

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2015-0004885 (43) 공개일자 2015년01월13일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 31/444 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)		(71) 출원인 사노피 프랑스 75008 파리 튀 라 보에티에 54
(21) 출원번호 10-2014-7033000(분할)		(72) 발명자 델레이-고예, 필립 프랑스 에프-75013 파리 아브뉴 드 프랑스 174 데 빠뜨망 브레베트 사노피-아벤티스 내
(22) 출원일자(국제) 2008년04월16일 심사청구일자 2014년12월24일		델고르주, 끌레르 프랑스 에프-75013 파리 아브뉴 드 프랑스 174 데 빠뜨망 브레베트 사노피-아벤티스 내 (뒷면에 계속)
(62) 원출원 특허 10-2009-7021593 원출원일자(국제) 2008년04월16일 심사청구일자 2013년02월15일		(74) 대리인 양영준, 양영환, 심미성
(85) 번역문제출일자 2014년11월24일		
(86) 국제출원번호 PCT/FR2008/000534		
(87) 국제공개번호 WO 2008/145841 국제공개일자 2008년12월04일		
(30) 우선권주장 0702853 2007년04월19일 프랑스(FR)		

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **파킨슨병과 관련된 운동 장애의 치료를 위한 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드의 용도**

(57) 요약

본 발명은 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조를 위한 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

메네, 크리스틴

프랑스 에프-75013 파리 아브뉴 드 프랑스 174 데
빠뜨망 브레베트 사노피-아벤티스 내

포우옹, 질

프랑스 에프-75013 파리 아브뉴 드 프랑스 174 데
빠뜨망 브레베트 사노피-아벤티스 내

라비네-트릴로우, 크리스틴

프랑스 에프-75013 파리 아브뉴 드 프랑스 174 데
빠뜨망 브레베트 사노피-아벤티스 내

특허청구의 범위

청구항 1

PDE4 억제제의 질병 치료 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조를 위한, 수화물, 용매화물, 염기, 또는 산과의 부가염 형태인 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드 (또한 N-(3,5-디클로로-1-옥시도-4-피리디노)-4-시클로프로필메톡시-5-메톡시피리딘-2-카르복스아미드라고도 부름)는 특히 관절의 염증, 관절염 및 류마티스성 관절염을 비롯한 다양한 병증의 치료에, 그리고 알츠하이머병과 관련된 기억 장애의 치료를 위해 사용하기 위한 의약의 조성물의 일부라고 알려져 있다. 반수화물 형태인 상기 화합물은 예를 들어 문헌 WO 95/04045 (화합물은 FR로 언급되어 있음)에 기재되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 악화에 대해 예방적으로 환자를 치료하기 위한 의약을 찾을 필요성이 있다. 동물에서의 연구에 의하면, 한가지 가능한 접근법은 포스포디에스테라제 4 (PDE 4)를 억제할 수 있는 화합물, 예를 들어 폴리프람의 투여임이 밝혀졌다. 그러나, 임상적 연구에 의하면, 상기 화합물 및 또한 다른 PDE 4 억제제는 구토 효과를 유발하여 이로 인해 치료법에 사용되지 못함이 밝혀졌다.

과제의 해결 수단

[0004] 본 발명에 이르러, 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드가 치료상 허용되는 투여량에서 구토 효과를 회피함과 동시에 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 치료에 사용될 수 있음이 밝혀졌다.

[0005] 그러므로, 본 발명의 첫번째 주제는 파킨슨병과 관련된 운동 장애의 치료에 사용하기 위한 의약의 제조를 위한 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드의 용도에 관한 것이다.

[0006] 본 발명의 한 실시양태에 따르면, 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드의 사용은 염기, 또는 산과의 부가염의 형태로 수행할 수 있다.

[0007] 본 발명의 문맥상 사용될 수 있는 염은 제약상 허용되는 산으로 제조할 수 있으나, 예를 들어 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드의 정제 또는 단리에 유용한 유용한 다른 산의 염도 본 발명의 일부이다.

[0008] 본 발명에 따른 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드의 사용은 또한 수화물 또는 용매화물의 형태로 수행할 수 있다. 용어 "수화물 또는 용매화물"은 하나 이상의 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드 분자와 하나 이상의 물 또는 용매 분자의 회합 또는 조합을 의미하는 것으로 의도된다.

[0009] 본 발명의 목적상, "파킨슨병과 관련된 운동 장애"라는 표현은 하기 장애: 운동감소증, 운동불능, 경직, 체위 장애 및 불안정성, 걷기 장애, 떨림, 쓰기 및 말하기 표현에서의 문제, 연하곤란, 호흡기 문제, 방광 및 괄약근 문제를 의미하는 것으로 의도된다.

[0010] 본 발명의 두번째 주제는 활성 성분으로서 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메

특시)피리딘-2-카르복스아미드 및 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

- [0011] 본 발명에 따라 사용되는 조성물은 유효 투여량의 활성 성분을 포함한다.
- [0012] 예를 들어, 본 발명에 따라 사용될 수 있는 활성 성분의 1일 투여량은 0.001 내지 10 mg/일이다.
- [0013] 통상의 관행에 따르면, 각 환자에 대해 적절한 투여량은 투여 방법 및 상기 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 의사가 결정한다.
- [0014] 투여량은 원하는 효과, 치료의 지속기간 및 사용하는 투여 경로에 의존한다.
- [0015] 보다 높거나 낮은 투여량이 적합한 특정 상황이 존재할 수 있다. 이러한 투여량은 본 발명의 문맥에서 벗어나지 않는다.
- [0016] 부형제는 제약 형태 및 원하는 투여 방법에 따라, 당업자에게 공지된 통상적인 부형제로부터 선택된다.
- [0017] 조성물은 경구, 비경구 또는 직장으로 투여될 수 있다.
- [0018] 적합한 단위 투여형은 경구 투여형, 예를 들어 정제, 연질 또는 경질 겔 캡슐제, 산제, 과립제 및 경구 용액제 또는 현탁액제, 설하, 협측, 기관지내, 안내 및 비내 투여형, 흡입 투여용 형태, 국소, 경피, 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막내 투여형, 직장 투여형 및 임플란트를 포함한다. 국소 적용을 위하여, 본 발명에 따른 활성 성분은 크림, 젤, 연고 또는 로션에 사용될 수 있다.
- [0019] 조성물을 정제 형태로 제조하는 경우, 활성 성분은 하나 이상의 제약 부형제, 예를 들어 젤라틴, 전분, 락토스, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 실리카, 아라비아검, 만니톨, 미세결정 셀룰로스, 히프로멜로스 등과 혼합된다. 정제는 수크로스, 셀룰로스 유도체 또는 코팅에 적합한 기타 물질로 코팅될 수 있다. 정제는 다양한 기술, 예를 들어 직접 압착, 건조 또는 습윤 과립화 또는 핫 멜트(hot melt) 기술로 제조될 수 있다.
- [0020] 활성 성분을 희석제와 혼합하고 혼합물을 연질 또는 경질 겔 캡슐제로 옮김으로써 제약 조성물을 겔 캡슐의 형태로 수득하는 것도 가능하다.
- [0021] 비경구 투여를 위하여, 약리학적으로 친화성인 물질, 예를 들어 프로필렌 글리콜 또는 부틸렌 글리콜을 함유하는 수성 현탁액, 등장 염수 용액 또는 멸균 주사용 용액을 사용한다.
- [0022] 예를 들면, 정제 형태인 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드의 단위 투여형은 다음 성분을 포함한다:
- [0023] 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-
- [0024] 4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드 1 mg
- [0025] 만니톨 224 mg
- [0026] 나트륨 크로스카르멜로스 5 mg
- [0027] 옥수수 전분 15 mg
- [0028] 히드록시프로필메틸셀룰로스 2 mg
- [0029] 마그네슘 스테아레이트 3 mg

발명의 효과

- [0030] 본 발명은 구토 효과를 회피하는 동시에 파킨슨병과 관련된 운동 장애를 치료하는데 효과적인, 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드를 포함하는 의약을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0031] 본 발명에 따라 사용되는 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드의 효과는 마우스에서 도파민성 뉴론 손실의 모델을 이용하여 평가하였다.
- [0032] 실시예 1: 파킨슨병 모델 (MPTP (1-메틸-4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘)로 중독된 마우스에서의 도파민성 뉴론 손실)에서의 보호:

- [0033] C57BL6 마우스에게 MPTP 20 mg/kg의 4회의 복강내 주사를 각각 2시간 간격으로 투여하였다. 담체 (메틸셀룰로스 (MC) (0.6%) + 트윈-80 (0.5%)) 중의 용액으로 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드를 0.015 및 0.050 mg/kg의 총 1일 투여량으로 위관영양법으로 MPTP의 두번째 주사와 세번째 주사 사이에 및 MPTP의 마지막 주사 직후에, 이어서 17일 동안 1일 2회 투여하였다. 마지막 처리 후 24시간째에, 선조체(striatum)를 제거하고, 도파민 흡수 부위를 GBR12935 (1-[2-(디페닐메톡시)에틸]-4-(3-페닐프로필)피페라진) 결합 방법을 사용하여 정량하였다.
- [0034] MPTP 주사 후, 도파민 흡수 부위의 밀도는 정상 동물에서 측정된 것의 단지 58% ($p < 0.01$)에 상응하였다. 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드로의 처리는 MPTP에 의해 유도된 감소에 대해 보호하는 능력을 나타내었고, 도파민 흡수 부위의 밀도는 0.015 및 0.050 mg/kg/d의 투여량에서 각각 정상 동물에서 관찰된 수준의 82% 및 85%에 이르렀다 (MPTP만을 투여한 동물에 비해 $p < 0.01$).
- [0035] 실시예 2: 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드의 구토 효과의 평가.
- [0036] *4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드의 구토 역량을 흰족제비(ferret)에서 평가하였다. 2개 군의 흰족제비를 사용하는데, 첫번째 군에게는 담체 (PEG 200)를, 두번째 군에게는 담체 (PEG 200) 중의 용액으로 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드를 경구 위관영양법으로 투여하였다. 동물을 투여 후 2시간 동안 연속적으로 관찰한 후, 투여 후 6시간까지 매 시간마다 관찰하였다. 임상적 신호 (특히 헛구역질 및 구토)를 기록하였다.
- [0037] 0.1 mg/kg로 투여하였을 때, 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드는 처리된 5 마리의 흰족제비에서 헛구역질도 구토도 유도하지 않았다.
- [0038] 이 결과는, 파킨슨병과 관련된 운동 장애를 치료하기 위한 치료적 투여량의 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드 투여는 어떠한 구토 효과도 유발하지 않음을 보여준다.
- [0039] 실시예 3: (R)-(-)-롤리프람 (((4R)-4-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]피롤리딘-2-온))의 구토 효과의 평가
- [0040] (R)-(-)-롤리프람의 구토 역량을 흰족제비에서 평가하였다. 2개 군의 흰족제비를 사용하는데, 첫번째 군에게는 담체 (PEG 200)를, 두번째 군에게는 담체 (PEG 200) 중의 용액으로 (R)-(-)-롤리프람을 0.05 mg/kg 및 0.1 mg/kg의 투여량으로 경구 위관영양법으로 투여하였다. 동물을 투여 후 2시간 동안 연속적으로 관찰한 후, 투여 후 6시간까지 매 시간마다 관찰하였다. 임상적 신호를 기록하였다.
- [0041] 0.05 mg/kg 및 0.1 mg/kg로 투여하였을 때, (R)-(-)-롤리프람은 처리된 흰족제비에서 구토를 유도하였다.
- [0042] 실시예 3의 결과는 치료적 투여량의 (R)-(-)-롤리프람 투여가 구토 효과를 유발함을 보여준다.
- [0043] 따라서, 4-시클로프로필메톡시-N-(3,5-디클로로-1-옥시도피리딘-4-일)-5-(메톡시)피리딘-2-카르복스아미드는 가능한 구토 효과를 회피하는 동시에 파킨슨병과 관련된 운동 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.