



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년02월18일
 (11) 등록번호 10-1233711
 (24) 등록일자 2013년02월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/165 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2006-7003725
 (22) 출원일자(국제) 2004년04월22일
 심사청구일자 2009년04월16일
 (85) 번역문제출일자 2006년02월23일
 (65) 공개번호 10-2006-0128825
 (43) 공개일자 2006년12월14일
 (86) 국제출원번호 PCT/IB2004/001574
 (87) 국제공개번호 WO 2005/018627
 국제공개일자 2005년03월03일
 (30) 우선권주장
 60/497,722 2003년08월25일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 W02003020273 A2*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
뉴론 파마슈티칼즈 에스. 피. 에이.
 이탈리아 아이-20091 밀란 브레소 비아 엘. 아리
 오스토 21
 (72) 발명자
살바티 파트리차
 이탈리아 아이-20020 아레세 비아 발레사 16/씨
베네로니 오리에타
 이탈리아 아이-20019 세티모 밀라네세 비아 스테
 펜손 25
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 신영신

(54) 발명의 명칭 **항염증제로서 유용한 알파-아미노아미드 유도체**

(57) 요약

소정의 α -아미노아미드 유도체를 항염증제로서 사용하는 방법. 본 발명의 항염증제는 실질적으로 부작용없이 염증상태를 감소시키거나 심지어는 중단시킬 수도 있다.

(72) 발명자

바르반티 엘레나

이탈리아 아이-20093 플로뇨 몬제세 비아 데이 플라타니 6

루제로 파리엘로

이탈리아 아이-21016 루이노 비아 텔라 비토리아 22

베나티 루카

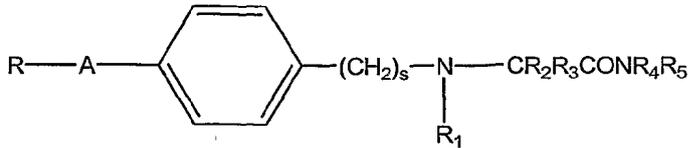
이탈리아 아이-20093 에스. 마우리시오 알 람브로 비아 델라레푸블리카 43

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 알파-아미노아미드 화합물 또는 그의 이성질체, 그의 혼합물, 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 또는 에스테르를 활성 약물로서 포함하는 염증성 질환 치료용 약제학적 조성물:

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

- A는 -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-S-, -CH₂-CH₂-S-, 또는 -(CH₂)_n-O-로부터 선택되고, 여기에서 n은 0 내지 5의 정수이고;
- s는 1 또는 2이고;
- R은 할로젠, 메톡시, 또는 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐고리이고;
- R₁은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이고;
- R₂ 및 R₃ 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 C₁-C₄ 알킬이거나; R₂ 및 R₃는 모두 메틸이고;
- R₄, R₅는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₄ 알킬이다.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 활성 약물은 매일 체중당 0.3 내지 100 mg/kg 범위의 용량으로 투여하는 약제학적 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 강직 척추염; 경관절염(cervical arthritis); 섬유근육통; 거트(gut); 소아 류마티스성 관절염; 요천골 관절염; 골관절염; 골다공증; 건선 관절염; 류마티스성 질환; 류마티스성 관절염; 습진; 건선; 피부염; 태양열 화상; 염증성 눈 질환; 포도막염; 결막염; 염증성 폐 질환; 천식; 기관지염; 궤양; 치은염; 크론병; 위축성 위염; 위염 베리알로포르페(gastritis varialoforme); 궤양성 직장염; 셀리악병; 국한회장염; 소화성 궤양; 홍골학작열감(pyresis); 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pylori*)로 인한 GI 경로의 염증; 내장염; 방광자극; 방광염; 중추 또는 말초 신경계의 염증성 신경 질환; 다발성 경화증; 염증성 신경염; 및 AIDS의 신경학적 합병증으로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 염증성 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항, 제3항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 하기 화합물로 구성된 그룹에서 선택된 화합물 또는 그의 이성질체, 그의 혼합물, 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 활성 약물로서 포함하는, 염증성 질환 치료용 약제학적 조성물:

2-(4-벤질옥시벤질아미노)-프로판아미드;

- 2-[4-(2-메톡시벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- 2-[4-(2-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드 ;
- (S)-(+)2-[4-(2-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- 2-[4-(2-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-2-메틸-프로판아미드;
- (S)-(+)2-[4-(3-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- 2-[4-(2-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-N-메틸-프로판아미드;
- 2-[4-(3-메톡시벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- 2-[4-(3-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- 2-[4-(3-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-2-메틸-프로판아미드;
- 2-[4-(3-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-N-메틸-프로판아미드;
- 2-[4-(4-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- 2-[4-(3-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-2-메틸-프로판아미드;
- 2-[4-(2-클로로벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- 2-[4-(3-클로로벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- 2-[4-(3-클로로벤질옥시)-페닐에틸아미노]-프로판아미드;
- 2-{4-[2-(3-플루오로페닐)-에틸옥시]벤질아미노}-프로판아미드;
- 2-{4-[2-(3-플루오로페닐)-에틸]벤질아미노}-프로판아미드;
- 2-[N-(4-벤질옥시벤질)-N-메틸아미노]-프로판아미드;
- 2-{4-[(3-클로로벤질옥시)-페닐에틸]-아미노}-프로판아미드;
- 2-[4-벤질티오벤질아미노]-프로판아미드;
- 2-[4-(2-플루오로벤질티오)-벤질아미노]-프로판아미드;
- 2-[4-(3-플루오로벤질티오)-벤질아미노]-프로판아미드;
- 2-[4-(3-페닐프로필옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- 2-[4-(4-페닐부틸옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- 2-[4-(5-페닐헵틸옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- 2-(4-벤질옥시벤질아미노)-3-메틸-N-메틸-부탄아미드.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 알파-아미노아미드 화합물은 (S)-(+)2-[4-(2-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드인 약제학적 조성물.

청구항 7

삭제

명세서

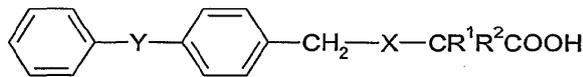
기술분야

본 발명은 항염증제로서 유용한 소듐 채널 차단제 화합물 그룹인 α -아미노아미드 유도체에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 항염증 치료제로서의 그 용도 및 그것을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0001]

배경 기술

- [0002] 염증은 염증 조직을 자극하는 주요 수입 뉴런(primary afferent neuron)의 흥분성의 심각한 변화를 생성시킨다. 이러한 변화로 인해 만성 염증 상태가 개시되고 유지된다. 연구 결과, 후근절(dorsal root ganglion, DRG) 뉴런의 소듐 채널의 번역 후 변형 또는 비정상적 발현이 조직 염증 후에 나타난다.
- [0003] 염증 및 염증 유도 조직의 손상은 여러가지 다양한 방법에서 일어나는 것으로 여겨진다. 일 예로, 염증 조직에서 소듐 채널은 실질적으로 상향 조절된다. 동물의 염증모델로서 사용되는 랫트의 뒷발의 발바닥 표면에서의 카라기난 주사는 부종, 고열, 및 통각과민을 유도한다. 비록 소듐 채널 차단제가 신경병성 통증의 완화에 효과가 있기는 하나, 모두 명백한 항염증 작용을 발휘하지는 않는다. 실제로, 두 가지의 소듐 채널 차단제, 즉 크로베네티틴(crobenetine) 및 멕셀레틴(mexeletine)은 카라기난에 의해 유도된 염증이 있는 관절의 부기(swelling) 및 경직에 영향을 주지 않고, 기계적 통각과민의 경향을 거스를 수 있었다. 따라서, 이러한 발견은 소듐 채널 차단제의 진통 활성이 반드시 항염증 특성과 관련된 것은 아니라는 것을 나타낸다.
- [0004] 그러나, 동시에 자극을 받아 아픈 통각의 전달에 연루되는 물질 P 및 칼시토닌-관련 펩티드(CGRP)와 같은 염증 매개체는 DRG 뉴런에서 이후의 염증을 증가시킨다. 물질 P는 신경성 염증의 유도에 있어서 중요한 역할을 하며, 혈관확장, 모세혈관 투과성의 증가, 및 프로스타글란딘 E₂의 분비와 같은 강력한 염증 유발 작용을 발휘하는 것으로 나타났다.
- [0005] 본 명세서에 참고로 통합되어 있는 PCT 출원 공개 W090/14334, W094/22808, W097/05102, W097/0511 및 W099/35215에는 중추신경계에 대해 활성이 있고 항진간제, 항파킨슨제, 신경보호제, 항우울제, 및 항경련성 수면제와 같은 치환된 벤질아미노프로피온아미드 화합물이 개시되어 있다(또한, Pevarello P. et al. (1998), "Synthesis and anticonvulsant activity of a new class of 2-[(aryllalkyl)amino]alkanamide derivatives", J. Med. Chemistry, 41; 579-590 참조). W099/35125 및 W099/35123은 중추신경계에 활성이 있고 진통제로서 유용한 치환된 벤질아미노프로판아미드 화합물을 개시하고 있다(또한, Veneroni O. et al. (2003) "Anti-allodynic effect on NW-1029, a novel Na⁺ channel blocker, in experimental animal models of inflammatory and neuropathic pain", Pain 102(1-2):17-25 참조).
- [0006] Leigh et al에게 허여된 US 3,549,690은 하기 일반식의 카르복실사 유도체를 기재하고 있으며, 이러한 화합물은 콜레스테롤의 농도 및/또는 트리글리세라이드의 농도를 낮추며 항염증 활성을 갖는다:

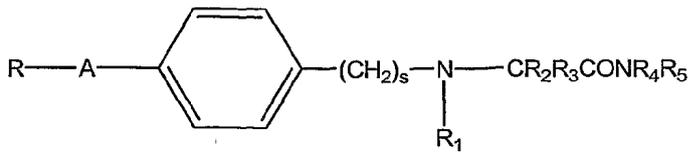


- [0007]
- [0008] Bountra et al.에게 허여된 US 6,548,507은 뉴런 아포토시스, 특히 감각 뉴런 아포토시스에 의해 매개되거나 악화되는 질병의 치료를 위해 소듐 채널 길항제를 사용하는 것에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

- [0009] **발명의 요약**
- [0010] 수많은 입수 가능한 항염증제가 존재함에도 불구하고, 그러한 항염증제의 사용은 심각한 부작용 및/또는 몇몇 염증 상태에서 높지 않은 활성에 의해 제한된다. 예를 들어, 위장관계에서의 부작용은 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs)인 인도메타신과 같은 전통적인 소정의 수준의 항염증 약물에 의해 통상적으로 유도된다. 유사하게, COX-2 억제제는 단지 부분적으로 염증성 질환을 감소시킨다. 따라서, 염증성 질환을 치료하는데 있어서 더 우수한 치료지수를 갖는 새로운 화합물을 개발해야할 필요성이 여전히 존재한다. 본 발명은 in vivo에서 소정의 α-아미노아미드 화합물을 이용함으로써 현존하는 치료법에 비해 더 우수한 요법으로 신체 장기 및 시스템의 다양한 염증성 질환을 치료하기 위한 신속하고 매우 효과적인 방법을 제공한다.
- [0011] 일 구현예에서, 본 발명은 하나 이상의 하기 화학식 I의 α-아미노아미드 화합물, 또는 그의 이성질체, 그의 혼합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 투여함으로써 치료가 필요한 환자에서 하나 이상의 염증성 질환을 치료하는 것을 포함한다:

화학식 I



- [0012]
- [0013] 상기 화학식 I에서,
- [0014] ■ A는 $-(CH_2)_n-X$ -기이고, 여기에서 n은 0 내지 5의 정수이고, X는 CH_2 , $-O-$, $-S-$, 또는 $-NH-$ 이고;
- [0015] ■ s는 1 또는 2이고;
- [0016] ■ R은 퓨릴, 티에닐, 또는 피리딜 고리; 또는 할로젠, 히드록시, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 또는 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐고리이고;
- [0017] ■ R_1 은 수소 또는 C_1-C_6 알킬 또는 C_3-C_7 시클로알킬이고;
- [0018] ■ R_2 및 R_3 는 각각 독립적으로 수소; 히드록시 또는 페닐로 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬; C_1-C_6 알킬, 할로젠, 히드록시, C_1-C_6 알콕시, 또는 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐이거나; R_2 및 R_3 는 그들이 결합된 탄소원자와 함께 C_3-C_6 시클로알킬 고리를 형성하며;
- [0019] ■ R_4 , R_5 는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 또는 C_3-C_7 시클로알킬이거나; R_4 및 R_5 는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 5-7 원자의 포화된 헤테로 시클릭 고리를 형성한다.
- [0020] 본 발명의 화합물의 일 구현예에서, n이 1인 경우, s는 1이고, X는 O이고, R_1 , R_2 , R_4 , 및 R_5 는 H 이며, R_3 는 CH_3 이고, R은 m-플루오로-치환 페닐 고리가 아니다.
- [0021] 본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 염은 예를 들어, 무기산(예: 질산, 염산, 브롬산, 황산, 및 인산 등) 또는 유기산(예: 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 락트산, 옥살산, 말론산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 및 살리실산 등)과의 산부가염을 포함한다.
- [0022] 화학식 I의 몇몇 화합물은 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있으며, 따라서 라세믹 혼합물로서 또는 개별적인 광학 이성질체(에난티오머)로서 존재할 수 있다. 따라서, 용어 화학식 I의 α -아미노아미드의 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 또한 그 범위 내에 모든 가능한 이성질체 및 그들의 혼합물, 그리고 임의의 약제학적으로 허용 가능한 대사체, 바이오전구체, 및/또는 프로드럭, 즉, 화학식 I의 α -아미노 화합물 중 하나와 다른 구조식을 갖지만 동물, 특히 인간에게 투여 시 in vivo에서 화학식 I를 갖는 화합물로 직접 또는 간접적으로 변환되는 화합물을 포함하는 것을 의미한다.
- [0023] 화학식 I의 바람직한 화합물은 A가 $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-CH_2-S-$, 및 $-(CH_2)_n-O-$ 로부터 선택되는 기이고; 여기에서 n은 1 내지 5의 정수이고;
- [0024] ■ s는 1 또는 2이고;
- [0025] ■ R은 할로젠, 트리플루오로메틸, 메톡시, 또는 티에닐 고리로부터 독립적으로 선택된 하나 또는 두 개의 치환기로 선택적으로 치환된 페닐고리이고;
- [0026] ■ R_1 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고;
- [0027] ■ R_2 및 R_3 중 하나는 수소이고 다른 하나는 히드록시로 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬, 또는 하나 이상의 할로젠 원자로 선택적으로 치환된 페닐이거나, R_2 및 R_3 는 둘다 메틸이거나, 그들이 결합된 원자와 함께 시클로프로필 또는 시클로펜틸 고리를 형성할 수 있으며;
- [0028] ■ R_4 , R_5 는 수소 또는 C_1-C_4 알킬이거나 그들이 결합된 질소 원자와 함께 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성하는 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함한다.

- [0029] 환자의 하나 이상의 염증성 질환을 치료하는데 효과적인 양으로 단독으로 또는 다른 화학식 I의 화합물과 함께 조합하여 사용될 수 있는 특정 화학식 I의 화합물로는 하기 화합물, 또는 그의 이성질체, 혼합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 등이 있으나 이에 한정되는 것은 아니다:
- [0030] 2-(4-벤질옥시벤질아미노)-프로판아미드;
- [0031] 2-[4-(2-메톡시벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- [0032] 2-[4-(2-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드 ;
- [0033] (S)-(+)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- [0034] 2-[4-(2-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-2-메틸-프로판아미드;
- [0035] (S)-(+)-2-[4-(3-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드, 메탄술포네이트;
- [0036] 2-[4-(2-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-N-메틸-프로판아미드;
- [0037] N-{2-[4-(2-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]}-프로피오닐-피롤리딘;
- [0038] 2-[4-(3-메톡시벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- [0039] 2-[4-(3-시아노벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- [0040] 2-[4-(3-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- [0041] (S)-(+)-2-[4-(3-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- [0042] 2-[4-(3-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-2-메틸-프로판아미드;
- [0043] 2-[4-(3-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-N-메틸-프로판아미드;
- [0044] N-{2-[4-(3-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]}-프로피오닐-피롤리딘;
- [0045] 2-[4-(4-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- [0046] 2-[4-(3-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-2-메틸-프로판아미드;
- [0047] 2-[4-(2-클로로벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- [0048] 2-[4-(3-클로로벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- [0049] 2-(4-벤질옥시벤질아미노)-3-히드록시-프로판아미드;
- [0050] 2-[4-(2-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-3-히드록시-프로판아미드;
- [0051] 2-[4-(3-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-3-히드록시-프로판아미드;
- [0052] 2-(4-벤질옥시벤질아미노)-3-히드록시-N-메틸-프로판아미드;
- [0053] 2-[4-(2-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-3-히드록시-N-메틸-프로판아미드;
- [0054] 2-[4-(3-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-3-히드록시-N-메틸-프로판아미드;
- [0055] 2-[4-(2-클로로벤질옥시)-벤질아미노]-3-히드록시-N-메틸-프로판아미드;
- [0056] 2-[4-(3-시아노벤질옥시)-벤질아미노]-3-히드록시-N-메틸-프로판아미드;
- [0057] 2-[4-(3-시아노벤질옥시)-벤질아미노]-2-메틸-3-히드록시-N-메틸-프로판아미드;
- [0058] 2-[4-(3-클로로벤질옥시)-페닐에틸아미노]-프로판아미드;
- [0059] 2-{4-[2-(3-플루오로페닐)-에틸옥시]벤질아미노}-프로판아미드;
- [0060] 2-{4-[2-(3-플루오로페닐)-에틸]벤질아미노}-프로판아미드;
- [0061] 2-[N-(4-벤질옥시벤질)-N-메틸아미노]-프로판아미드;
- [0062] 2-{4-[(3-클로로벤질옥시)-페닐에틸]-아미노}-프로판아미드;

- [0063] 2-[4-벤질티오벤질아미노]-프로판아미드;
- [0064] 2-[4-(2-플루오로벤질티오)-벤질아미노]-프로판아미드;
- [0065] 2-[4-(3-플루오로벤질티오)-벤질아미노]-프로판아미드;
- [0066] 2-[4-(3-페닐프로필옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- [0067] 2-[4-(4-페닐부틸옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- [0068] 2-[4-(5-페닐펜틸옥시)-벤질아미노]-프로판아미드;
- [0069] 2-(4-벤질옥시벤질아미노)-3-페닐-N-메틸-프로판아미드;
- [0070] 2-(4-벤질옥시벤질아미노)-3-메틸-N-메틸-부탄아미드;
- [0071] 2-(4-벤질옥시벤질아미노)-2-페닐-아세트아미드;
- [0072] 2-[4-(2-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-2-페닐-아세트아미드;
- [0073] 2-[4-(3-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-2-페닐-아세트아미드;
- [0074] 2-[4-(2-플루오로벤질옥시)-벤질-N-메틸아미노]-2-페닐-아세트아미드;
- [0075] 2-[4-(3-플루오로벤질옥시)-벤질-N-메틸아미노]-2-페닐-아세트아미드;
- [0076] 2-[4-(3-클로로벤질옥시)-벤질아미노]-2-페닐-아세트아미드;
- [0077] 2-[4-(2-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-2-(2-플루오로페닐)-아세트아미드;
- [0078] 2-[4-(2-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-2-(3-플루오로페닐)-아세트아미드;
- [0079] 2-[4-(3-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-2-(2-플루오로페닐)-아세트아미드;
- [0080] 2-[4-(3-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-2-(3-플루오로페닐)-아세트아미드;
- [0081] 2-[4-(3-클로로벤질옥시)-벤질아미노]-2-(3-플루오로페닐)-아세트아미드;
- [0082] 2-(4-(2-티에닐옥시)-벤질아미노)-프로판아미드.
- [0083] 단독으로 또는 다른 화학식 I의 화합물과 조합하여 사용할 수 있는 바람직한 화학식 I의 화합물은 (S)-(+)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염이다.
- [0084] 일 구현예에서, 치료받는 환자는 하나 이상의 염증성 질환의 증상을 완화, 예방, 또는 저해하는 것이 필요한 인간을 포함한 포유류이다.
- [0085] 구체적으로, 상기 치료가 필요한 포유류에게 상기 정의한 바와 같은 화학식 I의 α -아미노아미드를 매일 체중당 약 0.3 내지 약 100 mg/kg 범위의 투여량으로 투여한다. 본 명세서에 사용된 "치료"는
- [0086] (a) 질병/질환의 경향이 있는 개체에서 질병 또는 질환이 일어나는 것을 예방하거나,
- [0087] (b) 질병/질환, 또는 상태의 억제, 즉 그것의 발병을 억제하거나,
- [0088] (c) 질병/질환, 또는 상태의 완화, 즉 질병/질환 또는 상태의 경감을 유도하기 위한, 포유류, 특히 인간에게 적용하는 임의의 치료를 포함한다.
- [0089] 따라서, 인간을 포함한 포유류의 염증상태는 억제, 완화, 및 예방될 수 있다. 하나 이상의 화학식 I의 α -아미노아미드 화합물을 투여함으로써 치료될 수 있는 포유류에서의 염증 상태의 예는 강직 척추염, 경관절염 (cervical arthritis), 섬유근육통, 창자(gut), 소아 류마티스성 관절염, 요천골 관절염, 골관절염과 같은 과 같은 관절염 상태; 골다공증; 건선 관절염, 류마티스성 질환, 류마티스성 관절염, 습진, 건선, 피부염, 태양열 화상과 같은 염증성 질환; 포도막염 및 결막염과 같은 염증성 눈 질환; 천식 및 기관지염과 같은 염증성 폐 질환; 궤양, 치은염, 크론병, 위축성 위염, 위염 베리알로포르페(gastritis varialoforme), 궤양성 직장염, 셀리악병, 국한회장염, 소화성 궤양, 홍골학작열감(pyresis), 헬리코박터 파이로리(*Helicobacter pyoroli*)로 인한 GI 경로의 다른 염증과 같은 위장관계 질환; 방광자극 및 방광염과 같은 내장염; 중추 또는 말초 신경계의 염증성 신경 질환; 다발성 경화증; 염증성 신경염; 및 AIDS의 신경학적 합병증, 자가면역질환과 관련된 염증; 수

술, 감염, 대사 질환, 및 종양에 의해 발생하는 외상을 포함한 외상을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0090] 또 다른 측면에서, 본 발명은 당해 기술분야에 공지되어 있는 종래의 방법에 의해, 예를 들어 활성성분을 약제학적으로 허용 가능한, 치료학적으로 불활성인 유기 및/또는 무기 담체 또는 부형제 물질과 함께 혼합함으로써, 제조될 수 있는 항염증 활성을 갖는 약제학적으로 적합한 조성물의 활성성분으로서 투여되는 화학식 I의 α -아미노아미드를 포함한다.

[0091] **발명의 상세한 설명**

[0092] 환자의 하나 이상의 염증성 질환을 치료하기 위해 사용되는 화학식 I의 바람직한 화합물은 (S)-(+)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드이다. 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 상기 인용된 국제출원에 기재된 잘 알려진 방법에 의해 획득될 수 있다.

[0093] 복합 요법(즉, "병용요법")은 치료제의 복합적인 작용으로부터 유익한 효과를 제공하기 위한 특정 치료의 일부로서, 본 발명의 화학식 I의 α -아미노아미드 및 하나 이상의 제 2 약물의 투여를 포함한다. 그러한 복합 요법의 이점은 종래의 항염증제(즉, 본 발명의 치료제 이외의 항염증제)의 투여량을 감소시켜, 그러한 종래의 항염증제의 부작용의 감소시키는 것을 포함한다. 복합요법의 이점은 치료제의 조합으로부터 유발되는 약물동태학적 또는 약물동역학적 복합작용을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 치료제의 복합투여는 전형적으로는 정해진 기간동안(대개는, 선택되는 조합에 따라 수분, 수시간, 수일, 또는 수주) 수행한다. "복합요법"은 우연히 임의로 본 발명이 의도하는 조합을 유발하는 별개의 단일 요법의 일부로서 이러한 치료제를 하나 이상 투여하는 것을 포괄할 수도 있으나, 일반적으로는 그렇지 않다. "복합요법"은 이러한 치료제들, 또는 두 개 이상의 치료제들을 실질적으로 동시에 투여하는 것뿐만 아니라 이러한 치료제들을 순차적인 방법으로 투여하는 것, 즉 각각의 치료제를 서로 다른 시간에 투여하는 것을 포괄하기 위한 것이다. 실질적으로 동시에 투여하는 것은 예를 들어, 개체에게 고정된 비율의 각각의 치료제를 함유하는 단일 캡슐 또는 각각 치료제를 포함하는 단일 캡슐 여러 개를 투여함으로써 이루어질 수 있다. 각각의 치료제의 순차적인 투여 또는 실질적인 동시투여는 경구, 정맥내 경로, 근육내 경로, 및 점막 조직을 통한 직접적인 흡수를 포함하지만 이에 한정되지 않는 적절한 경로에 의해 이루어질 수 있다. 치료제는 동일한 경로 또는 서로 다른 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 선택된 조합의 제 1 치료제는 정맥주사에 의해 투여될 수 있으며, 반면에 그 조합의 다른 치료제는 경구로 투여될 수 있다.

[0094] 또 다른 방법으로는, 예를 들어, 모든 치료제가 경구로 투여되거나 모든 치료제가 정맥 주사로 투여될 수 있다. 치료제가 투여되는 순서가 중요하지는 않다. "복합요법"은 또한 상기한 바와 같은 치료제를 다른 생물학적 활성성분 및 비약물 요법(예: 수술 또는 방사선 요법)과 더욱 조합하여 투여하는 것을 포괄할 수 있다. 복합요법이 비약물 치료를 더욱 포함하는 경우에, 치료제 및 비약물 요법의 복합작용으로 인한 유익한 효과가 달성되는 한 비약물 요법은 임의의 적절한 시간에 수행될 수 있다. 예를 들어, 적절한 경우에, 유익한 효과는 비약물 요법이 수일동안 또는 수주동안 치료제의 투여로부터 임시로 제거하는 경우에도 달성될 수 있다.

[0095] 본 발명의 α -아미노아미드 조성물은 다양한 제형으로, 예를 들어 경구로(예: 정제, 트로키, 캡슐, 당의정 또는 필름코팅정, 액제, 유제 또는 현탁제의 형태); 직장외(좌제); 주사로(예: 근육내 또는 정맥내 주사 또는 주입); 및 경피(예: 패치, 연고, 유제, 로션, 액제, 겔, 크림, 및 경비 스프레이의 형태)로 투여될 수 있다.

[0096] 그러한 조성물을 제조하는데 유용한 적절한 약제학적으로 허용 가능한, 치료학적으로 불활성인 유기 및/또는 무기 담체 또는 부형제 물질로는 예를 들어 물, 젤라틴, 아라비아 검, 락토오스, 전분, 셀룰로오스, 스테아린산 마그네슘, 탈크, 식물유, 폴리알킬렌글리콜 등이 있다. 화학식 I의 α -아미노아미드 조성물은 멸균될 수 있으며, 예를 들어 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제(예: 파라핀 오일), 삼투압을 맞추기 위한 염인 만나이드 모노올레이트, 완충제 등과 같은 당업자에게 잘 알려져 있는 추가적인 구성성분을 함유할 수 있다.

[0097] 부가적으로, 고체 경구 형태는 활성성분과 함께 희석제(예: 락토오스, 텍스트로오스, 사카로오스, 셀룰로오스, 옥수수 전분 또는 감자 전분), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산, 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트, 및/또는 폴리에틸렌글리콜), 결합제(예: 전분, 아라비아검, 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 또는 폴리비닐피롤리돈), 붕해제(예: 전분, 알긴산, 알기네이트 또는 소듐 전분 글리콜레이트), 발포제, 색소, 감미제, 습윤제(예: 레시틴, 폴리소르베이트, 라우릴술페이트); 및 약제학적 제제에 사용되는 일반적으로 비독성 및 약리학적으로 불활성인 성분을 함유할 수 있다. 약제학적 제제는 임의의 공지된 방법, 예를 들어 혼합, 과립화, 타정, 당 코팅, 또는 필름 코팅에 의해 제조될 수 있다.

[0098] 경구 제제는 종래의 방법으로 제조될 수 있는 서방성 제제, 예를 들어 정제 또는 과립에 장용성 코팅을 적용함

으로써 제조될 수 있는 서방성 제제를 포함한다.

- [0099] 경구 투여용 액체 분산제는 예를 들어, 시럽, 유제, 및 현탁제일 수 있다. 시럽은 담체로서 예를 들어, 사카로오스, 또는 사카로오스와 글리세린 및/또는 만니톨 및/또는 솔비톨을 더 함유할 수 있다.
- [0100] 현탁제 및 유제는 담체로서 예를 들어, 천연 검, 아가, 소듐 알기네이트, 펙틴, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 또는 폴리비닐알콜을 함유할 수 있다. 근육주사용 현탁제 또는 액제는 활성성분과 함께 약제학적으로 허용 가능한 담체(예: 멸균수, 올리브유, 에틸 올레이트, 예를 들어 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜) 및 필요하다면 적절한 양의 리도케인 염산을 함유할 수 있다. 정맥내 주사용 또는 주입용 액제는 담체(예: 멸균수)를 함유할 수 있으며, 바람직하게는 멸균, 수성, 또는 등장성 식염수의 형태일 수 있다.
- [0101] 좌제는 활성성분과 함께 약제학적으로 적절한 담체(예: 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 지방산 에스테르 계면활성제, 또는 레시틴)를 함유할 수 있다.
- [0102] 화학식 I의 α -아미노아미드를 포함하는 조성물은 일반적으로 예를 들어, 단위 제형당 활성성분 21 내지 7000 mg을 함유하는 단위 제형의 형태이다. 적절한 치료는 하루에 1 또는 2 또는 3 회이며, 이는 클리어런스 속도에 따라 달라진다. 따라서, 필요한 투여량이 단일 투여량 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할된 투여량(예: 하루에 2 내지 4회 또는 그 이상)으로서 존재할 수 있다.
- [0103] 화학식 I의 α -아미노아미드를 포함하는 약제학적 조성물은 투여단위, 예를 들어 캡슐, 정제, 산제 주사, 티스푼, 좌제 등과 같은 투여단위당 약 21 내지 7000 mg의 활성성분을 함유할 수 있다.
- [0104] 투여되어야 할 최적의 치료학적으로 효과적인 투여량은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있으며, 기본적으로 제제의 강도, 투여방법, 및 치료되는 염증상태 또는 질환의 중증도에 따라 달라질 것이다. 또한, 치료되는 구체적인 개인과 관련된 인자인 개체의 나이, 체중, 식이, 및 투여시간 등은 적절한 치료학적으로 효과적인 수준으로 투여량을 조정할 필요가 있다.
- [0105] 상기 정의된 본 발명의 용도 및 방법으로 인한 장점은 많으며, 근본적으로 모든 종류의 염증 질환을 예방하고 치료할 가능성을 포함한다.
- [0106] 놀랍게도, 본 명세서에 나타낸 화학식 I의 α -아미노아미드의 사용은 전통적인 항염증제, 예를 들어 인도메타신과 같은 NSAIDs, 및 부분적으로 부작용을 감소시킨 COX-2 억제제에 의해 통상적으로 유도되는 위장관 수준의 관련된 부작용을 나타내지 않는다.

실시예

[0107] 하기 실시예는 본 발명의 바람직한 구현예를 충분히 설명하기 위한 것이다. 이러한 실시예는 청구항에 의해 정해지는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0108] **실시예 1. 발 부종 카라기난-유도 염증**

[0109] 화학식 I의 α -아미노 화합물의 항염증 활성은 카라기난 주사에 의해 유도되는 염종의 랫트 모델에서 입증된 효과를 갖는다. 본 명세서에 개시된 α -아미노 화합물은 카라기난 주사 후의 발 부종 형성의 억제 및 in vitro 물질 P(SP) 분비의 억제에 활성이 있는 것으로 밝혀졌으며, 따라서 일반적으로 항염증제로서 유용한 것으로 여겨진다.

[0110] (S)-(+)-2-[4-(2-플루오로벤질옥시)-벤질아미노]-프로판아미드("화합물 A")의 강력한 항염증 효과를 카라기난을 발바닥에 주사함으로써 유도되는 염증성 급성 통증의 모델에서 조사하였다. 카라기난의 발바닥 주사는 발의 부피의 시간 의존적인 증가를 유발한다.

[0111] **방법:**

[0112] 175-200 g의 웅성 Wistar 랫트를 사용하였다. 왼쪽 뒷발에 카라기난 100 μ l(식염수 중에 2% w/v)를 주사하였다. 화합물 A(30 mg/kg), 인도메타신(5 mg/kg), 또는 대조군 담체(예: 증류수)를 카라기난 주사 1 시간 전에 경구투여하였다. 카라기난 주사 전(기저선), 및 주사 후 1, 2, 3, 4, 및 5 시간 후에 발 부피를 플레티스모미터(plethysmometer)(Ugo Basile)로 측정하였다.

[0113] **결과**

[0114] 대조군에서, 카라기난 주사는 같은 쪽 뒷발 부피의 시간에 따른 증가를 나타내, 카라기난 주사 후 5시간 만에

1.02 mL의 부피의 증가를 나타내었다. 화합물 A(30 mg/kg)은 조사한 모든 시점에서 발 부종 형성을 억제하였다. 명백하게, 억제는 카라기난을 주사한지 4시간 후에 최대였으며, 대조군 담체에 비해 부종의 40%가 감소하였다. 유사하게, 인도메타신(5 mg/kg)은 동일한 시점에서 발의 부종 형성을 억제하여 약 50%의 억제를 나타낼 수 있었다. 데이터를 표 1에 나타내었다.

표 1

카라기난에 의해 유도된 발 부종(ml)의 부피에 대한 화합물 A (30 mg/kg po) 및 인도메타신(5 mg/kg po)의 효과

	60'	120'	180'	240'	300'
대조군 담체	0.35 ± 0.03	0.54 ± 0.04	0.72 ± 0.03	0.92 ± 0.03	1.02 ± 0.04
화합물 A 30 mg/Kg	0.19 ± 0.03	0.32*±0.03	0.44*** ± 0.03	0.56*** ± 0.04	0.70*** ± 0.05
인도메타신 5 mg/Kg	0.29 ± 0.04	0.31*±0.04	0.38*** ± 0.05	0.45*** ± 0.05	0.57*** ± 0.07

[0115]

[0116]

13/15 랫트에 대한 데이터를 평균 $\Delta ml \pm s.e.$ 로서 나타내었으며, 치료 전 측정된 기저선 발 부피에 대한 카라기난 주사 후의 서로 다른 시점에서의 발 부종의 부피의 차이를 나타낸다. 데이터를 양방향 분산 분석법(two-way analysis of variance)에 의해 평가한 다음, Bonferroni 테스트를 수행하였다. *p<0.05; ***p<0.001 vs. 담체

[0117]

실시예 2. 랫트 척수 시냅톰으로부터의 물질 P(SP) 분비의 결정

[0118]

방법

[0119]

웅성 성인 Sprague-Dawley 랫트를 사용하였다. 참수한 후, 척수를 분리하여 0.32 M, pH 7.4의 수크로오스 버퍼 중에 균질화 하였다. 샘플을 12000 g에서 20 분동안 원심분리하고 시냅톰 분획을 생리학적 버퍼 중에 재현탁 시켰다. 척수에 존재하는 시냅톰으로부터의 SP 분비를 KCl(35 mL)에 의해 유도하고 RIA 방법(Lee CM. et al. (1980) "The development and application of a novel N-terminal deirected substance P antiserum", Life Science 27(7): 535-543)에 의해 측정하였다.

[0120]

결과

[0121]

In vitro에서, 화합물 A는 0.1 내지 30 μM 의 범위의 농도-관련 방식으로 척수에 존재하는 시냅톰으로부터 유발된 SP 분비를 감소시키는데 있어서 매우 강력하였다. SP는 염증의 매개체인 시토킨이라고 불리는 물질들 중의 하나이다. SP는 병독(noxa)의 호스트의 조직 또는 세포간의 상호작용 후에 염증성 손상 및 염증 증상을 유발하는 이벤트의 체인에서 주된 고리이다. SP의 분비를 억제하는 능력은 염증 관련 손상 및 증상을 감소시키는데 있어서 중요한 단계이다.

[0122]

등가물

[0123]

당업자는 단지 통상적인 실험을 이용하여, 본 명세서에 기재된 특정 방법에 대한 무수한 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 그러한 등가물은 본 발명의 범위 내에 해당하는 것으로 여겨지며 하기 청구항에 의해 포괄된다. 본 발명의 다양한 치환기, 변화, 및 변경이 청구항에 의해 정해진 본 발명의 요지 및 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 α -아미노아미드 화합물에 대한 특정 치환기 또는 특정 투여 제제에 대한 선택은 본 명세서에 기재된 구현예에 대한 지식을 갖고 있는 당해 기술분야에서 통상의 지식

을 가진 자에게 통상적인 것으로 여겨진다. 다른 측면, 장점, 및 변경이 본 발명의 범위 내에 있다. 본 출원에 전체에 인용된 모든 참고문헌, 등록 특허, 및 공개된 특허출원의 내용은 본 명세서에 참고로 통합된다. 그러한 특허, 출원, 및 다른 문헌의 적절한 구성성분 및 방법, 본 발명 및 그 구현예를 위해 선택될 수 있다.