

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷ A61K 31/4015		(11) 공개번호 (43) 공개일자	10-2004-0047824 2004년06월05일
(21) 출원번호	10-2004-7003638		
(22) 출원일자	2004년03월11일		
번역문 제출일자	2004년03월11일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2002/030059	(87) 국제공개번호	WO 2003/027275
(86) 국제출원출원일자	2002년09월23일	(87) 국제공개일자	2003년04월03일

(30) 우선권주장	60/325,390	2001년09월27일	미국(US)
(71) 출원인	알콘, 인코퍼레이티드 스위스연방 취텐베르그 시이에이취 6331 보쉬 69		
(72) 발명자	헬베르그마르크알. 미합중국텍사스주75077하이랜드빌리지글렌리쥬드라이브2545 클락에보트에프. 미합중국텍사스주76017알링턴라첼코트5603 팡이오크 - 호우 미합중국텍사스주75052그랜드프레리스타브리지래인125 헬베르그페기엘리자베스 미합중국텍사스주75077하이랜드빌리지글렌리쥬드라이브2545 맥나트로레타그라브스 미합중국텍사스주76054허스트베이커드라이브224 왕완 - 헝 미합중국텍사스주76051그레이프바인우드랜드힐스드라이브2805		
(74) 대리인	최규팔 이은선		

심사청구 : 없음

(54) 녹내장 치료를 위한 글리코겐 신타아제키나제-3(G S K -3) 저해제

요약

녹내장 치료에 유용한 GSK-3 저해제의 용도를 기술한다.

명세서

기술분야

본 발명은 정상 또는 증가된 안압(intraocular pressure(IOP))을 저하 및 조절하고 녹내장을 치료하기 위한 글리코겐 신타아제 키나제-3 저해제에 관한 것이다.

배경기술

녹내장으로서 언급되는 질환 상태는 시신경에 대한 비가역적 손상에 의한 시기능의 영구적 손실을 특징으로 한다. 수개의 형태학적 또는 기능적으로 구별되는 녹내장 유형은 전형적으로 증가된 IOP에 의해 특징지어 지고, 이는 일반적으로 질환의 병적 과정과 관련되는 것으로 사료된다. 고안압증은 안압이 증가되었지만 외관상으로 시기능의 손실은 발생하지 않는 상태이고; 상기 환자는 최종적으로 녹내장과 관련된 실명으로 발달될 위험성이 크다고 여겨진다. 녹내장증이 손실된 일부 환자는 상대적으로 낮은 안압을 갖는다. 소위 정상안압 또는 저안압 녹내장 환자는 IOP를 저하 및 조절하는 제제로부터 이익을 볼 수 있다. 녹내장 또는 고안압을 초기에 발견하고 증가된 안압을 효과적으로 저하시키는 약제로 적절히 치료하면 시기능의 손실 또는 그의 진행성 악화는 서서히 호전될 수 있다. 안압 저하에 유효한 것으로 입증된 약물 치료는 안구방수 생산을 감소시키는 제제 및 유출률을 증가시키는 제제 둘 모두를 포함한다. 통상 상기 치료에서는 두개의 가능한 경로, 국소(눈에 직접 적용)또는 경구중 하나로 투여된다.

일부는 현재 특정의 녹내장 치료법에 의해 치료받을 때 반응을 잘 나타내지 않는다. 따라서, IOP를 조절하는 다른 국소 치료제가 요구된다.

발명의 상세한 설명

발명의 요약

본 발명은 인간을 포함하는 온혈동물에서 녹내장시각신경병증을 치료하고/거나 정상안압 녹내장, 고안압, 및 녹내장과 관련된 IOP를 저하시키고 조절하는데 사용할 수 있는 GSK-3 저해제에 관한 것이다.

바람직한 일면의 설명

주로 증가된 안압(IOP)이 녹내장의 지표가 된다. 증가된 안압을 검사하지 않고, 연속하여 장기간동안 방치하면 망막은 점차 나빠지고 시력은 손실될 수 있다. 따라서, 녹내장 망막병증에 대한 가능성 또는 그의 경중도를 감소시키기 위한 녹내장 환자의 치료에서 IOP를 저하시키는 것이 목적이다. 증가된 IOP를 보이지 않는 녹내장 환자라도 IOP를 저하시키고 조절하는 약제로부터 이익을 얻을 수 있다고 나타났다. 불행하게도, 일부 개체들은 특정의 현 녹내장 치료법으로 치료될 때 반응을 나타내지 않는다.

Wnt 단백질은 Wnt 신호전달경로를 활성화시키는 구조적으로 관련된 리간드의 거대 패밀리를 포함한다. 프리즐(frizzled) 패밀리 단백질은 이 경로에서 Wnt에 대한 막결합 수용체로서 작용하는 주요 성분이다. 프리즐 단백질은 N-말단 세포외의 시스테인이 풍부한 영역 및 세포질 카복실레이트 테일을 갖는 7개의 막(transmembrane) 단백질 패밀리이다. Wnt가 프리즐에 결합하므로써 β -카테닌이 인산화되는 것을 막는 (GSK-3)를 저해시키는 이벤트중 하나의 캐스케이드가 개시된다. β -카테닌을 인산화하여 그를 분해시킨다. Wnt 경로가 활성화됨으로써 β -카테닌-T 세포 인자/림포이드 인핸서 인자(TCF/Lef)의 존 유전자의 전사를 활성화시킬 수 있는 언컴플렉스된(uncomplexed) β -카테닌의 세포내 농도는 증가하게 된다.

프리즐 관련 단백질 (FRP)은 프리즐 단백질의 막-스패닝 세그먼트가 결핍되어 있는 것을 제외하면 프리즐 패밀리 단백질의 것과 상동성인 시스테인이 풍부한 부위를 갖는 분비된 단백질 패밀리이다. 분비된 FRP는 세포외 Wnt에 결합하여 프리즐 단백질과 상호작용하지 못하도록 하거나 프리즐된(frizzled) 수용체와 비작용성 컴플렉스를 형성하여 Wnt 신호전달경로를 길항시키는 작용을 한다[Bafico et al. (1999)].

최근 프리즐 관련 단백질 관련 단백질 (FRP)이 다수의 녹내장 섬유주 세포주에서 차별적으로 발현된다는 것이 밝혀졌다. 배양액에서 유지된 관류된 인간의 눈의 앞쪽 세그먼트를 통해 FRP-1을 관류시켰을 때 유속은 감소하고 이와 관련하여 섬모체 및 섬유주(TM)내 β -카테닌 단백질 수준은 감소하였다. 배양된 앞쪽 세그먼트에서 유속의 감소는 손상되지 않은 눈에서 유출에 대한 저항성의 증가(안압의 증가)의 모델이 된다. 이 결과는 활성 Wnt 신호전달경로는 TM 및 섬모체에 존재한다는 것을 나타내고 이 경로는 적어도 부분적으로는 TM을 통해 유출량을 유지하여 IOP를 조절한다는 것을 제시한다.

세포내 β -카테닌의 수준은 적어도 부분적으로는 GSK-3에 의한 인산화에 의해 조절되기 때문에, GSK-3을 저해하면, FRP의 수준과는 상관없이 언컴플렉스된 가용성 β -카테닌은 증가하게 된다. GSK-3 저해제는 FRP 수준의 증가에 의해 유발되는 Wnt 신호전달경로의 FRP 매개 길항작용을 우회시키고 녹내장을 앓는 개체에서 FRP 생산 증가에

따른 유출 내성 증가를 상쇄시킨다.

망막색소변성(RP)을 앓는 인간 기증자의 망막에서는 FRP 발현이 증가되었음을 검출할 수 있었다. RP는 광수용체에 작용하는 퇴행성 질환중 한 패밀리이고 시각상실을 초래한다. FRP는 시험관내에서 뉴런의 세포 고사(apoptosis)를 자극하기 때문에 FRP 매개된 Wnt 시그널링의 파괴가 망막 퇴행에 관여할 수 있다는 것은 증가된 FRP의 존재에 의해 제안된다. 녹내장은 광수용체 세포가 아닌 망막 신경절 세포의 선택적인 손실이지만, FRP 발현 증가 또는 GSK-3 매개 경로에 의해 조정되는 다른 기작에 의해 매개되는 독성은 녹내장에서 망막 신경절 손실을 초래할 수 있다.

따라서, GSK-3 저해제는 망막 신경절 손실을 치료하고 수성 체액 유출을 증가시킴으로써 안압을 감소시킬 것이다.

이론에 제한받지 않고 본 발명자들은 GSK-3의 저해가 정상 또는 증가된 안압(IOP)을 저하 및 조절하고 녹내장시각 신경병증을 치료할 것으로 믿고 있다. GSK-3 저해제로서 작용하는 화합물은 잘 공지되어 있고 주로 당뇨병, 치매 예로서 알츠하이머 병 및 조울증과 관련되는 질환 또는 이상에 대하여 다양한 유용성을 나 타낸다. 미국 특허 6,057, 117에는 당뇨병을 포함하는 GSK-3 활성화에 의해 매개되는 질환을 치료하기 위한 선택적인 GSK-3 저해제의 용도에 대하여 기술되어 있다. WO 00/38675에는 GSK-3의 저해를 필요로 하는 것과 관련된 질환, 예로서, 당뇨, 당뇨와 관련되는 질환, 만성 신경퇴행성 질환, 예로서 치매, 예를 들면, 알츠하이머 병, 조울증, 기분 장애, 예로서 정신분열병, 신경외상 질환, 예로서 급성 발작, 모발 손실 및 암의 치료 방법이 기술되어 있다. WO 00/21927에는 GSK-3 저해제인 당뇨, 치매, 예를 들면, 알츠하이머 병, 조울증 치료용의 특정 피롤-2,5-디온 유도체가 기술되어 있다. WO 01/56567에는 2,4-디마티노티아졸 유도체 및 GSK-3 저해제로서의 그의 용도, WO 01/49709에는 GSK-3의 펩티드 저해제, WO 01/47533에는 다양한 질환을 치료하기 위한 조절 전략법의 개발이 기술되어 있다. WO 01/41768에는 신경퇴행성 질환, 예를 들면, 알츠하이머 병, 당뇨, 염증성 병증 및 암 치료를 위한 사이클린 의존 키나제, GSK-3 베타 및 카제인 키나제 1을 억제하기 위한 히메니알디신 또는 그의 유도체의 용도에 대하여 기술되어 있다. WO 01/37819에는 GSK-3 베타를 저해하는 약제를 제조하기 위한 인디루빈 유도체의 용도가 기술되어 있다

특정 파울론 유사체가 GSK-3 저해제인 것으로 보고되었다(Leost et al. 2000). 이들 화합물이 신경퇴행성 및 증식성 질환의 연구에 유용하고 치료를 가능케 한다고 제안되었다.

3-아닐리노-4-아릴말레이미드는 효능이 있고 선택적인 GSK-3 저해제로서 보고되었다(Smith et al. 2001).

히메니알디신은 GSK-3 저해제이다. 신경퇴행성 질환 치료에 효능이 있는 것으로 제시되었다(Thunnissen et al. 2000).

단백질 키나제 C 저해제 GF1092 및 Ro 31-8220이 GSK-3이 저해제로서 보고되었다(Tavare et al. 1999).

인디루빈은 GSK-3 (Garnier et al. 2001)을 저해한다. 신경퇴행성 질환의 치료제로서 인디루빈의 사용에 대한 효능 있는 적용이 기술되어 있다.

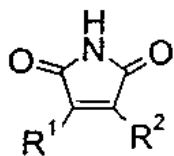
GSK-3 저해제 SB-415286 및 SB216763는 배양액에서 배양된 중추 및 말초 뉴런을 포스파티딜 이노시톨 경로 활성의 저하에 의해 유도되는 사멸로부터 보호하였다.

정상 또는 증가된 안압(IOP)을 저하 및 조절하기 위한 이들 화합물의 용도에 대하여 기술된 바 없다.

본 발명은 GSK-3 저해에 의한 녹내장 치료에 관한 것이다. GSK-3 저해 화합물이 본 발명의 방법에 유용할 것으로 주시되고 있다. 본 발명자들은 WO 00/38675; WO 00/21927; Cogan et al. 2000; Leost et al. 2001; Smith et al. 2001; Garnier et al. 2001; Cross et al. 2001; Thunnissen et al. 2000; Tavare et al. 1999 (상기 언급한 바, 본 명세서에서 참고문헌으로서 인용됨)에 기술된 어느 화합물이 특히 유용할 것이라고 주시하고 있다.

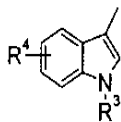
바람직한 일면으로, 본 발명의 방법에 사용하기 위한 화합물은 WO 00/21927, EP 470490, WO 93/18766, WO 93/18765, EP 397060, WO 98/11103, WO 98/11102, WO 98/04552, WO 98/04551, DE 4243321, DE 4005970, DE 3914764, WO 96/04906, WO 95/07910, DE 4217964, US 5856517, US 5891901, WO 99/42100, EP 328026, EP 384349, EP 540956, DE 4005969, 또는 EP 508792에 정의된 화합물로부터 선택될 것이다.

바람직한 화합물은 하기 식의 화합물을 포함한다:

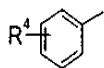


상기 식에서,

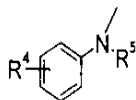
R^1 및 R^2 는 독립적으로



A



B



C

이고;

R^3 은 H, C_{1-6} 알킬, (비)치환된 페닐, C_{1-6} 알킬- NR^6R^7 , C_{1-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 알킬- OR^6 , C_{1-6} 알킬 $C(O)_2R^5$, C_{1-6} 알킬 $C(O)_2R^5$, C_{1-6} 알킬 $C(O)NR^6R^7$ 이고;

R^4 는 H, 또는 하나 이상의 치환체 C_{1-6} 알킬, (비)치환된 페닐, $-OR^6$, $-SR^6$, 할로겐, (비)치환된 페녹시, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬- NR^6R^7 , $-NR^6R^7$, C_{1-7} 사이클로알킬, (비)치환된 헤테로사이클릴, $-C(O)_2R^5$, C_{1-6} 알킬 $C(O)_2R^5$, C_{1-6} 알킬 $C(O)NR^6R^7$ 이고;

R^5 , R^6 , R^7 은 H, C_{1-4} 알킬, (비)치환된 페닐이다.

바람직하게,

R^1 은 A, B이고; R^2 는 B, C이고;

R^3 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- NR^6R^7 , C_{1-6} 알킬- OR^6 , C_{1-6} 알킬 $C(O)NR^6R^7$ 이고;

R^4 는 H, 또는 하나 이상의 치환체 C_{1-6} 알킬, (비)치환된 페닐, $-OR^6$, 할로겐, (비)치환된 페녹시, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬- NR^6R^7 , $-NR^6R^7$, (비)치환된 헤테로사이클릴, $-C(O)_2R^5$, C_{1-6} 알킬 $C(O)_2R^5$, C_{1-6} 알킬 $C(O)NR^6R^7$ 이고;

R^5 , R^6 , R^7 은 H, C_{1-3} 알킬이다.

본 발명의 방법에 사용하기 가장 바람직한 화합물은 하기를 포함한다:

3-(1-[3-아미노프로필]-3-인돌릴)-4-(2-클로로페닐)피롤-2,5-디온 및

3-(1-[3-하이드록시프로필-3-인돌릴)-4-(2-클로로페닐)피롤-2,5-디온이다.

다른 일면으로, 본 발명의 방법에서 유용한 화합물은 WO 01/37819에 정의된 인디루빈 유사체로부터 선택될 것이다. 통상 바람직한 화합물은 인디루빈, 5-요오도-인디루빈-3'모노옥심, 5-(하이드록시에틸설폰아미드)인디루빈, 인디루빈-3'-모노옥심, 5-(메틸)설폰아미드 인디루빈, 및 5-(디메틸)설폰아미드 인디루빈을 포함 한다.

본 발명의 추가의 일면은 WO 01/37819에 정의된 2,4-디아미노티아졸 유사체로부터 선택되는 화합물의 용도를 포함한다. 바람직한 화합물은

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)사이클로프로필메탄논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(4-플루오로페닐)메탄논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)페닐메탄논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)피리딘-3-일메탄논,

1-(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)프로판-1-온

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-3,4-디플루오로페닐)메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-3-플루오로페닐)메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)나프탈렌-2-일메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)바이페닐-4-일메타논,

4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(3-벤질옥시페닐)메타논,

[4-아미노-2-(4-브로모페닐아미노)티아졸-5-일] 사이클로프로필메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-3,4-디클로로페닐)메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-3-메틸벤조[b]티오펜-2-일)메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(2-메톡시페닐)메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(3-메톡시페닐)메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(4-메톡시페닐)메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(4-클로로-3-메틸페닐)메타논,

(4-아미노-2-프로필아미노티아졸-5-일)피리딘-3-일-메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)피리딘-2-일-메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-피리디닐-4-일-메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)티오펜-2-일-메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)티오펜-3-일메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(2,6-디플루오로페닐)메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(2,6-디클로로페닐)메타논,

1-(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)에타논,

[4-아미노-2 (피리딘-3-일아미노)티아졸-5-일] 메타논,

[4-아미노-2-(피리딘-3-일아미노)티아졸-5-일] 페닐메타논,

[4-아미노-2-(3-메톡시프로필아미노)티아졸-5-일] 피리딘-3-일메타논,

3-[4-아미노-5 (피리딘-3-카보닐)티아졸-2-일아미노] 부티르산 에틸 에스테르

[4-아미노-2-(3,4-디클로로페닐아미노)티아졸-5-일]-(3-벤질옥시페닐)메타논,

[4-아미노-2-(4-클로로페닐아미노)티아졸-5-일]-(3-벤질옥시페닐)메타논, 및;

(4-아미노-2-에틸아미노티아졸-5-일)페닐메타논을 포함한다.

추가로 또다른 일면으로 WO 01/09106에 정의된 1,2,4-트리아졸-카복실산 유도체 또는 유사체가 본 발명의 방법에

유용할 것이다. 바람직한 1,2,4-트리아졸-카복실산 유도체는

3-아미노-5-아닐리노-2-벤조일-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3,4-메틸렌디옥시벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3-트랜스-(2-푸릴아크릴로일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-1-(3-트랜스-(2-푸릴아크릴로일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산 페닐아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산 사이클로헥실아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-1-카복실산 사이클로헥실아미드,
 3-아미노-5-(5-클로로-2-메틸아닐리노)-2-벤조일-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-클로로벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(2-나프토일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3-브로모벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-페닐벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-트리플루오로메틸벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-((3-벤조일)벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-바이페닐아세틸)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(2-티에닐아세틸)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-페닐티오아세틸-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-(2-나프틸아세틸)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(페녹시벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-벤조일-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-사이클로헥실카보닐-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-페닐아세틸-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3-니코티닐)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3,5-디클로로벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-아세틸벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3-인돌릴아세틸)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-플루오로페닐아세틸)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3-브로모벤조일)-1,2,4-트리아졸,

3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-(3-벤조일프로파노일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(사이클로펜트-2-에닐)아세틸-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-(3-벤조일부티로일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-(3,3-디페닐프로파노일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산 4-바이페닐아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산(4-페녹시페닐)아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산(4-브로모-2-메틸페닐)아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산(1-나프틸)아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산(3-메톡시페닐)아미드,
 3-아미노-5-(4-메톡시아닐리노)-1,2,4-트리아졸-2-카복실산(4-클로로페닐)아미드, 및
 3,5-디아미노-2-벤조일-1,2,4-트리아졸을 포함한다.

WO 01/41768에 정의된 히메니알딘신 또는 그의 유도체 또는 유사체 또한 본 발명의 특정 일면에서 유용할 수 있다. 바람직한 화합물은

히메니알딘신 (4-(2-아미노-4-옥소-2-이미다졸린-5-일리덴)-4,5,6,7-테트라하이드로피롤로 (2,3-c)아제핀-8-온),

4-(2-아미노-4-옥소-2-이미다졸린-5-일리덴)-2-브로모-4,5,6,7-테트라하이드로피롤로 (2,3-c)아제핀-8-온, 및

(4-(2-아미노-4-옥소-2-이미다졸린-5-일리덴)-3-브로모-4,5,6,7-테트라하이드로피롤로 (2,3-c)아제핀-8-온을 포함한다.

본 발명의 또다른 일면은 본 발명에서 9-니트로파울론, 9-브로모파울론, 9-클로로파울론, 및 9-브로모-12-메톡시 카보닐메틸파울론을 포함하는 파울론 유사체의 용도를 포함한다.

본 발명의 화합물은 눈에 투여하기 위한(예: 국소적, 전방내로(intracamerally), 또는 이식에 의해) 다양한 형태의 안과용 제제내로 포함될 수 있다. 바람직하게 화합물은 눈에 투여하기 위한 국소 안과용 제제내로 포함될 수 있다. 화합물은 안과학적으로 허용가능한 방부제, 계면활성제, 점성 증진제, 투과 증진제, 완충제, 염화나트륨, 및 물과 배합되어 수성의, 멸균의 안과용 현탁액제 또는 액제를 형성할 수 있다. 안과용 액제는 화합물을 생리학적으로 허용가능한 수성 등장 완충액에 용해시켜 제조될 수 있다. 또한, 안과용 제제는 화합물 이 용해되는 것을 돕기 위하여 안과학적으로 허용가능한 계면활성제를 포함할 수 있다. 또한, 결막낭에서 제제의 정체를 개선하기 위하여 안과용 제제는 점성을 증진시키기 위한 제제, 예로서, 하이드록시메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함할 수 있다. 또한, 겔화제, 제한하는 것은 아니지만, 겔란 및 젤란검을 포함할 수 있다. 멸균된 안과용 연고제를 제조하기 위하여 활성 성분을 적절한 담체중 방부제 예로서, 광유, 액상 라놀린, 또는 백색 페트role레이텀과 배합한다. 멸균된 안과용 겔화제는 유사한 안과용 제제에 대하여 공개된 제법에 따라 예로서 카르보폴-974 등의 배합으로부터 제조된 친수성 염기중 활성 성분을 현탁시켜 제조될 수 있고; 방부제 및 강장제를 포함할 수 있다.

화합물은 바람직하게 약 pH 4 내지 8의 국소 안과용 현탁액제 또는 액제로서 제형화될 수 있다. 각 개인의 특정 복용요법에 대한 확정은 의사의 재량에 맡긴다. 화합물은 통상 0.01중량% 내지 5중량%의 양, 바람직하게는 0.25중량% 내지 2중량%로 제제중에 포함될 것이다. 따라서, 의사의 판단에 따라 국소 투여를 위해서는 1 내지 2드롭의 상기 제제를 1일 1 내지 4회 안구 표면에 투여할 것이다.

또한, 화합물은 녹내장을 치료하기 위한 다른 제제, 제한하는 것은 아니지만 예로서, β -차단제, 프로스타글란딘, 카보닉 안하이드라제 저해제, α_2 작용제, 축동제, 및 신경보호제와의 배합물로 사용될 수 있다.

하기 실시예는 본 발명의 일면을 수행할 때 본 발명자에 의해 사용된 기술들의 대표예이다. 이들 기술은 본 발명의 실시예 바람직한 일면의 한 예이고, 본 발명의 개시와 관련하여 본 분야의 기술자들은 본 발명의 정신 및 의도하는 범위로부터 벗어나지 않는 다수의 변형을 이해할 것이다.

실시예

실시예 1

GSK-3 저해

WO 00/38675에 기술된 바와 같은 방법으로 GSK-3 저해를 분석할 수 있다. 글루코겐 시타아제의 인산화 부위에 대하여 펩티드 서열로부터 유도된 바이오틴화된 펩티드의 인산화를 저해하는 화합물의 능력을 평가한다. Biot-KYRRA AVPP S PSL S RHS S PHQ(SP)EDEEE를 기질 펩티드로 사용한다(여기에서, (SP)는 사전 인산화된 세린이고 S는 GSK-3 특이적 인산화에 대한 3개의 공통 인산화 부위이다). Tween-20 0.01%를 포함하는 pH 7.0 MOPS 완충액중 GSK-3 키나제 (최종 농도 10nM), 글리세롤 5%, 2-머캅토페놀 7.5mM, 아세트산마그네슘 10mM, 기질 펩티드 8 μ M, [γ - 33 p]-ATP 10 μ M 및 저해제를 1시간동안 인큐베이션시켰다. 스트렙타비딘 코팅된 SPA 비드를 포함하는 mM EDTA 수용액을 가하여 반응을 종결시켰다. 원심분리한 후 방사능을 베타 섬광계수기를 사용하여 계수하였다.

실시예 2

FRP에 의해 유도되는 유출 속도 및 관류된 앞쪽 세그먼트내 β -카테닌 수준의 감소 저해

인간의 눈의 앞쪽 세그먼트에 11mmHg의 일정한 압력으로 Dulbecco's modified Eagle's 배지 (DMEM)를 관류시켰다. 지정된 기간에 그의 저장소의 질량을 측정하여 각 눈의 유출 속도를 측정하였다. 안정화기 이후에, 눈에 비히클 또는 FRP-1 (10 μ g/ml)을 관류시키고 그의 방출 속도를 2-5일동안 관찰하였다. FRP-1을 관류시킨 경우 수성 채액의 유출은 감소되었다. 저해제를 가하고 앞쪽 세그먼트를 2-4일동안 더 관류시켰다. 지정된 기간에 그의 저장소의 질량을 측정하여 각 눈의 유출 속도를 측정하였다.

실시예 3

성분	양(% w/v)
실시예 1의 화합물	0.01 - 2% **
하이드록시프로필 메틸셀룰로오스	0.5%
이염기성 인산나트륨(무수)	0.2%
염화나트륨	0.5%
디소듐 EDTA(에데테이트 디소듐)	0.01%
폴리소르베이트80	0.05%
벤즈알코늄 클로라이드	0.01%
수산화나트륨/염산	pH를 7.3-7.4로 조절
정제수	적당량 100%

실시예 4

성분	양(% w/v)
실시예 1의 화합물	0.01 - 2%
메틸셀룰로오스	4.0%
이염기성 인산나트륨(무수)	0.2%
염화나트륨	0.5%
디소듐 EDTA(에데테이트 디소듐)	0.01%

폴리소르베이트80	0.05%
벤즈알코늄 클로라이드	0.01%
수산화나트륨/염산	pH를 7.3-7.4로 조절
정제수	적당량 100%

실시예 5

성분	양(% w/v)
실시예 1의 화합물	0.01 - 2%
구아 검	0.4 - 6.0%
이염기성 인산나트륨(무수)	0.2%
염화나트륨	0.5%
디소듐 EDTA(에데테이트 디소듐)	0.01%
폴리소르베이트80	0.05%
벤즈알코늄 클로라이드	0.01%
수산화나트륨/염산	pH를 7.3-7.4로 조절
정제수	적당량 100%

실시예 6

성분	양(% w/v)
실시예 1의 화합물	0.01 - 2%
백색 페트롤레이텀 및 광유 및 라놀린	연고 농도
이염기성 인산나트륨(무수)	0.2%
염화나트륨	0.5%
디소듐 EDTA(에데테이트 디소듐)	0.01%
폴리소르베이트80	0.05%
벤즈알코늄 클로라이드	0.01%
수산화나트륨/염산	pH를 7.3-7.4로 조절
정제수	적당량 100%

본 명세서에 기술되고 청구된 조성물 및/또는 방법 모두는 본 발명의 개시와 관련하여 제조되고 적절하지 못한 실험은 하지 않고 수행될 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법은 바람직한 일례를 통해 기술되는 반면, 본 분야의 기술자는 조성물 및/또는 방법, 본 분야에 기술된 방법의 단계, 또는 단계 순서에 있어 본 발명의 개념, 정신 또는 범주를 벗어나지 않고 변형될 수 있음을 이해할 것이다. 더욱 특히, 화학적으로, 구조적으로 관련된 특정 제제는 유사한 결과를 얻기 위해 기술된 제제를 대체할 수 있음을 이해할 것이다. 본 분야의 기술자에게 자명한 대체 및 변형은 첨부된 청구범위에 의해 정의된 바와 같은 본 발명의 정신, 범주 및 개념 이내라고 간주될 것이다.

참고 문헌

본 명세서에서 상기 기술된 것을 보충하는 예시적인 절차상 또는 다른 설명을 제공한다는 점에서 하기 참고문헌을 참조로서 구체적으로 인용한다.

특허

DE 3914764

DE 4005969

DE 4005970

DE 4217964

DE 4243321

EP 328026

EP 384349

EP 397060

EP 470490

EP 508792

EP 540956

U.S. Patent No. 5,856,517

U.S. Patent No. 5,891,901

U.S. Patent No. 6,057,117

WO 93/18765

WO 93/18766

WO 95/07910

WO 96/04906

WO 98/04551

WO 98/04552

WO 98/11102

WO 98/11103

WO 99/42100

WO 00/21927

WO 00/38675

WO 01/09106

WO 01/37819

WO 01/41768

WO 01/47533

WO 01/49709

WO 01/56567

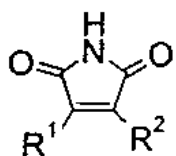
(57) 청구의 범위

청구항 1.

약제학적으로 허용가능한 담체중에 적어도 하나의 글리코겐 신타아제 키나제-3(GSK-3) 저해제를 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 녹내장시각신경병증을 치료하는 방법.

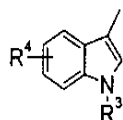
청구항 2.

제 1항에 있어서, GSK-3 저해제가 하기 화학식의 화합물인 방법:

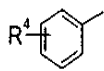


상기 식에서,

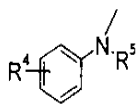
R¹ 및 R² 는 독립적으로



A



B



C

이고;

R^3 은 H, C_{1-6} 알킬, (비)치환된 페닐, C_{1-6} 알킬- NR^6R^7 , C_{1-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 알킬- OR^6 , C_{1-6} 알킬 $C(O)_2R^5$, C_{1-6} 알킬 $C(O)NR^6R^7$ 이고;

R^4 는 H, 또는 하나 이상의 치환체 C_{1-6} 알킬, (비)치환된 페닐, $-OR^6$, $-SR^6$, 할로겐, (비)치환된 페녹시, $-CN$, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬- NR^6R^7 , $-NR^6R^7$, C_{1-7} 사이클로알킬, (비)치환된 헤테로사이클릴, $-C(O)_2R^5$, C_{1-6} 알킬 $C(O)_2R^5$, C_{1-6} 알킬 $C(O)NR^6R^7$ 이고;

R^5 , R^6 , R^7 은 H, C_{1-4} 알킬, (비)치환된 페닐이다.

청구항 3.

제 2항에 있어서,

R^1 은 A, B이고; R^2 는 B, C이고;

R^3 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- NR^6R^7 , C_{1-6} 알킬- OR^6 , C_{1-6} 알킬 $C(O)_2R^5$, C_{1-6} 알킬 $C(O)NR^6R^7$ 이고;

R^4 는 H, 또는 하나 이상의 치환체 C_{1-6} 알킬, (비)치환된 페닐, $-OR^6$, 할로겐, (비)치환된 페녹시, $-NO_2$, C_{1-6} 알킬- NR^6R^7 , $-NR^6R^7$, (비)치환된 헤테로사이클릴, $-C(O)_2R^5$, C_{1-6} 알킬 $C(O)_2R^5$, C_{1-6} 알킬 $C(O)NR^6R^7$ 이고;

R^5 , R^6 , R^7 은 H, C_{1-3} 알킬인 방법.

청구항 4.

제 3항에 있어서, GSK-3 저해제가 3-(1-[3-아미노프로필]-3-인돌릴)-4-(2-클로로페닐)피롤-2,5-디온 또는 3-(1-[3-하이드록시프로필]-3-인돌릴)-4-(2-클로로페닐)피롤-2,5-디온인 방법.

청구항 5.

제 1항에 있어서, GSK-3 저해제가 인디루빈 유사체, 2,4-디아미노티아졸 유사체, 1,2,4-트리아졸-카복실산 유도체 또는 유사체, 히메니알디신 또는 그의 유도체 또는 유사체, 및 파울론 유사체로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 6.

제 5항에 있어서, GSK-3 저해제가 인디루빈 유사체인 방법.

청구항 7.

제 6항에 있어서, 인디루빈 유사체가 인디루빈, 5-요오도-인디루빈-3'모노옥심, 5-(하이드록시에틸설포아미드)인디루빈, 인디루빈-3'-모노옥심, 5-(메틸)설포아미드 인디루빈, 및 5-(디메틸)설포아미드 인디루빈으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 8.

제 5항에 있어서, GSK-3 저해제가 2,4-디아미노티아졸 유사체인 방법.

청구항 9.

제 8항에 있어서, 2,4-디아미노티아졸 유사체가

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)사이클로프로필메탄은,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(4-플루오로페닐)메탄은,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)페닐메탄은,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)피리딘-3-일메타논,
 1-(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)프로판-1-온
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-3,4-디플루오로페닐)메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-3-플루오로페닐)메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)나프탈렌-2-일메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)바이페닐-4-일메타논,
 4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(3-벤질옥시페닐)메타논,
 [4-아미노-2-(4-브로모페닐아미노)티아졸-5-일] 사이클로프로필메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-3,4-디클로로페닐)메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-3-메틸벤조[b]티오펜-2-일)메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(2-메톡시페닐)메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(3-메톡시페닐)메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(4-메톡시페닐)메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(4-클로로-3-메틸페닐)메타논,
 (4-아미노-2-프로필아미노티아졸-5-일)피리딘-3-일-메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)피리딘-2-일-메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-피리디닐-4-일-메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)티오펜-2-일-메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)티오펜-3-일메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(2,6-디플루오로페닐)메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(2,6-디클로로페닐)메타논,
 1-(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)에타논,
 [4-아미노-2-(피리딘-3-일아미노)티아졸-5-일] 메타논,
 [4-아미노-2-(피리딘-3-일아미노)티아졸-5-일] 페닐메타논,
 [4-아미노-2-(3-메톡시프로필아미노)티아졸-5-일] 피리딘-3-일메타논,
 3-[4-아미노-5-(피리딘-3-카보닐)티아졸-2-일아미노] 부티르산 에틸 에스테르
 [4-아미노-2-(3,4-디클로로페닐아미노)티아졸-5-일]-(3-벤질옥시페닐)메타논,
 [4-아미노-2-(4-클로로페닐아미노)티아졸-5-일]-(3-벤질옥시페닐)메타논, 및;
 (4-아미노-2-에틸아미노티아졸-5-일)페닐메타논으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 10.

제 5항에 있어서, GSK-3 저해제가 1,2,4-트리아졸-카복실산 유도체 또는 유사체인 방법.

청구항 11.

제 10항에 있어서, 1,2,4-트리아졸-카복실산 유도체 또는 유사체가

- 3-아미노-5-아닐리노-2-벤조일-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-아닐리노-2-(3,4-메틸렌디옥시벤조일)-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-아닐리노-2-(3-트랜스-(2-푸릴아크릴로일)-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-아닐리노-1-(3-트랜스-(2-푸릴아크릴로일)-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산 페닐아미드,
- 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산 사이클로헥실아미드,
- 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-1-카복실산 사이클로헥실아미드,
- 3-아미노-5-(5-클로로-2-메틸아닐리노)-2-벤조일-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-클로로벤조일)-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-아닐리노-2-(2-나프토일)-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-아닐리노-2-(3-브로모벤조일)-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-페닐벤조일)-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-트리플루오로메틸벤조일)-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-아닐리노-2-((3-벤조일)벤조일)-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-바이페닐아세틸)-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-아닐리노-2-(2-티에닐아세틸)-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-페닐티오아세틸-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-(2-나프틸아세틸)-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-아닐리노-2-(페녹시벤조일)-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-벤조일-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-아닐리노-2-사이클로헥실카보닐-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-아닐리노-2-페닐아세틸-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-아닐리노-2-(3-니코티닐)-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-아닐리노-2-(3,5-디클로로벤조일)-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-아세틸벤조일)-1,2,4-트리아졸,
- 3-아미노-5-아닐리노-2-(3-인돌릴아세틸)-1,2,4-트리아졸,

3-아미노-5-아닐리노-2-(4-플루오로페닐아세틸)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3-브로모벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-(3-벤조일프로파노일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(사이클로펜트-2-에닐)아세틸-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-(3-벤조일부티로일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-(3,3-디페닐프로파노일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산 4-바이페닐아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산(4-페녹시페닐)아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산(4-브로모-2-메틸페닐)아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산(1-나프틸)아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산(3-메톡시페닐)아미드,
 3-아미노-5-(4-메톡시아닐리노)-1,2,4-트리아졸-2-카복실산(4-클로로페닐)아미드, 및
 3,5-디아미노-2-벤조일-1,2,4-트리아졸로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 12.

제 5항에 있어서, GSK-3 저해제가 히메니알딘신 유도체 또는 유사체인 방법.

청구항 13.

제 12항에 있어서, 히메니알딘신 유도체 또는 유사체가

히메니알딘신 (4-(2-아미노-4-옥소-2-이미다졸린-5-일리덴)-4,5,6,7-테트라하이드로피롤로 (2,3-c)아제핀-8-온),

4-(2-아미노-4-옥소-2-이미다졸린-5-일리덴)-2-브로모-4, 5,6,7-테트라하이드로피롤로 (2,3-c)아제핀-8-온,

및 (4-(2-아미노-4-옥소-2-이미다졸린-5-일리덴)-3-브로모-4,5,6,7-테트라하이드로피롤로 (2,3-c)아제핀-8-온으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 14.

제 5항에 있어서, GSK-3 저해제가 파울론 유사체인 방법.

청구항 15.

제 14항에 있어서, 파울론 유사체가 9-니트로파울론, 9-브로모파울론, 9-클로로파울론, 및 9-브로모-12-메톡시카보닐메틸파울론으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 16.

제 1항에 있어서, 투여가 국소적, 전방내, 또는 이식에 의한 방법.

청구항 17.

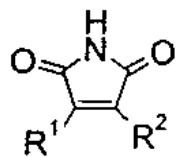
제 1항에 있어서, 조성물중 GSK-3 저해제의 농도가 0.01% 내지 2%인 방법.

청구항 18.

약제학적으로 허용가능한 담체중에 적어도 하나의 글리코겐 신타아제 키나제-3(GSK-3) 저해제를 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 환자에서 안압(IOP)을 저하시키는 방법.

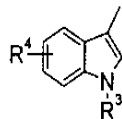
청구항 19.

제 18항에 있어서, GSK-3 저해제가 하기 화학식의 화합물인 방법:

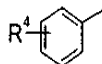


상기 식에서,

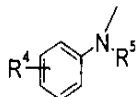
R^1 및 R^2 는 독립적으로



A



B



C

이고;

R^3 은 H, C_{1-6} 알킬, (비)치환된 페닐, C_{1-6} 알킬- NR^6R^7 , C_{1-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 알킬-OR⁶, C_{1-6} 알킬C(O)₂R⁵, C_{1-6} 알킬C(O)NR⁶R⁷ 이고;

R^4 는 H, 또는 하나 이상의 치환체 C_{1-6} 알킬, (비)치환된 페닐, -OR⁶, -SR⁶, 할로겐, (비)치환된 페녹시, -CN, -NO₂, C_{1-6} 알킬- NR^6R^7 , -NR⁶R⁷, C_{1-7} 사이클로알킬, (비)치환된 헤테로사이클릴, -C(O)₂R⁵, C_{1-6} 알킬C(O)₂R⁵, C_{1-6} 알킬C(O)NR⁶R⁷ 이고;

R^5 , R^6 , R^7 은 H, C_{1-4} 알킬, (비)치환된 페닐이다.

청구항 20.

제 19항에 있어서,

R^1 은 A, B이고; R^2 는 B, C이고;

R^3 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- NR^6R^7 , C_{1-6} 알킬-OR⁶, C_{1-6} 알킬C(O)₂R⁵, C_{1-6} 알킬C(O)NR⁶R⁷ 이고;

R^4 는 H, 또는 하나 이상의 치환체 C_{1-6} 알킬, (비)치환된 페닐, -OR⁶, 할로겐, (비)치환된 페녹시, -NO₂, C_{1-6} 알킬- NR^6R^7 , -NR⁶R⁷, (비)치환된 헤테로사이클릴, -C(O)₂R⁵, C_{1-6} 알킬C(O)₂R⁵, C_{1-6} 알킬C(O)NR⁶R⁷ 이고;

R^5 , R^6 , R^7 은 H, C_{1-3} 알킬인 방법.

청구항 21.

제 20항에 있어서, GSK-3 저해제가 3-(1-[3-아미노프로필]-3-인돌릴)-4-(2-클로로페닐)피롤-2,5-디온 또는 3-(1-[3-하이드록시프로필]-3-인돌릴)-4-(2-클로로페닐)피롤-2,5-디온인 방법.

청구항 22.

제 19항에 있어서, GSK-3 저해제가 인디루빈 유사체, 2,4-디아미노티아졸 유사체, 1,2,4-트리아졸-카복실산 유도체 또는 유사체, 히메니알딘신 또는 그의 유도체 또는 유사체, 및 파울론 유사체로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 23.

제 22항에 있어서, GSK-3 저해제가 인디루빈 유사체인 방법.

청구항 24.

제 23항에 있어서, 인디루빈 유사체가 인디루빈, 5-요오도-인디루빈-3'-모노옥심, 5-(하이드록시에틸설포아미드)인디루빈, 인디루빈-3'-모노옥심, 5-(메틸)설포아미드 인디루빈, 및 5-(디메틸)설포아미드 인디루빈으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 25.

제 22항에 있어서, GSK-3 저해제가 2,4-디아미노티아졸 유사체인 방법.

청구항 26.

제 25항에 있어서, 2,4-디아미노티아졸 유사체가

- (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)사이클로프로필메타논,
- (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(4-플루오로페닐)메타논,
- (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)페닐메타논,
- (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)피리딘-3-일메타논,
- 1-(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)프로판-1-온
- (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-3,4-디플루오로페닐)메타논,
- (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-3-플루오로페닐)메타논,
- (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)나프탈렌-2-일메타논,
- (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)바이페닐-4-일메타논,
- 4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(3-벤질옥시페닐)메타논,
- [4-아미노-2-(4-브로모페닐아미노)티아졸-5-일] 사이클로프로필메타논,
- (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-3,4-디클로로페닐)메타논,
- (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-3-메틸벤조[b]티오펜-2-일)메타논,
- (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(2-메톡시페닐)메타논,
- (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(3-메톡시페닐)메타논,
- (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(4-메톡시페닐)메타논,
- (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(4-클로로-3-메틸페닐)메타논,
- (4-아미노-2-프로필아미노티아졸-5-일)피리딘-3-일-메타논,
- (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)피리딘-2-일-메타논,
- (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-피리디닐-4-일-메타논,
- (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)티오펜-2-일-메타논,
- (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)티오펜-3-일메타논,
- (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(2,6-디플루오로페닐)메타논,
- (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(2,6-디클로로페닐)메타논,
- 1-(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)에타논,
- [4-아미노-2 (피리딘-3-일아미노)티아졸-5-일] 메타논,

[4-아미노-2-(피리딘-3-일아미노)티아졸-5-일] 페닐메탄논,
 [4-아미노-2-(3-메톡시프로필아미노)티아졸-5-일] 피리딘-3-일메탄논,
 3-[4-아미노-5-(피리딘-3-카보닐)티아졸-2-일아미노] 부티르산 에틸 에스테르
 [4-아미노-2-(3,4-디클로로페닐아미노)티아졸-5-일]-(3-벤질옥시페닐)메탄논,
 [4-아미노-2-(4-클로로페닐아미노)티아졸-5-일]-(3-벤질옥시페닐)메탄논, 및;
 (4-아미노-2-에틸아미노티아졸-5-일)페닐메탄논으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 27.

제 22항에 있어서, GSK-3 저해제가 1,2,4-트리아졸-카복실산 유도체 또는 유사체인 방법.

청구항 28.

제 27항에 있어서, 1,2,4-트리아졸-카복실산 유도체 또는 유사체가

3-아미노-5-아닐리노-2-벤조일-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3,4-메틸렌디옥시벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3-트랜스-(2-푸릴아크릴로일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-1-(3-트랜스-(2-푸릴아크릴로일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산 페닐아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산 사이클로헥실아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-1-카복실산 사이클로헥실아미드,
 3-아미노-5-(5-클로로-2-메틸아닐리노)-2-벤조일-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-클로로벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(2-나프토일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3-브로모벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-페닐벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-트리플루오로메틸벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-((3-벤조일)벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-바이페닐아세틸)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(2-티에닐아세틸)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-페닐티오아세틸-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-(2-나프틸아세틸)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(페녹시벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-벤조일-1,2,4-트리아졸,

3-아미노-5-아닐리노-2-사이클로헥실카보닐-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-페닐아세틸-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3-니코티닐)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3,5-디클로로벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-아세틸벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3-인돌릴아세틸)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-플루오로페닐아세틸)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3-브로모벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-(3-벤조일프로파노일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(사이클로펜트-2-에닐)아세틸-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-(3-벤조일부티로일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-(3,3-디페닐프로파노일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산 4-바이페닐아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산(4-페녹시페닐)아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산(4-브로모-2-메틸페닐)아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산(1-나프틸)아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산(3-메톡시페닐)아미드,
 3-아미노-5-(4-메톡시아닐리노)-1,2,4-트리아졸-2-카복실산(4-클로로페닐)아미드, 및
 3,5-디아미노-2-벤조일-1,2,4-트리아졸로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 29.

제 22항에 있어서, GSK-3 저해제가 히메니알딘신 유도체 또는 유사체인 방법.

청구항 30.

제 29항에 있어서, 히메니알딘신 유도체 또는 유사체가

히메니알딘신 (4-(2-아미노-4-옥소-2-이미다졸린-5-일리덴)-4,5,6,7-테트라하이드로피롤로 (2,3-c)아제핀-8-온),

4-(2-아미노-4-옥소-2-이미다졸린-5-일리덴)-2-브로모-4, 5,6,7-테트라하이드로피롤로 (2,3-c)아제핀-8-온,

및 (4-(2-아미노-4-옥소-2-이미다졸린-5-일리덴)-3-브로모-4,5,6,7-테트라하이드로피롤로 (2,3-c)아제핀-8-온으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 31.

제 22항에 있어서, GSK-3 저해제가 파울론 유사체인 방법.

청구항 32.

제 31항에 있어서, 파울론 유사체가 9-니트로파울론, 9-브로모파울론, 9-클로로파울론, 및 9-브로모-12-메톡시카보닐메틸파울론으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 33.

제 18항에 있어서, 투여가 국소적, 전방내, 또는 이식에 의한 방법.

청구항 34.

제 18항에 있어서, 조성물중 GSK-3 저해제의 농도가 0.01% 내지 2%인 방법.

청구항 35.

제 18항에 있어서, 환자가 녹내장 또는 고안압증으로 고생하는 방법.

청구항 36.

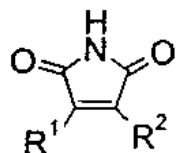
제 35항에 있어서, 녹내장이 정상압 녹내장인 방법.

청구항 37.

약제학적으로 허용가능한 담체중에 적어도 하나의 글리코겐 신타아제 키나제-3(GSK-3) 저해제를 포함하는 치료학적 유효량의 조성물을 포함하는 그를 필요로 하는 환자에서 녹내장시각신경병증을 예방 또는 저해하고 IOP를 조절하는 방법.

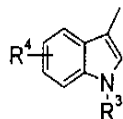
청구항 38.

제 37항에 있어서, GSK-3 저해제가 하기 화학식의 화합물인 방법:

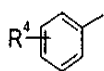


상기 식에서,

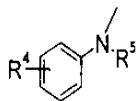
R^1 및 R^2 는 독립적으로



A



B



C

이고;

R^3 은 H, C_{1-6} 알킬, (비)치환된 페닐, C_{1-6} 알킬-NR⁶R⁷, C_{1-7} 사이클로알킬, C_{1-6} 알킬-OR⁶, C_{1-6} 알킬C(O)₂R⁵, C_{1-6} 알킬C(O)₂R⁵, C_{1-6} 알킬C(O)NR⁶R⁷ 이고;

R^4 는 H, 또는 하나 이상의 치환체 C_{1-6} 알킬, (비)치환된 페닐, -OR⁶, -SR⁶, 할로겐, (비)치환된 페녹시, -CN, -NO₂, C_{1-6} 알킬-NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, C_{1-7} 사이클로알킬, (비)치환된 헤테로사이클릴, -C(O)₂R⁵, C_{1-6} 알킬C(O)₂R⁵, C_{1-6} 알킬C(O)NR⁶R⁷ 이고;

R^5 , R^6 , R^7 은 H, C_{1-4} 알킬, (비)치환된 페닐이다.

청구항 39.

제 38항에 있어서,

R^1 은 A, B이고; R^2 는 B, C이고;

R^3 은 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-NR⁶R⁷, C_{1-6} 알킬-OR⁶, C_{1-6} 알킬C(O)NR⁶R⁷ 이고;

R^4 는 H, 또는 하나 이상의 치환체 C_{1-6} 알킬, (비)치환된 페닐, -OR⁶, 할로겐, (비)치환된 페녹시, -NO₂, C_{1-6} 알킬-NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, (비)치환된 헤테로사이클릴, -C(O)₂R⁵, C_{1-6} 알킬C(O)₂R⁵, C_{1-6} 알킬C(O)NR⁶R⁷ 이고;

O)NR⁶R⁷이고;

R⁵, R⁶, R⁷은 H, C₁₋₃ 알킬인 방법.

청구항 40.

제 39항에 있어서, GSK-3 저해제가 3-(1-[3-아미노프로필]-3-인돌릴)-4-(2-클로로페닐)피롤-2,5-디온 또는 3-(1-[3-하이드록시프로필]-3-인돌릴)-4-(2-클로로페닐)피롤-2,5-디온인 방법.

청구항 41.

제 37항에 있어서, GSK-3 저해제가 인디루빈 유사체, 2,4-디아미노티아졸 유사체, 1,2,4-트리아졸-카복실산 유도체 또는 유사체, 히메니알딘신 또는 그의 유도체 또는 유사체, 및 파울론 유사체로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 42.

제 41항에 있어서, GSK-3 저해제가 인디루빈 유사체인 방법.

청구항 43.

제 42항에 있어서, 인디루빈 유사체가 인디루빈, 5-요오도-인디루빈-3'모노옥심, 5-(하이드록시에틸설포아미드)인디루빈, 인디루빈-3'-모노옥심, 5-(메틸)설포아미드 인디루빈, 및 5-(디메틸)설포아미드 인디루빈으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 44.

제 41항에 있어서, GSK-3 저해제가 2,4-디아미노티아졸 유사체인 방법.

청구항 45.

제 44항에 있어서, 2,4-디아미노티아졸 유사체가

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)사이클로프로필메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(4-플루오로페닐)메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)페닐메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)피리딘-3-일메타논,

1-(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)프로판-1-온

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-3,4-디플루오로페닐)메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-3-플루오로페닐)메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)나프탈렌-2-일메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)바이페닐-4-일메타논,

4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(3-벤질옥시페닐)메타논,

[4-아미노-2-(4-브로모페닐아미노)티아졸-5-일] 사이클로프로필메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-3,4-디클로로페닐)메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-3-메틸벤조[b]티오펜-2-일)메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(2-메톡시페닐)메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(3-메톡시페닐)메타논,

(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(4-메톡시페닐)메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(4-클로로-3-메틸페닐)메타논,
 (4-아미노-2-프로필아미노티아졸-5-일)피리딘-3-일-메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)피리딘-2-일-메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-피리디닐-4-일-메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)티오펜-2-일-메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)티오펜-3-일메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(2,6-디플루오로페닐)메타논,
 (4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)-(2,6-디클로로페닐)메타논,
 1-(4-아미노-2-페닐아미노티아졸-5-일)에타논,
 [4-아미노-2-(피리딘-3-일아미노)티아졸-5-일] 메타논,
 [4-아미노-2-(피리딘-3-일아미노)티아졸-5-일] 페닐메타논,
 [4-아미노-2-(3-메톡시프로필아미노)티아졸-5-일] 피리딘-3-일메타논,
 3-[4-아미노-5-(피리딘-3-카보닐)티아졸-2-일아미노] 부티르산 에틸 에스테르
 [4-아미노-2-(3,4-디클로로페닐아미노)티아졸-5-일]-(3-벤질옥시페닐)메타논,
 [4-아미노-2-(4-클로로페닐아미노)티아졸-5-일]-(3-벤질옥시페닐)메타논, 및;
 (4-아미노-2-에틸아미노티아졸-5-일)페닐메타논으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 46.

제 41항에 있어서, GSK-3 저해제가 1,2,4-트리아졸-카복실산 유도체 또는 유사체인 방법.

청구항 47.

제 46항에 있어서, 1,2,4-트리아졸-카복실산 유도체 또는 유사체가

3-아미노-5-아닐리노-2-벤조일-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3,4-메틸렌디옥시벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3-트랜스-(2-푸릴아크릴로일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-1-(3-트랜스-(2-푸릴아크릴로일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산 페닐아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산 사이클로헥실아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-1-카복실산 사이클로헥실아미드,
 3-아미노-5-(5-클로로-2-메틸아닐리노)-2-벤조일-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-클로로벤조일)-1,2,4-트리아졸,

3-아미노-5-아닐리노-2-(2-나프토일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3-브로모벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-페닐벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-트리플루오로메틸벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-((3-벤조일)벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-바이페닐아세틸)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(2-티에닐아세틸)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-페닐티오아세틸-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-(2-나프틸아세틸)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(페녹시벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-사이클로헥실카보닐-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-페닐아세틸-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3-니코티닐)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3,5-디클로로벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-아세틸벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3-인돌릴아세틸)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(4-플루오로페닐아세틸)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(3-브로모벤조일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-(3-벤조일프로파노일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-2-(사이클로펜트-2-에닐)아세틸-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-(3-벤조일부티로일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-(3-클로로아닐리노)-2-(3,3-디페닐프로파노일)-1,2,4-트리아졸,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산 4-바이페닐아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산(4-페녹시페닐)아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산(4-브로모-2-메틸페닐)아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산(1-나프틸)아미드,
 3-아미노-5-아닐리노-1,2,4-트리아졸-2-카복실산(3-메톡시페닐)아미드,
 3-아미노-5-(4-메톡시아닐리노)-1,2,4-트리아졸-2-카복실산(4-클로로페닐)아미드, 및

3,5-디아미노-2-벤조일-1,2,4-트리아졸로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 48.

제 41항에 있어서, GSK-3 저해제가 히메니알딘신 유도체 또는 유사체인 방법.

청구항 49.

제 48항에 있어서, 히메니알딘신 유도체 또는 유사체가

히메니알딘신 (4-(2-아미노-4-옥소-2-이미다졸린-5-일리덴)-4,5,6,7-테트라하이드로피롤로 (2,3-c)아제핀-8-온),

4-(2-아미노-4-옥소-2-이미다졸린-5-일리덴)-2-브로모-4,5,6,7-테트라하이드로피롤로 (2,3-c)아제핀-8-온, 및

4-(2-아미노-4-옥소-2-이미다졸린-5-일리덴)-3-브로모-4,5,6,7-테트라하이드로피롤로 (2,3-c)아제핀-8-온으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 50.

제 41항에 있어서, GSK-3 저해제가 파울론 유사체인 방법.

청구항 51.

제 50항에 있어서, 파울론 유사체가 9-니트로파울론, 9-브로모파울론, 9-클로로파울론, 및 9-브로모-12-메톡시카보닐메틸파울론으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 52.

제 37항에 있어서, 투여가 국소적, 전방내, 또는 이식에 의한 방법.

청구항 53.

제 37항에 있어서, 조성물중 GSK-3 저해제의 농도가 0.01% 내지 2%인 방법.

청구항 54.

제 37항에 있어서, 환자가 녹내장 또는 고안압증으로 고생하는 방법.

청구항 55.

제 37항에 있어서, 녹내장이 정상압 녹내장인 방법.