



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년05월21일
(11) 등록번호 10-0898894
(24) 등록일자 2009년05월15일

(51) Int. Cl.

C07D 237/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2004-7006820
(22) 출원일자 2004년05월04일
심사청구일자 2007년10월09일
번역문제출일자 2004년05월04일
(65) 공개번호 10-2005-0035177
(43) 공개일자 2005년04월15일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/011351
국제출원일자 2002년10월10일
(87) 국제공개번호 WO 2003/039548
국제공개일자 2003년05월15일
(30) 우선권주장
01125455.4 2001년11월05일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
W02000026201 A1
전체 청구항 수 : 총 10 항

(73) 특허권자

메르크 파텐트 게엠베하

독일 64293 다름슈타트 프랑크푸르터 스트라세 250

(72) 발명자

에겐바일러한스-미하엘

독일64287다름슈타트에르바히슈트라세49

볼프미하엘

독일64297다름슈타트누스마움알레59

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인코리아나

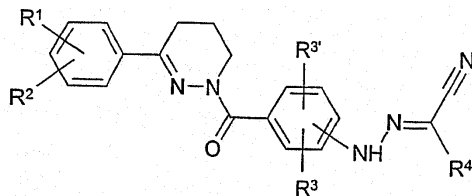
심사관 : 여경숙

(54) 히드라조노-말로니트릴

(57) 요약

화학식 I 의 히드라조노-말로니트릴 유도체는 포스포디에스테라제 IV 억제제로서 작용하고, 골다공증, 종양, 약액질, 아테롬성 동맥경화증, 류머티스성 관절염, 다발성 경화증, 당뇨병, 염증 반응, 알레르기, 천식, 자가면역성 질환, 심근성 질환 및 AIDS 의 치료에 사용될 수 있다:

[화학식 I]



(식 중, R¹, R², R³, R^{3'} 및 R⁴ 는 청구범위 제 1 항에 제시된 의미를 가진다).

(72) 발명자

바이어노르베르트

독일64354라인하임막시밀리안-콜베-슈트라쎈11

셸링피에레

독일64367뮐탈보르텐베르크백17

에링토마스

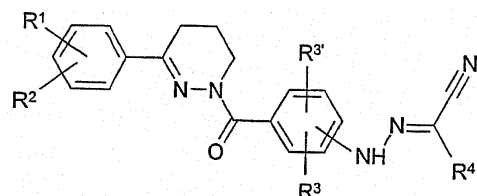
독일42853램샤이트콰니히슈트라쎈129

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I 의 화합물, 이들의 약학적 염, 수화물, 알콜레이트 또는 입체이성질체 (이들의 모든 비의 혼합물 포함):

[화학식 I]

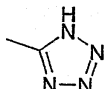


[식 중,

R^1, R^2 는 각각의 경우 서로 독립적으로 H, OH, OR^5 , $-SR^5$, $-SOR^5$, $-SO_2R^5$ 또는 Hal 이고,

R^1 과 R^2 는 또한 함께 $-OCH_2O-$ 또는 $-OCH_2CH_2O-$ 이고,

$R^3, R^{3'}$ 는 각각의 경우 서로 독립적으로 H, R^5 , OH, OR^5 , NH_2 , NHR^5 , NAA' , $NHCOR^5$, $NHCOOR^5$, Hal, COOH, $COOR^5$, $CONH_2$, $CONHR^5$ 또는 $CONR^5A'$ 이고,

R^4 는 CN 또는  이고,

R^5 는 A, 또는 탄소수가 3 내지 6 인 시클로알킬이고, 이것은 1 내지 5 개의 F 원자, Cl 원자, 또는 이들 모두로 치환될 수 있고, 또는 $-(CH_2)_n-Ar$ 이고,

A, A' 는 각각의 경우 서로 독립적으로 탄소수가 1 내지 10 인 알킬이거나 탄소수가 2 내지 8 인 알케닐이고, 이것은 1 내지 5 개의 F 원자, Cl 원자, 또는 이들 모두로 치환될 수 있고,

A 와 A' 는 또한 함께 탄소수가 3 내지 7 인 시클로알킬 또는 시클로알킬렌이고, 여기서 하나의 CH_2 기는 O, NH, NA, NCOA 또는 $NCOOA$ 로 대체될 수 있고,

Ar 은 페닐이고,

n 은 0, 1 또는 2 이고,

Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 이다].

청구항 2

제 1 항에 있어서, R^1, R^2 가 각각의 경우 서로 독립적으로 OA, A, OAr 또는 Hal 인 화합물, 이들의 약학적 염, 수화물, 알콜레이트 또는 입체이성질체 (이들의 모든 비의 혼합물 포함).

청구항 3

제 1 항에 있어서, R^1, R^2 가 각각의 경우 서로 독립적으로 OA, A, OAr 또는 Hal 이고,

R^3 이 H, Hal 또는 OA 인 화합물, 이들의 약학적 염, 수화물, 알콜레이트 또는 입체이성질체 (이들의 모든 비의 혼합물 포함).

청구항 4

제 1 항에 있어서, R^1 , R^2 가 각각의 경우 서로 독립적으로 OA, A, OAr 또는 Hal 이고,

R^3 이 H, Hal 또는 OA 이고,

R^5 가 A 인 화합물, 이들의 약학적 염, 수화물, 알콜레이트 또는 입체이성질체 (이들의 모든 비의 혼합물 포함).

청구항 5

제 1 항에 있어서, R^1 , R^2 가 각각의 경우 서로 독립적으로 OA, A, OAr 또는 Hal 이고,

R^3 이 H, Hal 또는 OA 이고,

R^5 가 A 이고,

A 가 탄소수가 1 내지 6 인 알킬인 화합물, 이들의 약학적 염, 수화물, 알콜레이트 또는 입체이성질체 (이들의 모든 비의 혼합물 포함).

청구항 6

제 1 항에 있어서, R^1 , R^2 가 각각의 경우 서로 독립적으로 OA, A, OAr 또는 Hal 이고,

R^3 , $R^{3'}$ 가 각각의 경우 서로 독립적으로 H, Hal 또는 OA 이고,

R^5 가 A 이고,

A 가 탄소수가 1 내지 6 인 알킬이고,

Ar 이 페닐인 화합물, 이들의 약학적 염, 수화물, 알콜레이트 또는 입체이성질체 (이들의 모든 비의 혼합물 포함).

청구항 7

제 1 항에 있어서, 하기의 군으로부터 선택되는 화학식 I 의 화합물, 이들의 약학적 염, 수화물, 알콜레이트 또는 입체이성질체 (이들의 모든 비의 혼합물 포함):

- a) 2-[(3-클로로-4-{1-[3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-말로니트릴,
- b) 2-[(4-{1-[3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]메타노일}-페닐)-히드라조노]-말로니트릴,
- c) 2-[(3-플루오로-4-{1-[3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-말로니트릴,
- d) 2-[(4-{1-[3-(3-벤질옥시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-말로니트릴,
- e) 2-[(4-{1-[3-(3,4-디플루오로-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-말로니트릴,
- f) [(4-{1-[3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-3-플루오로-페닐)-히드라조노]-2-(1H-테트라졸-5-일)-아세트니트릴,
- g) 2-[(4-{1-[3-(4-에틸-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-말로니트릴,
- h) 2-[(4-{1-[3-(3-프로폭시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-말로니트릴,
- i) 2-[(4-{1-[3-(3-이소프로폭시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]

노]-말로니트릴.

청구항 8

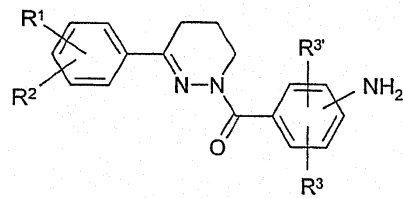
제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 포스포디에스테라제 IV 의 억제제로서의 화합물, 이들의 약학적 염, 수화물, 알콜레이트 또는 입체이성질체.

청구항 9

R^4 가 시아노인 제 1 항에 정의된 화학식 I 의 화합물, 이들의 약학적 염, 수화물 또는 알콜레이트의 제조 방법에 있어서,

a) 화학식 II 의 화합물을 말로디니트릴과 반응시키거나:

[화학식 II]



[식 중, R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$ 는 제 1 항에 나타난 의미를 가진다],

b) 제 1 항에 정의된 화학식 I 의 화합물에서, 시아노기를 테트라졸기로 전환시킴으로써, 라디칼 R^4 를 또다른 라디칼 R^4 로 전환시키거나, 제 1 항에 정의된 화학식 I 의 염기성 화합물을 산으로 처리하여 이것의 염 중 하나로 전환시키거나, 또는 제 1 항에 정의된 화학식 I 의 화합물에서, 시아노기를 테트라졸기로 전환시킴으로써, 라디칼 R^4 를 또다른 라디칼 R^4 로 전환시키고, 제 1 항에 정의된 화학식 I 의 염기성 화합물을 산으로 처리하여 이것의 염 중 하나로 전환시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 하나 이상, 이들의 약학적 염, 수화물, 알콜레이트, 입체이성질체, 또는 이들의 조합물 (이들의 모든 비의 혼합물 포함), 및 임의로 부형제, 보조제, 또는 이들 모두를 함유하는, 알레르기성 질환, 천식, 만성 기관지염, 아토피성 피부염, 건선 및 기타 피부 질환, 염증성 질환, 류머티스성 관절염, 다발성 경화증, 크론병, 당뇨병 및 궤양성 대장염으로 이루어진 군으로부터 선택된 자가면역 장애, 골다공증, 이식 거부 반응, 악액질, 종양 성장 또는 종양 전이, 패혈증, 기억 장애, 아테롬성 동맥경화증 또는 AIDS 의 예방 또는 치료용 약제.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

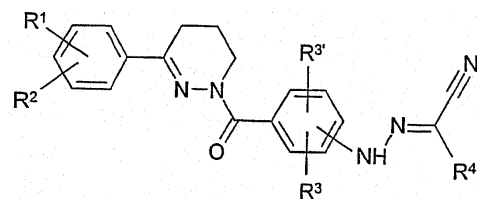
청구항 21

삭제

명세서

<1> 본 발명은 하기 화학식 I 의 화합물 및 이들의 약학적으로 사용가능한 유도체, 용매화물 및 입체이성질체 (이들의 모든 비의 혼합물 포함) 에 관한 것이다:

화학식 I



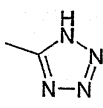
<2>

<3> [식 중,

<4> R^1, R^2 는 각각의 경우 서로 독립적으로 H, OH, OR^5 , $-SR^5$, $-SOR^5$, $-SO_2R^5$ 또는 Hal 이고,

<5> R^1 과 R^2 는 또한 함께 $-OCH_2O-$ 또는 $-OCH_2CH_2O-$ 이고,

<6> $R^3, R^{3'}$ 는 각각의 경우 서로 독립적으로 H, R^5 , OH, OR^5 , NH_2 , NHR^5 , NAA' , $NHCO R^5$, $NHCOOR^5$, Hal, COOH, $COOR^5$, $CONH_2$, $CONHR^5$ 또는 $CONR^5 A'$ 이고,

<7> R^4 는 CN 또는  이고,

<8> R^5 는 A, 또는 탄소수가 3 내지 6 인 시클로알킬이고, 이것은 1 내지 5 개의 F 및/또는 Cl 원자로 치환될 수 있고, 또는 $-(CH_2)_n-Ar$ 이고,

<9> A, A' 는 각각의 경우 서로 독립적으로 탄소수가 1 내지 10 인 알킬이거나 탄소수가 2 내지 8 인 알케닐이고, 이것은 1 내지 5 개의 F 및/또는 Cl 원자로 치환될 수 있고,

<10> A 와 A' 는 또한 함께 탄소수가 3 내지 7 인 시클로알킬 또는 시클로알킬렌이고, 여기서 하나의 CH_2 기는 O,

NH, NA, NCOA 또는 NCOOA 로 대체될 수 있고,

- <11> Ar 은 페닐이고,
- <12> n 은 0, 1 또는 2 이고,
- <13> Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 이다].
- <14> 1-벤조일테트라히드로피리다진은 예를들어 "J. Med. Chem. 38, 4878 (1995) " 에 프로게스테론 수용체 리간드로써 기술되어 있다. 기타 아릴알카노일피리다진은 예를들어 EP 0 922036 호, EP 1 124 809 호 또는 WO 01/04099 호에 개시되어 있다.
- <15> 본 발명은 가치있는 성질을 갖는 신규 화합물, 특히 약물 제조용으로 사용될 수 있는 신규 화합물을 발견하고자 하는 목적에 근거한 것이다.
- <16> 화학식 I 의 화합물 및 이들의 염 및 용매화물은 양호한 내성과 함께 매우 가치있는 약리학적 성질을 갖는다는 것을 알아내었다.
- <17> 화학식 I 의 화합물은 cAMP 에서 세포내 증가와 관련되는 포스포디에스테라제 IV 의 선택적 억제제를 나타낸다 (N. Sommer 등, Nature Medicine, 1, 244-248 (1995)). PDE IV 의 억제는 예를들어 "C.W. Davis in Biochim. Biophys. Acta 797, 354-362 (1984)" 에서와 유사하게 논증될 수 있다.
- <18> 포스포디에스테라제 IV 에 대한 본 발명의 화합물의 친화도는 이들의 IC₅₀ 값 (효소 활성을 50 % 억제하는데 필요한 억제제의 농도) 을 측정하여 결정된다.
- <19> 본 발명에 따른 화합물은 천식 치료용으로 사용될 수 있다. PDE IV 억제제의 항천식 작용은 예를들어 "T.J. Trophy 등, in Thorax, 46, 512-523(1991)"에 기술되어 있으며, 예를 들어 "T. Olsson, Acta allergologica 26, 438-447 (1971)" 의 방법에 의하여 측정될 수 있다.
- <20> cAMP 는 파골세포 (osteoclastic cell) 를 저해하고, 골생성세포 (osteogenetic cell) 를 자극하기 때문에 (Abstracts of the American Society of Bone and Mineral Research, 18th Annual Meeting 1996 중의 S. Kasugai 등, M 681, 및 K. Miyamoto, M 682), 본 발명에 따른 화합물은 골다공증의 치료에 사용할 수 있다.
- <21> 화합물은 또한 TNF (Tumor Necrosis Factor: 종양 괴사 인자) 의 생성에 대하여 길항 작용을 나타내며, 따라서 알레르기성 및 염증성 질환, 예를 들면, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 크론병, 진성 당뇨병 또는 궤양성 대장염과 같은 자가면역 질환, 이식 거부 반응, 악액질 및 패혈증의 치료에 적합하다. 본 발명에 따른 물질의 항염증 작용 및, 예를 들면, 다발성 경화증 또는 류마티스성 관절염과 같은 자가면역 질환의 치료에 대한 효능은 "N. Sommer 등, Nature Medicine 1, 244-248 (1995), 또는 L. Sekut 등, Clin. Exp. Immunol. 100, 126-132 (1995)" 의 방법과 유사하게 측정될 수 있다.
- <22> 화합물은 악액질의 치료에 사용될 수 있다. 항악액질 작용은 악액질의 TNF-의존성 모델내에서 시험할 수 있다 (P. Costelli 등, J. Clin. Invest. 95, 236ff. (1995); J.M. Argiles 등, Med. Res. Rev. 17, 477ff. (1997)).
- <23> PDE IV 억제제는 또한 종양 세포의 성장을 저해할 수 있고, 따라서 종양 치료에 적합하다 (D. Marko 등, Cell Biochem. Biophys. 28, 75ff. (1998)). 종양 치료에서 PDE IV 억제제의 작용은 예를 들어 WO 95 35 281 호, WO 95 17 399 호 또는 WO 96 00 215 호에 기술되어 있다.
- <24> PDE IV 억제제는 패혈증 모델에서 사망을 예방할 수 있으며 따라서 패혈증의 치료용으로 적당하다 (W. Fischer 등, Biochem. Pharmacol. 45, 2399ff. (1993)).
- <25> 이들은 또한 기억 장애, 아테롬성 동맥경화증, 아토피성 피부염, 및 AIDS 의 치료용으로 사용될 수 있다.
- <26> 천식, 염증성 질환, 당뇨병, 아토피성 피부염, 건선, AIDS, 악액질, 종양 성장 또는 종양 전이의 치료에서 PDE IV 억제제의 작용은 예를들어 EP 77 92 91 호에 기술되어 있다.
- <27> 화학식 I 의 화합물은 의학 및 수의학에서 약학적 활성 화합물로 사용될 수 있다. 또한 이들은 약학적 활성 화합물의 제조를 위한 중간체로서 사용될 수 있다.
- <28> 또한, 본 발명은 질환을 치료하는 화학식 I 의 타입 4 포스포디에스테라제 억제제 (PDE IV 억제제) 의 용도 및

화학식 I 의 화합물과 다른 약물의 조합물에 관한 것이다.

<29> PDE IV 억제제로써 특정 피리미딘 유도체, 이들의 질환 치료용 용도 및 다른 약물과의 조합물에 대하여는 WO 01/57025 호를 참고할 수 있다.

<30> 따라서, 본 발명은 특히 화학식 I 의 화합물 및 이들의 생리학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의, 인간 호산백혈구의 활성화 및 탈과립화를 조절하는 역할을 하는 PDE4 동질효소에 의해 매개된 질환 또는 상태로 고통받는 대상체를 치료하기 위한 약물 제조에서의 용도를 제공하는 것이다.

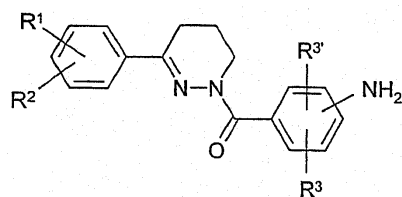
<31> WO 01/57025 호에는 화학식 I 의 화합물의 치료적 유용성을 입증하고 정의하기에 충분한 자료를 제공할 수 있는 다양한 시험관내 검정 및 동물 모델 실험을 개시하고 있다.

<32> 화학식 I 의 화합물은 PDE4 동질효소를 저해하며 따라서 광범위한 치료적 용도를 갖는데, 그 이유는 동질효소의 PDE4 패밀리에는 모든 포유 동물의 신체에서 필수적인 역할을 하기 때문이다. PDE4 동질효소에 의해 수행된 효소적 역할은 전염증성 백혈구내에서 아데노신 3',5'-모노포스페이트(cAMP) 의 세포내 가수분해이다. cAMP 는 차례로 신체에서 수많은 호르몬의 효과를 중재하는 역할을 하며, 그 결과, PDE4 저해는 다양한 생리적 과정에서 중요한 역할을 한다. cAMP 증가 이외에 호산백혈구, 호중백혈구 및 단핵구에서의 초과산화물 생성, 탈과립화, 주화성 및 종양 괴사 인자(TNF)의 방출 저해를 포함하는 다양한 염증성 세포 반응에 대한 PDE 저해 효과가 당업계의 광대한 문헌에서 기술하고 있다.

<33> 따라서, 본 발명은 화학식 I 의 화합물 및

<34> a) 화학식 II 의 화합물을 말로디니트릴과 반응시키거나:

화학식 II



<35>

<36> 삭제

<37> [식 중, R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$ 는 특허청구범위 제 1 항에서 나타난 의미를 가진다],

<38> 또는

<39> b) 화학식 I 의 화합물에서, 시아노기를 테트라졸기로 전환시킴으로써, 라디칼 R^4 를 또다른 라디칼 R^4 로 전환시키는 것 및/또는 화학식 I 의 염기성 화합물을 산으로 처리하여 이것의 염 중 하나로 전환시키는 것을 특징으로 하는 R^4 가 시아노인 화학식 I 의 화합물 및 이들의 염 및 용매화물의 제조 방법에 관한 것이다.

<40> 본 발명은 또한 광학 활성 형태 (입체이성질체), 거울상이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체 및 이들 화합물의 수화물 및 용매화물에 관한 것이다. 용어 화합물의 용매화물은 불활성 용매 분자의 상호 인력으로 인해 화합물상에 형성된 불활성 용매 분자의 부가물로 간주된다. 예컨대 용매화물은 일수화물 또는 이수화물 또는 알콜레이트이다.

<41> 용어 약학적으로 사용 가능한 유도체는 예를들어, 소위 전구 약물 (prodrug) 화합물 및 본 발명에 따른 화합물의 염을 의미하는 것으로 간주된다.

<42> 용어 전구 약물 유도체는 예를들어 알킬 또는 아실기, 당 또는 올리고펩티드로 개질되고 생체내에서 빠르게 분해되어 본 발명에 따른 효과적인 화합물을 얻도록 하는 화학식 I 의 화합물을 의미하는 것으로 간주된다.

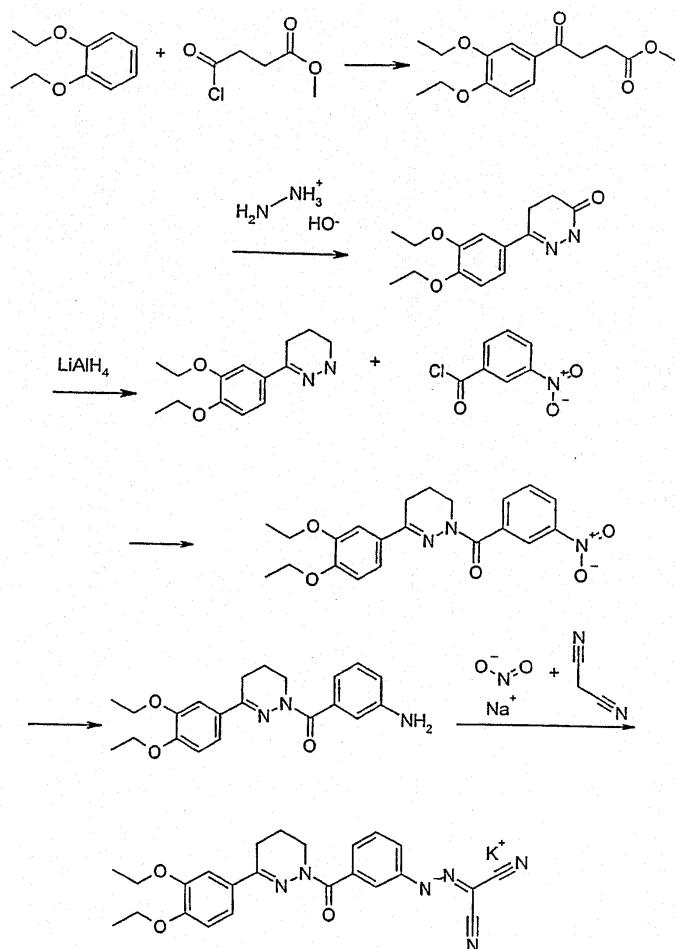
<43> 이들은 또한 "Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)" 에서 기술된 바와 같은 본 발명에 따른 화합물의 생분해성 중합체 유도체를 포함한다.

<44> 한번 이상 나타나는 모든 라디칼에 대하여, 이들의 의미는 서로 독립적이다.

- <45> 상기 및 하기에서, 달리 언급하지 않는다면 라디칼 R^1 , R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , R^5 , A, A' 및 L 은 화학식 I, I-1, II, III, IV 에서 기재된 의미를 갖는다.
- <46> A 는 바람직하게는 알킬, 더 바람직하게는 1 내지 5 개의 불소 및/또는 염소 원자로 치환된 알킬이며, 또한 바람직하게는 알케닐이다.
- <47> 상기식에서, 알킬은 바람직하게는 분지쇄가 아니며 1,2,3,4,5,6,7,8,9, 또는 10 개의 탄소원자, 바람직하게는 1,2,3,4,5 또는 6 개의 탄소원자를 갖는 것이며 바람직하게는 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 또는 프로필이며, 더 바람직하게는 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 또는 tert-부틸이지만 n-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸 또는 n-헥실도 바람직하다. 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, n-펜틸, n-헥실 또는 n-데실이 특히 바람직하다.
- <48> 시클로알킬은 바람직하게는 3-7 개의 탄소원자를 가지며 바람직하게는 시클로프로필 또는 시클로부틸, 더 바람직하게는 시클로펜틸 또는 시클로헥실이며 또한 시클로헵틸이고; 시클로펜틸이 특히 바람직하다.
- <49> 알케닐은 바람직하게는 알릴, 2- 또는 3-부테닐, 이소부테닐, sec-부테닐이며; 4-펜테닐, 이소펜테닐 또는 5-헥세닐이 더 바람직하다.
- <50> 알킬렌은 바람직하게는 분지쇄가 아니며 바람직하게는 메틸렌 또는 에틸렌이고, 더 바람직하게는 프로필렌 또는 부틸렌이다.
- <51> A' 는 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸이다.
- <52> Hal 은 바람직하게는 F, Cl 또는 Br 이지만 I 도 바람직하다.
- <53> 라디칼 R^1 및 R^2 는 동일하거나 상이할 수 있으며 바람직하게는 페닐 고리의 3- 또는 4-위치에 있는 것이다. 이들은 예를들어 서로 독립적으로 H, 히드록실, $-S-CH_3-$, $-SO-CH_3-$, $-SO_2CH_3$, F, Cl, Br 또는 I 이며 또는 함께 메틸렌디옥시이다. 그러나, 바람직하게는 이들은 각기 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 벤질옥시, 또는 이밖에 플루오로-, 디플루오로- 또는 트리플루오로메톡시이거나, 또는 1-플루오로-, 2-플루오로-, 1,2,-디플루오로-, 2,2-디플루오로, 1,2,2-트리플루오로- 또는 2,2,2-트리플루오로에톡시이다.
- <54> R^1 은 특히 바람직하게는 에톡시, 벤질옥시, F, 프로폭시, 또는 이소프로폭시이며, 또한, 디플루오르메톡시; 또는 시클로알콕시, 예컨대, 시클로펜톡시이다.
- <55> R^2 는 특히 바람직하게는 메톡시, 에톡시, F, 또는 에틸이며, 또한, 디플루오르메톡시; 또는 시클로알콕시, 예컨대, 시클로펜톡시이다.
- <56> R^2 는 바람직하게는, H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, tert-부틸, 이소부틸, 펜틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 트리플루오로메틸, 히드록시, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 시클로펜틸옥시, 아미노, N-메틸아미노, N,N-디메틸아미노, N-에틸아미노, 포르밀아미노, 아세트아미노, 메톡시카르보닐아미노, 에톡시카르보닐아미노, F, Cl, Br, 카르복시, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 아미노카르보닐, 메틸아미노카르보닐, 피롤리디노 또는 피페리디노이다.
- <57> R^3 , $R^{3'}$ 는 각기 서로 독립적으로 특히 바람직하게는 H, Hal, 또는 OA, 예를들어 메톡시 또는 에톡시이다.
- <58> 따라서, 본 발명은 특히 언급되는 라디칼 중의 적어도 하나가 상술한 바람직한 의미의 라디칼인 화학식 I 의 화합물에 관한것이다. 바람직한 화합물군의 일부는 하기의 부분식 Ia 내지 If 이며, 이것은 화학식 I 에 해당하고 상세히 기술되지 않은 라디칼은 화학식 I 에서 기술된 것과 같은 의미이지만,
- <59> Ia 에서, R^1 , R^2 가 각각의 경우 서로 독립적으로 OA, A, OAr 또는 Hal 인 화합물;
- <60> Ib 에서, R^1 , R^2 가 각각의 경우 서로 독립적으로 OA, A, OAr 또는 Hal 이고,
- <61> R^3 이 H, Hal 또는 OA 인 화합물;
- <62> Ic 에서, R^1 , R^2 가 각각의 경우 서로 독립적으로 OA, A, OAr 또는 Hal 이고,

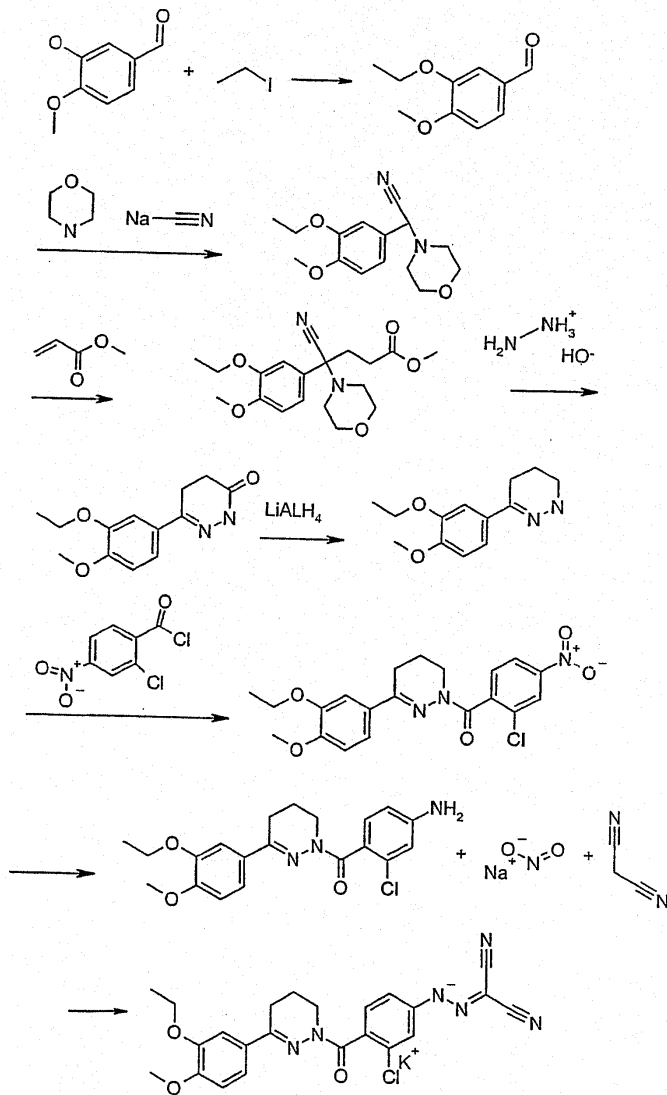
- <63> R^3 이 H, Hal 또는 OA 이고,
- <64> R^5 가 A 인 화합물;
- <65> Id 에서, R^1 , R^2 가 각각의 경우 서로 독립적으로 OA, A, OAr 또는 Hal 이고,
- <66> R^3 이 H, Hal 또는 OA 이고,
- <67> R^5 가 A 이고,
- <68> A 가 탄소수가 1 내지 6 의 알킬인 화합물;
- <69> Ie 에서, R^1 , R^2 가 각각의 경우 서로 독립적으로 OA, A, OAr 또는 Hal 이고,
- <70> R^3 , $R^{3'}$ 가 각각의 경우 서로 독립적으로 H, Hal 또는 OA 이고,
- <71> R^5 가 A 이고,
- <72> A 가 탄소수가 1 내지 6 의 알킬이고,
- <73> Ar 이 페닐인 화합물;
- <74> If 에서, R^1 , R^2 가 각각의 경우 서로 독립적으로 OA, A, OAr 또는 Hal 이고,
- <75> R^3 , $R^{3'}$ 가 각각의 경우 서로 독립적으로 H, Hal 또는 OA 이고,
- <76> R^5 가 A 이고,
- <77> A 는 1 내지 5 개의 F 및/또는 Cl 원자로 치환될 수 있는 탄소수 1 내지 6 의 알킬이며,
- <78> Ar 이 페닐인 화합물;
- <79> 및 이들의 약학적으로 사용가능한 유도체, 용매화물 및 입체이성질체 (이들의 모든 비의 혼합물 포함)이 바람직하다.
- <80> 화학식 I 의 화합물 및 이들의 제조를 위한 출발 물질은 예컨대 반응에 적합한 공지의 반응 조건 하에서 문헌 (예를 들어, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 와 같은 표준 저서)에 기재되어 있는 바와 같이, 그 자체로 공지된 방법에 의해 제조된다.
또한 그 자체로 공지된 변형법이 사용될 수 있지만, 여기서 상세히 언급하진 않는다.

<81> 바람직하게는 화학식 I 의 화합물은 예컨대, 하기 반응 도식에 따라 합성된다:



<82>

<83> 대안적으로, 화학식 I 의 화합물은 예컨대, 하기 반응 도식에 따라 합성된다:



<84>

<85> R^4 가 CN 인 화학식 I 의 화합물은 바람직하게는 당업자에게 공지된 방법에 따라 말로디니트릴과 화학식 II 의 화합물을 반응시켜 수득될 수 있다.

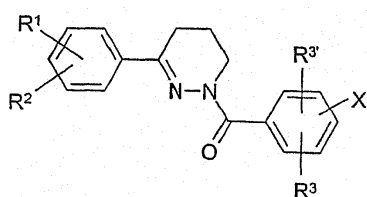
<86> 화학식 II 의 출발 물질 중의 일부는 공지되어 있다. 이들이 공지되어 있다면 이들은 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

<87> 바람직하게는 화학식 II 의 화합물은 당업자에게 공지된 방법에 따라 해당하는 니트로화합물을 환원시켜 수득된다.

<88> 니트로기는 예를들어 메탄올 또는 에탄올과 같은 불활성 용매내에서 라니 니켈 또는 Pd-탄소상에서 수소화하여 아미노기로 전환된다.

<89> 또한, 본 발명은 하기 화학식 I-1 의 중간체 및 이들의 염에 관한 것이다:

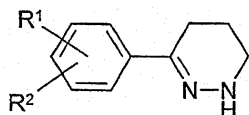
화학식 I-1



<90>

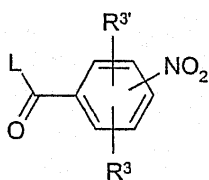
- <91> [식 중,
- <92> R^1, R^2 는 각각의 경우 서로 독립적으로 H, OH, OR^5 , $-SR^5$, $-SOR^5$, $-SO_2R^5$ 또는 Hal 이고,
- <93> R^1 과 R^2 는 또한 함께 $-OCH_2O-$ 또는 $-OCH_2CH_2O-$ 이고,
- <94> $R^3, R^{3'}$ 는 각각의 경우 서로 독립적으로 R^5 , OH, OR^5 , NH_2 , NHR^5 , NAA' , $NHCOR^5$, $NHCOOR^5$, Hal, COOH, $COOR^5$, $CONH_2$, $CONHR^5$ 또는 $CONR^5 A'$ 이고,
- <95> R^5 는 A, 또는 탄소수가 3 내지 6 인 시클로알킬이고, 이것은 1 내지 5 개의 F 및/또는 Cl 원자로 치환될 수 있고, 또는 $-(CH_2)_n-Ar$ 이고,
- <96> X 는 NO_2 또는 NH_2 이고,
- <97> A, A' 는 각각의 경우 서로 독립적으로 탄소수가 1 내지 10 인 알킬이거나 탄소수가 2 내지 8 인 알케닐이고, 이것은 1 내지 5 개의 F 및/또는 Cl 원자로 치환될 수 있고,
- <98> A 와 A' 는 또한 함께 탄소수가 3 내지 7 인 시클로알킬 또는 시클로알킬렌이고, 여기서 하나의 CH_2 기는 O, NH, NA, NCOA 또는 NCOOA 로 대체될 수 있고,
- <99> Ar 은 페닐이고,
- <100> n 은 0, 1 또는 2 이고,
- <101> Hal 은 F, Cl, Br 또는 I 이다].
- <102> 바람직한 치환기의 의미는 상기에서 화학식 I 의 화합물에 대하여 기술된 것과 같다.
- <103> X 가 니트로인 화학식 I-1 의 화합물은 바람직하게는 하기 화학식 III 의 화합물을 하기 화학식 IV 의 화합물과 반응시켜 수득될 수 있다:

화학식 III



- <104>
- <105> [식 중, R^1, R^2 는 특허청구범위 제 1 항에서 정의된 것과 같은 의미이다.]

화학식 IV



- <106>
- <107> [식 중, R^3 및 $R^{3'}$ 는 특허청구범위 제 1 항에서 정의된 것과 같은 의미이며,
- <108> L 은 Cl, Br, OH 또는 에스테르화된 반응성 OH 기이다]
- <109> L 이 에스테르화된 반응성 OH 기라면, 탄소수 1 내지 6 의 알킬술포닐옥시(바람직하게는 메틸술포닐옥시) 또는 탄소수 6 내지 10 의 아릴술포닐옥시(바람직하게는 페닐- 또는 p-톨릴-술포닐옥시, 또한 2-나프탈렌-술포닐옥시)가 바람직하다.
- <110> 상제하게는 화학식 II 의 화합물과 화학식 III 의 화합물의 반응은 -20 정도 내지 150 °C 정도, 바람직하게는 20 내지 100 °C 의 온도에서 불활성 용매의 존재 또는 부재하에서 수행된다.

- <111> 적당한 불활성 용매의 예로는 hexan, 석유 에테르, 벤젠, 톨루엔 또는 자일렌과 같은 탄화수소; 트리클로로에틸렌, 1,2-디클로로에탄, 카본 테트라-클로라이드, 클로로포름 또는 디클로로메탄과 같은 염소화된 탄화수소; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, n-부탄올 또는 tert-부탄올과 같은 알콜; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라히드로푸란(THF) 또는 디옥산과 같은 에테르; 에틸렌 글리콜 모노메틸에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(메틸 글리콜 또는 에틸 글리콜), 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (디글라이머(diglyme))와 같은 글리콜에테르; 아세톤 또는 부타논과 같은 케톤; 아세트아미드, 디메틸아세트아미드, 또는 디메틸포름아미드(DMF)와 같은 아미드; 아세토니트릴과 같은 니트릴; 디메틸 술폰(DMSO)와 같은 술폰; 카본 디설피드; 포름산 또는 아세트산과 같은 카르복실산; 니트로메탄 또는 니트로벤젠과 같은 니트로 화합물; 에틸 아세테이트와 같은 에스테르, 또는 상기 용매의 혼합물이다.
- <112> 약학적 염 및 기타 형태
- <113> 본 발명의 상술한 화합물은 염이 아닌 형태로 최종적으로 사용될 수 있다. 반면, 공지의 방법에 따라 다양한 유기 및 무기 산 및 염기에서 유도된 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 이들 화합물을 사용하는 것 역시 본 발명의 범주에 속한다. 화학식 I 의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염의 대부분은 통상적인 방법에 의해 제조된다. 화학식 I 의 화합물이 카르복실산기를 함유하는 경우, 이의 적당한 염은 적당한 염기와 화합물을 반응시켜 해당하는 염기 부가 염을 제공하므로써 형성될 수 있다. 이러한 염기의 예로는 수산화칼륨, 수산화나트륨, 및 수산화리튬을 포함하는 알칼리 금속 수산화물; 알칼리 토금속 수산화물, 예컨대, 수산화바륨 및 수산화칼슘; 알칼리 금속 알콕사이드, 예컨대, 칼륨 에탄올레이트 및 나트륨 프로판올레이트; 및 다양한 유기 염기 예컨대, 피페리딘, 디에탄올아민, 및 N-메틸글루타민이다. 또한 화학식 I 의 화합물의 알루미늄염을 포함한다. 화학식 I 의 화합물의 특정 산 부가염은 상기 화합물을 약학적으로 허용가능한 유기 및 무기산, 예를 들어 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드와 같은 히드로할라이드; 기타 무기산 및 설페이트, 니트레이트, 포스페이트 등과 같은 이들의 해당 염; 및 에탄술포네이트, 톨루엔술포네이트 및 벤젠술포네이트와 같은 알킬-및 모노-아릴술포네이트; 및 기타 유기산 및 아세테이트, 타르trate이트, 말레이트, 숙시네이트, 시트레이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 아스코르베이트 등과 같은 이들의 해당 염으로 처리하여 형성될 수 있다.
- <114> 따라서, 화학식 I 의 화합물의 약학적으로 허용가능한 산 부가염은 이것으로 제한되는 것은 아니지만: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아르기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트(베실레이트), 비설페이트, 비설피드, 브로마이드, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 카프릴레이트, 클로라이드, 클로로벤조에이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 디히드로겐포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실설페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 갈락타레이트 (점액산(mucic acid))유래), 갈락투로네이트, 글루코헵타노에이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리세로포스페이트, 헤미숙시네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 이소부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메타포스페이트, 메탄술포네이트, 메틸벤조에이트, 모노히드로게노포스페이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 올레에이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 페닐아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 포스포네이트, 프탈레이트를 포함한다.
- <115> 또한, 본 발명의 화합물의 염기 염은 이것으로 한정되는 것은 아니지만 알루미늄염, 암모늄염, 칼슘염, 구리염, 제 2 철 (ferric)염, 제 1 철 (ferrous)염, 리튬염, 마그네슘염, 망간염, 아망간염, 칼륨염, 나트륨염 및 아연염을 포함한다. 이들중 바람직한 염은 암모늄염; 나트륨염 및 칼륨염과 같은 알칼리 금속 염; 및 칼슘염 및 마그네슘염과 같은 알칼리토금속염이다. 약학적으로 허용가능한 유기 비독성 염기로부터 유도된 화학식 I 의 화합물의 염은 이것으로 한정되는 것은 아니지만, 일차, 이차, 및 삼차 아민, 천연 발생의 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 고리형 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어, 아르기닌, 베타인, 카페인, 클로로프로카인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민(벤자틴), 디시클로헥실아민, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소-프로필아민, 리도카인, 리신, 메글루민, N-메틸-D-글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 및 트리스-(히드록시메틸)-메틸아민(트로메타민)을 포함한다.
- <116> 염기성 질소 함유 기를 포함하는 본 발명의 화합물은 (C₁-C₄) 알킬 할라이드, 예컨대, 메틸, 에틸, 이소프로필 및 tert-부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디(C₁-C₄)알킬 설페이트, 예컨대, 디메틸, 디에틸 및 디아

밀 설페이트; (C₁₀-C₁₈)알킬 할라이드, 예컨대, 데실, 도데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 및 아릴-(C₁-C₄)알킬 할라이드, 예컨대, 벤질 클로라이드 및 페넬 브로마이드와 같은 물질로 사차화 될 수 있다. 이러한 염은 본 발명의 수용성 및 지용성 화합물 모두의 제조를 가능하게 한다.

- <117> 상술한 약학적으로 허용가능한 염 중에서, 바람직한 것은 이것으로 한정되는 것은 아니지만 아세테이트, 베실레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 헤미숙시네이트, 히프레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 이세티오네이트, 만델레이트, 메글루민, 니트레이트, 올레이트, 포스포네이트, 피발레이트, 나트륨 포스페이트, 스테아레이트, 설페이트, 설포살리실레이트, 타르트레이트, 티오말레이트, 토실레이트, 및 트로메타민을 포함한다.
- <118> 화학식 I 의 염기성 화합물의 산 부가염은 유리 염기 형태와 충분한 양의 원하는 산을 접촉시켜 염을 제조하는 통상의 방법으로 제조된다. 유리 염기는 염 형태와 염기를 접촉시키고 유리 염기 형태를 단리하는 통상의 방법에 의해 재생될 수 있다. 유리 염기 형태와 이들 각각의 염 형태는 극성 용매 내에서 용해도와 같은 특정 물성이 약간 다를 뿐 다른 점에 있어서는 본 발명의 목적을 위해서는 동등하다.
- <119> 상술한 바와 같이, 약학적으로 허용 가능한 화학식 I 화합물의 산 부가염은 금속 또는 아민, 예컨대, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속, 또는 유기 아민으로 형성된다. 바람직한 금속은 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 및 칼슘이다. 바람직한 유기 아민은 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸-D-글루카민, 및 프로카인이다.
- <120> 본 발명의 산성 화합물의 염기 부가염은 유리 산 형태와 충분한 양의 원하는 염기를 접촉시켜 염을 제조하는 통상의 방법에 의해 제조된다. 유리산 형태는 염 형태와 산을 접촉시키고 유리 산 형태를 단리하는 통상의 방법에 의해 재생될 수 있다. 유리산 형태는 극성 용매 용해도와 같은 물리적 특성에서 이들 각각의 염형태와 다소 상이하나, 전반적으로는 본 발명의 목적하에 염형태는 이들 각각의 유리산 형태와 균등하다.
- <121> 다중 염형태는 본 발명의 범위에 포함되며, 본 발명 화합물은, 그러한 약학적으로 허용가능한 염을 형성 가능한 하나 이상의 기를 포함한다. 일반적 다중 염형태의 제한이 아닌 예는, 바이타르트레이트, 디아세테이트, 디푸마레이트, 디메글루민, 디포스페이트, 디나트륨 및 트리히드로클로라이드를 포함한다.
- <122> 상기에 따라, 여기에 사용된 '약학적으로 허용가능한 염'이라는 표현은, 그 염형태로 사용된 화학식 I 화합물을 함유하는 활성 성분을 의미하며, 특히 상기 염형태는 상기 활성 성분의 유리 형태 또는 이전에 사용된 상기 활성 성분의 기타 염형태에 비해 개선된 약리동력학 특성을 가지는 활성 성분을 의미한다. 상기 활성 성분의 약학적으로 허용가능한 염은 또한 이전에는 없었던 상기 활성 성분의 바람직한 약리동력학 특성을 처음 부여하거나, 나아가 신체 내에서 그 치료 활성에 있어 상기 활성 성분의 약리동력학에 긍정적 효과를 미칠 수 있다.
- <123> 바람직한 영향을 입는 상기 활성 성분의 약리동력학 특성은 일례로 다음을 포함한다: 상기 활성 성분이 세포막을 통과하는 방식, 즉 직접 및 긍정적으로 상기 활성성분의 흡수, 분포, 생전환 및 분비에 영향을 끼치는 것이다. 약학적 조성물의 투여 경로가 중요한 만큼, 각종 해부학적, 생리적 및 병리학 인자들은 생유용성에 영향을 끼쳐, 상기 활성 성분의 용해도는 사용되는 특정 염형태의 특성에 보통 의존한다. 나아가, 당업자가 인지할 수 있는 바와 같이, 상기 활성 성분의 수용액은, 치료되는 환자의 신체 내로 상기 활성성분이 가장 신속히 흡수되게 하는 반면, 고체 투약 형태 및 지방 용액 및 현탁액은 상기 활성 성분의 신속한 흡수가 보다 지연된다.
- <124> 화학식 I 활성 성분의 구강 섭취는 안전성, 편리성 및 경제적으로 가장 바람직한 투여 경로이나, 그러한 구강 형태의 흡수는 극성, 위장관 점막 자극에 의한 구토, 소화 효소 및 낮은 pH에 의한 분해, 음식 및 기타 약물의 존재하에서의 불규칙한 흡수 및 침투, 그리고 점막, 장 플로라 (flora; 균총) 또는 간 효소에 의한 대사와 같은 신체 특성에 따라 약영향을 입는다. 상이한 약학적으로 허용가능한 염으로의 상기 활성 성분의 제형화는, 구강 투약 형태의 흡수에 있어서 직면되는 상기 문제 하나 이상을 극복 또는 경감하는데 효과적이다.
- <125> 본 발명에 기재된 방법으로 제조된 화학식 I 화합물은 반응 혼합물로부터 분리되어 유기 화합물 제조 당업자에게 공지된 방법으로 최종 제조된다. 상기 화합물이 일단 분리되면, 이는 공지 방법으로 정제될 수 있다. 분리 및 정제를 위해 각종 방법 및 기법이 사용되며, 예로는, 증류, 재결정, 컬럼 크로마토그래피, 이온교환 크로마토그래피, 젤 크로마토그래피, 어퍼너티 크로마토그래피, 제조용 박막 크로마토그래피, 및 용매 추출을 포함한다.

- <126> 입체이성질체
- <127> 화학식 I 범위의 화합물은, 같은 연결을 가지면서도 그의 구성 원자가 2개 이상의 상이한 방식으로 공간 배열될 수 있다. 그 결과, 상기 화합물은 입체이성질체 형태로 존재한다. 시스-트랜스 이성질화는 입체이성질체의 한 타입이다. 입체이성질체가 상호 중첩 불가능한 거울상 이미지일 때, 이는 키랄성 또는 핸드드니스(handedness)를 가진 거울상 이성질체인데, 이는 이들 구성 구조내에 하나 이상의 비대칭 탄소원자가 존재하는 때문이다. 거울상 이성질체는 광학 활성으로써, 식별 가능한데, 이는 편광판을 동일한 양으로 그러나 반대 방향으로 회전시키는 때문이다.
- <128> 화학식 I 화합물 내에 2 개 이상의 비대칭 탄소가 존재할때, 상기 탄소 원자 각각에 대해 2개의 가능한 배열이 있다. 일례로 2개의 비대칭 탄소원자가 존재하면, 입체이성질체는 4개가 가능하다. 또한, 이들 가능한 4개의 입체이성질체는, 서로 상이한 6개의 가능한 입체이성질체 쌍으로 배열될 수 있다. 하나 이상의 비대칭 탄소를 가지는 분자의 쌍이 거울상 이성질체이기 위해서는, 모든 비대칭 탄소가 상이한 배열을 가져야만 한다. 거울상 이성질체로 연관된 것이 아닌 쌍들은 상이한 입체화학 관계, 즉 부분입체이성질체 관계를 가진다. 거울상 이성질체가 아닌 입체이성질체는 부분입체이성질체, 보다 일반적으로는 부분입체이성질체로 불린다.
- <129> 화학식 I 화합물의 입체 화학의 이들 공지의 면은, 본 발명의 일부이다. 본 발명의 범위 내에는 따라서, 입체이성질체인 화학식 I 화합물을 포함하며, 이들이 거울상 이성질체인 경우는, 각각의 거울상 이성질체, 이들 거울상 이성질체의 라세미 혼합물 및 인공의 것, 즉, 라세미 혼합물에서 발견되는 상기 거울상 이성질체 비율과 상이한 비율의 상기 거울상 이성질체의 혼합물로 제조된 것을 포함한다. 화학식 I 화합물이 부분입체이성질체인 입체이성질체를 포함하는 경우, 상기 화합물의 범위에는, 각각의 부분입체이성질체 및, 임의 비율의 상기 부분입체이성질체 2개 이상의 혼합물을 포함한다.
- <130> 일례로써, 화학식 I 화합물에 단일 비대칭 탄소 원자가 존재하여 (-)(R) 및 (+)(S) 거울상 이성질체를 수반하는 경우, 상기 화합물의 범위에는, 치료적으로 활성이고, 여기에 추가로 기재된 질환 및 상태의 치료 및 예방에 유용한 모든 약학적으로 허용가능한 염 형태, 전구 약물 및 이들의 대사물을 포함한다. 화학식 I 화합물이 (-)(R) 및 (+)(S) 거울상 이성질체 형태로 존재할 수 있는 경우, 상기 화합물의 범위에는 또한 (-)(R) 거울상 이성질체 단독 또는 (+)(S) 거울상 이성질체 단독이 포함되며, 치료적 활성의 모두, 실질적으로 모두 또는 대부분이 오로지 하나의 상기 거울상 이성질체에 존재하고/하거나, 원치 않는 부작용이 상기 거울상 이성질체들 중 하나에만 존재하는 경우를 포함한다. 양 거울상 이성질체들 중 생물활성에 실질적 차이가 없는 경우, 상기 화학식 I의 화합물의 범위에는 (-)(R)거울상 이성질체 및 (+)(S) 거울상 이성질체가 라세미 혼합물 또는 각 비례량의 임의 비율의 비라세미 혼합물로 존재하는 것을 포함한다.
- <131> 일례로, 화학식 I 화합물 거울상 이성질체의 쌍 또는 세트에 존재하는 특정 생물 활성 및/또는 물리 및 화학 특성은, 상기 거울상 이성질체를 특정 비율로 사용하여 최종 치료 제품으로 구성할 수 있음을 제한한다. 일례로, 거울상 이성질체 한 쌍이 존재하는 경우, 90%(R)-10%(S); 80%(R)-20%(S); 70%(R)-30%(S); 60%(R)-40%(S); 50%(R)-50%(S); 40%(R)-60%(S); 30%(R)-70%(S); 20%(R)-80%(S); 및 10%(R)-90%(S)의 비율로 사용될 수 있다. 화학식 I 화합물의 각종 거울상 이성질체 (존재하는 경우)의 특성을 평가한 후, 최종 치료 제품을 구성하는 특성의 목적 성질을 갖는 하나 이상의 상기 거울상 이성질체의 비례양은, 간단한 방법으로 결정 가능하다.
- <132> 동위원소
- <133> 화학식 I 화합물의 범위에는, 동위원소 표지화된 형태가 포함되는 것으로 또한 이해된다. 화학식 I 화합물의 동위원소 표지화 형태는 상기 화합물과 동일하되, 상기 화합물의 하나 이상의 원자가 자연에서 보통 발견되는 상기 원자의 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 가지는 원자 또는 원자들로 치환된 것이다. 상용이며 공지 기법으로 화학식 I 화합물에 도입 가능한 동위원소의 예는, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소를 포함한다 (즉, 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl). 화학식 I의 화합물, 전구약물, 상기 동위원소를 하나 이상 함유 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 약학적으로 허용가능한 염은, 본 발명의 범위 내이다. 동위원소 표지화된 화학식 I의 화합물은 각종 다양한 유익한 방법으로 사용될 수 있다. 일례로 동위원소 표지화된 화학식 I 화합물은 (일례로, ^3H 또는 ^{14}C 과 같은 방사능 동위원소가 혼입된 것), 약물 및/또는 기질 조직 분포 어세이에 유용하다. 이러한 방사능 동위원소, 일례로 삼중수소, ^3H 및 탄소-14, ^{14}C 는, 이들의 준비의 편리성 및 뚜렷한 감지성으로 인해 특히 바람직하다. 보다

무거운 동위원소, 일례로 중수소 ^2H 는, 화학식 I의 화합물 내에 혼입되어, 상기 동위원소 표지화된 화합물의 증가된 대사 안정성에 기초한 치료적 장점을 제공한다. 증가된 대사 안정성은, 생체 내에서 반감기의 증가 또는 필요 투약량의 감소를 직접 도모하여, 대부분의 경우, 본 발명의 바람직한 구현을 이룬다. 화학식 I 화합물의 동위원소 표지화된 것은 합성 도식 및 연관 기재, 실시예 및 여기의 제형화에 기재된 방법을 실시하여 제조하며, 여기에서는 쉽게 사용되는 동위원소 표지화된 시약으로 해당 비동위원소 표지화된 시약을 치환하는 것이다.

<134> 중수소 ^2H 는, 가장 중요한 키네틱 동위원소 효과에 의한 상기 화합물의 산화 대사를 조절하고자 하는 목적을 위해, 화학식 I의 화합물로 혼입 될 수 있다. 가장 중요한 키네틱 동위원소 효과는, 동위원소 핵의 치환에 의한 화학반응 속도의 변화로써, 이는 상기 동위원소 치환에 따른 공유결합의 형성에 의해, 요구되는 기저상태 에너지의 변화에 의해 초래되는 것이다. 보다 무거운 동위원소의 치환은, 화학 결합의 기저 상태 에너지를 낮추어, 이에 따라 속도 결정의 결합 분해 단계의 속도를 감소시킨다. 결합 분해가 다중 생성물 반응 축의 안정점 영역상 또는 그 근처에서 발생하면, 생성물의 분포비는 실질적으로 변화된다. 예로써, 중수소가 비교 환부위에서 탄소 원자에 결합된 경우, 속도 차이 k_M/k_D 가 2-7이 되는 것은 일반적이다. 속도 상의 이러한 차이는, 산화하기 쉬운 화학식 I 화합물에 성공적으로 적용시, 생체 내에서 상기 화합물의 프로필에 심대한 영향을 미치며, 개선된 약리동력학 특성을 일으킨다.

<135> 치료제의 발견 및 개발에서, 당업자는 생체외의 원하는 특성을 유지하면서도 약리동력학 특성을 최적화하고자 한다. 약리동력학 프로필이 열악한 많은 화합물은 산화 대사가 쉽게 일어나는 문제가 있는 것으로 추측할 수 있다. 현재 이용되는 생체외 간 마이크로솜 어세이는, 이러한 산화 대사 과정에 관한 귀중한 정보를 제공하며, 이는 이러한 산화 대사에 대한 저항성을 통해 개선된 안정성을 가지는 중수소화된 화학식 I 화합물의 고안을 가능하게한다. 화학식 I 화합물의 약리동력학 프로필의 상당한 개선을 따라서 얻을 수 있고, 이는, 생체내 반감기 ($t/2$), 최대 치료 효과에서의 농도 (C_{\max}), 투여량 반응 곡선 이하의 면적 (AUC) 및 F의 증가 관점에서 양적으로 표현 가능하며, 또한 제거율 (clearance), 투여량 및 제품 가격의 감소 관점에서 정량적으로 표현될 수 있다.

<136> 상기의 예로써, 산화 대사를 위한 다중 잠재 부위를 가지는 화학식 I 화합물, 일례로, 벤질 수소 원자 및 질소 원자에 대한 수소원자는, 수소 원자의 각종 조합이 중수소 원자로 치환되어, 일부, 대부분 또는 전부의 상기 수소 원자가 중수소 원자로 치환된 일련의 동종체에 의해 제조된다. 반감기 측정에 의해, 산화 대사에 대한 저항성의 개선 정도를 신속하고 정확하게 측정 할 수 있다. 이에 의해, 모(母) 화합물의 반감기는, 수소를 중수소로 치환하는 결과에 의해 100%까지 연장될 수 있는 것으로 밝혀졌다.

<137> 화학식 I 화합물에서 수소를 중수소로 치환하는 것은, 원치 않는 독성 대사물을 감소 또는 제거하기 위해 모 화합물의 대사물 프로필을 원하는 방향으로 변형하는 것에 또한 사용될 수 있다. 일례로, 산화성 탄소-수소, C-H, 결합 분해를 통해 독성 대사물이 발생하는 경우, 중수소화된 동종물은, 특정의 산화가 속도 결정 단계가 아닌 경우에서조차, 원치 않는 대사물의 생성을 현저히 감소 또는 제거하는 것으로 예상된다. 수소를 중수소로 치환하는 것에 관한 당업계의 정보는, 문헌에서 찾을 수 있다 (Hanzlik 등, J.Org.Chem., 55, 3992-3997, 1990; Reider 등, J.Org.Chem., 52, 3326-3334, 1987; Foster, Adv Drug Res. 14, 1-40, 1985; Gillette 등, Biochemistry, 33(10) 2927-2937, 1994; 및 Jarman 등, Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993).

<138> 치료적 적용

<139> 나아가 본 발명은 화학식 I의 화합물을 심근 질환 치료에 사용하는 용도에 관련된다.

<140> 관상 동맥 질환은, 서구에서 가장 중요한 사인이다. 심각하게 협착된 관상 동맥이 있으면, 혈류가 감소되어 심근 빈혈을 일으킬 수 있다. 이전의 빈혈 기간의 경중에 따라, 재관류의 개시는, 가역 또는 비가역적으로 손상된 심근을 낳게 되고, 이는 수축 기능의 장기간 계속되는 저하 또는 비가역적인 손실로 특징지어진다. 영향을 입은 심근 영역의 크기에 따라, 급성 또는 만성 심장 질환이 발생할 수 있다.

<141> 상기한 시나리오상의 특별한 임상적 문제는, PTCA에 의한 기본적으로 성공적인 재관류 조작 이후, 나아가 스텐트 (stent) 이식, 용혈 또는 관상 동맥 우회 그래프팅 이후에도 재협착이 일어난다는 것이다.

<142> 존재하는 실험 동물 및 임상 연구로부터, 상이한 상기 심장 질환, 즉 관상동맥 질환 자체, 가역 또는 비가역적인 심근 빈혈/재관류 손상, 급성 또는 만성 심장질환 및 재협착 (스텐트 내 재협착 및 스텐트-스텐트내 재협착 포함)에서, 감염 과정은 간단한 역할을 담당한다. 이러한 감염 과정은 원래 존재 또는 침투한 대식구 및 중

성구, TH₁ 및 TH₂ 헬퍼 세포와 관련된다. 이러한 류코사이트 반응에 의해, TNF- α , IL-1 β , IL-2 및 IL-6와 IL-10 및 IL-13 관련 특성의 사이토카인 패턴이 생성된다 (Pulkki KJ. Cytokines and cardiomyocyte death. Ann Med. 1997 29: 339-343, Birks EJ, Yacoub MH. The role of nitric oxide and cytokines in heart failure. Coron. Artery. Dis. 1997 8: 389-402).

- <143> 이들 종류의 형성은, 심근 빈혈을 가지는 인간 환자에게서 개시된 바 있다. 동물 모델에 따르면, 아직 완전한 심근에서 그 손실을 퍼뜨릴 수 있는 말초 대식구 및 중성구의 침투와 사이토카인의 생성이 관련됨을 나타낸다.
- <144> 그러나 사이토카인 반응의 가장 중요한 역할은, TNF- α 에 의한 것으로, 이는 염증 및 친-에이팍토시스(pro-apoptotic) 반응을 촉진시키고 추가로 심장 근세포에 직접적으로 부정적인 이온반응성(ionotropic) 효과를 가진다 (Ceconi C, Curello S, Bachetti T, Corti A, Ferrari R. Tumor necrosis factor in congestive heart failure: a mechanism of disease for the new millennium? Prog Cardiovasc Dis. 1998 41: 25-30.; Mann DL. The effect of tumor necrosis factor-alpha on cardiac structure and function: a tale of two cytokines. J. Card. Fail. 1996 2: S165-172.; Squadrito F, Altavilla D, Zingarelli B 등, Tumor necrosis factor involvement in myocardial ischaemia-reperfusion injury. Eur. J. Pharmacol. 1993, 237: 223-230).
- <145> 심근 경색의 동물 모델에서, TNF- α 는 재관류 단계에서 신속하게 방출되고 (Herskowitz A, Choi S, Ansari AA, Wesselingh S: Cytokine mRNA expression in postischemic/reperfused myocardium. Am. J. Pathol. 1995, 146:419-428), 텍사메타손 (Arras M, Strasser R, Mohri M 등, Tumor necrosis factor-alpha is expressed by monocytes/macrophages following cardiac microembolization and is antagonized by cyclosporine. Basic. Res. Cardiol. 1998, 93: 97-107), 시클로스포린 A (Arras M, Strasser R, Mohri M 등, Tumor necrosis factor-alpha is expressed by monocytes/macrophages following cardiac microembolization and is antagonized by cyclosporine. Basic. Res. Cardiol. 1998, 93: 97-107; Squadrito F, Altavilla D, Squadrito G 등, Cyclosporin-A reduces leukocyte accumulation and protects against myocardial ischaemia reperfusion injury in rats. Eur. J. Pharmacol. 1999, 364: 159-168) 또는 클로리크로멘 (Squadrito F, Altavilla D, Zingarelli B 등, The effect of cloricromene, a coumarine derivative, on leukocyte accumulation, myocardial necrosis and TNF-alpha production in myocardial ischaemia-reperfusion injury. Life Sci. 1993, 53: 341-355)과 같은 약물의 보호 효과는 순환 TNF- α 의 감소와 일치한다.
- <146> 화학식 I의 PDE-IV 억제제는, 대식구 및 T-세포 사이토카인 생성의 잠재적 길항제이다. 이는 또한 T 세포의 증식을 억제한다. 그 결과, PDE4 억제는, 사이토카인 생성 및 염증 과정과 보통 연관된 심근 질환에 유리한 효과를 가질 수 있다.
- <147> PDE3 억제제 및 초기의 PDE4 억제제 롤리프람 (Rolipram)과 비교하여, 바람직한 PDE4 억제제는, 대부분의 심근 질환의 치료에서 투여량을 제한하는 혈류역학 부작용이 없다.
- <148> 본 발명은 특히 의약 제조를 위해 사용 가능한 소중한 특성을 가지는 화합물의 신규 용도를 발견하는 목적에 기초한 것이다.
- <149> 화학식 I의 화합물 및 그의 염은, 심근 질환을 치료하기 위한 양호한 수용성 및 우수한 약학적 특성을 결합할 수 있음이 발견되었다.
- <150> 바람직하게, 본 발명은, 심근 질환 치료를 위한 의약 제조를 위한 화학식 I 화합물의 용도를 제공하며 여기에서 상기 심근 질환은 염증 및 면역 특성을 가지는 것이다.
- <151> 가장 바람직하게, 본 발명은, 관상동맥 질환, 가역 또는 비가역적인 심근 빈혈/재관류 손상, 급성 또는 만성 심장질환 및 재협착 (스텐트 내 재협착 및 스텐트-스텐트내 재협착 포함)의 치료용 의약 제조를 위한 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다.
- <152> 바람직하게, 본 발명은 하기를 포함하는 질환, 장애 및 상태의 군에서 선택되는 하나 이상을 치료 또는 예방하는 의약 제조를 위한 화학식 I 화합물 용도를 제공한다:
- <153> 모든 유형, 병인 또는 병원의 천식; 즉 아토피성 천식; 비아토피성 천식; 알레르기성 천식; 아토피성, 기관지성, IgE-매개 천식; 기관지성 천식; 본태성 천식; 진천식; 병리생리학적 장애에 의해 야기된 내재성 천식; 환경적 요인에 의해 야기되는 외인성 천식; 미지 또는 불현성 원인의 본태성 천식; 비아토피성 천식; 기관지염성 천식; 기종성 천식; 운동-유발 천식; 직업성 천식; 박테리아성, 진균성, 원생동물성, 또는 바이러스성 감염에 의해 야기된 전염성 천식; 비알레르기성 천식; 초기 천식; 췌근거리는 유아 증후군으로 이루어지는 군로

부터 선택되는 일원인 천식;

- <154> 만성 또는 급성 기관지수축; 만성 기관지염; 소기도 폐색; 및 기증;
- <155> 모든 유형, 병인 또는 병원의 폐색성 또는 염증성 기도 질환; 즉 천식; 진폐증; 만성 호산성 폐렴; 만성 폐색성 폐 질환 (COPD); 만성 기관지염, 폐 기증 또는 이와 관련된 호흡곤란을 포함하는 COPD; 비가역적, 진행성 기도 폐색을 특징으로 하는 COPD; 성인 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 및 기타 약물 치료법에 기인한 기도 과민반응의 약화로 이루어지는 군으로부터 선택된 일원인 폐색성 또는 염증성 기도 질환;
- <156> 모든 유형, 병인 또는 병원의 진폐증; 즉 알루미늄증, 즉 보크사이트 노동자 질환; 탄분증, 즉 광부 천식; 석면 침착증, 즉 증기-피프터 (fifter) 천식; 석분증, 즉 플린트 (flint) 질환; 타조 깃털로부터의 먼지를 흡입함으로써 야기되는 철탈탈락증; 철 입자의 흡입에 의해 야기되는 철침착증; 규폐증, 즉 분쇄공 질환; 면폐증, 즉 면-본진 천식; 및 탈크 진폐증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 일원인 진폐증;
- <157> 모든 유형, 병인 또는 병원의 기관지염; 즉 급성 기관지염; 급성 후두기관 기관지염; 식물성 기관지염; 카타르 성 기관지염; 크루프성 기관지염; 건조성 기관지염; 전염성 천식성 기관지염; 습성 기관지염; 포도상구균 또는 연쇄상구균 기관지염; 및 소포성 기관지염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 일원인 기관지염;
- <158> 모든 유형, 병인 또는 병원의 기관지확장증; 즉 원주형 기관지확장증; 낭포형 기관지확장증; 방추상 기관지확장증; 모세관 기관지확장증; 포낭성 기관지확장증; 건조성 기관지확장증; 및 소낭성 기관지확장증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 일원인 기관지확장증;
- <159> 계절성 알레르기성 비염; 또는 통년성 알레르기성 비염; 또는 모든 유형, 병인 또는 병원의 부비강염; 즉 화농성 또는 비화농성 비염; 급성 또는 만성 비염; 및 사골, 전두골, 상악골, 또는 설상골 비염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 일원인 부비강염;
- <160> 모든 유형, 병인 또는 병원의 류머티스성 관절염; 즉 급성 관절염; 급성 통풍성 관절염; 만성 염증성 관절염; 퇴행성 관절염; 전염성 관절염; 라임(Lyme) 관절염; 증식성 관절염; 건선성 관절염; 및 척추 관절염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 일원인 류머티스성 관절염;
- <161> 통풍, 및 염증과 연관된 열 및 통증;
- <162> 모든 유형, 병인 또는 병원의 호산백혈구-관련 장애; 즉 호산백혈구 증가증; 폐 침윤 호산백혈구 증가증; 로피 어(Loffier) 증후군; 만성 호산백혈구성 폐렴; 국소적 폐 호산백혈구 증가증; 기관지폐렴성 아스페르길루스증; 국균증; 호산백혈구를 포함하는 육아증; 알레르기성 육아종성 맥관염, 즉 처그-스트라우스 (Churg-Strauss) 증후군; 결절성 다발 동맥염 (PAN); 및 전신성 괴사 혈관염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 일원인 호산백혈구-관련 장애;
- <163> 아토피성 피부염; 또는 알레르기성 피부염; 즉 알레르기성 또는 아토피성 습진;
- <164> 모든 유형, 병인 또는 병원의 두드러기; 즉 면역-매개 두드러기; 보체-매개 두드러기; 두드러기 유발 물질-유발 두드러기; 물리적 인자-유발 두드러기; 스트레스 유발 두드러기; 특발성 두드러기; 급성 두드러기; 만성 두드러기; 혈관부종; 콜린성 두드러기; 상염색체 우성 형태 또는 후천성 형태의 냉 두드러기; 접촉 두드러기; 거대 두드러기; 및 구진상 두드러기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 일원인 두드러기;
- <165> 모든 유형, 병인 또는 병원의 결막염; 즉 화학선성 결막염; 급성 카타르성 결막염; 급성 전염성 결막염; 알레르기성 결막염; 아토피성 결막염; 만성 카타르성 결막염; 화농성 결막염; 및 봄 결막염으로 이루어지는 군으로부터 선택된 일원인 결막염;
- <166> 모든 유형, 병인 또는 병원의 포도막염; 즉 포도막의 일부 또는 전부의 염증; 전방성 포도막염; 홍채염; 모양체염; 홍채모양체염; 육아종성 포도막염; 비육아종성 포도막염; 파코항원성 (phacoantigenic) 포도막염; 후단성 포도막염; 맥락막염; 및 맥락망막염으로 이루어지는 군으로부터 선택된 일원인 포도막염;
- <167> 건선;
- <168> 모든 유형, 병인 또는 병원의 다발성 경화증; 즉 일차 진행성 다발성 경화증; 및 재발성 다발성 경화증으로 이루어지는 군으로부터 선택된 일원인 다발성 경화증;
- <169> 모든 유형, 병인 또는 병원의 자가면역성/염증성 질환; 즉 자가면역성 혈액학적 장애; 용혈성 빈혈; 재생불량성 빈혈; 순수 적혈구 빈혈; 특발성 혈소판 감소성 자반증; 전신성 낭창 홍반증; 다발연골염; 경피증; 베그너

(Wegner) 육아종; 피부근염; 만성 활동성 간염; 중증근무력증; 스티븐스-존슨(Stevens-Johnson) 증후군; 특발성 스프루 (sprue); 자가면역성 염증성 장 질환; 궤양성 대장염; 크론 (Crohn) 병; 내분비성 눈병; 그레이브 (Grave)병; 유육종증; 폐포염; 만성 과민성 폐장염; 일차 담즙성 간경변; 소아 당뇨병, 즉 1 형 당뇨병; 전방성 포도막염; 육아종성 또는 후단성 포도막염; 건성 각결막염; 유행성 각결막염; 미만성 간질성 폐 섬유증, 즉 간 질성 폐 섬유증; 특발성 폐 섬유증; 방광 섬유증; 건선성 관절염; 신장성 증후군이 있거나 없는 사구체신염; 급 성 사구체신염; 특발성 신장성 증후군; 미세변화 신장병; 염증성/과다증식성 피부 질환; 건선; 아토피성 피부염; 접촉성 피부염; 알레르기성 접촉성 피부염; 양성 가족성 천포창; 홍반성 천포창; 낙엽성 천포창; 및 심 상성 천포창으로 이루어지는 군으로부터 선택된 일원인 자가면역성/염증성 질환;

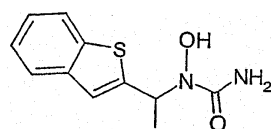
- <170> 장기 이식 후의 동종이계성 이식거부의 예방;
- <171> 모든 유형, 병인 또는 병원의 염증성 장 질환 (IBD); 즉 궤양성 대장염 (UC); 콜라겐성 대장염; 대장염 용종; 경벽성 대장염; 및 크론병 (CD) 으로 이루어지는 군으로부터 선택된 일원인 염증성 장 질환;
- <172> 모든 유형, 병인 또는 병원의 패혈증성 쇼크; 즉 신부전; 급성 신부전; 악액질; 말라리아성 악액질; 뇌하수체성 악액질; 요독성 악액질; 심장성 악액질; 악액질 부신증, 즉 에디슨(Addison)병; 종양성 악액질; 및 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV) 에 의한 감염의 결과로서의 악액질로 이루어지는 군으로부터 선택되는 일원인 패혈증성 쇼크;
- <173> 간 손상;
- <174> 폐 기능항진; 및 저산소증-유발 폐 기능항진;
- <175> 골 소실 질환; 일차 골다공증; 및 이차 골다공증;
- <176> 모든 유형, 병인 또는 병원의 중추신경계 장애; 즉 우울증; 파킨슨 (Parkinson) 병; 학습 및 기억 장애; 지연성 운동장애; 약물 의존; 동맥경화성 치매; 및 헌팅턴(Huntington) 무도병, 윌슨(Wilson) 병, 진전마비, 및 시상 위축증을 수반하는 치매로 이루어지는 군으로부터 선택되는 일원인 중추신경계 장애;
- <177> 감염, 특히 바이러스가 그들의 숙주에서 TNF- α 의 생산을 증가시키거나, 바이러스가 그들의 숙주에서 TNF- α 의 조절증가에 민감하여 이들의 복제 또는 기타 치명적 활성이 악영향을 받는, HIV-1, HIV-2, 및 HIV-3; 사이토메 갈로 바이러스, CMV; 인플루엔자; 아데노 바이러스; 및 대상포진(Herpes zoster) 및 단순포진 (Herpes simplex)을 포함하는 헤르페스(Herpes) 바이러스로 이루어지는 군으로부터 선택되는 일원인 바이러스를 포함하는 바이러스에 의한 감염;
- <178> 이스트 및 진균 감염 (상기 이스트 및 진균은 TNF- α 에 의한 조절증가에 민감하거나 이들의 숙주 내에서 TNF- α 생성을 유도해낸다), 예를 들어, 특히 전신성 이스트 및 진균 감염의 치료를 위해 선택되는, 폴리믹신, 예를 들어, Polymycin B; 이미다졸, 예를 들어, 클로트리마졸, 에코나졸, 미코나졸, 및 케토코나졸; 트리아졸, 예를 들어, 플루코나졸 및 이트라나졸; 및 암포테리신, 예를 들어, Amphotericin B 및 리포솜 Amphotericin B 를 포함 하지만 여기에 한정되지는 않는 기타 약물과 함께 투여하는 경우의 진균성 뇌막염;
- <179> 국소빈혈-재관류 손상; 자가면역성 당뇨병; 망막 자가면역; 만성 림프구 백혈병; HIV 감염; 낭창 홍반증; 신장 및 수뇨관 질환; 비뇨기 및 위장 장애; 및 전립선 질환.
- <180> 특히, 화학식 I 의 화합물은 (1) 관절 염증, 류머티스성 관절염, 류머티스성 척추염, 골관절염, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 만성 사구체 신염, 피부염, 및 크론병을 포함하는 염증성 질환 및 상태; (2) 천식, 급성 호흡 곤란 증후군, 만성 폐 염증성 질환, 기관지염, 만성 폐색성 기도 질환 및 규폐증을 포함하는 호흡기 질환 및 상태; (3) 패혈증, 패혈성 쇼크, 내독소 쇼크, 그램 음성 (gram negative), 패혈증, 독성 쇼크 증후군, 박테 리아에 기인한 열 및 근육통, 바이러스성 또는 진균성 감염 및 인플루엔자를 포함하는 감염성 질환 및 상태; (4) 자가면역성 당뇨병, 전신성 낭창 홍반증, 이식 대 숙주 반응, 타가이식 거부, 다발성 경화증, 건선 및 알레 르기성 비염을 포함하는 면역성 질환 및 상태; 및 (5) 골 재흡수 질환; 재관류 손상; 전염병 또는 악성종양에 버금가는 악액질; 인간 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS), 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV) 감염 또는 AIDS 관련 합병증 (ARC) 에 버금가는 악액질; 켈로이드 형성; 흉터 조직 형성; 1 형 당뇨병; 및 백혈병을 포함하는 기타 질환 및 상태의 치료에 유용하다.
- <181> 본 발명은 또한 화학식 I 의 화합물과 함께, 하기로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 일원의 배합물 에 관한 것이다:

<182> (a) 류코트리엔 생합성 억제제: 질류톤; ABT-761; 펜류톤; 테폭살린; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-치환)-티오펜-2-알킬술폰아미드; 2,6-디-tert-부틸페놀 히드라존; Zeneca ZD-2138 을 포함하는 메톡시테트라히드로피란류; 화합물 SB-210661 및 이것이 속하는 부류; L-739,010 이 속하는 피리디닐-치환 2-시아노나프타펜 화합물류; L-746,530 이 속하는 2-시아노퀴놀린 화합물류; MK-591, MK-886, 및 BAY x 1005 가 속하는 인돌 및 퀴놀린 화합물류로 이루어지는 군으로부터 선택된 5-리폭시게나제 (5-L0) 억제제 및 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 길항제; (b) L-651,392 가 속하는 페노티아진-3-온 화합물류; CGS-25019c 가 속하는 아미디노 화합물류; 온타졸라스트가 속하는 벤즈옥사졸아민류; BIIL 284/260 이 속하는 벤젠카르복시이미드아미드류; 및 자퍼루카스트, 아블루카스트, 몬테루카스트, 프란루카스트, 베르루카스트 (MK-679), RG-12525, Ro-245913, 이라루카스트 (CGP 45715A), 및 BAY x 7195 가 속하는 화합물류로 이루어지는 군으로부터 선택된 류코트리엔 LTB₄, LTC₄, LTD₄, 및 LTE₄ 에 대한 수용체 길항제; (c) PDE4 억제제; (d) 5-리폭시게나제 (5-L0) 억제제; 또는 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 길항제; (e) 5-리폭시게나제 (5-L0) 및 혈소판 활성화 인자 (PAF) 의 길항제의 이중 억제제; (f) LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄ 의 길항제를 포함하는 류코트리엔 길항제 (LTRA); (g) 세티리진, 로라타딘, 데슬로라타딘, 펙소페나딘, 아스테미졸, 아젤라스틴 및 클로르페니르아민을 포함하는 항히스타민 H₁ 수용체 길항제; (h) 위보호 H₂ 수용체 길항제; (i) 프로필헥세드린, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 슈도에페드린, 나프졸린, 히드로클로라이드, 옥시메타졸린 히드로클로라이드, 테트라히드로졸린 히드로클로라이드, 자일로메타졸린 히드로클로라이드 및 에틸노르에피네프린 히드로클로라이드를 포함하는, 소염제성 용도에서 경구 또는 국소 투여되는 α_1 - 및 α_2 -아드레노셉터 작용제 혈관수축신경 교감신경흥분제; (j) 5-리폭시게나제 (5-L0) 의 억제제와 배합된 α_1 - 및 α_2 -아드레노셉터 작용제; (k) 이프라트로핀 브로마이드; 티오토로핀 브로마이드; 옥시트로핀 브로마이드; 피렌제핀; 및 텔렌제핀을 포함하는 항콜린제; (l) 에타프로테레놀, 이소프로테레놀, 이소프레날린, 알부테롤, 살부타몰, 포르모테롤, 살메테롤, 테르부탈린, 오르시프레날린, 비틀테롤 메실레이트, 및 피르부테롤을 포함하는 β_1 - 내지 β_4 -아드레노셉터 작용제; (m) 테오필린 및 아미노필린을 포함하는 메틸잔탄딘; (n) 나트륨 크로모글리케이트; (o) 무스카린 수용체 (M1, M2, 및 M3) 길항제; (p) COX-1 억제제 (NSAID); 로페콕시브를 포함하는 COX-2 선택적 억제제; 및 산화질소 NSAID; (q) 인슐린-형 성장 인자 1 형 (IGF-1) 유사물; (r) 사이클레소나이드; (s) 프레드니손, 프레드니솔론, 플루니솔리드, 트리암시놀론 아세토나이드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 부테소나이드, 플루티카손 프로피오네이트 및 모메타손 푸로에이트를 포함하는, 전신성 부작용이 감소된 흡입 글루코코르티코이드; (t) 트립타제 억제제; (u) 혈소판 활성화 인자 (PAF) 길항제; (v) 내인성 염증성 실체에 대하여 활성인 모노클로날 항체; (w) IPL 576; (x) 에타네르셉트, 인플릭시마브 및 D2E7 을 포함하는 항-종양 괴사 인자 (TNF α) 작용제; (y) 레플루노마이드를 포함하는 DMARD; (z) TCR 펩티드; (aa) 인터류킨 전환 효소 (ICE) 억제제; (bb) IMPDH 억제제; (cc) VLA-4 길항제를 포함하는 유착 분자 억제제; (dd) 카텝신; (ee) MAP 키나제 억제제; (ff) 글루코스-6 포스페이트 탈수소효소 억제제; (gg) 키닌-B₁- 및 B₂-수용체 길항제; (hh) 다양한 친수성기와 함께 아우로티오기 형태의 금; (ii) 시클로스포린, 아자티오프린, 및 메토트렉세이트와 같은 면역억제제; (jj) 콜히친과 같은 항통풍제; (kk) 알로푸리놀과 같은 잔틴 옥시다제; (ll) 프로베네시드, 술폰피라존, 및 벤즈브로마론과 같은 요산배설제; (mm) 항종양제, 특히 빈블라스틴 및 빈크리스틴과 같은 빈카 알칼로이드를 포함하는 세포분열저지성 약물; (nn) 성장 호르몬 분비촉진제; (oo) 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP) 의 억제제, 즉 스트로멜리신, 콜라게나제, 및 젤라티나제, 또한 아그레카나제; 특히 콜라게나제-1 (MMP-1), 콜라게나제-2 (MMP-8), 콜라게나제-3 (MMP-13), 스트로멜리신-1 (MMP-3), 스트로멜리신-2 (MMP-10), 및 스트로멜리신-3 (MMP-11); (pp) 전환 성장 인자 (TGFP); (qq) 혈소판-유도 성장 인자 (PDGF); (rr) 염기성 피브로블라스트 성장 인자 (bFGF) 와 같은 피브로블라스트 성장 인자; (ss) 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF); (tt) 캡사이신; (uu) NKP-608C; SB-233412 (탈네타트); 및 D-4418 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 타키키닌 NK₁ 및 NK₃ 수용체 길항제; 및 (vv) UT-77 및 ZD-0892 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 엘라스타제 억제제.

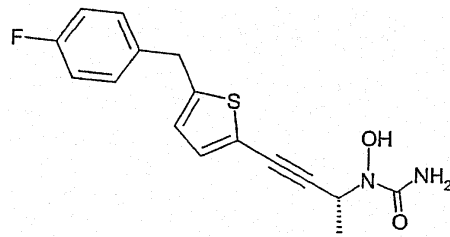
<183> 본 발명은 화학식 I 의 화합물과, 몇가지 특히 원하는 치료적 최종 결과를 얻기 위해 환자에게 공동 투여되는 하나 이상의 부가의 치료제의 배합물에 관한 것이다. 제 2, 등의 치료제는 상기 기술한 하나 이상의 화합물 또는 당업계에 공지되어 있으며 본원에서 상세하게 설명되는 하나 이상의 PDE4 억제제일 수 있다. 더욱 통상적으로는, 제 2, 등의 치료제는 상이한 부류의 치료제에서 선택될 것이다. 이들 선택은 하기에서 상세히 설명한다.

<184> 화학식 I 의 화합물 및 하나 이상의 다른 치료제와 관련하여 본원에서 사용된 용어 "공동 투여", "공동 투여된", 및 "와 배합된" 은 하기를 의미하는 의도로서, 하기를 나타내며 포함한다:

- <185> (a) 하기 성분들을 하기 환자에게 실질적으로 동시에 방출하는 단위 투여 형태로 하기 성분들이 함께 제형화되는 경우, 상기 화합물과 치료제의 배합물의, 치료를 요하는 환자에게의 동시 투여;
- <186> (b) 하기 성분들이 하기 환자에게 실질적으로 동시에 방출될 때, 하기 성분들이 하기 환자에 의해서 실질적으로 동시에 섭취되는 별도의 투여 형태로 서로 분리되어 제형화되는 경우, 상기 화합물과 치료제의 배합물의, 치료를 요하는 환자에게의 실질적 동시 투여;
- <187> (c) 하기 성분들이 하기 환자에게 실질적으로 동시에 방출될 때, 하기 성분들이 각각의 섭취 사이에 상당한 시간 간격으로 하기 환자에 의해서 연속적인 시간에서 섭취되는 별도의 투여 형태로 서로 분리되어 제형화되는 경우, 상기 화합물과 치료제의 배합물의, 치료를 요하는 환자에게의 순차 투여; 및
- <188> (d) 하기 성분들이 하기 환자에 의해서 동시에 및/또는 상이한 시간에 동시에, 연속해서, 및/또는 중복해서 섭취되는 조절된 방식으로 하기 성분들을 방출하는 단위 투여 형태로 하기 성분들이 함께 제형화되는 경우, 상기 화합물과 치료제의 배합물의, 치료를 요하는 환자에게의 순차 투여.
- <189> 류코트리엔 생합성 억제제: 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제제 및 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 길항제와의 배합물
- <190> 하나 이상의 화학식 I 의 화합물은 류코트리엔 생합성 억제제, 즉 5-리폭시게나제 억제제 및/또는 5-리폭시게나제 활성화 단백질 길항제와 배합물로 사용되어 본 발명의 양태를 형성한다. 5-리폭시게나제 (5-LO) 는 아라키돈산을 신진 대사시키는 두 효소군 중 하나이며, 다른 군은 시클로옥시게나제, COX-1 및 COX-2 이다.
- <191> 5-리폭시게나제 활성화 단백질은 5-리폭시게나제에 의한 세포질 아라키돈산의 전환을 자극하는, 18 kDa 막-결합된 아라키도네이트-결합 단백질이다. 아라키돈산은 5-히드로퍼옥시에이코사테트라엔산 (5-HPETE) 으로 전환되며, 이 경로는 결국에는 염증성 류코트리엔의 생성을 유발하고; 결과적으로, 5-리폭시게나제 활성화 단백질 또는 5-리폭시게나제 효소 자체의 차단은 상기 경로를 이롭게 방해하기 위한 바람직한 타겟을 제공한다. 이러한 한가지 5-리폭시게나제 억제제가 질류톤이다.
- <192> 화학식 I 의 화합물과의 치료적 배합물을 형성하는데 유용한 류코트리엔 합성 억제제류로는, 다음과 같은 것들이 있다:
- <193> (a) N-히드록시우레아; N-알킬히드록시아미드산; 셀레나이트; 히드록시벤조푸란; 히드록실아민; 및 카테콜을 포함하는 산화환원 활성제; 문헌 [Ford-Hutchinson 등, "5-Lipoxygenase," Ann. Rev. Biochem. **63**, 383-417, 1994; Weitzel and Wendel, "Selenoenzymes regulate the activity of leukocyte 5-lipoxygenase via the peroxide tone," J. Biol. Chem. **268**, 6288-92, 1993]; [Bjornstedt 등 "Selenite incubated with NADPH and mammalian thioredoxin reductase yields selenide, which inhibits lipoxygenase and changes the electron spin resonance spectrum of the active site iron," Biochemistry **35**, 8511-6, 1996]; 및 [Stewart 등, "Structure-activity relationships of N-hydroxyurea 5-lipoxygenase inhibitors," J. Med. Chem. **40**, 1955-68, 1997] 참조;
- <194> (b) 생체외에서 류코트리엔 합성을 억제하는 것으로 알려진 SH 기와 반응하는 알킬화제 및 화합물; 문헌 [Larsson 등, "Effects of 1-chloro-2,4,6-trinitrobenzene on 5-lipoxygenase activity and cellular leukotriene synthesis," Biochem. Pharmacol. **55**, 863-871, 1998] 참조; 및
- <195> (c) 5-리폭시게나제의 비산화환원 억제제로서 작용할 수 있는 티오피라노인돌 및 메톡시알킬 트리아졸 구조 기제의, 5-리폭시게나제의 경쟁적 억제제; 문헌 [Ford-Hutchinson 등, Ibid.]; 및 [Hamel 등, "Substituted (pyridylmethoxy)naphthalenes as potent and orally active 5-lipoxygenase inhibitors-synthesis, biological profile, and pharmacokinetics of L-739,010," J. Med. Chem. **40**, 2866-75, 1997] 참조.
- <196> 아라키도노일 히드록시아메이트가 5-리폭시게나제를 억제하는 관찰은 하기에 나타내는, N-히드록시우레아 유도체 질류톤 및 ABT-761 과 같은 임상적으로 유용한 선택적 5-리폭시게나제 억제제의 발견을 유도한다:

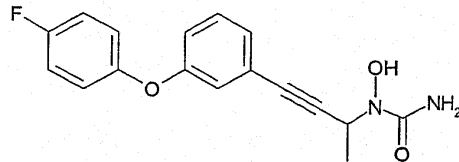


질류톤;



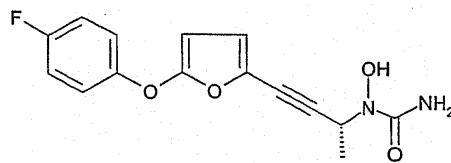
ABT-761.

다른 N-히드록시우레아 화합물은 펜류톤 (Abbott-76745) 이다:



펜류톤.

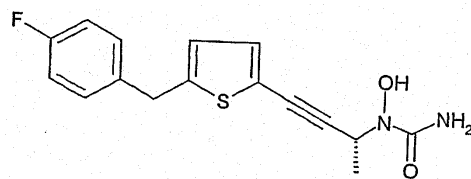
다른 N-히드록시우레아 화합물은 Abbott-79175 이다:



Abbott-79175.

Abbott-79175 는 질류톤보다 오랜 작용 내구성을 가진다; 문헌 [Brooks 등, J. Pharm. Exp. Therapeut 272 724, 1995] 참조.

또다른 N-히드록시우레아 화합물은 Abbott-85761 이다:

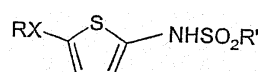


Abbott-85761.

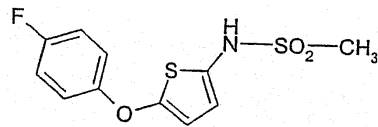
Abbott-85761 은 동종이고 물리적으로 안정하며 거의 일분산된 제형물의 에어러졸 투여에 의해서 폐에 전달된다; 문헌 [Gupta 등, "Pulmonary delivery of the 5-lipoxygenase inhibitor, Abbott-85761, in beagle dogs," International Journal of Pharmaceutics 147, 207-218, 1997] 참조.

펜류톤, Abbott-79175, Abbott-85761 또는 상기 언급한 임의의 이들의 유도체 또는 테폭살린은 화학식 I 의 화합물과 배합되어 본 발명의 양태를 형성한다.

5-L0 생합성 경로의 해명 때문에, 5-리폭시게나제 효소를 억제하거나 펩티도- 또는 비펩티도 류코트리엔 수용체를 길항시키는데 더욱 유리한지에 대해서 전진적인 논의가 있었다. 5-리폭시게나제의 억제제는 5-L0 생성물의 완전한 스펙트럼의 작용을 차단하는 반면, LT-길항제는 보다 좁은 효과를 산출하기 때문에, 5-리폭시게나제의 억제제가 LT-수용체 길항제보다 우수한 것으로 생각된다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 양태는 화학식 I 의 화합물과 LT-길항제 및 후술하는 5-L0 억제제의 배합물을 포함한다. 상기 기술한 N-히드록시우레아 및 히드록삼산의 부류와 상이한 화학 구조를 갖는 5-리폭시게나제의 억제제는 또한 화학식 I 의 화합물과 배합물로 사용되어 본 발명의 또다른 양태를 형성한다. 상기 상이한 부류의 예는 하기 화학식의 N-(5-치환)-티오펜-2-알킬술폰아미드이다.



식중, X 는 O 또는 S 이고; R' 는 메틸, 이소프로필, n-부틸, n-옥틸 또는 페닐이며; R 은 n-펜틸, 시클로헥실, 페닐, 테트라히드로-1-나프틸, 1- 또는 2-나프틸, 또는 Cl, F, Br, CH₃, OCH₃, SCH₃, SO₂CH₃, CF₃, 또는 이소프로필로 일- 또는 이-치환된 페닐이다. 바람직한 화합물은 하기와 같다.



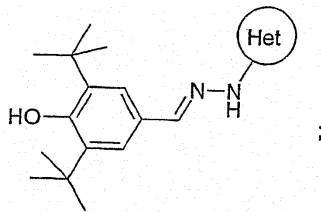
<211>

<212>

이들 화합물의 또다른 내용은 문헌 [Beers 등, "N-(5-substituted)thiophene-2-alkylsulfonamides as potent inhibitors of 5-lipoxygenase," Bioorganic & Medicinal Chemistry **5**(4), 779-786, 1997] 에서 발견할 수 있다.

<213>

5-리폭시게나제 억제제의 또다른 뚜렷한 부류는 문헌 [Cuadro 등, "Synthesis and biological evaluation of 2,6-di-tert.-butylphenol hydrazones as 5-lipoxygenase inhibitors," Bioorganic & Medicinal Chemistry **6**, 173-180, 1998] 에 기재된 2,6-디-tert-부틸페놀 히드라존의 것이다. 상기 유형의 화합물은 하기에 의해서 표시된다.



<214>

<215>

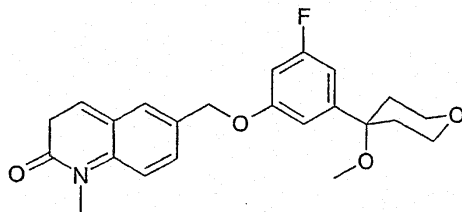
식중, "Het" 는 벤족사졸-2-일; 벤조티아졸-2-일; 피리딘-2-일; 피라진-2-일; 피리미딘-2-일; 4-페닐피리미딘-2-일; 4,6-디페닐피리미딘-2-일; 4-메틸피리미딘-2-일; 4,6-디메틸피리미딘-2-일; 4-부틸피리미딘-2-일; 4,6-디부틸피리미딘-2-일; 및 4-메틸-6-페닐피리미딘-2-일이다.

<216>

N-(5-치환)-티오펜-2-알킬술폰아미드 또는 2,6-디-tert-부틸페놀 히드라존 또는 상기 기술한 임의의 이들의 유도체는 상기 언급한 화학식 I 의 화합물과 배합되어 본 발명의 양태를 형성한다.

<217>

5-리폭시게나제 억제제의 또다른 뚜렷한 부류는 Zeneca ZD-2138 이 속하는 메톡시테트라히드로피란의 것이다.



<218>

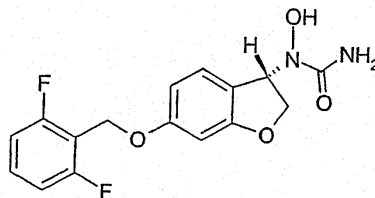
ZD-2138.

<219>

ZD-2138 은 다수의 종류에서 경구적으로 고 선택적이고 고 활성인 것으로, 경구 투여에 의한 천식 및 류머티스 성 관절염의 치료에서 평가되었다. ZD-2138 및 이의 유도체에 관한 보다 상세한 내용은 문헌 [Crawley 등, J. Med. Chem., **35**, 2600, 1992]; 및 [Crawley 등, J. Med. Chem., **36**, 295, 1993] 에 기재되어 있다.

<220>

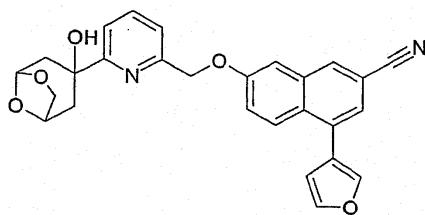
5-리폭시게나제 억제제의 또다른 뚜렷한 부류는 SmithKline Beecham 화합물 SB-210661 이 속하는 것이다.



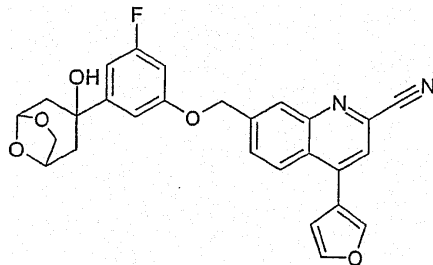
<221>

<222>

5-리폭시게나제 억제제의 2 가지 또다른 뚜렷한 관련된 부류는 Merck Frosst 에 의해서 발견된 일련의 2-시아노 퀴놀린 화합물 및 일련의 피리디닐-치환-2-시아노나프탈렌 화합물을 포함한다. 이들 2 가지 부류의 5-리폭시게나제 억제제는 각각 L-739,010 및 L-746,530 으로 예시된다:



L-739,010



L-746,530

L-739,010 및 L-746,530 에 대한 상세한 내용은 문헌 [Dube 등, "Quinolines as potent 5-lipoxygenase inhibitors: synthesis and biological profile of L-746,530," *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **8**, 1255-1260, 1998] 및 WO 95/03309 (Friesen 등) 에 기재되어 있다.

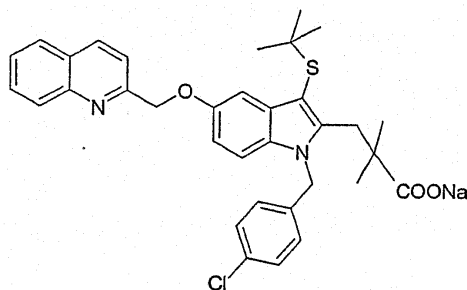
Zeneca ZD-2138 을 포함하는 메톡시테트라히드로피란류; 또는 납 화합물 SB-210661 및 이것이 속하는 부류; 또는 L-739,010 이 속하는 일련의 피리디닐-치환-2-시아노나프탈렌 화합물, 또는 L-746,530 이 속하는 일련의 2-시아노퀴놀린 화합물; 또는 상기 언급한 임의의 부류의 상기 언급한 임의의 유도체는 화학식 I 의 화합물과 배합되어 본 발명의 양태를 형성한다.

5-리폭시게나제 효소외에, 류코트리엔의 생합성에서 중요한 역할을 하는 다른 내인성 작용제는 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 이다. 이러한 역할은 5-리폭시게나제 효소의 직접적인 역할과는 반대로, 간접적이다.

그럼에도 불구하고, 5-리폭시게나제 활성화 단백질의 길항제는 류코트리엔의 세포 합성을 억제하는데 사용되며, 따라서 화학식 I 의 화합물과 배합물로도 사용되어 본 발명의 양태를 형성한다.

5-리폭시게나제 활성화 단백질에 결합함으로써, 존재하는 아라키돈산의 내인성 연합의 사용을 차단하는 화합물은 인돌 및 퀴놀린 구조물로부터 합성된다; 문헌 [Ford-Hutchinson 등, *Ibid.*]; [Rouzer 등, "WK-886, a potent and specific leukotriene biosynthesis inhibitor blocks and reverses the membrane association of 5-lipoxygenase in ionophore-challenged leukocytes," *J. Biol. Chem.* **265**, 1436-42, 1990]; 및 [Gorenne 등, "{(R)-2-quinolin-2-yl-methoxy}phenyl)-2-cyclopentyl acetic acid} (BAY x 1005), a potent leukotriene synthesis inhibitor: effects on anti-IgE challenge in human airways," *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **268**, 868-72, 1994] 참조.

퀴플리폰 나트륨으로 명명된 MK-591 은 하기 화학식으로 표시된다.



MK-591

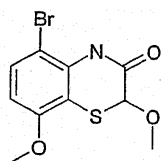
상기 언급한 인돌 및 퀴놀린류의 화합물 및 MK-591, IVIK-886, 및 BAY x 1005 가 속하는 특정 화합물, 또는 상기 언급한 임의의 부류의 상기 언급한 임의의 유도체는 화학식 I 의 화합물과 배합되어 본 발명의 양태를 형성한다.

류코트리엔 LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 , 및 LTE_4 에 대한 수용체 길항제와의 배합물

하나 이상의 화학식 I 의 화합물은 류코트리엔 LTB_4 , LTC_4 , LTD_4 , 및 LTE_4 에 대한 수용체 길항제와 배합물로 사

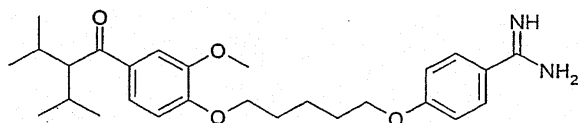
용된다. 염증성 반응을 전달하는 점에서 이들 류코트리엔중 가장 중요한 것은 LTB_4 및 LTD_4 이다. 이들 류코트리엔의 수용체에 대한 길항제류는 하기 문장에서 설명된다.

L-651,392 를 포함하는 4-브로모-2,7-디메톡시-3H-페노티아진-3-온은 US 4,939,145 (Guindon 등) 및 US 4,845,083 (Lau 등) 에 기재된 LTB₄ 에 대한 효능있는 수용체 길항제이다.



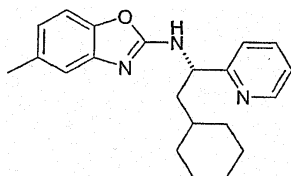
L-651,392.

CGS-25019c 를 포함하는 아미디노 화합물류는 US 5,451,700 (Morrissey and Suh); US 5,488,160 (Morrissey); 및 US 5,639,768 (Morrissey and Suh) 에 기재되어 있다. 이들 LTB₄ 에 대한 수용체 길항제는 하기에 나타내는 CGS-25019c 로 예시된다:



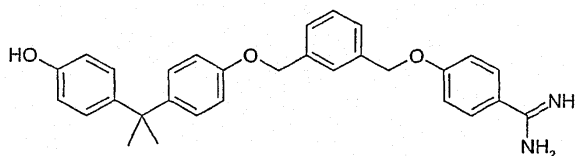
CGS-25019c

LTB₄에 대한 수용체 길항제인 벤족사졸아민류의 하나인 온타졸라스트는 EP 535 521 (Anderskewitz 등)에 기재되어 있다:



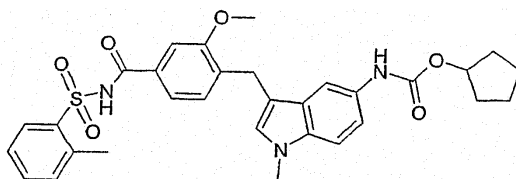
온타졸라스트.

동일한 그룹의 연구자들은 또한 WO 97/21670 (Anderskewitz 등); 및 WO 98/11119 (Anderskewitz 등) 에 기재된 LTB₄ 에 대한 수용체 길항제이며, BIIL 284/260 으로 예시되는 벤젠카르복스이미드아미드류를 발견하였다:



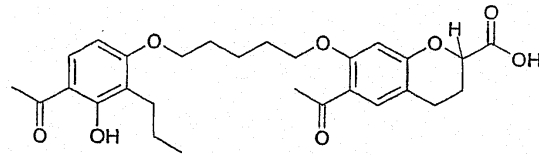
BIIL 284/260

자피루카스트는 상품명 Accolate 로 시판되는 LTC₄, LTD₄, 및 LTE₄ 에 대한 수용체 길항제이다. 이것은 US 4,859,692 (Bernstein 등); US 5,319,097 (Holohan and Edwards); US 5,294,636 (Edwards and Sherwood); US 5,482,963; US 5,583,152 (Bernstein 등); 및 US 5,612,367 (Timko 등) 에 기재된 헤테로시클릭 아미드 유도체 류에 속한다:



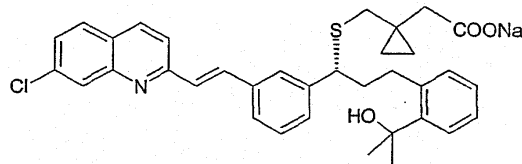
자퍼루카스트

<247> 아블루카스트는 Ro 23-3544/001 로 명명되는 LTD₄ 에 대한 수용체 길항제이다.



<248>
<249> 아블루카스트

<250> 몬테루카스트는 상품명 Singulair 로 시판되며, US 5,565,473 에 기재된 LTD₄ 에 대한 수용체 길항제이다.



<251>
<252> 몬테루카스트

<253> LTD₄ 에 대한 다른 수용체 길항제는 프란루카스트, 베르루카스트 (MK-679), RG-12525, Ro-245913, 이라루카스트 (CGP 45715A), 및 BAY x 7195 를 포함한다.

<254> L-651,392 를 포함하는 상기 언급한 페노티아진-3-온류의 화합물; CGS-25019c 를 포함하는 아미디노 화합물류; 온타졸라스트를 포함하는 벤족사졸아민류; BIIL 284/260 으로 예시되는 벤젠카르복시이미드아미드류; 자피루카스트를 포함하는 헤테로시클릭 아미드 유도체; 아블루카스트 및 몬테루카스트 및 이들이 속하는 화합물류; 또는 상기 언급한 임의의 부류의 상기 언급한 임의의 유도체는 화학식 I 의 화합물과 배합되어 본 발명의 양태를 형성한다.

<255> 기타의 치료제와의 배합물

<256> 하나 이상의 화학식 I 의 화합물은 기타의 치료제 뿐만 아니라 비치료제와도 함께 사용되어, 본 발명의 또다른 양태이며, 본원에서 기술한 상당히 많은 상이한 질환, 질병, 및 상태의 치료에 유용한 배합물을 형성한다. 상기 양태는 하나 이상의 하기와 함께 하나 이상의 화학식 I 의 화합물을 포함한다:

<257> (a) PDE4 억제제;

<258> (b) 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제제; 또는 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 길항제;

<259> (c) 5-리폭시게나제 (5-LO) 및 혈소판 활성화 인자 (PAF) 의 길항제의 이중 억제제;

<260> (d) LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄ 의 길항제를 포함하는 류코트리엔 길항제 (LTRA);

<261> (e) 세티리진, 로라타딘, 데슬로라타딘, 펙소페나딘, 아스테미졸, 아젤라스틴 및 클로르페니르아민을 포함하는 항히스타민 H₁ 수용체 길항제;

<262> (f) 위보호 H₂ 수용체 길항제;

<263> (g) 프로필헥세드린, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 슈도에페드린, 나파졸린, 히드로클로라이드, 옥시메타졸린 히드로클로라이드, 테트라히드로졸린 히드로클로라이드, 자일로메타졸린 히드로클로라이드, 및 에틸노르에피네프린 히드로클로라이드를 포함하는, 소염제성 용도에서 경구 또는 국소 투여되는 α₁- 및 α₂-아드레노셉터 작용제 혈관수축신경 교감신경흥분제;

<264> (h) 5-리폭시게나제 (5-LO) 의 억제제와 배합된 α₁- 및 α₂-아드레노셉터 작용제;

<265> (i) 이프라트로퍽 브로마이드; 티오토로퍽 브로마이드, 옥시트로퍽 브로마이드; 피렌제핀; 및 텔렌제핀을 포함하는 항콜린제;

<266> (j) 메타프로테레놀, 이소프로테레놀, 이소프레날린, 알부테롤, 살부타몰, 포르모테롤, 살메테롤, 테르부탈린, 오르시프레날린, 비톨테롤 메실레이트, 및 피르부테롤을 포함하는 β₁- 내지 β₄-아드레노셉터 작용제;

- <267> (k) 테오필린 및 아미노필린;
- <268> (l) 나트륨 크로모글리케이트;
- <269> (m) 무스카린 수용체 (M1, M2, 및 M3) 길항제;
- <270> (n) COX-1 억제제 (NSAID); 로페록시브를 포함하는 COX-2 선택적 억제제; 및 산화질소 NSAID;
- <271> (o) 인슐린-형 성장 인자 1 형 (IGF-1) 유사물;
- <272> (p) 사이클레소나이드;
- <273> (q) 프레드니손, 프레드니솔론, 플루니솔리드, 트리암시놀론 아세토나이드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 부테소나이드, 플루티카손 프로피오네이트 및 모메타손 푸로에이트를 포함하는, 전신성 부작용이 감소된 흡입 글루코코르티코이드;
- <274> (r) 트립타제 억제제;
- <275> (s) 혈소판 활성화 인자 (PAF) 길항제;
- <276> (t) 내인성 염증성 실체에 대하여 활성인 모노클로날 항체;
- <277> (u) IPL 576;
- <278> (v) 에타네르셉트, 인플릭시마브 및 D2E7 을 포함하는 항-종양 괴저 인자 (TNF α) 작용제;
- <279> (w) 레플루노마이드를 포함하는 DMARD;
- <280> (x) TCR 펩티드;
- <281> (y) 인터류킨 전환 효소 (ICE) 억제제;
- <282> (z) IMPDH 억제제;
- <283> (aa) VLA-4 길항제를 포함하는 유착 분자 억제제;
- <284> (bb) 카텝신;
- <285> (cc) MAP 키나제 억제제;
- <286> (dd) 글루코스-6 포스페이트 탈수소효소 억제제;
- <287> (ee) 키닌-B₁- 및 B₂-수용체 길항제;
- <288> (ff) 다양한 친수성기와 함께 아우로티오기 형태의 금;
- <289> (gg) 시클로스포린, 아자티오프린 및 메토트렉세이트와 같은 면역억제제;
- <290> (hh) 콜히친과 같은 항통풍제;
- <291> (ii) 알로푸리놀과 같은 잔틴 옥시다제;
- <292> (jj) 프로베네시드, 숄핀피라존, 및 벤즈브로마론과 같은 요산배설제;
- <293> (kk) 항종양제, 특히 빈블라스틴 및 빈크리스틴과 같은 빈카 알칼로이드를 포함하는 세포분열저지성 약물;
- <294> (ll) 성장 호르몬 분비촉진제;
- <295> (mm) 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP) 의 억제제, 즉 스트로멜리신, 콜라게나제, 및 젤라티나제, 또한 아그레카나제; 특히 콜라게나제-1 (MMP-1), 콜라게나제-2 (MMP-8), 콜라게나제-3 (MMP-13), 스트로멜리신-1 (MMP-3), 스트로멜리신-2 (MMP-10), 및 스트로멜리신-3 (MMP-11);
- <296> (nn) 전환 성장 인자 (TGF β);
- <297> (oo) 혈소판-유도 성장 인자 (PDGF);
- <298> (pp) 염기성 피브로블라스트 성장 인자 (bFGF) 와 같은 피브로블라스트 성장 인자;
- <299> (qq) 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF);

- <300> (rr) 캡사이신;
- <301> (ss) NKP-608C; SB-233412 (탈네탄트); 및 D-4418 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 타키키닌 NK₁ 및 NK₃ 수용체 길항제;
- <302> (tt) UT-77 및 ZD-0892 로 이루어지는 군으로부터 선택되는 엘라스타제 억제제; 및
- <303> (uu) 아데노신 A2a 수용체 작용제.
- <304> 약학적 조성물 및 제형물
- <305> 하기의 내용은 요구되는 경우의 기타의 치료제 또는 비치료제와 함께, 화학식 I 의 화합물을 대부분의 통상적인 약학적으로 허용가능한 담체와 배합하여, 임의의 정해진 환자에 대해 사용되는 상이한 투여 경로에 적합할 뿐만 아니라, 임의의 정해진 환자를 치료하기 위한 질환, 질병, 또는 상태에 적절한 투여 형태를 형성하는 방법에 관한 것이다.
- <306> 본 발명의 약학적 조성물은 관련 업계에 충분히 공지된 약학적으로 허용가능한 담체의 성질 및 예상되는 성능에 따라서 약학적으로 허용가능한 담체와 함께, 본 발명의 상기 기술한 임의의 하나 이상의 억제성 화합물, 또는 역시 상기 기술한 바와 같은 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- <307> 단일 투여 형태를 생성하도록 담체 물질과 배합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 무리, 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 그러나, 임의의 특정한 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 방안은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이요법, 투여 시간, 배설률, 약물 배합물, 및 치료 의사의 판단 및 치료되는 특정 질환의 심각성에 의존할 것이다. 활성 성분의 양은 또한 임의의 경우 상기 성분과 공동 투여되는 치료제 또는 예방제에 의존할 수 있다.
- <308> 화학식 I 의 화합물은 산, 에스테르 또는 상기 화합물이 속하는 화합물의 기타 화학적 부류의 형태로 이용될 수 있다. 또한, 이러한 화합물을 다양한 유기 및 무기 산 및 염기로부터 유도된 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 이용하는 것도 본 발명의 범위에 속한다. 바람직한 화합물을 함유하는 활성성분은 종종 그의 염 형태로 이용되는데, 특히 상기 염 형태가 상기 활성성분에 대해 상기 활성성분의 유리 형태 또는 앞서 이용되었던 상기 활성성분의 기타 염 형태와 비교하여 향상된 약리동력학 특성을 부여하는 경우에 그렇다. 상기 활성성분의 약학적으로 허용가능한 염 형태는 또한 근본적으로 상기 활성성분에 대해 앞서 가지지 못했던 바람직한 약리동력학 특성을 부여할 수 있으며, 상기 활성성분의 체내 치료적 활성에 대한 약역학(pharmacodynamics)에 긍정적인 영향을 줄 수 있다.
- <309> 유익하게 영향을 받을 수 있는 상기 활성성분의 약리동력학 특성에는, 예를 들면 상기 활성성분이 세포막을 가로질러 전달되는 방식이 포함될 수 있는데, 이는 다시 상기 활성성분의 흡수, 분포, 생체전환 및 배설에 직접적으로 및 긍정적으로 영향을 줄 수 있다. 약학적 조성물의 투여 경로가 중요하고, 다양한 해부학적, 생리학 및 병리학적 요소가 생체이용률에 중요한 영향을 줄 수 있는 반면, 상기 활성성분의 용해도는 보통 이용되는 특정 염 형태의 특징에 의존한다. 또한, 당업자가 이해하듯이, 상기 활성성분의 수용액은 치료될 환자의 체내로의 상기 활성성분의 가장 신속한 흡수를 제공하는 반면, 지질 용액 및 현탁액을 비롯하여 고체 투여 형태는 상기 활성성분의 덜 신속한 흡수를 제공할 것이다. 상기 활성성분의 경구 복용은 안전성, 편리 및 경제성의 이유로 가장 바람직한 투여경로이지만, 상기와 같은 경구 투여 형태의 흡수는 물리적 특성, 예컨대 극성, 위장관 점액의 자극에 의해 유발되는 구토, 소화 효소 및 낮은 pH에 의한 파괴, 음식물 또는 기타 약물의 존재 하에서의 불규칙한 흡수 또는 돌진(propulsion), 및 점액, 장내 식물 또는 간의 효소에 의한 대사작용에 의해 좋지 못한 영향을 받을 수 있다. 상기 활성성분의 다양한 약학적으로 허용가능한 염 형태의 제형은 경구 투여 형태의 흡수에 수반되는 상술한 문제점을 하나 이상 극복하거나 완화시키는 데 효과적일 수 있다.
- <310> 추가로 상기 언급된 약학적 염 중에서, 바람직한 것으로는 아세테이트, 베실레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 헤미숙시네이트, 히프레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 이세티오네이트, 만델레이트, 메글루민, 니트레이트, 올레에이트, 포스포네이트, 피발레이트, 나트륨 포스페이트, 스테아레이트, 셀레이트, 셀포살리실레이트, 타르트레이트, 티오말레이트, 토실레이트 및 트로메타민이 포함되나, 여기에 한정되는 것은 아니다.
- <311> 화학식 I 의 화합물이 상기와 같은 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있는 군을 하나를 초과하여 함유하는 복수 염 형태가 본 발명의 범위 내에 포함된다. 전형적인 복수 염 형태의 예에는 바이타르트레이트, 디아세테이트, 디푸마레이트, 디메글루민, 디포스페이트, 디나트륨 및 트리히드로클로라이드가 포함되나, 여기에 한정되

는 것은 아니다.

- <312> 본 발명의 약학적 조성물은 상술한 억제성 화합물, 또는 또한 상술한 바와 같은 상기의 약학적으로 허용가능한 염 중 어느 것 하나 이상을, 당업계에 잘 알려진 약학적으로 허용가능한 담체와 함께, 상기 담체의 특성 및 기대되는 성능에 따라 함유한다.
- <313> 본원에서 사용된 용어 "담체"에는 허용가능한 희석제, 부형제, 보조제, 운반제, 가용화 보조제, 점도 변형제, 보존제 및 최종 약학적 조성물에 유익한 특성을 제공하는 것으로 당업자에게 잘 알려진 기타 작용제가 포함된다. 이와 같은 담체를 설명하기 위해, 하기에 본 발명의 약학적 조성물에 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 담체의 간략한 표본을 첨부하며, 이하 다양한 유형의 성분의 보다 상세한 설명을 첨부한다. 전형적인 담체에는 이온 교환 조성물; 알루미늄; 알루미늄 스테아레이트; 레시틴; 혈청 단백질, 예를 들면 인간 혈청 알부민; 인산염; 글리신; 소르브산; 칼륨 소르베이트; 포화 식물성 지방산의 부분적 글리세라이드 혼합물; 수소화 팜유; 물; 염 또는 전해질, 예를 들면 포플라민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨 및 아연 염; 콜로이드성 실리카; 마그네슘 트리실리케이트; 폴리비닐 피롤리돈; 셀룰로스-기재 물질; 예를 들면, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스; 폴리에틸렌 글리콜; 폴리아크릴레이트; 왁스; 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체; 및 양모 지방이 포함되나 결코 이에 제한되는 것은 아니다.
- <314> 보다 구체적으로, 본 발명의 약학적 조성물에 사용되는 담체는, 본질적으로 하기 문단에 언급되는 것으로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되는 구성원인 다양한 부류 및 종류의 첨가제를 함유한다.
- <315> 산성화제 및 알칼리화제는 바람직하거나 소정의 pH를 획득하도록 첨가되며, 산성화제, 예를 들면 아세트산, 빙초산, 말산 및 프로피온산을 포함한다. 염산, 질산 및 황산과 같은 강산도 사용될 수 있으나 덜 바람직하다. 알칼리화제에는, 예를 들면 에데톨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 붕산나트륨, 탄산나트륨 및 수산화나트륨이 포함된다. 디에탄올아민 및 트롤아민과 같은 활성 아민기를 함유하는 알칼리화제가 또한 사용될 수 있다.
- <316> 에어로졸 추진제는, 약학적 조성물이 상당한 압력 하에서 에어로졸로서 전달되어야 할 때 필요하다. 그러한 추진제에는, 예를 들면 디클로로디플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄 및 트리클로로모노플루오로메탄과 같은 허용가능한 플루오로클로로탄화수소; 질소; 또는 부탄, 프로판, 이소부탄 또는 그의 혼합물과 같은 휘발성 탄화수소가 포함된다.
- <317> 항균제, 항진균제 및 항원생동물제를 포함하는 항미생물제는, 약학적 조성물이 피부를 박테리아, 진균 또는 원생동물에 의한 감염에 노출시키는 좋지 못한 조건 또는 지속되는 마찰 또는 상처로 인해 고통받았을 수 있는 부위에 국소적으로 적용되는 경우 첨가된다. 항미생물제에는 벤질 알코올, 클로로부탄올, 페닐에틸 알코올, 페닐수은 아세테이트, 칼륨 소르베이트 및 소르브산과 같은 화합물이 포함된다. 항진균제에는 벤조산, 부틸파라벤, 에틸파라벤, 메틸파라벤, 프로필파라벤 및 나트륨 벤조에이트와 같은 화합물이 포함된다.
- <318> 항미생물성 보존제는, 보통 수성상을 공격하나 일부 경우에는 조성물의 유성상에서도 성장할 수 있는, 잠재적으로 유해한 미생물의 성장에 대해 본 발명의 약학적 조성물을 보호하기 위해 첨가된다. 따라서 수성 및 지질 가용성을 모두 갖는 보존제가 바람직하다. 적당한 항미생물성 보존제에는, 예를 들면 p-히드록시벤조산, 프로피오네이트 염, 페녹시에탄올, 메틸파라벤 나트륨, 프로필파라벤 나트륨, 나트륨 데히드로아세테이트, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤질 알코올, 히단토인 유도체, 4차 암모늄 화합물 및 양이온 중합체, 이미다졸리디닐 우레아, 디아졸리디닐 우레아, 및 트리나트륨 에틸렌디아민 테트라아세테이트 (EDTA)가 포함된다. 보존제는 바람직하게는 총 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 2.0 중량% 범위의 양으로 사용된다.
- <319> 항산화제는 약학적 조성물의 모든 성분을 조성물 자체 또는 사용 환경에 존재하는 산화제에 의한 손상 또는 분해로부터 보호하기 위해 첨가되며, 예를 들면 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 차아인산, 칼륨 메타바이설파이트, 프로필 옥틸 및 도데실 갈레이트, 나트륨 메타바이설파이트, 이산화황 및 토코페롤이다.
- <320> 완충제는, 일단 성립된 조성물의 바람직한 pH를 외부 작용제의 효과 및 조성물의 성분의 평형 이동으로부터 유지하기 위해 사용된다. 완충제는 약학적 조성물의 제조 분야에서 숙련된 당업자에게 잘 알려진 것들, 예를 들면 칼슘 아세테이트, 칼륨 메타포스페이트, 제1인산칼륨 및 타르타르산에서 선택될 수 있다.
- <321> 킬레이트화제는 약학적 조성물의 이온 강도를 유지하도록 돕고, 파괴적 화합물 및 금속에 결합하고 효과적으로 제거하기 위해 사용되며, 예를 들면 디칼륨 에데테이트, 디나트륨 에데테이트 및 에데트산이 포함된다.
- <322> 피부학적 활성제는, 본 발명의 약학적 조성물이 국소적으로 적용되는 경우에 첨가되며, 예를 들면 상처치유제,

예컨대 펩타이드 유도체, 이스트, 판테놀, 헥실레조르시놀, 페놀, 테트라시클린 히드로클로라이드, 라민 및 키네틴; 피부암 치료용 레티노이드, 예를 들면 레티놀, 트레티노인, 이소트레티노인, 에트레티네이트, 아시트레틴 및 아로티노이드; 피부 감염 치료용의 저자극성(mild) 항균제, 예를 들면 레조르시놀, 살리실산, 벤조일 퍼옥사이드, 에리트로마이신-벤조일 퍼옥사이드, 에리트로마이신, 및 클린다마이신; 체부 백선, 족부 백선, 칸디다증 및 어루러기(tinea versicolor) 치료용 항진균제, 예를 들면 그리세오폴빈, 미코나졸, 에코나졸, 이트라코나졸, 플루코나졸 및 케토코나졸과 같은 아졸, 및 나프티핀 및 테르피나핀과 같은 알릴아민; 피부 단순 포진, 대상포진 및 수두 치료용 항바이러스제, 예를 들면 아실클로버, 팜시클로버 및 발라시클로버; 소양증, 아토피 및 접촉성 피부염 치료용 항히스타민제, 예를 들면 디펜히드라민, 테르페나딘, 아스테르니졸, 로라타딘, 세티리진, 아크리바스틴 및 테멜라스틴; 통증, 자극 및 가려움증 완화용 국소 마취제, 예를 들면 벤조케인, 리도케인, 디부케인 및 프라목신 히드로클로라이드; 통증 및 염증 완화용 국소 진통제, 예를 들면 메틸 살리실레이트, 캠퍼, 멘톨 및 레조르시놀; 감염 방지용 국소 항균제, 예를 들면 벤즈알코늄 클로라이드 및 포비돈-요오드; 및 비타민 및 그의 유도체, 예컨대 토크페롤, 토크페롤 아세테이트, 레티노산 및 레티놀이 포함된다.

<323> 분산제 및 현탁제는 안정한 제형물의 제조를 위한 보조제로서 사용되며, 예를 들면 폴리글리산, 포비돈 및 이산화규소가 포함된다.

<324> 피부연화제(emollient)는, 피부, 특히 과도한 탈수로 인해 건조해진 피부를 연화시키고 진정시키는, 바람직하게는 비-유성의 수용성 작용제이다. 상기와 같은 작용제는 국소 적용을 목적으로 하는 본 발명의 약학적 조성물과 함께 사용되며, 예를 들면 탄화수소 오일 및 왁스, 트리글리세라이드 에스테르, 아세틸화 모노글리세라이드, C₁₀-C₂₀ 지방산의 메틸 및 기타 알킬 에스테르, C₁₀-C₂₀ 지방산, C₁₀-C₂₀ 지방 알코올, 라놀린 및 유도체, 폴리에틸렌 글리콜 (200-600)과 같은 다가 알코올 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 왁스 에스테르, 인지질, 및 스테롤; 수중유 에멀전 제조에 사용되는 유화제; 부형제, 예를 들면 라우로카프람 및 폴리에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르; 보습제, 예컨대 소르비톨, 글리세린 및 히알루론산; 연고 베이스, 예를 들면 바셀린, 폴리에틸렌 글리콜, 라놀린 및 폴록사머; 침투촉진제, 예를 들면 디메틸 이소소르바이드, 디에틸-글리콜 모노에틸 에테르, 1-도데실아자-시클로헥탄-2-온, 및 디메틸설폭사이드 (DMSO); 보존제, 예를 들면 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, p-히드록시벤조산의 알킬 에스테르, 히단토인 유도체, 세틸피리디늄 클로라이드, 프로필파라벤, 칼륨 벤조에이트와 같은 4차 암모늄 화합물, 및 티메로살; 시클로텍스트리늄을 포함하는 격리제; 용매, 예를 들면 아세톤, 알코올, 아밀렌 히드레이트, 부틸 알코올, 옥수수유, 면실유, 에틸 아세테이트, 글리세린, 헥실렌 글리콜, 이소프로필 알코올, 이소스테아릴 알코올, 메틸 알코올, 메틸렌 클로라이드, 광유, 땅콩유, 인산, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시프로필렌 15 스테아릴 에테르, 프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 디아세테이트, 참깨유 및 정제수; 안정화제, 예를 들면 칼슘 사카레이트 및 타이몰(thymol); 계면활성제, 예를 들면 라피름 클로라이드; 라우레트 4, 즉 α-도데실-ω-히드록시-폴리(옥시-1,2-에탄디일) 또는 폴리에틸렌 글리콜 모노도데실 에테르가 포함된다.

<325> 유화 및 경화제(stiffening agent) 및 에멀전 보조제(adjunct)를 포함하는 유화제는 수중유 에멀전이 본 발명의 약학적 조성물의 기초를 형성하는 경우, 이의 제조에 사용된다. 이같은 유화제에는, 예를 들면 비이온성 유화제, 예컨대 C₁₀-C₂₀ 지방 알코올 및 상기 지방 알코올과 2 내지 20 몰의 에틸렌 옥사이드 또는 프로필렌 옥사이드의 축합물, (C₆-C₁₂)알킬 페놀과 2 내지 20 몰의 에틸렌 옥사이드의 축합물, 에틸렌 글리콜의 모노 및 디-C₁₀-C₂₀ 지방산 에스테르, C₁₀-C₂₀ 지방산 모노글리세라이드, 디에틸렌 글리콜, 분자량 200-6000의 폴리에틸렌 글리콜, 분자량 200-3000의 폴리프로필렌 글리콜, 및 특히 소르비톨, 소르비탄, 폴리옥시에틸렌 소르비톨, 폴리옥시에틸렌 소르비탄, 친수성 왁스 에스테르, 세토스테아릴 알코올, 올레일 알코올, 라놀린 알코올, 콜레스테롤, 모노- 및 디-글리세라이드, 글리세릴 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 및 폴리옥시에틸렌 글리콜의 혼합 모노- 및 디스테아르산 에스테르, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 및 히드록시프로필 셀룰로스가 포함된다. 활성 아민기를 함유하는 유화제도 또한 사용될 수 있으며, 통상 음이온성 유화제, 예컨대 지방산 비누, 예를 들면 C₁₀-C₂₀ 지방산의 나트륨, 칼륨 및 트리에탄올아민 비누; 알칼리 금속, 암모늄 또는 치환된 암모늄 (C₁₀-C₃₀)알킬 설페이트, (C₁₀-C₃₀)알킬 설포네이트, 및 (C₁₀-C₅₀)알킬 에톡시 에테르 설포네이트가 포함된다. 기타 적당한 유화제에는 피마자유 및 수소화 피마자유; 레시틴; 및 아크릴산의 중합체와 함께 2-프로판산의 중합체 (상기는 모두 수크로스 및/또는 펜타에리트리톨의 알릴 에테르로 가교되고, 다양한 점도를 가지며 제품명 카보머 910, 934, 934P, 940, 941 및 1342로 구분됨)가 포함된다. 활성 아민기를 갖는 양이온성 유화제가 또한 사용될 수 있으며, 4차 암모늄, 모르폴리늄 및 피리디늄 화합물 기재의 것들이 포함된다. 유사하게, 활성 아민기를 갖는 양쪽성 유화제, 예컨대 코코베타인, 라우릴 디메틸아민 옥사이드 및 코

코일이미다졸린이 사용될 수 있다. 유용한 유화 및 경화제에는 또한 세틸 알코올 및 나트륨 스테아레이트가 포함되고; 에멀전 보조제에는 에컨대 올레산, 스테아르산 및 스테아릴 알코올이 포함된다.

<326> 부형제에는, 예를 들면 라우로카프람 및 폴리에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르가 포함된다. 본 발명의 약학적 조성물이 국소적으로 적용되는 경우에는, 침투촉진제가 사용될 수 있으며, 이에 는 예를 들면 디메틸 이소소르바이드, 디에틸-글리콜-모노에틸에테르, 1-도데실-아자시클로헥탄-2-온, 및 디메틸설폭사이드 (DMSO)가 포함된다. 상기와 같은 조성물은 또한 통상적으로 연고 베이스, 예를 들면 바셀린, 폴리에틸렌 글리콜, 라놀린, 및 폴리옥시에틸렌 및 폴리옥시프로필렌의 블록 공중합체이며, 계면활성제 또는 유화제로서도 역할을 할 수 있는 폴록사머가 포함된다.

<327> 보존제는 본 발명의 약학적 조성물을 주위 미생물에 의한 분해성 공격으로부터 보호하기 위해 사용되며, 예를 들면 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, p-히드록시벤조산의 알킬 에스테르, 히단토인 유도체, 세틸피리디늄 클로라이드, 모노티오글리세롤, 페놀, 페녹시에탄올, 메틸파라젠, 이미다졸리딘 유레아, 나트륨 데히드로아세테이트, 프로필파라벤, 4차 암모늄 화합물, 특히 폴릭세토늄 클로라이드와 같은 중합체, 칼륨 벤조에이트, 나트륨 포름알데히드 설폭실레이트, 나트륨 프로피오네이트 및 티메로살이 포함된다.

<328> 격리제는 본 발명의 약학적 조성물의 안정성을 향상시키기 위해 사용되며, 예를 들면 각종 물질과 내포 착물 (inclusion complex)을 형성할 수 있는 천연 고리형 올리고사카라이드 계열이고, 다양한 고리 크기를 갖는 시클로덱스트린이 포함되는데, 고리 내에 6, 7 및 8 개의 글루코스 잔기를 갖는 것들을 흔히 각각 α-시클로덱스트린, β-시클로덱스트린 및 γ-시클로덱스트린이라 한다. 적당한 시클로덱스트린에는, 예를 들면 α-시클로덱스트린, β-시클로덱스트린, γ-시클로덱스트린, δ-시클로덱스트린 및 양이온화 시클로덱스트린이 포함된다.

<329> 본 발명의 약학적 조성물의 제조에 사용될 수 있는 용매에는, 예를 들면 아세톤, 알코올, 아밀렌 히드레이트, 부틸 알코올, 옥수수유, 면실유, 에틸 아세테이트, 글리세린, 헥실렌 글리콜, 이소프로필 알코올, 이소스테아릴 알코올, 메틸 알코올, 메틸렌 클로라이드, 광유, 땅콩유, 인산, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시프로필렌 15 스테아릴 에테르, 프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 디아세테이트, 참깨유 및 정제수가 포함된다.

<330> 사용하기에 적당한 안정화제에는, 예를 들면 칼슘 사카레이트 및 타이몰이 포함된다.

<331> 경화제는 통상적으로 바람직한 점도 및 취급 특성을 제공하기 위해 국소 적용용 제형물에 사용되며, 예를 들면 세틸 에스테르 왁스, 미리스틸 알코올, 파라핀, 합성 파라핀, 유화 왁스, 미소결정성 왁스, 백색 왁스 및 황색 왁스가 포함된다.

<332> 당은 본 발명의 약학적 조성물에 각종 바람직한 특성을 부여하기 위해, 그리고 수득되는 결과를 향상시키기 위해 종종 사용되며, 예를 들면 단당류, 이당류 및 다당류, 예컨대 글루코스, 자일로스, 프룩토스, 레오스, 리보스, 펜토스, 아라비노스, 알로스, 탈로스, 알트로스, 만노스, 갈락토스, 락토스, 수크로스, 에리트로스, 글리세르알데히드 또는 이들의 임의 조합이 포함된다.

<333> 계면활성제는, 본 발명의 다성분 약학적 조성물의 안정성을 제공하고, 상기 조성물의 기존의 특성을 증강시키고, 상기 조성물에 바람직한 새로운 특성을 부여하기 위해 사용된다. 계면활성제는 습윤제, 물의 표면 장력을 감소시키기 위한 소포제로서, 및 유화제, 분산제 및 침투제로서 사용되며, 예를 들면 라우릴 클로라이드; 라우레트 4, 즉 α-도데실-ω-히드록시-폴리(옥시-1,2-에탄디일) 또는 폴리에틸렌 글리콜 모노도데실 에테르; 라우레트 9, 즉 평균적으로 분자 당 약 9 개의 에틸렌 옥사이드기를 갖는 폴리에틸렌 글리콜 모노도데실 에테르의 혼합물; 모노에탄올아민, 노녹시놀 4, 9 및 10, 즉 폴리에틸렌 글리콜 모노(p-노닐페닐)에테르; 노녹시놀 15, 즉 α-(p-노닐페닐)-ω-히드록시펜타-데카(옥시에틸렌); 노녹시놀 30, 즉 α-(p-노닐페닐)-ω-히드록시트리아콘타(옥시에틸렌); 폴록살렌, 즉 폴리에틸렌폴리프로필렌 글리콜 유형의 비이온성 중합체, 분자량= 약 3000; 폴록사머 (상기 연고 베이스에 대한 기재를 또한 참조); 폴리옥실 8, 40 및 50 스테아레이트, 즉 폴리(옥시-1,2-에탄디일), α-히드로-ω-히드록시-옥타데카노에이트; 폴리옥실 10 올레일 에테르, 즉 폴리(옥시-1,2-에탄디일), α-[(Z)-9-옥타데세닐-ω-히드록시-; 폴리소르베이트 20, 즉 소르비탄, 모노도데카노에이트, 폴리(옥시-1,2-에탄디일); 폴리소르베이트 40, 즉 소르비탄, 모노헥사데카노에이트, 폴리(옥시-1,2-에탄디일); 폴리소르베이트 60, 즉 소르비탄, 모노옥타데카노에이트, 폴리(옥시-1,2-에탄디일); 폴리소르베이트 65, 즉 소르비탄, 트리옥타데카노에이트, 폴리(옥시-1,2-에탄디일); 폴리소르베이트 80, 즉 소르비탄, 모노-9-모노데세노에이트, 폴리(옥시-1,2-에탄디일); 폴리소르베이트 85, 즉 소르비탄, 트리-9-옥타데세노에이트, 폴리(옥시-1,2-에탄디일); 나트륨 라우릴 설페이트; 소르비탄 모노라우레이트; 소르비탄 모노올레에이트; 소르비탄 모노팔미테이트; 소르비탄 모노스테아레이트; 소르비탄 세스퀴올레에이트; 소르비탄 트리올레에이트; 및 소르비탄 트리스테아레

이트가 포함된다.

- <334> 본 발명의 약학적 조성물은 당업자가 잘 이해하는 매우 직접적인 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물이 단순한 수성 및/또는 기타 용매 용액인 경우, 전체 조성물의 다양한 성분은 편리함의 고려로 인해 크게 좌우되는 임의의 현실적인 순서로 함께 합해진다. 감소된 수용해도를 가지지만 물과 동일한 보조용매에서는 충분한 용해도를 갖는 성분들은 모두 상기 공용매에 용해될 수 있고, 그 후 보조용매 용액은 담체의 물 부분에 첨가되어, 상기 용액 중의 용질이 물에 용해될 것이다. 이러한 분산/용해 공정을 보조하기 위해 계면활성제가 사용될 수 있다.
- <335> 본 발명의 약학적 조성물이 에멀전의 형태이어야 하는 경우, 약학적 조성물의 성분은 하기의 일반적 절차에 따라 함께 합해진다. 연속적인 수상이 먼저 약 60℃ 내지 약 95℃, 바람직하게는 약 70℃ 내지 약 85℃ 범위의 온도로 가열되는데, 상기 온도의 사용의 선택은 수중유 에멀전을 이루는 성분의 물리적 및 화학적 특성에 의존한다. 상기 연속적 수상이 일단 선택된 온도에 도달하면, 상기 단계에서 첨가될 최종 조성물의 성분이 물과 함께 혼합되고, 고속 교반 하에 그 안에 분산된다. 다음, 물의 온도가 대략 원래 수준으로 회복되면, 그 후 다음 단계를 이루는 조성물의 성분이 중간 정도의 교반 하에 조성물 혼합물에 첨가되고, 혼합은 첫 두 단계의 성분 순서에 따라 약 5 내지 60 분, 바람직하게는 약 10 내지 약 30 분 동안 계속된다. 그 후, 조성물 혼합물은 남은 단계에서의 임의 성분의 첨가를 위해 수동적으로 또는 능동적으로 약 20℃ 내지 약 55℃로 냉각되고, 그 후 전체 조성물의 원래 소정의 농도로 도달되기에 충분한 양의 물이 첨가된다.
- <336> 본 발명에 따르면, 약학적 조성물은 멸균 주사용 제제, 예를 들면 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 적당한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업계에 공지된 기법에 따라 제형될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 비독성이고 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액, 예를 들면 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 운반체 및 용매는 물, 링거 용액 및 등장 염화나트륨 용액이다. 또한, 멸균의 비휘발성 오일(fixed oil)이 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 상기 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세라이드를 포함한 임의의 저자극성 비휘발성 오일이 사용될 수 있다. 지방산, 예컨대 올레산 및 그의 글리세라이드 유도체가 주사제의 제조에 유용하며, 천연의 약학적으로 허용가능한 오일, 예컨대 올리브유 또는 피마자유, 특히 이들의 폴리옥시에틸화 변형물도 그러하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예컨대 Rh, HCIX 또는 유사 알코올을 함유한다.
- <337> 본 발명의 약학적 조성물은, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하는 (그러나 여기에 한정되지는 않음) 임의의 경구적으로 허용가능한 투여 형태로 경구 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우, 보통 사용되는 담체에는 락토스 및 옥수수 전분이 포함된다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제도 통상 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여에 있어서는, 유용한 희석제에는 락토스 및 건조 옥수수 전분이 포함된다. 경구 사용을 위해 수성 현탁액이 필요한 경우, 활성성분은 유화 및 현탁제와 조합된다. 원하는 경우, 특정 감미제, 풍미제 또는 착색제도 첨가될 수 있다. 대안적으로는, 본 발명의 약학적 조성물은 직장 투여를 위해 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들은 작용제를, 실온에서는 고체이나 직장 온도에서는 액체이므로 직장에서 용융되어 약물을 방출하는 적당한 무자극성 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 상기과 같은 물질에는 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.
- <338> 본 발명의 약학적 조성물은 또한, 특히 치료의 목표물이 눈, 피부 또는 하부 장관의 질병을 포함한, 국소적응에 의해 용이하게 접근가능한 영역 또는 기관을 포함하는 경우, 국소적으로도 투여될 수 있다. 적당한 국소적 제형물은 상기 영역 또는 기관 각각에 대해 용이하게 제조된다.
- <339> 하부 장관을 위한 국소적응은 상술한 바와 같이 직장 좌제 제형물로, 또는 적당한 관장제 제형물로 수행될 수 있다. 국소적으로 활성인 피부투과용 패치도 사용될 수 있다.
- <340> 국소적응에 있어서, 약학적 조성물은 활성성분이 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 적당한 연고로 제형될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소적응을 위한 담체에는 광유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물이 포함되나 여기에 한정되지는 않는다. 대안적으로는, 약학적 조성물은 활성 성분이 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체에 현탁되거나 용해된 적당한 로션 또는 크림으로 제형될 수 있다. 적당한 담체에는 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물이 포함되나 여기에 한정되지는 않는다.
- <341> 본 발명의 범위 내에서 약학적 조성물은, 본원에 기재된 바와 같은 PDE4 활성의 조절에 의해 매개되거나 조절에

수반되는 질병, 장애 및 상태를 치료하거나 예방하는 데 요구되는 화학식 I의 화합물을 포함하는 활성 성분의 치료적으로 유효한 양이 전신 투여에 적당한 투여 형태로 제공되는 것을 포함한다. 상기와 같은 약학적 조성물은 상기 활성 성분을 하기에 의한 전달용의 적당한 액체 형태로 함유할 것이다: (1) 동맥내, 피부내 또는 피부투과, 피하, 근육내, 척추내, 척수강내(intrathecal), 또는 정맥내 주사 또는 주입, 이 경우 상기 활성성분은: (a) 용질로서 용액에 함유되거나; (b) 에멀전의 불연속상, 또는 주사 또는 주입 시 전화하는 역상 에멀전 (inverse emulsion)의 불연속상에 함유되거나; 또는 (c) 적당한 현탁제를 함유하는 현탁액에 콜로이드 또는 미세입자 형태로 현탁된 고체로서 함유되거나; (2) 적당한 체내 조직 또는 공동에 저장소로서 주사 또는 주입, 이 경우 상기 조성물은 상기 활성성분의 저장 후, 전신 분포를 위해 상기 활성성분의 지연, 지속, 및/또는 제어된 방출을 제공하거나; (3) 적당한 고체 형태의 상기 약학적 조성물의 적당한 체내 조직 또는 공동으로의 점적(instillation), 흡입 또는 취입(insufflation), 이 경우 상기 활성성분은: (a) 상기 활성성분의 지연, 지속, 및/또는 제어된 방출을 제공하는 고체 임플란트 조성물에 함유되거나; (b) 폐로 흡입되는 입자성 조성물에 함유되거나; 또는 (c) 적당한 체내 조직 또는 공동으로 취입될 입자성 조성물에 함유되는데, 상기 조성물은 선택적으로 상기 활성성분의 지연, 지속, 및/또는 제어된 방출을 제공하거나; 또는 (4) 상기 활성성분의 경구 전달을 위한 적당한 고체 또는 액체 형태인 상기 약학적 조성물의 복용, 이 경우 상기 활성성분은 (a) 고체 투여 형태에 함유되거나; 또는 (b) 액체 투여 형태에 함유된다.

<342> 상술한 약학적 조성물의 구체적 투여 형태에는 (1) 특별한 유형의 임플란트로서, 실온에서는 고체이나 체온에서 용융되어, 함침된 활성성분을 주위 신체 조직으로 서서히 방출하여, 그 곳에서 활성성분이 흡수되고 이송되어 전신 투여의 효과를 얻게 하는 기재를 함유하는 좌제; (2) (a) 지연 방출성 경구용 정제, 캡슐, 캐플릿, 로젠지, 트로쉬 및 다중입자; (b) 치료될 환자의 위장의 끝부분에서의 전달을 촉진시키기 위해 위장 내에서의 방출 및 흡수를 방지하는, 장용-코팅된 정제 및 캡슐; (c) 24 시간까지의 제어된 방식으로 활성성분의 전신 전달을 제공하는 서방성 경구용 정제, 캡슐 및 미세입자; (d) 신속히 용해되는 정제; (e) 캡슐화된 용액; (f) 경구용 페이스트; (g) 치료될 환자의 음식물에 혼입되거나 혼입되어지는 과립 형태; 및 (h) 용액, 현탁액, 에멀전, 역상 에멀전, 엘릭시르, 추출물, 팅크제(tincture) 및 농축액으로 이루어진 군에서 선택되는 액체 경구용 투여 형태로 이루어진 군에서 선택되는 고체 경구용 투여 형태가 포함된다.

<343> 본 발명의 범위 내에서 약학적 조성물은, 본원에 기재된 바와 같은 PDE4 활성의 조절에 의해 매개되거나 조절에 수반되는 질병, 장애 및 상태를 치료하거나 예방하는 데 필요한 본 발명의 화합물을 포함하는 활성 성분의 치료적으로 유효한 양을 치료될 환자의 국부적 투여에 적당한 투여 형태로 제공되는 것을 포함하고, 상기 약학적 조성물은 상기 활성성분을 하기에 의해 상기 활성성분의 전달에 적당한 액체 형태로 함유하거나: (1) 동맥내, 관절내, 연골내, 늑골내, 포낭내(intracystic), 피부내 또는 피부투과, 섬유속내 (intrafascicular), 인대내, 골수내, 근육내, 비강내, 신경내, 안구내, 즉 안과적 투여, 골내, 골반내, 심낭내, 척추내, 흉골내, 활액내, 족근골내(intratarsal), 또는 척수강내의 국부적 부위로의 주사 또는 주입; 이는 상기 활성성분의 상기 국부적 부위의 지연된 방출, 제어된 방출 및/또는 지속된 방출을 제공하는 성분을 포함하며, 이 경우 상기 활성성분은: (a) 용질로서 용액에; (b) 에멀전의 불연속상에, 또는 주사 또는 주입 시 전화하는 역상 에멀전의 불연속상에 (상기 에멀전들은 적당한 유화제를 함유한다); 또는 (c) 콜로이드 또는 미세입자 형태의 현탁된 고체로서 현탁액에 (상기 현탁액은 적당한 현탁제를 함유한다) 포함되거나; 또는 (2) 상기 국부적 부위의 상기 활성성분의 전달을 위한 저장소로서 주사 또는 주입, 이 경우 상기 조성물은 상기 활성성분의 저장 후, 상기 활성성분의 상기 국부적 부위의 지연, 지속, 및/또는 제어된 방출을 제공하며, 상기 조성물은 또한 상기 활성성분이 전신적 잔류 활성은 적고 주로 국부적 활성을 갖도록 보장하는 성분을 포함하거나; 또는 상기 약학적 조성물은 상기 활성성분을 하기에 의해 상기 억제제의 전달에 적당한 고체 형태로 함유한하거나: (3) 상기 국부적 부위의 점적, 흡입 또는 취입, 이 경우 상기 활성성분은 (a) 상기 국부적 부위에 설치되는, 상기 활성성분의 상기 국부적 부위의 지연, 지속, 및/또는 제어된 방출을 선택적으로 제공하는 고체 임플란트 조성물에; (b) 폐를 포함하는 국부적 부위로 흡입되는 입자성 조성물에; 또는 (c) 국부적 부위로 취입되는, 상기 활성성분이 전신적 잔류 활성은 미미하고 주로 국부적 활성을 갖도록 보장하고, 상기 활성성분의 상기 국부적 부위의 지연, 지속, 및/또는 제어된 방출을 선택적으로 제공하는 성분을 포함하는 입자성 조성물에 함유된다. 안과적 사용에 있어서, 약학적 조성물은, 벤질알코올 클로라이드와 같은 보존제가 함유되거나 함유되지 않은, 등장성의 pH 조정된 멸균 식염수 중의 마이크론화 현탁액, 또는 바람직하게는 등장성의 pH 조정된 멸균 식염수 중의 용액으로서 제형될 수 있다. 대안적으로, 안과적 사용에 있어서, 약학적 조성물은 바셀린과 같은 연고로 제형될 수 있다.

<344> 본 발명의 약학적 조성물은 네블라이저, 건조 분말 흡입기 또는 계량 복용 흡입기의 사용을 통해 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 그와 같은 조성물은 약학적 제형물의 선행기술에 공지된 기술에 따라 제조되고, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 향상시키는 흡수 촉진제, 히드로플루오로카본 및/또

는 다른 종래의 안정화 또는 분산 제제를 사용하여 염수 중 용액으로서 제조될 수 있다.

<345> 상기에서 언급한 바와 같이, 본 발명의 화학식 I 의 화합물은 주사 또는 주입에 의해 적합한 액체 형태의 약학적 조성물로서 치료될 환자에게 전신적으로 투여될 수 있다. 일단 주사 또는 주입되면 적합하게 제형된 약학적 조성물이 치료될 환자의 전신 및 모든 기관계에 스며들게 하는 환자의 신체 중 수많은 부위 및 기관계가 있다. 주사는 통상 주사기로 조직에 투입된 1회 복용량의 약학적 조성물이다. 대부분의 주사 형태는 근육내, 정맥내 및 피하내이다. 반대로, 주입은 약학적 조성물의 조직으로의 점진적인 도입이다. 주입의 가장 일반적인 형태는 정맥내 주입이다. 주입 또는 주사의 다른 유형은 동맥내, 피부내 또는 경피 (피하 포함), 또는 척추내, 특히 척수강내를 포함한다. 이들 액체 약학적 조성물에서, 활성 성분은 용질로서 용액내에 함유될 수 있다. 이는 조성물의 가장 일반적이고, 가장 바람직한 유형이지만, 적당히 우수한 수용해도를 갖는 염 형태로 활성 성분을 필요로 한다. 물 (또는 염수) 는 그와 같은 조성물에 대해 가장 바람직한 용매이다. 때때로 과포화된 용액을 이용할 수 있지만, 이들은 1일 기준으로 사용하기에 실용적이지 못한 안정성 문제를 일으킨다.

<346> 에멀전을 제조하는 당업자 내에서 때때로 일어나는 바와 같이 필수 수용해도를 갖는 어떤 바람직한 화합물의 형태를 얻지 못하는 경우, 이는 연속 또는 외부상인 제 2 액체를 통해, 이와 비혼화성인 불연속 또는 내부상인 액체의 소구체의 분산액이다. 2종의 액체는 약학적으로 허용가능한 에멀전화제의 사용으로 에멀전화 상태로 유지된다. 따라서, 활성 성분이 수불용성 오일이면, 불연속 상인 에멀전으로 투여될 수 있다. 또한, 활성 성분이 수불용성이지만, 물과 비혼화성인 용매에 용해될 수 있는 경우, 에멀전을 사용할 수 있다. 활성 성분은 수중유 에멀전으로서 불리는 것의 불연속 또는 내부 상으로서 사용될 수 있지만, 유중수 에멀전으로 통상 불리는 역에멀전의 불연속 또는 내부 상으로서 사용될 수 있다. 여기서, 활성 성분은 물에 용해되고 간단한 수용액으로서 투여될 수 있다. 그러나, 역상 에멀전은 주사 또는 주입 시에 수성 매질, 예컨대 혈액으로 전환되고, 활성 성분의 수성 매질로의, 수용액을 사용하는 수득할 수 있는 것보다 더욱 빠르고 효과적인 분산액을 제공하는 이점을 제공한다. 역상 에멀전은 선행기술에 공지된, 적합한, 약학적으로 허용가능한 에멀전화제를 사용하여 제조될 수 있다.

<347> 활성 성분이 수용해도를 제한하는 경우에, 적합한 약학적으로 허용가능한 현탁제를 사용하여 제조된 현탁액 중 콜로이드성 또는 마이크로입자 형태로 현탁 고체로서 투여될 수 있다. 활성 성분을 함유하는 현탁 고체는 지연성, 지속성, 및/또는 조절성 방출 조성물로서 제형될 수 있다.

<348> 전신 투여는 액체의 주사 또는 주입에 의해 아주 빈번히 수행될 것이지만, 고체로서 활성 성분을 전달하는데 유익하거나 필요하게 되는 많은 상황이 있다. 고체의 전신 투여는 활성 성분을 함유하는 적합한 고체 형태로 약학적 조성물의 점적, 흡입 또는 취입에 의해 수행된다. 활성 성분의 점적은 고체 임플란트 조성물을 적합한 신체 조직 또는 공동에 설치하는 것을 포함한다. 임플란트는 고체 활성 성분의 입자가 분산되거나, 액체 활성 성분의 소구체 또는 분리된 세포가 포획되는 생(生)상용성 및 생침식성 재료의 매트릭스를 포함한다. 바람직하게는, 매트릭스는 분쇄되거나 신체에 의해 완전히 흡수될 것이다. 매트릭스의 조성물은 바람직하게는 장기간, 심지어 몇 개월에 걸쳐 활성 성분의 조절, 지속, 및/또는 지연 방출을 제공하기 위해 선택된다.

<349> 용어 "임플란트"는 활성 성분을 함유하는 고체 약학적 조성물을 의미하지만, 용어 "데포트(depot)" 는 통상 활성 성분을 함유하는 액체 약학적 조성물을 의미하는데, 이는 조직 및 기관 주위로 서서히 이동하고, 궁극적으로는 전신에 분포되는 저장소 또는 풀(pool) 을 형성하기 위해 어떤 적합한 신체 조직 또는 공동에 침적된다. 그러나, 이들 구별은 선행기술에서 항상 강경하게 적용되는 것은 아니며, 결과적으로, 본 발명의 범위 내의 액체 임플란트 및 고체 데포트, 심지어 서로 혼합된 고체 및 액체로 포함되는 것으로 간주된다. 좌체가 임플란트 유형으로서 간주될 수 있는 것은, 실온에서는 고체이지만 환자의 체온에서 용융되어 환자의 신체의 조직 주위 (여기서, 활성 성분은 흡수되고 이송되어 전신 투여에 영향을 줌) 에 함침된 활성 성분을 서서히 방출하는 베이스를 포함하기 때문이다.

<350> 전신 투여는 또한 분말, 즉 활성 성분을 함유하는 입상 조성물의 흡입 또는 취입에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 분말 형태의 활성 성분은 입상 제형물을 에어로졸화하기 위해 종래의 장비를 사용하여 폐에 흡입될 수 있다. 입상 제형물로서 활성 성분은 또한 취입에 의해 투여될 수 있거나, 입상 제형물을 에어로졸화하기 위해 간단한 더스팅(dusting) 또는 종래의 장비를 사용하여 적합한 신체 조직 또는 공동으로 분산될 수 있다. 이들 입상 조성물은 또한 잘 이해된 원리 및 공지된 재료에 따라 활성 성분의 지연, 지속 또는 조절 방출을 제공하기 위해 제형될 수 있다.

<351> 액체 또는 고체 형태로 본 발명의 활성 성분을 이용할 수 있는 전신 투여의 다른 수단은 경피성, 비강내 및 안

구 경로를 포함한다. 특히, 공지된 의약 전달 기술에 따라 제조된 경피 패치를 제조할 수 있고 치료될 환자의 피부에 적용할 수 있고, 그 후, 제형된 용해도 특성에 기인한 활성제는 표피로 그리고 환자 피부의 진피 층으로 이동하는데, 여기서, 환자의 통상적인 순환의 일부로서 간주되고, 궁극적으로는 원하는 장기간에 걸쳐 활성 성분의 전신 분포를 제공한다. 피부, 즉 치료될 환자의 피부의 표피와 진피 사이의 진피 층 아래에 위치한 임플란트를 포함한다. 그와 같은 임플란트는 전달 기술에 통상 사용된 공지된 원리 및 재료에 따라 제형될 것이고, 활성 성분의 조절, 지속 및/또는 지체 방출을 환자의 전신 순환에 제공하는 방식으로 제조될 수 있다.

그와 같은 진피 아래 (표피 아래) 임플란트는 경피 패치로서 흡입 및 전달 효율의 동일한 유용성을 제공하지만, 환자 피부의 상부 층 상에 노출된 결과로서 저하, 손상 또는 부수적인 제거가 수행됨이 없다.

- <352> 바람직한 화합물을 함유하는 약학적 조성물의 상기 기술에서, 균등한 표현 "투여" 는 상기 약학적 조성물에 대해 사용되었다. 이렇게 사용된 바와 같이, 이 표현은 본 명세서에 기재된 투여 경로 중 어떤 것으로 본 발명의 약학적 조성물을 치료할 필요가 있는 환자에게 제공하는 것을 의미하고, 여기서, 활성 성분은 상기 환자의 PDE4 활성의 조절에 의해 전달되는 또는 조절과 관련된 질병, 장애 또는 상태의 치료에 유용한 바람직한 화합물 또는 프로드러그, 유도체 또는 대사 산물이다. 따라서, 본 발명의 범위 내에 환자에 투여 시에 바람직한 화합물을 직접 또는 간접 제공할 수 있는 어떤 다른 화합물을 포함한다. 그와 같은 화합물은 프로드러그로서 인식되고, 수많은 확립된 절차는 바람직한 화합물의 그와 같은 프로드러그 형태를 제조하는 데 이용할 수 있다.
- <353> PDE4 활성의 조절에 의해 전달되는 또는 조절과 관련된 질병, 장애 또는 상태의 치료 또는 예방하는 데 효과적인 화합물의 복용량 및 복용 속도는 다양한 인자, 예컨대 역제제의 본성, 환자의 크기, 치료 목적, 치료될 병리의 본성, 사용된 특정 약학적 조성물, 및 치료 의사의 관찰 및 결론에 좌우될 것이다.
- <354> 예를 들어 복용 형태가 구강, 예를 들어 정제 또는 캡슐일 경우, 화학식 I 의 화합물의 적합한 복용 레벨은 약 $0.1 \mu\text{g/kg}$ ~ 약 50.0 mg/kg 의 체중/1일, 바람직하게는 약 $5.0 \mu\text{g/kg}$ ~ 약 5.0 mg/kg 의 체중/1일, 더욱 바람직하게는 약 $10.0 \mu\text{g/kg}$ ~ 약 1.0 mg/kg 의 체중/1일, 가장 바람직하게는 약 $20.0 \mu\text{g/kg}$ ~ 약 0.5 mg/kg 의 체중/1일의 활성 성분일 것이다.
- <355> 복용 형태는 국소적으로 분말 흡입기 또는 네블라이저로 기관지 및 폐에 투여되는 경우, 화합물의 적합한 복용 레벨은 약 $0.001 \mu\text{g/kg}$ ~ 약 10.0 mg/kg 의 체중/1일, 바람직하게는 약 $0.5 \mu\text{g/kg}$ ~ 약 0.5 mg/kg 의 체중/1일, 더욱 바람직하게는 약 $1.0 \mu\text{g/kg}$ ~ 약 0.1 mg/kg 의 체중/1일, 가장 바람직하게는 약 $2.0 \mu\text{g/kg}$ ~ 약 0.05 mg/kg 의 체중/1일의 활성 성분일 것이다.
- <356> 상기에 기재된 바와 같이 사용될 1일 구강 복용량의 범위를 설명하기 위해 10 kg 및 100 kg 의 대표적인 체중을 사용하는 경우, 화학식 I 의 화합물의 적합한 복용 레벨은 약 $1.0 - 10.0 \mu\text{g}$ ~ $500.0 - 5000.0 \text{ mg/1일}$, 바람직하게는 약 $50.0 - 500.0 \mu\text{g}$ ~ $50.0 - 500.0 \text{ mg/1일}$, 더욱 바람직하게는 약 $100.0 - 1000.0 \mu\text{g}$ ~ $10.0 - 100.0 \text{ mg/1일}$, 가장 바람직하게는 약 $200.0 - 2000.0 \mu\text{g}$ ~ 약 $5.0 - 50.0 \text{ mg/1일}$ 의 활성 성분일 것이고, 이 활성 성분은 바람직한 화합물을 포함한다. 이들 범위의 복용량은 소정의 환자에 대해 1일에 대한 활성 성분의 전체 복용량을 대표한다. 복용이 투여되는 횟수/1일은 활성 성분의 반감기로서 약리학적 및 약동력학적 인자에 좌우될 것이고, 반감기는 분해작용 및 제거 속도, 및 치료 효율에 필요한 환자에서 달성된 상기 활성 성분의 최소 및 최적 혈장 또는 다른 체액 레벨을 반영한다.
- <357> 수많은 다른 인자는 투여될 복용 회수/1일 및 활성 성분의 양/복용량의 결정 시에 고려되어야 한다. 치료될 환자의 개별 반응에서 그와 같은 다른 인자는 적어도 중요한 것은 아니다. 따라서, 예를 들어, 활성 성분은 천식을 치료 또는 예방하기 위하여 사용되고 폐에 에어로졸 흡입을 통해 국소적으로 투여될 경우, 분산 장치의 뿔쪽한 부분, 즉 흡입기의 "퍼프(puff)"로 이루어진 1 ~ 4회 복용량은 투여될 것이다. 매일 각 복용량은 약 $50.0 \mu\text{g}$ ~ 약 10.0 mg 의 활성 성분을 함유한다.
- <358> 본 발명은 또한 모든 비의 혼합물, 및 임의로 첨가물 및/또는 보조제를 포함하는, 화학식 I 의 1종 이상의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용가능한 유도체, 용매화물 및 입체이성질체를 포함하는 약제에 관한 것이다.
- <359> 본 발명은 또한 모든 비의 혼합물, 및 적어도 하나의 추가의 약제 활성 성분을 포함하는, 화학식 I 의 1종 이상의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용가능한 유도체, 용매화물 및 입체이성질체를 포함하는 약제에 관한 것이다.
- <360> 본 발명은 하기의 별도의 패키지로 이루어진 세트(키트)에 관한 것이다:
- <361> (a) 모든 비의 혼합물을 포함하는, 유효량의 화학식 I 의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용가능한 유도체,

용매화물 및 입체이성질체, 및

(b) 유효량의 또 다른 약제 활성 성분.

상기 세트는 적합한 용기, 예컨대 박스, 별도의 병, 백 또는 앰폴을 포함한다. 상기 세트는 예를 들어 모든 비의 혼합물을 포함하는, 유효량의 화학식 I 의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 사용가능한 유도체, 용매화물 및 입체이성질체, 및 용해된 또는 동결건조된 형태로 유효량의 또 다른 약제 활성 성분을 포함하는 별도의 앰폴을 포함한다.

본 명세서의 모든 온도는 °C 로 나타낸다. 실시예에서 하기의 "일반적인 워크업"은 하기를 의미한다: 필요하다면, 물을 첨가하고; 필요하다면, pH 는 최종 생성물의 구성성분에 따라 2 ~ 10 으로 조절하고; 혼합물은 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄으로 추출되고 분리되고; 유기 상은 황산나트륨 상에서 건조되고 증발되고; 잔류물은 실리카겔 상의 크로마토그래피 및/또는 결정화로 정제된다.

질량 스펙트럼 (MS): EI (전자 충격 이온화) M^+

FAB (빠른 원자 충격) $(M+H)^+$

실시예 1

1.1 100 ml 의 디클로로메탄 중 70 ml 의 3-클로로카르보닐-프로피온산 메틸 에스테르를 300 ml 디클로로메탄 중 80.0 g 의 $AlCl_3$ 의 현탁액에 20 - 25 °C 에서 첨가한다. 0 °C 에서 100 ml 디클로로메탄 중 85.0 g 의 1,2-디에톡시벤젠을 첨가한다. 용액을 14시간 동안 실온에서 교반한다. 일반적인 워크업을 수행하여 122.2 g 의 4-(3,4-디에톡시-페닐)-4-옥소-부티르산 메틸 에스테르 ("AA") 을 수득한다. (m.p. 84 - 85 °C).

1.2 500 ml 아세트산 중 122.2 g "AA" 및 40 ml 히드라지늄 히드록시드의 혼합물을 3시간 동안 환류한다. 일반적인 워크업을 수행하여 105.9 g 의 6-(3,4-디에톡시-페닐)-4,5-디히드로-2H-피리다진-3-온 ("AB") 을 수득한다. (m.p. 142 - 143 °C).

1.3 200 ml THF 중 7.0 g $LiAlH_4$ 을 300 ml THF 중 45.0 g "AB" 의 현탁액에 0 - 5 °C 에서 N_2 대기 하에서 첨가한다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반한다. 일반적인 워크업을 수행하여 42.3 g 의 3-(3,4-디에톡시-페닐)-1,4,5,6-테트라히드로-피리다진 ("AC") 을 수득한다. (m.p. 77-78 °C)

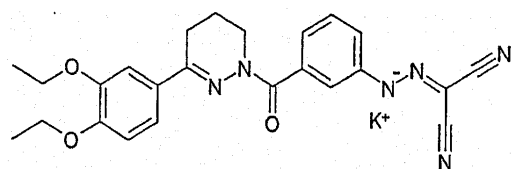
1.4 100 ml 메틸렌 클로라이드 중 11.0 g 을 200 ml 메틸렌 클로라이드 중 14.1 g "AC" 및 5 ml 피리딘의 용액에 0 °C 에서 첨가한다. 용액을 16시간 동안 실온에서 교반한다.

일반적인 워크업을 수행하여 17.1 g 의 [3-(3,4-디에톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-(3-니트로-페닐)-메탄온 ("AD") 을 수득한다. (m.p. 119-120 °C).

1.5 17.0 g "AD" 을 종래의 방법으로 수소화한다. 일반적인 워크업을 수행하여 14.1 g 의 [3-(3,4-디에톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-(3-아미노-페닐)-메탄온 ("AE") 을 수득한다. (m.p. 162-163 °C).

1.6 5 ml 물 중 147 mg 아질산나트륨을 30 ml 물 중 1.5 ml HCl (25%) 및 709 mg "AE" 의 현탁액에 -2 ~ 0 °C 에서 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반한다. 5 ml 물 중 128 mg 말로노디니트릴을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한다. pH 를 물 중 나트륨 아세테이트의 용액으로 조절하여 5 로 만든다. 침전물을 수집하고, 물 및 소량의 에탄올로 세정하고, 50 °C 에서 16시간 동안 건조한다. 1당량의 0.5 M KOH/메탄올을 첨가한다. 칼륨 염은 이소-프로판올의 첨가로 결정화된다.

수율: 300 mg 의 2-[(3-{1-[3-(3,4-디에톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-말로니트릴, 칼륨 염



- <377> 유사하게는, 말로노디니트릴을 하기와 반응시켜:
- <378> [3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-(4-아미노-2-클로로-페닐)-메탄논,
- <379> [3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-(4-아미노-페닐)-메탄논,
- <380> [3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-(4-아미노-2-플루오로-페닐)-메탄논,
- <381> [3-(3-벤질옥시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-(4-아미노-페닐)-메탄논,
- <382> [3-(3,4-디플루오로-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-(4-아미노-페닐)-메탄논, 칼륨 염;
- <383> [3-(4-에틸-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-(4-아미노-페닐)-메탄논,
- <384> [3-(3-프로폭시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-(4-아미노-페닐)-메탄논,
- <385> [3-(3-이소프로폭시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-(4-아미노-페닐)-메탄논,
- <386> 하기 화합물을 수득한다:
- <387> 2-[(3-클로로-4-{1-[3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-말로니트릴, 칼륨 염;
- <388> 2-[(4-{1-[3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-말로니트릴, 칼륨 염;
- <389> 2-[(3-플루오로-4-{1-[3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-말로니트릴, 칼륨 염;
- <390> 2-[(4-{1-[3-(3-벤질옥시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-말로니트릴, 칼륨 염;
- <391> 2-[(4-{1-[3-(3,4-디플루오로-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-말로니트릴, 칼륨 염;
- <392> 2-[(4-{1-[3-(4-에틸-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-말로니트릴, 칼륨 염;
- <393> 2-[(4-{1-[3-(3-프로폭시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-말로니트릴, 칼륨 염;
- <394> 2-[(4-{1-[3-(3-이소프로폭시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-말로니트릴, 칼륨 염.
- <395> 실시예 2
- <396> 2.1 이소바닐린을 아세토니트릴 및 칼륨 카르보네이트 중 요오도에탄과 반응시킨다.
- <397> 일반적인 워크업을 수행하여 3-에톡시-4-메톡시-벤즈알데히드 ("BA") 를 수득한다.
- <398> 2.2 "BA" 를 테트라히드로푸란 (THF) 중 모르폴린, 나트륨 시아니드 및 p-톨릴-술폰산과 반응시켜 (3-에톡시-4-메톡시-페닐)-모르폴린-4-일-아세토니트릴 ("BB") 을 수득한다.
- <399> 2.3 "BB" 를 나트륨 메타놀레이트 중 메틸 메타크릴레이트와 반응시켜 4-시아노-4-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4-모르폴린-4-일-부티르산 메틸 에스테르 ("BC") 를 수득한다.
- <400> 2.4 "BC" 를 에탄올 중 히드라지늄 히드록시드와 반응시켜 6-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-4,5-디히드로-2H-피리다진-3-온 ("BD") 를 수득한다.
- <401> 2.5 실시예 1.3 과 유사하게 "BC" 를 3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-1,4,5,6-테트라히드로-피리다진 ("BE") 로 전환시킨다.
- <402> 2.6 실시예 1.4 와 유사하게, "BE" 를 2-클로로-4-니트로-벤조일클로라이드와 반응시켜 [3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-(2-클로로-4-니트로-페닐)-메탄논 ("BF") 를 수득한다.
- <403> 2.7 "BF" 를 THF 중 라니-니켈과의 수소화로 [3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리

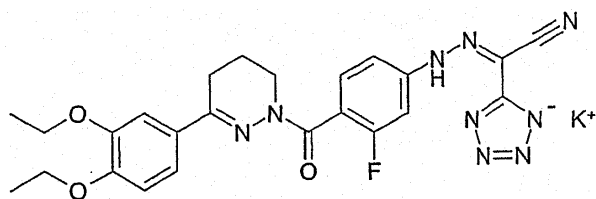
다진-1-일)-(2-클로로-4-아미노-페닐)-메타논("BG")으로 전환시킨다.

<404> 2.8 실시예 1.6 과 유사하게, "BF" 를 말로노디니트릴과 반응시켜 2-[(3-클로로-4-{1-[3-(3,4-디에톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-말로니트릴, 칼륨 염을 수득한다.

<405> 실시예 3

<406> 4 ml DMF 중 500 mg 2-[(3-플루오로-4-{1-[3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-말로니트릴, 66 mg 암모늄 클로라이드, 81 mg 나트륨 아지드 및 촉매량의 리튬 클로라이드의 용액을 24시간 동안 120 °C 에서 교반한다. 일반적인 워크업 후, 건조된 결정을 메탄올에 용해시킨다. 메탄올에 동일한 양의 KOH 를 첨가한다. 용매를 제거하고 에틸 아세테이트/디에틸에테르를 잔류물에 첨가한다.

<407> 수율: 460 mg [(4-{1-[3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-3-플루오로-페닐)-히드라조노]-2-(1H-테트라졸-5-일)-아세토니트릴, 칼륨 염



<408> 유사하게, 하기 화합물을 수득한다:

<410> [(3-{1-[3-(3,4-디에톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-2-(1H-테트라졸-5-일)-아세토니트릴,

<411> [(3-클로로-4-{1-[3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-2-(1H-테트라졸-5-일)-아세토니트릴,

<412> [(4-{1-[3-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-2-(1H-테트라졸-5-일)-아세토니트릴,

<413> [(4-{1-[3-(3-벤질옥시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-2-(1H-테트라졸-5-일)-아세토니트릴,

<414> [(4-{1-[3-(3,4-디플루오로-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-2-(1H-테트라졸-5-일)-아세토니트릴,

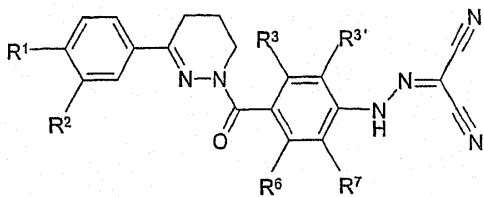
<415> [(4-{1-[3-(4-에틸-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-2-(1H-테트라졸-5-일)-아세토니트릴,

<416> [(4-{1-[3-(3-프로폭시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-2-(1H-테트라졸-5-일)-아세토니트릴,

<417> [(4-{1-[3-(3-이소프로폭시-4-메톡시-페닐)-5,6-디히드로-4H-피리다진-1-일]-메타노일}-페닐)-히드라조노]-2-(1H-테트라졸-5-일)-아세토니트릴.

<418> 실시예 4

<419> 실시예 1 또는 2 와 유사하게, 화학식 I-A 의 화합물 (표 I) 을 수득한다:



I-A

표 I

번호	R ¹	R ²	R ³	R ^{3'}	R ⁶	R ⁷	주의
I-A-1	OMe	OMe	F	H	H	H	
I-A-2	OMe	OMe	Cl	H	H	H	
I-A-3	OMe	OMe	H	H	H	H	
I-A-4	OMe	OMe	H	F	H	H	
I-A-5	OMe	OMe	H	Cl	H	Cl	
I-A-6	OMe	OEt	F	H	H	H	
I-A-7	OMe	OEt	Cl	H	H	H	
I-A-8	OMe	OEt	H	H	H	H	
I-A-9	OMe	OEt	H	F	H	H	
I-A-10	OMe	OEt	H	Cl	H	Cl	
I-A-11	OMe	OCp	F	H	H	H	
I-A-12	OMe	OCp	Cl	H	H	H	
I-A-13	OMe	OCp	H	H	H	H	
I-A-14	OMe	OCp	H	F	H	H	
I-A-15	OMe	OCp	H	Cl	H	Cl	
I-A-16	OMe	OCF ₂	F	H	H	H	
I-A-17	OMe	OCF ₂	Cl	H	H	H	
I-A-18	OMe	OCF ₂	H	H	H	H	
I-A-19	OMe	OCF ₂	H	F	H	H	
I-A-20	OMe	OCF ₂	H	Cl	H	Cl	

OMe = 메톡시; OEt = 에톡시; OCp = 시클로펜톡시

실시예 5

실시예 1 또는 2 와 유사하게, 화학식 I-B 의 하기 화합물 (표 II) 을 수득한다:

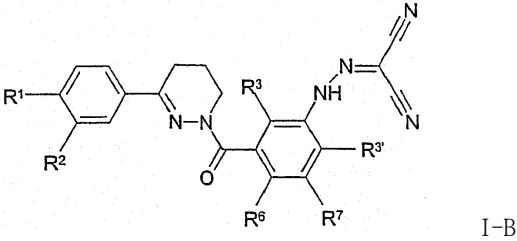


표 II

번호	R ¹	R ²	R ³	R ^{3'}	R ⁶	R ⁷	주의
I-B-1	OMe	OMe	H	H	H	H	
I-B-2	OMe	OMe	Cl	H	H	H	
I-B-3	OMe	OMe	H	H	F	H	
I-B-4	OMe	OMe	H	H	Cl	H	
I-B-5	OMe	OMe	H	F	H	H	
I-B-6	OMe	OMe	H	Cl	H	H	
I-B-7	OMe	OMe	H	OMe	H	H	
I-B-8	OMe	OEt	H	H	H	H	
I-B-9	OMe	OEt	Cl	H	H	H	
I-B-10	OMe	OEt	H	H	F	H	
I-B-11	OMe	OEt	H	H	Cl	H	
I-B-12	OMe	OEt	H	F	H	H	
I-B-13	OMe	OEt	H	Cl	H	H	
I-B-14	OMe	OEt	H	OMe	H	H	
I-B-15	OMe	OCp	H	H	H	H	
I-B-16	OMe	OCp	Cl	H	H	H	
I-B-17	OMe	OCp	H	H	F	H	
I-B-18	OMe	OCp	H	H	Cl	H	
I-B-19	OMe	OCp	H	F	H	H	
I-B-20	OMe	OCp	H	Cl	H	H	
I-B-21	OMe	OCp	H	OMe	H	H	
I-B-22	OMe	OCF ₂	H	H	H	H	
I-B-23	OMe	OCF ₂	Cl	H	H	H	
I-B-24	OMe	OCF ₂	H	H	F	H	
I-B-25	OMe	OCF ₂	H	H	Cl	H	
I-B-26	OMe	OCF ₂	H	F	H	H	
I-B-27	OMe	OCF ₂	H	Cl	H	H	
I-B-28	OMe	OCF ₂	H	OMe	H	H	

OMe = 메톡시; OEt = 에톡시; OCp = 시클로펜톡시

실시예 6

실시예 3 과 유사하게, 화학식 I-C 의 하기 화합물 (표 III)을 수득한다:

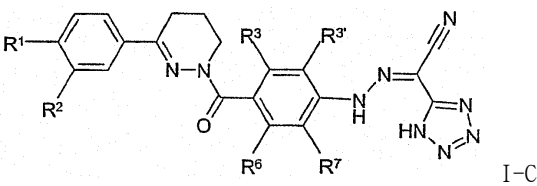


표 III

번호	R ¹	R ²	R ³	R ^{3'}	R ⁶	R ⁷	주의
I-C-1	OMe	OMe	F	H	H	H	
I-C-2	OMe	OMe	Cl	H	H	H	
I-C-3	OMe	OMe	H	H	H	H	
I-C-4	OMe	OMe	H	F	H	H	
I-C-5	OMe	OMe	H	Cl	H	Cl	
I-C-6	OMe	OEt	F	H	H	H	
I-C-7	OMe	OEt	Cl	H	H	H	
I-C-8	OMe	OEt	H	H	H	H	
I-C-9	OMe	OEt	H	F	H	H	
I-C-10	OMe	OEt	H	Cl	H	Cl	
I-C-11	OMe	OCp	F	H	H	H	
I-C-12	OMe	OCp	Cl	H	H	H	
I-C-13	OMe	OCp	H	H	H	H	
I-C-14	OMe	OCp	H	F	H	H	
I-C-15	OMe	OCp	H	Cl	H	Cl	
I-C-16	OMe	OCF ₂	F	H	H	H	
I-C-17	OMe	OCF ₂	Cl	H	H	H	
I-C-18	OMe	OCF ₂	H	H	H	H	
I-C-19	OMe	OCF ₂	H	F	H	H	
I-C-20	OMe	OCF ₂	H	Cl	H	Cl	

OMe = 메톡시; OEt = 에톡시; OCp = 시클로펜톡시
 실시예 7
 실시예 3 과 유사하게, 화학식 I-D (표 IV) 의 하기 화합물을 수득한다:

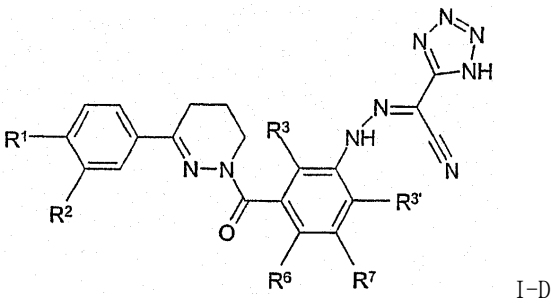


표 IV

번호	R ¹	R ²	R ³	R ³	R ⁵	R ⁷	주의
I-D-1	OMe	OMe	H	H	H	H	
I-D-2	OMe	OMe	Cl	H	H	H	
I-D-3	OMe	OMe	H	H	F	H	
I-D-4	OMe	OMe	H	H	Cl	H	
I-D-5	OMe	OMe	H	F	H	H	
I-D-6	OMe	OMe	H	Cl	H	H	
I-D-7	OMe	OMe	H	OMe	H	H	
I-D-8	OMe	OEt	H	H	H	H	
I-D-9	OMe	OEt	Cl	H	H	H	
I-D-10	OMe	OEt	H	H	F	H	
I-D-11	OMe	OEt	H	H	Cl	H	
I-D-12	OMe	OEt	H	F	H	H	
I-D-13	OMe	OEt	H	Cl	H	H	
I-D-14	OMe	OEt	H	OMe	H	H	
I-D-15	OMe	OCp	H	H	H	H	
I-D-16	OMe	OCp	Cl	H	H	H	
I-D-17	OMe	OCp	H	H	F	H	
I-D-18	OMe	OCp	H	H	Cl	H	
I-D-19	OMe	OCp	H	F	H	H	
I-D-20	OMe	OCp	H	Cl	H	H	
I-D-21	OMe	OCp	H	OMe	H	H	
I-D-22	OMe	OCF ₂	H	H	H	H	
I-D-23	OMe	OCF ₂	Cl	H	H	H	
I-D-24	OMe	OCF ₂	H	H	F	H	
I-D-25	OMe	OCF ₂	H	H	Cl	H	
I-D-26	OMe	OCF ₂	H	F	H	H	
I-D-27	OMe	OCF ₂	H	Cl	H	H	
I-D-28	OMe	OCF ₂	H	OMe	H	H	

OMe = 메톡시; OEt = 에톡시; OCp = 시클로펜톡시

실시예 I: T-세포 증식에 대한 화학식 I 의 화합물의 효과

말초 혈액 단핵 세포 (PBMC) 를 Lymphoprep 구배법으로 건강한 제공자의 혈액으로부터 분리한다. 200000 PBMC/웰을, 96 웰 편평 바닥 마이크로티터 플레이트에서 37 °C 에서 5일 동안 5 % 열 비활성 인간 혈청 (AB 풀) 및 10 % CO₂ 을 함유하는 RPMI1640 배양 배지에서 배양한다. PBMC 제제 내의 T 세포를 CD3 에 대한 단세포군 항체로 선택적으로 자극한다. 처리하지 않은 대조군을 포함하여 3배수로서 배양을 설정한다.

화학식 I 의 화합물을 10⁻² M 에서 DMSO 에 용해시키고, 배양 배지에서 희석시킨다. 대조군 배양을 억제제 농도와 동일한 DMSO 로 처리한다. 분석 종료 18시간 전에, ³H-티미딘을 배양에 첨가한다. 그 다음, 방사능의 셀 내로의 혼입을 베타-카운터에서 측정한다. 3개 이상의 독립적인 실험 데이터를 억제제없이 대조군의 % 억제 (평균 ± SEM) 로서 계산한다. 데이터로부터, IC-50 값을 측정한다.

결과:

화학식 I 의 화합물은 T-세포 증식의 현저한 감소를 제공한다.

실시예 II: 인간 말초 혈액 단세포 중 시토킨 생성에 대한 화학식 I 의 화합물의 효과

- <444> 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC) 를 Lymphoprep 구배법으로 건강한 제공자의 혈액으로부터 분리한다. 200000 PBMC/웰을, 96 웰 편평 바닥 마이크로티터 플레이트에서 37 °C 에서 5 % 열 비활성 인간 혈청 (AB 풀) 및 10 % CO₂ 을 함유하는 RPMI1640 배양 배지에서 배양한다. 대조군을 포함하여 3배수로서 배양을 설정한다. 화학식 I 의 화합물의 용액을 10⁻² M 에서 DMSO 에 용해시키고, 배양 배지에서 희석시킨다. 대조군 배양을 억제제 농도와 동일한 DMSO 로 처리한다.
- <445> 3개의 독립적인 실험의 배양 상청액을 울혈하고, 상청액 중 시토킨 활성을 시판되고 있는 ELISA 테스트 키트로 측정한다.
- <446> 데이터를 화합물 없는 대조군의 % 억제/자극으로서 계산하고, 자극의 경우에 IC₅₀ 값 또는 EC₅₀ 값을 측정한다.
- <447> 결과:
- <448> 화학식 I 의 화합물은 IL-2, IFN- γ , TNF- α 및 IL-12 의 방출 시 현저한 감소를 제공한다. 그러나, 면역억제 시토킨 IL-10 을 자극한다.
- <449> **실시예 III: 래트의 실험적인 심근경색에 대한 화학식 I 의 화합물의 효과**
- <450> 래트의 좌측 관상 정맥의 가역적 폐쇄 1시간 전에 1, 3 및 10 mg/kg 으로 복막 내에 투여된 화학식 I 의 화합물은 경색 크기의 상당한 복용량 종속적인 감소를 유발한다. 이 보호에 상응하여, ELISA 으로 측정한 바와 같이, 혈장 TNF- α 레벨의 감소를 측정한다.
- <451> **실시예 IV: 토끼의 실험적인 심근경색에 대한 화학식 I 의 화합물의 효과**
- <452> 120분의 재관류 후에 관상 동맥 폐쇄 (좌측 관상 동맥의 가지 서컴플렉서스 (circumflexus) 의 측면 분지) 가 30분 수행된 마취된 토끼에서의 PDE4 억제에 의한 심장보호 효과가 있다. 관상 폐쇄 전에 적용된 화학식 I 의 화합물은 플라시보 처리와 비교하여 경색 크기를 감소시킨다. 위험의 면적은 베럼(verum) 및 플라시보 군 사이에 비교된다. 심장보호 효과가 바람직한 혈류역학 효과에 기여할 수 없는 것은, 심장 박동 및 평균 대동맥 압력은 실험 프로토콜을 통해 일정하기 때문이다.
- <453> 하기 예는 의약 제제에 관한 것이다:
- <454> **실시예 A: 주사 바이알**
- <455> 100 g 의 화학식 I 의 활성 화합물 및 5 g 의 디나트륨 히드록젠포스페이트의 용액을, 2N 염산을 사용하여 3 ℓ 의 2차 증류수에서 pH 6.5 로 조절하고, 살균 여과하고, 주사 바이알에 충전하고, 살균 조건 하에서 동결건조하고 무균적으로 밀봉한다. 각 주사 바이알은 5 mg 의 활성 화합물을 함유한다.
- <456> **실시예 B: 좌제**
- <457> 20 g 의 화학식 I 의 활성 화합물의 혼합물을 100 g 의 대두 레시틴 및 1400 g 의 코코아 버터와 용융시키고, 금형에 붓고, 냉각시킨다. 각 좌제는 20 mg 의 활성 화합물을 함유한다.
- <458> **실시예 C: 용액**
- <459> 940 ml 의 2차 증류수 중 1 g 의 화학식 I 의 활성 화합물, 9.38 g 의 NaH₂PO₄ · 2H₂O, 28.48 g 의 Na₂HPO₄ · 12H₂O 및 0.1 g 의 벤즈알코늄 클로라이드의 용액을 제조한다. 용액을 pH 6.8 로 조절하고, 1 ℓ 이하로 만들고, 조사로 살균한다. 이 용액을 점안액 형태로 사용할 수 있다.
- <460> **실시예 D: 연고**
- <461> 500 mg 의 화학식 I 의 활성 화합물을 99.5 g 의 바셀린과 살균 조건 하에서 혼합한다.
- <462> **실시예 E: 정제**
- <463> 1 kg 의 화학식 I 의 활성 화합물, 4 kg 의 락토스, 1.2 kg 의 감자 전분, 0.2 kg 의 탈크 및 0.1 kg 의 마그네슘 스테아레이트의 혼합물을 압축하여 각 정제가 10 mg 의 활성 화합물을 함유하는 종래의 방식으로 정제를 수득한다.
- <464> **실시예 F: 코팅정**
- <465> 실시예 E 와 유사하게, 정제를 프레스한 다음, 수크로스, 감자 전분, 탈크, 트라가칸스 및 착색제의 코팅물로

종래의 방식으로 코팅한다.

<466> **실시예 G: 캡슐**

<467> 2 kg 의 화학식 I 의 활성 화합물을 경질 젤라틴 캡슐에 종래의 방식으로 충전하는데, 각 캡슐은 20 mg 의 활성 화합물을 함유한다.

<468> **실시예 H: 앰플**

<469> 60 ℓ 의 2차 증류수 중 1 kg 의 화학식 I 의 활성 화합물의 용액을 살균 여과하고, 앰플에 충전하고, 살균 조건 하에서 동결 건조하고, 무균적으로 밀봉한다. 각 앰플은 10 mg 의 활성 화합물을 함유한다.