(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 405/12

(11) 공개번호 특2002-0071029
(43) 공개일자 2002년09월11일

(21) 출원번호 10-2002-7009810
(22) 출원일자 2002년07월30일
번역문 제출일자 2002년07월30일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2001/00125
(86) 국제출원출원일자 2001년01월30일
(87) 국제공개번호 WO 2001/57025
(87) 국제공개일자 2001년08월09일

(81) 지정국 국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카연방, 그레나다, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 인도네시아, 인도, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 유고슬라비아, 짐바브웨, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 코스타리카, 가나, 감비아, 크로아티아, 시에라리온, 안티구아바부다, 알제리, 벨리즈, 모잠비크, 미국,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아, 모잠비크,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스, 터어키,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 60/179,282 2000년01월31일 미국(US)

(71) 출원인 화이자 프로덕츠 인크.
미국 06340 코넥티커트주 그로톤 이스턴 포인트 로드

(72) 발명자 챔버스,로버트,제임스
미국06340코네티컷주그로톤이스턴포인트로드화이자글로벌리서치앤디벨로프먼트
마지,토마스,빅터
미국06340코네티컷주그로톤이스턴포인트로드화이자글로벌리서치앤디벨로프먼트
마르파트,안토니
미국06340코네티컷주그로톤이스턴포인트로드화이자글로벌리서치앤디벨로프먼트

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 있음

(54) ＰＤＥ４ 이소자임 억제제로 유용한 피리미딘카르복스아미드

요약

화학식 (1.0.0)의 화합물, 및 염증성, 호흡기 및 알레르기 질환 및 질병, 특히 천식, 만성 기관지염, 기종 및 기관지확장증을 포함하는 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 만성 비염, 및 만성 부비동염을 치료하기 위한 제약 조성물의 용도를 설명한다.

색인어

피리미딘 카르복스아미드, PDE4.

명세서

배경기술

1.0 공동계류 중인 출원에 대한 참고사항1.0 공동계류 중인 출원에 대한 참고사항

PDE4 이소자임(isozyme)억제제의 생물학적 활성을 갖고, 따라서 염증, 호흡기 및 알레르기 질환 및 질병의 치료에 유용한 니코틴아미드 유도체를 개시하고, 일련 번호 제60/043403호 (1997년 4월 4일 출원, 대리인 정리 번호 PC9762, 현재 포기됨)를 우선권 주장하는, WO 98/45268호로 1998년 10월 15일 공개된, 1998년 3월 10일 출원된 일련 번호 PCT/IB98/00315 (대리인 정리 번호: PC9762A)의 공동계류중인 국제 출원 및 이에 기초한 미국 출원을 참고로 한다. 상기 언급한 출원에 개시된 사항은 당업자의 기술 수준에서 본 발명의 신규 화합물 및 이의 PDE4 이소자임에 대한 예상외의 높은 수준의 억제 활성을 교시하지 못한다.

또한, N-치환된 니코틴아미드 유도체 및 이의 제조 방법을 개시하고, 일련 번호 제60/105,120호 (1998년 10월 21일 출원, 대리인 정리 번호 PC10096)를 우선권 주장하는, 공동계류 중인 미국 출원 일련 번호 제09/345,185호 (1999년 6월 30일 출원, 대리인 정리 번호 PC10096A)를 참고로 한다.

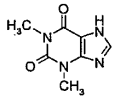
나아가, PED4 이소자임의 선택적 억제제로 유용한 다른 종류의 니코틴아미드 유도체를 포함하는, 본 출원과 동일자로 출원된 대리인 정리 번호 PC10523; PC10523; PC10546; PC10657; PC10690 및 PC10691의 공동계류 중인 출원을 참고로 한다.

2.0 배경기술2.0 배경기술

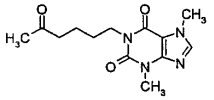
3',5'-시클릭 뉴클레오티드 포스포디에스테라제 (PDEs)는 각기 구조적, 생화학적 및 약리적으로 상이한 11개 이상의 과(family)로 나뉘어지는 많은 종류의 효소를 포함한다. 각 과 내의 효소는 통상적으로 동종효소 또는 이소자임로 지칭된다. 총 15종을 넘는 유전자 생성물이 이 종류에 포함되고, 나아가 이들 유전자 생성물의 차별적 스플라이싱(splicing) 및 후해독(post-trnaslational) 공정으로 인해 다양성이 생긴다. 본 발명은 일차적으로 PED의 4가지 과의 4가지 유전자 생성물 (즉, PED4A, PED4B, PED4C 및 PED4D)에 관한 것이다. 이들 효소는 집합적으로 PDE4 이소자임 과의 동종형태(isoform) 또는 아형(subtype)이라고 지칭된다. 하기에 PDE4 이소자임 아형의 게놈 조직, 분자 구조 및 효소 활성, 차별적 스플라이싱, 전사 조절 및 포스포릴화, 분포 및 발현, 및 선택적 억제를 더욱 상세히 논의할 것이다.

PDE4는 2차 메신저 시클로 뉴클로에티드인 아데노신 3',5'-시클릭 모노포스페이트 (cAMP)의 선택적 고친화도 가수분해적 분해, 및 로리프람(rolipram)에 의한 억제에 대한 선택성을 특징으로 한다. 다수의 PDE4의 선택적 억제제가 근래에 발견되었고, 이러한 억제로 인한 유익한 약리 효과가 다수의 질병 모델에서 관찰되었다. 예를 들면, 문헌[Torphy et al., Environ. Health Perspect.102Suppl. 10-79-84, 1994; Duplantier et al., J. Med. Chem.39120-125, 1996; Schneider et al., Pharmacol. Biochem. Behav.50211-217, 1995; Banner and Page, Br. J. Pharmacol.11493-98, 1995; Barnette et al., J. Pharmacol. Exp. Ther.273674-679, 1995; Wright et al. " 선택적 포스포디에스테라제 4 억제제인 CP-80633의 차별적 생체내 및 시험관내 기관지이완 활성(Differential in vivo and in vitro bronchorelaxant activies of CP-80633, a selective phosphodiesterase 4 inhibitor)," Can. J. Physiol. Pharmacol.751001-1008, 1997; Manabe et al. " (포스포디에스테라제 4 및 1 억제제인 KF19514의 항염증 및 기관지확장제 성질(Anti-inflammatory and bronchodilator properties of KF19514, a phosphodiesterase 4 and 1 inhibitor)," Eur. J. Pharmacol.33297-107, 1997; 및 Ukita et al. " 항천식제인 신규의 강력하고 선택적 포스포디에스테라제-4 억제제: 일련의 1-피리딜나프탈렌 유도체의 합성 및 생물학적 활성(Novel, potent, and selective phosphodiesterase-4 inhibitor as antiasthmatic agents: synthesis and biological activities of a series of 1-pyridylnaphthalene derivatives)," J. Med. Chem.421088-1099, 1999] 참조. 따라서, PED4의 더욱 선택적 억제제의 개발에 대하여 당업계에서는 상당한 관심이 지속되고 있다.

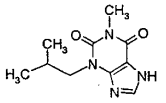
본 발명은 다수의 염증, 호흡기 및 알레르기 질환 및 질병의 개선된 치료 방법, 특히 천식; 만성 기관지염, 기종 및 기관지확장증을 포함하는 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD); 만성 비염; 및 만성 부비동염에 대한 선택적 PDE4 억제제의 사용에 관한 것이다. 그러나, 당업계에서 여태까지 천식 및 다른 폐쇄성 기도 질환에의 치료에 대한 일차 요법은 비선택적 PDR 억제제 테오필린(theophylline) 뿐만 아니라 펜톡시필린(pentoxifylline) 및 IBMX [이들은 각각 하기 화학식 (0.0.1), (0.0.2) 및 (0.0.3)의 화합물임]를 사용하는 것이었다.



테오필린
(0.0.1)



펜톡시필린
(0.0.2)

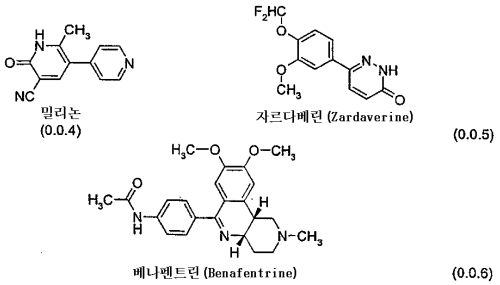


IBMX
(0.0.3)

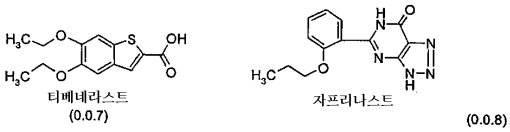
PDE가 생화학적 표적의 하나인 테오필린은 특징적인 기관지확장 활성 이외에 증가된 폐동맥 압력으로 환자의 맥관계에 영향을 미치고, 염증 세포 반응을 억제하며, 호산구의 아포토시스를 유도한다. 가장 흔하게는 심부정맥 및 오심(nausea)인 테오필린의 부작용은 PDE 억제에 의해 매개되나, 이는 개선된 부작용 프로파일을 가지는 동시에 시험관내 면역 세포 기능 및 생체내 알레르기성 폐 염증을 모두 억제할 수 있는 더욱 선택적 PDE 억제제를 개발하는 것에 이르게 되었다. 천식 및 다른 폐쇄성 기도 질환에 걸린 환자의 기도 내에서 PDE4는 기도 평활근 및 염증성 세포에서의 분포로 인하여 약물 개발에 대한 표적으로 가장 중요한 PDE 이소자임이다. 따라서, 당업계에 도입된 여러가지 PDE4 억제제는 상기 언급한 비선택적 크산틴의 심혈관성, 위장관성 및 중추신경계 부작용에 관한 개선된 치료 지수를 가지도록 고안되어 왔다.

기류 폐쇄 및 기도 염증은 천식 뿐만 아니라 COPD의 특징이다. 기관지 천식은 호산구 염증을 주요 특징으로 하고, 중성구는 COPD의 발병기전에 주요 역할을 한다. 따라서, 평활근 이완에 관여하고 호산구 뿐만 아니라 중성구에서 발견되는 PDE는 아마 양 질환의 경과에 필수 요소를 구성한다. 관여하는 PDE는 PDE3 뿐만 아니라 PDE4를 포함하고, 선택

적 PDE3 억제제 및 PDE3/4 이중 선택적 억제제인 기관지확장 억제제가 개발되어 왔다. 이들의 예는 선택적 PDE3 억제제인 밀리논(milrinone) 뿐만 아니라 모두 PDE3/4 이중 선택적 억제제인 자르다베린(zardaverine) 및 베나펜트린(benafentrine) [이들은 각각 하기 화학식 (0.0.4), (0.0.5) 및 (0.0.6)으로 나타낼 수 있음]이다:



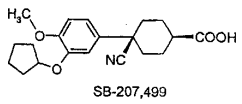
그러나, 베나펜트린은 흡입으로 투여한 경우에만 기관지 확장을 일으키고, 자르다베린은 단지 경증 및 단기성 기관지 확장만을 일으킨다. 강심제인 밀리논은 단기성 기관지 확장, 및 유도성 기관지 수축에 대하여 소정도의 보호를 유도하나, 빈맥 및 저혈압 등의 현저한 부작용이 있다. 약한 선택적 PDE4 억제제인 티베네라스트(tibenelast) 및 선택적 PDE5 억제제인 자프리나스트(zaprinast) [이들은 하기 화학식 (0.0.7) 및 (0.0.8)로 나타낼 수 있음]로도 또한 만족스럽지 못한 결과를 얻었다:



당업계에서는 선택적 PDE4 억제제의 발견 및 개발로 더욱 적절한 성공을 얻었다.

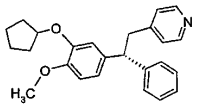
생체내에서 PDE4 억제제는 알레르기원 투여 후 발생하는 기관지 수축 및 기관지 반응성의 상승을 감소시키면서 알레르기원 투여한 동물의 폐로 호산구의 유입을 감소시킨다. PDE4 억제제는 또한 $CD4^+$ T-림프구, 단핵구, 비만 세포 및 호염구를 비롯한 면역 세포의 활성을 억제하고, 흥분성 비아드레날린성 비콜린성 신경전도 (excitatory nonadrenergic noncholinergic neurotransmission ; eNANC)를 억제하고, 억제성 비아드레날린성 비콜린성 신경전도 (inhibitory nonadrenergic noncholinergic neurotransmission; iNANC)를 증강시키고, 기도 평활근 유사발생(mitogenesis)을 감소시키며, 기관지 확장을 유도한다. PDE4 억제제는 또한 단핵구/대식세포, $CD8^+$ T-림프구 및 중성구를 비롯한 COPD의 병태생리와 연관된 다수의 염증 세포의 활성을 억제한다. PDE4 억제제는 또한 정맥 평활근 유사발생을 감소시키고, 기도 표피 세포가 전염증성 매개체를 생성하는 것을 잠재적으로 방해한다. 이들의 과립으로부터의 중성 프로테아제 및 산 하이드로라제의 방출, 및 반응성 산소 종의 생성을 통하여, 중성구는 만성 염증과 연관된 조직 파괴에 기여하고, 기종 등의 질환의 병태에 더 관여한다.

따라서, 치료적 잇점을 제공하는 것을 나아가 발견된 선택적 PDE4 억제제는 SB-207,499 [아리플로 (ARIFLO) ; 하기 화학식 (0.1.9)로 나타낼 수 있음]를 포함한다:



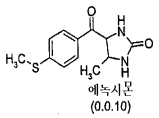
SB-207,499 (0.1.9)

일일 2회 (b.i.d.) 5, 10 및 15 mg의 용량으로 경구 투여한 SB-207,499는 다수의 환자를 포함하는 연구의 2주 째에 위약에 비해 최저(trough) FEV1 (1초의 강제 호기량)을 현저히 증가시켰다. 다른 강력한 선택적 PDE4 억제제인 CDP840은 기관지 천식에 걸린 환자 군에서 15 및 30 mg의 용량으로 경구 투여 9.5일 후 흡입한 알레르기원에 대한 후기 반응의 억제를 나타내었다. CDP840은 하기 화학식 (0.0.9)로 나타낼 수 있다:

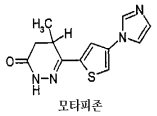


CDP840 (0.0.9)

PDE는 또한 COPD를 포함하는 폐쇄성 폐 질환에 대한 가능한 치료법으로 연구되었다. COPD를 갖는 환자에 대한 SB-207,499의 대규모 연구에서, 15 mg를 일일 2회 투여받은 환자 군은 최저 FEV1에서 점진적 개선을 경험하였고, 6주 째 위약과 비교하여 최대 평균 차이에 도달하였으며, 이는 11% 개선을 나타내는 것이다. 문헌[Compton et al., " COPD 환자에서 2세대 경구 PDE4 억제제인 아리플로 (Ariflo; SB207499)의 효능(The efficacy of Ariflo (SB207499), a second generation, oral PDE4 inhibitor, in patients with COPD)," Am. J. Respir. Crit. Care Med.159, 1999] 참조. 중증 COPD 환자는 폐 고혈압을 갖는 것이 관찰되고, 선택적 PDE3 억제제인 밀리논 및 에녹시몬(enoximone)의 경구 투여에 의해 임상적 상태하에서 평균 폐동맥압의 감소를 얻는다. 에녹시몬은 또한 대상부전(decompensated) COPD로 입원한 환자에서 기도 저항을 감소시키는 것으로 나타났다. 문헌[Leeman et al., Chest91662-6, 1987] 참조. 모타피존(motapizone)에 의한 선택적 PDE3 억제 및 자프리나스트(zaprinast)에 의한 선택적 PDE4 억제를 사용하여, PDE 3 및 5의 병용 억제는 폐동맥 평활근에서 발견되는 PDE 이소자임의 패턴에 널리 상응하는 폐동맥 고리의 이완을 일으킨다. 문헌[Rabe et al., Am. J. Physiol.266(LCMP 10): L536-L543, 1994] 참조. 밀리논 및 자프리나스트의 구조는 각각 화학식 (0.0.4) 및 (0.0.8)로 나타내었다. 에녹시몬 및 모타피존의 구조는 각각 하기 화학식 (0.0.10) 및 (0.0.11)로 나타낼 수 있다:

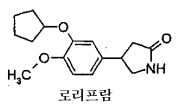


에녹시몬 (0.0.10)

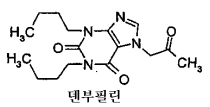


모타피존 (0.0.11)

다양한 염증 세포 반응에 대한 PDE4 억제제의 효과는 추가 연구에 대한 억제제의 프로파일링 및 선택에 대한 기초로 사용될 수 있다. 이들 효과는 cAMP의 상승 및 수퍼옥사이드 생성, 탈과립, 화학주성, 및 호산구, 중성구 및 단핵구에서 종양 괴사 인자 알파 (TNFα) 방출의 억제를 유도한다. PDE4 억제제는 예측되는 바와 같이 부작용인 구토, 즉 오심 및 토하기를 유도할 수 있다. 구토 부작용은 PDE4 억제제가 우울증 등의 CNS 적응증에 대해 최초로 연구되었을 때, 로리프람(rolipram) 및 덴부필린(denbufylline)이 임상 시험에서 사용되었을 때 뚜렷해졌다. 로리프람 및 덴부필린은 각각 하기 화학식 (0.0.12) 및 (0.0.13)으로 나타낼 수 있다:

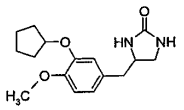


로리프람 (0.0.12)



덴부필린 (0.0.13)

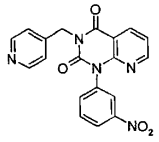
PDE4 억제제가 잠재적으로 구토를 유도할 수 있는 기전은 불확실하나, PDE4 억제제인 Ro-20-1724에 대한 연구는 오심 및 토하기는 적어도 부분적으로는 뇌의 구토 중추에 의해 매개됨을 암시한다. 위장관 부작용은 국소 효과에 기인할 수 있으며, 예를 들면 로리프람은 위벽 세포로부터의 산 분비의 매우 강력한 자극제이고, 국소 자극을 생성하는 것에 의해 얻은 과량의 산은 위장관 장애를 악화시킬 수 있다. Ro-20-1724는 하기 화학식 (0.0.14)로 나타낼 수 있다:



Ro-20-1724 (0.0.14)

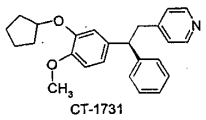
때로 PDE4 억제제와 연관된 상기 언급한 부작용을 최소화하거나 제거하려는 노력은 중추신경계를 통과하지 않는 억제제를 창조하고, 경구 대신에 흡입에 의해 PDE4 억제제를 투여하는 것을 포함하였다.

PDE4 아형 A, B, C 및 D에 관하여, PDE4C는 보통 모든 억제제에 덜 민감한 반면, 아형 A, B 및 D에 관하여 IC_{50} 값의 10배 차이로 확인되는 억제제 선택성의 명확한 증거가 아직 없다. 대부분의 억제제, 특히 RS-25,344는 PDE4D에 대해 더욱 강력한 반면, 이는 선택성에 상당하지 않는다. RS-25,344는 하기 화학식 (0.0.15)로 나타낼 수 있다:



RS-25,344 (0.0.15)

다른 한편으로, 세포 유형의 범위에서 cAMP의 상승에 대한 입체선택적 효과가 있고, 이는 상기 화학식 (0.0.9)로 나타낸 CDP840 및 이의 덜 활성인 거울상이성질체 CT-1731 [이는 하기 화학식 (0.0.16)으로 나타냄]의 연구 결과 입증되었다:

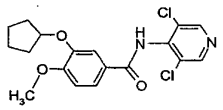


CT-1731 (0.0.16)

한동안 로리프람이 뇌 막의 고친화도 결합 부위와 상호작용하는 능력을 가짐이 밝혀졌고, 후에 당업계에 촉매 부위 (S_c)와는 구별되는 고친화도 로리프람 결합 부위 (S_r)이 절단(truncated) 재조합 PDE4A 및 전장 재조합 PDE4B에 존재함이 확립되었다. 더욱 최근에, S_r이 모든 4종의 PDE4 아형에 대해 확인되었다. 문헌[Hughes et al., Drug Discovery Today2(3)89-101, 1997] 참조. Sr의 존재는 로리프람 및 RS-25,344과 같은 특정 억제제의 PDE4 이소자임의 촉매 활성을 억제하는 능력에 깊은 영향을 미침이 밝혀졌다.

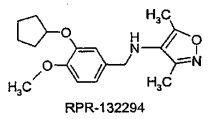
억제제 결합에 대한 잔기의 영향 또한 상당하다. PDE4B의 촉매 영역에서 단일 아미노산 치환 (아스파르테이트가 알라닌으로 치환)은 로리프람에 의한 억제제 결정적인 것으로 나타났고, 관련 억제제 RP-73,401 및 Ro-20-1724 또한 돌연변이 효소에 대해 효능을 상실하므로 클래스 효과가 있는 것으로 나타난다. 그러나, 억제제의 S_c 또는 S_r에 대한 결합의 역할은 cAMP의 상승 및 세포 반응의 억제의 측면에서 현재 충분히 이해되고 있지 않다.

기니아 피그 연구에서 RP-73,401은 항원 유도성 폐 호산구증가증 및 호산구 퍼옥시다제 (EPO) [Banner, K.H., " 기니아 피그 기도에서 알레르기원 유도성 호산구증가증에 대한 다른 항천식 약물과 비교한 선택적 포스포디에스테라제 억제제의 효과," Pulm. Pharmacol.837-42, 1995]; (2) 항원 유도성 기관지 폐포 세척 (bronchoalveolar lavage; BAL) 호산구 증가증 [Raeburn et al., " 신규 선택적 포스포디에스테라제 제IV형 억제제인 RP73401의 항염증 및 기관지 확장 성질," Br. J. Pharmacol.1131423-1431, 1994]; (3) 항원 유도성 기도 호산구증가증 및 혈소판 활성화 인자 (PAF)- 및 오존-유도성 기도 과반응증 (airway hyper-responsiveness; AHR) [Karlsson et al., " 신규 포스포디에스테라제 IV 억제제 RP73401의 항염증 효과," Int. Arch. Immunol.107425-428, 1995]; 및 (4) IL-5 유도성 흉막 호산구증가증의 억제에 활성임이 발견되었다. RP-73,401 피클라미라스트(piclamilast)의 개발은 중단되었다. 피클라미라스트는 하기 화학식 (0.0.17)로 나타낼 수 있다:



(0.0.17)

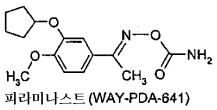
관련 계열의 화합물은 쥐 연구에서 항원 유도성 기관지경련의 억제 활성을 갖는 것으로 밝혀진 RPR-132294 및 RPR-132703으로 나타내어진다 [Escott et al., " 포스포디에스테라제 4 (PDE4) 억제제의 약리 프로파일링, 및 쥐 및 개에서 치료 비율의 분석," Br. J. Pharmacol.123(Proc. Suppl.) 40P, 1998; 및 Thurairatnam et al., " 신규 PDE4 억제제 RPR-132294 및 RPR-132703의 생물학적 활성 및 부작용 프로파일," XV th EFMC Int. Symp. Med. Chem., 1998]. RPR-132294의 구조는 하기 화학식 (0.0.18)로 나타낼 수 있다:



RPR-132294

(0.0.18)

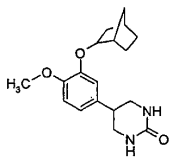
개발이 중단된 다른 화합물은 개에 대한 연구에서 세라토닌(seratonin) 유도성 기관지 수축의 억제에 활성인 있는 것으로 밝혀진 WAY-PDA-641 피라미나스트(filaminast)가 있다. 피라미나스트는 하기 화학식 (0.0.19)로 나타낼 수 있다:



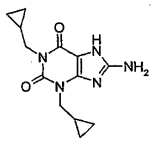
피라미나스트 (WAY-PDA-641)

(0.0.19)

당업계에서 S_r에 높은 친화도를 갖는 PDE4 억제제는 구토 및 위산 분비 증가와 관련될 수 있음이 제안되었다. RS-23,544, RP-73,401 및 CP-80,633은 구토를 유도하고, S_r에 높은 친화도를 갖는다. CDP840 및 SB-207,499는 S_r에 상대적으로 낮은 친화도를 가지나, CDP840은 SB-207,499 보다 S_c에 상당히 높은 효능을 갖는다. CDP840은 오심 또는 두통의 모든 부작용 없이 천식 치료에서 후기 상 반응의 상당한 억제를 제공하는 것이 증명되었다. 구토 및 토하기의 부작용을 갖는 것으로 나타난 다른 PDE4 억제제는 하기 더 설명되는 것으로 시팜필린(cipamfyllin)으로도 지칭되는 BRL-61,063이다. CDP840의 개발은 중단된 반면, CP-80,633 아티조람(atizoram)은 개발이 지속 중이다. CP-80,633 및 BRL-61,063은 각각 하기 화학식 (0.0.20) 및 (0.1.12)로 나타낼 수 있다:

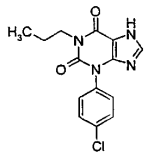


아티조람 (CP-80,633)
(0.0.20)



시판필린 (BRL-61,063)
(0.1.12)

개발 중인 다른 화합물은 LAS-31025 아로필린(arofylline)이고, 이는 기니아 피그 연구에서 항원 유도된 기관지 수축의 억제에 활성인 것으로 밝혀졌다 [Beleta B.J. " 기관지 천식에 대한 신규 선택적 PDE IV 억제제 LAS31025의 특성," Third Int. Conf. On Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase: From Genes to Therapies, Glasgow, UK, 1996, Abstract 73]. LAS-31025 아로필린은 하기 화학식 (0.0.21)로 나타낼 수 있다:

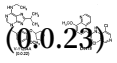


아로필린 (LAS-31025)
(0.0.21)

다수의 PDE4 억제제가 개발 진척중이다. 예를 들면, LPS-자극된 생체외 TNF 방출 및 PHA 유도성 림프구 증식에 대한 V-11294A의 효과를 무작위 이중 맹검 위약 대조 연구에서 측정하였고, 여기서 300 mg의 경구 용량이 TNF 방출 및 림프구 증식을 감소시키는데 유효함을 발견하였다 [Landells et al., " 포스포디에스테라제 (PDE) 4 억제제 V11294A의 경구 투여는 생체외 아고니스트 유도성 세포 활성화를 억제한다," Eur. Resp. J.12(Suppl. 28) 362s, 1998; 및 Gale et al., " 인간 지원자에서의 포스포디에스테라제 (PDE) 4 억제제 V11294A의 약력학-약동학 (PD/PK) 프로파일," Am. J. Respir. Crit. Care Med.159A611, 1999].

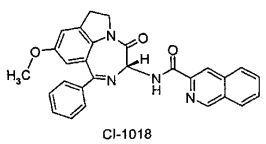
화합물 D4418을 단일의 단계적 증진(escalating) 용량으로 무작위 위약 대조 제1상 연구에서 건강한 자원자에게 투여하였다 [Montana et al., " 신규 포스포디에스테라제 4 (PDE4) 억제제 D4418의 활성은 천식의 세포 및 동물 모델 및 초기 임상 연구에서 유효하다," Am. J. Respir. Crot. Care Med.149A108, 1999]. D4418은 200 nM의 IC_{50} 을 갖는 중등 효능의 PDE4 억제제이다. 이는 경구 흡수가 양호하고, 20 mg 용량은 1.4 μg/㎖의 혈장 C_{max} 를 제공한다. D4418은 중등 효능으로 인하여 개발이 중단되었고, 전임상 개발 후보물인 D4396으로 대체되었다.

V-11294A 및 D4418은 각각 하기 화학식 (0.0.22) 및 (0.0.23)으로 나타낼 수 있다:

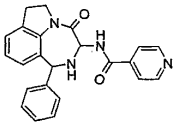


(0.0.23)

다른 화합물 CI-1018을 54 개체에서 평가하였고, 400 mg 이하의 용량에서 부작용은 보고되지 않았다 [Pruniaux et al. " 신규 포스포디에스테라제 억제제 CI-1018은 감작된 갈색 노르웨이 쥐에서 항원 유도된 폐 호산구 증가증을 억제한다 (로리프람과 비교)," Inflammation S-04-6, 1999]. CI-1018은 양호한 경구 생체이용율 (쥐에서 57%) 및 동일 종에서 5 mg/kg의 ED_{50} 으로 양호한 경구 효능을 가짐이 입증되었다. CI-1018은 U937 세포에서 1.1 μM의 IC_{50} 으로 상대적으로 약한 PDE4 억제제이다. CI-1018은 PD-168787로 확인되거나 또는 이와 구조적으로 밀접히 연관되어 있고, 이는 쥐 연구에서 항원 유도성 호산구증가증의 억제에 활성을 갖는 것으로 증명되었다 [Pascal et al., " 신규 PDE4 억제제 4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로-[1,4]-디아제피노[6,7,1-hi]인돌린의 합성 및 구조-활성 상관관계," 215th ACS, Dallas, USA, MEDI 50, 1998]. CI-1018 및 PD-168787의 추정 구조는 각각 하기 화학식 (0.0.24) 및 (0.0.25)로 나타내어진다:



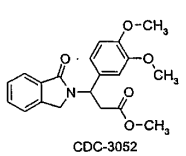
CI-1018 (0.0.24)



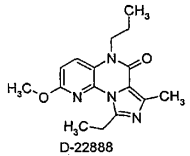
PD-168787 (0.0.25)

상기 언급한 화합물은 또한 동물 모델에서 평가되었으며, 여기서 PDE4 억제 활성을 입증하였다. 예를 들면, V-11294A는 동물 연구에서 항원 유도성 기관지 수축의 억제에 활성인 것으로 밝혀졌다 [Cavalla et al., " 천식의 세포 및 동물 모델에서 신규 포스포디에스테라제 4 (PDE4) 억제제인 V11294A의 활성," Amer. J. Respir. Crit. Care Med.155A660, 1997]. D4418은 기니아 피그 연구에서 항원 유도성 초기 및 후기상 기관지 수축 및 BAL 호산구증가증의 억제에 활성인 것으로 밝혀졌다 [Montana, et al., Ibid]. CI-1018은 쥐 연구에서 항원 유도성 호산구 증가증의 억제에 활성인 것으로 밝혀졌다 [Burnouf, et al., " 신규 포스포디에스테라제 제4형 억제제 CI-1018의 약리," 215 th ACS Nat. Meeting, MEDI 008, 1998].

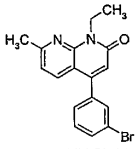
개발 진척중인 다른 화합물로는 CDC-3052, D-22888, YM-58897 및 로플루미라스트(roflumilast) [이들은 각각 하기 화학식 (0.0.27), (0.0.28), (0.0.29) 및 (0.0.30)으로 나타낼 수 있음]를 들 수 있다:



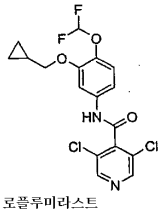
CDC-3052 (0.0.27)



D-22888 (0.0.28)

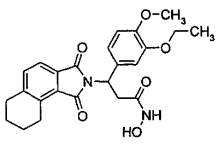


YM-58977 (0.0.29)

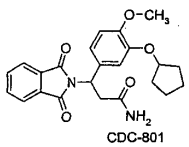


로플루미라스트 (0.0.30)

CDC-3052는 개발이 중단되었으나, 각각 하기 화학식 (0.0.31)로 나타내어지는 화합물과 같은 매우 강력한 PDE4 억제제, 및 하기 화학식 (0.0.32)로 나타내어지는 항염증성 화합물 CDC-801로 계승되었다:



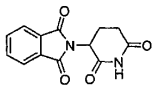
(0.0.31)



CDC-801 (0.0.32)

상기 화학식 (0.0.32)의 화합물은 PDE4 및 TNF 생성의 억제제로서 42 pM 및 130 nM의 IC_{50} 값을 갖는 것으로 보고되었다 [Muller et al., " N-프탈로일 베타-아릴-베타-아미노 유도체: 강력한 TNF-알파 및 PDE4 억제제," 217th American Chemical Society, Annheim, Germany, MEDI 200, 1999; 및 Muller et al., " 탈리도마이드(Thalidomide) 동족체 및 PDE4 억제제," Bioorg. Med. Chem. Letts,82669-2674, 1998].

CDC-801은 탈로도미드(thalidomide)를 기초로 한 일련의 화합물에서 유래하고, 일차적으로 자가면역 질환의 치료를 위해 탈리도마이드의 TNF-α 억제 활성을 개선하기 위해 개발되었다. 탈리도미드는 하기 화학식 (0.0.33)으로 나타낼 수 있다:



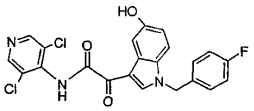
탈리도미드 (0.0.33)

CDC-801 또한 종종 장폐색 및 치질 및 종기 형성을 일으키는 장 벽의 흉터 및 비후로 말단 회장을 주포 포함하는 미지의 원인의 만성 육아종성 염증성 질환인 크론병의 치료에 대해 연구되었다. 크론병은 치료 후 재발율이 높다.

YM-58997은 PDE4에 대하여 1.2 nM의 IC_{50} 값을 갖는다 [Takayama et al., " 선택적 제4형 포스포디에스테라제(PDE IV) 억제제에 대한 합성 연구," 214th American Chemical Society, Las Vegas, USA, MEDI 245, 1997]. YM-58997은 YM-976과 같이 1,8-나프티리딘-2-온 구조를 갖는다.

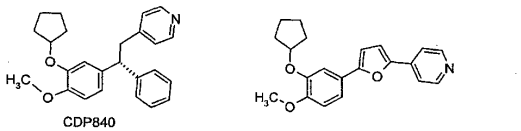
로플루미라스트는 COPD 및 천식 모두의 치료에 대해 연구되었고, 천식이 표준 시험관내 기니아 피그 모델에서 3.5 nM의 IC_{50} 값을 갖는다. 성인성 호흡곤란 증후군 (ARDS)의 치료용으로 로플루미라스트 및 계면활성제를 사용하는 것 또한 설명되었다.

현재 로테프레드놀(loteprednol)로 지칭되는 AWD-12,281은 하기 알레르기성 비염 및 이를 치료하기 위한 PDE4 억제제의 용도를 다루는 부분에서 더 기술하는 바와 같이 알레르기성 비염의 쥐 모델에서 활성인 것으로 나타났다. AWD-12,281은 하기 화학식 (0.0.34)로 나타낼 수 있다:



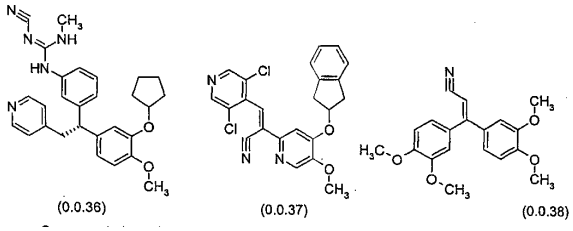
로테프레드놀(AWD-12,281) (0.0.34)

상기 화학식 (0.0.9)로 나타낸 CDP840과 구조적으로 연관된 화합물로는 L-826,141을 들 수 있고, 이는 기관지염의 쥐 모델에서 활성을 갖는 것으로 보고되었다 [Gordon et al., " 만성 기관지염의 쥐 모델에서 PDE4 억제제의 항염증 효과," Am. J. Respir. Crit. Care Med.159A33, 1999]. 기타 이와 같은 화합물은 구조적으로 문헌[Perrier et al., " PDE4 효소의 억제제인 치환된 푸란," Bioorg. Med. Chem. Letts. 9 323-326, 1999]에 보고된 것과 연관되어 있으며, 하기 화학식 (0.0.35)로 나타내어진다:

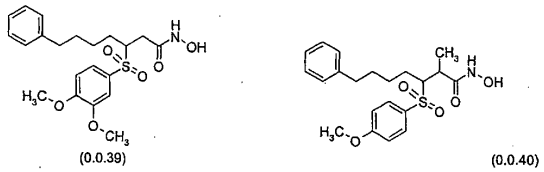


CDP840 (0.0.9) (0.0.35)

매우 강력한 PDE4 억제제로 밝혀진 다른 화합물은 하기 화학식 (0.0.36), (0.0.37) 및 (0.0.38)로 나타내어진 것들이다:

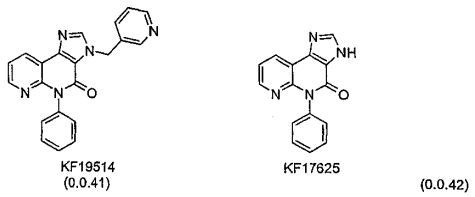


단일 분자에서 PDE4 및 기질 금속단백분해효소 (matrix metalloproteinase; MMP) 억제 활성을 겸비한 화합물을 만들었다 [Groneberg et al., " (아릴술포닐)히드록삼산 주형에 의한 포스포디에스테라제 4 및 기질 금속단백분해효소의 이중 억제," J. Med. Chem.42(4) 541-544, 1999]. 이러한 화합물의 2가지 예는 하기 화학식 (0.0.39) 및 (0.0.40)으로 나타내어진다:

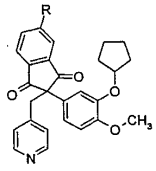


기니아-피그 대식세포 PED4 검정을 사용한 화학식 (0.1.36) 및 (0.1.37)의 화합물에 대한 개별 IC_{50} 값은 1 nM 및 30 nM였다.

KF19514 및 KF17625로 확인된 화합물은 기니아-피그 연구에서 다음의 억제에 활성을 갖는 것으로 나타났다: 히스타민 유도 및 항원 유도 기관지 수축; PAF 유도 폐 호산구증가증 및 항원 유도 BAL 호산구증가증; 아세틸콜린 (ACh)-유도 AHF; PAF 유도 BAL 호산구증가증 및 중성구증가증, 및 AHF; 항원 유도 기관지 경련; 및 아나필락시스 기관지 수축 [Fujimura et al., " 기니아-피그 생체내에서 KF-19514 및 실로스타졸(cilostazol)의 기관지 보호 효과," Eur. J. Pharmacol.32757-63, 1997; Manabe et al., Ibid.; Manabe et al., " 포스포디에스테라제 4 및 1 억제제인 KF19514는 기니아-피그에서 흡입 투여에 의해 PAF-유도 폐 염증 반응을 억제한다," Int. Arch. Allergy Immunol.114389-399, 1997; Suzuki et al., " 신규 기관지 확장제 3. 이미아졸[4,5-c][1,8]나프티리딘-4-(5H)-온," J. Med. Chem.354866-4874, 1992; Matsuura et al., " 선택적 포스포디에스테라제 IV 억제제로서의 치환된 1,8-나프티리딘-2-(1H)-온," Biol. Pharm. Bull.17(4) 498-503, 1994; 및 Manabe et al., " 신규 기관지 확장제 KF17625의 약리학적 특성," Jpn. J. Pharmacol.58(Suppl. 1) 238P, 1992]. KF19514 및 KF17625는 하기 화학식 (0.0.41) 및 (0.0.42)로 나타낼 수 있다:



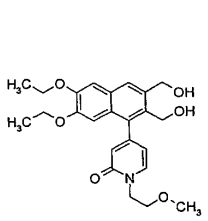
일련의 인단디온에 대해 보고된 효능 및 구토가 없다는 것은 고친화도 로리프람 결합 부취 (HARBS)에 대한 상대적인 PDE4 효소의 친화도 비에 대해 구토와 같은 부작용이 관련되었다는 가설이 잘못되었음을 시사한다. 이러한 인단디온은 화학식 (0.0.43) 및 (0.0.44)로 나타낼 수 있다:



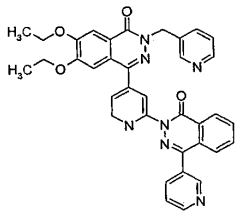
R = 벤질옥시 (0.0.43)

R = [1,4']- 피페리디닐-1'-카르보닐옥시 (0.0.44)

지금껏 창조된 PDE4 억제제는 그들의 화학 구조 면에서 상당한 숫자의 상이한 분류에 속한다. 이러한 분류는 페난트리딘 및 나프티리딘으로 다양하다. 한 클래스의 PDE4 억제제는 T-440과 같은 리그난이고, 이는 다음의 억제제 활성을 갖는 것으로 증명되었다: 항원, 히스타민, LTD4, U-46619, Ach, 뉴로키닌 A 및 엔도텔린-1에 의해 유도된 초기 상 기관지 수축; 항원 유도 초기 상 및 후기 상 기관지 수축 및 BAL 호산구증가증; 및 오존 유도 AHR 및 기도 상피 손상. 이러한 화합물의 PDE4 억제 효능의 최적화는 T-2585의 발견에 이르렀고, 이는 기니아-피그 폐 PDE4에 대하여 0.13 nM의 IC_{50} 값을 갖는 것으로 현재껏 기술된 가장 강력한 PDE4 억제제 중 하나이다. T-440 및 T-2585는 하기 화학식 (0.0.45) 및 (0.0.46)으로 나타낼 수 있다:

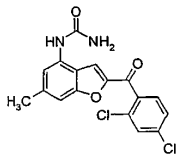


T-440
(0.0.45)



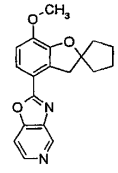
T-2585 (0.0.46)

다른 분류의 PDE4 억제제는 벤조푸란 및 벤조티오펜으로 이루어진다. 특히, 푸란 및 크로만 고리는 로리프람 파마코포어(pharmacophore)가 시클로펜틸에테르에 대한 대용물로 사용되었다. 이러한 화합물의 한 예는 BAY 19-8004와 구조적으로 명백히 연관되어 있는 것이고, 하기 화학식 (0.0.47)로 나타낼 수 있는 것이다:



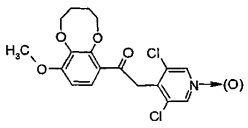
(0.0.47)

다른 벤조푸란형 화합물은 2.5 nM의 IC_{50} 값을 갖는 것으로 보고되었고, 하기 화학식 (0.0.48)로 나타낼 수 있다:



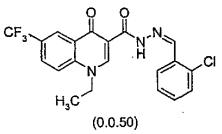
(0.0.48)

관련된 구조이나, 벤조푸란이 아닌 화합물은 융합된 디옥시신 고리를 특징으로 하고, 100 nM에서 개의 기관(tracheal) PDE4의 거의 완전 억제를 일으키는 것으로 보고되었다. 이 화합물은 하기 화학식 (0.0.49)로 나타낼 수 있다:

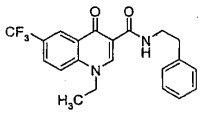


(0.0.49)

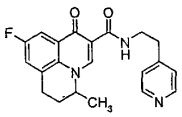
퀴놀린 및 퀴놀론은 PDE4 억제제 구조의 다른 분류이고, 이들은 로리프람의 카테콜 부분의 대용물로 작용한다. 이 화합물 및 유사한 구조의 2 화합물은 하기 화학식 (0.0.50), (0.0.51) 및 (0.0.52)로 나타낼 수 있다:



(0.0.50)

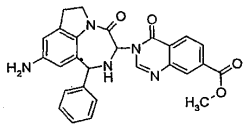


(0.0.51)



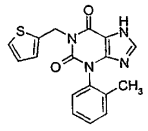
(0.0.52)

디아제피노인돌은 당업계에 기술된 일부 PDE4 억제제 화합물의 다른 구조 분류를 나타낸다. 상기 더 기술된 PDE4 억제제인 CI-1018 및 PD-168787이 이 클래스의 화합물에 속한다. U937 세포의 PDE4에 대하여 3 nM의 IC_{50} 을 갖는 것으로 보고된 디아제피노인돌의 다른 예는 하기 화학식 (0.0.53)으로 나타낼 수 있다:



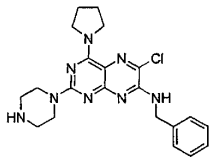
(0.0.53)

퓨린, 크산틴 및 프테리딘은 당업계에 지금껏 기술된 PDE4 억저제 화합물의 또 다른 분류를 나타낸다. 상기 더 기술되고 화학식 (0.0.22)로 나타내어진 화합물 V-11294A는 퓨린이다. 테오필린이 속하는 클래스의 화합물인 크산틴 화합물인 PDE4 억제제가 당업계에 설명되어 있다 [Montana et al., " PDE4 억제제, 신규 크산틴 동족체," Bioorg. Med. Chem. Letts.82925-2930, 1998]. 크산틴 화합물은 하기 화학식 (0.0.54)로 나타낼 수 있다:



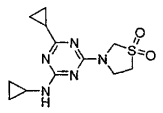
(0.0.54)

프테리딘 분류의 화합물에 속하는 한 강력한 PDE4 억제제는 종양 세포로부터 유도된 PDE4에 대하여 16 nM의 IC_{50} 값을 갖고, 마이크로몰 농도에서 종양 세포의 성장을 억제하는 것이 밝혀졌다 [Merz et al., " 위치 이성질체가 없는 7-벤질아미노-6-클로로-2-피페라지노-4-피롤리디노프테리딘 및 신규 유도체의 합성. cAMP-특이적 포스포디에스테라제 및 악성 종양 세포 성장의 강력한 억제제," J. Med. Chem.41(24) 4733-4743, 1998]. 프테리딘 PDE4 억제제는 하기 화학식 (0.0.55)로 나타낼 수 있다:

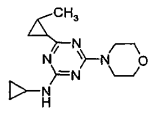


(0.0.55)

트리아진은 지금까지 당업계에 기술된 PDE4 억제제가 속하는 또 다른 분류의 화합물을 나타낸다. 이러한 트리아진 2개는 기관지 확장 활성을 나타내고, 기니아-피그 기관 모델에서 강력한 이완제인 것으로 기술되었다. 하기 화학식 (0.0.56) 및 (0.0.57)로 나타낼 수 있는 이들 화합물은 각각 150 및 140 nM의 IC_{50} 값으로 갖는 중등 효능의 PDE4 억제제이다:



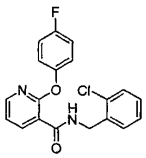
(0.0.56)



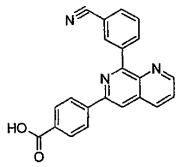
(0.0.57)

화학식 (0.0.56) 및 (0.0.57)의 화합물과 밀접히 연관된 것으로 추정되는 구조를 갖는 트리아진은 UCB-29936이고, 이는 패혈증 쇼크의 쥐 모델에서 활성을 갖는 것임이 입증되었다 [Danhaive et al., " 선택적 포스포디에스테라제 제IV형 억제제 UCB29936: 내독소 쇼크에서의 치료 가능성," Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 159 A611, 1999].

당업계에는 또한 상기 더 기술한 A 내지 D 아형에 대하여 PDE4 억제제의 선택성을 개선하기 위한 노력이 있었다. 현재 상기 더 기술한 7개의 스플라이스 변형체를 포함하는 PDE4 이소자임의 4가지 공지된 동종형태(아형)가 존재한다. PDE4D 동종형태 mRNA는 중성구 및 호산구와 같은 염증 세포에서 발현되고, 당업계는 PDE4의 D-선택성 억제제가 감소된 부작용과 양호한 임상적 효능을 제공할 수 있으리라 제안되었다. PDE4D 동종형태의 억제에 대한 선택성을 나타내는 니코틴아미드 유도체가 기술되었고 (WO 98/45269), 나프티리딘 유도체는 PDE4D 선택적 억제제임이 보고되었다 (WO 98/18796). 이들 화합물은 각각 하기 화학식 (0.0.58) 및 (0.0.59)로 나타낼 수 있다:

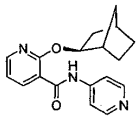


(0.0.58)

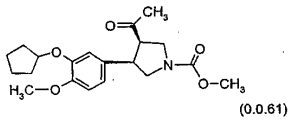


(0.0.59)

다른 니코틴아미드 화합물은 다발성 경화증과 같은 CNS 질환의 치료에 유용할 수 있다고 당업계에 설명되었고 (GB-2327675), 로리프람 유도체는 당업계에 인간 PDE4B2B에 대한 촉매 및 HARB 부위 모두에 동등한 친화도로 결합되는 PDE4 억제제로 기술되었다 [Tian et al., " (R,R)-(+/-)-메틸-3-아세틸-4-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]-3-메틸-1-피롤리딘 카르복실레이트에 의한 인간 제4형 포스포디에스테라제의 이중 억제," Biochemistry 37(19) 6894-6904, 1998]. 니코틴아미드 유도체 및 로리프람 유도체는 각각 하기 화학식 (0.0.60) 및 (0.0.61)로 나타낼 수 있다:



(0.0.60)

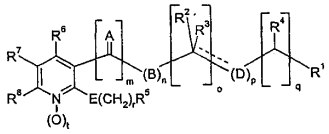


(0.0.61)

선택적 PDE4 이소자임에 관한 추가 배경 정보는 당업계에서 이용가능한 간행물, 예를 들면 [Norman, " PDE4 억제제 1999," Exp. Opin. Ther. Patents9(8) 1101-1118, 1999 (Ashley Publications Ltd.); 및 Dyke and Montana, " PDE4 억제제의 치료 능력," Exp. Opin. Invest. Drugs8(9) 1301-1325, 1999 (Ashley Publication Ltd.)]에서 발견할 수 있다.

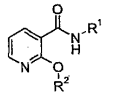
3.0 당업계의 상태에 대한 설명3.0 당업계의 상태에 대한 설명

WO 98/45268 (Marfar 등, 1998년 10월 15일 공개)는 PDE4D 이소자임의 선택적 억제제로서 활성을 갖는 니코틴아미드 유도체를 개시한다. 이들 선택적 억제제는 화학식 (0.1.1)로 나타낸다.



(0.1.1)

US 4,861,891 (Saccomano 등, 1989년 8월 29일 공고)는 화학식 (0.1.2)의 항우울제로 유용한 칼슘 독립적 c-AMP 포스포디에스테라제 억제제로 작용하는 니코틴아미드 화합물을 개시한다.

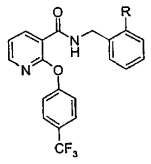


(0.1.2)

상기 특허에 개시된 니코틴아미드 핵의 전형적 화합물은 1-피페리딜, 1-(3-인돌릴)에틸, C_1-C_4 알킬, 페닐, 1-(1-페닐에틸), 또는 메틸, 메톡시, 클로로 또는 플루오로에 의해 임의로 일치환된 벤질인 R^1 기에 직접 결합된다. R^2 치환체는 비시클로[2.2.1]헵트-2-일 또는

이고, 여기서 Y는 H, F 또는 Cl이고; X는 H, F, Cl, OCH_3, CF_3, CN, COOH, -C(=O)(C_1-C_4)알콕시, NH(CH_3)C(=O)-(메톡시카르바모일) 또는 N(CH_3)$_2$C(=O)-(디메틸카르바모일)이다.

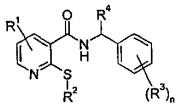
US 4,692,185 (Michaely 등)은 하기 화학식 (0.1.3)의 화합물과 같은 제초제를 개시한다.



(0.1.3)

(상기 식에서, R은 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)할로알킬 또는 할로임)

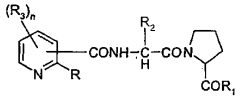
EP 550 900 (Jeschke 등)은 하기 화학식 (0.1.4)의 제초제 및 식물 살선충제(nematicides)를 개시한다.



(0.1.4)

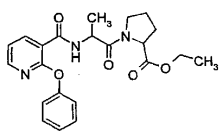
상기 식에서, n은 0 내지 3이고; R^1은 다양한 군으로부터 선택되나, 통상적으로 H, 6-CH_3 또는 5-Cl이고; R^2는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴 또는 아르알킬이고; R^1 및 R^2는 할로, CN, NO_2, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 알킬티오, 할로알킬티오, 알킬술포닐, 할로알킬술포닐, 아릴, 아릴옥시 또는 아릴티오이며; R^4는 알킬이다.

EP 500 989 (Mollner 등)은 하기 화학식 (0.1.5)의 ACE 억제제를 개시한다.



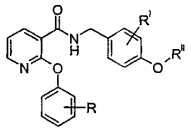
(0.1.5)

상기 식에서, n은 0 내지 3이고; R은 OH, SH, COOH, NH_2, 할로, OR_4, SR_4, $COOR_4$, NHR_4 또는 N(R_4)$_2$이고, 여기서 R_4는 저급 알킬, 임의로 치환된 아릴, 또는 아실이고; R^1은 OH, 저급 알콕시, 임의로 치환된 아릴 저급 알콕시, 아실옥시 또는 이치환된 아미노이고; R^2는 저급 알킬 또는 아미노 저급 알킬이며; R^1 및 R^2는 할로, NO_2, 저급 알킬, 할로 저급 알킬, 아릴 저급 알킬 또는 아릴이다. 개시된 구체적 실시태양은 하기 화학식 (0.1.6)과 같은 화합물을 포함한다.



(0.1.6)

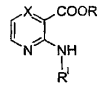
FR 2.140.772 (Aries)는 하기 화학식 (0.1.7)의 진통제, 신경안정제, 해열제, 소염제 및 항류마티스약으로의 유용성을 갖는 것으로 주장되는 화합물을 개시한다.



(0.1.7)

(상기 식에서, R은 저급 알킬, 트리할로메틸, 알콕시 및 할로로부터 선택되는 1 또는 2 개의 치환체이고, R'은 H 또는 알킬이며, R" 은 수소 또는 알킬임)

JP 07 304775 (Otsuka 등)은 소염, 면역조절, 진통, 해열, 항알레르기 및 항우울 작용을 갖는 나프티리딘 및 피리도피라진을 개시한다. 또한 하기 화학식 (0.1.8)의 중간체를 개시한다.

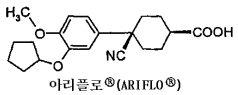


(0.1.8)

(상기 식에서, X는 CH일 수 있고, R 및 R'은 각각 저급 알킬임)

상기 언급한 특허 및 공개 특허 출원에 대하여, WO 98/45268 (Marfar 등)의 개시사항만이 PDE4 이소자임의 억제에 관한 것임이 명백해질 수 있다. 당업계의 상태는 또한 본 발명의 화학식 (1.0.0)의 화합물과 화학적 구조가 완전히 다르나, 다른 한편으로는 화학식 (1.0.0)의 화합물과 유사한 생물학적 활성을 갖는 화합물에 관한 정보를 포함한다. 상기 정보를 개시하는 대표적인 특허 및 특허 출원은 하기 더 예시한다.

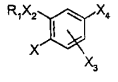
US 5,552,438, US 5,602,157 및 US 5,614,540 (모두 크리스텐센(Christensen), 이들 모두는 동일한 1992년 4월 2일을 우선일로 함)은 하기 화학식 (0.1.9)이고 아래에 이름을 나타낸 화합물인 아리플로 (ARIFLO)로 확인되는 치료제에 관한 것이다.



아리플로®(ARIFLO®)
시스-[4-시아노-4-(3-시클로펜틸-
옥시-4-메톡시페닐)시클로-헥산-1-카르복실산

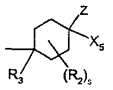
(0.1.9)

화학식 (0.1.9)의 화합물은 하기 화학식 (0.1.10)의 화합물 종을 개시하는 US 5,552,438의 범위에 든다.



(0.1.10)

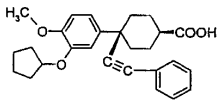
상기 식에서, R_1 = -$(CR_4R_5)_rR_6$이고, 여기서 r=0이며 R_6 =C_{3-6} 시클로알킬이고; X=YR_2이고, 여기서 Y=0이고 R_2 = -CH_3이고; X_2 =O이고; X_3 =H이며; X_4 =부분 화학식 (0.1.10.1)의 부분이다.



(0.1.10.1)

상기 식에서, X_5 =H; s=0; R1 및 R2=CN; 및 Z=C(O)OR_{14}, 여기서 R_{14} =H이다. US 5,602,157 및 US 5,614,540의 개시사항은 US 5,552,438의 개시사항과 상이하고, 각각 R3 기의 정의에 있어서, 아리플로 (F) 화합물의 경우에 CN이다. 아리플로(F) 화합물의 바람직한 염 형태는 트리스(히드록시메틸)암모늄 메탄염이라고 개시되어 있다.

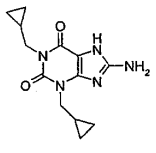
US 5,863,926 (Christensen 등)은 아리플로 (F) 화합물의 동족체, 예를 들면 화학식 (0.1.11)의 화합물을 개시한다.



(0.1.11)

WO 99/18793 (Webb 등)은 아리플로 (F) 및 관련 화합물의 제조 방법을 개시한다. WO 95/00139 (Bamette 등)은 고 친화도로 로리프람이 결합하는 PDE IV 촉매 형태에 대한 IC_{50} 을 저 친화도로 로리프람이 결합하는 형태에 대한 IC_{50} 으로 나눈 IC_{50} 비가 약 0.1 이상인 화합물을 청구하고 있으나, 종속항은 1993년 6월 21일 이전에 PDE4 억제제로 공지되지 않은 화합물로 범위를 제한하고 있다.

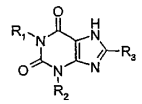
WO 99/20625 (Eggleston)은 하기 화학식 (0.1.12)의 PDE4 및 TNF 매개 질환의 치료를 위한 시팜필린의 결정성 다형 형태를 개시한다.



시팜필린

(0.1.12)

WO 99/20280 (Griswold 등)은 유효한 양의 PDE4 억제제, 예를 들면 하기 화학식 (0.1.13)의 화합물을 투여하는 것에 의해 소양증을 치료하는 방법을 개시한다.

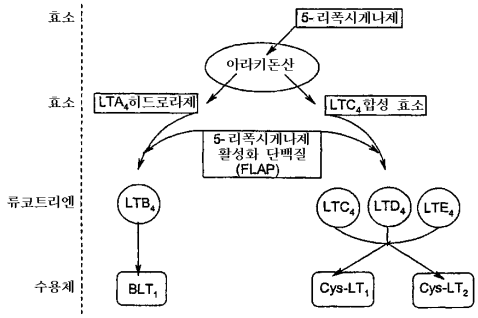


(0.1.13)

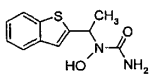
US 5,922,557 (Pon)은 차례로 강력한 PDE4 효소 억제제를 시험하고, 파괴된 세포 제제 중에서 포스포디에스테라제 활성을 억제하는 능력과 함께 전체 세포 제제 중에서 상승된 cAMP 중의 효능의 등급 순서를 비교하기 위해 사용되는, 전장 low-Km cAMP 특이적 PDE4A 효소를 고수준으로 안정하게 발현하는 CHO-K1 세포주를 개시한다. 나아가, 당업계에 설명되는 가용성 효소 억제 검정은 억제제의 생체내 작용 행동을 반영하지 않는 것을 발견하였다고 한다. 억제제의 생체내 작용 행동을 반영하는 것이라고 하는 개선된 가용성 효소 전체 세포 검정이 개시되었다. 이는 나아가 4개 이상의 상이한 PDE4 동종형태 또는 아형이 존재하고, 각각의 아형은 스스로 상이한 세포 편재 및 억제제에 대한 친화도를 나타낼 수 있는 다수의 스플라이스 변형체를 생성함이 나타났음이 개시되어 있다.

상기 특허 및 공개 특허 출원의 개시사항에 관하여, 관련된 화합물은 화학식 (1.0.0)의 화합물과 동일한 생물학적 PDE4의 억제 활성을 갖는 것이 명백해질 수 있다. 그러나, 동시에 당업자는 선행 기술에 개시된 상기 화합물의 화학 구조가 서로 다를 뿐만 아니라 본 발명의 신규 화합물과 다른 것을 관찰할 수 있다. 당 업계의 상태는 화학식 (1.0.0)의 화합물과 화학 구조가 다르고, 나아가 화학식 (1.0.0)의 화합물과 유사한 PDE4 억제 활성을 갖지 않는 화합물에 관한 또 다른 정보를 포함한다. 그럼에도 불구하고, 선행 기술에 개시된 이러한 화합물은 종종 화학식 (1.0.0)의 화합물이 갖는 것과 유사한 치료 용도 (즉, 염증, 호흡기 및 알레르기성 질환 및 질병의 치료)를 갖는다. 특히, 이는 이른바 류코트리엔 경로의 특정 효소 억제제 및 수용체 길항체에 적용가능하다. 이는 특히 류코트리엔 LTB_4 및 LTD_4 에 관한 경우이다. 따라서, 이러한 유형의 추가 정보를 개시하는 대표적인 특허 및 공개 특허 출원은 하기 기술한다.

아라키돈산은 시클로옥시게나제-1 및 5-리폭시게나제에 의해 대사된다. 5-리폭시게나제 경로는 류코트리엔 (LTs)의 생성에 이르게하고, 이는 중성구 응집, 탈과립 및 화학주성; 혈관 투과성; 평활근 수축성 및 림프구에 대한 효과를 통하여 염증 반응에 기여한다. 시스테이닐 류코트리엔 LTC_4, LTD_4 및 LTE_4 는 천식의 병태발생에 중요한 역할을 한다. 치료 간섭에 대한 표적을 제공하는 류코트리엔 경로의 요소는 하기 다이아그램에 도시한다.



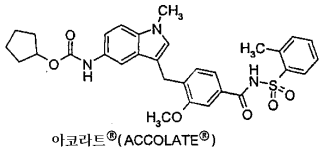
따라서, 5-리폭시게나제 경로의 임의의 단계에 간섭할 수 있는 물질은 치료적 처리에 대한 기회를 제공한다. 이러한 물질의 한 예는 하기 화학식 (0.1.14)로 나타낼 수 있는 자이플로 ® (ZYFLO®)로 확인되는 치료제인 5-리폭시게나제 억제제 지류톤(zileuton)이다.



자이플로®(ZYFLO®)

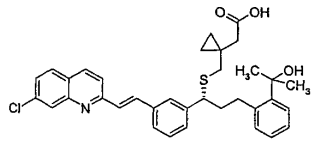
지류톤 (0.1.14)

다른 이러한 물질은 하기 화학식 (0.1.15)로 나타낼 수 있는 아코라테 (ACCOLATE)로 확인되는 치료제인 LT D_4 수용체 길항제 자피르루카스트(zafirlukast)이다.



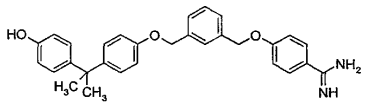
아코라트®(ACCOLATE®)
자피르루카스트 (0.1.15)

다른 이러한 LTD4 수용체 길항제는 하기 화학식 (0.1.16)으로 나타낼 수 있는 싱귤레어 (SINGULAIR)로 확인되는 치료제인 몬테루카스트(montelukast)이다.



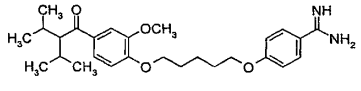
싱귤레어®(SINGULAIR®)
몬테루카스트 (0.1.16)

상기 치료 표적의 다른 유형은 LTB_4 수용체이고, 상기 수용체에 대한 길항제의 한 예는 하기 화학식 (0.1.17)로 나타낼 수 있는 치료제인 BIL-260이다.



BIIL-260 (0.1.17)

LTB_4 수용체 길항제인 치료제의 다른 예는 하기 화학식 (0.1.18)로 나타낼 수 있는 CGS-25019c이다.



CGS-25019c (0.1.18)

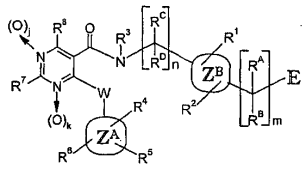
상기 기술한 당업계의 상태 중 어느 것도 본 발명의 신규 화합물 또는 이의 PDE4 억제 활성 및 이로 인한 염증, 호흡기 및 알레르기성 질환 및 질명의 치료에서 치료적 용도 및 치료 지수의 상당힌 개선을 개시하거나 당업자에게 암시하지 않는다.

발명의 상세한 설명

4.0 발명의 요약4.0 발명의 요약

본 발명은 하기 화학식 (1.0.0)의 화합물 또는 이의 제약적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

화학식 (1.0.0)



(1.0.0)

상기 식에서,

-j는 0 또는 1이고,

-k는 0 또는 1이고,

-m은 0 또는 1이고,

-n은 1 또는 2이고,

-W는 -O-, -S(=O)$_t$- (여기서, t는 0, 1 또는 2임), 또는 -N(R^3)-이고,

-R^3는 -H, -(C_1-C_3) 알킬, -OR^{12}, 페닐 또는 벤질이고,

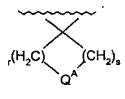
-R^A 및 R^B는 각각 -H, -F, -CF_3, -(C_1-C_4)알킬, -(C_3-C_7)시클로알킬, 페닐 또는 벤질 (여기서, 상기 알킬, 시클로알킬, 페닐 또는 벤질 부분은 서로 독립적으로 0 내지 3개의 치환체 R^{10}으로 치환됨)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며,

단, 상기 및 R^A 및 R^B의 모든 다른 적용가능한 의미에 대하여, R^A 또는 R^B의 치환체로서 R^{10}이 -OR^{12}, -OC(=O)R^{12} 또는 -OC(=O)NR^{12} R^{13}의 의미를 가질 때, E의 의미로서 -OR^{12}에 대한 상기 -OR^{12}, -OC(=O)R^{12} 또는 -OC(=O)NR^{12} R^{13}의 위치 관계는 인접하는(vicinal) 것이 아니고,

-R^{10}은 -F, -Cl, -CF_3, -CN, -OR^{12}, (C_1-C_2)알킬, 히드록시(C_1-C_2)알킬, -O-C(=O)R^{13}, -O-C(=O)NR^{12} R^{13}, -NR^{12} R^{13}, -NR^{12}C(=O)R^{13}, -NR^{12}C(=O)OR^{13}, -NR^{12}S(=O)$_2$$R^{13}$ 및 -S(=O)$_2$NR^{12} R^{13}으로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

-R^{12} 및 R^{13}은 각각 -H, -(C_1-C_4) 알킬, 페닐 또는 벤질 (여기서, 상기 알킬, 페닐 또는 벤질은 F 및 Cl로 이루어지는 군으로부터 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환됨)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

-R^A 및 R^B는 m이 1이라면 함께 하기 화학식 (1.1.0)의 스피로 부분을 형성하고,



(1.1.0)

-r 및 s는 독립적으로 0 내지 4이나, r+s의 합은 1 이상 5 이하이고,

-Q^A는 -CH_2-, -CHF, -CF_2, -$N(R^3)$-, -O- 및 -$S(=O)_t$- (여기서, t는 0, 1 또는 2임)로부터 선택되고, 상기 스피로 부분은 0 내지 3개의 치환체 R^{10} (여기서, R^3 및 R^{10} 은 상기 정의한 바와 동일한 의미를 가짐)에 의해 Q^A를 정의하는 기 -CH_2-의 탄소 원자를 포함하는 임의의 1 이상의 탄소 원자가 치환되나,

단, 상기 및 R^A 및 R^B의 모든 다른 적용가능한 의미에 대하여, R^A 또는 R^B의 치환체로서 R^{10} 이 -OR^{12}, -$OC(=O)R^{12}$ 또는 -$OC(=O)NR^{12}R^{13}$ 의 의미를 가질 때, E의 의미로서 -OR^{12} 에 대한 상기 -OR^{12}, -$OC(=O)R^{12}$ 또는 -$OC(=O)NR^{12}R^{13}$ 의 위치 관계는 인접하는 것이 아니고,

-R^C 및 R^D는 R^A 및 R^B에 대해 상기 정의한 바와 동일한 의미를 가지나, R^C 및 R^D 중 1 이상은 -H이어야 하는 것을 제외하고, 이들은 서로 및 R^A 및 R^B와 독립적으로 선택되고,

-Z^A는 하기 (a) 내지 (c)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고,

(a) 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 모르폴리닐, 피라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 2,3-벤조푸라닐, 2,3-디히드로벤조-푸라닐, 1,3-디히드로이소-벤조푸라닐, 벤조[b]티에닐, 인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 2H-1-벤조피라닐, 4H-1-벤조피라닐, 1H-2-벤조피라닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 아자비시클로[3.3.0]옥타닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 3H-2,1-벤즈옥사티올릴, 벤즈옥사졸릴, 1,2,-벤즈이속사졸릴, 2,1-벤즈이속사졸릴, 1,2-벤조디티올릴, 1,3-벤조디티올릴, 벤조티아졸릴, 1,2-벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 1,4-벤조디옥사닐, 4H-3,1-벤즈옥사지닐, 2H-1,4-벤즈옥사지닐, 1,4-벤조티아지닐, 1,2-벤조티아지닐, 퀴나졸릴, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 신노리닐, 1,2,3-벤조티아디아졸릴, 2H-1,2,4-벤조-티아디아지닐, 2H-1,2,4-벤조-옥사디아지닐, 벤즈옥스트리아지닐, 1,2,3-벤조트리아지닐, 1,2,4-벤조트리아지닐, 및 벤조테트라지닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 포화 또는 불포화, 융합된 또는 열린 시클릭 비시클릭 (C_3-C_9) 헤테로시클릭기

{여기서, 상기 헤테로시클릭기는 0 또는 1개의 R^9 치환체 (여기서, R^9는 -H 및 -(C_1-C_4) 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택됨)에 의해 임의의 1 이상의 질소 원자가 치환되고,

나아가 여기서, 상기 헤테로시클릭기는 0 내지 3개의 R^{16} 치환체 (여기서, R^{16} 은 -F, -Cl, -CN, -OR^{12}, (C_1-C_4) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, -CF_3, -$C(=O)OR^{12}$, -NO_2, -$NR^{12}R^{13}$, 히드록시(C_1-C_4)알킬아미노, 페닐 및 벤질로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{12} 및 R^{13} 은 상기 정의한 바와 동일한 의미를 가지고, 여기서 상기 알킬, 알콕시 또는 시클로알킬은 서로 독립적으로 0 내지 3개의 R^{18} 치환체에 의해 서로 독립적으로 치환되고, 여기서 R^{18} 은 -F, -Cl, -CN, -OR^{12}, -CF_3, -$NR^{12}R^{13}$ 및 페닐로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, R^{12} 및 R^{13} 은 상기 정의한 바와 같은 의미를 가짐)에 의해 임의의 1 이상의 탄소 원자가 치환됨},

(b) 모노시클릭-(C_3-C_7) 시클로알킬 부분; 시클로펜테닐, 시클로헥세닐 및 시클로헵테닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모노시클릭 -(C_5-C_7) 시클로알케닐 부분; 또는 노르보르나닐, 노르보르네닐, 비시클로[2.2.2]옥타닐, 비시클로[3.2.1]옥타닐, 비시클로[3.3.0]옥타닐, 비시클로[2.2.2]옥트-5-에닐, 비시클로[2.2.2]옥트-7-에닐, 비시클로[3.3.1]노나닐, 시클로데카닐 및 아다만타닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 비시클릭 -(C_7-C_{10}) 시클로알킬 또는 -(C_7-C_{10}) 시클로알케닐 부분 {여기서 상기 모노- 및 비시클릭 시클로알킬 부분은 0 내지 3 개의 R^{16} 치환체 (여기서, R^{16} 은 상기 정의한 바와 동일한 의미임)에 의해 독립적으로 치환됨},

(c) 0 내지 3 개의 치환체 R^4에 의해 치환된 페닐 또는 피리딜,

여기서, R^4는 하기 (1) 내지 (3)으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나,

(1) -F, -Cl, -CN, -OR ^{12}, -S(=O)$_p$R^{12}, -C(=O)OR^{12}, -OC(=O)R^{12}, -NO$_2$, -C(=O)NR^{12} R^{13}, -OC(=O)NR^{12} R^{13}, -NR^{12} R^{13}, -NR^{14} C(=O)R^{12}, -NR^{14} (=O)OR^{12}, -NR^{14} S(=O)$_p$R^{12} 및 -S(=O)$_p$NR^{12} R^{13} [여기서, p는 0, 1 또는 2이고, R ^{12} 및 R^{13} 은 상기 정의한 바와 동일한 의미를 가지고, R^{14} 는 -H, -CH$_3$ 및 -CH$_2$CH$_3$로 이루어지는 군으로부터 선택됨],

(2) 독립적으로 -(C$_1$-C$_4$)알킬, 또는 상기 R^{4}의 정의에서 -OR^{12} 의 R^{12} 가 -(C$_1$-C$_4$)알킬의 의미를 갖는 -(C$_1$-C$_4$)알콕시 (여기서, 상기 알킬 또는 알콕시는 서로 독립적으로 0 내지 3개의 치환체 -F 또는 -Cl로 치환됨), 또는 0 또는 1개의 치환체 (C$_1$-C$_2$)알콕시카르보닐-, (C$_1$-C$_2$)알킬카르보닐-, 또는 (C$_1$-C$_2$)알킬카르보닐옥시,

(3) 독립적으로 페닐, 벤질, 또는 푸라닐, 테트라히드로푸라닐, 옥세타닐, 티에닐, 테트라히드로티에닐, 피롤릴, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리디닐, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 피라졸릴, 피라졸리디닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 티아졸릴, 트리아지닐, 테트라졸릴, 피라닐, 아제티디닐, 모르폴리닐, 파라티아지닐, 인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸라닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 2-H-크로메닐, 크로마닐, 벤조티에닐, 1-H-인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐 및 푸라닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로시클릴 [여기서, 상기 페닐, 벤질 또는 헤테로시클릴 부분은 서로 독립적으로 0 내지 2 개의 치환체 R^{10} (여기서, R^{10} 은 상기 정의한 바와 동일한 의미를 지님)로 치환됨],

또는

Z^{A}가 페닐인 경우 이웃하는 탄소 원자 상의 R^{4}는 이들이 부착된 탄소 원자 및 이들이 그 일부인 페닐 고리와 함께 2,3-벤조푸라닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 1,3-디히드로이소벤조푸라닐, 벤조[b]티에닐, 인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 2H-1-벤조피라닐, 4H-1-벤조피라닐, 1H-벤조피라닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 3H-2,1-벤즈옥사티올릴, 벤즈옥사졸릴, 1,2-벤즈이속사졸릴, 2,1-벤즈이속사졸릴, 1,2-벤조디티올릴, 1,3-벤조디티올릴, 벤조티아졸릴, 1,2-벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 1,4-벤조디옥사닐, 4H-3,1-벤즈옥사지닐, 2H-1,4-벤즈옥사지닐, 1,4-벤조티아지닐, 1,2-벤조티아지닐, 퀴나졸릴, 퀴녹사지닐, 프탈라지닐, 신노리닐, 1,2,3-벤조티아디아졸릴, 2H-1,2,4-벤조티아디아지닐, 2H-,1,2,4-벤즈옥사디아지닐, 벤즈옥스트리아지닐, 1,2,3-벤조트리아지닐, 1,2,4-벤조트리아지닐 및 벤조테트라지닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 일원을 포함하는 벤조융합 헤테로시클릴 부분을 형성하고,

Z^{B}는 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 이미다졸릴, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 노르보르나닐, 노르보르네닐, 비시클로[2.2.2]옥타닐, 비시클로[3.2.1]옥타닐, 비시클로[3.3.0]옥타닐, 비시클로[2.2.2]옥트-5-에닐, 비시클로[2.2.2]옥트-7-에닐, 비시클로[3.3.1]노나닐 또는 아다만타닐,

R^1 및 R^{2}는 각각 -H, -F, -Cl, -OR ^{12}, -S(=O)$_p$R^{12}, -C(=O)OR^{12}, -OC(=O)R^{12}, -CN, -NO$_2$, -C(=O)NR^{12} R^{13}, -NR^{12} R^{13} 및 -S(=O)$_p$NR^{12} R^{13} (여기서, p는 0, 1 또는 2이고, R ^{12} 및 R^{13} 은 상기 정의한 바와 동일한 의미를 가짐)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고,

E는 -H, -F, -Cl, -CN, -OR ^{12}, (C$_1$-C$_4$)알킬, 히드록시(C$_1$-C$_4$)알킬, -CF$_3$, -NO$_2$, -NR^{12} R^{13}, -NR^{12} S(=O)$_2$R^{13} 및 -S(=O)$_2$NR^{12} R^{13} (여기서, R^{12} 및 R^{13} 은 상기 정의한 바와 동일한 의미를 가짐)로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

R^7 및 R^{8}은 -H, -F, -Cl, -OR ^{12}, (C$_1$-C$_4$)알킬, 히드록시(C$_1$-C$_4$)알킬, -CF$_3$, -C(=O)OR^{12}, -NR^{12} R^{13}, 히드록시(C$_1$-C$_4$)알킬아미노, 페닐, 벤질, 또는 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피리디닐, 테트라졸릴, 인돌릴 및 벤즈이미다졸릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로시클릴 부분 [여기서, 상기 페닐, 벤질 또는 헤테로시클릴 부분은 서로 독립적으로 0 내지 2 개의 치환체 R^{10} (R^{10} 은 상기 정의한 바와 동일한 의미를 가짐)에 의해 치환됨]로 이루어지는 군으로부터 서로 독립적으로 선택되고,

j 또는 k가 1이거나, 또는 j 및 k가 동시에 1인 경우, 화학식 (1.0.0)의 화합물은 N-옥사이드 형태이다.

본 발명은 또한 화학식 (1.0.0)의 화합물과 하기 (a) 내지 (vv)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 이상의 요소와의 조합에 관한 것이다: (a) 류코트리엔 생합성 억제제: 지류톤, ABT-761, 펜류톤, 테폭살린, 애보트-79175, 애보트-85761, 화학식 (5.2.8)의 N-(5-치환)-티오펜-2-알킬술폰아미드, 화학식 (5.2.10)의 2,6-디-tert-부틸페놀 히드라존, 화학식 (5.2.11)의 제네카 ZD-2138을 포함하는 메톡시테트라히드로피란 분류, 화학식 (5.2.12)의 화합물 SB-210661 및 이것이 속하는 분류, L-739,010이 속하는 피리디닐-치환된 2-시아노나프탈렌 분류, L-746,530이 속하는 2-시아노퀴놀린 화합물의 분류, MK-591, MK-866 및 BAY x 1005가 속하는 인돌 및 퀴롤린 화합물의 분류로 이루어지는 군으로부터 선택되는 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제제 및 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLA) 길항제, (b) L-651,392가 속하는 페노티아진-3-온 분류의 화합물, CGS-25019가 속하는 아미노 화합물의 분류, 온타조라스트가 속하는 벤즈옥사졸아민의 분류, BIIL 284/260이 속하는 벤젠카르복스이미다미드의 분류, 및 자피르루카스트, 아브루카스트, 몬테루카스트, 프란루카스트, 베르루카스트 (MK-679), RG-12525, Ro-245913, 이라루카스트 (CGP 45715A) 및 BAY x 7195가 속하는 화합물의 분류로 이루어지는 군으로부터 선택되는 류코트리엔 LTB$_4$, LTC$_4$, LTD$_4$ 및 LTE$_4$의 수용체 길항제, (c) PDE4 억제제, (d) 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제제, 또는 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 길항제, (e) 5-리폭시게나제 (5-LO) 및 혈소판 활성화 인자 (PAF)의 길항제의 이중 억제제, (f) LTB$_4$, LTC$_4$, LTD$_4$ 및 LTE$_4$의 길항제를 포함하는 류코트리엔 길항제 (LTRAs), (g) 세티리진, 로라타딘, 데스로라타딘, 펙소페나딘, 아스테미졸, 아제라스틴 및 클로르페니라민을 포함하는 항히스타민 H_1 수용체 길항제, (h) 위보호 H_2 수용체 길항제, (i) 프로필헥세드린, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 슈도에페드린, 나파졸린 히드로클로라이드, 옥시메타졸린 히드로클로라이드, 테트라히드로졸린 히드로클로라이드, 크실로메타졸린 히드로클로라이드 및 에틸노르에피네프린 히드로클로라이드를 포함하는 충혈완화 용도로 경구 또는 국소 투여되는 α_1- 및 α_2-아드레날린수용체 아고니스트 혈관수축성 교감신경유사작용약, (j) 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제제와 병용하는 α_1- 및 α_2-아드레날린수용체 아고니스트, (k) 이프라트로피움 브로마이드, 티오트로피움 브로마이드, 옥시트로피움 브로마이드, 피렌제핀 및 텔렌제핀을 포함하는 항콜린제, (l) 메타프로테레놀, 이소프로테레놀, 이소프레날린, 알부테롤, 살부타몰, 포르몰테롤, 살메테롤, 테르부탈린, 오르시프레날린, 비톨테롤 메실레이트 및 피르부테롤을 포함하는 β_1- 내지 β_4-아르레날린수용체 아고니스트, (m) 테오필린 및 아미노필린을 포함하는 메틸크산틴, (n) 나트륨 크로모글리케이트, (o) 무스카린성 수용체 (M1, M2 및 M3) 길항제, (p) COX-1 억제제 (NSAIDs), 로페콕시브를 포함하는 COX-2 선택적 억제제, 및 산화질소 NSAIDs, (q) 인슐린 유사 성장 인자 제1형 (IGF-1) 모방약, (r) 시클레소니드, (s) 프레드니손, 프레드니솔론, 플루니솔라이드, 트리암시놀론, 아세토니드, 베클로메타손, 디프로피오네이트, 부데소니드, 플루티카손, 프로피오네이트 및 모메타손 푸로에이트를 포함하는 전신 부작용이 감소된 흡입하는 글루코코르티코이드, (t) 트립타제 억제제, (u) 혈소판 활성화 인자 (PAF) 길항제, (v) 내생 염증성 실체에 대해 활성인 모노클로날 항체, (w) IPL 576, (x) 에타네르셉트, 인플리시마브 및 D2E7을 포함하는 항 종양 괴사 인자 (TNFα) 물질, (y) 레플루노미드를 포함하는 DMARDs, (z) TCR 펩티드, (aa) 인터류킨 전환 효소 (ICE) 억제제, (bb) IMPDH 억제제, (cc) VLA-4 길항제를 포함하는 유착 분자 억제제, (dd) 카텝신, (ee) MAP 키나제 억제제, (ff) 글루코스-6 포스페이트 탈수소효소 억제제, (gg) 키닌-B_1- 및 B_2-수용체 억제제, (hh) 다양한 친수성기와 결합된 아우로티오(aurothio)기의 형태인 금, (ii) 항통풍제, 예를 들면 콜히친, (kk) 크산틴 옥시다제 억제제, 예를 들면 알로퓨리놀, (ll) 요산뇨 배설촉진 물질, 예를 들면 프로벤시드, 술핀피라존 및 벤즈브로마론, (mm) 항신생물제, 특히 빈블라스틴 및 빈크리스틴과 같은 빈카 알칼로이드를 포함하는 유사분열억제 약물, (nn) 성장 호르몬 세크레타고그(secretagogue), (oo) 기질 금속단백분해효소 (MMPs)의 억제제 [즉, 스트로멜리신, 콜라게나제 및 젤라티나제 및 아그레카나제, 특히 콜라게나제-1 (MMP-1), 콜라게나제-2 (MMP-8), 콜라게나제-3 (MMP-13), 스트로멜리신-1 (MMP-3), 스트로멜리신-2 (MMP-10), 및 스트로멜리신-3 (MMP-11), (pp) 전환 성장 인자 (TGFβ), (qq) 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF), (rr) 피브로블라스트 성장 인자, 예를 들면 염기성 피브로블라스트 성장 인자 (bFGF), (ss) 과립구-대식세포 집락 자극 인자 (GM-CSF), (tt) 캡사이신, (uu) NKP-608C, SB-233412 (탈네탄트) 및 D-4418로 이루어지는 군으로부터 선택되는 타키키닌 NK_1 및 NK_3 수용체 길항제, 및 (vv) UT-77 및 ZD-0892로 이루어지는 군으로부터 선택되는 엘라스타제 억제제.

본 발명은 나아가 치료를 요하는 대상에게 치료적 유효량의 상기 기술한 바와 같은 화학식 (1.0.0)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 인간 호산구의 활성화 및 탈과립화를 조절하는 역할을 하는 PDE4 이소자임에 의해 매개되는 질환 또는 질병에 걸린 대상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 유사하게, 본 발명은 또한 상기 기술한 바와 같은 화학식 (1.0.0)의 화합물과 제약적으로 허용가능한 담체를 함께 포함하는 이러한 치료에 사용하기 위한 제약 조성물에 관한 것이다.

본 발명은 하기하는 바와 같이 이루어지는 질환, 장애 및 질병의 군으로부터 선택되는 1 이상의 요소를 치료 또는 예방하는데 유용한 상기 기술한 바와 같은 화학식 (1.0.0)의 화합물을 포함하는 PDE4 이소자임 억제제에 관한 것이다:

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 천식, 또는 아토피성 천식, 비아토피성 천식, 알레르기성 천식, 아토피, 기관지, IgE-매개 천식, 기관지 천식, 본태성 천식, 진성 천식, 병태생리적 장애에 의해 유발되는 내인성 천식, 환경적 인자에 의해 유발되는 외인성 천식, 미지의 또는 불명확한 원인의 본태성 천식, 비아토피성 천식, 기관지염성 천식, 기종성 천식, 운동-유도성 천식, 직업적 천식, 세균, 곰팡이, 원생동물 또는 바이러스 감염에 의해 야기되는 감염성 천식, 비알레르기성 천식, 초기 천식, 유아의 숨가쁨 증후군 (wheezy infant syndrome)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 천식,

- 만성 또는 급성 기관지 수축증, 만성 기관지염, 소기도 폐쇄 및 기종,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환, 또는 천식, 진폐증, 만성 호산구성 폐렴, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 만성 기관지염, 폐기종 또는 이와 연관된 호흡곤란을 포함하는 COPD, 비가역적 진행성 기도 폐쇄를 특징으로 한느 COPD, 성인성 호흡곤란 증후군 (ARDS) 및 다른 약물요법에 의한 기도 과반응성의 악화로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 진폐증, 또는 알루미늄증 또는 보크사이트 노동자의 질환, 탄폐증 또는 광부들의 천식, 아스베스토증 또는 스팀 정비공의 천식, 석폐증(chalicosis) 또는 석분폐증, 타조털의 먼지를 흡입하는 것에 의해 유발되는 첩모탈락증(ptilosis), 철 입자를 흡입하는 것에 의해 유발되는 철증(siderosis), 규폐증 또는 분쇄기공병, 면공장열 또는 면-먼지 천식, 및 활석 진폐증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 진폐증,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 기관지염, 또는 급성 기관지염, 급성 후두기관의 기관지염, 아라키드성(arachidic) 기관지염, 카타르성 기관지염, 크루프성(croupus) 기관지염, 건성 기관지염, 감염성 천식성 기관지염, 습성 기관지염(productive bronchitis), 스타필로코커스 또는 스트렙토코커스 기관지염, 및 소포체형 기관지염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기관지염,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 기관지확장증, 또는 원주형 기관지확장증, 주머니모양 기관지확장증, 방추형 기관지확장증, 모세관형 기관지확장증, 낭포성 기관지확장증, 건조 기관지확장증, 및 여포성 기관지확장증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기관지확장증,

- 계절성 알레르기 비염, 또는 통년성 알레르기 비염, 또는 여하한 유형, 원인 또는 발병의 부비동염, 또는 화농성 또는 비화농성 부비동염, 급성 또는 만성 부비동염, 및 사골, 전두, 상악 또는 접형 부비동염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 부비동염,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 류마티스성 관절염, 또는 금성 관절염, 급성 통풍성 관절염, 만성 염증성 관절염, 퇴행성 관절염, 감염성 관절염, 라임(Lyme) 관절염, 증식성 관절염, 건선성 관절염, 및 척추 관절염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 류마티스성 관절염,

- 통풍, 및 염증과 연관된 열 및 동통,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 호산구 관련 장애, 또는 호산구증가증, 폐 침윤성 호산구증가증, 로플러(Loffler) 증후군, 만성 호산구성 폐렴, 열대성 폐 호산구 증가증, 기관지폐렴형 아스페르길루스증(aspergillosis), 아스페르길루스증, 호산구를 포함하는 육아종, 알레르기 육아종 안지티스(angiitis) 또는 처크-스트라우스 증후군, 결정성 다발성 동맥염 (PAN), 및 전신성 괴사성 혈관염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 호산구 관련 장애,

- 아토피성 피부염, 또는 알레르기 피부염, 또는 알레르기 또는 아토피성 습진,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 두드러기, 또는 면역-매개 두드러기, 보체-매개 두드러기, 두드러기발생 물질 유도성 두드러기, 물리적 물질 유도 두드러기, 스트레스 유도 두드러기, 특발성 두드러기, 급성 두드러기, 만성 두드러기, 맥관부종, 콜린성 두드러기, 상염색체 우성 형태 또는 획득 형태의 냉 두드러기, 접촉 두드러기, 거대 두드러기, 및 구진상 두드러기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 두드러기,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 결막염, 또는 광선 결막염, 급성 백내장성 결막염, 급성 전염성 결막염, 알레르기 결막염, 아토피성 결막염, 만성 백내장성 결막염, 화농성 결막염, 및 춘계 결막염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 결막염,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 포도막염, 또는 포도막의 전부 또는 일부의 염증, 전방 포도막염, 홍채염, 모양체염, 홍채모양체염, 육아종성 포도막염, 비육아종성 포도막염, 수정체항원성 포도막염, 후방 포도막염, 맥락막염, 및 맥락망막염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 포도막염,

- 건선,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 다발성 경화증, 또는 일차 진행성 다발성 경화증, 및 재발성 다발성 경화증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 다발성 경화증,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 자가면역/염증성 질환, 또는 자가면역 혈액학적 장애, 용혈성 빈혈, 재생불량성 빈혈, 진정 적혈구계 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 전신성 홍반성 낭창증, 다발성연골염, 피부경화증, 웨그너(Wegner) 육아종증, 피부근염, 만성 활동성 간염, 중증 근무력증, 스티븐스-존슨(Stevens-Jones) 증후군, 특발성 스푸루우(sprue), 자가면역 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 크론병, 내분비성 안구돌출증(endocrin opthamopathy), 그레이브스병, 사르코이도증, 폐포염, 만성 과민성 폐렴, 일차성 담즙성 간경화, 소아 당뇨병 또는 제I형 당뇨병, 전방 포도막염, 육아종증 또는 후방 포도막염, 건성 각결막염, 유행성 각결막염, 미만성 간질성 폐섬유증 또는 간질성 폐섬유증, 특발성 폐섬유증, 낭포성 섬유증, 건선 관절염, 신증후군이 있고 없는 사구체신염, 급성 사구체신염, 특발성 신증후군, 최소 변화 신증, 염증성/과다증식성 피부병, 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 알레르기 접촉성 피부염, 양성 가족성 천포창, 홍반성 천포창, 낙엽성 천포창, 및 심상성 천포창으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 자가면역/염증성 질환,

- 기관 이식 후의 동종이식편 거부반응의 예방,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 염증성 대장 질환 (IBD), 또는 궤양성 대장염 (UC), 콜라겐성 대장염, 폴립성 대장염, 전층 대장염, 및 크론병 (CD)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 염증성 대장 질환,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 패혈성 쇼크, 또는 신부전, 급성 신부전, 악액질(cachexia), 말라리아성 악액질, 하수체성 악액질, 요독증 악액질, 심인성 악액질, 부신 악액질 또는 애드슨병(Addison's disease), 암성 악액질, 및 인간 면역결핍 바이러스(HIV)의 감염의 결과로 인한 악액질로 이루어지는 군으로부터 선택되는 악액질,

- 간 손상,

- 폐 고혈압, 및 저산소증 유도 폐 고혈압,

- 골 손실, 일차 골다공증, 및 이차 골다공증,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 중추신경계 장애, 또는 우울증, 파킨슨병, 학습 및 기억 장애, 지연성 운동장애, 약물의존, 동맥경화성 치매, 및 헌팅톤 무도병, 윌슨병, 진전마비 및 시상 위축을 수반하는 치매로 이루어지는 군으로부터 선택되는 중추신경계 장애,

- 감염, 특히 HIV-1, HIV-2 및 HIV-3, 사이토메갈로바이러스 (CMZ), 인플루엔자, 아데노바이러스, 및 헤르페스 조스터(Herpes zoster) 및 헤르페스 심플렉스(Herpes simplex)를 포함하는 헤르페스 바이러스로 이루어지는 군으로부터 선택되는 일원을 포함하는, 바이러스가 숙주에서 TNF-α의 생성을 증가시키거나, 또는 바이러스가 숙주에서의 TNF-α의 상승조절에 민감하여 복제 및 다른 바이러스 활성이 부정적으로 영향을 받게되는 것인 바이러스에 의한 감염,

- 특히 폴리믹신 (예: 폴리믹신 B), 이미다졸 (예; 클로트리마졸, 에코나졸, 미코나졸 및 케토코나졸), 트리아졸 (예: 플루코나졸 및 이트라나졸), 및 암포테리신 (예: 암포테리신 B 및 리포소말 암포테리신 B)를 포함하나 이에 한정되지 않는 전신 효모 및 곰팡이 감염의 치료용으로 선택되는 다른 약물과 함께 투여되었을 때 숙주에서 TNF-α의 상승조절 또는 TNF-α 생산의 유발에 민감한 효모 및 곰팡이 감염 (예: 진균성 뇌막염),

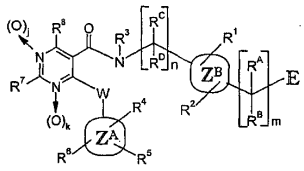
- 허혈-재관류 손상, 자가면역 당뇨병, 망막 자가면역증, 만성 림프구성 백혈병, HIV 감염, 홍반성 낭창증, 간 및 수뇨관 질환, 비뇨생식기 및 위장관 장애, 및 전립선 질환.

특히, 화학식 (1.0.0)의 화합물은 (1) 관절 염증, 류마티스성 관절염, 류마티스성 척추염, 골관절염, 염증성 대장 질환, 궤양성 대장염, 만성 사구체신염, 피부병, 및 크론병을 포함하는 염증성 질환 및 질병, (2) 천식, 급성 호흡 곤란 증후군, 만성 폐 염증성 질환, 기관지염, 만성 폐쇄성 기도 질환 및 규폐증을 포함하는 호흡기 질환 및 질병, (3) 패혈증, 패혈성 쇼크, 내독소성 쇼크, 그람 음성 패혈증, 독성 쇼크 증후군, 세균, 바이러스 또는 곰팡이 감염에 의한 열 및 근육통, 및 인플루엔자를 포함하는 감염성 질환 및 질병, (4) 자가면역성 당뇨병, 전신성 홍반성 낭창증, 그라프트 대 숙주 반응, 동종이식 거부반응, 다발성 경화증, 건선 및 알레르기 비염을 포함하는 면역 질환 및 질명, 및 (5) 골 흡수 질환, 재관류 손상, 감염 또는 암의 이차적 악액질, 인간 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS), 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염 또는 AIDS 연관성 복합체 (ARC)의 이차적 악액질, 흉터 조직 형성, 제1형 당뇨병, 및 백혈병의 치료에 유용하다.

발명의 상세한 설명발명의 상세한 설명

5.0 화합물5.0 화합물

본 발명은 선택적 PDE4 억제제로서 생물학적으로 활성이고, 따라서 특히 침습성이고 쇄약성 질환인 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환의 치료에 유용한 일 군의 신규 화합물에 관한 것이다. 이 신규 화합물 군은 화학식 (1.0.0)으로 나타난다:



(1.0.0)

상기 화학식 (1.0.0)에서, j는 0 또는 1이고, k는 0 또는 1이며, 이들 둘다는 독립적으로 선택된다. j 및 k 모두가 0으로 선택된다면, 얻은 본 발명의 화합물은 피리미딘이고, 이는 상기 화합물의 바람직한 배열이다. j 또는 k, 또는 이들 모두는 또한 1로 선택될 수 있고, 이러한 경우 얻은 화합물은 질소 옥사이드 (N-옥사이드) 형태이다.

화학식 (1.0.0)의 화합물이 가교 부분 W로 더 특징지워지고, W는 -O-, -N(R^3)- 또는 -S(=O)$_t$-의 의미를 가지고, 여기서 t는 0, 1 또는 2이고, R^3는 수소, (C_1-C_3)알킬, (C_1-C_3)알콕시, 히드록시, 페닐 또는 벤질이다. W가 -O-의 의미를 가지는 것이 바람직하고, 이것이 -S(=O)$_t$-의 의미를 가지는 경우 t가 2여서 술포닐 가교 부분이 생성되는 것이 바람직하다.

부분 E는 화학식 (1.0.0)의 화합물의 우측(right-hand) 말단을 형성하고, 이는 전체 구조에서 중요한 측면이다. 바람직하게는 E는 -H, -F 또는 -OH이다.

R^A 및 R^B가 -(C_1-C_6)알킬 또는 -(C_3-C_7)시클로알킬의 의미를 가지는 경우, 상기 알킬 또는 시클로알킬 부분은 0 내지 3개의 치환체 R^{10} 에 의해 치환될 수 있다. R^A 및(또는) R^B가 R^{10} 에 의해 치환되고, R^{10} 의 의미가 -OR^{12} (여기서 R^{12} 는 -H임)로 정의되는 경우, 얻은 -OH 치환체는 이것 및 R^A 및 R^B의 다른 모든 적용가능한 의미에 대하여, E (여기서, E는 -OR^{12} 이고, R^{12} 는 -H임)의 의미인 상응하는 -OH 라디칼에 대하여 치환체 R^{10} 을 정의하는 상기 -OH의 위치적 상관관계는 인접하는 것이 아님을 조건으로 한다. 달리 말하면, E가 -OH의 의미를 갖는 경우, -[R^A-C-R^B]$_m$- (m은 1이고, R^A 및(또는) R^B는 -OH에 의해 치환됨)에 대하여 얻은 2개의 -OH 치환체는 이웃 탄소 원자에 부착되는 것, 즉 인접하는 것이 아닐 수 있다. 이러한 단서는 -(C_1-C_6)알킬, -(C_3-C_7)시클로알킬로 정의되거나, 함께 화학식 (1.1.0)의 스피로 부분을 형성하는 R^A 및 R^B에 적용된다. 페닐 또는 벤질로서 R^A 및 R^B의 의미는 상기 기술한 단서에 속하는 의미에 적용되지 않는다.

화학식 (1.0.0)의 화합물의 좌측(left-hand side)의 Z^A 부분에 관하여, 상기 부분의 의미 1개는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인돌릴, 벤조[b]푸라닐, 벤조티에닐, 1H-인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 및 퀴녹사졸리닐로 이루어지는 군으로부터 선택된는 포화 또는 불포화 시클릭 또는 비시클릭 (C_3-C_9)헤테로시클릭기이다. 피리딜이 이 헤테로시클릭기의 목록에 언급되지 않았음을 주목할 수 있다.

" 피리딜" 이 (a)로 정의된 상기 헤테로시클릭기의 의미 내에 포함되지 않는 이유는 피리딜 실시태양은 (c)로 정의된 Z^A 부분의 의미 내에 포함될 수 있기 때문이며, 이는 바람직한 하위종의 범위의 분화를 허용한다. 따라서, Z^A 부분의 (a) 의미로 열거된 헤테로시클릭기는 0 내지 3개의 R^{16} 치환체에 의해 치환되는 반면, Z^A 부분의 (c) 의미에서는 상기 피리딜기는 0 내지 3개의 R^4 치환체에 의해 치환된다.

Z^A 부분의 (a) 의미의 화학식 (1.0.0)의 화합물의 바람직한 실시태양은 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피리미디닐, 인돌릴, 1H-인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴 및 퀴놀리닐이다.

당업계에서 통상적으로 사용되는 명명법에 따라서 행해진 헤테로시클릭기의 명명에서, 구조 이성질체에, 즉 관여되는 헤테로원자가 고리의 2 이상의 상이한 위치를 점유할 수 있는 경우에는 특히 주의한다. 일부 구조 이성질체는 상이한 명칭을 가질수 있고, 예를 들면 -O- 및 -N- 헤테로원자가 각각 1,3 및 1,2 위치를 점유하는 경우 옥사졸 및 이속사졸이다. 티아졸 및 이소티아졸에 대한 위치도 유사하다. 그러나, 이러한 경우 상이한 명칭은 구조 이성질체 간 또는 구조 이성질체 중에서 구분하는 것에 이용할 수 없다. 예를 들면, 옥사디아졸은 1,2,4-옥사디아졸 또는 1,3,4-옥사디아졸의 의미를 가질 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 " 옥사디아졸" 은 1,2,4-옥사디아졸 또는 1,3,4-옥사디아졸 각각, 또는 적용가능한 경우 모두를 의미하는 것을 의도한다.

벤조융합된 유형의 실시태양은 Z^A가 2,3-벤조푸라닐, 2,3-디히드로벤조-푸라닐, 1,3-디히드로이소-벤조푸라닐, 벤조[b]티에닐, 인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 2H-1-벤조피라닐, 4H-1-벤조피라닐, 1H-2-벤조피라닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀리닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 3H-2,1-벤즈옥사티오닐, 벤즈옥사졸릴, 1,2-벤즈이속사졸릴, 2,1-벤즈이속사졸릴, 1,2-벤조디티올릴, 1,3-벤조디티올릴, 벤조티아졸릴, 1,2-벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 1,4-벤조디옥사닐, 4H-3,1-벤즈옥사지닐, 2H-1,4-벤즈옥사지닐, 1,4-벤조티아지닐, 1,2-벤조티아지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 신노리닐, 1,2,3-벤조티아디아졸릴, 2H-1,2,4-벤조-티아디아지닐, 2H-1,2,4-벤조-옥사디아지닐, 벤즈옥스트리아지닐, 1,2,3-벤조트리아지닐, 1,2,4-벤조트리아지닐 및 벤조테트라지닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것이다.

상기 설명에서, 모든 주어진 구조 이성질체의 완전 명칭(full name)은 통상적으로 예를 들면 " 1,2,4-옥사디아졸" 로 주어진다. 그러나, 때때로 및 통상적으로 편리하게는 일반적 명칭(generic name), 예를 들면 " 옥사디아졸" 이 사용될 수 있다. 이러한 경우 일반적 명칭의 의도하는 의미는 예를 들면, 이 경우 " 1,2,4-옥사디아졸" 및 " 1,3,4-옥사디아졸' 일 수 있는 모든 가능한 구조 이성질체 형태를 포함하는 " 옥사디아졸" 로 사용되는 것이다.

상기 Z^A 부분에 대한 임의의 치환체 R^{18} 은 -F, -Cl, -CN, -OR^{12}, (C_1-C_4)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, $-CF_3$, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-NO_2$, $-NR^{12}R^{13}$, 히드록시(C_1-C_4)알킬아미노, 페닐 및 벤질 (여기서, R^{12} 및 R^{13} 은 상기 정의한 바와 동일한 의미를 가지며, 상기 알킬, 알콕시 또는 시클로알킬은 서로 독립적으로 0 내지 3 개의 R^{18} 치환체에 의해 치환됨)로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

Z^A 부분이 치환된 본 발명의 바람직한 실시태양에서, 단지 1종의 이러한 치환체 R^{16} 가 있고, 이는 -F, -Cl, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CH(CH_3)_2$, -CN, $-NO_2$, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)OR^{12}$, 시클로프로필 또는 $-NH_2$ 이고, 여기서 R^{12} 는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ 또는 $-C(CH_3)_3$ 이다. 상기 설명한 R^{16} 를 포함하는 이러한 바람직한 실시태양에 대하여는, 메틸, 이소-프로필, 메톡시 및 시클로프로필 부분이 R^{18} 에 의해 더 치환도리 수 있고, R^{18} 은 바람직하게는 -F, $-CF_3$ 및 $-NH_2$ 로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

Z^A 부분의 (c) 의미에 따른 화학식 (1.0.0)의 화합물의 다른 바람직한 실시태양은 페닐 또는 피리딜 기를 포함한다.

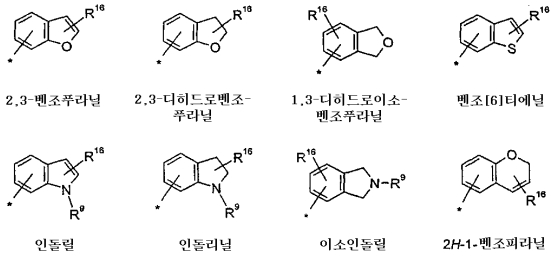
본 발명의 화합물, 및 1 이상의 질소 원자 성분이 N[→O]로 나타내어지는 다른 화학식 및 부분 화학식에 관하여 본원에서 사용되는 것은 상기 질소 원자의 임의의 질소 옥사이드 형태를 포함한다. 이러한 질소 옥사이드 형태라 1 보다 많은 경우, 이들은 서로 독립적으로 선택된다. 나아가, 상기 질소 옥사이드 형태가 또한 "$N\rightarrow(O)_j$" 또는 "$N\rightarrow(O)_k$" [여기서, j 및 k는 화학식 (1.0.0)에서와 마찬가지로 0 또는 1임]로 나타낼 수 있음을 이해할 수 있다.

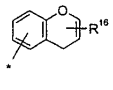
Z^A 부분이 페닐 또는 피리딜 기일 때, 이는 0 내지 3 개의 R^4 치환체에 의해 치환될 수 있다. 치환체 R^4 가 가능한 탄소 원자에 뿌어 있고, R^4 가 사실상 임의의 치환체일 뿐만 아니라 3개 이하의 이러한 치환체가 동시에 존재할 수 있음을 이해할 수 있다.

R^4 는 다른 것 중에서 -F, -Cl, -CN, -OR^{12}, $-S(=O)_pR^{12}$, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-OC(=O)R^{12}$, $-NO_2$, $-C(=O)NR^{12}R^{13}$, $-OC(=O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{14}C(=O)R^{12}$, $-NR^{14}C(=O)OR^{12}$, $-NR^{14}S(=O)_pR^{12}$ 및 $-S(=O)_pNR^{12}R^{13}$ (여기서, p는 0, 1 또는 2이고, R^{12} 및 R^{13} 은 상기 정의한 바와 동일한 의미를 가짐)로부터 선택되는 요소의 의미를 가진다. R^{14} 는 차례로 -H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, 이소-프로필 및 tert-부틸로부터 선택된다.

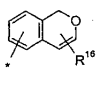
화학식 (1.0.0)의 화합물의 바람직한 실시태양에서 바람직하게는 -F, -Cl, -CN, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-N(CH_3)_2$ 또는 $-NHS(=O)_2CH_3$ 의 의미를 갖는, 단일 또는 이중 R^4 치환체가 존재한다.

본 발명의 화합물의 또 다른 바람직한 실시태양에서, Z^A 가 페닐로 선택되는 것인 이웃 탄소 원자 상의 2개의 R^4 치환체는 이들이 부착된 탄소 원자 및 이들이 부분인 페닐 고리와 함께 벤조융합된 헤테로시클릴 부분을 형성한다. 또한, R^4 를 정의하는 벤조융합된 헤테로시클릭 부분의 명명에서, 2 개의 R^4 치환체가 이웃 탄소 원자에 부착된 Z^A 를 정의하는 페닐 고리가 전체 부분의 벤조융합된 부분으로 명칭에 포함됨을 또한 이해할 수 있을 것이다. 따라서, 본 발명의 이 실시태양에서 R^4 를 정의하고, 따라서 또한 상기 실시태양에서 Z^A 기를 최종적으로 정의하는 벤조융합된 헤테로시클릭 부분은 하기에 열거하는 것으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 일원을 포함한다:

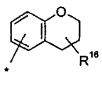




4H-1-벤조피라닐

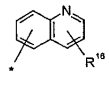


1H-2-벤조피라닐

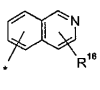


크로마닐

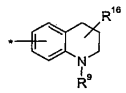
이소크로마닐



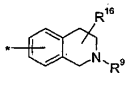
퀴놀리닐



이소퀴놀리닐

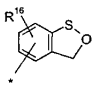


1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀리닐



1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀리닐

1,3-벤조디옥솔릴

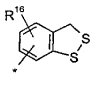


3H-2,1-벤조크사티오닐

벤족사졸릴

1,2-벤즈이속사졸릴

2,1-벤즈이속사졸릴

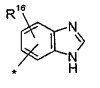


1,2-벤조디티올릴

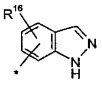
1,3-벤조디티올릴

벤조티아졸릴

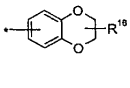
1,2-벤즈이소티아졸릴



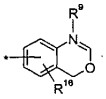
벤즈이미다졸릴



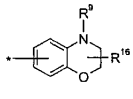
인다졸릴



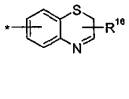
1,4-벤조디옥사닐



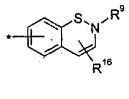
4H-3,1-벤족사지닐



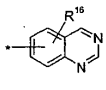
2H-1,4-벤족사지닐



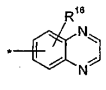
1,4-벤조티아지닐



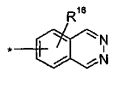
1,2-벤조티아지닐



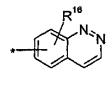
퀴나졸리닐



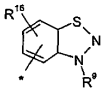
퀴녹살리닐



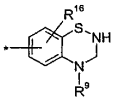
프탈라지닐



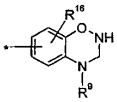
시놀리닐



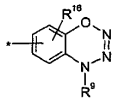
1,23,-벤조티아디아졸릴



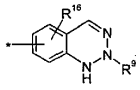
2H-1,2,4-벤조티아디아지닐



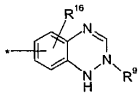
2H-1,2,4-벤조옥사디아지닐



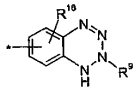
벤족스트리아지닐



1,2,3-벤조트리아지닐



1,2,4-벤조트리아지닐



벤조테트라지닐

여기서 " *" 은 화학식 (1.0.0)의 화합물의 잔여 부분 중 부분 W에 관여하는 기의 부착점을 나타내는 기호이고, R^9 및 R^{16} 은 상기 언급한 바와 동일한 의미를 가진다. 기는 화학식 (1.0.0)의 화합물의 바람직한 실시태양의 일부 형태를 나타낸다.

R^4 가 벤조융합된 헤테로시클릭 부분인 본 발명의 더욱 바람직한 실시태양에서, R^4 및 따라서 Z^A 는 인돌릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤즈옥사졸릴, 1,3-벤조디티올릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이미다졸릴 및 1,4-벤조디옥사닐의 의미를 가진다.

화학식 (1.0.0)에서 나머지 치환체는 R^7 및 R^8 이고, 이는 독립적으로 -H, -F, -Cl, $-OR^{12}$, (C_1-C_4)알킬, 히드록시(C_1-C_4)알킬, $-CF_3$, $-C(=O)OR^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$, 히드록시(C_1-C_4)알킬아미노, 페닐, 벤질, 또는 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피리디닐, 테트라졸릴, 인돌릴 및 벤즈이미다졸릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로시클릭 부분이고, 여기서 상기 페닐, 벤질 또는 헤테로시클릭 부분은 서로 독립적으로 0 내지 2 개의 치환체 R^{10} (여기서, R^{10} 은 상기 정의한 바와 동일한 의미를 가짐)으로 서로 독립적으로 치환된다.

화학식 (1.0.0)의 화합물의 바람직한 실시태양에서, R^7 및 R^8 은 -H, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$ 또는 $-NH_2$ 의 의미를 갖는다.

본원에서 사용된 표현 " $-(C_1-C_2)$알킬" , " $-(C_1-C_3)$알킬" , " $-(C_1-C_4)$알킬" 및 " $-(C_1-C_6)$알킬" 뿐만 아니라 이와 동등 변형은 이들 지방족 기의 직쇄 뿐만 아니라 분지쇄 형태를 포함하는 것을 의도한다. 따라서, 상기 인용한 표현은 직쇄체인 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸 및 n-헥실, 분지쇄체인 이소-프로필, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 이소-펜탄 (2-메틸부탄), 2-메틸펜탄, 3-메틸펜탄, 1-에틸프로판 및 1-에틸부탄을 포함한다. 상기 인용한 표현의 의미는 또한 이들이 치환되거나 치환되지 않거나 간에 상기 표현에 적용되는 것을 의도한다. 따라서, 표현 "플루오르화-(C_1-C_3)알킬" 은 n-프로필 및 이소-프로필 지방족기의 다양한 플루오르화 종을 포함하는 것을 의도한다.

본원에서 사용된 표현 " $-(C_1-C_2)$알킬" 및 " $-(C_1-C_4)$알킬" 뿐만 아니라 이와 동등한 변형은 O-알킬 (여기서, "알킬" 은 상기 정의한 바와 같음)을 포함하는 것을 의도한다.

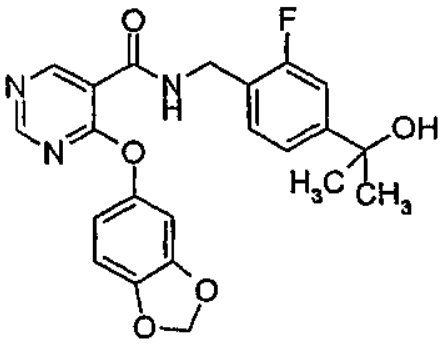
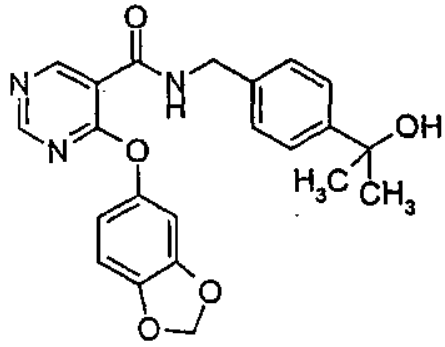
화학식 (1.0.0) 화합물은 키랄 중심을 가지고, 따라서 상이한 거울상이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 화학식 (1.0.0)의 화합물의 모든 광학 이성질체 및 입체이성질체 뿐만 아니라 상기 광학 이성질체 및 입체이성질체의 라세믹 및 비-라세믹 혼합물에 관한 것이다.

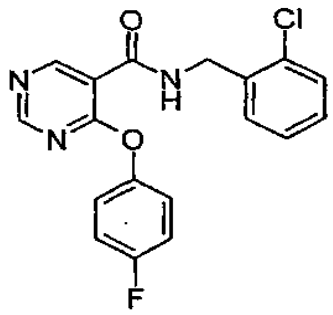
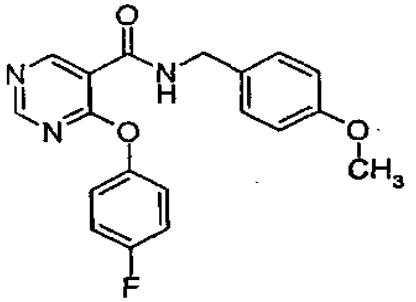
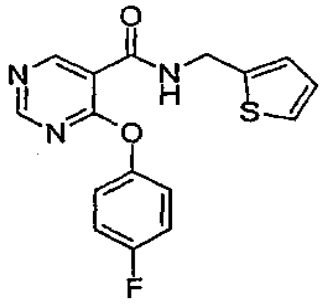
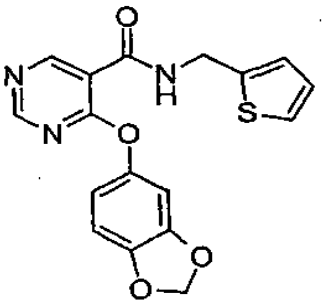
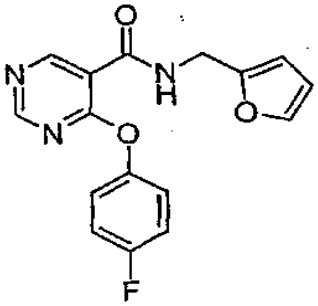
화학식 (1.0.0)의 바람직한 화합물은 m이 0 또는 1이고, n이 1이고, j 및 k가 0 또는 1이고, R^1 이 -H, -F 또는 -Cl이고, R^2 가 -H, -F 또는 -Cl이고, R^3 가 -H이고, R^A 및 R^B 중 하나가 $-CH_3$ 이고 다른 것이 -H 또는 $-CH_3$ 이고, R^C 및 R^D 중 하나가 -H이고 다른 것이 -H 또는 $-CH_3$ 이고, Z^B 가 페닐, 피리딜, 시클로펜틸, 시클로헥실, 푸라닐, 티에닐, 티아졸릴, 인돌린-2-오닐 또는 피라지닐이고, E가 -H, $-OR^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-NHS(=O)_2CH_3$ 또는 $-S(=O)_2NH_2$ 이고, Z^A 가 비치환 피리딜 또는 R^4 에 의해 치환된 페닐 [여기서 R^4 는 2회 채택되고, -F 또는 -Cl이거나, 또는 R^4 는 -F, -Cl, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CF_3$, $-SCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(=O)CH_3$ 또는 $-C(=O)OCH_3$ 로 이루어지는 단일 치환체임]이거나, 또는 Z^A 는 페닐이고, 여기서 2개의 R^4 는 이들이 부착된 탄소 원자 및 이들이 일부인 페닐 고리와 함께 1,3-벤조디옥솔릴, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 인돌리닐, 크로마닐, 1,3-벤조디티올릴 또는 1,4-벤조디옥사닐을 형성한다.

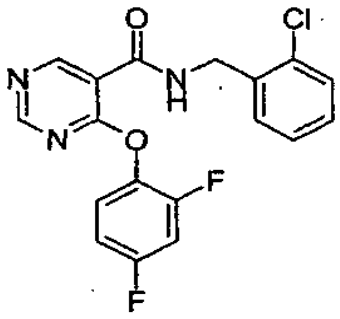
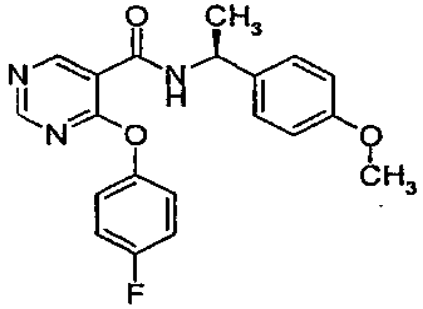
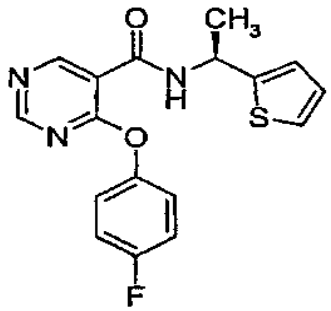
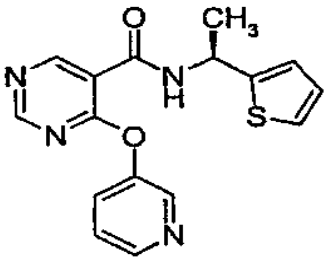
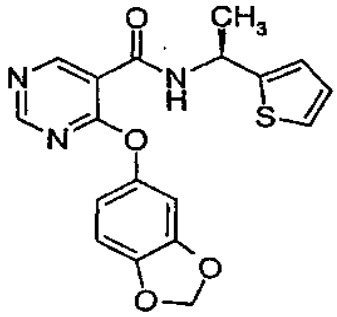
화학식 (1.0.0)의 다른 바람직한 화합물은 m이 0이고, n이 1이고, j가 0이고, k가 0이고, R^1 이 -H, -F 또는 -Cl이고, R^2 가 -H, -F, -Cl 또는 $-CH_3$ 이고, R^3 가 -H이고, R^C 가 -H이고, R^D 가 -H 또는 $-CH_3$ 이고, Z^B 가 페닐, 시클로펜틸, 시클로헥실, 푸라닐, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 인돌린-2-오닐, 피리딜 또는 피라지닐이고, E가 -H, $-OCH_3$, -OH, $-CH(OH)CH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-OC(=O)R^{12}$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$ 또는 $-N(CH_3)_2$ 이고, Z^A 가 페닐 또는 피리딜이고, 여기서 R^4 가 2회 채택되고 -F 또는 -Cl이거나, 또는 R^4 가 -F, -Cl, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CF_3$, $-SCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(=O)CH_3$ 또는 $-C(=O)OCH_3$ 로 이루어지는 단일 치환체이거나, 또는 Z^A 가 페닐이고, 여기서 2개의 R^4 가 이들이 부착된 탄소 원자 및 이들이 일부인 페닐 고리와 함께 1,3-벤조디옥솔릴을 형성하는 것이다.

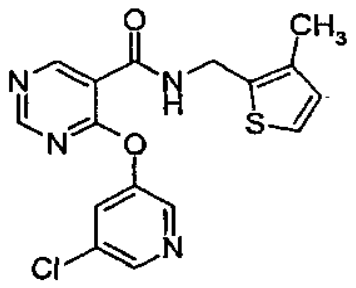
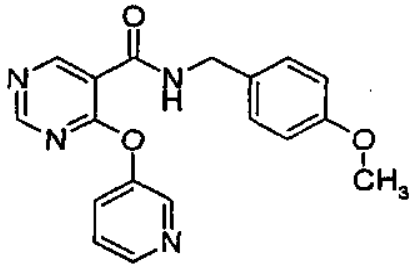
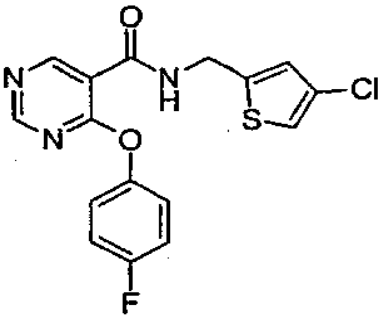
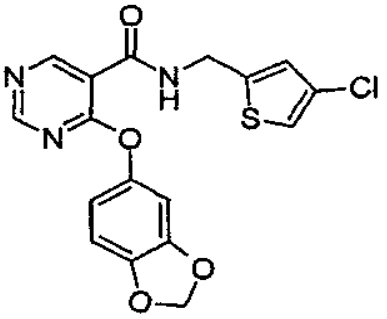
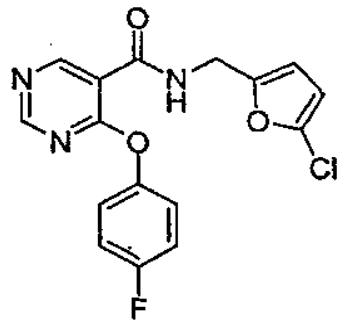
화학식 (1.0.0)의 또 바람직한 화합물은 m이 0이고, n이 1이고, j가 0이고, k가 0이고, R^1이 -H이고, R^2가 -H, -F, -Cl 또는 $-CH_3$이고, R^3가 -H이고, R^C가 -H이고, R^D가 -H 또는 $-CH_3$이고, Z^B가 페닐, 푸라닐 또는 티에닐이고, E가 $-OCH_3$, -OH, $-CH(OH)CH_3$ 또는 $-C(OH)(CH_3)_2$이고, Z^A가 페닐 또는 피리딜이고, 여기서 R^4가 2회 채택되고 -F 또는 -Cl이거나, 또는 R^4가 -F, -Cl, -CN, $-OCH_3$ 또는 $-NH_2$로 이루어지는 단일 치환체이거나, 또는 Z^A가 페닐이고, 여기서 2개의 R^4가 이들이 부착된 탄소 원자 및 이들이 일부인 페닐 고리와 함께 1,3-벤조디옥솔릴을 형성하는 것이다.

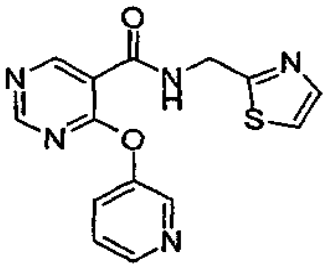
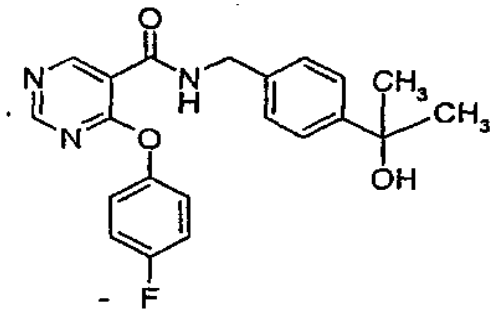
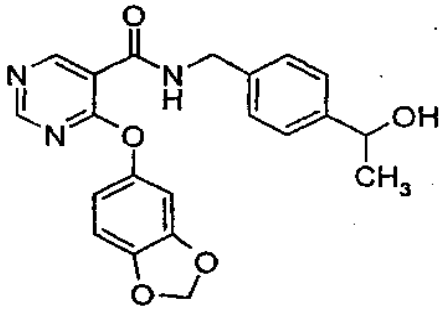
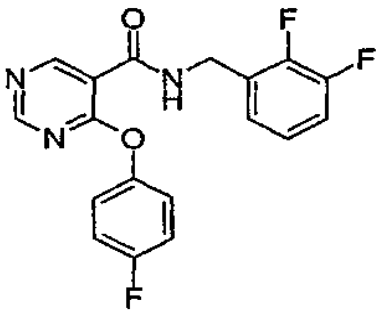
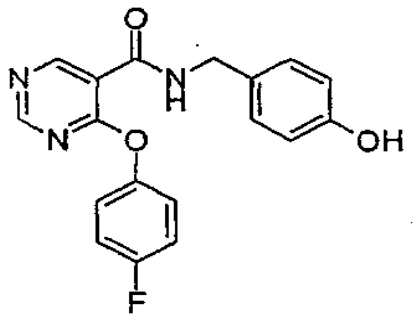
명칭으로 열거하고, 구조식으로 설명하며, 화학식 (6.0.1) 내지 (6.0.52)로 확인하는 화학식 (1.0.0)의 화합물의 특정한 실시태양은 하기 표 1에 나타내 바와 같다.

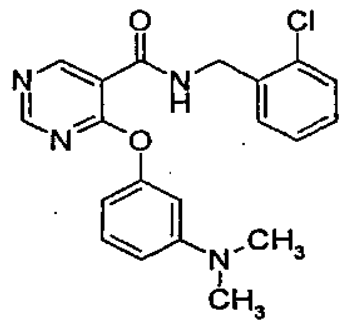
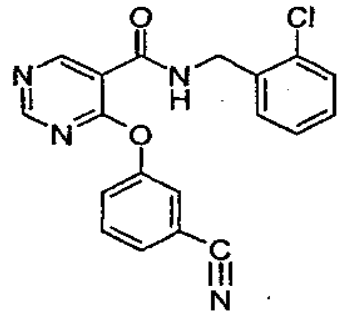
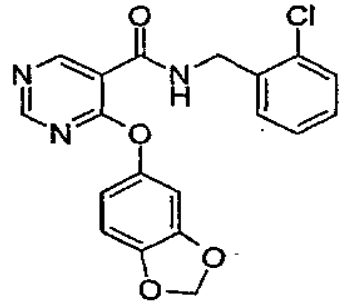
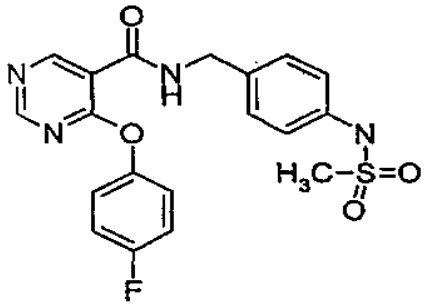
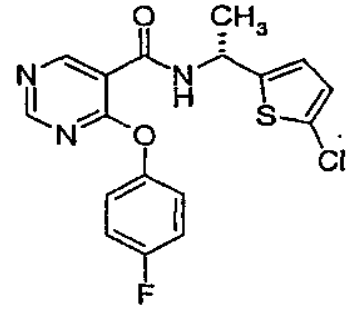
4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤질아미드;		(6.0.1)
4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤질아미드);		(6.02)

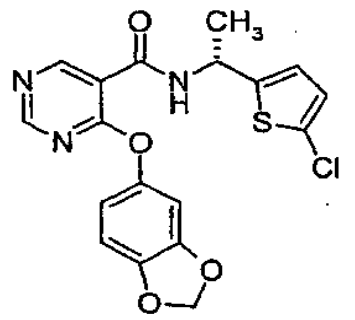
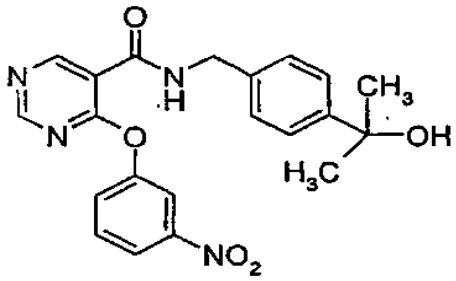
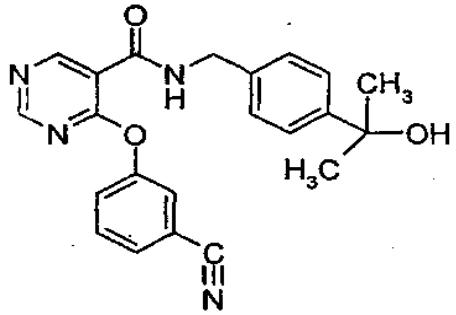
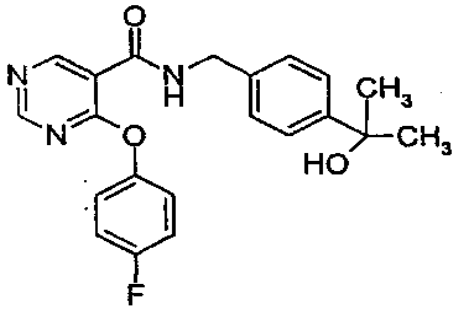
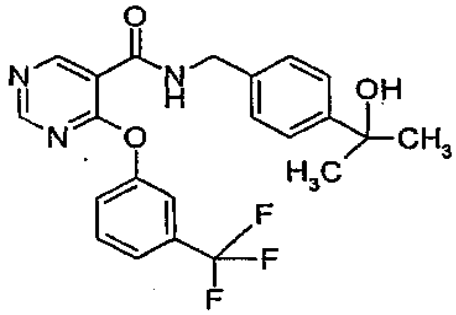
2-N-(2-클로로-벤질)-1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드;		(6.0.3)
1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[4-(메톡시)벤질]-카르복스아미드;		(6.0.4)
1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[(티오펜-2-일)메틸]-카르복스아미드;		(6.0.5)
4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산(티오펜-2-일메틸)-아미드;		(6.0.6)
1-[6(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[(푸란-2-일)메틸]-카르복스아미드;		(6.0.7)

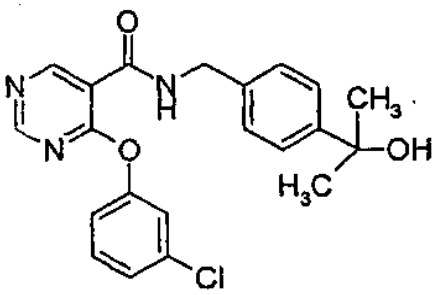
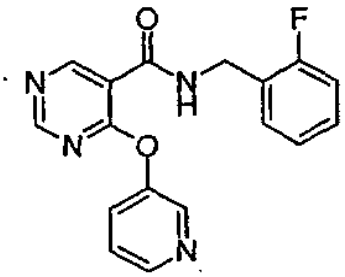
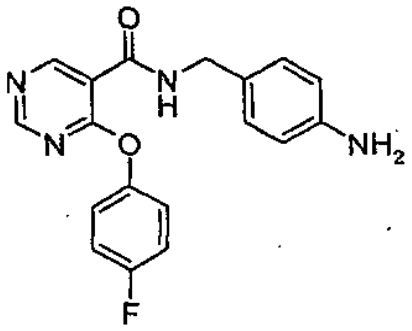
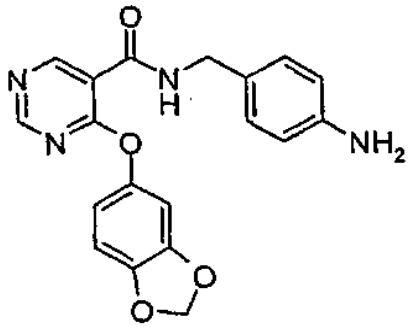
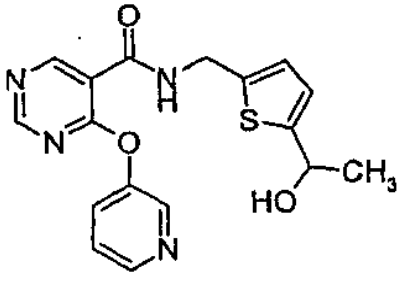
2-N-(2-클로로-벤질)-1-[6-(2,4-디플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드;		(6.0.8)
1-[6-[4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5일]-2-N-[1-메틸-1-(4-메톡시)벤질]-카르복스아미드;		(6.0.9)
1-[6-(4-프루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[1-메틸-1-(티오펜-2-일)메틸]-카르복스아미드;		(6.0.10)
2-N-[1-메틸-1-(티오펜-2-일)메틸]-1-[6-(피리딘-3-일)-옥시-피리미딘-5-일]-카르복스아미드;		(6.0.11)
4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산(1-티오펜-2-일-에틸)-아미드;		(6.0.12)

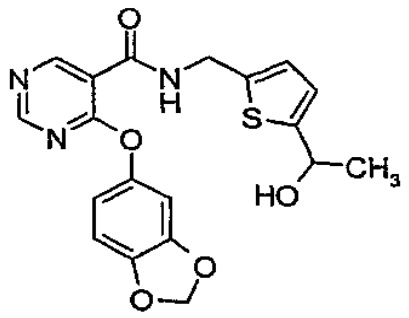
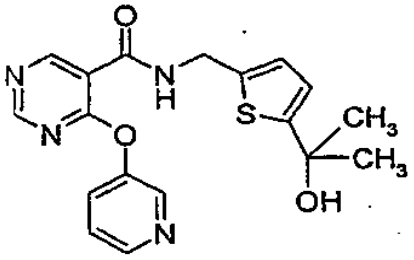
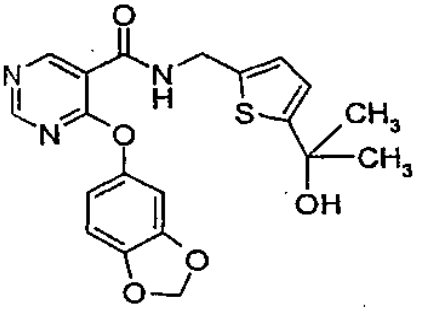
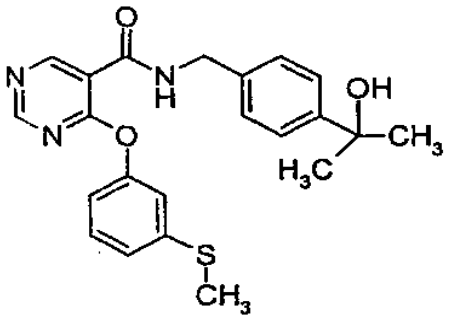
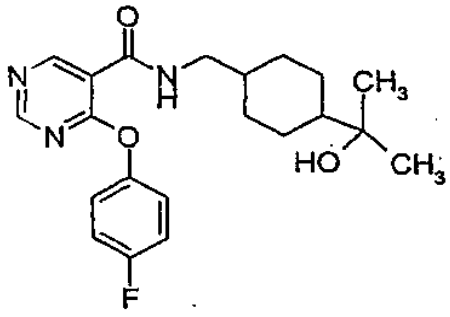
1-[6-(5-클로로-피리딘-3-일)-옥시-피리미딘-5-일]-2-N-[(3-메틸)티오펜-2-일)-메틸]-카르복스아미드;		(6.0.13)
2-N-[(4-메톡시)페닐]-1-[(6-피리딘-3-일)-옥시-피리미딘-5-일)-카르복스아미드;		(6.0.14)
2-N-[(4-클로로-티오펜-2-일)메틸-1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일)-카르복스아미드;		(6.0.15)
4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산(4-클로로-티오펜-2-일메틸)-아미드;		(6.0.16)
2-N-[(5-클로로-푸란-2-일)메틸]-1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드;		(6.0.17)

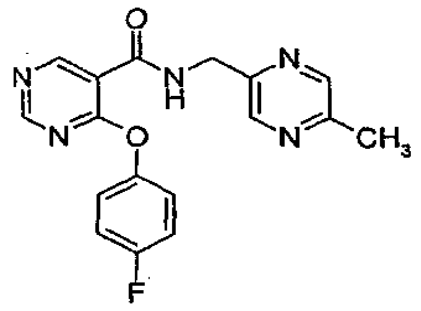
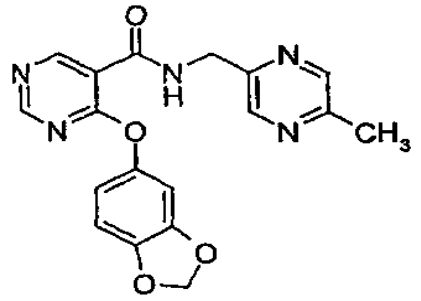
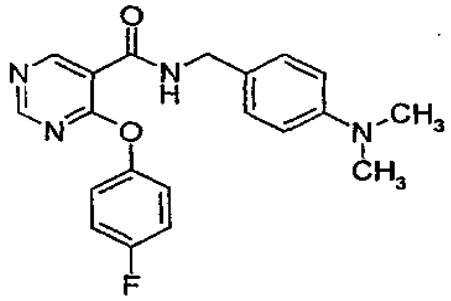
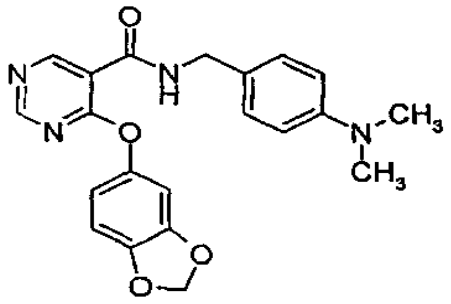
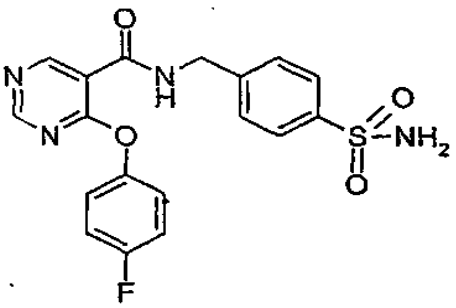
1-[6-(5-클로로-피리딘-3-일)-옥시-피리미딘-5-일]-2-N-[(티아졸-2-일)메틸]-카르복스아미드;		(6.0.18)
1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[4-(1-히드록시-이소-프로필)벤질]-카르보스아미드;		(6.0.19)
4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 4-(1-히드록시-에틸)-벤질아미드;		(6.0.20)
2-N-(2,3,-디플루오로-벤질)-1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드;		(6.0.21)
1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[4-(1-히드록시-벤질)-카르보스아미드;		(6.0.22)

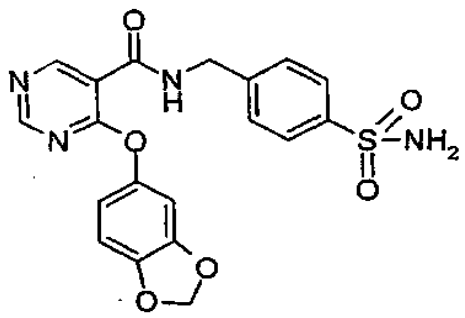
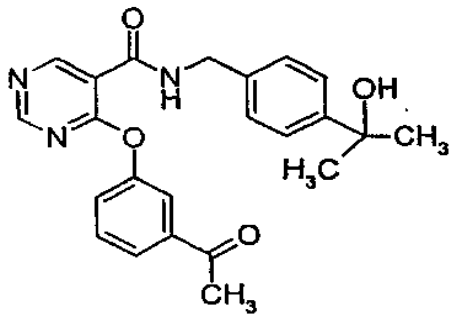
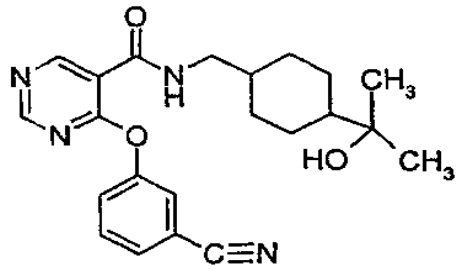
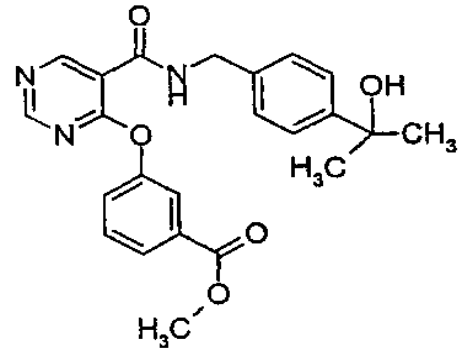
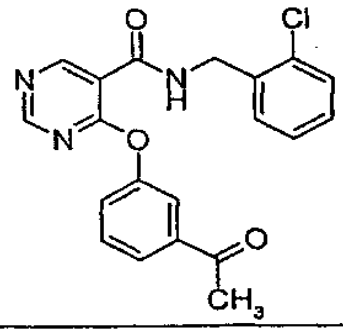
2-N-(2-클로로-벤질)-1-{6-[3-(N,N-디메틸아미노)-페녹시]-피리미딘-5-일}-카르복스아미드;		(6.0.23)
2-N-(2-클로로-벤질)-1-{6-[3-시아노-페녹시)-피리미딘-5-일}-카르복스아미드;		(6.0.24)
4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산-2-클로로-벤질아미드;		(6.0.25)
1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-(4-메틸술포아미노-벤질)-카르복스아미드;		(6.0.26)
1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[1-메틸-1-(5-클로로-2-티오펜에일)메틸]-카르복스아미드;		(6.0.27)

4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산[1-(5-클로로-티오펜-2-일)-에틸]-아미드;		(6.0.28)
2-N-[4-(1-히드록시-이소-프로필)-벤질]-1-[6-(3-니트로-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드;		(6.0.29)
1-[6-(3-시아노-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[4-(1-히드록시-이소-프로필)-벤질]-카르복스아미드;		(6.0.30)
1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[4-(히드록시-이소-프로필)-벤질]-카르복스아미드;		(6.0.31)
2-N-[4-(1-히드록시-이소-프로필)-벤질]-1-[6-(3-트리플루오로메틸-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드;		(6.0.32)

1-[6-(3-클로로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[4-(1-히드록시-이소-프로필)-벤질]-카르복스아미드;		(6.0.33)
2-N-(2-플루오로-벤질)-1-[6-(피리딘-3-일)-옥시-피리미딘-5-일]카르복스아미드;		(6.0.34)
1-[6-(4-플루로오-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[4-이미노-벤질)-카르복스아미드;		(6.0.35)
4-벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 4-아미노-벤질아미드;		(6.0.36)
2-N-[5-(1-히드록시에틸)-티오펜-2-일]-1-[6-(피리딘-3-일)-옥시-피리미딘-5-일]-카르복스아미드;		(6.0.37)

4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산[5-(1-히드록시-에틸)-티오펜-2-일메틸]-아미드		(6.0.38)
2-N-[5-(1-히드록시-이소-프로필)-티오펜-2-일]-1-[6-(피리딘-3-일)-옥시-피리미딘-5-일]-카르복스아미드;		(6.0.39)
4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산[5-(1-히드록시-메틸-에틸)-티오펜-2-일메틸]-아미드;		(6.0.40)
2-N-[4-(1-히드록시-이소-프로필)-벤질]-1-[6-(3-메틸티오-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드;		(6.0.41)
1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-{4-[(1-히드록시-이소-프로필)-시클로헥실]메틸}-카르복스아미드;		(6.0.42)

1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[(5-메틸-피라진-2-일)메틸]-카르복스아미드;		(6.0.43)
4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산(5-메틸-피라진-2-일메틸)-아미드;		(6.0.44)
2-N-[4-N,N-디메틸-벤질)-1-[6-(4-플루오로--페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드;		(6.0.45)
4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 4-디메틸아미노-벤질아미드;		(6.0.46)
2-N-[(4-아미노술포닐)-벤질]-1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드;		(6.0.47)

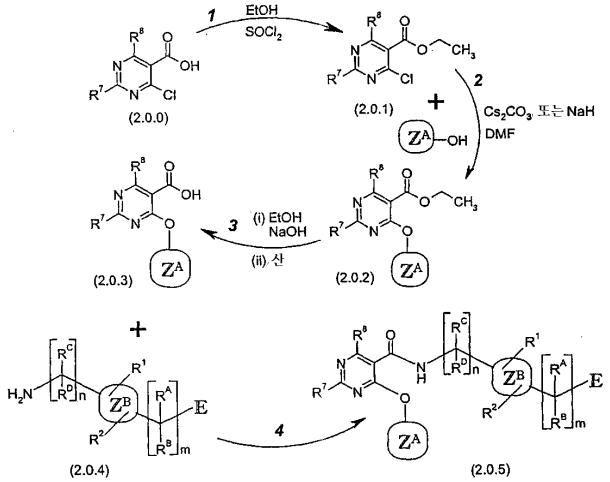
4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 4-술파모일-벤질아미드;		(6.0.48)
2-N-[4-(1-히드록시-이소-프로필)-벤질]-1-[6-(3-메틸카르보닐-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드;		(6.0.49)
1-[6-(3-시아노-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-{4-[(1-히드록시-이소-프로필)-시클로헥실]메틸}-카르복스아미드;		(6.0.50)
2-N-[4-(1-히드록시-이소-프로필)-벤질]-1-[6-(3-메톡시카르보닐-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드;		(6.0.51)
2-N-(2-클로로-벤질)-1-[6-(3-메톡시카르보닐-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드;		(6.0.52)

발명의 상세한 설명발명의 상세한 설명

6.0 화학식 (1.0.0)의 화합물의 제조 방법 6.0 화학식 (1.0.0)의 화합물의 제조 방법

화학식 (1.0.0)의 화합물의 좌측을 제조하는 적합한 방법은 하기 반응식 (10.1.0)에 도시되어 있으며, 여기서 R^7, R^8 및 Z^A는 상기 정의한 바와 동일한 의미를 가진다. 최종 생성물은 화학식 (2.0.5)로 나타내었다.

합성 반응식 (10.1.0)



반응식 (10.1.0)의 반응1에서, 화학식 (2.0.0)의 5-카르복시-6-클로로-피리미딘 화합물은 티오닐 클로라이드의 존재하에서 에탄올과의 반응 (2.0.0)에 의해 화학식 (2.0.1)의 상응하는 에틸 에스테르 피리미딘 화합물로 전환된다. 반응 혼합물은 약 1 시간 내지 약 3 시간, 바람직하게는 약 1.5 시간의 시간 동안 가열하여 환류시킨다.

반응식 (10.1.0)의 반응2에서, 화학식 (2.0.1)의 에틸 에스테르 6-클로로-피리미딘 화합물은 나트륨 히드리드 또는 세슘 카르보네이트 및 극성 비양성자성 용매 (예: 디메틸포름아미드(DMF))의 존재하에서 화학식 Z^A-OH의 화합물과의 반응 (2.0.1)에 의해서 화학식 (2.0.2)의 상응하는 에틸 에스테르 화합물로 전환된다. 반응은 약 60℃ 내지 약 150℃, 바람직하게는 약 80℃ 내지 100℃의 온도에서 약 10 시간 내지 약 24 시간, 바람직하게는 약 18 시간의 시간 동안 수행된다.

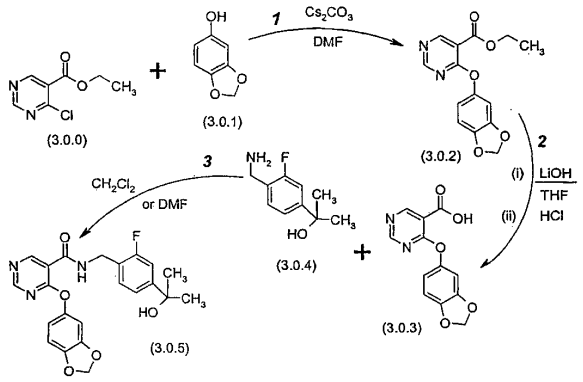
반응식 (10.1.0)의 반응3에서, 화학식 (2.0.2)의 에틸 에스테르 피리미딘 화합물은 에탄올 용매 중에서 수산화나트륨과의 반응 (2.0.2)에 의해서 화학식 (2.0.3)의 상응하는 5-카르복시-피리미딘 화합물로 전환된다. 반응 혼합물은 약 3 시간 내지 약 5 시간, 바람직하게는 약 4 시간의 시간 동안 가열하여 환류시킨다.

반응식 (10.1.0)의 반응4에서, 화학식 (1.0.0)의 화합물의 좌측면을 형성하는 전기 합성 단계에서 제조된 화학식 (2.0.3)의 5-카르복시-피리미딘 화합물은 화학식 (1.0.0)의 화합물의 우측면을 형성하게 되는 화학식 (2.0.4)의 아민과 반응한다. 이 화합물은 아민의 형태이고, 결과는 화학식 (1.0.0)의 화합물의 2개의 반쪽을 연결하는 아미드 결합이다. 반응은 커플링제 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물의 혼합물을 사용하여 수행된다. 다른 커플링제, 예를 들면 디시클로헥실카르보디이미드 (DCCI), N,N'-카르보닐디이미다졸 및 벤조트리아졸1-일 디에틸 포스페이트 또한 사용될 수 있다.

커플링 반응은 비양성자성, 극성 용매, 예를 들면 N,N-디메틸포름아미드 (DMF), 디클로로메탄, 테트라히드로푸란 (THF), 아세토니트릴 또는 N-메틸피롤리돈 (NMP)에서 수행된다. 무수 N,N-디메틸포름아미드 (DMF)가 바람직하다. 반응은 실온 내지 실온보다 약간 높은 온도에서, 8 내지 30 시간, 통상적으로 10 내지 24 시간, 더욱 통상적으로는 18 시간 동안 수행된다.

하기 합성 반응식 (10.2.0)에서 상기 합성 반응식 (10.1.0)의 설명에서 일반적 용어로 기술한 합성 공정이 특정 출발 물질, 중간체, 및 구체적 최종 생성물, 4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸에틸)벤질아미드에 대하여 수행된다.

합성 반응식 (10.2.0)



반응식 (10.2.0)의 반응1에서, 무수 디메틸포름아미드 (DMF) 중의 화학식 (3.0.0)의 4-클로로-5-카르보에톡시-피리미딘은 세슘 카르보네이트 또는 나트륨 히드리드의 존재하에서 화학식 (3.0.1)의 3,4-메틸렌디옥시페놀과 반응하여 화학식 (3.0.2)의 메틸렌디옥시페녹시-피리미딘을 형성한다. (3.0.0) 및 (3.0.1)을 포함하는 반응 혼합물은 1 시간 내지 24 시간, 바람직하게는 18 시간 동안 80℃ 내지 100℃의 온도로 가열된다.

반응식 (10.2.0)의 반응 2에서, 화학식 (3.0.2)의 5-카르보에톡시-4-메틸렌디옥시페녹시-피리미딘은 테트라히드로푸란 (THF) 및 물 중에서 1 시간 내지 48 시간 동안 대기 온도에서, 바람직하게는 18 시간 동안 이를 수산화리튬으로 처리하는 것에 의해 화학식 (3.0.3)의 상응하는 5-카르복시-4-메틸렌디옥시페녹시-피리미딘으로 전환된다. 이어서, 반응 혼합물은 3N 염산으로 pH 1.5 내지 2.5, 바람직하게는 2.0의 산성으로 만든다.

반응식 (10.2.0)의 반응 3에서, 무수 디클로로메탄 또는 N,N-디메틸포름아미드 중의 화학식 (3.0.3)의 5-카르복시-피리미딘을 실온에서 아미드 커플링제 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드, 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 및 N,N-디-이소-프로필에틸아미드 또는 트리에틸아민과 15 내지 45 분 동안, 바람직하게는 30 분 동안 혼합하고, 이 후 이를 대기 온도에서 화학식 (3.0.4)의 4-아미노메틸-히드록시프로필-벤젠과 12 내지 24 시간, 바람직하게는 18 시간 동안 반응시킨다. 이에 의해 형성된 생성물은 본 발명의 화합물인 화학식 (3.0.5)의 화합물이다.

발명의 상세한 설명발명의 상세한 설명

7.0 제약적 염 및 기타 형태7.0 제약적 염 및 기타 형태

본 발명의 상기 기술한 화합물은 최종, 비-염 형태로 사용될 수 있다. 다른 한편으로는, 이는 또한 본 발명의 범위 내에서 당업계에 공지된 공정에 따라서 다양한 유기 및 무기 산 및 염기로부터 유도된 제약적으로 허용가능한 염의 형태로 이용된다.

화학식 (1.0.0)의 화합물의 제약적으로 허용가능한 염 형태는 대부분 통상적 방법에 의해 제조된다. 화학식 (1.0.0)의 화합물이 카르복실산 기를 포함하는 경우, 이의 적당한 염은 화합물을 적합한 염기와 반응시켜 상응하는 염기 부가염을 제공하는 것에 의해 형성될 수 있다. 이러한 염기의 예는 수산화칼륨, 수산화나트륨 및 수산화리튬을 포함하는 알칼리 금속 수산화물, 수산화바륨 및 수산화칼슘과 같은 알칼리 토금속 수산화물, 칼륨 에탄올레이트 및 나트륨 프로판올레이트와 같은 알칼리 금속 알콕사이드, 및 피페리딘, 디에탄올아민 및 N-메틸글루타민과 같은 다양한 유기 염기이다. 또한 화학식 (1.0.0)의 화합물의 알루미늄 염이 포함된다.

어떠한 화학식 (1.0.0)의 화합물에 대하여, 산 부가염은 상기 화합물을 제약적으로 허용가능한 유기 및 무기 산, 예를 들면 히드로클로라이드, 히드로크로마이드, 히드로요오다이드와 같은 히드로할라이드, 기타 미네랄 산 및 술페이트, 니트레이트, 포스페이트 등과 같은 이들의 상응하는 염, 및 에탄술포네이트, 톨루엔술포네이트 및 벤젠술포네이트와 같은 알킬- 및 모노-아릴술포네이트, 및 기타 유기 산 및 아세테이트, 타르트레이트, 말레에이트, 숙시네이트, 시트레이트, 벤조에이트, 살리실레이트 아스코르베이트 등과 같은 이들의 상응하는 염으로 처리하는 것에 의해 형성될 수 있다.

따라서, 화학식 (1.0.0)의 화합물의 제약적으로 허용가능한 산부가 염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아르기네이트, 아스파르트에이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트 (베실레이트), 비술페이트, 비술파이트, 브로마이드, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 카프릴레이트, 클로라이드, 클로로벤조에이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 디히드로겐포스페이트, 디니트로벤조에이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 갈락테레이트 (점액산으로 부터), 갈락투로네이트, 글루코헵타노에이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리세로포스페이트, 헤미숙시네이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 이소-부티레이트, 락테이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메타포스페이트 메탄술포네이트, 메틸벤조에이트, 모노히드로겐포스페이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코틴에이트, 니트레이트, 옥살레이트, 올레에이트, 파모에이트, 페크티네이트, 페르술페이트, 페닐아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 포스포네이트, 프탈레이트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

나아가, 본 발명의 화합물의 염기 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 3가 망간, 2가 망간, 칼륨, 나트륨 및 아연 염을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 상기 열거한 염 중에서 바람직한 것은 암모늄, 알칼리 금속염 나트륨 및 칼륨, 및 알칼리 토금속염 칼슘 및 마그네슘이다. 제약적으로 허용가능한 유기 비독성 염기로부터 유도되는 화학식 (1.0.0)의 화합물의 염은 1급, 2급 및 3급 아민, 천연 발생적 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지 (예: 아르기닌), 베타인, 카페인, 클로로프로카인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민 (벤자틴), 디시클로헥실아민, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소-프로필아민, 리도카인, 리신, 메글루민, N-메틸-D-글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민 및 트리스-(히드록시메틸)-메틸아민 (트로메타민)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

염기성 질소 함유 기를 포함하는 본 발명의 화합물은 (C_1-C_4)알킬 할라이드, 예를 들면 메틸, 에틸, 이소-프로필 및 tert-부틸 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 디(C_1-C_4)알킬 술페이트, 예를 들면 디메틸, 디에틸 및 디아밀 술페이트, $(C_{10}-C_{18})$알킬 할라이드, 예를 들면 데실, 도데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드; 및 아릴-(C_1-C_4)알킬 할라이드, 예를 들면 벤질 클로라이드 및 펜에틸 브로마이드와 같은 물질과 쿼터나이즈(quaternize)될 수 있다. 이러한 염은 본 발명의 수용성 및 지용성 화합물 모두의 제조를 가능하게 한다.

바람직한 상기 열거한 제약적 염 중에는 아세테이트, 베실레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 헤미숙시네이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 이세티오네이트, 만델레이트, 메글루민, 니트레이트, 올레에이트, 포스포네이트, 피바레이트, 나트륨 포스페이트, 스테아레이트, 술페이트, 술포살리실레이트, 타르트레이트, 티오말레이트, 토실레이트 및 트로메타민이 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

화학식 (1.0.0)의 염기성 화합물의 산 부가염은 유리 염기 형태를 충분한 양의 목적하는 산과 접촉시켜 통상의 방법으로 염을 생성하는 것에 의해 제조된다. 유리 염기는 염 형태를 염기와 접촉시키고 유리 염기를 통상의 방법으로 단리함으로써 재생시킬 수 있다. 유리 염기 형태는 이의 각각의 염 형태와 극성 용매에서의 용해도와 같은 물리적 성질에서 다소 상이하나, 다른 점에서는 염은 본 발명의 목적을 위하여 이의 각각의 유리 염기 형태와 동등하다.

지적한 바와 같이, 화학식 (1.0.0)의 화합물의 제약적으로 허용가능한 염기 부가 염은 금속 또는 아민, 에를 들면 알칼리 금속 및 알칼리 토금속, 또는 유기 아민과 형성된다. 바람직한 금속은 나트륨, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘이다. 바람직한 유기 아민은 N,N' - 디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, N - 메틸 - D - 글루카민 및 프로카인이다.

본 발명의 산성 화합물의 염기 부가염은 유리 산 형태를 충분한 양의 목적하는 염기와 접촉시켜 통상의 방법으로 염을 생성하는 것에 의해 제조된다. 유리 산 형태는 염 형태를 산과 접촉시키고 유리 산 형태를 통상의 방법으로 단리함으로써 재생시킬 수 있다. 유리 산 형태는 이의 각각의 염 형태와 극성 용매에서의 용해도와 같은 물리적 성질에서 다소 상이하나, 다른 점에서는 염은 본 발명의 목적을 위하여 이의 각각의 유리 산 형태와 동등하다.

본 발명의 화합물이 이러한 제약적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있는 1 이상의 기를 포함하는 경우 본 발명의 범위에는 복합 염 형태가 포함된다. 통상적 복합 염 형태의 예는 비타르트레이트, 디아세테이트, 디푸마레이트, 디메글루민, 디포스페이트, 이나트륨 및 트리히드로클로라이드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

상기한 것에 비추어, 본원에서 사용된 표현 " 제약적으로 허용가능한 염" 은 이의 염 형태로 사용되는 화학식 (1.0.0)의 화합물을 포함하는 활성 성분, 구체적으로 상기 염 형태가 상기 활성 성분에 상기 활성 성분의 유리 형태 또는 종래 이용된 상기 활성 성분의 다른 염 형태와 비교하여 개선된 약력학적 성질을 부여하는 염 형태로 사용되는 화학식 (1.0.0)의 화합물을 포함하는 활성 성분을 의미하는 것으로 의도된다. 상기 활성 성분의 제약적으로 허용가능한 염은 상기 활성 성분 상에 종래 가지고 있지 않던 목적하는 약력학적 성질을 최초로 부여할 수 있고, 인체 내에서의 치료 활성에 대하여 상기 활성 성분의 약동학에 긍정적으로 영향을 미칠 수 있다.

유리하게 영향받을 수 있는 상기 활성 성분의 약력학적 성질은 예를 들면, 상기 활성 성분이 세포막을 통해 수송되고, 이어서 상기 활성 성분의 흡수, 분포, 생체변환 및 배설에 직접 및 긍적적으로 영향을 미칠 수 있는 방법을 포함한다. 제약 조성물의 투여 경로가 중요하고, 다양한 해부적, 생리적 및 병리적 요소가 생체이용율에 결적적으로 영향을 미칠 수 있는 반면, 상기 활성 성분의 용해도는 보통 이용되는 이의 특정 염 형태의 특성에 의존한다. 나아가, 당업자들이 이해할 수 있는 바와 같이, 상기 활성 성분의 수용액은 상기 활성 성분을 치료받는 대상의 체내로 더욱 신속히 흡수되게 하는 반면, 지용액 및 현탁액 뿐만 아니라 고체 투약 형태는 상기 활성 성분이 덜 신속히 흡수되게 할 수 있다.

화학식 (1.0.0)의 활성 성분의 경구 섭취는 안정성, 편리함 및 경제성의 이유로 가장 바람직한 투여 경로이나, 이러한 경구 투약 형태의 흡수는 극성, 위장관 점액의 자극에 의해 유발되는 구토, 소화 효소에 의한 분해 및 낮은 pH, 식품 또는 다른 약물의 존재하에서의 불규칙한 흡수 또는 추진, 및 점액, 장관층 또는 간의 효소에 의한 대사에 의해 부정적으로 영향받을 수 있다. 상기 활성 성분의 상이한 제약적으로 허용가능한 염 형태로의 제제화는 경구 투약 형태의 흡수로 마주치는 상기 열거한 문제 1 이상을 극복 또는 경감하는데 효과적일 수 있다.

본원에 기술된 방법에 따라서 제조된 화학식 (1.0.0)의 화합물은 유기 화합물의 제조에서 당업자인 화학자에 공지된 모든 통상의 방법에 의해 최종적으로 제조된 반응 혼합물로부터 분리될 수 있다. 다양한 방법 및 기술이 분리 및 정제 방법으로 사용될 수 있고, 예를 들면, 증류, 재결정, 칼럼 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 겔 크로마토그래피, 친화도 크로마토그래피, 예비 박층 크로마토그래피, 및 용매 추출을 포함한다.

7.1 입체이성질체7.1 입체이성질체

화학식 (1.0.0)의 범위 내의 화합물은 구성 원자가 동일한 연결성에도 불구하고 공간에서 2 이상의 상이한 방법으로 배열될 수 있는 것일 수 있다. 그 결과, 상기 화합물은 입체이성질체이 형태로 존재한다. 시스-트란스 이성질체화는 입체이성질체화의 한 유형일 뿐이다. 입체이성질체가 서로 포개지지 않는 거울상인 경우, 이들은 구성 구조 내에 1 이상의 비대칭 탄소 원자의 존재로 인하여 키랄성 또는 한쪽방향으로만 돌려지는 성질(handedness)을 갖는 거울상이성질체이다. 거울상이성질체는 광학적으로 활성이고, 따라서 동일한 양이나, 반대 방향으로 평광 편을 회전하므로 서로 구별된다.

2 이상의 비대칭 탄소 원자가 화학식 (1.0.0)의 화합물에 존재하는 경우, 각 상기 탄소 원자에 2 개의 가능한 배열이 존재한다. 2 이상의 비대칭 탄소 원자가 존재하는 경우, 예를 들면 4 개의 가능한 입체이성질체가 있다. 나아가, 이들 4 개의 가능한 입체이성질체는 서로 상이한 6 개의 가능한 입체이성질체 쌍으로 배열될 수 있다. 1 보다 많은 비대칭 탄소를 갖는 분자 쌍이 거울상이성질체이려면, 이들은 각 비대칭 탄소에서 상이한 배열을 가져야만 한다. 거울상이성질체로 연관되지 않은 이들 쌍은 부분입체이성질체 관계로 지칭되는 상이한 입체화학적 관계를 갖는다. 거울상이성질체가 아닌 입체이성질체는 부분입체이성질체 또는 보다 통상적으로는 부분이성질체로 불린다.

화학식 (1.0.0)의 화합물의 모든 이들 공지된 입체화학적 측면은 본 발명의 부분인 것으로 기대된다. 따라서 본 발명의 범위 내에는 입체이성질체, 및 거울상이성질체, 개별 거울상이성질체, 상기 거울상이성질체의 라세믹 혼합물, 및 인공물, 즉 라세믹 혼합물에서 발견되는 상기 거울상이성질체의 비율과 상이한 비율의 상기 거울상이성질체를 포함하는 제조된 혼합물이 포함된다. 화학식 (1.0.0)의 화합물이 부분입체이성질체인 입체이성질체를 포함하는 경우, 상기 화합물의 범위 내에는 개별 부분입체이성질체 뿐만 아니라 모든 비율의 상기 부분입체이성질체의 모든 2 이상의 혼합물이 포함된다.

예시하자면, 화학식 (1.0.0)의 화합물에 단일 비대칭 탄소 원자가 존재하여 이의 (-)(R) 및 (+)(S) 거울상이성질체를 얻는 경우에는 상기 화합물의 범위에는 본원에 더 기술하는 질환 및 질병을 치료 또는 예방하는데 치료적으로 활성이고 유용한 이의 모든 제약적으로 허용가능한 염 형태, 프로드럭 및 대사체가 포함된다. 화학식 (1.0.0)의 화합물이 (-)(R) 및 (+)(S) 거울상이성질체의 형태로 존재하는 경우, 상기 화합물의 범위에는 또한 모든, 실질적으로 모든 치료적 활성 또는 치료적 활성의 우월한 일부분이 단지 하나의 상기 거울상이성질체에 존재하고(존재하거나) 원치않는 부작용이 단지 하나의 상기 거울상이성질체에만 존재하는 경우에는 (+)(S) 거울상이성질체만 또는 (-)(R) 거울상이성질체만이 포함된다. 양 거울상이성질체의 생물학적 활성 간에 실질적으로 차이가 없는 경우에는, 상기 화학식 (1.0.0)의 화합물의 범위에는 모든 비율적 양의 비로 라세믹 혼합물 또는 비라세믹 혼합물로 함께 (+)(S) 거울상이성질체 및 (-)(R) 거울상이성질체가 존재한다.

예를 들면, 화학식 (1.0.0)의 화합물의 쌍 또는 세트의 특정 생물학적 활성 및(또는) 물리적 및 화학적 성질은 이렇게 존재하는 경우 최종 치료 생성물을 구성하는 일정한 비로 상기 거울상이성질체의 용도를 암시할 수 있다. 예시하자면, 거울상이성질체의 쌍이 있는 경우, 이들은 90% (R)-10% (S); 80% (R)-20% (S); 70% (R)- 30% (S); 60%

(R)-40% (S); 50% (R)-50% (S); 40% (R)-60% (S); 30% (R)-70% (S); 20% (R)-80% (S); 및 10% (R)-90% (S)와 같은 비로 사용될 수 있다. 존재하는 경우 화학식 (1.0.0)의 화합물의 다양한 거울상이성질체의 성질을 평가한 후, 최종 치료 생성물을 구성할 수 있는 일정한 목적하는 성질을 갖는 상기 거울상이성질체의 1 이상의 분율적 양은 직접적 방법으로 결정될 수 있다.

7.2 동위원소7.2 동위원소

화학식 (1.0.0)의 화합물의 범위 내에서는 이의 동위원소 라벨링된 형태가 포함되는 것을 더 예상한다. 화학식 (1.0.0)의 화합물의 동위원소 라벨링된 형태는 상기 화합물과 동일하나, 상기 화합물의 1 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자의 원자 질량 또는 원자수와 상이한 원자 질량 또는 원자수를 갖는 원자 또는 원자들에 의해 대체된 것이다. 상업적으로 손쉽게 입수가능하고, 확립된 공정에 따라서 화학식 (1.0.0)의 화합물에 도입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들면 각각 ^{2}H,^{3}H,^{13}C,^{14}C,^{15}N,^{18}O,^{17}O,^{31}P,^{32}P,^{35}S,^{18}F 및^{36}Cl을 포함한다. 각각 상기 언급한 동위원소 및(또는) 다른 원자의 다른 동위원소 1 이상을 포함하는 화학식 (1.0.0)의 화합물, 이의 프로드럭 또는 제약적으로 허용가능한 염은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 예상된다.

동위원소 라벨링된 화학식 (1.0.0)의 화합물은 여러가지 유익한 방법으로 사용될 수 있다. 예를 들면, 동위원소 라벨링된 화학식 (1.0.0)의 화합물, 예를 들면 ^{3}H 또는^{14}C와 같은 방사성 동위원소가 도입된 것은 약물 및(또는) 기질 조직 분포 검정에 유용할 수 있다. 이들 방사성 동위원소, 즉 삼중수소(^{3}H) 및 탄소-14 (^{14}C)가 제조의 간편함 및 뛰어난 검출성으로 인하여 특히 바람직하다. 무거운 동위원소 (예: 중소소 (^{2}H))를 화학식 (1.0.0)의 화합물에 도입하는 것은 상기 동위원소 라벨링된 화합물의 더 큰 대사 안정성에 기초하여 치료적 잇점을 제공할 수 있다. 더 큰 대사 안정성은 직접적으로 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 용량 요구도로 해석되고, 이는 대부분의 상황하에서 본 발명의 바람직한 실시태양을 구성할 수 있다. 화학식 (1.0.0)의 동위원소 라벨링된 화합물은 통상적으로 합성 반응식 및 관련 설명, 실시예 및 본원의 제조예에 개시된 공정을 상응하는 동위원소 라벨링되지 않은 시약을 용이하게 입수가능한 동위원소 라벨링된 시약으로 치환하여 수행하는 것에 의해 제조될 수 있다.

중수소 (^{2}H)가 일차 동력학적 동위원소 효과에 의해 상기 화합물의 산화적 대사를 조절할 목적으로 화학식 (1.0.0)의 화합물에 도입될 수 있다. 일차 동력학적 동위원소 효과는 동위원소 핵의 치환, 및 이에 따라 상기 동위원소 치환 후의 공유 결합 형성에 요구되는 바닥 상태 에너지 변화에 의애 야기되는 화학 반응의 속도의 변화이다. 무거운 동위원소는 통상적으로 화학 결합의 바닥 상태 에너지를 저하시키고, 이에 의해 속도 제한 결합 분해 단계의 속도를 감소시킨다. 결합 분해가 복수 생성물 반응의 통합을 따라서 봉우리 점 부분에서 또는 그 근방에서 일어난다면, 생성물 분포비가 실질적으로 변화될 수 있다. 예시하자면, 중수소가 변화불가능한 부위에서 탄소 원자에 결합되었을 때 k_M/k_D =2 내지 7의 속력 차이가 전형적이다. 산화에 약한 화학식 (1.0.0)의 화합물에 성공적으로 적용되는 이러한 속력 차이는 상기 화합물의 생체내 프로파일에 극적으로 영향을 미치고, 개선된 약력학적 성질을 가져온다.

치료제를 발견하고 개발하는데 있어서, 당업자는 바람직한 시험관내 성질을 유지하면서 약력학적 파라미터를 최적화하는 것을 시도한다. 약력학적 프로파일이 양호하지 않은 많은 화합물이 산화적 대사에 취약한 것은 합리적 추측이다. 현재 이용가능한 시험관내 간 마이크로솜 검정은 이 산화적 대사의 경로에 대한 귀중한 정보를 제공하고, 이는 이러한 산화적 대사에 대한 저항을 통한 개선된 안정성을 갖는 화학식 (1.0.0)의 중수소화 화합물의 합리적 고안을 가능하게 한다. 이에 의해, 화학식 (1.0.0)의 화합물의 약력학적 프로파일에서 상당한 개선이 얻어지고, 이는 생체내 반감기 (t/2), 최대 치료 효과에서의 농도 (C_{max}), 용량 반응 곡선하 면적 (AUC), 및 F의 증가, 및 클리어런스, 용량 및 상품 가격의 감소로 정량적으로 표현될 수 있다.

상기를 예시하자면, 산화적 대사에 대해 복수의 잠재적 부위 (예를 들면, 벤질릭 수소 원자 및 질소 원자에 대해 α의 수소 원자)를 갖는 화학식 (1.0.0)의 화합물은 다양한 수소 원자의 조합이 중수소 원자에 의해 대체되어서 일부, 대부분 또는 모든 상기 수소 원자가 중소소 원자로 대체된 일련의 동족체로 제조된다. 반감기 측정은 산화적 대사에 대한 저항성의 개선 정도에 대한 간편하고 정확한 측정법을 제공한다. 이러한 방법에서, 모 화합물의 반감기가 이러한 수소의 중수소로의 치환의 결과로 100% 정도 연장될 수 있음이 측정된다.

화학식 (1.0.0)의 화합물에서 수소의 중수소로의 치환은 또한 원치않는 독성 대사물을 감소 또는 제거하는 방식으로 모 화합물의 대사 프로파일에서 바람직한 변화를 얻도록 사용될 수 있다. 예를 들면, 산화적 탄소-수소 (C-H) 결합 절단을 통해 독성 대사물이 생성되는 경우, 중수소화 동족체는 특정 산화가 속력 결정 단계가 아닌 경우일지라도 원치않는 대사불의 생성을 크게 감소 또는 제거하리라 합리적으로 예측된다.

수소의 중수소로의 치환에 대한 당업계의 상태에 관한 추가 정보는 예를 들면 문헌[Hanzlik et al., J. Org. Chem.55 3992-3997, 1990; Reider et al., J. Org. Chem.523326-3334, 1987; Foster, Adv. Drug Res.141-40, 1985 ; Gillette et al., Biochemistry33(10) 2927-2937, 1994; 및 Jarman et al., Carcinogenesis16(4) 683-688, 1993]에서 발견할 수 있다.

발명의 상세한 설명발명의 상세한 설명

8.0 치료적 적용 및 임상적 종점8.0 치료적 적용 및 임상적 종점

하기 설명은 화학식 (1.0.0)의 화합물이 놓일 수 있는 치료적 응용, 및 적용가능한 경우 이러한 치료적 응용과 연관된 임상적 종점의 설명에 관한 것이다. 또한, 화학식 (1.0.0)의 화합물의 치료적 유용성을 정의하고 증명하기 충분한 데이타를 제공할 수 있는 다양한 시험관내 검정 및 동물 모델 실험을 개시하고 있다.

화학식 (1.0.0)의 화합물의 치료적 유용성은 본원에 제시된 질병 또는 장애에 걸리고, 따라서 이러한 치료를 요하는 환자 또는 대상에 적용가능하다. 동물에 투여되던지 인간에 투여되던지 간에 치료적 유익한 결과가 있다. 본원에서 사용된 용어 " 동물" 및 " 인간" 은 단지 동물 군의 다른 일원과 반대되는 인간을 가리키기 위한 목적으로 사용된다. 화학식 (1.0.0)의 화합물은 포유동물, 특히 인간의 치료에 치료적 유용성을 갖는다. 포유동물 문(class) (Mammalia)의 모든 주요 하위분류(subdivision)는 본원에 기술된 치료적 처리의 수용자에 관하여 본 발명의 범위 내에 포함된다. 포유동물은 인간의 애완동물로서 가치가 있으며, 따라서 치료 대상일 수 있다. 이는 특히 포유동물의 고양이과 및 개과 군에 적용된다. 다른 포유동물은 길들인(domesticated) 동물로서 가치가 있고, 본 발명에 따른 이들의 치료는 본원에 기술된 질환 및 질병을 치료하지 않는 것의 부정적 경제적 효과의 측면에서 적당한 것이다. 이는 특히 말, 소, 돼지 및 양과 군의 포유동물에 적용된다.

화학식 (1.0.0)의 화합물은 PDE4 이소자임을 억제하고, 따라서 PDE4 과의 이소자임이 모든 포유동물의 생리에서 역할을 한다는 필수적 역할로 인하여 본원에서 하기 더 기술하는 바와 같이 넓은 범위의 치료적 용도를 갖는다. PDE4 이소자임이 수행하는 효소적 역할은 전-염증성 백혈구 내의 아데노신-3',5'-모노포스페이트(cAMP)의 세포내 가수분해이다. cAMP는 인체에서 수많은 호르몬의 효과를 매개하는 역할을 하고, 그 결과 PDE4 억제는 다양한 생리적 과정에서 중요한 역할을 한다. cAMP 상승 외에도, 슈퍼옥사이드 생성, 탈과립, 화학주성, 및 호산구, 중성구 및 단핵구에서의 종양 괴사 인자 (TNF) 방출을 포함하는 다양한 염증성 세포 반응에 대한 PDE 억제의 효과를 기술하는 상당한 문헌이 당업계에 존재한다.

PDE4는 1985년에 최초로 확인되었고 [Nemoz et al., Biochem. Pharmacol.342997-3000, 1985], PDE4 억제제 로리프람 및 덴부필린이 우울증과 같은 CNS 적응증에 대해 초기에 임상 시험에서 연구되었다. 그 후, PDE4가 염증성 백혈구에서 주 포스포디에스테라제라는 것이 확립되었다. 4가지 아형의 PDE4, 즉 PDE4A, PDE4B, PDE4C 및 PDE4D는 mRNA의 존재에 의해 확인되는 바와 같이 인간 조직에 널리 분포되어 있다. PDE4D는 신장, 흉선, 소장 및 대장 조직에서 발현되고, 뇌, 폐, 골격근, 전립선 및 말초 혈액 백혈구 (pBL) 조직에서 강하게 발현된다. 이는 심장, 태반, 간, 췌장, 비장, 고환 및 난소 조직에서는 단지 약하게 발현된다. PDE4A 및 PDE4B는 또한 뇌 및 골격근 조직에서 강하게 발현되고, 태반, 간 및 난소 조직에서는 단지 약하게 발현된다. PDE4C는 골격근 조직에서 강하게 발현될 뿐만 아니라, 난소 조직에서 단지 약하게 발현된다. PDE4C는 통상적으로 대부분의 상기 언급한 세포에서 검출되지 않는다.

PDE4A 과의 이소자임은 만성 염증성 질환에 관여되는 세포 유형에서 발견되는 포스포디에스테라제의 우세한 형태이고, 골수 유래 세포 유형 중에서, 혈소판 만이 PDE를 발현하지 않는다. PDE4는 면역 및 염증 세포에서 주 cAMP-대사 효소이고, 기도 평활근에서 2개의 주 cAMP-대사 효소 중 하나이다. PDE4는 중성구, 호산구, 호염구 및 단핵구에 단독으로 존재하지만, 대식세포에서 PDE3 및 PDE1 활성 및 T 림프구에서 PDE7 활성이 또한 나타났다. PDE의 억제의 유익한 항염증 효과가 시험관내 실험을 사용하여 증명되어 있으며, 이러한 화합물은 인간 단핵구, 호산구 및 중성구에서 슈퍼옥사이드 생성, 호염구, 대식세포 및 중성구에서 매개체 방출, 및 단핵구 및 대식세포에서 TNF-α 방출을 억제한다. PDE 억제제는 또한 단핵구 및 단핵구 유래 대식세포, 폐 비만세포, T 림프구, B 림프구, 폐포 대식세포 및 호산구와 같은 염증 세포의 매개체 방출을 억제한다.

유익한 항염증 효과는 또한 감작된 기니아 피그의 폐로의 미세혈관 누출이 억제, 및 반복적 항원 투여 후 시노몰거스(cynomolgus) 원숭이에서 기관지 과반응성 및 호산구증가증의 감소를 포함하는, 지금까지의 생체내 시험에서 관찰되었다. 또한, 현재까지 PDE4 억제제가 단핵구 식세포로부터 TNF-α 방출을 강하게 억제함이 밝혀졌다.

8.1 천식8.1 천식

화학식 (1.0.0)의 화합물의 범위 내의 유형의 PDE4 억제제로 치료가능한 가장 중요한 호흡기 질환의 하나는 전세계적인 만성적이고 증가하는 통상적 질병이고, 간헐적 가역성 기도 폐쇄, 기도 과반응성 및 염증을 특징으로 하는 천식이다. 천식의 원인은 아직 밝혀지지 않았으나, 천식의 가장 흔한 병리적 표현은 경증 천식 환자의 기도에서도 의미 있는 것일 수 있는 기도의 염증이다. 기관지 생검 및 세척을 기초로 하여, 천식이 비만세포, 호산구 및 T-림프구의 환자의 기도로의 침윤을 포함함이 명백하여 졌다. 아토피성 천식에서 기관지폐포성 세척 (BAL)은 인터류킨 (IL)-3, IL-4, IL-5 및 과립구/대식세포-집락 자극 인자 (GM-CSF)의 활성화를 나타내고, 이는 T-보조 (Th-2)형 T-세포 집단의 존재를 암시하는 것이다.

화학식 (1.0.0)의 화합물은 인간 호산구 중의 PDE4를 억제하고, 따라서 아토피성 및 비아토피성 천식의 치료에 유용하다, 용어 " 아토피" 는 통상의 환경적 항원에 대한 제1형 (즉시성) 과민반응의 발생에 대한 유전적 소인을 지칭한다. 가장 흔한 임상적 징후는 알레르기 비염이지만, 기관지 천식, 아토피성 피부염, 및 식품 알레르기가 좀 덜 흔하게 일어난다. 따라서, 본원에서 사용된 " 아토피성 천식" 은 " 알레르기성 천식" (즉, 감작된 사람에서 알레르기성 징후인 기관지 천식)과 동의어이다. 본원에서 사용된 " 비아토피성 천식" 은 모든 다른 천식, 특히 격렬한 운동, 자극제 입장, 심리적 스트레스 등을 포함하는 여러가지 인자에 의해 유발되는 특발성 또는 " 진성" 천식을 지칭한다.

화학식 (1.0.0)의 화합물의 아토피성 천식 또는 비아토피성 천식 치료용 용도는 하기 기술되는 PDE 억제, 호산구 활성의 억제 및 기관지확장 모델에 의해 확립되고 증명되었다.

PDE 이소자임 억제- 화학식 (1.0.0)의 화합물의 PDE4를 선택적으로 억제하는 능력은 인간 PDE 억제 검정에 의해 설명되었다. 이 검정에서 모든 동종효소 제제는 인간을 기원으로 하여 유도된다. PDE3 및 PDE4 제제는 혈소판에서 PDE3 이소자임 및 중성구에서 PDE4 이소자임이 현저한 잇점을 취함으로서 얻는다. 하기 기술이 사용되었다. 시트르화 인간 혈액을 수집하고, 중성구를 덱스트란 침강, 밀도 구배 원심분리, 및 적혈구의 저삼투압 용해(lysis)에 의해 분리한다. 동일한 기원의 인간 혈소판을 PBS (NaCl 140 mM, KCl 2.7 mM, KH_2PO_4 1.5 mM, Na_2HPO_4, 8.1 mM, pH 7.4)로 세척한다. 중성구 및 혈소판을 프로테아제 억제제 용액 [5 ㎕/㎖의 페닐메틸술포닐플루오라이드 (2-프로판올 중 7 mg/㎖), 1 ㎕/㎖ 류펩틴 및 펩스타틴 A (1 mg/㎖ 각각, 에탄올 중)]을 함유하는 10 ㎖의 완충액 (0.24 M 수크로스, 1 mM EDTA, 1 mM 디티오트레이톨, 10 mM 트리스 HCl, pH 7.4)에 현탁한다. 4℃에서 15 초 동안 초음파 분해한 후, 균질현탁액을 원심분리한다 (2200g). 펠렛을 10 ㎖의 완충액에 재현탁하고, 초음파 분해를 반복한다. 풀링한 상층액을 -20℃에서 저장한다.

다른 동종효소는 인간 폐로부터 얻은 PDE1 및 PDE5, 및 인간 혈소판으로부터 얻은 PDE2와 함께 당업계에 기술된 바와 같은 크로마토그래피 방법을 사용하여 부분적으로 정제된다. PDE 활성은 문헌[Thompson et al., Nucleotide Res. 10 69-92, 1979]에 기술된 이온-교환 칼럼 방법을 사용하여, 기질 (PDE3 및 PDE4)인 1μM[^{3}H]-시클릭 AMP 또는 0.5 μM 칼슘, 0.125 μM 칼모듈린 및 1.0 μM[^{3}H]-시클릭 AMP (PDE1) 또는 100 μM[^{3}H]-시클릭 AMP (PDE2) 또는 1.0 μM[^{3}H]-시클릭 GMP (PDE4)와 함께 다양한 농도에서 화학식 (1.0.0)의 시험 화합물의 존재 또는 부재하에서 검정한다.

이 시험 방법에서, 화학식 (1.0.0)의 화합물은 주로 PDE4 동종효소를 억제하고, PDE1, PDE2, PDE3 및 PDE4에 대해서는 상대적으로 적은 억제 효과를 갖는다.

화학식 (1.0.0)의 화합물의 선택적 PDE4 억제 활성은 또한 당업계에 공지된 과정에 따라서 5개의 상이한 PDE 이소자임의 배터리를 사용하여 측정할 수 있다. 상이한 이소자임의 출처로 사용된 조직은 다음의 것을 포함한다: PDE1B-돼지 대동맥; PDE1C-기니아 피그 심장; PDE3-기니아 피그 심장; PDE4-인간 단핵구; 및 PDE4-개 기관지. PDE 1B, 1C, 3 및 5는 통상의 크로마토그래피 기술 [Torphy and Cieslinski, Mol. Pharmacol.37206-214, 1990]을 사용하여 부분적으로 정제된다. PDE4는 헤파린-세파로스 크로마토그래피에 따른 음이온 교환의 순차적 사용에 의해 도력학적 균질성으로 정제된다 [Torphy et al., J. Biol. Chem.2671798-1804, 1992]. PDE 활성은 상기 열거한 문헌에 기술된 토피(Torphy) 및 시에스린스키(Cieslinski)의 프로토콜을 사용하여 검정된다.

다량의 PDE를 함유하는 것으로 나타난 인간 단핵구 세포인 U-937 세포를 사용하여 무손상 조직에서 cAMP 축적을 증가시키는 화학식 (1.0.0)의 PDE4 억제 화합물의 능력을 평가하는 것 또한 가능하다. 무손상 세포 중의 PDE4 억제 활성 수준을 평가하기 위하여, 미분화 U-937 세포 (약 10^5세포/반응 튜브)를 다양한 농도 (0.01-1000 μM)의 PDE 억제제 1 m 및 1 μM 프로스타글란딘 E_2추가 4 m 동안 인큐베이션한다. 세포를 17.5% 과염소산의 첨가에 의해 반응을 개시 5 m 후 용해시키고, pH를 1 M KCO_3의 첨가에 의해 중성 수준으로 하고, cAMP 함량을 RIA에 의해 평가한다. 이 검정에 대한 일반적 프로토콜은 문헌[Brooker et al., " 시클릭 AMP 및 시클릭 GMP의 방사성면역검정," Adv. Cyclic Nucleotide Res.101-33, 1979]에 기술되어 있다.

기관지확장 활성- 인간 기도에서 기도 평활근의 효과적 이완을 일으키는 다양한 이소자임-선택적 PDE 억제제가 확인되는 한편으로, 이들 조직 및 세포에서 PDE 1, 2, 3, 4 및 5에 의한 효소 활성의 존재가 확인되었다. PDE3 및 PDE4의 선택적 억제제는 다양한 조건하에서 기관지 고리의 이완을 일으키는 것으로 나타났다. 나아가, cAMP는 평활근 이완에 관여할 뿐만 아니라, 기도 평활근 증식에 전반적 억제 효과를 발휘한다. 기도 평활근 비대 및 증식증은 cAMP에 의해 조정될 수 있으며, 이들 질환은 통상적으로 만성 천식의 형태학적 특성이다. PDE3 및 PDE4 억제제의 병용은 증식에 대해 놀라운 억제 효과를 갖는 것으로 나타났다. PDE4를 포함하는 여러가지 PDE 이소자임 과가 인간 폐 동맥에서 발견되었고, 선택적 PDE 억제제는 폐동맥 고리를 이완시키는 것으로 나타났다.

인간 기관지의 이완- 암 수술 도중에 절개한 인간 폐의 샘플을 제거 후 3일 내에 얻는다. 소기관지 (내부 직경 = 2 내지 5 mm)을 절개하고, 분절로 절단하고, 세포보호제로 1.8 M 디메틸술폭사이드 (DMSO) 및 0.1 M 수크로스를 함유하는 우태아 혈청 (FCS)으로 충전된 2 ㎖ 액체 질소 저장 앰풀에 넣었다. 앰풀을 폴리스티롤 박스 (11×11×22 cm)에 두고, -70℃로 유지된 냉각기 중에서 약 0.6℃/m의 평균 냉각 속도로 서서히 냉각한다. 3-15 시간 후 앰풀을 액체 질소 (-196℃)로 전달하고, 여기서 사용할 때까지 저장한다. 사용 전 조직을 -70℃에 30-60 분 동안 노출한 후 앰풀을 37℃ 수조에 놓아서 2.5분 내에 녹인다. 그 후, 기관지 분절을 37℃에서 크렙스-헨세라이트(Krebs-Henseleit) 용액 (μM; NaCl 118, KCl 4.7, $MgSO_4$ 1.2, $CaCl_2$ 1.2, KH_2PO_4 1.2, $NaHCO_3$ 25, 글루코스 11, EDTA 0.03)을 함유하는 디쉬에 놓아 세척하고, 고리로 절단하고, 약 1g의 선행 하중(preload) 하에서 이소메트릭 장력 기록으로 10 ㎖ 기관 바스(bath)에 현탁한다. 이전 농도에 의한 최대 효과가 나타날 때 첨가된 각 농도의 누적적 첨가에 의한 농도-반응 곡선을 얻는다. 파파베린 (300 μM)을 농도-반응 곡선의 말단에서 첨가하여 기관지 고리의 완전 이완을 유도한다. 이 효과를 100% 이완으로 한다.

상기 시험 모델에서 화학식 (1.0.0)의 화합물은 0.001 내지 1.0 μM의 농도에서 인간 기관지 고리 제제의 농도-연관성 이완을 일으키고, 바람직하게는 5.0 nM 내지 50 nM의 농도에서 활성이다.

봄베신(Bombesin) - 유도 기관지수축의 억제 - 실험 전에 음식 및 수분 섭취를 제한하지 않은 수컷 던킨-하틀리(Dunkin-Hartley) 기니아 피그 (400-800g)를 나트륨 페노바르비탈 (100 mg/kg, 복강내 투여) 및 나트륨 펜토바르비탈 (30 mg/kg 복강내 투여)로 마취시키고, 갈라민 (10 mg/kg 근육주사)으로 마비시킨다. 가열된 패드로 37℃에서 유지되고, 직장 체온계로 조절한 동물을 공기 및 산소의 혼합물 (45:55 v/v)로 기관 캐뉼러 (약 8 ㎖/kg, 1 Hz)를 통해 환기(ventilation)시킨다. 환기를 호흡 펌프와 함께 차등압 변환기에 연결된 호흡유량기에 의해 기관에서 모니터링한다. 흉강 내의 압력 변화는 기관과 흉간 사이의 압력 차이를 측정하고 나타낼 수 있는 차등압 변환기를 사용하여 흉강내 캐뉼라를 통하여 직접 모니터링한다. 이러한 기류 및 경폐압 측정으로부터, 기도 저항 (R_1 $cmH_2O/l/s$) 및 컴플라이언스 (Cd_{dyn}) 양자를 각각의 호흡 주기에 대하여 디지탈 전기 호흡 분석기로 계산한다. 혈압 및 심박수는 압력 변환기를 사용하여 경동맥으로부터 기록한다.

기초 저항 및 컴플라이언스 값이 안정적인 경우, 지속적 기관지수축이 브롬베신의 연속 정맥내 주입 (100 ng/kg/분)에 의해서 유도된다. 봄베신은 100% 에탄올에 용해하고, 포스페이트로 완충한 식염수로 희석한다. 화학식 (1.0.0)의 시험 화합물은 봄베신 주입 개시 2 분 후로 계산되는 봄베신에 대한 반응이 최대이고 안정되었을 때 투여된다. 기관지수축의 역전은 기관내 또는 십이지장내 적하 또는 정맥내 볼러스(bolus) 주사 후 1 시간에 걸쳐 평가한다. 기관지경련성 활성은 봄베신 주입에 따른 초기, 최대 저항 (R_D)의 억제 백분율로 표현된다. ED_{50} 값은 봄베신에 의해 유도되는 저항 증가의 50% 감소를 일으키는 용량을 나타낸다. 작용의 지속은 기관지수축이 50% 이상 감소되는 경우 분 단위의 시간으로 정의된다. 혈압 (BP) 심박수 (HR)에 대한 효과는 ED_{20} 값 [즉, 투여 5 분후 측정하여 BP 또는 HR을 20% 감소시키는 용량]으로 특징지워진다.

화학식 (1.0.0)의 화합물은 용액 또는, 기관내 또는 십이지장내 적하의 경우에는 시험 화합물이 충분히 가용성이지 않는 경우 0.5% 트라카칸타(tragacanth)를 함유하는 수성 현탁액으로 투여된다 현탁액은 5 분 동안 초음파 분해하여 투여에 앞서 작은 입자 크기를 얻는다. 각 약물은 2 내지 4개의 용량으로 시험한다 (n=용량 당 3-4). 적합한 수의 대조군 (5-6)을 사용한다.

상기 시험 모델에서 화학식 (1.0.0)의 화합물은 0.001 내지 0.1 mg/kg i.v. 또는 0.1 내지 5.0 mg/kg i.d.의 범위의 용량에서 기관지확장 활성을 나타낸다.

천식 쥐 검정 - 호흡곤란 (즉, 호흡이 어렵거나 힘듬)의 징후에 대한 화학식 (1.0.0)의 화합물의 치료적 영향을 평가하기 위한 시험은 천식 쥐의 근친교배 주로부터 얻은 쥐를 사용한다. 암컷 (190-250 g) 및 수컷 (260-400 g) 쥐 모두를 사용한다.

시험에서 사용된 흰자 알부민 (EA) (등급 V, 결정화 및 동결건조), 수산화알루미늄 및 메틸세르지드 비말레에이트는 상업적으로 입수가능하다. 투여 및 이후의 호흡기 기록관찰은 10×6×4 인치의 내부 직경을 갖는 투명한 플라스틱 박스에서 수행한다. 사용시 상부는 4개의 클램프로 단단히 고정하고, 기밀 밀봉은 부드러운 고무 바스켓에 의해 유지된다. 챔버의 각 말단을 통하여 네불라이저(nebulizer)를 기밀 밀봉을 통하여 삽입하고, 박스의 각 말단은 또한 출구를 갖는다. 호흡유량계를 박스의 한 말단을 통해 삽입하고, 부피압 변환기에 커플링하고, 이어서 이를 적합한 커플러를 통하여 다이노그래피(dynograph)에 연결한다. 항원을 에어로솔화하면서 출구를 열고, 호흡유량계를 챔버로부터 분리한다. 출구를 닫고, 호흡유량계 및 챔버를 호흡 패턴의 기록 동안 연결한다. 투여를 위해, 식염수 중 3% 항원 용액 2 ml을 각 네불라이저에 두고, 에어로솔을 10 psi 및 8 ℓ/m의 흐름 속도에서 작동하는 작은 다이아프레임으로부터 공기로 발생시킨다.

쥐를 식염수 중 1 mg의 EA 및 200 mg 수산화알루미늄을 함유하는 현탁액 1 ml을 피하 주사함으로 감작시킨다. 이를 감작 12 내지 24 일 후 사용한다. 반응의 세로토닌 성분을 제거하기 위하여, 쥐를 3 mg/kg의 메틸세르기드로 에어로솔 유발 5분 전 정맥주사하여 전처리한다. 이어서, 쥐를 식염수 중 3% EA 에어로솔에 정확히 1분 동안 노출시키고, 호흡기 프로파일을 추가 30분 동안 기록한다. 지속적 호흡곤란의 지속을 호흡기 레코팅으로 측정한다.

화학식 (1.0.0)의 시험 화합물은 일반적으로 경구로 유발 1 내지 4 시간 전 또는 정맥주사로 유발 2 분 전 투여된다. 화합물은 식염수 또는 1% 메토셀에 용해하거나, 또는 1% 메탄올에 현탁한다. 주사되는 시험 화합물의 부피는 1 ㎖/kg (정맥내) 또는 10 ㎖/kg (경구)이다. 경구 처리 전, 쥐를 밤새 절식시킨다. 쥐의 활동을 비히클 처리한 대조군과 비교하여 호흡곤란의 증상의 지속을 감소시키는 능력에 기초하여 결정한다. 화학식 (1.0.0)의 화합물을 일련의 용량에 대해 평가하고, 50% 증상의 지속을 억제할 수 있는 용량 (mg/kg)으로 정의된 ED_{50} 을 산출한다.

훈련된 의식있는 다람쥐 원숭에서 폐역학- 화학식 (1.0.0)의 화합물이 다람쥐 원숭이 시험 대상의 아스카리스(Ascaris) 항원 유도된 호흡기 파라미터의 변화 (예: 기도 저항)를 억제하는 능력을 이 방법에서 평가한다. 이 시험 공정은 훈련된 다람쥐 원숭이를 에어로솔 노출 챔버 중의 의자에 두는 것을 포함한다. 대조 목적으로, 호흡기 파라미터의 폐역학 측정을 약 30 분의 기간 동안 기록하여 그날의 각 원숭이의 정상 대조값을 확립한다. 경구 투여를 위하여, 화학식 (1.0.0)의 화합물을 1% 메탄올 용액 (메틸셀룰로오스, 65HG, 400 cps)에 용해 또는 현탁하고, 체중의 1 ㎖/kg 부피로 준다. 화학식 (1.0.0)의 화합물의 에어로솔 투여를 위하여, 초음파 네불라이저를 사용한다. 전처리 기간은 원숭이를 아스카리스 항원의 에어로솔 용량으로 유발하기 5분 내지 4 시간 전으로 다양하다.

유발 후, 각 분당 데이타를 기도 저항 (R_L) 및 역학적 컴플라이언스 (C_{dyn})을 포함하는 각 호흡기 파라미터에 대한 대조 값으로부터 백분율 변화로 계산한다. 이 후 각 시험 화합물에 대한 결과를 유발 60분 후의 최소 기간에 대해 얻고, 이를 관여된 특정 원숭이에 대한 미리 얻은 기록적 기준 대조값과 비교한다. 나아가, 각 원숭이에 대한 유발 60 분 후 전체 값 (즉, 기록적 기준값 및 시험 값)을 개별적으로 평균하고, 시험 화합물에 의한 아스카리스 항원의 전체 억제 백분율을 계산하기 위해 사용한다. 결과의 통계적 분석을 위하여 쌍체 t 검정을 사용한다.

알레르기 양에서 유도된 기관지수축의 예방- 기관지수축을 예방하는 화학식 (1.0.0)의 화합물의 치료적 활성을 시험하기 위한 공정을 하기에 기술한다. 이는 흡입 유발에 급성 반응할 뿐만 아니라 후발적 기관지 반응하는 특정 항원 (아스카리스 숨(Ascaris suum))에 대한 감수성이 알려진 알레르기 양의 특정 품종의 발견에 기초한다. 시간에 따른 급성 및 후발적 기관지 반응 모두의 경과는 천식에 걸린 인간에서 관찰되는 시간 경과와 근접하고, 나아가 급성 및 후발적 반응 모두의 약리학적 변화는 남성에서 발견되는 것과 유사하다. 이들 양의 항원 유발에 대한 반응은 큰 기도 대부분에서 관찰되고, 이는 폐 저항, 즉 특이적 폐 저항에서의 변화로 효과를 모니터링하는 것을 가능케한다.

평균 35 kg (범위: 18 - 50 kg)의 체중의 성인 양을 사용한다. 사용되는 모든 동물은 2개의 범주를 만족시킨다: 1) 이들은 아스카리스 숨 추출물의 1;1000 또는 1:10000 희석액에 자연적 경피 반응을 가지고, 2) 이들은 급성 기관지수축 및 후발성 기관지 폐쇄로 아스카리스 숨 흡입 유발에 이미 반응한 것이다. 문헌[Abraham et al., Am. Res. Resp. Dis.128839-844, 1983] 참조.

안정시키지 않은 양을 비탈 위치에 머리를 고정시켜 카트에 구금한다. 비강을 2% 리도카인 용액으로 국소 마취한 후, 풍선 카테터를 하부 식도로 한쪽 콧구멍을 통하여 보낸다. 동물을 가요성 광학섬유 기관지경을 가이드로하여 다른 콧구멍을 통하여 커핑한(cuffed) 기관내 튜브 관을 삽입한다. 늑막압을 호흡이 명백히 구분가능한 심장 진동으로 음성압 반영을 생성하도록 위치된 식도 풍선 카테터 (1 ㎖의 공기로 충전됨)로 평가한다. 기관에서의 측면압을 비기관튜브의 팁의 말초에 밀어넣고 위치하는 측면홀(sidehole) 카테터 (내부 직경: 2.5 mm)로 측정한다. 경폐압, 즉 기관압과 흉막강압 사이의 차이는 감별압 변환기로 측정한다. 압력 변환기 카테터 시스템의 시험은 압력 사이 상 이동 및 9 Hz의 주파수에 대한 흐름이 없음을 보여준다. 폐 저항 (R_L)의 측정을 위하여, 비기관 튜부의 최대 말단을 호흡유량계에 연결한다. 흐름 신호 및 경폐압은 경폐압, 적분에 의해 얻은 호흡기 부피, 및 흐름으로부터 R_L을 온라인 계산을 위한 컴퓨터에 연결된 오실로스코프 상에서 기록한다. 10 - 15 호흡 분석을 R_L측정을 위해 사용한다. 흉부 가스 부피 (V_{tg})를 체혈량계에서 측정하여 폐 저항을 얻었다 ($SR_L = R_L \cdot V_{tg}$).

아스카리스 숨 추출물의 에어로솔 (1:20)을 전기 크기 분석기로 측정하였을 때 6.2 ㎛ (기하 표준 편차, 2.1)의 질량 중앙 공기역학 직경을 갖는 에어로솔을 생성하는 일회용 의학용 네불라이저를 사용하여 생성한다. 네불라이저로부터의 산출물은 직접 플라스틱 T-피스로 향하고, 이의 한 말단은 비기관 튜브에 부착되고, 다른 말단은 통상의 호흡계의 흡기 부분에 연결된다. 에어로솔은 500 ㎖의 총 부피로 분 당 20 ㎖의 속도로 전달한다. 따라서, 각 양은 위약 및 약물 시험에서 동등한 양의 항원을 받는다.

항원 유발에 앞서, SR_L의 기준 측정을 하고, 시험 화합물의 주입을 유발 1 시간 전 시작하고, SR_L측정을 반복하고, 이어서 양을 아스카리스 숨 항원의 흡입 유발을 시켰다. SR_L의 측정은 하원 유발 직후 및 항원 유발 1, 2, 3, 4, 5, 6, 6.5, 7, 7.5 및 8 시간 후에 얻는다. 위약 및 약물 시험은 14 일 이상 분리한다. 추가 연구에서, 양은 볼러스 용량의 시험 화합물 및 이어서 상기 기술하는 바와 같이 아스카리스 유발 0.5 내지 1 시간 전 및 아스카리스 유발 8 시간 후 시험 화합물을 주입한다. 크루스칼-월리스(Kruskal-Wallis) 한 방향 ANOVA 시험을 사용하여 대조 및 약물 처리 동물에서 항원에 대한 급성 지겆ㅂ적 반응 및 피크 후기 반응을 비교한다.

영장류에 기초한 다른 유용한 검정은 문헌[Turner et al., " 항-알레르기/항-천식제를 사용한 천식의 영장류 모델의 특성," Inflammation Research45239 245-1996]에 기술되어 있다.

항-염증 활성- 화학식 (1.0.0)의 화합물의 항-염증 활성을 호산구 활성화의 억제에 의해 설명한다. 이 검정에서 혈액 샘플 (50 ㎖)을 0.006 내지 $0.47\times10^{9}L^{-1}$ 의 범위의 호산구 숫자를 갖는 비아토피성 지원자로부터 수집한다. 정맥혈을 5 ㎖ 트리소듐 시트레이트 (3.8%, pH 7.4)를 함유하는 원심분리 튜브 내로 수집한다.

항응고 혈액을 포스페이트로 완충한 식염수 (PBS, 칼슘 및 마그네슘을 함유하지 않음)로 희석 (1:1, v:v)하고, 50 ㎖ 원심분리 튜브 중의 15 ㎖ 등장성 페르콜(Percoll) (밀도 1.082-1.085 g/㎖, pH 7.4) 상에 적층한다. 원심분리 후 (30 분, 1000×g, 20℃), 혈장/페르콜 계면의 단핵 세포를 주의하여 아스퍼레이션하고 버린다.

중성구/호산구/적혈구 펠렛 (약 5 ml의 부피)을 35 ㎖의 등장성 염화암모늄 용액 (NH_4Cl, 155 mM; $KHCO_3$, 10 mM; EDTA, 0.1 mM; 0-4℃)에 부드럽게 재현탁한다. 15 분 후, 세포를 우태아 혈청 (2%, FBS)을 함유하는 PBS 중에서 2회세척한다 (10 분, 400×g, 4℃).

자기 세포 분리 시스템을 사용하여 호산구 및 중성구를 분리한다. 이 시스템은 표면 마커에 따라서 현탁액 중의 세포를 분리할 수 있고, 영구 자석을 포함하고, 이 안에 자화가능한 강철 매트릭스를 포함하는 칼럼을 둔다. 사용 전, 칼럼을 PBS/FCS로 1 시간 동안 평형을 유지하게 하고, 20 ㎖ 시린지를 통하여 역행 기초 상에서 얼음 냉각 PBS/FCS로 플러시한다. 21G 피하 바늘을 칼럼 바닥에 부착시키고, 1-2 ㎖의 얼음 냉각 완충액이 바늘을 통하여 유출가능하게 한다.

과립구의 원심분리 후, 상층액을 아스퍼레이션하고, 세포를 100 ㎕ 자기 입자 (항-CD16 모노클로날 항체, 초상자성 입자에 컨쥬게이션)와 가볍게 재현탁한다. 호산구/중성구/항-CD16 자기 입자 혼합물을 얼음 상에서 40 분 동안 인큐베이션하고, 이어서 얼음 냉각 PBS/FCS로 5 ㎖로 희석한다. 세포 현탁액을 서서히 칼럼 상부에 도입하고, 꼭지를 열어 세포가 서서히 강철 매트릭스로 이동가능하게 한다. PBS/FCS (35 ㎖)을 강철 매트릭스에 이미 트래핑된 자기성 라벨링된 중성구를 어지럽히지 않도록 칼럼의 상부에 조심스럽게 첨가하여칼럼을 세척한다. 라벨링되지 않은 호산구를 50 ㎖ 원심분리 튜브에서 수집하고, 세척한다 (10 분, 400×g, 4℃). 얻은 펠렛을 세포 숫자 및 순도를 사용 전에 평가할 수 있도록 5 ㎖ 행크스(Hank's) 밸런스 염 용액 (HBSS)에 재현탁한다. 분리 칼럼을 자석으로부터 제거하고, 중성구 분획을 용리한다. 이어서, 칼럼을 PBS (500 ㎖) 및 에탄올 (순수)로 세척하고, 4℃에서 보관한다.

총 세포를 마이크로 세포 계수기로 계수한다. 1적의 용원성 용액을 샘플에 첨가하고, 30 초 후 재계수하여 적혈구 오염을 평가한다. 사이토스핀(Cytospin) 얼룩을 센돈 사이토스핀 2 사이토스피너(Shandon Cytospin 2 cytospinner)상에서 제조한다 (100 ㎕ 샘플, 3 분, 500 rpm). 이들 제제를 염색하고, 차동 세포 계수를 500 개 이상의 세포를 검사하는 광학 전자현미경에 의해 측정한다. 세포 생육성을 트림판 블루의 제거에 의해 평가한다.

호산구를 HBSS 중에 희석하고, $1-10\times10^{3}$세포/웰로 96 웰 마이크로타이터 플레이트 (MTP)로 피펫팅한다. 각 웰은 100 ㎕ 호산구 현탁액, 50 ㎕ HBSS, 10 ㎕ 루시게닌, 20 ㎕ 활성화 자극물, 및 20 ㎕ 시험 화합물을 포함하는 200 ㎕ 샘플을 함유한다.

샘플을 시험 화합물 또는 비히클과 디메틸술폭사이드에 용해한 활성화 자극물 fMLP (10 μM)의 첨가 전 10 분 동안 인큐베이션하고, 그 후 사용되는 가장 높은 농도의 용매 농도가 1% (100 μM 시험 화합물)이도록 완충액에 희석한다. MTPs를 아지테이션하여 세포 및 배지의 혼합을 촉진하고, MTP를 발광계(luminometer)에 놓는다. 각 웰의 총 화학발광 및 시간적 프로파일을 20 분 간에 걸쳐 동시에 측정하고, 결과를 임의 단위, 또는 시험 화합물의 부재하에서의 fMLP-유도 화학발광의 백분율로 표현한다. 결과를 힐(Hill) 방정식에 대입하고, IC_{50} 값을 자동적으로 계산한다.

화학식 (1.0.0)의 화합물은 상기 시험에서 0.0001 μM 내지 0.5 μM의 범위의 농도에서 활성이고, 바람직한 실시태양은 0.5 nM 내지 20 nM의 범위의 농도에서 활성이다.

상기로부터, 화학식 (1.0.0)의 화합물이 염증 또는 폐쇄성 기도 질환 또는 기도 폐쇄를 포함하는 다른 병의 치료에 유용함을 알 수 있다. 특히, 이들은 기관지 천식의 치료에 유용하다.

항-염증 활성을 고려하여, 이들의 기도 과반응성에 대한 영향 및 PDE 동종효소 억제에 관련된 프로파일, 특히 선택적 PDE4 억제제로서, 화학식 (1.0.0)의 화합물은 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환의 치료, 특히 예방적 처리에 유용하다. 따라서, 연장된 기간에 걸쳐 지속적이고 정기적 투여에 의해, 화학식 (1.0.0)의 화합물은 기관지수축 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환에 의해 일어나는 다른 증상 발생에 대하여 진보적 보호를 제공하는데 유용하다. 화학식 (1.0.0)의 화합물은 또한 이러한 질환의 기초 상태의 조절, 개선 또는 역전에 유용하다.

화학식 (1.0.0)의 화합물의 기관지확장 활성과 관련하여 이들은 예를 들면, 만성 또는 급성 기관지수축의 치료에서 기관지확장제로서, 및 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환의 증상적 치료에 유용하다.

폐쇄성 또는 염증성 기도 질환과 관련하여 본 명세서 및 특허청구범위를 통해 사용되는 " 치료" 및 " 치료하는" 이라는 용어는 따라서 치료의 예방적 및 증상적 양식 모두를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

상기 설명에 대하여, 본 발명은 또한 대상 포유동물에게 유효량의 화학식 (1.0.0)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 기도 과반응성의 치료 방법, 포유동물의 기관지확장을 이루는 방법, 및 이를 요하는 포유동물 대상에서 특히 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환, 구체적으로 천식의 치료 방법에 관한 것임을 알 수 있다.

본 발명이 적용되는 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환은 천식, 진폐증, 만성 호산구성 폐렴, 만성 폐쇄성 기도 또는 폐질환 (COAD 또는 COPD), 및 성인 호흡곤란 증후군 (ARDS) 뿐만 아니라 다른 약물 요법 (예: 아스피린 또는 β-아고니스트 요법)의 결과인 기도 과반응성의 악화를 포함한다.

화학식 (1.0.0)의 화합물은 병태생리적 장애에 기인한 내인성 천식, 환경에서의 일부 인자에 의해 야기되는 외인성 천식, 및 미지 또는 불명확한 원인의 본태성 천식을 포함하는 여하한 유형, 병인 또는 발병의 천식 치료에 유용하다. 화학식 (1.0.0)의 화합물은 알레르기 (아토피/기관지/IgE-매개) 천식의 치료에 유용하고, 이들은 또한 기관지염성, 기종성, 운동유발성 및 직업성 천식 등의 비아토피 천식, 미생물, 특히 세균, 곰팡이, 원생동물 또는 바이러스 감염에 후유증인 감염성 천식; 및 다른 비알레르기 천식, 예를 들면 초기 천식 (유아의 숨가쁨 증후군)의 치료에 유용하다.

화학식 (1.0.0)의 화합물은 알루미늄증 (보크사이트 노동자의 질환); 탄폐증 (광부들의 천식); 아스베스토증 (스팀 정비공의 천식); 석폐증(chalicosis) (석분폐증); 타조털의 먼지를 흡입하는 것에 의해 유발되는 첩모탈락증(ptilosis); 철 입자를 흡입하는 것에 의해 유발되는 철증(siderosis); 규폐증 (분쇄기공병); 면공장열 (면-먼지 천식), 및 활석 진폐증을 포함하는 여하한 유형, 병인 또는 발병의 진폐증의 치료에 유용하다.

8.2 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD) 8.2 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD)

화학식 (1.0.0)의 화합물은 더 나아가 이와 연관된 만성 기관지염, 폐기종 또는 호흡곤란을 포함하는 COPD 또는 COAD의 치료에 유용하다. COPD는 불가역적 진행성 기도 폐쇄를 특징으로 한다. 만성 기관지염은 큰 연골성 기도 중의 점막하의 점액 분비샘의 증식 및 비대와 연관된다. 배상 세포 증식, 점막 및 점막하 세포 침윤, 부종, 섬유증, 점액전 및 증가된 평활근은 모두 말단 및 호흡기 세기관지에서 발견된다. 소기도는 기도 폐쇄의 주요 부위인 것으로 알려져 있다. 기종은 폐포 벽의 파괴 및 폐 탄성의 상실을 특징으로 한다. 다수의 위험 인자가 COPD의 증가와 연결되어 있는 것으로 확인되었다. 흡연과 COPD 사이의 관련은 확립되어 있다. 다른 위험 인자는 석탄 분진 및 다른 유전적 인자에의 노출을 포함한다. 문헌[Standford et al., " 만성 폐쇄성 폐질환의 유전적 위험 인자," Eur. Respir. .101380-1391, 1997] 참조. COPD의 발생은 증가하고 있으며, 이는 산업 국가의 인구에 상당한 경제적 부담을 나타낸다. COPD는 또한 장애없이 단순한 만성 기관지염으로부터 만성 호흡기 부전의 중증 무능력 상태의 환자까지 임상적으로 넓은 변이 범위를 나타낸다.

COPD는 천식의 경우에서와 같이 기도의 염증을 특징으로 하나, 기관지폐포 세척 분비액 및 환자의 객담에서 발견되는 염증 세포는 호산구보다는 중성구이다. IL-8, LTB_4 및 TNF-α를 포함하는 상승된 수준의 염증 매개체가 또한 COPD 환자에서 발견되고, 이러한 환자의 기관지의 표피 및 하부-표피는 T-림프구 및 대식세포에 의해 침윤되어 있음을 발견하였다. β-아고니스트 및 항콜린성 기관지확장제를 사용하는 것에 의하여 COPD 환자의 징후를 경감시킬 수 있으나, 질병의 진행은 변하지않고 남아있다. COPD는 테오필린을 사용하여 치료되나, 비록 이것이 COPD 환자의 객담에서 중성구 수를 감소시키기는 하지만, 매우 성공적이지는 않다. 스테로이드 또한 COPD에서 만족한 치료제라 할 수 없다.

따라서, COPD 및 이와 연관되고 포함되는 폐쇄된 기도 질환을 치료하기 위한 화학식 (1.0.0)의 화합물의 용도는 당업계에서 상당한 진보를 나타낸다. 본 발명은 요망되는 치료적 목적이 화학식 (1.0.0)의 화합물을 이용하는 것에 의해 얻어지는 방식에 임의의 특정한 작용 양식 또는 임의의 가설로 제한하는 것이 아니다. 그러나, 당업계에서는 PDE4가 중성구 및 대식세포에서 주된 PDE라고 인식된다 [Cheng et al., " 신규 계열의 카테콜 벤즈이미다졸의 합성 및 시험관내 프로파일. [3H]로리프람 결합 부위에 대한 몹시 약화된 친화도를 갖는 강하고 선택적인 포스포디에스테라제 유형 IV 억제제의 발견," Bioorg. Med. Chem. Lett51969-1972, 1995; Wright et al., " 인간 중성구 기능의 차별적 억제: 시클릭 AMP-특이적, 시클릭 GMP-비민감성 포스포디에스테라제의 역활," Biochem. Pharmacol.40699-707, 1990; Schudt et al., " 인간 중성구 기능 및 cAMP 및 Cai의 수준에 대한 선택적 포스포디에스테라제 억제제의 영향," Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.344682-690, 1991; 및 Tenor et al., " 인간 폐포 대식세포에서의 시클릭 뉴클레오티드 포스포디에스테라제 동종효소 활성," Clin. Exp. Allergy25625-633, 1995].

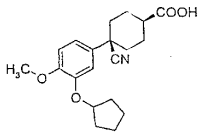
본 발명을 잘 이해하기 위하여, 본원에서는 화학식 (1.0.0)의 화합물이 중성구 중의 PDE4를 억제하고, 그 결과 감소된 화학주성, 활성화, 부착성 및 탈과립을 일으킨다는 것에 대해 다음 문헌들을 참고한다[Schudt el al., Ibid.; Nelson et al., " 다형핵 백혈구 호흡기 방출에 대한 선택적 포스포디에스테라제 억제제의 효과," J. Allergy Clin. Immunol.86801-808, 1990; 및 Bloeman et al., " 자극된 중성구에서의 증가된 cAMP 수준은 인간 기관지 상피 세포에 대한 이들의 부착을 억제한다," Am. J. Physiol.272L580-587, 1997].

화학식 (1.0.0)의 화합물은 또한 말초 혈액 중성구 중의 PDE4에 의해 매개되는 슈퍼옥사이드 음이온 생성을 감소시키고, PDE4에 의해 매개되는 류코트리엔 합성을 조절한다고 추정된다 [Schudt et al., Ibid.: Bloeman et al., Ibid.: Al Essa et al., " 시클릭 AMP 및 시클릭 AMP-상승제에 대한 슈퍼옥사이드 생성 반응에서 순환 및 삼출 다형핵 백혈구의 이질성," Biochem. Pharmacol.49315-322, 1995; Ottonello et al., " 시클릭 AMP-상승제는 부착된 중성구에서 과립구-대식세포 집락 상승 인자 (GM-CSF)에 의해 유도되는 산화적 방출을 하향 조절한다," Clin. Exp. Immunol. 101-502-506, 1995; 및 Ottonello et al., " 피브로넥틴에 부착된 중성구에서 종양 괴사 인자 알파-유도된 산화적 방출: 시클릭 AMP-상승제의 효과," Br. J. Haematol. 91 566-570, 1995].

나아가, 화학식 (1.0.0)의 화합물은 CD11b/CD18 발현을 억제하는 것으로 추정된다 [Berends et al., " 제IV형 선택적 PDE 억제제인 로리프람에 의한 인간 중성구 및 호산구에서의 CD11b의 PAF-유도 발현 및 L-셀렉틴의 박리의 억제," Eur. Respir. J. 10 1000-1007, 1997; 및 Derian et al., " cAMP 조절제에 의한 혈관 내피세포에 대한 주화성 펩티드-유도된 중성구 유착의 억제," J. Immunol.154308-317, 1995].

더 나아가 화학식 (1.0.0)의 화합물은 폐포 대식세포 PDE4를 억제하고, 이에 의해 주화성 인자 및 TNF-α의 방출을 감소시키며, 화학식 (1.0.0)의 화합물은 항-염증성 사이토카인 IL-10의 합성을 증가시키고, 단핵구로부터의 방출을 촉진하며, 이는 활액 단핵 세포에 의한 TNF-α, IL-1β 및 GM-CSF의 생성을 감소시킬 수 있는 것이며, 이에 의해 화학식 (1.0.0)의 PDE4 억제제의 전반적 항-염증 프로파일을 증가시키는 것으로 추정된다 [Schudt et al., "항-천식 약물에 대한 표적으로의 PDE 동종효소," Eur. Respir. J.81179-1183, 1995; 및 Kambayashi et al., "IL-10의 조절 및 내독소-자극 대식세포에 의한 TNF-알파 및 IL-6 방출의 후속적 억제에 시클릭 뉴클레오티드 포스포디에스테라제 유형 IV가 관여한다," J. Immunol.1554909-4916, 1995].

인간 환자의 COPD의 치료에 대한 PDE4 억제제의 응용은 임상 시험에서 증명되었다. 화학식 (0.1.9)의 SB-207,499 로 15 mg의 용량으로 일일 2회 6주 동안 치료한 결과 FEV_1 및 강제폐활량 (FVC)가 증가되었다 [Brown, M.W. "SB-207,499," Anti-inflamm. Immunomodulatory invest. Drug139-47, 1999]. SB-207,499의 임상적 효능은 또한 개선된 FEV_1의 증거를 제공하는 4주의 시험, 및 역시 개선된 FEV_1의 증거를 제공하는 일일 2회 15 mg를 투여받은 COPD 환자에 대한 6주의 시험에서 증명되었다 [Brown, Ibid.] SB-207,499는 이미 상기 기술한 바와 같으며, 화학식 (0.1.9)로 나타난다.



SB-207,499 (0.1.9)

8.3 기관지염 및 기관지확장증8.3 기관지염 및 기관지확장증

화학식 (1.0.0)의 화합물이 갖는 상기 기술한 구체적인 다양한 억제 활성에 따라서, 이들은 예를 들면 짧으나 중증의 경과를 가지고, 추위에의 노출, 자극 물질의 흡입에 의해 유발되는 급성 기관지염, 또는 급성 감염; 비디프테리아 크루프의 형태인 급성 후두기관 기관지염; 기관지에 핵의 존재에 의해 유발되는 아라키드성 기관지염; 과다한 점액농성 방출물을 갖는 급성 기관지염 형태인 카타르성 기관지염; 모자라거나 많게 가래를 뱉는 것, 및 폐 조직의 이차 변화에 의한 기침 발작을 특징으로 하는, 급성 기관지염 또는 만성 일반적 질환의 발명으로 인한 정지 단계 후의 재발 경향이 증가 또는 감소된 기관지염의 장기 지속형인 급성 기관지염; 격렬한 기침 및 호흡곤란의 격발을 특징으로 하는 크루프성 기관지염; 질긴 객담의 부족한 방출을 특징으로 하는 건성 기관지염; 천식 환자에거 호흡기 관 감염 후의 기관지경련의 증상의 발전을 특징으로 하는 증후군인 감염성 천식성 기관지염; 습성 기침과 연관된 기관지염인 습성 기관지염; 스타필로코커스 또는 스트렙토코커스에 의해 유발되는 스타필로코커스 또는 스트렙토코커스 기관지염; 및 기장 씨앗과 같은 약간 희 황색의 과립과 같이 흡막하에서 때로 눈에 보이는 폐로 내로 염증이 확장된 수포성 기관지염을 포함하는, 여하한 유형, 병인 또는 발병의 기관지염의 치료에 유용하다.

기관지확장증(bronchiectasis)은 점액농성 물질의 객출과 함께 악취가 나는 호흡 및 발작적 기침을 특징으로 하는 기관지의 만성 확장이다. 이는 관에 균일하게 영향을 줄 수 있고, 이러한 경우 원통형 기관지확장증으로 지칭되거나, 또는 불규칙적 포켓에서 일어날 수 있고, 이러한 경우 주머니모양 기관지확장증으로 불린다. 확장된 기관지 관은 말단 구상의 팽대부를 갖고, 방추상 기관지확장증이라는 용어가 사용된다. 확장 상태가 세기관지로 확대되는 경우, 모세관 기관지확장증으로 지칭한다. 기관지의 확장이 구형이라면, 이러한 상태는 낭포성 기관지확장증으로 지칭된다. 건성 기관지확장증은 관여하는 감염이 일시적인 때 일어나고, 이는 객혈, 혈액 또는 혈액으로 오염된 객담의 객출을 수반할 수 있다. 건성 기관지확장증의 정지기 동안, 발생되는 기침은 비생산성인 것이다. 여포성 기관지확장증은 병에 걸린 구역의 림프구양 조직이 상당히 팽윤디고, 기관지 관강으로의 투영에 의해 기관지를 심하게 일그러뜨리고 부분적으로 폐쇄할 수 있다. 따라서, 화학식 (1.0.0)의 화합물은 PDE4 이소자임의 억제의 직접적 결과로서 다양한 상기 언급한 유형의 기관지

확장증의 유익한 치료에 유용하다.

기관지 천식, 만성 기관지염 및 본원에 기술된 관련 질환 및 질병을 치료하기 위한 기관지확장제 또는 기관지진경제로서 화학식 (1.0.0)의 화합물의 유용성은 하기 단락에 기술된 것을 포함하는 당업계에 공지된 여러가지 상이한 생체내 동물 모델의 사용을 통하여 증명가능하다.

시험관내 기관지진경 활성- 화학식 (1.0.0)의 화합물의 기니아-피그 기관 평활근의 이완을 유발하는 능력은 하기 시험 방법에서 증명된다. 기니아-피그 (350-500 g)는 나트륨 펜토탈 (100 mg/kg i.p.)로 사망시킨다. 기관을 절개하고, 2-3 cm 길이의 구획을 절제한다. 기관을 교대하는 카트리지 판에서 횡방향 판에서 가로로 절개하여 3-5 mm 깊이의 조직 고리를 얻는다. 근접 및 원격 고리를 버린다. 개별 고리를 하나는 기관 바스의 바닥에 고정하고, 다른 것은 이소메트릭 변환기에 부착한 스테인레스 강철 지지체에 수직으로 놓는다. 고리를 37℃에서 크렙스(Krebs) 용액 (조성 μM: $NaHCO_3$ 25; NaCl 113; KCl 4.7; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 1.2; KH_2PO_4 1.2; $CaCl_2$ 2.5; 글루코스 11.7)에 담그고, O_2/CO_2 (95:5, v/v)로 가스공급한다. 이러한 방법으로 제조되고 1 g의 선행-하중의 고리는 평형 (45-60 분) 후 자발적 긴장을 일으키고, 진경제 약물의 첨가에 따라 항상 이완된다. 진경 활성을 확인하기 위하여, 화학식 (1.0.0)의 시험 화합물은 생리적 식염수에 용해하고, 5 분 간격으로 기관 바스에 증량적으로 첨가하여 누적적 농도-효과 곡선을 얻는다.

상기 시험 모델에서, 화학식 (1.0.0)의 화합물은 0.001 내지 1.0 μM의 범위의 농도에서 기니아-피그 기관 고리 제제의 농도-연관 이완을 일으킨다.

PAF-처리한 동물의 기도 과반응성억 억제 - 기니아-피그를 마취하고, 상기 " 봄베신-유도 기관지수축의 억제" 하에서 기술한 바와 같이 폐 기능의 기록을 위해 제조한다. 저용량의 히스타민 (1.0-1.8 μg/kg의 정맥 주사는 경련유발제 (spasmogen)에 대한 기도 민감성을 안정시킨다. 1 시간에 걸친 PAF (혈소판 활성화 인자)의 주입 (총 용량 = 600 ng/kg) 종결 20 분 후, 저용량의 봄베신의 주사는 기도 과반응성의 발달을 보여주고, 이는 PAF 노출 전과 후의 최대 반응 크기 간의 차이의 쌍으로 표현된다. PAF 노출 도중 주입에 의한 0.001 내지 0.1 mg/kg의 범위의 용량으로 화학식 (1.0.0)의 화합물의 투여는 PAF를 억제한다.

8.4 알레르기 및 기타 유형의 비염; 부비동염 8.4 알레르기 및 기타 유형의 비염; 부비동염

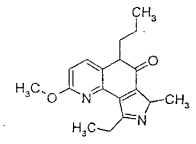
알레르기 비염은 코막힘, 가려움, 물가은 비루, 재채기 및 일시적 후각상실을 특징으로 한다. 알레르기 비염은 계절성 및 통년성의 2가지 질환 카테고리로 나뉘어지고, 전자는 꽃가루 또는 실외 곰팡이 포자에 의한 것인 반면, 후자는 집먼지 진드기, 동물 비듬 및 곰팡이 포자와 같은 통상의 알레르기원(allergen)으로 인한 것이다. 알레르기 비염은 일반적으로 초기 상 반응 및 후기 상 반응을 나타낸다. 초기 상 반응은 비만 세포 탈과립과 연관되는 반면, 후기 상 반응은 호산구, 호염구, 단핵구 및 T-림프구의 침윤을 특징으로 한다. 다양한 염증성 매개체가 또한 이들 세포에 의해 방출되고, 이들 모두는 후기 상 반응에 나타나는 염증에 기여할 수 있다.

계절성 알레르기 비염의 특히 우세한 형태는 유루 및 가려움, 비 점막의 팽윤, 비 카타르, 돌연한 재채기, 및 종종 천식성 증상과 함께 급성 결막염에 의해 특징지워지는 고초열이다. 화학식 (1.0.0)의 화합물은 고초열의 유익한 처리에 특히 유용하다.

화학식 (1.0.0)의 화합물이 치료제로 사용될 수 있는 다른 유형의 비염은 비 점막의 급성 충혈을 포함하고, 건조해지고 이 후 막으로부터의 점액 분비가 증가되는 것을 특징으로 하고, 코를 통한 호흡 장애, 및 일부 동통을 수반하는 머리가 차가운 급성 카타르성 비염; 점막 및 선(gland)이 쇠약해지는 것을 특징으로하는 만성 형태인 아토피성 비염; 고름이 형성되는 만성 비염인 화농성 비염; 및 혈관 긴장 및 알레르기성 비염과 동일한 증상으로 투과도의 일시적 변화가 한기,

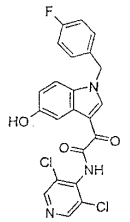
피로, 화 및 불안과 같은 자극에 의해 초래되는 비알레르기성 비염인 혈관운동성 비염을 포함한다.

알레르기 비염과 천식 사이에는 인정되는 연결점이 있다. 알레르기 비염은 종종 천식을 수반하고, 알레르기 비염을 치료하는 것은 천식을 개선함이 증명되었다. 역학 데이타가 또한 중증 비염 및 더욱 중중의 천식 사이의 연결점을 나타내기 위해 사용된다. 예를 들면, 화합물 D-22888은 알레르기 비염의 치료에 대한 전임상 개발하에서 강력한 항-알레르기 효과를 나타내었고, 항원-유발된 돼지에서 비루를 억제함이 나타났다. 문헌[Marx et 30 al " D-22888-알레르기 비염 및 기타 알레르기 질병의 치료를 위한 신규 PDE4 억제제," J. Allergy Clin. Immunol.99S444, 1997] 참조. 다른 실험 화합물 AWD-12,281은 알레르기 비염의 쥐 모델에서 활성인 것으로 나타났다. 문헌[Poppe et al " 갈색 노르웨이 쥐에서 알레르기 비염 및 기도 염증의 모델에서 신규 선택적 PDE-4 억제제인 AWD 12-281, 로테프레드놀 및 베클로메타손의 효과," Am. J. Respir. Crit. Care Med. A95, 1999] 참조. 화합물 D-22888 및 AWD-12,281은 이미 상기에 기술하였고, 각각 하기 화학식 (0.0.28) 및 (0.0.34)로 나타낸다.



D-22888

(0.0.28)



로테프레드놀 (AWD-12,281)

(0.0.34)

부비동염은 해부학적 근접성 뿐만 아니라 일부 경우 병인 및 발병의 공유라는 점에서 비염과 관련된다. 부비동염은 부비동의 염증이고, 이 병은 화농성 또는 비화농성이고, 급성 또는 만성일 수 있다. 염증이 위치하는 부비동에 따라서, 병은 사골동염, 전두동염, 상악동염 또는 접협동염으로 알려져있다. 사골동은 사골에 위치하는 부비동의 한 유형이다. 전두동은 전두골에 위치하는 짝지은 부비동의 하나이다. 상악동은 상악체에 위치하는 짝지은 부비동의 하나이다. 따라서, 화학식 (1.0.0)의 화합물은 급성 또는 만성 부비동염, 구체적으로 만성 부비동염의 유익한 처리에 유용하다.

8.5 류마티스성 관절염, 골과절염, 동통, 열 및 통풍 8.5 류마티스성 관절염, 골과절염, 동통, 열 및 통풍

관절염은 관절의 염증으로 정의되고, 류마티스성 관절염은 활막 및 관절 구조의 염증, 및 근 위축 및 골의 희박화로 특징지워지는 일차적으로 관절, 통상적으로 다관절의 만성 전신성 질환이다. 류마티스성 관절염의 후기 상은 강직관절 및 변형으로 특징지워진다. 류마티스성 관절염은 인구의 1% 이상에 영향을 주는 미지의 병인의 장애적 자가면역질환이다.

본원에서 사용되는 용어 " 류마티스성 관절염" 은 또한 화학식 (1.0.0)의 화합물로 치료될 수 있는 당업계에 공지된 적용가능한 경우 관련 및 연관 관절염 유형을 범위 내에 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 용어 " 류마티스성 관절염" 은 동통, 열, 홍조, 및 염증, 감염 또는 외상으로 인한 팽윤을 특징으로 하는 관절염인 급성 관절염; 통풍과 연관된 급성 관절염은 급성 통풍성 관절염; 류마티스성 관절염과 같은 만성 질병에서 관절의 염증인 만성 염증성 관절염; 골관절염인 퇴행성 관절염; 세균, 리케차, 마이코플라스마, 바이러스, 곰팡이 또는 기생충에 의해 유발되는 관절염인 감염성 관절염; 라임 20 질환과 연관된 큰 관절의 관절염인 라임 관절염; 류마티스성 관절염에서 나타나는 활막의 증식을 수반하는 관절의 염증인 염증성 관절염; 염증성 관절염과 연관되어 건선이 발생하는 증후군인 건선성 관절염 및 추간원판 등의 염증인 척추 관절염을 포함한다.

진행성 관절 파괴의 원인인 류마티스성 관절염의 3가지 주요 병리학적 특성은 염증, 비정상적 세포 및 호르몬 반응, 및 활액 증식이다. 류마티스성 관절염의 구체적 세포 병태는 T-세포 및 단핵구의 존재를 포함한다. 주로 기억 T-세포인 T-세포는 류마티스성 관절염 환자의 활액 조직으로부터 회수한 세포의 50% 이하를 구성하고, 동일 조직에서 발견되는 단핵구의 30-50%가 항원 제시 세포이고, 이는 이 질환의 자가면역적 특성을 나타내는 것이다. 전염증성 사이토카인, 예를 들면 IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13 및 TNF-α는 관절 조직 손상, 염증, 증식, 판누스(pannus) 형성 및 골흡수의 주요 인자이다. 문헌[Firestein, G.S. 및 Zvaifier, W.J. " T-세포가 만성 류마티스성 활막염에서 어떻게 중요한가?" Arth. Rheum.33768-773 (1990)] 참조. 이는 예를 들면, TNF-α에 대한 모노클로날 항체 (M abs)가 RA 임상 시험에서 장래성을 보여준다는 사실에 의해 입증되었다 [Maini et al., " 종양 괴사 인자-알파의 유익한 효과 (류마티스성 관절염 (RA)에서 TNF-α 봉쇄)," Clin. Exp. Immunol. 101 207-212, 1995].

화학식 (1.0.0)의 PDE4 억제제는 호염구, 호산구 및 비만 세포를 포함하는 다양한 염증 세포의 활성을 억제하는 능력으로 인하여 류마티스성 관절염의 치료에 유용하다. 화학식 (1.0.0)의 화합물의 이러한 억제 활성은 이미 상기 기술한 바와 같으며, 반응성 산소 종, 프로스타글란딘 및 염증성 사이토카인 (예: IL-5, IFN-γ 및 TNF-α)의 방출을 통해 넓은 범위의 시험관내 항-염증 작용을 하는 것이다. 문헌[Cohan et al., " 신규 포스포디에스테라제 유형 IV 억제제인 CP-80,633의 시험관내 약리학," J. Pharm. Exp. Ther.2781356-1361, 1996; 및 Barnette et al., " SB207499 (아리플로), 강력하고 선택적인 2세대 포스포디에스테라제 4 억제제: 시험관내 항-염증 작용," J. Pharm. Exp. The r.284420-426, 1998] 참조. 화학식 (1.0.0)의 PDE4 억제제는 집먼지 진드기와 같은 항원을 포함하는 여러가지 상이한 물질을 통하여 매개되는 T-세포 증식을 억제하는 유효성으로 인하여 류마티스성 관절염의 치료에 유용하고, 이는 당업계에서 증명되어 있다 [Bernetta et al., Ibid]. 화학식 (1.0.0)의 화합물이 단핵구로부터 사이토카인 IL-10의 방출을 촉진하는 능력은 나아가 활액 단핵 세포에 의한 TNF-α, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13 및 GM-CSF의 생성을 감소시킬 수 있는 것이고, 나아가 화학식 (1.0.0)의 PDE4 억제제의 전반적 항-염증 프로파일의 논증이다 [Kambayashi et al., Ibid]. 나아가, 화학식 (1.0.0)의 화합물의 자극된 단핵구로부터의 TNF-α 방출을 억제하는 능력은 염증의 동물 모델과 서로 관련될 수 있으며, 여기서 항-염증 효과는 TNF-α 축적의 억제에 상응하는 것으로 나타날 수 있다. 이러한 동물 모델 하나는 PDE4 억제제의 경구 투여에 의해 쥐에서 LPS 유도된 TNF-α 방출의 억제를 포함한다 [Cheng et al., " 포스포디에스테라제 유형 4 (PDE4) 억제제 CP-80,633은 쥐에서 시클릭 AMP 수준을 상승시키고, TNF-α 생산을 감소시킨다: 부신적출술의 효과," J. Pharm. Exp. Ther. 280 621-626, 1997]. 다른 이러한 동물 모델은 로리프람의 경구 투여에 의해 카라게난(carageenan)에 의해 유도되는 쥐 발의 부종의 억제를 포함한다 [Singh et al., " 충혈된 쥐 무릎 중의 종양 괴사 인자 a의 활액 수준: 덱스메타손에 및 기질 금속단백분해효소의 억제제 및 포스포디에스테라제에 의한 조절," Inflamm. Res. 46(Suppl. 2) S153-S154, 1997].

류마티스성 관절염의 동물 모델은 또한 PDE-4 억제제에 의한 TNF-α의 시험관내 조절과 이들의 류마티스성 관절염의 치료에서의 유용선 간의 상관관계를 증명하기 위한 목적으로 사용되어 왔다. 생쥐 아주반트(adjuvant) 관절염 모델과 같은 급성 염증의 동물 모델에서의 로리프람의 활성은 당업계에서 증명되었다 [Sekut et al., " 염증의 급성 및 만성 모델에서 포스포디에스테라제 (PDE) IV 억제제의 항-염증 활성," Olin. Exp. Immunol. 100(1) 126-132, 1995]. 로리프람이 피하 또는 복강내 주사 후 콜라겐 II 유도된 관절염 (CIA) 모델에서 질병의 심각성을 감소시키는 능력이 당업계에서 입증되었다 [Nyman et al.m., " 유형 IV 포스포디에스테라제 억제제 로리프람에 의한 쥐에서 콜라겐 II 유도된 관절염의 개선," Olin. Exp. Immunol. 108 415-419, 1997]. 이 연구에서 로리프람의 용량 계획은 관절염의 발생 이전 5일 동안 2 mg/kg로 일일 2회였고, 이는 관절염의 증상의 발현을 상당히 지연시켰다. 치료 중단 후 시험 동물은 관절염을 일으켰고, 대조군과 동등한 관절염 최고 점수에 도달하였다. 동일 연구에서 로리프람은 또한 관절염이 나타났을 때 3 mg/kg 일일 2회 투여되었다. 치료는 질환의 발전을 극적으로 변화시켜 치료의 중단 후에도 악화를 막았고, 관절염 점수는 비처리 동물에서 관찰되는 수준 이르지 않았다. 연구자들은 또한 국소 림프절에서 TNF-α 및 IFN-γ mRNA의 강한 하향조절을 입증하였으며, 이는 로리프람의 주요 효과가 염증 과정의 효과기에 발휘됨을 암시한다 [Nyman et al., Ibid].

인간 단핵구에 의한 TNF-α 생산의 시험관내 억제- 인간 단핵구에 의한 시험관내 TNF-α 생산에 대한 화학식 (1.0.0)의 화합물의 억제 효과는 EP 411 754 (Badger 등) 및 WO 90/15534 (Hanna)에 기술된 프로토콜에 따라서 측정될 수 있다. 참고 간행물들은 또한 화학식 (1.0.0)의 화합물의 생체내 억제 활성을 측정하는데 사용될 수 있는 2 모델의 내독소 쇼크를 기술하고 잇다. 이 모델에서 사용되는 프로토콜은 상세하고, 시험 화합물은 내독소의 주사에 의해 유도되는 TNF-α의 혈청 수준을 감소시키는 것에 의해 긍정적 결과를 나타낸다.

RP73401과 같은 선택적 PDE4 억제제는 스트렙토코커스 세포 벽 (SCW)-유도된 관절염을 포함하는 것과 같은 동물 모델에서 질환의 상당한 개선, 구체적으로 관절 파괴, 활막염 및 섬유증의 개선을 보인다 [Souness et al., " 류마티스성 관절염의 치료에서 포스포디에스테라제 유형 IV 억제제의 잠재력," Drugs 1 541-553, 1998].

류마티스성 관절염의 치료에 대하여 특히 흥미있는 것은 PDE4 억제제가 질환의 작용 부위에서 긍정적 효과를 가짐을 관찰한 점이다. 예를 들면, RP73401은 콜라겐 II 처리한 생쥐의 발 관절의 판누스/연골 계면에서 TNF-α mRNA 발현을 감소시키는 것으로 나타났다 [Souness et al., Ibid]. RP73401은 또한 35명의 류마티스성 관절염 환자에게 40 0 pg의 화합물을 하루 세번 투여하는 위약-대조 이중 맹검 제2상 연구에서 류마티스성 관절염 환자들에게 임상적으로 연구되었다. 화합물은 C-반응성 단백질 및 IL-6 혈청 수준의 감소와 연관된 임상적 개선에 대하여 긍정적 경향을 유도할 수 있었다. 문헌[Chikanza et al., " 류마티스성 관절염 환자에서 RP73401 포스포디에스테라제 유형 4 억제제의 임상적 효과," Br. J. RheumatoL 36: Abstr. Suppl. I, 186, 1997].

U-937 세포를 사용한 완전 조직에서 증가된 cAMP 축적 검정 - 화학식 (1.0.0)의 화합물의 PDE4 억제 활성을 설명하기 적당한 다른 검정은 다량의 PDE4를 함유하는 것으로 나타난 인간 단핵구 세포주에서 유래한 U-937 세포를 이용하는 것이다. 완전 세포에서 PDE4 활성의 억제를 평가하기 위하여, 반응 튜브 당 약 10^5 세포 밀도로 분화되지 않은 U-937 세포를 1 분 동안 0.01 내지 1000 pM의 시험 화합물, 및 추가 4 분 동안 1 μM의 프로스타글란딘 E2와 함께 인큐베이션한다. 반응을 개시하고 5분 후, 세포를 17.5%의 과염소산의 첨가에 의해 용균하고, 이 후 pH를 1 M 탄산칼륨을 첨가하여 중성으로 한다. 반응 튜브의 cAMP 함량은 RIA 기술을 사용하여 측정한다. 이 검정을 수행하기 위한 상세한 프로토콜은 문헌[Brooker et al., " 시클릭 AMP 및 시클릭 GMP의 방사성면역검정," Adv. Cyclic Nucleotide Res. 10 1-33, 1979]에 기술되어 있다.

통풍은 퓨린 대사의 장애의 군을 지칭하고, 완전히 발전된 통풍은 고요산혈증, 일나트륨 유레이트 일수화물의 겨정에 의해 유발되는 재발성 특징적 급성 염증성 관절염, 관절 파괴 및 중증 장애에 이를 수 있는 사지의 관절 중 및 그 주변에 상기 관절의 결정성 침전, 및 요산 요로결석증의 다양한 조합에 의해 나타난다. 류마티스성 통풍은 류마티스성 관절염의 다른 명칭이다. 결정성 통풍은 나트륨 유레이트의 결정성 또는 백악질 침전이 있는 통풍이다. 페닐부타존 및 콜히친과 같은 일부 치료제가 통풍 및 수반되는 염증 모두를 치료하는데 유용하나, 술핀피라졸 및 벤즈브로마론과 같은 다른 치료제는 단지 요산뇨배설 촉진 성질만을 갖는다.

열 또는 발열은 많은 숫자의 상이한 인자 중 임의의 하나의 결과일 수 있으나, 본 발명과 관련하여 이러한 열은 인두결막열 또는 류마티스성열로 나타나는 것이거나, 또는 염증 도중에 나타나는 것이다. 염증에 수반되는 것은 동통, 구체적으로 류마티트성 관절염 및 통풍에 걸린 환자의 관절 및 결합 조직에서 나타내는 동통이다.

따라서,화학식 (1.0.0)의화합물은 통풍, 및 염증과 연관된 열 및 동통의 치료에 유익한 결과를 제공한다.

8.6 호산구 관련 장애8.6 호산구 관련 장애

화학식 (1.0.0)의 PDE4 억제제의 이의 전반적 항-염증 활성의 일부로서 호산구 활성화를 억제하는 능력은 상기 기술한 바와 같다. 따라서, 화학식 (1.0.0)의 화합물은 호산구 관련 장애의 치료적 처리에 유용하다. 이러한 장애는 혈액 중에 비정상적으로 많은 수의 호산구가 형성 및 축적되는 호산구증가증을 포함한다. 장애의 명칭은 플루오레세인의 브롬 유도체를 포함하는 장미색 착색제 또는 염료인 " 에오신(eosin)" 으로부터 유래한 것이고, 이는 환자의 혈액 중의 " 호산구성 백혈구" 를 용이하게 착색하여, 쉽게 확인된다. 본 발명에 따라서 치료될 수 있는 구체적 호산구성 장애는 폐침윤 호산구증가증이다. 이 장애는 특히 기침, 열, 호흡곤란 및 호산구증가증이 수반되는 폐의 일시적 침윤을 특징으로하는 병인 로플러 증후군(Loffler's syndrome)을 포함한다.

다른 호산구성 장애는 기침, 호흡곤란, 권태감, 열, 야간발한, 체중 감소, 호산구증가증, 및 폐 말단에서 흉부 필름 노출 비분절성, 비이동성 침윤을 특징으로 하는 만성 호산구성 폐렴; 열대에서 발생되는, 동물을 감염시키는 브루기아 말라이(Brugia malayi), 운케레리아 반크로프티(Wuchereria bancrofti) 또는 사상충을 통상 포함하는 숨겨진 필라리아병의 아급성 또는 만성 형태이고, 삽화성 야간 재채기 및 기침, 갑작스러운 호산구 증가 및 확산된 폐의 망상결정형 침윤을 특징으로 하는 열대성 폐 호산구증가증; 비 부비동 및 폐, 뿐만 아니라 피부, 귀, 눈 및 때로 뼈 및 수막의 염증성 육아종성 괴사를 특징으로 하는 질병 상태를 일으키고, 기관지 또는 폐 공동의 아스페르길루스(Aspergillus)의 콜리니형성에 의해 형성되는 가장 흔한 형태의 곰팡이 볼인 아스페르길루스증을 일으키는 아스페르길루스 곰팡이에 의항 기관지 및 폐의 감염인 기관지폐성 아스페르길루스증을 포함한다.

용어 " 육아종성" 은 육아종을 포함하는 것을 의미하고, 용어 " 육아종" 은 임의의 작은 단핵 염증성 세포의 작은 결정성 한계적 응집 또는 괴사 주위에 통상적으로 보이는 섬유증과 함께 림프구의 가장자리에 의해 통상적으로 둘러싸진 변형된 대식세포를 닮은 상피 세포의 이러한 군집을 지칭한다. 일부 육아종은 호산구를 포함한다. 육아종 형성은 다양한 감염 및 비감염제에 의해 개시되는 만성 염증성 반응을 나타낸다. 여러가지 이러한 육아종성 상태는 화학식 (1.0.0)의 화합물을 사용하여 치료가능하고, 예를 들면 알레르기 육아종성 맥관염 [또한 처크-스트라우스 증후군으로 불리며, 일반적으로 호산구증가증, 육아종성 반응 및 통상적으로 중증 천식으로 나타나는 현저한 폐 관계가 있는 전신적 괴사성 혈관염의 형태임]이다. 관련된 장애는 다발성 염증성 파괴적 동맥 괴사를 특징으로 하고, 침범된 기관계, 특히 폐의 경색 및 상흔으로부터 일어나는 증상 및 징후가 있는 소동맥 및 중간 동맥에 관여하는 전신적 괴사적 혈관염의 형태인 결절성 다발성 동맥염 (PAN)이다. 본 발명에 따라 치료될 수 있는 다른 호산구 관련 장애는 모든 화학식 (1.0.0)의 화합물과 연관되지 않은 치료제에 대한 반응에 의해 유도 또는 야기되는 기도에 영향을 주는 것이다.

8.7 아토피성 피부염, 두드러기, 결막염 및 포도막염8.7 아토피성 피부염, 두드러기, 결막염 및 포도막염

아토피성 피부염은 종종 알레르기 비염, 고초열 및 천식을 수반하고, 주로 가도한 가려움을 특징으로 하는, 소양증에 대한 저하된 경피 역치에 대한 유전적 소질이 있는 개인에서 나타나는 만성 염증성 피부 장애이다. 아토피성 피부염은 또한 알레르기 피부염, 및 알레르기 또는 아토피성 습진으로 불린다.

아토피성 피부염 (AD)는 소아의 가장 흔힌 만성 염증성 피부 질환이고, 이는 유아기 인구의 10% 내지 15%에 영향을 준다. 아토피성 피부염은 흔히 천식 및 알레르기를 수반하고, 따라서 이들이 주로 천식 및(또는) 알레르기 비염이 있는 개인에게서 발생하므로 이른바 " 아토피 삼징후" 의 한 요소로 알려지게 되었다. 문헌[Leung Dym. Atopic Dermatitis: From Pathogenesis To Treatment, T.G. Landes Co., Austin, Texas, 1-226,1996] 참조. 따라서, 아토피성 피부염과 관련된 면역 기능장애는 PDE4 억제제인 치료제로 치료가능하다. 예를 들면, 로리프람 (Ro-201724) 및 덴부필린은 정상 환자 뿐만 아니라 아토피 피부염이 있는 대상으로부터 인간 말초 혈액 단핵 세포 (HPBM)의 증식의 농도-관련 억제를 일으키는 것으로 보고되었다. 각각 문헌[Torphy et al., Drugs and the Lung, Eds. Page and Metzger, Raven Press, New York 1994; 및 O'Brien, Mol. Medicine Today, 369, 1997] 참조. 이들 연구는 또한 아토피상 피부염 환자로부터 HPBM의 증식성 반응이 정상 대상으로부터의 HPBM에서 관찰되는 증식 보다 PDE4 억제제에 더 민감하다는 것을 확인하였다.

Th2형 사이토카인을 분비하는 T-세포를 발현하는 경피 림프구 연관 항원은 국소 IgE 반응의 유도 및 이 질환에서 호산구의 모집에 중심적 역할을 한다. 아토피성 피부염에서 보이는 만성 염증은 Th2 세포 확장으로 이끌 수 있는 반복적 또는 지속적 알레르기원 노출과 같은 여러가지 독립적 인자의 결과인 것으로 여겨진다. 알레르기원 특이적 T-세포가 아토피성 피부염 환자의 혈액에서 IL-4, IL-5 및 IL-3 수준을 증가시키는 증가된 경향이 있음이 밝혀졌다. 문헌[Leung Dym et al., " 알레르기 및 면역학적 피부 장애," JAMA 278(22) 1914-1923, 1997] 참조. 이는 IL-4 및 IL-3이 혈관 유착 분자-1 (VCAM-1)의 발현 및 단핵구 세포 및 호산구의 조직 염증 부위로의 이동에 관여하는 유착 분

자를 유도하므로 중요한 의미를 갖는다. 나아가, IL-5는 아토피성 질환의 공통적 성질인 호산구 활성화의 주요 매개체이다.

림프구 및 호염구 중의 cAMP의 농도 증가는 오래전부터 이들 세포로부터의 매개체 방출 감소와 연관되어 있다고 알려져 있었고, 더욱 근래에는 H2 수용체에 대한 히스타민 작용이 cAMP 수준을 증가시키고, 쥐 Th2 세포에서 IL-4 생산을 억제함이 보고되었다. 따라서, 아토피성 피부염, 손상된 β-아드레날린성 반응 또는 류코사이트 염증성 반응의 증가된 PDE 활성과 같은 아토피성 질환이 존재한다고 요약된다. 감소된 cAMP 반응은 유전적 기초 또는 획득된 조건인 증가된 PDE4 활성으로부터 기인할 수 있다.

아토피 환자로부터 얻은 상이한 세포 유형을 건강한 자원자의 것과 비교하는 연구가 수행되었고, 그 결과는 아토피 세포에서의 증가된 cAMP-PDE 활성은 아토피성 피부병에서의 비정상적 염증 및 면역 세포 기능과 서로관련된 것으로 나타났다. 나아가, 아토피 백혈구로부터의 PDE4 효소는 정상 백혈구로부터의 PDE4 효소 보다 PDE4 억제제에 더욱 민감하고, 14 배 까지의 차이가 확인되었다. 문헌 [Chan and Hanifin, " 아토피 및 정상 백혈구 중의 cAMP 포스포디에스테라제 동종형태의 차별적 억제 효과," J. Lab. Clin. Med.,121(1) 44-51, 1993]. 증가된 민감성은 또한 PDE4 억제제를 이용한 치료에 대한 아토피 공여체로부터 얻은 말초 혈액 단핵 세포의 증식의 억제에서 볼 수 있다. 예를 들면, 로리프람은 각각 IC_{50} =2600 nM과 비교하여 IC_{50} =280 nM로서, PHA 자극된 정상 PBMC 증식의 억제보다 PHA 자극된 아토피성 피부염 PBMC 증식을 억제하는 것이 더욱 효과적임이 발견되었다.

나아가, 구조적으로 다양한 범위의 선택적 PDE4 억제제가 PAF, 아라키돈산 자이모산 할성화된 혈장 및 경피 아나필락시스 단백질과 같은 범위의 물질을 통하여 매개되는 기니아 피그에서의 피부 호산구증가증을 감소시키는데 효과적임이 나타났다. 문헌[Beasley et al., " 신규 계열의 포스포디에스테라제 4 억제제의 합성 및 평가. 천식의 가능한 치료법," Bioorg. Med. Chem. Letts.82629-2634, 1998] 참조. 이러한 데이타는 호산구에 의한 피부 질환을 치료하는 PDE 4 억제제의 유용성을 나타낸다. 이러한 치료는 국소 투여 방법에 의하고, 예를 들면 임상 시험에서 20명의 환자에게 8일 간에 걸쳐 쌍방에 구조 아티조람을 적용하는 것은 시험한 모든 염증성 파라미터를 억제하는데 효과적임이 나타났고, 부작용 없이 질적으로 및 양적으로 개선된 것으로 나타났다. 문헌[Hanifin et al., " 유형 4 포스포디에스테라제 억제제는 아토피성 피부염에서 임상적 및 시험관내 항-염증 효과를 갖는다," J. Invest. Dermatol. 107 51-56, 1996; 및 또한 Turner et al., " 포스포디에스테라제 4의 선택적 억제제인 CP-80,633의 생체내 약리학," J. Pharmacol. Exp. Ther.278(3) 1349-1355, 1996] 참조.

따라서, 화학식 (1.0.0)의 PDE4 억제제는 상기 기술한 바와 같이 아토피성 피부염의 유익한 처리에 유용하다. 화학식 (1.0.0)의 화합물이 또한 유용한 결과를 낳는 치료적 응용의 연관 분야는 두드러기의 치료에 있다. 두드러기는 모세혈관의 이완 및 증가된 투과도에 의해 야기되는 국소적 부종을 나타내는 상부 진피를 포함하는 통상적으로 일시적인 혈관반응이고, 부스럼 또는 염증의 발전을 특징으로 한다. 많은 상이한 자극이 두드러기 반응을 유도할 수 있으며, 원인별로 다음과 같이 분류될 수 있다: 면역 매개, 보체 매개 (이는 면역학적 또는 비면역학적 기전을 포함할 수 있음), 두드러기 발생 물질 유도, 물리적 물질 유도, 스트레스 유도 또는 특발성. 상태는 또한 발병의 지속기간에 따라서 급성 또는 만성으로 명시될 수 있다. 맥관부종은 진피 또는 피하 또는 점막하 조직에서 동일한 반응이다.

화학식 (1.0.0)의 화합물로 치료가능한 가장 흔한 유형의 두드러기는 부교감 또는 운동 신경 말단으로부터 방출되는 아세틸콜린이 비만 세포로부터 매개체의 방출을 유도하고, 노력의 상태에 의해 환기되는 비면역학적 과민반응인 것으로 생각되는 홍반 영역에 의해 둘러쌓인 특이한 점상 부스럼의 존재를 특징으로 하는 콜린성 두드러기; 2가지 형태 (열, 관절통증 및 백혈구증가증과 연관된 상염색채 우성 형태에서 병변은 홍반성, 소성 구진 및 반(macules)으로 존재하고, 더욱 흔한 것은 통상적으로 특발성이고 자기 제한적인 획득형임)로 발생되는 차가운 공기, 물 또는 대상에 의해 침전되는 두드러기인 냉 두드러기; 신속히 흡수가능한 두드러기발생제에 노출되어 유발되는 국소적 또는 일반적 일시적 부스럼 및 플레어(flare) 반응인 접촉성 두드러기; 맥관부종성인 거인 두드러기; 및 곤충에 물린 것에 대한 과민반응을 나

타내는 지속적 경피 발진인 구진성 두드러기이다.

따라서, 화학식 (1.0.0)의 화합물은 상기 기술한 바와 가은 여러가지 유형의 두드러기의 유익한 처리에 유용하다. 화학식 (1.0.0)의 화합물이 또한 유익한 결과를 생성하는 치료적 적용의 관련 분야는 여러가지 안과적 사용, 특히 결막염 및 포도막염의 치료이다.

결막은 눈꺼풀 선을 긋는 섬세한 막이고, 공막의 노출된 표면을 덮는다. 결막염은 배출물을 수반하는 결막성 충혈로 일반적으로 이루어지는 결막의 염증이다. 화학식 (1.0.0)의 화합물로 치료가능한 가장 흔한 유형의 결막염은 자외선에 의해 일어나는 광선 결막염; 추위 또는 카타르에 수반되는 급성, 감염성 결막염이고, 선명한 충혈, 부종, 반투명성의 상실, 및 점액성 또는 점액농성 배출물을 특징으로 하는 급성 카타르성 결막염; 급성 카트르성 결막연가 동일한 증상을 가지며, 또한 " 분홍색눈(pinkeye)" 으로 불리는, 하에모필루스 아에기프티우스(Haemophilus aegyptius)에 의해 일어나는 점액농성 유행성 결막염인 급성 전염성 결막염; 고초열의 요소인 알레르기 결막염; 공기에 의한 알레르기원 (예: 꽃가루, 먼지, 포자 및 동물 비듬)에 의해 유발되는 즉시적 유형의 알레르기 결막염인 아토피성 결막염; 단지 미약한 충혈 및 점액 방출이 있는 경증의 만성 결막염인 만성 카타르성 결막염; 세균 또는 바이러스, 특히 고노코커스, 메닌고코커스, 뉴모코커스 및 스트렙토코커스에 의해 일어나는 급성 결막염이고, 중증 결막 염증 및 막대한 고름 방출물을 특징으로 하는 점액농성 결막염; 및 어린이, 특히 소년에게 걸리는 미지의 원인의 계절적 발생의 쌍방성 결막염이고, 평평한 구진 및 두껍고 젤라틴성의 삼출물을 특징으로 하는 춘계 결막염이다. 따라서, 화학식 (1.0.0)의 PDE4 억제제는 상기 기술한 바와 같은 다양한 유형의 결막염의 유익한 처리에 유용하다. 화학식 (1.0.0)의 화합물이 또한 유익한 결과를 생성하는 치료적 적용의 연관 분야는 포도막염이다.

포도막은 헝체. 모양체 및 맥락막을 포함하는 눈의 혈관성 중간 코트 또는 피막이다. 포도막염은 포도막의 전부 또는 일부의 염증이고, 통상적으로 눈의 다른 피막, 즉 공막 및 각막, 및 망막을 포함한다. 화학식 (1.0.0)의 화합물로 치료가능한 가장 통상적 유형의 포도막염은 홍채염, 모양체염 및 홍채모양체염을 포함하는 홍채 및(또는) 모양체의 구조를 포함하는 포도막염인 전방 포도막염; 포도막의 모든 부분, 특히 후반부의 포도막염이고, 유상피 세포 및 림프구에 의해 둘러쌓인 거인 세포의 결정성 집합을 특징으로 하는 육아종성 포도막염; 포도막의 전방부, 즉 홍채 및 모양체의 염증인 비육아종성 포도막염; 피막외 렌즈 수술 또는 피막의 다른 외상 후 수주 또는 수개월 간찰되는 교감신경성 안구증과 유사한 중증 앞 포도막염인 렌즈 유도 포도막염의 하나인 파코항원성(phacoantigenic) 포도막염; 및 맥락막염 및 맥락망막염을 포함하는 눈의 후방 구획을 포함하는 포독염인후방 포도막염이다. 따라서, 화학식 (1.0.0)의 PDE4 억제제는 상기 기술한 바와 같은 여러가지 유형의 포도막염의 유익한 처리에 유용하다.

8.8 건선8.8 건선

건선은 소종양 및 해면상 농포 뿐만 아니라 다양한 크기의 홍반성, 건성, 낙설(scaling) 패치를 특징으로 하는 다인자성 유전 및 변동 경과의 흔한 만성적, 편평 피부병이다. 건선은 인구의 약 2%, 나아가 미국에서 연간 의사와 치료에 대해 상의하는 150만명 이상에 영향을 주는 흔한 피부질환이다. 건선은 통상적으로 재발하고, 일부 경우 매우 쇠약하게 한다. 건선의 병인은 알려지지 않았으나, 유전적 경향을 갖는 자가면역 질환임이 드러났다.

건선은 피부의 영향받은 구역에서 많은 T-세포 침윤을 포함하고, 진피에서 CD4+ 림구프 및 상피에서 CD8+ 림프구를 갖는다. 이들 림프구는 각질세포증식 및 분화를 변경시키는 IL-2, IFN-γ 및 TNF-α를 분비한다. 나아가, 5% 내지 10%의 건선 환자는 건선성 관절염이 발달하고, 이의 증상은 류마티스성 관절염과 매우 유사하다. 상기 이미 논의한 PDE4 억제제가 나타내는 넓은 범위의 항-염증 활성은 이들 억제제가 건선의 치료에 유익하게 사용될 수 있게 한다.

PDE4 억제제인 Ro 20-1724와의 일차 배양에서 상피 기저 세포의 처리는 cAMP 농도의 3배 증가를 일으킴이 증명되었다. 또한, Ro 20-1724로의 건선성 상피 슬라이스 및 각화 건선성 상피 슬라이스의 처리는 대조군에 비하여 cAMP

농도의 매우 큰 상승을 일으킴이 나타났다. 구체적으로, 각화 건선성 상피 중 cAMP 농도에서 1395% 증가가 관찰되었다. PDE4 억제제는 또한 국소 또는 전신적 투여를 통하여 여러가지 매개체의 염증 반응을 억제하는 것으로 나타났다. 예를 들면, 로리프람은 귀 당 0.03 mg의 낮은 국소 용량으로 쥐의 파두씨유로 유도한 귀염증을 억제하는것으로 나타났다. 선택적 PDE4 억제제 Ro 20-1724는 또한 비히클에 대한 효능과 비교하여 2개의 이중 맹검 연구에서 연구되었고, 여기서 이는 부정적 전신적 또는 경피 효과없이 건선성 손상을 개선하는 것으로 나타났다.

8.9 다발성 경화증 및 다른 염증성 자가면역 질환8.9 다발성 경화증 및 다른 염증성 자가면역 질환

경화증은 경결 또는 단단해지는 것이고, 특히 염증 유래, 및 결합 조직의 증가된 형성 유래, 및 간질 물질의 질환에서 일부가 단단해지는 것을 지칭한다. 용어 " 경화증" 은 주로 결합 조직의 침전, 또는 구별가능한 혈관의 단단해짐으로 인한 신경계가 단단해지는 것에 사용한다. 다발성 경화증 (MS)는 중추신경계의 백질을 통하여, 때로는 회색질로 연장되어 다양한 크기의 탈수질의 병소가 있고, 병약해짐, 실조증, 지각이상, 언어 장애 및 시각적 불만을 일으킨다. 다발성 경화증은 여러 회복 및 재귀를 포함하는 연장된 경과를 갖는 미지의 병인의 질환이다.

다발성 경화증은 만성 염증 및 탈수질 외에도 중추신경계 내에 신경교증을 일으키는 자가면역 질환이다. 일차적 진행성 다발성 경화증, 및 재발 회귀성 다발성 경화증을 포함하는 여러가지 질환의 하위유형이 있다. 이들 질환 하위 유형은 질환의 경과, 관여된 염증 유형에 기초하여, 및 자기 공명 영상 (MRI)의 사용을 통하여 서로 구별될 수 있다. 염증을 기초로 하는 과정이 탈수질 및 축삭 손상을 포함하는 것에 의해 후에 대체되는, 기초 질병 기전이 다발성 경화증 도중에 변화되는 것 또한 가능하다. 문헌[Weilbach and Gold, " 다발성 경화증의 질환 변화 치료. 한계에 무엇이 있는가?" CNS Drugs11133-157, 1999] 참조.

다발성 경화증에서 탈수질을 특징으로 하는 경화편이 이 질환의 특질이기는 하지만 염증 병변은 국소적이나, 중추신경계의 백질을 통하여 우세하다. 탈수질의 발전은 희소돌기아교세포(oligodendrocytes)의 괴사에 의해 유발되고, 탈수질은 아스트로사이트(astrocyte), 마이크로글리아(microglia) 및 소혈관 뇌 상피 세포와 같은 국소 세포와 함께 주 조직적합 복합체 (MHC) 제II 군을 발현하는 T-세포 및 대식세포로 주로 구성되는 침윤물을 수반한다. 따라서, 이들 세포는 항원 제시 및 염증 반응에 영향을 주고, TNF-α, TNF-β, IL-1, IL-6 및 IFN-γ를 포함하는 여러가지 전-염증성 사이토카인이 다발성 경화증 환자의 뇌 조직에서 확인되었고, 이들의 존재는 일반적으로 활성 변변과 연관된다. 특히 TNF-α는 이것이 수질 및 희소돌기아교세포의 시험관내 손상을 매개하고, 아스트로사이트가 표면 유착 분자를 발현하는 것을 유도하고, 혈액-뇌 장벽의 붕괴와 연관되므로 관심이 집중되어 있다.

다발성 경화증에서 TNF-α의 역할을 밝히기 위하여 동물 모델을 사용하였고, 예를 들면 실험적 알레르기 뇌척수염 (EAE)에서 항-TNF 항체 또는 수용성 TNF 수용체의 투여는 보호 효과를 제공하는 것으로 나타났다. 문헌[Selmaj et al., " 수용성 종양 괴사 인자에 의한 만성 재발성 실험적 자가면역 뇌척수염의 예방," J. Neuroimmunol.56135-141, 1995] 참조. TNF-α mRNA의 수준와 EAE의 진행 간의 직접적 상관관계 또한 보고되었다. 문헌[Reeno et al., " 실험적 알레르기 뇌척수염에 걸린 쥐의 중추신경계에서 내재성 마이크로글리아 및 침윤 백혈구에 의해 발현되는 TNF-알파: Th1 사이토카인에 의한 조절," J. Immunol.154944-953, 1995] 참조. TNF-α가 다발성 경화증의 매개체라는 것을 증명하는 추가 증거는 질환 진행 도중의 다발성 경화증 한자의 뇌척수액 중의 TNF-α의 증가된 농도이다. 나아가, 중추신경계에서 TNF-α를 과발현하는 형질전환 생쥐는 자발적 탈수질의 징후를 나타내나, 형질전환 TNF-α 녹아웃 (knockout) 생쥐는 보호 효과를 나타낸다. 문헌[Probert et al., " 종양 괴사 인자 알파의 중추신경계 특이적 발현을 나타내는 형질전환 생쥐에서 자발적 염증성 탈수질화 질환," Proc. Natl. Acad. Sci. USA9211294-11298, 1995; 및 Liu et al., " TNF는 자가면역 매개 탈수질에서 강력한 항-염증성 사이토카인이다," Nature Med.478-83, 1998] 참조.

PDE4 억제제는 또한 TNF-α를 억제하므로, 이들은 TNF-α가 상기 논의한 바와 같이 다발성 경화증을 매개하는데 핵심 역할을 하므로 다발성 경화증의 치료에 유익하다. 예를 들면, 실험적 알레르기 뇌척수염의 마모세트(mamoset) 모델에서 로리프람은 임상적 징후가 나타나는 것을 억제하고 MRI 영상진단시 이상을 없애는 것으로 나타났다. SJL 생쥐에서 만성 재발성 실험적 알레르기 뇌척수염에 대한 로리프람의 효과의 다른 연구에서, 로리프람은 이 모델에서 임상적 징후 및 병리적 변화를 개선한다. 문헌[Genain et al., " cAMP-특이적 포스포디에스테라제에 의한 비인간 연장류에서의 자가면역 탈수질의 에방," Proc. Natl. Acad. Sci. USA923601-3605, 1995; 및 Sommer et al., " 만성 자가면역 탈수질 질환에서 포스포디에스테라제 유형 4 억제제의 치료적 능력," J. Neuroimmunol.7954-61, 1997] 참조.

PDE4 활성 및 TNF-α의 생산을 억제하는 것 이외에, 화학식 (1.0.0)의 화합물은 또한 면역억제제로서 활성을 가지고, 특히 염증이 자가면역 질환의 구성 부분이거나, 염증이 자가면역 질환의 병인의 일부이거나, 염증이 자가면역 질환에 다른 방법으로 관여하는, 자가면역 질환을 치료하는데 유용하다. 별법으로, 화학식 (1.0.0)의 화합물은 자가면역 반응이 염증성 질환의 구성 부분이거나, 자가면역 반응이 염증성 질환의 병인의 일부이거나, 자가면역 반응이 염증성 질환에 다른 방법으로 관여하는, 염증성 질환의 치료에 유용한 항-염증제이다. 따라서, 화학식 (1.0.0)의 화합물은 상기 상세히 논의한 바와 같이 다발성 경화증의 치료에 유용하다.

화학식 (1.0.0)의 화합물을 포함하는 치료제로 치료될 수있는 다른 자가면역/염증성 질환은 용혈성 빈혈, 재생불량성 빈혈, 순수 적혈구 빈혈 및 특발성 혈전색전성 자반증, 전신 홍반성 낭창증, 다발성연골연, 피부경화증, 베게너(Wegner's) 육아종, 피부근염, 만성 활성 간염, 중증 근무력증, 스티븐스-존스 증후군, 특발성 스프루우, 궤양성 대장염 및 크론병과 같은 자가면역 염증성 대장 질환, 내분비 안과질환, 그레이브병, 사르코이도증, 폐포염, 만성 과민감성 폐렴, 일차 담즙성 간경변증, 소아 당뇨병 (제1형 당뇨병), 전방 포도막염 및 육아종성 (후방) 포도막염, 건성 각결막염 및 유행성 각결막염, 미만성 간질 폐 섬유증 (간질 폐 섬유증), 특발성 폐 섬유증, 낭성 섬유증, 건선성 관절염, 급성 사구체신염, 특발성 신증후군 및 최소 변화 신병증을 포함하는 신 증후군이 있는 사구체신염 및 신 증후군이 없는 사구체신염, 상기 상세히 논의한 바와 같은 건선 및 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 알레르기 접촉성 피부염 양성 가족성 천포창, 홍반성 천포창, 낙엽상 천포창 및 심상성 천포창을 포함하는 염증성/과다증식성 피부 질환을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

나아가, 화학식 (1.0.0)의 화합물은 기관 이식 (여기서, 상기 기관은 통상적으로 골수, 대장, 심장, 신장, 간, 폐, 췌장, 피부 및 각막을 포함함) 후 동종이형 이식 거부반응의 예방에 대한 면역억제제로서 사용될 수 있다.

8.10 염증성 대장 질환8.10 염증성 대장 질환

궤양성 대장염 (UC)은 대장, 주로 점막 및 점막하의 만성, 재발성 궤양이고, 이는 미지의 원인이고, 임상적으로 비정상적 경련적 동통, 직장 출혈, 및 혈액의 묽은 방출물, 농양 및 빈약한 배설물 입자가 있는 점액으로 나타난다. 대장의 관련 질환은 대장의 상피 아래의 콜라겐성 물질의 침전을 특징으로 하고, 수분성 설사를 일으키는 유액 및 전해질 흡수의 뚜렷한 감소를 수반하는 비정상적 경련성 동통에 의해 나타나는 미지의 원인의 대장염의 한 유형인 콜라겐성 대장염; 가폴립 (즉, 궤양 부위 사이의 점막의 부종성 충혈된 부위)의 형성을 수반하는 궤양성 대장염인 폴립성 대장염; 및 임상적으로 궤양성 대장염을 닮았으나, 궤양이 종종 장기적이거나 깊고, 질환이 종종 부분적이고, 협착 형성이 흔하고, 기공 (특히 회음부에)이 종종 병발하는, 통상적으로 비건락변성 육아종의 형성이 있는 점막 및 점막하 질환 보다는 대장의 전체 깊이의 염증인 전층 대장염을 포함한다.

크론병 (CD)은 위장관의 모든 부분을 포함하나, 통상적으로 대장벽의 흉터 및 비후가 있는 말단 회장을 포함하는 미지의 병인의 만성 육아종성 염증성 질환이고, 종종 장 폐쇄, 및 루(fistula) 및 종기 형성에 이르고, 치료 후 재발율이 높다. 궤양성 대장염, 크론병 및 상기 논의한 관련 질환은 총체적으로 염증성 대장 질환 (IBD)으로 지칭된다. 이들 질환은 면역학적으로 매개되고, 그 발병은 동물 모델 및 발전된 면역학적 기술의 사용을 통하여 확립된, 미지의 원인의 만성, 자발적 재발성 장애이다. 문헌[Bickston and Caminelli, " IBD의 의학 요법에서 최근의 발전," Curr. Opin. Gastroenterol.146-10, 1998; 및 Murthy et al., " 염증성 대장 질환: 치료의 새로운 물결," Exp. Opin. Ther. Patents8(7) 785-818, 1998] 참조. 궤양성 대장염의 발생이 상대적으로 안정적으로 남아있지만, 크론병의 발생은 상당히 증가되었다.

염증성 대장 질환의 현재 치료법은 5-아미노살리실산, 코르티코스테로이드, 및 아자티오프린, 6-메르캅토퓨린 및 메톡트렉세이트와 같은 면역조절제를 포함한다. 이들 물질은 넓은 범위의 부작용을 갖고, 질환 자체를 변경시키는 것이 아니고, 따라서 더욱 효과적인 치료제에 대한 요구는 계속되고 있다. 화학식 (1.0.0)의 화합물은 TNF-α가 염증성 대장 질환에서 면역 세포 활성화, 증식 및 매개체 방출을 일으키는 것이므로 TNF-α의 생성을 억제하는 능력의 결과로서 염증성 대장 질환을 유익하게 치료할 수 있다. 문헌[Radford-Smith and Jewell, " 사이토카인 및 염증성 대장 질환," Baillieres Clin. Gasteroenterol.10151-164, 1996] 참조. 나아가, TNF 모노클로날 항체를 사용한 크론병의 초기 임상 연구는 상당한 전망을 나타내었다.

상기 상세히 이미 설명한 바와 같이, 선택적 PDE4 억제제는 시험관내 및 생체내 모두에서 세포를 광범위한 매개체로 자극한 후 말초혈액 단핵 세포로부터의 TNF-α의 방출의 억제에 대한 상당한 효과를 갖는다. 선택적 PDE4 억제제 아로필린은 쥐의 대장염 모델에서 시험하였을때 유익한 효과를 제공하는 것으로 나타났다. 나아가, 쥐의 덱스트란 술페이트 유도 대장염 모델에서, 로리프람 및 선택적 PDE4 억제제 LAS31025는 프레드니솔론과 비교가능한 유익한 효과를 나타내었다. 시험 화합물 모두는 출혈 및 염증 마커를 개선하는 것으로 나타났다. 문헌[Puig et al., " 쥐의 덱스트란 술페이트 나트륨 유도된 대장염에서 포스포디에테라제 4 억제제의 치료적 효과," Gastroenterology114(4) A1064, 1998] 참조. 다른 연구자들은 선택적 PDE4 억제제의 위장과 보호를 제공하는 능력을 증명하는 추가모델을사용하였다. 예를 들면, 쥐에서 지질다당류 유도한 적혈구 및 개에서 장 저관류는 선택적 PDE4 억제제 로리프람 및 덴부필린으로 약화시킬 수 있음이 나타났다. 문헌[Cardelus et al., " 포스포디에스테라제 억제제에 의한 쥐에서 LPS 유도된 대장 적혈구 분출, 및 개에서 장간 저관류의 억제," Eur. J. Pharmacol.299153-159, 1996; 및 Cardelus et al., " 내독소 유도된 대장 비후에 대한 덴부필린의 보호 효과," Met. Find. Exp. Clin. Pharmacol.17(Suppl. A) 142, 1995] 참조.

8.11 패혈성 쇼크, 신부전, 악액질 및 감염 8.11 패혈성 쇼크, 신부전, 악액질 및 감염

패혈성 쇼크는 저항할 수 없는 감염, 이것이 다른 세균, 바이러스, 곰팡이 및 원생생물에 의해 일어날 수 있을지라도 가장 흔하게는 그람 음성 세균에 의한 감염과 연관된 쇼크이다. 패혈성 쇼크는 혈관계에 대한 내독소 또는 감염성 물질의 기타 생성물의 작용으로부터 일어나고, 다량의 혈액이 모세혈관 및 정맥 중에서 격리되도록 한다. 보체 및 키닌 시스템의 활성화 및 히스타민, 사이토카인, 프로스타글란딘 및 기타 매개체의 방출이 또한 관여된다.

쥐의 내독소 유도된 급성 신 부전의 모델에서 10 μg/kg/분의 후처리로 주어진 선택적 PDE4 억제제인 Ro-201724는 뇨 cAMP 배설을 상당히 증가시키고, 신혈관 저항에서 내독소 유도된 증가를 크게 약화시키며, 신 혈액 흐름 및 사구체여과 속도를 감소시킨다. Ro-201724는 또한 내독소 처리한 쥐의 생존률을 개선하는 것으로 나타났다. 문헌[Carcillo et al., Pharmacol. Exp. Ther.2791197, 1996] 참조. 펜톡시필린 또한 패혈증에 걸린 환자에서 연구되었다. 이 연구에서 패혈증 쇼크 범주에 속하는 24명의 개체를 선택하고, 이 중 12명은 24 시간에 걸쳐 1 mg/kg/시의 펜톡시필린을 받았으나, 다른 12명은 대조군으로 하였다. 24 시간 후, 치료군에서 TNF-α 수준이 상당히 저하되었으나, IL-6 수준은 상당히 증가되었음을 발견하였다.

다른 연구에서, 펜톡시필린을 5 내지 50 mg/kg 복강내 투여 3회하거나, 또는 선택적 PDE4 억제제 로리프람을 10 내지 30 mg/kg 복강내 투여 3회 및 덴부필린을 0.1 내지 3 mg/kg 복강내 투여 3회로 전처리한 것은 쥐에서 지질다당류 유도된 대장 적혈구 분출을 감소시키고, 덴부필린은 신 혈액 흐름 또는 심박출계수에 대한 영향 없이 지질다당류 유도된 장간막 혈액 흐름 하락을 저하하는 것이 100배 더 강한 것으로 나타났다. 문헌[Cardelus et al., Ibid., Eur. J. Pharmacol.] 참조.

신부전은 신장이 정상 하중의 조건하에서 정상 혈장 수준으로 대사물 배설의 불능, 또는 정상 유입의 상태하에서 전해질 유지의 불능이다. 급성 형태에서, 이는 고칼륨혈증 및 폐 부종과 함께, 요독증으로 나타나고, 통상적으로 당뇨 또는 무뇨로 나타난다. 상기 기술한 선택적 PDE4 억제제의 활성에 기초하여서, 선택적 PDE4 억제제는 신부전, 특히 급성 신부전의 치료에 유용한 것으로 증명되었다. 문헌[Begany et al., "Ro-20-1724에 의한 유형 IV 포스포디에스테라제의 억제는 내독소 유도된 급성 신부전을 약화시킨다," J. Pharmacol. Exp. Thera.27837-41, 1996] 참조. 또한 유니버시티 오브 피츠버그(University of Pittsburgh)에 양도된 WO 98/00135 참조. 따라서, 화학식 (1.0.0)의 화합물은 신부전, 특히 급성 신부전의 치료에 유용하다.

악액질은 일반적 병, 건강 및 영양실조를 특징으로하는 체질상 장애의 장애의 깊고, 두드러진 상태이다. 악액질은 여러가지 원인적 인자의 최종 결과일 수 있으며, 예를 들면 이는 세균, 바이러스, 곰팡이 및 원생동물을 포함하는 여러가지 상이한 단세포 유기체 또는 미생물 중 임의의 하나에 의한 감염에 의해 일어날 수 있다. 말라리아성 악액질이 대표적이고, 중증 말라리아의 선행 발병으로 인한 만성 성질의 일 군의 징후, 빈혈, 누르스름한 피부, 황색 공막, 비장비대증 및 간비대증인 주요 징후를 포함한다. 악액질의 다른 원인은 호르몬 또는 다른 유기적 기능의 상실 또는 저하이고, 예를 들면 신체저하성(hypophysical) 악액질은 폐결핵, 성적 기능의 상실, 뇌하수체 표적의 위축, 서맥, 저체온증, 무감정 및 혼수상태를 포함하는 뇌하수체 기능의 완전한 상실로 인한 일련의 증상을 포함한다. 요독성 악액질은 진전된 신부전의 다른 전신적 증상을 수반하는 악액질이다. 심인성 악액질은 심장 질환으로 인한 쇠약을 포함한다. 부신 악액질 또는 애디슨병은 부신피질 호르몬 결핍으로 인한 저혈압, 체중 상실, 식욕감퇴 및 허약을 특징으로 하는 장애이다. 이는 알도스테론 및 코르티솔의 결핍을 일으키는 결핵 또는 자가면역 유도된 부신피질 호르몬의 파괴로 인한 것이다.

악액질은 또한 다양한 유형의 질환 상태의 결과일 수 있다. 암성 악액질은 악성 종양의 경우에 나타나는 약하고 쇠약한 상태를 포함한다. 악액질은 또한 인간 면역결핍 바이러스(HIV)에 의한 감염의 결과일 수 있으며, 후천성 면역 결핍(AIDS)로 통상적으로 지칭되는 증상을 포함한다. 화학식 (1.0.0)의 화합물은 TNF-α 방출의 하향 조절 또는 억제를 제공하는 능력의 결과로서 상기 기술된 상이한 유형의 악액질을 치료하는데 유용하다. 본 발명의 선택적 PDE4 억제제는 넓은 범위의 매개체로 세포를 자극한 후 말초 혈액 단핵 세포로부터 TNF-α 방출을 억제하는데 두드러진 효과를 갖는다. TNF-α 방출은 그 병인이 병적인, 즉 건강하지 않고, 과도한 또는 조절되지 않은 TNF-α 방출을 수반하거나 포함하는 질환 또는 질병에서 매개 역할을 포함 또는 수행한다.

화학식 (1.0.0)의 PDE4 억제제는 나아가 감염, 특히 숙주에서 TNF-α의 생산을 증가키기거나, 숙주에서의 TNF-α의 상향조절에 민감하여 복제 또는 다른 생명 활동이 부정적으로 영향받는 바이러스에 의한 감염의 치료에 유용하다. 이러한 바이러스는 예를 들면, HIV-1, HIV-2 및 HIV-3; 사이토메갈로바이러스, CMV; 인플루엔자; 아데노바이러스; 및 헤르페스 바이러스, 특히 헤르페스 조스터(Herpes zoster) 및 헤르페스 심플렉스(Herpes simplex)를 포함한다.

화학식 (1.0.0)의 PDE4 억제 화합물은 나아가 TNF-α에 의한 상향 조절에 민감하거나, 또는 숙주에서의 TNF-α 생산을 유발하는 효모 및 곰팡이 감염의 치료에 유용하다. 이러한 방법으로 치료가능한 특정 질환은 진균성 수막염이다. 화학식 (1.0.0)의 화합물은 또한 예를 들면 전신성 효모 및 곰팡이 감염의 치료에 대해 선택되는 다른 약물과 병용, 즉 함께 투여될 때 유익한 효과를 제공한다. 이러한 선택 약물은 폴리믹신 (예: 폴리믹신 B), 이미다졸 (예: 클로트리마졸, 에코나졸, 미코나졸 및 케토코나졸), 트리아졸 (예: 플루코나졸 및 이트라나졸), 및 암포테리신 (예: 암포테리신 B 및 리포솜성 암포테리신 B)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 화학식 (1.0.0)의 화합물 및 전신성 효모 및 곰팡이 감염의 치료용으로 선택되는 약물에 대하여 본원에서 사용되는 용어 "공동-투여"는 (a) 단일 용량 형태로 함께 제제화되었을 때 대상에게 이러한 화합물(들) 및 약물(들)의 동시 투여, (b) 서로 분리되어 개별 용량 형태로 제제화되었을 때 대상에게 이러한 화합물(들) 또는 야물(들)의 실질적 동시 투여, 및 (c) 서로 분리되어 개별 용량 형태로 투여되고, 일정 상당의 시간 간격으로 계속적으로 대상에게 투여될 때 이러한 화합물(들) 및 약물(들)의 순차 투여를 의미하고 포함

하는 것으로 의도된다.

8.12 간 손상8.12 간 손상

상기 기술한 TNF-α의 부정적 효과의 외에도, 또한 여러가지 동물 모델에서 나타나는 현상인 간 부전을 인간에서 일으킨다. 예를 들면, T-세포 매개 간 부전의 급성 모델에서, 콘카나발린(concanavalin) A 또는 스타필로코커스 내독소 B 투여 30 분 전 0.1 내지 10 mg/kg 복강내 투여한 로리프람은 혈장 TNF-α 및 INF-γ 농도를 상당히 감소시키는 것을 보인 반면, 또한 IL-10 수준을 상당히 상승키킨다. 문헌[Gantner et al., J. Pharmacol. Exp. Ther.28053 1997] 참조. 동일한 연구에서, 로리프람은 또한 콘카나발린 A로 유도한 IL-4 방출을 억제하는 것으로 나타났다. 간 특이적 효소 ALT, AST 및 SDH의 혈장 활청 또한 본 연구에서 평가되었다. 이는 여하한 이들의 수준 상승은 대량의 간세포 파괴를 나타낼 수 있기 때문이다. 콘카나발린 A를 투여하는 천연 생쥐, 또는 갈락토사민/스타필로코커스 내독소 B를 투여하는 갈락토사민-감작 생쥐의 로리프람 0.1 내지 10 mg/kg의 복강내 투여 전처리에서, 로리프람은 상기 언급한 혈장 효소 활성을 용량 의존적으로 억제함을 발견하였다. 따라서, 화학식 (1.0.0)의 화합물은 간 부전과 같은 T-세포 장애의 치료에 유용하다.

8.13 폐 고혈압8.13 폐 고혈압

혈관확장성 2차 메신저인 cAMP 및 cGMP를 가수분해하는 포스포디에스테라제의 활성은 저산소증-유도 폐 고혈압 (HPH)에 의해 증가될 수 있다는 것이 알려져 있다. 저산소증은 혈액에 의한 조직의 적절한 관류에도 불구하고 생리적 수준 이하로 조직으로의 산소 공급이 감소되는 것이다. 그 결과인 폐 고혈압은 폐 동맥 순화 내에서 증가된 압력, 즉 30 mm Hg 수축기압 이상 및 12 mm Hg 확장기압 이상을 특징으로 하는 것이다. 정상 쥐 및 저산소증-유도 폐 고혈압이 있는 쥐로부터 단리된 폐동맥 고리를 이용하는 모델을 사용하여, 선택적 PDE4 억제제 로리프람은 저산소증-유도 폐 고혈압에서 폐동맥 이완을 상당히 개선하기 위한 PDE3 및 PDE4를 모두 억제하는 것을 지지하는 것에 의해 이소프로테레놀 및 포르스콜린(forskolin)의 이완 활성을 강화시킨다는 것이 밝혀졌다. 문헌[Wagner et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 282 1650, 1997] 참조. 따라서, 화학식 (1.0.0)의 화합물은 폐 고혈압, 특히 저산소증-유도 폐 고혈압의 치료에 유용하다.

8.14 골 손실 질환8.14 골 손실 질환

보다 통상적으로는 골다공증으로 지칭되는 골 손실 질환은 최소한의 외상으로도 골절을 일으키는 낮은 골 질량 및 미세구조 분열의 상태이다. 2차 골다공증은 전신적 질환 또는 글루코코르티코이드와 같은 약물로 인한 것이다. 일차 골다공증은 다음의 2가지 상태를 포함하는 것으로 보아야 한다는 것이 주장된다: 폐경시 에스트로겐 결핍으로인한 지주 골의 손실인 제1형 골다공증, 및 장기간의 재성형 비효율, 부적합한 식이 및 연령에 따른 부갑상선 축의 활성화로 인한 피질성 및 지주 골의 손실인 제2형 골다공증. 성인 골 질량의 일차적 조절은 물리적 활성, 생식 내분비 상태, 및 칼슘 유입을 포함하고, 골의 최적 유지는 상기 3가지 영역 모두가 충분할 것을 요한다.

선택적 PDE4 억제제는 골 손실 질환, 특히 골다공증의 유익한 처리에 유용함이 밝혀졌다. 덴부필린의 워커 256/S-출산 쥐의 골 손실 및 미네랄화 결절 형성 및 파골세포 유사 세포 형성에 대한 효과가 골수 배양 시스템에서 연구되었다. 덴부필린의 일련의 경구 투여는 워커 256/S-출산 쥐로부터 얻은 대퇴골의 골 미네랄 밀도의 감소를 억제하고, 골 질량 및 대퇴골 골간단의 지주 표면 당 파골세포 및 골모세포의 수를 유지한다는 것을 발견하였다. 덴부필린의 투여는 또한 미네랄화 결절의 수를 증가시키고, 생체내 골수 배양 시스템에서 파골세포 유사 세포의 수를 감소시킨다. 이러한 유익한 효과는 PDE4 억제제 특이적이고, 디부티릴 cAMP에 의해 모방되는 것이고, 이는 PDE4 이소자임이 cAMP를 통하여 골 전환에서 중요한 역할을 함을 증명한다. 문헌[Miyamoto et al., Biochem. Pharmacol.54613, 1997; Waki et al., " 배양시 골모세포발생 및 파골세포발생에 대한 포스포디에스테라제 4 억제제인 XT-44의 효과 및 쥐 골감소증 모델에서 이의 치료적 효과," Jpn. J. Pharmacol. 79 477-483, 1999; 및 미야모토(Miyamoto)에게 양도된 JP 916 9665 (1997)]참조. 그 결과, 화학식 (1.0.0)의 선택적 PDE4 억제제는 골 손실, 특히 골다공증이 관여된 질환의 치료에 유용하다.

8.15 CNS 장애8.15 CNS 장애

PDE4 선택적 억제제 로리프람은 초기에 항우울제로서 개발되었고, 이 적응증에 대해 임상 시험에서 연구가 지속되고 있다. 나아가, 선택적 PDE4 억제제는 파킨슨병 [Hulley et al., " 유형 IV 포스포디에스테라제의 억제제는 생체내 흑색질 뉴런에서 MPTP의 독성을 감소시킨다," Eur. J. Neurosci.72431-2440; 1995] 뿐만 아니라 학습 및 기억 손상 [Egawa et al.," 포스포디에스테라제 4 억제제 로리프람과 그 광학 이성질체는 쥐에서 스코폴라민-유도 학습 및 기억 손상을 약화시킨다," Jpn. J. Pharmacol.75275-281, 1997; Imanish et al., " 설치류의 실험적으로 유도된 학습 및 기억 손상에 대한 로리프람의 효과," Eur. J. Pharmacol.321273-278, 1997; 및 Barad et al., " 유형 IV-특이적 포스포디에스테라 억제제인 로리프람은 지속적 장기간 인식의 확립을 촉진하고 기억을 개선한다," Proc. Natl. Acad. Sci. USA9515020-15025, 1998]을 포함하는 다른 중추신경계 장애에 유익한 효과를 제공한다.

지연성 운동장애 및 약물 의존을 치료하기 위한 PDE4 억제제의 사용은 또한 당업계에 개시되어 있다 [모두 메이지 세이카 카이샤(Meiji Seika Kaisha Ltd.)에 양도된 WO 95/28177 및 JP 92221423 (1997)]. PDE4 이소자임은 중뇌 뉴련에서 도파민 생합성을 조절하는데 중추적 역할을 하는 것으로 밝혀졌고, 따라서 PDE4 억제제는 중뇌 뉴런 내 및 주변의 도파민과 연관 또는 매개되는 장애 및 질환의 치료에 유용하다 [Yamashita et al., " 포스포디에스테라제 유형 4의 선택적 억제제인 로리프람은 일차 배양된 쥐 중뇌 뉴런 중의 도파민 생합성의 포르스콜린-유도 촉진을 현저히 향상시킨다," Jpn. J. Pharmacol.7591-95, 1997].

화학식 (1.0.0)의 PDE4 억제 화합물은 나아가 동맥경화성 치매 및 피질하성 치매의 치료에 유용하다. 혈관성 치매 및 다발성-경색증 치매로 불리는 동맥경화성 치매는 일련의 작은 뇌졸중의 형태로 단계적 악화 경로 및 뇌혈관 질환에 의해 야기되는 신경적 손상의 불규칙적 분포를 갖는 치매이다. 피질하성 치매는 피질하 뇌 구조에 영향을 주는 병변에 의해 일어나고, 정보 가공 또는 지적 반응을 하는 것이 느려지는 기억 손실을 특징으로 한다. 헌팅턴 무도병, 윌슨병, 진전마비 및 시상 위축을 수반하는 치매가 포함된다.

8.16 기타 치료적 응용8.16 기타 치료적 응용

PDE4 억제제는 허혈-재관류 손상의 치료 [Block et al., " 로리프람을 이용한 지연된 치료는 쥐에서 광범위한 허혈 후의 뉴런 손상에 대해 보호한다," NeuroReport83829-3832, 1997 및 Belayev et al., " 유형 IV 포스포디에스테라제 억제제 BBB022에 의한 국소 뇌 허혈에서 혈액-뇌 장벽 파괴에 대한 보호: 정량적 연구," Brain Res.787277-285, 1998], 자가면역성 당뇨병의 치료 [Liang et al., " 포스포디에스테라제 억제제 펜톡시필린 및 로리프람은 NOD 생쥐에서 당뇨병을 예방한다," Diabetes47570-575, 1998], 망막 자가면역증의 치료 [Xu et al., " EAU에서의 유형 IV 포스포디에스테라제 억제제 로리프람의 보호 효과: 보호는 IL-10 유도 효과에 독립적이다," Invest. Opthalmol. Visual Sci.40942-950, 1999], 만성 림프구성 백혈병의 치료 [Kim and Lerner, " 만성 림프구성 백혈병의 치료제로서의 유형 4 시클릭 아데노신 모노포스페이트 포스포디에스테라제," Blood922482-2494, 1998], HIV 감염의 치료 [Angel et al., " 선택적 유형 IV 포스포디에스테라제 억제제인 로리프람은 HIV-1 복제의 강력한 억제제이다," AIDS9 1137-1144, 1995 및 Navarro et al., " 포스포디에스테라제 유형 IV의 억제제는 인간 면역결핍 바이러스 유형 1 복제 및 일차 T 세포에서의 사이토카인 생산을 억제한다: NF-카파B 및 NFAT의 관여," J. Viol.724712-4720, 1998], 홍반성 낭창증의 치료 [후지사와 팜, 코포레이션(Fujisawa Pharm. Co. Ltd.)에게 양도된 JP 10067682 (1998)], 신장 및 뇨과 질환의 치료 [쉐링 아게(Schering AG)에게 양도된 WO 94/06423], 및 전립선 질환의 치료 [포르스만(Porssmann)에게 양도된 WO 99/02161 및 스티프(Stief)에게 양도된 WO 99/02161]에 유용하다.

상기 설명에 따라서, 화학식 (1.0.0)의 화합물이 하기 질환, 장애 또는 질병으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 임의의 1 이상의 유익한 치료에 유용하다는 것을 이해할 수 있다:

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 천식, 또는 아토피성 천식, 비아토피성 천식, 알레르기성 천식, 아토피, 기관지, IgE-매개 천식, 기관지 천식, 본태성 천식, 진성 천식, 병태생리적 장애에 의해 유발되는 내인성 천식, 환경적 요소에 의해 유발되는 외인성 천식, 미지의 또는 불명확한 원인의 본태성 천식, 비아토피성 천식, 기관지 천식, 기종성 천식, 운동-유도성 천식, 직업적 천식, 세균, 곰팡이, 원생동물 또는 바이러스 감염에 의해 야기되는 감염성 천식, 비알레르기성 천식, 초기 천식, 유아의 숨가쁨 증후군으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 천식,

- 만성 또는 급성 기관지 수축증, 만성 기관지염, 소기도 폐쇄 및 기종,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환, 또는 천식, 진폐증, 만성 호산구성 폐렴, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 만성 기관지염, 폐기종 또는 이와 연관된 호흡곤란을 포함하는 COPD, 비가역적 진행성 폐쇄를 특징으로 하는 COPD, 성인성 호흡곤란 증후군 (ARDS) 및 다른 약물요법에 의한 기도 과반응성의 악화로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 진폐증, 또는 알루미늄증 또는 보크사이트 노동자의 질환, 탄폐증 또는 광부들의 천식, 아스베스토증 또는 스팀 정비공의 천식, 석폐증(chalicosis) 또는 석분폐증, 타조털의 먼지를 흡입하는 것에 의해 유발되는 첩모탈락증(ptilosis), 철 입자를 흡입하는 것에 의해 유발되는 철증(siderosis), 규폐증 또는 분쇄기공병, 면공장열 또는 면-먼지 천식, 및 활석 진폐증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 진폐증,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 기관지염, 또는 급성 기관지염, 급성 후두기관의 기관지염, 아라키드성 기관지염, 카타르성 기관지염, 크루프성 기관지염, 건성 기관지염, 감염성 천식성 기관지염, 습성 기관지염, 스타필로코커스 또는 스트렙토코커스 기관지염, 및 소포체형 기관지염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기관지염,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 기관지확장증, 또는 원주형 기관지확장증, 주머니모양 기관지확장증, 방추형 기관지확장증, 모세관형 기관지확장증, 낭포성 기관지확장증, 건조 기관지확장증, 및 여포성 기관지확장증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기관지확장증,

- 계절성 알레르기 비염, 또는 통년성 알레르기 비염, 또는 여하한 유형, 원인 또는 발병의 부비동염, 또는 화농성 또는 비화농성 부비동염, 급성 또는 만성 부비동염, 및 사골, 전두, 상악 또는 접형 부비동염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 부비동염,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 류마티스성 관절염, 또는 급성 관절염, 급성 통풍성 관절염, 만성 염증성 관절염, 퇴행성 관절염, 감염성 관절염, 라임 관절염, 증식성 관절염, 건선성 관절염, 및 척추 관절염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 류마티스성 관절염,

- 통풍, 및 염증과 연관된 열 및 동통,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 호산구 관련 장애, 또는 호산구증가증, 폐 침윤성 호산구증가증, 로플러 증후군, 만성 호산구성 폐렴, 열대성 폐 호산구 증가증, 기관지폐렴형 아스페르길루스증, 아스페르길루스증, 호산구를 포함하는 육아종, 알레르기 육아종 안지티스 또는 처크-스트라우스 증후군, 결정성 다발성 동맥염 (PAN), 및 전신성 괴사성 혈관염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 호산구 관련 장애,

- 아토피성 피부염, 또는 알레르기 피부염, 또는 알레르기 또는 아토피성 습진,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 두드러기, 또는 면역-매개 두드러기, 보체-매개 두드러기, 두드러기발생 물질 유도성 두드러기, 물리적 물질 유도 두드러기, 스트레스 유도 두드러기, 특발성 두드러기, 급성 두드러기, 만성 두드러기, 맥관부종, 콜린성 두드러기, 상염색체 우성 형태 또는 획득 형태의 냉 두드러기, 접촉 두드러기, 거대 두드러기, 및 구진상 두드러기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 두드러기,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 결막염, 또는 광선 결막염, 급성 백내장성 결막염, 급성 전염성 결막염, 알레르기 결막염, 아토피성 결막염, 만성 백내장성 결막염, 화농성 결막염, 및 춘계 결막염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 결막염,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 포도막염, 또는 포도막의 전부 도는 일부의 염증, 전방 포도막염, 홍채염, 모양체염, 홍채모양체염, 육아종성 포도막염, 비육아종성 포도막염, 수정체항원성 포도막염, 후방 포도막염, 맥락막염, 및 맥락망막염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 포도막염,

- 건선,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 다발성 경화증, 또는 일차 진행성 다발성 경화증, 및 재발성 다발성 경화증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 다발성 경화증,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 자가면역/염증성 질환, 또는 자가면역 혈액학적 장애, 용혈성 빈혈, 재생불량성 빈혈, 진정 적혈구계 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 전신성 홍반성 낭창증, 다발성연골염, 피부경화증, 웨그너(Wegner) 육아종증, 피부근염, 만성 활동성 간염, 중증 근무력증, 스티븐스-존슨(Stevens-Jones) 증후군, 특발성 스푸루우, 자가면역 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 크론병, 내분비성 안구돌출증, 그레이브스병, 사르코이도증, 폐포염, 만성 과민성 폐렴, 일차성 담즙성 간경화, 소아 당뇨병 또는 제I형 당뇨병, 전방 포도막염, 육아종증 또는 후방 포도막염, 건성 각결막염, 유행성 각결막염, 미만성 간질성 폐섬유증 또는 간질성 폐섬유증, 특발성 폐섬유증, 낭포성 섬유증, 건선 관절염, 신증후군이 있고 없는 사구체신염, 급성 사구체신염, 특발성 신증후군, 최소 변화 신증, 염증성/과다증식성 피부병, 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 알레르기 접촉성 피부염, 양성 가족성 천포창, 홍반성 천포창, 낙엽성 천포창, 및 심상성 천포창으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 자가면역/염증성 질환,

- 기관 이식 후의 동종이식편 거부반응의 예방,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 염증성 대장 질환 (IBD), 또는 궤양성 대장염 (UC), 콜라겐성 대장염, 폴립성 대장염, 전층 대장염, 및 크론병 (CD)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 염증성 대장 질환,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 패혈성 쇼크, 또는 신부전, 급성 신부전, 악액질, 말라리아성 악액질, 하수체성 악액질, 요독증 악액질, 심인성 악액질, 부신 악액질 또는 애디슨병, 암성 악액질, 및 인간 면역결핍 바이러스(HIV)의 감염의 결과로 인한 악액질로 이루어지는 군으로부터 선택되는 악액질,

- 간 손상,

- 폐 고혈압, 및 저산소증 유도 폐 고혈압,

- 골 손실, 일차 골다공증, 및 이차 골다공증,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 중추신경계 장애, 또는 우울증, 파킨슨병, 학습 및 기억 장애, 지연성 운동장애, 약물 의존, 동맥경화성 치매, 및 헌팅톤 무도병, 윌슨병, 진전마비 및 시상 위축을 수반하는 치매로 이루어지는 군으로부터 선택되는 중추신경계 장애,

- 감염, 특히 HIV-1, HIV-2 및 HIV-3, 사이토메갈로바이러스 (CMV), 인플루엔자, 아데노바이러스, 및 헤르페스 조스터(Herpes zoster) 및 헤르페스 심플렉스(Herpes simplex)를 포함하는 헤르페스 바이러스로 이루어지는 군으로부터 선택되는 바이러스를 포함하는, 바이러스가 숙주에서 TNF-α의 생성을 증가시키거나, 또는 바이러스가 숙주에서의 TNF-α의 상승조절에 민감하여 복제 및 다른 바이러스 활성이 부정적으로 영향을 미치게되는 것인 바이러스에 의한 감염,

- 특히 폴리믹신 (예: 폴리믹신 B), 이미다졸 (예: 클로트리마졸, 에코나졸, 미코나졸 및 케토코나졸), 트리아졸 (예: 플루코나졸 및 이트라나졸), 및 암포테리신 (예: 암포테리신 B 및 리포솜성 암포테리신 B)를 포함하나 이에 한정되지 않는 전신 효모 및 곰팡이 감염의 치료용으로 선택되는 다른 약물과 함께 투여되었을 때 숙주에서 TNF-α의 상승조절 또는 TNF-α 생산의 유발에 민감한 효모 및 곰팡이 감염 (예: 진균성 뇌막염),

- 허혈-재관류 손상, 자가면역 당뇨병, 망막 자가면역증, 만성 림프구성 백혈병, HIV 감염, 홍반성 낭창증, 간 및 수뇨관 질환, 비뇨생식기 및 위장관 장애, 및 전립선 질환.

발명의 상세한 설명발명의 상세한 설명

9.0 다른 약물 또는 요법과의 병용9.0 다른 약물 또는 요법과의 병용

본 발명은 화학식 (1.0.0)의 화합물이 상기 기술된 치료 방법에 단독으로 또는 더욱 통상적으로는 환자에게 투여하기 위한 적당한 용량 형태를 제조하기 위한 제약적으로 허용가능한 담체와 함께 사용되는 유일한 치료제인 실시태양을 생각한다. 본 발명의 다른 실시태양은 화학식 (1.0.0)의 화합물의 일부 특히 기술한 치료적 최종 결과를 얻기 위해 환자에게 공동-투여되는 1 이상의 추가 치료제와의 조합을 생각한다. 두번째 등의 치료제는 또한 화학식 (1.0.0)의 화합물 1 이상 또는 당업계에 공지되고 본원에 상세히 기술된 PDE4 억제제 1 이상일 수 있다. 더욱 전형적으로는, 두번째 등의 치료제는 상이한 종류의 치료제로부터 선택될 수 있다. 이들 선택은 하기 상세히 기술한다.

화학식 (1.0.0)의 화합물 및 1 이상의 다른 치료제를 지칭하여 본원에서 사용된 용어 " 공동-투여" " 공동-투여된" 및 "~와 병용하여" 는 다음을 의미하는 것을 의도하고, 지칭하며, 포함한다: (a) 성분들을 환자에게 실질적으로 동시에 방출하는 단일 용량 형태로 성분들을 함께 제제화하였을 때 환자 이러한 화합물(들) 및 약물(들)의 조합의 동시 투여, (b) 성분들이 환자에 의해 실질적으로 동시에 소화되고, 이에 의해 성분들이 상기 환자에게 실질적으로 동시에 방출되는 개별 용량 형태로 서로 분리하여 성분들을 제제화하였을 때, 치료를 요하는 환자에게 화합물(들) 및 약물(들)의 조합의 실질적 동시 투여, (c) 성분들이 환자에 의해 각 소화 간에 상당한 시간 간격을 가지고 계속적으로 소화되고, 이에 의해 성분들이 상기 환자에게 실질적으로 상이한 시간에 방출되는 개별 용량 형태로 서로 분리되어 성분들을 제제화하였을 때, 치료를 요하는 환자에게 화합물(들) 및 약물(들)의 조합의 순차적 투여, (d) 상기 성분들을 조절된 양식으로 방출하고, 이에 의해 환자에 의해 동시에, 계속적으로 및(또는) 중복적으로 동시에 및(또는) 상이한 시간에 소화되는 단일 용량 형태로 성분들을 함께 제제화하였을 때 치료를 요하는 환자에게 화합물(들) 및 약물(들)의 조합의 순차적 투여.

9.1 류코트리엔 생합성 억제제: 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제제 및 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 길항제와 함께9.1 류코트리엔 생합성 억제제: 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제제 및 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 길항제와 함께

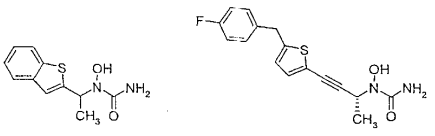
화학식 (1.0.0)의 화합물 1 이상은 류코트리엔 생합성 억제제, 즉 5-리폭시게나제 억제제 및(또는) 5-리폭시게나제 활성화 단백질 길항제와 병용되어 본 발명의 실시태양을 형성한다. 상기 이미 언급한 바와 같이, 5-리폭시게나제는 아라키돈산을 대사하는 2 군의 효소 중 하나이고, 다른 군은 시클로옥시게나제 COX-1 및 COX-2이다. 5-리폭시게나제 활성화 단백질은 5-리폭시게나제에 의한 세포 아라키돈산의 전환을 자극하는 18 kDa 막-결합된 아라키도네이트-결합 단백질이다. 아라키돈산은 5-히드로퍼옥시에이코사테트라에논산 (5-HPETE)로 전환되고, 이 경로는 결국 염증성 류코트리엔의 생성으로 이끌고, 이 후 5-리폭시게나제 활성화 단백질 또는 5-리폭시게나제 효소 자체를 봉쇄하는 것은 그 경로를 유익하게 방해하는 바람직한 표적을 제공한다. 이러한 5-리폭시게나제 억제제 하나는 상기 화학식 (0.1.4)로 나타나는 지류톤이다. 화학식 (1.0.0)의 화합물과 함께 치료적 조합을 형성하는데 유용한 류코트리엔 합성 억제제의 분류 중에는 다음과 같은 것이 있다:

(a) N-히드록시우레아, N-알킬히드록사미드 산, 셀레나이트, 히드록시벤조푸란, 히드록실아민 및 카테콜을 포함하는 산화환원 활성제. 문헌[Ford-Hutchinson et al., "5-리폭시게나제," Ann. Rev. Biochem.63383-417, 1994; Weitzel and Wendel, "셀레노효소는 퍼옥사이드 상태를 통하여 백혈구 5-리폭시게나제의 활성을 조절한다," J. Biol. Chem.2686288-92, 1993; Bjornstedt et al., "NADPH 및 포유동물 티오레독신 환원효소와 배양한 셀레나이트는 리폭시게나제를 억제하고 활성 부위 철의 전자 스핀 공명 스펙트럼을 변화시키는 셀레니드를 생성한다," Biochemistry358511-6, 1996; 및 Stewart et al., "N-히드록시우레아 5-리폭시게나제 억제제의 구조-활성 상관관계," J. Med. Chem.401955-68, 1997] 참조.

(b) 알킬화제 및 SH 기와 반응하는 화합물이 시험관내 에서 류코트리엔 합성을 억제하는 것을 발견하였다 [Larsson et al., "1-클로로-2,4,6-트리니트로벤젠의 5-리폭시게나제 활성 및 세포 류코트리엔 합성에 대한 효과," Biochem. Pharmacol.55863-71, 1998].

(c) 5-리폭시게나제의 비-산화환원 억제제로 작용할 수 있는 티오피라노인돌 및 메톡시알킬 티아졸 구조에 기초한 5-리폭시게나제의 경쟁적 억제제 [Ford-Hutchinson et al., Ibid.; 및 Hamel et al., "강력하고 경구 활성인 5-리폭시게나제 억제제인 치환된 (피리딜메톡시)나프탈렌 - L-739,010의 합성, 생물학적 프로파일 및 약력학," J. Med. Chem.402866-75, 1997].

아라키도노일 히드록사메이트가 5-리폭시게나제를 억제한다는 관찰은 각각 화학식 (0.1.14) 및 (5.2.1)로 나타내는 N-히드록시우레아 유도체 지류톤 및 ABT-761과 같은 임상적으로 유용한 선택적 5-리폭시게나제 억제제의 개발로 이끌었다:

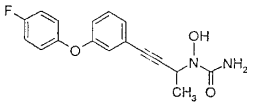


지류톤
(0.1.14)

ABT-761

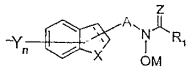
(5.2.1)

다른 N-히드록시우레아 화합물은 화학식 (5.2.2)로 나타내어지는 펜류톤 (애보트-76745)이다.



벤류톤 (5.2.2)

지류톤은 하기 화학식 (5.2.3)으로 나타낼 수있는 리폭시게나제 억제 화합물을 포함하는 인돌, 벤조푸란 및 벤조티오펜을 개시하는, 애보트 래보러토리스(Abbott Laboratories)에 양도된 미국 특허 제4,873,259호 (Summers et al.)에 의해 보호된다.



(5.2.3)

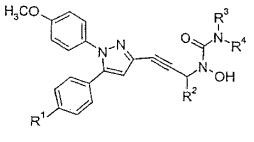
상기 식에서, R_1은 H, (C_1-C_4)알킬, (C_2-C_4)알케닐 또는 NR_2R_3(여기서, R_2 및 R_3는 H, (C_1-C_4)알킬, 또는 OH임)이고, X는 O, S, SO_2 또는 NR_4(여기서, R_4는 H, (C_1-C_6)알킬, (C_1-C_6)알카노일, 아로일 또는 알킬술포닐임)이고, A는 (C_1-C_6)알킬렌 또는 (C_2-C_6)알케닐렌이고, n은 1-5이고, Y는 H, 할로, OH, CN, 할로 치환된 알킬, (C_1-C_{12})알킬, (C_2-C_{12})알케닐, (C_1-C_{12})알콕시, (C_3-C_8)시클로알킬, (C_1-C_8)티오알킬, 아릴, 아릴옥시, 아로일, (C_1-C_{12})아릴알킬, (C_2-C_{12})아릴알케닐, (C_1-C_{12})아릴알콕시, (C_1-C_{12})아릴티오알콕시 또는 아릴의 치환된 유도체, 아릴옥시, 아릴오일, (C_1-C_{12})아릴알킬, (C_2-C_{12})아릴알케닐, (C_1-C_{12})아릴알콕시, (C_1-C_{12})아릴티오알콕시이고, 여기서 상기 치환체는 할로, NO_2, CN 또는 (C_1-C_{12})-알킬-알콕시 및 -할로치환알킬이고, Z는 O 또는 S이며, M은 H, 제약적으로 허용가능한 양이온, 아로일 또는 (C_1-C_{12})알카노일이다.

관련된 화합물은 미국 특허 제4,769,387호 (Summers et al.), 미국 특허 제4,822,811호 (Summers), 미국 특허 제4,822,809호 (Summers and Steward), 미국 특허 제4,897,422호 (Summers), 미국 특허 제4,992,464호 (Summers et al.) 및 미국 특허 제5,250,565호 (Brooks and Summers)에 개시되어 있으며, 이들 각각은 본원에 충분히 보였을지라도 전체로서 참고문헌으로 삽입되어 있다.

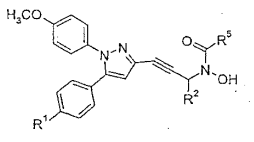
지류톤 또는 상기 기술한 유도체 모두는 화학식 (1.0.0)의 화합물과 병용되어 본 발명의 실시태양을 형성한다.

펜류톤은 미국 특허 제5,432,194호, 미국 특허 제5,446,062호, 미국 특허 제5,484,786호, 미국 특허 제5,559,144호, 미국 특허 제5,616,596호, 미국 특허 제5,668,146호, 미국 특허 제5,668,150호, 미국 특허 제5,843,968호, 미국 특허 제5,407,959호, 미국 특허 제5,426,111호, 미국 특허 제5,446,055호, 미국 특허 제5,475,009호, 미국 특허 제5,512,581호, 미국 특허 제5,516,795호, 미국 특허 제5,476,873호, 미국 특허 제5,714,488호, 미국 특허 제5,783,586호, 미국 특허 제5,399,699호, 미국 특허 제5,420,282호, 미국 특허 제5,459,150호 및 미국 특허 제5,506,261호에 개시되어 있으며,이들 각각은 본원에 충분히 보였을지라도 전체로서 참고문헌으로 삽입되어 있다. 이러한 N-히드록시우레아 및 5-리폭시게나제의 및 염증성 류코트리엔의 합성의 관련 억제제의 추가 설명은 WO 96/30671, WO 96/02507, WO 97/12865, WO 97/12866, WO 97/12867, WO 98/04555 및 WO 98/14429에서 발견할 수 있다.

테폭살린은 각각 화학식 (5.2.4) 및 (5.2.5)의 N-히드록시우레아 및 히드록삼산인 2 계열의 혼성 화합물의 개발로 이끈 단기적 생체내 활성을 갖는 이중 COS/5-LO억제제이다.



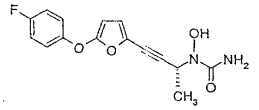
(5.2.4)



(5.2.5)

상기 식에서, R^1 내지 R^4 는 H, Cl, CH_3, 에틸, 이소-프로필 또는 n-프로필이거나, 또는 R^3 및 R^4 는 함께 $(CH_2)_5$ 또는 $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ 이고, R^5 는 메틸, 에틸, 이소-프로필, 메톡시, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 에틸 프로피오네이트, 페닐, 2-푸릴, 3-피리딜 또는 4-피리딜이다. 문헌[Connolly et al., " 시클로옥시게나제 및 5-리폭시게나제의 N-히드록시우레아 및 히드록삼산 억제제," Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters9979-984, 1999] 참조.

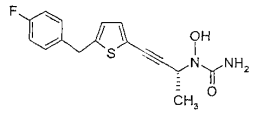
다른 N-히드록시우레아 화합물은 하기 화학식 (5.2.6)으로 나타내어지는 애보트-79175이다.



애보트-79175 (5.2.6)

애보트-79175는 지류톤 보다 작용 지속이 길다 [Brooks et al., J. Pharm. Exp. Therapeut.272724, 1995].

또 다른 N-히드록시우레아 화합물은 하기 화학식 (5.2.7)로 나타내어지는 애보트-85761이다.

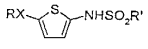


애보트-85761 (5.2.7)

애보트-85761은 균일하고, 물리적으로 안정하며 거의 단일분산된 제제의 에어로솔 투여에 의해 폐로 송달된다 [Gru pta et al., " 비이글 개에서 5-리폭시게나제 억제제인 애보트-85761의 폐 송달," International Journal of Pharm aceutics147207-218, 1997].

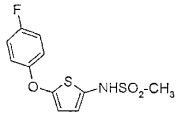
펜류톤, 애보트-79175, 애보트-85761 또는 모든 상기 기술한 이의 유도체 또는 테폭살린의 유도체는 화학식 (1.0.0)의 화합물과 병용되어 본 발명의 실시태양을 형성한다.

5-LO 생합성 경로의 설명 때문에, 5-리폭시게나제 효소를 억제하는 것이 더 유리한지 펩티드- 또는 비-펩티도 류코트리엔 수용체를 길항하는 것이 더 유리한지에 대하여 논의가 진행중이다. 5-리폭시게나제 억제제는 5-LO 생성물의 전체 스펙트럼의 작용을 봉쇄하는 반면, LT-길항제는 더 좁은 효과를 나타내므로, 5-피폭시게나제의 억제가 LT-수용체 길항제보다 더 우수하다고 생각된다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 실시태양은 상기 기술한 바와 같이 화학식 (1.0.0)의 화합물과 LT-길항제 뿐만 아니라 5-LO 억제제와의 조합을 포함한다. 상기 기술한 바와 같은 N-히드록시우레아 및 히드록삼산의 분류와 상이한 화학 구조를 갖는 5-리폭시게나제의 억제제 또한 화학식 (1.0.0)의 화합물과 조합되어 사용되어 본 발명의 추가 실시태양을 형성한다. 이러한 상이한 분류의 예는 하기 화학식 (5.2.8)의 N-(5-치환)-티오펜-2-알킬술폰아미드이다.



(5.2.8)

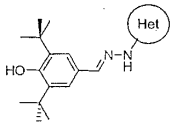
상기 식에서, X는 O 또는 S이고, R^1은 메틸 이소-프로필, n-부틸, n-옥틸 또는 페닐이고, R은 n-펜틸, 시클로헥실, 페닐, 테트라히드로-1-나프틸, 1- 또는 2-나프틸, 또는 Cl, F, Br, CH_3, OCH_3, SCH_3, SO_2CH_3, CF_3 또는 이소-프로필에 의해 일치환 또는 이치환된 페닐이다. 바람직한 화합물은 하기 화학식 (5.2.9)의 것이다.



(5.2.9)

이들 화합물은 추가 설명은 문헌[Beers et al., "5-리폭시게나제의 강력한 억제제로서의 N-(5-치환)-티오펜-2-알킬술폰아미드," Bioorganic & Medicianl Chemistry5(4) 779-786, 1997].

다른 상이한 분류의 5-리폭시게나제 억제제는 문헌[Cuadre et al. "5-리폭시게나제 억제제로서의 2,6-디-tert-부틸페놀 히드라존의 합성 및 생물학적 평가," Bioorganic & Medicinal Chemistry7173-180, 1998]에 기술된 2,6-디-tert-부틸페놀 히드라존이다. 이러한 유형의 화합물은 하기 화학식 (5.2.10)으로 나타난다.

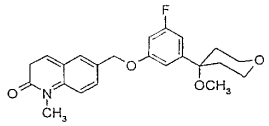


(5.2.10)

상기 식에서, "Het"는 벤즈옥사졸-2-일, 벤조티아졸-2-일, 피리딘-2-일, 피라진-2-일, 피리미딘-2-일, 4-페닐피리미딘-2-일, 4,6-디페닐피리미딘-2-일, 4-메틸피리미딘-2-일, 4,6-디메틸피리미딘-2-일, 4-부틸피리미딘-2-일, 4,6-디부틸피리미딘-2-일 및 4-메틸-6-페닐피리미딘-2-일이다.

화학식 (5.2.8)의 N-(5-치환)-티오펜-2-알킬술폰아미드 또는 화학식 (5.2.10)의 2,6-디-tert-부틸페놀 히드라존 또는 모든 상기 기술한 이의 유도체가 화학식 (1.0.0)의 화합물과 병용되어 본 발명의 실시태양을 형성한다.

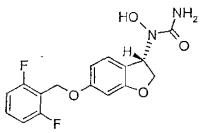
5-리폭시게나제 억제제의 다른 상이한 분류는 제네카 ZD-2138이 속하는 메톡시테트라히드로피란이다. ZD-2138은 화학식 (5.2.11)로 나타낸다.



(5.2.11)

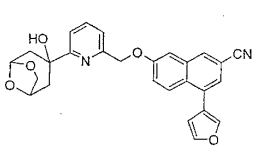
ZD-2138은 여러가지 종 중에서 매우 선택적이고, 매우 경구적으로 활성이고, 경구 투여에 의한 천식 및 류마티스성 관절염의 치료에서 개발되었다. ZD-2138 및 이의 유도체에 관한 추가 설명은 문헌[Crawley et al., J. Med. Chem. 352600, 19992; 및 Crawley et al., J. med. Chem.36295, 1993]에 개시되어 있다.

다른 상이한 분류의 5-리폭시게나제 억제제는 스미스클라인 비참 화합물 SB-21066이 속하는 것이다. SB-210661은 화학식 (5.2.12)로 나타내어진다.



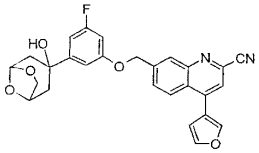
(5.2.12)

2개의 추가 상이하고 관련된 분류의 5-리폭시게나제 억제제는 머크 프로스트(Merck Frosst)에 의해 발견된 일련의 피리딜-치환된 2-시아노프탈렌 화합물 및 일련의 2-시아노퀴놀린 화합물이다. 이들 두 분류의 5-리폭시게나제 억제제는 예를 들면, 각각 하기 화학식 (5.2.13) 및 (5.2.14)로 나타내어지는 L-739,010 및 L-746,310이다.



L-739,010

(5.2.13)



L-746,530

(5.2.14)

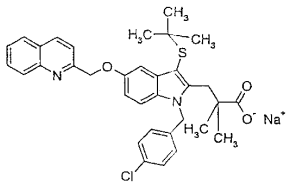
L-739,010 및 L-746,530에 관한 설명은 문헌[Dube et al., "강력한 5-리폭시게나제 억제제로서의 퀴놀린: L-746,530의 합성 및 생물학적 프로파일," Bioorganic & Medicinal Chemistry81255-1260, 1998] 및 WO 95/03309 (Friesen et al)에 개시되어 있다.

화학식 (5.2.11)의 제네카 ZD-2138를 포함하는 메톡시테트라졸히드로피란 분류 또는 화학식 (5.2.12)의 선도 화합물 SB-210661 및 이 화합물이 속하는 분류, 또는 L-739,010이 속하는 피리디닐-치환된 2-시아노프탈렌 화합물의 계열, 또는 L-746,530이 속하는 2-시아노퀴놀린 화합물의 계열, 또는 상기 언급한 모든 분류의 상기 언급한 모든 유도체는 화학식 (1.0.0)의 화합물과 병용되어 본 발명의 실시태양을 형성한다.

5-리폭시게나제 효소 외에도, 류코트리엔의 생합성에서 중요한 역할을 하는 다른 내생 물질이 5-리폭시게나제 활성화 단백질(FLAP)이다. 이 역할은 5-리폭시게나제 효소의 직접적 역할과 반대로 간접적인 것이다. 그럼에도 불구하고, 5-리폭시게나제 활성화 단백질의 길항제는 류코트리엔의 세포 합성을 억제하기 위해 이용되고, 이처럼 또한 화학식 (1.0.0)의 화합물과 병용되어 본 발명의 실시태양을 형성한다.

5-리폭시게나제 활성화 단백질에 결합하고, 이에 의해 존재하는 내생 풀의 아라키돈산의 이용을 봉쇄하는 화합물은 인돌 및 퀴놀린 구조로부터 합성된다. 문헌[Ford-Hutchinson et al., Ibid.; Rouzer et al., "강력하고 선택적인 류코트리엔 생합성 억제제인 Mk-886은 이오노포어-유발 류코트리엔에서 5-리폭시게나제의 막 연합을 봉쇄하고 역전시키다," J. Biol. Chem. 265 1436-42, 1990; 및 Gorenne et al., "강력한 류코트리엔 합성 억제제 {(R)-2-퀴놀린-2-일-메톡시)페닐)-2-시클로펜틸 아세트산} (BAY x1005): 인간 기도에서 항-IgE 유발에 대한 효과," J. Pharmacol. Exp. Ther. 268 868-72, 1994] 참조.

퀴플리폰 나트륨으로 지칭되는 MK-591은 화학식 (5.2.15)로 나타내어진다.



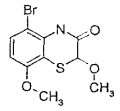
(5.2.15)

구체적 화합물 MK-591, MK-886 및 BAY x1005이 속하는 상기 언급한 인돌 및 퀴놀린 분류의 화합물, 또는 상기 언급한 모든 분류의 상기 언급한 모든 유도체는 화학식 (1.0.0)의 화합물과 병용되어 본 발명의 실시태양을 형성한다.

9.2 류코트리엔 LTB9.2 류코트리엔 $LTB44_4$, LTC, $LTC44_4$, LTD, $LTD44_4$ 및 LTE및 $LTE44_4$에 대한 수용체 길항제와 함께에 대한 수용체 길항제와 함께

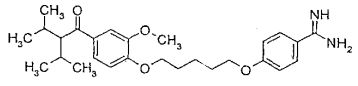
1 이상의 화학식 (1.0.0)의 호합물은 류코트리엔 LTB_4, LTC_4, LTD_4 및 LTE_4에 대한 수용체 길항제와 병용하여 사용된다. 염증 반응을 매개하는데 있어서 가장 중요한 류코트리엔은 LTB_4 및 LTD_4 이다. 이들 류코트리엔의 수용체에 대한 길항제 분류는 하기 단락에 기술한다.

미국 특허 제4,939,145호 (Guindon et al.) 및 미국 특허 제4,845,083호 (Lau et al.)에 기술되어 있는 L-651,392를 포함하는 4-브로모-2,7-디메톡시-3H-페노티아진-3-온은 LTB_4에 대한 강력한 수용체 길항제이다. L-651,392는 하기 화학식 (5.2.16)으로 나타내어진다.



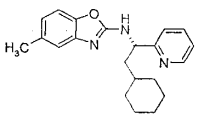
L-651,392 (5.2.16)

CGS-25019c를 포함하는 아미디노 화합물의 분류는 미국 특허 제5,451,700 (Morrissey and Suh), 미국 특허 제5,488,160호 (Morrissey) 및 미국 특허 제5,639,768호 (Morrissey and Suh)에 기술되어 있다. LTB4에 대한 이들 수용체 길항제는 하기 화학식 (5.2.17)로 나타내어지는 CGS-25019c로 대표되어 진다.



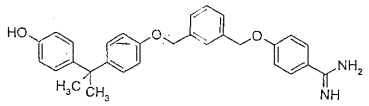
CGS-25019c (5.2.17)

LTB_4에 대한 수용체 길항제인 벤즈옥사졸아민민의 분류의 일원인 온타조라스트(ontazolast)는 EP 535 521 (Anderskewitz et al.)에 기술되어 있으며, 이는 하기 화학식 (5.2.18)로 나타내어진다.



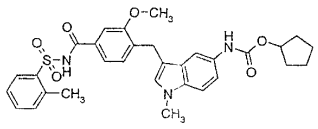
온타조라스트 (5.2.18)

동일한 군의 연구자들은 WO 97/21670 (Anderskewitz et al.), 및 WO 98/11119 (Anderskewitz et al.)에 기술되어 있으며, 하기 화학식 (5.2.19)의 BIIL 284/260으로 대표되는 LTB_4에 대한 수용체 길항제인 벤젠카르복스이미다미드의 분류를 개발하였다.



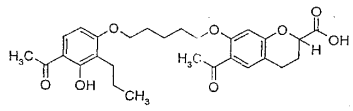
BIIL 284/260 (5.2.19)

자피르루카스트는 아코라테(Accolate)라는 상품명으로 시판되는 LTC_4, LTD_4 및 LTE_4에 대한 수용체 길항제이다. 이는 미국 특허 제4,859,692호 (Bernstein et al.), 미국 특허 제5,319,097호 (Holohan and Edwards), 미국 특허 제5,294,636호 (Edwards and Sherwood), 미국 특허 제5,482,963호, 미국 특허 제5,583,152호 (Bernstein et al.), 및 미국 특허 제5,612,367호 (Timko et al.)에 기술된 헤테로시클릭 아미드 유도체의 분류에 속한다. 자피르루카스트는 하기 화학식 (5.2.20)으로 나타내어진다.



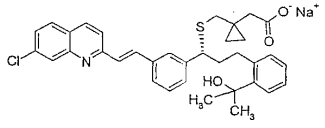
자피르루카스트 (5.2.20)

아브루카스트는 Ro 23-3544/001로 지칭되는 LTD4에 대한 수용체 길항제이고, 하기 화학식 (5.2.21)로 나타내어진다.



아브루카스트

몬테루카스트는 싱귤레어(Singulair)이라는 명칭으로 시판되고 미국 특허 제5,565,473에 기술되어 있는 LTD_4에 대한 수용체 길항제이다. 몬테루카스트는 하기 화학식 (5.2.22)로 나타내어진다.



몬테루카스트

LTD4에 대한 다른 수용체 길항제는 프란루카스트, 베르루카스트 (MK-679), RG-12525, Ro-245913, 이라루카스트 (CGP 45715A) 및 BAY x7195를 포함한다.

L-651,392를 포함하는 상기 언급한 페노티아진-3-온 분류의 화합물, CGS-25019c를 포함하는 아미노 화합물의 분류, 온타조라스트를 포함하는 벤즈옥사졸아민의 분류, BIIL 284/260으로 대표되어 지는 벤젠카르복스이미다미드의 분류, 자피르루카스트를 포함하는 헤테로시클릭 아미드 유도체, 아브루카스트 및 몬테루카스트 및 이들이 속하는 화합물의 분류, 또는 모든 상기 언급한 분류의 모든 상기 언급한 유도체는 화학식 (1.0.0)의 화합물과 병용되어 본 발명의 실시태양을 형성한다.

9.3 추가 조합을 형성하는 다른 치료제와9.3 추가 조합을 형성하는 다른 치료제와

1 이상의 화학식 (1.0.0)의화합물은 본 발명의 추가 실시태양이고, 본원에 기술된 상당히 많은 상이한 질환, 장애 및 질병의 치료에 유용한 다른 치료제 및 비-치료제와 함께 사용된다. 상기 실시태양은 1 이상의 화학식 (1.0.0)의 화합물을 하기 1 이상과 함께 포함한다:

(a) PDE4 억제제,

(b) 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제제, 또는 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 길항제,

(c) 5-리폭시게나제 (5-LO) 및 혈소판 활성화 인자 (PAF)의 길항제의 이중 억제제,

(d) LTB_4, LTC_4, LTD_4 및 LTE_4의 길항제를 포함하는 류코트리엔 길항제 (LTRAs),

(e) 세티리진, 로라타딘, 데스로라타딘, 펙소페나딘, 아스테미졸, 아제라스틴 및 클로르페니라민을 포함하는 항히스타민 H_1 수용체 길항제,

(f) 위보호 H_2 수용체 길항제,

(g) 프로필헥세드린, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 슈도에페드린, 나파졸린 히드로클로라이드, 옥시메타졸린 히드로클로라이드, 테트라히드로졸린 히드로클로라이드, 크실로메타졸린 히드로클로라이드 및 에틸노르에피네프린 히드로클로라이드를 포함하는 충혈완화 용도로 경구 또는 국소 투여되는 α_1- 및 α_2-아드레날린수용체 아고니스트 혈관수축성 교감신경유사작용약,

(h) 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제제와 병용하는 α_1- 및 α_2-아드레날린수용체 아고니스트,

(i) 이프라트로피움 브로마이드, 티오트로피움 브로마이드, 옥시트로피움 브로마이드, 피렌제핀 및 텔렌제핀을 포함하는 항콜린제,

(j) 메타프로테레놀, 이소프로테레놀, 이소프레날린, 알부테롤, 살부타몰, 포르몰테롤, 살메테롤, 테르부탈린, 오르시프레날린, 비톨테롤 메실레이트 및 피르부테롤을 포함하는 β_1- 내지 β_4-아르레날린수용체 아고니스트,

(k) 테오필린 및 아미노필린을 포함하는 메틸크산틴,

(l) 나트륨 크로모글리케이트,

(m) 무스카린성 수용체 (M1, M2 및 M3) 길항제,

(n) COX-1 억제제 (NSAIDs), 로페콕시브를 포함하는 COX-2 선택적 억제제, 및 산화질소 NSAIDs,

(o) 인슐린 유사 성장 인자 제1형 (IGF-1) 모방약,

(p) 시클레소니드,

(q) 프레드니손, 프레드니솔론, 플루니솔라이드, 트리암시놀론 아세토니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 부데소니드, 플루티카손 프로피오네이트 및 모메타손 푸로에이트를 포함하는 전신 부작용이 감소된 흡입하는 글루코코르티코이드,

(r) 트립타제 억제제,

(s) 혈소판 활성화 인자 (PAF) 길항제,

(t) 내생 염증성 실체에 대해 활성인 모노클로날 항체,

(u) IPL 576,

(v) 에타네르셉트, 인플리시마브 및 D2E7을 포함하는 항 종양 괴사 인자 (TNFα) 물질,

(w) 레플루노미드를 포함하는 DMARDs,

(x) TCR 펩티드,

(y) 인터류킨 전환 효소 (ICE) 억제제,

(z) IMPDH 억제제,

(aa) VLA-4 길항제를 포함하는 유착 분자 억제제,

(bb) 카텝신,

(cc) MAP 키나제 억제제,

(dd) 글루코스-6 포스페이트 탈수소효소 억제제,

(ee) 키닌-B_1-및 B_2-수용체 억제제,

(ff) 다양한 친수성기와 함께 아우로티오(aurothio)기의 형태인 금,

(gg) 사이클로스포린, 아자티오프린 및 메토트렉세이트와 같은 면역억제제,

(hh) 콜히친과 같은 항통풍제,

(ii) 알로푸리놀과 같은 크산틴 옥시다제 억제제,

(jj) 프로베네시드, 술핀피라존 및 벤즈브로마론과 같은 요산뇨 배설촉진제,

(kk) 항신생물제, 특히빈블라스틴 및 빈크리스틴을 포함하는 유사분열억제 약물,

(ll) 성장 호르몬 세크레타고그(secretagogue),

(mm) 스트로멜리신, 콜라게나제, 젤라티나제 뿐만 아니라 아그레카나제, 특히 콜라게나제-1 (MMP-1), 콜라게나제-2 (MMP-8), 콜라게나제-3 (MMP-13), 스트로멜리신-1 (MMP-3), 스트로멜리신-2 (MMP-10), 및 스트로멜리신-3 (MMP-11)인 기질 금속단백분해효소 (MMPs)의 억제제,

(nn) 형질전환 성장 인자 (TGFβ),

(oo) 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF),

(pp) 염기성 피브로블라스트 성장 인자 (bFGF)와 같은 피브로블라스트 성장 인자,

(qq) 과립구-대식세포 집락 자극 인자 (GM-CSF),

(rr) 캡사이신,

(ss) NKP-608C, SB-233412 (탈네탄트) 및 D-4418로 이루어지는 군으로부터 선택되는 타키키닌 NK_1 및 NK_3 수용체 길항제,

(tt) UT-77 및 ZD-0892로 이루어지는 군으로부터 선택되는 엘라스타제 억제제,

(uu) 아데노신 A2a 수용체 아고니스트.

발명의 상세한 설명발명의 상세한 설명

10.0 제약 조성물 및 제제10.0 제약 조성물 및 제제

하기 설명은 화학식 (1.0.0)의 화합물이 바람직한 경우 다른 치료제 또는 비치료제와 함께 대부분 통상적인 제약적으로 허용가능한 담체와 결합되어 모든 주어진 환자에게 사용될 뿐만 아니라 치료되는 모든 주어진 환자에 대해 질환, 장애 또는 질병에 적합한 상이한 투여 경로에 대해 적합한 용량 형태를 형성하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 제약 조성물은 모든 1 이상의 상기 기술한 본 발명의 화합물 또는 역시 상기 기술한 이의 제약적으로 허용가능한 염을 당업계에 공지된 이러한 담체의 성질 및 예상되는 실행에 따라서 제약적으로 허용가능한 담체와 함께 포함한다.

담체 물질과 결합되어 단일 용량 형태를 만들어낼 수 있는 활성 물질의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 양식에 따라 달라질 수 있다. 그러나, 모든 특정 환자에 대한 구체적 용량 및 치료 용법은 사용되는 구체적 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합 및 치료 의사의 판단 및 치료되는 특정 질환의 심각성에 따라서 달라질 수 있음을 이해하여야 한다. 활성 물질의 양은 또한 존재하는 경우 성분이 공동투여되는 치료 또는 예방제에 따라 달라질 수 있을 것이다.

상기 기술한 본 발명의 화합물은 산, 에스테르, 또는 기술된 화합물이 속하는 화합물의 다른 화학적 분류의 형태로 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 범위내에서는 이러한 화합물을 상기 기술하고 당업계에 공지된 공정에 따라서 다양한 유기 및 무기 산 및 염기로부터 유도되는 제약적으로 허용가능한 염의 형태로 사용된다. 화학식 (1.0.0)의 화합물을 포함하는 활성 성분은 종종, 특히 상기 염 형태가 상기 활성 성분의 유리 형태 또는 종래 이용되던 상기 활성 성분의 다른 염 형태와 비교하여 약력학적 성질이 개선된 것을 지칭하는 경우에 이의 염 형태로 사용된다. 상기 활성 성분의 제약적으로 허용가능한 염 형태는 종래 갖지 않았으며, 인체 내의 치료 활성에 대하여 상기 활성 성분의 약동학에 긍정적으로 영향을 미칠 수 있는 바람직한 약력학적 성질을 상기 활성 성분에 부여할 수 있다.

유리하게 영향받는 상기 활성 성분의 약력학적 성질은 예를 들면, 상기 활성 성분의 흡수, 분포, 생체전환 및 배설에 직접적이고 긍정적으로 영향을 미칠 수 있게 하는 상기 활성 성분이 세포 막을 통해 수송되는 양식을 포함한다. 제약 조성물의 투여 경로가 중요하지만, 다양한 해부학적, 생리학적 및 병리학적 인자가 생체이용율에 극단적으로 영향을 줄 수 있으며, 상기 활성 성분의 용해도는 통상적으로 이용되는 특정 염 형태의 특정에 달려있다. 나아가, 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 상기 활성 성분의 수용액은 상기 활성 성분의 치료되는 환자의 인체 내로의 가장 신속한 흡수를 제공하는 반면, 지용액 및 현탁액 뿐만 아니라 고체 용량 형태는 상기 활성 성분의 덜 신속한 흡수를 일으킬 수 있다. 상기 활성 성분의 경구 섭취는 안정성, 편리함 및 경제성의 이유로 인하여 가장 바람직한 투여 경로이지만, 이러한 경구 용량 형태는 극성과 같은 물리적 성질, 위장관 점막의 자극에 의해 야기되는 구토, 소화 효소 및 낮은 pH에 의한 분해, 식품 또는 다른 약물의 존재하에서의 불규칙적 흡수 또는 추진, 및 점막, 장관총 또는 간의 효소에 의한 대사에 의해 부정적으로 영향받을 수 있다. 상기 활성 성분의 상이한 제약적으로 허용가능한 염으로의 제제화는 경구 용량 형태의 흡수시 만나게되는 상기 언급한 문제점 1 이상을 극복 또는 완화하는데 효과적일 수 있다.

상기 언급된 제약적 염 중에서, 바람직한 것은 아세테이트, 베실레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 헤미숙세네이트, 히푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 이세티오네이트, 만델레이트, 메글루민, 니트레이트, 올레에이트, 포스포네이트, 피바레이트, 나트륨 포스페이트, 스테아레이트, 술페이트, 술포살리실레이트, 타르트레이트, 티오말레이트, 토실레이트 또는 트로메타민을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

본 발명의 화합물이 상기 제약적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있는 기를 1 보다 많이 포함하는 경우 복합 염 형태가 본 발명의 범위 내에 포함된다. 전형적 복합 염 형태는 비타르트레이트, 디아세테이트, 디푸마레이트, 디메글루민, 디포스페이트, 디소듐 및 트리히드로클로라이드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

본 발명의 제약 조성물은 1 이상의 상기 언급한 본 발명의 억제 화합물 또는 역시 상기 언급한 제약적으로 허용가능한 염을 당업계에 공지된 담체의 성질 및 예상되는 수행에 따라서 제약적으로 허용가능한 담체와 함께 포함한다.

본원에서 사용된 용어 " 담체" 는 허용가능한 희석제, 부형제, 보강제, 비히클, 용해 보조제, 점도 조절제, 보존제 및 최종 제약 조성물에 적합한 성질을 제공하기 위해 당업계에 공지된 다른 물질을 포함한다. 이러한 담체를 예시하기 위하여, 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 제약적으로 허용가능한 담체, 및 이 후 더욱 상세한 설명의 다양한 유형의 성분의 간단한 조사를 하였다. 전형적 담체는 이온 교환 조성물, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈장 단백질 (예: 인간 혈장 알부민), 포스페이트, 글리신, 소르빈산, 칼륨 소르베이트, 포화 식물 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 수소화 야자유, 물, 염 또는 전해질 (예: 프롤라민 술페이트, 디소듐 히드로겐 포스페이트, 포타슘 히드로겐 포스페이트, 염화나트륨 및 아연 염), 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀루로오스 기재 성분 (예: 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스), 폴리에틸렌 글리콜, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블럭 폴리머 및 울 지방을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

더욱 구체적으로, 본 발명의 제약 조성물에 사용되는 담체는 하기 단락에 열거하는 것으로 주로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 일원인 다양한 분류 및 종의 첨가제를 포함한다.

산성화 및 알칼리화제가 첨가되어 바라거나 미리결정된 pH를 얻을 수 있으며, 아세트산, 빙초산, 말산, 및 프로피온산과 같은 산성화제를 포함한다. 염산, 질산 및 황산과 같은 강산이 사용될 수 있으나, 덜 바람직하다. 알킬리화제는 예를 들면, 에데톨, 탄산칼륨, 수산화칼륨, 나트륨 보레이트, 나트륨 카르보네이트, 및 수산화나트륨을 포함한다. 디에탄올아민 및 트롤라민과 같은 활성 아민 기를 포함하는 알칼리화제가 사용될 수 있다.

제약 조성물이 상당한 압력하에서 에어로솔로서 송달되어야 하는 경우 에어로솔 추진제가 바람직하다. 이러한 추진제는 예를 들면 디클로로디플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄 및 트리클르로모노플루오로메탄과 같은 허용가능한 플루오로클로로히드로카본; 질소; 또는 부탄, 프로판, 이소부탄 또는 이의 혼합물과 같은 휘발성 탄화수소를 포함한다.

제약 조성물이 피부가 세균, 곰팡이 또는 원생동물에 의한 감염에 노출된, 부정적 상태 또는 지속적 찰과상 또는 자상이 있을 가능성이 있는 피부 영역에 국소적으로 도포되는 경우 항균, 항진균 및 항원생생물제를 포함하는 항미생물제가 첨가된다. 항미생물제는 벤질 알콜, 클로로부탄올, 페닐에틸 아콜, 페닐머큐릭 아세테이트, 칼륨 소르베이트 및 소르빈산과 같은 화합물을 포함한다. 항진균제는 벤조산, 부틸파라벤, 에틸파라벤, 메틸파라벤, 프로필파라벤 및 나트륨 벤조에이트와 같은 화합물을 포함한다.

본 발명의 제약 조성물을 통상적으로 수상에 침입하나 종종 또한 조성물의 유상에서 성장할 수 있는 강력하고 해로운 미생물에 대해 보호하기 위하여 항미생물 보존제가 본 발명의 제약 조성물에 첨가된다. 따라서, 수용성 및 지용성 모두를 갖는 보존제가 바람직하다. 적당한 항미생물 보존제는 예를 들면, p-히드록시벤조산의 알킬 에스테르, 프로피오네이트 염, 페녹시에탄올, 메틸파라벤 나트륨, 프로필파라벤 나트륨, 나트륨 디하이드로아세테이트, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 히단토인 유도체, 4급 암모늄 화합물 및 양이온성 폴리머, 이미다졸리디닐 우레아, 디아졸리디닐 우레아 및 트리소듐 에틸렌디아민 테트라에세테이트(EDTA)를 포함한다. 보존제는 바람직하게는 총 조성물 중량의 약 0.01% 내지 약 2.0%의 양으로 사용된다.

제약 조성물의 모든 성분을 조성물 자체 또는 사용 환경에 존재하는 산화제에 의한 손상 또는 분해로부터 보호하기 위하여 항산화제가 첨가되고, 예를 들면 에녹소머, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 하이포인산, 칼륨 메타비술파이트, 프로필 옥틸 및 도데실 갈레에이트, 나트륨 메타비술파이트, 술퍼 디옥사이드 및 토코페롤이다.

완충화제 화합물이 한번 설정된 바람직한 pH를 외부 물질의 효과 및 조성물의 성분의 평형 이동으로부터 유지하기 위해 사용된다. 완충화제는 제약 조성물의 제조에 숙련된 당업자에게 친숙한 것들 중에서 선택될 수 있으며, 예를 들면 칼슘 아세테이트, 칼륨 메타포스페이트, 칼륨 포스페이트 일염기 및 타르트산이다.

킬레이트화제가 제약 조성물의 이온 강도를 유지하는 것을 돕고 파괴 화합물 및 금속을 결합하고 효과적으로 제거하기 위해 사용되고, 예를 들면 에데테이트 디포타슘, 에데테이트 디소듐 및 에데트산을 포함한다.

피부학적으로 활성 물질이 국소적으로 적용되는 경우 본 발명의 제약 조성물에 첨가되고, 예를 들면 펩티드 유도체, 효모, 판테놀, 헥실레소르시놀, 페놀, 테트라사이클린 히드로클로라이드, 라민 및 키테닌과 같은 상처 치료제; 피부 암을 치료하기 위한 레티노이드, 예를 들면 레티놀, 트레티놀린, 이소트레티노인, 에트레티네이트, 아시트레틴 및 아로티노이드; 피부 감염을 치료하기 위한 약한 항균제, 예를 들면 레소르시놀, 살리실산, 벤조일 퍼옥사이드, 에리스로마이신-벤조일 퍼옥사이드, 에리스로마이신 및 클린다마이신; 체부백선, 족부백선, 칸디다증 및 어루러기를 치료하기 위한 항진균제, 예를 들면 그리세오풀빈, 미코나졸, 에코나졸, 이트라코나졸, 플루코나졸 및 케토코나졸과 같은 아졸, 및 나프티핀 및 테르피나핀과 같은 알릴아민; 피부 헤르페스 심플렉스, 헤르페스 조스터 및 수두를 치료하기 위한 항바이러스제, 예를 들면 아시클로버, 팜시클로버 및 발라시클로버, 소양증, 아토피성 및 접촉성 피부염을 치료하기 위한 항히스타민, 예를 들면 디펜히드라민, 테르페나딘, 아스테미졸, 토라타딘, 세티리진, 아크리바스틴 및 테메라스틴; 동통, 자극 및 가려움을 경감시키기 위한 국소 마취제, 예를 들면 벤조카인, 리도카인, 디부카인 및 프라목신 히드로클로라이드; 동통 및 염증을 경감시키기 위한 국소 진통제, 예를 들면 메틸 살리실레이트, 캄포, 멘톤 및 레소르시놀; 감염을 예방하기 위한 국소 방부제, 예를 들면 베노알코늄 클로라이드 및 포비돈-요오딘; 및 토코페롤, 토코페롤 아세테이트, 레티논산 및 레티놀과 같은 비타민 및 이의 유도체를 포함한다.

분산화 및 현탁화제가 안정화 제제를 제조하기 위한 보조제로 사용되고, 예를 들면 폴리기난, 포비돈 및 실리콘 디옥사이드를 포함한다.

피부연화제는 피부, 특히 과다한 수분 상실로 인하여 건조해지는 피부를 부드럽고 매끄럽게 하는 물질, 바람직하게는 비오일성 수용성 물질이다. 이러한 물질은 국소 적용을 위한 본 발명의 제약 조성물과 함께 사용되고, 예를 들면 탄화수소 오일 및 왁스, 트리글리세리드 에스테르, 아세틸화 모노글리세리드, C_{10} - C_{20} 지방산의 메틸 및 다른 알킬 에스테르, C_{10} - C_{20} 지방산, 라놀린 및 유도체, 폴리에틸렌 글리콜 (200-600)과 같은 다가 알콜 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 왁스 에스테르, 포스포리피드 및 스테로이드; 수중유형 에멀젼을 제조하기 위해 사용되는 유화제; 부형제, 예를 들면 라우로카프람 및 폴리에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르; 습윤제, 예를 들면 소르비톨, 글리세린 및 하이알우론산; 연고 기제, 예를 들면 바셀린, 폴리에틸렌 글리콜, 라놀린, 및 폴록사머; 침투 증가제, 예를 들면 디메틸 이소소르비드, 디에틸-글리콜-모노에틸에테르, 1-도데실아자시클로헵탄-2-온 및 디메틸술폭사이드(DMSO); 보존제, 예를 들면 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, p-히드록시벤조산의 알킬 에스테르, 히단토인 유도체, 세틸피리디늄 클로라이드, 프로필파라벤, 칼륨 벤조에이트 및 티메로살과 같은 4급 암모늄 화합물; 시클로덱스트린을 포함하는 격리제; 용매, 예를 들면 아세톤, 알콜, 아밀렌 히드레이트, 부틸 알콜, 옥수수유, 면실유, 에틸 아세테이트, 글리세린, 헥실렌 글리콜, 이소프로필 알콜, 이소스테아릴 알콜, 메틸 알콜, 메틸렌 클로라이드, 광유, 땅콩유, 인산, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시프로필렌 15 스테아릴 에테르, 프로필렌 글리코, 프로필렌 글리콜 디아세테이트, 참깨유, 및 정제수; 안정화제, 예를 들면 칼슘 사카레이트 및 티몰; 계면활성제, 예를 들면 라피륨 클로라이드; 라우레쓰(laureth) 4, 즉 α-도데실-ω-히드록시-폴리(옥시-1,2-에탄디일) 또는 폴리에틸렌 글리콜 모노도데실 에테르를 포함한다.

유화 및 보강 및 유제 보강제를 포함하는 유화제는 본 발명의 제약 조성물의기초를 형성하는경우 수중유형 에멀젼을 제조하기 위해 사용된다. 이러한 유화제는 예를 들면, C_{10} - C_{20} 지방 알콜과 같은 비비온성 유화제 및 2 내지 20 몰의 에틸렌 옥사이드 또는 프로필렌 옥사이드와 축합된 상기 지방 알콜, 2 내지 20 몰의 에틸렌 옥사이드와 축합된 (C_{6} - C_{12})알킬 페놀, 에틸렌 글리콜의 모노- 및 디-C_{10} - C_{20} 지방산 에스테르, C_{10} - C_{20} 지방산 모노글리세리드, 디에틸렌 글리콜, MW 200-6000의 폴리에틸렌 글리콜, MW 200-3000의 폴리프로필렌 글리콜, 및 특히 소르비톨, 소르비탄, 폴리옥시에틸렌 소르비톨, 폴리옥시에틸렌 소르비탄, 친수성 왁스 에스테르, 세토스테아릴 알콜, 올레일 알콜, 라놀린 알콜, 콜레스테롤, 모노- 및 디-글리세리드, 글리세릴 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜의 혼합 모노- 및 디스테아르 에스테르, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트 및 히드록시프로필 셀룰로오스를 포함한다. 다른 적합한 유화제는 피마자유 및 수소화 피마자유; 레시틴; 및 다양한 점도를갖고 카르보머(carbomer) 910, 934, 934P, 940, 941 및 1342라는 제품명을 갖는 모두 수크로스 및(또는) 펜타에리트롤의 알릴 에테르와 가교결합된, 아크릴산의 폴리머와 2-프로페논산의 폴리머를 포함한다. 4급 암모늄, 모르폴리늄 및 피리디늄 화합물에 기초한 것을 포함하는 활성 아민기를 갖는 양이온성 유화제 또한 사용될 수 있다. 유사하게, 코코베타인, 라우릴 디메틸아민 옥사이드 및 코코일이미다졸린과 같은 활성 아민기를 갖는 양쪽성 유화제가 사용될 수 있다. 유용한 유화 및 보강제는 또한 세틸 알콜 및 나트륨 스테아레이트; 및 올레산, 스테아르산 및 스테아릴 알콜과 같은 에멀젼 보강제를 포함한다.

부형제는 예를 들면, 라우로카프람 및 폴리에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르를 포함한다.

본 발명의 제약 조성물이 국소적으로 적용되는 경우, 침투 증강제가 사용될 수 있으며, 이는 예를 들면 디메틸 이소소르비드, 디에틸-글리콜-모노에틸에테르, 1-도데실아자시클로헵탄-2-온 및 디메틸술폭사이드(DMSO)를 포함한다. 이러한 조성물은또한 통상적으로 연고 기제, 예를 들면 바셀린, 폴리에틸렌 글리콜, 라놀린 및 폴록사머 (폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 블럭 코폴리머, 이는 또한 계면활성제 또는 유화제로 작용할 수 있음)를 포함한다.

보존제가 본 발명의 제약 조성물을 대기 미생물에 의한 분해 공격으로부터 보호하기 위해 사용되고, 예를 들면 벤조알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, p-히드록시벤조산의 알킬 에스테르, 히다톤인 유도체, 세틸피리디늄 클로라이드, 모노티오글리세롤, 페놀, 페녹시에탄올, 메틸파라겐, 이미다졸리디닐 우레아, 나트륨 디히드로아세테이트, 프로필파라벤, 4급 암모늄 화합물, 특히 폴리크세토늄 클로라이드와 같은 폴리머, 칼륨 벤조에이트, 나트륨 포름알데히드 술폭실레이트, 나트륨 프로피오네이트 및 티메로살을 포함한다.

격리제가 본 발명의 제약 조성물의 안정성을 개선하기 위해 사용되고, 예를 들면 다양한 물질과 포접 복합체를 형성할 수 있는 천연 시클릭 올리고사카라이드 과이고, 통상적으로 각각 α-시클로덱스트린, β-시클로덱스트린 및 γ-시클

로덱스트린으로 지칭되는 고리 중 6-, 7- 및 8-글루코스 잔기를 갖는 다양한 고리 크기인 시클로덱스트린을 포함한다. 적합한 시클로덱스트린은 예를 들면, α-시클로덱스티른, β-시클로덱스트린, γ-시클로덱스트린, δ-시클로덱스트린 및 양이온화 시클로덱스트린을 포함한다.

본 발명의 제약 조성물을 제조하는데 사용될 수 있는 용매는 예를 들면, 아세톤, 알콜, 아밀렌 히드레이트, 부틸 알콜, 옥수수유, 면실유, 에틸 아세테이트, 글리세린, 헥실렌 글리콜, 이소프로필 알콜, 이소스테아릴 알콜, 메틸 알콜, 메틸렌 클로라이드, 광유, 땅콩유, 인산, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리옥시프로필렌 15 스테아릴 에테르, 프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 디아세테이트, 참깨유 및 정제수를 포함한다.

사용에 적합한 안정화제는 예를 들면, 칼슘 사카레이트 및 티몰을 포함한다.

강화제는 통상적으로 바람직한 점도 및 취급 특성을 제공하기 위하여 국소 적용용 제제에 사용되고, 예를 들면, 세틸 에스테르 왁스, 미리스틸 알콜, 파라핀, 합성 파라핀, 유화 왁스, 미결정성 왁스, 백색 왁스 및 황색 왁스를 포함한다.

당은 종종 본 발명의 제약 조성물의 여러가지 바람직한 성질을 부여하고, 얻은 결과물을 개선하기 위해 사용되고, 예를 들면 글루코스, 크실로스, 프룩토스, 레오스, 리보스, 펜토스, 아라비노스, 알로스, 탈로스, 알트로스, 만노스, 갈락토스, 락토스, 수크로스, 에리쓰로스, 글리세르알데히드 또는 이의 모든 조합과 같은 모노사카라이드, 디사카라이드 및 폴리사카라이드를 포함한다.

계면활성제는 본 발명의 다성분 제약 조성물에 대한 안정성을 제공하고, 이들 조성물의 기존 성질을 증가시키고, 상기 조성물에 바람직한 신규 특성을 부여하기 위해 사용된다. 계면활성제는 물의 표면 장력을 감소시키기 위한 습윤제, 항거품제, 및 유화제, 분산제 및 침투제로서 사용되고, 예를 들면 라피륨 클로라이드; 라우레쓰 4, 즉 α-도데실-ω-히드록시-폴리(옥시-1,2-에탄디일) 또는 폴리에틸렌 글리콜 모노도데실 에테르; 라우레쓰 9, 즉 분자 당 약 9개의 에틸렌 옥사이드 기의 평균의 폴리에틸렌 글리콜 모노도데실 에테르의 혼합물; 노녹크시놀 4, 9 및 10, 즉 폴리에틸렌 글리콜 모노(p-노닐페닐) 에테르; 노녹크시놀 15, 즉 α-(p-노닐페닐)-ω-히드록시펜타-데카(옥시에틸렌); 노녹크시놀 30, 즉 α-(p-노닐페닐)-ω-히드록시트리아콘타(옥시에틸렌); 폴록살렌, 즉 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜형의 비비온성 폴리머, MW=약 3000; 상기 연고 기제에서 더 논의되어 지칭된 폴록사머; 폴리옥시 8, 40 및 50 스테아레이트 즉 폴리(옥시-1,2-에탄디일), α-히드로-ω-히드록시-; 옥타데카노에이트; 폴리옥실 10 올레일 에테르, 즉 폴리9옥시-1,2-에탄디일), α-[(Z)-9-옥타데세닐-ω-히드록시-; 폴리소르베이트 20, 즉 소르비탄, 모노도데카노에이트, 폴리(옥시-1,2-에탄디일); 폴리소르베이트, 40, 즉 소르비탄 모노헥사데카노에이트, 폴리(옥시-1,2-에탄디일); 폴리소르베이트 60 즉, 소르비탄, 모노옥타데카노에이트, 폴리(옥시-1,2-에탄디일); 폴리소르베이트 65, 즉 소르비탄, 트리옥타데카노에이트, 폴리(옥시-1,2-에탄디일); 폴리소르베이트 80, 즉 소르비탄, 모노-9-모노데카노에이트, 폴리(옥시-1,2-에탄디일); 폴리소르베이트 80, 즉 소르비탄, 모노-9-모노데세노에이트, 폴리(옥시-1,2-에탄디일); 폴리소르베이트 85, 즉 소르비탄, 트리-9-옥타데세노에이트, 폴리(옥시-1,2-에탄디일); 나트륨 라우릴 술페이트; 소르비탄 모노라우레이트; 소르비탄 모노올레레이트; 소르비탄 모노팔미테이트; 소르비탄 모노스테아레이트; 소르비탄 세스퀴올레에이트; 소르비탄 트리올레에이트; 및 소르비탄 트리스테아레이트를 포함한다.

본 발명의 제약 조성물은 당업자들이 잘 이해하는 매우 수월한 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 본 발명의 제약 조성물이 단순 수성 및(또는) 다른 용매 용액인 경우, 전체 조성물의 다양한 성분이 주로 편리함을 고려하여 지시될 수 있는 모든 실시 주문을 받는다. 수용성이 감소되었으나, 물과의 동일 공용매 중에서 충분한 용해도를 갖는 이들 성분들은 모두 상기 공용매에 용해될 수 있으며, 이후 공용매 용액은 담체의 물 부분에 첨가되고 이에 의해 용매물은 물에 용해되게 될 수 있다. 분산/용액 과정을 보조하기 위하여, 계면활성제가 사용될 수 있다.

본 발명의 제약 조성물이 에멀젼 형태인 경우, 제약 조성물의 성분은 하기 일반적 과정에 따라 결합될 수 있다. 연속적

수상은 먼저 약 60℃ 내지 95℃, 바람직하게는약 70℃ 내지 약 85℃의 온도로 가열되고, 사용되는 온도의 선택은 수중유형 에멀젼을 구성하는 성분의 물리적 및 화학적 성질에 의존한다. 연속적 수상이 선택된 온도에 도달하면, 이 단계에서 첨가된 최종 조성물의 성분이 물과 혼합되고, 고속 교반으로 이에 분산된다. 다음으로, 물의 온도는 거의 초기 수준으로 되돌리고, 이 후 다음 단계를 포함하는 조성물의 성분이 가벼운 교반하에서 조성 혼합물에 첨가되고, 최초 2 단계의 성분에 따라서 약 5 내지 약 60분, 바람직하게는 약 10 내지 약 30분 동안 혼합을 지속한다. 이 후, 조성 혼합물을 다음 단계의 임의의 성분 첨가를 위하여 약 20℃ 내지 약 55℃로 수동적 또는 활동적으로 냉각하고, 이후 물을 충분량 첨가하여 전체 조성물 중 초기 미리결정된 농도에 이른다.

본 발명에 따라서, 제약 조성물은 무균 주사가능한 제제, 예를 들면 무균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 적당한 분산 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라서 제제화될 수 있다. 무균 주사가능한 제제는 또한, 예를 들면 1,3-부탄디올 중 용액으로, 비독성 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 무균 주사가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 무균, 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로 통상적으로 사용된다. 이 목적을 위하여, 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함하는 임의의 부드러운 고정 오일이 사용될 수 있다. 특히 폴리올리에틸화 유형으로 올리브유 또는 피마자유와 같은 천연 제약적으로 허용가능한 오일처럼 올레산과 같은 지방산 및 그 글리세리드 유도체가 사용된다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 Rh, HCIX 또는 유사 알콜과 같은 장쇄 알콜 희석제 또는 분산제를 함유할 수 있다.

본 발명의 제약 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하나, 이에 한정되지 않는 모든 경구적으로 허용가능한 용량 형태로 경구로 투여될 수 있다. 경구용 정제의 경우에서, 통상적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 활택제가 통상적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위해 유용한 희석제는 락토스 및 무수 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액이 경구용으로 요구되는 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 결합된다. 바람직하다면, 특정 감미, 풍미 또는 착색제 또한 첨가될 수 있다. 별법으로, 본 발명의 제약 조성물은 직장 투여용 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이는 물질을 적당한 실온에서 고체이나 직장 온도에서 액체이고, 따라서 직장에서 용융되어 약물을 방출하는 적당한 비자극성 부형제와 함께 혼합하여 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

본 발명의 제약 조성물은 또한, 특히 눈, 피부 또는 하부 창자의 질환을 포함하여, 치료 표적이 국소 적용에 의해 쉽게 적용가능한 영역 또는 기관을 포함할 때 국소적으로 투여될 수 있다. 적당한 국소 제제는 이들 영역 또는 기관의 각각에 대해 쉽게 제조된다.

하부 창자용 국소 적용은 상기 기술된 바와 같은 직장 좌제 제제,또는 적당한 관장 제제로 달성될 수 있다. 국소 활성 경피 패치 또한 사용될 수 있다.

국소 적용을 위하여, 제약 조성물은 1 이상의 담체에 현탁 또는 용해된 활성 물질을 함유하는 적당한 연고로 제제화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여용 담체는 광유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리코, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 별법으로, 제약 조성물은 1 이상의 제약적으로 허용가능한 담체에 현탁 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제제화될 수 있다. 적합한 담체는 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알콜 및 물을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

본 발명의 범위 내의 제약 조성물은 본원에 기술된 바와 같이 PDE4 활성의 조절에 의해 매개 또는 연관된 질환, 장애

및 질병을 치료 또는 예방하기 위해 필요한 본 발명의 화합물을 포함하는 치료적 유효량의 활성 성분이 전신 투여에 적합한 용량 형태로 제공되는 것을 포함한다. 이러한 제약 조성물은 다음에 의해 송달되는 적합한 액체 형태로 상기 활성 성분을 함유할 수 있다: (1) 동맥내, 피부내 또는 경피, 피하, 근육내, 척수내, 경막내 또는 정맥내인 주사 또는 주입, 여기서 활성 성분은 (a) 용해물로서 용액에 함유되거나, (b) 에멀젼의 불연속상으로, 또는 주사 또는 주입에 의해 역전되는 역상 에멀젼의 연속 상에 함유되고, 상기 에멀젼은 적합한 유화제를 함유하거나, 또는 (c) 콜로이드성 또는 미세 입자 형태로 현탁된 고체로 현탁액 중에 함유되고, 상기 현탁액은 적합한 현탁화제를 함유함, (2) 저장부(depot)로서 적합한 인체 조직 또는 관강 내에 주사 또는 주입, 여기서 상기 조성물은 상기 활성 성분의 저장소를 제공하고, 따라서 전신 분포를 위한 상기 활성 성분의 지연된, 지속된 및(또는) 조절된 방출을 제공함, (3) 적합한 고체 형태로 상기 제약 조성물의 적합한 인체 조직 또는 관강 내로의 적하, 흡입 또는 살포(insufflation), 여기서 상기 활성 성분은 (a) 상기 활성 성분의 지연된, 지속된 및(또는) 조절된 방출을 제공하는 고체 이식편 조성물 중에 함유되거나, (b) 폐로 흡입되는 입자 조성물 중에 함유되거나, 또는 (c) 적합한 인체 조직 또는 관강내로 불어넣어지는 입자 조성물 중에 함유되고, 여기서 상기 조성물은 임의로 상기 활성 성분의 지연된, 지속된 및(또는) 조절된 방출을 제공함, 또는 (4) 상기 활성 성분의 경구 송달에 적합한 고체 또는 액체 형태로 상기 제약 조성물의 섭취, 여기서 상기 활성 성분은 (a) 고체 용량 형태에 함유되거나, 또는 (b) 액체 용량 형태에 함유된다.

상기 기술한 제약 조성물의 특정 용량 형태는 (1) 실온에서 고체이나 체온에서 용융되는 기제를 함유하고, 활성 성분이 흡수 및 수송되어 전신 투여를 유효하게 하는 인체의 주위 조직 내로 함입되어 활성 성분을 방출하는, 특별한 형태의 이식편인 좌제, (2) 하기 (a) 내지 (h)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 고체 경구 용량 형태: (a) 지연 방출 경구 정제, 캡슐제, 카플릿(caplet), 로젠지(lozenge), 트로키 및 다입자; (b) 위에서의 방출 및 흡수를 막아서 치료되는 환자의 위에서 먼 곳으로의 송달을 촉진하는 장용피 정제 및 캡슐제; (c) 24 시간에 이르는 조절된 양식으로 활성 성분의 전신적 송달을 제공하는 지속 방출 경구 정제, 캡슐제 및 미립자; (d) 신속히 용해되는 정제; (e) 캡슐화된 정제; (f) 경구 페이스트; (g) 치료되는 환자의 식품에 혼입 또는 혼입되어지는 과립형; 및 (h) 용액, 현탁액, 에멀젼, 역상 에멀젼, 엘릭실제, 추출물, 팅크제 및 농축물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 액체 경구 용량 형태.

본 발명의 범위 내의 제약 조성물은 본원에 기술된 바와 같이 PDE4 활성의 조절에 의해 매개 또는 연관된 질환, 장애 및 질병을 치료 또는 예방하기 위해 필요한 본 발명의 화합물을 포함하는 치료적 유효량의 활성 성분이 국소 투여에 적합한 용량 형태로 제공되는 것을포함한다. 이러한 제약 조성물은 다음에 의해 송달되는 적합한 액체 형태로 상기 활성 성분을 함유할 수 있다: (1) 동맥내, 관절내, 사립체내, 늑골내, 낭포내, 피부내 또는 경피, 근막내, 인대내, 골수내, 근육내, 비강내, 뉴런내, 안구내, 즉 안과적 투여, 골내, 골반내, 심막내, 척수내, 흉골내, 활액내, 족근골내, 포막내인 국소 부위에 주사 또는 주입, 상기 활성 성분의 상기 국소 부위로의 지연된-방출, 조절된-방출 및(또는) 지속된-방출을 제공하는 성분을 포함하고, 여기서 상기 활성 성분은 (a) 용해물로서 용액 중 포함되거나, (b) 에멀젼의 불연속상, 또는 주사 또는 주입에 의해 역전되는 역상 에멀젼의 불연속 상 중에 포함되고, 상기 에멀젼은 적합한 유화제를 포함하거나, 또는 (c) 콜로이드성 또는 미립사 형태로 현탁된 고체로 현탁액 중에 포함되고, 상기 현탁액은 적합한 현탁화제를 포함하거나, 또는 (2) 상기 활성 성분을 상기 국소 부위로 송달하기 위한 저장부로서 주사 또는 주입, 여기서 상기 조성물은 상기 활성 성분의 저장소 및 이후 상기 활성 성분의 상기 국소 부위로의 지연된-, 지속된- 및(또는) 조절된 방출을 제공하고, 여기서 상기 조성물은 또한 상기 활성 성분이 전신적 이월 활성이 거의 없이 주로 국소 활성을 가지는 것을 보장하는 성분을 포함하거나, 여기서 상기 제약 조성물은 상기 억제제를 송달하기 적합한 고체 형태로 상기 활성 성분을 함유하고, (3) 상기 국소 부위로의 적하, 흡입 또는 취입, 여기서 상기 활성 성분은 (a) 상기 국소 부위에 설치된 고체 이식편 조성물 중에 포함되고, 상기 조성물은 임의로 상기 활성 성분의 상기 국소 부위로의 지연된-, 지속된-및(또는) 조절된-방출을 제공하거나, (b) 폐를 포함하는 국소 부위로 흡입되는 입자 조성물 중에 포함되거나, 또는 (c) 국소 부위로 내뿜어지는 입자 조성물 중에 포함되고, 여기기서 상기 조성물은 상기 활성 성분이 전신적 이월 활성이 거의 없이 주로 국소 활성을 가지는 것을 보장하는 성분을 포함하고, 임의로 상기 활성 성분의 상기 국소 부위로의지연된-, 지속된- 및(또는) 조절된 방출을 제공한다. 안과용으로는, 제약 조성물은 등장성, pH 조정된 무균 식염수 중에 미세화 현탁액으로, 또는 바람직하게는 등장성, pH 조정된 무균 식염수로서, 벤질알코늄 클로라이드와 같은 보존제와 함께 또는 보존제 없이 제제화될 수 있다. 별법으로, 안과 용으로, 제약 조성물은 바셀린과 같은 연고로 제제화될 수 있다.

본 발명의 제약 조성물은 네불라이저, 건조 분무 흡입기 또는 정량 흡입기의 사용을 통하여 비강 에어로솔 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 제제 분야에 공지된 기술에 따라서 제조되고, 식염수 중 용액으로, 벤질 알콜 또는 다른 적당한 보존제, 생체이용율을 높이기 위한 흡수 촉진제, 히드로플루오로카본 및(또는) 다른 통상적인 용해 또는 분산화제를 사용하여 제조될 수 있다.

상기 언급한 바와 같이, 본 발명의 화학식 (1.0.0)의 활성 성분은 주사 또는 주입에 의해 적당한 액체 형태의 제약 조성물로 치료되는 환자에게 전신적으로 투여될 수 있다. 주사 또는 주입되면 적당히 제제화된 제약 조성물이 치료되는 환자의 인체 전부 및 모든 기관 시스템에 퍼지는 것을 가능하게 할 수 있는 여러가지 환자 인체의 부위 및 기관 시스템이 있다. 주사는 제약 조성물의 단일 용량의, 통상적으로 시린지에 의해, 관련 조직내로 강요되는 것이다. 대조적으로, 주입은 제약 조성물의 관련 조직 내로의 점진적 도입이다. 주입의 가장 흔한 유형은 정맥내이다. 다른 유형의 주사 또는 주입은 동맥내, 피부내 또는 경피 (피하 포함) 또는 척수내, 특히 경막내이다. 이들 액상 제약 조성물에서, 활성 성분은 용해물로서 용액 중에 함유될 수있다 이는 가장 흔하고 가장 바람직한 유형의 조성물이나, 상당히 양호한 수 용해도를 갖는 염 형태의 활성 성분을 요한다. 물 (또는 식염수)는 이러한 조성물에 단연코 가장 바람직한 용매이다. 때로 과포화 용액이 사용될 수 있으나, 이는 매일 사용되는데 실용성이 없는 안정성의 문제가 존재한다.

때로 발생할 수 있는 것과 같은 필요 정도의 수 용해도를 갖는 일부 화학식 (1.0.0)의 화합물의 형태를 얻는 것이 가능하지 않다면, 작은 구체의 한 액체인 불연송 또는 내부상을 혼화가능한 제2 액체인 연속 또는 외상을 통하여 분산한 것인 에멀젼을 제조하는 것은 당업자의 기술 범위 내에 있다. 2개의 액체는 제약적으로 허용가능한 유화제의 사용에 의해 유화된 상태로 유지된다. 따라서, 활성 성불이 수-불용성 오일이라면, 이는 이것이 불연속 상으로 존재하는 에멀젼으로 투여될 수 있다. 또한, 활성 성분이 수-불용성이나 물과 혼화가능한 용매에 용해될 수 있는 경우, 에멀젼을 사용할 수 잇다. 활성 성분이 수중 유형 에멀젼으로 지칭되는 것의 불연속 또는 내상으로 통상적으로 사용될 수 있지만, 이는 또한 유중수형 에멀젼으로 통상적으로 지칭되는 역상 에멀젼의 불연속 또는 내상으로 사용될 수도 있다. 여기서 활성 성분은 물에 가용성이고, 단순 수용액으로 투여될 수 있다. 그러나, 역상 에멀젼은 주사 또는 주입에 따라서 혈액과 같은 수성 매질 내로 역전되고, 활성 성분의 수용액을 사용하여 얻을 수 있는 수성 매질 내로의 더욱 신속하고 효과적인 분산을 제공하는 잇점을 얻는다. 역상 에멀젼은 당업계에 공지된 적당한, 제약적으로 허용가능한 유화제를 사용하여 제조된다. 활성 성분이 제한된 수 용해도를 갖는 경우, 이는 또한 적당한, 제약적으로 허용가능한 현탁화제를 사용하여 제조된 현탁액 중에 콜로이드 또는 미립자 형태로 현탁된 고체로서 투여될 수 있다. 활성 성분을 함유하는 현탁된 고체는 또한 지연된-, 지속된- 및(또는) 조절된-방출 조성물로 제제화될 수 있다.

전신 투여가 액체의 주사 또는 주입에 의해 가장 흔히 수행될 수 있지만, 활성 성분을 고체로서 송달하는 것이 유리하거나 더욱 필요할 수 있는 많은 상황이 있다. 고체의 전신 투여는 활성 성분을 함유하는 적당한 고체 형태로 제약 조성물의 적하, 흡입 또는 취입에 의해 수행된다. 활성 성분의 적하는 고체 이식편 조성물을 적당한 인체 조직 또는 관강 내로 설치하는 것을 수반할 수 있다. 이식편은 고체 활성 성분의 입자가 분산되어 있거나, 가능한 경우 액체 활성 성분의 구체 도는 단리된 세포가 트래핑된 생체-적합성 및 생체-침식성 물질의 기질을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 기질은 인체에 의해 파괴되고 완전히 흡수될 수 있다. 기질의 조성물은 또한 바람직하게는 연장된 기간, 나아가서는 여러 달에 걸쳐 활성 성분의 조절된-, 지속된- 및(또는) 지연된 방출을 제공하도록 선택된다.

용어 " 이식편" 은 가장 흔하게는 활성 성분을 함유하는 고체 제약 조성물을 나타내는 반면, 용어 " 저장부" 는 통상적으로 모든 적당한 인체 조직 또는 관강에 저장되어 주위 조직 및 기관으로 서서히 이동하고 결국 전신적으로 분포되게 되는 축척 또는 풀을 형성하는, 활성 성분을 함유하는 액체 제약 조성물을 의미한다. 그러나, 이러한 구별은 항상 당업계에서 엄격히 고수되는 것은 아니고, 따라서 본 발명의 범위 내에서 액체 이식편 및 고체 저장부를 포함하고, 나아가

각각의 혼합된 고체 및 액체 형태를 포함하는 것을 예상한다. 좌제는 실온에서 고체이나 환자의 체온에서 용융되는 기제를 포함하고, 활성 성분을 합입된 환자의 인체 주위 조직으로 방출하고, 여기서 활성 성분이 흡수되고 수송되어 전신 투여 효과를 얻는 것이므로 이식편의 한 유형으로 여겨질 수 있다.

전신 투여는 또한 분말, 즉 활성 성분을 함유하는 입자 조성물의 흡입 또는 취입에 의해 수행될 수 있다. 예를 들면, 분말 형태 중의 활성 성분은 입자 제제를 에어로솔화하는 통상적인 장치를 사용하여 폐로 흡입될 수 있다. 입자 제제인 활성 성분은 또한 취입, 즉 입자 제제를 에어로솔화하는 통상적인 장치를 사용하거나, 단순한 살포에 의해 적당한 인체 조직 또는 관광 내로 흩뿌려지거나 달리 분산되는 것에 의해 투여될 수 있다. 이들 입자 조성물은 또한 제제화되어 이해되는 원리 및 공지된 물질에 따라서 활성 성부의 지연된-, 지속된- 및(또는) 조절된 -방출을 제공할 수 있다.

본 발명의 활성 성분을 액체 또는 고체 형태로 사용할 수 있는 다른 전신 투여 수단은 경피, 비강내 및 안과 경로를 포함한다. 특히, 공지된 약물 송달 기술에 따라서 제조된 경피 패치가 제조되고, 치료되는 환자의 피부에 적용되고, 그 후 제제화된 용해도 특성의 이유에 의해 활성 성분이 표피를 통과하여 환자의 일반적 순환의 일부로서 이루어지는 환자 피부의 진피층으로 이동하고, 최종적으로 활성 성분의 바람직한 연장된 기간에 걸친 전신 분포를 제공한다. 또한, 피부의 표피층 아래, 즉 치료되는 환자 피부의 표피 및 진피 사이에 위치하는 이식편을 포함한다. 이러한 이식편은 송달 기술에서 공지된 원리 및 통상적으로 사용되는 물질에 따라서 제제화될 수 있고, 활성 성분의 환자의 전신 순환으로의 조절된-, 지속된- 및(또는) 지연된 방출을 제공하는 방식으로 제조될 수 있다. 이러한 표피하 (각피하) 이식편은 경피 패치로서 동일한 이용성의 설치 및 송달 효능을 제공하나, 환자 피부의 상부 층상에 노출되는 결과로서 대상을 분해, 손상 또는 우연한 제거로 제한함이 없다.

화학식 (1.0.0)의 활성 성분을 함유하는 제약 조성물의 상기 설명에서, 동등한 표현인 " 투여" " ~의 투여" " 투여하는" 및 " ~를 투여하는" 이 상기 제약 조성물에 관하여 사용되었다. 사용된 바와 같이, 이들 표현은 치료를 요하는 환자에게 본 발명의 제약 조성물은 본원에 기술된 모든 투여 경로에 의하여 제공하는 것을 의미하는 것으로 의도되고, 여기서 활성 성문은 상기 환자에서 PDE4 활성의 조절에 의해 매개되거나 이를 수반하는 질환, 장애 또는 질병을 치료하는데 유용한 화학식 (1.0.0)의 화합물, 또는 이의 프로드럭, 유도체 또는 대사물이다. 따라서, 본 발명의 범위 내에는 환자에 투여됨에 따라서 화학식 (1.0.0)의 화합물을 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 모든 다른 화합물이 포함된다. 이러한 화합물은 프로드럭으로 인식되고, 여러가지 확립된 공정이 화학식 (1.0.0)의 화합물의 이러한 프로드럭 형태를 제조하는데 이용가능하다.

PDE4 활성의 조절에 의해 매개되거나, 또는 이를 수반하는 질환, 장애 또는 질병을 치료 또는 예방하는데 효과적인 화학식 (1.0.0)의 화합물의 용량 및 투여 속도는 억제제의 성질, 환자의 크기, 치료 모적, 치료되는 병태적 성질, 사용되는 특정 제약 조성물, 및 치료의사의 소견 및 결론과 같은 다양한 인자에 의존할 수 있다.

예를 들면, 용량 형태가 경구, 예를 들면 정제 또는 캡슐제인 경우, 화학식 (1.0.0)의 화합물의 적당한 용량 수준은 활성 성분이 일일 당 체중의 약 0.1 ㎍/kg 내지 약 50.0 mg/kg, 바람직하게는 일일 당 체중의 약 5.0 ㎍/kg 내지 약 5.0 mg/kg, 더욱 바람직하게는 일일 당 체중의 약 10.0 ㎍/kg 내지 약 1.0 mg/kg, 가장 바람직하게는 일일 당 체중의 약 20.0 ㎍/kg 내지 약 0.5 mg/kg일 수 있다.

용 형태가 기관지 및 폐에, 예를 들면 분말 흡입기 또는 네불라이저에 의해서 국소적으로 투여되는 경우, 화학식 (1.0.0)의 화합물의 적당한 용량 수준은 활성 성분이 일일 당 체중의 약 0.001 ㎍/kg 내지 약 10.0 mg/kg, 바람직하게는 일일 당 체중의 약 0.5 ㎍/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 더욱 바람직하게는 일일 당 체중의 약 1.0 ㎍/kg 내지 약 0.1 mg/kg, 가장 바람직하게는 일일 당 체중의 약 2.0 ㎍/kg 내지 약 0.05 mg/kg일 수 있다.

상기 기술된 바와 같이 사용될 수 있는 일일 경구 용량의 범위를 예시하기 위하여 10 kg 및 100 kg의 대표적 체중을 사용하면, 화학식 (1.0.0)의 화합물의 적당한 용량 수준은 화학식 (1.0.0)의 화합물을 포함하는 활성 성분이 일일 당 약 1.0 - 10.0 μg 및 500.0 - 5000.0 mg, 바람직하게는 일일 당 약 50.0 - 500.0 μg 및 50.0 - 500.0 mg, 더욱 바람직하게는 일일 당 약 100.0 - 1000.0 μg 및 10.0 - 100.0 mg, 가장 바람직하게는 일일 당 약 200.0 - 2000.0 μg 및 약 5.0 - 50.0 mg일 수 있다. 이들 용량 범위는 주어진 환자에 대한 일일 당 활성 성분의 총 용량을 나타낸다. 투여되는 일일 당 횟수는 이화작용의 속도 및 클리어런스를 반영하는 활성 성분의 반감기와 같은 약리학적 및 약력학적 인자 뿐만 아니라 치료적 효과에 필요한 환자에서 유지되는 상기 활성 성분의 최소 및 외적 혈장 또는 기타 체액 수준에 의존할 수 있다.

다양한 다른 인자 또한 일일 당 투여 수 및 투여될 수 있는 용량 당 활성 성분의 양을 결정하는데 고려되어야 한다. 이러한 다른 인자의 가장 중요한 것은 치료되는 환자의 개별적 반응이다. 따라서, 예를 들면 활성 성분이 천식을 치료 또는 예방하기 위해 사용되고, 분산 장치, 즉 흡입기의 " 퍼프" 의 뾰족한 것을 구성하는 네 개의 용량 중 하나로부터 폐로 에어로솔 흡입을 통하여 국소적으로 투여되는 경우, 매일 투여되고, 각 용량은 활성 성분 약 50.0 μg 내지 약 10.0 mg를 함유할 수 있다.

발명의 상세한 설명발명의 상세한 설명

11.0 제조방법 및 실시예11.0 제조방법 및 실시예

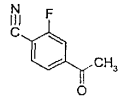
화학식 (1.0.0)의 구체적 화합물을 제조하는데 사용되는 중간체를 제조하는 의해 여러가지 제조방법을 하기에 설명한다. 또한 화학식 (1.0.0)의 구체적 화합물의 제조를 나타내는 여러가지 실시예를 하기에 기술한다. 이들 제조방법 및 실시예는 이에 의해 당업자가 쉽게 제조할 수 있는 본 발명의 화합물 및 공정을 더 예시하는 것을 의도한다. 당업자는 또한 이용가능한 많은 다른 적당한 공정 뿐만 아니라 하기 기술된 공정의 허용가능한 변형을 알 수 있을 것이다.

하기 설명은 본 발명을 예시할 목적이고, 본 발명의 범위에 대하여 어떠한 방식으로도 제한, 표현 또는 내포할 것을 의도하지 않는다. 하기 특허청구의 범위는 본 발명을 언급하고, 이의 예상되는 범위를 표현하고, 상세점을 지적할 목적이다.

하기 제조방법에서 제조된 화합물의 분석 특성은 GCMS, AMPI, APCI 또는 열분사법에 의해 확인되는 질량 분광 분석에 의하였다. 모든 ^{1}H NMR 스펙트럼은 400 MHz 장치에서 조사하였다.

제조방법 1

화학식 (5.0.1)의 4 - 아세틸 - 2 - 플루오로 - 벤조니트릴



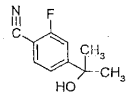
(5.0.1)

질소 분위기하에서 건조 디메틸포름아미드 (50 mL) 중의 4-브로모-2-플로오로벤조니트릴 (5.0 g, 20.0 mmol), 부틸 비닐 에테르 (12.5 g, 124.0 mmol), 트리에틸아민 (4.0 g, 40.0 mmol), 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판 (453 mg, 1.1 mmol), 탈륨 아세테이트 (5.8 g, 22.0 mmol) 및 팔라듐 아세테이트 (224 mg, 1.0 mmol)의 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 가열하였다. 1,3-비스(디페닐-포스피노)프로판 (453 mg, 1.1 mmol) 및 팔라듐 아세테이트 (244 mg, 1.0 mmol)의 추가 충전물을 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 25 mL의 2N 염산을 첨가하였으며, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 300 mL의 물에 붓고, 디에틸 에테르 (2×300 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, 물 및 식염수로 세척하고, 이후 마그네슘 술페이트 ($MgSO_4$) 상에서 건조시키고, 농축하여 오일을 얻었다. 오일을 실리카겔 상에서 에틸 아세테이트/헥산 (1:3)으로 용리하여 정제하여 2.5 g의 4-아세틸-2-플루오로-벤조니트릴 최종 생성물을 오일로 얻었다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 2.63 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.81 (m, 1H).

제조방법 2

화학식 (5.0.2)의 2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조니트릴



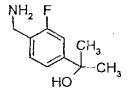
(5.0.2)

0℃에서 테트라히드로푸란 (30 mL) 중의 세륨 (III) 클로라이드 (4.7 g, 15.0 mmol)의 교반 현탁액에 테트라히드로푸란 (6.0 mL, 19 mmol) 중의 3.0 M 메틸 마그네슘 클로라이드의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 교반하고, 이 후 테트라히드로푸란 (20 mL) 중의 4-아세틸-2-플루오로벤조니트린 (2.5 g, 15.0 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 2 N 아세트산 5 mL을 적가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고, 2N 아세트산으로 pH 2로 산성화하고, 에틸 아세테이트 (2×200 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, 물 및 식염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 ($MgSO_4$) 상에서 건조시키고, 농축하여 오일을 얻었다. 오일 생성물을 에틸 아세테이트/헥산 (1:1)으로 용리하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 1.95 g의 2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조니트릴 최종 생성물을 오일로 얻었다.

MS (m/z); 179 (M+, 100).

제조방법 3

화학식 (5.0.3)의 2-(4-아미노메틸-3-플루오로-페닐)-프로판-2-올



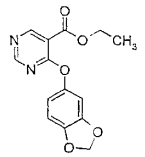
(5.0.3)

0℃에서 테트라히드로푸란 (30 mL) 중의 2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조니트릴 (1.95 g, 11.0 mmol)의 교반 용액에 테트리히드로푸란 (34 ml, 34.0 mmol) 중의 리튬 알루미늄 히드라이드의 1.0M 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 대기 온도로 가열하고, 이어서 30분간 환류하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각하고, 메탄올 (20 mL)을 적가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 클로로포름 (700 mL)로 희석하고, 물 (100 mL)로 세척하였다. 얻은 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 이 후 여과물에 함유된 유기 추출물을 분리하고, 마그네슘 술페이트 ($MgSO_4$) 상에서 건조하고, 농축하여 1.6 g의 2-(4-아미노메틸-3-플루오로-페닐)-프로판-2-올을 호박색 검으로 얻었다.

GC-MS (m/z): 183 (M^+, 100).

제조방법 4

화학식 (5.0.4)의 4-(벤조일[1,3]디옥솔-5-일옥시)피리미딘-5-카르복실산 에틸 에스테르



(5.0.4)

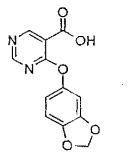
무수 디메틸포름아미드 (15 mL) 중의 4-클로로-5-카르보에톡시피리미딘 (0.73 g) [Bredereck, H.; Effenberger, F.; Schweizer, E.H. Chem Ber (1992) 803]에 벤조[1,3]디옥솔-5-올 (0.67 g) 및 세슘 카르보네이트 (3.2 g)를 첨가하였다. 얻은 혼합물을 90℃로 2시간 동안 가열한 후, 대기 온도로 냉각하고, 물 (500 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트 (3×50 mL)로 추출하였다. 합친 유기상을 물 (100 mL)로 세척하고, 식염수로 포화하였다. 마그네슘 술페이트 상에서 건조한 후, 유기상을 진공에서 농축하여 조 오일을 얻고, 이를 실리카겔 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 1:1)에 의해 정제하여 순수한 표제 화합물 (0.76 g)을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$); δ 9.07 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.41 (q, 2H), 1.39 (t, 3H).

LR-MS m/z 289 ($m+H^+$). TLC (에틸 아세테이트/헥산 1:1) R_f=0.58.

제조방법 5

화학식 (5.0.5)의 4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)피리미딘-5-카르복실산



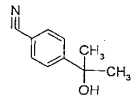
(5.0.5)

테트리히드로푸란 (22 mL) 및 물 (3 mL) 중의 상기 제조방법 4의 생성물 (0.76 g)에 수산화리튬 (0.26 g)를 첨가하였다. 2시간 후, 에틸 아세테이트 (25 mL) 및 물 (25 mL)을 첨가하고, 유기층을 제거하였다. 수층에 pH가 2에 도달할 때까지 3N 염산을 첨가하였다. 얻은 산성층을 에틸 아세테이트 (4×25 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조하고, 진공에서 농축하여 고체로 순수한 표제 화합물을 얻었다. (0.60 g).

^{1}H NMR (D_6-DMSO): δ 9.0 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.05 (s, 2H), LRMS m/z 259 ($m-H)^+$.

제조방법 6

화학식 (5.0.6)의 4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조니트릴



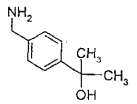
(5.0.6)

-78℃에서 테트라히드로푸란 중의 p-아세틸벤조니트릴 (3.0 g, 20.0 mmol)의 교반 용액에 테트라히드로푸란 (7.6 mL, 23.0 mmol) 중의 3.0M 메틸 마그네슘 클로라이드의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 3시간 동안 교반하고, 메탄올을 적가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고, 옥살산을 나누어 첨가하여 산성화하고, 디에틸 에테르 (2×200 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합치고, 물 (1×40 mL), 식염수 (1×40 mL)로 세척하고, 마그네슘 술페이트 ($MgSO_4$) 상에서 건조하고, 농축하여 오일을 얻었다. 오일 생성물을 에틸 아세테이트/헥산 (1:5)로 용리하여 실리카겔상에서 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 맑은 오일로 1.4 g의 4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조니트릴을 얻었다.

GC-MS (m/z): 161 (M^+, 100).

제조방법 7

화학식 (5.0.7)의 2-(4-아미노메틸-페닐)-프로판-2-올



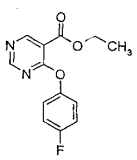
(5.0.7)

0℃에서 테트라히드로푸란 (26 mL) 중의 4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조니트릴 (1.4 g, 8.7 mmol)의 교반 용액에 1.0 M 리튬 알루미늄 히드라이드의 용액 (26 ml, 26.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 환류시키고, 0℃로 냉각하고, 이어서 메탄올을 적가하여 켄칭하였다. 반응 혼합물을 클로로포름 (300 mL)에 붓고, 물 (80 mL)로 세척하고, 마그네슘 술페이트 ($MgSO_4$) 상에서 건조시키고, 농축하여 백색 고체로 1.1 g의 2-(4-아미노메틸-페닐)-프로판-2-올을 얻었다. mp 62-4℃.

$C_{10}H_{11}NO$에 대한 분석 계산값: C, 74.51; H, 6.88; N, 8.69. 실제값; C, 72.74; H, 8.89; N, 7.66.

제조방법 8

화학식 (5.0.8)의 4-[4-플루오로-페녹시]-피리미딘-5-카르복실산 에틸 에스테르



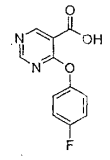
(5.0.8)

표제 화합물을 벤조[1,3]디옥솔-5-올을 4-플루오로페놀로 치환하여, 상기 제조법 4에 기술된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9.1 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 7.1 (m, 4H), 4.4 (q, 2H, J=7 Hz), 1.4 (t, 3H, J=7 Hz).

제조방법 9

화학식 (5.0.9)의 4-[4-플루오로-페녹시]-피리미딘-5-카르복실산



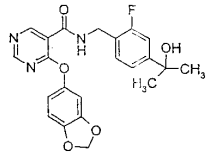
(5.0.9)

표제 화합물을 상기 제조방법 5에 기술된 것과 유사한 방식으로 4-[4-플루오로-페녹시]-피리미딘-5-카르복실산 에틸 에스테르로부터 제조하였다.

^{1}H-NMR (d_6-DMSO): δ 8.6 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.1 (m, 2H).

실시예 1

화학식 (6.0.1)의 4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤질아미드



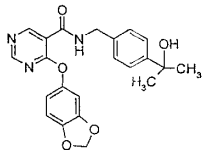
(6.0.1)

무수 디클로로메탄 (30 mL) 중의 4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)피리미딘-5-카르복실산 (0.34 g)에 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (0.30 g), 1-히드록시벤조트리아졸 히드레이트 (0.21 g) 및 디이소프로필에틸아민 (1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 대기 온도에서 30분 동안 가열한 후, 상기 제조방법 3의 화합물 (0.26 g) 2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤조니트릴을 한 번에 첨가하였다. 18시간 동안 교반한 후, 물 (25 mL)을 첨가하고, 얻은 혼합물을 디클로로메탄 (3×30 mL)으로 추출하였다. 마그네슘 술페이트 ($MgSO_4$) 상에서 건조한 후, 유기층을 진공에서 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피하여 유리로 순수한 표제 화합물을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.40 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.0 (br s, 1h), 7.39 (t, J=8Hz, 1H), 7.22-6.98 (m, 2H), 6.86 (d, J=8Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.71 (d, J=6Hz, 2H), 1.55 (s, 6H). LRMS m/z 426 ($m+H^+$).

실시예 2

화학식 (6.0.2)의 4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤질아미드



(6.0.2)

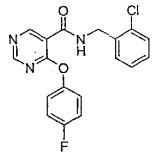
표제 화합물의 제조를 상기 실시예 1에 기술된 것과 유사한 방식으로 수행하였으녀, 2-(4-아미노메틸-3-플루오로-페닐)-프로판-2-올 대신에 2-(4-아미노메틸-페닐)-프로판-2-올 (제조방법 7)을 사용하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.39 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.44 (d, J=8Hz, 2H), 7.30 (d, J=8Hz, 2H), 6.81 (d, J=8Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.67 (d, J=6Hz, 2H), 1.54 (s, 6H).

LR-MS m/z 408 $(m+H)^+$.

실시예 3

화학식 (6.0.3)의 2-N-(2-클로로-벤질)-1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드



(6.0.3)

표제 화합물을 상기 실시예 1에 기술된 것과 유사한 방식으로 4-[4-플루오로-페녹시]-피리미딘-5-카르복실산 및 2-클로로-벤질아민으로부터 제조하였다. mp 135-7℃.

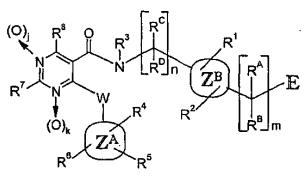
$C_{18}H_{13}N_3O_2ClF$에 대한 분석 계산값: C, 60.43; H, 3.66; N, 11.74. 실제값: C, 60.19; H, 3.55; N, 11.63.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 (1.0.0)의 화합물 또는 이의 제약적으로 허용가능한 염

< 화학식 (1.0.0) >



(1.0.0)

{상기 식에서,

-j는 0 또는 1이고,

-k는 0 또는 1이고,

-m은 0 또는 1이고,

-n은 1 또는 2이고,

-W는 -O-, $-S(=O)_t-$ (여기서, t는 0, 1 또는 2임), 또는 $-N(R^3)-$이고,

$-R^3$는 -H, $-(C_1-C_3)$알킬, $-OR^{12}$, 페닐 또는 벤질이고,

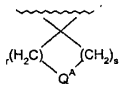
$-R^A$ 및 R^B는 각각 -H, -F, $-CF_3$, $-(C_1-C_4)$알킬, $-(C_3-C_7)$시클로알킬, 페닐 또는 벤질 (여기서, 상기 알킬, 시클로알킬, 페닐 또는 벤질 부분은 서로 독립적으로 0 내지 3개의 치환체 R^{10}으로 치환됨)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며,

단, 상기 및 R^A 및 R^B의 모든 다른 적용가능한 의미에 대하여, R^A 또는 R^B의 치환체로서 R^{10}이 $-OR^{12}$, $-OC(=O)R^{12}$ 또는 $-OC(=O)NR^{12}R^{13}$의 의미를 가질 때, E의 의미로서 $-OR^{12}$에 대한 상기 $-OR^{12}$, $-OC(=O)R^{12}$ 또는 $-OC(=O)NR^{12}R^{13}$의 위치 관계는 인접하는(vicinal) 것이 아니고,

$-R^{10}$은 -F, -Cl, $-CF_3$, -CN, $-OR^{12}$, (C_1-C_2) 알킬, 히드록시(C_1-C_2) 알킬, $-O-C(=O)R^{13}$, $-O-C(=O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}C(=O)R^{13}$, $-NR^{12}C(=O)OR^{13}$, $-NR^{12}S(=O)_2R^{13}$ 및 $-S(O)_2NR^{12}R^{13}$으로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

$-R^{12}$ 및 R^{13}은 각각 -H, $-(C_1-C_4)$ 알킬, 페닐 또는 벤질 (여기서, 상기 알킬, 페닐 또는 벤질은 F 및 Cl로 이루어지는 군으로부터 선택되는 0 내지 3개의 치환체로 치환됨)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며, 또는

$-R^A$ 및 R^B는 m이 1인 경우 함께 하기 화학식 (1.1.0)의 스피로 부분을 형성하고,



(1.1.0)

-r 및 s는 독립적으로 0 내지 4이나, r+s의 합은 1 이상 5 이하이고,

$-Q^A$는 $-CH_2-$, -CHF, $-CF_2$, $-N(R^3)-$, -O- 및 $-S(=O)_t-$ (여기서, t는 0, 1 또는 2임)로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 스피로 부분은 0 내지 3개의 치환체 R^{10} (여기서, R^3 및 R^{10}은 상기 정의한 바와 동일한 의미를 가짐)에 의해 Q^A를 정의하는 기 $-CH_2-$의 탄소 원자를 포함하여 임의의 1 이상의 탄소 원자가 치환되나,

단, 상기 및 R^A 및 R^B의 모든 다른 적용가능한 의미에 대하여, R^A 또는 R^B의 치환체로서 R^{10}이 $-OR^{12}$, $-OC(=O)R^{12}$ 또는 $-OC(=O)NR^{12}R^{13}$의 의미를 가질 때, E의 의미로서 $-OR^{12}$에 대한 상기 $-OR^{12}$, $-OC(=O)R^{12}$ 또는 $-OC(=O)NR^{12}R^{13}$의 위치 관계는 인접하는 것이 아니고,

$-R^C$ 및 R^D 중 1 이상은 -H이어야 하는 것을 제외하고, R^C 및 R^D는 R^A 및 R^B에 대해 상기 정의한 바와 동일한 의미를 가지며, 이들은 서로 및 R^A 및 R^B와 독립적으로 선택되고,

-Z^A는 하기 (a) 내지 (c)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며,

(a) 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 2,3-벤조푸라닐, 2,3-디히드로벤조-푸라닐, 1,3-디히드로이소-벤조푸라닐, 벤조[b]티에닐, 인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 2H-1-벤조피라닐, 4H-1-벤조피라닐, 1H-2-벤조피라닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀리닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 3H-2,1-벤즈옥사티올릴, 벤즈옥사졸릴, 1,2-벤즈이속사졸릴, 2,1-벤즈이속사졸릴, 1,2-벤조디티올릴, 1,3-벤조디티올릴, 벤조티아졸릴, 1,2-벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 1,4-벤조디옥사닐, 4H-3,1-벤즈옥사지닐, 2H-1,4-벤즈옥사지닐, 1,4-벤조티아지닐, 1,2-벤조티아지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 신노리닐, 1,2,3-벤조티아디아졸릴, 2H-1,2,4-벤조-티아디아지닐, 2H-1,2,4-벤조-옥사디아지닐, 벤즈옥스트리아지닐, 1,2,3-벤조트리아지닐, 1,2,4-벤조트리아지닐, 및 벤조테트라지닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 포화 또는 불포화, 시클릭 또는 비시클릭 (C_3-C_9)헤테로시클릭 기

[여기서, 상기 헤테로시클릭기는 0 또는 1개의 R^9 치환체 (여기서, R^9는 -H 및 -(C_1-C_4) 알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택됨)에 의해 임의의 1 이상의 질소 원자가 치환되고,

나아가 여기서, 상기 헤테로시클릭기는 0 내지 3개의 R^{16} 치환체 (여기서, R^{16}은 -F, -Cl, -CN, -OR^{12}, (C_1-C_4) 알킬, (C_3-C_7) 시클로알킬, -CF_3, -C(=O)OR^{12}, -NO_2, -$NR^{12}R^{13}$, 히드록시(C_1-C_4)알킬아미노, 페닐 및 벤질로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^{12} 및 R^{13}은 상기 정의한 바와 동일한 의미를 가지고, 여기서 상기 알킬, 알콕시 또는 시클로알킬은 서로 독립적으로 0 내지 3개의 R^{18} 치환체에 의해 서로 독립적으로 치환되고, 여기서 R^{18}은 -F, -Cl, -CN, -OR^{12}, -CF_3, -$NR^{12}R^{13}$ 및 페닐로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, R^{12} 및 R^{13}은 상기 정의한 바와 같은 의미를 가짐)에 의해 임의의 1 이상의 탄소 원자가 치환됨],

(b) 0 내지 3개의 R^{16} 치환체에 의해 독립적으로 치환된 (C_3-C_7)시클로알킬 (여기서, R^{16}은 상기 정의한 바와 동일한 의미임),

(c) 0 내지 3 개의 치환체 R^4로 치환된 페닐 또는 피리딜,

여기서, R^4는 하기 (1) 내지 (3)으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고,

(1) -F, -Cl, -CN, -OR^{12}, -$S(=O)_pR^{12}$, -C(=O)OR^{12}, -$OC(=O)R^{12}$, -NO_2, -$C(=O)NR^{12}R^{13}$, -$OC(=O)NR^{12}R^{13}$, -$NR^{12}R^{13}$, -$NR^{14}C(=O)R^{12}$, -$NR^{14}C(=O)OR^{12}$, -$NR^{14}S(=O)_pR^{12}$ 및 -$S(=O)_pNR^{12}R^{13}$ (여기서, p는 0, 1 또는 2이고, R^{12} 및 R^{13}은 상기 정의한 바와 동일한 의미를 가지고, R^{14}는 -H, -CH_3 및 -CH_2CH_3로 이루어지는 군으로부터 선택됨),

(2) 독립적으로 -(C_1-C_4)알킬, 또는 상기 R^4의 정의에서 -OR^{12}의 R^{12}가 -(C_1-C_4)알킬의 의미를 갖는 -(C_1-C_4)알콕시 (여기서, 상기 알킬 또는 알콕시는 서로 독립적으로 0 내지 3개의 치환체 -F 또는 -Cl로 치환됨), 또는 0 또는 1개의 치환체 (C_1-C_2)알콕시카르보닐-, (C_1-C_2)알킬카르보닐-, 또는 (C_1-C_2)알킬카르보닐옥시,

(3) 독립적으로 페닐; 벤질; 또는 푸라닐, 테트라히드로푸라닐, 옥세타닐, 티에닐, 테트라히드로티에닐, 피롤릴, 피롤리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리디닐, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 피라졸릴, 피라졸리디닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 티아졸릴, 트리아지닐, 테트라졸릴, 피라닐, 아제티디닐, 모르폴리닐, 파라티아지닐, 인돌릴, 인돌리닐, 벤조[b]푸라닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 2-H-크로메닐, 크로마닐, 벤조티에닐, 1-H-인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐 및 푸라닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로시클릴 [여기서, 상기 페닐, 벤질 또는 헤테로시클릴 부분은 서로 독립적으로 0 내지 2 개의 치환체 R^{10} (여기서, R^{10}은 상기 정의한 바와 동일한 의미를 지님)로 치환됨],

또는

Z^A가 페닐인 경우 이웃하는 탄소 원자 상의 R^4는 이들이 부착된 탄소 원자 및 이들이 그 일부인 페닐 고리와 함께 2,3-벤조푸라닐, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 1,3-디히드로이소벤조푸라닐, 벤조[b]티에닐, 인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 2H-1-벤조피라닐, 4H-1-벤조피라닐, 1H-벤조피라닐, 크로마닐, 이소크로마닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 3H-2,1-벤즈옥사티올릴, 벤즈옥사졸릴, 1,2-벤즈이속사졸릴, 2,1-벤즈이속사졸릴, 1,2-벤조디티올릴, 1,3-벤조디티올릴, 벤조티아졸릴, 1,2-벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인다졸릴, 1,4-벤조디옥사닐, 4H-3,1-벤즈옥사지닐, 2H-1,4-벤즈옥사지닐, 1,4-벤조티아지닐, 1,2-벤조티아지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 신노리닐, 1,2,3-벤조티아디아졸릴, 2H-1,2,4-벤조티아디아지닐, 2H-1,2,4-벤즈옥사디아지닐, 벤즈옥스트리아지닐, 1,2,3-벤조트리아지닐, 1,2,4-벤조트리아지닐 및 벤조테트라지닐로 이루어지는 군으로부터 선택되는 일원을 포함하는 벤조융합 헤테로시클릴 부분을 형성하고,

Z^B는 페닐, 피리딜, 피리미디닐, 이미다졸릴, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 노르보르나닐, 노르보르네닐, 비시클로[2.2.2]옥타닐, 비시클로[3.2.1]옥타닐, 비시클로[3.3.0]옥타닐, 비시클로[2.2.2]옥트-5-에닐, 비시클로[2.2.2]옥트-7-에닐, 비시클로[3.3.1]노나닐 또는 아다만타닐이고,

R^1 및 R^2는 각각 -H, -F, -Cl, $-OR^{12}$, $-S(=O)_pR^{12}$, $-C(=O)OR^{12}$, $-OC(=O)R^{12}$, -CN, $-NO_2$, $-C(=O)NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}R^{13}$ 및 $-S(=O)_pNR^{12}R^{13}$ (여기서, p는 0, 1 또는 2이고, R^{12} 및 R^{13}은 상기 정의한 바와 동일한 의미를 가짐)로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며,

E는 -H, -F, -Cl, -CN, $-OR^{12}$, (C_1-C_4)알킬, 히드록시(C_1-C_4)알킬, $-CF_3$, $-NO_2$, $-NR^{12}R^{13}$, $-NR^{12}S(=O)_2R^{13}$ 및 $-S(=O)_2NR^{12}R^{13}$ (여기서, R^{12} 및 R^{13}은 상기 정의한 바와 동일한 의미를 가짐)로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

R^7 및 R^8은 -H, -F, -Cl, $-OR^{12}$, (C_1-C_4)알킬, 히드록시(C_1-C_4)알킬, $-CF_3$, $-C(=O)OR^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$, 히드록시(C_1-C_4)알킬아미노, 페닐, 벤질, 또는 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 이미다졸릴, 피리디닐, 테트라졸릴, 인돌릴 및 벤즈이미다졸릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 헤테로시클릴 부분 [여기서, 상기 페닐, 벤질 또는 헤테로시클릴 부분은 서로 독립적으로 0 내지 2 개의 치환체 R^{10} (여기서, R^{10}은 상기 정의한 바와 동일한 의미를 가짐)에 의해 치환됨]로 이루어지는 군으로부터 서로 독립적으로 선택되고,

j 또는 k가 1이거나, 또는 j 및 k가 동시에 1인 경우, 화학식 (1.0.0)의 화합물은 N-옥사이드 형태이다}.

청구항 2.

제1항에 있어서, m이 0 또는 1이고, n이 1이고, j 및 k가 0 또는 1이고, R^1이 -H, -F 또는 -Cl이고, R^2가 -H, -F 또는 -Cl이고, R^3가 -H이고, R^A 및 R^B중 하나가 $-CH_3$이고 다른 하나가 -H 또는 $-CH_3$이고, R^C 및 R^D 중 하나가 -H이고 다른 하나가 -H 또는 $-CH_3$이고, Z^B가 페닐, 피리딜, 시클로펜틸, 시클로헥실, 푸라닐, 티에닐, 티아졸릴, 인돌린-2-오닐 또는 피라지닐이고, E가 -H, $-OR^{12}$, $-NR^{12}R^{13}$, $-NHS(=O)_2CH_3$ 또는 $-S(=O)_2NH_2$이고, Z^A가 비치환된 피리딜 또는 R^4에 의해 치환된 페닐 (여기서, R^4는 2회 선택되고 -F 또는 -Cl이거나, 또는 R^4는 -F, -Cl, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CF_3$, $-SCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(=O)CH_3$ 또는 $-C(=O)OCH_3$으로 이루어지는 단일 치환체임)이거나, 또는 Z^A가 페닐이고, 여기서 2개의 R^4는 이들이 부착된 탄소 원자 및 이들이 그 일부인 페닐 고리와 함께 1,3-벤조디옥솔릴, 2,3-디히드로벤조푸라닐, 인돌리닐, 크로마닐, 1,3-벤조디티올릴 또는 1,4-벤조디옥사닐을 형성하는 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, m이 0이고, n이 1이고, j가 0이고, k가 0이고, R^1이 -H, -F 또는 -Cl이고, R^2가 -H, -F, -Cl 또는 $-CH_3$이고, R^3가 -H이고, R^C가 -H이고, R^D가 -H 또는 $-CH_3$이고, Z^B가 페닐, 시클로펜틸, 시클로헥실, 푸라닐, 티에닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 인돌린-2-오닐, 피리딜 또는 피라지닐이고, E가 -H, $-OCH_3$, -OH, $-CH(OH)CH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-OC(=O)R^{12}$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$ 또는 $-N(CH_3)_2$이고, Z^A는 페닐 또는 피리딜이고, 여기서 R^4가 2회 선택되고 -F 또는 -Cl이거나, 또는 R^4가 -F, -Cl, -CN, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CF_3$, $-SCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(=O)CH_3$ 또는 $-C(=O)OCH_3$으로 이루어지는 단일 치환체이거나, 또는 Z^A가 페닐이고, 여기서 2개의 R^4가 이들이 부착된 탄소 원자 및 이들이 그 일부인 페닐 고리와 함께 1,3-벤조디옥솔릴을 형성하는 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서, m이 0이고, n이 1이고, j가 0이고, k가 0이고, R^1이 -H이고, R^2가 -H, -F, -Cl 또는 $-CH_3$이고, R^3가 -H이고, R^C가 -H이고, R^D가 -H 또는 $-CH_3$이고, Z^B가 페닐, 푸라닐 또는 티에닐이고, E가 $-OCH_3$, -OH, $-CH(OH)CH_3$ 또는 $-C(OH)(CH_3)_2$이고, Z^A가 페닐 또는 피리딜이고, 여기서 R^4가 2회 선택되고 -F 또는 -Cl이거나, 또는 R^4가 -F, -Cl, -CN, $-OCH_3$ 또는 $-NO_2$로 이루어지는 단일 치환체이거나, 또는 Z^A가 페닐이고, 여기서 2개의 R^4는 이들이 부착된 탄소 원자 및 이들이 그 일부인 페닐 고리와 함께 1,3-벤조디옥솔릴을 형성하는 화합물.

청구항 5.

제1항에 있어서,

화학식 (6.0.1)의 4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 2-플루오로-4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤질아미드,

화학식 (6.0.2)의 4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 4-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-벤질아미드,

화학식 (6.0.3)의 2-N-(2-클로로-벤질)-1-[6-(2,4-디플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.4)의 1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[4-(메톡시)벤질]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.5)의 1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[(티오펜-2-일)메틸]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.6)의 4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 (티오펜-2-일메틸)-아미드,

화학식 (6.0.7)의 1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[(푸란-2-일)메틸]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.8)의 2-N-(2-클로로-벤질)-1-[6-(2,4-디플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.9)의 1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[1-메틸-1-(4-메톡시)벤질]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.10)의 1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[1-메틸-1-(티오펜-2-일)메틸]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.11)의 2-N-[1-메틸-1-(티오펜-2-일)메틸]-1-[6-(피리딘-3-일)-옥시-피리미딘-5-일]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.12)의 4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 (1-티오펜-2-일-에틸)-아미드,

화학식 (6.0.13)의 1-[6-(5-클로로-피리딘-3-일)-옥시-피리미딘-5-일]-2-N-[((3-메틸)티오펜-2-일)메틸]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.14)의 2-N-[(4-메톡시)페닐-메틸]-1-[6-(피리딘-3-일)-옥시-피리미딘-5-일]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.15)의 2-N-[(4-클로로-티오펜-2-일)메틸]-1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.16)의 4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 (4-클로로-티오펜-2-일메틸)-아미드,

화학식 (6.0.17)의 2-N-[(5-클로로-푸란-2-일)메틸]-1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.18)의 1-[6-(5-클로로-피리딘-3-일)-옥시-피리미딘-5-일]-2-N-[(티아졸-2-일)메틸]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.19)의 1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[4-(1-히드록시-이소-프로필)벤질]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.20)의 4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 4-(1-히드록시-에틸)-벤질아미드,

화학식 (6.0.21)의 2-N-(2,3-디플루오로-벤질)-1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.22)의 1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-(4-히드록시-벤질)-카르복스아미드,

화학식 (6.0.23)의 2-N-(2-클로로-벤질)-1-{6-[3-(N,N-디메틸아미노)-페녹시]-피리미딘-5-일}-카르복스아미드,

화학식 (6.0.24)의 2-N-(2-클로로-벤질)-1-[6-(4-시아노-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.25)의 4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 2-클로로-벤질아미드,

화학식 (6.0.26)의 1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-(4-메틸술포아미노-벤질)-카르복스아미드,

화학식 (6.0.27)의 1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[1-메틸-1-(5-클로로-2-티오페네닐)메틸]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.28)의 4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 [1-(5-클로로-티오펜-2-일)-에틸]-아미드,

화학식 (6.0.29)의 2-N-[4-(1-히드록시-이소-프로필)-벤질]-1-[6-(3-니트로-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.30)의 1-[6-(3-시아노-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[4-(1-히드록시-이소-프로필)-벤질]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.31)의 1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[4-(1-히드록시-이소-프로필)-벤질]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.32)의 2-N-[4-(1-히드록시-이소-프로필)-벤질]-1-[6-(3-트리플루오로메틸-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.33)의 1-[6-(3-클로로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[4-(1-히드록시-이소-프로필)-벤질]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.34)의 2-N-(2-플루오로-벤질)-1-[6-(피리딘-3-일)-옥시-피리미딘-5-일]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.35)의 1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-(4-이미노 -벤질)-카르복스아미드,

화학식 (6.0.36)의 4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 4-아미노-벤질아미노,

화학식 (6.0.37)의 2-N-[5-(1-히드록시에틸)-티오펜-2-일]-1-[6-(피리딘-3-일)-옥시-피리미딘-5-일]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.38)의 4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 [5-(1-히드록시-에틸)-티오펜-2-일메틸]-아미드,

화학식 (6.0.39)의 2-N-[5-(1-히드록시-이소-프로필)-티오펜-2-일]-1-[6-(피리딘-3-일)-옥시-피리미딘-5-일]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.40)의 4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 [5-(1-히드록시-1-메틸-에틸)-티오펜-2-일메틸]-아미드,

화학식 (6.0.41)의 2-N-[4-(1-히드록시-이소-프로필)-벤질]-1-[6-(3-메틸티오-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.42)의 1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-{4-[(1-히드록시-이소-프로필)-시클로헥실]메틸}-카르복스아미드,

화학식 (6.0.43)의 1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-[(5-메틸-피라진-2-일)메틸]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.44)의 4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 (5-메틸-피라진-2-일메틸)-아미드,

화학식 (6.0.45)의 2-N-(4-N,N-디메틸-벤질)-1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.46)의 4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 4-디메틸아미노-벤질아미드,

화학식 (6.0.47)의 2-N-[(4-아미노술포닐)-벤질]-1-[6-(4-플루오로-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.48)의 4-(벤조[1,3]디옥솔-5-일옥시)-피리미딘-5-카르복실산 4-술파모일-벤질아미드,

화학식 (6.0.49)의 2-N-[4-(1-히드록시-이소-프로필)-벤질]-1-[6-(3-메틸카르보닐-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드,

화학식 (6.0.50)의 1-[6-(3-시아노-페녹시)-피리미딘-5-일]-2-N-{4-[(1-히드록시-이소-프로필)-시클로헥실]메틸}-카르복스아미드,

화학식 (6.0.51)의 2-N-[4-(1-히드록시-이소-프로필)-벤질]-1-[6-(3-메톡시카르보닐-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드, 및

화학식 (6.0.52)의 2-N-(2-클로로-벤질)-1-[6-(3-메틸카르보닐-페녹시)-피리미딘-5-일]-카르복스아미드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 6.

치료를 요하는 대상에게 치료적으로 유효한 양의 제1항에서 정의된 화학식 (1.0.0)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 호산구의 활성화 및 탈과립을 조절하는 PDE4 이소자임에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 질병에 걸린 대상의 치료 방법.

청구항 7.

치료적으로 유효한 양의 제1항에서 정의된 화학식 (1.0.0)의 화합물을 제약적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는, 호산구의 활성화 및 탈과립을 조절하는 PDE4 이소자임에 의해 매개되는 질환, 장애 또는 질병에 걸린 대상의 치료용 제약 조성물.

청구항 8.

제6항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 질병이

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 천식, 또는 아토피성 천식, 비아토피성 천식, 알레르기성 천식, 아토피, 기관지, IgE-매개 천식, 기관지 천식, 본태성 천식, 진성 천식, 병태생리적 장애에 의해 유발되는 내인성 천식, 환경적 인자에 의해 유발되는 외인성 천식, 미지의 또는 불명확한 원인의 본태성 천식, 비아토피성 천식, 기관지염성 천식, 기종성 천식, 운동-유도성 천식, 직업적 천식, 세균, 곰팡이, 원생동물 또는 바이러스 감염에 의해 야기되는 감염성 천식, 비알레르기성 천식, 초기 천식, 유아의 숨가쁨 증후군 (wheezy infant syndrome)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 천식,

- 만성 또는 급성 기관지 수축증, 만성 기관지염, 소기도 폐쇄 및 기종,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환, 또는 천식, 진폐증, 만성 호산구성 폐렴, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 만성 기관지염, 폐기종 또는 이와 연관된 호흡곤란을 포함하는 COPD, 비가역적 진행성 기도 폐쇄를 특징으로 하는 COPD, 성인성 호흡곤란 증후군 (ARDS) 및 다른 약물요법에 의한 기도 과반응성의 악화로 이루어지는 군으로부터 선택되는 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 진폐증, 또는 알루미늄증 또는 보크사이트 노동자의 질환, 탄폐증 또는 광부들의 천식, 아스베스토증 또는 스팀 정비공의 천식, 석폐증(chalicosis) 또는 석분폐증, 타조털의 먼지를 흡입하는 것에 의해 유발되는 첩모탈락증(ptilosis), 철 입자를 흡입하는 것에 의해 유발되는 철증(siderosis), 규폐증 또는 분쇄기공병, 면공장열 또는 면-먼지 천식, 및 활석 진폐증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 진폐증,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 기관지염, 또는 급성 기관지염, 급성 후두기관의 기관지염, 아라키드성(arachidic) 기관지염, 카타르성 기관지염, 크루프성(croupus) 기관지염, 건성 기관지염, 감염성 천식성 기관지염, 습성 기관지염(productive bronchitis), 스타필로코커스 또는 스트렙토코커스 기관지염, 및 소포체형 기관지염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기관지염,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 기관지확장증, 또는 원주형 기관지확장증, 주머니모양 기관지확장증, 방추형 기관지확장증, 모세관형 기관지확장증, 낭포성 기관지확장증, 건조 기관지확장증, 및 여포성 기관지확장증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기관지확장증,

- 계절성 알레르기 비염, 또는 통년성 알레르기 비염, 또는 여하한 유형, 원인 또는 발병의 부비동염, 또는 화농성 또는 비화농성 부비동염, 급성 또는 만성 부비동염, 및 사골, 전두, 상악 또는 접형 부비동염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 부비동염,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 류마티스성 관절염, 또는 급성 관절염, 급성 통풍성 관절염, 만성 염증성 관절염, 퇴행성 관절염, 감염성 관절염, 라임(Lyme) 관절염, 증식성 관절염, 건선성 관절염, 및 척추 관절염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 류마티스성 관절염,

- 통풍, 및 염증과 연관된 열 및 동통,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 호산구 관련 장애, 또는 호산구증가증, 폐 침윤성 호산구증가증, 로플러(Loffler) 증후군, 만성 호산구성 폐렴, 열대성 폐 호산구증가증, 기관지폐렴형 아스페르길루스증(aspergillosis), 아스페르길루스증, 호산구를 포함하는 육아종, 알레르기 육아종 안지티스(angiitis) 또는 처크-스트라우스 증후군, 결정성 다발성 동맥염 (PAN), 및 전신성 괴사성 혈관염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 호산구 관련 장애,

- 아토피성 피부염, 또는 알레르기 피부염, 또는 알레르기 또는 아토피성 습진,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 두드러기, 또는 면역-매개 두드러기, 보체-매개 두드러기, 두드러기발생 물질 유도성 두드러기, 물리적 물질 유도 두드러기, 스트레스 유도 두드러기, 특발성 두드러기, 급성 두드러기, 만성 두드러기, 맥관부종, 콜린성 두드러기, 상염색체 우성 형태 또는 획득 형태의 냉 두드러기, 접촉 두드러기, 거대 두드러기, 및 구진상 두드러기로 이루어지는 군으로부터 선택되는 두드러기,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 결막염, 또는 광선 결막염, 급성 백내장성 결막염, 급성 전염성 결막염, 알레르기 결막염, 아토피성 결막염, 만성 백내장성 결막염, 화농성 결막염, 및 춘계 결막염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 결막염,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 포도막염, 또는 포도막의 전부 또는 일부의 염증, 전방 포도막염, 홍채염, 모양체염, 홍채모양체염, 육아종성 포도막염, 비육아종성 포도막염, 수정체항원성 포도막염, 후방 포도막염, 맥락막염, 및 맥락망막염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 포도막염,

- 건선,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 다발성 경화증, 또는 일차 진행성 다발성 경화증, 및 재귀성 다발성 경화증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 다발성 경화증,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 자가면역/염증성 질환, 또는 자가면역 혈액학적 장애, 용혈성 빈혈, 재생불량성 빈혈, 진정 적혈구계 빈혈, 특발성 혈소판감소성 자반병, 전신성 홍반성 낭창증, 다발성연골염, 피부경화증, 웨그너(Wegner) 육아종증, 피부근염, 만성 활동성 간염, 중증 근무력증, 스티븐스-존슨(Stevens-Jones) 증후군, 특발성 스푸루우(sprue), 자가면역 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 크론병, 내분비성 안구돌출증(endocrin opthamopathy), 그레이브스병, 사르코이도증, 폐포염, 만성 과민성 폐렴, 일차성 담즙성 간경화, 소아 당뇨병 또는 제I형 당뇨병, 전방 포도막염, 육아종증 또는 후방 포도막염, 건성 각결막염, 유행성 각결막염, 미만성 간질성 폐섬유증 또는 간질성 폐섬유증, 특발성 폐섬유증, 낭포성 섬유증, 건선성 관절염, 신증후군이 있고 없는 사구체신염, 급성 사구체신염, 특발성 신증후군, 최소 변화 신증, 염증성/과다증식성 피부병, 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 알레르기 접촉성 피부염, 양성 가족성 천포창, 홍반성 천포창, 낙엽성 천포창, 및 심상성 천포창으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 자가면역/염증성 질환,

- 기관 이식 후의 동종이식편 거부반응의 예방,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 염증성 대장 질환 (IBD), 또는 궤양성 대장염 (UC), 콜라겐성 대장염, 폴립성 대장염, 전층 대장염, 및 크론병 (CD)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 염증성 대장 질환,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 패혈성 쇼크, 또는 신부전, 급성 신부전, 악액질(cachexia), 말라리아성 악액질, 하수체성 악액질, 요독증 악액질, 심인성 악액질, 부신 악액질 또는 애디슨병(Addison's disease), 암성 악액질, 및 인간 면역결핍 바이러스(HIV)의 감염의 결과로 인한 악액질로 이루어지는 군으로부터 선택되는 악액질,

- 간 손상,

- 폐 고혈압, 및 저산소증 유도 폐 고혈압,

- 골 손실, 일차 골다공증, 및 이차 골다공증,

- 여하한 유형, 원인 또는 발병의 중추신경계 장애, 또는 우울증, 파킨슨병, 학습 및 기억 장애, 지연성 운동장애, 약물의존, 동맥경화성 치매, 및 헌팅톤 무도병, 윌슨병, 진전마비 및 시상 위축을 수반하는 치매로 이루어지는 군으로부터 선택되는 중추신경계 장애,

- 감염, 특히 HIV-1, HIV-2 및 HIV-3, 사이토메갈로바이러스 (CMV), 인플루엔자, 아데노바이러스, 및 헤르페스 조스터(Herpes zoster) 및 헤르페스 심플렉스(Herpes simplex)를 포함하는 헤르페스 바이러스로 이루어지는 군으로부터 선택되는 바이러스를 포함하는, 바이러스가 숙주에서 TNF-α의 생성을 증가시키거나, 또는 바이러스가 숙주에서의 TNF-α의 상승조절에 민감하여 복제 및 다른 바이러스 활성이 부정적으로 영향받게 되는 것인 바이러스에 의한 감염,

- 폴리믹신, 폴리믹신 B, 이미다졸, 클로트리마졸, 에코나졸, 미코나졸 및 케토코나졸, 트리아졸, 플루코나졸 및 이트라나졸, 및 암포테리신, 암포테리신 B 및 리포솜성 암포테리신 B를 포함하나 이에 한정되지 않는 전신 효모 및 곰팡이 감염의 치료용으로 선택되는 다른 약물과 함께 투여되었을 때 숙주에서 TNF-α의 상승조절 또는 TNF-α 생산의 유발에 민감한 효모 및 곰팡이 감염,

- 허혈-재관류 손상, 자가면역 당뇨병, 망막 자가면역증, 만성 림프구성 백혈병, HIV 감염, 홍반성 낭창증, 간 및 수뇨관 질환, 비뇨생식기 및 위장관 장애, 및 전립선 질환

으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 이상을 포함하는 방법.

청구항 9.

제8항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 질병이 (1) 관절 염증, 류마티스성 관절염, 류마티스성 척추염, 골관절염, 염증성 대장 질환, 궤양성 대장염, 만성 사구체신염, 피부염 및 크론병을 포함하는 염증성 질환 및 질병; (2) 천식, 급성 호흡곤란 증후군, 만성 폐 염증성 질환, 기관지염, 만성 폐쇄성 기도 질환, 및 규폐증을 포함하는 호흡기 질환 및 질병; (3) 패혈증, 패혈증 쇼크, 내독소성 쇼크, 그람 음성 패혈증, 독성 쇼크 증후군, 세균, 바이러스 또는 곰팡이 감연으로 인한 열 및 근육통, 및 인플루엔자를 포함한는 감염성 질환 및 질병; (4) 자가면역성 당뇨병, 전신성 홍반성 낭창증, 그라프트 대 숙주 반응, 동종이식 거부반응, 다발성 경화증, 건선 및 알레르기 비염을 포함하는 면역 질환 및 질병; 및 (5) 골흡수 질환, 재관류 손상, 감염 또는 악성종양에 이차적인 악액질, 인간 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS), 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염 또는 AIDS 관련 복합체 (ARC)에 2차적인 악액질, 켈로이드 형성, 상처 조직 형성, 제1형 당뇨병, 및 백혈병을 포함하는 기타 질환 및 장애로 이루어지는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 10.

제1항에 정의된 화학식 (1.0.0)의 화합물과 하기 (a) 내지 (xx)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 이상의 요소의 조합.

(a) 지류톤, ABT-761, 펜류톤, 테폭살린, 애보트-79175, 애보트-85761, 화학식 (5.2.8)의 N-(5-치환)-티오펜-2-알킬술폰아미드 , 화학식 (5.2.10)의 2,6-디-tert-부틸페놀 히드라존, 화학식 (5.2.11)의 제네카 ZD-2138, 화학식 (5.2.12)의 SB-210661, 피리디닐-치환된 2-시아노나프탈렌 화합물 L-739,010, 2-시아노퀴놀린 화합물 L-746,530, 인돌 및 퀴놀린 화합물 MK-591, MK-866 및 BAY x 1005으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 류코트리엔 생합성 억제제 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제제 및 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLA) 길항제,

(b) 페노티아진-3-온 분류의 화합물 L-651,392, 아미노 화합물 CGS-25019, 벤즈옥사졸아민 화합물 온타조라스트, 벤젠카르복스이미다미드 화합물 BIIL 284/260, 및 화합물 자피르루카스트, 아브루카스트, 몬테루카스트, 프란루카스트, 베르루카스트 (MK-679), RG-12525, Ro-245913, 이라루카스트 (CGP 45715A) 및 BAY x 7195로 이루어지는 군으로부터 선택되는 류코트리엔 LTB_4, LTC_4, LTD_4 및 LTE_4의 수용체 길항제,

(c) PDE4 억제제,

(d) 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제제, 및 5-리폭시게나제 활성화 단백질 (FLAP) 길항제,

(e) 5-리폭시게나제 (5-LO) 및 혈소판 활성화 인자 (PAF)의 길항제의 이중 억제제,

(f) LTB_4, LTC_4, LTD_4 및 LTE_4의 류코트리엔 길항제 (LTRAs),

(g) 항히스타민 H1 수용체 길항제 세티리진, 로라타딘, 데스로라타딘, 펙소페나딘, 아스테미졸, 아제라스틴 및 클로르페니라민,

(h) 위보호 H_2 수용체 길항제,

(i) 프로필헥세드린, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 슈도에페드린, 나파졸린 히드로클로라이드, 옥시메타졸린 히드로클로라이드, 테트라히드로졸린 히드로클로라이드, 크실로메타졸린 히드로클로라이드 및 에틸노르에피네프린 히드로클로라이드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 충혈완화 용도로 경구 또는 국소 투여되는 α_1- 및 α_2-아드레날린수용체 아고니스트 혈관수축성 교감신경유사작용약,

(j) 상기 (a)에 언급한 1 이상의 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제제와 병용되는 상기 (i)에 언급한 1 이상의 α_1- 및 α_2-아드레날린수용체 아고니스트,

(k) 항콜린제 이프라트로피움 브로마이드, 티오트로피움 브로마이드, 옥시트로피움 브로마이드, 피렌제핀 및 텔렌제핀,

(l) 메타프로테레놀, 이소프로테레놀, 이소프레날린, 알부테롤, 살부타몰, 포르몰테롤, 살메테롤, 테르부탈린, 오르시프레날린, 비톨테롤 및 피르부테롤로 이루어지는 군으로부터 선택되는 β_1- 내지 β_4-아르레날린수용체 아고니스트,

(m) 테오필린 및 아미노필린을 포함하는 메틸크산틴,

(n) 나트륨 크로모글리케이트,

(o) 무스카린성 수용체 (M1, M2 및 M3) 길항제,

(p) COX-1 억제제 (NSAIDs), 및 산화질소 NSAIDs,

(q) COX-2 선택적 억제제 로페콕시브,

(r) 인슐린 유사 성장 인자 제1형 (IGF-1) 모방약,

(s) 시클레소니드,

(t) 프레드니손, 프레드니솔론, 플루니솔리드, 트리암시놀론, 아세토니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 부데소니드, 플루티카손 프로피오네이트 및 모메타손 푸로에이트로 이루어지는 군으로부터 선택되는 전신 부작용이 감소된 흡입하는 글루코코르티코이드,

(u) 트립타제 억제제,

(v) 혈소판 활성화 인자 (PAF) 길항제,

(w) 내생 염증성 실체에 대해 활성인 모노클로날 항체,

(x) IPL 576,

(y) 에타네르셉트, 인플리시마브 및 D2E7로 이루어지는 군으로부터 선택되는 항 종양 괴사 인자 (TNFα) 물질,

(z) 레플루노미드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 DMARDs,

(aa) TCR 펩티드,

(bb) 인터류킨 전환 효소 (ICE) 억제제,

(cc) IMPDH 억제제,

(dd) VLA-4 길항제를 포함하는 유착 분자 억제제,

(ee) 카텝신,

(ff) MAP 키나제 억제제,

(gg) 글루코스-6 포스페이트 탈수소효소 억제제,

(hh) 키닌-B_1-및 B_2-수용체 억제제,

(ii) 친수성기와 결합된 아우로티오(aurothio)기의 형태인 금,

(jj) 사이클로스포린, 아자티오프린 및 메토트렉세이트로 이루어지는 군으로부터 선택되는 면역억제제,

(kk) 콜히친으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 항통풍제,

(ll) 알로푸리놀로 이루어지는 군으로부터 선택되는 크산틴 옥시다제 억제제,

(mm) 프로베네시드, 술핀피라존 및 벤즈브로마론로 이루어지는 군으로부터 선택되는 요산뇨 배설촉진제,

(nn) 빈블라스틴 및 빈크리스틴으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 유사분열억제 약물인 항신생물제,

(oo) 성장 호르몬 세크레타고그(secretagogue),

(pp) 스트로멜리신, 콜라게나제, 젤라티나제, 아그레카나제, 콜라게나제-1 (MMP-1), 콜라게나제-2 (MMP-8), 콜라게나제-3 (MMP-13), 스트로멜리신-1 (MMP-3), 스트로멜리신-2 (MMP-10), 및 스트로멜리신-3 (MMP-11)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기질 금속단백분해효소 (MMPs)의 억제제,

(qq) 형질전환 성장 인자 (TGFβ),

(rr) 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF),

(ss) 염기성 피브로블라스트 성장 인자 (bFGF)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 피브로블라스트 성장 인자,

(tt) 과립구-대식세포 집락 자극 인자 (GM-CSF),

(uu) 캡사이신,

(vv) NKP-608C, SB-233412 (탈네탄트) 및 D-4418로 이루어지는 군으로부터 선택되는 타키키닌 NK_1 및 NK_3 수용체 길항제,

(ww) UT-77 및 ZD-0892로 이루어지는 군으로부터 선택되는 엘라스타제 억제제, 및

(xx) 아데노신 A2a 수용체 아고니스트.