

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.  
C07C 211/20 (2006.01)  
C07C 211/21 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0061399  
(43) 공개일자 2006년06월07일

(21) 출원번호 10-2006-7008071  
(22) 출원일자 2006년04월26일  
    번역문 제출일자 2006년04월26일  
(86) 국제출원번호 PCT/FR2004/002489 (87) 국제공개번호 WO 2005/032533  
    국제출원일자 2004년10월01일                      국제공개일자 2005년04월14일

(30) 우선권주장 0311595                      2003년10월03일                      프랑스(FR)

(71) 출원인 르 라보레토레 쉐르비에르  
프랑스 꾸르베브와 세텍스 빨라스 드 라 데팡스 12 (우:92415)

(72) 발명자 클로아렉-블랑차르드, 라우레  
프랑스 에프-75015 파리 튀 에밀레 듀클라옥스 13  
콜다, 스테파노  
프랑스 에프-75011 파리 튀 페티온 43  
레롱, 로렌스  
프랑스 에프-78160 마를리-레-로이 아베뉴 라 브루에르 20

(74) 대리인 남상선

심사청구 : 있음

(54) 항혈전제와 항혈소판 응집제로 구성된 결합체

요약

본 발명은 항혈전제와 항혈소판 응집제로 구성된 결합체에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 약제에 관한 것이다.

명세서

기술분야

본 발명은 항혈전제와 항혈소판 응집제의 결합체 및 이를 함유하는 약제 조성물에 관한 것이다.

보다 구체적으로, 본 발명은 특정 TP 수용체 길항제와 클로피도그렐의 결합체에 관한 것이다.

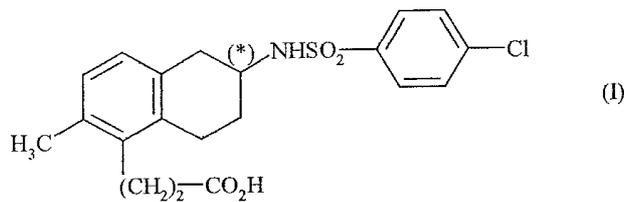
배경기술

트롬복산 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)는 수많은 심혈관 질병의 병인에서 수반되는 아라키돈산의 불안정한 대사물이다. 트롬복산 A<sub>2</sub>는 강력한 혈소판 활성화제이나, 또한 세포 증식성 및 프로-점착성(pro-adhesive) 특성을 갖는 강력한 혈관수축제이기도 하다.

TXA<sub>2</sub> 및 엔도퍼옥사이드 (PGG<sub>2</sub>-PGH<sub>2</sub>), HETE 및 이소프로스탄과 같은 아라키돈산의 그 밖의 대사물은 TP 수용체 (트롬복산-프로스타그란딘-엔도퍼옥사이드)로 불리는 통상의 수용체에 의해 그 작용을 발휘한다.

심혈관계 및 신경혈관계에서 트롬복산 A<sub>2</sub>의 과잉 생성과 관련된 현상을 방지할 목적으로 최근 다수의 조사 연구가 진행되어 왔다. 이러한 길항제 중에서, 특허 명세서 EP 제648 741호에 개시된 길항제는 강력하고 선택적인 TP 수용체 길항제이며, 경구 경로를 통해 활성이고, 작용 기간이 긴 것으로 밝혀졌다.

보다 구체적으로, 라세미 형태 또는 광학적으로 순수한 이성질체 형태의 하기 화학식 (I)의 화합물(A), 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 강력한 항혈전제인 것으로 밝혀졌다:



화합물(A)는 화합물에 강력한 항혈전 효과를 부여하는, TP 수용체의 특정 길항제, 보다 구체적으로 트롬복산 A<sub>2</sub> 및 프로스타그란딘-엔도퍼옥사이드 (PGG<sub>2</sub>-PGH<sub>2</sub>)의 특정 길항제이다.

일반적으로, 죽종판의 파열 후에 혈전의 형성은 순환하는 혈소판과 혈류에 노출되는 혈관 내피의 바닥판의 콜라겐 간의 상호작용을 초래한다. 이러한 현상은 죽상혈전증으로 불리워지고 있다.

콜라겐은 혈관벽의 바닥판에 존재하며 인간 및 동물에서 죽종 환부의 혈전형 성도에 대한 결정 인자이다.

콜라겐의 섬유에 대한 혈소판의 점착은 콜라겐 수용체에 의하여 발생하며, 혈소판의 점착, 이의 활성화 및 이의 응집을 수반한다.

혈소판 활성화는 두개의 중요한 길항제, ADP와 트롬복산 A<sub>2</sub>의 유리에 의해 수행되며, 이는 인접한 혈소판 상에서 이들 개개의 수용체 (P2Y, TP)에 결합하고 점착 및 혈소판 응집을 증폭시킨다.

ADP는 또한 순환하는 매개체로서 혈액에 존재하는 반면, 트롬복산 A<sub>2</sub>는 시클로-옥시게나제 1에 의해 아라키돈산으로부터 활성화된 혈소판에 형성된다.

트롬복산 A<sub>2</sub>는 혈전증을 촉진시킬 뿐만 아니라 혈관벽의 기능장애 (혈관수축)를 유발하고 벽의 증식 및 염증 침투를 촉진시킨다.

현재 이용될 수 있는 항혈소판 치료 중에서, 아스피린은 트롬복산 A<sub>2</sub>로부터 혈소판 생성을 억제하는 반면, 클로피도그렐은 ADP에 의해 유발되는 혈소판 응집을 억제한다.

ADP 및 트롬복산 A<sub>2</sub>는 동맥 혈전의 형성에서 중요하고 보완적인 역할을 수행한다.

화합물(A)는 트롬복산 A<sub>2</sub>와 그밖의 TP 수용체 리간드에 의해 유발된 본래 혈소판 또는 가외의 혈소판의 응집을 차단하도록 작용한다. 이는 또한 트롬복산 A<sub>2</sub>에 의해 유발된 혈관수축을 억제하고, 내피 기능장애 및 혈관벽의 증식과 감염을 방해하도록 작용한다.

본 발명자들은 인간에게 있어서, 화합물(A)와 클로피도그렐의 결합체가 놀랍게도 항혈전 활성에 있어서 상승작용이 얻어지게 한다는 것을 밝혀냈다. 실제적으로, 화합물(A) 및 클로피도그렐은 완전히 상이한 혈소판 응집 경로로 작용하기 때문에, 신규한 치료상 접근법을 구상하기 위하여 이들 두개의 화합물을 결합시키는 것이 특히 유리하였다. 놀랍게도, 화합물(A)와 클로피도그렐의 결합체가 활성에 있어서 실질적인 상승효과가 얻어지게 한다는 것을 밝혀내었고, 이는 어떠한 문헌의 교시로부터 예측할 수 없는 것이다. 이러한 결합체는 생체외에서 콜라겐-유발 혈소판 응집의 억제를 평가하여 항혈전 효과를 개선시킨다.

시험 과정에서, 화합물(A)의 항혈전 활성은 클로피도그렐의 존재시에 강화되어, 매우 현저하고 완전히 예상할 수 없는 방식으로 증가하는 것으로 나타났다. 더욱이, 결합체는 양호한 수용도 프로필을 갖는다.

본 발명에 따른 결합체에서, 화합물(A)와 클로피도그렐은 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 존재할 수 있다.

화합물(A)의 부가염 중에서는, 나트륨, 칼륨, 3차-부틸아민 및 디에틸아민염 등과 같은 약제학적으로 허용되는 염기와 부가염이 언급될 수 있으나, 이로 제한되는 것은 아니다.

나트륨 염을 사용하는 것이 바람직할 것이다.

클로피도그렐의 부가염 중에서, 수소이온 설페이트(hydrogen sulfate)를 사용하는 것이 바람직할 것이다.

본 발명에 따른 결합체에서, 화합물(A)가 바람직하게는 절대 배치 (R)을 갖는다.

또한, 본 발명은 경우에 따라 약제학적으로 허용되는 염의 형태인 화합물(A)와 클로피도그렐의 결합체를 하나 이상의 적합한 불활성 비독성 부형제와 함께 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따른 약제 조성물 중에서도 특히 경구, 비경구 또는 비강 투여에 적합한 것들, 정제 또는 드라제, 설하 정제, 젤라틴 캡슐, 로젠지, 좌제, 크림, 연고, 피부 젤 등이 언급될 수 있다.

용량은 증상의 특성 및 중증도, 투여 경로, 환자의 연령 및 체중에 따라 달라질 수 있다.

본 발명에 따른 조성물에 있어서, 활성 성분의 양은 화합물(A)가 1 내지 300 mg의 범위이고, 클로피도그렐이 10 내지 600 mg의 범위이다.

따라서, 본 발명에 따른 조성물은 TP 수용체의 활성화를 수반하는 심혈관 질병의 치료에 유용하고, 또한 이러한 질병의 결과의 치료에 유용하다. 이러한 병인에는 급성 심장 증후군, 불안정 또는 불안정성 협심증, 내피 기능장애, 죽상경화증과 관련된 혈관 질병, 고혈압, 당뇨병 및 심부전증의 치료, 및 혈관, 심혈관 또는 신경혈관계 및 특히 죽상경화증, 심방세동 및 심장과, 신경과, 혈관 병리과 및 방사선과에서의 침습 수술 과정(혈관형성, 스텐트, 보조관, 도뇨관의 설치)과 관련한 혈전성 질환을 포함하나, 이로 제한되는 것은 아니다.

#### **콜라겐-유발 혈소판 응집 억제 측정:**

10 mg의 화합물(A)와 75 mg의 클로피도그렐을 종래에 75 mg의 클로피도그렐로 7일 동안 치료한 18명의 지원자에게 구강으로 3일 동안 투여하였다. 화합물(A)와 클로피도그렐의 결합체의 효과를 개별적으로 투여된 화합물(A) 및 클로피도그렐의 효과와 비교하였다. 시험 과정에서, 콜라겐(5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )에 의해 유발된 생체외 혈소판 응집 억제율을 응집계측기를 이용하여 시트레이트화된 혈소판-부유 플라즈마 (PRPc) 상에서 혈소판 응집을 측정하므로써 계산하였다.

얻어진 결과는 하기와 같다:

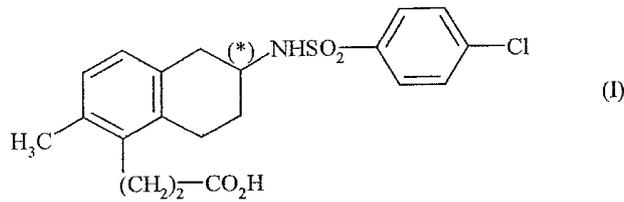
- 화합물(A)의 투여는 35% 억제하였다.
- 클로피도그렐의 투여는 11% 억제하였다.
- 화합물(A)와 클로피도그렐의 결합체의 투여는 62% 억제하였다.

이러한 결과는 결합체로 이들 두개의 화합물의 투여가 콜라겐-유발 혈소판 응집에 있어서 상승효과가 얻어지게 됨을 매우 명확하게 나타내는 것이다. 따라서, 결합체에 의하여 얻어진 항응집 효과는 개별적으로 투여된 두개의 생성물의 효과의 합계 보다 우수하다. 어떠한 문헌에도 이러한 결과의 유형을 제안한 바 없다. 이러한 결과는 결합체가 혈관 효과와 관련된 증가된 항혈전 효과를 요구하는 급성 또는 만성 증상에 있어서 유익함(신경혈관 또는 심혈관 질병의 급성 치료 또는 2차 예방)을 증명할 수 있는 것으로 제안된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 (I)의 화합물(A), 또는 이의 광학 이성질체 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나와, 클로피도그렐(clopidogrel) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나와의 결합체:



청구항 2.

제 1항에 있어서, 화합물(A)가 (R) 배치의 광학 이성질체 형태로 존재함을 특징으로 하는 결합체.

청구항 3.

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 화합물(A)가 나트륨 염의 형태로 존재함을 특징으로 하는 결합체.

청구항 4.

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 클로피도그렐이 수소이온 설페이트(hydrogen sulfate)의 형태로 존재함을 특징으로 하는 결합체.

청구항 5.

약제학적으로 허용되는 하나 이상의 불활성 부형제 또는 담체와 함께, 활성 성분으로서 화합물(A), 또는 이의 광학 이성질체 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나와, 클로피도그렐 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 어느 하나와의 결합체를 포함하는 약제 조성물.

청구항 6.

제 5항에 있어서, 화합물(A)가 (R) 배치의 광학 이성질체 형태로 존재함을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 7.

제 5항 또는 제 6항에 있어서, 화합물(A)가 나트륨 염의 형태로 존재함을 특징으로 하는 약제 조성물.

#### 청구항 8.

제 5항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 클로피도그렐이 하이드로겐 설페이트의 형태로 존재함을 특징으로 하는 약제 조성물.

#### 청구항 9.

제 5항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, 활성 성분의 양이 화합물(A)에 대해 1 내지 300 mg 범위이고, 클로피도그렐에 대해 10 내지 600 mg 범위임을 특징으로 하는 약제 조성물.

#### 청구항 10.

제 5항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, TP 수용체의 활성화를 수반하는 심혈관 질환의 치료 및 이러한 질병의 결과의 치료에 사용하기 위한 약제 조성물.

#### 청구항 11.

제 10항에 있어서, 급성 심장 증후군, 안정성 또는 불안정성 협심증, 내피 기능장애, 죽상경화증과 관련된 혈관 질병, 고혈압, 당뇨병 및 심부전증의 치료, 및 혈관, 심혈관 또는 신경혈관계 및 특히 죽상경화증, 심방세동 및 심장과, 신경과, 혈관 병리과 및 방사선과에서의 침습 수술 과정과 관련한 혈전성 질환의 예방 및 치료에 사용하기 위한 약제 조성물.