(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0045414
(43) 공개일자 2021년04월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 237/34 (2006.01) *A61K 31/166* (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) *A61K 31/606* (2006.01)
A61K 31/635 (2014.01) *A61K 31/655* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)
C07C 237/30 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 237/34 (2013.01)
A61K 31/166 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7006280
(22) 출원일자(국제) 2019년08월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년03월02일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/071903
(87) 국제공개번호 WO 2020/035554
국제공개일자 2020년02월20일
(30) 우선권주장
18189194.6 2018년08월15일
유럽특허청(EPO)(EP)

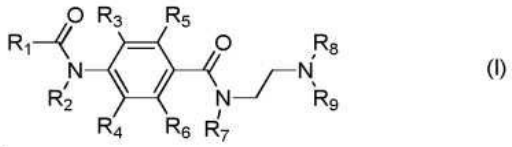
(71) 출원인
파마실 아베
스웨덴 237 36 비에르레드 스발베헨 9
(72) 발명자
헤들룬드 군나르
스웨덴 224 56 룬드 굴렝스베겐 131 에
비외르크 안데르스
스웨덴 237 36 비에르레드 스발베헨 9
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **병리학적 염증에 대한 새로운 의학적 치료**

(57) 요 약

병리학적 염증으로 인한 질환의 치료에서 5-ASA 제제와 조합되어 사용되기 위한, 화학식 (I)의 화합물:



(I)

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물과 5-ASA 제제의 조합 및 이러한 조합의 용도가 제공된다. 이러한 조합을 포함하는 부품 키트(kit-of-parts) 및 약학적 조성물이 제공된다.

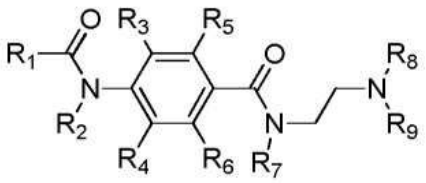
(52) CPC특허분류
A61K 31/167 (2013.01)
A61K 31/606 (2013.01)
A61K 31/635 (2020.08)
A61K 31/655 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 1/00 (2018.01)
A61P 29/00 (2018.01)
A61P 37/06 (2018.01)
C07C 237/30 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

병리학적 염증으로 인한 질환의 치료에서 5-ASA 제제와 조합되어 사용되기 위한 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로서:



(I)

R_1은 C1-C6 알킬 및 C3-C6 사이클로알킬로부터 선택되며;

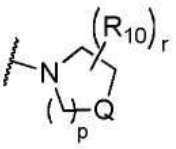
R_2는 H 및 C1-C3 알킬로부터 선택되며;

R_3, R_4, R_5 및 R_6은 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, C1-C3 알콕시, C1-C3 알킬티오, 할로겐, 페닐 및 벤질로부터 선택되고, 이 중 알킬은 하나 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되며;

R_7은 수소 및 C1-C3 알킬로부터 선택되며;

R_8 및 R_9는 독립적으로 C1-C6 알킬로부터 선택되거나,

R_8 및 R_9는 이들 둘 다 부착되는 질소 원자와 함께 하기 화학식 (II)의 모이어티를 형성하며:



(II)

;

r은 0 또는 1이며;

R_{10}은 C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 알킬 및 사이클로알킬은 하이드록시, 할로겐, 시아노, $COOR_{12}$, 또는 NHR_{13}으로 선택적으로 치환되며;

Q는 CHR_{11}, NR_{11} 및 O로부터 선택되며;

R_{11}은 수소, C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 알킬 및 사이클로알킬은 하이드록시, 할로겐, 시아노, $COOR_{12}$, 또는 NHR_{13}으로 선택적으로 치환되며;

R_{12} 및 R_{13}은 독립적으로 수소, C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택되며;

Q가 CHR_{11}인 경우, p는 1, 2 또는 3이고;

Q가 NR_{11} 및 O로부터 선택되는 경우, p는 2 또는 3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 2

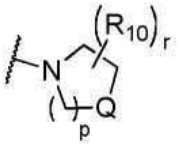
제1항에 있어서,

R_3, R_4, R_5, 및 R_6은 독립적으로 수소, C1-C2 알킬, C1-C2 알콕시, C1-C2 알킬티오, 할로겐, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되며;

R_7은 수소 및 C1-C3 알킬로부터 선택되며;

R_8 및 R_9는 독립적으로 C1-C6 알킬로부터 선택되거나,

R_8 및 R_9는 이들 둘 다 부착되는 질소 원자와 함께 하기 화학식 (II)의 모이어티를 형성하며:



(II)

;

r은 0 또는 1이며;

R_{10}은 C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택되며;

Q는 CHR_{11}이고;

R_{11}은 수소 및 C1-C3 알킬로부터 선택되고;

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R_1은 C1-C3 알킬로부터 선택되며;

R_2, R_4, R_5, R_6 및 R_7 중 각각은 수소이고;

R_8 및 R_9는 독립적으로 C1-C4 알킬로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 (I)의 화합물은

4-아세타미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드,

4-프로판아미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드,

4-이소부탄아미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드.

4-아세타미도-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드,

N-[2-(디에틸아미노)에틸]-4-(프로판아미도)벤즈아미드, 및

N-[2-(디에틸아미노)에틸]-4-(이소부탄아미도)벤즈아미드

로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 화학식 (I)의 화합물은 4-아세타미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 5-ASA 제제는 *생체내에서* 5-ASA 또는 이의 염 또는 용매화물을 방출시킬 수 있는 제형인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 5-ASA 제제는 메살라진(mesalazine), 설파살라진(sulfasalazine), 올살라진(olsalazine), 및 발살라자이드(balsalazide)로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 질환은 염증성 장질환인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 염증성 장질환은 궤양성 대장염인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

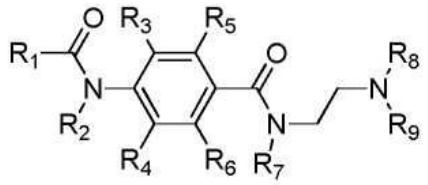
청구항 10

제8항에 있어서,

상기 염증성 장질환은 크론병인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

청구항 11

(i) 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물; 및 (ii) 5-ASA 제제의 조합으로서:



(I)

.

R_1은 C1-C6 알킬 및 C3-C6 사이클로알킬로부터 선택되며;

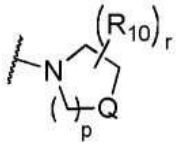
R_2는 H 및 C1-C3 알킬로부터 선택되며;

R_3, R_4, R_5 및 R_6은 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, C1-C3 알콕시, C1-C3 알킬티오, 할로겐, 페닐 및 벤질로부터 선택되고, 이 중 알킬은 하나 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되며;

R_7은 수소 및 C1-C3 알킬로부터 선택되며;

R_8 및 R_9는 독립적으로 C1-C6 알킬로부터 선택되거나,

R_8 및 R_9는 이들 둘 다 부착되는 질소 원자와 함께 하기 화학식 (II)의 모이어티를 형성하며:



(II)

. ;

r은 0 또는 1이며;

R_{10}은 C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 알킬 및 사이클로알킬은 하이드록시, 할로겐, 시아노, $COOR_{12}$, 또는 NHR_{13}으로 선택적으로 치환되며;

Q는 CHR_{11}, NR_{11} 및 O로부터 선택되며;

R_{11}은 수소, C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 알킬 및 사이클로알킬은 하이드록시, 할로겐, 시아노, $COOR_{12}$, 또는 NHR_{13}으로 선택적으로 치환되며;

R_{12} 및 R_{13}은 독립적으로 수소, C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택되며;

Q가 CHR_{11}인 경우, p는 1, 2 또는 3이고;

Q가 NR_{11} 및 O로부터 선택되는 경우, p는 2 또는 3인, 조합.

청구항 12

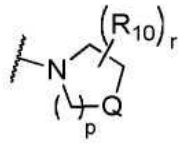
제11항에 있어서,

R_3, R_4, R_5, 및 R_6은 독립적으로 수소, C1-C2 알킬, C1-C2 알콕시, C1-C2 알킬티오, 할로겐, 및 트리플루오로메틸로부터 선택되며;

R_7은 수소 및 C1-C3 알킬로부터 선택되며;

R_8 및 R_9는 독립적으로 C1-C6 알킬로부터 선택되거나,

R_8 및 R_9는 이들 둘 다 부착되는 질소 원자와 함께 하기 화학식 (II)의 모이어티를 형성하며:



(II)

;

r은 0 또는 1이며;

R_{10}은 C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택되며;

Q는 CHR_{11}이고;

R_{11}은 수소 및 C1-C3 알킬로부터 선택되는, 조합.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서,

R_1은 C1-C3 알킬로부터 선택되며;

R_2, R_4, R_5, R_6 및 R_7 중 각각은 수소이고;

R_8 및 R_9는 독립적으로 C1-C4 알킬로부터 선택되는, 조합.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 (I)의 화합물은

4-아세타미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드,

4-프로판아미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드,

4-이소부탄아미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드.

4-아세타미도-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드,

N-[2-(디에틸아미노)에틸]-4-(프로판아미도)벤즈아미드, 및

N-[2-(디에틸아미노)에틸]-4-(이소부탄아미도)벤즈아미드

로부터 선택되는, 조합.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 화학식 (I)의 화합물은 4-아세타미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드인, 조합.

청구항 16

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 5-ASA 제제는 *생체내에서* 5-ASA 또는 이의 염 또는 용매화물을 방출시킬 수 있는 제형인, 조합.

청구항 17

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 5-ASA 제제는 메살라진, 설파살라진, 올살라진, 및 발살라자이드로부터 선택되는, 조합.

청구항 18

약학적 조성물로서,

제11항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 조합, 및 선택적으로 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 19

부품 키트(kit-of-parts)로서,

제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 조합을 포함하고,

구성요소 (i) 및 (ii) 중 각각은 약학적으로 허용 가능한 부형제와 선택적으로 혼합되어 제형화되는, 부품 키트.

청구항 20

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물의 용도로서,

상기 용도는 병리학적 염증으로 인한 질환의 치료용 약제의 제조에서의 용도이고,

상기 치료는 또한 5-ASA 제제의 투여를 포함하는, 용도.

청구항 21

병리학적 염증으로 인한 질환의 치료 방법으로서,

상기 방법은 치료적 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물을 이러한 치료를 필요로 하는 포유류에게 투여하는 단계를 포함하고,

상기 치료는 또한 5-ASA 제제의 투여를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 병리학적 염증으로 인한 질환의 치료에 사용하기 위한 화합물에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본

발명은 염증성 장질환(IBD)의 치료에서 5-아미노살리실레이트(5-ASA) 제제와 조합하여 사용되기 위한 4-알카노일아미노벤즈아미드 유도체에 관한 것이다. 더욱이, 본 발명은 4-알카노일아미노벤즈아미드 유도체와 5-ASA 제제의 조합 및 이러한 조합을 포함하는 약학적 제형 및 부품 키트(kit-of-parts)에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 본 출원 전반에 걸쳐, 다양한(비-특허) 간행물들은 제1 저자 및 간행일에 의해 지칭된다. 이들 간행물에 대한 완전한 인용은 청구항 바로 앞의 참조문헌 섹션에 제시된다. 본원에서 지칭된 이들 문헌 및 간행물의 개시내용은 본 발명이 속한 당업계를 더욱 완전히 설명하기 위해 이들 전체가 참조에 의해 본 출원에 포함된다.

[0003] *염증성 장질환(IBD)*

[0004] 주로 크론병(CD) 및 궤양성 대장염(UC)으로 이루어진 IBD는 일생의 치료를 요하는 위장관의 만성, 빈번하게는 진행성 병태이다. 이 병태의 자연사(natural history)는 질환 활성의 재발에 의해 중단되는, 관해 기간 중 하나이다. CD 및 UC는 많은 유사성을 갖는 질환이지만, 장소 및 이들이 관리되는 방법에 관하여 빈번하게 상이하다. UC는 직장에서 시작하여 대장의 근위 세그먼트까지 연장되는 재발성 그리고 반복성 점막 염증을 특징으로 하고 급성 염증과 만성 염증 둘 다의 존재에 의해 조직학적으로 특징화된다. UC의 진단은 증상, 내시경적 확인, 및 조직학의 조합에 기반한다. 병원론은 다인자적이며, 유전적 소인, 잘못 조절된 면역 반응, 및 환경적 인자를 수반한다. CD는 위장계의 임의의 부분을 수반할 수 있다. CD 환자 중 대략 60%는 대장 개입(colonic involvement)을 경험한다. 이들 환자 중 절반은 대장으로 제한되는 질환을 갖는다(Mills, 2007).

[0005] 질환의 규모에 따라, UC 환자는 1) 직장만 수반하는 궤양성 직장염, 2) 비장 굴곡(splenic flexure)으로부터 원위부의 대장직장을 수반하는 좌측 UC, 및 3) 비장굴곡에 대해 근위부의 대장을 수반하는 광범위 UC(전대장염(pancolitis)을 포함함)를 갖는 것으로 분류될 수 있다. 증상은 염증 정도 및 규모에 따라 다양할 수 있다. 환자는 질환 중증도의 하나 이상의 척도에 따라 경증, 중등도 또는 중증 질환 활성을 갖는 것으로 분류된다. UC의 특징 증상은 배변하기 위한 응급상황이 동반되는 혈변 설사이다. 다른 증상은 경련성 복통, 식욕 상실, 피로, 체중 감소 및 열을 포함한다. 전형적으로, CD와 UC 둘 다의 최고 발생률은 북아메리카 및 유럽의 선진국에서 발견된다. 유병률(prevalence)은 100,000당 70 내지 500 사례로 추정되며, 남성 및 여성이 동일하게 영향을 받는다. 사람은 15세 내지 35세에서 UC에 대해 더욱 빈번하게 진단을 받고, 55세 내지 65세에서 두번째 더 적은 피크를 갖는다. 진단 시 중앙 연령은 30세이다. 15%의 사례에서 UC는 어린이에서 진단되고, 취학 연령 전에 존재할 수 있다. CD 및 UC는 의료 시스템 및 사회에 실질적인 비용을 부과한다.

[0006] UC는 조기 발병 및 치유 결여로 인해 환자의 삶의 질에 실질적인 영향을 갖는다. 현재 의약은 중간 정도로 효능이 있고, 부작용은 문제가 된다. 따라서, 새로운 치료 전략을 확립함으로써 임상 관리를 개선하는 것이 긴급하다. 치료 목표는 관해의 유도와 유지 및 합병증의 예방이다. 징후 및 증상이 없거나 매우 약하게 갖는 점막 치유 환자는 관해가 있는 것으로 간주된다. 모든 UC 환자들에 대한 궁극적인 치료 목표는 스테로이드-무함유 임상적 및 내시경적 관해이다. 증상 제어의 존재에도 불구하고 염증 제어의 결여가 불량한 장기간의 성과와 상관관계가 있기 때문에 염증 과정에 미치는 효과는 본질적이다. 대장절제술(colectomy) 및 대장직장암의 위험은 의료 관리에 반응하는 데 실패한 환자에서 증가된다. UC의 장외 증상은 원발성 경화성 담관염, 뿐만 아니라 관절, 피부 및 눈(eye) 증상을 포함한다.

[0007] *IBD의 치료*

[0008] 치료적 권장은 질환 장소, 질환 중증도 및 질환 합병증에 의존한다. 경증 내지 중등도 UC에서 제1선 치료법은 5-아미노살리실레이트(5-ASA; 메살라진(mesalazine)[CAS No. 89-57-6]) 제제의 투여이다. 5-ASA의 아조-결합 전구약물인 설파살라진(sulfasalazine)(SASP [CAS No. 599-79-1])은 모(parent) 5-ASA 제제이다. SASP는 경증 내지 중등도 활성 CD의 치료에 중간 정도의 이익을 제공한다(Lim, 2016). 5-ASA 약물에 완전하게 반응하는 데 실패하고 있거나 반응하지 못하는 환자는 코르티코스테로이드 또는 면역조절제(티오퓨린)로 치료될 수 있다. 종양 괴사 인자-알파(TNFα) 차단제는 중등도 내지 중증 활성 UC를 가지며 종래의 치료법을 실패한 UC 환자의 치료를 위해 지시된다. 그러나, 중증 부작용은 이들 유형의 약물의 사용을 제한한다. 분명하게는, 임상적 및 내시경적 관해의 유도, 그 후에 유지를 위해 더 높은 효능 및 안전성을 갖는 새로운 약물에 대한 명백한 필요성이 있다.

[0009] *UC에서 5-ASA*

[0010] 경증 내지 중등도 UC에 대한 치료법의 중심은 5-ASA 제제이다(Hanauer, 2004). UC의 성공적인 관리는 SASP의

유도 후 크게 용이하게 되었다(Svartz 1942). 일반적으로, 5-ASA는 SASP의 치료적 활성 모이어티를 나타내는 것으로 간주된다(Azad Khan 1977; van Hees 1980). 경구 섭취된 SASP는 대장에서 5-ASA 및 설파피리딘(CAS No. 144-83-2)(Peppercorn 1972)으로 효소적으로 분할되어, 결장 점막에서 국소적으로 작용하는 5-ASA를 방출시킨다. 다른 아조-결합 5-ASA 제제는 올살라진(olsalazine)(CAS No. 15722-48-2) 및 발살라자이드(balsalazide)(CAS No. 80573-04-2)를 포함한다. 다른 5-ASA 전달 시스템은 예를 들어 5-ASA를 충분한 농도로 대장에 직접 유리시키기 위해 pH-의존적 지연-방출 제형을 사용한다(Amidon 2015). 경구 치료법과 직장 치료법 둘 다 관해의 유도 및 유지에 효과적이다. 일단 매일 최적의 투약이고, 2400 mg/일을 초과하는 유의한 용량-반응 효과에 대한 변연부(marginal) 증거가 있다.

[0011] 5-ASA를 위약과 비교하는 활성 경증 내지 중등도 UC를 갖는 환자의 시스템적 리뷰 및 메타-분석은 위약보다 유의하게 우수한 5-ASA를 보여주었다(Wang 2016a; Wang 2016b). 71%의 5-ASA 환자는 83%의 위약 환자와 비교하여 임상 관해에 진입하는 데 실패하였다. 5-ASA는 또한, 유지 치료법에 있어서 위약보다 우수한 것으로 밝혀졌다. 58%의 위약 환자와 비교하여 41%의 5-ASA 환자가 재발하였다. 관해 유도의 측면에서 효능에서의 통계학적으로 유의한 차이는 5-ASA와 SASP 사이에서 밝혀졌다(Wang 2016a). 그러나, SASP는 관해 유지의 측면에서 5-ASA보다 유의하게 우수한 것으로 밝혀졌다(Wang 2016b).

[0012] *5-ASA의 작용 기전*

[0013] 5-ASA 제제에 의해 발휘되는 작용 기전은 불분명하지만, 염증의 다수의 경로에 미치는 5-ASA의 저해 효과를 설명하는 중심 기전은 핵 인자 카파 B(NFκB) 활성화의 저해로 인한 것일 수 있다(MacDermott, 2000). SASP는 NFκB 활성화의 강력한 저해제이며, NFκB 의존적 전사를 억제시킬 수 있고, 저해성 κBα(IκBα) 인산화 및 후속적인 분해의 저해로 인해 NFκB의 핵 전좌를 방지할 수 있는 것으로 제시되었다(Wahl, 1998; Zhao, 2010). 5-ASA는 TNFα-자극 NFκB 활성화, NFκB 핵 전좌, 및 IκBα의 분해를 저해하는 것으로 실증되었다(Kaiser, 1999).

[0014] *NFκB의 활성화*

[0015] NFκB는 전사 인자(TF)의 Rel 패밀리에 속하는 단백질의 헤테로이량체인 것으로 간주된다. Rel 패밀리에 속하는 TF의 조절의 보편적인 특질은 IκB로서 알려진 저해 분자 클래스와의 불활성 복합체로서 세포질에서 이들이 격리되는 것이다. 상이한 유도자, 예를 들어 TNFα에 의한 세포의 처리는 세포질 복합체의 해리 및 핵으로의 유리(free) NFκB의 전좌를 초래한다. 포유류 세포에서는 2가지 주요 생화학적으로 특징화된 형태의 IκB 단백질인 IκBα 및 IκBβ가 있다. IκBα와 IκBβ 사이의 주요 차이는 NFκB 활성의 상이한 유도자들에 대한 이들의 반응에 있다. 하나의 클래스의 유도자는 주로 IκBα 복합체에 영향을 줌으로써 신속하지만 일시적인 NFκB의 활성화를 야기하는 반면, 또 다른 클래스의 유도자는 IκBα 복합체와 IκBβ 복합체 둘 다에 영향을 줌으로써 NFκB의 지속적인 활성화를 야기한다. 따라서, NFκB의 전반적인 활성화는 2개의 중첩 기(phase), IκBα를 통해 매개되는 일시적인 기, 및 IκBβ를 통해 매개되는 지속적인 기로 구성된다. 자극 후의 2개의 IκB들의 별도의 거동은 다수의 IκB 이소형(isoform)의 존재에 의해 시사되는 차별적인 조절의 약속을 충족시킨다. 2개의 주요 IκB 이소형들이 동일한 Rel 단백질과 상호작용하긴 하지만, 이들은 별도의 신호전달 경로에 의해 활성화되어, 추정컨대 매우 상이한 생리학적 반응을 유도한다. IκBα 반응은 스트레스의 일시적인 상황에 즉각 반응하는 데 사용되는 한편, IκBβ를 통한 지속적인 반응은 만성 염증, 감염, 스트레스, 또는 분화의 상황에 이용될 수 있다(Thompson, 1995).

[0016] *4-아미노벤즈아미드*

[0017] 메토클로프라미드(metoclopramide)(CAS No. 364-62-5) 및 프로카인아미드(procainamide)(CAS No. 51-06-9)를 포함하는 4-아미노벤즈아미드는 다수의 임상 적응증에 대해 개발되었고 항구토제, 항부정맥제, 국소 마취제, 항염증제, 항종양제 및 방사선/화학민감화제로서 스크리닝되거나 사용되어 온 화합물 클래스를 구성한다(Stanley, 1982; Rang, 1995; Pero, 1998 및 1999). 이들 약물의 다양한 임상적 적용은 작용 프로파일의 동일하게 다양한 모드에 의해 병행된다. 미국 특허 3,177,252는 구토 및 행동 방해(behaviour disturbance)의 치료를 위한 4-아미노벤즈아미드를 기재하고 있다. 메토클로프라미드는 도파민 길항제 범주에 속한다. EP 0 927 030 B1은 종양 세포 또는 암세포를 저해하거나 사멸화시키기 위한 데클로프라미드(CAS No. 891-60-1)의 사용을 포괄한다. 데클로프라미드는 IBD를 포함한 자가면역 질환의 치료를 위한 잠재적인 치료제로서 많은 저분자 NFκB 저해제들 중에서 나열되었다(Ivanenkov, 2011). 5-ASA와 프로카인아미드의 조합은 5-ASA의 항대장염 효능을 개선하려는 시도에서 사용되었다. 5-ASA와 프로카인아미드의 조합의 직장 투여는 2,4,6-트리니트로벤젠설폰산-유도 래트 대장염 모델에서 상가 항대장염 효과를 유도하였다(Kim, 2016). 5-ASA와 프로카인아미드의 조합의 직장 투여

또는 프로카인아미드에 아조-결합된 5-ASA(5-ASA-아조-PA)의 경구 투여 중 어느 것도 경구 SASP 단독보다 우수성을 나타내지 않았다.

[0018] 잠재적으로 중증의 신경학적 및 심혈관적 부작용 및 항핵(antinuclear) 항체 형성의 잘-알려진 위험은 장기간 치료에서 4-아미노벤즈아미드를 사용하는 잠재적인 임상적 이익을 능가할 수 있다(Harrington, 1983; Harron, 1990).

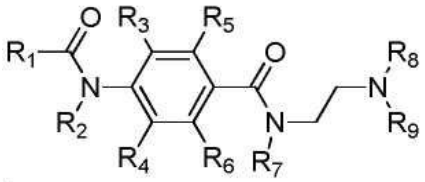
[0019] *4-알카노일아미노벤즈아미드*

[0020] 미국 특허 3,177,252는 구토 및 행동 방해의 치료를 위한 4-알카노일아미노벤즈아미드를 개시하고 있다. WO 99/63987은 4-아세타미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드(N-아세틸데클로프라미드; 이하 Cpd A)를 사용하고, 종양 세포 또는 암세포를 저해하거나 사멸화시키기 위해 이를 사용하고 염증성 장애를 치료하기 위한 잠재적인 치료제로서 사용된다. N-아세틸프로카인아미드(아세카이니드(acecainide), CAS No. 32795-44-1)는 심장 부정맥의 치료 또는 예방에 사용되어 왔다.

[0021] 4-아미노벤즈아미드는 NFκB를 저해하는 것으로 알려져 있고, 이들 화합물은 또한 세포자멸사를 유도하는 것으로 밝혀졌다(Liberg, 1999). Cpd A를 제공하는 데클로프라미드의 아세틸화는 세포자멸사의 유도를 무효화시키지만(Liberg 1999; Lindgren 2003), 상응하는 4-아미노벤즈아미드와 비교하여 NFκB 저해를 두드러지게 증강시킨다(Liberg, 1999; Lindgren, 2001). 4-아미노벤즈아미드가 IκBα 절단 및 NFκB 구제 경로를 저해하기는 하지만, 4-알카노일아미노벤즈아미드 유사체는 IκBβ 절단을 저해하고 NFκB 구제 경로에 영향을 주지 않는다(Lindgren, 2003).

발명의 내용

[0022] 일 양태는 하기 화학식 (I)의 화합물:



(I)

[0023] .

[0024] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로서,

[0025] 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 병리학적 염증으로 인한 질환의 치료에서 5-ASA 제제와 조합되어 사용되기 위한 것이고,

[0026] 상기 화학식 (I)에서,

[0027] R_1은 C1-C6 알킬 및 C3-C6 사이클로알킬로부터 선택되며;

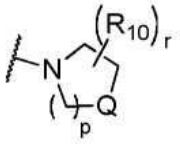
[0028] R_2는 H 및 C1-C3 알킬로부터 선택되며;

[0029] R_3, R_4, R_5 및 R_6은 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, C1-C3 알콕시, C1-C3 알킬티오, 할로겐, 페닐 및 벤질로부터 선택되고, 여기서 임의의 알킬은 하나 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되며;

[0030] R_7은 수소 및 C1-C3 알킬로부터 선택되며;

[0031] R_8 및 R_9는 독립적으로 C1-C6 알킬로부터 선택되거나,

[0032] R_8 및 R_9는 이들 둘 다 부착되는 질소 원자와 함께 하기 화학식 (II)의 모이어티를 형성하며:



(II)

[0033] ;

[0034] 상기 화학식 (II)에서,

[0035] r은 0 또는 1이며;

[0036] R_{10}은 C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 알킬 및 사이클로알킬은 하이드록시, 할로겐, 시아노, $COOR_{12}$, 또는 NHR_{13}으로 선택적으로 치환되며;

[0037] Q는 CHR_{11}, NR_{11} 및 O로부터 선택되며;

[0038] R_{11}은 수소, C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 알킬 및 사이클로알킬은 하이드록시, 할로겐, 시아노, $COOR_{12}$, 또는 NHR_{13}으로 선택적으로 치환되며;

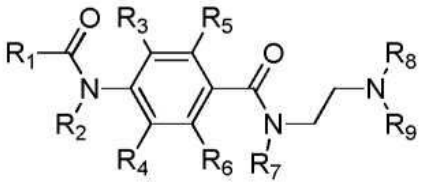
[0039] R_{12} 및 R_{13}은 독립적으로 수소, C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택되며;

[0040] Q가 CHR_{11}인 경우 p는 1, 2 또는 3이고;

[0041] Q가 NR_{11} 및 O로부터 선택되는 경우 p는 2 또는 3이다.

[0042] 일 양태는 조합으로서,

[0043] (i) 하기 화학식 (I)의 화합물:



(I)

[0044] .

[0045] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로서,

[0046] 상기 화학식 (I)에서,

[0047] R_1은 C1-C6 알킬 및 C3-C6 사이클로알킬로부터 선택되며;

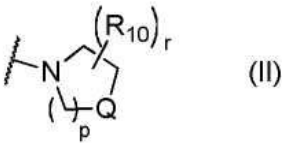
[0048] R_2는 H 및 C1-C3 알킬로부터 선택되며;

[0049] R_3, R_4, R_5 및 R_6은 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, C1-C3 알콕시, C1-C3 알킬티오, 할로겐, 페닐 및 벤질로부터 선택되고, 여기서 임의의 알킬은 하나 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되며;

[0050] R_7은 수소 및 C1-C3 알킬로부터 선택되며;

[0051] R_8 및 R_9는 독립적으로 C1-C6 알킬로부터 선택되거나,

[0052] R_8 및 R_9는 이들 둘 다 부착되는 질소 원자와 함께 하기 화학식 (II)의 모이어티를 형성하며:



(II)

[0053] . ;

[0054] 상기 화학식 (II)에서,

[0055] r은 0 또는 1이며;

[0056] R_{10}은 C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 알킬 및 사이클로알킬은 하이드록시, 할로겐, 시아노, $COOR_{12}$, 또는 NHR_{13}으로 선택적으로 치환되며;

[0057] Q는 CHR_{11}, NR_{11} 및 O로부터 선택되며;

[0058] R_{11}은 수소, C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택되고; 상기 알킬 및 사이클로알킬은 하이드록시, 할로

겐, 시아노, $COOR_{12}$, 또는 NHR_{13}으로 선택적으로 치환되며;

[0059] R_{12} 및 R_{13}은 독립적으로 수소, C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택되며;

[0060] Q가 CHR_{11}인 경우 p는 1, 2 또는 3이고;

[0061] Q가 NR_{11} 및 O로부터 선택되는 경우 p는 2 또는 3인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물과

[0062] (ii) 5-ASA 제제

[0063] 의 조합이다.

[0064] 추가의 양태는 본원에 정의된 바와 같은 조합, 및 선택적으로 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이다. 상기 조성물은 병리학적 염증의 치료, 특히 IBD의 치료에 유용하다.

[0065] 추가의 양태는 본원에 정의된 바와 같은 조합을 포함하는 부품 키트이며, 여기서 구성요소 (i) 및 (ii) 중 각각은 약학적으로 허용 가능한 부형제와 선택적으로 혼합되어 제형화된다. 상기 부품 키트는 병리학적 염증의 치료, 특히 IBD의 치료에 유용하다.

[0066] 다른 추가의 양태는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물의 용도이며, 상기 용도는 병리학적 염증으로 인한 질환의 치료용 약제의 제조에서의 용도이고, 여기서 상기 치료는 5-ASA 제제의 투여를 추가로 포함한다.

[0067] 다른 추가의 양태는 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물의 용도이며, 상기 용도는 병리학적 염증으로 인한 질환의 치료용 약제의 제조에서의 용도이고, 여기서 상기 약제는 5-ASA 제제를 추가로 포함한다.

[0068] 다른 추가의 양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물, 및 5-ASA 제제의 용도이며, 상기 용도는 병리학적 염증, 예를 들어 IBD의 치료용 부품 키트의 제조에서의 용도이다.

[0069] 추가의 양태는 병리학적 염증으로 인한 질환의 치료 방법이며, 상기 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 포유류로의 5-ASA 제제의 투여와 조합되어, 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물을 상기 포유류에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0070] 본 발명의 다른 특질 및 이점은 후속하는 상세한 설명 및 실시예를 참조하여 이해될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0071] *정의*

[0072] 본원에 사용된 바와 같이, 그리고 문맥으로부터 다르게 언급되거나 다르게 명백해지지 않는 한, 각각의 하기 용어는 아래 제시된 정의를 가져야 한다.

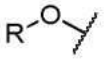
[0073] 용어 "Cn 알킬"은 사슬에 n개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지쇄 포화된 하이드로카르빌 라디칼, 즉, 화학식 C_nH_{2n+1}의 모이어티를 지칭한다.

[0074] 용어 "Cn-Cm 알킬"은 사슬에 n 내지 m개 범위의 수의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지쇄 알킬 라디칼을 지칭하며, 여기서 n과 m은 둘 다 정수이고 m은 n보다 높다.

[0075] 용어 "Cn 사이클로알킬"은 화학식 C_nH_{2n-1}의 환식 하이드로카르빌 라디칼을 지칭한다.

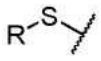
[0076] 용어 "Cn-Cm 사이클로알킬"은 고리에 n 내지 m개 범위의 수의 탄소 원자를 함유하는 환식 하이드로카르빌 라디칼을 지칭하며, 여기서 n과 m은 둘 다 정수이고 m은 n보다 높다.

[0077] 용어 "Cn-Cm 알콕시"는 하기 화학식의 모이어티를 지칭하며:

[0078] 

[0079] 여기서 R은 Cn-Cm 알킬이다. 예를 들어, 메톡시는 C1 알콕시이다.

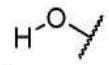
[0080] 용어 "Cn-Cm 알킬티오"는 하기 화학식의 모이어티를 지칭하며:

[0081] 

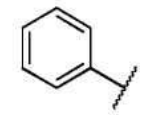
[0082] 여기서 R은 Cn-Cm 알킬이다. 예를 들어, 메틸티오는 C1 알킬티오이다.

[0083] 용어 "할로겐"은 F, Cl, Br 또는 I; 바람직하게는 F, Cl 또는 Br을 지칭한다.

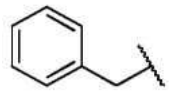
[0084] 용어 "하이드록시"는 하기 모이어티를 지칭한다:

[0085]  .

[0086] 용어 "페닐"은 하기 화학식의 라디칼을 지칭한다:

[0087]  .

[0088] 용어 "벤질"은 하기 화학식의 라디칼을 지칭한다:

[0089]  .

[0090] 본원에 사용된 바와 같이, "AABZ"는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 의미한다. 문맥으로부터 다르게 지시되거나 분명해지지 않는 한, 상기 용어는 또한 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물(수화물 포함)을 포함한다.

[0091] 본원에 사용된 바와 같이, 수치 값 또는 범위의 맥락에서 "약"은 언급되거나 청구된 수치 값 또는 범위의 ±20%를 의미한다.

[0092] 본원에 사용된 바와 같이, "추가물" 또는 "추가 치료법(add-on therapy)"은 치료법에 사용하기 위한 시약들의 집합(assemblage)을 의미하며, 여기서 치료법을 받는 대상체는 제1 치료 요법 외에도 하나 이상의 상이한 시약의 제2 치료 요법을 시작하기 전에 하나 이상의 시약의 제1 치료 요법을 시작하여, 치료법에 사용되는 모든 시약이 동시에 시작되는 것은 아니다.

[0093] 본원에 사용된 바와 같이, "투여", "투여하는" 등은 병리학적 병태를 경감시키거나 치유하기 위해 대상체(예를 들어 포유류 대상체, 바람직하게는 인간)로의 의약, 약물 또는 치료약의 제공, 분배 또는 적용을 의미한다. 경구 투여는 본 발명의 화합물을 대상체에게 투여하는 하나의 방식이다.

[0094] 본원에 사용된 바와 같이, 밀리그램으로 측정되는 바와 같이 화합물(예를 들어 AABZ)의 "양" 또는 "용량"은 조제물의 형태와 상관없이 상기 조제물에 존재하는 화합물의 밀리그램을 지칭한다. "화합물의 5.0 mg 용량"은 조제물 내의 화합물의 양이 상기 조제물의 형태와 상관없이 5.0 mg임을 의미한다. 그러므로, 염, 예를 들어 하이드로클로라이드 형태로 존재하는 경우, 5.0 mg 용량의 유리 염기 화합물을 제공하는 데 필요한 염 형태의 중량은 추가 산의 존재로 인해 5.0 mg보다 클 것이다.

[0095] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "5-ASA 제제"는 5-아미노살리실산 모이어티를 함유하는 화합물을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 상기 용어는 또한 문맥으로부터 다르게 명시되거나 분명해지지 않는 한, 화합물의 염 또는 용매화물을 포함한다.

[0096] 본원에 사용된 바와 같이, "조합"은 동시적인 또는 별개의(예를 들어 순차적인 또는 수반적인) 투여에 의한 치료법에 사용하기 위한 화합물들의 집합을 의미한다. 동시적인 투여는 2개의 활성 성분(예를 들어 AABZ 및 5-ASA 제제)의 혼합물(진(true) 혼합물, 현탁액, 에멀젼 또는 다른 물리적 조합이든지 간에)의 투여를 지칭한다. 이 경우, 조합은 AABZ와 5-ASA 제제의 혼합물일 수 있거나; AABZ와 5-ASA 제제는 별개의 용기에 제공되고 투여 직전에 조합될 수 있다. 별개의 투여는 순차적(즉, 연속적)일 수 있거나 수반적(즉, 동시에 수행됨)일 수

있다.

[0097] 별개의 투여는 별개의 제형으로서의 AABZ 및 5-ASA 제제의 수반적인 또는 순차적인, 그러나 동시에 또는 AABZ 및 5-ASA 제제 중 하나 단독의 활성과 비교하여 적어도 첨가제인 관찰되는 활성에 대해 충분히 근접한 시기에서의 투여를 지칭한다.

[0098] 본원에 사용된 바와 같이, "CD"는 크론병을 의미한다.

[0099] 본원에 사용된 바와 같이, "Cpd A"는 4-아세타미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드 (N-아세틸데클로프라미드) 하이드로클로라이드를 의미한다.

[0100] 본원에 사용된 바와 같이, "DSS"는 덱스트란 설페이트 소듐을 의미한다.

[0101] 본원에 사용된 바와 같이, "유효"는 AABZ 또는 5-ASA 제제의 양을 지칭할 때, 본 발명의 방식으로 사용되는 경우의 합리적인 이익/위험비(benefit/risk ratio)에 비례하며 과도한 부작용(예컨대 독성, 자극, 또는 알레르기 반응) 없이 요망되는 치료 반응을 산출하기에 충분한 양을 지칭한다.

[0102] 본원에 사용된 바와 같이, "부형제"는 예를 들어 흡수를 용이하게 하거나 점도를 감소시키거나 용해도를 증강시킴으로써 벌크(bulk)에 고체 제형을 제공하기 위해, 담체 및/또는 희석제로서 작용하기 위해, 최종 투약 형태에서 활성 성분에 치료적 증강을 부여하기 위해 장기간 안정화와 같은 목적으로 포함되는, 의약의 활성 성분과 함께 제형화되는 성분이다. 부형제는 또한, 예를 들어 분말 유동성을 용이하게 하거나 비-점성 특성을 제공함으로써 제조 공정에 유용할 수 있다. 부형제의 예는 부착방지제, 결합제, 코팅제, 착색제, 붕해제, 풍미제, 유동화제(glidant), 윤활제, 보존제, 흡착제, 감미제 및 비히클(담체)이다.

[0103] 본원에 사용된 바와 같이, "병리학적 염증으로 인한 질환"은 염증성 장질환, 류마티스 질환, 자가면역 질환 및 장애, 나아가 염증이 주요 역할을 하는 질환, 예컨대 알츠하이머 질환, 아테롬성 동맥경화증 및 뇌졸중과 같은 질환을 지칭한다. 더욱 구체적으로, 본원에 사용된 바와 같이, "병리학적 염증으로 인한 질환"은 궤양성 대장염, 크론병, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 강직성 척추염, 건선, 다발성 경화증, 및 I형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 및 장애, 특히 궤양성 대장염 및 크론병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 지칭한다.

[0104] 본원에 사용된 바와 같이, "IBD"는 염증성 장질환을 의미한다.

[0105] 본원에 사용된 바와 같이, 대상체에서 질환 진행 또는 질환 합병증의 "저해"는 대상체에서 질환 진행 및/또는 질환 합병증을 예방하거나 감소시키는 것을 의미한다.

[0106] 본원에 사용된 바와 같이, "NFκB"는 핵 인자 카파 B를 의미한다.

[0107] 본원에 사용된 바와 같이 "IκB"는 카파 B의 저해제를 의미한다.

[0108] 본원에 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용 가능한"은 합리적인 이익/위험비에 비례하여, 인간 및/또는 동물에 사용하기에 적합한, 일반적으로 통상적인 사용에 안전하고 무독성인, 즉, 과도한 부작용(예컨대 독성, 자극, 및 알레르기 반응)이 없는 것을 지칭한다.

[0109] 본원에 사용된 바와 같이, "SASP"는 설파살라진을 의미한다.

[0110] 본원에 사용된 바와 같이, "이의 염"은 화합물의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형되었던 본 발명의 화합물의 염이다. 이러한 측면에서 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 본 발명의 화합물의 상대적으로 무독성의, 무기 및 유기 산 또는 염기 부가염을 지칭한다. 예를 들어, 이러한 염을 제조하는 하나의 수단은 본 발명의 화합물을 무기 산으로 처리하는 것이다.

[0111] 본원에 사용된 바와 같이, "용매화물"은 예를 들어 수소 결합에 의한 화합물(예를 들어 화학식 (I)의 화합물)과 하나 이상의 용매 분자와의 물리적 회합을 의미한다. "용매화물"은 용액-상(solution-phase) 용매화물과 단리 가능한 용매화물 둘 다 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트 및 이소프로판올레이트를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 용매화 방법은 일반적으로 당업자에게 알려져 있다.

[0112] 본원에 사용된 바와 같이, "병리학적 염증으로 인한 질환을 앓고 있는 대상체"는 이러한 질환을 갖고 있는 것으로 임상적으로 진단되었던 대상체를 의미한다.

[0113] 본원에 사용된 바와 같이, 병리학적 염증으로 인한 질환과 관련된 "증상"은 상기 질환과 관련된 임의의 임상적

또는 실험적 증상(manifestation)을 포함하고, 대상체가 느끼거나 관찰할 수 있는 것으로 제한되지 않는다.

[0114] 본원에 사용된 바와 같이, "TF"는 전사 인자를 의미한다.

[0115] 본원에 사용된 바와 같이, "TNF"는 종양 괴사 인자를 의미한다.

[0116] 본원에 사용된 바와 같이, "TNF-α"는 종양 괴사 인자 알파를 의미한다.

[0117] 본원에 사용된 바와 같이, "치료하는"은 질환 또는 장애, 예를 들어, IBD의 저해, 퇴보, 또는 정체를 유도하거나, 질환 또는 장애의 증상을 완화하거나, 약화시키거나, 억제시키거나, 저해하거나, 이의 중증도를 감소시키거나, 제거하거나 실질적으로 제거하거나, 호전시키는 것을 포괄한다.

[0118] 본원에 사용된 바와 같이, "UC"는 궤양성 대장염을 의미한다.

[0119] UC 및 CD를 포함하는 IBD는 확정적인 치유가 없는 만성, 재발성 및 반복성 병태이다. 현재의 의약은 임상적 그리고 내시경적 관해(remission)의 유도 및 유지에 중간 정도로 효능이 있고, 부작용이 문제이다. 그러므로, 모든 IBD 환자들이 현재 이용 가능한 질환-변형 약물에 적절하게 반응하는 것은 아니다.

[0120] 본 발명의 중요한 목적은 질환 경과를 변화시키려는 최종 목적으로, 병리학적 염증으로 인한 질환, 예를 들어 IBD의 치료를 위한 새로운 약제 및 방법을 제공하는 것이다. 임의의 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 본 발명자들은 예를 들어 이러한 질환의 더욱 효과적인 치료가 NFκB 저해뿐만 아니라 NFκB 저해제의 사용을 수반하며 이러한 조합에서 NFκB 활성에 이중 작용을 발휘할 수 있다고 결론내렸다. 2가지 주요 형태의 IκB 단백질, 즉, IκBα 및 IκBβ의 분해를 함께 동시에 저해하는 NFκB 저해제들을 조합함으로써, 5-ASA 단독에 의한 기준의 치료법보다 우수한 치료가 달성 가능하다. 본 발명자들은 예상치 못하게 그리고 놀랍게도, 본원 상기에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물과 최소 유효량 초과의 5-ASA 제제의 조합이 바람직한 안전성 프로파일과 더불어 상승작용적으로 증강된 치료 효과를 초래함을 밝혀내었다.

[0121] 따라서, 하나의 추가 양태는 장애(병리학적 염증으로 인한 질환, 예를 들어 IBD)의 치료에서 5-ASA 제제와 조합하여 사용되기 위한 AABZ이며, 상기 장애는 NFκB 활성과 관련이 있다(예를 들어 NFκB 활성에 의해 매개됨). 추가 양태는 NFκB 활성과 관련이 있는(예를 들어 NFκB 활성에 의해 매개되는) 장애(병리학적 염증으로 인한 질환, 예를 들어 IBD)의 치료를 위한, 포유류(예를 들어 인간) 세포에서 NFκB 활성을 저해하기 위해 5-ASA 제제와 조합하여 사용되기 위한 AABZ이다. 추가 양태는 세포에서 NFκB 활성과 관련이 있는(예를 들어 NFκB 활성에 의해 매개되는) 장애(병리학적 염증으로 인한 질환, 예를 들어 IBD)의 치료를 위한, 세포에서 IκBα 및 IκBβ의 분해를 저해하기 위해 5-ASA 제제와 조합하여 사용되기 위한 AABZ이다. 추가 양태는 NFκB 활성과 관련이 있는(예를 들어 NFκB 활성에 의해 매개되는) 장애(병리학적 염증으로 인한 질환, 예를 들어 IBD)의 치료 방법이며, 상기 방법은 치료적 유효량의 AABZ를 치료적 유효량의 5-ASA 제제와 조합하여 이러한 치료를 필요로 하는 포유류에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0122] *화학식 (I)의 화합물*

[0123] 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물에서, R_1은 C1-C6 알킬 및 C3-C6 사이클로알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_1은 C1-C5 알킬 및 C3-C5 사이클로알킬, 예를 들어 C1-C4 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬, 또는 C1-C3 알킬 및 C3 사이클로알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_1은 C1-C6 알킬, 예를 들어 C1-C5 알킬 또는 C1-C4 알킬 또는 C1-C3 알킬, 또는 C1-C2 알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_1은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, 사이클로프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, 사이클로부틸, n-펜틸, sec-펜틸, 이소-펜틸, tert-펜틸, 네오-펜틸, 및 사이클로펜틸; 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, 사이클로프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, sec-펜틸, 이소-펜틸, tert-펜틸, 및 네오-펜틸로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_1은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, 사이클로프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, 및 사이클로부틸, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, 사이클로프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, 및 tert-부틸로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_1은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, 및 사이클로프로필, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 및 이소-프로필로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_1은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, sec-펜틸, 이소-펜틸, tert-펜틸, 및 네오-펜틸; 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, 및 tert-부틸; 또는 메틸, 에틸, n-프로필, 및 이소-프로필; 예를 들어 메틸, 에틸, 및 이소-프로필로부터

선택된다. 일부 구현예에서, R_1은 메틸 또는 에틸이다. 일부 구현예에서, R_1은 메틸이다. 일부 구현예에서, R_1은 에틸이다. 일부 구현예에서, R_1은 이소-프로필이다.

[0124] 모이어티 R_2는 수소 및 C1-C3 알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_2는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소-프로필; 예를 들어 수소, 메틸 및 에틸; 또는 수소 및 메틸로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_2는 수소이다.

[0125] 모이어티 R_3, R_4, R_5, 및 R_6은 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, C1-C3 알콕시, C1-C3 알킬티오, 할로겐, 페닐 및 벤질로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬은 하나 이상의 플루오로로 선택적으로 치환된다.

[0126] 일부 구현예에서, R_3, R_4, R_5, 및 R_6은 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, C1-C3 알콕시, C1-C3 알킬티오, 및 할로겐으로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬은 하나 이상의 플루오로로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R_3, R_4, R_5, 및 R_6은 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, C1-C3 알콕시, 및 할로겐으로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬은 하나 이상의 플루오로로 선택적으로 치환된다. 더욱 다른 구현예에서, R_3, R_4, R_5, 및 R_6은 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, C1-C3 알콕시, 및 할로겐으로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬은 하나 이상의 플루오로로 선택적으로 치환된다. 더욱 다른 구현예에서, R_3, R_4, R_5, 및 R_6은 독립적으로 수소, C1-C3 알킬 및 할로겐으로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬은 하나 이상의 플루오로로 선택적으로 치환된다. 더욱 다른 구현예에서, R_3, R_4, R_5, 및 R_6은 독립적으로 수소, C1-C3 알콕시 및 할로겐으로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬은 하나 이상의 플루오로로 선택적으로 치환된다. 더욱 다른 구현예에서, R_3, R_4, R_5, 및 R_6은 독립적으로 수소, C1-C3 알콕시, C1-C3 알킬티오, 및 할로겐으로부터 선택되며, 여기서 임의의 알킬은 하나 이상의 플루오로로 선택적으로 치환된다. 더욱 추가의 구현예에서, R_3, R_4, R_5, 및 R_6은 독립적으로 수소 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0127] R_3, R_4, R_5, 및 R_6 중 임의의 하나가 C1-C3 알킬로부터 선택되는 경우, 이는 예를 들어 메틸 및 에틸로부터 선택될 수 있으며; 특히 이는 메틸일 수 있다.

[0128] R_3, R_4, R_5, 및 R_6 중 임의의 하나가 C1-C3 알콕시로부터 선택되는 경우, 이는 예를 들어 메톡시 및 에톡시로부터 선택될 수 있으며; 특히 이는 메톡시일 수 있다.

[0129] R_3, R_4, R_5, 및 R_6 중 임의의 하나가 C1-C3 알킬티오로부터 선택되는 경우, 이는 예를 들어 메틸티오 및 에틸티오로부터 선택될 수 있으며; 특히 이는 메틸티오일 수 있다.

[0130] R_3, R_4, R_5, 및 R_6 중 임의의 하나가 할로겐으로부터 선택되는 경우, 상기 할로겐은 예를 들어 플루오로, 클로로 및 브로모로부터 선택될 수 있으며; 특히 상기 할로겐은 클로로 또는 브로모, 예를 들어 클로로일 수 있다. 일부 추가 구현예에서, R_3, R_4, R_5, 및 R_6 중 임의의 하나가 할로겐으로부터 선택되는 경우, 상기 할로겐은 더욱 특히 플루오로 및 클로로로부터 선택된다.

[0131] 일부 구현예에서, R_3, R_4, R_5, 및 R_6은 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 메틸티오, 플루오로, 클로로, 브로모, 트리플루오로메틸, 페닐 및 벤질, 예를 들어 수소, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 메틸티오, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 트리플루오로메틸; 또는 수소, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 트리플루오로메틸; 예를 들어 수소, 메틸, 메톡시, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 트리플루오로메틸; 또는 수소, 메틸, 메톡시, 클로로, 및 트리플루오로메틸, 또는 수소, 메틸, 메톡시 및 클로로; 또는 수소, 메톡시 및 클로로; 또는 수소, 메틸 및 클로로; 예를 들어 수소 및 클로로로부터 선택된다.

[0132] 상기 구현예들 중 일부에서, 적어도 하나의, 더욱 바람직하게는 R_3, R_4, R_5, 및 R_6 중 적어도 2개는 수소이다. 상기 구현예들 중 일부에서, R_3, R_4, R_5, 및 R_6 중 2개는 수소이다. 상기 구현예들 중 일부에서, R_3, R_4, R_5, 및 R_6 중 3개는 수소이다. 상기 구현예들 중 일부에서, R_3, R_4, R_5, 및 R_6 중 각각은 수소이다. 상기 구현예들 중 일부에서, R_3, R_4, R_5, 및 R_6 적어도 하나는 수소와 상이하다. 상기 구현예들 중 일부에서, R_3, R_4, R_5, 및 R_6 중 하나는 수소와 상이하고, 나머지 3개는 수소이며; 예를 들어 R_3, R_4, R_5, 및 R_6(예를 들어 R_3) 중 하나는 할로겐, 예컨대 클로로이고; 나머지 3개는 수소이다. 상기 구현예들 중 일부에서, R_3은 수소와 상이하고, R_4, R_5, 및 R_6

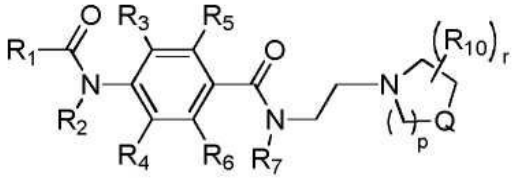
중 각각은 수소이다. 일부 구현예에서, R_5는 수소와 상이하고, R_4, R_5, 및 R_6 중 각각은 수소이다. 일부 구현예에서, R_3, R_4, R_5, 및 R_6(예를 들어 R_3) 중 하나는 플루오로, 클로로, 또는 브로모, 특히 클로로이고; 나머지 3개는 수소이다. 일부 구현예에서, R_3은 수소 또는 할로겐, 수소 및 클로로이고; R_4, R_5, 및 R_6은 수소이다. 일부 구현예에서, R_4, 및 R_6은 수소이며; 예를 들어 R_4 및 R_6은 수소이고 R_3 및 R_5 중 적어도 하나는 수소와 상이하며, 예를 들어 R_3과 R_5는 둘 다 수소와 상이하다. 일부 구현예에서, R_4 및 R_5는 수소이며; 예를 들어 R_4 및 R_5는 수소이고 R_3 및 R_6 중 적어도 하나는 수소와 상이하며, 예를 들어 R_3 및 R_6은 둘 다 수소와 상이하다.

[0133] 일부 구현예에서, R_3 및 R_4는 수소이며; 예를 들어 R_3 및 R_4는 수소이고, R_5 및 R_6 중 적어도 하나는 수소와 상이하며, 예를 들어 R_5와 R_6은 둘 다 수소와 상이하다. 상기 구현예들 중 일부에서, R_5 및 R_6은 메톡시 또는 에톡시가 아니다.

[0134] 모이어티 R_7은 수소 및 C1-C3 알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_7은 수소, 메틸, 에틸, 프로필 및 이소-프로필; 예를 들어 수소, 메틸, 에틸, 및 프로필로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_7은 수소, 메틸, 및 에틸로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_7은 수소 및 메틸로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_7은 수소이다.

[0135] 모이어티 R_8 및 R_9는 독립적으로 C1-C6 알킬로부터 선택되거나, R_8과 R_9는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (II)의 모이어티를 형성한다.

[0136] 일부 구현예에서, R_8 및 R_9는 독립적으로 C1-C6 알킬로부터 선택된다. R_8 및 R_9가 C1-C6 알킬로부터 선택되는 경우, R_8 및 R_9는 예를 들어 C1-C5 알킬; 또는 C1-C4 알킬; 또는 C1-C3 알킬; 예를 들어 메틸 및 에틸로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, R_8 및 R_9가 C1-C6 알킬로부터 선택되는 경우, R_8과 R_9는 둘 다 에틸이다. 일부 구현예에서, R_8과 R_9는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (II)의 모이어티를 형성하며, 이 경우 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ia)로 표시될 수 있으며:



(Ia)

[0137]

[0138] 상기 화학식 (Ia)에서, R_1-R_7, R_{10}, Q, p 및 r은 본원에 정의된 바와 같다.

[0139] 화학식 (II)의 모이어티에서, r은 0 또는 1이다. 일부 구현예에서, r은 0이다. 일부 구현예에서, r은 1이다.

[0140] 모이어티 R_{10}은 C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택되며; 상기 알킬 및 사이클로알킬은 하이드록시, 할로겐, 시아노, $COOR_{12}$, 또는 NHR_{13}으로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R_{10}은 메틸, 에틸 및 사이클로프로필로부터 선택되며, 상기 메틸, 에틸 및 사이클로프로필은 하이드록시, 할로겐, 시아노, $COOR_{12}$, 또는 NHR_{13}으로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R_{10}은 하이드록시, 할로겐, 및 시아노; 예를 들어 할로겐, 예컨대 플루오로로 선택적으로 치환되는 C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_{10}은 C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, 및 사이클로프로필, 예를 들어 메틸로부터 선택된다.

[0141] 모이어티 Q는 CHR_{11}, NR_{11} 및 O로부터 선택된다. 일부 구현예에서, Q는 CHR_{11} 및 NR_{11}로부터 선택된다. 일부 구현예에서, Q는 CHR_{11} 및 O로부터 선택된다. 일부 구현예에서, Q는 CHR_{11}이다. 일부 다른 구현예에서, Q는 NR_{11} 및 O로부터 선택된다.

[0142] 모이어티 R_{11}은 수소, C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택되며; 상기 알킬 및 사이클로알킬은 하이드록시, 할로겐, 시아노, $COOR_{12}$, 또는 NHR_{13}으로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R_{11}은 수소, 메틸, 에틸

및 사이클로프로필로부터 선택되며, 상기 메틸, 에틸 및 사이클로프로필은 하이드록시, 할로겐, 시아노, $COOR_{12}$, 또는 NHR_{13}으로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R_{11}은 수소, C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택되며, 상기 알킬 및 사이클로알킬은 하이드록시, 할로겐, 또는 시아노; 예를 들어 할로겐, 예컨대 플루오로로 선택적으로 치환된다. 일부 구현예에서, R_{11}은 수소, C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬, 예를 들어 수소, 메틸, 에틸, 및 사이클로프로필, 또는 수소, 메틸 및 에틸; 특히 수소 및 메틸로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_{11}은 수소이다. 일부 다른 구현예에서, R_{11}은 상기 정의된 바와 같으나 수소와 상이하다.

[0143] R_{11}이 하이드록시, 할로겐, 시아노, $COOR_{12}$, 또는 NHR_{13}으로 치환되는 C1-C3 알킬 또는 C3-C4 사이클로알킬인 경우, 이러한 치환기의 수는 1 이상, 예를 들어 1-3, 또는 1-2, 또는 1일 수 있다.

[0144] 모이어티 R_{12}는 수소, C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_{12}는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필 및 사이클로프로필, 예를 들어 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 및 이소-프로필; 또는 수소, 메틸 및 에틸, 예를 들어 수소 및 메틸로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_{12}는 수소, C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_{12}는 C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필 및 사이클로프로필; 메틸, 에틸, n-프로필, 및 이소-프로필; 또는 메틸 및 에틸, 예를 들어 R_{12}는 메틸로부터 선택된다. 일부 다른 구현예에서, R_{12}는 수소이다.

[0145] 모이어티 R_{13}은 수소, C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_{13}은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필 및 사이클로프로필, 예를 들어 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 및 이소-프로필; 또는 수소, 메틸 및 에틸, 예를 들어 수소 및 메틸로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_{13}은 수소, C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R_{13}은 C1-C3 알킬 및 C3-C4 사이클로알킬, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필 및 사이클로프로필; 메틸, 에틸, n-프로필, 및 이소-프로필; 또는 메틸 및 에틸, 예를 들어 R_{13}은 메틸로부터 선택된다. 일부 다른 구현예에서, R_{13}은 수소이다.

[0146] 화학식 (II)의 모이어티에서, Q는 CHR_{11}인 경우 p는 1, 2, 또는 3이며; Q는 NR_{11} 및 O로부터 선택되는 경우 p는 2 또는 3이다. 일부 구현예에서, p는 2 또는 3이다. 일부 구현예에서, p는 2이다. 일부 구현예에서, Q는 CHR_{11}이고 p는 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, Q는 CHR_{11}이고 p는 2이다. 일부 다른 구현예에서, Q는 CHR_{11}이고 p는 1이다.

[0147] 화학식 (I)의 화합물의 일부 구현예에서, R_1은 C1-C6 알킬이며; R_2는 수소이며; R_7은 수소이며; R_8 및 R_9는 독립적으로 C1-C6 알킬로부터 선택되거나, R_8과 R_9는 이들 둘 다 부착되는 질소 원자와 함께 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (II)의 모이어티를 형성하며; R_{10}은 C1-C3 알킬이며; Q는 CHR_{11}이고; R_{11}은 수소 및 C1-C3 알킬로부터 선택된다.

[0148] 일부 구현예에서, R_1은 C1-C6 알킬이며; R_2는 수소이며; R_7은 수소이며; R_8 및 R_9는 독립적으로 C1-C6 알킬로부터 선택된다. 이들 구현예 중 일부에서, R_1, R_8 및 R_9는 독립적으로 C1-C3 알킬로부터 선택된다.

[0149] 일부 추가 구현예에서, R_1은 C1-C3 알킬이며; R_2, R_4, R_5 및 R_7은 수소이고; R_8 및 R_9는 독립적으로 C1-C3 알킬로부터 선택된다. 이들 구현예 중 일부에서, R_1은 메틸, 에틸 및 이소-프로필로부터 선택되고; R_8 및 R_9는 동일하거나 상이하고, 메틸, 에틸 및 n-프로필로부터 선택된다.

[0150] 일부 추가 구현예에서, R_1은 메틸, 에틸 및 이소-프로필로부터 선택되며; R_2, R_4, R_5, R_6, 및 R_7은 수소이고; R_8 및 R_9는 동일하거나 상이하고, 메틸, 에틸 및 n-프로필로부터 선택된다.

[0151] 일부 구현예에서, R_2는 수소 및 메틸로부터 선택되며; R_3, R_4, R_5, 및 R_6은 독립적으로 수소 및 클로로로부터 선택되며; R_7은 수소이고; R_8 및 R_9는 동일하거나 상이하고, 메틸, 에틸 및 n-프로필로부터 선택된다.

[0152] 일부 구현예에서, R_1은 메틸, 에틸 및 이소-프로필로부터 선택되며; R_2는 수소 또는 메틸이며; R_3은 클로로 또는 수소이며; R_4, R_5, R_6, 및 R_7은 수소이고; R_8 및 R_9는 동일하거나 상이하고, 메틸, 에틸 및 n-프로필로부터 선택

된다. 일부 추가 구현예에서, R_1은 메틸, 에틸 및 이소-프로필로부터 선택되며; R_2는 수소 또는 메틸로부터 선택되며; R_3은 클로로 또는 수소로부터 선택되며; R_4, R_5, R_6, 및 R_7은 수소이고; R_8 및 R_9는 에틸이다. 일부 다른 구현예에서, R_1은 메틸, 에틸 및 이소-프로필로부터 선택되며; R_2는 수소이며; R_3은 클로로 또는 수소이며; R_4, R_5, R_6, 및 R_7은 수소이고; R_8 및 R_9는 동일하거나 상이하고, 메틸, 에틸 및 n-프로필로부터 선택된다.

[0153] 일부 구현예에서, R_1은 메틸, 에틸 및 이소-프로필로부터 선택되며; R_2는 수소이며; R_3은 클로로이며; R_4, R_5, R_6, 및 R_7은 수소이고; R_8 및 R_9는 동일하거나 상이하고, 메틸, 에틸 및 n-프로필로부터 선택된다.

[0154] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은

[0155] 4-아세타미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드,

[0156] 4-프로판아미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드,

[0157] 4-이소부탄아미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드,

[0158] 4-아세타미도-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드,

[0159] N-[2-(디에틸아미노)에틸]-4-(프로판아미도)벤즈아미드, 및

[0160] N-[2-(디에틸아미노)에틸]-4-(이소부탄아미도)벤즈아미드

[0161] 로부터 선택된다.

[0162] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은

[0163] 4-아세타미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드,

[0164] 4-프로판아미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드,

[0165] 4-이소부탄아미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드, 및

[0166] 4-아세타미도-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드

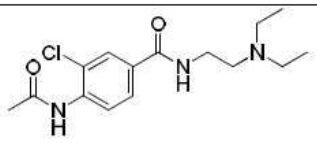
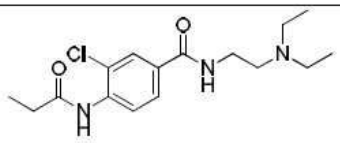
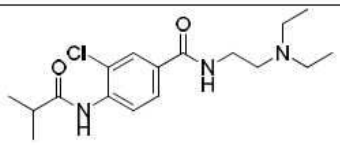
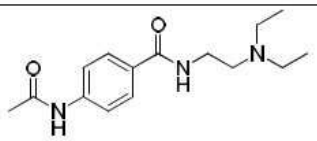
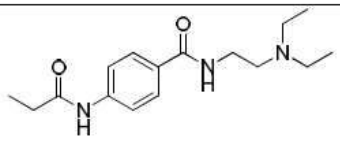
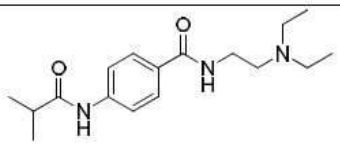
[0167] 로부터 선택된다.

[0168] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 4-아세타미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 4-프로판아미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 4-이소부탄아미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 4-아세타미도-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 N-[2-(디에틸아미노)에틸]-4-(프로판아미도)벤즈아미드이다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 N-[2-(디에틸아미노)에틸]-4-(이소부탄아미도)벤즈아미드이다.

[0169] 일부 구현예에서, AABZ는 화학식 (I)의 화합물의 하이드로클로라이드, 예를 들어 화학식 (I)의 임의의 상기 나열된 화합물의 하이드로클로라이드이며, 예를 들어 AABZ는 4-아세타미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드 하이드로클로라이드이다.

[0170] 본원에 언급된 일부 화합물의 구조식은 표 1에 제시된다.

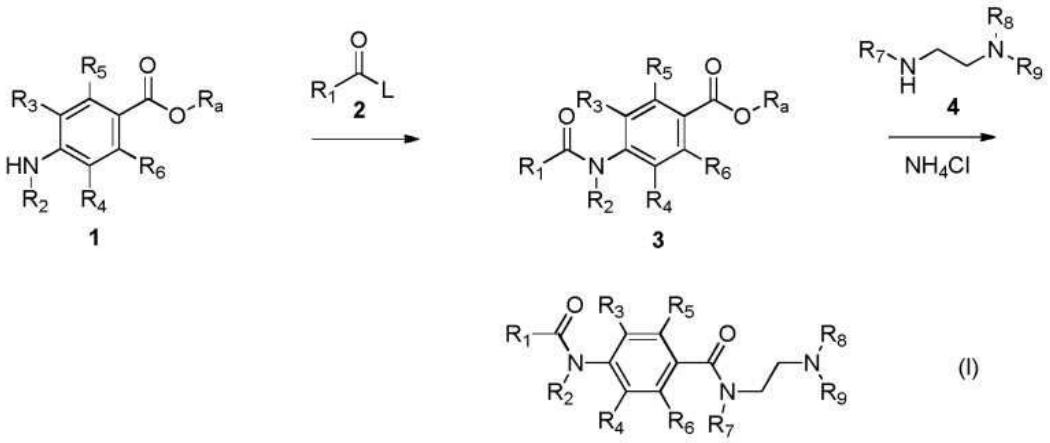
표 1

4-아세타미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤자미드	
4-프로파노일아미노-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤자미드	
4-이소부티릴아미노-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤자미드	
4-아세타미도-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤자미드	
4-프로파노일아미노-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤자미드	
4-이소부티릴아미노-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤자미드	

[0171]

[0172] *화학식 (I)의 화합물의 제조 방법*

[0173] 화학식 (I)의 화합물은 당업자에 의해 예를 들어 미국 특허 출원 2011/0027179, 및 WO 2005/025498에 개시된 바와 같은 일반적인 절차에 따라 쉽게 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 하기 반응식으로 제시된 바와 같이 2개의 연속적인 친핵성 치환 반응을 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.



[0174]

[0175] 상기 반응식에서, R_a가 예를 들어 C1-C3 알킬인 화합물 **1**을 L이 적합한 이탈기, 예를 들어 Cl인 화합물 **2**와 반응시켜, 화합물 **3**을 수득한다. 후속적으로 화합물 **3**을 반응용 촉매로서 암모늄 클로라이드의 존재 하에 2차 아민 **4**와 반응시켜, 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 수득한다. 화학식 (I)의 화합물을 적합한

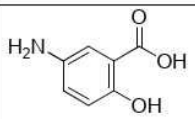
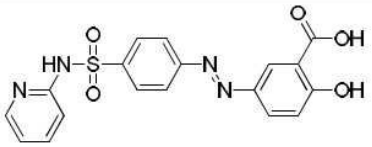
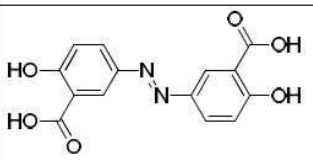
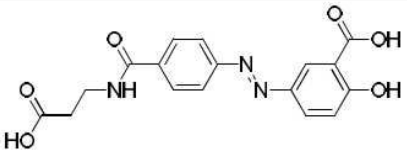
약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 예를 들어 하이드로클로라이드 염으로 선택적으로 변환시킬 수 있다.

[0176] *5-ASA 제제*

[0177] 본 발명에 따른 5-ASA 제제의 예는 메살라진, 설파살라진, 올살라진 또는 발살라자이드(발살라진(balsalazine)으로도 지칭될 수 있음), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 표 2에서, 일부 5-ASA 제제의 구조식이 제시된다.

표 2

[0178]

5-ASA 제제	구조식
메살라진	
설파살라진	
올살라진	
발살라자이드	

[0179] 일부 구현예에서, 5-ASA 제제는 메살라진, 설파살라진, 올살라진 또는 발살라자이드, 또는 임의의 이들 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다. 그러나, 본 발명은 이들 화합물로 제한되지 않음을 주지해야 한다. 그보다는, 5-ASA 또는 이의 염 또는 용매화물을 생체내에서 방출시킬 수 있는 5-ASA 또는 제형의 임의의 전구약물이 본 발명에 따라 유용한 것으로 고려된다.

[0180] 일부 구현예에서, 5-ASA 제제는 메살라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 5-ASA 제제는 설파살라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 5-ASA 제제는 올살라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 5-ASA 제제는 발살라자이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0181] 일부 구현예에서, 5-ASA 제제는 대장 전달을 달성하도록 설계된 5-ASA의 대장-특이적 전구약물이다. 이러한 전구약물은 5-ASA의 카르복실 또는 하이드록실 작용기를 통해 5-ASA에 부착되는 담체 모이어티를 포함한다. 5-ASA의 대장-특이적 전구약물로서, 에스테르 및 아미드가 보고되었으며(Amidon, 2015), 임의의 이러한 전구약물은 본원에서 유용한 것으로 고려된다.

[0182] 특히, Amidon 등(2015)은 731쪽에서, 대장-특이적 약물 전달에 대한 기준을 기재하고 있다. 일부 구현예에서, 5-ASA 제제는 대장-특이적 전달에 대한 이러한 기준을 충족시키는 대장-특이적 전구약물이다.

[0183] 본원에 유용한 5-ASA 전구약물의 추가 예는 예를 들어 미국 특허 7,157,444 및 Jung(1998) 및 Jung(2003)에 개시되어 있으며; 예를 들어 5-아미노살리실-글리신 및 5-아미노살리실-타우린이다.

[0184] 일부 구현예에서, 5-ASA 제제는 생체내에서, 예를 들어 대장 내에서 5-ASA 또는 이의 염 또는 용매화물을 방출시킬 수 있거나, 또는 5-ASA 전구약물을 방출시킬 수 있는 제형이다. 일부 구현예에서, 5-ASA 제제는 대장에서

5-ASA 또는 이의 염, 예를 들어 하이드로클로라이드 염을 지연 방출시킬 수 있는 제형이다.

[0185] *약학적으로 허용 가능한 염*

[0186] AABZ는 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 예를 들어 산 부가염으로서 제공될 수 있다. 마찬가지로, 5-ASA 제제는 약학적으로 허용 가능한 염, 예를 들어 염기 부가염으로서 제공될 수 있다. 산 또는 염기 부가염의 제조에서, 바람직하게는 이러한 산 또는 염기는 적합하게 치료적으로 허용 가능한 염을 형성하는 것이 사용된다. 이러한 산의 예는 하이드로할로겐 산, 황산, 인산, 질산, 지방족, 지환족, 방향족 또는 헤테로환식 카르복실산 또는 설폰산, 예컨대 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 하이드록시말레산, 피루브산, p-하이드록시벤조산, 엠본산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 하이드록시에탄설폰산, 할로겐벤젠설폰산, 톨루엔설폰산 또는 나프탈렌설폰산이다. 염기 부가염은 무기 염기로부터 유래되는 것들, 예컨대 암모늄 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 하이드록사이드, 카르보네이트, 비카르보네이트 등, 및 유기 염기로부터 유래되는 것들, 예컨대 알콕사이드, 알킬 아미드, 알킬 및 아릴 아민 등을 포함한다. 본 발명의 염의 제조에 유용한 염기의 예는 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 암모늄 하이드록사이드, 포타슘 카르보네이트 등을 포함한다.

[0187] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하이드로클로라이드로서 제공된다. 일부 구현예에서, 5-ASA 제제는 강염기의 염, 예를 들어 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨 염으로서 제공된다.

[0188] 본원에 사용된 바와 같은 염 제형 및 이를 제조하는 공정에 관한 관련 교시는 예를 들어 미국 특허 3,177,252에 기재되어 있으며, 이러한 교시는 참조에 의해 본 출원에 포함된다.

[0189] *약학적으로 허용 가능한 용매화물*

[0190] 임의의 약학적으로 허용 가능한 용매화물은 본 발명에 따라 가능한 것으로 고려된다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트 및 이소프로판올레이트를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 일부 구현예에서, 용매화물은 수화물이다.

[0191] *AABZ와 5-ASA 제제의 조합된 용도*

[0192] 일 양태는 병리학적 염증으로 인한 질환의 치료에서 5-ASA 제제와 조합하여 사용되기 위한 본원에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물(AABZ)이다.

[0193] 일부 구현예에서, 치료는 소정량의 AABZ 및 최소 유효량 초과의 양의 5-ASA 제제를 대상체(포유류 환자, 예를 들어 인간 환자)에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, 함께 투약여되는 양은 상기 대상체를 치료하는 데 효과적이다. 일부 구현예에서, 대상체를 치료하기 위해 함께 투여되는 경우 AABZ 및 5-ASA 제제의 총량은 동일한 총량의 어느 하나의 구성요소가 단독으로 투여되는 경우에 발휘되는 효과의 단순 합계보다 전반적으로 더 양호한 효과, 즉, 상승작용 효과를 발휘한다.

[0194] 일부 구현예에서, 치료는 병리학적 염증, IBD(예를 들어 UC 또는 CD)를 앓고 있는 대상체를 치료하는 데 있어서 AABZ를 추가 치료법으로서 또는 5-ASA 제제와 조합하여 대상체(포유류 환자, 예를 들어 인간 환자)에게 투여하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 상기 치료는 경도 내지 중등도 내지 중증 질환 활성을 갖는 환자에서 임상적 및 내시경적 관해의 유도 및 유지를 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 치료는 질환 재발을 예방하기 위한 관해의 환자를 위한 것이다.

[0195] 일부 구현예에서, AABZ는 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 특히 하이드로클로라이드 염이다.

[0196] 일부 구현예에서, AABZ는 경구 투여를 통해 투여된다. 일부 구현예에서, AABZ는 바람직하게는 고체 단위 제형, 더욱 바람직하게는 정제로 투여된다.

[0197] 일부 구현예에서, 투여되는 AABZ의 양은 일일당 0.1-25 mg/kg(대상체의 체중 kg 당 약물의 mg)(임의의 중량 값은 비-염, 비-용매화물 형태를 기준으로 함)이다. 다른 구현예에서, AABZ의 투여량은 일일당 0.3-10 mg/kg이다.

[0198] 일부 구현예에서, 투여되는 AABZ의 양은 5.0-2000 mg/일, 또는 10-1000 mg/일이다.

[0199] 일부 구현예에서, AABZ는 매일, 예를 들어 매일 1회 투여된다. 다른 구현예에서, AABZ는 매일 2회 투여된다. 다른 구현예에서, AABZ는 매일 3회 투여된다. 더욱 다른 구현예에서, AABZ는 매일 4회 투여된다.

[0200] 일부 구현예에서, 5-ASA 제제는 경구 투여를 통해 투여된다. 더욱 다른 구현예에서, 5-ASA 제제는 직장 투여를

통해 투여된다.

[0201] 일부 구현예에서, 5-ASA 제제는 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 투여되는 5-ASA 제제의 양은 250 mg/일 내지 8000 mg/일(임의의 중량 값은 비-염, 비-용매화물 형태를 기준으로 함)이다. 일부 구현예에서, 투여되는 5-ASA 제제의 양은 8000 mg/일 미만이다. 다른 구현예에서, 투여되는 5-ASA 제제의 양은 6750 mg/일 미만이다. 다른 구현예에서, 투여되는 5-ASA 제제의 양은 4000 mg/일 미만이다. 다른 구현예에서, 투여되는 5-ASA 제제의 양은 2000 mg/일 미만이다.

[0202] 일부 구현예에서, 5-ASA 제제는 매일 1회 투여된다. 다른 구현예에서, 5-ASA 제제는 매일 2회 투여된다. 다른 구현예에서, 5-ASA 제제는 매일 3회 투여된다. 더욱 다른 구현예에서, 5-ASA 제제는 매일 4회 투여된다.

[0203] 함께 투여되는 AABZ의 양 및 5-ASA 제제의 양은 바람직하게는 대상체에서 병리학적 염증, 예컨대 IBD의 증상을 완화하는 데 효과적이다.

[0204] 상기 증상은 염증의 중증도에 따라 다양하고, 경증 내지 중증의 범위일 수 있다.

[0205] CD와 UC 둘 다에 보편적인 징후 및 증상은 설사, 및 응급, 열 및 피로, 복통 및 경련통, 대변 출혈 및 감소된 식욕을 포함한다. 자가면역 질환의 증상은 질환에 따라 다양하다.

[0206] 일부 구현예에서, 5-ASA 제제의 투여는 AABZ의 투여에 실질적으로 앞서며, 즉, 대상체는 AABZ의 투여에 의한 치료법을 개시하기 전에 5-ASA 제제의 투여에 의한 치료법을 받고 있다.

[0207] 일부 구현예에서, 대상체는 AABZ의 투여에 의해 치료법을 개시하기 전 적어도 6개월 동안 5-ASA 제제의 투여에 의한 치료법을 받고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 AABZ의 투여에 의해 치료법을 개시하기 전 적어도 12개월 동안 5-ASA 제제의 투여에 의한 치료법을 받고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 AABZ의 투여에 의해 치료법을 개시하기 전 적어도 24개월 동안 5-ASA 제제의 투여에 의한 치료법을 받고 있다.

[0208] 일부 구현예에서, 치료는 예를 들어, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID), 코르티코스테로이드, 세포독성 약물, 면역억제 약물 및 항체로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 약물의 투여를 포함한다.

[0209] 일부 구현예에서, AABZ 및 5-ASA 제제의 투여는 적어도 2주 동안 계속된다. 다른 구현예에서, AABZ 및 5-ASA 제제의 투여는 3개월 이상 동안 계속된다. 더욱 다른 구현예에서, AABZ 및 5-ASA 제제의 투여는 12개월 이상 동안 계속된다.

[0210] 일부 구현예에서, AABZ 및 5-ASA 제제는 1:100 내지 100:1, 예를 들어 1:50 내지 50:1, 또는 1:20 내지 20:1, 또는 1:10 내지 10:1, 또는 1:5 내지 5:1, 또는 1:2 내지 2:1, 예를 들어 약 1:1 범위의 AABZ : 5-ASA의 몰비로 서로 조합되어 (동시에, 또는 별개로, 및 수반적으로 또는 순차적으로) 투여된다.

[0211] 일부 구현예에서, 4-아세타미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 예컨대 하이드로클로라이드 염, 및 설파살라진, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 예컨대 나트륨 염은 서로 조합되어 투여된다.

[0212] AABZ는 적합한 약학적 희석제, 증량제(extender), 또는 담체, 또는 의도된 투여 형태에 관하여 적합하게 선택되고 통상적인 약학적 관례에 일관되는 임의의 다른 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합되어 투여될 수 있다. 바람직한 투약 단위는 경구 투여에 적합한 형태로 존재할 것이다. AABZ는 단독으로 투여될 수 있으나 일반적으로 약학적으로 허용 가능한 담체와 혼합되고 정제 또는 캡슐, 리포좀 형태로 또는 응집된 분말로서 공동-투여될 수 있다. 적합한 고체 담체의 예는 락토스, 수크로스, 젤라틴 및 한천을 포함한다. 캡슐 또는 정제는 쉽게 제형화될 수 있고, 삼키거나 씹기 쉽도록 제조될 수 있으며; 다른 고체 형태는 과립, 및 벌크 분말을 포함한다.

[0213] 정제는 적합한 결합제, 윤활제, 붕해제, 착색제, 풍미제, 유동-유도제, 및 용융제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태의 투약 단위의 경구 투여의 경우, 활성 약물 구성요소는 경구, 무독성, 약학적으로 허용 가능한 불활성 담체, 예컨대 락토스, 젤라틴, 한천, 전분, 수크로스, 글루코스, 메틸 셀룰로스, 디칼슘 포스페이트, 칼슘 설페이트, 만니톨, 소르비톨, 미세결정질 셀룰로스 등과 조합될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당(sugar), 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 전분, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트라가칸트, 또는 소듐 알기네이트, 포비돈, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스 등을 포함한다. 이들 투약 형태로 사용되는 윤활제는 소듐 올레에이트, 소듐 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 소듐 클로라이드, 스테아르산, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 탈크 등을 포함한다. 붕해제는 제한 없이, 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 잔탄 검, 크로스카멜로스 소듐, 소듐 전분 글리콜레리트 등을 포함한다.

[0214] 추가 양태는 병리학적 염증, 예컨대 IBD를 앓고 있는 대상체를 치료하는 데 있어서 추가 치료법으로서 또는 5-ASA 제제와 조합하여 사용되기 위한 AABZ이다.

[0215] 추가 양태는 5-ASA 제제 및 AABZ를 대상체에게 투여함으로써 병리학적 염증, 예컨대 IBD를 앓고 있는 대상체의 치료에 사용하기 위한 5-ASA 제제이다.

[0216] *치료되는 대상체*

[0217] 본 발명에 따라 치료되는 대상체는 인간 및 비-인간 포유류(동물)를 포함한 포유류이다. 비-인간 포유류의 예는 영장류, 가축, 예를 들어 농장 동물, 예를 들어 소, 양, 돼지, 말 등, 뿐만 아니라 애완 동물, 예컨대 개 및 고양이 등이다. 바람직한 구현예에서, 대상체는 인간이다. 일부 다른 구현예에서, 대상체는 비-인간 포유류, 예를 들어 개 또는 말이다.

[0218] *질환*

[0219] 본 발명에 따라 치료되는 질환은 본원에 정의된 바와 같은 병리학적 염증으로 인한 질환이다. 일부 구현예에서, 상기 질환은 IBD이다. 일부 구현예에서, 상기 질환은 UC이다. 일부 구현예에서, 상기 질환은 CD이다. 본원 상기에 언급된 바와 같이, CD는 위장관의 임의의 부분에 영향을 줄 수 있다. 일부 구현예에서, CD는 대장에 영향을 준다.

[0220] *부품 키트*

[0221] 일 양태는 AABZ와 5-ASA 제제의 조합을 포함하는 부품 키트이며, 여기서 구성요소 AABZ 및 5-ASA 제제 중 각각은 약학적으로 허용 가능한 부형제, 예컨대 담체와 혼합되어 선택적으로 제형화된다. 일부 구현예에서, 부품 키트가 제공되며, 상기 부품 키트는 a) 소정량의 AABZ 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 제1 약학적 조성물; b) 소정량의 5-ASA 제제 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 제2 약학적 조성물; 및 c) 상기 제1 약학적 조성물 및 상기 제2 약학적 조성물을 함께 사용하기 위한; 예를 들어 IBD의 치료에 사용하기 위한 설명서를 포함한다.

[0222] *약학적 조성물*

[0223] 일 양태는 소정량의 AABZ, 소정량의 5-ASA 제제, 및 선택적으로(그러나 바람직하게는) 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제, 예컨대 담체를 포함하는 약학적 조성물이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 IBD를 앓고 있는 대상체를 치료하기 위해 사용된다.

[0224] 일반적으로, 적합한 약학적 조성물은 AABZ의 약학적 제형과 연관되어 본원 상기에 기재된 바와 같은 것이지만, AABZ 외에도, 상기 조성물은 5-ASA 제제를 또한 함유한다.

[0225] 일부 구현예에서, AABZ는 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 예를 들어 하이드로클로라이드이다.

[0226] 일부 구현예에서, 조성물 내 AABZ의 양은 5-500 mg(임의의 양은 비-염 형태 및 비-용매화물 형태의 화학식 (I)의 화합물을 기준으로 함)이다. 다른 구현예에서, AABZ의 양은 10-100 mg이다. 다른 구현예에서, AABZ의 양은 5-25 mg이다. 일 구현예에서, 조성물 내 AABZ의 양은 500 mg이다. 다른 구현예에서, AABZ의 양은 25 mg이다. 다른 구현예에서, AABZ의 양은 100 mg이다. 다른 구현예에서, AABZ의 양은 10 mg이다. 다른 구현예에서, AABZ의 양은 10 mg 미만이다.

[0227] 일부 구현예에서, 조성물 내 5-ASA 제제의 양은 225-1200 mg(임의의 양은 비-염 형태 및 비-용매화물 형태의 화학식 (I)의 화합물을 기준으로 함)이다. 다른 구현예에서, 5-ASA 제제의 양은 500-1000 mg이다. 다른 구현예에서, 5-ASA 제제의 양은 225-450 mg이다. 일 구현예에서, 조성물 내 5-ASA 제제의 양은 750 mg이다.

[0228] 일부 구현예에서, 약학적 조성물 내 AABZ : 5-ASA의 몰비는 1:100 내지 100:1, 예를 들어 1:50 내지 50:1, 또는 1:20 내지 20:1, 또는 1:10 내지 10:1, 또는 1:5 내지 5:1, 또는 1:2 내지 2:1 범위이며, 예를 들어 상기 비는 약 1:1일 수 있다.

[0229] 일부 구현예에서, AABZ 및 5-ASA 제제의 총량은 제형의 0.1 내지 95 중량%, 예를 들어 0.5 내지 50 중량%, 또는 1 내지 20 중량%이며, 나머지는 예를 들어 담체 및 임의의 다른 부형제를 포함한다.

[0230] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 4-아세타미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 예컨대 하이드로클로라이드 염, 및 설파살라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

예컨대 나트륨 염을 포함한다.

[0231] 본 발명의 경구 투약 형태를 제형화하는 데 사용될 수 있는 기법, 약학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제의 구체적인 예는 예를 들어 EP 1 720 531 B1에 기재되어 있다. 본 발명에 유용한 투약 형태를 제조하기 위한 일반적인 기법 및 조성물은 하기 참조문헌: Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985) (and subsequent editions); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds); 및 Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds)에 기재되어 있다. 이들 참조문헌은 그 전체가 참조에 의해 본 출원에 포함된다.

[0232] 하기 실시예는 본 발명의 범위를 제한하지 않으면서 본 발명을 예시하기 위한 것이다.

[0233] 실시예

[0234] 중간예 1

[0235] 에틸-4-아세타미도-3-클로로벤조에이트

[0236] 에틸-4-아미노-3-클로로벤조에이트(2.0 g, 10 mmol) 및 1.4 g의 트리에틸아민을 20 mL의 디클로로메탄에 용해시켰다. 5 mL의 디클로로메탄 중 0.9 g의 아세틸 클로라이드를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 되게 하고, 3시간 동안 교반하며, 물로 세척하고, 건조하였다. 용매를 증발시켜, 2.0 g의 표제 생성물을 산출하였다.

[0237] 실시예 1

[0238] 4-아세타미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드 하이드로클로라이드

[0239] 1.5 g의 에틸-4-아세타미도-3-클로로벤조에이트(1.5 g, 6.2 mmol)를 15 mL의 N',N'-디에틸에탄-1,2-디아민에 촉매량의 암모늄 클로라이드와 함께 용해시켰다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 디클로로메탄을 첨가하고, 물로 4회 세척하여 과량의 디아민을 제거하였다. 용매의 건조 및 증발로 표제 화합물을 유리 염기를 산출하였다. 잔여물을 에탄올-에테르에 용해시키고, 에탄올성 HCl로 산성화시켰다. 침전된 고체를 수집하여, 표제 화합물(1.1 g, 3.1 mmol, 50% 수율)을 제공하였다.

[0240] 1H NMR (DMSO-d6): δ 1,23 (t, 6H), 2,15 (s, 3H), 3,17-3,23 (6H), 3,65 (q, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 9,05 (t, 1H), 9,68 (s, 1H), 10,42 (s, 1H).

[0241] 실시예 2

[0242] 4-프로판아미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드 하이드로클로라이드

[0243] 4-아미노-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드 하이드로클로라이드(0.5 g, 1.6 mmol), 피리딘(5.0 mL) 및 프로피온 무수물(5.0 mL)을 50℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 그 후에, 회전 증발기를 사용하여 휘발물을 제거하였다. 물(5 mL)을 첨가하고 증발시켰다. 잔여물을 물로부터 동결 건조하여 표제 화합물(0.6 g, 100% 수율, HPLC 순도 98%)을 제공하였다.

[0244] 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.34 (q, J = 7.3 Hz, 4H), 2.52 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0245] 실시예 3

[0246] 4-이소부탄아미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드 하이드로클로라이드

[0247] 프로피온 무수물 대신에 이소부티르산 무수물의 사용에 의해 본질적으로 동일한 방식으로 화합물 4-이소부탄아미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드 하이드로클로라이드를 수득하였다. HPLC에 의한 순도 99%.

[0248] 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.34 (q, J = 7.3 Hz, 4H), 2.80 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[0249] 실시예 4

[0250] 4-아세타미도-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드 하이드로클로라이드

[0251] 20 mL의 무수 피리딘 중 4-아미노-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤즈아미드 하이드로클로라이드(2.5 g, 9.1 mmol)의 현탁액을 교반하였다. 상기 현탁액에 10 mL의 아세트산 무수물을 첨가하였다. 반응은 약간 발열이었다. 1시간 후, 침전물을 여과하며, 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조하여 표제 화합물(2.83 g, 9.0 mmol, 99% 수율)을 제공하였다. NMR에 의한 순도 98%.

[0252] 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.84 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.35 - 3.29 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.35 (t, 6H).

[0253] *생물학적 검정법*

[0254] UC는 병변 대장 내로의 대식세포와 같은 염증 세포의 침윤을 특징으로 하는 염증성 질환이다. 대식세포는 TNF-α와 같은 전염증성 매개자를 방출함으로써 염증 반응의 개시 및 전파에 결정적인 역할을 한다. 지질다당류(LPS)는 염증 반응의 강력한 개시자이다. LPS 자극 동안, 면역력에 관여하는 많은 유전자들의 전사를 조절하고 TNF-α와 같은 전염증성 사이토카인을 생성하도록 NF-κB 신호전달이 활성화된다. AABZ로 치료된 RAW264.7 대식세포에서 LPS-유도 TNF-α 생성의 억제를 TNF-α의 발생의 평가에 의해 조사하였다. 이 연구의 목표는 AABZ의 항염증 활성을 평가하는 것이었다.

[0255] 덱스트란 설페이트 소듐(DSS)과 트리니트로벤젠 설폰산(TNBS) 둘 다에 의해 유도되는 대장염은, 지난 20년 동안 IBD 병원론의 연구 및 새로운 치료제에 대한 전임상 연구에 사용되어 온 잘-확립된 점막 염증 동물 모델이다. DDS-유도 대장염 모델은 대장염의 다른 동물 모델(Perse, 2012)과 비교하여 일부 이점을 갖고 있으며, 따라서 조합 치료 효과의 분석을 위해 선택되었다.

[0256] 실시예 5

[0257] AABZ로 치료된 대식세포에서 LPS-유도 TNF-α 생성의 억제.

[0258] RAW264.7 대식세포주를 5% CO2-습도조절된 대기 환경에서 37℃에서 5% FBS가 보충된 DMEM에서 유지시켰다. RAW264.7 세포를 1X105/ml의 밀도 및 200 μl/웰의 부피로 96-웰 플레이트에 접종하였다. 상기 세포를 10% FBS가 보충된 배지에서 24시간 동안 인큐베이션한 다음, 지시된 농도의 시험 성분과 함께 또는 시험 성분 없이 2시간 동안 예비-인큐베이션한 후, LPS(1 μg/ml)를 첨가하였다. 후속적으로, 상층액을 다양한 시점에서 수합하고, 상업적으로 입수 가능한 효소-연결 면역흡착 검정법(ELISA) 키트를 제조업체의 프로토콜에 따라 사용하여 배양 배지에서의 전염증성 사이토카인 TNF-α의 생성을 결정하였다.

[0259] RAW264.7 뮤린 대식세포에서 LPS-유도 TNF-생성에 미치는 1 mM의 본 발명의 일부 AABZ의 효과를 표 3에 제시한다.

[0260] **표 3.** RAW264.7 뮤린 대식세포에서 LPS-유도 TNF-생성에 미치는 1 mM AABZ의 효과

표 3

화합물	TNF-생성의 저해 %
LPS-치료 대조군	0
4-아세타미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤자미드 하이드로클로라이드*	45
4-프로판아미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤자미드 하이드로클로라이드	50
4-이소부탄아미도-3-클로로-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤자미드 하이드로클로라이드	63
4-아세타미도-N-[2-(디에틸아미노)에틸]벤자미드 하이드로클로라이드	56

* Cpd A

[0261]

[0262] 상이한 농도(0.3, 1.0, 및 3.0 mM)의 화합물은 LPS-처리 대조군과 비교하여 TNF의 발현 수준을 유의하게 감소시켰음을 관찰하였다. 이들 결과는 병리학적 염증으로 인한 질환의 치료에 있어서 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 유용성을 뒷받침한다.

[0263] 실시예 6

[0264] 덱스트란 설페이트 소듐 (DSS)-유도 염증성 장질환에서 Cpd A 단독의 효능 또는 SASP와 조합된 Cpd A의 효능 평가

[0265] 1-주의 순응 기간 후 6 내지 8주령의 암컷 Balb/c 마우스를 사용하여 실험을 수행하였다. 마우스의 체중은 18 내지 25 g이었으며, Taconic(Denmark)로부터 구매하였고, 온도 및 광-제어 시설에서 표준 설치류 사료 및 물에 자유롭게 접근하게 하면서 유지시켰다. 치료 시작 전 5일차에 마우스를 각각의 그룹으로 무작위화하고, 케이지당 5 내지 6마리의 동물을 유지시켰다. 순응 기간 후, 5% DSS 용액(스웨덴 소재 TdB Consultary AB로부터의 DSS; MW~40000)을 5일(제0일부터 제5일) 동안 식수를 통해 투여함으로써 급성 대장염을 유도하였으며, 이는 설사, 직장 출혈, 체중 감소, 점막 궤양, 장샘(crypt) 파괴 및 백혈구의 침윤을 특징으로 하는 재현 가능한 대장염을 초래하였다. DSS 섭취를 매일 평가하였다.

[0266] 우선 SASP(스웨덴 소재의 Sigma-Aldrich)를 필요한 최종 농도보다 더 높은 농도로 0.2 M 소듐 하이드록사이드(NaOH)에 용해시켰다. 포스페인트 완충 식염수(PBS)를 요망되는 농도로 첨가하고, NaOH 또는 염산으로 pH를 7.5 내지 8.0으로 조정하였다. SASP는 이 pH에서 완전히 용해되어 유지되었다. Cpd A 하이드로클로라이드를 PBS에 요망되는 농도로 용해시켰다.

[0267] 모든 동물 그룹은 전체 시험 기간 동안 5% DSS 수용액에 자유롭게 접근하였다. 치료를 제0일 내지 제5일에 위관영양에 의해 경구로(SASP) 또는 복강내로(Cpd A), 그리고 5 ml/kg의 투여 부피로 매일 2회 대략 8-시간의 간격을 두고 투여하였다. 대조군(DSS 단독)에게는 물(0.2 ml)을 매일 2회 경구 제공하였다. 실험에서 기록되는 매개변수는 대변 점성도(0, 정상; 2, 무른 변; 4, 물기가 있는 설사), 대변 내 출혈 발생(0, 정상; 2, 헤모큘트(Hemoccult)+; 4, 총체적인 출혈), 및 체중 감소(0, 없음; 1, 1-5%; 2, 5-10%; 3, 10-20%; 4, >20%)였다. 이들 3개 매개변수들의 점수들을 요약함으로써 질환 활성 지수(DAI)를 계산하였다. 또한 대장 길이 및 미엘로퍼옥시다제(MPO: myeloperoxidase)의 대장 함량을 기록하였다. 분산 분석(ANOVA)으로 데이터를 통계학적으로 평가하였다. 최소-제곱 평균(LS 평균: Least-squares means), 및 LS 평균의 표준 오차(SE)를 계산하였다.

[0268] 표 4는 제5일에서 덱스트란 설페이트 소듐 효과에 미치는 저해 백분율의 기록을 보여준다(100% = 완전한 정상화, 0% = 효과 없음).

[0269] **표 4.** 제5일에 덱스트란 설페이트 소듐 질환 활성 지수에 미치는 저해 백분율 (100% = 완전한 정상화, 0% = 효

과 없음) 대 대조군.

표 4

AABZ	용량 mg/kg/일 bid ip	5-ASA 제제	용량 mg/kg/일 bid po	질환 활성 지수		
				LS 평균 ±SE	p-값 대 대조군	점수의 감소 백분율
대조군				6.9±0.3		
		SASP	20	6.4±0.5	0.34	8
		SASP	40	4.4±0.4	<0.0001	36
Cpd A	50			6.4±0.5	0.41	7
Cpd A	50	SASP	20	3.4±0.7	<0.0001	51

[0270]

[0271] 5일 동안 5% DSS의 투여는 설사, 대변 출혈 및 체중 감소와 더불어 중증 급성 대장염을 초래하였다. 설사 및 대변 출혈은 제3일부터 출현하였고, 이들 증상은 제5일에 연구 종료 시까지 악화되었다. SASP(40 mg/kg/일 bid는 최적 용량인 것으로 나타났음)에 의한 경구 치료는 대장염의 이들 증상 중 일부를 호전시켰다. 이후 제3일로부터 설사뿐만 아니라 대변 출혈의 개선이 있었다. 설사(2 및 4의 대변 점성도 점수)의 빈도는 대조군에서 22%에 달하였고, 제3일에 SASP 40 mg/kg/일 bid 그룹에서는 8%에 달하였다. 제5일에, 상응하는 수치는 각각 98% 및 71%였다. Cpd A(50 mg/kg/일 bid)와 SASP(20 mg/kg/일 bid)의 조합은 대장염 매개변수의 우수한 호전을 초래하였다(표 4). SASP와 조합된 Cpd A는 상승작용하여($p<0.008$) DSS-유도 급성 대장염을 호전시켰다. 질환 활성 지수(DAI) 점수는 대조군($p<0.0001$)과 비교하여 조합 치료에 의해 51%만큼 유의하게 감소되었고, SASP(20 mg/kg/일 bid) 단독 그룹($p<0.0002$)과 비교하여 47%만큼 유의하게 감소되었다.

[0272] 참조문헌

Amidon S, et al. AAPS PharmSciTech. 2015 16:731-41.
Azad Khan AK, et al. Lancet. 1977 310:892-5.
Hanauer SB. Aliment Pharmacol Ther 2004 20:60-65.
Harrington RA, et al. Drugs 1983 25:451-94.
Harron DWG, et al. Drugs 1990 39: 720-740.
Ivanenkov YA, et al. Mini Rev Med Chem. 2011 1:55-78.
Jung YJ, et al. Arch Pharm Res. 1998 21:174-8.
Jung YJ, et al. Arch Pharm Res. 2003 26:264-9.
Kaiser GC, et al. Gastroenterology. 1999 116:602-9.
Kim W, et al. Mol Pharm. 2016 13:2126-35.
Liberg D, et al. Br J Cancer. 1999 81:981-8.
Lim WC, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2016 7:CD008870.
Lindgren H, et al. Mol Immunol. 2001 38:267-77.
Lindgren H, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2003 301:204-11.
MacDermott RP. Am J Gastroenterol. 2000 95:3343-5.
Mills S, et al. Clin Colon Rectal Surg. 2007 20: 309–313.
Peppercorn MA, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1972 181:555-62.
Pero RW, et al. Cancer Detect Prev. 1998 22: 225–236.
Pero RW, et al. Mol. Cell. Biochem. 1999 193:119–125.
Perše M, et al. J Biomed Biotechnol. 2012 2012:718617.

[0273] Rang HP, et al. Br J Anaesth. 1995 75:145-56.

Stanley M, et al. 1982 The Benzamides: Pharmacology, Neurobiology and Clinical Aspects. Raven Press: New York.
Svartz N. Acta Medica Scandinavica. 1942 110:577–598.
Thompson JE, et al. Cell. 1995 80:573-82.
van Hees PA, et al. Gut. 1980 21:632-5.
Wahl C, et al. J Clin Invest. 1998 101:1163-74.
Wang Y, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2016a 4:CD000543.
Wang Y, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2016b 5:CD000544.

[0274] Zhao W, et al. Yakugaku Zasshi. 2010 130:1239-49.