



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0144200
(43) 공개일자 2014년12월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4545 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2014-7027679
- (22) 출원일자(국제) 2013년04월02일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2014년09월30일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2013/056864
- (87) 국제공개번호 WO 2013/149986
국제공개일자 2013년10월10일
- (30) 우선권주장
12162937.2 2012년04월03일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
- (72) 발명자
니벤스 마이클 채덤
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하
부이수 티에리
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장훈

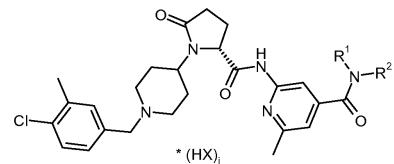
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 CCR3-억제제의 용도

(57) 요약

본 발명은, 건성 노화-관련 황반 변성(dAMD), 습성 노화-관련 황반 변성(wAMD), 미숙아 망막증(ROP), 중심 망막 정맥 폐쇄(CRVO), 비용종, 호산구성 식도염, 호산구성 위장염(예를 들면, 호산구성 위염 및 호산구성 장염), 과호산구 증후군 및 처그 스트라우스 증후군으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 약제로서 사용하기 위한, 화학식 1의 CCR3-억제제에 관한 것이다.

화학식 1



상기 화학식 1에서,

R^1 은 H, C_{1-6} -알킬, C_{0-4} -알킬- C_{3-6} -사이클로알킬, C_{1-6} -할로알킬이고;

R^2 은 H, C_{1-6} -알킬이고;

X는 클로라이드 또는 $\frac{1}{2}$ 디벤조일타르트레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 음이온이고;

j는 1 또는 2이다.

(72) 발명자

괴겔 롤프

독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하

자이터 폐터

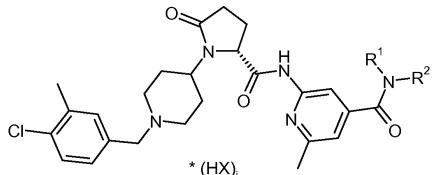
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하

특허청구의 범위

청구항 1

건성 노화-관련 황반 변성(dAMD), 습성 노화-관련 황반 변성(wAMD), 미숙아 망막증(ROP), 중심 망막 정맥 폐쇄(CRVO), 비용종, 호산구성 식도염, 호산구성 위장염(예를 들면, 호산구성 위염 및 호산구성 장염), 과호산구 증후군 및 처그 스트라우스 증후군(Churg Strauss syndrome)으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 약제로서 사용하기 위한, 화학식 1의 화합물.

화학식 1



상기 화학식 1에서,

R^1 은 H, C_{1-6} -알킬, C_{0-4} -알킬- C_{3-6} -사이클로알킬, C_{1-6} -할로알킬이고;

R^2 는 H, C_{1-6} -알킬이고;

X는 클로라이드 또는 $\frac{1}{2}$ 디벤조일타르트레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 음이온이고;

j는 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 이 H, C_{1-6} -알킬이고;

R^2 가 H, C_{1-6} -알킬이고;

X가 클로라이드 또는 $\frac{1}{2}$ 디벤조일타르트레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 음이온이고;

j가 1 또는 2인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1 이 H, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸이고;

R^2 가 H, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸이고;

X가 클로라이드 또는 $\frac{1}{2}$ 디벤조일타르트레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 음이온, 바람직하게는 클로라이드이고;

j가 1 또는 2, 바람직하게는 2인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 H, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸이고;

R^2 가 H, 메틸이고;

X가 클로라이드 또는 ½디벤조일타르트레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 음이온, 바람직하게는 클로라이드이고;

j가 1 또는 2, 바람직하게는 2인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 H, 메틸이고;

R^2 가 H, 메틸이고;

X가 클로라이드 또는 ½디벤조일타르트레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 음이온, 바람직하게는 클로라이드이고;

j가 1 또는 2, 바람직하게는 2인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, X가 클로라이드인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, j가 2인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 미숙아 망막증(ROP), 중심 망막 정맥 폐쇄(CRVO), 비용종 및 호산구성 식도염으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 약제로서 사용하기 위한, 화학식 1의 화합물.

청구항 9

비용종, 호산구성 식도염, 호산구성 위장염(예를 들면, 호산구성 위염 및 호산구성 장염), 과호산구 증후군 및 처그 스트라우스 증후군으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화학식 1의 화합물의 용도.

청구항 10

제9항에 있어서, 비용종 및 호산구성 식도염으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한, 용도.

청구항 11

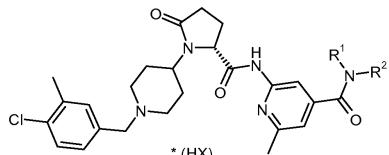
제9항에 있어서, 미숙아 망막증(ROP) 및 중심 망막 정맥 폐쇄(CRVO)로부터 선택된 질환을 치료하기 위한, 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은, 건성 노화-관련 황반 변성(dAMD), 습성 노화-관련 황반 변성(wAMD), 미숙아 망막증(ROP), 중심 망막 정맥 폐쇄(CRVO), 비용종, 호산구성 식도염, 호산구성 위장염(예를 들면, 호산구성 위염 및 호산구성 장염), 과호산구 증후군 및 처그 스트라우스 증후군(Churg Strauss syndrome)으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 약제로서 사용하기 위한, 화학식 1의 CCR3-억제제에 관한 것이다.

화학식 1



[0002]

상기 화학식 1에서,

R¹은 H, C₁₋₆-알킬, C₀₋₄-알킬-C₃₋₆-사이클로알킬, C₁₋₆-할로알킬이고;R²는 H, C₁₋₆-알킬이고;

X는 클로라이드 또는 ½디벤조일타르트레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 음이온이고;

j는 1 또는 2이다.

배경기술

케모킨(chemokine)은, 매우 다양한 세포들에 의해 방출되어, 여러 가지 세포 타입들 중에서도 특히, 대식세포, T 및 B 림프구, 호산구, 호염기구 및 호중구를 끌여들여 활성화시키는, 분자량 6 내지 15kDa의 화학주성 사이토카인이다[참조: Luster, New Eng. J Med., 338, 436-445 (1998); Rollins, Blood, 90, 909-928 (1997); Lloyd, Curr. Opin. Pharmacol., 3, 443-448 (2003); Murray, Current Drug Targets., 7, 579-588 (2006); Smit, Eur J Pharmacol., 533, 277-88 (2006)].

케모킨은, 아미노산 서열내 첫번째 2개의 시스테인들이 단일 아미노산에 의해 분리되어 있는지(CXC) 또는 인접해 있는지(CC)에 따라, 2개의 주요 부류들, CXC 및 CC가 존재한다. 인터루킨-8(IL-8), 호중구-활성화 단백질-2(NAP2) 및 흑색종 성장 자극 활성 단백질(MGSA)과 같은 CXC 케모킨은 주로 호중구 및 T 림프구에 화학주성인 반면, RANTES, MIP-1a, MIP-1, 단핵구 화학주성 단백질(MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 및 MCP-5) 및 에오틱신(-1, -2, 및 -3)과 같은 CC 케모킨은, 여러 가지 세포 타입들 중에서도 특히, 대식세포, T 림프구, 호산구, 비만세포, 수지상 세포 및 호염기구에 화학주성이다. 또한, 상기 주요 케모킨 서브페밀리 중 어느 것에도 속하지 않는, 케모킨 림포탁틴-1, 림포탁틴-2(둘 다 C 케모킨) 및 프락탈킨(CXXXC 케모킨)이 존재한다.

상기 케모킨은, "케모킨 수용체"로 명명되는, G-단백질-결합된 7개의 막투과-도메인 단백질의 패밀리에 속하는 특이적 세포-표면 수용체에 결합한다[참조: Horuk, Trends Pharm. Sci., 15, 159-165 (1994); Murphy, Pharmacol Rev., 54 (2):227-229 (2002); Allen, Annu. Rev. Immunol., 25, 787-820 (2007)]. 케모킨 수용체는, 이들의 동족 리간드(cognate ligand)에 결합시, 관련된 삼량체 G 단백질을 통해 세포내 신호를 변환하여, 여러 가지 반응들 중에서도 특히, 세포내 칼슘 농도의 신속한 증가, G-단백질의 활성화, 세포 모양의 변화, 세포 부착 분자의 증가된 발현, 털과립화, 세포 이동, 생존 및 증식의 촉진을 초래한다. 다음의 특징적인 패턴들을 갖는 CC 케모킨들에 결합하거나 반응하는 11개 이상의 사람 케모킨 수용체들이 존재한다: CCR-1(또는 "CKR-1" 또는 "CC-CKR-1")[MIP-1a, MCP-3, MCP-4, RANTES][참조: Ben-Barruch, et al., Cell, 72, 415-425 (1993), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)]; CCR-2A 및 CCR-2B(또는 "CKR-2A"/"CKR-2B" 또는 "CC-CKR-2A"/"CC-CKR-2B")[MCP-1, MCP2, MCP-3, MCP-4, MCP-5][참조: Charo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 2752-2756 (1994), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)]; CCR3(또는 "CKR-3" 또는 "CC-CKR-3")[에오틱신-1, 에오틱신-2, RANTES, MCP-3, MCP-4][참조: Combadiere, et al., J. Biol. Chem., 270, 16491-16494 (1995), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)]; CCR-4(또는 "CKR-4" 또는 "CC-CKR-4")[TARC, MIP-1a, RANTES, MCP-1][참조: Power et al., J. Biol. Chem., 270, 19495-19500 (1995), Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)]; CCR-5(또는 "CKR-5" 또는 "CCCKR-5")[MIP-1a, RANTES, MIP-1p][참조: Sanson, et al., Biochemistry, 35, 3362-3367 (1996)]; CCR-6(또는 "CKR-6" 또는 "CC-CKR-6")[LARC][참조: Baba et al., J. Biol. Chem., 272, 14893-14898 (1997)]; CCR-7(또는 "CKR-7" 또는 "CC-CKR-7") [ELC][참조: Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998)]

조: Yoshie et al., J. Leukoc. Biol. 62, 634-644 (1997); CCR-8(또는 "CKR-8" 또는 "CC-CKR-8")[1-309, TARC, MIP-1p][참조: Napolitano et al., J. Immunol., 157, 2759-2763 (1996), Bernardini et al., Eur. J. Immunol., 28, 582-588 (1998)]; CCR-10(또는 "CKR-10" 또는 "CC-CKR-10")[MCP-1, MCP-3][참조: Bonini et al., DNA and Cell Biol., 16, 1249-1256 (1997)]; 및 CCR31(또는 "CKR-11" 또는 "CC-CKR-11")[MCP-1, MCP-2, MCP-4][참조: Schweickart et al., J Biol Chem, 275 9550-9556 (2000)].

[0011] 포유동물 케모킨 수용체 외에도, 데코이 수용체(Decoy receptor) CCX-CKR, D6 및 DARC/Duffy 뿐만 아니라 포유동물 사이토메갈로바이러스, 헤르페스 바이러스 및 폭스바이러스에 의해 발현된 단백질들은, 케모킨 수용체의 결합 특성을 나타낸다[참조: Wells and Schwartz, Curr. Opin. Biotech., 8, 741-748 (1997); Comerford, Bioessays., 29(3):237-47 (2007)]. RANTES 및 MCP-3과 같은 사람 CC 케모킨은 이러한 바이러스에 의해 인코딩된 수용체를 통해 칼슘의 신속한 동원(mobilization)을 유발할 수 있다. 수용체 발현은 감염에 대한 정상 면역계 감시 및 반응의 파괴를 허용함으로써 감염을 가능하게 할 수 있다. 또한, CXCR-4, CCR2, CCR3, CCR5 및 CCR8과 같은 사람 케모킨 수용체는, 예를 들면, 사람 면역결핍 바이러스(HIV)와 같은 미생물에 의한 포유동물 세포의 감염에 대한 공동 수용체(co receptor)로서 작용할 수 있다.

[0012] 케모킨 수용체는 염증, 감염, 및 천식 및 알레르기 질환을 포함하는 면역조절 장애 및 질환 뿐만 아니라, 류마티스성 관절염, 그레이브스병, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 죽상동맥경화증과 같은 자가면역 병태의 중요한 매개체로서 관련되어 왔다. 예를 들면, 케모킨 수용체 CCR3은, 여러 가지 중에서도 특히, 호산구, 호염기구, TH2 세포, 폐포 대식세포, 비만 세포, 상피 세포, 소교 세포, 성상세포 및 섬유아세포에서 발현된다. CCR3은 호산구를 알레르기성 염증 부위에 끌여들여 후속적으로 이들 세포를 활성화시키는데 있어서 중심 역할을 한다. CCR3에 대한 케모킨 리간드는 세포내 칼슘 농도의 신속한 증가, G-단백질의 증가된 GTP 교환, 증가된 ERK 포스포릴화, 증진된 수용체 내재화, 호산구 모양 변화, 세포 부착 분자의 증가된 발현, 세포 탈과립화, 및 이동 촉진을 유도한다. 따라서, 케모킨 수용체를 억제하는 제제는 이러한 장애 및 질환에서 유용할 수 있다. 추가로, 케모킨 수용체를 억제하는 제제는 또한, HIV에 의한 CCR3 발현 세포의 감염을 차단함으로써 감염성 질환에서 유용할 수 있거나, 또는 사이토메갈로바이러스와 같은 바이러스에 의한 면역 세포 반응의 조작을 방지하는데 있어서 유용할 수 있다.

[0013] 따라서, CCR3은 중요한 표적이며, CCR3의 길항작용은 염증성, 호산구성, 면역조절성 및 감염성 장애 및 질환의 치료에 효과적일 수 있다[참조: Wegmann, Am J Respir Cell Mol Biol., 36(1):61-67 (2007); Fryer J Clin Invest., 116(1):228-236 (2006); De Lucca, Curr Opin Drug Discov Devel., 9(4):516-524 (2006)].

[0014] 화학식 1의 치환된 피페리딘은, 부작용들, 예를 들면, 문헌[참조: Watson PS, Bioorg Med Chem Lett., 16(21):5695-5699 (2006)]에 기술된 바와 같은 노르에피네프린(NET), 도파민(DAT) 또는 세로토닌 재흡수 수송체(5-HTT)의 억제, 또는 문헌[참조: De Lucca, J Med Chem., 48(6):2194-2211 (2005)]에 기술된 바와 같은 5HT2A, 5HT2C 또는 도파민 D2 수용체의 억제, 또는 문헌[참조: De Lucca, Curr Opin Drug Discov Devel., 9(4):516-524 (2006)]에 기술된 바와 같은 hERG 채널의 억제, 또는 알파1B 아드레날린성 수용체의 억제를 거의 갖지 않는 CCR3 길항제로서 매우 적합하다는 것이 WO 제2010 115836호에서 밝혀졌고 기술되어 있다.

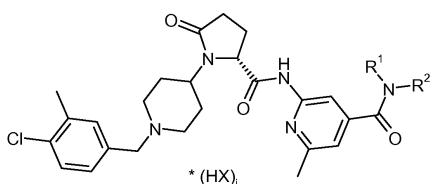
[0015] 놀랍게도, 본 발명에 이르러, 화학식 1의 화합물은 건성 노화-관련 황반 변성(dAMD), 습성 노화-관련 황반 변성(wAMD), 미숙아 망막증(ROP), 중심 망막 정맥 폐쇄(CRVO), 비용종 및 호산구성 식도염으로부터 선택된 질환을 치료하는 데 유용한 것으로 밝혀졌다.

[0016] 마찬가지로, 화학식 1의 화합물은 호산구성 위장염(예를 들면, 호산구성 위염 및 호산구성 장염), 과호산구 증후군 및 처그 스트라우스 증후군으로부터 선택되는 기타 질환들을 치료하는 데 유용하다.

발명의 내용

[0017] 본 발명의 목적은, 건성 노화-관련 황반 변성(dAMD), 습성 노화-관련 황반 변성(wAMD), 미숙아 망막증(ROP), 중심 망막 정맥 폐쇄(CRVO), 비용종, 호산구성 식도염, 호산구성 위장염(예를 들면, 호산구성 위염 및 호산구성 장염), 과호산구 증후군 및 처그 스트라우스 증후군으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 약제로서 사용하기 위한, 화학식 1의 화합물이다.

[0018] 화학식 1



[0019]

[0020]

상기 화학식 1에서,

[0021] R¹은 H, C₁₋₆-알킬, C₀₋₄-알킬-C₃₋₆-사이클로알킬, C₁₋₆-할로알킬이고;

[0022]

R²는 H, C₁₋₆-알킬이고;

[0023]

X는 클로라이드 또는 ½디벤조일타르트레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 음이온이고;

[0024]

j는 1 또는 2이다.

[0025]

R¹이 H, C₁₋₆-알킬이고;

[0026]

R²가 H, C₁₋₆-알킬이고;

[0027]

X가 클로라이드 또는 ½디벤조일타르트레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 음이온이고;

[0028]

j가 1 또는 2인,

[0029]

화학식 1의 화합물이 바람직하다.

[0030]

R¹이 H, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸이고;

[0031]

R²가 H, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸이고;

[0032]

X가 클로라이드 또는 ½디벤조일타르트레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 음이온, 바람직하게는 클로라이드이고;

[0033]

j가 1 또는 2, 바람직하게는 2인,

[0034]

화학식 1의 화합물이 바람직하다.

[0035]

R¹이 H, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸이고;

[0036]

R²가 H, 메틸이고;

[0037]

X가 클로라이드 또는 ½디벤조일타르트레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 음이온, 바람직하게는 클로라이드이고;

[0038]

j가 1 또는 2, 바람직하게는 2인,

[0039]

화학식 1의 화합물이 바람직하다.

[0040]

R¹이 H, 메틸이고;

[0041]

R²가 H, 메틸이고;

[0042]

X가 클로라이드 또는 ½디벤조일타르트레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 음이온, 바람직하게는 클로라이드이고;

[0043]

j가 1 또는 2, 바람직하게는 2인,

[0044]

화학식 1의 화합물이 바람직하다.

- [0045] 또한, 디-하이드로클로라이드로서의, 하기 표로부터의 실시예 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10에 따른 화합물들도 바람직하다. 따라서, 바람직하게는 X는 클로라이드이고, 바람직하게는 j는 2이다.
- [0046] 미숙아 망막증(ROP), 중심 망막 정맥 폐쇄(CRVO), 비용종 및 호산구성 식도염으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 약제로서 사용하기 위한 화학식 1의 화합물이 바람직하다.
- [0047] 본 발명의 또 다른 측면은, 비용종, 호산구성 식도염, 호산구성 위장염(예를 들면, 호산구성 위염 및 호산구성 장염), 과호산구 증후군 및 처그 스트라우스 증후군, 바람직하게는 비용종 및 호산구성 식도염으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 화학식 1의 화합물의 용도이다.
- [0048] 본 발명의 또 다른 측면은, 비용종, 호산구성 식도염, 호산구성 위장염(예를 들면, 호산구성 위염 및 호산구성 장염), 과호산구 증후군 및 처그 스트라우스 증후군, 바람직하게는 비용종 및 호산구성 식도염으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 1의 화합물의 용도이다.
- [0049] 본 발명의 또 다른 측면은, 미숙아 망막증(ROP) 및 중심 망막 정맥 폐쇄(CRVO)로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 화학식 1의 화합물의 용도이다.
- [0050] 본 발명의 또 다른 측면은, 화학식 1의 화합물을 환자에게 투여함으로써, 미숙아 망막증(ROP) 및 중심 망막 정맥 폐쇄(CRVO), 비용종, 호산구성 식도염, 호산구성 위장염(예를 들면, 호산구성 위염 및 호산구성 장염), 과호산구 증후군 및 처그 스트라우스 증후군, 바람직하게는 미숙아 망막증(ROP) 및 중심 망막 정맥 폐쇄(CRVO), 비용종 및 호산구성 식도염으로부터 선택된 질환을 치료하는 방법이다.
- [0051] 본 발명의 또 다른 측면은, 화학식 1의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 환자에게 투여함으로써, 미숙아 망막증(ROP) 및 중심 망막 정맥 폐쇄(CRVO), 비용종, 호산구성 식도염, 호산구성 위장염(예를 들면, 호산구성 위염 및 호산구성 장염), 과호산구 증후군 및 처그 스트라우스 증후군, 바람직하게는 미숙아 망막증(ROP) 및 중심 망막 정맥 폐쇄(CRVO), 비용종 및 호산구성 식도염으로부터 선택된 질환을 치료하는 방법이다.
- [0052] 본 발명의 또 다른 측면은, 화학식 1의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물의 유효량을 환자에게 투여함으로써, 미숙아 망막증(ROP) 및 중심 망막 정맥 폐쇄(CRVO), 비용종, 호산구성 식도염, 호산구성 위장염(예를 들면, 호산구성 위염 및 호산구성 장염), 과호산구 증후군 및 처그 스트라우스 증후군, 바람직하게는 미숙아 망막증(ROP) 및 중심 망막 정맥 폐쇄(CRVO), 비용종 및 호산구성 식도염으로부터 선택된 질환을 치료하는 방법이다.
- [0053] 본 발명의 또 다른 측면은, 화학식 1의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물의 유효량을 환자에게 투여함으로써, 미숙아 망막증(ROP) 및 중심 망막 정맥 폐쇄(CRVO)로부터 선택된 질환을 치료하는 방법이다.
- [0054] 사용된 용어 및 정의
- [0055] 본원에서 구체적으로 정의되지 않은 용어들은 기재내용 및 문맥에 비추어 당해 기술분야의 숙련자가 이들에게 부여하는 의미를 제공할 것이다. 그러나, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 별도로 명시되지 않는 한, 아래의 용어들은 지시된 의미를 가지며 아래의 규칙들이 적용된다.
- [0056] 아래에 정의된 그룹, 라디칼 또는 잔기에서, 탄소 원자의 수는 흔히 그룹의 앞에 명시되며, 예를 들면, C₁₋₆-알킬은, 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹 또는 라디칼을 의미한다. 일반적으로, 2개 이상의 서브그룹들을 포함하는 그룹의 경우, 첫번째 명명된 서브그룹은 라디칼 부착점이며, 예를 들면, 치환체 "C₁₋₃-알킬-아릴"은 아릴 그룹으로서, C₁₋₃-알킬-그룹에 결합된 아릴 그룹을 의미하고, 상기 치환체의 후자인 아릴 그룹이 코어에 또는 상기 치환체가 부착되는 그룹에 결합된다.
- [0057] 본 발명의 화합물이 화학명 형태 및 화학식으로서 나타난 경우, 임의의 불일치의 경우에는 화학식이 우선한다. 별표는 정의된 바와 같은 코어 분자에 연결된 결합을 나타내기 위해 하위-화학식에 사용될 수 있다.
- [0058] 구체적으로 지시되지 않는 한, 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위 전반에 걸쳐, 제공된 화학식 또는 화학명은 이의 토오토머 및 모든 입체, 광학 및 기하 이성체(예를 들면, 에난티오머, 부분입체이성체, E/Z 이성체 등) 및 라세미체 뿐만 아니라, 개별 에난티오머들의 상이한 비율의 혼합물, 부분입체이성체들의 혼합물, 또는 이러한 이성체들 및 에난티오머들이 존재하는 상기 형태들 중의 어느 것의 혼합물 뿐만 아니라, 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 염, 및 이의 유리 화합물의 용매화물 또는 상기 화합물의 염의 용매화물을 포함하는 용매화물, 예를 들면, 수화물을 포함한다.

[0059] 용어 "C_{1-n}-알킬"(여기서, n은 2 내지 n의 정수이다)은, 단독으로 또는 또 다른 라디칼과 조합되어, C 원자수 1 내지 n의 비환식(acyclic)의 포화된 분지형 또는 선형 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 예를 들면, 용어 C₁₋₅-알킬은 라디칼 H₃C-, H₃C-CH₂- , H₃C-CH₂-CH₂- , H₃C-CH(CH₃)- , H₃C-CH₂-CH₂-CH₂- , H₃C-CH₂-CH(CH₃)- , H₃C-CH(CH₃)-CH₂- , H₃C-C(CH₃)₂- , H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- , H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)- , H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂- , H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂- , H₃C-CH₂-C(CH₃)₂- , H₃C-C(CH₃)₂-CH₂- , H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- 및 H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-을 포함한다.

[0060] 용어 "C_{1-n}-할로알킬"(여기서, n은 2 내지 n의 정수이다)은, 단독으로 또는 또 다른 라디칼과 조합되어, 하나 이상의 수소 원자가 불소, 염소 또는 브롬으로부터 선택된 할로겐 원자, 바람직하게는 불소 및 염소, 특히 바람직하게는 불소에 의해 대체된, C 원자수 1 내지 n의 비환식의 포화된 분지형 또는 선형 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 이의 예에는 CH₂F, CHF₂, CF₃이 포함된다.

[0061] 용어 "C_{3-n}-사이클로알킬"(여기서, n은 4 내지 n의 정수이다)은, 단독으로 또는 또 다른 라디칼과 조합되어, C 원자수 3 내지 n의 사이클릭의 포화된 비분지형 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 예를 들면, 용어 C₃₋₇-사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0062] 건성 노화-관련 황반 변성(dAMD)은 중심 망막에서 발생하는 진행성 만성 질환이며, 전 세계적으로 노인 시력 상실의 주요 원인이 된다. 건성 AMD는 AMD의 진행된 형태이며, 흑점 수반시 치명적인 중심 시력 상실을 유발하는, 지도형 위축 영역들을 초래하는 드루젠(drusen)의 축적과 관련되어 있다. 정확한 메커니즘은 공지되어 있지 않지만, 건성 AMD 환자들은 빈번하게는 망막 내로의 대식세포의 침입에 의해 매개되는 과정을 통해 wAMD로 진행되어, 전-혈관형성 인자들의 방출을 촉진시키고 혈관신생을 유발한다. 따라서, 화학식 1의 화합물은 건성 AMD의 예방적 치료로서의 유용성을 가질 것으로 예상된다.

[0063] 습성 노화-관련 황반 변성(wAMD)은 맥락막의 혈관신생을 특징으로 하는 진행된 AMD의 형태이며, 이는 궁극적으로는 부르크막(bruch's membrane)을 파열시키고, 망막을 붕괴시키며, 황반 영역에서의 누출 및 부종을 유발하고, 이에 의해 갑작스러운 중심 시력 상실을 유발한다. 대략 1/3은, 요법에도 불구하고 여전히 진행되지만, 보건 치료의 표준은 VEGF-A를 표적으로 한다. 또한, 연속적 또는 고용량의 항 VEGF 요법과 관련하여 망막 독성이 나타난다. 따라서, CNV의 더욱 특이적인 표적화를 갖는 치료 전략이 바람직하다. CCR3 및 이의 리간드 둘 다의 발현은 이러한 질환의 병리생리학에 특이적으로 연계(link)되어 있다. 또한, NCE 또는 NBE 접근을 통한 CCR3 길항작용은 이러한 질환을 위한 잠재적인 치료로서 CCR3 차단의 역할에 대한 임상전 연구들에서 추가의 보충 증거를 제공해 왔다. 임상전 증거는, 화학식 1의 화합물이 약리학 마우스 모델에서 레이저 유도된 혈관신생을 방지하는 데 충분히 효과적임을 시사한다. 따라서, 화학식 1의 화합물은 wAMD와 관련된 혈관신생 및 부종의 예방에서 유용성을 갖는다.

[0064] 미숙아 망막증(ROP)은 조산의 결과로서 신생아 집중 치료를 받은 조산아에서 발생하는 안구 질환이다. 산소 독성과 국소 저산소증 둘 다가 ROP의 발생에 기여하는 것으로 사료된다. 상기 질환의 기저 병리생리학은, 저산소 상태가 전-혈관형성 인자들의 자극을 초래하고 이것이 혈관의 무질서한 성장을 유발하여 흉터 및 망막 박리를 초래한다는 것이다. ROP는 치료적 중재 없이도 완전히 회복될 수 있는 경증도의 것일 수 있지만, 이는 심각한 경우에는 영구적 실명을 초래할 수 있다. 상기 질환의 정확한 원인은 공지되어 있지 않지만, 주요 가설들은, 보충된 산소가 혈관 수축을 통해 국소 망막 저산소증을 유발하여 혈관신생을 촉발시킨다는 것, 또는 정상적인 혈관 프로세스들이 보충 산소에 의해 억해지지만, 갑자기 제거되었을 때 혈관의 신속한 증식 및 섬유혈관 질환을 유발한다는 것이다. 최근의 요법들은 중증 형태에서의 상기 질환에 대한 수술적 중재와 치료적 중재를 둘 다 포함한다. 수술 요법에는 망막 박리에 대한 공막 베클링(sclera buckling) 및/또는 유리체 절제술(vitrectomy)이 포함될 수 있다. 그러나, 레이저 유도된 광응고화가 현재 ROP 치료의 중심이다. 화학식 1의 화합물은 ROP와 관련된 혈관신생의 예방에서의 유용성을 갖는다.

[0065] 중심 망막 정맥 폐쇄(CRVO)는, 산소가 고갈된 혈액이 눈의 혈관계 외부로 자유롭게 유동하는 것을 방해하는 정맥 폐쇄의 결과로서 발생하는 상태이다. 산소가 고갈된 혈액의 유동이 제한되기 때문에, 산소가 풍부한 혈액이 망막의 표면층들에 도달하는 것이 억제되어 저산소 상태가 확보된다. 국소 저산소증은 망막의 표면층들이 전혈

관형성 인자들을 촉발시키도록 한다. 이들 인자들의 방출은 비정상적인 황반 부종 및 혈관신생의 발생에 기여 한다. 화학식 1의 화합물의 잠재적인 유용성은 CRVO와 관련된 황반 부종 및 혈관신생의 치료에 있다.

[0066]

비용종(NP)은 비강내 염증 조직의 외향성장(outgrowth)을 특징으로 하는 상기도의 만성 염증 질환이며, 정확한 병인론은 공지되어 있지 않지만, 이는 성인의 1 내지 5%의 유병률을 갖는 것으로 공지되어 있다(참조: Settipane GA: Epidemiology of nasal polyps. Allergy Asthma Proc 1996, 17:231-236). NP는 통상적으로는 20세 이상의 남성에서 발생하며, 통년성 알레르기성 비염보다 삶의 질에 훨씬 더 높은 영향을 갖는, 코막힘, 후각 감퇴 및 재발성 감염을 유발한다[참조: Li et al., Characterizing T-Cell Phenotypes in Nasal Polyposis in Chinese Patients, J Investig Allergol Clin Immunol 2009; Vol. 19(4): 276-282]. 모든 NP 환자들의 1/3 이하는 천식을 갖는 것으로 보고되어 있지만, 천식 환자들의 7%만이 NP를 갖는다. 호중구는 극동 지역의 NP에서 발견되는 우세한 세포 타입이지만, NP에 연관된 우세한 세포 타입은 호산구이다(참조: Amar YG, Frenkeli S, Sobol SE: Outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis in patients having Samter's triad. J Otolaryngol 2000, 29:7-12). 샘터의 세가지 증후(Samter's triad)(용종증, 천식 및 아스피린 과민성)는 모든 NP의 10%를 차지하는 것으로 공지되어 있으며, 가장 높은 재발률을 갖는 것들일 가능성이 있다(참조: Naclerio et al., Medical and Surgical Management of nasal Polyps, Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2001, 9:27-26).

[0067]

국소적으로 작용하는 비내 코르티코스테로이드(nCS)를 사용하는 치료는 현재 일차적인 치료 선택 사항이며, 약간의 성공을 나타내 왔다. 비내 스테로이드와의 반응 부족의 원인은 스테로이드에 반응하지 않는 용종의 기저 발생으로부터 기인하지만(예를 들면, 낭포성 섬유증 또는 섬모 운동이상증), 아마도 NP 치료의 임상적 유용성의 추가의 제약은 비내 분포를 제한하는 높은 정도의 코막힘이다(참조: Hellquist HB. Nasal polyps update. Histopathology. Allergy Asthma Proc. 1996;17:237-42). 경구 전신 코르티코스테로이드(OCS)를 사용하는 NP의 장기적 치료가 효과적이지만, 이는 공지된 부작용들로 인해 널리 승인되지 않고 있다. 그러나, OCS는 수술을 위해 용종을 축소시키거나 nCS의 비내 전달을 증가시키기 위해, 수술 또는 비내 스테로이드 치료 개시 전에 종종 사용된다. 의학적 관리에 반응하지 않는 환자들은 비용종을 제거하는 수술적 관리를 필요로 할 것이며, NP의 재발을 막기 위해 비내 스테로이드를 사용하는 만성 치료를 계속해야만 한다. 독특한 서브세트의 환자들은 재발 가능성성이 매우 높으며, 이들은 아스피린 불내성, 진균성 부비동염, 천식 또는 낭포성 섬유증을 갖는 환자들이다. 삶의 질에 대한 높은 영향으로 인해(예를 들면, 중증 NP에서의 완전한 후각 기능 상실), nCS와의 신통치 않은 반응 속도, OCS의 바람직하지 않은 부작용 프로파일, 및 중증 또는 비반응성 경우 수술에 대한 요건, NP에서의 충족되지 않은 의학적 요구가 높은 것으로 간주된다. **표적 질환 연계(Target Disease Link)** - 조직학적 평가는 비용종을 4가지 타입: 부종성(호산성), 섬유성(비-호산성), 선성(glandular) 및 비정형성으로 분류할 수 있다고 밝히고 있다(참조: Hellquist HB. Nasal polyps update. Histopathology. Allergy Asthma Proc. 1996;17:237-42). 최근까지 수행된 NP의 대부분(80 내지 90%)의 조직학적 평가에 있어서, NP의 병인론은 강력한 호산성 성분을 갖는 것으로 확인되었다. 호산구는 주요 염기성 단백질, 호산구 양이온성 단백질과 같은 세포독성 물질들의 방출, 및 염증 과정을 영속시키는 케모킨의 자가분비 생성에 의해 조직 손상을 개시한다. 사이토킨 IL-1, IL-4, IL-5 및 IL-8 뿐만 아니라, 또한 가장 중요하게는 케모킨 에오택신(CCL11) 및 RANTES(CCL5)는 1차 문헌(primary literature)에서 호산구에 대한 화학주성 효력의 원인으로 간주되어 왔다. 에오택신 및 RANTES는 CCR3을 통한 호산구 상의 신호에 공지되어 있으며, 2개의 추가의 에오택신, 즉 에오택신 2(CCL24) 및 에오택신 3(CCL26)은 거의 전적으로는 호산구 상의 CCR3 수용체를 통한 신호에 대해 나타난다. 비용종에서의 에오택신 수준 평가는 NP에서 에오택신 수준과 호산구 수 사이의 현저한 상관관계를 나타냈다. 따라서, CCR3 길항제에 대한 표적 질환 연계가 1차 문헌에서 제공되며, 화학식 1의 화합물을 최초로 사용한 사람에서 수득된 데이터는 용량 및 노출 의존적 방식으로 호산구 모양 변화를 방지하는 능력을 나타낸다(내부 데이터). 호산구 모양 변화의 억제는 호산구 활성화 및 에오택신 활성 억제의 대리 측정을 나타낸다. 따라서, 화학식 1의 화합물과 같은 전신적으로 이용가능한 화합물은 NP에서의 호산구 수를 감소시킬 것이고, 염증을 감소시킬 것이며, 높은 의학적 요구가 확인된 NP에서의 증상 개선을 달성할 수 있을 것임을 시사한다.

[0068]

호산구성 식도염(EoE)은 최근 10,000명의 개체들 중 적어도 4명에서 발생하는 식도의 만성 Th2 관련된 만성 염증 질환이다(참조: Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. N Engl J Med. 2004;351:940-941). 진단 발생률은 내시경 검사의 증가와 병행하며 2000년 이후로 급격하게 증가하고 있다(참조: Prasad et al: Epidemiology of Eosinophilic Esophagitis over 3 Decades in Olmstead County, Minnesota. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009, 7: 1055-1061). 상기 질환의 특징은 통상적으로는 연하 곤란, 식편 압입(food impaction), 흉통, 및 고용량 양성자 펌프 억제제 요법(high dose proton pump inhibitor therapy)에도 불구하고 해결되지 않은 소화 불량을 포함한다. EoE 환자의 대략 1/3은 식편 압입의 내시경적 제

거를 필요로 할 것이며, EoE 소아과 연구는 EoE의 만성적 성질이 식습관에서의 행동 변화에서 나타난다는 것을 입증하였다. 일차 진단은, 식도 상피에서 고배율 시야(high power field)에 대해 >15개의 호산구가 나타나는, 내시경 생검의 조직학적 평가와 관련한 연하 곤란의 현시이다. GERD의 초기 오진이 혼하기 때문에, EoE를 위한 치료는 보통은 수회 과정의 고용량 양성자 펌프 억제제를 포함한다. PPI에 반응하지 않는 환자에서 내시경 검사를 통해 EoE가 확인되면, 3가지의 D(약물(Drug), 식이(Diet) 및 식도 확장(esophageal dilation))를 사용하는 치료가 치료 표준으로 간주된다. 현재 EoE를 위한 승인되지 않은 요법이 존재하지만, 가장 혼하게 사용되는 약물은 삼키는 플루티카손 iCS(440 μ g bid)이다. 근위 식도와 원위 식도의 조직학적 차이는 삼키는 플루티카손의 경우 최적량 미만의 침착이 발생한다는 것을 시사한다. 반응 속도는 보통은 50%를 초과하지만, 요법 중단 시의 높은 재발률은 EoE가 만성 상태라는 것을 시사한다(참조: Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I, Schoepfer AM, Simon D, Simon H-U. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. Allergy 2012; 67: 477-490). LTA를 사용한 시도 및 항 TNF-a 요법은 요법에서의 뚜렷한 개선을 제공하지 않는다[참조: A. J. Lucendo et al., Montelukast Was Inefficient in Maintaining Steroid-Induced Remission in Adult Eosinophilic Esophagitis Dig Dis Sci (2011) 56:3551-3558]. 메폴리주맙(항 IL-5) 요법은 조직학적 호산구 수의 현저한 감소를 나타냈지만, 소규모의(n=11) 탐색적 연구에 있어서 현저한 증상 개선을 나타내는 데에는 실패하였다[참조: Straumann A, Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial, Gut 2010;59:21-30]. 메폴리주맙은 말초 호산구를 5배 감소시켰지만, 생검 호산구에서는 단지 2배의 감소만이 있었고(예를 들면, 화학주성 누설), 환자들은 현저하게 더 높은 말초 에오틱신 수준 또는 항 IL-5 항체에 대한 자가-항체를 가졌다[참조: A Straumann, Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial, Gut 2010;59:21-30]. 이러한 발견들은 EoE에서의 항 IL-5 요법에 대한 장애물을 제시한다. EoE는 현저한 증후적 및 건강관리 부담을 갖는 모든 연령들에서 발생하며, 이는 충족되지 않은 높은 의학적 요구를 나타낸다. **표적 질환 연계** - 호산구는 정상적으로는 식도 상피에서 발견되지 않으며, Th2 타입 염증 질환으로서의 EoE의 인식은 상기 질환의 이해를 향한 커다란 발걸음이 되었다(참조: Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I, Schoepfer AM, Simon D, Simon H-U. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. Allergy 2012; 67: 477-490). 상기 질환의 증가된 인식 및 EoE의 진단에서의 생검의 중심적 역할을 고려해 볼 때, 그럼에도 호산구는 주요 진단 표지임을 나타내는 다수의 연구들이 1차 문헌에 요약되어 있다. 이러한 병리생리학은 일반적으로 성인 및 소아 EoE의 경우에 일치하며, 아마도 상기 질환의 T-세포 성분에서 차이를 갖는다. 특징적인 Th2 세포 타입들이 몇몇 역할을 수행하지만, 에오틱신-3 측(CCR3 및 CCL26)은 식도에 대한 호산구의 모집을 담당하는 핵심 인자들로서 가장 밀접하게 연관되어 있다. 호산구의 작동체 기능은 식도 상피의 직접적 파괴에 대한 증거와 결부되어 있는 것으로 나타난다. 호산구의 탈파립화는 호산구 양이온성 단백질 및 호산구 페옥시다제의 방출을 유발하며, 호산구 양이온성 단백질과 호산구 페옥시다제는 둘 다 세포독성 효과를 갖고, EoE 환자들에서 관찰되는 현저한 식도 개형(remodelling)에 연루되어 있다. 따라서, EoE에서의 호산구의 중요한 역할, 에오틱신-3 측을 직접 통하는 신호 전달, 및 호산구 화학주성에서의 CCR3의 명백한 역할을 고려해 볼 때, CCR3 길항제와 EoE에 대한 표적 질환 연계가 1차 문헌에서 제공된다. 화학식 1의 화합물을 최초로 사용한 사람에서 수득된 데이터는, 용량 및 노출의 준적 방식으로 호산구 모양 변화를 방지하는 능력을 나타낸다(내부 데이터). 호산구 모양 변화의 억제는 호산구 활성화 및 에오틱신 활성 억제의 대리 측정을 나타낸다. 따라서, 화학식 1의 화합물과 같은 전신적으로 이용 가능한 화합물은 EoE에서의 호산구 수를 감소시킬 것이고, 염증을 감소시킬 것이며, 높은 의학적 요구가 확인된 EoE에서의 증상 개선을 달성할 수 있을 것임을 시사한다.

[0069] 추가로, 화학식 1의 화합물은 호산구성 위장염(예를 들면, 호산구성 위염 및 호산구성 장염), 과호산구 증후군 및 쳐그 스트라우스 증후군으로부터 선택된 추가의 염증 질환에 유용할 것으로 예상되며, 이들 질환들은 각각 호산구성 염증과 관련된다. 병에 걸린 조직에 대한 호산구 화학주성의 방지는 기저의 염증 및 조직 손상을 해결해 줄 것으로 예측된다.

용량

[0071] 화학식 1의 화합물의 용량 범위는 일반적으로는 100 내지 1000mg, 특히 200 내지 900mg, 300 내지 900mg 또는 350 내지 850mg 또는 390 내지 810mg이다. 100, 200, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900mg, 바람직하게는 350, 400, 450, 750, 800, 850mg의 1일 경구 용량에 대해 1개 또는 2개의 정제, 바람직하게는 2개의 정제를 제공하는 것이 가능하다.

[0072] 상기 용량 범위는 1개의 정제에 의해 또는 2개의 정제에 의해 달성될 수 있으며; 바람직하게는 각각 상기 용량의 절반을 함유하는 2개의 정제가 투여된다.

[0073] 활성 성분의 투여는 1일 3회 이하, 바람직하게는 1일 1회 또는 2회로 발생할 수 있다. 특정한 용량 함량은 400mg 또는 800mg이다.

실시예

[0075] 따라서, 본 발명은 비용종 및 호산구성 식도염(EoE)으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 화학식 1의 화합물의 용도에 관한 것이다. 상기 근거에 따르면, 이는 상기 화합물이 CCR3 수용체를 억제하는 능력과 관련이 있다. 화학식 1의 화합물(사람 CCR3-수용체에서의 사람 에오타신-1)의 Ki 값이 아래의 표에 기재되어 있다.

[0076] 본원에서 사용된 "활성"이란 화합물이 상기 언급된 분석에서 측정했을 때의 억제에서 $1\mu M$ 또는 그 이상에서 50% 억제를 나타내는 것을 의미한다. 이러한 결과는 CCR3 수용체 활성의 억제제로서의 상기 화합물들의 고유 활성을 나타낸다.

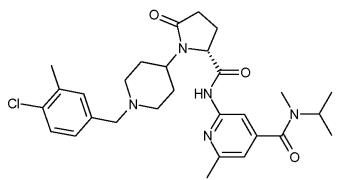
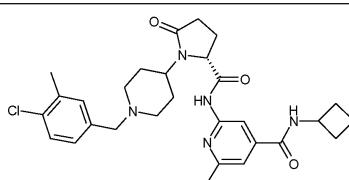
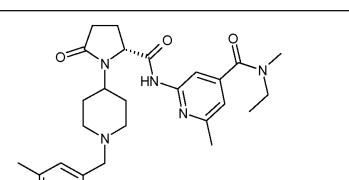
[0077] 화학식 1의 화합물의 실시예는 본원에 인용에 의해 포함된 WO 2010 115836의 기재 내용에 따라 합성할 수 있다. 이들 실시예들의 염은 HCl을 함유하는 용액으로부터 유리 염기를 결정화함으로써 형성할 수 있다. 바람직하게는, 실시예 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10은 디하이드로클로라이드 형태이다.

실시예 #	구조	hCCR3 Ki (nM)	2667
1.		10,4	7
2.		3,2	11
3.		3,5	15

[0078]

설시 예 #	구조	hCCR3 Ki (nM)	2667
4.		4,3	17
5.		4,6	18
6.		4,0	19
7.		5,2	21

[0079]

실시예 #	구조	hCCR3 Ki (nM)	2667
8.		2,3	22
9.		4,2	23
10.		1,7	36

[0080]