



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년01월14일

(11) 등록번호 10-1482686

(24) 등록일자 2015년01월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 251/02 (2006.01) A61K 31/166 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01) A61K 47/44 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7019389

(22) 출원일자(국제) 2006년12월18일

심사청구일자 2011년12월16일

(85) 번역문제출일자 2008년08월07일

(65) 공개번호 10-2008-0088629

(43) 공개일자 2008년10월02일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/012183

(87) 국제공개번호 WO 2007/079915

국제공개일자 2007년07월19일

(30) 우선권주장

06/00347 2006년01월13일 프랑스(FR)

(56) 선행기술조사문헌

WO2001055122 A1

WO2004089917 A1

WO1999031088 A1

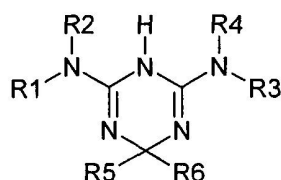
전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 상처치유 또는 혈관생성 효과를 갖는 약제의 제조를 위한트리아진 유도체의 용도

(57) 요약

본 특허 출원은 상처치유제 또는 혈관생성제로서의 트리아진 유도체의 용도에 관한 것이며, 여기서 트리아진은 일반식 I의 분자이다.

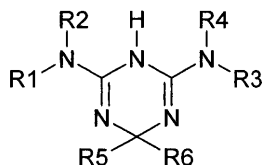


(I)

특허청구의 범위

청구항 1

상처치유 및/또는 혈관생성 효과를 갖는 약제를 제조하기 위한 하기 일반식 I의 트리아진 유도체:



여기서,

R1, R2, R3 및 R4는 독립적으로 하기 기로부터 선택되고:

- H,
- 선택적으로 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시 또는 (C3-C8)사이클로알킬로 치환된 (C1-C20)알킬,
- 선택적으로 할로젠, (C1-C5)알킬 또는 (C1-C5)알콕시로 치환된 (C2-C20)알케닐,
- 선택적으로 할로젠, (C1-C5)알킬 또는 (C1-C5)알콕시로 치환된 (C2-C20)알키닐,
- 선택적으로 (C1-C5)알킬 또는 (C1-C5)알콕시로 치환된 (C3-C8)사이클로알킬,
- N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 가지고 그리고 선택적으로 (C1-C5)알킬 또는 (C1-C5)알콕시로 치환된 헤테로(C3-C8)사이클로알킬,
- 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C6-C14)아릴(C1-C20)알킬,
- 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C6-C14)아릴,
- N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 가지고 그리고 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C1-C13)헤테로아릴,

한편으로 R1 및 R2, 그리고 다른 한편으로 R3 및 R4는 질소 원자와 함께, 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고 그리고 다음 기: 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴- (C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸 중 하나 이상으로 치환되는 n-멤버 고리(n은 3 내지 8)를 형성하고,

R5 및 R6는 독립적으로 다음 기로부터 선택되고:

- H,
- 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C1-C20)알킬,
- 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C2-C20)알케닐,
- 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬

아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C2-C20)알킬닐,

- 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C3-C8)사이클로알킬,

- N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 가지고 그리고 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 헤테로(C3-C8)사이클로알킬,

- 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C6-C14)아릴,

-N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 가지고 그리고 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C1-C13)헤테로아릴,

- 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C6-C14)아릴(C1-C5)알킬,

- R5 및 R6는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고 그리고 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환되는 m-멤버 고리(m은 3 내지 8)를 형성하거나,

또는 탄소 원자와 함께 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 C10-C30 폴리사이클릭 잔기를 형성하고,

R5 및 R6는 함께 또한 =O 또는 =S 기를 나타내고, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 기의 질소 원자는 (C1-C5)알킬, (C3-C8)사이클로알킬, (C6-C14)아릴, (C6-C14)아릴(C1-C5)알킬 또는 (C1-C6)아실 기로 치환됨,

상기 일반식 I의 트리아진 유도체의 라세믹 형태, 토토머, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 또는 에피머, 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

R5가 수소인 것을 특징으로 하는 일반식 I의 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

R5 및 R6가, 독립적으로 H, 및 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C1-C20)알킬기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 일반식 I의 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

R1, R2, R3 및 R4가 독립적으로 H, 및 선택적으로 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시 또는 (C3-C8)사이클로

알킬로 치환된 (C1-C20)알킬 기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 일반식 I의 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

R5 및 R6가 독립적으로 H, 및 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복시, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C1-C20)알킬 기로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 일반식 I의 화합물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

R1 및 R2가 메틸 기이고 그리고 R3 및 R4가 수소임을 특징으로 하는 일반식 I의 화합물.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

당뇨병의 상처에 상처치유 효과를 갖는 약제를 제조하기 위한 일반식 I의 화합물.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

일반식 I의 화합물이 2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

일반식 I의 화합물이 (-)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

사용되는 일반식 I의 화합물이 (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

일반식 I의 화합물이 하이드로클로라이드 형태인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제 1 항에 있어서,

약제가 국소 사용을 위한 약제학적 형태인 것을 특징으로 하는 일반식 I의 화합물.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

약제가 0.02 중량% 내지 2 중량%의 일반식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적당한 부형제를 함유하는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

제 1 항에 있어서,

일반식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 하나 이상의 다른 항생제, 항진균제 또는 항바이러스 활성 주성분과 조합되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 특히 상처치유(cicatrising) 및/또는 혈관생성(angiogenic) 효과를 갖는 약제를 제조하기 위한 트리아진 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 상이한 타입의 조직 상의 상처 또는 관련된 손상의 상처치유는 일반적으로 신규한 상피, 내피 및 결합 조직의 증식에 달려 있다. 따라서, 이는 일련의 연합된 세포성 및 분자적 작용(co-ordinated cellular and molecular event)을 수반한다. 이는 정맥 부전(venous insufficiency), 동맥염(arteritis), 당뇨병과 같은 특정한 지속적 질환(protracted disease)이 동반되는 대사 중단(metabolic disruption) 및 심지어 특정한 치료에 의해 지연되거나 또는 변형될 수 있다.

[0003] 혈관신생(angiogenesis), 기존의 혈관 네트워크로부터 신규한 혈관이 형성되는 것은 어떤 조직의 성장을 위해 필수적이다. 이는 특히, 손상된 조직에서 이의 상처치유(cicatrization)동안 일어난다. 혈관신생의 중단은 혈관화의 탈규제화(deregulation of vascularisation)를 수반하는 많은 질환의 발병과 관련 있는 것으로 주지되어 있다. 많은 서지학적 데이터는, 예를 들어 당뇨병 환자 경우에 혈관신생의 저해 및 궤양의 출현 간에 밀접한 관련이 있는 것을 보여준다. 또한, 말초 순환(peripheral circulation)의 혈관을 구성하는 내피 세포는 고혈당증(당뇨병성 미세혈관병증(diabetic microangiopathy))에 의해 유도되는 많은 손상 표적 중 하나인 것으로 잘 보고되어 있다. 약제 시장은 현재 상처의 상처치유에 대해 권고되는 많은 국소 제제를 제공한다. 실제로, 이들의 작용은, 이들을 구성하고 그리고 이들에게 특정 범위까지 이들의 상처치유 특성을 제공하는 다양한 생성물의 상보 성질(complementary nature)에 기인한다. 이들은 멸균 드레싱(antiseptic dressing)에 의해 주변 환경(surrounding medium)으로부터 상처를 보호한다. 이들은 혈관화의 발생을 자극하고 그리고 표피화(epidermisation)를 조절한다. 이러한 국소 형태는 주로 지질 혼합물(라놀린, 바셀린(petroleum jelly), 글리세롤 등)로 구성되고, 이에 산(살리실산, 벤조산 또는 말산), 미네랄(산화아연 또는 산화티탄) 또는 할라이드(요오드화 녹말(starch iodide))가 첨가된다.

[0004] 특정 제제는 또한 콜라겐, 피브리노젠, 혈청 효소 프로테올리사이트(serum enzymatic proteolysate)(아미노산의 공급물) 또는 대안적으로 비타민(비타민 A) 또는 호르몬(4-클로로테스토스테론 아세테이트)을 포함한다.

[0005] 포마드도 존재하며(Laboratoires Syntex 제 Madecasol® tulgras), 이의 상처치유 작용은 식물 Centella asiatica(TCEA)의 뿌리에서 추출된 세 트리테르펜(triterpene)의 혼합물을 첨가함으로써 제공된다.

[0006] 이러한 화합물은 콜라겐의 그리고 글리코사미노글리칸의 생합성을 자극함으로써 이들의 특성을 나타낸다. 그러나, 이러한 추출물은 또한 환자에게 접촉 알레르기를 일으킨다.

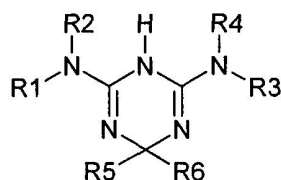
[0007] 당뇨병의 합병증 중 하나는 궤양(또는 심지어 궤양성 괴저성 피부혈관염) 또는 천공성 피부염과 같은 피부 병(skin complaint)이 나타나는 것으로 알려져 있으며, 당뇨병의 치료에 사용되는 통상적인 약제는 이를 조절하거나 또는 치료하지 못한다.

발명의 상세한 설명

[0008] 일반식 I의 트리아진의 저혈당(hypoglycaemiant) 특성 및 이로부터 유래하는 제제는 FR 2 804 113 및 WO 01/55122에 이미 기재되어 있었다.

[0009] 뜻밖에도, 본 출원인은 현재, 이러한 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이 상처치유 및/또는 혈관 생성 효과를 갖는다는 것을 증명하였다.

[0010] 보다 구체적으로, 본 발명은 상처치유 및/또는 혈관생성 효과를 갖는 약제를 제조하기 위한, 하기 일반식 I의 유도체:



(I)

[0011] 여기서,

[0012] R1, R2, R3 및 R4는 독립적으로 하기 기로부터 선택되고:

[0013] - H,

[0014] - 선택적으로 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시 또는 (C3-C8)사이클로알킬로 치환된(C1-C20)알킬,

[0015] - 선택적으로 할로젠, (C1-C5)알킬 또는 (C1-C5)알콕시로 치환된 (C2-C20)알케닐,

[0016] - 선택적으로 할로젠, (C1-C5)알킬 또는 (C1-C5)알콕시로 치환된 (C2-C20)알키닐,

[0017] - 선택적으로 (C1-C5)알킬 또는 (C1-C5)알콕시로 치환된 (C3-C8)사이클로알킬,

[0018] - N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 가지고 그리고 선택적으로 (C1-C5)알킬 또는 (C1-C5)알콕시로 치환된 헤테로(C3-C8)사이클로알킬,

[0019] - 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C6-C14)아릴(C1-C20)알킬,

[0020] - 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C6-C14)아릴,

[0021] - N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 가지고 그리고 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C1-C13)헤테로아릴,

[0022] 한편으로 R1 및 R2, 그리고 다른 한편으로 R3 및 R4는 아마도, 질소 원자와 함께, 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고 그리고 아마도 다음 기: 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴- (C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸 중 하나 이상으로 치환되는 n-멤버 고리(n은 3 내지 8)를 형성하고,

[0023] R5 및 R6는 독립적으로 다음 기로부터 선택되고:

[0024] - H,

[0025] - 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C6-C14)아릴,

는 카르복시에틸로 치환된 (C1-C20)알킬,

- [0027] - 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C2-C20)알케닐,
- [0028] - 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C2-C20)알키닐,
- [0029] - 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C3-C8)사이클로알킬,
- [0030] - N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 가지고 그리고 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 헤테로(C3-C8)사이클로알킬,
- [0031] - 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C6-C14)아릴,
- [0032] - N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 가지고 그리고 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C1-C13)헤테로아릴,
- [0033] - 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C6-C14)아릴(C1-C5)알킬,
- [0034] - R5 및 R6는 아마도 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고 그리고 아마도 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환되는 m-멤버 고리(m은 3 내지 8)를 형성하거나,
- [0035] 또는 아마도 탄소 원자와 함께 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 C10-C30 폴리사이클릭 잔기를 형성하고,
- [0036] R5 및 R6는 함께 또한 아마도 =O 또는 =S 기를 나타내고, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴 기의 질소 원자는 아마도 (C1-C5)알킬, (C3-C8)사이클로알킬, (C6-C14)아릴, (C6-C14)아릴(C1-C5)알킬 또는 (C1-C6)아실 기로 치환됨,
- [0037] 및 또한 라세믹 형태, 토토머(tautomer), 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, 에피머, 및 이들의 혼합물, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다.
- [0038] "R5 및 R6에 의해 형성된 m-멤버 고리"라는 용어는 특히, 사이클로헥실, 피페리딘 또는 테트라하이드로피라닐기와 같은 포화 고리를 의미한다.
- [0039] "R5 및 R6에 의해 형성된 폴리사이클릭 기"라는 용어는, 선택적으로 치환된 탄소-계 폴리사이클릭기 및 특히 스테로이드 잔기를 의미한다.
- [0040] 일반식 I의 화합물의 한 특정 그룹은 R5가 수소인 일반식 I의 화합물이다.
- [0041] 일반식 I의 화합물의 또 다른 특정 그룹은, R5 및 R6이, 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 N, O 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고 그리고 아마도 하나 이상의 다음 기: (C1-C5)알킬, 아미노, 하이드록실, (C1-C5)알킬아미노, 알콕시(C1-C5), (C1-C5)알킬티오, (C6-C14)아릴, (C6-C14)아릴(C1-

(C5)알콕시로 치환되는 m-멤버 고리(m은 3 내지 8)를 형성하거나,

[0042] 또는 탄소 원자와 함께, 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸에 의해 선택적으로 치환된 C10-C30 폴리사이클릭 잔기를 형성하는 일반식 I의 화합물이다.

[0043] 일반식 I의 화합물의 또 다른 특정 그룹은, R5 및 R6가 독립적으로 하기 기:

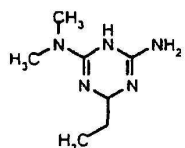
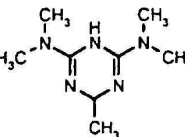
[0044] - 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C1-C20)알킬 기로부터 선택된 일반식 I의 화합물이다.

[0045] 바람직하게는, R1, R2, R3 및 R4는 독립적으로 H, 및 선택적으로 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시 또는 (C3-C8)사이클로알킬로 치환된 (C1-C20)알킬기로부터 선택되고; 더 바람직하게는 R1=R2=H 그리고 R3=R4= 선택적으로 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C3-C8)사이클로알킬로 치환된 (C1-C20)알킬, 또는 그 반대이다.

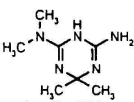
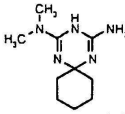
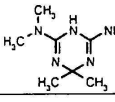
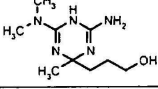
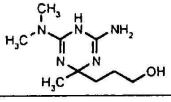
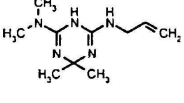
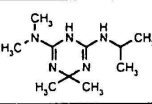
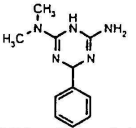
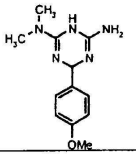
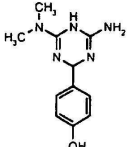
[0046] 바람직하게는, R5 및 R6는 독립적으로 H, 및 선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 치환된 (C1-C20)알킬기로부터 선택되고; 더 바람직하게는, R5=H 그리고 R6=선택적으로 아미노, 하이드록실, 티오, 할로젠, (C1-C5)알킬, (C1-C5)알콕시, (C1-C5)알킬티오, (C1-C5)알킬아미노, (C6-C14)아릴옥시, (C6-C14)아릴(C1-C5)알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르복실, 카르복시메틸 또는 카르복시에틸로 선택적으로 치환된 (C1-C20)알킬, 또는 그 반대이다.

[0047] 일반식 I의 화합물의 보다 특정한 그룹은, R1 및 R2가 메틸기이고 그리고 R3 및 R4가 수소인 일반식 I의 화합물이다.

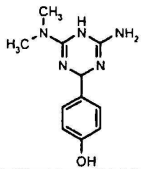
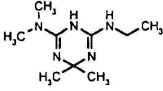
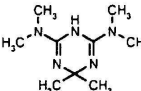
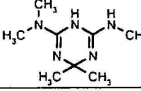
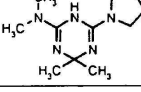
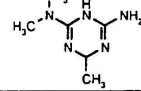
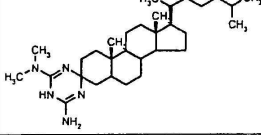
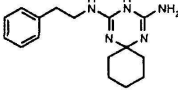
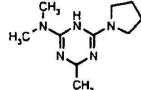
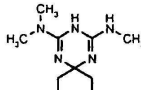
[0048] 특별히 언급될 수 있는 일반식 I의 화합물에는 이하, 그리고 보다 바람직하게는 실시예 18의 화합물이 포함된다:

	식	염
1		HCl
2		HCl

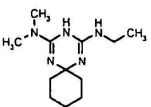
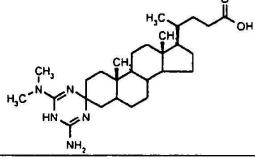
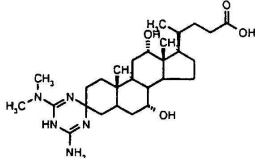
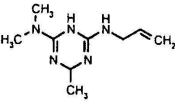
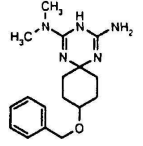
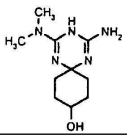
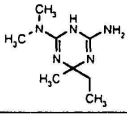
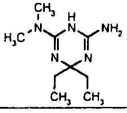
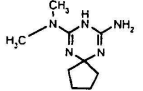
[0049]

3		
4		HCl
5		메탄-술포네이트
6		
7		HCl
8		HCl
9		HCl
10		HCl
11		HCl
12		HCl

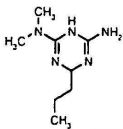
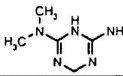
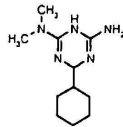
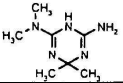
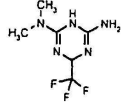
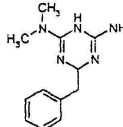
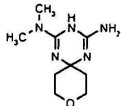
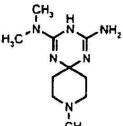
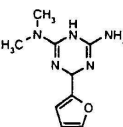
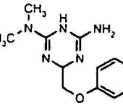
[0050]

13		
14		푸마레이트
15		HCl
16		HCl
17		HCl
18		HCl
19		HCl
20		카르보네이트
21		카르보네이트
22		HCl

[0051]

23		HCl
24		HCl
25		HCl
26		HCl
27		HCl
28		HCl
29		카르보네이트
30		카르보네이트
31		HCl

[0052]

32		카르보네이트
33		HCl
34		파라-톨루엔-술포네이트
35		HCl
36		파라-톨루엔-술포네이트
37		파라-톨루엔-술포네이트
38		HCl
39		HCl
40		HCl
41		파라-톨루엔-술포네이트

[0053]

42		HCl
43		HCl
44		HCl
45		페라-톨루엔- 술포네이트

[0054]

[0055]

또 다른 바람직한 실시형태에 따르면, 본 발명은 보다 특별히 이하로부터 선택된 화합물의 용도에 관한 것이다:

[0056]

· 2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드

[0057]

· (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드

[0058]

· (-)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드.

[0059]

상기된 바와 같은 일반식 I의 본 발명의 화합물은, 충분하게 염기성인 작용기(function)를 포함하며, 유기산 또는 무기산의 대응하는 약제학적으로 허용가능한 염 또는 둘 모두를 포함할 수 있다.

[0060]

본 발명의 목적을 위해, "유기산 또는 무기산의 대응하는 약제학적으로 허용가능한 염"이라는 용어는, 어떤 비-독성 약제학적으로 허용가능한 유기 또는 무기산으로부터 제조된 어떤 염을 의미한다. 이러한 산에는 아세트산, 벤젠술포산, 벤조산, 시트르산, 카르본산(carbonic acid), 에탄술포산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염화수소산, 락트산, 만델산, 말산, 말레산, 메탄술포산, 뮤스산(mucic acid), 니트르산, 팜산(pamoic acid), 판토텐산, 인산, 숙신산, 타르타르산 및 파라-톨루엔술포산이 포함된다. 염화수소산이 유리하게 사용된다.

[0061]

본 발명은 또한 라세미체를 분리하기 위해 사용된 일반식 I의 화합물의 키랄 염에 관한 것이다.

[0062]

예로서, 하기의 키랄산이 사용된다: (+)-D-디-0-벤조일타르타르산, (-)-L-디-0-벤조일타르타르산, (-)-L-디-0,0'-p-톨루일-L-타르타르산, (+)-D-디-0,0'-p-톨루일-L-타르타르산, (R)-(+)-말산, (S)-(-)-말산, (+)-캄판산((+)-camphanic acid), (-)-캄판산, R-(-)-1,1'-바이나프탈렌-2,2'-디일하이드로전포스폰산, (+)-캄포르산, (-)-캄포르산, (S)-(+)-2-페닐프로피온산, (R)-(+)-2-페닐프로피온산, D-(-)-만델산, L-(+)-만델산, D-타르타르산, L-타르타르산, 또는 이의 둘 이상의 혼합물.

[0063]

본 발명에 따른 유용한 화합물은 비대칭 중심을 포함할 수 있는 것으로 생각될 것이다. 이러한 비대칭 중심은, 독립적으로 R 또는 S 배치될 수 있다. 본 발명에 따른 유용한 특정 화합물은 또한 기하이성질현상(geometrical isomerism)을 보일 수 있다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명은 상기 일반식 I의 화합물의 개별적인 기하 이성질체 및 입체이성질체, 그리고 이의 혼합물, 라세믹 혼합물 포함, 을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 형태의 이성질체는 공지된 공정, 예를 들어 크로마토그래피 기술 또는 재결정 기술을 적용하거나 또는 적합화함으로써 이의 혼합물로부터 분리될 수 있거나, 또는 이들은 이의 중간체의 적합한 이성질체로부터 개별적으로 제조된다.

[0064]

본 기재의 목적을 위해서, 주어진 기를 언급할 때, 예를 들어 티오/머캅토 또는 옥소/하이드록시에서 토토머 형태가 포함된 것으로 이해된다.

[0065]

본 발명에 따른 화합물의 거울상이성질체 및 이의 제조를 위한 공정은 특별히 특허출원 WO 2004/089917에 기재되어 있으며, 이의 내용은 본 명세서에 참조 병합되어 있다.

- [0066] 본 특허 출원은 또한, 특허출원 WO 2004/089917에 따라 얻어진 바와 같은, 화합물의 다형성 형태(polymorphic form), 예를 들어 염 (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드의 A1 다형성 형태에 관한 것이다.
- [0067] 본 발명은 또한 염 (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드의 H1 다형성 형태와 같은, 화합물의 다른 다형성 형태에 관한 것이며, 이는 다음과 같이 제조될 수 있다:
- [0068] 약 3 g의 실시예 18의 A1 형태를 실온에서 50 ml의 1 mol/l HCl 중에 용해시킨다. 얻어진 맑은 용액을, 고체 잔류물이 결정화될 때까지, 열린 비커에서, 실온에서 증발시킨다.
- [0069] 결정화는 다음에 의해 실시된다:
- [0070] · FT-IR 분광분석법(spectroscopy):
- [0071] - Bruker Vector 22
- [0072] - 2 cm^{-1} 분광 해상도(spectral resolution)
- [0073] - 32 스캔
- [0074] - KBR 디스크 (A AA21505 방법과 유사)
- [0075] - IR 밴드의 세기를 평가하기 위해, IR 스펙트럼은 흡수 스펙트럼으로서 스펙트럼 범위(spectral range) $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$ 에서 벡터화(vectorisation) 함으로써 정상화되었다.
- [0076] 사전조정(preadjustment)을 실시하였다:
- [0077] - s: $A > 0.05$
- [0078] - m: $0.01 < A < 0.05$
- [0079] - w: $A < 0.01$.
- [0080] · FT-라만 분광분석법:
- [0081] - Bruker RFS-100
- [0082] - 여기(excitation): 1064 nm
- [0083] - 분광 해상도: 1 cm^{-1}
- [0084] - 1000 mW
- [0085] - 1000 스캔
- [0086] - 초점화(focalised)
- [0087] - 알루미늄 도가니(RA AA21505 방법과 유사)
- [0088] - 라만 밴드의 세기를 평가하기 위해, 스펙트럼 범위 $3600\text{--}200\text{ cm}^{-1}$ 에서 벡터화함으로써 라만 스펙트럼을 정상화하였다. 사전조정을 실시하였다:
- [0089] - s: $A > 0.05$
- [0090] - m: $0.01 < A < 0.05$
- [0091] - w: $A < 0.01$
- [0092] · 전력 x-선 회절(XRD)(Powder x-ray diffraction)
- [0093] · 회절계 D5000 (Bruker AXS)
- [0094] · 1.5406 Å ($U=30\text{ kV}$, $A=40\text{ mA}$)에서의 방사선 $\text{CuK}\alpha 1$
- [0095] · 전송 방식(transmission mode)

- [0096] · 민감한 위치의 검출기
- [0097] · 일차 모노크로메이터(primary monochromator)
- [0098] · 각도 범위: 3-65° 2θ
- [0099] · 스테이지 폭: 0.05 ° 2θ
- [0100] · 측정 시간/스테이지: 1.4 s
- [0101] · XRD 기계는 2θ ± 0.1 ° 로 설정된다.

[0102] 결과

[0103] A1형:

[0104] XRD:

No.	d[Å]	2θ	I/I ₀
1	5.98	14.8	85
2	5.26	16.8	83
3	4.35	20.4	30
4	3.57	24.9	100
5	3.50	25.4	53
6	3.36	26.5	96
7	3.31	26.9	52
8	3.04	29.3	57
9	2.90	30.8	30
10	2.74	32.7	35

[0105]

[0106] FT-IR 밴드 (cm⁻¹)

3384 +/- 1.5 (m), 3199 +/- 1.5 (m), 3163 +/- 1.5 (m), 3107 +/- 1.5 (m), 2993 +/- 1.5 (m), 2983 +/- 1.5 (m), 1652 +/- 1.5 (s), 1606 +/- 1.5 (s), 1576 +/- 1.5 (s), 1557 +/- 1.5 (s), 1505 +/- 1.5 (s), 1449 +/- 1.5 (m), 1427 +/- 1.5 (m), 1405 +/- 1.5 (m), 1383 +/- 1.5 (m), 1348 +/- 1.5 (m), 1306 +/- 1.5 (m), 1263 +/- 1.5 (w), 1235 +/- 1.5 (w), 1185 +/- 1.5 (w), 1096 +/- 1.5 (w), 1068 +/- 1.5 (w), 980 +/- 1.5

[0107]

(w), 946 +/- 1.5 (w), 868 +/- 1.5 (w), 761 +/- 1.5 (w), 687 +/- 1.5 (m), 655 +/- 1.5 (m), 558 +/- 1.5 (w), 521 +/- 1.5 (w), 478 +/- 1.5 (w)

[0108]

[0109] FT-라만 밴드 (cm⁻¹)

3217 +/- 1.5 (w), 2994 +/- 1.5 (m), 2983 +/- 1.5 (m), 2936 +/- 1.5 (s), 2883 +/- 1.5 (m), 1645 +/- 1.5 (w), 1602 +/- 1.5 (m), 1554 +/- 1.5 (m), 1453 +/- 1.5 (m), 1428 +/- 1.5 (m), 1349 +/- 1.5 (w), 1308 +/- 1.5 (w), 979 +/- 1.5 (m), 866 +/- 1.5 (w), 761 +/- 1.5 (w), 686 +/- 1.5 (s), 583 +/- 1.5 (m), 555 +/- 1.5 (s), 525 +/- 1.5 (m), 479 +/- 1.5 (m), 410 +/- 1.5 (m), 401 +/- 1.5 (m), 307 +/- 1.5 (m)

[0110]

[0111] H1 형

[0112] XRD:

No.	d[Å]	2θ	I/I ₀
1	8.03	11.0	69
2	7.27	12.2	25
3	6.11	14.5	24
4	4.01	22.1	86
5	3.64	24.5	100
6	3.26	27.3	51
7	3.08	29.0	29
8	3.04	29.4	34
9	2.82	31.7	61
10	2.66	33.6	26

[0113]

[0114] FT-IR 밴드 (cm^{-1})

3386 +/- 1.5 (m), 3080 +/- 3 (m), 1706 +/- 1.5 (s), 1691 +/- 1.5 (s), 1634 +/- 1.5 (m), 1513 +/- 1.5 (m), 1445 +/- 1.5 (w), 1241 +/- 1.5 (w), 1079 +/- 1.5 (w), 989 +/- 1.5 (w), 940 +/- 1.5 (w), 861 +/- 1.5 (w), 823 +/- 1.5 (w), 675 +/- 1.5 (w), 603 +/- 1.5 (w), 573 +/- 1.5 (w), 549 +/- 1.5 (w), 527 +/- 1.5 (w)

[0115]

[0116] 상기 일반식 I의 화합물은 또한 이러한 화합물의 프리드러그를 포함한다.

[0117] "프리드러그"라는 용어는, 환자에게 투여될 때, 생체 내에서 일반식 I의 화합물로 화학적으로 및/또는 생물학적으로 전환되는 화합물을 의미한다.

[0118] 본 상세한 설명에서, 사용되는 용어는 달리 지시되지 않는 한, 다음의 의미를 갖는다:

[0119] - "(C1-C20)알킬"이라는 용어는 1 내지 20 개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형 알킬 라디칼을 나타낸다. 특별히 언급가능한 C1-C20 알킬 라디칼 중에는, 비제한적 방식으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이차-부틸, 삼차-부틸, 펜틸, 헥실, 옥틸, 데실, 도데실, 헥사데실 및 옥타데실 라디칼이 있다;

[0120] - "(C1-C20)알케닐"이라는 용어는 이중 결합 형태로 하나 이상의 불포화를 함유하는 선형 또는 분지형 탄화수소-계 라디칼을 나타낸다. 1 내지 20 개의 탄소 원자를 함유하는 알킬렌 라디칼로서, 비-제한적 방식으로, 에틸렌, 프로프-2-에닐, 부트-2-에틸, 부트-3-에닐, 펜트-2-에닐, 펜트-3-에닐 및 펜트-4-에닐 라디칼이 언급될 수 있다;

[0121] - "(C1-C20)알키닐"이라는 용어는 삼중 결합 형태로 하나 이상의 불포화를 포함하는 선형 또는 분지형 탄화수소-계 라디칼을 나타낸다. 1 내지 20개의 탄소 원자를 포함하는 알킬렌 라디칼로서, 비-제한적 방식으로, 에틸렌, 프로프-2-이닐, 부트-2-이닐, 부트-3-이닐, 펜트-2-이닐, 펜트-3-이닐 및 펜트-4-이닐 라디칼이 언급될 수 있다;

[0122] - "알콕시"라는 용어는 "알킬-옥시"라는 용어를 나타낸다;

[0123] - "할로젠"이라는 용어는, 비-제한적 방식으로, 불소, 염소 또는 브롬을 나타낸다;

[0124] - "(C6-C14)아릴"이라는 용어는, 컨쥬게이트된(conjugated) π 전자의 시스템을 갖는 하나 이상의 고리를 갖는 6 내지 14 개의 탄소 원자를 함유하는 방향족 기를 나타내고, 그리고 바이아릴(biaryl)을 포함하며, 이는 선택적으로 치환될 수 있다. 바이페닐, 페닐, 나프틸, 안트릴 및 페난트릴 라디칼이 특별히 언급될 것이다;

[0125] - "헤테로(C6-C14)아릴"이라는 용어는 1-4 헤테로원자를 함유하며 다른 원자는 탄소 원자인 6-14-멤버 방향족 헤테로사이클을 나타낸다. 헤테로 원자 중에서, 산소, 황 및 질소는 특별히 언급될 것이다. 헤테로아릴 라디칼

중에서, 퓨릴, 티에닐, 피리딜, 피롤릴, 피리미딜, 피라지닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 퀴놀릴 및 티아졸릴 라디칼은 보다 특별히 언급될 것이다;

[0126] - "(C3-C8)사이클로알킬" 이라는 용어는 포화 탄화수소-계 고리를 나타내고, 그리고 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 모노사이클릭, 바이사이클릭 및 폴리사이클릭 라디칼을 포함한다. 비-제한적 방식으로, 사이클로프로필 및 사이클로부틸 라디칼이 언급될 것이다;

[0127] - "(C6-C14)아릴(C1-C20)알킬" 이라는 용어는 대응하는-알킬아릴기를 나타낸다. 벤질 및 페닐기가 특히 언급될 것이다.

[0128] 본 발명에 따른 약제는, 유리하게는 오일, 크림, 무스, 리니먼트(liniment), 로션, 포마드, 액체, 젤, 밀크(milk), 분말 또는 스프레이 타입의, 국소 사용을 위한 형태가 될 수 있다.

[0129] 이 형태는 천연 하이드록시프로필셀룰로오스 겔로 또는 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스로부터 형성된 하전된(charged) 겔로 구성되는, 1-상(one-phase) 비히클(vehicle)을 포함할 수 있다. 크림, 친지성 상에 분산된 친수성 상을 포함하는, 2-상 비히클을 갖는 형태도 제조될 수 있다.

[0130] 유리하게는, 약제는 0.02 중량% 내지 2 중량%의 일반식 I의 트리아진 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적합한 부형제를 함유한다. 이러한 부형제는 이러한 활성 주성분과의 우수한 적합성(compatibility)을 보이는 화합물로부터 선택될 수 있다. 이들은, 예를 들어, 폴리스카라이드(크산탄 검, 로커스트 콩 검(locust bean gum), 펙틴 등) 또는 폴리펩티드와 같은, 천연 중합체 타입의 수용성 중합체, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 유도체, 또는 대안적으로 합성 중합체, 폴록사머, 카르보머, PVA 또는 PVP이다.

[0131] 마지막으로, 이러한 약제에, 공-용매(co-solvent) 타입의 다양한 부형제, 예를 들어 에탄올, 글리세롤, 벤질 알콜, 습윤제(humectant)(글리세롤), 확산 보조제(diffusion aid)(트랜스큐톨(transcutol), 요소), 또는 향균성 방부제(단독으로 또는 상호 조합물로서 취해진, 0.15%의 메틸, 부틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트)를 첨가하는 것은 당업자의 재량에 속한다.

[0132] 본 발명의 한 특정 실시형태에서, 트리아진 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 다른 활성 주성분과 조합된다. 이 활성 주성분은, 예를 들어, 항균제, 항진균제 또는 항바이러스제와 같은 형태가 될 수 있으며, 손상 및 감염 조직의 상처치유를, 동시에 또는 기저 감염(underlying infection)의 치료와 조합하여 가속화할 수 있다.

[0133] 이 활성 주성분은 또한 상피 성장 인자, 섬유아세포 성장 인자, 혈소판-유래 성장 인자, 등과 같은 상처치유 개선을 위한 다른 약제로 구성될 수 있다.

[0134] 본 발명은 또한 활성 주성분으로서, 치료적 유효량의 일반식 I의 트리아진 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 유리하게는 (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드를 적합한 비히클 내에 포함하는, 국소 사용을 위한, 상처치유 약제학적 조성물 및/또는 혈관생성 효과를 갖는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 비히클은 상기된 바와 같은 부형제일 수 있다. 유리하게는, 조성물은 0.02 중량% 내지 2 중량%의 트리아진 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 함유한다.

[0135] 유리하게는, 본 발명에 따른 조성물은, 유리하게는 포마드, 액체, 젤, 밀크, 분말, 스프레이, 오일, 크림, 무스, 리니먼트 또는 로션과 같은 타입의, 국소 사용을 위한 약제학적 형태이다.

[0136] 한 바람직한 실시형태에서, 본 발명에 따른 조성물은 앞서 논의된 바와 같은, 하나 이상의 다른 활성 주성분을 함유한다.

[0137] 이와 같이, 일반식 I의 트리아진 유도체 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 특히 (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드는, 외과적 절개부(incision), 열적 또는 화학적 화상(burn) 또는 방사선조사로 인한 화상, 찰상(abrasion), 열상(laceration), 절단(amputation), 허혈성 또는 욕창(decubitus) 궤양, 입의 병변 또는 궤양, 위 또는 장 또는 각막(corneal) 병변을 포함하는 어떤 타입의 상처 또는 병변(lesion), 및 특히 방사선요법 또는 화학요법으로 치료받은 약자 또는 중장년층, 또는 당뇨병환자에게 실시된 외과적 수술로 인한 어떤 타입의 상처 또는 병변(lesion)의 상처치유를 증진시킨다. 피부 순환이 부족한 환자의 경우에 관찰되는 모든 피부병(홍반 병변(erythematous lesion) 또는 혈관염(vascularitis)) 및 당뇨병환자의 경우에 관찰되는 모든 상처의 경우에도 마찬가지이다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 약제는, 예

를 들어 혈전-후 조직 괴사(post-thrombotic tissue necroses)의 치료에도 유리한 것으로 보인다.

[0138] 약제학적 제형의 적용 빈도는 상처의 성질 및 심각도, 그리고 또한 개인의 연령 및 체중의 함수로서 넓은 범위 (하루 1회 내지 수회) 내에서 변할 수 있다.

[0139] 본 발명에 따른 조성물의 이하 실시예는 비-제한적 설명으로서 주어진다.

실시예

[0140] 양은 중량에 기초하여 표현된다.

[0141] **제형 실시예 1:** 겔 100 g에 대한 단위 포물라(formula)

[0142] (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드: 2 g

[0143] NaOH 펠릿(pellet): 0.01 g

[0144] 하이드록시에틸셀룰로오스(Natrosol 250 HX): 2 g

[0145] 제1인산칼륨(monopotassium phosphate): 0.65 g

[0146] 정제수: 적량 100 g

[0147] **제형 실시예 2:** 에멀전 150 g에 대한 단위 포물라

[0148] (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드: 1 g

[0149] 33% 하이드로세린 포마드(H/L)(친지성 상에 분산된 친수성 상).(바셀린, 액체 파라핀, 트리글리세라이드, 폴리옥시에틸렌 에테르 및 세레신(ceresin)을 함유하는 Roc®의 지방질 부형제) : 98.80 g

[0150] 메틸 p-하이드록시벤조에이트: 0.2 g

[0151] 정제수: 적량 150 g

생물학적 결과

[0153] 당뇨병 래트(STZ)에, 미리정해진 래트 그룹의 등 상에서 손상의 유도 및 이들의 정량화를 측정한다.

[0154] 문신(tattoo) 염료로 칠해진 매트릭스를 사용하여, 래트를 마취시킨다. 근막층 근육(panniculus carnosus muscle)을 포함하는 깊이 1.5 x 1.5 cm 절개부를 등의 중앙에 만든다. 사이즈 마커를 수반한 손상을, 손상 시에 그리고 절개의 폐쇄 시점까지 매 3일마다 디지털 카메라를 사용하여 분석한다. 염 (+)-2-아미노-3,6-디하이드로-4-디메틸-아미노-6-메틸-1,3,5-트리아진 하이드로클로라이드를 다양한 농도로 국소 적용한 후에 그리고 치료 수일 후에 조사한다.