

## (19) 대한민국특허청(KR)

### (12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

*A61K 31/165* (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0037258

*A61K 31/465* (2006.01)

(43) 공개일자 2006년05월03일

*A61K 39/395* (2006.01)*A61K 45/06* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2005-7022669

(22) 출원일자 2005년11월28일

번역문 제출일자 2005년11월28일

(87) 국제공개번호 WO 2004/105798

(86) 국제출원번호 PCT/SE2004/000817

국제출원일자 2004년05월27일

국제공개일자 2004년12월09일

(30) 우선권주장 0301655-7 2003년06월05일 스웨덴(SE)  
0312321.3 2003년05월29일 영국(GB)(71) 출원인 아스트라제네카 아베  
스웨덴 에스아이-151 85 쇠더탈제(72) 발명자 보우톤스미스, 니겔  
영국 엘리11 5알에이치 레이캐스터쇼어 로프보로우 베이크웰 로드아스  
트라제네카 알 앤드 디 찬우드(74) 대리인 장수길  
김영

심사청구 : 없음

(54) P2X<sub>7</sub>-수용체 길항제 및 종양 괴사 인자 α를 포함하는제약 조성물

#### 요약

본 발명은 P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제가 아다만틸 유도체인, P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제인 제1 활성 성분 및 종양 괴사 인자 α (TNFα) 억제제인 제2 활성 성분을 포함하는, 염증성 장애의 치료에 사용하기 위한 제약 제제 또는 키트를 제공한다.

#### 색인어

P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제, 종양 괴사 인자 α 억제제, 염증성 장애

#### 명세서

#### 기술분야

본 발명은 염증성 상태/장애, 특히 류마티스 관절염의 치료에 사용하기 위한 제약 활성 성분의 배합물에 관한 것이다.

## 배경기술

류마티스 관절염과 같은 만성 염증성 장애는 다중적이고 매우 복합적이며, 다발적 염증 및 면역 메카니즘을 포함한다. 이러한 장애의 치료는 포함된 메카니즘에 대한 이해가 미미하여 다양한 치료제를 사용함으로써 매우 경험적으로 이루어진다. 최근의 연구는 2개의 염증 매개인자, 즉 사이토킨 IL-1 및 TNF알파 (TNF $\alpha$ )가 류마티스 관절염에서의 염증 과정에 주요 역할을 할 수 있다고 제안한다.

염증성 상태/장애의 치료를 위한 새로운 약제를 개발하는 것이 바람직하다.

## 발명의 상세한 설명

본 발명에 따라, P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제가 아다만틸 유도체인, P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제인 제1 활성 성분 제제 및 종양 괴사 인자  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) 억제제인 제2 활성 성분 제제를 함께 포함하는, 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 치료에 사용하기 위한 제약 제제가 제공된다.

다른 측면에서, 본 발명은 P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제가 아다만틸 유도체인, P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제인 제1 활성 성분 제제, 종양 괴사 인자  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) 억제제인 제2 활성 성분 제제, 및 이를 필요로 하는 환자에게 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여하기 위한 지시를 포함하는 키트를 제공한다.

P2X<sub>7</sub> 수용체 (종래 P2Z 수용체로서 공지됨)는 염증/면역 과정에 포함되는 것으로 알려진 대부분의 다양한 세포 유형, 구체적으로는 대식세포, 비만 세포 및 림프구 (T 및 B) 상에 존재하는 리간드-게이트 이온 채널이다. P2X<sub>7</sub> 수용체는 세포외 뉴클레오티드, 특히 아데노신 트리포스페이트에 의해 활성화되어, 다른 것들 중 인터루킨-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )의 방출을 유도하는 것으로 공지되어 있다.

P2X<sub>7</sub> 수용체의 길항제는 P2X<sub>7</sub> 수용체의 활성화를 완전히 또는 부분적으로 방지할 수 있는 화합물 또는 다른 성분이다.

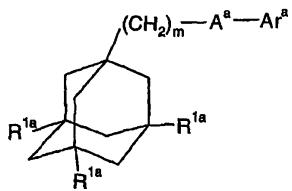
P2X<sub>7</sub> 수용체 길항작용의 검사 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 WO 01/42194호는 에티디움 브로마이드 (형광 DNA 프로브)의 존재하에서 수용체 아고니스트를 사용하여 P2X<sub>7</sub> 수용체를 활성화시키는 경우에 세포내 DNA-결합 에티디움 브로마이드의 형광이 증가되는 것이 관찰된다는 관찰에 기초한 검사법을 기재하고 있다. 따라서, 형광의 증가는 P2X<sub>7</sub> 수용체 활성화의 척도로서 사용될 수 있으며, 이에 따라 P2X<sub>7</sub> 수용체에 대한 화합물 또는 성분의 효과를 정량화할 수 있다.

WO 01/42194호에서, 상기 검사법은 96-웰의 평편한 바닥의 미세적정 플레이트를 취하고 10<sup>-4</sup> M 에티디움 브로마이드를 함유한 THP-1 세포 (2.5 x 10<sup>6</sup>개의 세포/ ml) 혼탁액 200  $\mu$ l, 10<sup>-5</sup> M 벤조일 벤조일 아데노신 트리포스페이트 (bbATP, 공지된 P2X<sub>7</sub> 수용체 아고니스트)를 함유한 고 칼륨 완충 용액 25  $\mu$ l 및 3 x 10<sup>-5</sup> M 시험 화합물을 함유한 고 칼륨 완충 용액 25  $\mu$ l를 포함하는 시험 용액 250  $\mu$ l로 웰을 채움으로써 수행하였다. 상기 플레이트를 플라스틱 시트로 덮고 37°C에서 1 시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 상기 플레이트를 퍼킨-엘머(Perkin-Elmer) 형광 플레이트 리더기에서, 여기 520 nm, 방출 595 nm, 슬릿 폭: Ex 15 nm, Em 20 n에서 판독하였다. 비교 목적을 위해, bbATP (P2X<sub>7</sub> 수용체 아고니스트) 및 피리독살 5-포스페이트 (P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제)를 대조군으로서 시험에 별도로 사용하였다. 판독치를 얻음으로써, bbATP 아고니스트 활성을 50%로 감소시키는데 필요한 시험 화합물 농도에 대한 음의 로그값인, 시험 화합물에 대한 pIC<sub>50</sub> 값을 계산하였다. 5.5 초파의 pIC<sub>50</sub> 값은 일반적으로 길항제를 나타낸다.

본 발명에 따라 사용될 수 있는 P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제의 예는 WO 00/61569호, WO 01/42194호, WO 01/44170호 및 WO 03/41707호에 기재된 화합물을 포함하며, 상기 문헌의 전분은 본원에 참고로 포함된다.

보다 구체적으로는, 본 발명의 제1 실시양태에서, P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제는 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다,

## 화학식 I

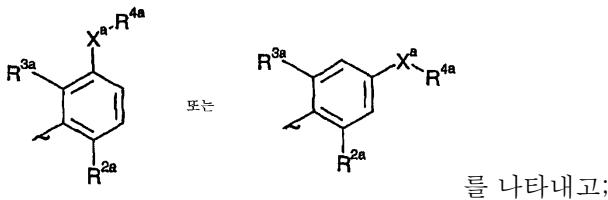


상기 식 중, m은 1, 2 또는 3을 나타내고;

각각의 R<sup>1a</sup>는 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자를 나타내고;

A<sup>a</sup>는 C(O)NH 또는 NHC(O)를 나타내고;

Ar<sup>a</sup>는 하기 기



X<sup>a</sup>는 결합, 산소 원자 또는 기 CO, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>, CH=, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>O, O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>O, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>, CR'(OH), (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>O, NR<sup>5a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR<sup>5a</sup>, NR<sup>5a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sup>5a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>NR<sup>5a</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>NR<sup>5a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sup>5a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>O, NR<sup>5a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>O, NR<sup>5a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>, CONR<sup>5a</sup>, NR<sup>5a</sup>CO, S(O)<sub>n</sub>, S(O)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>n</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>5a</sup> 또는 NR<sup>5a</sup>SO<sub>2</sub>를 나타내고;

n은 0, 1 또는 2이고;

R'는 수소 원자 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기를 나타내고;

R<sup>2a</sup> 및 R<sup>3a</sup> 중 하나는 할로겐, 시아노, 니트로, 아미노, 히드록실, 또는 (i) 1개 이상의 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬에 의해 임의 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, (ii) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, (iii) 1개 이상의 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬에 의해 임의 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시, 및 (iv) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬옥시 (이들 각각의 기는 1개 이상의 불소 원자에 의해 임의 치환됨)로부터 선택되는 기를 나타내고, R<sup>2a</sup> 및 R<sup>3a</sup> 중 다른 하나는 수소 또는 할로겐 원자를 나타내고;

R<sup>4a</sup>는 1 또는 2개의 질소 원자 및 임의로는 산소 원자를 함유한 3- 내지 9-원의 포화 또는 불포화 지방족 헤테로시클릭 고리계를 나타내며, 상기 헤테로시클릭 고리계는 불소 원자, 히드록실, 카르복실, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 히드록시알킬, -NR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup> 및 -CONR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup>로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환되는 것이거나,

또는 R<sup>4a</sup>는 -NR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup> 및 -CONR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup>로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 치환되는 3- 내지 8-원의 포화 카르보시클릭 고리계를 나타내고, 상기 고리계는 불소 원자, 히드록실 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 추가 치환되는 것이고;

r은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

$R^{5a}$ 는 수소 원자 또는  $C_1-C_6$  알킬 또는  $C_3-C_8$  시클로알킬 기를 나타내고;

$R^{6a}$  및  $R^{7a}$ 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  히드록시알킬 또는  $C_3-C_8$  시클로알킬 기를 나타내거나, 또는  $R^{6a}$ 와  $R^{7a}$ 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 3- 내지 8-원의 포화 헤테로시클릭 고리를 형성하나;

단,

(a)  $A^a$ 가  $C(O)NH$ 를 나타내고,  $R^{4a}$ 가 1개의 질소 원자를 함유한 비치환 3- 내지 8-원의 포화 지방족 헤테로시클릭 고리계를 나타내는 경우,  $X^a$ 는 결합 이외의 것이고,

(b)  $A^a$ 가  $C(O)NH$ 를 나타내고,  $X^a$ 가 기  $(CH_2)_{1-6}$  또는  $O(CH_2)_{1-6}$ 인 경우,  $R^{4a}$ 는 비치환 이미다졸릴, 비치환 모르폴리닐, 비치환 피페리디닐 또는 비치환 피롤리디닐 기를 나타내지 않고,

(c)  $A^a$ 가  $NHC(O)$ 를 나타내고,  $R^{4a}$ 가 1개의 질소 원자를 함유하는 비치환 3- 내지 8-원의 포화 지방족 헤�테로시클릭 고리계를 나타내는 경우,  $X^a$ 는 결합 이외의 것이고,

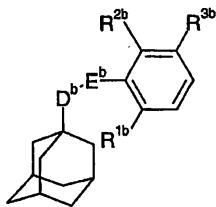
(d)  $A^a$ 가  $NHC(O)$ 를 나타내고,  $X^a$ 가  $O(CH_2)_{1-6}$ ,  $NH(CH_2)_{1-6}$  또는  $SCH_2$ 를 나타내는 경우,  $R^{4a}$ 는 비치환 1-피페리디닐 또는 비치환 1-피롤리디닐 기를 나타내지 않고,

(e)  $A^a$ 가  $NHC(O)$ 를 나타내고,  $X^a$ 가  $O(CH_2)_{2-3}NH(CH_2)_2$ 를 나타내는 경우,  $R^{4a}$ 는 이미다졸릴 기를 나타내지 않는다.

상기 화학식 I의 화합물은 WO 00/61569호에 기재되어 있다.

본 발명의 제2 실시양태에서,  $P2X_7$  수용체 길항제는 하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.

### 화학식 II



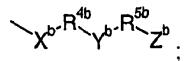
상기 식 중,  $D^b$ 는  $CH_2$  또는  $CH_2CH_2$ 를 나타내고;

$E^b$ 는  $C(O)NH$  또는  $NHC(O)$ 를 나타내고;

$R^{1b}$  및  $R^{2b}$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자, 또는 아미노, 니트로,  $C_1-C_6$  알킬 또는 트리플루오로메틸 기를 나타내고;

$R^{3b}$ 는 하기 화학식 III의 기를 나타내고

### 화학식 III



X<sup>b</sup>는 산소 또는 황 원자, 또는 기 NH, SO 또는 SO<sub>2</sub>를 나타내고;

Y<sup>b</sup>는 산소 또는 황 원자, 또는 기 NR<sup>11b</sup>, SO 또는 SO<sub>2</sub>를 나타내고;

Z<sup>b</sup>는 기 -OH, -SH, -CO<sub>2</sub>H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬티오, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬술피닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬술포닐, -NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup>, -C(O)NR<sup>8b</sup>R<sup>9b</sup>, 이미다졸릴, 1-메틸이미다졸릴, -N(R<sup>10b</sup>)C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카르보닐옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐옥시, -OC(O)NR<sup>12b</sup>R<sup>13b</sup>, -OCH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>14b</sup>, -OCH<sub>2</sub>OC(O)OR<sup>15b</sup> 또는 -OC(O)OCH<sub>2</sub>OR<sup>16b</sup>를 나타내고;

R<sup>4b</sup>는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기를 나타내고;

R<sup>5b</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기를 나타내고;

R<sup>6b</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>9b</sup>, R<sup>10b</sup>, R<sup>12b</sup> 및 R<sup>13b</sup>는 각각 독립적으로 수소 원자, 또는 1개 이상의 히드록실 기에 의해 임의 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬을 나타내고;

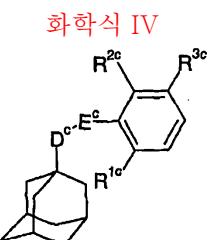
R<sup>11b</sup>는 수소 원자, 또는 히드록실 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬을 나타내고;

R<sup>14b</sup>, R<sup>15b</sup> 및 R<sup>16b</sup>는 각각 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기를 나타내나;

단, (i) E<sup>b</sup>가 NHC(O)를 나타내고, X<sup>b</sup>가 O, S 또는 NH를 나타내고, Y<sup>b</sup>가 O를 나타내는 경우, Z<sup>b</sup>는 -NR<sup>6b</sup>R<sup>7b</sup> (여기서, R<sup>6b</sup>는 수소 원자를 나타내고, R<sup>7b</sup>는 수소 원자, 또는 1개 이상의 히드록실 기로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬을 나타냄)를 나타내고, (ii) E<sup>b</sup>가 NHC(O)를 나타내고, X<sup>b</sup>가 O, S 또는 NH를 나타내고, Y<sup>b</sup>가 NH를 나타내고, R<sup>5b</sup>가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>를 나타내는 경우, Z<sup>b</sup>는 -OH 또는 이미다졸릴이 아니다.

상기 화학식 II의 화합물은 WO 01/42194호에 기재되어 있다.

본 발명의 제3 실시양태에서, P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제는 하기 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.



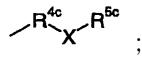
상기 식 중, D<sup>c</sup>는 CH<sub>2</sub> 또는 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>를 나타내고;

E<sup>c</sup>는 C(O)NH 또는 NHC(O)를 나타내고;

$R^{1c}$  및  $R^{2c}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 아미노, 니트로,  $C_1-C_6$  알킬 또는 트리플루오로메틸을 나타내지만,  $R^{1c}$  및  $R^{2c}$ 가 둘다 동시에 수소를 나타낼 수 없고;

$R^{3c}$ 은 하기 화학식 V의 기이고

화학식 V



$R^{4c}$ 는  $C_1-C_6$  알킬 기를 나타내고;

$X^c$ 는 산소 또는 황 원자, 또는 기  $NR^{13c}$ ,  $SO$  또는  $SO_2$ 를 나타내고;

$R^{5c}$ 는 수소를 나타내거나, 또는  $R^{5c}$ 는  $C_1-C_6$  알킬 또는  $C_2-C_6$  알케닐을 나타내며, 상기 각각은 할로겐, 히드록실, (디)-



$C_1-C_6$ -알킬아미노,  $-Y^c-R^{6c}$ , 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리 (상기 헤테로방향족 고리 자체는 할로겐, 히드록실 및  $C_1-C_6$  알킬로부터 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환될 수 있음)로부터 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환될 수 있는 것 이고;

$Y^c$ 는 산소 또는 황 원자, 또는 기  $NH$ ,  $SO$  또는  $SO_2$ 를 나타내고;

$R^{6c}$ 는 기  $-R^{7c}Z^c$ 를 나타내며, 여기서  $R^{7c}$ 는  $C_2-C_6$  알킬 기를 나타내고,  $Z^c$ 는  $-OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-NR^{8c}R^{9c}$ ,  $-C(O)NR^{10c}R^{11c}$  또는  $-N(R^{12c})C(O)-C_1-C_6$  알킬 기를 나타내는 것이고,  $Y^c$ 가 산소 또는 황 원자, 또는 기  $NH$ 를 나타내는 경우에,  $R^{6c}$ 는 추가로 수소,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알킬카르보닐,  $C_1-C_6$  알콕시카르보닐,  $-C(O)NR^{14c}R^{15c}$ ,  $-CH_2OC(O)R^{16c}$ ,  $-CH_2OC(O)OR^{17c}$  또는  $-C(O)OCH_2OR^{18c}$ 를 나타내고;

$R^{8c}$ ,  $R^{9c}$ ,  $R^{10c}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{12c}$ 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는  $C_1-C_6$  알킬 기를 나타내고;

$R^{13c}$ 은 수소,  $C_3-C_8$  시클로알킬,  $C_3-C_8$  시클로알킬메틸을 나타내거나, 또는  $R^{13c}$ 는 히드록실 및  $C_1-C_6$  알콕시로부터 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환되는  $C_1-C_6$  알킬 기를 나타내고;

$R^{14c}$ ,  $R^{15c}$ ,  $R^{16c}$ ,  $R^{17c}$  및  $R^{18c}$ 는 각각 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬 기를 나타내나;

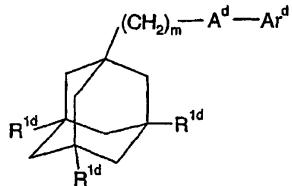
단,  $E^c$ 가  $C(O)NH$ 이고,  $X^c$ 가  $O$ ,  $NH$  또는  $N(C_1-C_6$  알킬)인 경우,  $R^{5c}$ 는 수소 원자 또는 비치환  $C_1-C_6$  알킬 기 이외의 것이다.

바람직한 화학식 IV의 화합물은  $R^{5c}$ 가 임의 치환되는  $C_1-C_6$  알킬 기 (바람직한 치환기는  $-Y^c-R^{6c}$ )를 나타내는 것이다.  $R^{5c}$ 가 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리로 치환되는 경우, 고리 중 헤테로원자의 수는 2개 이하인 것이 바람직하다.

상기 화학식 IV의 화합물은 WO 01/44170호에 기재되어 있다.

본 발명의 제4 실시양태에서, P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제는 하기 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.

### 화학식 VI



상기 식 중, m은 1, 2 또는 3을 나타내고;

각각의 R<sup>1d</sup>는 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자를 나타내고;

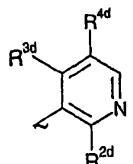
A<sup>d</sup>는 C(O)NH 또는 NHC(O)를 나타내고;

Ar<sup>d</sup>는 하기 기 VII, VIII 또는 IX를 나타내고

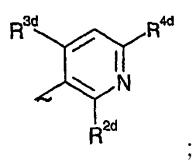
### 화학식 VII



### 화학식 VIII



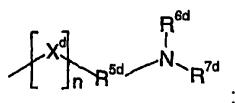
### 화학식 IX



R<sup>2d</sup> 및 R<sup>3d</sup> 중 하나는 할로겐, 니트로, 아미노, 히드록실, 또는 (i) 1개 이상의 할로겐 원자에 의해 임의 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, (ii) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, (iii) 1개 이상의 할로겐 원자에 의해 임의 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 및 (iv) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬옥시로부터 선택되는 기를 나타내고, R<sup>2d</sup> 및 R<sup>3d</sup> 중 다른 하나는 수소 또는 할로겐 원자를 나타내고;

R<sup>4d</sup>는 하기 기 X를 나타내고

### 화학식 X



$X^d$ 는 산소 또는 황 원자, 또는 기  $>N-R^{8d}$ 를 나타내고;

$n$ 은 0 또는 1이고;

$R^{5d}$ 는 히드록실, 할로겐 및  $C_1-C_6$  알콕시로부터 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환될 수 있는  $C_1-C_5$  알킬기를 나타내고;

$R^{6d}$  및  $R^{7d}$ 는 각각 독립적으로 수소 원자,  $C_1-C_6$  알킬(히드록실, 할로겐,  $C_1-C_6$  알콕시 및 (디)- $C_1-C_4$  알킬아미노(그 자체가 1개 이상의 히드록실기에 의해 임의 치환됨)로부터 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환됨) 또는  $C_3-C_8$  시클로알킬(히드록실, 할로겐 및  $C_1-C_6$  알콕시로부터 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환됨)을 나타내고;

$R^{8d}$ 는 수소 원자, 또는 히드록실, 할로겐 및  $C_1-C_6$  알콕시로부터 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환될 수 있는  $C_1-C_5$  알킬기를 나타내나;

단,

(a)  $n=0$ 인 경우,  $A^d$ 는  $NHC(O)$ 이고,

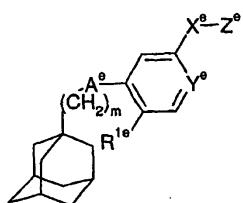
(b)  $n=1$ 이고,  $X^d$ 가 산소이고,  $A^d$ 가  $C(O)NH$ 인 경우,  $R^{6d}$  및  $R^{7d}$ 는 둘다 동시에 수소 원자를 나타내지 않거나 또는 둘다 동시에 비치환  $C_1-C_6$  알킬을 나타내지 않고, 또는  $R^{6d}$  및  $R^{7d}$  중 하나가 수소 원자를 나타내는 경우,  $R^{6d}$  및  $R^{7d}$  중 다른 하나는 비치환  $C_1-C_6$  알킬을 나타내지 않고;

(c)  $n=1$ 이고,  $X^d$ 가 산소, 황 또는  $>NH$ 이고,  $A^d$ 가  $NHC(O)$ 인 경우,  $R^{6d}$  및  $R^{7d}$ 는 둘다 동시에 수소 원자를 나타내지 않거나 또는 둘다 동시에 비치환  $C_1-C_6$  알킬을 나타내지 않고, 또는  $R^{6d}$  및  $R^{7d}$  중 하나가 수소 원자를 나타내는 경우,  $R^{6d}$  및  $R^{7d}$  중 다른 하나는 비치환  $C_1-C_6$  알킬 또는  $-CH_2CH_2OH$ 를 나타내지 않는다.

상기 화학식 VI의 화합물은 WO 03/41707호에 기재되어 있다.

본 발명의 한 측면에서,  $P2X_7$  수용체 길항제는 하기 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.

### 화학식 XI



상기 식 중,  $m$ 은 1, 2 또는 3을 나타내고;

$A^e$ 는  $C(O)NH$  또는  $NHC(O)$ 를 나타내고;

$Y^e$ 는 N 또는 CH를 나타내고;

$X^e$ 는 결합, CO,  $(CH_2)_{1-6}$ ,  $O(CH_2)_{1-6}$ ,  $(CH_2)_{1-6}NH(CH_2)_{1-6}$ ,  $(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-6}$ ,  $NH(CH_2)_{1-6}$ 을 나타내고;

$Z^e$ 는  $NR^{2e}R^{3e}$ 를 나타내고;

$R^{1e}$ 는 할로겐, 시아노, 니트로, 아미노, 히드록실,  $C_1-C_6$  알킬 또는  $C_3-C_8$  시클로알킬을 나타내며, 여기서 상기 알킬 또는 시클로알킬 기는 1개 이상의 불소 원자에 의해 임의 치환될 수 있고;

$R^{2e}$  및  $R^{3e}$ 는 각각 독립적으로 수소 원자,  $C_1-C_6$  알킬 또는  $C_3-C_8$  시클로알킬을 나타내며, 여기서 상기 알킬 또는 시클로알킬 기는 히드록실, 할로겐 또는  $C_1-C_6$  알콕시로부터 선택되는 1개 이상의 기에 의해 임의 치환될 수 있거나,

또는  $R^{2e}$ 와  $R^{3e}$ 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 1 내지 2개의 질소 원자 및 임의로는 산소 원자를 포함하는 3- 내지 9-원의 모노- 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 상기 헤�테로시클릭 고리는 히드록실, 할로겐 또는  $C_1-C_6$  알콕시로부터 선택되는 1개 이상의 기에 의해 임의 치환될 수 있다.

상기 화학식 XI의 화합물은 본원에 상기 언급된 문헌에 기재된 화합물에 따른 또는 그와 유사한 화학에 의해 제조될 수 있다.

본 발명의 추가 실시양태에서,  $P2X_7$  수용체 길항제는

2-클로로-5-[2-(2-히드록시-에틸아미노)-에틸]-메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일 메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(3-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1]데스-1-일 메틸)-벤즈아미드,

(R)-2-클로로-5-[3-[(2-히드록시-1-메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일 메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[2-[(2-히드록시에틸)아미노]에톡시]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일 메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[3-(메틸아미노)프로록시]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일 메틸)벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-(3-히드록시-프로필아미노)-프로록시]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일 메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[2-(3-히드록시프로필아미노)에틸아미노]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일 메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[2-(3-히드록시프로필슬포닐)에톡시]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일 메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[2-[2-[(2-히드록시에틸)아미노]에톡시]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일 메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[2-[[2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]아미노]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일 메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-페페라진-1-일 메틸-N-(트리시클로[3.3.1.1]데스-1-일 메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-(4-페페리디닐옥시)-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일 메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-(2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일메틸)-N-(트리시클로[3.3.1.1]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-(피페리딘-4-일술피닐)-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

5-클로로-2-[3-[(3-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-4-피리딘카르복스아미드,

2-클로로-5-[3-[(1R)-2-히드록시-1-메틸에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-3-피리딘카르복스아미드,

5-클로로-2-[3-[(2-히드록시에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-4-피리딘카르복스아미드,

5-클로로-2-[3-[(2S)-2-히드록시프로필]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-4-피리딘카르복스아미드,

N-[2-메틸-5-(9-옥사-3,7-디아자비시클로[3.3.1]논-3-일카르보닐)페닐]-트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸-1-아세트아미드,

또는 이 중 임의의 하나의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.

제약상 허용되는 염에는, 적절한 경우, 제약상 허용되는 무기산 또는 유기산으로부터 유래된 산 부가 염, 예를 들어 클로라이드, 브로마이드, 술페이트, 포스페이트, 말레이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 벤조에이트, 4-메톡시벤조에이트, 2- 또는 4-히드록시벤조에이트, 4-클로로벤조에이트, p-톨루엔су포네이트, 메탄술포네이트, 아스코르베이트, 아세테이트, 숙시네이트, 락테이트, 글루타레이트, 글루코네이트, 트리카르발릴레이트, 히드록시나프탈렌-카르복실레이트 또는 올레에이트 염; 및 제약상 허용되는 무기 염기 및 유기 염기로부터 제조된 염이 포함된다. 무기 염기로부터 유래된 염에는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 철(II), 철(I), 리튬, 마그네슘, 망간(II), 망간(I), 칼륨, 나트륨, 아연 및 비스무쓰 염이 포함된다. 특히 바람직한 것은 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이다. 제약상 허용되는 유기 염기로부터 유래된 염에는 1급, 2급 및 3급 아민, 아르기닌, 베타인, 콜린 등과 같은 시클릭 아민이 포함된다. 제약상 허용되는 용매화물의 예로는 수화물이 포함된다.

본 발명에 사용될 수 있는 P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제의 예로는

2-클로로-5-[2-(2-히드록시-에틸아미노)-에틸아미노]-메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드, 디히드로클로라이드,

2-클로로-5-[3-[(3-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1]데스-1-일메틸)-벤즈아미드, 히드로클로라이드,

(R)-2-클로로-5-[3-[(2-히드록시-1-메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드, 히드로클로라이드,

2-클로로-5-[2-[(2-히드록시에틸)아미노]에톡시]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드, 아세테이트(1:1) 염,

2-클로로-5-[3-[(메틸아미노)프로록시]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드, 히드로클로라이드,

2-클로로-5-[3-(3-히드록시-프로필아미노)-프로포시]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드, 히드로클로라이드,

2-클로로-5-[2-(3-히드록시프로필아미노)에틸아미노]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드, 아세테이트 (1:1) 염,

2-클로로-5-[2-(3-히드록시프로필슬포닐)에톡시]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[2-[2-[(2-히드록시에틸)아미노]에톡시]에톡시]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드, 히드로클로라이드,

2-클로로-5-[[2-[[2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]아미노]에틸]아미노]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-페페라진-1-일메틸-N-(트리시클로[3.3.1.1]데스-1-일메틸)-벤즈아미드, 디히드로클로라이드,

2-클로로-5-(4-페페리디닐옥시)-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드, 히드로클로라이드,

2-클로로-5-(2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일메틸)-N-(트리시클로[3.3.1.1]데스-1-일메틸)-벤즈아미드, 히드로클로라이드,

2-클로로-5-(페페리딘-4-일슬피닐)-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

5-클로로-2-[3-[(3-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-4-페리딘카르복스아미드,

2-클로로-5-[3-[(1R)-2-히드록시-1-메틸에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-3-페리딘카르복스아미드,

5-클로로-2-[3-[(에틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-4-페리딘카르복스아미드, 히드로클로라이드,

5-클로로-2-[3-[(2S)-2-히드록시프로필]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-4-페리딘카르복스아미드, 디히드로클로라이드 및

N-[2-메틸-5-(9-옥사-3,7-디아자비시클로[3.3.1]논-3-일카르보닐)페닐]-트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸-1-아세트아미드, 히드로클로라이드

가 포함된다.

본 발명에 사용되는 P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제는 입체 이성질체성 형태로 존재할 수 있다. 본 발명이 활성 성분의 모든 기하학적 및 광학 이성질체, 및 라세미체를 비롯한 이들의 혼합물을 포함함을 이해할 것이다. 호변이성질체 및 그의 혼합물이 또한 본 발명의 한 측면을 형성한다.

본 발명의 제제 또는 키트 중 제2 활성 성분은 종양 괴사 인자  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) 억제제이다. TNF $\alpha$  억제제는 TNF $\alpha$  활성을 완전히 또는 부분적으로 억제할 수 있는 화합물 또는 성분이다. 본 발명에 사용될 수 있는 TNF $\alpha$  억제제로서의 화합물 또는 성분에 대한 상세 설명은, 예를 들어 공개된 국제 특허 출원 WO 98/05357호에서 발견할 수 있으며, 상기 문헌의 전문은 본 원에 참고로 포함된다.

본 발명의 실시양태에서, 종양 괴사 인자  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) 억제제는 TNF $\alpha$ 에 결합할 수 있는 수용체 분자이다. 이러한 수용체 분자는 당업계에 공지되어 있으며, 본 발명에서 사용될 수 있는 수용체 분자에 대한 상세 설명은 예를 들어 WO 98/05357호의 32 내지 35면에서 찾을 수 있다. 본 발명에서 특히 좋은 결과를 생성하는 수용체 분자의 예로는 에타네르셉트 (Entanercept) (문헌[Expert Opin. Pharmacother. (2001) 2(7); 1137-1148])가 있다. 에타네르셉트는 인간 IgG의 Fc 부분에 연결된 인간 종양 괴사 인자 수용체의 세포외 리간드-결합 부분으로 이루어진 융합 단백질이다. 이것은 재조합 DNA 기술에 의해 중국산 햄스터 자궁(Chinese hamster ovary) (CHO) 포유동물 세포 발현 시스템에서 생성된다. 에타네르셉트는 단백질에 결합하고 세포 표면 TNF 수용체와 이 단백질의 상호작용을 차단함으로써 전-염증성 사이토kin 종양 괴사 인자 (TNF)의 생물학적 활성을 감소시키는 것으로 여겨진다. 에타네르셉트는 암젠 앤드 와이에쓰 파마수티컬스 (Amgen and Wyeth Pharmaceuticals)에서 상표명 '엔브렐(Enbrel)'로 판매된다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 수용체 분자인 TNF $\alpha$  억제제의 추가 예로는 페그수네르셉트(Pegsunercept), PEG화된 가용성 TNF $\alpha$  억제제 수용체 (문헌[Arth. Rheum. (2003) 48, S121])가 있다.

본 발명의 또 다른 실시양태에서, 종양 괴사 인자  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) 억제제는 항-TNF 항체이다. 본 발명에 따른 항-TNF 항체의 예로는 TNF $\alpha$  활성을 완전히 또는 부분적으로 억제할 수 있는 모노클로날 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 표면화 항체 및 재조합 항체, 및 이들의 단편이 포함된다. 이러한 항체는 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어 WO 98/05357호의 13 내지 32면에 기재되어 있다. 본 발명에 사용될 수 있는 항-TNF $\alpha$  항체의 구체적인 예는 모노클로날 항체인 인플릭시마브 (Infliximab) 및 아달리무마브(Adalimumab)(D2E7)이다. 인플릭시마브는 인간 불변 영역 및 쥐과 가변 영역으로 구성된 키메라 IgG1k 모노클로날 항체이며, 센토코르(Centocor)에 의해 상표명 '레미케이드(Remicade)'으로 판매된다. 아달리무마브 (D2E7)는 인간 유래의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 및 인간 IgG1:k 불변 영역과 결합한 항체를 생성하는, 파지 디스플레이(phage display) 기술을 이용하여 제조된 재조합 인간 IgG1 모노클로날 항체이다. 아달리무마브 (D2E7)는 애보트 래보레이토리스(Abbott Laboratories)에 의해 상표명 '휴미라(Humira)'로 판매된다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 항-TNF $\alpha$  항체 단편의 추가 예로는 CDP-870, 즉 TNF $\alpha$ 에 높은 친화성으로 결합하는 PEG화된 인간 항체 단편이 있다 (문헌[Cur. Opin. Investig. Drugs. (2003) 4; 588-592]).

본 발명의 추가 실시양태에서, 종양 괴사 인자  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) 억제제는 TNF $\alpha$  수용체와 결합할 수 있고, 항-TNF $\alpha$  수용체 항체를 포함한다.

본 발명에 따른 활성 성분의 선택은, 유리한 소염 효과를 생성하고 따라서 류마티스 관절염과 같은 다양한 급성 및 만성 염증성 상태/장애를 치료하는 데 사용될 수 있기 때문에 유리하다는 것이 밝혀졌다. 염증성 장애의 치료는 이러한 상태와 연관된 종창의 감소 및(또는) 동통의 완화를 포함한다. 이와 관련하여, 본 발명의 제제는 염증성 장애, 특히 류마티스 관절염으로 인한 동통의 저하 또는 완화에 특히 유익함이 입증된 바 있다.

본 발명의 추가 유리한 측면은 본 발명이 TNF $\alpha$  억제제 만을 사용함으로써 가능한 것보다 낮은 투여량의 TNF $\alpha$  억제제를 사용하여 효과적인 치료를 허용할 수 있다는 것이다. 이는 TNF $\alpha$  억제제와 같은 생물학적 치료제를 사용함으로써 기회 감염되기 쉬운 환자를 제외할 수 있기 때문에 유의하다. 또한, 에타네르셉트와 같은 확립된 항-TNF $\alpha$  치료제는 긴 "워쉬-아웃(wash-out)" 기간을 가진 후, 약물이 시스템으로부터 제거되는 추가 합병증을 갖는다. P2X<sub>7</sub> 길항제와의 공동투여는 효능을 손상시키지 않으면서 TNF $\alpha$  억제제의 투여량을 감소시켜, 안전에 대한 염려를 감소시키고, 항-TNF $\alpha$  치료제의 사용이 부적절한 것으로 여겨지는 환자 집단에 항-TNF $\alpha$  치료제가 투여되도록 잠재적으로 허용한다.

본 발명의 바람직한 실시양태에서, 제2 활성 성분은 종양 괴사 인자  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) 억제제 에타네르셉트이고, P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제인 제1 활성 성분은

2-클로로-5-[2-(2-히드록시-에틸아미노)-에틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(3-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

(R)-2-클로로-5-[3-[(2-히드록시-1-메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[2-[(2-히드록시에틸)아미노]에톡시]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[3-(메틸아미노)프로폭시]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[2-(3-히드록시프로필아미노)에틸아미노]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[2-(3-히드록시프로필슬포닐)에톡시]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[2-[2-[(2-히드록시에틸)아미노]에톡시]에톡시]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[2-[[2-[(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]아미노]에틸]아미노]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-페페라진-1-일메틸-N-(트리시클로[3.3.1.1]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-(4-페페리디닐옥시)-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-(2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일메틸)-N-(트리시클로[3.3.1.1]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-(페페리딘-4-일술피닐)-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

5-클로로-2-[3-[(3-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-4-페리딘카르복스아미드,

2-클로로-5-[3-[(1R)-2-히드록시-1-메틸에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-3-페리딘카르복스아미드,

5-클로로-2-[3-[(에틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-4-페리딘카르복스아미드,

5-클로로-2-[3-[(2-히드록시에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-4-페리딘카르복스아미드,

5-클로로-2-[3-[(2S)-2-히드록시프로필]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-4-페리딘카르복스아미드,

N-[2-메틸-5-(9-옥사-3,7-디아자비시클로[3.3.1]논-3-일카르보닐)페닐]-트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸-1-아세트아미드,

또는 이들 중 어느 하나의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 이 실시양태의 제제는 특히 염증성 장애, 특히 류마티스 관절염으로 인한 통증의 감소 또는 완화에 사용될 수 있다.

제1 및 제2 활성 성분은 동시에 (혼합 제외), 순차적으로 또는 개별적으로 투여되어 염증성 상태를 치료한다. 순차적 투여란, 제1 및 제2 활성 성분을 임의의 순서로, 하나를 투여한 직후 다른 하나를 투여하는 것을 의미한다. 이들을 개별적으로 투여하는 경우에도 이들은 여전히 바람직한 효과를 갖는다.

제1 및 제2 활성 성분은 통상적으로 경구 또는 비경구 (예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내, 관절내 또는 흡입) 투여에 의해, 종래 전신 투여 형태, 예를 들어 정제, 캡슐제, 환제, 산제, 수성 또는 오일성 용액제 또는 혼탁액제, 에멀젼 및 멸균 주사용 수성 또한 유성 용액제 또는 혼탁액제를 사용하여 투여된다. 이러한 투여 형태는 일반적으로 1 종 이상의 제약상 허용되는 성분, 예를 들어 아쥬번트, 담체, 결합제, 윤활제, 희석제, 안정화제, 완충제, 에멀젼화제, 점도-조절제, 계면활성제, 보존제, 향미제 및 착색제로부터 선택될 수 있는 성분을 포함할 것이다. 당업자들이라면, 활성 성분의 가장 적절한 투여 방법이 다양한 인자에 따라 좌우됨을 이해할 것이다. 그러나, 일반적으로, 제1 활성 성분에 대해 경구 투여가 바람직한 반면, 제2 활성 성분은 피하 투여가 바람직하다.

상기 언급된 치료 용도를 위해, 투여량은 물론 사용되는 제1 및 제2 활성 성분, 투여 모드, 목적하는 치료 및 나타난 상태 또는 장애에 따라 다양할 것이다. 그러나, 일반적으로, 제1 및 제2 활성 성분의 전체 합쳐진 투여량이 10 내지 2000 mg, 특히 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200 또는 300 내지 1800, 1500, 1200, 1000, 800, 600, 500 또는 400 mg의 범위인 경우 만족스러운 결과가 얻어질 것이다.

본 발명의 제약 제제 또는 키트는 분할 투여로서 투여될 수 있다. 분할 투여로 투여되는 경우, 제1 및 제2 성분은 다른 하나와 상이한 빈도로 투여될 수 있다. 그러나, 일반적으로 각각의 활성 성분의 투여 빈도는 독립적으로 매 7일에 1회 내지 하루에 4회의 범위일 것이다.

본 발명의 실시양태에서, 제약 제제 또는 키트 중 제1 활성 성분의 투여량은 일일 당 5 내지 1000 mg, 바람직하게는 20, 50, 100 또는 200 내지 800, 600, 500 또는 400 mg이며, 일일 투여량은 하루에 1 내지 4회, 바람직하게는 하루에 1 또는 2회의 분할 투여로서 투여될 수 있으며; 제2 활성 성분의 투여량은 1 내지 100 mg, 바람직하게는 5, 10 또는 20 내지 80, 50 또는 40 mg이며, 이 투여량은 매 7일에 1회 내지 하루 1회의 빈도로 투여된다. 상기 실시양태의 투여 경로는 특히 제1 활성 성분이 경구 투여 또는 흡입으로 전달되고, 제2 활성 성분이 피하 주사로 투여되는 경우에 이용될 수 있다. 제2 활성 성분의 피하 주사 및 상기 실시양태의 투여 계획은 특히 제2 활성 성분이 에타네르셉트인 경우 사용될 수 있다.

본 발명은 또한 염증성 장애 치료용 의약 제조에 있어서 본 발명에 따른 제약 제제 또는 키트의 용도를 제공한다.

또한 추가로, 본 발명은

- (a) P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제가 아다만틸 유도체인, P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제인 (치료 유효) 투여량의 제1 활성 성분; 및
- (b) 종양 고사 인자 α (TNFα) 억제제인 (치료 유효) 투여량의 제2 활성 성분

을 이를 필요로 하는 환자에게 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장애의 치료 방법을 제공한다.

본 명세서의 본문에서, 용어 "치료"는 또한 달리 구체적으로 나타내지 않는 한 "예방"을 포함한다. 용어 "치료적" 및 "치료적으로"도 이에 따라 해석될 것이다.

예방이란, 관심있는 상태 또는 장애가 이전에 우발되거나, 또는 다르게는 관심있는 상태 또는 장애의 위험이 증가된 것으로 여겨지는 사람의 치료에 특히 관련될 것으로 기대된다. 특정 상태 또는 장애가 발병될 위험이 있는 사람으로는 일반적으로 그러한 상태 또는 장애의 가족력을 가진 사람, 또는 그러한 상태 또는 장애가 특히 발병되기 쉬울 것으로 유전적 시험 또는 스크리닝에 의해 확인된 바 있는 사람이 포함된다.

본 발명은 또한 류마티스 관절염, 골관절염, 골연증, 건선, 염증성 대장 질환, COPD, 천식, 알러지성 류마티스 또는 암 또는 신경퇴행성 질환, 예를 들어 다발성 경화증, 알츠하이머병 또는 졸중 중 임의의 하나를 치료하기 위한 3종 병용 요법에 관한 것이다.

류마티스 관절염의 치료를 위해, 본 발명의 제약 제제 또는 키트는 IL-1 수용체 길항제 (예를 들어, 아나킨라(Anakinra)) 및 IL-1 트랩, IL-18 수용체, 항-IL-6 Ab, 항-CD20 Ab, 항-IL-15 Ab 및 CTLA4Ig와 같은 "생물학 작용제"와 병용될 수 있다.

본 발명의 제약 제제 또는 키트와 병용하기에 적합한 작용제로는 표준 비-스테로이드성 소염제 (이하, NSAID), 예를 들어 피록시캄, 디클로페낙, 프로피온산, 예를 들어 나프록센, 플루비프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜 및 이부프로펜, 페나메이트, 예를 들어 메페남산, 이도메타신, 술린닥, 아파존, 피라졸론, 예를 들어 페닐부타존, 살리실레이트, 예를 들어 아스피린이 포함된다. 시클로-옥시게나제 억제 산화질소 공여체 (CINOD) 및 "질환 완화제" (DMARD), 예를 들어 시클로포린 A, 레플루노미드; 시클레소니드; 히드록시클로로퀸, d-페니실라민, 오라노핀, 또는 비경구 또는 경구용 금이 사용될 수 있다.

본 발명은 추가로 류코트리엔 생합성 억제제, 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제제, 또는 질류톤; ABT-761; 웬류톤; 태폭살린; 애보트-79175; 애보트-85761; N-(5-치환된)-티오펜-2-알킬술폰아미드; 2,6-디-tert-부틸페놀 히드라존; 메톡시테트라히드로페란, 예를 들어 제네카(Zeneca) ZD-2138; 화합물 SB-210661; 피리디닐-치환된 2n 시아노나프탈렌 화합물, 예를 들어 L-739,010; 2-시아노퀴놀린 화합물, 예를 들어 L-746,530; 인돌 및 퀴놀린 화합물, 예를 들어 MK-591, MK-886, 및 BAY x 1005로 이루어진 군으로부터 선택되는 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 길항제와 본 발명의 제약 제제 또는 키트의 병용에 관한 것이다.

본 발명은 추가로 페노티아진-3-온, 예를 들어 L-651,392; 아미디노 화합물, 예를 들어 CGS-25019c; 벤족살아민, 예를 들어 온타졸라스트; 벤젠카르복스이미다미드, 예를 들어 BIIL 284/260; 및 자피클루카스트, 아블루카스트, 몬텔루카스트, 프란루카스트, 베를루카스트 (MK-679), RG-12525, Ro-245913, 이랄루카스트 (CGP 45715A) 및 BAY x 7195와 같은 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 류코트리엔 LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> 및 LTE<sub>4</sub>에 대한 수용체 길항제와 병용되는 본 발명의 제약 제제 또는 키트에 관한 것이다.

본 발명은 추가로 이소형 PDE4D의 억제제를 비롯한 PDE4 억제제와 병용되는 본 발명의 제약 제제 또는 키트에 관한 것이다.

본 발명은 추가로 세티리진, 로라타딘, 데슬로라타딘, 페소페나딘, 아스테미졸, 아젤라스틴 및 클로르페니라민을 비롯한 항히스타민 H<sub>1</sub> 수용체 길항제와 병용되는 본 발명의 제약 제제 또는 키트에 관한 것이다.

본 발명은 추가로 위보호 H<sub>2</sub> 수용체 길항제 또는 양성자 펌프 억제제 (예를 들어, 오메프라졸)와 병용되는 본 발명의 제약 제제 또는 키트에 관한 것이다.

본 발명은 추가로 프로필헥세드린, 페닐에프린, 페닐프로파놀라민, 수도에페드린, 나파졸린 히드로클로라이드, 옥시메타졸린 히드로클로라이드, 테트라히드로졸린 히드로클로라이드, 크실로메타졸린 히드로클로라이드 및 에틸노르에피네프린 히드로클로라이드를 비롯한 a<sub>1</sub>- 및 a<sub>2</sub>-아드레노셉터 아고니스트 혈관수축 교감신경홍분체와 병용되는 본 발명의 제약 제제 또는 키트에 관한 것이다.

본 발명은 추가로 이프라트로퓸 브로마이드; 티오프라트로퓸 브로마이드; 옥시트로퓸 브로마이드; 피렌제핀; 및 텔렌제핀을 비롯한 항콜린제와 병용되는 본 발명의 제약 제제 또는 키트에 관한 것이다.

본 발명은 추가로 테오필린 및 아미노필린; 나트륨 크로모글리세이트; 또는 무스카린 수용체 (M1, M2 및 M3) 길항제를 비롯한 메틸크산탄닌과 병용되는 본 발명의 제약 제제 또는 키트에 관한 것이다.

본 발명은 추가로 CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 및 CCR11 (C-C 패밀리에 대한 것임); CXCR1, CXCR3, CXCR4 및 CXCR5 (C-X-C 패밀리에 대한 것임), 및 C-X<sub>3</sub>-C 패밀리에 대한 CX<sub>3</sub>CR1과 같은 케모킨 수용체 기능의 조절제와 병용되는 본 발명의 제약 제제 또는 키트에 관한 것이다.

본 발명은 추가로 인슐린-유사 성장 인자 I형 (IGF-1) 모방체와 병용되는 본 발명의 제약 제제 또는 키트에 관한 것이다.

본 발명은 또한 (a) 트립타제 억제제; (b) 혈소판 활성화 인자 (PAF) 길항제; (c) 인터루킨 전환 효소 (ICE) 억제제; (d) IMPDH 억제제; (e) VLA-4 길항제를 비롯한 어드헤신(adhesion) 분자 억제제; (f) 카테프신; (g) 글루코스-6 포스페이

트 디히드로게나제 억제제; (h) 키닌-B<sub>1</sub>- 및 B<sub>2</sub>-수용체 길항제; (i) 항-통풍제, 예를 들어 콜키신; (j) 크산틴 옥사다제 억제제, 예를 들어 알로퓨리놀; (k) 요산베출제, 예를 들어 프로베네카드, 술핀피라존 및 벤즈브로마론; (l) 성장 호르몬 세크레타고구에(secretagogue); (m) 전환 성장 인자 (TGFβ); (n) 혈소판-유래성 성장 인자 (PDGF); (o) 섬유아세포 성장 인자, 예를 들어 염기성 섬유아세포 성장 인자 (bFGF); (p) 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF); (q) 캡사이신 크림; (r) NKP-608C, SB-233412 (탈네坦드) 및 D-4418로 이루어진 군으로부터 선택되는 타치키닌(Tachykinin) NK<sub>1</sub> 및 NK<sub>3</sub> 수용체 길항제; 및 (s) UT-77 및 ZD-0892로 이루어진 군으로부터 선택되는 엘라스타제 억제제; (t) 유도성 산화질소 신타제 억제제 (iNOS) 또는 (u) TH2 세포에서 발현되는 화학유인물질 수용체-유사 분자 (CRTH2 길항제)와 병용되는 본 발명의 제약 제제 또는 키트에 관한 것이다.

본 발명의 제약 제제 또는 키트는 또한 골관절염 치료를 위해 존재하는 치료제와 병용될 수 있다. 병용될 수 있는 적합한 작용제로는 표준 비-스테로이드 성 소염제 (이하, NSAID), 예를 들어 피록시캄, 디클로페낙, 프로피온산, 예를 들어 나프록센, 플루비프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜 및 이부프로펜, 페나메이트, 예를 들어 메페남산, 이도메타신, 술린닥, 아파존, 피라졸론, 예를 들어 페닐부타존, 살리실레이트, 예를 들어 아스피린, 유도성 산화질소 신타제 억제제 (iNOS 억제제), 및 시클로-옥시게나제 억제 산화질소 공여체 (CINOD) 진통제 (예를 들어, 파라세타몰 및 트라마돌), 연골 보존 작용제, 예를 들어 디아세레인, 독시시클린 및 글루코사민, 및 히알루론산, 예를 들어 히알간 및 신비스크가 포함된다.

본 발명의 제약 제제 또는 키트는 또한 염증성 대장 질환 (궤양성 직장염 및 크론병) 치료를 위해 존재하는 치료제와 병용될 수 있다. 사용되는 적합한 작용제로는 5-아미노-살리실레이트, 티오피린, 아자티오프린 및 6-머캅토우린이 포함된다.

본 발명의 제약 제제 또는 키트는 또한 항암제, 예를 들어 엔도스타틴 및 엔지오스타틴, 또는 세포독성제, 예를 들어 아드리아마이신, 다우노마이신, 시스-백금, 에토포시드, 탁솔, 탁소레르 및 파르네실 트렌스페라제 억제제, VegF 억제제, 및 항대사제, 예를 들어 항신생물제, 특히 빈블라스틴 및 빙크리스틴과 같은 빈카 알칼로이드를 비롯한 항세포분열성 약물과 병용될 수 있다.

본 발명의 제약 제제 또는 키트는 또한 항바이러스제, 예를 들어 비라셉트(Viracept), AZT, 아시클로비어 및 팜시클로비어, 및 소독제 화합물, 예를 들어 발란트(Valant)와 병용될 수 있다.

본 발명의 제약 제제 또는 키트는 또한 칼슘 채널 차단제, 지질 저하제, 예를 들어 피브레이트, 베타-차단제, Ace 억제제, 엔지오텐신(Angiotensin)-2 수용체 길항제 및 혈소판 응집 억제제와 병용될 수 있다.

본 발명의 제약 제제 또는 키트는 또한 CNS 작용제, 예를 들어 항우울제 (예를 들어 세르트랄린), 항-파킨슨병 약물 (예를 들어, 데프레닐, L-도파, 레糗(Requip), 미라펙스(Mirapex), MAOB 억제제, 예를 들어 셀레긴 및 라사길린, comP 억제제, 예를 들어 타스마(Tasmar), A-2 억제제, 도파민 재흡수 억제제, NMDA 길항제, 니코틴 아고니스트, 도파민 아고니스트 및 신경 산화질소 신타제 억제제), 및 항 알쓰하이머병 약물, 예를 들어 도네페질, 타크린, 프로펜토필린 또는 메트리포네이트와 병용될 수 있다.

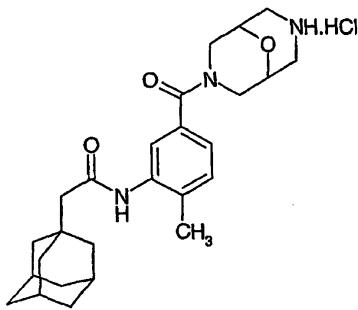
본 발명의 제약 제제 또는 키트는 또한 골연증제, 예를 들어 롤록시펜, 드롤록시펜, 라소폭시펜 또는 포소막스 및 면역저해제, 예를 들어 FK-506, 라파마이신, 시클로스포린 및 아자티오프린과 병용될 수 있다.

본 발명은 이제 하기 실시예를 참고로 추가로 이해될 것이다.

### 실시예

하기 P2X<sub>7</sub> 길항제를 실시예에 사용하였다.

1. N-[2-메틸-5-(9-옥사-3,7-디아자비시클로[3.3.1]논-3-일카르보닐)페닐]-트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸-1-아세트아미드, 히드로클로라이드



P2X<sub>7</sub> 길항제 1 (N-[2-메틸-5-(9-옥사-3,7-디아자비시클로[3.3.1]논-3-일카르보닐)페닐]-트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸-1-아세트아미드, 히드로클로라이드)을 하기와 같이 제조하였다.

a) 3-(4-메틸-3-니트로벤조일)-7-(페닐메틸)-9-옥사-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난

디클로로메탄 (30 ml) 중 옥살릴 클로라이드 (9.6 ml)를 DMF (0.1 ml)를 함유한 디클로로메탄 (320 ml) 중 4-메틸-3-니트로-벤조산 (10.0 g)의 빙냉 용액에 45 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반한 다음 진공하에 농축하였다. 산 클로라이드를 THF (320 ml) 중에 용해시키고, 빙-조에서 냉각시킨 후, N,N-디이소프로필에틸아민 (38 ml)에 이어 3-(페닐메틸)-9-옥사-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난, 디히드로클로라이드 (16.0 g) (WO 01/028992 호에 기재된 바와 같이 제조됨)를 부분씩 첨가하였다. 반응물을 18 시간 동안 교반한 후에, 에틸 아세테이트 (600 ml)로 희석시키고, 물 (2 x 200 ml) 및 포화 중탄산나트륨 (수성)(3 x 150 ml)으로 세척한 다음, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 여과하고 농축하여 상기 부제 화합물 (18.5 g)을 수득하였다.

m/z = 382

b) 3-(3-아미노-4-메틸벤조일)-7-(페닐메틸)-9-옥사-3,7-디아자비시클로[3.3.1]노난

환원된 철 분말 (7.9 g)을 단계 a)의 생성물 (18.0 g)과 암모늄 클로라이드 (7.5 g)의 에탄올/물 (3:1, 320 ml) 중 교반된 용액에 15 분에 걸쳐 70°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류 가열한 다음 여과하고 진공하에 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (400 ml)에 용해시키고, 물 (2 x 150 ml)로 세척한 다음, 유기 상을 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>) 진공하에 농축하여 상기 부제 화합물 (14.5 g)을 수득하였다.

m/z = 352

c) N-[2-메틸-5-[[7-(페닐메틸)-9-옥사-3,7-디아자비시클로[3.3.1]논-3-일]카르보닐]페닐]-트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸-1-아세트아미드

1-아다만탄아세트산 및 단계 b)의 생성물을 사용하여 단계 a)의 방법으로 제조하였다. 재결정화 (에틸 아세테이트)하여 상기 부제 화합물을 수득하였다.

m/z 528

d) N-[2-메틸-5-(9-옥사-3,7-디아자비시클로[3.3.1]논-3-일카르보닐)페닐]-트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸-1-아세트아미드, 히드로클로라이드

1,4-디옥산 (8 ml) 중 4 M HCl를 에틸 아세테이트 (300 ml) 중 단계 c)의 생성물 (13.0 g)의 용액에 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과로 단리한 다음 에탄올 (300 ml) 중에 혼탁시키고, 탄소 상의 5% 팔라듐 (1.2 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 3 기압하에 36 시간 동안 교반하였다. 이어서 메타올을 질소 분위기 하에 첨가하고, 그후 촉매를 여과로 제거하고, 그 여액을 진공하에 농축하였다. 재결정화 (이소프로판올:메탄올 25:1, 800 ml)로 표제 화합물 (9.1 g)을 수득하였다.

**m/z 438 (M+H)<sup>+</sup>**

$\delta_{\text{H}}$  (400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO, Me<sub>4</sub>Si, 90°C) 9.06 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.25 (1H, m), 7.19 (1H, m), 4.15 (2H, s), 3.96 (2H, d, J 14Hz), 3.35-3.23 (6H, m), 2.26 (3H, s), 2.14 (2H, s), 1.96 (3H, br s), 1.69-1.62 (12H, m).

**실시예 1****TNF $\alpha$  억제제/P2X<sub>7</sub> 길항제 병용 (P2X<sub>7</sub> 아고니스트 첨가 없음) 효과를 측정하기 위한 약리학적 분석**

인간 말초 혈액 단핵구를 EDTA 혈액 투브에 수집된 건강한 인간 지원자의 혈액으로부터 준비하였다. 단핵구를 일련의 구배 원심분리에 의해 단리하고 세척하여 순수한 세포 집단을 생성하였다. 이어서, 리포폴리사카라이드 (LPS)를 조직 배양 물 중의 상기 세포 혼탁액에 첨가하고, 이것을 4 내지 12 시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 이어서, TNF $\alpha$  억제제 및 (또는) P2X<sub>7</sub> 길항제 또는 비히클을 상기 세포에 첨가하였다. 인큐베이션 후에, 세포 상청액 샘플을 96-웰 플레이트에 옮겨 추후에 사이토킨 및 매개인자를 측정하였다. 염증성 매개인자의 형성은 사이토킨 IL-1, IL-18, TNF $\alpha$ , 및 PGE2, NO 및 매트릭스 메탈로프로테이나제 (MMP)를 비롯한 다른 매개인자에 대한 특이적 ELISA 분석법으로 세포 상청액 중에서 측정하였다. P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제 단독으로 존재시, 또는 TNF $\alpha$  억제제 단독으로 존재시, 또는 P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제와 TNF $\alpha$  억제제의 배합물의 존재시에 방출되는 매개인자의 수준을 측정하였다. 그 후, 길항제/TNF $\alpha$  억제제의 단독 효과 및 병용 효과를 비교하였다. P2X<sub>7</sub> 길항제/TNF $\alpha$  억제제 배합물에 의한 단일 매개인자 (IL-1 또는 TNF $\alpha$ ) 또는 다중 매개인자에 대한 통계학적으로 유의한 수준의 억제 활성은, P2X<sub>7</sub> 길항제 또는 TNF $\alpha$  억제제 단독으로 달성되는 억제 활성과 비교하여 질환 치료에 증가된 효능을 나타내는 지시자이다.

**실시예 2****TNF $\alpha$  억제제/P2X<sub>7</sub> 길항제 병용 (P2X<sub>7</sub> 아고니스트 첨가함) 효과를 측정하기 위한 약리학적 분석**

인간 말초 혈액 단핵구를 EDTA 혈액 투브에 수집된 건강한 인간 지원자의 혈액으로부터 준비하였다. 단핵구를 일련의 구배 원심분리에 의해 단리하고 세척하여 순수한 세포 집단을 생성하였다. 이어서, 리포폴리사카라이드 (LPS)를 조직 배양 물 중의 상기 세포 혼탁액에 첨가하고, 이것을 4 내지 12 시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 이어서, 시험 혼합물을 첨가한 다음, P2X<sub>7</sub> 수용체 아고니스트 BzATP를 첨가하였다. 시험 혼합물은 대조군으로서의 비히클, P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제, 또는 P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제와 TNF $\alpha$  억제제와의 배합물을 포함할 수 있다. 인큐베이션 후에, 세포 상청액 샘플을 96-웰 플레이트에 옮겨 추후에 사이토킨 및 매개인자를 측정하였다. 염증성 매개인자의 형성은 사이토킨 IL-1, IL-18, TNF $\alpha$ , 및 PGE2, NO 및 매트릭스 메탈로프로테이나제 (MMP)를 비롯한 다른 매개인자에 대한 특이적 ELISA 분석법으로 세포 상청액 중에서 측정하였다. P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제 단독으로 존재시, 또는 TNF $\alpha$  억제제 단독으로 존재시, 또는 P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제와 TNF $\alpha$  억제제의 배합물의 존재시에 방출되는 매개인자의 수준을 측정하였다. 그 후, P2X<sub>7</sub> 길항제 단독에 의해 생성되는 효과 및 TNF $\alpha$  억제제와의 배합물에 의해 생성되는 효과를 비교하였다. P2X<sub>7</sub> 길항제/TNF $\alpha$  억제제 배합물에 의한 단일 매개인자 (IL-1 또는 TNF $\alpha$ ) 또는 다중 매개인자에 대한 통계학적으로 유의한 수준의 억제 활성은, P2X<sub>7</sub> 길항제 단독으로 달성되는 억제 활성과 비교하여 질환 치료에 증가된 효능을 나타내는 지시자이다.

**실시예 3****래트(rat) 스트렙토코칼(Streptococcal) 세포벽-유도성 관절염에서 TNF $\alpha$  억제제/P2X<sub>7</sub> 길항제 배합물의 소염 활성 평가**

1

스트렙토코칼 세포벽 (SCW)-유도성 관절염은 암컷 루이스 래트(Lewis rat)의 왼쪽 발목에 유도되었다. 왼쪽 발목에 SCW (Lee Laboratories) (20  $\mu$ l 중) 5  $\mu$ g을 관절내에 주사하여 동물들을 증감화시켰다. 주사한지 3일 후에 발목 종기를 평가하고, 비반응군 (명백한 발목 종기를 갖지 않는 동물)을 제외하였다. 반응하는 동물들을 랜덤하게 시험군으로 할당하였다.

SCW (염수 500  $\mu\text{l}$  중 100  $\mu\text{g}$ )의 정맥내 (iv) 주사에 의한 증감화 21일 후에 관절염이 유도되었다. 유도 후 제6일에 종결하기까지 동물들을 모니터링하고 매일 평가하였다. 래트를 톱밥에 하우징시키고, 음식 및 물을 자유롭게 섭취하게 하였다.

이 실시예에서, P2X<sub>7</sub> 길항제 1의 30 mg/kg (4 mL/kg, 1일 2회)을 경구 투여하였다. 화합물을 탈이온수 중 메틸셀룰로스 1% (w/v) 혼탁액으로서 투여하고 매일 신선하게 제조하였다. 관절염 유도 1일 전에 투여를 시작하여 유도 후 제6일에 종결하기까지 계속하였다. 에타네르셉트 (0.5 mg/kg)를 관절염 유도 1일 전 및 유도 후 제1일, 제3일 및 제5일에도 피하 주사 (1 mL/kg)로 투여하였다.

발목 직경을 -1일부터 매일 벼니어 칼리퍼(vernier calliper)로 측정하였다. 기계적 역치를 -1, 1, 3 및 5일에 본 프레이 필라멘트(von Frey filaments)를 사용하여 평가하였다. 상기 필라멘트를 양쪽 발의 발바닥 상에 발목 영역에 중량을 증가시키면서 적용하였다. 회수 반응이 유도된 첫번째 필라멘트가 역치로 여겨졌다.

발목 종기 및 기계적 역치에 대한 효과를 개개의 -1일의 값과 상이한 값의 합으로써 커브 (AUC) 기저 하의 영역에 대하여 계산하였다. 상호작용의 크기 및 방향을 계산하고, ANOVA에 이어, AUC 데이터에 따른 둑넷(Dunnett) 시험 (SAS 버전 8.01)으로 데이터 분석을 수행하였다. 결과를 하기 표에 요약한다.

	AUC의 감소 % (관절염의 비하를 대조군과 비교)	
	발목 종기	본 프레이 역치
P2X <sub>7</sub> 길항제 1	28.5 ± 13.5	21.1 ± 10.9
에타네르셉트	44.0 ± 4.7*	7.4 ± 6.8
P2X <sub>7</sub> 길항제 1 + 에타네르셉트	47.5 ± 4.7*	67.4 ± 13.7** 상호작용 시험 p=0.085***

관절염의 비하를 대조군에 대한 \*p<0.01, \*\*p<0.001,  
\*\*\* 배합물에 대한 부가적 이점보다 큰 것을 나타내는 상호작용 스코어.

상기 결과로부터, P2X<sub>7</sub> 길항제 1과 에타네르셉트의 배합물은 양의 상호작용을 나타내어, 이들이 단독을 사용되는 경우 기대될 수 있는 기계적 역치를 상당히 크게 감소시킬 수 있다. 발목 종기에 대한 추가 이점을 나타내지 않는 배합물에서 2종의 약물이 본 프레이 역치에 대한 양의 효과를 갖는다는 발견은 이러한 약물의 배합물이 염증성 관절 통통에 대해 유의한 뜻밖의 양의 효과를 가짐을 나타낸다.

1. 문헌[Carlson RP, Jacobsen PB; 'Comparison of adjuvant and streptococcal cell wall-induced arthritis in the rat' in Morgan DW, Marshall LA, editors; In Vivo Models of Inflammation. Basel: Birkhauser Verlag; 1999]에 기재된 것을 기초로 하는 실험 절차.

### (57) 청구의 범위

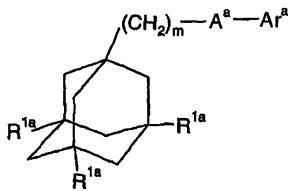
#### 청구항 1.

P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제가 아다만틸 유도체인, P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제인 제1 활성 성분 제제 및 종양 괴사 인자  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) 억제제인 제2 활성 성분 제제를 함께 포함하는, 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 치료에 사용하기 위한 제약 제제.

#### 청구항 2.

제1항에 있어서, P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제가 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물인 조성물.

<화학식 I>

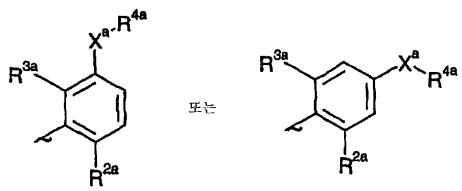


상기 식 중, m은 1, 2 또는 3을 나타내고;

각각의 R<sup>1a</sup>는 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자를 나타내고;

A<sup>a</sup>는 C(O)NH 또는 NHC(O)를 나타내고;

Ar<sup>a</sup>는 하기 기



를 나타내고;

X<sup>a</sup>는 결합, 산소 원자 또는 기 CO, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>, CH=, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>O, O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>O, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>, CR'(OH), (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>O, NR<sup>5a</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NR<sup>5a</sup>, NR<sup>5a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sup>5a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>NR<sup>5a</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>NR<sup>5a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sup>5a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>O, NR<sup>5a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>O, NR<sup>5a</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>, CONR<sup>5a</sup>, NR<sup>5a</sup>CO, S(O)<sub>n</sub>, S(O)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>n</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sup>5a</sup> 또는 NR<sup>5a</sup>SO<sub>2</sub>를 나타내고;

n은 0, 1 또는 2이고;

R'는 수소 원자 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 기를 나타내고;

R<sup>2a</sup> 및 R<sup>3a</sup> 중 하나는 할로겐, 시아노, 니트로, 아미노, 히드록실, 또는 (i) 1개 이상의 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬에 의해 임의 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, (ii) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, (iii) 1개 이상의 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬에 의해 임의 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬옥시, 및 (iv) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬옥시(이들 각각의 기는 1개 이상의 불소 원자에 의해 임의 치환됨)로부터 선택되는 기를 나타내고,

R<sup>2a</sup> 및 R<sup>3a</sup> 중 다른 하나는 수소 또는 할로겐 원자를 나타내고;

R<sup>4a</sup>는 1 또는 2개의 질소 원자 및 임의로는 산소 원자를 함유한 3- 내지 9-원의 포화 또는 불포화 지방족 헤테로시클릭 고리계를 나타내며, 상기 헤테로시클릭 고리계는 불소 원자, 히드록실, 카르복실, 시아노, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 히드록시알킬, -NR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup> 및 -CONR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup>로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환되는 것이거나,

또는 R<sup>4a</sup>는 -NR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup> 및 -CONR<sup>6a</sup>R<sup>7a</sup>로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 치환되는 3- 내지 8-원의 포화 카르보시클릭 고리계를 나타내고, 상기 고리계는 불소 원자, 히드록실 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 추가 치환되는 것이고;

r은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

$R^{5a}$ 는 수소 원자 또는  $C_1-C_6$  알킬 또는  $C_3-C_8$  시클로알킬 기를 나타내고;

$R^{6a}$  및  $R^{7a}$ 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  히드록시알킬 또는  $C_3-C_8$  시클로알킬 기를 나타내거나, 또는  $R^{6a}$ 와  $R^{7a}$ 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 3- 내지 8-원의 포화 헤테로시클릭 고리를 형성하나;

단,

(a)  $A^a$ 가  $C(O)NH$ 를 나타내고,  $R^{4a}$ 가 1개의 질소 원자를 함유한 비치환 3- 내지 8-원의 포화 지방족 헤테로시클릭 고리계를 나타내는 경우,  $X^a$ 는 결합 이외의 것이고,

(b)  $A^a$ 가  $C(O)NH$ 를 나타내고,  $X^a$ 가 기  $(CH_2)_{1-6}$  또는  $O(CH_2)_{1-6}$ 인 경우,  $R^{4a}$ 는 비치환 이미다졸릴, 비치환 모르폴리닐, 비치환 피페리디닐 또는 비치환 피롤리디닐 기를 나타내지 않고,

(c)  $A^a$ 가  $NHC(O)$ 를 나타내고,  $R^{4a}$ 가 1개의 질소 원자를 함유하는 비치환 3- 내지 8-원의 포화 지방족 헤�테로시클릭 고리계를 나타내는 경우,  $X^a$ 는 결합 이외의 것이고,

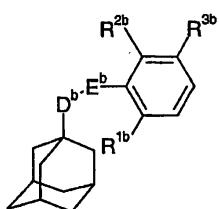
(d)  $A^a$ 가  $NHC(O)$ 를 나타내고,  $X^a$ 가  $O(CH_2)_{1-6}$ ,  $NH(CH_2)_{1-6}$  또는  $SCH_2$ 를 나타내는 경우,  $R^{4a}$ 는 비치환 1-피페리디닐 또는 비치환 1-피롤리디닐 기를 나타내지 않고,

(e)  $A^a$ 가  $NHC(O)$ 를 나타내고,  $X^a$ 가  $O(CH_2)_{2-3}NH(CH_2)_2$ 를 나타내는 경우,  $R^{4a}$ 는 이미다졸릴 기를 나타내지 않는다.

### 청구항 3.

제1항에 있어서,  $P2X_7$  수용체 길항제가 하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물인 조성물.

<화학식 II>



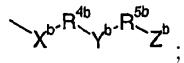
상기 식 중,  $D^b$ 는  $CH_2$  또는  $CH_2CH_2$ 를 나타내고;

$E^b$ 는  $C(O)NH$  또는  $NHC(O)$ 를 나타내고;

$R^{1b}$  및  $R^{2b}$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자, 또는 아미노, 니트로,  $C_1-C_6$  알킬 또는 트리플루오로메틸 기를 나타내고;

$R^{3b}$ 는 하기 화학식 III의 기를 나타내고

<화학식 III>



$X^b$ 는 산소 또는 황 원자, 또는 기 NH, SO 또는  $SO_2$ 를 나타내고;

$Y^b$ 는 산소 또는 황 원자, 또는 기  $NR^{11b}$ , SO 또는  $SO_2$ 를 나타내고;

$Z^b$ 는 기  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-CO_2H$ ,  $C_1-C_6$  알콕시,  $C_1-C_6$  알킬티오,  $C_1-C_6$ -알킬술피닐,  $C_1-C_6$ -알킬술포닐,  $-NR^{6b}R^{7b}$ ,  $-C(O)NR^{8b}R^{9b}$ , 이미다졸릴, 1-메틸이미다졸릴,  $-N(R^{10b})C(O)-C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알킬카르보닐옥시,  $C_1-C_6$  알콕시카르보닐옥시,  $-OC(O)NR^{12b}R^{13b}$ ,  $-OCH_2OC(O)R^{14b}$ ,  $-OCH_2OC(O)OR^{15b}$  또는  $-OC(O)OCH_2OR^{16b}$ 를 나타내고;

$R^{4b}$ 는  $C_2-C_6$  알킬 기를 나타내고;

$R^{5b}$ 는  $C_1-C_6$  알킬 기를 나타내고;

$R^{6b}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{10b}$ ,  $R^{12b}$  및  $R^{13b}$ 는 각각 독립적으로 수소 원자, 또는 1개 이상의 히드록실 기에 의해 임의 치환되는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내고;

$R^{11b}$ 는 수소 원자, 또는 히드록실 및  $C_1-C_6$  알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환되는  $C_1-C_6$  알킬을 나타내고;

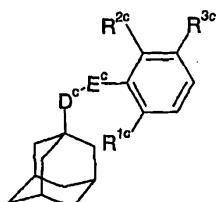
$R^{14b}$ ,  $R^{15b}$  및  $R^{16b}$ 는 각각 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬 기를 나타내나;

단, (i)  $E^b$ 가  $NHC(O)$ 를 나타내고,  $X^b$ 가 O, S 또는 NH를 나타내고,  $Y^b$ 가 O를 나타내는 경우,  $Z^b$ 는  $-NR^{6b}R^{7b}$  (여기서,  $R^{6b}$ 는 수소 원자를 나타내고,  $R^{7b}$ 는 수소 원자, 또는 1개 이상의 히드록실 기로 치환된  $C_1-C_6$  알킬을 나타냄)를 나타내고, (ii)  $E^b$ 가  $NHC(O)$ 를 나타내고,  $X^b$ 가 O, S 또는 NH를 나타내고,  $Y^b$ 가 NH를 나타내고,  $R^{5b}$ 가  $CH_2CH_2$ 를 나타내는 경우,  $Z^b$ 는  $-OH$  또는 이미다졸릴이 아니다.

#### 청구항 4.

제1항에 있어서,  $P2X_7$  수용체 길항제가 하기 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물인 조성물.

<화학식 IV>



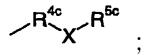
상기 식 중,  $D^c$ 는  $CH_2$  또는  $CH_2CH_2$ 를 나타내고;

$E^c$ 는  $C(O)NH$  또는  $NHC(O)$ 를 나타내고;

$R^{1c}$  및  $R^{2c}$ 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 아미노, 니트로,  $C_1-C_6$  알킬 또는 트리플루오로메틸을 나타내지만,  $R^{1c}$  및  $R^{2c}$ 가 둘다 동시에 수소를 나타낼 수 없고;

$R^{3c}$ 은 하기 화학식 V의 기이고

<화학식 V>



$R^{4c}$ 는  $C_1-C_6$  알킬 기를 나타내고;

$X^c$ 는 산소 또는 황 원자, 또는 기  $NR^{13c}$ ,  $SO$  또는  $SO_2$ 를 나타내고;

$R^{5c}$ 는 수소를 나타내거나, 또는  $R^{5c}$ 는  $C_1-C_6$  알킬 또는  $C_2-C_6$  알케닐을 나타내며, 상기 각각은 할로겐, 히드록실, (디)-



$C_1-C_6$ -알킬아미노,  $-Y^c-R^{6c}$ , 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원의 헤테로방향족 고리 (상기 헤테로방향족 고리 자체는 할로겐, 히드록실 및  $C_1-C_6$  알킬로부터 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환될 수 있음)로부터 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환될 수 있는 것 이고;

$Y^c$ 는 산소 또는 황 원자, 또는 기  $NH$ ,  $SO$  또는  $SO_2$ 를 나타내고;

$R^{6c}$ 는 기  $-R^{7c}Z^c$ 를 나타내며, 여기서  $R^{7c}$ 는  $C_2-C_6$  알킬 기를 나타내고,  $Z^c$ 는  $-OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-NR^{8c}R^{9c}$ ,  $-C(O)NR^{10c}R^{11c}$  또는  $-N(R^{12c})C(O)-C_1-C_6$  알킬 기를 나타내는 것이고,  $Y^c$ 가 산소 또는 황 원자, 또는 기  $NH$ 를 나타내는 경우에,  $R^{6c}$ 는 추가로 수소,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  알킬카르보닐,  $C_1-C_6$  알콕시카르보닐,  $-C(O)NR^{14c}R^{15c}$ ,  $-CH_2OC(O)R^{16c}$ ,  $-CH_2OC(O)OR^{17c}$  또는  $-C(O)OCH_2OR^{18c}$ 를 나타내고;

$R^{8c}$ ,  $R^{9c}$ ,  $R^{10c}$ ,  $R^{11c}$  및  $R^{12c}$ 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는  $C_1-C_6$  알킬 기를 나타내고;

$R^{13c}$ 은 수소,  $C_3-C_8$  시클로알킬,  $C_3-C_8$  시클로알킬메틸을 나타내거나, 또는  $R^{13c}$ 는 히드록실 및  $C_1-C_6$  알콕시로부터 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환되는  $C_1-C_6$  알킬 기를 나타내고;

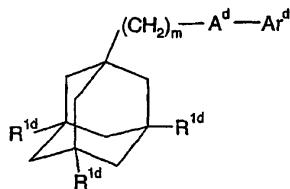
$R^{14c}$ ,  $R^{15c}$ ,  $R^{16c}$ ,  $R^{17c}$  및  $R^{18c}$ 는 각각 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬 기를 나타내나;

단,  $E^c$ 가  $C(O)NH$ 이고,  $X^c$ 가  $O$ ,  $NH$  또는  $N(C_1-C_6$  알킬)인 경우,  $R^{5c}$ 는 수소 원자 또는 비치환  $C_1-C_6$  알킬 기 이외의 것이다.

## 청구항 5.

제1항에 있어서, P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제가 하기 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물인 조성물.

<화학식 VI>



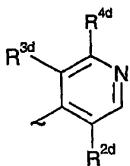
상기 식 중, m은 1, 2 또는 3을 나타내고;

각각의 R<sup>1d</sup>는 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자를 나타내고;

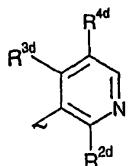
A<sup>d</sup>는 C(O)NH 또는 NHC(O)를 나타내고;

Ar<sup>d</sup>는 하기 기 VII, VIII 또는 IX를 나타내고

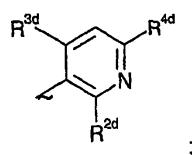
<화학식 VII>



<화학식 VIII>



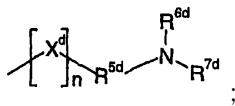
<화학식 IX>



R<sup>2d</sup> 및 R<sup>3d</sup> 중 하나는 할로겐, 니트로, 아미노, 히드록실, 또는 (i) 1개 이상의 할로겐 원자에 의해 임의 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, (ii) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, (iii) 1개 이상의 할로겐 원자에 의해 임의 치환되는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, 및 (iv) C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬옥시로부터 선택되는 기를 나타내고, R<sup>2d</sup> 및 R<sup>3d</sup> 중 다른 하나는 수소 또는 할로겐 원자를 나타내고;

R<sup>4d</sup>는 하기 기 X를 나타내고

<화학식 X>



X<sup>d</sup>는 산소 또는 황 원자, 또는 기 >N-R<sup>8d</sup>를 나타내고;

n은 0 또는 1이 고;

R<sup>5d</sup>는 히드록실, 할로겐 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시로부터 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬기를 나타내고;

R<sup>6d</sup> 및 R<sup>7d</sup>는 각각 독립적으로 수소 원자, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(히드록실, 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 및 (디)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아미노(그 자체가 1개 이상의 히드록실기에 의해 임의 치환됨)로부터 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환됨) 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬(히드록실, 할로겐 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시로부터 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환됨)을 나타내고;

R<sup>8d</sup>는 수소 원자, 또는 히드록실, 할로겐 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시로부터 선택되는 1개 이상의 치환기에 의해 임의 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬기를 나타내나;

단,

(d) n이 0인 경우, A<sup>d</sup>는 NHC(O)이고,

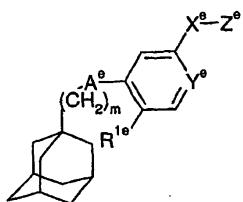
(e) n이 1이고, X<sup>d</sup>가 산소이고, A<sup>d</sup>가 C(O)NH인 경우, R<sup>6d</sup> 및 R<sup>7d</sup>는 둘다 동시에 수소 원자를 나타내지 않거나 또는 둘다 동시에 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬을 나타내지 않고, 또는 R<sup>6d</sup> 및 R<sup>7d</sup> 중 하나가 수소 원자를 나타내는 경우, R<sup>6d</sup> 및 R<sup>7d</sup> 중 다른 하나는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬을 나타내지 않고;

(f) n이 1이고, X<sup>d</sup>가 산소, 황 또는 >NH이고, A<sup>d</sup>가 NHC(O)인 경우, R<sup>6d</sup> 및 R<sup>7d</sup>는 둘다 동시에 수소 원자를 나타내지 않거나 또는 둘다 동시에 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬을 나타내지 않고, 또는 R<sup>6d</sup> 및 R<sup>7d</sup> 중 하나가 수소 원자를 나타내는 경우, R<sup>6d</sup> 및 R<sup>7d</sup> 중 다른 하나는 비치환 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH를 나타내지 않는다.

## 청구항 6.

제1항에 있어서, P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제가 하기 화학식 XI의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물인 조성물.

<화학식 XI>



상기 식 중, m은 1, 2 또는 3을 나타내고;

A<sup>e</sup>는 C(O)NH 또는 NHC(O)를 나타내고;

Y<sup>e</sup>는 N 또는 CH를 나타내고;

X<sup>e</sup>는 결합, CO, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>을 나타내고;

Z<sup>e</sup>는 NR<sup>2e</sup>R<sup>3e</sup>를 나타내고;

R<sup>1e</sup>는 할로겐, 시아노, 니트로, 아미노, 히드록실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬을 나타내며, 여기서 상기 알킬 또는 시클로알킬 기는 1개 이상의 불소 원자에 의해 임의 치환될 수 있고;

R<sup>2e</sup> 및 R<sup>3e</sup>는 각각 독립적으로 수소 원자, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬을 나타내며, 여기서 상기 알킬 또는 시클로알킬 기는 히드록실, 할로겐 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시로부터 선택되는 1개 이상의 기에 의해 임의 치환될 수 있거나,

또는 R<sup>2e</sup>와 R<sup>3e</sup>는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 1 내지 2개의 질소 원자 및 임의로는 산소 원자를 포함하는 3- 내지 9-원의 모노- 또는 비시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하며, 상기 헤�테로시클릭 고리는 히드록실, 할로겐 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시로부터 선택되는 1개 이상의 기에 의해 임의 치환될 수 있다.

## 청구항 7.

제1항에 있어서, P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제가

2-클로로-5-[[2-(2-히드록시-에틸아미노)-에틸아미노]-메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(3-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

(R)-2-클로로-5-[3-[(2-히드록시-1-메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[[2-[(2-히드록시에틸)아미노]에톡시]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[3-(메틸아미노)프로포시]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-(3-히드록시-프로필아미노)-프로포시]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[2-(3-히드록시프로필아미노)에틸아미노]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[2-(3-히드록시프로필술포닐)에톡시]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[2-[2-[(2-히드록시에틸)아미노]에톡시]에톡시]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[[2-[[2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]아미노]에틸]아미노]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-피페라진-1-일메틸-N-(트리시클로[3.3.1.1]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-(4-피페리디닐옥시)-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-(2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일메틸)-N-(트리시클로[3.3.1.1]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-(피페리딘-4-일슬피닐)-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

5-클로로-2-[3-[(3-하드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-4-피리딘카르복스아미드,

2-클로로-5-[3-[(1R)-2-하드록시-1-메틸에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-3-피리딘카르복스아미드,

5-클로로-2-[3-[(에틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-4-피리딘카르복스아미드,

5-클로로-2-[3-[(2S)-2-하드록시프로필]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-4-피리딘카르복스아미드,

N-[2-메틸-5-(9-옥사-3,7-디아자비시클로[3.3.1]논-3-일카르보닐)페닐]-트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸-1-아세트아미드,

또는 이 중 임의의 하나의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물인 조성물.

## 청구항 8.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 활성 성분이 TNF $\alpha$ 에 결합할 수 있는 수용체 분자인 제제.

## 청구항 9.

제8항에 있어서, 제2 활성 성분이 에타네르셉트(Etanercept)인 제제.

## 청구항 10.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 활성 성분이 항-TNF $\alpha$  항체인 제제.

## 청구항 11.

제10항에 있어서, 제2 활성 성분이 인플릭시마브(Infliximab) 및 아달리무마브(Adalimumab) (D2E7)로부터 선택되는 것인 제제.

## 청구항 12.

P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제가 아다만틸 유도체인, P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제인 제1 활성 성분 제제, 종양 고사 인자 α (TNFα) 억제제인 제2 활성 성분 제제, 및 이를 필요로 하는 환자에게 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여하기 위한 지시를 포함하는 키트.

## 청구항 13.

제12항에 있어서, P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제가

2-클로로-5-[2-(2-히드록시-에틸아미노)-에틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[(3-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

(R)-2-클로로-5-[3-[(2-히드록시-1-메틸에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[2-[(2-히드록시에틸)아미노]에톡시]메틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-[3-(메틸아미노)프로포시]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[3-(3-히드록시-프로필아미노)-프로포시]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[2-(3-히드록시프로필아미노)에틸아미노]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[2-(3-히드록시프로필술포닐)에톡시]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[2-[2-[(2-히드록시에틸)아미노]에톡시]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-[2-[[2-(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]아미노]에틸]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-피페라진-1-일메틸-N-(트리시클로[3.3.1.1]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-(4-피페리디닐옥시)-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-(2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일메틸)-N-(트리시클로[3.3.1.1]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

2-클로로-5-(피페리딘-4-일술피닐)-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-벤즈아미드,

5-클로로-2-[3-[(3-히드록시프로필)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-4-피페리딘카르복스아미드,

2-클로로-5-[3-[(1R)-2-히드록시-1-메틸에틸]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-3-피페리딘카르복스아미드,

5-클로로-2-[3-(에틸아미노)프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-4-파리딘카르복스아미드,

5-클로로-2-[3-[(2-하드록시에틸)아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-4-파리딘카르복스아미드,

5-클로로-2-[3-[(2S)-2-하드록시프로필]아미노]프로필]-N-(트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일메틸)-4-파리딘카르복스아미드,

N-[2-메틸-5-(9-옥사-3,7-디아자비시클로[3.3.1]논-3-일카르보닐)페닐]-트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데칸-1-아세트아미드,

또는 이 중 어느 하나의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물인 키트.

#### 청구항 14.

제12항 또는 제13항에 있어서, 제2 활성 성분이 TNF $\alpha$ 에 결합할 수 있는 수용체 분자인 키트.

#### 청구항 15.

제14항에 있어서, 제2 활성 성분이 에타네르셉트인 키트.

#### 청구항 16.

제12항 또는 제13항에 있어서, 제2 활성 성분이 항-TNF $\alpha$  항체인 키트.

#### 청구항 17.

제16항에 있어서, 제2 활성 성분이 인플럭시마브 및 아달리무마브 (D2E7)로부터 선택되는 것인 키트.

#### 청구항 18.

염증성 장애 치료용 의약 제조에 있어서 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 제약 제제 또는 키트의 용도.

#### 청구항 19.

제19항에 있어서, 염증성 장애가 류마티스 관절염인 용도.

#### 청구항 20.

(a) P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제가 아다만틸 유도체인, P2X<sub>7</sub> 수용체 길항제인 (치료 유효) 투여량의 제1 활성 성분; 및

(b) 중양 괴사 인자  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) 억제제인 (치료 유효) 투여량의 제2 활성 성분

을 이를 필요로 하는 환자에게 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장애의 치료 방법.

### 청구항 21.

제20항에 있어서, 염증성 장애가 류마티스 관절염인 방법.