

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(51) 。 Int. Cl.⁷
A61K 31/416(11) 공개번호 10-2005-0061596
(43) 공개일자 2005년06월22일(21) 출원번호 10-2005-7007658
(22) 출원일자 2005년04월29일
번역문 제출일자 2005년04월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/034662
국제출원일자 2003년10월31일(87) 국제공개번호 WO 2004/041191
국제공개일자 2004년05월21일(30) 우선권주장 10/699,105 2003년10월30일 미국(US)
60/422,896 2002년10월31일 미국(US)(71) 출원인 쉐진 코포레이션
미합중국 뉴저지주 07901 씨미트 모리스 애비뉴 86(72) 발명자 쉐디스, 제롬, 비.
미국 08540 뉴저지주 프린스턴 크리스토퍼 드라이브 157(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) 황반 변성의 치료, 예방 및 관리 방법

명세서

본 출원은 2002년 10월 31일자로 출원된 미국 가출원 제60/422,896호를 우선권으로 주장하며, 상기 가출원은 이 거명을 통해 그 전문이 본원에 포함되는 것으로 간주한다.

기술분야

본 발명은 JNK 저해제를 단독으로 또는 공지의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 황반 변성(MD; macular degeneration) 및 관련 증후군의 치료, 예방 및(또는) 관리 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 제약 조성물 및 투여 처방에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 JNK 저해제를 수술 치료와 함께, 및(또는) 황반 변성에 대한 다른 표준 요법과 함께 사용하는 것을 포함한다.

배경기술

황반 변성의 병리생물학

노화-관련 황반 변성(AMD)이라고도 불리우는 황반 변성(MD)은 황반의 손상에 의해 중심 시야(central vision)가 파괴되는 안과 질환이다. 황반은 안구 내부의 대부분을 연결하고 있는 신경 세포의 얇은 층인 망막의 일부이다. 망막의 신경 세포는 빛을 탐지하여 눈에 보이는 것에 대한 신호를 뇌에 전달한다. 황반은 안구 뒤쪽에서 망막의 중심 부근에 있으며, 동물이 자신의 앞에 있는 물체에 초점을 맞추기 위해 사용하는 명확하고 뚜렷한 중심 시야를 제공한다. 망막의 나머지 부분은 주변(주위) 시야를 제공한다.

MD에는 삼출성(습윤) MD 및 위축성(건조) MD의 2가지 형태가 존재한다 (문헌 [Riordan-Eva, P., Eye, in Current Medical Diagnosis and Treatment, 41 ed. 210-211 (2002)]). 환자의 90%에서 건조 형태가 발병하는 반면, 단지 10%에서만 습윤 형태가 발병한다. 그러나, 습윤 형태의 환자는 최대 90%까지의 시력을 잃을 수 있다 (문헌 [DuBosar, R., J. of Ophthalmic Nursing and Technology, 18:60-64 (1998)]).

황반 변성은 드루젠(drusen)이 있는 안구에서 맥락막 혈관신생(CNVM) 및(또는) 망막 색소 상피(RPE)의 위치적 위축을 초래한다 (문헌 [Bird, A. C., Surv. Ophthalmol. 39:367-74 (1995)]). 드루젠은 신경 망막의 외부에 위치한 안구기저

부(fundus)에 있는 등근 황백색 반점이다. MD의 추가 징후로는 RPE 이탈 (PED) 및 황반하 원판형 반흔 조직(submacular disciform scar tissue)이 있다 (문헌 [Algvere, P. V., Acta Ophthalmologica Scandinavica 80:136-143 (2002)]).

맥락막 혈관신생은 광범위한 망막 질환과 관련된 문제이지만, 대체로 대부분은 MD와 관련되어 있다. CNVM의 특징은 혈관이 맥락막(망막의 바로 아래에 있는 혈관-풍부 조직층)으로부터 망막층을 통해 생겨나는 비정상적인 혈관 분지에 있다. 이러한 새로운 혈관은 매우 약해서 파손되기 쉬우며, 그 결과 혈액 및 유체가 망막층 내에 모이게 된다. 혈관이 누출됨에 따라 섬세한 망막 조직이 교란되고, 그 결과 시력이 저하되게 된다. 이 징후의 중증도는 CNVM의 크기와 CNVM이 황반에 얼마나 근접했느냐에 따라 달라진다. 환자의 징후는 시야가 흐려지거나 뒤틀리는 정도로 매우 가벼울 수도, 또는 중앙에 맹점(blind spot)이 나타나는 정도로 보다 중증일 수도 있다.

드루젠이 있고 색소성 기형이 있을 수도 있으나, CNVM 또는 위치적 위축이 나타나지 않는 환자는 일반적으로 노화-관련 황반병증(ARM; age-related maculopathy)에 걸린 것으로 진단된다 (상게서). ARM 및 MD의 조직병리학적 특징은 미세한 과립성 물질의 연속된 층이 RPE 세포의 기저부에서 부르크막(Bruch's membrane)의 내부에 침착된다는 것이다 (문헌 [Sarks, J.P., et al., Eye 2(Pt. 5):552-77 (1988)]). 이러한 기저부 침착은 연속적인 RPE 식균작용으로 인한 폐기물, 또는 광수용체 외부 세그먼트 물질로서 침착될 것으로 생각된다. 기저부 침착은 부르크막의 후막화 및 투과도 감소를 초래한다. 수분 투과도 감소는 영양분의 교환을 손상시키고, 물을 포획하며, 연결 드루젠과 PED의 발생을 증가시켜, 결국 RPE 세포의 위축증을 유발한다는 가설이 있었다 (상게서). 그러나, ARM 및 MD의 병리상태에 대한 전반적인 이해는 현재 완전하지 않다 (문헌 [Cour, M., et al., Drugs Aging 19:101-133 (2002)]).

MD는 인구 중에서 가장 빠르게 증가하고 있는 노인에게서 가장 흔하게 나타나기 때문에, MD는 경제적 및 사회적인 주요 문제가 될 것으로 예상된다. 황반 변성은 선진국의 60세 이상 개체에서 시력 상실의 가장 흔한 원인이다. 황반 변성은 170만 미국인이 중심 시야를 상실시켰으며, 1100만 미국인이 그러한 위험에 처해 있다 (문헌 [DuBosar, R., J. of Ophthalmic Nursing and Technology, 18:60-64 (1998)]). 현재는 공지된 치료법이 없다 (문헌 [Rhodhooft, J., Bull. Soc. belge Ophtalmol. 276:83-92 (2000)]). 따라서, 효과적인 MD 치료법이 급박하게 요구되고 있는 실정이다.

황반 변성의 치료

현재까지, 레이저 광응고(laser photocoagulation)가 MD의 치료에 일상적으로 사용되는 유일한 치료법이었으며, 이 치료법은 별로 만족스럽지 못한 결과만을 제공하고 있다. 레이저 광응고는 강한 광선을 사용하여 망막의 작은 영역과 황반 아래쪽의 비정상적인 혈관을 연소시키는 레이저 수술의 한 유형이다. 이러한 연소는 반흔 조직을 형성하여 혈관을 밀봉시킴으로써, 혈관이 황반 아래쪽에서 누출되지 않도록 유지시켜 준다. 레이저 광응고는 습윤 MD 환자에 대해서만 효과적이다. 또한, 레이저 광응고는 그러한 환자의 약 13%에 대해서만 적용할 수 있는 선택사항이다 (문헌 [Joffe, L. et al., International Ophthalmology Clinics 36(2):99-116 (1996)]). 레이저 광응고는 습윤 MD를 치료하지 못하며, 종종 추가의 중심 시야 상실을 완화시키거나 예방한다. 그러나, 치료를 하지 않으면, 사람에게 중심 시야가 전혀 남아있지 않을 때까지 습윤 MD로 인한 시력 상실이 진행될 수 있다.

레이저 수술의 가장 심각한 단점은, 빛에 반응하는 황반에서 레이저가 일부 신경 세포를 손상시킴으로써 어느 정도의 시력 상실을 유발한다는 것이다. 몇몇 경우, 수술로 인한 시력 상실은 치료를 하지 않아서 생기는 시력 상실만큼 심각하거나 그보다 더 악화된다. 그러나, 몇몇 환자에서는 레이저 수술이 처음에는 시력을 악화시키지만, 시간이 지남에 따라 보다 심각한 시력 상실을 예방해 준다.

베르테포르핀(verteporfin)은 최근에 습윤 MD를 치료하는데 사용되고 있다 (문헌 [Cour, M., et al., Drugs Aging 19:101-133 (2002)]). 베르테포르핀은 혈관-차단 광반응성 염료로 주사를 통해 투여된다. 이 염료는 시력 상실을 담당하는 혈관으로 이동된 후, 산소의 존재하에 안구로 들어오는 빛의 비-연소 빔(non-burning beam)의 조사에 의해 활성화된다. 베르테포르핀은 주로 리포단백질에 의해 혈장 내에서 수송된다. 활성화된 베르테포르핀은 반응성이 높고 수명이 짧은 단일상태 산소(singlet oxygen) 및 반응성 산소 라디칼을 생성하여, 신생혈관 내피의 국소 손상을 유발한다. 이로 인해 혈관 폐색이 유발된다. 손상된 내피는 리포-옥시게나제(류코트리엔) 및 시클로-옥시게나제(트롬복산과 같은 에이코사노이드) 경로를 통해 전구응고제(procoagulant)를 방출하는 것으로 알려져 있으며, 이로 인해 혈소판 응집, 피브린 응혈 형성 및 혈관 수축이 발생한다. 베르테포르핀은 맥락막 보조신생혈관(neovasculation)을 비롯한 신생혈관에 어느정도 우선적으로 축적되는 것으로 보인다. 그러나, 동물 모델에서는 베르테포르핀이 망막에도 축적되는 것으로 나타났다. 따라서, 베르테포르핀 투여는 망막 색소 상피 및 망막의 외부 핵막을 비롯한 망막 구조를 부차적으로 손상시킬 수 있다.

현재 MD의 치료용으로 조사되고 있는 다른 전략으로는 약리학적 항-안지오제네시스 요법이 있다 (문헌 [Cour, M., et al., Drugs Aging 19:101-133 (2002)]). 그러나, 항-안지오제네시스 약제인 인터페론-α를 사용한 1차 임상 시험 결과, 이는 MD의 치료에 효과가 없으며 부작용이 높은 비율로 발생함이 밝혀졌다 (문헌 [Arch. Ophthalmol. 115:865-72 (1997)]).

트리암시놀론(triamcinolone)을 유리체 내로 투여하면 원숭이에서 레이저에 의해 유도된 CNVM의 진행이 저해된다는 보고가 있으나, 무작위 임상 시험에서는 MD 환자에서 1년의 기간에 걸쳐 심각한 시력 상실을 예방하지 못했다 (문헌 [Gillies, M.C., et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42:S522 (2001)]). 안지오제네시스 억제성 스테로이드 (예를 들어, 알콘(Alcon)사의 아네코르타브(anecortave) 아세테이트, 및 혈관 상피 성장 인자 (VEGF) 항체 또는 그의 단편을 비롯한 다수의 다른 항-안지오제네시스 약물이 MD 환자에 사용하기 위한 다양한 개발 단계에 있다 (문헌 [Guyer, D.R., et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42:S522 (2001)]). 그러한 VEGF 항체 중 하나가 rhuFab이다. MD 치료를 위한 부가적인 신규 약물로는 EYE101 (아이텍 파마슈티칼스(Eyetech Pharmaceuticals) 제품), LY333531 (일라이 릴리(Eli Lilly) 제품), 미라반트(Miravant) 및 레티서트(RETISERT) 이식물 (보슈 앤드 롬(Bausch & Lomb) 제품) (최대 3년 동안 눈으로 스테로이드를 삼출시킴)이 있다.

MD 및 관련 황반 변성 질환의 치료를 위한 새롭고 전도 유망한 전략이 연구되고 있기는 하지만, 아직도 효과적인 치료법을 입수할 수는 없다. 따라서, 당업계에는 효과적인 MD 치료법에 대한 요구가 남아있는 실정이다.

C-JUN N-말단 키나제

3가지 c-Jun N-말단 키나제(JNK) 효소가 동정되어 있다. 이들은 3가지 다른 유전자 (JNK1, JNK2 및 JNK3)가 다르게 스플라이싱된 형태로 나타난다 (문헌 [Hibi M., Lin A., Smeal T., Minden A., Karin M. Genes Dev. 7:2135-2148, 1993], [Mohit A.A., Martin M.H., and Miller C.A. Neuron 14:67-78, 1995], [Gupta, S., Barrett, T., Whitmarsh, A.J., Cavanagh, J., Sluss, H.K., Derijard, B. and Davis, R.J. The EMBO J. 15:2760-2770, 1996]). JNK 경로의 활성화는, 약물 개발을 위해 이 경로의 표적화에 대한 원리를 제공하는 다수의 질환 환경에서 입증되었다. 또한, 분자유전학적 접근법에 의해서도 다수 질환에서의 JNK 경로의 병리적 역할이 확인되었다. TNF-알파, IL-2, E-선택틴, 및 매트릭스 메탈로프로테이나제 (예를 들어, 콜라게나제-1)를 비롯한 많은 유전자가 전사 인자 AP-1 및 ATF-2의 활성화를 통한 JNK 경로에 의해 조절된다 (문헌 [Manning A.M. and Mercurio F., Exp Opin Invest Drugs, 6:555-567, 1997]).

<발명의 요약>

본 발명은 MD의 치료 및(또는) 예방을 요하는 환자에게 유효량의 JNK 저해제를 투여하는 것을 포함하는, MD의 치료 및(또는) 예방 방법을 포함한다. 또한, 본 발명은 MD의 관리가 필요한 환자에게 유효량의 JNK 저해제를 투여하는 것을 포함하는, MD의 관리 (예를 들어, 완화 시간의 연장) 방법을 포함한다.

본 발명의 다른 실시양태는 유효량의 JNK 저해제를, 스테로이드, 광 감작제, 인테그린, 항산화제, 인터페론, 크산틴 유도체, 성장 호르몬, 신경영양 인자, 혈관신생 조절자, 항-VEGF 항체, 프로스타글란딘, 항생제, 피토에스트로겐, 소염성 화합물, IMiD®, SelCID® 또는 항-안지오텐시스 화합물, 또는 이들의 배합물을 포함하나 이에 제한되지 않는, MD의 치료, 예방 및(또는) 관리에 유용한 다른 치료제와 조합하는 것을 포함한다.

본 발명의 또다른 실시양태는 MD의 치료, 예방 및(또는) 관리가 필요한 환자에게 유효량의 JNK 저해제를 MD의 치료 또는 예방에 통상적으로 이용되는 요법 (예를 들어, 레이저 광응고 요법 및 광역학 요법과 같은 수술 치료가 있으나, 이에 제한되지 않음)과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, MD의 치료, 예방 및(또는) 관리 방법을 포함한다.

추가로, 본 발명은 유효량의 JNK 저해제를 포함하는, MD의 치료, 예방 및(또는) 관리에 사용하기 적합한 제약 조성물, 단일 단위 투여 형태, 및 키트를 포함한다.

하기 상세한 설명 및 실시예는 본 발명의 실시양태를 예시하기 위한 것으로, 제한하려는 것은 아니다.

정의

본원에 사용된 용어 "황반 변성" 또는 "MD"는 환자의 연령과 무관하게 (특정 연령대에서 몇몇 황반 변성 질환이 보다 흔하게 나타나기는 함) 모든 형태의 황반 변성 질환을 포함하는 의미이다. 그 예로는, 베스트병(Best's disease) 또는 비텔리폼(vitelliform) (연령이 약 7세 미만인 환자에서 가장 흔함); 스타가르트병(Stargardt's disease), 유년기 황반 기능장애(juvenile macular dystrophy) 또는 노란점 안저(fundus flavimaculatus) (연령이 약 5세 내지 약 20세인 환자에서 가장 흔함); 베르병(Behr's disease), 솔스비병(Sorsby's disease), 도인병(Doyne's disease) 또는 벌집형 기능장애(honeycomb dystrophy) (연령이 약 30세 내지 약 50세인 환자에서 가장 흔함); 및 노화-관련 황반 변성 (연령이 약 60세 이상인 환자에서 가장 흔함)이 있으나, 이들로 제한되지 않는다. 한 실시양태에서, 황반 변성 질환의 원인은 유전적 소인이 다. 다른 실시양태에서, 황반 변성 질환의 원인은 물리적 외상이다. 또다른 실시양태에서, 황반 변성 질환의 원인은 당뇨병이다. 또다른 실시양태에서, 황반 변성 질환의 원인은 영양실조이다. 또다른 실시양태에서, 황반 변성 질환의 원인은 감염이다.

본원에 사용된 용어 "환자"는 동물 (예를 들어, 소, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 래트, 토끼 또는 기니아 피그)을 의미하고, 바람직하게는 비-영장류 및 영장류 (예를 들어, 원숭이 또는 인간)와 같은 포유동물을 의미하며, 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

"알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 포화 직쇄 또는 분지형 비-시클릭 탄화수소를 나타낸다. "저급 알킬"은 1개 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 알킬을 나타낸다. 대표적인 포화 직쇄 알킬로는 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸, -n-헥실, -n-헵틸, -n-옥틸, -n-노닐 및 -n-데실이 포함되고; 포화 분지형 알킬로는 -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, -tert-부틸, -이소펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 2,3-디메틸부틸, 2,3-디메틸펜틸, 2,4-디메틸펜틸, 2,3-디메틸헥실, 2,4-디메틸헥실, 2,5-디메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,2-디메틸헥실, 3,3-디메틸펜틸, 3,3-디메틸헥실, 4,4-디메틸헥실, 2-에틸펜틸, 3-에틸펜틸, 2-에틸헥실, 3-에틸헥실, 4-에틸헥실, 2-메틸-2-에틸펜틸, 2-메틸-3-에틸펜틸, 2-메틸-4-에틸펜틸, 2-메틸-2-에틸헥실, 2-메틸-3-에틸헥실, 2-메틸-4-에틸헥실, 2,2-디에틸펜틸, 3,3-디에틸헥실, 2,2-디에틸헥실 및 3,3-디에틸헥실 등이 포함된다.

"알케닐" 또는 "알킬리덴"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 비-시클릭 탄화수소를 나타낸다. 대표적인 직쇄 및 분지형 (C₂-C₁₀)알케닐로는 -비닐, -알릴, -1-부테닐, -2-부테닐, -이소부테닐, -1-펜테닐, -2-펜테닐, -3-메틸-1-부테닐, -2-메틸-2-부테닐, -2,3-디메틸-2-부테닐, -1-헥세닐, -2-헥세닐, -3-헥세닐, -1-헵테닐, -2-헵테닐, -3-헵테닐, -1-옥테닐, -2-옥테닐, -3-옥테닐, -1-노네닐, -2-노네닐, -3-노네닐, -1-데세닐, -2-데세닐 및 -3-데세닐 등이 포함된다. 알케닐기는 치환되지 않거나 치환될 수 있다. "시클릭 알킬리덴"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 고리이며, 이 고리는 1 내지 3개의 헤테로원자를 가질 수 있다.

"알킬닐기"는 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 비-시클릭 탄화수소를 나타낸다. 대표적인 직쇄 및 분지형 $-(C_2-C_{10})$ 알킬닐로는 -아세틸에닐, -프로피닐, -1-부티닐, -2-부티닐, -1-펜티닐, -2-펜티닐, -3-메틸-1-부티닐, -4-펜티닐, -1-헥시닐, -2-헥시닐, -5-헥시닐, -1-헵티닐, -2-헵티닐, -6-헵티닐, -1-옥티닐, -2-옥티닐, -7-옥티닐, -1-노니닐, -2-노니닐, -8-노니닐, -1-데시닐, -2-데시닐 및 -9-데시닐 등이 포함된다. 알킬닐기는 치환되지 않거나 치환될 수 있다.

용어 "할로젠" 및 "할로"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 나타낸다.

"할로알킬"은 1개 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬기를 나타내며, 알킬은 상기에 정의되어 있다.

"케토"는 카르보닐기 (즉, $C=O$)를 나타낸다.

"아실"은 $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)(CH_2)_2CH_3$, $-C(O)(CH_2)_3CH_3$, $-C(O)(CH_2)_4CH_3$ 및 $-C(O)(CH_2)_5CH_3$ 등을 비롯한 $-C(O)$ 알킬기를 나타내며, 알킬은 상기에 정의되어 있다.

"아실옥시"는 $-OC(O)CH_3$, $-OC(O)CH_2CH_3$, $-OC(O)(CH_2)_2CH_3$, $-OC(O)(CH_2)_3CH_3$, $-OC(O)(CH_2)_4CH_3$ 및 $-OC(O)(CH_2)_5CH_3$ 등을 비롯한 $-OC(O)$ 알킬기를 나타내며, 알킬은 상기에 정의되어 있다.

"에스테르"는 $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)O(CH_2)_2CH_3$, $-C(O)O(CH_2)_3CH_3$, $-C(O)O(CH_2)_4CH_3$ 및 $-C(O)O(CH_2)_5CH_3$ 등을 비롯한 $-C(O)O$ 알킬기를 나타내며, 알킬은 상기에 정의되어 있다.

"알콕시"는 $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3CH_3$, $-O(CH_2)_4CH_3$ 및 $-O(CH_2)_5CH_3$ 등을 비롯한 $-O-$ (알킬)을 나타내며, 알킬은 상기에 정의되어 있다. "저급 알콕시"는 $-O-$ (저급 알킬)을 나타내며, 저급 알킬은 상기에 정의되어 있다.

"알콕시알콕시"는 $-OCH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$ 및 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ 등을 비롯한 $-O-(알킬)-O-(알킬)$ 을 나타내며, 각 알킬은 독립적으로 상기 정의된 알킬기이다.

"알콕시카르보닐"은 $-C(=O)O-CH_3$, $-C(=O)O-CH_2CH_3$, $-C(=O)O-(CH_2)_2CH_3$, $-C(=O)O-(CH_2)_3CH_3$, $-C(=O)O-(CH_2)_4CH_3$ 및 $-C(=O)O-(CH_2)_5CH_3$ 등을 비롯한 $-C(=O)O-(알킬)$ 을 나타내며, 알킬은 상기에 정의되어 있다.

"알콕시카르보닐알킬" $-CH_2-C(=O)O-CH_3$, $-CH_2-C(=O)O-CH_2CH_3$, $-CH_2-C(=O)O-(CH_2)_2CH_3$, $-CH_2-C(=O)O-(CH_2)_3CH_3$, $-CH_2-C(=O)O-(CH_2)_4CH_3$ 및 $-CH_2-C(=O)O-(CH_2)_5CH_3$ 등을 비롯한 $(알킬)-C(=O)O-(알킬)$ 을 나타내며, 각 알킬은 독립적으로 상기에 정의되어 있다.

"알콕시알킬"은 $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$ 및 $-(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$ 등을 비롯한 $-(알킬)-O-(알킬)$ 을 나타내며, 각 알킬은 독립적으로 상기에 정의된 알킬기이다.

"아릴"은 5 내지 10개의 고리 원자를 함유하는 카르보시클릭 방향족 기를 나타낸다. 대표적인 예로는 페닐, 톨릴, 안트라세닐, 플루오레닐, 인데닐, 아줄레닐, 피리디닐 및 나프틸, 및 또한 5,6,7,8-테트라히드로나프틸을 비롯한 벤조-융합 카르보시클릭 잔기가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 카르보시클릭 방향족 기는 치환되지 않거나 치환될 수 있다. 한 실시양태에서, 카르보시클릭 방향족 기는 페닐기이다.

"아릴옥시"는 $-O-$ 아릴기를 나타내며, 아릴은 상기 정의된 바와 같다. 아릴옥시기는 치환되지 않거나 치환될 수 있다. 한 실시양태에서, 아릴옥시기의 아릴 고리는 페닐기이다.

"아릴알킬"은 $-(CH_2)페닐$, $-(CH_2)_2페닐$, $-(CH_2)_3페닐$, $-CH(페닐)_2$, $-CH(페닐)_3$, $-(CH_2)톨릴$, $-(CH_2)안트라세닐$, $-(CH_2)플루오레닐$, $-(CH_2)인데닐$, $-(CH_2)아줄레닐$, $-(CH_2)피리디닐$ 및 $-(CH_2)나프틸$ 등을 비롯한 $-(알킬)-(아릴)$ 을 나타내며, 알킬 및 아릴은 상기 정의된 바와 같다.

"아릴알킬옥시"는 $-O-(CH_2)_2페닐$, $-O-(CH_2)_3페닐$, $-O-CH(페닐)_2$, $-O-CH(페닐)_3$, $-O-(CH_2)톨릴$, $-O-(CH_2)안트라세닐$, $-O-(CH_2)플루오레닐$, $-O-(CH_2)인데닐$, $-O-(CH_2)아줄레닐$, $-O-(CH_2)피리디닐$ 및 $-O-(CH_2)나프틸$ 등을 비롯한 $-O-(알킬)-(아릴)$ 을 나타내며, 알킬 및 아릴은 상기에 정의되어 있다.

"아릴옥시알킬"은 $-CH_2-O-(페닐)$, $-(CH_2)_2-O-페닐$, $-(CH_2)_3-O-페닐$, $-(CH_2)-O-톨릴$, $-(CH_2)-O-안트라세닐$, $-(CH_2)-O-플루오레닐$, $-(CH_2)-O-인데닐$, $-(CH_2)-O-아줄레닐$, $-(CH_2)-O-피리디닐$ 및 $-(CH_2)-O-나프틸$ 등을 비롯한 $-(알킬)-O-(아릴)$ 을 나타내며, 알킬 및 아릴은 상기에 정의되어 있다.

"시클로알킬"은 탄소-탄소 다중 결합이 없이 탄소 및 수소 원자를 갖는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 포화 고리를 나타낸다. 시클로알킬기의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸, 및 포화 시클릭 및 비시클릭 테르펜을 비롯한 (C₃-C₇)시클로알킬기가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 시클로알킬기는 치환되지 않거나 치환될 수 있다. 한 실시양태에서, 시클로알킬기는 모노시클릭 고리 또는 비시클릭 고리이다.

"시클로알킬옥시"는 -O-시클로프로필, -O-시클로부틸, -O-시클로펜틸, -O-시클로헥실 및 -O-시클로헵틸 등을 비롯한 -O-(시클로알킬)을 나타내며, 시클로알킬은 상기에 정의되어 있다.

"시클로알킬알킬옥시"는 -O-CH₂-시클로프로필, -O-(CH₂)₂-시클로프로필, -O-(CH₂)₃-시클로프로필, -O-(CH₂)₄-시클로프로필, O-CH₂-시클로부틸, O-CH₂-시클로펜틸, O-CH₂-시클로헥실 및 O-CH₂-시클로헵틸 등을 비롯한 -O-(알킬)-(시클로알킬)을 나타내며, 시클로알킬 및 알킬은 상기에 정의되어 있다.

"아미노알콕시"는 -O-CH₂-NH₂, -O-(CH₂)₂-NH₂, -O-(CH₂)₃-NH₂, -O-(CH₂)₄-NH₂ 및 -O-(CH₂)₅-NH₂ 등의 -O-(알킬)-NH₂를 나타내며, 알킬은 상기에 정의되어 있다.

"모노-알킬아미노"는 -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NH(CH₂)₃CH₃, -NH(CH₂)₄CH₃ 및 -NH(CH₂)₅CH₃ 등의 -NH(알킬)을 나타내며, 알킬은 상기에 정의되어 있다.

"디-알킬아미노"는 -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N((CH₂)₂CH₃)₂ 및 -N(CH₃)(CH₂CH₃) 등을 비롯한 -N(알킬)(알킬)을 나타내며, 각 알킬은 독립적으로 상기 정의된 알킬기이다.

"모노-알킬아미노알콕시"는 -O-(CH₂)-NHCH₃, -O-(CH₂)-NHCH₂CH₃, -O-(CH₂)-NH(CH₂)₂CH₃, -O-(CH₂)-NH(CH₂)₃CH₃, -O-(CH₂)-NH(CH₂)₄CH₃, -O-(CH₂)-NH(CH₂)₅CH₃ 및 -O-(CH₂)₂-NHCH₃ 등을 비롯한 -O-(알킬)-NH(알킬)을 나타내며, 각 알킬은 독립적으로 상기 정의된 알킬기이다.

"디-알킬아미노알콕시"는 -O-(CH₂)-N(CH₃)₂, -O-(CH₂)-N(CH₂CH₃)₂, -O-(CH₂)-N((CH₂)₂CH₃)₂ 및 -O-(CH₂)-N(CH₃)(CH₂CH₃) 등을 비롯한 -O-(알킬)-N(알킬)(알킬)을 나타내며, 각 알킬은 독립적으로 상기 정의된 알킬기이다.

"아릴아미노"는 -NH(페닐), -NH(톨릴), -NH(안트라세닐), -NH(플루오레닐), -NH(인덴닐), -NH(아줄레닐), -NH(피리디닐) 및 -NH(나프틸) 등을 비롯한 -NH(아릴)을 나타내며, 아릴은 상기에 정의되어 있다.

"아릴알킬아미노"는 -NH-CH₂-(페닐), -NH-CH₂-(톨릴), -NH-CH₂-(안트라세닐), -NH-CH₂-(플루오레닐), -NH-CH₂-(인덴닐), -NH-CH₂-(아줄레닐), -NH-CH₂-(피리디닐), -NH-CH₂-(나프틸) 및 -NH-(CH₂)₂-(페닐) 등을 비롯한 -NH-(알킬)-(아릴)을 나타내며, 알킬 및 아릴은 상기에 정의되어 있다.

"알킬아미노"는 상기 정의된 바와 같은 모노-알킬아미노 또는 디-알킬아미노를 나타내는데, 예를 들어 -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NH(CH₂)₂CH₃, -NH(CH₂)₃CH₃, -NH(CH₂)₄CH₃ 및 -NH(CH₂)₅CH₃ 등을 비롯한 -NH(알킬) (알킬은 상기에 정의되어 있음), 및 -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -N((CH₂)₂CH₃)₂ 및 -N(CH₃)(CH₂CH₃) 등을 비롯한 -N(알킬)(알킬) (각 알킬은 독립적으로 상기 정의된 알킬기임)이 있다.

"시클로알킬아미노"는 -NH-시클로프로필, -NH-시클로부틸, -NH-시클로펜틸, -NH-시클로헥실 및 -NH-시클로헵틸 등을 비롯한 -NH-(시클로알킬)을 나타내며, 시클로알킬은 상기 정의된 바와 같다.

"카르복실" 및 "카르복시"는 -COOH를 나타낸다.

"시클로알킬알킬아미노"는 -NH-CH₂-시클로프로필, -NH-CH₂-시클로부틸, -NH-CH₂-시클로펜틸, -NH-CH₂-시클로헥실, -NH-CH₂-시클로헵틸 및 -NH-(CH₂)₂-시클로프로필 등을 비롯한 -NH-(알킬)-(시클로알킬)을 나타내며, 알킬 및 시클로알킬은 상기에 정의되어 있다.

"아미노알킬"은 -CH₂-NH₂, -(CH₂)₂-NH₂, -(CH₂)₃-NH₂, -(CH₂)₄-NH₂ 및 -(CH₂)₅-NH₂ 등을 비롯한 -(알킬)-NH₂를 나타내며, 알킬은 상기에 정의되어 있다.

"모노-알킬아미노알킬"은 -CH₂-NH-CH₃, -CH₂-NHCH₂CH₃, -CH₂-NH(CH₂)₂CH₃, -CH₂-NH(CH₂)₃CH₃, -CH₂-NH(CH₂)₄CH₃, -CH₂-NH(CH₂)₅CH₃ 및 -(CH₂)₂-NH-CH₃ 등을 비롯한 -(알킬)-NH(알킬)을 나타내며, 각 알킬은 독립적으로 상기 정의된 알킬기이다.

"디-알킬아미노알킬"은 -CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-N(CH₂CH₃)₂, -CH₂-N((CH₂)₂CH₃)₂, -CH₂-N(CH₃)(CH₂CH₃) 및 -(CH₂)₂-N(CH₃)₂ 등을 비롯한 -(알킬)-N(알킬)(알킬)을 나타내며, 각 알킬은 독립적으로 상기 정의된 알킬기이다.

"헤테로아릴"은 모노- 및 비시클릭 고리계 모두를 비롯하여 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1개 이상의 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원 방향족 헤테로사이클 고리를 나타낸다. 대표적인 헤테로아릴로는 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 피리딜, 푸릴, 벤조푸라닐, 티오펜, 벤조티오펜, 퀴놀리닐, 피롤릴, 인돌릴, 옥사졸릴, 벤조사졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 피리미딜, 옥세타닐, 아제피닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 디옥사닐, 티에타닐 및 옥사졸릴이 있다.

"헤테로아릴알킬"은 $-\text{CH}_2$ -트리아졸릴, $-\text{CH}_2$ -테트라졸릴, $-\text{CH}_2$ -옥사디아졸릴, $-\text{CH}_2$ -피리딜, $-\text{CH}_2$ -푸릴, $-\text{CH}_2$ -벤조푸라닐, $-\text{CH}_2$ -티오펜, $-\text{CH}_2$ -벤조티오펜, $-\text{CH}_2$ -퀴놀리닐, $-\text{CH}_2$ -피롤릴, $-\text{CH}_2$ -인돌릴, $-\text{CH}_2$ -옥사졸릴, $-\text{CH}_2$ -벤조사졸릴, $-\text{CH}_2$ -이미다졸릴, $-\text{CH}_2$ -벤즈이미다졸릴, $-\text{CH}_2$ -티아졸릴, $-\text{CH}_2$ -벤조티아졸릴, $-\text{CH}_2$ -이속사졸릴, $-\text{CH}_2$ -피라졸릴, $-\text{CH}_2$ -이소티아졸릴, $-\text{CH}_2$ -피리다지닐, $-\text{CH}_2$ -피리미디닐, $-\text{CH}_2$ -피라지닐, $-\text{CH}_2$ -트리아지닐, $-\text{CH}_2$ -신놀리닐, $-\text{CH}_2$ -프탈라지닐, $-\text{CH}_2$ -퀴나졸리닐, $-\text{CH}_2$ -피리미딜, $-\text{CH}_2$ -옥세타닐, $-\text{CH}_2$ -아제피닐, $-\text{CH}_2$ -피페라지닐, $-\text{CH}_2$ -모르폴리닐, $-\text{CH}_2$ -디옥사닐, $-\text{CH}_2$ -티에타닐, $-\text{CH}_2$ -옥사졸릴 및 $-(\text{CH}_2)_2$ -트리아졸릴 등을 비롯한 $-(\text{알킬})-(\text{헤테로아릴})$ 을 나타내며, 알킬 및 헤테로아릴은 상기에 정의되어 있다.

"헤테로사이클"은 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 (이때, 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있음), 포화 또는 불포화된 5 내지 7원 모노시클릭 또는 7 내지 10원 비시클릭의 헤테로시클릭 고리를 나타내며, 상기 헤테로사이클들 중 임의의 것이 벤젠 고리에 융합된 비시클릭 고리가 포함된다. 헤테로사이클은 헤테로원자 또는 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다. 헤테로사이클은 상기 기재된 바와 같은 헤테로아릴을 포함한다. 대표적인 헤테로사이클로는 모르폴리닐, 피롤리디노닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 히단토이닐, 발레로락타밀, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로피리미디닐, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로티오피라닐, 테트라히드로피리미디닐, 테트라히드로티오피라닐 등이 포함된다.

"페닐에 융합된 헤테로사이클"은 페닐 고리의 2개의 인접한 탄소 원자에서 페닐 고리에 부착된 헤테로사이클을 나타내며, 헤테로사이클은 상기과 같이 정의되어 있다.

"헤테로시클로알킬"은 $-\text{CH}_2$ -모르폴리닐, $-\text{CH}_2$ -피롤리디노닐, $-\text{CH}_2$ -피롤리디닐, $-\text{CH}_2$ -피페리디닐, $-\text{CH}_2$ -히단토이닐, $-\text{CH}_2$ -발레로락타밀, $-\text{CH}_2$ -옥시라닐, $-\text{CH}_2$ -옥세타닐, $-\text{CH}_2$ -테트라히드로푸라닐, $-\text{CH}_2$ -테트라히드로피라닐, $-\text{CH}_2$ -테트라히드로피리디닐, $-\text{CH}_2$ -테트라히드로피리미디닐, $-\text{CH}_2$ -테트라히드로티오펜, $-\text{CH}_2$ -테트라히드로티오피라닐, $-\text{CH}_2$ -테트라히드로피리미디닐, $-\text{CH}_2$ -테트라히드로티오피라닐 및 $-\text{CH}_2$ -테트라히드로티오피라닐 등을 비롯한 $-(\text{알킬})-(\text{헤테로사이클})$ 을 나타내며, 알킬 및 헤테로사이클은 상기에 정의되어 있다.

본원에 사용된 용어 "치환된"이란 치환되는 잔기의 수소 원자 1개 이상이 치환체로 치환된 상기 기들 중 임의의 것 (즉, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 및 헤테로시클로알킬)을 나타낸다. 한 실시양태에서, 치환되는 기의 각 탄소원자는 2개 이하의 치환체로 치환된다. 다른 실시양태에서, 치환되는 기의 각 탄소 원자는 1개 이하의 치환체로 치환된다. 케토 치환체의 경우, 2개의 수소 원자가 이중 결합을 통해 탄소에 부착된 산소로 치환된다. 치환체로는 할로젠, 히드록실, 알킬, 할로알킬, 모노- 또는 디-치환 아미노알킬, 알킬옥시알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, $-\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$, $-\text{OR}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ 또는 화학식 $-\text{Y}-\text{Z}-\text{R}_a$ 의 기가 포함되며, 여기서 Y는 알칸디일 또는 직접 결합이고, Z는 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}_b)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_b)\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_b)-$ 또는 직접 결합이고, R_a 및 R_b 는 동일하거나 상이하며 독립적으로 수소, 아미노, 알킬, 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R_a 및 R_b 는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성한다.

"할로알킬"은 $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CHBr}_2$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{CHI}_2$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2-\text{CBr}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CHBr}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2-\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CHCl}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2-\text{Cl}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CHI}_2$ 및 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{I}$ 등을 비롯하여, 할로젠으로 치환된 1개 이상의 수소 원자를 갖는 알킬을 나타내며, 알킬은 상기와 같이 정의되어 있다.

"히드록시알킬"은 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$ 및 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 등을 비롯하여, 히드록시로 치환된 1개 이상의 수소 원자를 갖는 알킬을 나타내며, 알킬은 상기 정의된 바와 같다.

"히드록시"는 $-\text{OH}$ 를 나타낸다.

"술포닐"은 $-\text{SO}_3\text{H}$ 를 나타낸다.

"술포닐알킬"은 $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 및 $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ 등을 비롯한 $-\text{SO}_2-(\text{알킬})$ 을 나타내며, 알킬은 상기에 정의되어 있다.

"술폰닐알킬"은 $-SO-CH_3$, $-SO-CH_2CH_3$, $-SO-(CH_2)_2CH_3$, $-SO-(CH_2)_3CH_3$, $-SO-(CH_2)_4CH_3$ 및 $-SO-(CH_2)_5CH_3$ 등을 비롯한 $-SO-(알킬)$ 을 나타내며, 알킬은 상기에 정의되어 있다.

"술폰아미도알킬"은 $-NHSO_2-CH_3$, $-NHSO_2-CH_2CH_3$, $-NHSO_2-(CH_2)_2CH_3$, $-NHSO_2-(CH_2)_3CH_3$, $-NHSO_2-(CH_2)_4CH_3$ 및 $-NHSO_2-(CH_2)_5CH_3$ 등을 비롯한 $-NHSO_2-(알킬)$ 을 나타내며, 알킬은 상기에 정의되어 있다.

"티오알킬"은 $-S-CH_3$, $-S-CH_2CH_3$, $-S-(CH_2)_2CH_3$, $-S-(CH_2)_3CH_3$, $-S-(CH_2)_4CH_3$ 및 $-S-(CH_2)_5CH_3$ 등을 비롯한 $-S-(알킬)$ 을 나타내며, 알킬은 상기에 정의되어 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "JNK 저해제"는 본원에 개시된 화합물들을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이론에 제한되지 않으나, 특정한 JNK 저해제는 시험관내 또는 생체내에서 JNK의 활성을 저해할 수 있다. JNK 저해제는 그의 제약상 허용가능한 염, 유리 염기, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포집화합물 또는 전구약물 형태로 존재할 수 있다. 이러한 저해 활성은 섹션 5에 기재된 것들을 비롯한 당해 분야에 익히 공지된 분석법 또는 동물 모델에 의해 측정할 수 있다. 한 실시양태에서는, JNK 저해제는 화학식 I 내지 III의 화합물이다.

본원에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되어 있지 않다면, 용어 "예방한다", "예방하는 것" 또는 "예방"은 MD 또는 MD의 증상을 억제하는 것을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. MD의 증상은 실명, 중심 시력 상실, 흐린 시력, 불안정한 시력 및 맹점을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

본원에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되어 있지 않다면, 용어 "치료하다", "치료하는 것" 또는 "치료"는 MD 또는 MD의 증상의 제거를 의미한다. 한 실시양태에서는, "치료하다", "치료하는 것" 또는 "치료"는 MD 또는 MD의 증상의 확산을 최소화하거나 이의 악화를 최소화하는 것을 의미한다.

본원에서 사용된 바와 같이, MD와 관련하여 사용되는 경우에 용어 "관리하다", "관리하는 것" 또는 "관리"는, MD를 치유하는 것은 아닌, JNK 저해제를 투여한 환자에게 유리한 효과를 제공하는 것을 의미한다. 특정 실시양태에서는, 환자에게 1종 이상의 JNK 저해제를 투여하여, MD의 진행 또는 악화를 예방하도록 MD를 관리한다.

"JNK"는 JNK 1, JNK 2, 또는 JNK 3 유전자에 의해 발현되는 단백질 또는 그의 이소형을 의미한다 (Gupta, S., Barrett, T., Whitmarsh, A.J., Cavanagh, J., Sluss, H.K., Derijard, B. and Davis, R.J. The EMBO J. 15:2760-2770 (1996)).

본원에서 사용된 바와 같이, JNK 저해제와 관련하여 사용되는 경우에 어구 "유효량"은 MD를 치료하거나 예방하는데 유용한 JNK 저해제의 양을 의미한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 제2 활성제와 관련하여 사용되는 경우에 어구 "유효량"은 MD의 치료 또는 예방에 유용한 제2 활성제의 양을 의미한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용가능한 염(들)"은 무기 산 및 염기 및 유기 산 및 염기를 비롯한 제약상 허용가능한 무독성 산 및 염기로부터 제조된 염을 의미한다. JNK 저해제의 적합한 제약상 허용가능한 염기 부가염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조된 금속염 또는 리신, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 (N-메틸글루카민) 및 프로카인의 유기염을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 적합한 무독성 산은 무기산 및 유기산, 예컨대 아세트산, 알긴산, 안트라닐산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트르산, 에탄술폰산, 포름산, 푸마르산, 푸로인산, 갈락투론산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글리콜산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 묽산, 질산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 술폰산, 황산, 타르타르산, 및 p-톨루엔술폰산을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 특정한 무독성 산은 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 및 메탄술폰산을 포함한다. 따라서, 특정 염의 예는 염산염 및 메실레이트 염을 포함한다. 이외의 것들은 당해 분야에 익히 공지되어 있다 [참조예: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18theds., Mack Publishing, Easton Pa. (1990) 또는 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19theds., Mack Publishing, Easton Pa. (1995)].

본원에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되어 있지 않다면 용어 "다형체"는 JNK 저해제의 특유한 결정질 배열을 의미한다. 다형체는 다양한 후처리 조건 및(또는) 용매의 사용을 통해 수득할 수 있다. 특히, 다형체는 특정한 용매 중에서의 JNK 저해제의 재결정화에 의해 제조할 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되어 있지 않다면 용어 "전구약물"은 생물학적 조건 (시험관내 또는 생체내) 하에 가수분해하거나, 산화하거나 또는 별법으로 반응하여 활성 화합물, 특히 JNK 저해제를 제공할 수 있는 JNK 저해제 유도체를 의미한다. 전구약물의 예는 생가수분해성 아마이드, 생가수분해성 에스테르, 생가수분해성 카르바메이트, 생가수분해성 카르보네이트, 생가수분해성 우레이드 및 생가수분해성 포스페이트 유사체와 같은 생가수분해성 잔기를 포함하는 JNK 저해제의 유도체 및 대사물질을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는, 카르복실 관능기를 갖는 화합물의 전구약물은 카르복실산의 저급 알킬 에스테르이다. 카르복실레이트 에스테르는 분자 상에 존재하는 임의의 카르복실산 잔기의 에스테르화에 의해 편리하게 형성된다. 전구약물은 통상적으로 익히 공지된 방법, 예컨대 문헌 [Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) 및 Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmhf)]에 기재된 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되어 있지 않다면 용어 "입체이성질체" 또는 "입체이성질체적으로 순수한"은 그 화합물의 다른 입체이성질체는 실질적으로 함유하지 않는 화합물의 한 입체이성질체를 의미한다. 예를 들어, 1개의 키랄 중

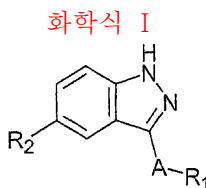
심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물에는 그 화합물의 상대 거울상이성질체가 실질적으로 함유되지 않을 것이다. 2개의 키랄 중심을 갖는 입체이성질체적으로 순수한 화합물에는 그 화합물의 다른 부분입체이성질체가 실질적으로 함유되지 않을 것이다. 전형적인 입체이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 한 입체이성질체 약 80 중량% 초과 및 화합물의 다른 입체이성질체 약 20 중량% 미만, 보다 바람직하게는 화합물의 한 입체이성질체 약 90 중량% 초과 및 화합물의 다른 입체이성질체 약 10 중량% 미만, 보다 더 바람직하게는 화합물의 한 입체이성질체 약 95 중량% 초과 및 화합물의 다른 입체이성질체 약 5 중량% 미만, 가장 바람직하게는 화합물의 한 입체이성질체 약 97 중량% 초과 및 화합물의 다른 입체이성질체 약 3 중량% 미만을 포함한다.

발명의 상세한 설명

4.1 예시적인 JNK 저해제

상기에서 언급된 바와 같이, 본 발명은 유효량의 JNK 저해제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, MD를 치료, 예방 및(또는) 조절하는데 유용한 방법에 관한 것이다. 예시적인 JNK 저해제가 하기에 기재된다.

한 실시양태에서, JNK 저해제는 하기 화학식 I의 구조를 갖는다.



상기 식에서,

A는 직접 결합, $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$, 또는 $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ 이고;

R_1 은 아릴, 헤테로아릴 또는 페닐에 융합된 헤테로사이클이며, 각각은 R_3 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되고;

R_2 는 $-R_3$, $-R_4$, $-(CH_2)_bC(=O)R_5$, $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$, $-(CH_2)_bNR_5R_6$, $-(CH_2)_bOR_5$, $-(CH_2)_bSO_dR_5$ 또는 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ 이고;

a는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

b 및 c는 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4로부터 선택되고;

d는 각각의 경우 0, 1 또는 2이고;

R_3 은 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 히드록시, 카르복시, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아실옥시, 티오알킬, 술피닐알킬, 술폰닐알킬, 히드록시알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, $-C(=O)OR_8$, $-OC(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8OR_9$, $-SO_2NR_8R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)R_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$, $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 또는 페닐에 융합된 헤테로사이클이고;

R_4 는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로시클로알킬이고, 각각은 R_3 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되거나 또는 R_4 는 할로젠 또는 히드록시이고;

R_5 , R_6 및 R_7 은 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 R_5 , R_6 및 R_7 은 R_3 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되고;

R_8 및 R_9 는 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R_8 및 R_9 는 이들이 결합되는 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 각각의 R_8 , R_9 , 및 R_8 및 R_9 는 R_3 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된다.

한 실시양태에서, $-A-R_1$ 은 할로젠, 알콕시, $-NR_8C(=O)R_9$, $-C(=O)NR_8R_9$, 및 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고, 여기서 b는 2 또는 3이고 R_8 및 R_9 는 상기에 정의된 바와 같다.

다른 실시양태에서, R_2 는 $-R_4$, $-(CH_2)_bC(=O)R_5$, $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$, $-(CH_2)_bNR_5R_6$, $-(CH_2)_bOR_5$, $-(CH_2)_bSO_dR_5$ 또는 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ 이고 b 는 0 내지 4의 정수이다.

다른 실시양태에서, R_2 는 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$, 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴이고, 여기서 b 는 0이고 R_8 및 R_9 는 상기에 정의된 바와 같다.

다른 실시양태에서, R_2 는 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴이다.

다른 실시양태에서

(a) $-A-R_1$ 은 할로젠, 알콕시, $-NR_8C(=O)R_9$, $-C(=O)NR_8R_9$, 및 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ (b 는 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고;

(b) R_2 는 $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$, 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴이고, 여기서 b 는 0이고 R_8 및 R_9 는 상기에 정의된 바와 같다.

다른 실시양태에서

(a) $-A-R_1$ 은 할로젠, 알콕시, $-NR_8C(=O)R_9$, $-C(=O)NR_8R_9$, 및 $-O(CH_2)_bNR_8R_9$ (b 는 2 또는 3임)로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고;

(b) R_2 는 3-트리아졸릴 또는 5-테트라졸릴이다.

다른 실시양태에서, R_2 는 R_4 이고 R_4 는 5번-위치에서

(a) 히드록실, 메틸아미노, 디메틸아미노 또는 1-피롤리딘릴 기로 임의로 치환된 C_1-C_4 직쇄 또는 분지형 사슬 알킬기; 또는

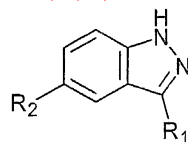
(b) 2-피롤리딘닐기

로 임의로 치환된 3-트리아졸릴이다.

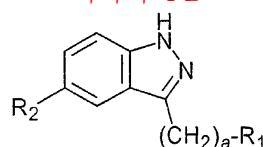
다른 실시양태에서, R_2 는 R_4 이고 R_4 는 5번-위치에서 메틸, n -프로필, 이소프로필, 1-히드록시에틸, 3-히드록시프로필, 메틸아미노메틸, 디메틸아미노메틸, 1-(디메틸아미노)에틸, 1-피롤리딘닐메틸 또는 2-피롤리딘닐로 임의로 치환된 3-트리아졸릴이다.

다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 A가 직접 결합인 경우 하기 화학식 IA의 구조를 갖고, A가 $-(CH_2)_a-$ 인 경우 하기 화학식 IB의 구조를 갖는다.

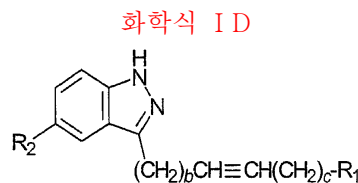
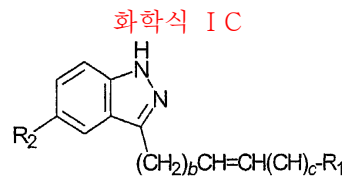
화학식 IA



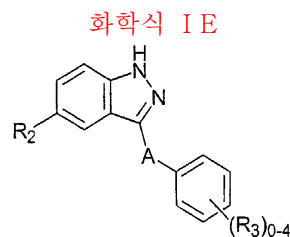
화학식 IB



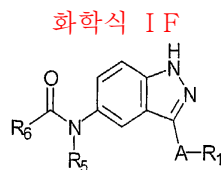
다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 A가 $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$ 인 경우 화학식 I C의 구조를 가지며 A가 $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ 인 경우 화학식 I D의 구조를 갖는다.



본 발명의 추가 실시양태에서, 화학식 I의 R_1 은 아릴 또는 치환된 아릴, 예컨대 페닐 또는 하기 화학식 I E로 나타낸 치환된 페닐이다.



다른 실시양태에서, 화학식 I의 R_2 는 $-(CH_2)_bNR_4(C=O)R_5$ 이다. 이 실시양태에 한 면에서, b는 0이고 화합물은 하기 화학식 I F의 구조를 갖는다.



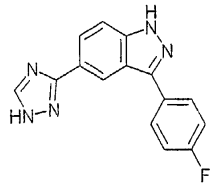
화학식 I의 화합물의 대표적인 R_2 기는 알킬 (예컨대, 메틸 및 에틸), 할로 (예컨대, 클로로 및 플루오로), 할로알킬 (예컨대, 트리플루오로메틸), 히드록시, 알콕시 (예컨대, 메톡시 및 에톡시), 아미노, 아릴알킬옥시 (예컨대, 벤질옥시), 모노- 또는 디-알킬아민 (예컨대, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ 및 $-NHCH_2CH_3$), $-NHC(=O)R_4$ (R_4 는 치환된 또는 비치환된 페닐 또는 헤테로아릴, 예컨대 히드록시, 카르복시, 아미노, 에스테르, 알콕시, 알킬, 아릴, 할로알킬, 할로, $-CONH_2$ 및 $-CONH$ 알킬로 치환된 페닐 또는 헤테로아릴임), $-NH$ (헤테로아릴알킬) (예컨대, $-NHCH_2$ (3-피리딜), $-NHCH_2$ (4-피리딜), 헤테로아릴 (예컨대, 피라졸로, 트리아졸로 및 테트라졸로), $-C(=O)NHR_6$ (R_6 은 수소, 알킬, 또는 상기에 기재된 바와 같은 것, 예컨대 $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)NH(H-카르복시페닐)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$ 임), 아릴알케닐 (예컨대, 페닐비닐, 3-니트로페닐비닐, 4-카르복시페닐비닐), 헤테로아릴알케닐 (예컨대, 2-피리딜비닐, 4-피리딜비닐)를 포함한다.

화학식 I의 화합물의 대표적인 R_3 기는 할로젠 (예컨대, 클로로 및 플루오로), 알킬 (예컨대, 메틸, 에틸 및 이소프로필), 할로알킬 (예컨대, 트리플루오로메틸), 히드록시, 알콕시 (예컨대, 메톡시, 에톡시, n-프로필옥시 및 이소부틸옥시), 아미노, 모노- 또는 디-알킬아미노 (예컨대, 디메틸아민), 아릴 (예컨대, 페닐), 카르복시, 니트로, 시아노, 술폰알킬 (예컨대, 메

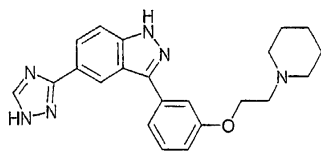
틸술폰닐), 술폰알킬 (예컨대, 메틸술폰닐), 술폰아미도알킬 (예컨대, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$), $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_b\text{OR}_9$ (예컨대, $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$), $\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_9$ (예컨대, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{NHC}(=\text{O})(2\text{-푸라닐})$), 및 $-\text{O}(\text{CH}_2)_b\text{NR}_8\text{R}_9$ (예컨대, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$)를 포함한다.

화학식 I의 화합물은 본원에 참문헌으로서 전문이 도입된 2002년 2월 7일에 공개된 국제 공개 번호 제WO 02/10137 호 (특히 페이지 35, 1행 내지 페이지 396, 12행까지 실시예 1 내지 430)에 기재된 방법 뿐만 아니라 당업계에 숙련자에게 공지되어 있는 유기 합성 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 또한, 상기 화합물의 특정 예가 상기 공보에서 발견된다.

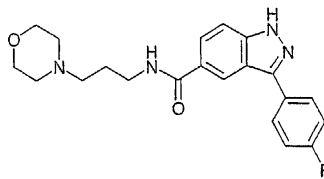
화학식 I의 JNK 저해제의 예시적인 예는



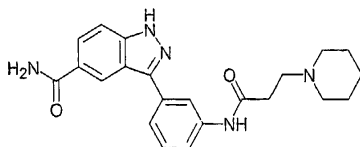
3-(4-플루오로-페닐)-5-(1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1H-인다졸;



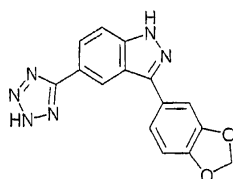
3-[3-(2-피페리딘-1-일-에톡시)-페닐]-5-(1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1H-인다졸;



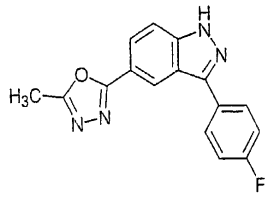
3-(4-플루오로-페닐)-1H-인다졸-5-카르복실산 (3-모르폴린-4-일-프로필)아미드;



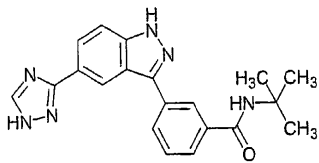
3-[3-(3-피페리딘-1-일-프로피오닐아미노)-페닐]-1H-인다졸-5-카르복실산 아미드;



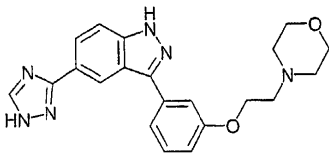
3-벤조[1,3]다옥솔-5-일-5-(2H-테트라졸-5-일)-1H-인다졸;



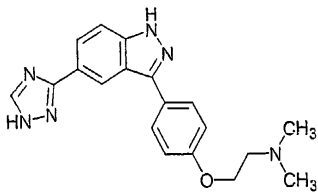
3-(4-플루오로-페닐)-5-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-1H-인다졸;



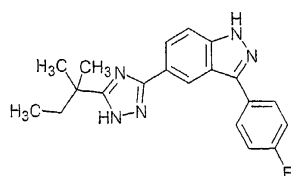
N-tert-부틸-3-[5-(1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일]-벤즈아미드;



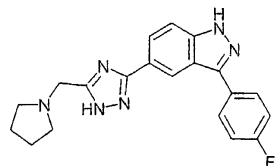
3-[3-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-5-(1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1H-인다졸;



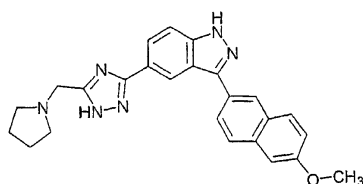
디메틸-(2-{4-[5-(1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1H-인다졸-3-일]-페녹시}-에틸)-아민;



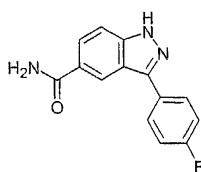
5-[5-(1,1-디메틸-프로필)-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일]-3-(4-플루오로-페닐)-1H-인다졸;



3-(4-플루오로-페닐)-5-(5-피롤리딘-1-일메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1H-인다졸;



3-(6-메톡시-나프탈렌-2-일)-5-(5-피롤리딘-1-일메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-1H-인다졸;

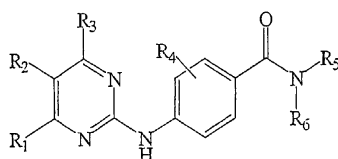


3-(4-플루오로-페닐)-1H-인다졸-5-카복실산 아마이드;

및 그의 제약상 허용가능한 염이다.

다른 실시양태에서, JNK 저해제는 하기 화학식 II의 구조를 갖는다.

화학식 II



상기 식에서,

R_1 은 R_7 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R_2 는 수소이고;

R_3 은 수소 또는 저급 알킬이고;

R_4 는 1개 내지 4개의 임의의 치환체를 나타내고, 여기서 각각의 치환체는 동일하거나 상이하며 독립적으로 할로젠, 히드록시, 저급 알킬 및 저급 알콕시이고;

R_5 및 R_6 은 동일하거나 상이하고 독립적으로 $-R_8$, $-(CH_2)_aC(=O)R_9$, $-(CH_2)_aC(=O)OR_9$, $-(CH_2)_aC(=O)NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_aC(=O)NR_9(CH_2)_bC(=O)R_{10}$, $-(CH_2)_aNR_9C(=O)R_{10}$, $(CH_2)_aNR_{11}C(=O)NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_aNR_9R_{10}$, $-(CH_2)_aOR_9$, $-(CH_2)_aSO_cR_9$ 또는 $-(CH_2)_aSO_2NR_9R_{10}$ 이거나; 또는, R_5 및 R_6 은 이들이 부착하는 질소 원자와 함께 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

R_7 은 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, 카르복시, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아실옥시, 티오알킬, 술피닐알킬, 술포닐알킬, 히드록시알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 치환된 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, $-C(=O)OR_8$, $-OC(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8OR_9$, $-SO_cR_8$, $-SO_cNR_8R_9$, $-NR_8SO_cR_9$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)R_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$, $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 또는 페닐에 융합된 헤테로사이클이고;

R_8 , R_9 , R_{10} 및 R_{11} 은 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬이거나; 또는, R_8 및 R_9 은 이들이 부착하는 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하고;

a 및 b 는 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

c 는 각각의 경우 0, 1 또는 2이다.

한 실시양태에서, R_1 은 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다. R_1 이 치환된 경우에, 하기에 정의된 1종 이상의 치환체로 치환된다. 한 실시양태에서, 치환된 경우에, R_1 은 할로젠, $-SO_2R_8$ 또는 $-SO_2R_8R_9$ 로 치환된다.

다른 실시양태에서, R_1 은 치환된 또는 비치환된 아릴, 푸릴, 벤조푸라닐, 티오펜일, 벤조티오펜일, 퀴놀리닐, 피롤릴, 인돌릴, 옥사졸릴, 벤즈옥사졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티아졸릴, 벤조티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 트리아지닐, 시놀리닐, 프탈라지닐 또는 퀴나졸리닐이다.

다른 실시양태에서, R_1 은 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다. R_1 이 치환된 경우에, 하기에 정의된 1종 이상의 치환체로 치환된다. 한 실시양태에서, 치환된 경우에, R_1 은 할로젠, $-SO_2R_8$ 또는 $-SO_2R_8R_9$ 로 치환된다.

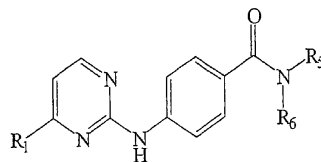
다른 실시양태에서, R_1 은 치환된 또는 비치환된 아릴, 바람직하게는 페닐이다. R_1 이 치환된 아릴인 경우에, 치환체는 하기와 같이 정의된다. 한 실시양태에서, 치환된 경우에, R_1 은 할로젠, $-SO_2R_8$ 또는 $-SO_2R_8R_9$ 로 치환된다.

다른 실시양태에서, R_5 및 R_6 은 이들이 부착하는 질소 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 질소-함유 비-방향족 헤테로사이클, 한 실시양태에서, 피페라지닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐을 형성한다.

R_5 및 R_6 은 이들이 부착하는 질소 원자와 함께 피페라지닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐을 형성하고, 피페라지닐, 피페리디닐 또는 모르폴리닐은 하기에 정의된 1종 이상의 치환체로 치환된다. 한 실시양태에서, 치환된 경우에, 치환체는 알킬, 아미노, 알킬아미노, 알콕시알킬, 아실, 피롤리디닐 또는 피페리디닐이다.

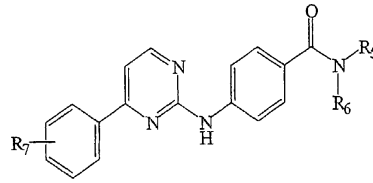
한 실시양태는 R_3 이 수소이고 R_4 가 존재하지 않는 하기 화학식 II A의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염이다.

화학식 II A



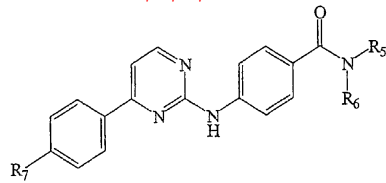
더 특별한 실시양태는 R_1 이 R_7 로 임의로 치환된 페닐인 하기 화학식 II B의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염이다.

화학식 II B



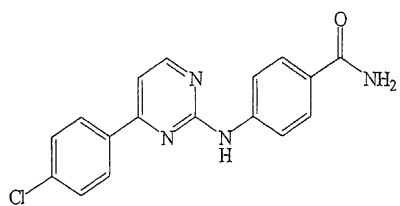
또 다른 추가 실시양태에, R₇이 피리미딘에 대하여 페닐기의 파라 위치에 있는 하기 화학식 II C의 화합물 및 그의 제약상 허용가능한 염이다.

화학식 II C

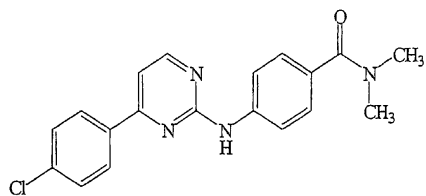


화학식 II의 JNK 저해제는 본원에 참고문헌으로서 전문이 도입된 2002년 6월 13일에 공개된 국제 공개 번호 제WO 02/46170호 (특히 페이지 23, 5행 내지 페이지 183, 25행의 실시예 1 내지 27)에 기재된 방법 뿐만 아니라 당업계에 숙련자에게 공지되어 있는 유기 합성 기술을 사용하여 제조될 수 있다.

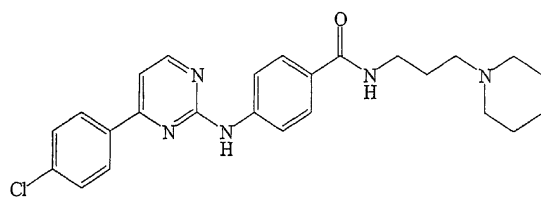
화학식 II의 JNK 저해제의 예시적인 예는



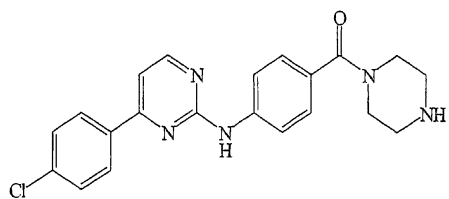
4-[4-(4-클로로-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-벤즈아미드;



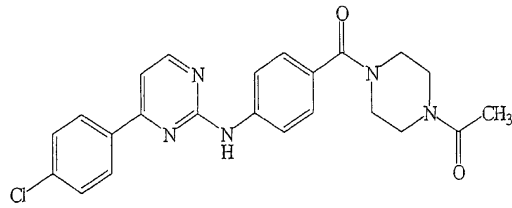
4-[4-(4-클로로-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-N,N-디메틸-벤즈아미드;



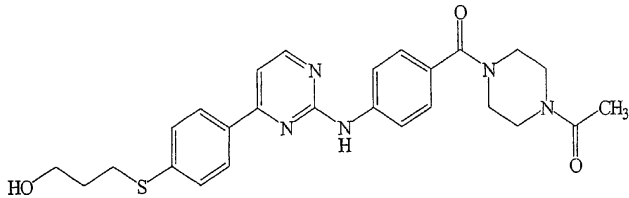
4-[4-(4-클로로-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-N-(3-피페리딘-1-일-프로필)-벤즈아미드



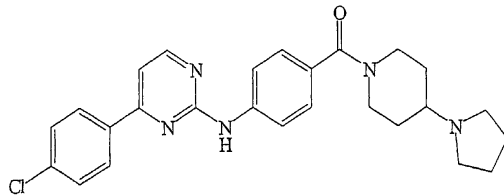
{4-[4-(4-클로로-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-페닐}-피페라진-1-일-메탄론;



1-[4-(4-[4-(4-클로로-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-벤조일)-피페라진-1-일]-에타논;



1-[4-(4-[4-(3-히드록시-프로필술폴닐)-페닐]-피리미딘-2-일아미노)-벤조일)-피페라진-1-일]-에타논;

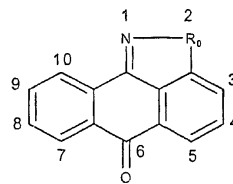


{4-[4-(4-클로로-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-페닐}-4-피롤리딘-1-일-피페리딘-1-일]-메타논;

및 그의 제약상 허용가능한 염이다.

다른 실시양태에서, JNK 저해제는 (i) 비치환되거나, (ii) 일치환되어 제1 치환체를 갖거나 또는 (iii) 이치환되어 제1 치환체 및 제2 치환체를 갖는 것인 하기 화학식 III의 구조를 갖는다.

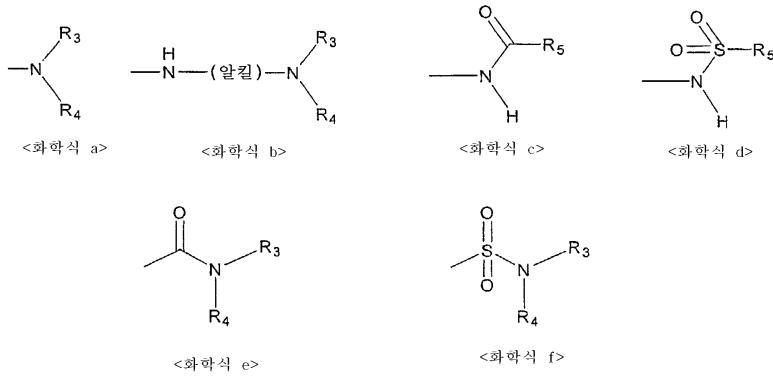
화학식 III



상기 식에서,

R_0 은 $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, NH 또는 $-CH_2-$ 이고;

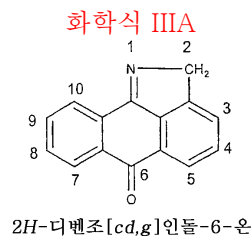
제1 또는 제2 치환체는, 존재하는 경우, 3, 4, 5, 7, 8, 9 또는 10번 위치에 있고, 제1 및 제2 치환체는, 존재하는 경우, 독립적으로 알킬, 히드록시, 할로젠, 니트로, 트리플루오로메틸, 술폰닐, 카르복실, 알콕시카르보닐, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬, 시클로알킬알킬옥시, 시클로알킬옥시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 모노-알킬아미노알콕시, 디-알킬아미노알콕시, 또는 하기 화학식 a, 화학식 b, 화학식 c, 화학식 d, 화학식 e 또는 화학식 f로 나타낸 것이다.



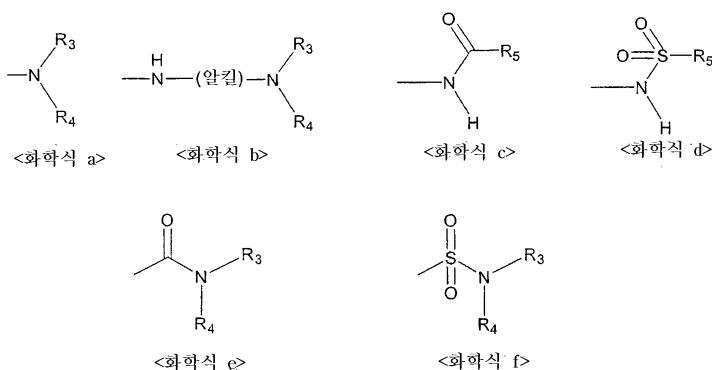
(상기 식에서, R_3 및 R_4 는 함께 알킬리덴 또는 헤테로원자-함유 시클릭 알킬리덴을 나타내거나 또는 R_3 및 R_4 는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이고;

R_5 는 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 아미노, 모노-알킬아미노, 디-알킬아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 시클로알킬아미노, 시클로알킬알킬아미노, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬임)

다른 실시양태에서, JNK 저해제는 (i) 비치환되거나, (ii) 일치환되어 제1 치환체를 갖거나 또는 (iii) 이치환되어 제1 치환체 및 제2 치환체를 갖고; 제1 또는 제2 치환체는, 존재하는 경우, 3, 4, 5, 7, 8, 9 또는 10번 위치에 있는 것인 하기 화학식 IIIA의 구조를 갖는다.



상기 식에서, 제1 및 제2 치환체는, 존재하는 경우, 독립적으로 알킬, 히드록시, 할로젠, 니트로, 트리플루오로메틸, 술폰닐, 카르복실, 알콕시카르보닐, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬, 시클로알킬알킬옥시, 시클로알킬옥시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 모노-알킬아미노알콕시, 디-알킬아미노알콕시, 또는 하기 화학식 a, 화학식 b, 화학식 c, 화학식 d, 화학식 e 또는 화학식 f로 나타낸 기이다.



(상기 식에서, R_3 및 R_4 는 함께 알킬리덴 또는 헤테로원자-함유 시클릭 알킬리덴을 나타내거나 또는 R_3 및 R_4 는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이고;

R₅는 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 아미노, 모노-알킬아미노, 디-알킬아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 시클로알킬아미노, 시클로알킬알킬아미노, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬임)

화학식 IIIA의 화합물의 아류는 제1 또는 제2 치환체가 5, 7 또는 9번 위치에 존재하는 것이다. 한 실시양태에서, 제1 또는 제2 치환체는 5 또는 7번 위치에 존재한다.

화학식 IIIA의 화합물의 제2 아류는 제1 또는 제2 치환체가 5, 7, 또는 9번 위치에 존재하고;

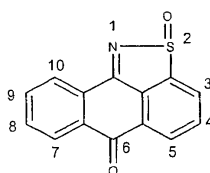
제1 또는 제2 치환체는 독립적으로 알콕시, 아릴옥시, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 디-알킬아미노알킬, 또는 화학식 a, 화학식 c, 화학식 d, 화학식 e, 또는 화학식 f로 나타낸 기이고;

R₃ 및 R₄는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 시클로알킬알킬이고;

R₅는 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 시클로알킬알킬인 것이다.

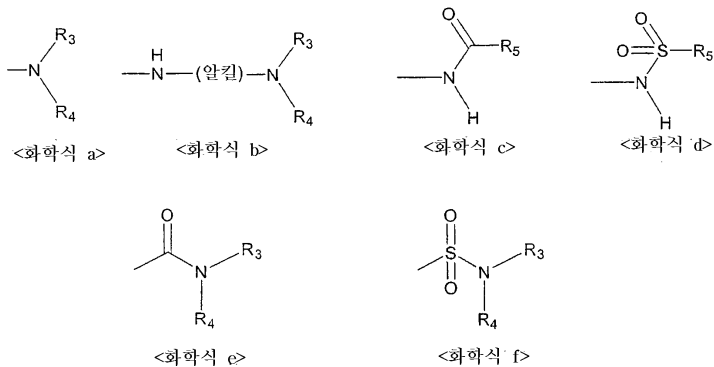
다른 실시양태에서, JNK 저해제는 (i) 비치환되거나, (ii) 일치환되어 제1 치환체를 갖거나 또는 (ii) 이치환되어 제1 치환체 및 제2 치환체를 갖고; 제1 또는 제2 치환체는, 존재하는 경우, 3, 4, 5, 7, 8, 9 또는 10번 위치에 있는 것인 하기 화학식 IIIB의 구조를 갖는다.

화학식 IIIB



2-옥소-2H-21⁴-안트라[9,1-cd]
이소티아졸 -6-온

상기 식에서, 제1 및 제2 치환체는, 존재하는 경우, 독립적으로 알킬, 할로젠, 히드록시, 니트로, 트리플루오로메틸, 술폰닐, 카르복실, 알콕시카르보닐, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬, 시클로알킬알킬옥시, 시클로알킬옥시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 모노-알킬아미노알콕시, 디-알킬아미노알콕시, 또는 하기 화학식 a, 화학식 b, 화학식 c, 화학식 d, 화학식 e 또는 화학식 f로 나타낸 기이다.



(상기 식에서, R₃ 및 R₄는 함께 알킬리덴 또는 헤테로원자-함유 시클릭 알킬리덴을 나타내거나 또는 R₃ 및 R₄는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이고;

R₅는 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 아미노, 모노-알킬아미노, 디-알킬아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 시클로알킬아미노, 시클로알킬알킬아미노, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬임)

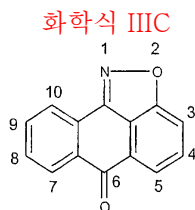
화학식 IIIB의 화합물의 아류는 제1 또는 제2 치환체가 5, 7 또는 9번 위치에 있는 것이다. 한 실시양태에서, 제1 또는 제2 치환체는 5 또는 7번 위치에 존재한다.

화학식 IIIB의 화합물의 제2 아류는 제1 또는 제2 치환체가 독립적으로 알콕시, 아릴옥시, 또는 화학식 a, 화학식 c, 화학식 d, 화학식 e 또는 화학식 f로 나타낸 기이고;

R_3 및 R_4 는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 시클로알킬알킬이고;

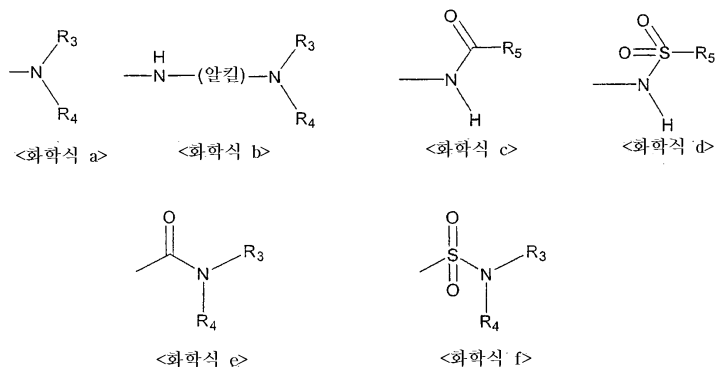
R_5 는 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 시클로알킬알킬인 것이다.

다른 실시양태에서, JNK 저해제는 (i) 일치환되어 제1 치환체를 갖거나 또는 (ii) 이치환되어 제1 치환체 및 제2 치환체를 갖고; 제1 또는 제2 치환체는, 존재하는 경우, 3, 4, 5, 7, 8, 9 또는 10번 위치에 있는 것인 하기 화학식 IIIC의 구조를 갖는다.



2-옥사-1-아자-아세안트릴렌-6-온

상기 식에서, 제1 및 제2 치환체는, 존재하는 경우, 독립적으로 알킬, 할로젠, 히드록시, 니트로, 트리플루오로메틸, 술폰, 카르복실, 알콕시카르보닐, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬, 시클로알킬알킬옥시, 시클로알킬옥시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 모노-알킬아미노알콕시, 디-알킬아미노알콕시, 또는 하기 화학식 a, 화학식 b, 화학식 c, 화학식 d, 화학식 e 또는 화학식 f로 나타낸 기이다.



(상기 식에서, R_3 및 R_4 는 함께 알킬리덴 또는 헤테로원자-함유 시클릭 알킬리덴을 나타내거나 또는 R_3 및 R_4 는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이고;

R_5 는 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 아미노, 모노-알킬아미노, 디-알킬아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 시클로알킬아미노, 시클로알킬알킬아미노, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이다.

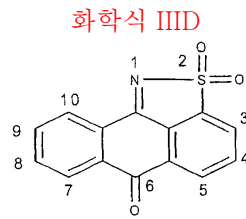
화학식 IIIC의 화합물의 아류는 제1 또는 제2 치환체가 5, 7 또는 9번 위치에 존재하는 것이다. 한 실시양태에서, 제1 또는 제2 치환체는 5 또는 7번 위치에 존재한다.

화학식 IIIC의 화합물의 제2 아류는 제1 또는 제2 치환체가 독립적으로 알콕시, 아릴옥시, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 디-알킬아미노알킬, 또는 화학식 a, 화학식 c, 화학식 d, 화학식 e 또는 화학식 f로 나타낸 기이고;

R_3 및 R_4 는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 시클로알킬알킬이고;

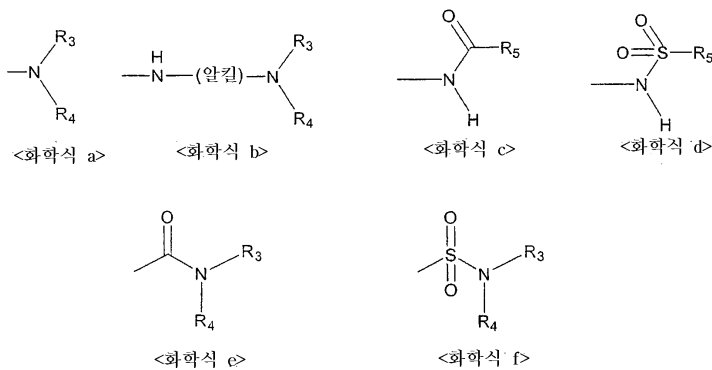
R_5 는 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 시클로알킬알킬인 것이다.

다른 실시양태에서, JNK 저해제는 (i) 일치환되어 5, 7 또는 9번 위치에 존재하는 제1 치환체를 갖거나, (ii) 이치환되어 5번 위치에 존재하는 제1 치환체 및 7번 위치에 존재하는 제2 치환체를 갖거나, (iii) 이치환되어 5번 위치에 존재하는 제1 치환체 및 9번 위치에 존재하는 제2 치환체를 갖거나 또는 (iv) 이치환되어 7번 위치에 존재하는 제1 치환체 및 9번 위치에 존재하는 제2 치환체를 갖는 것인 하기 화학식 IIID의 구조를 갖는다.



2,2-디옥소-2H-21⁶-안트라
[9,1-cd]이소티아졸-6-온

상기 식에서, 제1 및 제2 치환체는, 존재하는 경우, 독립적으로 알킬, 할로젠, 히드록시, 니트로, 트리플루오로메틸, 술폰닐, 카르복실, 알콕시카르보닐, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬, 시클로알킬알킬옥시, 시클로알킬옥시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 모노-알킬아미노알콕시, 디-알킬아미노알콕시, 또는 하기 화학식 a, 화학식 b, 화학식 c, 화학식 d, 화학식 e, 또는 화학식 f로 나타낸 것이다.



(상기 식에서, R₃ 및 R₄는 함께 알킬리덴 또는 헤테로원자-함유 시클릭 알킬리덴을 나타내거나 또는 R₃ 및 R₄는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬임);

R₅는 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 아미노, 모노-알킬아미노, 디-알킬아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 시클로알킬아미노, 시클로알킬알킬아미노, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬임)

화학식 IIID의 화합물의 아류는 제1 또는 제2 치환체가 5 또는 7번 위치에 존재하는 것이다.

화학식 IIID의 화합물의 제2 아류는 제1 또는 제2 치환체가 독립적으로 알킬, 트리플루오로메틸, 술폰닐, 카르복실, 알콕시카르보닐, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬, 시클로알킬알킬옥시, 시클로알킬옥시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 모노-알킬아미노알콕시, 디-알킬아미노알콕시, 또는 화학식 a, 화학식 c, 화학식 d, 화학식 e, 또는 화학식 f로 나타낸 기인 것이다.

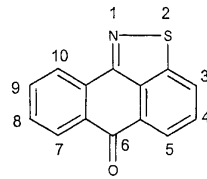
화학식 IIID의 화합물의 다른 아류는 제1 및 제2 치환체가 독립적으로 알콕시, 아릴옥시, 또는 화학식 a, 화학식 c, 화학식 d, 화학식 e, 또는 화학식 f로 나타낸 기이고;

R₃ 및 R₄는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 시클로알킬알킬이고;

R₅는 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 알콕시카르보닐, 또는 시클로알킬알킬인 것이다.

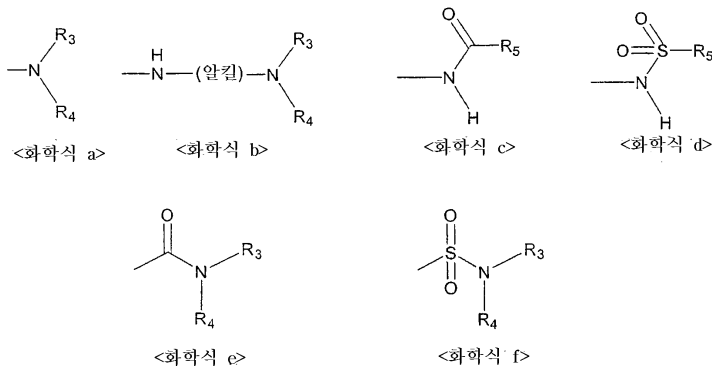
다른 실시양태에서, JNK 저해제는 (i) 일치환되어 5, 7, 또는 9번 위치에 존재하는 제1 치환체를 갖거나, (ii) 이치환되어 5번 위치에 존재하는 제1 치환체 및 9번 위치에 존재하는 제2 치환체를 갖거나, (iii) 이치환되어 7번 위치에 존재하는 제1 치환체 및 9번 위치에 존재하는 제2 치환체를 갖거나 또는 (iv) 이치환되어 5번 위치에 존재하는 제1 치환체 및 7번 위치에 존재하는 제2 치환체를 갖는 것인 하기 화학식 IIIE의 구조를 갖는다.

화학식 III E



안트라 [9,1-*cd*]이소티아졸 -6-온

상기 식에서, 제1 및 제2 치환체는, 존재하는 경우, 독립적으로 알킬, 할로젠, 히드록시, 니트로, 트리플루오로메틸, 술폰, 카르복실, 알콕시카르보닐, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬, 시클로알킬알킬옥시, 시클로알킬옥시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 모노-알킬아미노알콕시, 디-알킬아미노알콕시, 또는 하기 화학식 a, 화학식 b, 화학식 c, 화학식 d, 화학식 e, 또는 화학식 f로 나타낸 것이다.



(상기 식에서, R₃ 및 R₄는 함께 알킬리덴 또는 헤테로원자-함유 시클릭 알킬리덴을 나타내거나 또는 R₃ 및 R₄는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬임);

R₅는 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 아미노, 모노-알킬아미노, 디-알킬아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 시클로알킬아미노, 시클로알킬알킬아미노, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬임)

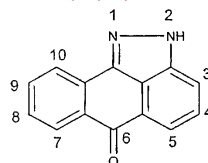
화학식 III E의 화합물의 아류는 제1 또는 제2 치환체가 5 또는 7번 위치에 존재하는 것이다.

화학식 III E의 화합물의 제2 아류는 화학식 III E의 화합물이 이치환되고 하나 이상의 치환체가 화학식 d 또는 화학식 f로 나타낸 기인 것이다.

화학식 III E의 화합물의 다른 아류는 화합물이 일치환된 것이다. 화학식 III E의 화합물의 또다른 아류는 화합물이 5 또는 7번 위치에서 화학식 e 또는 화학식 f로 나타낸 기로 일치환된 것이다.

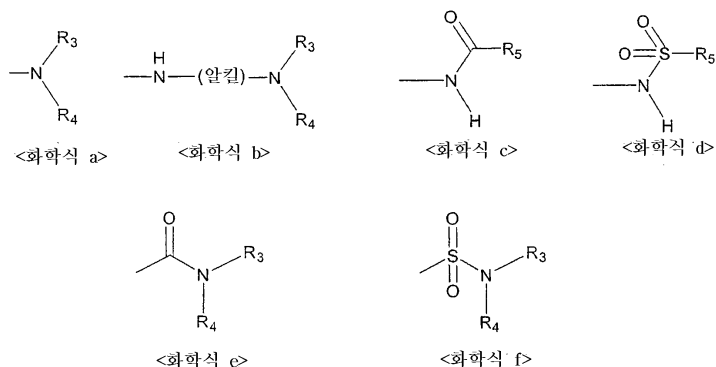
다른 실시양태에서, JNK 저해제는 (i) 비치환되거나, (ii) 일치환되어 제1 치환체를 갖거나 또는 (iii) 이치환되어 제1 치환체 및 제2 치환체를 갖고; 제1 또는 제2 치환체는, 존재하는 경우, 3, 4, 5, 7, 8, 9 또는 10번 위치에 있는 것인 하기 화학식 III F의 구조를 갖는다.

화학식 III F



2H-디벤조 [cd,g]인다졸 -6-온

상기 식에서, 제1 및 제2 치환체는, 존재하는 경우, 독립적으로 알킬, 히드록시, 할로젠, 니트로, 트리플루오로메틸, 술폰, 카르복실, 알콕시카르보닐, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬, 시클로알킬알킬옥시, 시클로알킬옥시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 모노-알킬아미노알콕시, 디-알킬아미노알콕시, 또는 하기 화학식 a, 화학식 b, 화학식 c, 화학식 d, 화학식 e, 또는 화학식 f로 나타낸 것이다.



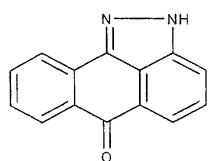
(상기 식에서, R₃ 및 R₄는 함께 알킬리덴 또는 헤테로원자-함유 시클릭 알킬리덴을 나타내거나 또는 R₃ 및 R₄는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이고;

R₅는 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 아미노, 모노-알킬아미노, 디-알킬아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 시클로알킬아미노, 시클로알킬알킬아미노, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬임)

한 실시양태에서, 화학식 IIIF의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염은 3, 4, 5, 7, 8, 9 또는 10번 위치에서 비치환된다.

화학식 III의 JNK 저해제는 당업자에게 알려진 유기 합성 기술 및 방법 및 본원에 참고로 전체가 인용된 문헌[국제 공개 WO 01/12609 (특히, 페이지 24, 6 행 내지 페이지 49, 16 행의 실시예 1 내지 7), 2001년 2월 22일 공개], 및 문헌[국제 공개 WO 02/066450 (특히 페이지 59 내지 108의 화합물 AA-HG), 2002년 8월 29일 공개]을 사용하여 제조될 수 있다. 또한, 이들 화합물의 특정 예가 상기 문헌에서 발견될 수 있다.

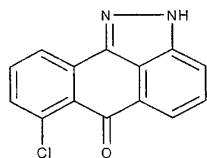
화학식 III의 구조의 JNK 저해제의 예시적인 예는 하기 화학식의 화합물 및 이들의 제약상 허용가능한 염이다.



2H-디벤조[cd,g]

인다졸-6-온

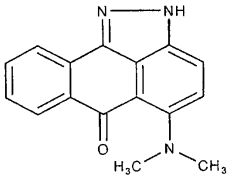
;



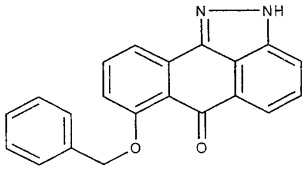
7-클로로-2H-디벤조[cd,g]

인다졸-6-온

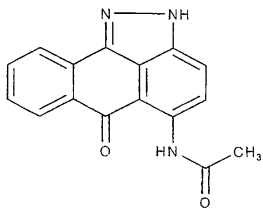
;



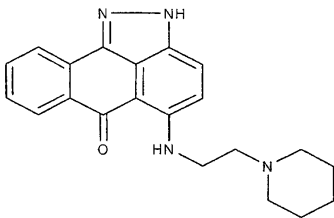
5-디메틸아미노-2H-
디벤조[cd,g]인다졸-6-온 ;



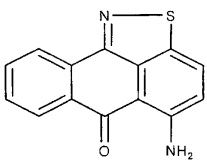
7-벤질옥시-2H-디벤조[cd,g]인다졸-
6-온 ;



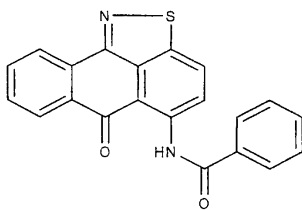
N-(6-옥소-2,6-디히드로-
디벤조[cd,g]인다졸-5-일)-
아세트아미드 ;



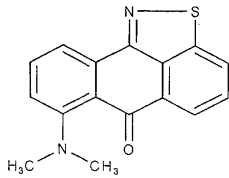
5-(2-피페리딘-1-일-에틸아미노)-2H-
디벤조[cd,g]인다졸-6-온 ;



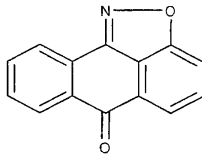
5-아미노-안트라[9,1-
cd]이소티아졸-6-온 ;



N-(6-옥소-6H-안트라[9,1-cd]
이소티아졸-5-일)-벤즈아미드 ;



7-디메틸아미노-안트라[9,1-cd]이소티아졸-6-온



2-옥사-1-아자-아세안트릴렌-6-온

본 방법에 유용한 다른 JNK 저해제는 본원에 참고로 전체가 인용된 문헌[국제 공개 WO 00/39101, (특히 페이지 2, 10 행 내지 페이지 6, 12 행)]; 문헌[국제 공개 WO 01/14375 (특히 페이지 2, 4 행 내지 페이지 4, 4 행)]; 문헌[국제 공개 WO 00/56738 (특히 페이지 3, 25 행 내지 페이지 6, 13 행)]; 문헌[국제 공개 WO 01/27089 (특히 페이지 3, 7 행 내지 페이지 5, 29 행)]; 문헌[국제 공개 WO 00/12468 (특히 페이지 2, 10 행 내지 페이지 4, 14 행)]; 문헌[유럽 특허 공개 1 110 957 (특히 페이지 19, 52 행 내지 페이지 21, 9 행)]; 문헌[국제 공개 WO 00/75118 (특히 페이지 8, 10 행 내지 페이지 11, 26 행)]; 문헌[국제 공개 WO 1/12621 (특히 페이지 8, 10 행 내지 페이지 10, 7 행)]; 문헌[국제 공개 WO 00/64872 (특히 페이지 9, 1 행 내지 페이지 106, 2 행)]; 문헌[국제 공개 WO 01/23378 (특히 페이지 90, 1 행 내지 페이지 91, 11 행)]; 문헌[국제 공개 WO 02/16359 (특히 페이지 163, 1 행 내지 페이지 164, 25 행)]; 문헌[미국 특허 제 6,288,089호(특히 컬럼 22, 25 행 내지 컬럼 25, 35 행)]; 문헌[미국 특허 제 6,307,056호(특히 컬럼 63, 29 행 내지 컬럼 66, 12 행)]; 문헌[국제 공개 WO 00/35921 (특히 페이지 23, 5 행 내지 페이지 26, 14 행)]; 문헌[국제 공개 WO 01/91749 (특히 페이지 29, 1 내지 22 행)]; 문헌[국제 공개 WO 01/56993 (특히 페이지 43 내지 페이지 45)]; 및 문헌[국제 공개 WO 01/58448 (특히 페이지 39)에 개시되어 있지만, 이에 제한되지 않는다.

유효량의 JNK 저해제를 포함하는, 본 발명의 복용 형태를 포함한 제약 조성물이 본 발명의 방법에서 사용될 수 있다.

4.2 사용 방법

본 발명은 유효량의 JNK 저해제 투여를 포함하는, MD 및 관련 증후군의 치료, 예방 및(또는) 관리가 필요한 환자에서 MD 및 관련 증후군을 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법을 포함한다.

추가로, 본 발명은 예를 들어 습윤 MD, 건조 MD, 연령과 관련된 황반병증 (ARM), 맥락막 혈관신생 (CNVM), 망막 색소 상피 박리 (PED) 및 망막 색소 상피의 위축증 (RPE)이라고 지칭되는 질환 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 질환의 각종 단계 및 특정 유형에 걸린 환자에서 MD 및 관련 증후군을 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법을 포함한다. 추가로, 본 발명은 이전에 MD 치료를 받은 적이 있으나 표준 약물 및 비-약물 기제의 MD 치료에는 무반응성인 환자 뿐만 아니라 이전에 MD 치료를 받은 적이 없는 환자의 치료 방법을 포함한다. MD 환자는 임상적 증세가 서로 다를 수 있고 임상적 치료 결과가 다양할 수 있으며, 환자에서 이용될 치료법은 그의 예후에 따라 달라질 수 있다. 숙련된 임상가는 과도한 시행착오 없이도 개개의 환자 치료에 효과적으로 이용될 수 있는 특정 제2 작용제 및 치료법을 쉽게 결정할 수 있을 것이다.

한 실시양태에서, 유효량의 JNK 저해제의 투여 기간은 약 2주 내지 약 20주이다. 또다른 실시양태에서, 유효량의 JNK 저해제의 투여 기간은 약 4주 내지 약 16주이다. 또다른 실시양태에서, 유효량의 JNK 저해제의 투여 기간은 약 8주 내지 약 12주이다. 또다른 실시양태에서, 유효량의 JNK 저해제는 원하는 치료 효과가 달성될 때까지 계속 투여한다.

한 실시양태에서, MD는 베스트병 또는 난황상 (약 7세 이하의 환자에서 가장 통상적임)이다.

또다른 실시양태에서, MD는 스타르가르트병, 유년형 황반 변성 또는 노란점 안저 (약 5세와 약 20세 사이의 환자에서 가장 통상적임)이다.

또다른 실시양태에서, MD는 베르병, 소스비병, 도인병 또는 벌집형 이영양증 (약 30세와 약 50세 사이의 환자에서 가장 통상적임)이다.

또다른 실시양태에서, MD는 연령과 관련된 황반 변성 (약 60세 이후의 환자에서 가장 통상적임)이다.

한 실시양태에서, MD의 원인은 유전이다.

또다른 실시양태에서, MD의 원인은 신체적 외상이다.

또다른 실시양태에서, MD의 원인은 당뇨병이다.

또다른 실시양태에서, MD의 원인은 영양실조이다.

또다른 실시양태에서, MD의 원인은 감염이다.

4.2.1 제2 활성제와의 복합 요법

추가로, 본 발명은 유효량의 JNK 저해제 및 스테로이드, 광 감작제, 인테그린, 항산화제, 인터페론, 크산틴 유도체, 성장 호르몬, 신경영양 인자, 혈관신생 조절자, 항-VEGF 항체, 프로스타글란딘, 항생제, 피토에스트로겐, 소염성 화합물, IMiD (등록상표) 및 SelCID (등록상표) (미국 뉴저지주 소재의 셀젠 코퍼레이션(Celgene Corporation) 제품) (예컨대, 미국 특허 제6,075,041호, 동 제5,877,200호, 동 제5,698,579호, 동 제5,703,098호, 동 제6,429,221호, 동 제5,736,570호, 동 제5,658,940호, 동 제5,728,845호, 동 제5,728,844호, 동 제6,262,101호, 동 제6,020,358호, 동 제5,929,117호, 동 제6,326,388호, 동 제6,281,230호, 동 제5,635,517호, 동 제5,798,368호, 동 제6,395,754호, 동 제5,955,476호, 동 제6,403,613호, 동 제6,380,239호 및 동 제6,458,810호에 개시된 바와 같은 화합물, 상기 문헌 각각은 본원에 참고로 도입됨), 항-안지오제네시스 화합물 또는 당업계에서 MD의 치료 또는 예방에 유용하다고 공지되어 있는 기타 통상적인 치료제 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 유효량의 또다른 활성제 투여를 포함하는, MD 및 관련 증후군의 치료, 예방 및(또는) 관리가 필요한 환자에서 MD 및 관련 증후군을 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법을 포함한다.

광 감작제의 예로는 베르테포르핀, 주석 에티오프루핀 및 모텍사핀 루테튬 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

크산틴 유도체의 예로는 펜톡시필린 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

항-VEGF 항체의 예로는 rhuFab 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

스테로이드의 예로는 9-플루오로-11,21-디히드록시-16,17-1-메틸에틸리딘비스(옥시)프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

프로스타글란딘의 예로는 프로스타글란딘 F_{2α} 유도체, 예를 들어 라타노프로스트 (미국 특허 제6,225,348호 참조, 상기 문헌은 그 전문이 본원에 참고로 도입됨) 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

항생제의 예로는 테트라사이클린 및 그의 유도체, 리파마이신 및 그의 유도체, 마크롤리드 및 메트로니다졸 (미국 특허 제6,218,369호 및 동 제6,015,803호 참조, 상기 문헌은 그 전문이 본원에 참고로 도입됨) 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

피토에스트로겐의 예로는 제니스테인, 제니스틴, 6'-O-Mal 제니스틴, 6'-O-Ac 제니스틴, 다이드제인, 다이드진, 6'-O-Mal 다이드진, 6'-O-Ac 다이드진, 글리시테인, 글리시틴, 6'-O-Mal 글리시틴, 바이오차닌 A, 포르모노네티 및 이들의 혼합물 (미국 특허 제6,001,368호 참조, 상기 문헌은 그 전문이 본원에 참고로 도입됨) 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

소염제의 예로는 트리암시놀론 아세토미드 및 텍사메타손 (미국 특허 제5,770,589호 참조, 상기 문헌은 그 전문이 본원에 참고로 도입됨) 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

항-안지오제네시스 화합물의 예로는 탈리도미드 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

인터페론의 예로는 인터페론-2α 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

성장 호르몬의 예로는 염기성 섬유아세포 성장 인자 (bFGF) 및 형질전환 성장 인자 β (TGF-β), 신경영양 인자, 예를 들어 뇌-유래의 신경영양 인자 (BDNF) 및 혈관신생 조절자, 예를 들어 플라스미노겐 활성화 인자 제2형 (PAI-2) 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

JNK 저해제 및 다른 활성제의 투여는 동일하거나 상이한 투여 경로를 통해 동시에 또는 순차적으로 수행될 수 있다. 특정 활성제에 이용되는 특정 투여 경로의 적합성은 활성제 자체 (예컨대, 혈류로 들어가기 전에 분해되지 않아서 경구 투여될 수 있는지의 여부) 및 치료될 질환에 따라 달라질 것이다. JNK 저해제의 투여 경로 중 하나는 경구이다. 다른 활성제의 투여 경로는 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어 문헌 [Physicians' Desk Reference 1755-1760 (56th ed. 2002)]을 참조한다.

본 발명의 한 실시양태에서, JNK 저해제는 비경구, 정맥내, 피하, 피내, 유리체내, 국소, 점막 또는 경구 경로를 통해 약 0.1 mg 내지 약 2500 mg, 약 1 mg 내지 약 2000 mg 또는 10 mg 내지 약 1500 mg 또는 50 mg 내지 약 1000 mg 또는 100 mg 내지 약 750 mg 또는 250 mg 내지 약 500 mg의 양의 단일 또는 분할된 1일 유효 투여량으로 투여된다.

또다른 실시양태에서, JNK 저해제는 다른 활성제와 함께 투여된다. 다른 활성제는 비경구, 정맥내, 피하, 피내, 유리체내, 국소, 점막 또는 경구 경로를 통해 약 0.1 mg 내지 약 2500 mg, 약 1 mg 내지 약 2000 mg 또는 10 mg 내지 약 1500 mg 또는 50 mg 내지 약 1000 mg 또는 100 mg 내지 약 750 mg 또는 250 mg 내지 약 500 mg의 유효량으로 1일 1회 또는 2회 투여될 수 있다.

추가 실시양태에서, 다른 활성제는 매주, 매월, 2개월 간격으로 또는 매년 투여된다. 다른 활성제의 특정 양은 사용된 특정 작용제, 치료 또는 예방될 MD의 유형, MD의 중증도 및 단계 및 환자에게 투여될 JNK 저해제 및 임의의 선택적인 다른 작용제(들)의 양(들)에 따라 달라질 수 있다.

한 실시양태에서, JNK 저해제는 환자에게 순환 요법의 일부로서 투여된다. 순환 요법은 특정 기간의 시간 동안 투여한 후에 또다른 특정 기간의 시간 동안 투여하고, 이러한 순차적 투여를 반복하는 것을 포함한다. 순환 요법은 1종 이상의 요법에 대한 내성 발달을 감소시킬 수 있고(있거나) 요법 중 하나의 부작용을 피하거나 감소시킬 수 있으며(있거나) 치료 효능을 개선시킬 수 있다.

한 실시양태에서, JNK 저해제는 약 6주 주기로 매일 약 1회 또는 2회 투여된다. 또다른 실시양태에서, JNK 저해제는 약 16주 주기로 매일 약 1회 또는 2회 투여된다. 또다른 실시양태에서, JNK 저해제는 약 24주 주기로 매일 약 1회 또는 2회 투여된다. 또다른 실시양태에서, JNK 저해제는 약 52주 주기로 매일 약 1회 또는 2회 투여된다. 1회 투여 주기는 JNK 저해제를 투여하고 1주 이상 또는 3주 이상 투여하지 않는 것을 포함할 수 있다. 상기 주기의 회수는 약 1회 내지 약 12회 주기, 더욱 전형적으로는 약 2회 내지 약 10회 주기, 더욱 전형적으로는 약 2회 내지 약 8회 주기의 범위일 수 있다.

4.2.2 다른 치료제와의 복합 요법

또다른 실시양태에서, 본 발명은 MD의 치료, 예방 및(또는) 관리가 필요한 환자에게 유효량의 JNK 저해제를 투여하고 유효량의 광 또는 레이저 요법을 실시하는 단계를 포함하는, MD의 치료, 예방 및(또는) 관리 방법을 포함한다. 광 또는 레이저 요법의 예로는 레이저 광응고 요법 또는 광역학 요법 등이 있으나 이에 제한되지 않는다. JNK 저해제의 투여는 광 또는 레이저 요법과 동시에 또는 순차적으로 병행될 수 있다. 한 실시양태에서, JNK 저해제는 광 또는 레이저 요법의 실시 이전에 투여된다. 한 실시양태에서, JNK 저해제는 광 또는 레이저 요법을 실시하기 약 4주 전에 투여된다. 또다른 실시양태에서, JNK 저해제는 광 또는 레이저 요법을 실시하기 약 2주 전에 투여된다. 또다른 실시양태에서, JNK 저해제는 광 또는 레이저 요법을 실시하기 약 1주 전에 투여된다. 또다른 실시양태에서, JNK 저해제는 광 또는 레이저 요법을 실시하기 바로 전 또는 실시 당일에 투여된다. 또다른 실시양태에서, JNK 저해제는 광 또는 레이저 요법의 실시 이후에 투여된다. 또다른 실시양태에서, JNK 저해제는 광 또는 레이저 요법의 실시 이후 약 2주 내지 8주 동안 투여된다. 또다른 실시양태에서, JNK 저해제는 광 또는 레이저 요법의 실시 이후 약 12주 내지 16주 동안 투여된다. 한 실시양태에서, JNK 저해제는 광 또는 레이저 요법을 실시하는 동안에 투여된다.

또다른 실시양태에서, 본 발명은 MD의 치료, 예방 및(또는) 관리가 필요한 환자에게 안구 수술 절차와 병행하며 유효량의 JNK 저해제를 투여하는 단계를 포함하는, MD의 치료, 예방 및(또는) 관리 방법을 포함한다. JNK 저해제의 투여는 안구 수술 절차와 동시에 또는 순차적으로 병행될 수 있다. 한 실시양태에서, JNK 저해제는 안구 수술 절차 이전에 투여된다. 또다른 실시양태에서, JNK 저해제는 안구 수술 절차 이후에 투여된다. 또다른 실시양태에서, JNK 저해제는 안구 수술 절차 동안 및 안구 수술 절차 이후에 투여된다.

4.3 제약 조성물

JNK 저해제를 포함하는 조성물은 제약 조성물의 제조에 유용한 벌크-약물(bulk-drug) 조성물 (예컨대, 순수하지 않거나 살균되지 않은 조성물) 및 단위 투여 형태의 제제에 사용할 수 있는 제약 조성물 (즉, 환자에게 투여하기에 적합한 조성물)을 포함한다. 이러한 조성물은 임의로는 예방 유효량 또는 치료 유효량의 본원에 개시된 예방제 및(또는) 치료제 또는 이들 작용제의 배합물 및 제약상 허용가능한 담체를 포함한다. 본 발명의 조성물은 예방 유효량 또는 치료 유효량의 JNK 저해제 및 제2 활성제 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 것이 바람직하다.

특정 실시양태에서, 용어 "제약상 허용가능한"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관의 승인을 받았거나 미국 약전 또는 동물, 더욱 특히 인간에서의 사용에 관하여 일반적으로 인정되는 기타 약전에 열거된 것임을 의미한다. 용어 "담체"는 JNK 저해제와 함께 투여되는 희석제, 아조반트, 부형제 또는 비히클을 지칭한다. 이러한 제약 비히클은 물 및 오일 등과 같은 액체일 수 있으며, 예를 들어 석유, 동물, 식물에서 기원하거나 합성된 오일, 예를 들어 땅콩유, 대두유, 팜유, 참깨유 등이 있다. 제약 비히클은 염수, 고무 아카시아, 젤라틴, 전분 페이스트, 활석, 케라틴, 콜로이드형 실리카, 우레아 등일 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 증점제, 윤활제 및 착색제를 사용할 수도 있다. 환자에게 투여되는 경우, 제약상 허용가능한 비히클은 살균된 것이 바람직하다. JNK 저해제가 정맥내 투여되는 경우에는 물이 비히클일 수 있다. 특히 주사용 용액제인 경우에는, 염수 용액 및 수성 텍스트로스와 및 글리세롤 용액을 액체 비히클로 사용할 수도 있다. 적합한 제약 비히클은 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 소맥분, 조크, 실리카 겔, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 염화나트륨, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌글리콜, 물, 에탄올 등과 같은 부형제도 포함한다. 원한다면, 본 발명의 조성물에 소량의 습윤제 또는 에멀전화제 또는 pH 완충제를 함유시킬 수도 있다.

본 발명의 조성물은 용액제, 현탁액제, 에멀전제, 정제, 환제, 펠렛제, 캡슐제, 액체를 함유하는 캡슐제, 산제, 서방형 제제, 좌제, 에멀전제, 에어로졸제, 분무제, 현탁액제의 형태이거나 사용하기 적합한 임의의 다른 형태일 수 있다. 한 실시양태에서, 제약상 허용가능한 비히클은 캡슐 (예컨대, 미국 특허 제5,698,155호 참조)이다. 적합한 제약 비히클의 다른 예는 이.더블유.마틴(E.W.Martin)의 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences"]에 기재되어 있다.

바람직한 실시양태에서, JNK 저해제 및 임의의 치료제 또는 예방제는 통상의 절차에 따라 인간으로의 정맥내 투여에 부합되는 제약 조성물로 제제화된다. 전형적으로, 정맥내 투여용 JNK 저해제는 등장성 수성 살균 완충액 중의 용액이다. 필요에 따라, 상기 조성물은 가용화제를 포함할 수도 있다. 임의로는 정맥내 투여용 조성물에 국부 마취제, 예를 들어 리도노카인을 포함시켜, 주사 부위에서의 통증을 완화시킬 수 있다. 일반적으로, 성분들은 따로 제공되거나 단위 투여 형태로 함께 혼합되어 제공되며, 예를 들어 활성제의 양이 표시되어 있는 밀봉한 밀폐 용기, 예를 들어 앰플 또는 사세제(sachette)

중의 건조 동결 건조 산제 또는 물이 없는 농축제로서 제공된다. JNK 저해제를 주입을 통해 투여하는 경우에는 예를 들어 제약 등급의 살균수 또는 염수를 함유하는 주입 병에 분배할 수 있다. JNK 저해제를 주사를 통해 투여하는 경우에는 주사 용 살균수 또는 염수의 앰플을 제공하여 상기 성분들을 투여 전에 혼합되도록 할 수 있다.

경구 전달용 조성물은 예를 들어 정제, 로젠지제, 수성 또는 오일성 현탁액제, 과립제, 산제, 에멀전제, 캡슐제, 시럽 또는 엘릭시르제 등의 형태일 수 있다. 경구 투여된 조성물은 1종 이상의 임의의 작용제, 예를 들어 감미제, 예컨대, 프룩토스, 아스파르탐 또는 사카린; 향미제, 예를 들어 페퍼민트, 노루발풀 오일 또는 체리; 착색제 및 보존제를 함유하여, 제약적으로 맛이 좋은 제제를 제공할 수 있다. 또한, 정제 또는 환제 형태인 경우에는 상기 조성물을 코팅하여 위장관에서의 분해 및 흡수를 지연시킴으로써 연장된 기간의 시간에 걸쳐 서방형 작용을 제공하도록 할 수 있다. 또한, 삼투 활성 구동 화합물들을 둘러싸는 선택적으로 투과가능한 막도 경구 투여된 JNK 저해제에 적합하며, 이러한 플랫폼에서는 상기 캡슐 수위 환경의 유체가 구동 화합물에 의해 흡수되어 팽윤되면서 개구(aperture)를 통해 작용제 또는 작용제 조성을 대체하게 된다. 이러한 전달 플랫폼은 본질적으로 속방형 제제의 스파이크식(spiked) 프로파일과는 반대되는 0차 전달 프로파일을 제공할 수 있다. 시간 지연 물질, 예를 들어 글리세롤 모노스테아레이트 또는 글리세롤 스테아레이트를 사용할 수도 있다. 경구 조성물은 표준 비히클, 예를 들어 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 셀룰로스, 탄산마그네슘 등을 포함할 수 있다. 이러한 비히클은 제약 등급인 것이 바람직하다.

추가로, JNK 저해제의 효과는 적당한 제제로 지연되거나 연장될 수 있다. 예를 들어, JNK 저해제가 서서히 용해되는 펠렛을 제조하여 정제 또는 캡슐제에 혼입시킬 수 있다. 상기 기술은, 용해 속도가 여러가지로 상이한 펠렛을 제조하고 펠렛의 혼합물을 캡슐에 충전함으로써 개선될 수 있다. 정제 또는 캡슐제는 예측가능한 기간의 시간 동안 용해되지 않고 견뎌내는 필름으로 코팅할 수 있다. 비경구 제제라고 할지라도 상기 화합물을 이것이 혈청 중에 오직 서서히만 분산되도록 하는 오일성 또는 에멀전화된 비히클 중에 용해시키거나 현탁시켜 장기 작용형으로 만들 수 있다.

4.4 제형화

본 발명에 따라 사용하기 위한 제약 조성물은 1종 이상의 생리적으로 허용가능한 비히클, 담체 또는 부형제를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화될 수 있다.

따라서, JNK 저해제 및 임의의 제2 활성제 및 이들의 생리적으로 허용가능한 염 및 용매화물은 흡입 또는 통기(구강 또는 코를 통해)에 의한 투여용 제약 조성물 또는 경구, 비경구 또는 점막(예컨대, 협측(頰側), 질, 직장, 설하(舌下)) 투여용 제약 조성물로 제제화될 수 있다. 한 실시양태에서, 국부 또는 전신성 비경구 투여를 이용한다.

경구 투여의 경우, 상기 제약 조성물은 예를 들어 제약상 허용가능한 부형제, 예를 들어 결합제(예컨대, 예비젤라틴화된 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스), 충전제(예컨대, 락토스, 미세결정질 셀룰로스 또는 인산수소칼슘), 윤활제(예컨대, 마그네슘 스테아레이트, 활석 또는 실리카), 분해제(예컨대, 감자 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트) 또는 습윤제(예컨대, 나트륨 라우릴 술페이트)를 사용하여 통상적인 수단으로 제조된 정제 또는 캡슐제의 형태일 수 있다. 정제는 당업계에서 공지된 방법으로 코팅할 수 있다. 경구 투여용 액체 제제는 예를 들어 용액제, 시럽제 또는 현탁액제의 형태일 수도 있고 또는 사용전에 물 또는 기타 적합한 비히클로 구성하기 위한 건조 생성물로서 제공될 수도 있다. 이러한 액체 제제는 제약상 허용가능한 첨가제, 예를 들어 현탁제(예컨대, 소르비톨 시럽, 셀룰로스 유도체 또는 수소화된 식물 지방), 에멀전화제(예컨대, 레시틴 또는 아카시아), 비-수성 비히클(예컨대, 아몬드 오일, 오일성 에스테르, 에틸 알콜 또는 분획화된 식물성 오일) 및 보존제(예컨대, 메틸 또는 프로필-p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산)를 사용하여 통상적인 수단으로 제조될 수 있다. 또한, 적절한 경우에는 상기 제제가 완충 염, 향미제, 착색제 및 감미제를 함유할 수도 있다.

경구 투여용 제제는 JNK 저해제의 제어 방출을 제공하도록 적합하게 제제화될 수 있다.

협측 투여의 경우, 상기 제약 조성물은 통상적인 방식으로 제제화된 정제 또는 로젠지제 형태일 수 있다.

흡입 투여의 경우, 본 발명에 따라 사용하기 위한 상기 제약 조성물은 적합한 분사제, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 기체를 사용하여 가압 팩 또는 연무기로부터의 에어로졸 분무 제공 형태로 편리하게 전달된다. 가압 에어로졸의 경우, 밸브를 제공하여 측량된 양이 전달되도록 함으로써 투여 단위를 결정할 수 있다. 예를 들어 흡입기 또는 통기기에 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐제 및 카트리지는 화합물 및 적합한 분말 기재, 예를 들어 락토스 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하도록 제제화될 수 있다.

제약 조성물은 주사, 예를 들어 볼루스(bolus) 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제제화될 수 있다. 주사용 제제는 보존제가 첨가된 단위 투여 형태, 예를 들어 앰플 또는 다중 투여량 용기로 제공될 수 있다. 제약 조성물은 오일성 또는 수성 비히클 중의 현탁액제, 용액제 또는 에멀전제와 같은 형태일 수 있고, 제약상 제제, 예를 들어 현탁제, 안정화제 및(또는) 분산제를 함유할 수 있다. 별법으로, 활성 성분은 사용전에 적합한 비히클, 예를 들어 발열물질을 제거한 살균수로 구성하기 위한 산제 형태일 수 있다.

또한, 제약 조성물은 예를 들어 코코아 버터 또는 다른 글리세리드 등의 통상적인 좌제 기재를 함유하는 좌제 또는 체류관장제 등과 같은 직장 조성물로 제제화될 수도 있다.

상기한 제형 이외에도, 제약 조성물은 저류(貯留) 제제로서 제제화될 수도 있다. 이러한 장기 작용 제제는 이식(예컨대, 피하 또는 근육내)을 통해 투여되거나 또는 근육내 주사로 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 제약 조성물은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질(예컨대, 허용가능한 오일 중의 에멀전제) 또는 이온 교환 수지를 사용하여 제제화될 수 있고 또는 예를 들어 난용성 염 등과 같은 난용성 유도체로서 제제화될 수 있다.

또한, 본 발명은 양이 표시되어 있는 밀봉한 밀폐 용기, 예를 들어 앰플 또는 사세제에 팩키징(packaging)될 수 있는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 밀봉한 밀폐 용기 중의 건조 살균된 동결건조 산제 또는 물이 없는 농축제로서 제공되고, 예를 들어 물 또는 염수를 사용하여 환자 투여에 적절한 농도로 재구성될 수 있다.

원한다면, 제약 조성물은 활성 성분을 함유하는 1개 이상의 단위 투여 형태를 함유할 수 있는 팩 또는 투약 장치로 제공될 수 있다. 팩은 예를 들어 블리스터(blister) 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 포함할 수 있다. 팩 또는 투약 장치에는 투여를 위한 지침서가 들어 있을 수 있다.

특정 바람직한 실시양태에서, 팩 또는 투약기는 문헌 [Physician's Desk Reference, (56th ed. 2002)] (상기 문헌은 본원에 그 전문이 참고로 도입됨)에서 결정된 바와 같이 권장 투여 제제를 초과하여 함유하지 않는 1개 이상의 단위 투여 형태를 함유한다.

4.5 투여 경로

JNK 저해제 및 임의의 제2 활성제의 투여 방법으로는 비경구 투여 (예컨대, 피내, 근육내, 복강내, 정맥내 및 피하), 국소, 경막외 및 점막 (예컨대, 비측(鼻側), 직장, 질, 설하, 협측 또는 경구 경로) 등이 있으나 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, JNK 저해제 및 임의의 제2 활성제는 근육내, 정맥내 또는 피하 투여된다. JNK 저해제 및 임의의 제2 활성제는 주입 또는 볼루스 주사로 투여될 수도 있으며, 기타 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다. 투여는 국부 투여 또는 전신 투여일 수 있다. JNK 저해제 및 임의의 제2 활성제 및 이들의 생리적으로 허용가능한 염 및 용매화물은 흡입 또는 통기 (구강 또는 코를 통해서)에 의해 투여될 수도 있다. 한 실시양태에서, 국부 또는 전신성 비경구 투여가 이용된다.

특정 실시양태에서, JNK 저해제를 치료할 필요가 있는 영역에 상기 저해제를 국부 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 이는, 예를 들어 수술 중의 국부 주입, 예를 들어 수술후의 창상치유용 드레싱을 사용한 국소 적용, 주사, 카테터, 좌제 또는 시알라스트(sialastic) 막 또는 섬유 등과 같은 막을 비롯한 다공성, 비다공성 또는 젤라틴성 물질로 이루어진 이식물로 달성될 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 한 실시양태에서, 투여는 아테롬성경화판 조직 부위 (또는 치료할 필요가 있는 부위)에서의 직접 주사하여 이루어질 수 있다. 또다른 실시양태에서, JNK 저해제는 예를 들어 안구 적병(滴瓶)을 사용하여 안구에 직접 투여할 수 있다.

폐 투여는 예를 들어 에어로졸화제를 함유하는 제제를 흡입기 또는 연무기 등을 사용하여 이용될 수도 있고 또는 불화탄소 또는 합성 폐 계면활성제 중에서의 관류로 이용될 수도 있다. 특정 실시양태에서, JNK 저해제는 통상적인 결합제 및 비히클, 예를 들어 트리글리세리드와 함께 좌제로서 제제화될 수 있다.

또다른 실시양태에서, JNK 저해제는 소포, 특히 리포솜 중에서 전달될 수 있다 (문헌 ([Langer, 1990, Science 249:1527-1533], [Treat et al., in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989)], [Lopez-Berestein, 동일 문헌, pp. 317-327]) 참조; 일반적으로는 동일 문헌 참조).

또다른 실시양태에서, JNK 저해제는 제어 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 한 실시양태에서, 펌프를 사용할 수 있다 (예컨대, 문헌 ([Langer, 상기 문헌], [Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201], [Buchwald et al., 1980, Surgery 88:507], [Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574]) 참조). 또다른 실시양태에서, 중합체성 물질을 사용할 수 있다 (문헌 ([Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974)], [Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984)], [Ranger and Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61]) 참조; 또한 문헌 ([Levy et al., 1985, Science 228:190], [During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351], [Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71:105]) 참조). 또다른 실시양태에서, 제어 방출 시스템이 JNK 저해제의 표적, 예를 들어 간에 근접하게 배치되어 전신 투여량의 일부만이 요구될 수 있다 (예컨대, 문헌 [Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, 상기 문헌, vol. 2, pp. 115-138 (1984)] 참조). 문헌 [Langer, 1990, Science 249:1527-1533]의 고찰에서 논의되고 있는 다른 제어 방출 시스템을 이용할 수 있다.

4.6 투여량

MD의 치료, 예방 및(또는) 관리에 있어서 JNK 저해제의 유효량은 표준 연구 기술로 결정될 수 있다. 예를 들어, MD의 치료, 예방 및(또는) 관리에 있어서 JNK 저해제의 유효 투여량은 예를 들어 당업자에게 공지된 동물 모델 등과 같은 모델에서 동물에게 JNK 저해제를 투여하여 결정될 수 있다. 또한, 시험관내 분석을 임의로 이용하여 최적 투여량 범위의 확인을 보조할 수 있다.

당업자는, 당업자에게 공지되어 있을 여러가지 인자들을 고려하고 이에 기초하여 특정 유효 투여량을 선택할 수 있다 (예컨대, 임상 시험에 의한). 이러한 인자로는 치료, 예방 및(또는) 관리될 질환, 관련된 증상, 환자의 체격, 환자의 면역 상태 및 당업자에게 공지된 기타 인자 등이 있다.

제제에 사용되는 정확한 투여량은 투여 경로 및 MD의 심각성에 따라 달라질 것이고, 전문인의 판단 및 각 환자의 상황에 따라 결정되어야 한다. 유효 투여량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템에서 유도된 투여량-반응 곡선으로부터 외삽(外挿)될 수 있다.

환자, 예를 들어 인간에 대한 JNK 저해제의 투여량은 다소 광범위하게 가변적이며 독립적 판단에 따라 달라질 수 있다. 종종 JNK 저해제의 1일 투여량을 하루 중의 여러 시간에 투여하는 것으로 실시된다. 그러나, 임의의 주어진 경우에 있어서 JNK 저해제의 투여량은, 활성 성분의 용해도, 사용된 제형, 환자의 조건 (예컨대, 체중) 및(또는) 투여 경로 등과 같은 인자에 따라 달라질 것이다.

JNK 저해제를 단독으로 사용하거나 제2 활성제와 조합할 때 JNK 저해제의 일반적인 유효량 범위는 약 0.001 mg/일 내지 약 1000 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 0.001 mg/일 내지 750 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 0.001 mg/일 내지 500 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 0.001 mg/일 내지 250 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 0.001 mg/일 내지 100 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 0.001 mg/일 내지 75 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 0.001 mg/일 내지 50 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 0.001 mg/일 내지 25 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 0.001 mg/일 내지 10 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 0.001 mg/일 내지 1 mg/일이다. 물론, 종종 화합물의 1일 투여량을 나누어서 하루 중의 여러 시간에 투여하는 것으로 실시되기도 한다. 그러나, 임의의 주어진 경우에 있어서 화합물의 투여량은, 활성 성분의 용해도, 사용된 제형, 대상체의 조건 (예컨대, 체중) 및(또는) 투여 경로 등과 같은 인자에 따라 달라질 것이다.

4.7 키트

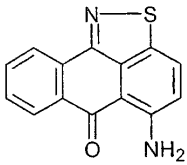
본 발명은 JNK 저해제를 함유하고 임의로는 MD의 치료, 예방 및(또는) 관리에 유용한 1종 이상의 제2 활성제를 함유하는 1개 이상의 용기를 포함하는 제약 팩 또는 키트를 제공한다. 또한, 본 발명은 제약 조성물의 1종 이상의 성분을 함유하는 1개 이상의 용기를 포함하는 제약 팩 또는 키트를 제공한다. 임의로는, 이러한 용기(들)에 의약품 또는 생물학적 생성물의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관이 규정한 형태로 인간 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매에 관하여 상기 기관이 승인하였음을 반영하는 통지서 또는 상기 조성물의 사용에 관한 지침서가 들어있을 수 있다.

본 발명은 상기 방법에 사용할 수 있는 키트를 제공한다. 한 실시양태에서, 키트는 1개 이상의 용기에 JNK 저해제를 포함하고 임의로는 1개 이상의 추가 용기에 MD의 치료, 예방 및(또는) 관리에 유용한 1종 이상의 제2 활성제를 포함한다.

5. JNK 저해제 활성 분석

JNK 저해제가 JNK를 저해하는 능력을 가지며, 따라서 MD의 치료, 예방 및(또는) 관리에 유용하다는 것은 하기 분석법들 중 하나 이상을 이용하여 입증할 수 있다.

5.1 실시예: 5-아미노-안트라(9,1-*CD*)이소티아졸-6-온의 생물학적 활성



JNK 분석

20 mM HEPES (pH 7.6), 0.1 mM EDTA, 2.5 mM 염화 마그네슘, 0.004% 트리톤(Triton) x100, 2 μ g/mL 류펩틴, 20 mM β -글리세롤포스페이트, 0.1 mM 소듐 바나데이트를 함유하는 20% DMSO/80% 희석 완충액 중 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온 및 수중 2 mM DTT의 10 μ l에, 동일한 희석 완충액 중 50-200 ng His6-JNK1, JNK2 또는 JNK3의 30 μ l를 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 예비-인큐베이션하였다. 수중 20 mM HEPES (pH 7.6), 50 mM 염화 나트륨, 0.1 mM EDTA, 24 mM 염화 마그네슘, 1 mM DTT, 25 mM PNPP, 0.05% 트리톤 x100, 11 μ M ATP, 및 0.5 μ Ci γ -32P ATP로 이루어진 분석 완충액 중의 10 μ g GST-c-Jun(1-79) 60 μ l를 가하고, 반응을 실온에서 1시간 동안 진행시켰다. 12.5% 트리클로로아세트산 150 μ l를 가하여 c-Jun 인산화를 종결시켰다. 30분 후, 침전물을 필터 플레이트 상에 수확한 다음, 섬광(scintillation) 유체 50 μ l로 희석하고, 카운터로 정량하였다. IC₅₀ 값은 c-Jun 인산화가 대조군 값의 50%로 감소되었을 때의 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온의 농도로서 계산하였다. 이 분석에서 JNK를 바람직하게 저해하는 화합물은 0.01 내지 10 μ M 범위의 IC₅₀ 값을 갖는다. 이 분석에 따라 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온은 JNK2에 대하여 1 μ M의 IC₅₀을 갖고, JNK3에 대하여는 400 nM의 IC₅₀을 갖는다. 그러나, 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온에 대하여 상기 분석에 의해 측정된 IC₅₀ 측정값은 수성 매질에서 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온의 제한된 용해도로 인해 어떤 가변성을 나타낸다. 그러나, 가변성에도 불구하고, 상기 분석은 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온이 JNK를 저해한다는 것을 일관되게 보여준다. 이 분석법은 예시적인 JNK 저해제로서의 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온이 JNK2 및 JNK3을 저해하며, 따라서 MD의 치료, 예방 및(또는) 관리에 유용하다는 것을 입증한다.

JNK에 대한 선택성:

또한, 당업자에게 공지된 기술 (예를 들어, 문헌 [Protein Phosphorylation, Sefton & Hunter, Eds., Academic Press, pp. 97-367, 1998] 참조)을 이용하여, 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온을 하기 기재된 몇몇 단백질 키나제에 대한 억제 활성에 대하여 분석하였다. 하기 IC₅₀ 값을 얻었다:

효소	IC ₅₀
p38-2	>30,000 nM
MEK6	>30,000 nM
LKK1	>30,000nM
IKK2	>30,000nM

이 분석은 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온이 예시적인 JNK 저해제이고, JNK를 다른 단백질 키나제에 비해 선택적으로 저해하며, 따라서 선택적 JNK 저해제라는 것을 보여준다. 따라서, 예시적인 JNK 저해제인 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온은 MD의 치료, 예방 및(또는) 관리에 있어서 유용하다.

쥬카트(Jurkat) T-세포 IL-2 생성 분석:

쥬카트 T 세포 (클론 E6-1)를 미국 버지니아주 마나사스 소재의 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(American Type Culture Collection)에서 구입하여, 10% 소 태아 혈청(미국 네브라스카주 헨던 소재의 미디어테크 인크.(Mediatech Inc.)에서 시판함) 및 페니실린/스트렙토마이신과 함께 2 mM L-글루타민(미국 버지니아주 헨던 소재의 미디어테크 인크.에서 시판함)을 함유하는 RPMI 1640 배지로 이루어진 성장 배지에서 유지하였다. 모든 세포를 95% 공기 및 5% CO₂ 중의 37 °C에서 배양하였다. 세포를 배지 200 μ l 중에 웰당 0.2 $\times$ 10⁶개의 세포 밀도로 플레이팅하였다. 화합물 원액(20 mM)을 성장 배지 중에 희석하고, 25 μ l 부피의 10배 농축 용액으로 각 웰에 충분히 가하고, 혼합하고, 세포와 함께 30분 동안 예비-인큐베이션하였다. 모든 샘플에서 화합물 비히클(디메틸설폭시드)을 0.5%의 최종 농도로 유지하였다. 30분 후, PMA(포르볼 미리스테이트 아세테이트, 최종 농도 50 ng/mL) 및 PHA(피토헤마글루티닌, 최종 농도 2 μ g/mL)로 세포를 활성화하였다. PMA 및 PHA를 성장 배지 중에 구성된 10배 농축 용액으로 가하였으며, 웰당 25 μ l의 부피로 가하였다. 세포 플레이트를 10시간 동안 배양하였다. 원심분리에 의해 세포를 펠릿화하고, 배지를 제거하여 -20 °C에서 보관하였다. 제조사(미국 매사추세츠주 소재의 엔도젠 인크.(Endogen Inc.))의 지침에 따라 샌드위치 ELISA로 IL-2의 존재에 대하여 배지 분액을 분석한다. IC₅₀ 값은 IL-2 생산이 대조군 값의 50%로 감소되었을 때의 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온의 농도로서 계산하였다. 이 분석에서 JNK를 바람직하게 저해하는 화합물은 0.1 내지 30 μ M 범위의 IC₅₀ 값을 갖는다. 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온은 30 μ M의 IC₅₀을 갖는다. 그러나, 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온에 대하여 상기 분석에 의해 측정된 IC₅₀ 측정값은 수성 매질에서 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온의 제한된 용해도로 인해 어떤 가변성을 나타낸다. 그러나, 가변성에도 불구하고, 상기 분석은 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온이 JNK를 저해한다는 것을 일관되게 보여준다.

이 분석법은 예시적인 JNK 저해제로서의 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온이 유카트 T-세포에서 IL-2 생산을 저해하며, 따라서 JNK를 저해한다는 것을 보여준다. 따라서, 예시적인 JNK 저해제인 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온은 MD의 치료, 예방 및(또는) 관리에 유용하다.

[³H]도파민 세포 배양 분석:

레이먼(Raymon) 및 레슬리(Leslie)의 문헌[J. Neurochem. 62:1015- 1024, 1994]에 기재된 방법의 변형법에 따라 도파민성 뉴런 배양물을 제조하였다. 시간-교배(time-mated)에 의해 임신한 래트를 배아 제14일 내지 제15일(두정 둔부(crown rump) 길이)에 회생시키고, 배아를 제왕 절개에 의해 적출하였다. 각 배아로부터 도파민성 뉴런을 함유하는 배쪽(ventral) 종뇌를 절개하였다. 약 48개의 배아들로부터의 조직편을 취합하여 효소적 및 기계적으로 분해하였다. 생성된 세포 현탁액의 분액을 카운트하고, 10% 소 태아 혈청을 함유하는, 글루코스 고함량의 DMEM/F12 배양 배지 중의 바이오코트(Biocoat) 폴리-D-리신-코팅된 96-웰 플레이트의 웰당 1 $\times$ 10⁵개의 세포 밀도로 플레이팅하였다. 플레이팅 다음날을 시험관내 일수(DIV) 제1일로 고려하였다. 세포를 37 °C, 95% 습도 및 5% CO₂의 안정한 환경에서 유지하였다. 부분적인 배지 변화를 DIV 제3일에 수행하였다. DIV 제7일에, 세포를 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온의 존재 및 부재하에 신경독소인 6-히드록시도파민(6-OHDA, 30 μ M)으로 처리하였다. 이후, [³H]도파민 수용 22시간 동안 배양물을 처리하였다.

[³H]도파민 수용을 배양 중의 도파민성 뉴런의 건강도 및 일체성에 대한 측정치로 사용한다 [Prochiantz et al., PNAS 76:5387-5391, 1979]. 본 연구에서는 이를 이용하여 신경독소 6-OHDA에 대한 노출 후의 도파민성 뉴런의 생존성을 모니터링하였다. 6-OHDA는 시험관내 및 생체내에서 도파민성 뉴런을 손상시키는 것으로 나타났으며, 파킨슨(Parkinson's) 병에서 관찰된 세포 사멸을 모델링하는데 사용된다 [Ungerstedt, U., Eur. J. Pharm., 5 (1968) 107-110 and Hefti et al., Brain Res., 195 (1980) 123-137]. 요컨대, 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온의 존재 및 부재하에 6-OHDA로 처리된 세포를 6-OHDA에 대한 노출 22시간 후에 수용 분석에서 평가하였다. 배양 배지를 제거하고, 칼슘 및 마그네슘, 10 μ M 파르길린, 1 mM 아스코르브산, 및 50 nM [³H] 도파민을 갖는 가온된 인산염 완충 염수(PBS)로 대체하였다. 배양물을 37 °C에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 방사활성을 제거하고, 배양물을 빙냉 PBS로 3회 세척하였다. [³H] 도파민의 세포내 축적을 측정하기 위해, 세포를 M-PER 디터전트로 용해시키고, 분액을 취하여 액체 섬광 계수하였다. 그러나, 상기 분석에 의해 측정된, [³H] 도파민의 세포내 축적에 대한 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온의 측정된 효과는 수성 매질 중 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온의 제한된 용해성으로 인해 약간의 가변성을 나타낸다. 그러나, 가변성에도 불구하고, 상기 분석은 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온이 6-OHDA의 독성 효과로부터 래트의 배쪽 중뇌 뉴런을 보호한다는 것을 일관되게 보여준다. 따라서, 예시적 JNK 저해제인 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온은 MD의 치료, 예방 및(또는) 관리에 유용하다.

생체내 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온의 뇌-혈액 혈장 분포

5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온을 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트의 정맥에 정맥내 투여(10 mg/kg)하였다. 2시간 후, 상기 동물로부터 혈액 샘플을 얻고, 약 100 mL의 염수로 상기 동물의 혈관계를 관류하여 뇌에서 혈액을 제거하였다. 상기 동물로부터 뇌를 적출하여 칭량하고, 조직 분리기(Tissue Tearer)(Fischer Scientific)를 사용하여 10 당량 (w/v)의 메탄올/염수(1:1)를 함유하는 50 mL 들이 원뿔형 튜브에서 균질화하였다. 30초 동안 볼텍싱(vortexing)하여 5분 동안 원심분리한 뇌 균질물 250 μ L에 냉각 메탄올 600 μ L를 가하여 균질화된 물질을 추출하였다. 원심분리 후, 생성된 상등액 600 μ L를 깨끗한 튜브에 전담하고, 감압하에 실온에서 증발시켜 펠릿을 얻었다. 생성된 펠릿을 30% 수성 메탄올 250 μ L에서 재구성하여 뇌 균질물 분석 샘플을 얻었다. 뇌 균질물을 혈장으로 대체하여 상기 기재된 뇌 균질물 샘플 분석 과정을 이용함으로써 혈장 분석 샘플을 얻었다. 또한, 냉각 메탄올에서 새로 제조한 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온 용액의 단계적 희석액(50:1) 5 μ L를 대조군 래트 혈장(미국 뉴욕주 희스빌 소재의 바이오리클 레메이션(Bioreclamation)) 또는 대조군 뇌 균질물 250 μ L에 가함으로써 공지된 양의 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온을 함유하는 표준 혈장 샘플 및 표준 뇌 균질물 샘플을 제조하였다. 이어서, 표준 혈장 샘플 및 표준 뇌 균질물 샘플을 뇌 균질물에 대해 사용되는 단백질을 침전, 원심분리, 증발 및 재구성 과정에 의해 동일하게 추출 처리하여 뇌 균질물 표준 분석 샘플 및 혈장 표준 분석 샘플을 얻었다. HPLC를 이용하여 샘플 100 μ L를 5 μ m C-18 루나(Luna) 컬럼(4.6 mm×150 mm, 미국 캘리포니아주 토란스 소재의 페노메넥스(Phenomenex)사에서 시판함)상에 주입하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 30% 수성 아세트오니트릴에서 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 90% 수성 아세트오니트릴까지의 선형 농도구배를 사용하여 8분 동안 1 mL/분으로 용출시키고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 90% 수성 아세트오니트릴에서 450 nm의 흡광 검출로 유지함으로써 뇌 균질물 분석 샘플, 혈장 분석 샘플 및 표준 분석 샘플을 분석 및 비교하였다. 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온의 회수율은 혈장의 경우 $56\pm 5.7\%$ 였으며, 뇌의 경우 $42\pm 6.2\%$ 였다. 뇌 균질물 분석 샘플 및 혈장 분석 샘플로부터 얻은 HPLC 크로마토그램을 뇌 균질물 표준 분석 샘플 및 혈장 표준 분석 샘플의 분석으로부터 작성한 표준 그래프와 각각 비교함으로써 뇌 및 혈장 중의 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온의 농도를 결정하였다. 이 연구로부터의 결과는 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온이 정맥내 투여 후에 혈액-뇌 장벽을 유의한 정도로 통과한다는 것을 나타낸다. 구체적으로, 투여 후 2시간의 시점에서 뇌-약물 농도는 약 65 nmole/g이고 혈장 농도는 약 7 μ M이어서, 약 9배의 뇌-혈장 농도비를 나타냈다(뇌 조직 1 g은 혈장 1 mL에 동가인 것으로 추정함). 이 실시예는 예시적인 JNK 저해제인 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온이 혈액-뇌 장벽을 통과하는 능력을 증대시켰음을 나타낸다. 또한, 상기 실시예는 JNK 저해제, 특히 5-아미노-안트라(9,1-*cd*)이소티아졸-6-온이 환자에게 투여되는 경우에 혈액-뇌 장벽을 통과할 수 있음을 나타낸다.

5.2. 황반 변성의 임상 연구

황반 변성을 갖는 40명의 환자들을 2개의 군으로 나누었다. 제1 군에는 베르테포르핀을 사용한 광역학 요법에 의해 누출 맥락막(choroidal) 혈관을 폐쇄하는 통상의 처리를 행한다 (예를 들어, 문헌[Ophthalmol. 117:1329-1345 (1999)] 참조). 제2 군에는 20주 동안 보조제로서 약 300 mg/일의 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-피페리디에톡시)벤젠과 함께 베르테포르핀을 사용하는 동일한 통상의 요법을 행하였다.

광역학 요법의 효과를 무한정 연장하기 위해 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-피페리디에톡시)벤젠을 투여한 군에서 혈관신생 캐스케이드는 충분히 방해받았다. 그러나, 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-피페리디에톡시)벤젠이 없는 제1 군은 처리 수주 후에 제거된 혈관의 점진적인 재관류를 경험하게 될 것이다. 이후, 점진적인 시각적 감소가 따르며, 광역학 요법을 반복하는 것이 필요하다.

다른 바람직한 실시양태는 1-(5-(1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(1H-인다졸-3-일))-3-(2-피페리디에톡시)벤젠을 약 75 내지 900 mg/일 또는 그보다 많은 투여량, 일반적으로 2일마다 일일 투여량의 약 1.5배 내지 2.5배를 투여하는 경우인 것으로 이해된다. 또한, 보조 요법은 레이저 광응고를 비롯한 수술적 개입을 포함하지만 이에 한정되지 않는, MD의 치료 또는 예방에 사용되는 다른 유형의 통상의 요법에 적용할 수 있다.

예시를 목적으로 본 발명의 특정 실시양태를 기술하였지만 본원에 기술되고 청구된 발명은 상기 개시된 특정 실시양태에 의한 범위로 제한되지 않는 것으로 이해될 것이다. 상기 실시양태는 본 발명의 여러 측면들을 예시하기 위한 것이다. 임의의 등가의 실시양태는 본 발명의 범위내인 것으로 생각된다. 물론, 이사가 같이 본원에 기술된 것들 이외에도 상기 설명으로부터 본 발명을 다양하게 변형할 수 있음은 당업자에게 자명할 것이다. 또한, 이러한 변형은 하기 첨부된 특허 청구의 범위내에 해당하는 것으로 생각된다.

다수의 문헌들이 인용되었으며, 이 문헌들의 전체 개시내용은 거명을 통해 본원에 참고로 포함된다.

(57) 청구의 범위

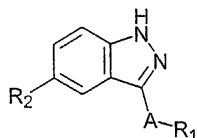
청구항 1.

황반 변성(MD)의 치료 또는 예방을 요하는 환자에게 유효량의 JNK 저해제 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하는, 환자의 MD의 치료 또는 예방 방법.

청구항 2.

MD의 치료 또는 예방을 요하는 환자에게 유효량의 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하는, 환자의 MD의 치료 또는 예방 방법.

<화학식 I>



상기 식에서,

A는 직접 결합, $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$, 또는 $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ 이고;

R_1 은 아릴, 헤테로아릴 또는 페닐에 융합된 헤테로사이클이며, 각각은 R_3 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되고;

R_2 는 $-R_3$, $-R_4$, $-(CH_2)_bC(=O)R_5$, $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$, $-(CH_2)_bNR_5R_6$, $-(CH_2)_bOR_5$, $-(CH_2)_bSO_dR_5$ 또는 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ 이고;

a는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

b 및 c는 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

d는 각각의 경우 0, 1 또는 2이고;

R_3 은 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 히드록시, 카르복시, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아실옥시, 티오알킬, 술피닐알킬, 술포닐알킬, 히드록시알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, $-C(=O)OR_8$, $-OC(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8OR_9$, $-SO_2NR_8R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)R_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$, $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 또는 페닐에 융합된 헤테로사이클이고;

R_4 는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로시클로알킬이고, 각각은 R_3 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되거나 R_4 는 할로젠 또는 히드록시이고;

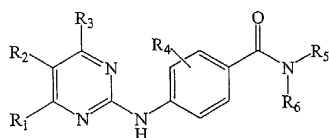
R_5 , R_6 및 R_7 은 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 R_5 , R_6 및 R_7 은 R_3 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되고;

R_8 및 R_9 는 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R_8 및 R_9 는 이들이 결합되는 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 각각의 R_8 , R_9 , 및 R_8 및 R_9 는 R_3 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된다.

청구항 3.

MD의 치료 또는 예방을 요하는 환자에게 유효량의 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하는, 환자의 MD의 치료 또는 예방 방법.

<화학식 II>



상기 식에서,

R_1 은 R_7 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R_2 는 수소이고;

R_3 은 수소 또는 저급 알킬이고;

R_4 는 1개 내지 4개의 임의의 치환체를 나타내고, 여기서 각각의 치환체는 동일하거나 상이하며 독립적으로 할로젠, 히드록시, 저급 알킬 또는 저급 알콕시이고;

R_5 및 R_6 은 동일하거나 상이하고 독립적으로 $-R_8$, $-(CH_2)_aC(=O)R_9$, $-(CH_2)_aC(=O)OR_9$, $-(CH_2)_aC(=O)NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_aC(=O)NR_9(CH_2)_bC(=O)R_{10}$, $-(CH_2)_aNR_9C(=O)R_{10}$, $(CH_2)_aNR_{11}C(=O)NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_aNR_9R_{10}$, $-(CH_2)_aOR_9$, $-(CH_2)_aSO_cR_9$ 또는 $-(CH_2)_aSO_2NR_9R_{10}$ 이거나; 또는, R_5 및 R_6 은 이들이 부착하는 질소 원자와 함께 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

R_7 은 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, 카르복시, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아실옥시, 티오알킬, 술폰알킬, 술폰알킬, 히드록시알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, $-C(=O)OR_8$, $-OC(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8OR_9$, $-SO_cR_8$, $-SO_cNR_8R_9$, $-NR_8SO_cR_9$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)R_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$, 또는 페닐에 융합된 헤테로사이클이고;

R_8 , R_9 , R_{10} 및 R_{11} 은 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로시클로알킬이거나; 또는, R_8 및 R_9 는 이들이 부착하는 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하고;

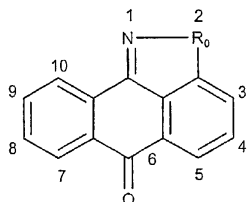
a 및 b는 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

c는 각각의 경우 0, 1 또는 2이다.

청구항 4.

MD의 치료 또는 예방을 요하는 환자에게 (i) 비치환되거나, (ii) 일치환되어 제1 치환체를 갖거나 또는 (iii) 이치환되어 제1 치환체 및 제2 치환체를 갖는, 유효량의 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하는, 환자의 MD의 치료 또는 예방 방법.

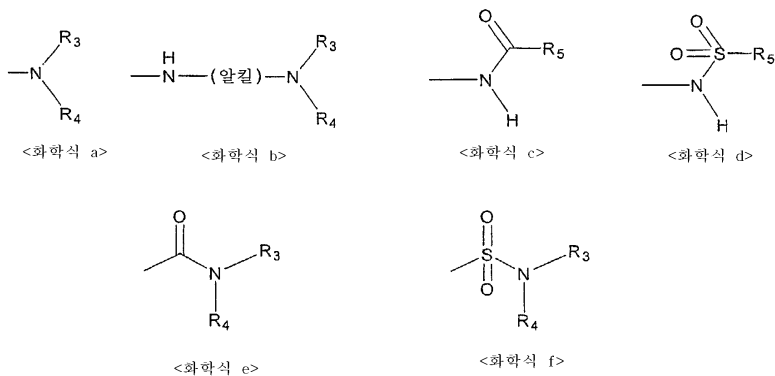
<화학식 III>



상기 식에서,

R_0 은 $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, NH 또는 $-CH_2-$ 이고;

제1 또는 제2 치환체는, 존재하는 경우, 3, 4, 5, 7, 8, 9 또는 10번 위치에 있고, 제1 및 제2 치환체는, 존재하는 경우, 독립적으로 알킬, 히드록시, 할로젠, 니트로, 트리플루오로메틸, 술폰닐, 카르복실, 알콕시카르보닐, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬, 시클로알킬알킬옥시, 시클로알킬옥시, 알콕시알킬, 알콕시알콕시, 아미노알콕시, 모노-알킬아미노알콕시, 디-알킬아미노알콕시, 또는 하기 화학식 a, 화학식 b, 화학식 c, 화학식 d, 화학식 e 또는 화학식 f로 나타낸 기이다.



(상기 식에서, R₃ 및 R₄는 함께 알킬리덴 또는 헤테로원자-함유 시클릭 알킬리덴을 나타내거나 또는 R₃ 및 R₄는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬이고;

R₅는 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 아미노, 모노-알킬아미노, 디-알킬아미노, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 시클로알킬아미노, 시클로알킬알킬아미노, 아미노알킬, 모노-알킬아미노알킬, 또는 디-알킬아미노알킬임)

청구항 5.

제2항에 있어서, A가 직접 결합인 방법.

청구항 6.

제2항에 있어서, A가 -(CH₂)_a-인 방법.

청구항 7.

제2항에 있어서, A가 -(CH₂)_bCH=CH(CH₂)_c-인 방법.

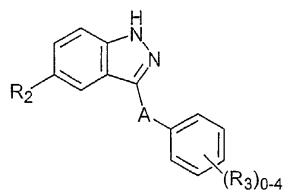
청구항 8.

제2항에 있어서, A가 -(CH₂)_bC≡C(CH₂)_c-인 방법.

청구항 9.

제2항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 I E의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체인 방법.

<화학식 I E>



상기 식에서,

A는 직접 결합, $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$, 또는 $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ 이고;

R_1 은 아릴, 헤테로아릴 또는 페닐에 융합된 헤테로사이클이며, 각각은 R_3 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되고;

R_2 는 $-R_3$, $-R_4$, $-(CH_2)_bC(=O)R_5$, $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$, $-(CH_2)_bNR_5R_6$, $-(CH_2)_bOR_5$, $-(CH_2)_bSO_dR_5$ 또는 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ 이고;

a는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

b 및 c는 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

d는 각각의 경우 0, 1 또는 2이고;

R_3 는 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 히드록시, 카르복시, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아실옥시, 티오알킬, 술피닐알킬, 술포닐알킬, 히드록시알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, $-C(=O)OR_8$, $-OC(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8OR_9$, $-SO_2NR_8R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)R_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$, $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 또는 페닐에 융합된 헤테로사이클이고;

R_4 는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로시클로알킬이고, 각각은 R_3 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되거나 또는 R_4 는 할로젠 또는 히드록시이고;

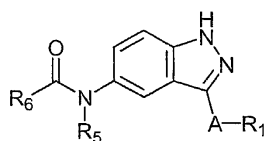
R_5 , R_6 및 R_7 은 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 R_5 , R_6 및 R_7 은 R_3 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되고;

R_8 및 R_9 는 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R_8 및 R_9 는 이들이 결합되는 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 각각의 R_8 , R_9 , 및 R_8 및 R_9 는 R_3 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된다.

청구항 10.

제2항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 I F의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체인 방법.

<화학식 I F>



상기 식에서,

A는 직접 결합, $-(CH_2)_a-$, $-(CH_2)_bCH=CH(CH_2)_c-$, 또는 $-(CH_2)_bC\equiv C(CH_2)_c-$ 이고;

R_1 은 아릴, 헤테로아릴 또는 페닐에 융합된 헤테로사이클이며, 각각은 R_3 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되고;

R_2 는 $-R_3$, $-R_4$, $-(CH_2)_bC(=O)R_5$, $-(CH_2)_bC(=O)OR_5$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5R_6$, $-(CH_2)_bC(=O)NR_5(CH_2)_cC(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)R_6$, $-(CH_2)_bNR_5C(=O)NR_6R_7$, $-(CH_2)_bNR_5R_6$, $-(CH_2)_bOR_5$, $-(CH_2)_bSO_dR_5$ 또는 $-(CH_2)_bSO_2NR_5R_6$ 이고;

a는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

b 및 c는 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

d는 각각의 경우 0, 1 또는 2이고;

R_3 는 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 히드록시, 카르복시, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아실옥시, 티오알킬, 술피닐알킬, 술폰닐알킬, 히드록시알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, $-C(=O)OR_8$, $-OC(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8OR_9$, $-SO_2NR_8R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)R_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$, $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 또는 페닐에 융합된 헤테로사이클이고;

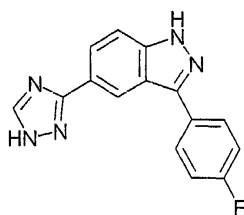
R_4 는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로시클로알킬이고, 각각은 R_3 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되거나 또는 R_4 는 할로젠 또는 히드록시이고;

R_5 , R_6 및 R_7 은 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로시클로알킬이고, 여기서 각각의 R_5 , R_6 및 R_7 은 R_3 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환되고;

R_8 및 R_9 는 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클 또는 헤테로시클로알킬이거나, 또는 R_8 및 R_9 는 이들이 결합되는 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하고, 여기서 각각의 R_8 , R_9 , 및 R_8 및 R_9 는 R_3 으로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된다.

청구항 11.

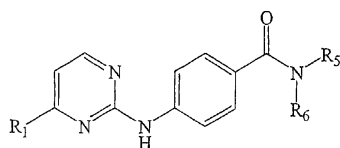
제2항에 있어서, 화합물이 하기 화학식의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체인 방법.



청구항 12.

제 3항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 II A의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체인 방법.

<화학식 II A>



상기 식에서,

R_1 은 R_7 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R_2 는 수소이고;

R_3 은 수소 또는 저급 알킬이고;

R_4 는 1개 내지 4개의 임의의 치환체를 나타내며, 여기서 각각의 치환체는 동일하거나 상이하고 독립적으로 할로젠, 히드록시, 저급 알킬 및 저급 알콕시이고;

R_5 및 R_6 은 동일하거나 상이하며 독립적으로 $-R_8$, $-(CH_2)_aC(=O)R_9$, $-(CH_2)_aC(=O)OR_9$, $-(CH_2)_aC(=O)NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_aC(=O)NR_9(CH_2)_bC(=O)R_{10}$, $-(CH_2)_aNR_9C(=O)R_{10}$, $(CH_2)_aNR_{11}C(=O)NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_aNR_9R_{10}$, $-(CH_2)_aOR_9$, $-(CH_2)_aSO_cR_9$ 또는 $-(CH_2)_aSO_2NR_9R_{10}$ 이거나; 또는, R_5 및 R_6 은 이들이 부착하는 질소 원자와 함께 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

R_7 은 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, 카르복시, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아실옥시, 티오알킬, 술피닐알킬, 술포닐알킬, 히드록시알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, $-C(=O)OR_8$, $-OC(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8OR_9$, $-SO_cR_8$, $-SO_cNR_8R_9$, $-NR_8SO_cR_9$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)R_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$, $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 또는 페닐에 융합된 헤테로사이클이고;

R_8 , R_9 , R_{10} 및 R_{11} 은 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬이거나; 또는, R_8 및 R_9 은 이들이 부착하는 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하고;

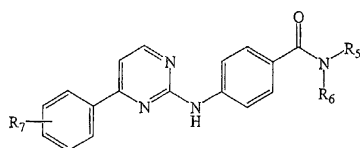
a 및 b는 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

c는 각각의 경우 0, 1 또는 2이다.

청구항 13.

제 3항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 II B의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체인 방법.

<화학식 II B>



상기 식에서,

R_1 은 R_7 로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R_2 는 수소이고;

R_3 은 수소 또는 저급 알킬이고;

R_4 는 1내지 4개의 임의의 치환체를 나타내며, 여기서 각각의 치환체는 동일하거나 상이하고 독립적으로 할로젠, 히드록시, 저급 알킬 또는 저급 알콕시이고;

R_5 및 R_6 은 동일하거나 상이하고 독립적으로 $-R_8$, $-(CH_2)_aC(=O)R_9$, $-(CH_2)_aC(=O)OR_9$, $-(CH_2)_aC(=O)NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_aC(=O)NR_9(CH_2)_bC(=O)R_{10}$, $-(CH_2)_aNR_9C(=O)R_{10}$, $(CH_2)_aNR_{11}C(=O)NR_9R_{10}$, $-(CH_2)_aNR_9R_{10}$, $-(CH_2)_aOR_9$, $-(CH_2)_aSO_cR_9$ 또는 $-(CH_2)_aSO_2NR_9R_{10}$ 이거나; 또는, R_5 및 R_6 은 이들이 부착하는 질소 원자와 함께 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클을 형성하고;

R_7 은 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, 카르복시, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아실옥시, 티오알킬, 술피닐알킬, 술포닐알킬, 히드록시알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, $-C(=O)OR_8$, $-OC(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=O)NR_8OR_9$, $-SO_cR_8$, $-SO_cNR_8R_9$, $-NR_8SO_cR_9$, $-NR_8R_9$, $-NR_8C(=O)R_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bOR_9$, $-NR_8C(=O)(CH_2)_bR_9$, $-O(CH_2)_bNR_8R_9$, 또는 페닐에 융합된 헤테로사이클이고;

R_8 , R_9 , R_{10} 및 R_{11} 은 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬이거나; 또는, R_8 및 R_9 은 이들이 부착하는 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하고;

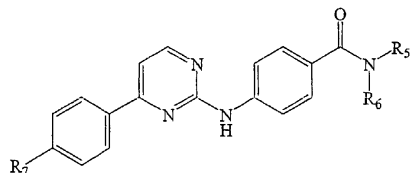
a 및 b는 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

c는 각각의 경우 0, 1 또는 2이다.

청구항 14.

제 3항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 II C의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체인 방법.

<화학식 II C>



상기 식에서,

R₁은 R₇로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 4개의 치환체로 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R₂는 수소이고;

R₃은 수소 또는 저급 알킬이고;

R₄는 1개 내지 4개의 임의의 치환체를 나타내며, 여기서 각각의 치환체는 동일하거나 상이하고 독립적으로 할로젠, 히드록시, 저급 알킬 및 저급 알콕시이고;

R₅ 및 R₆은 동일하거나 상이하고 독립적으로 -R₈, -(CH₂)_aC(=O)R₉, -(CH₂)_aC(=O)OR₉, -(CH₂)_aC(=O)NR₉R₁₀, -(CH₂)_aC(=O)NR₉(CH₂)_bC(=O)R₁₀, -(CH₂)_aNR₉C(=O)R₁₀, (CH₂)_aNR₁₁C(=O)NR₉R₁₀, -(CH₂)_aNR₉R₁₀, -(CH₂)_aOR₉, -(CH₂)_aSO_cR₉ 또는 -(CH₂)_aSO₂NR₉R₁₀이거나; 또는, R₅ 및 R₆은 이들이 부착하는 질소 원자와 함께 헤테로사이클을 형성하고;

R₇은 각각의 경우에 독립적으로 할로젠, 히드록시, 시아노, 니트로, 카르복시, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 아실옥시, 티오알킬, 술피닐알킬, 술포닐알킬, 히드록시알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬, -C(=O)OR₈, -OC(=O)R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=O)NR₈OR₉, -SO_cR₈, -SO_cNR₈R₉, -NR₈SO_cR₉, -NR₈R₉, -NR₈C(=O)R₉, -NR₈C(=O)(CH₂)_bOR₉, -NR₈C(=O)(CH₂)_bR₉, -O(CH₂)_bNR₈R₉, 또는 페닐에 융합된 헤테로사이클이고;

R₈, R₉, R₁₀ 및 R₁₁은 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로시클로알킬이거나; 또는, R₈ 및 R₉는 이들이 부착하는 원자 또는 원자들과 함께 헤테로사이클을 형성하고;

a 및 b는 동일하거나 상이하고 각각의 경우에 독립적으로 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

c는 각각의 경우에 0, 1 또는 2이다.

청구항 15.

제 4항에 있어서, R₀이 -O-인 방법.

청구항 16.

제 4항에 있어서, R₀이 -S-인 방법.

청구항 17.

제 4항에 있어서, R_0 이 $-S(O)-$ 인 방법.

청구항 18.

제 4항에 있어서, R_0 이 $-S(O)_2-$ 인 방법.

청구항 19.

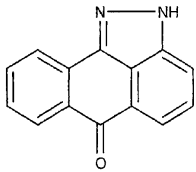
제 4항에 있어서, R_0 이 NH 인 방법.

청구항 20.

제 4항에 있어서, R_0 이 CH_2- 인 방법.

청구항 21.

제 4항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체인 방법.



청구항 22.

제1항에 있어서, 유효량의 스테로이드, 광 감작제, 인테그린, 항산화제, 인터페론, 크산틴 유도체, 성장 호르몬, 신경영양 인자, 혈관신생 조절자, 항-VEGF 항체, 프로스타글란딘, 항생제, 피토에스트로겐, 소염성 화합물, IMiD(등록상표), SelCID(등록상표), 항-안지오텐신 화합물 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 23.

제2항에 있어서, 유효량의 스테로이드, 광 감작제, 인테그린, 항산화제, 인터페론, 크산틴 유도체, 성장 호르몬, 신경영양 인자, 혈관신생 조절자, 항-VEGF 항체, 프로스타글란딘, 항생제, 피토에스트로겐, 소염성 화합물, IMiD(등록상표), SelCID(등록상표), 항-안지오텐신 화합물 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 24.

제3항에 있어서, 유효량의 스테로이드, 광 감작제, 인테그린, 항산화제, 인터페론, 크산틴 유도체, 성장 호르몬, 신경영양 인자, 혈관신생 조절자, 항-VEGF 항체, 프로스타글란딘, 항생제, 피토에스트로겐, 소염성 화합물, IMiD(등록상표), SelCID(등록상표), 항-안지오텐신 화합물 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 25.

제4항에 있어서, 유효량의 스테로이드, 광 감작제, 인테그린, 항산화제, 인터페론, 크산틴 유도체, 성장 호르몬, 신경영양 인자, 혈관신생 조절자, 항-VEGF 항체, 프로스타글란딘, 항생제, 피토에스트로겐, 소염성 화합물, IMiD(등록상표), SelCID(등록상표), 항-안지오텐신 화합물 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 26.

제1항에 있어서, MD가 습윤 MD인 방법.

청구항 27.

제1항에 있어서, MD가 건조 MD인 방법.

청구항 28.

제1항에 있어서, 베르테포르핀을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 29.

제22항에 있어서, 항-안지오제네시스 화합물이 탈리도미드인 방법.

청구항 30.

제22항에 있어서, 항-VEGF 항체가 rhuFab인 방법.

청구항 31.

제22항에 있어서, 크산틴 유도체가 펜톡시필린인 방법.

청구항 32.

제22항에 있어서, 인터페론이 인터페론-2α인 방법.

청구항 33.

제1항에 있어서, 레이저 광응고 요법을 수행하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 34.

제1항에 있어서, 광역학 요법을 수행하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 35.

ARM, CNVM, PED, 또는 RPE의 위축증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 유효량의 JNK 저해제 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하는, ARM, CNVM, PED, 또는 RPE의 위축증의 치료 또는 예방 방법.

청구항 36.

제35항에 있어서, 유효량의 스테로이드, 광 감작제, 인테그린, 항산화제, 인터페론, 크산틴 유도제, 성장 호르몬, 신경영양 인자, 혈관신생조절자, 항-VEGF 항체, 프로스타글란딘, 항생제, 피토에스트로겐, 소염성 화합물 또는 항-안지오제네시스 화합물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 37.

유효량의 JNK 저해제, 및 스테로이드, 광 감작제, 인테그린, 항산화제, 인터페론, 크산틴 유도제, 성장 호르몬, 신경영양 인자, 혈관신생 조절자, 항-VEGF 항제, 프로스타글란딘, 항생제, 피토에스트로겐, 항-안지오효제네시스 화합물 또는 이들의 조합물을 포함하는 제약 조성물.

요약

본 발명은 황반 변성 (MD)의 치료, 예방 및(또는) 관리 방법에 관한 것이다. 구체적인 실시양태는 JNK 저해제를 단독으로 투여하거나 또는 제2 활성제 투여 및(또는) 수술 또는 물리 치료와 병행하는 것을 포함한다. 또한, 본 발명은 본 발명의 방법에 사용하기 적합한 제약 조성물, 단일 단위 투여 형태 및 키트를 개시한다.

색인어

황반 변성, JNK 저해제.