

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.⁸
C07D 333/38 (2006.01)

(45) 공고일자 2006년02월13일
(11) 등록번호 10-0551778
(24) 등록일자 2006년02월06일

(21) 출원번호	10-2003-7000289	(65) 공개번호	10-2003-0040350
(22) 출원일자	2003년01월09일	(43) 공개일자	2003년05월22일
번역문 제출일자	2003년01월09일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2001/007506	(87) 국제공개번호	WO 2002/04439
국제출원일자	2001년06월30일	국제공개일자	2002년01월17일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 에쿠아도르, 콜롬비아, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 00114767.7 2000년07월10일 유럽특허청(EPO)(EP)

(73) 특허권자 에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124

(72) 발명자 클라우스미카엘
독일데-79576바일암라인암헬렌라인6

라피에르장-마르크
미국캘리포니아주94040마운틴뷰데일애비뉴191240

(74) 대리인 김창세

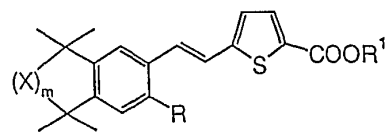
심사관 : 김희수

(54) 티오펜 레티노이드

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 신규한 RAR 선택적인 레티노이드 작용제 및 화학식 I의 카복실산의 약학적 활성 염, 및 예를 들어 기종 및 관련 폐 질환을 치료하기 위한 상기 레티노산 수용체 작용제, 특히 레티노산 수용체 γ (RAR γ) 선택적인 작용제의 용도에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

R은 수소, 알킬, 알콕시, 벤질 또는 펜에틸이고;

R¹은 수소 또는 알킬이고;

X는 C(R²R³)이고 m은 1, 2 또는 3의 정수이거나, 또는 X는 산소, 황 또는 NH이고 m은 1이고;

R² 및 R³은 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이다.

명세서

기술분야

본 발명은 신규한 RAR(레티노산 수용체) 선택적인 레티노이드 작용제, 및 예를 들어 기종 및 관련 폐 질환을 치료하기 위한 상기 레티노산 수용체 작용제, 특히 레티노산 수용체 γ (RAR γ) 선택적인 작용제의 용도에 관한 것이다.

배경기술

만성 폐쇄성 폐 질환(chronic obstructive pulmonary disease; COPD)은 이병률 및 사망률의 주요 원인으로, 유럽 연합 및 북미에서 사망의 주된 원인으로 각각 3위와 4위를 차지한다. COPD는 수개월에 걸쳐 변하지 않고 2년 이상 계속하여 지속되는 최대 호기 유량(expiratory flow)이 감소함을 특징으로 한다. COPD의 형태가 가장 심각한 환자는 일반적으로 상당한 정도의 기종을 갖는다. 기종은 해부학적 말단 세기관지에서의 영구적인 기실 확장으로 정의된다. 이는 폐의 반동이 점차적으로 손실되고 폐포가 파괴되고 폐포 표면적 및 기체 교환이 감소하여 FEV1이 감소함을 특징으로 한다. 기체 교환 및 호기 유량이 감소하는 2가지 특징은 기종이 있는 환자가 고통 받게되는 특징적인 생리학적 이상이다. 기종이 심각한 환자의 주요 증상은 최소한의 신체 활동 동안에도 숨이 차다는 것이다.

또한, 기타 잠재성 환경 독소가 관여할 수도 있지만, 기종의 가장 일반적인 원인은 흡연이다. 이러한 각종 유해 화합물은 과도한 방어 기작에서 활성 프로테아제 및 유리 라디칼 산화제를 방출하고 폐에서 파괴 과정을 활성화시킨다. 프로테아제/항-프로테아제 수준의 불균형을 초래하여 엘라스틴 매트릭스가 파괴되고 탄성 반동이 손실되고 조직이 손상되고 연속적으로 폐 기능이 쇠퇴하게 된다. 유해 화합물을 제거(즉, 금연)할 경우 손상 속도는 감소하지만, 손상된 폐포 구조는 회복되지 않고 폐 기능은 회복되지 않는다.

레티노산은 세포의 매트릭스 대사 및 정상 상피 분화를 둘다 변화시키는 잠재력을 갖고 있는 세포 행동의 다기능 조절자이다. 레티노산은 폐에서 일시적이고 공간적으로 선택적으로 발현되는 특이적인 레티노산 수용체(RAR)와 상호 작용함으로써 폐 분화의 각종 양태를 조절함이 밝혀졌다. RAR β 및 RAR γ 의 조화된 활성화는 폐의 분지화 및 폐포 형성/격막 형성과 관련되어 있다. 폐포의 격막이 형성되는 동안 폐포벽을 둘러싸고 있는 섬유아세포 중간엽에서 레티노산 저장 과립이 증가하고 폐에서 RAR γ 발현이 정점에 도달한다. 상기 레티닐-에스테르 저장의 고갈은 새로운 엘라스틴 매트릭스의 침착 및 격막 형성과 평행하다. 이러한 개념을 뒷받침하기 위해, 문헌[Massaro et al., *Am. J. Physiol.*, **270**, L305-L310, 1996]에는 출생 후 레티노산을 래트(rat)에 투여할 경우 폐포의 수가 증가함이 입증되어 있다. 또한, CRBP 및 RAR β mRNA의 발현 및 후속적으로 발육하고 있는 래트의 폐에서 폐포의 격막 형성을 억제하는 텍사메타손의 능력은 모든-트랜스 레티노산에 의해 폐기되었다.

최근 연구에 의해 기종이 있는 동물 모델에서 모든-트랜스 레티노산이 새로운 폐포의 형성을 유도하고 탄성 반동을 거의 정상으로 회복시킬 수 있음이 입증되었다(문헌[D. Massaro et al., *Nature Medicine*, **3**, 675, 1997] 참조). 그러나, 이러한 현상이 발생하는 기작은 여전히 명확하지 않다.

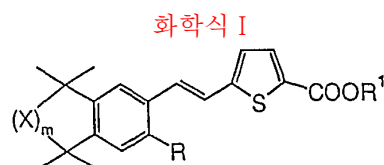
레티노이드는 천연 및 합성 화합물을 포함하는 구조적으로 비타민 A와 관련된 화합물의 계열이다. 여러 종의 레티노이드가 피부 및 중양 질환을 치료하는데 임상적으로 유용함이 발견되었다. 레티노산 및 그의 천연 발생 레티노이드 유사체(9-시스 레티노산, 모든-트랜스 3,4-디데하이드로 레티노산, 4-옥소 레티노산 및 레티놀)는 각종 염증, 면역 및 구조 세포의 구조 및 기능을 조절하는 다면 발현성 조절 화합물이다. 이들은 폐에서 상피 세포의 증식, 분화 및 형태 발생의 중요한 조절자이다. 레티노이드는 스테로이드/갑상선 수용체 상위 계열에 속하는 리간드 유도성 전사 인자인 일련의 호르몬 핵 수용체를 통해 생물학적 효과를 발휘한다. 레티노이드 수용체는 2개의 계열, 즉 레티노산 수용체(RAR) 및 레티노이드 X 수용체(RXR)로 분류되며, 각각은 3가지의 별도 아형(α , β 및 γ)으로 구성된다. 각각의 RAR 유전자 계열의 아형은 2개의 1차 RNA 전사물을 다르게 절단함으로써 생기는 다수의 이형체(isoform)를 암호화한다. 모든-트랜스 레티노산은 레티노산 수용체에 대한 생리적 호르몬이며, 3가지의 RAR 아형 모두에 거의 동일한 친화력으로 결합하지만, 9-시스 레티노산이 천연 리간드인 RXR 수용체에는 결합하지 않는다.

수많은 비-폐 조직에서, 레티노이드는 항-염증 효과를 갖고 있으며 상피 세포 분화의 진행을 변화시키고 간질 세포 매트릭스의 생성을 억제한다. 이러한 특성으로 인해 건선증, 좌창 및 비대성 피부 흉터와 같은 피부 장애에 대한 국소성 및 전신성 레티노이드 치료법이 개발되고 있다. 다른 적용은 급성 전골수세포성 백혈병, 선암증 및 편평 세포 암종, 및 간 섬유증의 제어를 포함한다. 레티노이드의 치료 용도는 암을 제외하고는 천연 발생 레티노이드, 모든-트랜스 레티노산 및 9-시스 레티노산에서 관찰되는 상대적인 독성 때문에 제한된다. 이러한 천연 리간드는 비-선택적이므로 신체를 통해 다면 발현성 효과를 갖지만 종종 독성이 있다. 최근 논문에는 각종 레티노이드가 RAR 또는 RXR 수용체와, 또는 한 계열내의 특정 아형(α , β , γ)과 선택적이거나 특이적으로 상호 작용함이 기술되었다.

발명의 상세한 설명

따라서, 기종 및 기타 폐 질환을 치료하는데 사용되는 이외에, 또한 본 발명에 따른 레티노이드는 상피 손상을 수반하는 피부 장애, 예를 들어, 좌창 및 건선증, 광- 및 노화-손상된 피부를 치료하고 예방하기 위해; 창상, 예를 들어 수술 상처와 같은 절창, 화상에 기인한 상처, 및 피부 외상에 기인한 기타 상처의 치유를 촉진하기 위해; 그리고 구강, 혀, 후두, 식도, 방광, 자궁경부 및 결장에서 악성 및 전암성 상피 손상, 중양 및 점액질 막의 전암증상 변화를 치료하거나 예방하기 위해 사용될 수 있다.

하나의 양태로, 본 발명은 하기 화학식 I의 신규한 RAR 선택적인 레티노이드 작용제 및 그의 카르복실산의 약학적 활성 염을 제공한다:



상기 식에서,

R은 수소, 알킬, 알콕시, 벤질 또는 페닐이고;

R¹은 수소 또는 알킬이고;

X는 C(R²R³)이고 m은 1, 2 또는 3의 정수이거나, 또는 X는 산소, 황 또는 NH이고 m은 1이고;

R² 및 R³은 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이다.

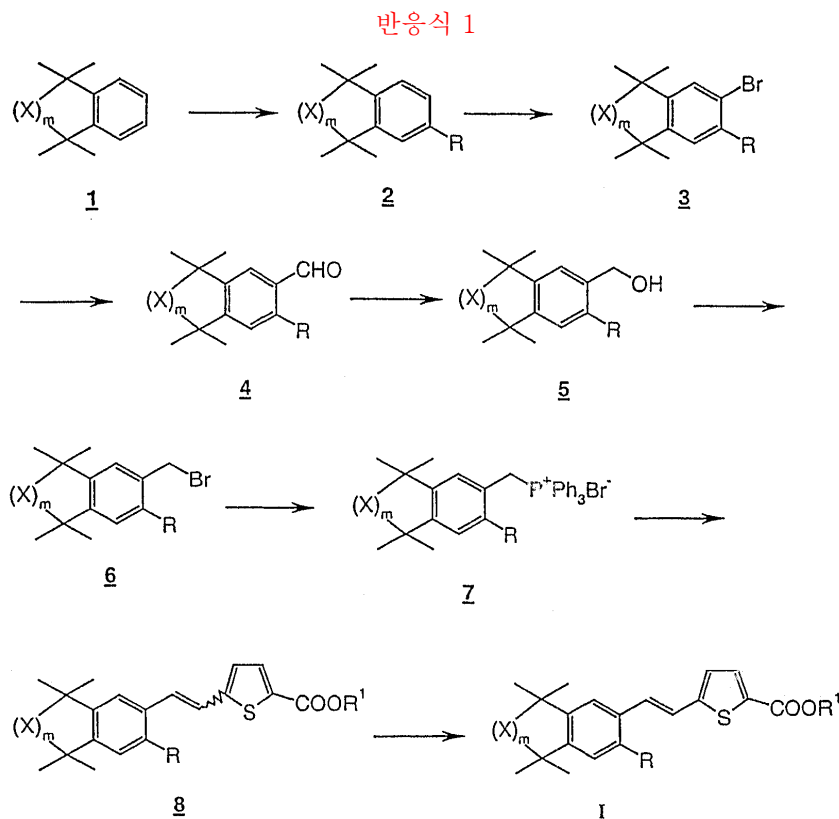
본원에 사용된 "알킬"이란 용어는 탄소수 1 내지 10개, 바람직하게는 1 내지 7개를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 잔기를 의미하며, 그 예로는 메틸, 에틸, 이소부틸, 펜틸, 아밀, 3-펜틸, 헥실, 헵틸 등이 있다. 본원에 사용된 "저급 알킬"이란 용어는 상기 정의된 바와 같은 알킬 잔기를 의미하지만, 탄소수는 1 내지 5개이다.

본원에 사용된 "알콕시"란 용어는 "알킬" 부분이 상기 정의된 바와 같은 알킬기인 직쇄 또는 분지쇄 하이드로카본옥시기를 의미한다. 그 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시 등이 포함된다.

R¹이 수소인 화학식 I의 화합물은 본 발명의 범주내에 있는 약학적으로 허용가능한 염기와 의 염, 예컨대 알칼리 염(예를 들어, Na-염 및 K-염), 또는 암모늄염 또는 치환된 암모늄염(예를 들어, 트리메틸암모늄염)을 형성한다.

화학식 I의 바람직한 화합물은 X가 C(R²R³)이고 m이 2인 화합물이다. 특히 바람직한 화합물은 R¹, R² 및 R³이 수소이고 R이 펜틸 또는 헥실인 화합물, 즉 5-[2-(3-헥실-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-비닐]-티오펜-2-카복실산 및 5-[2-(3-펜틸-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-비닐]-티오펜-2-카복실산이다.

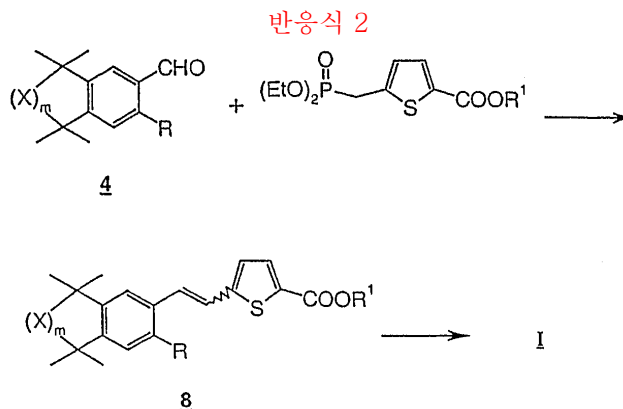
화학식 I의 화합물은 합성 반응식 1에 따라 제조될 수 있다. 5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌(1)(미국 특허 제 4,123,469 호에 따라 제조)을 프리델스-크라프트(Friedels-Craft) 아실화한 후 H₂ 대기하에 Pd/C의 존재하에 카보닐을 환원시켜 중간체(2)를 고수율로 수득할 수 있다:



상기 식에서,

치환기들은 상기 정의된 바와 같다.

Br₂/Fe하에 화합물(2)을 브롬화하여 화합물(3)을 수득하고 BuLi 처리하에 N,N-디메틸포름아미드(DMF)를 첨가하여 알데하이드(4)를 수득하였다. BH₃·THF의 존재하에 0℃에서 화합물(4)을 환원시켜 알콜(5)을 수득하고 벤질 위치(CBr₄/Ph₃P)에서 브롬화하여 우수한 수율로 화합물(6)을 수득하였다. 톨루엔으로 환류하면서 화합물(6)을 Ph₃P와 반응시켜 포스포늄염(7)을 수득할 수 있다. 5-포르밀-2-티오펜 카복실산 메틸에스테르를 포스포늄염(7)과 위티그(Wittig) 반응시켜 시스/트랜스의 비율이 1:14인 올레핀(8)을 양호한 수율로 수득하였다. 중간압 액체 크로마토그래피(MPLC)를 사용하여 이성질체를 분리할 수 있다. 이어서, 바람직한 E 배치의 에스테르를 표준 조건하에 상응하는 산, 즉 R¹이 수소인 화학식 I의 화합물로 가수분해할 수 있다.



화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 다른 방법으로서, 위티그-호너(Wittig-Horner) 반응에 의해 알데하이드(4)를 적절한 포스포네이트와 반응시킬 수 있다. 이렇게 수득된 올레핀은 거의 E 기하구조이다. 표준 조건하에 가수분해하고 재결정화함으로써 E 이중결합만을 갖는 R¹이 수소인 화학식 I의 화합물을 수득하였다.

X가 산소, 황 또는 NH이고 m이 1인 화학식 I의 화합물은 각각 상응하는 2,3-디하이드로-1H-이소인돌, 1,3-디하이드로-벤조[c]티오펜 및 1,3-디하이드로-벤조푸란(문헌[Tetrahedron, 48, 10569, 1992] 및 [Aust. J. Chem., 36, 397, 1983])을 출발 물질로 사용하여 상기 기재된 방법과 유사하게 제조될 수 있다.

다른 양태로, 본 발명은 기종 및 관련 폐 질환을 치료하기 위한, 바람직한 운반 방법인 전신 투여에 의한 RAR 선택적인 작용제의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 바람직한 운반 방법인 전신 투여에 의해 RAR 선택적인 작용제로 포유동물을 치료함으로써 기종 및 관련 폐 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

"치료 효과량"이란 질환을 치료하거나 예방하기 위해 포유동물에 투여할 때 질환을 치료하거나 예방하는데 충분히 효과적인 화합물의 양을 의미한다. "치료 효과량"은 화합물, 질환 및 그의 심각성, 및 치료할 포유동물의 나이, 체중 등에 따라 좌우된다.

화합물의 RAR_γ작용제 선택성은 문헌[C. Apfel et al., *Proc. Nat. Sci. Acad. (USA)*, 89, 7129-7133, 1992]; [M. Teng et al., *J. Med. Chem.*, 40, 2445-2451, 1997]; 및 PCT 공개공보 제 WO 96/30009 호에 기재된 바와 같이 당해 분야의 숙련자에게 공지된 통상적인 리간드 결합 분석에 의해 측정될 수 있다.

본원에 개시된 RAR 작용제는 손상된 폐포의 회복 및 새로운 폐포의 격막 형성을 촉진하기 위해, 특히 기종을 치료하기 위해 사용할 수 있다. RAR 작용제, 특히 RAR_γ선택적인 작용제를 사용한 치료는 폐포 매트릭스의 회복 및 격막 형성을 촉진 시키는데 유용하다. 이와 같이, 본원에 개시된 방법은 기종과 같은 질환을 치료하는데 유용하다.

전형적으로, 투여량은 하루에 체중 1kg 당 약 1 내지 100μg, 바람직하게는 약 5 내지 50μg의 범위이다.

특히, 폐기종을 치료하는데 필요한 RAR 선택적인 작용제의 투여량은 증상의 심각성에 따라 좌우된다. 상기 투여량은 가장 효과적인 결과를 달성하기 위해 필요에 따라, 단일 투여, 다중 적용 또는 제어 방출에 의해 통상적인 약학 조성물로서 운반될 수 있다. 투여 기간은 의사의 지시가 있는 한 계속될 것이며 질환의 심각성에 따라 수주일 내지 수개월의 범위일 수 있다.

전형적으로, 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제중 화학식 I의 RAR 작용제의 약학적으로 허용가능한 조성물, 예를 들어 염이 투여된다. 본 발명의 맥락에서, 약학적으로 허용가능한 염은 인간 환자에게 투여하기 위해 적용가능한 레티노이드 작용제의 분야에서 공지된 화학적으로 적합한 염의 염을 포함한다. 당해 분야에서 공지된 통상적인 염의 예로는 알칼리 금속 염(예를 들어, 나트륨염 및 칼륨염), 알칼리 토 금속 염(예를 들어, 칼슘염 및 마그네슘 염), 및 암모늄염 및 알킬 암모늄염이 포함된다.

대표적인 운반 방법으로는 경구, 비경구(피하, 근육내 및 정맥내 포함), 직장, 협측(설하 포함), 경피, 폐 및 비강내 운반이 포함된다. 폐 투여의 한 방법은 RAR 작용제 용액의 분무화를 포함한다. 분무화된 조성물은 역미셀 또는 리포솜으로 포장된 화합물을 포함할 수 있다. 전형적인 폐 및 호흡 운반 시스템이 미국 특허 제 5,607,915 호, 제 5,238,683 호, 제 5,292,499 호 및 제 5,364,615 호에 기재되어 있다.

또한, 본 발명의 치료 방법은 추가의 활성 성분과 동시 혼합하거나 순차 혼합한 RAR 작용제의 전신 투여를 포함한다.

RAR 작용제는 약학적으로 허용가능한 무독성 담체와 혼합하여 약학 조성물로서 투여되는 것이 전형적이다. 전술된 바와 같이, 이러한 조성물은 비경구(피하, 근육내 또는 정맥내) 투여용, 특히 액체 용액 또는 현탁액의 형태로; 경구 또는 협측 투여용, 특히 정제 또는 캡슐의 형태로; 비강내 투여용, 특히 분말, 점비제 또는 분무제의 형태로; 및 직장 또는 경피 투여용으로 제조될 수 있다. 염의 통상적인 담체 물질이 사용될 수 있다. 담체 물질은 물, 젤라틴, 아라비아고무, 락토스, 전분, 스테아르산 마그네슘, 활석, 폴리알킬렌 글리콜, 석유 젤리 등과 같은 염의 유기 또는 무기 담체 물질일 수 있다.

비경구 투여용 액체 제형으로는 부형제로서 멸균수 또는 식염수, 알킬렌 글리콜(예를 들어, 프로필렌 글리콜), 폴리알킬렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜), 식물성유, 수소화 나프탈렌 등이 포함될 수 있다. 상기 제형은 약 4 내지 약 6의 pH 범위의 약산성 완충액을 사용할 수 있다. 적합한 완충액은 아세트이트, 아스코르베이트 및 시트레이트를 약 5 내지 약 50mM 범위의 농도로 포함한다. 경구 투여용 제형은 담즙산 염 또는 아실카르니틴을 첨가함으로써 보장될 수 있다.

비강 투여용 제형은 고체일 수 있고, 락토스 또는 텍스트란과 같은 부형제를 포함할 수 있거나, 점비제 또는 계량 분무액의 형태로 사용하는 수성 또는 오일성 용액일 수 있다. 특히, 비강 제형으로는 통상적인 건조 분말 흡입기(DPI)에 적합한 건조 분말, 분무에 적합한 액체 용액 또는 현탁액, 및 계량 투여 흡입기(MDI)로 사용하기에 적합한 추진제 제형이 포함된다. 전형적인 협측 투여용 부형제는 당, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 전젤라틴화된 전분 등을 포함한다.

비강 투여를 위해 제형화된 경우, 비 점막을 통한 흡수는 계면활성제 산, 예를 들어 글리코콜산, 콜산, 타우로콜산, 에토콜산, 데옥시콜산, 케노데옥시콜산, 데하이드로콜산, 글리코데옥시콜산, 사이클로텍스트린 등을 약 0.2 내지 15 중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 4 중량%, 가장 바람직하게는 약 2 중량% 범위의 양으로 사용함으로써 보장될 수 있다.

경구 투여용 고체 형태는 정제, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 환제, 봉지제(sachet), 분말, 과립 등을 포함한다. 각각의 정제, 환제 또는 봉지제는 약 1 내지 약 50mg, 바람직하게는 5 내지 약 10mg의 RAR 작용제를 포함할 수 있다. 바람직한 고체 경구 투여 형태는 정제, 두 조각 경질 쉘(shell) 캡슐 및 연질 탄성 젤라틴(SEG) 캡슐을 포함한다. SEG 캡슐은 다른 2가지 형태와 구별되는 명확한 이점을 제공하기 때문에 특히 관심이 된다(문헌[Seager, H., "Soft gelatin capsules: a solution to many tableting problems", *Pharmaceutical Technology*, **9**, 1985] 참조). SEG 캡슐을 사용하는 몇 가지 이점은 (a) 약물을 캡슐내로 정확하게 투여할 수 있는 액체중에 용해시키거나 분산하기 때문에 투여 성분 균일성이 SEG 캡슐내에서 최적화되고; (b) 약물을 수성 혼화성 또는 오일성 액체중에 용해, 가용화 또는 분산하여 신체내에서 방출될 때 용액이 용해하거나 유화되어 높은 표면적의 약물 분산액을 생성하기 때문에 SEG 캡슐로서 제형화된 약물이 양호한 생체 이용률을 나타내고; (c) 건조 쉘 때문에 장기간의 저장시 산화에 민감한 약물의 분해가 억제된다는 것이다.

장기간에 걸쳐, 예를 들어 1주 내지 1년의 기간 동안 대상체로 본 발명의 화합물의 운반은 원하는 방출 기간동안 충분한 활성 성분을 포함하는 제어 방출 시스템의 단일 투여에 의해 달성될 수 있다. 각종 제어 방출 시스템, 예를 들어 단일체 또는 저장기형 마이크로캡슐, 데포 삽입물, 삼투 펌프, 비히클(vehicle), 미셀, 리포솜, 경피 패치, 이온 삼투 요법 장치 및 다른 주사용 투여 형태가 상기 목적을 위해 사용될 수 있다. 활성 성분의 운반이 목적되는 부위로의 국소화는 특정 장애를 치료하는데 유익하게 판명될 수 있는 일부 제어 방출 장치의 추가적인 특징이다.

하기는 엘라스틴을 매개로 한 매트릭스 회복 및 폐포 격막 형성을 촉진하기 위해 본원에 기재된 바와 같은 RAR 선택적인 작용제를 사용하는 대표적인 약학 제형이다.

정제 제형

하기 성분들을 친밀하게 혼합하고 단일선(single scored) 정제로 압축한다:

성분	정제 당 분량, mg
RAR 작용제	10
옥수수 전분	50
크로스카멜로스 나트륨	25
락토스	120
스테아르산 마그네슘	5

캡슐 제형

하기 성분들을 친밀하게 혼합하고 경질 셀룰라틴 캡슐중에 충전한다:

성분	캡슐 당 분량, mg
RAR 작용제	5
분무-건조된 락토스	148
스테아르산 마그네슘	2

현탁액 제형

하기 성분들을 혼합하여 경구 투여용 현탁액을 제조한다:

성분	양
RAR 작용제	1.0g
푸마르산	0.5g
염화나트륨	2.0g
메틸 파라벤	0.15g
프로필 파라벤	0.05g
과립화 당	25.5g
소르비톨(70% 용액)	12.85g
비검 K(Veegum K; 반데르빌트 캠페니 (Vanderbilt Co.))	1.0g
향미제	0.035ml
착색제	0.5mg
증류수	총량 100ml가 되도록

주사용 제형

하기 성분들을 혼합하여 주사용 제형을 제조한다:

성분	양
RAR 작용제	0.2g
아세트산나트륨 완충 용액, 0.4 M	2.0ml
HCl(1N) 또는 NaOH(1N)	적합한 pH까지 적당량
물(증류, 멸균)	총량 20ml가 되도록

비강 제형

하기 성분들을 혼합하여 비강 투여용 현탁액을 제조한다:

성분	양
RAR 작용제	20 mg/ml
시트르산	0.2 mg/ml
시트르산나트륨	2.6 mg/ml
벤즈알코늄 클로라이드	0.2 mg/ml
소르비톨	35 mg/ml
나트륨 타우로콜레이트 또는 글리코콜레이트	10 mg/ml

실시에

하기 제조에 및 실시에는 당해 분야의 숙련자가 본 발명을 더욱 명확하게 이해하고 실시할 수 있도록 제공된다.

실시예 1

1.1. 1-(5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-1-헥산온의 제조

메틸렌 클로라이드(35ml)중 헥사노일 클로라이드(8.6ml)의 용액을 알루미늄 클로라이드(7.9g)과 0℃에서 나누어 첨가하면서 반응시켰다. 혼합물을 0℃에서 30분동안 교반한 후 메틸렌 클로라이드(12ml)중 5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌(10.0g)의 용액을 냉각 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 4시간동안 유지한 후 빙수(100ml)에 부었다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드(200ml)로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 중탄산나트륨 포화 수용액(200ml), 물(200ml) 및 염화나트륨 포화 수용액(200ml)으로 각각 1회 세척하였다. 유기 상을 $MgSO_4$ 로 건조시키고 진공하에 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 조생성물을 진공하에 증류시켜 0.1 bar에서 비등점이 138 내지 140℃인 담황색 오일(13.8g)을 수득하였다.

펜타노일 클로라이드를 사용하여 실시예 1.1과 유사한 방법으로 하기 화합물을 제조하였다:

1.2. 1-(5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-1-펜탄온

1H NMR ($CDCl_3$): 7.93 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=9.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.91 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.70 (s, 4H), 1.20-1.45 (m, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 0.90 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

실시예 2

2.1. 2-헥실-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌의 제조

10% 탄소상 팔라듐(2g) 및 25% HCl(3 방울)을 포함하는 순수한 에탄올(200ml)중 1-(5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-1-헥산온(13.8g)의 용액을 H_2 대기하에 3시간동안 반응시켰다(이론량의 H_2 가 소비되고 박층 크로마토그래피에 의해 출발 물질이 더 이상 존재하지 않을 때까지). 혼합물을 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에테르(200ml)중에 희석하고 $MgSO_4$ 로 건조시키고 여과하고 진공하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 조생성물을 진공(0.08 bar에서 120℃)하에 증류시켜 0.08 bar에서 비등점이 120℃인 담황색 오일(12.1g)을 수득하였다.

실시예 1.2의 화합물을 사용하여 실시예 2.1과 유사한 방법으로 하기 화합물을 제조하였다:

2.2. 2-펜틸-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌

1H NMR ($CDCl_3$): 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1H), 2.54 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.67 (s, 4H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.20-1.45 (m, 4H), 1.27 (s, 6H), 1.26 (s, 6H), 0.89 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

실시예 3

3.1. 3-브로모-2-헥실-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌의 제조

분쇄된 철 분말(327mg)을 포함하는 사업화탄소(80ml)중 2-헥실-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌(12.1g)의 용액을 0℃로 냉각시키고 사업화탄소(8ml)중 Br₂(7.84g)의 용액과 적가하면서 반응시켰다. 혼합물을 0℃에서 4시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 후 빙수(200ml)에 부었다. 2상 혼합물을 메틸렌 클로라이드(100ml)로 3회 추출한 후 합한 유기 추출물을 중탄산나트륨 포화 수용액(100ml) 및 물(100ml)로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고 진공하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 조생성물을 진공하에 증류시켜 0.09 bar에서 비등점이 148℃인 담황색 오일(14g)을 수득하였다.

실시에 2.2의 화합물을 사용하여 실시에 3.1과 유사한 방법으로 하기 화합물을 수득하였다:

3.2. 3-브로모-2-펜틸-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌

¹H NMR (CDCl₃): 7.40 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 2.65 (t, J=8.3 Hz, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.65 (s, 4H), 1.20-1.50 (m, 4H), 1.25 (s, 12H), 0.91 (m, 3H).

실시에 44.1. 3-헥실-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프트-2-알데하이드의 제조

아세톤/드라이아이스 욕을 사용하여 THF(110ml)중 3-브로모-2-헥실-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌(5.43g)의 용액을 -78℃로 냉각시키고 헥산(1.5 당량)중 1.6M 부틸리튬(14.5ml)과 적가하면서 반응시켰다. 혼합물을 -78℃에서 1시간동안 유지하였다. DMF(2.4ml)를 -78℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 15분동안 교반한 후 실온으로 2시간동안 가온하였다. 혼합물을 물(100ml)로 급냉시키고 25% 염산을 사용하여 pH를 2로 조정하였다. 혼합물을 에테르(100ml)로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(100ml) 및 염화나트륨 포화 수용액(100ml)으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고 여과하고 진공하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 속성 크로마토그래피(SiO₂, 헥산 이어서 5% 에틸아세테이트/헥산)로 생성물을 정제하여 담황색 오일(4.41g)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃): 10.19 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 2.94 (t, J=8.3 Hz, 2H), 1.68 (s, 4H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.20-1.45 (m, 6H), 1.29 (s, 12H), 0.87 (m, 3H).

실시에 3.2의 화합물을 사용하여 실시에 4.1과 유사한 방법으로 하기 화합물을 수득하였다:

4.2. 3-펜틸-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프트-2-알데하이드

¹H NMR (CDCl₃): 10.20 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 2.95 (t, J=8.2 Hz, 2H), 1.69 (s, 4H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.25-1.50 (m, 4H), 1.30 (s, 6H), 1.29 (s, 6H), 0.90 (t, J=6.1 Hz, 3H).

실시에 55.1. (3-헥실-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프트-2-일)-메탄올의 제조

THF(20ml)중 3-헥실-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프트-2-알데하이드(4.14g)의 용액을 0℃로 냉각시키고 THF(3H 당량)중 1M 보란-THF 착체 용액(13.8ml)과 반응시켰다. 혼합물을 실온에서 90분동안 교반한 후 0℃에서 다시 냉각시키고 3N 염산(30ml)을 첨가하여 조심스럽게 급냉시켰다. 혼합물을 실온에서 30분동안 교반한 후 에테르(100ml)로 3회 추출하였다. 합한 추출물을 물(100ml) 및 염화나트륨 포화 수용액(100ml)으로 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄로 건조시키고 여과하고 진공하에 농축시켜 담황색 오일을 수득하였다. 속성 크로마토그래피(SiO₂, 10% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 무색 오일로서 표제 화합물(3.80g)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): 7.27 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.67 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 1.67 (s, 4H), 1.50 - 1.65 (m, 2H), 1.20 - 1.45 (m, 6H), 1.28 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H).$

실시예 6

6.1. 2-브로모메틸-3-헥실-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌의 제조

THF(100ml)중 (3-헥실-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-메탄올(3.43g)의 용액을 트리페닐포스핀(3.72g) 및 테트라브로모메탄(4.70g)과 반응시켰다. 혼합물을 실온에서 3시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석하고 에틸아세테이트(100ml)로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 MgSO_4 로 건조시키고 여과하고 진공하에 농축시켰다. 생성된 황색 오일을 펜탄(100ml)중에 분쇄하고 고체를 제거하였다. 여과액을 진공하에 농축시켜 담황색 오일을 수득하였다. 속성 크로마토그래피(SiO_2 , 헥산)로 정제하여 무색 오일로서 표제 생성물(2.58g)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{):$

$7.23 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.66 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.66 (s, 4H), 1.60 - 1.70 (m, 2H), 1.25 - 1.45 (m, 6H), 1.26 (s, 12 H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H).$

실시예 7

7.1. (3-헥실-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-메틸 트리페닐포스폰늄 브로마이드의 제조

톨루엔(50ml)중 2-브로모메틸-3-헥실-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌(2.58g) 및 트리페닐포스핀(1.94g)의 용액을 3시간동안 환류하에 가열하였다(115℃의 오일욕에서). 혼합물을 1시간동안 -5℃로 냉각시키고 백색 고체를 여과하였다. 여과액을 진공하에 농축시켜 담황색 잔류물을 수득하고 톨루엔에서 결정화하였다. 합한 백색 고체를 건조시켜 표제 생성물(4.0g)을 수득하였다.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): 7.78$

$(m, 3H), 7.50 - 7.75 (m, 12 H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.14 (d, J = 15 Hz, 2H), 1.76 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 1.50 - 1.70 (m, 4 H), 1.22 (s, 6 H), 1.30 - 1.05 (m, 8 H), 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.81 (s, 6 H).$

실시예 8

8.1. 메틸 (E)-5-[2-(3-헥실-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-비닐]-티오펜-2-카복실레이트의 제조

THF(40ml)중 (3-헥실-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-메틸 트리페닐포스폰늄 브로마이드(1.917g)의 현탁액을 -78℃로 냉각시키고 헥산중 1.6M 부틸리튬(1.91ml)과 반응시켰다. 혼합물을 실온으로 30분동안 가온한 후 -78℃로 다시 냉각시켰다. THF(10ml)중 메틸 5-포르밀티오펜-2-카복실레이트(495mg)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분동안 유지한 후 실온으로 30분동안 가온하였다. 반응 혼합물을 염화암모늄 포화 용액(50ml)으로 희석하고 에틸아세테이트(50ml)로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO_4 로 건조시키고 여과하고 진공하에 농축시켜 황색 고체를 수득하였다. 속성 크로마토그래피(SiO_2 , 3% 에틸아세테이트/헥산)로 정제하여 목적 생성물의 혼합물 (E/Z)(1.2g)을 수득하였다. 중간압 액체 크로마토그래피 시스템(3% 에틸아세테이트/헥산)으로 정제하여 Z 이성질체의 미량이 없는 표제 생성물(1.12g)을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃): 7.69 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.67 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 1.68 (s, 4H), 1.2 – 1.5 (m, 8H), 1.32 (s, 6H), 1.28 (s, 6H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

8.2. 에틸 (E)-5-[2-(3-펜틸-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-비닐]-티오펜-2-카복실레이트 제조의 다른 방법

THF(15ml)중 디에틸(5-에톡시카보닐티오펜-2-일)-메틸 포스포네이트(1.027g)의 용액을 -25℃로 냉각시키고 헥산중에서 1.0M 리튬 헥사메틸디실라자이드(3.35ml)와 반응시켰다. 혼합물을 -25℃에서 15분동안 유지한 후 THF(7ml)중 3-펜틸-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-알데하이드(733mg)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 2시간동안 가온하였다. 반응 혼합물을 물(15ml) 및 염화암모늄 포화 수용액(15ml)으로 희석하였다. 혼합물을 에틸아세테이트(15ml)로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 MgSO₄로 건조시키고 여과하고 진공하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃): 7.66 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 16.5 Hz, 1H) 4.37 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.68 (s, 4H), 1.2 – 1.5 (m, 6H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.28 (s, 6H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

실시예 9

9.1. (E)-5-[2-(3-헥실-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-비닐]-티오펜-2-카복실산의 제조

에탄올(15ml)중 메틸 (E)-5-[2-(3-헥실-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-비닐]-티오펜-2-카복실레이트(1.084g)의 용액을 H₂O(8ml)중 KOH(2.77g)의 용액과 반응시킨 후 THF(7ml)를 첨가하였다. 혼합물을 45℃에서 2.5시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(40ml)로 희석하고 25% HCl을 사용하여 pH 2로 산성화하였다. 혼합물을 에틸아세테이트(50ml)로 4회 추출하였다. 합한 추출물을 물(50ml) 및 염화나트륨 포화 수용액(50ml)으로 세척하였다. MgSO₄로 건조시키고 여과하고 진공하에 농축시켜 담황색 고체를 수득하였다. 펜탄중에 분쇄하고 여과하여 담황색 고체로서 융점이 164 내지 165℃인 표제 생성물(952mg)을 수득하였다.

또한, 실시예 9.1과 유사한 방법을 사용하여 하기 산을 제조하였다.

9.2. (E)-5-[2-(3-펜틸-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-비닐]-티오펜-2-카복실산(융점 176 내지 177℃)

엘라스타제-유도된 기종에서 폐포 회복에 대한 RAR 선택적인 레티노이드의 효과

RAR 선택적인 작용제를 래트에서 엘라스타제-유도된 기종의 래트 모델에서 폐포의 회복 효과에 대하여 평가하였다(문헌 [D. Massaro et al., *Nature Medicine*, **3**, 675, 1997] 참조). 동물들을 약 8개의 치료 군으로 나누었다. 수컷 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트에서 췌장 엘라스타제(돼지 유래, 칼비오켄(Calbiochem)) 2 U/g 체질량을 단일 점적하여 폐염증 및 폐포 손상을 유발시켰다. 손상으로부터 3주 후 모든-트랜스 레티노산 또는 RAR 작용제를 디메틸설폭사이드(20 mg/ml)중에 용해시키고 -20℃에서 저장하였다. 최종 농도가 2 mg/ml 되도록 PBS중에 희석하여 신선한 실험용 시료를 매일 제조하였다. 손상 후 21일부터 시작하여 매일 1회씩 레티노이드를 복강내 주입 또는 경구로 동물들에게 투여하였다. 대조군을 엘라스타제로 처리하고 21일 후부터 비히클(DMSO/PBS)로 14일동안 처리하였다. 최종 투여로부터 24시간 후 완전 마취 상태에서 방혈시켜 동물을 희생시켰다.

10% 중성 완충 포르말린을 일정한 속도(1ml/g 체질량/분)로 기관내 점적하여 폐를 부풀렸다. 폐를 조작에 들어가기 전에 정착액에 24시간동안 절제하여 침지시켰다. 표준 방법을 사용하여 5 μ m 파라핀 절편을 제조하였다. 절편을 헤마톡실린 및 에오신(H&E)으로 염색하였다. 컴퓨터에 의한 형태측정 분석을 수행하여 평균 폐포 크기 및 폐포 수를 측정하였다(하기 표 1 참조):

[표 1]

5-[2-(3-헥실-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-비닐]-티오펜-2-카복실산에 대한 자료

투여량[mg/kg]		회복 면적[%]
0.1	경구	42
0.01	경구	18
0.001	경구	42
0.0001	경구	38

전술한 발명을 명확하고 이해하기 쉽도록 예증 및 실시예에 의해 상세히 기술하였다. 변화와 개질이 첨부한 청구의 범위의 범주내에서 수행될 수 있음은 당해 분야의 숙련자에게 자명할 것이다. 따라서, 전술한 설명은 예시하기 위함이며 제한하려는 것이 아님을 이해하여야 할 것이다. 따라서, 본 발명의 범주는 하기 첨부한 청구의 범위를 참조하여 이 청구의 범위에 부여되는 권리에 등가물인 모든 범위를 포함하여 결정되어야 한다.

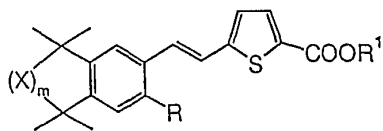
본원에서 인용된 특허, 특허 출원 및 공개 문헌은 각각의 개별 특허, 특허 출원 또는 공개 문헌이 그렇게 개별적으로 나타낸 것처럼 동일한 정도로 모든 목적에 전부 참조로서 본원에 인용된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 카복실산의 약학적 활성 염:

화학식 I



상기 식에서,

R은 수소, C₅₋₆-알킬, C₁₋₁₀-알콕시, 벤질 또는 펜에틸이고;

R¹은 수소 또는 C₁₋₁₀-알킬이고;

X는 C(R²R³)이고, m은 1, 2 또는 3의 정수이고;

R² 및 R³은 서로 독립적으로 수소 또는 C₁₋₅-알킬이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

X가 CR²R³이고(이때, R² 및 R³은 서로 독립적으로 수소 또는 C₁₋₅-알킬임), m이 2인 화학식 I의 화합물.

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

R¹, R² 및 R³이 수소인 화합물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서,

5-[2-(3-헥실-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-비닐]-티오펜-2-카복실산인 화합물.

청구항 5.

제 1 항에 있어서,

5-[2-(3-펜틸-5,5,8,8-테트라메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-비닐]-티오펜-2-카복실산인 화합물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서,

R¹이 수소인 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염이, 알칼리 금속염, 알칼리 토 금속염, 또는 암모늄염 또는 치환된 암모늄염인 화학식 I의 화합물.

청구항 7.

제 1 항 내지 제 6 항중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 기증 및 기증 관련 폐 질환을 치료하기 위한 약제.

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제