(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0065508
(43) 공개일자 2009년06월22일

(51) Int. Cl.
A61K 31/4965 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61P 15/02 (2006.01) *A61K 33/14* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7004814
(22) 출원일자 2009년03월06일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2009년03월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/077880
국제출원일자 2007년09월07일
(87) 국제공개번호 WO 2008/031028
국제공개일자 2008년03월13일
(30) 우선권주장
60/842,669 2006년09월07일 미국(US)
60/845,171 2006년09월18일 미국(US)

(71) 출원인
패리온 사이언스 인코퍼레이티드
미국 27713 노스 캐롤라이나 듀햄 스위트 260 머리디언 파크웨이 2525
(72) 발명자
존슨. 마이클 알
미국 27517 노스 캐롤라이나 채펄 힐 비켓 53524
바우처 리차드 씨.
미국 27517 노스 캐롤라이나 체플힐, 핀허스트 드라이브 1124
허쉬, 앤드류 제이.
미국 27707 노스 캐롤라이나 듀햄 월링포드 플레이스 4108
(74) 대리인
특허법인 엘엔케이

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 나트륨 채널 차단제와 삼투질 처리에 의한 점막 수화와 점막 세척 촉진 방법

(57) 요 약

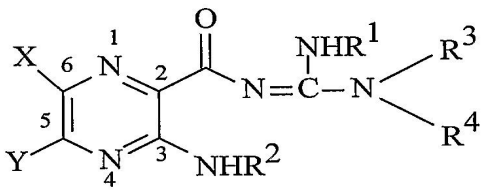
본 발명은 유효량의 나트륨 채널 차단제와 삼투질을 점막섬모 세척과 점막 수화 증가를 필요로 하는 대상에게 투여하여 점막섬모 세척과 점막 수화 증가에 의해 개선된 질병 치료 방법과 조성물에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

유효량의 삼투질과 하기 화학식 I으로 나타내는 나트륨 채널 차단제(이의 모든 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체 및 라세미 혼합물 포함), 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 점막섬모 세척과 점막 수화 증가를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 점막섬모 세척과 점막 수화 증가에 의해 개선된 질병 치료 방법.

화학식 I

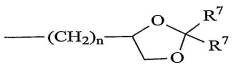


상기 식에서,

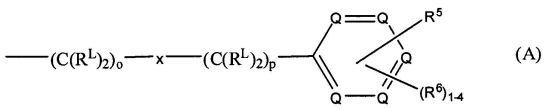
X는 수소, 할로겐, 트리플루오로메틸, 저급 알킬, 비치환 또는 치환된 페닐, 저급 알킬-티오, 페닐-저급 알킬-티오, 저급 알킬-설포닐, 또는 페닐-저급 알킬-설포닐이고;

Y는 수소, 하이드록실, 머캅토, 저급 알콕시, 저급 알킬-티오, 할로겐, 저급 알킬, 비치환 또는 치환된 단핵성 아릴, 또는 $-N(R^2)_2$이고;

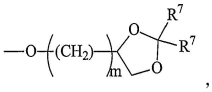
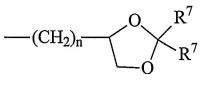
R^1은 수소 또는 저급 알킬이고;

각 R^2는 독립적으로 $-R^7$, $-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-Z_g-R^7$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$ 또는  이고;

R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, 화학식 (A)으로 표시되는 기, 저급 알킬, 히드록시 저급 알킬, 페닐, 페닐-저급 알킬, (할로페닐)-저급 알킬, 저급-(알킬페닐알킬), 저급 (알콕시페닐)-저급 알킬, 나프틸-저급 알킬, 또는 피리딜-저급 알킬이고, 단, R^3 및 R^4 중의 적어도 하나는 하기 화학식 (A)로 나타내는 기이고;



(A)

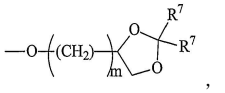
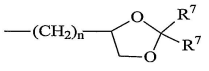
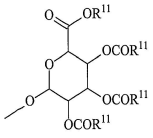
각 R^L은 독립적으로 $-R^7$, $-(CH_2)_n-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$, $-OSO_3H$, -O-글루쿠로나이드, -O-글루코즈,  , 또는  이고;

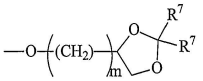
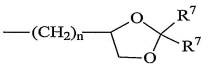
각 o는 독립적으로 0 내지 10의 정수이고;

각 p는 독립적으로 0 내지 10의 정수이고;

단, 각 인접 사슬에서의 o와 p의 합은 1 내지 10이고;

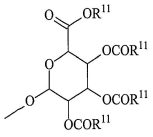
각 x는 독립적으로 O, NR^{10}, C(=O), CHOH, $C(=N-R^{10})$, $CHNR^7R^{10}$이거나, 또는 단일 결합을 나타내고;

각 R^5은 독립적으로 $-(CH_2)_m-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CH_2OR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$, $-OSO_3H$, -O-글루쿠로나이드, -O-글루코즈,  ,  또는  이고;

각 R^6은 독립적으로 $-R^7$, $-OR^{11}$, $-N(R^7)_2$, $-(CH_2)_m-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CH_2OR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$, $-OSO_3H$, -O-글루쿠로나이드, -O-글루코즈,  또는  이고;

여기에서, 두 R^6은 $-OR^{11}$이고, 페닐 고리에서 서로 인접하여 위치하면, 두 R^6의 알킬 부분이 서로 결합하여 메틸렌디옥시기를 형성하고;

각 R^7은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고;

각 R^8은 독립적으로 수소, 저급 알킬, $-C(=O)-R^{11}$, 글루쿠로나이드, 2-테트라하이드로피라닐, 또는  이고;

각 R^9는 독립적으로 $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2CH_3$, 또는 $-C(=O)R^7$이고;

각 R^{10}은 독립적으로 -H, $-SO_2CH_3$, $-CO_2R^7$, $-C(=O)NR^7R^9$, $-C(=O)R^7$ 또는 $-(CH_2)_m-(CHOH)_n-CH_2OH$이고;

각 Z는 독립적으로 CHOH, C(=O), $CHNR^7R^{10}$, $C=NR^{10}$ 또는 NR^{10}이고;

각 R^{11}는 독립적으로 저급 알킬이고;

각 g는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고;

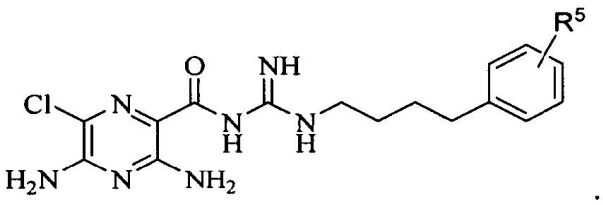
각 m는 독립적으로 1 내지 7의 정수이고;

각 n은 독립적으로 0 내지 7의 정수이고;

각 Q는 독립적으로 C-R^5, C-R^6, 또는 질소 원자이다 (여기서 고리에 최대 세 개의 Q는 질소 원자이고, 적어도 하나의 Q는 C-R^5이다).

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 화학식 I의 나트륨 채널 차단제는 하기 화합물인 방법.



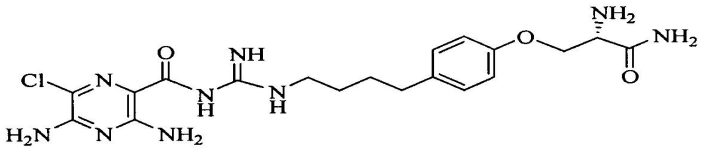
.

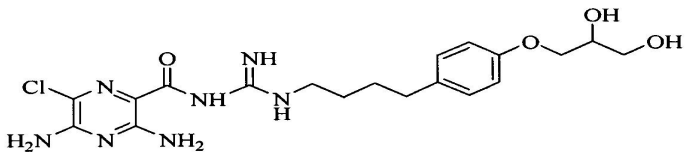
청구항 3

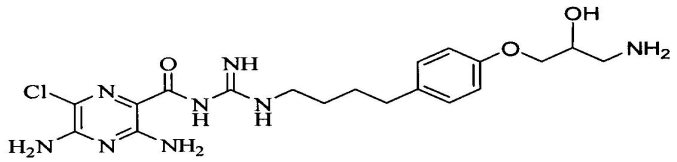
제 1항에 있어서, R^5은 -O-(CH_2)m$(CHOR^8)(CHOR^8)_n$-CH_2OR^8, -O-$(CH_2)_m$- C(=O)NR^7R^{10}, -O-$(CH_2)_m$-$(Z)_g$-R^7, 또는 -O-(CH_2)H-NR^{10}-$CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n$-CH_2OR^8인 방법.

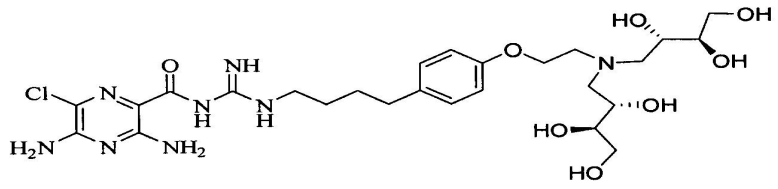
청구항 4

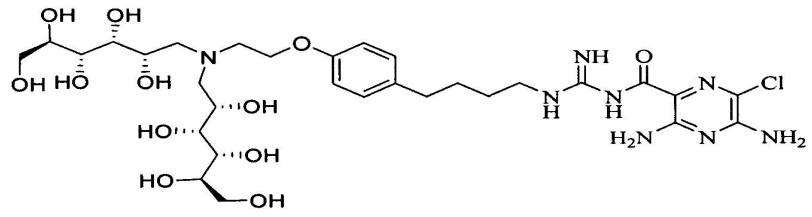
제 1항에 있어서, 상기 화학식 I의 나트륨 채널 차단제는 하기 화합물인 방법.

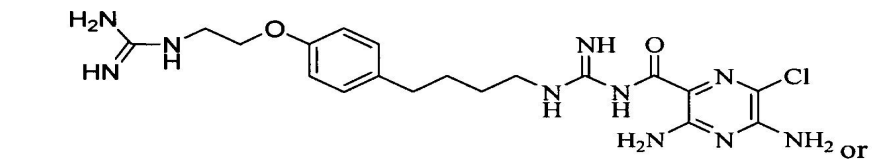


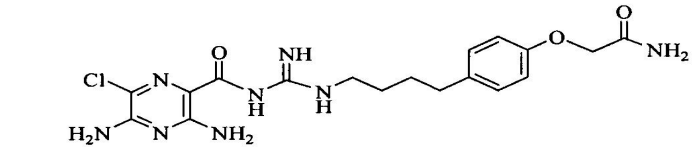












청구항 5

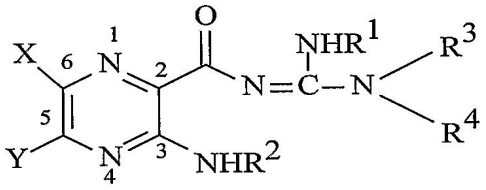
제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질병은 만성 기관지염, 기관지확장증, 낭포성 섬유증, 부비강염, 질 건조, 안구 건조, 쇼그렌(Sjogrens)병, 말초성 장 폐색 증후군, 건조 피부, 식도염, 건조 구강(구내건조증), 코의 탈수, 천식, 원발성 섬모운동 이상증, 중이염, 만성 폐색성 폐질환, 기종, 폐렴, 게실염,

비부비동염 및 공기 감염을 포함하는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 질환인 방법.

청구항 6

점막섬모 세척과 점막 수화 증가를 필요로 하는 대상에게 유효량의 삼투질과 하기 화학식 I으로 나타내는 나트륨 채널 차단제(이의 모든 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체 및 라세미 혼합물 포함), 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 객담 유도법.

화학식 I

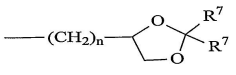


상기 식에서,

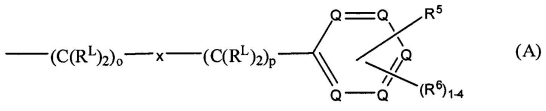
X는 수소, 할로겐, 트리플루오로메틸, 저급 알킬, 비치환 또는 치환된 페닐, 저급 알킬-티오, 페닐-저급 알킬-티오, 저급 알킬-설포닐, 또는 페닐-저급 알킬-설포닐이고;

Y는 수소, 하이드록실, 머캅토, 저급 알콕시, 저급 알킬-티오, 할로겐, 저급 알킬, 비치환 또는 치환된 단핵성 아릴, 또는 $-N(R^2)_2$이고;

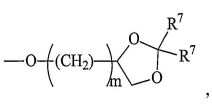
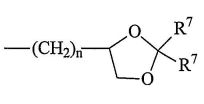
R^1은 수소 또는 저급 알킬이고;

각 R^2는 독립적으로 $-R^7$, $-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-Z_g-R^7$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$ 또는  이고;

R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, 화학식 (A)으로 표시되는 기, 저급 알킬, 히드록시 저급 알킬, 페닐, 페닐-저급 알킬, (할로페닐)-저급 알킬, 저급-(알킬페닐알킬), 저급 (알콕시페닐)-저급 알킬, 나프틸-저급 알킬, 또는 피리딜-저급 알킬이고, 단, R^3 및 R^4 중의 적어도 하나는 하기 화학식 (A)로 나타내는 기이고;



(A)

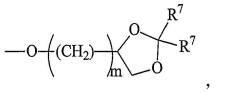
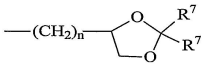
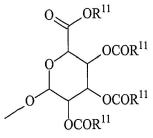
각 R^L은 독립적으로 $-R^7$, $-(CH_2)_n-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$, $-OSO_3H$, -O-글루쿠로나이드, -O-글루코즈,  , 또는  이고;

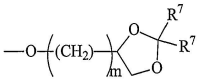
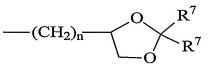
각 o는 독립적으로 0 내지 10의 정수이고;

각 p는 독립적으로 0 내지 10의 정수이고;

단, 각 인접 사슬에서의 o와 p의 합은 1 내지 10이고;

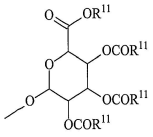
각 x는 독립적으로 O, NR^{10}, C(=O), CHOH, $C(=N-R^{10})$, $CHNR^7R^{10}$이거나, 또는 단일 결합을 나타내고;

각 R^5은 독립적으로 $-(CH_2)_m-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CH_2OR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$, $-OSO_3H$, -O-글루쿠로나이드, -O-글루코즈,  ,  또는  이고;

각 R^6은 독립적으로 $-R^7$, $-OR^{11}$, $-N(R^7)_2$, $-(CH_2)_m-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CH_2OR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$, $-OSO_3H$, -O-글루쿠로나이드, -O-글루코즈,  또는  이고;

여기에서, 두 R^6은 $-OR^{11}$이고, 페닐 고리에서 서로 인접하여 위치하면, 두 R^6의 알킬 부분이 서로 결합하여 메틸렌디옥시기를 형성하고;

각 R^7은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고;

각 R^8은 독립적으로 수소, 저급 알킬, $-C(=O)-R^{11}$, 글루쿠로나이드, 2-테트라하이드로피라닐, 또는  이고;

각 R^9는 독립적으로 $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2CH_3$, 또는 $-C(=O)R^7$이고;

각 R^{10}은 독립적으로 -H, $-SO_2CH_3$, $-CO_2R^7$, $-C(=O)NR^7R^9$, $-C(=O)R^7$ 또는 $-(CH_2)_m-(CHOH)_n-CH_2OH$이고;

각 Z는 독립적으로 CHOH, C(=O), $CHNR^7R^{10}$, $C=NR^{10}$ 또는 NR^{10}이고;

각 R^{11}는 독립적으로 저급 알킬이고;

각 g는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고;

각 m는 독립적으로 1 내지 7의 정수이고;

각 n은 독립적으로 0 내지 7의 정수이고;

각 Q는 독립적으로 C-R^5, C-R^6, 또는 질소 원자이다 (여기서 고리에 최대 세 개의 Q는 질소 원자이고, 적어도 하나의 Q는 C-R^5이다).

청구항 7

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 나트륨 채널 차단제는 삼투질보다 먼저 투여되는 방법.

청구항 8

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 나트륨 채널 차단제는 삼투질과 동시에 투여되는 방법.

청구항 9

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 나트륨 채널 차단제는 삼투질보다 늦게 투여되는 방법.

청구항 10

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 삼투질은 고장성 식염수인 방법.

청구항 11

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 삼투질은 만니톨인 방법.

청구항 12

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 삼투질은 호흡가능한 크기의 마이크론 입자로서 전달되는 염화 나트륨인 방법.

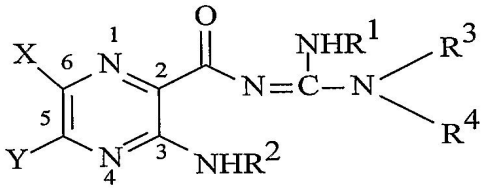
청구항 13

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량의 삼투질과 나트륨 채널 차단제는 비강 또는 폐도에 제제를 전달할 수 있는 장치를 이용한 분무화에 의해 투여되고, 상기 에어로졸은 호흡가능한 크기인 방법.

청구항 14

(a) 화학식 I으로 나타내는 나트륨 채널 차단제 (I), 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



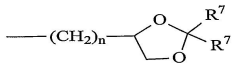
상기 식에서,

X는 수소, 할로겐, 트리플루오로메틸, 저급 알킬, 비치환 또는 치환된 페닐, 저급 알킬-티오, 페닐-저급 알킬-티오, 저급 알킬-설포닐, 또는 페닐-저급 알킬-설포닐이고;

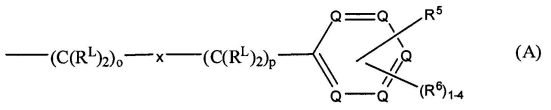
Y는 수소, 하이드록실, 머캅토, 저급 알콕시, 저급 알킬-티오, 할로겐, 저급 알킬, 비치환 또는 치환된 단핵성 아릴, 또는 -N(R^2)$_2$이고;

R^1은 수소 또는 저급 알킬이고;

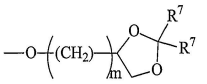
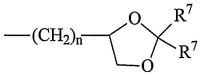
각 R^2는 독립적으로 -R^7, -(CH_2)$_m$-OR^8, -(CH_2)$_m$-NR^7R^{10}, -(CH_2)$_n$($CHOR^8$)($CHOR^8$)$_n$-CH_2OR^8, -(CH_2CH_2O)$_m$-R^8, -(CH_2CH_2O)$_m$-$CH_2CH_2NR^7R^{10}$, -(CH_2)$_n$-C(=O)NR^7R^{10}, -(CH_2)$_n$-Z_g-R^7, -(CH_2)$_m$-NR^{10}-CH_2($CHOR^8$)($CHOR^8$)$_n$-CH_2OR^8, -(CH_2)$_n$-

CO_2R^7 또는  이고;

R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, 화학식 (A)으로 표시되는 기, 저급 알킬, 히드록시 저급 알킬, 페닐, 페닐-저급 알킬, (할로페닐)-저급 알킬, 저급-(알킬페닐알킬), 저급 (알콕시페닐)-저급 알킬, 나프틸-저급 알킬, 또는 피리딜-저급 알킬이고, 단, R^3 및 R^4 중의 적어도 하나는 하기 화학식 (A)로 나타내는 기이고;



(A)

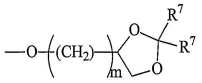
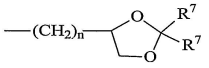
각 R^L은 독립적으로 $-R^7$, $-(CH_2)_n-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$, $-OSO_3H$, -O-글루쿠로나이드, -O-글루코즈,  , 또는  이고;

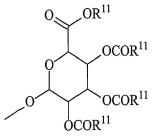
각 o는 독립적으로 0 내지 10의 정수이고;

각 p는 독립적으로 0 내지 10의 정수이고;

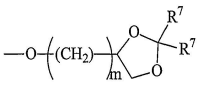
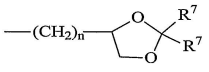
단, 각 인접 사슬에서의 o와 p의 합은 1 내지 10이고;

각 x는 독립적으로 0, NR^{10}, C(=O), CHOH, $C(=N-R^{10})$, $CHNR^7R^{10}$이거나, 또는 단일 결합을 나타내고;

각 R^5은 독립적으로 $-(CH_2)_m-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CH_2OR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$, $-OSO_3H$, -O-글루쿠로나이드, -O-글루코즈,  ,  또는

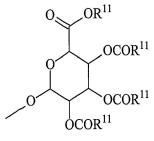
 이고;

각 R^6은 독립적으로 $-R^7$, $-OR^{11}$, $-N(R^7)_2$, $-(CH_2)_m-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CH_2OR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-$

$(CH_2)_m$-CO_2R^7, $-OSO_3H$, -O-글루쿠로나이드, -O-글루코즈,  또는  이고;

여기에서, 두 R^6은 $-OR^{11}$이고, 페닐 고리에서 서로 인접하여 위치하면, 두 R^6의 알킬 부분이 서로 결합하여 메틸렌디옥시기를 형성하고;

각 R^7은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고;

각 R^8은 독립적으로 수소, 저급 알킬, $-C(=O)-R^{11}$, 글루쿠로나이드, 2-테트라하이드로피라닐, 또는  이고;

각 R^9는 독립적으로 $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2CH_3$, 또는 $-C(=O)R^7$이고;

각 R^{10}은 독립적으로 -H, $-SO_2CH_3$, $-CO_2R^7$, $-C(=O)NR^7R^9$, $-C(=O)R^7$ 또는 $-(CH_2)_m-(CHOH)_n-CH_2OH$이고;

각 Z는 독립적으로 CHOH, C(=O), $CHNR^7R^{10}$, $C=NR^{10}$ 또는 NR^{10}이고;

각 R^{11}는 독립적으로 저급 알킬이고;

각 g는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고;

각 m는 독립적으로 1 내지 7의 정수이고;

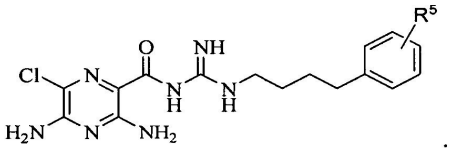
각 n은 독립적으로 0 내지 7의 정수이고;

각 Q는 독립적으로 $C-R^5$, $C-R^6$, 또는 질소 원자이다 (여기서 고리에 최대 세 개의 Q는 질소 원자이고, 적어도 하나의 Q는 $C-R^5$이다); 및

(b) 삼투 활성 화합물을 포함하는 조성물.

청구항 15

제 14항에 있어서, 상기 화학식 I의 나트륨 채널 차단제는 하기 화합물인 조성물.



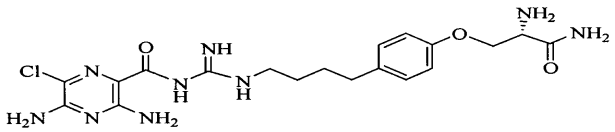
.

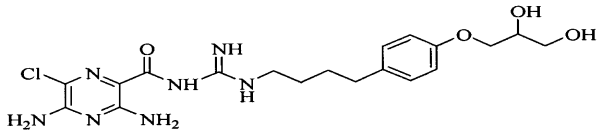
청구항 16

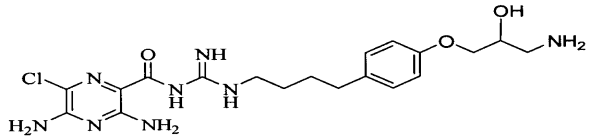
제 15항에 있어서, R^5은 $-O-(CH_2)m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, 또는 $-O-(CH_2)H-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$인 조성물.

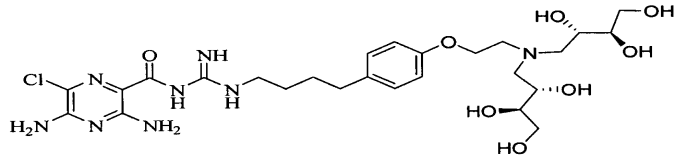
청구항 17

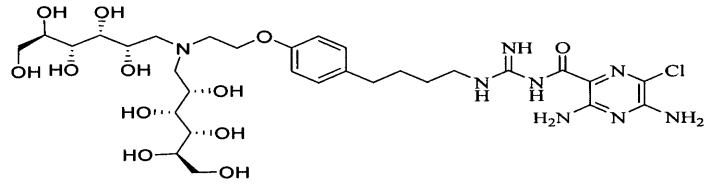
제 14항에 있어서, 상기 화학식 I의 나트륨 채널 차단제는 하기 화합물인 조성물.

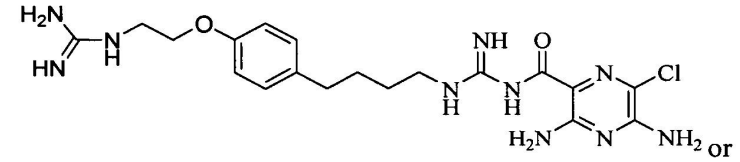


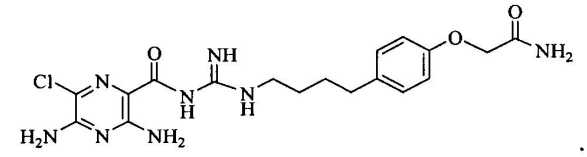









or


.

청구항 18

제 14항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 있어서, (c) 약학적으로 허용되는 담체를 더 포함하는 조성물.

청구항 19

제 14항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 있어서,

(c) P2Y2 수용체 효능제; 및 선택적으로 (d) 약학적으로 허용되는 담체를 더 포함하는 조성물.

청구항 20

제 14항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 있어서,

(c) 기관지확장제; 및 선택적으로 (d) 약학적으로 허용되는 담체를 더 포함하는 조성물.

청구항 21

제 14항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 있어서,

(c) 항생제, 및 선택적으로 (d) 약학적으로 허용되는 담체를 더 포함하는 조성물.

청구항 22

제 21항에 있어서, 상기 항생제는 토브라마이신, 포스포마이신 또는 이들의 조합인 조성물.

청구항 23

점막섬모 세척과 점막 수화 증가에 의해 증진된 질병 치료용 약제 제조를 위한 제 14항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 따른 조성물의 용도.

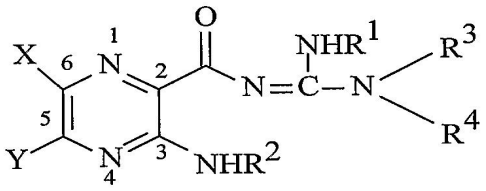
청구항 24

여기서 설명한 조성물 또는 방법.

청구항 25

유효량의 삼투질과 하기 화학식 I으로 나타내는 나트륨 채널 차단제(이의 모든 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체 및 라세미 혼합물 포함), 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 점막섬모 세척과 점막 수화 증가를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 병원균에 의해 야기되는 질병 또는 질환의 예방, 사후예방, 저해 또는 치료 처지 방법.

화학식 I

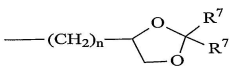


상기 식에서,

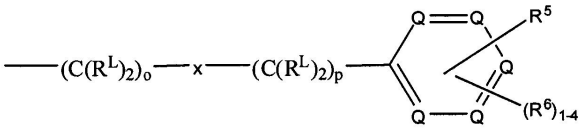
X는 수소, 할로겐, 트리플루오로메틸, 저급 알킬, 비치환 또는 치환된 페닐, 저급 알킬-티오, 페닐-저급 알킬-티오, 저급 알킬-설포닐, 또는 페닐-저급 알킬-설포닐이고;

Y는 수소, 하이드록실, 머캅토, 저급 알콕시, 저급 알킬-티오, 할로겐, 저급 알킬, 비치환 또는 치환된 단핵성 아릴, 또는 $-N(R^2)_2$이고;

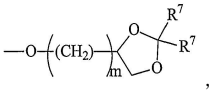
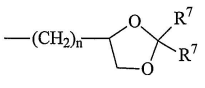
R^1은 수소 또는 저급 알킬이고;

각 R^2는 독립적으로 $-R^7$, $-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-Z_g-R^7$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$ 또는  이고;

R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, 화학식 (A)으로 표시되는 기, 저급 알킬, 히드록시 저급 알킬, 페닐, 페닐-저급 알킬, (할로페닐)-저급 알킬, 저급-(알킬페닐알킬), 저급 (알콕시페닐)-저급 알킬, 나프틸-저급 알킬, 또는 피리딜-저급 알킬이고, 단, R^3 및 R^4 중의 적어도 하나는 하기 화학식 (A)로 나타내는 기이고;



(A)

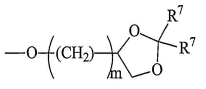
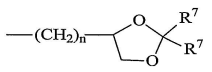
각 R^L은 독립적으로 $-R^7$, $-(CH_2)_n-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$, $-OSO_3H$, -O-글루쿠로나이드, -O-글루코즈,  , 또는  이고;

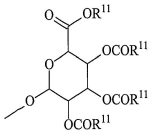
각 o는 독립적으로 0 내지 10의 정수이고;

각 p는 독립적으로 0 내지 10의 정수이고;

단, 각 인접 사슬에서의 o와 p의 합은 1 내지 10이고;

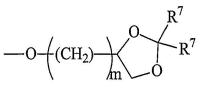
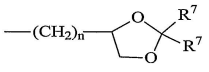
각 x는 독립적으로 -O-, $-NR^{10}-$, -C(=O)-, -CHOH-, $-C(=N-R^{10})-$, $-CHNR^7R^{10}-$이거나, 또는 단일 결합을 나타내고;

각 R^5은 독립적으로 $-(CH_2)_m-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CH_2OR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$, $-OSO_3H$, -O-글루쿠로나이드, -O-글루코즈,  ,  또는



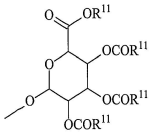
이고;

각 R^6은 독립적으로 $-R^7$, $-OR^{11}$, $-N(R^7)_2$, $-(CH_2)_m-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CH_2OR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-$

$(CH_2)_m$-CO_2R^7, $-OSO_3H$, -O-글루쿠로나이드, -O-글루코즈,  또는  이고;

여기에서, 두 R^6은 $-OR^{11}$이고, 페닐 고리에서 서로 인접하여 위치하면, 두 R^6의 알킬 부분이 서로 결합하여 메틸렌디옥시기를 형성하고;

각 R^7은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고;

각 R^8은 독립적으로 수소, 저급 알킬, $-C(=O)-R^{11}$, 글루쿠로나이드, 2-테트라하이드로피라닐, 또는  이고;

각 R^9는 독립적으로 $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2CH_3$, 또는 $-C(=O)R^7$이고;

각 R^{10}은 독립적으로 -H, $-SO_2CH_3$, $-CO_2R^7$, $-C(=O)NR^7R^9$, $-C(=O)R^7$ 또는 $-(CH_2)_m-(CHOH)_n-CH_2OH$이고;

각 Z는 독립적으로 -CHOH-, -C(=O)-, $-CHNR^7R^{10}-$, $-C=NR^{10}-$ 또는 $-NR^{10}-$이고;

각 R^{11}는 독립적으로 저급 알킬이고;

각 g는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고;

각 m는 독립적으로 1 내지 7의 정수이고;

각 n은 독립적으로 0 내지 7의 정수이고;

각 Q는 독립적으로 $C-R^5$, $C-R^6$, 또는 질소 원자이다 (여기서 고리에 최대 세 개의 Q는 질소 원자이고, 적어도 하나의 Q는 $C-R^5$이다).

청구항 26

제 25항에 있어서, 상기 병원균은 탄저균 또는 페스트인 방법.

청구항 27

병원균에 의해 야기되는 질병 또는 질환의 예방, 사후예방, 저해 또는 치료 처치용 약제 제조를 위한 제 14항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 따른 조성물의 용도.

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 발명은 단독으로 사용하는 것보다 더 강력하고, 지속 기간이 길고, 안전한 제제를 제조하기 위한, 고장성 염화 나트륨 등 삼투질과 나트륨 채널 차단제의 병용에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 나트륨 채널 차단제-삼투질 조합을 이용한 각종 치료 방법을 포함한다.

배 경 기 술

<2> 주변 환경과 신체 간의 계면에 있는 점막 표면은 다수의 "선천적 방어기구(innate defense)", 즉 보호 메커니즘을 진화시켜 왔다. 이러한 선천적 방어기구의 주된 형태는 이들 표면을 액체로 소제하는 것이다. 전형적으로, 점막 표면상의 액체층의 양은 종종 물(및 양이온 카운터 이온)과 커플링된 음이온(Cl^- 및/또는 HCO_3^-) 분비를 반영하는 상피액 분비와, 종종 물 및 카운터 음이온(Cl^- 및/또는 HCO_3^-)과 커플링된 Na^+ 흡수를 반영하는 상피액

흡수 간의 평형을 반영한다. 점막 표면의 다수 질환은 분비(과소)와 흡수(상대적으로 과대) 간의 불균형으로 초래되는 이들 점막 표면상의 지나치게 적은 보호액에 의해 유발된다. 이러한 점막 기능장애를 특징짓는 결함이 있는 염 수송 과정은 점막 표면의 상피층에 있다.

<3> 점막 표면상의 보호액 층을 보충하기 위한 일 방법은 Na^+ 채널과 액체 흡수를 차단함으로써 시스템을 "재-평형" 시키는 것이다. Na^+와 액체 흡수의 속도-제한 단계를 매개하는 상피 단백질은 상피세포 Na^+ 채널(ENaC)이다. ENaC는 상피의 선단면(apical surface) 상에, 즉 점막 표면-환경 계면에 위치한다. 따라서, ENaC-매개 Na^+ 및 액체 흡수를 억제하기 위해서는, (ENaC의 세포외 도메인으로부터 차단하는) 아밀로라이드 계통의 ENaC 차단제를 점막 표면에 전달하고, 중요하게는 치료적인 효용을 성취하기 위해 이 부위에서 유지시켜야 한다. 본 발명은 점막 표면상의 과소량의 액체를 특징으로 하는 질환, 및 이들 질환의 치료를 위해 요구되는, ENaC로부터 증가된 효력, 감소된 점막 흡수와 느린 해리("비-결합" 또는 분리)를 발휘하도록 디자인된 "국소" 나트륨 채널 차단제를 기술한다.

<4> 만성 폐색성 폐 질환은 기도 표면의 수화와 폐 내에서의 점액 분비물 체류에 의해 특성화된다. 이러한 질환의 예로는 낭포성 섬유증, 만성 기관지염 및 원발성 또는 후발성 섬모이상 장애를 포함한다. 이러한 질환은 약 미국 1,500만 환자에게 영향을 미치고, 제 6위의 사망 원인이다. 체류 점액 분비물의 축적에 의해 특성화되는 기도 또는 폐 질환은 부비강염 (상위 호흡기 감염과 관련된 부비강의 감염)과 폐렴을 포함한다.

<5> 미국 특허 제 5,817,028호 (Anderson)는 (천식 민감도 측정을 위한) 기도 협소의 자극 및/또는 만니톨의 흡입을 통한 객체 내 객담 유도 방법을 기술한다. 동일한 방법을 이용하여 객담을 유도하고, 점막섬모 세척을 촉진할 수 있음이 제안되었다. 제안된 물질은 염화나트륨, 염화칼륨, 만니톨 및 덱스트로즈를 포함한다.

<6> 만성 기관지염(CB)의 가장 일반적이고 치명적인 유전형인 낭포성 섬유증(CF)을 포함한 만성 기관지염은 신체가 폐로부터 정상적으로 점액을 제거하는 데 실패하였음을 반영하고, 궁극적으로는 만성 기도 감염을 일으키는 질환이다. 정상적인 폐의 경우에, 만성 폐내 기도 감염(만성 기관지염)에 대한 1차 방어는 기관지 기도 표면으로부터 점액의 연속적인 제거에 의해 매개된다. 건강한 상태에서 이러한 기능은 폐로부터 잠재적 유해 독소 및 병원체를 효과적으로 제거한다. 최근의 자료에 따르면 CB와 CF 양자 모두에서 초기에 발생하는 문제, 즉 "기본적 결함"은 기도 표면으로부터 점액 제거의 실패임을 시사하고 있다. 점액 제거의 실패는 기도 표면상의 액체와 뮤신의 양 사이의 불균형을 반영한다. 이러한 "기도 표면액"(ASL)은 혈장과 유사한 비율로(즉, 등장성) 주로 염과 물로 이루어져 있다. 뮤신 거대분자는 흡입된 박테리아를 정상적으로 포획하여 페리실리어리액(PCL: periciliary liquid)으로 불리는 수성 저-점도 용액에서 고동치는(beat) 섬모의 작용을 통해 폐 밖으로 수송하는 잘 정의된 "점액층"을 조직하게 된다. 질환 상태에서는, 기도 표면 탈수를 초래하는, 기도 표면 점액 (지나치게 다량)과 ASL(지나치게 소량)의 불균형이 존재한다. 이러한 수화는 ASL의 상대적인 감소를 가져오고, 이는 다시 점액 농축, PCL의 윤활 활성의 감소 및 섬모 활동을 통한 점액의 구강으로의 제거 부전을 초래하게 된다. 폐로부터 점액의 기계적인 제거가 감소하면 기도 표면에 부착성인 점액의 만성적인 박테리아 집락 형성을 초래하게 된다. 이렇게 되면 박테리아가 만성적으로 체류하게 되고, 국소용 항미생 물질은 만성적으로 점액이 포획한 박테리아를 사멸시키지 못하게 되며, 그 결과 이러한 유형의 표면 감염에 대해 신체가 만성적인 염증 반응을 일으키게 되고 이는 CB 및 CF 증후군을 초래하게 된다.

<7> 미국에서 현재 이러한 질병에 시달리고 있는 인구는 후천성(주로 흡연 노출에 기인) 만성 기관지염 환자의 경우 12,000,000명에 달하고, 유전형 낭포성 섬유증 환자는 대략 30,000명에 이른다. 유럽의 경우, 양 집단이 대략 동수이다. 아시아의 경우, CF는 거의 없지만, CB의 발병률은 높으며 세계의 다른 곳과 마찬가지로 증가 일로에 있다.

<8> 현재로서는 이들 질환의 원인이 되는 기본적 결함의 수준에서 CB 및 CF를 특이적으로 치료하는 제품에 대한 미충족 의료수요(unmet medical need)가 크다. 만성 기관지염과 낭포성 섬유증에 대한 현재의 치료법은 이들 질환의 증상 및/또는 만발 효과(late effects)를 치료하는 데 주안점을 두고 있다. 따라서, 만성 기관지염의 경우, 베타-효능제, 흡입형 스테로이드, 항-콜린성 제제 및 경구용 테오필린과 포스포디에스테라제 억제제가 모두 개발 중에 있다. 그러나, 이들 약물 중 어느 것도 폐로부터 점액 제거의 실패와 관련된 근본적인 문제를 효과적으로 치료하지 못한다. 마찬가지로, 낭포성 섬유증의 경우에도, 동일 범주의 약리학적 제제가 사용되고 있다. 이러한 치료 전략은 부착성 점액 덩어리에서 성장하는 박테리아를 사멸하고자 시도하였으나 수포로 끝난, 호중구에 의해 폐에 침착된 DNA를 CF 폐로부터 제거하도록 디자인된 좀더 최근의 전략("Pulmozyme"; Genentech)에 의해, 및 박테리아의 부착성 점막 플라크를 제거하기 위하여 폐 자체의 사멸 메커니즘을 증강시키

도록 디자인된 흡입형 항생제("TOBI")의 사용을 통해 보완되어 왔다. 신체의 일반 원칙은 개시되는 병변이 치료되지 않으면, 이 경우에는 점액 저류/폐색시, 박테리아 감염은 만성이 되고 항미생물 요법이 점점 듣지 않게 된다는 것이다. 따라서, CB 및 CF 폐 질환 모두에 대한 주된 미충족 치료수요는 기도 점막을 재수화하고(즉, ASL 용적의 복구/확대) 폐로부터 박테리아와 함께 점액의 제거를 촉진하는 효과적인 수단이다.

<9> 미국 특허 No. 6,264,975(R.C. Boucher)는 점막 표면 수화용 피라지노일구아니딘 나트륨 채널 차단제의 사용을 기재하고 있다. 익히 알려진 이뇨제인 아밀로라이드, 벤자밀 및 페나밀로 대표되는 이들 화합물이 효과적이다. 그러나, 이들 화합물은 (1) 비교적 무력하다는 것이며 이러한 점은 폐에 의해 흡입될 수 있는 약물의 양이 제한되기 때문에 중요하며, (2) 신속히 흡수됨에 따라, 점막 표면상에서의 약물 반감기를 제한하게 되고; (3) ENaC로부터 자유로이 해리될 있다는 심각한 단점을 안고 있다. 이들 잘 알려진 이뇨제에서 구체화되는 이들 단점의 총화는 결국 점막 표면을 수화하기 위한 치료상의 이점을 갖추기에는 효능 및/또는 점막 표면상 유효 반감기가 불충분한 화합물의 생성으로 나타난다.

<10> 미국 특허 제 6,926,911호 (R. C. Boucher)는 기도 질환을 치료하기 위한 아밀로라이드 등 상대적으로 열등한 나트륨 채널 차단제와 삼투질의 이용을 제안한다. 이러한 조합은 단독 치료법보다 실제적인 이점을 부여하지는 못하고, 임상학적으로 유용하지 않다 (Donaldson et al, N Eng J Med2006; 353:241-250 참조). 아밀로라이드는 기도의 물 투과성을 차단하고, 고장성 식염수와 아밀로라이드의 동시 이용시 가능한 이점을 간과한 것으로 알려져 있다.

<11> 분명한 점은 CB/CF 환자의 폐로부터 점액 제거능 복구에 좀더 효과적인 약물이 필요하다는 것이다. 이들 새로운 요법의 가치는 CF 및 CB 집단 양자 모두에 대해 수명의 질과 존속기간의 향상으로 반영될 것이다.

<12> 신체내 및 신체상의 기타 점막 표면은 이들 표면상의 보호성 표면액의 정상적인 생리기능에 있어서 미묘한 차이를 보이지만 질환의 병태생리학은 공통적인 주제, 즉 너무 적은 보호성 표면액을 반영한다. 예를 들면, 구내건조증(건조 구강)에 있어서, 구강은 이로부터 지속적인 Na^+(ENaC) 수송-매개성 액체 흡수에도 불구하고 이하선, 설하선 및 하악선의 액체 분비 부전에 기인하여 액체가 고갈된다. 마찬가지로, 건성 각결막염(안구 건조)은 결막 표면상의 지속적인 Na^+ 의존성 액체 흡수에도 불구하고 누선의 액체 분비 부전에 의해 발병된다. 비부비동염(Rhinosinusitis)과 중이염(otitis media)의 경우, CB에서와 같이, 뮤신 분비와 상대적인 ASL 고갈 간의 불균형이 존재한다. 마지막으로, 위장관의 경우에는, 회장 말단부에서의 증가된 Na^+ (및 액체) 흡수와 연계된, 전반부 소장에서의 Cl^- (및 액체) 분비 부전으로 인해 말초성 장 폐색 증후군(DIOS)이 초래된다. 연로한 환자의 경우에, 하행 결장에서의 과도한 Na^+(및 용량) 흡수는 변비와 게실염을 일으킨다.

발명의 상세한 설명

<13> **발명의 요약**

<14> 본 발명의 목적은 아밀로라이드, 벤자밀 및 페나밀 같은 화합물에 비해, 좀더 강력하고/하거나 덜 신속하게 흡수되고/되거나 더 적은 가역성을 띠는 나트륨 채널 촉진제와 삼투질의 병용을 포함하는 치료 방법을 제공하는 것이다.

<15> 본 발명의 다른 목적은 삼투 촉진제와 함께 투여되는 경우, 아밀로라이드, 벤자밀 및 페나밀 같은 화합물에 비해, 좀더 강력하고/하거나 덜 신속하게 흡수되고/되거나 더 적은 가역성을 띠는 나트륨 채널 촉진제를 이용하는 치료 방법을 제공하는 것이다. 따라서, 삼투질과 병용되는 경우, 나트륨 채널 촉진제는 공지 화합물에 비해 점막 표면상의 장기적인 약력학적 반감기를 부여하게 될 것이다.

<16> 본 발명의 다른 목적은 아밀로라이드, 벤자밀 및 페나밀 같은 화합물에 비해, 점막 표면, 특히 기도 표면으로부터 덜 신속하게 흡수되는 나트륨 채널 촉진제와 삼투질을 함께 이용하는 치료 방법을 제공하는 것이다.

<17> 본 발명의 다른 목적은 나트륨 채널 촉진제와 삼투질을 함유하는 조성물을 제공하는 것이다.

<18> 본 발명의 목적은 유효량의 여기서 기술한 나트륨 채널 차단제와 삼투질을 점막섬모 세척과 점막 수화 증가를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 점막섬모 세척과 점막 수화 증가에 의해 개선된 질병 치료 방법에 의해 달성될 수 있다.

<19> 본 발명의 목적은 유효량의 여기서 기술한 나트륨 채널 차단제와 삼투질을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을

포함하는 진단용 객담 유도 방법에 의해 달성될 수 있다.

<20> 본 발명의 목적은 유효량의 여기서 기술한 나트륨 채널 차단제와 삼투질을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 탄저병 치료 방법에 의해 달성될 수도 있다.

<21> 본 발명의 목적은 유효량의 여기서 기술한 나트륨 채널 차단제와 삼투질을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 병원균(특히, 생물학적 테러에 이용될 수 있는 병원균)에 의한 질병과 질환에 대한 예방, 사후예방, 저해 또는 치료 처치 방법에 의해 달성될 수 있다.

<22> 본 발명의 목적은 나트륨 채널 차단제와 삼투 활성 화합물을 포함하는 조성물에 의해 달성될 수 있다.

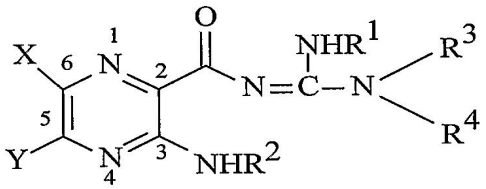
<23> 본 발명의 보다 구체적인 이해와 이들의 부수적인 많은 이점은 본 발명의 상세한 설명을 참조로 하여 보다 용이하게 이해될 수 있을 것이다.

<24> **발명의 상세한 설명**

<25> 본 명세서에서 사용된 "나트륨 채널 차단제(sodium channel blocker)"라는 용어는 참조 문헌으로서 본 명세서에 병합된 미국 출원 번호 제 10/076,571호, 미국 특허 제 6,858,615호 및 WO 2003/070182에 기술된 나트륨 채널 차단제를 말한다. 본 발명은 나트륨 채널 차단제의 모든 라세미체, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 호변체, 동질이상체(polymorphs) 및 유사동질이상체 (pseudopolymorphs), 염 및 라세미 혼합물을 포함한다. 이들 출원과 특허 명세서에 기술된 나트륨 채널 차단제의 특정 실시예는 본 명세서에 참조문헌으로 명백하게 편입된다. 나트륨 채널 차단제는 이들 출원과 특하에 기술된 바와 같이 합성될 수 있다.

<26> 따라서, 본 발명에 이용될 수 있는 나트륨 채널 차단제 또는 이들의 약제학상 허용가능한 염은 하기 화학식 I으로 나타낸다.

화학식 I

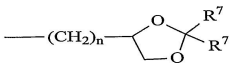
<27> 

<28> 상기 식에서,

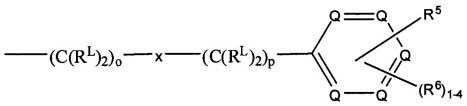
<29> X는 수소, 할로겐, 트리플루오로메틸, 저급 알킬, 비치환 또는 치환된 페닐, 저급 알킬-티오, 페닐-저급 알킬-티오, 저급 알킬-설포닐, 또는 페닐-저급 알킬-설포닐이고;

<30> Y는 수소, 하이드록실, 머캅토, 저급 알콕시, 저급 알킬-티오, 할로겐, 저급 알킬, 비치환 또는 치환된 단핵성 아릴, 또는 $-N(R^2)_2$이고;

<31> R^1은 수소 또는 저급 알킬이고;

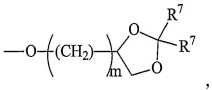
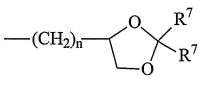
<32> 각 R^2는 독립적으로 $-R^7$, $-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-Z_g-R^7$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$ 또는  이고;

<33> R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, 화학식 (A)으로 표시되는 기, 저급 알킬, 히드록시 저급 알킬, 페닐, 페닐-저급 알킬, (할로페닐)-저급 알킬, 저급-(알킬페닐알킬), 저급 (알콕시페닐)-저급 알킬, 나프틸-저급 알킬, 또는 피리딜-저급 알킬이고, 단, R^3 및 R^4 중의 적어도 하나는 하기 화학식 (A)로 나타내는 기이고;



(A)

<34>

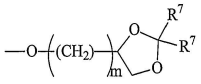
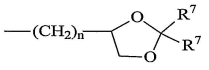
<35> 각 R^L은 독립적으로 $-R^7$, $-(CH_2)_n-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$, $-OSO_3H$, -O-글루쿠로나이드, -O-글루코즈,  , 또는  이고;

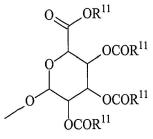
<36> 각 o는 독립적으로 0 내지 10의 정수이고;

<37> 각 p는 독립적으로 0 내지 10의 정수이고;

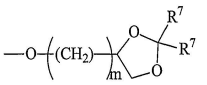
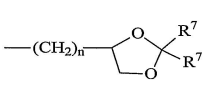
<38> 단, 각 인접 사슬에서의 o와 p의 합은 1 내지 10이고;

<39> 각 x는 독립적으로 O, NR^{10}, C(=O), CHOH, $C(=N-R^{10})$, $CHNR^7R^{10}$이거나, 또는 단일 결합을 나타내고;

<40> 각 R^5은 독립적으로 $-(CH_2)_m-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CH_2OR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$, $-OSO_3H$, -O-글루쿠로나이드, -O-글루코즈,  ,  또는



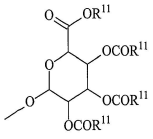
이고;

<41> 각 R^6은 독립적으로 $-R^7$, $-OR^{11}$, $-N(R^7)_2$, $-(CH_2)_m-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CH_2OR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$, $-OSO_3H$, -O-글루쿠로나이드, -O-글루코즈,  또는  이고;

<42> 여기에서, 두 R^6은 $-OR^{11}$이고, 페닐 고리에서 서로 인접하여 위치하면, 두 R^6의 알킬 부분이 서로 결합하여 메틸렌디옥시기를 형성하고;

<43> 각 R^7은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고;

<44> 각 R^8은 독립적으로 수소, 저급 알킬, $-C(=O)-R^{11}$, 글루쿠로나이드, 2-테트라하이드로피라닐, 또는



이고;

<45> 각 R^9는 독립적으로 $-CO_2R^7$, $-CON(R^7)_2$, $-SO_2CH_3$, 또는 $-C(=O)R^7$이고;

<46> 각 R^{10}은 독립적으로 -H, $-SO_2CH_3$, $-CO_2R^7$, $-C(=O)NR^7R^9$, $-C(=O)R^7$ 또는 $-(CH_2)_m-(CHOH)_n-CH_2OH$이고;

<47> 각 Z는 독립적으로 CHOH, C(=O), $CHNR^7R^{10}$, $C=NR^{10}$ 또는 NR^{10}이고;

<48> 각 R^{11}는 독립적으로 저급 알킬이고;

<49> 각 g는 독립적으로 1 내지 6의 정수이고;

<50> 각 m는 독립적으로 1 내지 7의 정수이고;

<51> 각 n은 독립적으로 0 내지 7의 정수이고;

<52> 각 Q는 독립적으로 $C-R^5$, $C-R^6$, 또는 질소 원자이다 (여기서 고리에 최대 세 개의 Q는 질소 원자이고, 적어도 하나의 Q는 $C-R^5$이다).

<53> 상기 화학식 I의 화합물에서, A는 수소, 할로겐, 트리플루오로메틸, 저급 알킬, 저급 시클로알킬, 비치환 또는 치환된 페닐, 저급 알킬-티오, 페닐-저급 알킬-티오, 저급 알킬-설포닐 또는 페닐-저급 알킬-설포닐이다. 이 중에서, 할로겐이 바람직하다.

<54> 할로겐의 예로는, 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 들 수 있다. 상기 할로겐 중에서 염소와 브롬이 바람직하다. 이 중에서, 염소가 더 바람직하다. 이러한 설명은 본 명세서 전반에 사용되는 용어 "할로겐"에 적용가능하다.

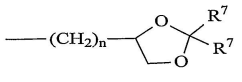
<55> 여기서 사용된 용어 "저급 알킬"은 8 미만의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 의미한다. 이러한 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6 및 7 탄소 원자와 같이 탄소 원자의 모든 특정 값 및 이들 사이의 부범위(subrange)를 포함한다. 용어 "알킬"은 선형, 가지형 및 환형 알킬기 등의 모든 형태의 알킬기를 포함한다. 이는 본 명세서 전반에 걸쳐 사용된 용어 "저급 알킬"에 적용가능하다. 저급 알킬의 바람직한 예로는, 메틸, 에틸, 프로필, 시클로프로필, 부틸, 이소부틸 등을 들 수 있다.

<56> 상기 페닐기의 치환기는 할로겐을 포함한다. 특히 바람직한 할로겐 치환기는 염소와 브롬이다.

<57> Y는 수소, 하이드록실, 머캅토, 저급 알콕시, 저급 알킬-티오, 할로겐, 저급 알킬, 저급 시클로알킬, 단핵성 아릴 또는 $-N(R^2)_2$일 수 있다. 상기 저급 알콕시기의 알킬 부분은 상술한 바와 같다. 단핵성 아릴의 예로는 페닐기를 포함한다. 페닐기는, 상술한 바와 같이, 비치환되거나 치환될 수 있다. Y의 바람직한 실체는 $-N(R^2)_2$이다. 각 R^2가 수소인 화합물이 특히 바람직하다.

<58> R^1은 수소 또는 저급 알킬일 수 있다. R^1은 수소가 바람직하다.

<59> 각 R^2는 독립적으로 $-R^7$, $-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-Z_g-R^7$, $-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$ 또는



일 수 있다.

<60> R^2은 수소 및 저급 알킬, 특히 C_1-C_3 알킬이 바람직하다. 특히, 수소가 바람직하다.

<61> R^3 및 R^4는 독립적으로 수소, 할로겐, 화학식 (A)로 나타내는 기, 저급 알킬, 히드록시 저급 알킬, 페닐, 페닐-

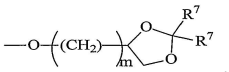
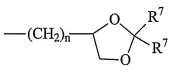
저급 알킬, (할로페닐)-저급 알킬, 저급-(알킬페닐알킬), 저급 (알콕시페닐)-저급 알킬, 나프틸-저급 알킬 또는 피리딜-저급 알킬이되, 단, R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 하기 화학식 (A)로 나타내는 기여야 한다.

<62> R^3 및 R^4 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 화학식 (A)으로 나타내는 화합물인 화합물이 바람직하다.

<63> 화학식 (A)에서, $-(C(R^L)_2)_o-x-(C(R^L)_2)_p-$ 기는 방향족 고리와 결합한 알킬렌기를 정의한다. 각 인접 사슬에서의 o와 p의 합은 1 내지 10인 조건 하에서, 변수 o와 p는 각각 0 내지 10의 정수일 수 있다. 따라서, 각 o와 p는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 또는 이들 사이의 부범위일 수 있다. 바람직하게는, o와 p의 합은 2 내지 6이다. 특히 바람직한 양태에 있어, o와 p의 합은 4이다.

<64> 상기 알킬렌 사슬 내 연결 그룹인 x는 O, NR^{10}, C(=O), CHOH, $C(=N-R^{10})$, $CHNR^7R^{10}$ 이거나, 또는 단일 결합을 나타낼 수 있다.

<65> 따라서, x가 단일 결합이면, 방향족 고리와 결합한 알킬렌 사슬은 $-(C(R^L)_2)_{o+p}-$(o + p는 1 내지 10이다)으로 나타낸다.

<66> 각 R^L은 독립적으로 $-R^7$, $-(CH_2)_n-OR^8$, $-O-(CH_2)_m-OR^8$, $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$, $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-(CH_2)_n-CO_2R^7$, $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$, $-OSO_3H$, -O-글루쿠로나이드, -O-글루코즈,  , 또는  일 수 있다.

<67> 바람직한 R^L기는 -H, -OH, 및 $-N(R^7)_2$ (각 R^7은 수소이다)를 포함한다.

<68> 화학식 (A) 내에 있는 알킬렌 사슬에서, 바람직하게는, 탄소 원자와 결합된 하나의 R^L기가 수소가 아니면, 그 탄소 원자와 결합된 다른 R^L은 수소, 즉, 화학식 $-CHR^L-$이다. 알킬렌 사슬에 있는 R^L 중 최대 두 개는 수소가 아니면서, 그 사슬에 있는 다른 R^L은 수소인 것도 바람직하다. 보다 바람직하게는, 알킬렌 사슬에서 하나의 R^L기만이 수소가 아니면서, 그 사슬에 있는 다른 R^L은 수소이다. 이러한 양태에서, x는 단일 결합인 것이 바람직하다.

<69> 본 발명의 다른 양태에 따르면, 알킬렌 사슬 내에 있는 모든 R^L 기는 수소이다. 이들 양태에서, 알킬렌 사슬은 $-(CH_2)_o-x-(CH_2)_p-$ 으로 나타낸다.

<70> 화학식 (A)에서 각 Q는 $C-R^5$, $C-R^6$ 또는 질소 원자이되, 고리에서 최대 세 개의 Q가 질소 원자이다. 각 경우마다, 하나의 Q는 $C-R^5$이다. 따라서, 고리에는 질소 원자가 하나, 둘 또는 셋 일수 있다. 고리에 있는 질소 원자수에 따라, 고리에 $C-R^6$기는 하나 내지 넷 일수 있다. 즉, 고리에 질소원자가 없거나, 하나, 둘 또는 셋이면, 고리에 $C-R^6$기도 각각 넷, 셋, 둘 또는 하나일 수 있다. 바람직하게는, 최대 두 개의 Q가 질소 원자이다. 보다 바람직하게는, 최대 하나의 Q가 질소 원자이다. 일 특정 양태에서, 질소 원자는 상기 고리의 3-위치에 있다. 본 발명의 다른 양태에서, 각 Q는 $C-R^5$ 또는 $C-R^6$ 이다. 즉, 고리에 질소 원자가 없다.

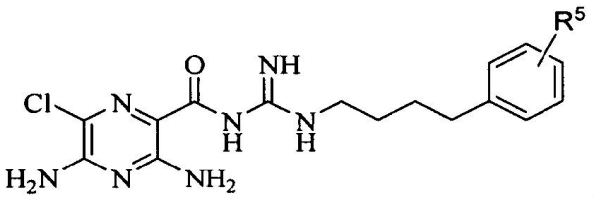
<71> 상술한 바와 같이, R^6는 수소일 수 있다. 따라서, 1, 2, 3 또는 4 R^6기는 수소가 아닐 수도 있다. 바람직하게는, R^6기 중 최대 셋은 수소가 아닐 수 있다. 일 양태에 있어서, R^6기는 모두 수소이다.

<72> 각 g는 독립적으로 1 내지 6의 정수이다. 따라서, 각 g는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

<73> 각 m은 1 내지 7의 정수이다. 따라서, 각 m은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이다. 각 n은 0 내지 7의 정수이다. 따라서, 각 n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7이다.

<74> 바람직한 양태에 따르면, R^5은 $-O-(CH_2)m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$, $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$, $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$, 및 $-O-(CH_2)H-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$이다.

<75> 바람직한 양태에 있어, 화학식 I의 나트륨 채널 차단제는 다음과 같다.

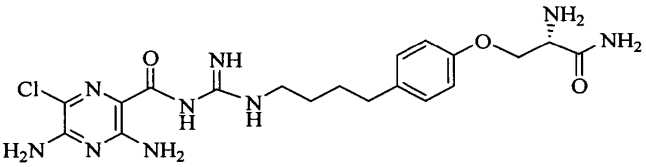
<76> 

.

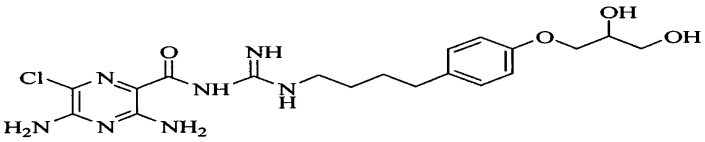
<77> 본 실시예에서, 바람직한 R^5는 $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$이다. 다른 바람직한 R^5는 $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$이다. 또 다른 바람직한 R^5는 $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$이다. 또 다른 바람직한 R^5는 $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$. 보다 바람직한 양태는 상술한 바와 같은 특정 화합물에 나타낸 바와 같다.

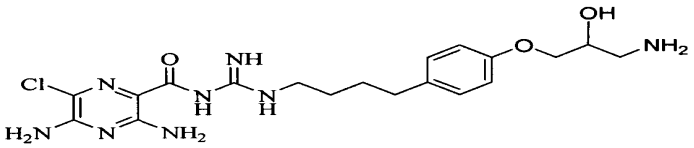
<78> 상술한 바와 같이, 본 발명은 상술한 나트륨 채널 차단제의 모든 라세미체, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 호변체, 동질이상체 및 유사동질이상체, 염 및 라세미 혼합물을 포함한다.

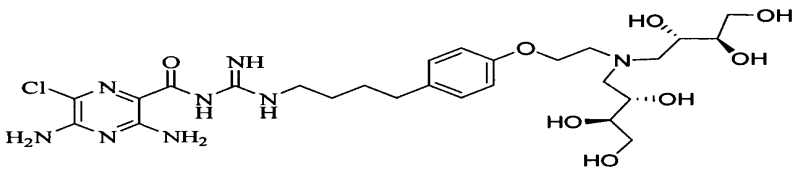
<79> 본 발명에서 이용될 수 있는 나트륨 채널 차단제의 특정예는 다음과 같다.

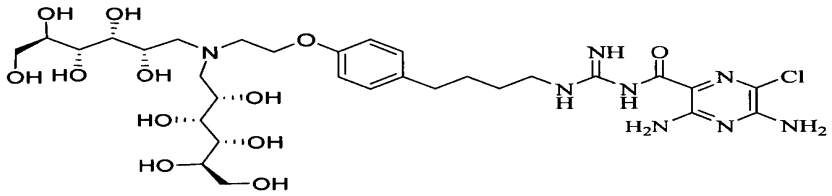


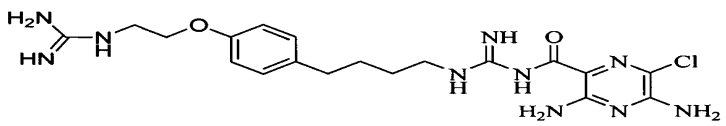
<80>



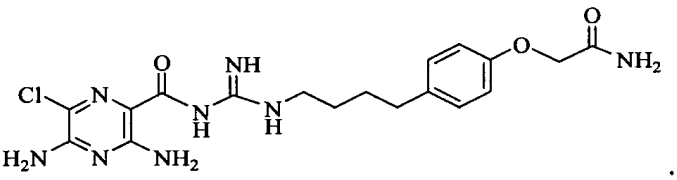








<81>



<82>

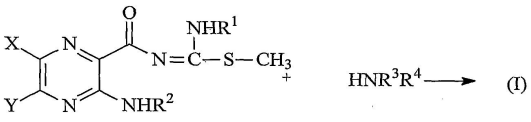
<83> 본 발명은 삼투질을 기도 표면에 투여하기 전에, 동시에 또는 그 후에, 좀더 강력하고/하거나 점막 표면 (특히, 기도 표면)으로부터 덜 신속하게 흡수되고/되거나 아밀로라이드, 벤자밀 또는 페나밀 보다 ENaC와의 상호 작용이 덜 가역적인 나트륨 채널 촉진제를 투여하면, 나트륨 채널 차단제나 삼투질을 단독으로 이용하는 것 보다, 기도 표면 수화를 효과적으로 증진할 수 있는 점을 발견하여 이루어졌다. 도 1에 도시한 바와 같이, 여기에서 정의한 나트륨 채널 차단제는 삼투질과 함께 이용될 때, 화합물 단독으로 이용할 때 보다 점막 표면상에 보다 긴 반감기를 제공한다.

<84> 본 발명은 삼투질과 함께 이용된 여기서 설명한 나트륨 채널 차단제는 점막 표면 수화에 필요한 나트륨 채널 차단제의 투여량을 줄일 수 있다. 이러한 주요 특성은 삼투질과 함께 이용하면, 신장 등 수령자의 신체에서 표적하지 않는 위치에 나트륨 채널을 차단하여 원치않는 부작용을 야기하는 경향을 감소시킬 수 있음을

의미한다.

<85> 상기 화학식 I의 화합물은 제조되어 자유 염기로 이용될 수 있다. 또한, 상기 화합물은 제조되어 약학적으로 허용가능한 염으로 이용될 수도 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 모 화합물의 목적하는 생물학적 활성을 보유하거나 증강하고, 바람직하지 않은 독물학적 효과를 부여하지 않는 염이다. 이러한 염의 예로서, (a) 염산, 브롬산, 황산, 인산, 질산 등 무기산으로 형성된 산 부가염; (b) 아세트산, 옥살산, 주석산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 글루콘산, 구연산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 타닌산, 팔미트산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌설폰산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 나프탈렌디설폰산, 폴리갈락투론산, 말론산, 술포살리실산, 글리콜산, 2-히드록시-3-나프토에이트, 파모에이트, 살리실산, 스테아르산, 프탈산, 만델산, 젖산 등 유기산으로 형성된 염; (c) 염소, 브롬 및 요오드 등 원소의 양이온으로부터 형성된 염을 들 수 있다.

<86> 화학식 I의 화합물은 당업계에 공지된 공정에 따라 합성될 수 있다. 대표적인 합성 공정은 하기 반응식으로 나타낸다:

<87> 

<88> 이러한 방법은 EJ. Cragoe, "The Synthesis of Amiloride and Its Analogs" (Chapter 3) in *Amiloride and Its Analogs*, pp. 25-36에 기술되어 있으며, 이는 참고 자료로서 본문에 편입된다. 상기 화합물을 제조하는 다른 방법은 미국 특허 제 3,313,813호 등에 개시되어 있으며, 이는 참고 자료로서 본문에 편입된다. 미국 특허 제 3,313,813호에 개시되어 있는 방법 중에 특히 A, B, C 및 D를 참조할 것. 본 발명의 화합물의 특성을 규명하는 데, 다양한 분석법이 이용될 수 있다. 대표적인 분석법을 후술할 것이다.

<89> 특정 이론에 제한되지 않으면서, 본 발명의 나트륨 채널 차단제는 점막 표면에 있는 상피 나트륨 채널을 차단하고, 여기에 기술된 나트륨 채널 차단제는 점막 표면에 의한 염과 물 흡수를 감소하는 것으로 여겨진다. 점막 표면에 있는 상피성 나트륨 채널을 차단함으로써, 상기 화학식 I의 화합물은 점막 표면에 의한 물의 흡수를 감소시킨다. 이러한 효과는 점막 표면상에 있는 보호성 지질의 부피를 증가시키고, 그 계를 재평형하여, 질병을 치료한다. 이 효과는 삼투질과 병용할 경우 더욱 증진된다.

<90> 본 발명의 활성 삼투질은 삼투에 활성인 분자나 화합물(즉, 삼투질)이다. 본 발명의 "삼투 활성" 화합물은 기도나 폐 상피면에서 막투과성(특히, 비흡수성)을 갖는다. 본 명세서에서 사용한 "기도면(airway surface)" 및 "폐면 (pulmonary surface)"은 기관지면, 폐기도면, 폐포면, 및 비동면을 포함한다. 본 발명의 활성 화합물은 이온성 삼투질(즉, 염)이거나 비이온성 삼투질(즉, 당, 당 알콜 및 유기 삼투질)일 수 있다. 그 자체가 라세미체인 두 라세미 형태의 활성 화합물은 본 발명에 유용한 활성 화합물 군에 포함됨을 특히 주지하여야 한다. 본 발명은 삼투 활성 화합물의 라세미체, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 호변체, 동질이상체 및 유사동질이상체, 염 및 라세미 혼합물을 모두 포함하는 것을 주지하여야 한다.

<91> 이온성 삼투질인 본 발명에 유용한 활성 삼투질은 약학적으로 허용가능한 음이온과 약학적으로 허용가능한 양이온의 염을 포함한다. 바람직하게는, 음이온 및/또는 양이온은 투여되는 기도면에 대하여 비흡수성(즉, 삼투 활성이므로, 급속 능동 수송되지 않음)이다. 이들 화합물은 FDA에 승인된 시판되는 염 (예컨대,참조문헌으로서 본 명세서에 편입되는 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Vol. II, pg. 1457 (19th Ed. 1995)*에 포함되는 음이온과 양이온을 포함하지만, 이에 제한되지 않고, 이들의 종래의 조합물을 포함하는 조합 형태로 이용될 수 있다.

<92> 본 발명의 수행하는 데 이용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 삼투성 음이온은 아세테이트, 벤젠술폰에이트, 벤조에이트, 중탄산염, 주석산수소염, 브로마이드, 칼슘 에디테이트, 캄실레이트 (캄포술폰에이트), 탄산염, 염산염, 구연산, 디하이드로클로라이드, 에디테이트, 에디실산 (1,2-에탄디술폰에이트), 에스톨산 (라우일 설페이트), 에실산 (1,2-에탄디설페이트), 푸말산, 글루셉테이트, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜릴아르사닐레이트 (p-글리콜아미도페닐아르소네이트), 헥실레소르시네이트, 하이드라바아민 (*N,N'*-디(디하이드로아비에틸)에틸렌디아민)), 브롬산염, 염산염, 히드록시나프토에이트, 요오드화물, 이세티오네이트, 젖산, 락토비오네이트, 말산, 말레산, 만델린산, 메실산, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 납실레이트, 질산염, 아질산염, 파모에이트 (엠보네이트), 판토테네이트, 포스페이트 또는 디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 수바세테이트, 숙시네이트, 설페이트, 타닌산염, 타르타르산, 테오클레이트 (8-클로로테오필리네이트), 트리에티오다이드, 중탄산염 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특히 바람직한 음

이온은 클로라이드 설페이트, 질산염, 글루콘산, 요오드화물, 중탄산염, 브로마이드 및 포스페이트를 포함한다.

<93> 본 발명을 수행하는 데 이용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 양이온은 벤자틴 (N,N'-디벤질에틸렌디아민), 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸 D-글루카민), 프로카인, D-리신, L-리신, D-아르기닌, L-아르기닌, 트리에틸암모늄, N-메틸 D-글리콜 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특히 바람직한 유기 양이온은 3-탄소, 4-탄소, 5-탄소 및 6-탄소 유기 양이온이다. 본 발명을 구현하는 데 유용한 금속성 양이온은 알루미늄, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연, 철, 암모늄 등을 포함한다. 특히 바람직한 양이온은 나트륨, 칼륨, 콜린, 리튬, 메글루민, D-리신, 암모늄, 마그네슘 및 칼슘을 포함한다.

<94> 본 발명을 구현하기 위한 본 명세서에서 기술된 나트륨 채널 차단제와 함께 이용될 수 있는 삼투 활성 염의 특정예는 염화나트륨, 염화칼륨, 염화콜린, 요오드화콜린, 염화리튬, 염화메글루민, 염화 L-리신, 염화 D-리신, 염화암모늄, 황산칼륨, 질산칼륨, 글루콘산칼륨, 요오드화칼륨, 염화 제2철, 염화 제1철, 브롬화칼륨 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명을 구현하는 데 단일 염이나 상이한 삼투 활성 염의 혼합물을 이용할 수 있다. 각 염의 혼합물이 바람직하다. 상이한 염을 이용하는 경우, 음이온이나 양이온 중 어느 하나는 상이한 염 중에서 동일 할 수 있다.

<95> 본 발명의 삼투 활성 화합물은 당 및 당 알콜 등 비이온성 삼투질 유기 삼투질도 포함한다. 본 발명을 구현하는 데 유용한 당과 당 알콜은 3탄당 (예컨데, 글리세롤, 디히드록시아세톤); 4탄당 (예컨대, 에리스로즈, 트레오즈 및 에리트룰로즈의 D 및 L 형); 5탄당 (예컨대, 리보오스, 아라비노스, 자일로즈, 럭소오스, 사이코스, 과당, 소르보스, 및 타가토스의 D 및 L형); 및 6탄당 (예컨대, 알토오즈, 알로오즈, 글루코즈, 만노오즈, 굴로오즈, 아이도즈, 갈락토즈 및 탈로오즈의 D 및 L형, 및 알로-헵툴로즈, 글루코-헵툴로즈, 만노-헵툴로즈, 굴로-헵툴로즈, 아이도-헵툴로즈, 갈락토-헵툴로즈, 탈로-헵툴로즈의 D형 및 L형)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 본 발명을 구현하는 데 유용한 다른 당은 라피노스, 라피노스계 올리고당 및 스타키오스를 포함한다. 본 발명에 유용한 각 당과 당 알콜 환원형 D 및 L형은 본 발명의 범주에 있는 활성 화합물이다. 예를 들면, 환원되어 소르비톨이 되는 글루코즈, 본 발명의 범주에 있는 소르비톨 및 다른 형태의 당/당 알콜 (예컨대, 만니톨, 둘시톨, 아라비톨)은 본 발명의 활성 화합물이다.

<96> 따라서, 본 발명의 삼투활성 화합물은 "유기 삼투질(organic osmolytes)"이라는 비이온성 삼투질류를 포함한다. 유기 삼투질은 신장에서의 삼투질 농도를 조절하는 데 일반적으로 이용되는 분자를 말한다. 본 명세서에 참조 문헌으로 포함되는 *J. S. Handler et al, Comp. Biochem. Physiol*, **117**, 301-306 (1997); M. Burg, Am. J. Physiol. **268**, F983-F996 (1995) 등을 참조할 것. 발명자는 본 발명의 특정 이론에 제한되는 것을 의도하지 않으나, 이들 유기 삼투질은 기도/폐 표면에서 세포외 부피를 조절하는 데 유용하다. 본 발명에서 활성 화합물로 유용한 유기 화합물은 폴리올(다가 알콜), 메틸아민 및 아미노산의 세 주요 화합물류를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명을 실행하는 데 유용한 것으로 폴리올 유기 삼투질 이노시톨, 미오-이노시톨 및 소르비톨을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명을 실행하는 데 유용한 메틸아민 유기 삼투질은 콜린, 베타인, 카르니틴 (L-, D- 및 DL형), 포스포릴콜린, 리소-포스포릴콜린, 글리세로포스필콜린, 크레아틴, 크레아틴 포스페이트를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 아미노산 유기 삼투질은 글리신, 알라닌, 글루타민, 글루탐산, 아스파르트산, 프롤린, 및 타우린 등을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명을 수행하는 데 유용한 다른 삼투질은 티훌로즈(tihulose)와 사르코신을 포함한다. 포유 유기 삼투질이 바람직하고, 인간 유기 삼투질이 특히 바람직하다. 그러나, 특정 유기 삼투질은 세포성, 효모성, 해양 동물로부터 유래되고, 이들 화합물은 본 발명의 범주에 있는 유용한 활성 화합물이기도 하다.

<97> 일정 조건하에, 삼투질 전구체는 시험체에 투여되어, 이들 화합물은 본 발명을 수행하는 데 유용할 수 있다. 본 명세서에서 사용한 "삼투질 전구체(osmolyte precursor)"는 이화 또는 동화 대사 과정을 통해 삼투질로 전환되는 화합물을 말한다. 본 발명의 삼투질 전구체는 글루코즈, 글루코즈 중합체, 글리세롤, 콜린, 포스파티딜콜린, 리소-포스파티딜콜린, 및 폴리올 및 메틸아민의 전구체인 무기 포스페이트를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 범주에 있는 아미노산 삼투질의 전구체는 수화되어 삼투질 아미노산이 되는 단백질, 펩티드, 및 폴리아미노산과, 아미노기전이반응 등 대사 과정을 통해 삼투질 아미노산으로 변환될 수 있는 대사 전구체를 포함한다. 예를 들면, 아미노산 글루타민의 전구체는 폴리-L-글루타민이고, 글루탐산염의 전구체는 폴리-L-글루탐산이다.

<98> 화학적으로 개질된 삼투질이나 삼투질 전구체는 본 발명의 범주 내에 있다. 이러한 화학 개질물은 삼투질 또는 삼투질 전구체 (예컨대, 삼투질 분자의 분해 저해)의 효과를 변화시키거나 증진하는 다른 화학기를 삼투질 (또는 전구체)에 연결시키는 것을 수반한다. 이러한 화학적 개질은 약제나 프로드럭을 이용하고, 당해

기술 분야에 공지되어 있다 (본 명세서에 참조 문헌으로 포함된 U.S. Pat. Nos. 4,479,932 및 4,540,564; Shek, E. et al., J. Med. Chem. **19**:113-117 (1976); Bodor, N. et al, J Pharm. ScL **67**:1045-1050 (1978); Bodor, N. et al., J. Med. Chem. **26**:313-318 (1983); Bodor, N. et al., J. Pharm. Sci. **75**:29-35 (1986) 등을 참조할 것).

<99> 일반적으로, 본 발명의 삼투 활성 화합물 (이온성 및 비이온성)은 세균 성장을 촉진하지 않거나, 실제로 저해하거나 지연하는 것이 바람직하다.

<100> 본 발명의 활성 화합물, 방법 및 조성물은 그러한 치료를 필요로 하는 대상의 만성 폐쇄성 기도 또는 폐 질환 치료용 치료제로서 유용하다. 본 명세서에 기술된 활성 화합물, 조성물 및 방법은 환자내에 가래 또는 점액 시료 제조를 유도하는 데 이용될 수 있다. 또한, 본 명세서에 기술된 활성 화합물, 조성물 및 방법은 환자의 폐 및/또는 기도 세척에 이용될 수 있다. 본 명세서에 기술된 활성 화합물과 조성물은 대상의 기도로 도입될 다른 활성제와 함께 투여되고, 실제로 다른 활성제용 비이클이나 담체 역할을 할 수도 있다.

<101> 본 발명에 따라 치료될 알맞은 객체는 닭과 포유류 대상을 포함하고, 포유류가 바람직하다. 본 발명에 따라 치료될 필요가 있는 포유류 객체가 적합하고, 이는 개, 고양이 및 수의용 기타 동물을 포함한다. 인간이 바람직하다. 두 성의 인간 객체는 어느 발달 (즉, 신생아, 유아, 아동, 청소년, 성인) 단계에서라도 본 발명에 따라 치료될 수 있다. 낭포성 섬유증, 만성 기관지염, 폐기종, 일차성 및 이차성 섬모운동장애, 부비강염 및 폐렴을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 만성 폐쇄성 기도 또는 폐 질환으로 고통받는 사람이 바람직한 객체이다. 낭포성 섬유증으로 고통받는 인간 객체가 특히 바람직하다.

<102> 본 명세서에 기술된 나트륨 채널 차단제와 삼투 활성 화합물은 점비제, 미스트, 에어로졸, 밤새 연속 비강 캐뉼레이션 등과 같은 본 기술 분야에 공지되어 있는 알맞은 방법으로 객체의 비강, 공동 및 폐를 포함하는 눈, 코 및 기도 표면에 임의의 순서에 따르거나, 동시에 투여될 수 있다. 본 발명의 일 양태에 있어, 나트륨 채널 차단제와 삼투 활성 화합물은 트랜스기관지경 세척에 의해 동시에 투여된다. 본 발명의 바람직한 양태에 있어, 본 발명의 나트륨 채널 차단제와 삼투 활성 화합물은 부가적인 효과를 위해 충분히 짧은 시간 내에 나트륨 채널 차단제가 삼투 활성 화합물의 독립적인 방출보다 먼저 일어나거나 그 후에 수반될 수 있는 나트륨 채널 차단제와 삼투 활성 화합물을 포함하는 호흡할 수 있는 에어로졸 입자를 흡입하여 투여함으로써 폐 기도면에 침착된다. 호흡가능한 입자는 액체나 고체일 수 있다. 많은 객체의 폐에 에어로졸 입자를 투여하는 흡입기가 공지되어 있다. 본 발명의 다른 바람직한 양태에서, 나트륨 채널 차단제와 삼투 활성 화합물은 본 명세서에서 정의한 바와 같이 동시에 제공될 수 있다.

<103> 본 발명의 나트륨 채널 차단제와 삼투 활성 화합물은 이를 필요로 하는 객체에 차례로 (임의의 순서로) 또는 동시에 투여된다. 여기서 사용된 "동시에(concurrently)"는 합동 효과(즉, 동시에 일어나는 것은 동시에 발생되거나, 서로 간 전 또는 후에 단 시간 내에 발생되는 둘 이상의 이벤트일 수 있다)를 부여하는 충분히 근접한 시간을 의미한다. 동시에 일어남은 다른 두 뉴블라이져로부터 방출될 뿐만 아니라, 두 성분의 혼합물 또는 용액으로서 나트륨 채널 차단제와 삼투질의 방출을 포함할 수도 있다. 일 예로서, T-피스로 연결된 제 1 뉴블라이저에 화합물 1이 방출되고, 제 2 뉴블라이저에 고장 식염수가 방출될 수 있다. 다른 활성제로 투여되는 경우, 본 발명의 활성 화합물은 다른 활성제용 비이클 또는 담체로 작용할 수 있거나, 단순히 다른 활성제와 동시에 투여될 수 있다. 본 발명의 활성 화합물은 기도면에 기타 활성 성분을 투여하기 위한 건조 또는 액체 비이클로 이용될 수 있다. 이러한 기타 활성제는 다른 활성제용 비이클이나 담체 역할을 하는 것으로 여겨지는 본 발명의 활성 화합물과 함께 종래 방법과 투여량으로 의도한 질환이나 장애를 치료하도록 투여될 수 있다. 기도 표면 (즉, 본 발명의 삼투 활성 화합물의 활성)의 수화는 다른 활성 성분 (예를 들면, 활성 성분의 흡수를 촉진하거나 증진함으로써, 또는 다른 활성 성분의 작용 메카니즘에 기여함으로써, 다른 메카니즘에 의해)의 활성을 촉진하는 이러한 기타 활성 성분이 이용될 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 본 발명의 활성 화합물이 다른 활성제와 동시에 투여되면, 본 발명의 활성 화합물은 다른 활성제에 대하여 부수적인 효과를 갖는다. 다시 말해, 다른 활성제의 바람직한 효과는 본 발명의 활성 화합물의 동시 투여에 의해 증진된다.

<104> 각각이 본원에서 참조로 편입되는, 미국 특허 No. 5,740,794; 5,654,007; 5,458,135; 5,775,320; 및 5,785,049에 기재된 것들을 포함하여(이들에 한정되지 않음), Inhale Therapeutic Systems(Palo Alto, California, USA)에 의해 개발된 것들과 같은 흡입기가 사용될 수 있다. 본 출원인은 구체적으로는 본원에 참조로 인용되는 모든 특허의 개시내용이 전부 본원에 참조로 편입됨을 지향한다. 각각이 본원에서 참조로 편입되는, 미국 특허 No. 5,622,166; 5,577,497; 5,645,051; 및 5,492,112에 기재된 것들을 포함하여(이들에 한정되지 않음), Dura Pharmaceuticals, Inc.(San Diego, California, USA)에 의해 개발된 것들과 같은 흡입기가

사용될 수 있다. 또한, 각각이 본원에서 참조로 편입되는, US 특허 No. 5,826,570; 5,813,397; 5,819,726; 및 5,655,516에 기재된 것들을 포함하여(이들에 한정되지 않음), Aradigm Corp.(Hayward, California, USA)에 의해 개발된 것들과 같은 흡입기가 사용될 수 있다. 이러한 장치들은 건조 입자 흡입기로서 특히 적합하다.

<105> 본 활성 화합물을 포함하는 액상 입자의 에어로졸은 압력-구동 에어로졸 분무기 또는 초음파 분무기를 이용하는 것과 같이, 임의의 적합한 수단에 의해 제조될 수 있다 (참고 자료로서 본문에 포함되는 미국 특허 제 4,501,729호 등 참조). 분무기는 폭이 좁은 벤튜리 (venturi) 오리피스를 통하여 압축 가스, 전형적으로 공기 또는 산소의 가속을 이용하거나, 초음파 교반을 이용하여, 상기 활성 성분의 용액이나 현탁액을 치료용 에어로졸 연무로 변환시키는 시판 장치이다. 분무기에 사용하기에 적합한 제형은 액상 담체 내에 활성 성분으로 구성되고, 상기 활성 성분은 상기 제형의 40% (w/w) 까지 포함하지만, 20% (w/w) 미만이 바람직하다. 상기 담체는 주로 물 (가장 바람직하게는, 멸균, 발열원을 포함하지 않는 물)이거나, 희석 알코올 수용액이다. 과불화탄소 담체도 이용될 수 있다. 제형이 멸균되지 않은 경우, 임의의 첨가제는, 메틸 히드록시벤조에이트, 항산화제, 향미제, 휘발성 기름, 완충제, 계면활성제 등의 방부제를 포함할 수 있다.

<106> 상기 활성 화합물을 포함하는 고체상 입자의 에어로졸도 마찬가지로 임의의 고형 입상 약물 에어로졸 발생기를 이용하여 제조될 수 있다. 대상에 고형 입상 약물을 투여하는 에어로졸 발생기는, 앞서 설명한 바와 같이, 호흡가능한 입자를 제조하고, 인체 투여에 적합한 속도로 약물의 일정 계량 용량을 함유한 에어로졸의 용적을 발생시킨다. 고체 입자성 에어로졸 발생기의 일시적인 유형은 취입기(insufflator)를 들 수 있다. 취입(insufflation) 투여에 적합한 제형은 취입기에 의해 전달되거나, 스너프(snuff) 방식으로 비강으로 흡수가능한 미세하게 분쇄된 분말을 포함한다. 취입기에서, 분말(본문에 기술된 치료를 구현하는 데 유효한 계량 용량)은 통상적으로 젤라틴 또는 플라스틱으로 이루어지고, 사용 장소에서 천공되거나 개방되며, 상기 흡입기를 통해 흡입된 공기에 의해서나, 수동 펌프를 통해 전달되는 캡슐이나 카트리지에 담지된다. 흡입기에 이용되는 분말은 활성 성분 단독으로, 또는 상기 활성 성분, 락토오즈 등의 적합한 분말 희석제, 및 선택적 계면활성제를 포함하는 분말 블렌드로 구성될 수 있다. 상기 활성 성분은 대부분 상기 제형에 대하여 0.1 내지 100 % (w/w)로 포함된다. 다른 예시적인 유형의 에어로졸 발생기는 계량 용량 흡입기(metered dose inhaler)를 들 수 있다. 계량 용량 흡입기는 일반적으로 액화 추진제 내에 활성 성분이 있는 현탁액이나 용액 제형을 함유하는 가압 에어로졸 디스펜서(dispenser)이다. 사용 중에, 이러한 장치는 상기 활성 성분을 함유하는 미립자자 분무액을 생성하기 위해, 계량 용적, 전형적으로 10 내지 150 ㎕을 전달하도록 구성된 밸브를 통해 제형을 배출한다. 적합한 추진제는 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄 및 이들의 혼합물 등의 임의의 염화불화탄소계 화합물을 포함한다. 제형은 1종 이상의 조용매, 이를 테면, 에탄올, 올레인산 또는 소르비탄 트리올레이트 등의 계면활성제, 항산화제, 및 적합한 향미제를 더 포함할 수 있다.

<107> 고체나 액체 입자로부터 형성되는 에어로졸은 1분당 약 10 내지 150 리터, 보다 바람직하게는, 1분당 30 내지 150 리터, 가장 바람직하게는, 1분당 약 60 리터의 속도로 상기 에어로졸 발생기에 의해 제조된다. 더욱 많은 양의 약물을 함유하는 에어로졸은 더욱 빠른 속도로 투여될 수 있다.

<108> 여기에 기술된 나트륨 채널 차단제와 삼투 활성 화합물의 복용량은 치료할 환자의 조건과 상태에 따라 다르나, 기도 표면상에 침착된 삼투질의 약 1, 또는 1 내지 약 30, 50 또는 100 밀리오스몰인 것이 일반적이다. 1일 복용량은 1회 또는 복수회 단위 용량 투여로 분리될 수 있다. 나트륨 채널 차단제의 복용량은 치료할 환자의 조건과 상태에 따라 다르나, 일반적으로 상기 환자의 기도 표면에 용해된 활성 성분의 농도가 약 10^{-9}, 10^{-8}, 또는 10^{-7} 내지 약 10^{-3}, 10^{-2}, 또는 10^{-1} M/L, 보다 바람직하게는, 약 10^{-7} 내지 약 10^{-4} M/L 범위에 있게 하도록 충분한 양일 수 있다. 투여된 활성 화합물의 특정 제형의 용해도에 따라 1일 복용량은 1회 또는 다회 복용 투여로 나누어질 수 있다. 인체에 대한 1일 복용량은, 환자의 연령과 상태에 따라, 약 0.01, 0.03, 0.1, 0.5, 또는 1.0 내지 10, 또는 20 ㎎ 범위의 활성 성분 입자일 수 있다. 통상적으로 바람직한 1회 복용량은 1일 2 - 10회 투약 계획으로 제공되는 약 0.5 ㎎의 활성 성분이다. 투약량은 임의의 적합한 방법(이를 테면, 젤라틴 캡슐의 캡슐화)에 의해 미리 포장된 단위로 제공될 수 있다.

<109> 다른 약물 (예컨대, 기관지 확장제) 활성제 ("제 3제")는 본 발명의 나트륨 채널 차단제와 삼투활성 화합물과 동시에 필요로 하는 대상에 투여될 수 있다.

<110> 특히, 기관지 확장제는 본 발명의 나트륨 채널 차단제와 삼투 활성 화합물과 동시에 투여될 수 있다. 본 발명을 구현하는 데 이용될 수 있는 기관제 확장제는

<111> 에피네프린(epinephrine), 아이소프로테레놀(isoproterenol), 페노테롤(fenoterol), 알부테롤(albutereol), 테

르부탈린(terbutaline), 피르부테롤(pirbuterol), 비톨테롤(bitolterol), 메타프로테레놀(metaproterenol), 아이소에타린(isoetharine), 살메테롤 지나포에이트((salmeterol xinafoate) 등의 β-아드레날린 효능제; 이프라트로피움 브로마이드(ipratropium bromide) 등의 항콜린제; 테오필린(theophylline) 및 아미노필린(aminophylline) 등의 화합물을 포함하며, 이에 제한되지 않는다. 이들 화합물은 여기에 기술한 활성 화합물보다 먼저 또는 이와 동시에 공지된 방법에 따라 투여될 수 있다.

<112> 본 발명의 나트륨 채널 차단제와 삼투 활성 화합물과 함께 투여되는 기타 활성 성분 (제 3제)는 이온 수송 조절제와 만성 폐색성 폐질환 (예컨대, DNA 분해효소, 항생제, N-아세틸시스테인 등 디설프히드릴 감가 화합물)으로 고통받는 대상을 치료하는 데 유용한 것으로 알려진 활성제를 포함한다.

<113> 본 발명의 활성 화합물과 함께 활성제로 투여될 수 있는 이온 수송 조절제는 UTP, UTP-γ-S, 디누클레오티드 P2Y2 수용체 효능제, 및 β-효능제 등 퓨리노셉터 (특히, P2Y2) 수용체 효능제를 포함한다.

<114> 본 발명의 화합물은 P2Y2 수용체 효능제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (여기서는 "활성제"로도 언급됨)과 병용될 수도 있다. 상기 조성물은 P2Y2 수용체 효능제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(여기서는 "활성제"로도 언급됨)을 더 포함할 수 있다. 상기 P2Y2 수용체 효능제는 기도 표면, 특히, 비강 기도 표면에 의해 염소와 물의 분비를 자극하는 데 유효한 양만큼 포함된다. 적합한 P2Y2 수용체 효능제는 미국 특허 제 6,264,975호의 컬럼 9-10, 미국 특허 제 5,656,256호, 및 미국 특허 제 5,292,498호에 개시되어 있으며, 이들 각각은 본문의 참고 문헌으로서 포함된다.

<115> 여기에 기술된 제형과 함께 투여될 수 있는 기타 활성 성분은 헥산이나 올리고뉴클레오티드; 바이러스 유전자 전이 벡터 (아데노바이러스, 아데노 관련 바이러스, 리트로바이러스 유전자 전이 벡터 포함); 효소; 및 인슐린, 토마토스타틴, 옥시토신, 데스모프레신, 황체형성 호르몬 방출 호르몬, 나파레린, 류프로라이드, 부신피질자극 호르몬, 세트레틴, 글루카곤, 칼시토닌, 성장 호르몬 방출 호르몬, 성장 호르몬 등의 호르몬제 또는 생리학적 활성 단백질 또는 펩티드를 포함한다. 본 발명을 구현하는 데 이용되는 효소제는 DNA 분해 효소 (낭포성 섬유증 등의 치료), α_1-항트립신 (예컨대, 폐기종 치료에 있어 엘라스타제 저해하는) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 방법에 이용되는 스테로이드를 포함하는 바람직한 소염제는 베크로메탄손 디프로피오네이트, 프리드니손, 플루니솔론, 덱사메타손, 프리드니솔론, 코르티손, 테오필린, 알부테롤, 크로모린 소디움, 에피네프린, 플루니솔라이드, 터부탈린 설페이트, 알파-토코페롤 (비타민 E), 디팔미토일포스파티딜콜린, 살메테롤 및 플루티카손 디프로피오네이트를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 이용될 수 있는 항생제의 예로는 테트라사이클린, 클로람페니콜, 아미노글리코사이드, 예컨대, 토브라마이신, 베타-락탐, 예컨대, 암피실린, 세팔로스포린, 에리쓰로마이신 및 이들의 유도체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이용될 수 있는 항생제는 토브라마이신과 포스포마이신 등과 병용될 수 있다. 적합한 항바이러스제는 아시클로비르, 리바비린, 간사이클로비어 및 포르카르네트를 포함한다. 적합한 항종양제는 에토포사이드, 탁솔 및 시스플라틴을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 항히스타민제는 디펜하이드라민과 라니타딘을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 펜타아미딘과 이들의 유도체 등의 항-폐포자충 폐렴제도 이용될 수 있다. 리팜핀, 에리토마이신, 클라리스로마이신 등 항결핵제로 이용될 수 있다. 이가 양이온 킬레이트 (예컨대, EGTA, EDTA), 거담제, 및 점액 분비 늦추는 데 유용한 기타 활성제 (예컨대, n-아세틸-L-시스테인)도 본 발명의 구현에 있어, 원하는 바와 같이 투여될 수도 있다.

<116> 본 발명은 만성 치료(즉, 서로 근접한 시간에 2회 이상 반복하여 투여함으로써 복수 치료제가 연합된(combined) 치료 효과를 나타내는 치료)에 특히 유용하다. 예를 들면, 투여는 일주일에 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 또는 일주일 간 매일, 7회 수행될 수 있다. 치료는 2, 4 또는 6일의 기간 동안이나, 2주 또는 4주간 매일이나, 2개월 또는 4개월 이상 매일 수행될 수 있다. 예를 들면, 투여 단계는 만성 치료를 받는 만성 조건으로 치료되는 질환 기간 동안 매일 3회, 4회, 5회 또는 6회 수행될 수 있다.

<117> 여기에 기술된 화합물, 조성물 및 방법은 이를 필요로 하는 환자의 폐에 대상의 폐레 유효 치료량의 조성물을 투여함으로써, 폐 또는 폐엽의 세척에 이용될 수 있다. 세척은 공지된 기술에 따라 원하는 폐엽에 일정량((예컨대, 30 밀리미터 내지 3 리터, 전형적으로 300 밀리리터)의 액체를 주입하여 기관지경으로 수행될 수 있다. 세척은 일회 시행하거나 반복(예컨대, 3회 세척) 될 수 있다. 주입된 액체는 공지된 방법에 따라 주입 후, 부분적으로 제거되거나 흡입된다. 세척액은 수용액이거나, 혈액 대체물로 이용되는 등 과불화탄소액일 수 있다.

<118> 본 발명의 활성 화합물을 함유하는 고체 또는 액체 입자 약학 제제는 호흡가능한 크기의 입자를 포함하여야 한다. 보다 상세하게는, 호흡가능한 입자는 흡입 시에 입과 후두를 통과하여 폐의 기관지와 폐포에 진

입할 수 있을 정도로 충분히 작고, 호흡불가능한 입자는 후두를 통과하여 폐의 기관지와 폐포에 진입하지 못하고 비강 기도 통로에 남아 있을 정도로 충분히 크다. 일반적으로, 1 내지 5 ㎛ 크기를 갖는 입자(보다 바람직하게는, 4.7 ㎛)가 호흡가능하다. 호흡불가능한 크기의 입자는 가시성 소적의 크기 이하인, 약 5 마이크론보다 크기가 크다. 그러므로, 비강 투여를 위해서는, 비강내 체류를 확보하기 위해 10 내지 500 ㎛ 범위의 크기를 갖는 입자가 이용된다.

<119> 본 발명에 따른 제형 제제에 있어, 본 발명의 나트륨 채널 차단제와 삼투 활성 화합물은 특히, 허용가능한 담체와 혼합되는 것이 일반적이다. 상기 담체는 제형 내에 포함된 다른 성분들과 혼화될 수 있어야 하고, 환자에게 해를 주지 않아야함은 물론이다. 상기 담체는 고체 또는 액체 중 하나, 또는 이들 모두여야 하고, 단위 용량 제형으로 상기 화합물과 함께 제형되는 것이 바람직하다. 이를 테면, 상기 활성 화합물 0.5 내지 99 wt%을 포함하는 캡슐로 제제될 수 있다. 1종 이상의 활성 화합물은 본 발명의 제형에 포함될 수 있는데, 이러한 제형은 주로 상기 구성 성분들의 혼합으로 이루어지는 제약학에 공지된 임의의 방법에 의해 제조된다.

<120> 미세화된 활성제의 호흡가능성 또는 호흡불가능성 건조 입자를 포함하는 조성물은 막자와 사발로 상기 건조 입자를 분쇄한 후에, 상기 미세화된 조성물을 400 메쉬 스크린에 통과시켜 큰 응집체를 분쇄하거나, 분리하여 제조될 수 있다. 예를 들면, 염화나트륨의 분쇄는 "원형(round)" 염으로도 불리우는 마이크론 입자를 부여할 것이다.

<121> 상기 입자성 활성제 조성물은 에어로졸의 제제화를 촉진하는 분산제를 선택적으로 함유할 수 있다. 적합한 분산제는 상기 활성제와 적절한 비율 (이를 테면, 1 : 1, 질량비)로 혼합된 락토오즈이다.

<122> 본 명세서에서 선택적으로 사용한 용어는 언급한 사항, 예를 들면, 분산체, 약학적 담체 또는 기타 성분이 존재하거나 없을 수 있음을 의미한다.

<123> 이제부터 본 발명을 설명할 것이고, 이에 제한되지 않는 것으로 생각된다. 본 발명은 본 명세서에 포함된 특허 청구 범위와, 이에 상응하는 바에 의해 정의된다.

<124> 본 발명은 상술한 나트륨 채널 차단제와 삼투 활성 화합물의 특성을 이용한 치료법도 제공한다. 따라서, 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 대상에는 낭포성 섬유증, 원발성 섬모 운동장애, 기관지 확장증, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 기도 질환 환자들, 인공호흡 환자들, 급성 폐렴 환자들 등이 포함되고, 이에 제한되지 않는다. 본 발명은 활성 화합물을 환자의 적어도 하나의 폐에 투여한 후, 그 환자로부터 객담 시료를 유도하거나 수집하여, 환자로부터 객담 시료를 얻는 데 이용된다. 전형적으로, 본 발명의 화합물은 에어로졸 (액체 또는 건조 분말) 또는 세척(lavage)을 통해 호흡기 점막 표면에 투여될 것이다.

<125> 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 대상은 보충 산소를 비강 투여하는 환자 (기도 표면을 건조시키기 쉬운 요법); 비강 기도 표면에 영향을 미치는 알러지성 질환 또는 반응(예를 들면, 화분, 먼지, 동물의 털 또는 입자, 곤충 또는 곤충의 입자 등에 대한 알러지 반응)이 있는 환자들; 비강 기도 표면의 세균성 감염 (예를 들면, 황색 포도구균 (Staphylococcus aureus)과 같은 포도상구균, 헤모필루스(Hemophilus) 인플루엔자 감염, 폐렴구균(Streptococcus pneumoniae) 및 가피 녹농균(Pseudomonas aeruginosa) 감염 등) 환자들; 비강 기도 표면에 영향을 미치는 염증성 질환이 있는 환자들; 및 부비동염 (상기 활성제(들)는 부비동내에 체류된 유체의 배액을 촉진하는 데 유효한 양을 투여함으로써, 상기 부비동내 체류된 점액 분비물의 배액을 촉진한다), 또는 비부비동염(Rhinosinusitis)을 같이 앓고 있는 환자를 포함한다. 본 발명의 화합물은 에어로졸과 점적제 등의 국소 전달에 의해 비강-부비동 표면에 투여된다.

<126> 본 발명의 화합물은 기도 이외의 점막의 표면을 수화하는 데 이용될 수 있다. 이러한 점막 표면은 위장관 표면, 구강 표면, 비뇨기 표면, 안구 표면, 또는 눈, 내이, 및 중이의 표면을 포함한다. 이를 테면, 본 발명의 활성 화합물은 국소/국부, 경구, 직장 투여 등의 임의의 적절한 수단을 통해 유효량으로 투여될 수 있다.

<127> 본 발명의 나트륨 채널 차단제과 삼투 활성 화합물은 공기 전염 치료에 유용하다. 공기 전염의 예로는 RSV를 포함한다. 본 발명의 나트륨 채널 차단제와 삼투 활성 화합물은 탄저균 감염 치료에도 유용하다. 본 발명은 병원균에 의해 야기되는 질병이나 질환의 예방, 사후 예방, 저해 또는 치료 처치를 위한 나트륨 채널 차단제와 삼투 활성 화합물의 용도와 관련된다. 바람직한 양태에 있어, 본 발명은 생물학적 테러에 이용될 수 있는 병원균에 의해 야기되는 질병이나 질환의 예방, 사후 예방, 예방 또는 치료제를 위한 나트륨 채널 차단제와 삼투 활성 화합물의 용도와 관련된다.

<128> 최근에, 다양한 조사 프로그램과 생물방어(biodefense) 조치는 테러 현장에 생물학 제제의 용도에 관한

사안을 다루는 데 주안점을 두고 있다. 이러한 조치는 미생물테러나 사람을 죽이고, 공포를 퍼트리고, 사회를 어지럽히는 미생물이나 생물 독소의 용도에 관한 사안을 다루는 것으로 의도된다. 예를 들면, 국립 알레르기 및 전염성 질병연구소 (NIAID)는 광범위한 생물학적 테러의 연구 필요성을 제기하고, 전염성 질병을 표명하고 재표명하는 계획안을 개설하는 생물방어 조사용 전략적 계획안(Strategic Plan for Biodefense Research)을 개발하였다. 계획에 따르면, 탄저균 탄저 포자에 미국 시민의 의도적 노출은 생물학적테러에 대한 국가 전체의 준비에 있어 차이를 나타내었다. 더욱이, 이러한 공격은 예방용 백신와 면역치료을 신속하게 진단하는 테스트와 생물학적 테러 매개체에 의해 야기되는 질병을 치료하는 약제와 생물에 대하여 충족되지 않은 요구를 드러남을 구체적으로 설명하였다.

<129> 생물학적 테러 매개체으로서 위험 가능성이 있는 것으로 판별된 병원균의 생물상을 연구하고, 이러한 매개체에 대한 숙주 반응을 연구하고, 감염성 질병에 대한 백신을 개발하고, 이러한 매개체 연구하에 일반적으로 이용가능한 치료제를 평가하고, 위협하는 매개체의 전조와 징후를 판별하는 진단약을 개발하는 것을 중점으로 많은 다양한 연구 노력이 있었다. 이러한 노력은 훌륭하여, 생물학적 테러에 이용될 수 있는 것으로 여겨지는 많은 병원균을 제공하였으나, 가능한 모든 생물학적 테러에 대한 만족할만한 반응을 부여하지는 못하였다. 또한, 생물학적 테러 매개체로 위험한 것으로 여겨지는 많은 병원균은 산업상 치료 또는 예방법을 개발하기 위한 적절한 경제적 동기를 부여하지 않는다. 더욱이, 백신 등 예방법이 생물학적 테러에 이용될 수 있는 병원균에 이용되더라도, 국민에게 이러한 모든 백신을 투여하기 위해서는 비용이 많이 든다.

<130> 편리하고 효과적인 치료제가 모든 생물학적 테러 위협에 이용되려면, 병원성 매개체로부터의 감염 위험을 예방하거나 감소할 수 있는 방지, 예방 또는 치료 처치가 절실하게 필요하다.

<131> 본 발명은 이러한 예방 처치 방법을 제공한다. 일 특성에 따르면, 하나 이상의 공기전염성 병원균으로부터 감염에 대한 예방 치료를 필요로 하는 개체에 예방에 효과적인 양의 나트륨 채널 차단제와 삼투질을 투여하는 것을 포함하는 예방 처치 방법이 제공된다.

<132> 다른 특성에 따르면, 인체에 질병을 유발할 수 있는 공기감염성 병원균으로부터의 감염 위험을 감소시키는 예방 처치 방법으로서, 공기감염성 병원균으로부터의 감염 위험이 있지만 상기 질병의 증상이 없는 인간의 폐에 유효량의 나트륨 채널 차단제와 삼투질을 투여하는 것을 포함하고, 유효량의 나트륨 채널 차단제와 삼투질은 인감의 감염 위험을 감소하는 데 충분한 것을 특징으로 하는 예방 처치 방법이 제공된다. 공기감염성 병원균의 특정예로는 탄저균을 들 수 있다.

<133> 다른 특성에 따르면, 공기감염성 병원균으로부터 감염에 대한 치료를 필요로 하는 개체의 폐에 유효량의 나트륨 채널 차단제와 삼투질을 투여하는 것을 포함하는 공기감염성 병원균으로부터의 감염을 치료하는 사후 예방 처치 방법 또는 치료 처치 방법이 제공된다. 본 발명의 예방적 사후 노출, 구제, 치료 처치 방법에 의해 보호될 수 있는 병원균은 입, 코 또는 비강을 통해 인체로 들어가서 폐로 진입하는 병원균을 포함한다. 전형적으로, 병원균은 자연적으로 발생하거나 분무화로 발생한 공기감염성 병원균일 수 있다. 병원균은 자연적으로 발생하거나, 분무화 또는 환경에 병원균을 도입하는 다른 방법 후, 의도적으로 환경에 도입될 수 있다. 공기중에서 자연적으로 이송되지 않는 많은 병원균은 생물학적 테러 용도로 분무화되었거나 분무화될 수 있다. 본 발명의 치료법에 이용될 수 있는 병원균은 NIAID에서 규정된 바와 같은 A, B 및 C 카테고리 우선 순위 병원균을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 이들 카테고리는 질환 조절 및 예방 센터 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC)에 의해 편찬된 항목과 대체로 일치한다. CDC에서 정한 A 카테고리 병원체는 쉽게 전염되거나 대인간 전이되는 높은 사망률을 야기하는 공중 건강에 심각한 영향을 미칠 가능성이 있는 것이다. B 카테고리 병원체는 우선 순위 차순이고, 다소 전염되기 쉽고 보통의 발병률과 낮은 사망률을 야기한다. C 카테고리는 이들의 이용가능성, 전염 및 제조 용이성 및 높은 발병률과 사망률 가능성 때문에 대규모 전염에 처리될 수 있는 발병 병원균으로 구성된다. 이러한 병원균의 특정예로는 탄저균과 페스트(plague)를 들 수 있다. 보호되거나 이로부터 감염 위험이 적은 병원균은 감기 바이러스, 코감기 바이러스, 아데노바이러스 및 호흡기 신시티아 바이러스 등을 포함한다. 보호될 수 있는 다른 병원균은 중증급성호흡기증후군(SARS)를 야기하는 것으로 여겨지는 코로나바이러스이다.

<134> 본 발명은 인체를 대상으로 하는 치료와 일차적으로 관련되지만, 개와 고양이 등 수의용 다른 포유류 치료에 이용될 수도 있다.

<135> 상술한 바와 같이, 본 발명의 조성물을 제조하는 데 이용되는 화합물은 약학적으로 허용가능한 자유 염기 형태일 수 있다. 상기 화합물의 자유 염기는 일반적으로 상기 염보다 수용액에 대한 용해도가 낮으므로, 자유 염기 조성물은 활성제가 폐로 더욱 지속적으로 용리될 수 있게 해 준다. 용액에 용해되지 않고 입자 형태로

폐에 존재하는 활성제는 생리학적 반응을 유도하는 데 이용될 수 없지만, 용액에 점차 용해되는 생체이용가능한 약물의 저장소로서의 역할을 한다.

<136> 본 발명의 다른 특성에 따르면, 약학적으로 허용가능한 담체 (이를 테면, 담체 수용액) 내에 나트륨 채널 차단제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일반적으로, 나트륨 채널 차단제는 점막 표면에 의한 물의 재흡수를 저해하는 데 유효한 양으로 상기 조성물에 포함된다.

<137> 본 발명의 화합물은 P2Y2 수용체 효능제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 (여기서는 "활성제"로도 언급됨)과 병용될 수도 있다. 상기 조성물은 P2Y2 수용체 효능제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(여기서는 "활성제"로도 언급됨)을 더 포함할 수 있다. 상기 P2Y2 수용체 효능제는 기도 표면, 특히, 비강 기도 표면에 의해 염소와 물의 분비를 자극하는 데 유효한 양만큼 포함된다. 적합한 P2Y2 수용체 효능제는 미국 특허 제 6,264,975호의 컬럼 9-10, 미국 특허 제 5,656,256호, 및 미국 특허 제 5,292,498호에 개시되어 있으며, 이들 각각은 본문의 참고 문헌으로서 포함된다.

<138> 본 발명의 화합물은 기관지 확장제와 병용될 수도 있다. 이러한 기관지 확장제는 에피네프린(epinephrine), 아이소프로테레놀(isoproterenol), 페노테롤(fenoterol), 알부테롤(albutereol), 테르부탈린(terbutaline), 피르부테롤(pirbuterol), 비톨테롤(bitolterol), 메타프로테레놀(metaproterenol), 아이소에타린(isoetharine), 살메테롤 지나포에이트((salmeterol xinafoate) 등의 β-아드레날린 효능제; 이프라트로피움 브로마이드(ipratropium bromide) 등의 항콜린제; 테오필린(theophylline) 및 아미노필린(aminophylline) 등의 화합물을 포함하며, 이에 제한되지 않는다. 이들 화합물은 여기서 기술한 활성 화합물보다 먼저, 또는 그와 동시에 공지된 방법에 따라 투여될 수 있다.

<139> 본 발명의 다른 특성에 따르면, 약학적으로 허용가능한 담체 (이를 테면, 담체 수용액)에 상술한 활성 화합물을 포함하는 약학적 제형이 제공된다. 일반적으로, 상기 활성 화합물은 기도와 기타 표면을 포함하는 점막 표면에 의한 물의 재흡수 저해와 같이, 점막 표면의 치료에 유효한 양으로 상기 조성물에 포함된다.

<140> 여기에 기술된 나트륨 채널 차단제와 삼투 활성 화합물은 국소, 경구, 직장, 질내, 안내 및 피부 투여 등의 임의의 적합한 수단에 의해 점막 표면에 투여될 수 있다. 예를 들어, 변비 치료를 위해, 상기 활성 화합물은 위장 점막 표면에 경구 또는 직장내 투여될 수 있다. 활성 화합물은 경구 투여용 소적, 정제 등으로서, 직장 또는 비뇨기 투여용 좌제 등으로서, 멸균 생리 식염수 또는 희석 식염수 또는 국소용액과 같은 임의의 적당한 형태의 약학적으로 허용되는 담체와 배합될 수 있다. 필요에 따라, 부형제를 제형에 포함시켜 활성 화합물의 용해도를 증진시킬 수 있다.

<141> 본원에서 개시되는 나트륨 채널 차단제와 삼투 활성 화합물은 생리 식염수 또는 희석 식염수 용액 또는 증류수와 같은 약학적으로 허용되는 담체 중의 활성 화합물의 분무액, 연무액 또는 소적과 같이 임의의 적당한 수단에 의해 환자의 기도 표면에 투여될 수 있다. 예를 들면, 활성 화합물은 개시 내용이 참고 자료로서 본문에 그대로 포함되는 Jacobus의 US 특허 No. 5,789,391에 기재된 바와 같이 제형으로 제조되어 투여될 수 있다.

<142> 본 발명을 구현하기 위해 제조되는 고체 또는 액체 입자성 활성제는, 상술한 바와 같이, 호흡가능하거나 호흡불가능한 크기의 입자를 포함한다. 보다 상세하게는, 호흡가능한 입자는 흡입 시에 입과 후두를 통과하여 폐의 기관지와 폐포에 진입할 수 있을 정도로 충분히 작고, 호흡불가능한 입자는 후두를 통과하여 폐의 기관지와 폐포에 진입하지 못하고 비강 기도 통로에 남아 있을 정도로 충분히 크다. 일반적으로, 1 내지 5 ㎛ 크기를 갖는 입자(보다 바람직하게는, 4.7 ㎛)가 호흡가능하다. 호흡불가능한 크기의 입자는 가시성 소적의 크기 이하인, 약 5 마이크론 크기보다 크다. 그러므로, 비강 투여를 위해서는, 비강내 체류를 확보하기 위해 10 내지 500 ㎛ 범위의 크기를 갖는 입자가 이용된다.

<143> 본 발명에 따른 제형의 제조에서는, 활성제, 상기 생리학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 자유 염기는, 특히, 허용가능한 담체와 혼합되는 것이 일반적이다. 담체는 상기 제형 내에 포함된 다른 성분들과 혼화될 수 있어야 하고, 환자에게 해를 주지 않아야함은 물론이다. 담체는 고체 또는 액체 중 하나, 또는 이들 모두여야 하고, 단위 용량 제형으로 상기 화합물과 함께 제형되는 것이 바람직하다. 이를 테면, 활성 화합물 0.5 내지 99 wt%을 포함하는 캡슐로 제제될 수 있다. 1종 이상의 활성 화합물은 본 발명의 제형에 포함될 수 있는데, 이러한 제형은 주로 상기 구성 성분들의 혼합으로 이루어지는 제약학에 공지된 임의의 방법에 의해 제조된다.

<144> 미세화된 활성제의 호흡가능성 또는 호흡불가능성 건조 입자를 포함하는 조성물은 막자와 사발로 상기 건조 입자를 분쇄한 후에, 상기 미세화된 조성물을 400 메쉬 스크린에 통과시켜 큰 응집체를 분쇄하거나, 분리하여 제조될 수 있다.

<145> 상기 입자성 활성제 조성물은 에어로졸의 제제화를 촉진하는 분산제를 선택적으로 함유할 수 있다. 적합한 분산제는 상기 활성제와 적절한 비율 (이를 테면, 1 : 1, 질량비)로 혼합된 락토오즈이다.

<146> 본원에서 개시되는 나트륨 채널 차단제와 삼투 활성 화합물은 점비제, 연무액 등과 같이, 당업계에 공지된 적당한 수단에 의해 대상의 비도, 기관지 및 폐를 포함한 기도 표면에 투여될 수 있다. 본 발명의 양태에 따르면, 본 발명의 활성 화합물은 기관지경(transbronchoscopic) 세척에 의해 투여된다. 본 발명의 바람직한 양태에서는, 환자가 흡입한 상기 활성 화합물에 포함된 호흡가능한 입자의 에어로졸 현탁액을 투여함으로써, 폐의 기도 표면상에 상기 활성 화합물이 침착된다. 상기 호흡가능한 입자는 액체 또는 고체일 수 있다. 대상의 폐에 에어로졸 입자를 투여하는 다양한 흡입기(inhaler)가 공지되어 있다.

<147> 고체나 액체 입자로부터 형성되는 에어로졸은 1분당 약 10 내지 150 리터, 보다 바람직하게는, 1분당 30 내지 150 리터, 가장 바람직하게는, 1분당 약 60 리터의 속도로 상기 에어로졸 발생기에 의해 제조된다. 더욱 많은 양의 약물을 함유하는 에어로졸은 더욱 빠른 속도로 투여될 수 있다.

<148> 여기서 기술된 활성 화합물의 복용량은 치료할 환자의 조건과 상태에 따라 다르나, 기도 표면상에 침착된 약학적 성분의 약 0.01, 0.03, 0.05, 0.1 내지 1, 5, 10 또는 20 mg인 것이 일반적이다. 1일 복용량은 1회 또는 복수회 단위 용량 투여로 나누어질 수 있다. 폐의 기도 표면상에 있는 상기 약학적 성분의 농도가 10^{-9} 내지 10^{4} M에 이르게 하는 것을 목표로 한다.

<149> 본 발명의 다른 양태에서는, 활성 화합물의 투여는 환자가 코를 통해 흡입한 활성 성분을 포함하는 호흡가능성 또는 호흡불가능성 입자의 에어로졸 현탁액을 투여함으로써 이루어진다. 상기 호흡가능성 또는 호흡불가능성 입자는 액체이거나 고체일 수 있다. 상기 활성 성분의 함유량은 상기 환자의 기도 표면에 용해된 활성 성분의 농도가 약 10^{-9}, 10^{-8}, 또는 10^{-7}부터 약 10^{-3}, 10^{-2}, 또는 10^{-1} mol/L까지, 보다 바람직하게는, 약 10^{-9} 내지 약 10^{-4} mol/L를 만족시키기에 충분한 양일 수 있다.

<150> 본 발명의 일 양태에서는, 입상 활성제 조성물은 비강의 점액 분비물내 용해를 위한 활성 성분의 조기 방출과 지속적인 방출을 모두 제공하기 위해 활성 성분의 자유 염기와 약학적으로 허용가능한 염을 모두 함유할 수 있다. 이러한 조성물은 환자에게 조기 방출과 시간의 흐름에 따른 지속적인 방출을 제공할 수 있다. 지속적인 방출은, 필요한 1일 투여 횟수를 감소시켜, 활성제 처치 경과에 따른 환자의 융통성을 높일 것으로 예측된다.

<151> 기도 투여에 적합한 약학적 제형은 용액, 유탁액, 현탁액, 및 추출물을 포함한다. 참고 자료로서 본 발명에 포함되는 J. Nairn, Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts, in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, chap. 86 (19^{th} ed. 1995)을 참조할 것. 비강 투여에 적합한 약학적 제형은 미국 특허 제 4,389,393호 (Schor); 제 5,707,644호 (Ilium); 제 4,294,829호(Suzuki); 및 제 4,835,142호 (Suzuki)에 개시되어 있고, 이들의 명세서는 본문에 그대로 포함된다.

<152> 활성 화합물을 포함하는 액체 입자의 연무액 또는 에어로졸은 멸균 식염수나 무균수 등의 수용성 약학적으로 허용가능한 담체에 활성 성분을 이용하여 단순히 비강 분무하는 방법과 같이, 임의의 적합한 방법으로 제조될 수 있다. 투여는 가압 에어로졸 분무기나 초음파 분무기를 이용한다. 참고 자료로서 본문에 포함되는 미국 특허 제 4,501,729호, 및 제 5,656,256호를 참조. 비강 소적이나 스프레이 병, 또는 분무기에 이용하기에 적합한 제형은 액상 담체에 포함된 활성 성분으로 구성되고, 활성 성분은 제형의 40% (w/w)로 포함되지만, 20% (w/w)미만인 것이 바람직하다. 전형적으로, 담체는 물이거나 희석된 알코올 수용액이고, 바람직하게는 0.12 내지 0.8% 염화 나트륨 용액이다. 상기 제형이 멸균 처리되지 않은 경우에, 임의의 첨가제로써, 메틸 히드록시벤조에이트, 항산화제, 향미제, 휘발성 오일, 완충제, 삼투활성제(예를 들면, 만니톨, 자일리톨 및 에리쓰리톨) 및 계면활성제 등의 방부제를 포함할 수 있다.

<153> 미세화된 활성제의 호흡가능성 또는 호흡불가능성 건조 입자를 포함하는 조성물은 막자와 사발로 상기 건조 입자를 분쇄한 후에, 상기 미세화된 조성물을 400 메쉬 스크린에 통과시켜 큰 응집체를 분쇄하거나, 분리하여 제조될 수 있다.

<154> 상기 입자성 활성제 조성물은 에어로졸의 형성을 촉진하는 분산제를 선택적으로 포함할 수 있다. 적합한 분산제는 상기 활성제와 적절한 비율(이를 테면, 1 : 1, 질량비)로 혼합된 락토오즈이다.

<155> 본 발명의 화합물을 특성화하는 데 각종 분석법이 이용될 수 있다. 이제부터, 대표적인 분석법을 논의

할 것이다.

<156> 나트륨 채널 차단 활성 및 가역성의 시험관내 측정

<157> 본 발명 화합물의 작용 및/또는 효능 메커니즘 평가에 사용되는 하나의 분석방법은 어싱(Ussing) 챔버내에 고정한 기도 상피세포 단일층을 이용하여 단락 전류(Isc)하에서 측정된 기도 상피 나트륨 전류의 관강 약물 억제(lumenal drug inhibition)의 측정을 포함한다. 갓 절개한 사람, 개, 양 또는 설치류 기도로부터 수득된 세포를 다공성 0.4 마이크론 Snapwell™ Inserts (CoStar) 상에 시딩하여, 호르몬 규정 배지(hormonally defined medium)내 공기-액체 계면(ALI) 조건에서 배양한 다음, 어싱 챔버내에서 Krebs Bicarbonate Ringer(KBR)에 담근 채로 나트륨 수송 활성(Isc)에 대해 분석하였다. 모든 시험 약물은 하프-로그 용량 첨가 프로토콜($1x10^{-11}$ M 내지 $3x10^{-5}$ M)로 관강 배스(lumenal bath)에 첨가하고, Isc(억제)의 누증적 변화를 기록한다. 모든 약물은 $1x10^{-2}$ M의 농도의 스톡 용액으로서 디메틸 설폭사이드에서 제조하여 -20℃에 보관한다. 통상적으로 8개의 제제가 병행하여 시행되며; 시행당 두 개의 제제는 양성 대조군으로서 아밀로라이드 및/또는 벤자밀을 포함한다. 최대 농도($5x10^{-5}$ M)를 투여한 후, 관강 배스를 사용하지 않은 무-약물 KBR 용액으로 3회 교환해 주고, 각각의 세척 후에 대략 5분 동안의 지속 기간으로 Isc를 측정한다. 가역성은 3차 세척 후 나트륨 전류에 대한 기저값으로의 % 복귀율로서 정의된다. 볼티지 클램프(voltage clamp)로부터의 모든 데이터를 컴퓨터 인터페이스를 통해 수집하고 오프-라인 분석한다.

<158> 모든 화합물에 대한 용량-효과 관계를 고려하고 Prism 3.0 프로그램으로 분석한다. IC_{50} 값, 최대 유효 농도 및 가역성을 계산하고 양성 대조군으로서 아밀로라이드 및 벤자밀 데이타 값과 비교한다.

<159> 흡수의 약리학적 분석

<160> (1) 장막 출연 분석(Serosal appearance Assay)

<161> 기관지 세포(개, 사람, 양, 또는 설치류 세포)를 분극화된 상피를 촉진하는 호르몬 규정 배지내 공기-액체 계면에서 성장한 1.13 cm^2 또는 4.7 cm^2의 성장 면적으로 다공성 Transwell-Col 콜라겐-코팅막 상에 0.25 x $10^6/cm^2$의 밀도로 시딩하거나, Mattek Corp에서 시판되는 인간 기관지 세포를 이용하였다. 공기-액체 계면(ALI)의 발생 12 내지 25일 후부터, 배양균은 90%가 넘게 섬모가 있는 것으로 예상되며, 뮤신이 세포 상에 축적될 것이다. 원발성 기도 상피 세포 제제의 완전성을 보장하기 위하여, 배양균의 분극화 특성의 완전성 지표인 경상피 저항(Rt: transepithelial resistance) 및 경상피 전위차(PD)를 측정한다. 인간 세포계는 정단면으로부터의 흡수율 연구에 바람직하다. 장막 출연 분석은 실험용 나트륨 채널 차단제 또는 양성 대조군(아밀로라이드, 벤자밀, 페나밀)을 정단면에 100 μM의 초기 농도로 가하여 개시된다. 일련의 샘플(샘플당 5 $\mu\ell$ 용적)을 정단면 욕조와 장막부 욕조로부터 다양한 시점에서 수집한다. 농도는 Fluorocount Microplate Flourometer 또는 HPLC를 사용하여 각각의 나트륨 채널 차단제의 고유 형광을 측정함으로써 결정된다. 정량 분석은 농도와 순도를 이미 알고 있는 신뢰할 만한 기준 표준물로부터 생성된 표준 곡선을 이용한다. 소멸 속도의 데이터 분석은 비선형 회귀, 1상 지수함수적 감쇠(exponential decay)를 이용하여 수행한다.

<162> 2. ENaC 차단제 흡수와 기도면 액체 부피/높이 변화의 공초점 현미경검사 분석

<163> 가시적으로 모든 아밀로라이드-유사 분자는 자외선 범위에서 형광을 발한다. 이들 분자의 이러한 성질을 이용하여 x-z 공초점 현미경검사를 이용하여 세포 흡수를 직접 측정할 수 있다. 아밀로라이드 및 세포 구획 중으로의 신속한 흡수를 입증하는 화합물(벤자밀 및 페나밀)을 포함한 등몰 농도의 실험 화합물과 양성 대조군을 공초점 현미경의 스테이지 상의 기도 배양액의 정단면에 배치한다. 연속적인 x-z 이미지를 시간 경과에 따라 수득하고 세포 구획에 축적되는 형광의 크기를 정량하여 형광의 변화-시간으로서 작도한다. 삼투질을 이용하거나 이용하지 않고 신규 나트륨 채널 차단제의 첨가 전에 비활성 형광염료가 상기 표면액에 부가될 수 있고, 표면액 부피/높이 변화가 검출될 것이다.

<164> 3. 화합물 대사의 시험관내 분석

<165> 기도 상피 세포는 경상피 흡수 과정에서 약물 대사능을 갖는다. 또한, 비록 가능성은 덜 하지만, 약물이 특정 체외효소 활성에 의해 기도 상피 표면상에서 대사될 수도 있다. 체외 표면 사건으로서, 화합물이 폐질환, 예를 들면 낭포성 섬유증 환자의 기도 관강을 점유하는 감염된 분비물에 의해 대사될 가능성도 있다. 따라서, 일련의 분석은 인간 기도 상피 및/또는 인간 기도 상피 관강 산물과 시험 삼투질과 신규한 나트륨 채널 차단제의 상

호작용으로부터 연유하는 화합물 대사를 특징 규명하기 위해 수행된다.

<166> 첫 번째 분석 시리즈에서, "ASL" 자극물로서 KBR 중의 시험 화합물의 상호작용을 T-Col 삽입 시스템에서 성장된 인간 기도 상피 세포의 정단면에 적용한다. 대부분의 화합물에 대해, 대사(신종의 생성)를 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 시험하여 화학종 및 이들 화합물의 내생성 형광 특성을 분석하여 시험 화합물과 신규 대사 산물의 상대량을 평가한다. 전형적인 분석을 위해, 시험 용액(25 ㎕ KBR, 10 μM 시험 화합물 함유)을 상피 관강 표면상에 배치한다. (1) 관강으로부터 장막 배스(serosal bath)로 투과하는 시험 화합물의 질량 및 (2) 모 화합물로부터 대사 산물의 잠재적인 형성의 HPLC 분석을 위해 관강 및 장막 구획으로부터 순차적인 5 내지 10 ㎕ 샘플을 수득한다. 시험 분자의 형광 특성이 그러한 특징 분석에 적합하지 않을 경우, 방사성 동위원소 표지한 화합물을 이러한 분석에 사용한다. HPLC 데이터로부터, 관강 표면상의 신규 대사산물 화합물의 소멸 및/또는 형성과 기저 측부(basolateral) 용액 중의 시험 화합물 및/또는 신규 대사산물의 출현의 비율을 정량한다. 모 화합물을 참조하여 잠재적인 신규 대사 산물의 크로마토그래피 이동성에 관련된 데이터도 정량한다.

<167> CF 객담에 의한 시험 화합물의 잠재적인 대사를 분석하기 위하여, (IRB 승인하에서) 10명의 CF 환자로부터 수득한 기침하여 뱉어낸 CF 객담의 "대표적인" 혼합물을 수집하였다. 객담을 KBR 용액의 1:5 혼합물에서 격렬한 와동 하에 가용화시킨 다음, 혼합물을 "니트(neat)" 객담 분취량과 "상등액" 분취량이 수득되도록 초원심분리에 투입한 분취량으로 분할 하였다(니트 = 세포성; 상등액 = 액상). CF 객담에 의한 화합물 대사의 전형적인 연구는 기지량의 시험 화합물을 "니트" CF 객담과 37℃에서 배양한 CF 객담 "상등액"의 분취량에 첨가한 다음, 전술한 바와 같이 HPLC 분석에 의해 화합물 안정성/대사의 특징 분석을 위해 각 객담 유형으로부터 분취량을 순차적으로 샘플링하는 것을 포함한다. 이어서 상기와 같이, 화합물 소멸, 신규 대사 산물의 형성률, 및 신규 대사 산물의 HPLC 이동성의 분석을 수행한다.

<168> 4. 삼투질을 이용하거나 이용하지 않는 경우, 시험관내 세포 배양 모델의 기도면 액체에 미치는 신규 ENaC 차단제의 지속성.

<169> 중량 (질량 측정) 분석 공정을 이용하여, 공기/액체 경계면에서 성장한 원발성 기관지 배지에 관강 표면액(질량/부피)를 측정하고, 관강 표면액 부피를 8 시간 동안 기록한다. 삼투질을 이용하거나 이용하지 않으면서, 선택된 신규하거나 시판되는 나트륨 채널 차단제가 등몰의 농도 (0.1 - 100 μM)거나 아닌 경우에, 실험이 시작되는 때에 적용된 초기 부피의 버퍼 (Krebs-Henseleit 중탄산염 버퍼액)를 가한다. 그 후, 일정 시점에서 투과성 지지체의 질량을 다시 측정하고, 질량/부피를 기록한다. 데이타를 분석하여 8시간 프레임간 처음부터 끝까지 표면액 질량/부피 형태 변화를 결정하였다.

<170> 5. 동물내 약물의 약리학적 효과 및 작용 메커니즘

<171> 점액 섬모 청소능(MCC)을 증진시키기 위한 화합물의 효과는 본원에서 참조로 편입되는 Sabater 등(참조: Journal of Applied Physiology, 1999, pp. 2191-2196)에 의해 기술되고, 후술하는 바와 같이 변화된 생체내 모델을 이용하여 5시간 프레임 넘게 측정될 수 있다.

<172> 방법

<173> *동물의 준비*: 성체 암양(체중 75 kg)을 특수 마구에 똑바로 세워 속박하였다. 동물의 두부를 부동화시키고 2% 리도카인으로 비도를 국소 마취하였다. 이어서, 동물에 내경 7.5 ㎜의 기관내 튜브(ETT)를 코를 통해 삽관하였다. ETT의 커프(cuff)를 성대 바로 아래에 배치하였다. 삽관 후, 동물을 점액섬모 청소능의 측정 개시에 앞서 대략 20분간 안정을 유지하게 하였다.

<174> *방사성(radio)-에어로졸의 투여*: ^{99m}Tc-인간 혈청 알부민(3.1 mg/ml; 대략 10-15 mCi 함유)의 에어로졸을 중간 공기 역학적 직경이 3.6 ㎛인 소적을 생성하는 레인드롭 뉴블라이저(Raindrop Nebulizer, Nellcor Puritan Bennett, Pleasanton, CA)를 사용하여 발생시켰다. 분무기를 솔레노이드 밸브와 압축 공기(20 psi) 공급원으로 이루어진 선량측정 시스템에 연결하였다. 뉴블라이저의 배출구를 일단이 호흡기에 연결된 T 피스(piece)(Harvard 장치, South Natick, MA)를 향하도록 배치하였다. 시스템을 호흡기의 흡기 사이클 개시시에 1초 동안 작동시켰다. 호흡기를 300 mL의 일호흡량, 1:1의 흡기:호기 비, 및 분당 20회 호흡률로 세팅하여 중앙 기도 침착을 최대화하였다. 양은 5분간 ^{99m}Tc-SC 에어로졸을 호흡하여 들이마셨다. 추적 물질 증착 후, 감마선 카메라를 사용하여 기도로부터 ^{99m}Tc-인간 혈청 알부민의 제거를 측정하였다. 마구에서 자연스럽게 똑바로 선 자세로 양의 등 위에 카메라를 배치하였다. 이미지 영역이 동물 척수와 수직이 되었다. 감마선 카메라 아래에 적당히 정렬하도록 보장하기 위하여 양에 외부적인 방사성 동위원소 표지-마커를 배치하였다. 모든 이미

지를 감마선 카메라와 일체화된 컴퓨터에 저장하였다. 해당 영역을 양의 우측 폐에 상응하는 이미지에 대해 추적하고 카운트를 기록하였다. 카운트를 감쇠에 대해 보정하고 초기 베이스라인 이미지에 존재하는 방사능의 %로 표현하였다. 좌측 폐는 이의 외각이 위와 포개어지고 카운트가 ^{99m}Tc-SC 표지된 점액에 영향을 받을 수 있으므로 분석에서 배제시켰다. 모든 침착 이미지는 감마 카메라가 장착된 컴퓨터에 저장되었다. 프로토콜은 방사성 에어로졸 투여 후 바로 얻은 베이스라인 침착(deposition) 이미지를 포함하였다. 베이스라인 이미지를 얻은 후, Pari LC JetPlus 뉴블라이저를 이용하여 두 별도 프로토콜을 이용한 자유로이 호흡하는 양에게 H_2O (비이클, 4 mL), 아밀로라이드 (3 mM), 또는 NCE (3 mM)를 분무하였다.

<175> *처리 프로토콜(t-제로에서의 활성 평가)*: 방사성-에어로졸 투여 직후 베이스라인 침착 이미지를 수득하였다. 제로 시에서, 베이스라인 이미지를 획득한 후, 비이클 대조군(증류수), 양성 대조군(아밀로라이드), 또는 실험 화합물을 Pari LC JetPlus 분무기를 사용하여 4 ml 용적으로부터 자유-호흡하는 동물에 분무주입 하였다. 분무기를 분당 8 리터의 유량으로 압축 공기에 의해 구동시켰다. 용액 전달 시간은 10 내지 12분이었다. ETT로부터 과량의 방사성 추적자의 흡인에 의해 유발되는 카운트의 가(false) 상승을 방지하기 위하여 총 용량 전달 직후 동물에서 관을 제거하였다. 총 8시간의 관찰 기간 동안 투약 후 처음 2시간 동안은 15분 간격으로 및 투약 후 다음 6시간 동안은 매 시간마다 폐의 연속 이미지를 수득하였다. 적어도 7일간의 장 세척기간으로 상이한 실험 제제로 수행하는 투약 세션과 분리하였다.

<176> *처리 프로토콜(t-4시간 지속성에서의 활성 평가)*: 표준 프로토콜을 다음과 같이 변형하여, 비이클 대조군(증류수), 양성 대조군 화합물(아밀로라이드 또는 벤자밀), 또는 연구 중인 제제에 단일 노출 후 반응의 지속성을 평가하였다. 제로시에서, 비이클 대조군(증류수), 양성 대조군 화합물(아밀로라이드), 또는 연구 중인 화합물을 Pari LC JetPlus 분무기를 사용하여 4 ml 용적으로부터 자유-호흡하는 동물에 분무주입 하였다. 분무기를 분당 8 리터의 유량으로 압축 공기에 의해 구동시켰다. 용액 전달 시간은 10 내지 12분이었다. 동물을 4시간 동안 특수 마구에 똑바로 선 자세로 구속시켰다. 4시간 기간의 말미에, 동물에 단일 용량의 분무주입된 ^{99m}Tc-인간 혈청 알부민(3.1 mg/ml; 대략 20 mCi 함유)을 Raindrop Nebulizer로부터 투여하였다. 방사성 추적자의 총 용량 전달 직후 동물에서 관을 제거하였다. 방사성-에어로졸 투여 직후 베이스라인 침착 이미지를 수득하였다. 총 4시간의 관찰 기간 동안 방사성 추적자의 투여 후 처음 2시간(이는 약물 투여 후 4시간 내지 6시간을 나타냄) 동안은 15분 간격으로 및 투약 후 다음 2시간 동안은 매 시간마다 폐의 연속 이미지를 수득하였다. 적어도 7일간의 장 세척기간으로 상이한 실험 제제로 수행하는 투약 세션과 분리하였다.

<177> 통계: 생체내 MC 분석 데이타는 반복법을 이용한 이원 배치 분산 분석(two-way ANOVA)을 사용하여 분석한 후에, 기울기를 비교하기 위한 ANCOVA를 이용하여 시간에 따른 체류 경사의 기울기 분석을 수행하였다. 필요하면, 기울기 값의 다중 비교 테스트 (Newman-Keuls)를 수행할 수도 있다. 유지된 활성 퍼센트는 측정된 2 프로토콜 기울기를 1 프로토콜 기울기로 나누고, 100을 곱하여 계산할 수 있다.

실 시 예

<182> 본 발명은 개괄적으로 설명되었으나, 본원에서 예시를 위한 목적으로만 제시되고, 달리 언급하지 않는 한 이에 제한되지 않는 구체적인 실시예를 참조로 하여 보다 상세히 이해될 수 있다.

<183> *나트륨 채널 차단제의 제조*

<184> 재료 및 방법. 모든 시약과 용매는 Aldrich Chemical Corp.으로부터 구입하였고 추가의 정제 없이 사용하였다. NMR 스펙트럼은 Bruker WM 360(^{1}H NMR at 360 MHz 및 ^{13}C NMR at 90 MHz) 또는 Bruker AC 300(^{1}H NMR at 300 MHz 및 ^{13}C NMR at 75 MHz)상에서 수득하였다. 플래시 크로마토그래피를 20 psi(N_2)에서 90 g 실리카 겔 카트리지(40M FSO-0110-040155, 32-63 ㎛)로 충진한 Flash Elute™ 시스템(Elution Solution, PO Box 5147, Charlottesville, Virginia 22905) 상에서 수행하였다. GC-분석을 Heliflex Capillary Column (Alltech); 상: AT-1, 길이: 10 미터, ID: 0.53 mm, 필름: 0.25 마이크로미터;가 장착된 Shimadzu GC-17 상에서 수행하였다. GC 파라미터: 주입기, 320℃, 검출기, 320℃, FID 가스 유량: H_2, 40 ml/min., 공기, 400 ml/min. 캐리어 가스: 분할비 16:1, N_2 유량, 15 ml/min., N_2 속도, 18 cm/sec. 온도 프로그램은 0 내지 3분간은 70℃, 3 내지 10분간은 70-300℃ 및 10 내지 15분간은 300℃이다.

<185> HPLC 분석을 Microsorb MV C8 칼럼, 100 A, 25 cm가 장착된 Gilson 322 Pump, 검출기 UV/Vis-156, 360

nm 상에서 수행하였다. 이동상: A = 아세토니트릴 + 0.1% TFA, B = 물 + 0.1% TFA. 구배 프로그램: 1분간 95:5 B:A, 이어서 7분에 걸쳐서 20:80 B:A, 이어서 1분에 걸쳐서 100% A, 이어서 11분간 100% A로 세척, 유량: 1 ml/min.

<186>

<187> 화합물 3의 합성:

<188> 무수 THF에 용해된 화합물 **11** 용액에 (약 3 mmol/mL의 농도로 제조됨) Ph_3P (1.5 당량)와 트리틸-보호된 세린 메틸 에스테르 **12** (1.5 당량)를 차례로 부가하였다. 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 이어, 이 용액에 무수 THF에 용해된 DIAD 용액 (1.5 당량) 서서히 첨가(적가)하였다 (DIAD : THF = 약 1:1, v/v). 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 24시간 온화하게 환류시킨다. 반응 혼합물을 냉각하고, 진공 농축하였다. 반응을 소규모로 수행한 경우, 잔사를 직접 크로마토그래피하여 정화하였다. 대규모로 수행한 경우 (**11**: 10 g 미만), 잔사를 아세트로니트릴과 헥산 (1:1)으로 분획하여 Ph_3PO를 제거하였다. 상층인 헥산층을 농축하고, 그 결과로 얻은 잔사를 실리카겔 단 패드에 통과시켜 에틸 아세테이트와 헥산(0-15%) 혼합물로 용리하여 목적 생성물 **3**을 얻었다.

<189> 화합물 **4**의 합성:

<190> 얼음/물 욕조에서 냉각한, 디클로로메탄 (약 5 mmol/mL의 농도로 제조)에 용해된 화합물 **3**의 용액에 TFA (15-20 당량)를 서서히 가하였다. 반응 혼합물을 상기 온도에서 2 시간 교반하고, 진공 농축한 후, 메탄올 (2 x 5 mL)로 공증류하였다. 잔사는 정화하지 않고 다음 단계에 직접 이용되었다.

<191>

<192> 화합물 **5**의 합성:

<193> 상기 반응에서 얻은 조 반응 혼합물을 디클로로메탄에 용해하고, 얼음/물 욕조에서 냉각하였다. 식은 용액에 트리에틸 아민 (5 당량)을 서서히 가하였다. 혼합물을 그 온도에서 30분 교반하였다. 이어, 혼합물에 BoC_2O (1.5 당량)를 한꺼번에 가하였다. 그 후, 얼음/물 욕조를 제거하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 진공 농축하였다. 잔사를 디클로로메탄으로 포획하였다. 결과로 얻은 용액은 물 (3 x)과 식염수 (3 x)로 차례로 세척하고, 무수 Na_2SO_4으로 건조한 후 마지막으로 다시 농축하였다. 조 생성물은 별도로 정화하지 않고 다음 단계에 직접 이용될 수 있다.

<194>

<195> 화합물 **6**의 합성:

<196> 얼음/물 욕조에서 냉각한, 전 단계에서 얻어 MeOH에 용해한 화합물 **5**의 용액(약 3 mmol/mL의 농도로 제조)에 메탄올 암모늄(7M, 20-30 당량)을 서서히 가하였다. 용액을 상기 온도에서 48시간 교반한 후, 진공 농축하였다. 잔사를 크로마토그래피(에틸 아세테이트와 헥산 혼합물(25-50%, v/v)로 용리)하여 목적 생성물을 얻었다.

<197> 유의사항: 이러한 조건에서 반응 생성물 및/또는 SM가 다소 분해되었다. 반응을 저온(-10℃)에서 수행하면 분해를 최소화할 수 있다. 그러나, 저온에서는 반응이 더 느릴 수 있다.

<198>

<199> 화합물 **7**의 합성:

<200> 에탄올에 용해한 화합물 **6** 용액 (약 5 mml/mL의 농도로 제조)과 PD 촉매 [0.1 당량, 10% Pa/C (50% 습윤)]을 5시간, 1 수소압, 실온에서 가수분해하였다. N_2 퍼지 후, 촉매를 진공 여과하고, 에탄올로 세척하였다 (3회). 여과물과 세척물을 합하였다. 합한 용액을 농축한 후, 건조하고, 추가 정화없이 후속 단계에 직접 이용하였다.

<201> 화합물 **8**의 합성:

<202> 상기 단계에서 얻은 조 생성물 **7**을 무수 에탄올로 녹였다 (약 3 mmol/mL의 농도로 제조됨). 70℃로 예열한 상기 용액에 Hunig's 염기 (5 당량)과 Cragoe 화합물 [1-(3,5-디아미노-6-클로로피라진-2-메틸-이소티오우

레아 하이드이다이드, 1.1 당량]을 차례로 가하였다. 반응 혼합물을 상기 온도에서 3 시간 교반하고, 냉각하고, 마지막으로 진공 농축하였다. 잔사는 크로마토그래피(진한 수산화암모늄, 메탄올 및 디클로로메탄(0-1%/0-10%/100-89%, v/v)의 혼합물로 용리)하여, 목적 생성물을 얻었다.

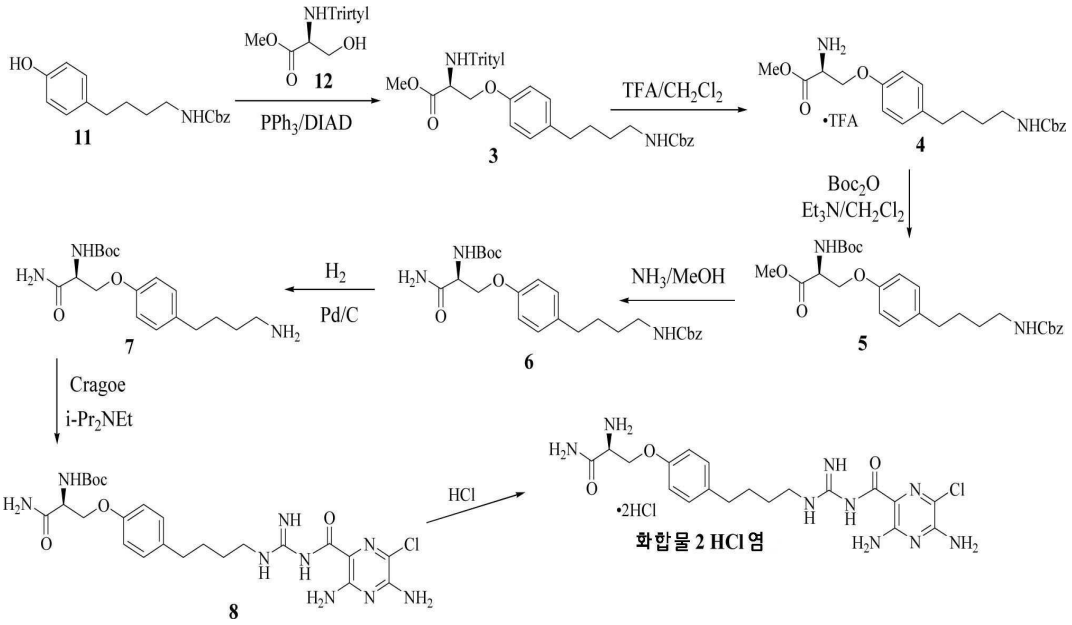
<203>

<204> 화합물 2의 합성 (HCl염):

<205> 무수 에탄올에 용해된 화합물 8 용액 (약 3 mmol/mL 농도로 제조)을 디옥산 중 4N HCl (2 당량)을 가하였다. 초기 투명액을 실온에서 생성물의 침전이 시작되는 동안 한 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 한 시간 더 교반한 후, 얼음/물 욕조에서 한 시간 더 냉경하였다. 고체를 진공 여과하고, 냉 에탄올로 세척(3회)하고, 진공 건조하였다. 생성물을 마지막으로 동결건조하여 잔여 용매를 제거하였다. 이러한 방법으로 얻은 생성물 2은 모든 조건(m.p. 200-210℃, m/z=464 (M + H^+)을 만족하였다.

반응식 1

<206> 화합물 2의 합성.

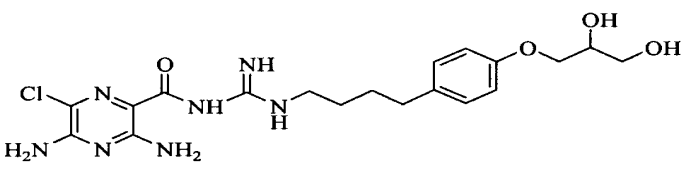


<207>

<208> 실시예 2

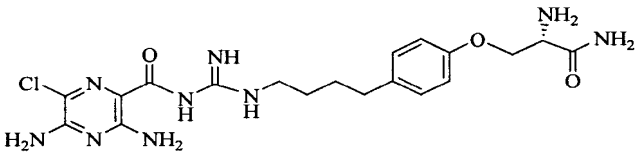
<209> 삼투 활성제를 이용하거나 이용하지 않는 경우, 기도면 액체의 표면액 부피에 미치는 신규 나트륨 채널 차단제의 효과를 측정하기 위해, 분석법 4에 상술한 바와 같이, 시험관내 세포 배양 모델을 이용하였다. 1.5% NaCl 첨가하기 전과 그 후, 화합물 1 10 μM를 이용하거나 이용하지 않는 경우, 등장성 버퍼 (비이클)(도 1)과 비교하여 이온성 삼투질, 1.5% NaCl (고장 식염수)의 표면액 부피에 미치는 효과를 측정하였다. 같은 방법으로 (분석법 4), 4.2 mg/mL 및 8.4 mg/mL 비이온성 삼투질 만니톨의 효과를 화합물 1과 등장성 버퍼 (비이클)(도 2)과 비교하고, 만니톨 (4.2 및 8.4 mg/mL)과 화합물 1(1 및 10 μM)의 표면액 부피를 측정하였다 (도 3). 8 시간 동안 표면액 변화에 미치는 효과에 있어, 이온성 삼투질, 1.5% NaCl (고장성 식염수)과 병용한 화합물 2을, 화합물 1, 고장성 식염수 (1.5% NaCl), 등장성 버퍼 중 화합물 1, 등장성 버퍼 중 화합물 2, 1.5% NaCl, 및 등장성 버퍼 (비이클)와 비교하였다 (도 4).

<210> 화합물 1은 하기 화합물이다.



<211>

<212> 화합물 2은 하기 화합물이다.



<213>

<214> 실시예 3

<215> 비정상 상피 이온 채널 결함(CFTR 및 ENaC)에 따른 CF 폐질환의 병태생리 모델은 만성 호흡기 감염에 일차적 원인으로서 점막섬모 세척 감소 (mucociliary clearance, MCC)를 초래하는 기도면 액체 (ASL)의 감소를 설명해준다. 최근에, CF 환자에게 7% 고장성 식염수를 하루에 3 내지 4회 투여하는 것을 포함하는 에어로졸 테라피는 안전하여, ASL을 일시적으로 높이고, MCC를 증진하고 폐기능을 증강하는 것으로 밝혀져 있다[1,2]. 상술한 화합물 1을 고장성 식염수와 함께 이용하여 나트륨 흡수를 저해시키면 증가된 ASL 부피를 증강함으로써 고장성 식염수의 효력 주기를 상당히 증진시킬 것이라는 가설을 시험하였다. 초기 개 기관지 상피(CBE)를 투과막 지지체의 공기-액체 경계면에서 성장시키고, 중량측정법을 이용하여 상피 표면에서의 버퍼 부피 변화를 측정하였다. 등장성 버퍼 50 μL는 CBE 정단면에 부가된 후, 8 시간내 85 ± 12 % (n=27)가 흡수되었다. CBE 표면에 1.5 % NaCl 용액을 부가하면, 부피는 108 ± 6.3 % (n=4) 증가하고, 8 시간 이내에 부가된 초기 부피의 50.2 ± 19 % (n=4)로 감소되는 일시적인 삼투 팽창을 야기하였다. 10 μM 화합물 1만을 사용한 경우, 8 시간 동안 부피 감소 (74.7 ± 8.7 %)를 현저하게 저해하였다. 그러나, 화합물 1 (10 μM)과 예비 또는 후속 투여된 1.5 % NaCl 용액을 조합하면, 132 ± 13 % (n=12)로 부피가 팽창하고, 이는 8 시간 유지되었다. 간단히 말하면, 고장성 식염수를 화합물 1과 조합하면, ASL 부피를 증가시킬 뿐만 아니라, 이러한 효력 주기를 8 시간 보다 연장시킨다. 이러한 결과에 따르면, 고장성 식염수/화합물 1 조합 에어로졸 테라피는 여기서 기술된 바와 같이, CF와 다른 질환 치료에 유용한 치료 방법일 수 있다.

<216> 1. Elkins et al (2006) N Engl J Med 354, 229-240.

<217> 2. Donaldson et al (2006) N Engl J Med 354, 241-250.

도면의 간단한 설명

<178> 도 1은 나트륨 채널 차단제를 이용하거나 이용하지 않은 경우 삼투질이 표면액 부피에 미치는 영향을 보여준다.

<179> 도 2는 만니톨 또는 화합물 1이 표면액에 미치는 영향을 보여준다.

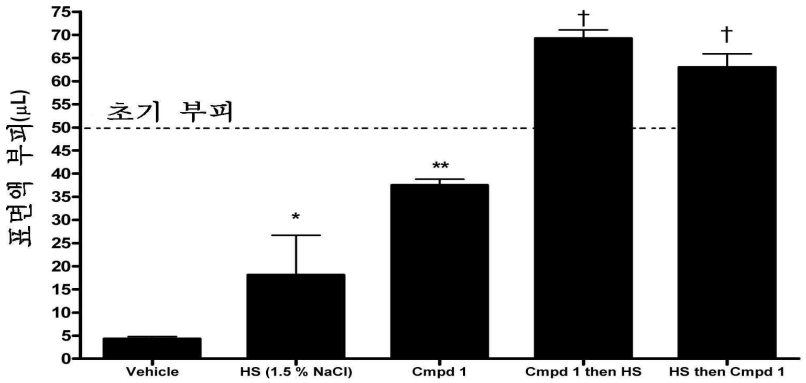
<180> 도 3은 만니톨과 화합물 1이 표면액에 미치는 영향을 보여준다.

<181> 도 4는 화합물 1 또는 화합물 2를 이용하거나 이용하지 않은 경우 표면액 부피에 미치는 영향을 보여준다.

도면

도면1

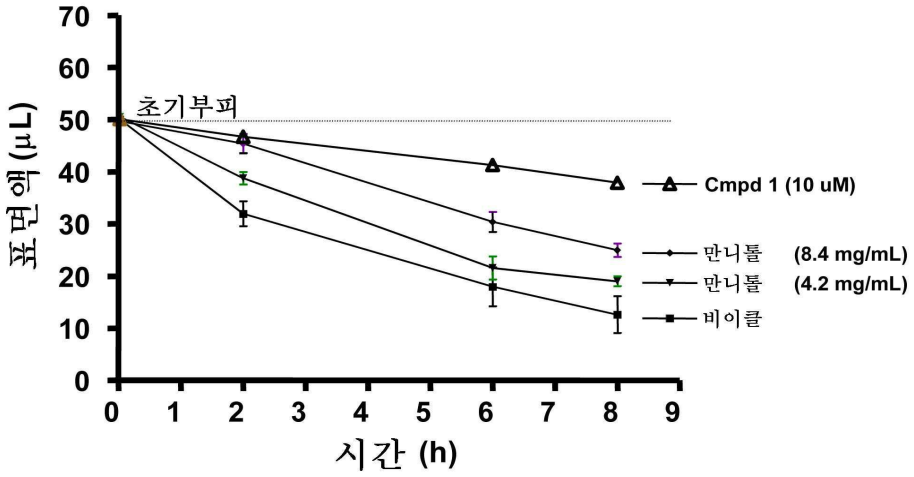
나트륨 채널 차단제 화합물 1 (10 μM)을
이용하는 경우와 이용하지 않는 경우, 8 시간 후
삼투질(고장성 식염수)이 표면액 부피에 미치는 효과



*등장성 버퍼(비이클)와의 유의성 P<0.05
** HS와의 유의성 (P<0.001)
† Cmpd 1과의 유의성 (P<0.001)

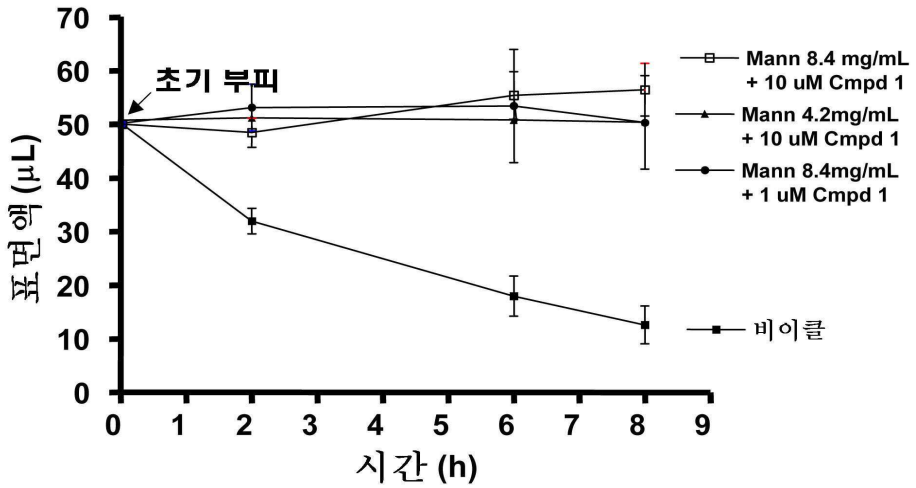
도면2

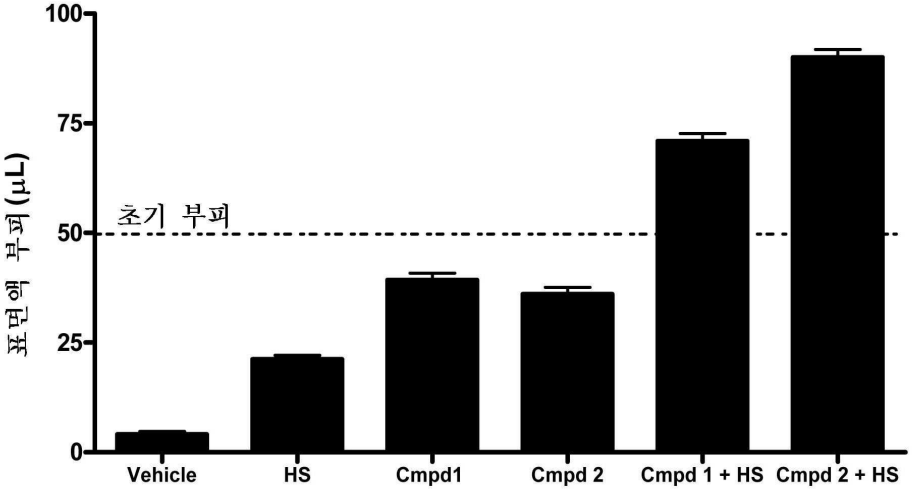
만니톨 또는 화합물 1이 표면액에 미치는 영향



도면3

만니톨 ± 화합물 1이 표면액에 미치는 영향



도면4

화합물 1 또는 화합물 2 (10 μM)를 이용하는 경우와 이용하지 않는 경우,
8 시간 후 고장성 식염수가 표면액 부피에 미치는 효과