

(19)
(12)

(KR)
(A)

(51) . Int. Cl.7
A61K 31/00

(11)
(43)

2003-0081501
2003 10 17

(21)	10-2003-7011716		
(22)	2003 09 06		
	2003 09 06		
(86)	PCT/EP2002/01988	(87)	WO 2002/69945
(86)	2002 02 26	(87)	2002 09 12

(30)	10110772.2	2001 03 07	(DE)
------	------------	------------	------

(71)	-55216	173
------	--------	-----

(72)	55411	104
------	-------	-----

88400	6
-------	---

88400	- -	45
-------	-----	----

(74)

:

(54)	P D E
------	-------

PDE-IV

1

, PDE-IV , , ,

PDE-IV

PDE-IV

PDE-IV

PDE-IV

(1)

(1)

(1')

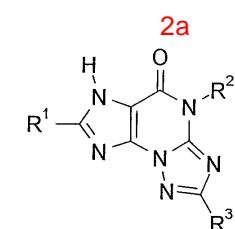
(1)

(

(1)

(1)

PDE-IV (2) , Bay-198
 004, CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294A, AWD-12-281, 2a



R¹ C₁-C₅- , C₅-C₆- , , , ; 1 2

R² C₁-C₅- C₂-C₄- ;

R³ 2 , C₁-C₄- , C₅-C₆- , , , 1
 C₁-C₅- ; C₅-C₆- C₁-C₄-

2a

$$R^2 - C_1 - C_4 - \dots - C_2 - C_4 - \dots ;$$

R^3 , $C_1 - C_4 -$, $C_5 - C_6 -$, $(C_1 - C_4 -)$, $C_1 - C_4 -$,
 $C_1 - C_4 -$; $C_5 - C_6 -$, $2a$, $,$, $,$, $,$, $,$, g , $.$

가

2a

R 1 , , , , , , , N - ;

$$\mathbb{R}^2, \quad , \quad , \quad ;$$

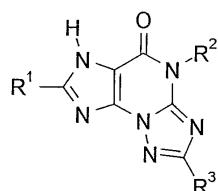
가 , (2)

R 1 , n- , 3 - , , 3- , N- ;

R² n - ;

(, , n- , , n- , , 2 - , 3 - , n- ,
, Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu

1 , (1) 가 2a



[1]

	R ⁻¹	R ⁻²	R ⁻³
1		n-	i-

2		n -	
3	t -		4 -
4			-CH ₂ CH ₂
5	3 -		
6		n -	n -
7	t -		
8		n -	n -
9			
10	-n -	-n -	
11			N -
12		-n -	
13		-n -	-t -
14		n -	n -
15			-CH ₂ -O
16	N -	-n -	
17			
18			
19	n -	n -	

2a , | -
[: Tenor et al., Chem. Ber. Vol. 97 (1964) p. 1373-1382;].

1 , (2) , , (2) AWD-12-281 , AWD-12-28

가 PDE-IV (2) ,

(1) (2) (1) (2)

, , / , (COPD) (1) (2) .

, , / , (COPD) (1) (

(1) (2) , (1) (2)

$$(1) \quad (2) \quad \quad \quad (1) \quad (2) \quad \quad \quad (1) \quad (2) \quad \quad \quad , \quad .$$

50 , 40:1 (1) (2) 1:50 20:1 가 . (1) , (1) (2) 1:300 50:1 , 1:2
1, , (1) (2) 1:50 20:1 가 . (1) (2) 1:150 30:

(1) (2) (1') PDE - IV (2)
가 :

1:80; 1:79; 1:78; 1:77; 1:76; 1:75; 1:74; 1:73; 1:72; 1:71; 1:70; 1:69; 1:68; 1:67; 1:66; 1:65; 1:64; 1:63; 1:62; 1:61; 1:60; 1:59; 1:58; 1:57; 1:56; 1:55; 1:54; 1:53; 1:52; 1:51; 1:50; 1:49; 1:48; 1:47; 1:46; 1:45; 1:44; 1:43; 1:42; 1:41; 1:40; 1:39; 1:38; 1:37; 1:36; 1:35; 1:34; 1:33; 1:32; 1:31; 1:30; 1:29; 1:28; 1:27; 1:26; 1:25; 1:24; 1:23; 1:22; 1:21; 1:20; 1:19; 1:18; 1:17; 1:16; 1:15; 1:14; 1:13; 1:12; 1:11; 1:10; 1:9; 1:8; 1:7; 1:6; 1:5; 1:4; 1:3; 1:2; 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1; 7:1; 8:1; 9:1; 10:1; 11:1; 12:1; 13:1; 14:1; 15:1; 16:1; 17:1; 18:1; 19:1; 20:1.

	(1)	(2)	10000 μ g,	0.1	2000 μ g,		1	(1)	(2)	1500 μ g,	
50	0.01	1200 μ g	.	.	.	,	(1)	(1)	(2)	PDE - IV	(2)

100 μ g, 105 μ g, 110 μ g, 115 μ g, 120 μ g, 125 μ g, 130 μ g, 135 μ g, 140 μ g, 145 μ g, 150 μ g, 155 μ g, 160 μ g, 165 μ g, 170 μ g, 175 μ g, 180 μ g, 185 μ g, 190 μ g, 195 μ g, 200 μ g, 205 μ g, 210 μ g, 215 μ g, 220 μ g, 225 μ g, 230 μ g, 235 μ g, 240 μ g, 245 μ g, 250 μ g, 255 μ g, 260 μ g, 265 μ g, 270 μ g, 275 μ g, 280 μ g, 285 μ g, 290 μ g, 295 μ g, 300 μ g, 305 μ g, 310 μ g, 315 μ g, 320 μ g, 325 μ g, 330 μ g, 335 μ g, 340 μ g, 345 μ g, 350 μ g, 355 μ g, 360 μ g, 365 μ g, 370 μ g, 375 μ g, 380 μ g, 385 μ g, 390 μ g, 395 μ g, 400 μ g, 405 μ g, 410 μ g, 415 μ g, 420 μ g, 425 μ g, 430 μ g, 435 μ g, 440 μ g, 445 μ g, 450 μ g, 455 μ g, 460 μ g, 465 μ g, 470 μ g, 475 μ g, 480 μ g, 485 μ g, 490 μ g, 495 μ g, 500 μ g, 505 μ g, 510 μ g, 515 μ g, 520 μ g, 525 μ g, 530 μ g, 535 μ g, 540 μ g, 545 μ g, 550 μ g, 555 μ g, 560 μ g, 565 μ g, 570 μ g, 575 μ g, 580 μ g, 585 μ g, 590 μ g, 595 μ g, 600 μ g, 605 μ g, 610 μ g, 615 μ g, 620 μ g, 625 μ g, 630 μ g, 635 μ g, 640 μ g, 645 μ g, 650 μ g, 655 μ g, 660 μ g, 665 μ g, 670 μ g, 675 μ g, 680 μ g, 685 μ g, 690 μ g, 695 μ g, 700 μ g, 705 μ g, 710 μ g, 715 μ g, 720 μ g, 725 μ g, 730 μ g, 735 μ g, 740 μ g, 745 μ g, 750 μ g, 755 μ g, 760 μ g, 765 μ g, 770 μ g, 775 μ g, 780 μ g, 785 μ g, 790 μ g, 795 μ g, 800 μ g, 805 μ g, 810 μ g, 815 μ g, 820 μ g, 825 μ g, 830 μ g, 835 μ g, 840 μ g, 845 μ g, 850 μ g, 855 μ g, 860 μ g, 865 μ g, 870 μ g, 875 μ g, 880 μ g, 885 μ g, 890 μ g, 895 μ g, 900 μ g, 905 μ g, 910 μ g, 915 μ g, 920 μ g, 925 μ g, 930 μ g, 935 μ g, 940 μ g, 945 μ g, 950 μ g, 955 μ g, 960 μ g, 965 μ g, 970 μ g, 975 μ g, 980 μ g, 985 μ g, 990 μ g, 995 μ g, 1000 μ g, 1005 μ g, 1010 μ g, 1015 μ g, 1020 μ g, 1025 μ g, 1030 μ g, 1035 μ g, 1040 μ g, 1045 μ g, 1050 μ g, 1055 μ g, 1060 μ g, 1065 μ g, 1070 μ g, 1075 μ g, 1080 μ g, 1085 μ g, 1090 μ g, 1095 μ g, 1100 μ g,

+/- 2.5 μ g
(1') (2)

(1) (2) (1') PDE-IV (2)
, 가 :

5 μ g(1') 25 μ g(2), 5 μ g(1') 50 μ g(2), 5 μ g(1') 100 μ g(2), 5 μ g(1') 200 μ g(2), 5 μ g(1') 300 μ g, 5 μ g(1') 400 μ g(2), 5 μ g(1') 500 μ g(2), 5 μ g(1') 600 μ g(2), 5 μ g(1') 700 μ g(2), 5 μ g(1') 800 μ g(2), 5 μ g(1') 900 μ g(2), 5

(1) (2)

A)

(1) (2)

가 :

가

(1) (2)

(1) (2) 가

가

(:),

(:), (:), 가 ,),

가

15 80 μm 250 μm

10

150 μm , 가 19 μm

m 가

가

가

가

가

가 0.5 10 μm ,

1

5 μm

(1) (2) 가

가

(1) (2)

가

가

5 685A]

가

가

(1) (2) [US 4570630A]

[DE 36 2

),

[WO 94/28958]

1

(1); (3)(6)(); 가

), (12)()

가 (9) 가

(10)

(4)

(Handyhaler), (5) (7) (1), (3)

(2) (8) (11)); (3) 가

가

1 30mg,

(3) (20mg, (1') (2)

5 10mg

B)

(1) (2)

가 -

(1) (2)

가

(1)

(2)

, n-

가

가 TG134a, TG227

pH

C) (1) (2) 가
가 30 % 70 %, 60 %
(1) (2) pH pH 2 7,
2 5 /
pH
/ 가
pH
/ (EDTA)
100mg/100ml 0 50mg/100ml ()
10mg/100ml 가 20mg/100m
/ 가, 가
/ 가
/ ()
/ 가
/ /

WO91/14468 WO97/12687 (6a 6b)] . ()
Respimat R

가 (hollow)

가

가

가 [WO 97/12687]
 가 , 가 . 1 4, 5 3
 가 , 60Mpa(50 600b
 10 60Mpa(100 600bar) 가 ,
 10 50 , 10 20
 15 가 가 ,

WO-94/07607] , , 1 .

, 10 , 4.5 6.5 5 15 , 가 7 9 , 가 2

600bar , 200 300bar , 20 , 3
가 10 .

(bias)

V-

[WO 97/20590]

가

가 , ,

가

360

180

가

가

가 가

가

가

[PCT WO 97/12683 WO 97/20590]

)

가

[WO 97/12687]

6a/b

2a/b

(Respimat R)

2a

2b

I)(59)

(54)

(51)

(55)가

(52)

(56)

(53)가

(57)

(sea

(66)

(64)

(60)가

(58)

(65)

(61)

(63)

가
(71)가
가

(67)

(snap-in lug)(69)

(70)

(73)

가

(72)

()

(75)

(74)

(76)

), 97%, (Respimat®), 98%, 5 30mg, 가 5 20mg, 25%, (

Respiamt® 가 (1) (2) 가
Respiamt®

- 가 가 가
Respiamt R 가 . 가
가 , 가 . 가

가

418 716 A1

가

15.0kg 25.7kg 80 (0.8kg) 90 4.4kg
80 90 15 8.6kg 10 15 20 3 5 70
20 25 15 (10 15 2 25 1 9 (10

13.4kg (86%).

A) 가

1)

	μg
	21.7
AWD-12-281	200
	4778.3
	5000

2)

	μg
	21.7
AWD-12-281	125
	4853.3
	5000

3)

	μg
x H ₂ 0	22.5
AWD-12-281	250
	4727.5
	5000

4)

	μg
	21.7
AWD-12-281	250
	4728.3
	5000

5)

	μg
x H ₂ 0	21.7
AWD-12-281	495
	4482.5
	5000

6)

	μg
	21.7
AWD-12-281	400
	4578.3
	5000

7)

	μg
x H ₂ 0	22.5
2a	250
	4727.5
	5000

B) 가 -

1)

	%
	0.015
AWD-12-281	0.066
	0.2
TG 134a:TG 227 = 2:3	ad 100

2)

	%
	0.029
AWD-12-281	0.033
	0.5
	0.1
TG 227	ad 100

3)

	%
	0.029
AWD-12-281	0.033
	0.5
	0.1
TG 227	ad 100

4)

	%
	0.029
AWD-12-281	0.033
	0.5
	0.1
TG 227	ad 100

5)

	%
	0.029
2a	0.033
	0.5
	0.1
TG227	ad 100

(57)

1.

(1) PDE-IV , ,
 (2) , ,

2.

1 , , (1) (2)†

3.

1 2 , , (1) , ,

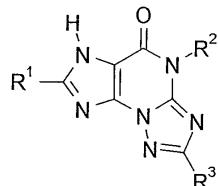
4.

1 3 , , (1) , , , , ,

5.

1 4 (2) , , , , Bay-198004,
 CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294A, AWD-12-281,
 , , , , 2a
 , , , , 가

2a



R¹ C₁-C₅- , C₅-C₆- , , , , 1 2 ;

R² C₁-C₅- C₂-C₄- ;

R³ , C₁-C₄- , C₅-C₆- , , , 1
 2 C₁-C₅- ; C₅-C₆- C₁-C₄-

6.

1 5 (2) , , , , , AWD-12-281
 2a

7.

1 6 (1) (2) 가 1:300 50:1, 1:250
 40:1

8.

1 7 (1) (2) 0.01 10000μg,
 0.1 2000μg

9.

1 8 , , , , ,

10.

9 , , , , , 가

11.

10 , , , , (1) (2) , , , , ,

12.

11 , , , , 가 250 μm, 10 150 μm

27. 25 26 , , A, E
가 .

28.
25 , 26 27 , , ,
가

29. 23 28 , (1) (2) ,
가

30. 23 28 , (1) (2)
71

32. (Handyhaler) 13

33. WO 91/14468 WO 97/12687 6a 6b 20
30 가

34. (Venturi) 가 31 가

35. , 1 31

