0 313 935 A1호에 기술되고 특히 EP 0 313 935 B1호에 의해서 청구되는 바와 같은) 6-클로르-4-하이드록시-2-메틸-N-(2-피리딜)-2H-티에노 (2,3-e)-1,2-티아진-3-카르복실산-1,1-

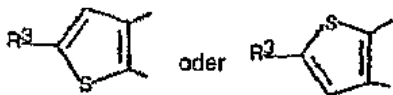
디옥시드의 에놀에테르, (EP 0 103 142 A1호에 기술되고 특히 EP 0 103 142 B1호에 의해서 청구되는 바와 같은) 4-하이드록시-2-메틸-3-(2-피리딜카르바모일)-6-트리플루오르메틸-2-H-티에노[2,3-e]-1,2 티오진-1,1-디옥시드; 하기 일반식 I을 갖는 EP 0 001 113 A1 (B1)호에 따른 티에노티아진유도체가 있으며,



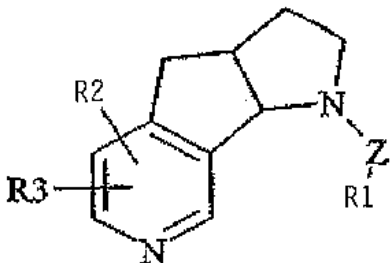
상기 식에서 A는 티아진 링의 2개의 탄소 원자와 함께 다음 그룹



을 형성하고, 파선은 제 1의 경우 및 마지막 경우에 존재하는 이중 결합을 지시하며, R¹은 저급 알킬을 의미하고, R²는 2-티아졸일, 4-메틸-2-티아졸일, 4,5-디메틸-2-티아졸일, 5-메틸-1,3,4-티아디아졸일, 2-피라지닐, 2-피리미디닐, 1,2,4-트리아진-3-일, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 3-메틸-2-피리딜, 4-메틸-2-피리딜, 5-메틸-2-피리딜, 6-메틸-2-피리딜, 4,6-디메틸-2-피리딜, 5-이속사졸일, 5-메틸-3-이속사졸일, 3,4-디메틸-5-이속사졸일, 2,6-디메틸-4-피리미디닐, 1,2,3,4-테트라졸-5-일 또는 경우에 따라서는 할로젠, 하이드록시, 저급 알킬, 트리플루오르메틸 또는 저급 알콕시로 치환된 페닐 잔기를 의미하며, R³은 할로젠 및 그의 염을 의미하며, 이 경우 "저급 알킬"이라는 표현은 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 t-부틸과 같이 1-4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 잔기형의 포화된 탄화 수소 그룹을 지시한다; "저급 알콕시"라는 표현은 4개까지의 C-원자를 갖는 하이드로카르본옥시 그룹과 관련이 있고, "할로젠"이라는 명칭은 4개의 할로젠족 원소인 클로르, 브롬, 플루오르, 요오드와 관련이 있으며; 이 경우 특히 바람직하게 R³은 클로르 또는 브롬이고, 클로르가 특히 바람직하며; R¹은 바람직하게 메틸 그룹을 의미하고, R²는 바람직하게 2-티아졸일, 5-이속사졸일 또는 2-피리딜을 지시하며; A는 바람직하게 아래의 그룹이고,

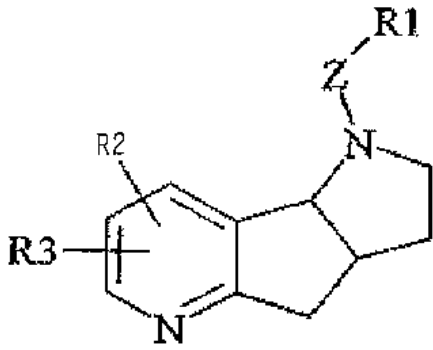


특히 바람직한 것은 아래의 일반식을 갖는 [3aa, 8ba)]-1,2,3,3a,4,8b-헥사하이드로피롤로 [3',2':4,5]-시클로펜타 [1,2-c]피리딘-유도체



(II)

또는 아래의 일반식을 갖는 [3aa, 8ba)]-1,2,3,3a,4,8b-헥사하이드로피롤로 [2',3':3,4]-시클로펜타[1,2-b]피리딘-유도체이며,



(III)

상기 일반식에서:

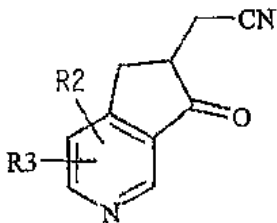
Z는 단일 결합 또는 CH_2 를 나타내고,

R1은 수소 또는 과불화 될 수도 있는 직쇄형 또는 잔기형의, 경우에 따라 포화되는 저급 알킬 잔기를 나타내며,

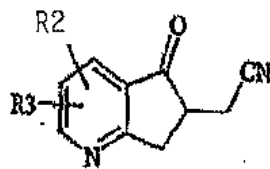
R2 및 R3은 상호 무관하게 수소, 과불화 될 수도 있는 직쇄형 또는 잔기형의, 경우에 따라 포화되는 저급 알킬 잔기, 저급 알콕시, 저급 알킬티오 또는 할로젠을 의미하고,

그들의 광학적으로 순수한 안티포드 및 의약적으로 사용 가능한 염이다.

상기 일반식 (II) 및 (III)의 화합물들은, 하나의 화합물이 Z = 단일 결합이고 R1 = 수소인 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물로 환원됨으로써 제조될 수 있으며,



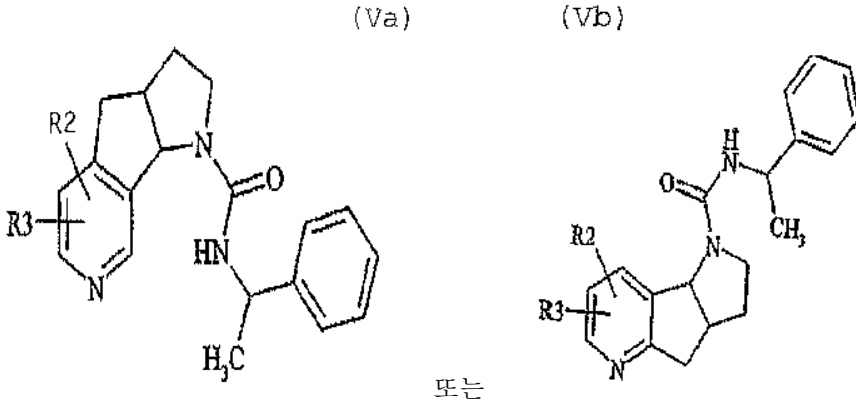
(IVa)



(IVb)

상기 일반식에서 R2 및 R3은 상기와 같은 의미를 가지며,

상기 화합물은 경우에 따라 에난시오머에 순수한 1-페닐에틸이소시아네이트에 의해서 아래의 일반식을 갖는 화합물로 변환되고,



이와 같은 방식으로 얻어진 디아스테레오머 혼합물로부터 불수용성 디아스테레오머가 결정화에 의해서 수득되며, 이와 같이 얻어진 상기 일반식 (Va) 또는 (Vb)의 디아스테레오머에 순수한 화합물은 적합한 조건 하에서 Z = 단일 결합이고 R1 = 수소인 상기 일반식 (II) 또는 (III)의 에난시오머에 순수한 화합물로 분열되고, 상기 화합물은 경우에 따라 알킬화 조건하에서 Z = CH₂인 상기 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물로 변환되며, 경우에 따라서는 상기 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물 및 그의 라세미 혼합물도 의약적으로 사용 가능한 염으로 변환되고, 이 경우 "저급 알킬"이라는 표현은 1-4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 잔기형의 알킬 잔기, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필 및 i-프로필, n-부틸, i-부틸 및 t-부틸을 의미한다; "저급 알콕시"라는 표현은 1-4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 잔기형의 알콕시 잔기, 예컨대 메톡시, 에톡시, n-프로폭시 및 i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시 및 t-부톡시를 의미한다; "저급 알킬티오"라는 표현은 1-4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 잔기형의 알킬티오 잔기, 예컨대 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오 및 i-프로필티오, n-부틸티오, i-부틸티오 및 t-부틸티오를 의미한다; "할로젠"이라는 표현은 플루오르, 클로르, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

본 발명에 따른 변환은, 상기 일반식 (IVa) 또는 (IVb)의 화합물이 예를 들어 아세트산에틸에스테르, 디옥산, 에탄올 또는 메탈올과 같은 극성 용매 내에서 용해되고, 예를 들어 W2-라니-니켈 또는 라니 코발트 등과 같은 적합한 촉매의 1-5개의 등가물과 혼합되며, 40 내지 70 °C에서 화학량론적인 수소 흡수가 이루어질 때까지 수소화된다. 이렇게 얻어진, Z = 단일 결합하고 R1 = 수소인 상기 일반식 (II) 또는 (III)의 라세미 화합물은 에난시오머 분리를 위하여, 1개의 등가물 (+) 또는 (-) 1-페닐에틸이소시아네이트를 갖는 예를 들어 테트라하이드로퓨란, 디옥산 또는 아세톤과 같은 불활성 용매 내에서 상기 일반식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물로 변환되고, 이렇게 얻어진 디아스테레오머 혼합물로부터는 결정화에 의해서 불수용성 디아스테레오머가 수득될 수 있다. 이렇게 얻어진 디아스테레오머에 순수한 상기 일반식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물은 분리를 위해, 예를 들어 프로판올, 부탄올, 펜탄올, 글리콜 등 또는 그의 수성 혼합물과 같이 비등점이 높은 알코올 내에서 용해되고, 예컨대 나트륨프로판올레이트, 나트륨부탄올레이트, 나트륨펜탄올레이트 또는 나트륨하이드록시드와 같은 염기의 5-20개의 등가물과 함께 1-24 시간 동안 비등점까지 가열된다. 이렇게 얻어진, Z = 단일 결합이고 R1 = 수소인 에난시오머에 순수한 상기 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물은 - 그 라세미 형태로 마찬가지로 - 경우에 따라 알킬화를 위해, 예를 들어 테트라하이드로퓨란, 디옥산, 아세톤니트릴 또는 디메틸포르마미드 등과 같은 불활성 용매 내에서, 상기 일반식의 화합물의 1-20개의 등가물과 함께 용해되며,



상기 식에서 R1은 상기와 같은 의미를 갖고, 예를 들어 나트륨시아노보르하이드리드와 같은 환원제의 1.5-4개의 등가물은 변환되고, 1시간 내지 24시간 동안 -20 °C 내지 100 °C에서 변환된다.

상기 변환시에 얻어진 상기 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물은 염기 화합물이고, 통상적인 방식으로 무기 또는 유기 산과 반응하여 의약적으로 상화적인 염으로 변환될 수 있다. 염의 형성은 예를 들어 상기 일반식 (II) 또는 (III)의 화합물이 예를 들어 물, 저급 지방족 알코올, THF, 디옥산, 벤졸, 디에틸에테르, DMF 또는 DMSO와 같은 적합한 용매 내에서 용해되고, 등가의 양으로 원하는 산에 첨가되며, 우수한 혼합을 위해 노력하고, 염의 형성이 종료된 후에는 상기 용매가 진공 상태에서 배출된다. 경우에 따라서는, 상기 염이 절연 후에 재결정화될 수 있다.

본 발명에 따른 로르녹시캅-유사체의 추가의 바람직한 실시예는 AT 400 567 B호 및 AT 400 437 B호의 대상, 특히 상기 AT 400 567 B호의 청구항 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12항 및 상기 AT 400 437 B호의 청구항 2, 3 또는 4에 기술된 물질들이다. 본 발명에 따른 추가의 바람직한 로르녹시캅-유사체는 EP 0 657 459 A1호에 개시되어 있고, 특히 청구항 2, 3 및 4에서 청구된 물질들이다.

의약적으로 사용 가능한 염은 예를 들어 염산, 브롬수소산, 황산 등과 같은 강한 무기산이지만, 예를 들어 푸마르산, 시트르산, 세바신산 등과 같은 유기산도 포함한다.

바람직하게, 상기 물질의 투여는 원치 않는 심각한 결과들을 야기해서는 안 된다. 다시 말해, 부작용이 없어야 한다. 따라서, 환자가 원치 않는 부작용에 직면하지 않으면서, AE 또는 동맥경화증을 방지하기 위하여 상기 물질을 예방 차원에서 복용하는 것이 가능하다. 예방은 다른 무엇보다도 유전학적으로 야기되는 상황(상기와 같은 질병의 가족적인 축적) 또는 다른 파라미터에 의해서 AE 또는 동맥경화증에 대한 특별한 위험이 존재하는 사람을 위해서 지정되었다. 본 발명에 따른 부작용 없는 특성을 규정하기 위해서는, 관련 의약 교재 및 표준 작업의 규정들이 이용될 수 있다. 예를 들어, 적용 관찰예에서 부작용은 1 % 이하, 바람직하게는 0.5 % 이하, 더욱 바람직하게는 0.1 % 이하, 특히 0.05 % 이하여야 한다. 경우에 따라, 본 발명에 따른 물질들은 추가의 약물, 특히 예를 들어 위점막-개시 특성과 같은 임의의 부정적인 효과를 저지하는 물질과 조합될 수 있다(예컨대 안타시드, H2-수용체-제독제, 양성자 펌프-제동 장치, ...). 이와 같은 경우는 특히 장시간 적용예에서 고려될 수 있다.

본 발명의 범위에서 사용하기 위한 특히 바람직한 물질들은 로르녹시캄 이외에 특히 6-클로르-4-(1-(에톡시카르바모일 옥시)에톡시)-2-메틸-N-(2-피리딜)-2H-티에노-(2,3-e)-1,2-티아진-3-카르복실산아미드-1,1-디옥시드, 6-클로르-4-하이드록시-2-메틸-3-(2-피리딜-카르바모일)-2H-티에노[3,2-e]1,2-티아진-1,1-디옥시드,

(+)-[3aa,8ba]-1,2,3,3a,4,8b-헥사하이드로피롤로[2',3':3,4]-시클로펜타[1,2-b]피리딘-디하이드로클로라이드;

(+)-[3aS-(3aa,8ba)-1,2,3,3a,4,8b-헥사하이드로피롤로[3',2':4,5]-시클로펜타[1,2-c]피리딘-디하이드로클로라이드;

(-)-[3aR-(3aa,8ba)-1,2,3,3a,4,8b-헥사하이드로피롤로[3',2':4,5]-시클로펜타[1,2-c]피리딘-디하이드로클로라이드;

(-)-[3aa,8ba]-1,2,3,3a,4,8b-헥사하이드로피롤로[2',3':3,4]-시클로펜타[1,2-b]피리딘-디하이드로클로라이드;

(-)[3aa,8ba]-1,2,3,3a,4,8b-헥사하이드로-1-메틸-피롤로-[2',3':3,4]-시클로펜타[1,2-b]피리딘-디하이드로클로라이드;

(+)-[3aS-(3aa,8ba)-1,2,3,3a,4,8b-헥사하이드로-1-메틸-피롤로-[3',2':4,5]-시클로펜타[1,2-c]피리딘-디하이드로클로라이드;

(+)-[3aa,8ba]-1,2,3,3a,4,8b-헥사하이드로-1-메틸-피롤로-[2',3':3,4]-시클로펜타[1,2-b]피리딘-디하이드로클로라이드;

(+)-[3aS-(3aa,8ba)-1,2,3,3a,4,8b-헥사하이드로-1-메틸-피롤로-[3',2':4,5]-시클로펜타[1,2-c]피리딘-디하이드로클로라이드이다.

로르녹시캄 및 로르녹시캄-유사체를 적용하는 본 발명의 특이한 장점은, 상기 활성 물질의 약물학적인(pharmacodynamic) 및 약동학적인(pharmacokinetic) 특성들의 특히 바람직한 조합으로부터 얻어진다.

본 발명에 따른 로르녹시캄 및 로르녹시캄-유사체의 본 발명에 의해 야기되는 약물학적인 특이성들은 아래와 같다:

로르녹시캄의 특이한 본 발명에 따른 적합성을 야기하는 특히 중요한 특성은, 활성 물질이 아이코사노이드 물질 교체의 2개의 중앙 이소엔자임, 즉 COX-1 및 COX-2를 저지한다는 사실에 있다. 이로부터 확인되는 사실은, COX-1만을 발현시키는 말초 혈소판이 상기 COX-1의 뛰어난 저지 효과를 갖는 로르녹시캄 또는 그의 유사체의 본 발명에 따른 적용의 탁월성을 야기한다는 것이다.

로르녹시캄은 또한 매우 높은 고유 활성을 갖는 활성 물질이다. AE 또는 동맥경화증의 예방을 위한 치료가 장기간에 걸쳐 이루어져야 하기 때문에, 활성 물질이 신체에 적은 부담을 준다는 것은 추가의 장점이 된다.

또한, 로르녹시캄은 혈액-뇌-배리어를 넘을 수 없다(Pruss et al., 3. Interscience World Conference on Inflammation, Monte Carlo (1989), 초록 41).

장시간에 걸쳐 진행되는 AE를 로르녹시캄을 사용하여 예방적으로 치료하는 것과 관련하여서는 로르녹시캄의 짧은 플라즈마-절반값 시간이 특별한 장점이 되는데, 그 이유는 이와 같은 장점으로 인해 혈액 내에서 축적 현상이 야기되지 않기 때문이다. 그와 마찬가지로, 상기 활성 물질의 위 및 장에 대하여 공지된 우수한 친화성 그리고 그 밖의 친화성도 중요한 의미를 갖는다. 따라서, 백만 가지의 처방에서도 10가지 미만의 심각하고도 바람직하지 않은 현상들이 나타나고, 적용예의 관찰에서도 부작용은 0.05 %보다 훨씬 낮다(이 경우 지금까지 모든 부작용의 경우들은 치유될 수 있었다).

AE 및 동맥경화증을 치료하기에 특히 유리한 상태의 활성 물질 로르옥시캄의 약물학적인 특성 및 약동학적인 특성의 전술한 조합은 지금까지 공지되어 있는 다른 어떤 활성 물질에서도 견줄만할 정도로 존재하지 않는다.

본 발명은 아래의 실시예 및 도면들을 참조하여 자세히 설명되지만, 본 발명은 이와 같은 실시예 및 도면에 한정되지 않는다.

도 1, 2 및 3은 아라키돈산-경로 및 COX-1 및 COX-2과 상기 경로의 관계를 보여주고,

도 4는 몇 가지 물질들의 COX-저지 작용을 보여주며,

도 5는 경구 개별 투여 후에 건강한 젊은 자원자 내부에서의 로르녹시캄-약물 반응을 보여주고,

도 6은 로르녹시캄에 의한 응고 동안 혈액으로부터 COX-1-유도된 TXB₂의 반응 억제 작용을 보여주며,

도 7은 로르녹시캄에 의한 HEL-세포(COX-1) 및 LPS-자극된 단일 마크 6-세포(COX-2) 내부에서의 아이코사노이드-생성의 억제 반응을 보여준다.

실시예

실시예 1: 시험관 내에서 이루어지는(in-vitro) 및 생체 내에서 이루어지는(in-vivo) APP-처리(processing)에 대한 로르녹시캄의 작용

1.1. 시험관 내에서 이루어지는 APP-분열에 미치는 특수한 영향의 특화

1.1.1. 신경 세포열(SH-SY5Y)에서 이루어지는 APP-처리에 미치는 로르녹시캄의 영향

아밀로이드계 β-42-펩타이드의 분리 (비스테로이드성 소염제(NSAID)에 의하여 낮아짐)

비아밀로이드계 sAPP_α-단백질의 분리 (비스테로이드성 소염제(NSAID)에 의하여 높아짐)

APP-전단백질(Holoprotein)의 발현 (비스테로이드성 소염제(NSAID)에 의하여 낮아짐)

1.2 신경 세포에 미치는 로르녹시캄의 작용에 대한 말초 모델로서의 인간 혈소판의 특화

알츠하이머병-환자의 말초 혈소판 내에서는, 비아밀로이드계 sAPP_α-단백질의 생성이 마찬가지로 감소된다는 사실이 검출되었다(Colciaghi et al., Mol. Med. 8 (2002), 67-74). 비아밀로이드계 sAPP_α의 발현은 신경 세포 내에 있는 비스테로이드성 소염제(NSAID)에 의해서 증가될 수 있다(Avramovich et al., J. Biol. Chem. 277 (2002), 31466-73). 상기 두 가지 연구의 결과들은, 로르옥시캄의 특이한 작용을 말초에서 관찰하기 위해서는 상기 비아밀로이드계 sAPP_α-단백질이 매우 적합하다는 사실을 예상하게 한다.

1.2.1. 시험관 내에 있는 인간 혈소판에서 이루어지는 APP-처리에 미치는 로르녹시캄의 영향

● 활성화된 혈소판의 비아밀로이드계 sAPP_α-단백질의 분리

1.2.2. 생체 내에 있는 알츠하이머병-환자의 인간 혈소판에서 이루어지는 APP-발현에 미치는 로르녹시캄의 영향

● APP-전단백질의 발현

(로르녹시캄이 APP-처리에 특이한 영향을 전혀 미치지 않는다면, 상기 파라미터가 적절한데, 그 이유는 APP-전단백질이 정면 코르텍스(Cortex)에서 상승적으로 발현되고(Golde et al., Neuron 4 (1990), 253-267) 비스테로이드성 소염제(NSAID)가 상기 단백질의 발현을 감소시킬 수 있기 때문이다). 연구가 진행되면서, 알츠하이머-환자의 혈소판에서는 마찬가지로 증가된 APP-전단백질-발현이 검출되었다)

● 로르녹시캄-치료 전 및 후의 알츠하이머병-환자의 혈소판의 APP-상태

● 활성화된 혈소판의 비아밀로이드계 sAPP α -단백질의 분리

본 검사의 목적은, 신경 세포에서의 로르녹시캄의 필수적인 작용에 대한 말초 혈소판에서의 생체 내-모니터링이다.

2.2. 로르옥시캄을 생체 내에 투여한 후의 인간 혈소판의 단백질-프로파일링 (단백질체학(proteomic))

로르녹시캄-투약 전 및 후의 알츠하이머병 환자의 혈소판-단백질체과 건강한 검사 대상자의 혈소판-단백질체의 비교.

본 검사의 목적은, 인간 혈소판에서의 로르옥시캄의 작용의 생체 내-단백질-프로파일링이다.

2.3 시험관 내에 있는 인간 혈소판의 약물 단백질체학에 미치는 로르옥시캄의 영향: 로르녹시캄을 시험관 내에서 항은 처리한 후에 인간 혈소판의 단백질-프로파일링 (단백질체학)

로르녹시캄으로 치료된 통제 혈소판과 치료되지 않은 통제 혈소판의 혈소판-단백질체의 비교

본 예의 목적은, 시클로옥시게나제-반응 억제제인 로르녹시캄과 직접 관련된 혈소판 단백질의 특화이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

알츠하이머병(AE) 또는 동맥경화증의 치료 또는 억제를 위한 의약 조성물을 제조하기 위해,

- 시클로옥시게나제 1 및 시클로옥시게나제 2(COX 1 및 COX 2)를 저지하고,
- 생리학적인 조건 하에서 혈액/뇌-배리어를 넘을 수 없으며,
- 아밀로이드 전구 단백질(APP)의 프로스타글란딘 E2-유도된 유도 작용을 감소시키는, 로르녹시캄 또는 로르녹시캄-유사체의 용도.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

상기 물질의 투여가 바람직하지 않은 심각한 결과들을 전혀 야기하지 않는 것을 특징으로 하는, 로르녹시캄 또는 로르녹시캄-유사체의 용도.

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 로르녹시캄-유사체가

6-클로르-4-(1-(에톡시카르바모일옥시)에톡시)-2-메틸-N-(2-피리딜)-2H-티에노-(2,3-e)-1,2-티아진-3-카르복실산아미드-1,1-디옥시드, 6-클로르-4-하이드록시-2-메틸-3-(2-피리딜-카르바모일)-2H-티에노[3,2-e]1,2-티아진-1,1-디옥시드,

(+)-[3aa,8ba]-1,2,3,3a,4,8b-헥사하이드로피롤로[2',3':3,4]-시클로펜타[1,2-b]피리딘-디하이드로클로라이드;

(+)-[3aS-(3aa,8ba)-1,2,3,3a,4,8b-헥사하이드로피롤로[3',2':4,5]-시클로펜타[1,2-c]피리딘-디하이드로클로라이드;

(-)-[3aR-(3aa,8ba)-1,2,3,3a,4,8b-헥사하이드로피롤로[3',2':4,5]-시클로펜타[1,2-c]피리딘-디하이드로클로라이드;

(-)-[3aa,8ba]-1,2,3,3a,4,8b-헥사하이드로피롤로[2',3':3,4]-시클로펜타[1,2-b]피리딘-디하이드로클로라이드;

(-)[3aa,8ba]-1,2,3,3a,4,8b-헥사하이드로-1-메틸-피롤로-[2',3':3,4]-시클로펜타[1,2-b]피리딘-디하이드로클로라이드;

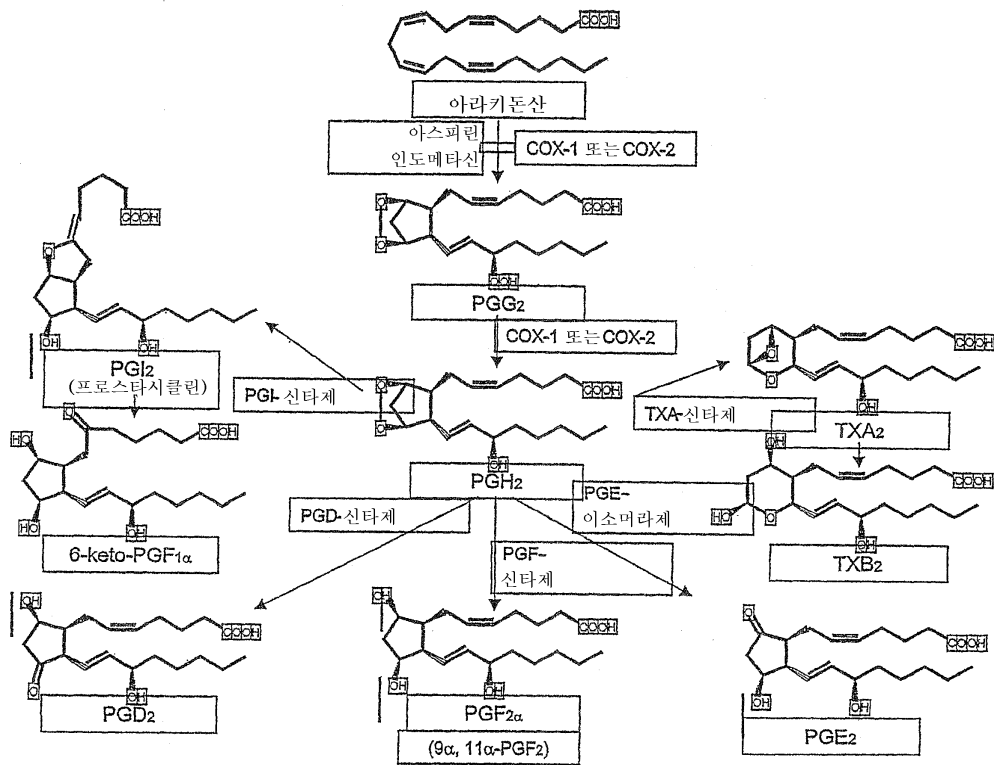
(+)-[3aS-(3aa,8ba)-1,2,3,3a,4,8b-헥사하이드로-1-메틸-피롤로-[3',2':4,5]-시클로펜타[1,2-c]피리딘-디하이드로클로라이드;

(+)-[3aa,8ba]-1,2,3,3a,4,8b-헥사하이드로-1-메틸-피롤로-[2',3':3,4]-시클로펜타[1,2-b]피리딘-디하이드로클로라이드;

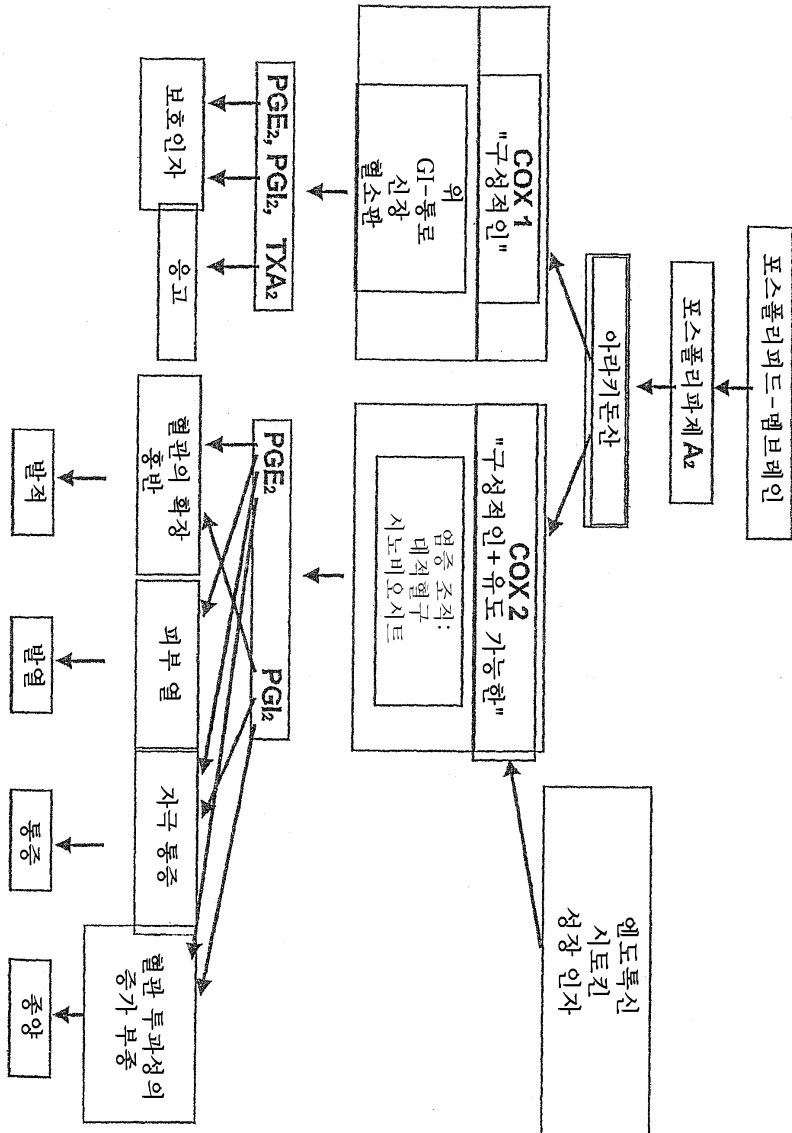
(+)-[3aS-(3aa,8ba)-1,2,3,3a,4,8b-헥사하이드로-1-메틸-피롤로-[3',2':4,5]-시클로펜타[1,2-c]피리딘-디하이드로클로라이드 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 로르녹시캄 또는 로르녹시캄-유사체의 용도.

도면

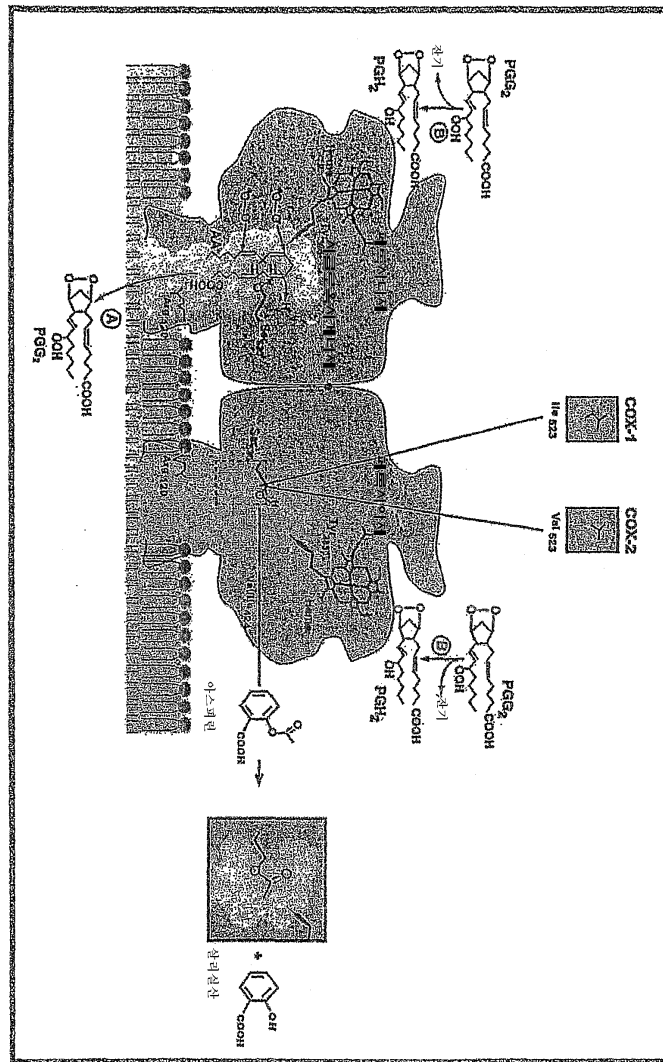
도면1



도면2



도면3



도면4

화합물	COX-1* 인간 HEL-세포	COX-2* 인간 대적혈구	비율 COX- 1/COX-2
로르녹시캄	0,003	0,008	0,38
테녹시캄	0,32	0,13	2,44
피록시캄	0,45	0,77	0,58
멜록시캄	1,46	0,10	14,21
디클로페나	0,0006	0,017	0,04
케톨라	0,025	0,039	0,64
인도메타신	0,0045	0,045	0,10
이부프로펜	1,07	1,12	0,95
아스피린	9,58	16,0	0,60

* IC₅₀(μ M)

J. Berg et al. Inflamm. res. 48 (1999) 369-379

도면5

경구 개별 투약 후에 건강한 젊은
자원자 내부에서의 모르녹시캄 약물 반응

양 (mg)	개수	중앙선 C_{max} [µg/L (SD)] ^a	중앙선 AUC 0-8 [µg · L ⁻¹ · h ⁻¹ (SD)] ¹
2	6	133 (56)	546 (342)
4 ^a	63	299 (63) - 363 (110) ^a	1531 (567) - 1744 (348) ^a
6	6	309 (92)	1595 (592)
8 ^b	30	678 (151) - 822 (199) ^b	2707 (680) - 3596 (1538) ^b
16	18	1620 (439)	8103 (3842)

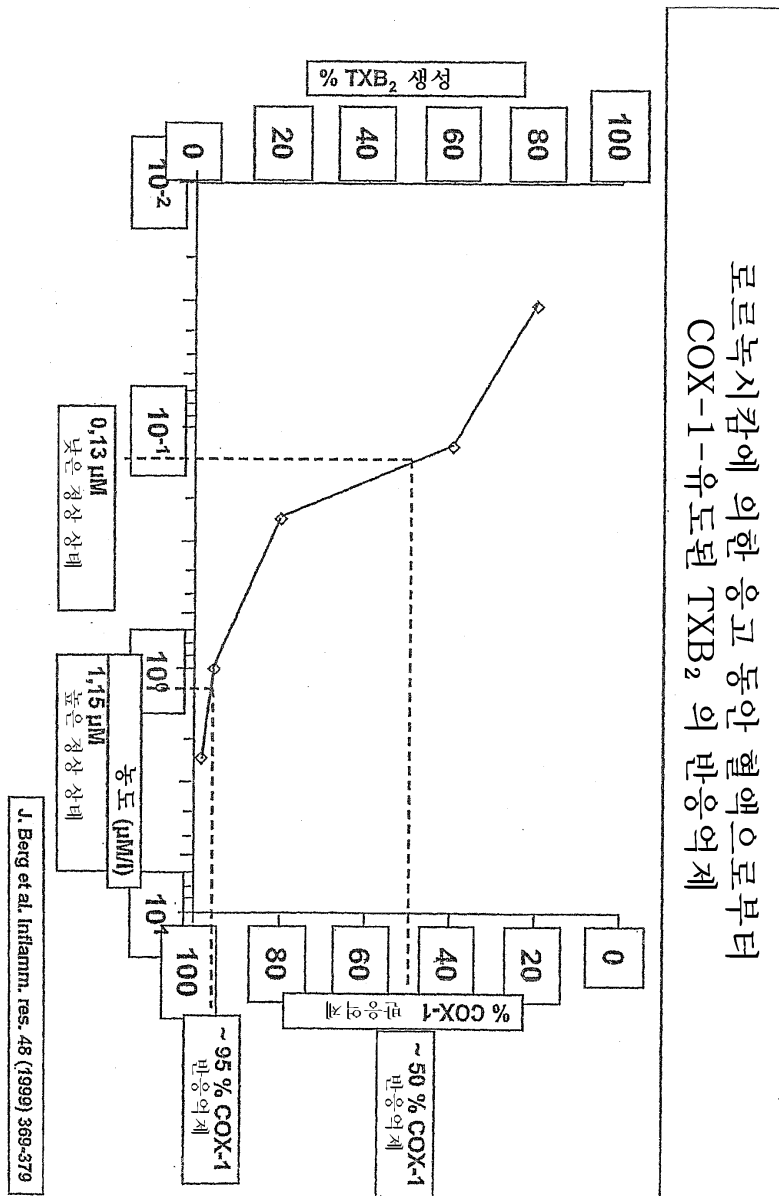
^a 5가지 연구의 평균값 영역

^b 2가지 연구의 평균값 영역

주요어: AUC 0-8 = 시간-플라즈마-농도-곡선 아래의 영역;

C_{max} = 피크-플라즈마-농도

도면6



도면7

로르녹시캄에 의한 HEL-세포(COX-1) 및 LPS-자극된 단일 마크
6-세포(COX-2)내에서의 아이코사노이드-생성의 억제

