



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년05월21일
 (11) 등록번호 10-0831545
 (24) 등록일자 2008년05월15일

(51) Int. Cl.

A61K 31/4035 (2006.01)

- (21) 출원번호 10-2005-7016598
- (22) 출원일자 2005년09월06일
 심사청구일자 2006년11월08일
 번역문제출일자 2005년09월06일
- (65) 공개번호 10-2005-0109971
- (43) 공개일자 2005년11월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2004/006782
 국제출원일자 2004년03월05일
- (87) 국제공개번호 WO 2004/080393
 국제공개일자 2004년09월23일
- (30) 우선권주장
 60/452,374 2003년03월06일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 KR1019960040360 A*
 US6471961 B*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

셀진 코포레이션

미합중국 뉴저지주 07901 씨미트 모리스 애비뉴 86

(72) 발명자

샤퍼, 피터, 에이치.

미국 08873 뉴저지주 서머셋 존 이 부쉬 애비뉴 126

(74) 대리인

김영, 장수길

전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 김은희

(54) 중추 신경계 장애의 치료 또는 관리를 위한 선택적사이토카인 억제 약물의 사용 방법 및 그를 포함하는 조성물

(57) 요약

파킨슨병, 알츠하이머병, 경증 인지장애, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 우울증 및 장기기억 결손과 같은 중추신경계 장애 및 관련 증후군을 치료, 예방 및(또는) 처리하는 방법이 개시되어 있다. 특정 방법은 선택된 사이토카인 억제 약물 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 단독으로 또는 제2 활성 성분과 병용하여 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 방법에 사용하기 적합한 제약 조성물, 단일 단위 투여 형태 및 키트 또는 개시되어 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

치료적 또는 예방적 유효량의, 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)프로피온아미드인 선택적 사이토카인 억제 약물 또는 이의 제약학상 허용되는 염 또는 입체이성질체를 포함하는, 파킨슨병; 알츠하이머병; 경증 인지 장애; 근위축성 측삭 경화증; 중추신경계(CNS) 외상; 파킨슨병을 동반한 알츠하이머병; 운동완만; 운동불능; 미세 운동 조절 및 손가락 이용을 손상시키는 운동 장애; 발성부전; 단조로운 말하기(monotonic speech); 경화증; 근육긴장이상; 파킨슨병과 연관된 염증; 얼굴, 턱, 혀 또는 자세의 떨림; 파킨슨병 보행; 셔플링(shuffling); 짧은 걸음; 급속 보행; 기분, 인지, 감각 또는 수면의 장애; 치매; 우울증; 장기 기억 손상; 약물에 의해 유도된 파킨슨병; 맥관성 파킨슨병; 다발성 전신성 위축증; 진행성 핵상마비; 일차 타우(tau) 병리를 수반하는 장애; 기저핵 피질 퇴행; 치매를 수반하는 파킨슨병; 운동과다장애; 무도병; 헌팅턴병; 근육긴장이상; 율슨병; 투렛 증후군; 본태성 진전; 간대성근경련증; 또는 운동지연장애인 중추 신경계 장애를 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물.

청구항 2

예방적 유효량의, 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)프로피온아미드인 선택적 사이토카인 억제 약물 또는 이의 제약학상 허용되는 염 또는 입체이성질체를 포함하는, 파킨슨병; 알츠하이머병; 경증 인지 장애; 근위축성 측삭 경화증; 중추신경계(CNS) 외상; 파킨슨병을 동반한 알츠하이머병; 운동완만; 운동불능; 미세 운동 조절 및 손가락 이용을 손상시키는 운동 장애; 발성부전; 단조로운 말하기(monotonic speech); 경화증; 근육긴장이상; 파킨슨병과 연관된 염증; 얼굴, 턱, 혀 또는 자세의 떨림; 파킨슨병 보행; 셔플링(shuffling); 짧은 걸음; 급속 보행; 기분, 인지, 감각 또는 수면의 장애; 치매; 우울증; 장기기억 손상; 약물에 의해 유도된 파킨슨병; 맥관성 파킨슨병; 다발성 전신성 위축증; 진행성 핵상마비; 일차 타우(tau) 병리를 수반하는 장애; 기저핵 피질 퇴행; 치매를 수반하는 파킨슨병; 운동과다장애; 무도병; 헌팅턴병; 근육긴장이상; 율슨병; 투렛 증후군; 본태성 진전; 간대성근경련증; 또는 운동지연장애인 중추 신경계 장애를 관리하기 위한 제약 조성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, 중추 신경계 장애가 파킨슨병인 제약 조성물.

청구항 6

제2항에 있어서, 중추 신경계 장애가 파킨슨병인 제약 조성물.

청구항 7

치료적 또는 예방적 유효량의, 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)프로피온아미드인 선택적 사이토카인 억제 약물 또는 이의 제약학상 허용되는 염 또는 입체이성질체; 및

하나 이상의 치료적 또는 예방적 유효량의, 레보도파(L-DOPA), L-DOPA/카르비도파 배합물, 코카인, α-메틸-티로신, 레세르핀, 테트라베나진, 파르글린, 페노돌팜 메실레이트, 카베르골린, 프라미팩셀 디히드로클로라이드, 로피노를, 아만타딘 히드로클로라이드, 셀레길린 히드로클로라이드, 카르비도파, 페르골리드 메실레이트, 이프로니아지드, 클로르길린, 페넬진, 이소카르복사지드, 톨카폰, 엔타카폰, 아만타딘, 타크린, 도네페질, 리바스티그민, 피소스티그민 살리클레이트, 피소스티그민 술페이트, 피소스티그민 브로마이드, 메오스티그민 브로마이드, 네오스티그민 메틸술페이트, 트리메톡심 브로마이드, 디아세틸 모녹심, 엔드로포늄, 피리도스티그민, 데메카륨, 메토클로프로미드, 돛페리돈, 프로클로르페라진, 프로메타진, 클로르프로마진, 트리메토벤즈아미드, 온단세트론, 그라니세트론, 히드록시진, 아세틸레우신 모노에탄올아민, 알리자프리드, 아자세트론, 벤즈퀸

아미드, 비에타나우틴, 브로모프리트, 부클리진, 클레보프리트, 시클리진, 디멘히드리네이트, 디페니돌, 돌라세 트론, 메클리진, 메탈라탈, 메토피마진, 나빌론, 옥시페르닐, 피파마진, 스코폴아민, 솔피리드, 테트라히드로카 나비놀, 티에틸페라진, 티오프로페라진, 트로피세트론, 나프록센 소듐, 디클로페낙 소듐, 디클로페낙 포타슘, 셀레콕시브, 솔린다, 옥사프로진, 디플루니살, 에토돌락, 펠록시감, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부메톤, 레페콕 시브, 메토티렉세이트, 레플루노미드, 술파살라진, 금염, RHo-D 이분 글로불린(Immune Globulin), 미코페닐레이 트 모페틸, 시클로스포린, 아자티오프린, 타크롤리무스, 바실릭시마브, 다클리주마브, 살리실산, 아세틸살리실 산, 메틸 살리실레이트, 디플루니살, 살살레이트, 울살라진, 술파살라진, 아세타미노펜, 인도메타신, 솔린다, 메페남산, 메클로페나메이트 소듐, 톨메틴, 케톨롤락, 디클로페낙, 플루르빈프로펜, 옥사프로진, 피록시감, 벨 록시감, 암피록시감, 드록시감, 피복시감, 테녹시감, 페닐부타존, 옥시펜부타존, 안티피린, 아미노피린, 아파존, 질레우톤, 아우로티오글루코스, 골드 소듐 티오말레이트, 아우라노핀, 메토티렉세이트, 콜키신, 알로푸 리놀, 프로베네시드, 술핀피라존, 벤즈브로마론, 베타메타손 또는 그 밖의 다른 글루코코르티코이드

를 포함하는, 파킨슨병; 알츠하이머병; 경증 인지 장애; 근위축성 측삭 경화증; 중추신경계(CNS) 외상; 파킨슨 병을 동반한 알츠하이머병; 운동완만; 운동불능; 미세 운동 조절 및 손가락 이용을 손상시키는 운동 장애; 발성 부전; 단조로운 말하기(monotonic speech); 경화증; 근육긴장이상; 파킨슨병과 연관된 염증; 얼굴, 턱, 혀 또는 자세의 떨림; 파킨슨병 보행; 셔플링(shuffling); 짧은 걸음; 급속 보행; 기분, 인지, 감각 또는 수면의 장애; 치매; 우울증; 장기기억 손상; 약물에 의해 유도된 파킨슨병; 맥관성 파킨슨병; 다발성 전신성 위축증; 진행성 핵상마비; 일차 타우(tau) 병리를 수반하는 장애; 기저핵 피질 퇴행; 치매를 수반하는 파킨슨병; 운동과다장애; 무도병; 헌팅턴병; 근육긴장이상; 율슨병; 투렛 증후군; 본태성 진전; 간대성근경련증; 또는 운동지연장애인 중 추 신경계 장애를 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물.

청구항 8

예방적 유효량의, 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)프로피온아미드인 선택적 사이 토카인 억제 약물 또는 이의 제약학상 허용되는 염 또는 입체이성질체, 및

하나 이상의 치료적 또는 예방적 유효량의, 레보도파(L-DOPA), L-DOPA/카르비도파 배합물, 코카인, α-메틸-티 로신, 레세르핀, 테트라베나진, 파르글린, 페노돌팜 메실레이트, 카베르골린, 프라미펙솔 디히드로클로라이드, 로피노롤, 아만타딘 히드로클로라이드, 셀레길린 히드로클로라이드, 카르비도파, 페르골리드 메실레이트, 이프 로니아지드, 클로르길린, 페넨진, 이소카르복사지드, 톨카폰, 엔타카폰, 아만타딘, 타크린, 도네페질, 리바스티 그민, 피소스티그민 살리클레이트, 피소스티그민 술페이트, 피소스티그민 브로마이드, 메오스티그민 브로마이드, 네오스티그민 메틸술페이트, 트리메독심 브로마이드, 디아세틸 모녹심, 엔드로포늄, 퍼리도스티그 민, 데메카륨, 메토클로프로미드, 돛페리돈, 프로클로르페라진, 프로메타진, 클로르프로마진, 트리메토벤즈아미 드, 온단세트론, 그라니세트론, 히드록시진, 아세틸레우신 모노에탄올아민, 알리자프리트, 아자세트론, 벤즈퀸 아미드, 비에타나우틴, 브로모프리트, 부클리진, 클레보프리트, 시클리진, 디멘히드리네이트, 디페니돌, 돌라세 트론, 메클리진, 메탈라탈, 메토피마진, 나빌론, 옥시페르닐, 피파마진, 스코폴아민, 솔피리드, 테트라히드로카 나비놀, 티에틸페라진, 티오프로페라진, 트로피세트론, 나프록센 소듐, 디클로페낙 소듐, 디클로페낙 포타슘, 셀레콕시브, 솔린다, 옥사프로진, 디플루니살, 에토돌락, 펠록시감, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부메톤, 레페콕 시브, 메토티렉세이트, 레플루노미드, 술파살라진, 금염, RHo-D 이분 글로불린(Immune Globulin), 미코페닐레이 트 모페틸, 시클로스포린, 아자티오프린, 타크롤리무스, 바실릭시마브, 다클리주마브, 살리실산, 아세틸살리실 산, 메틸 살리실레이트, 디플루니살, 살살레이트, 울살라진, 술파살라진, 아세타미노펜, 인도메타신, 솔린다, 메페남산, 메클로페나메이트 소듐, 톨메틴, 케톨롤락, 디클로페낙, 플루르빈프로펜, 옥사프로진, 피록시감, 벨 록시감, 암피록시감, 드록시감, 피복시감, 테녹시감, 페닐부타존, 옥시펜부타존, 안티피린, 아미노피린, 아파존, 질레우톤, 아우로티오글루코스, 골드 소듐 티오말레이트, 아우라노핀, 메토티렉세이트, 콜키신, 알로푸 리놀, 프로베네시드, 술핀피라존, 벤즈브로마론, 베타메타손 또는 그 밖의 다른 글루코코르티코이드

를 포함하는, 파킨슨병; 알츠하이머병; 경증 인지 장애; 근위축성 측삭 경화증; 중추신경계(CNS) 외상; 파킨슨 병을 동반한 알츠하이머병; 운동완만; 운동불능; 미세 운동 조절 및 손가락 이용을 손상시키는 운동 장애; 발성 부전; 단조로운 말하기(monotonic speech); 경화증; 근육긴장이상; 파킨슨병과 연관된 염증; 얼굴, 턱, 혀 또는 자세의 떨림; 파킨슨병 보행; 셔플링(shuffling); 짧은 걸음; 급속 보행; 기분, 인지, 감각 또는 수면의 장애; 치매; 우울증; 장기기억 손상; 약물에 의해 유도된 파킨슨병; 맥관성 파킨슨병; 다발성 전신성 위축증; 진행성 핵상마비; 일차 타우(tau) 병리를 수반하는 장애; 기저핵 피질 퇴행; 치매를 수반하는 파킨슨병; 운동과다장애; 무도병; 헌팅턴병; 근육긴장이상; 율슨병; 투렛 증후군; 본태성 진전; 간대성근경련증; 또는 운동지연장애인 중

추 신경계 장애를 관리하기 위한 제약 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 중추 신경계 장애가 파킨슨병인 제약 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 중추 신경계 장애가 파킨슨병인 제약 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

제1항, 제2항 및 제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적 사이토카인 억제 약물이 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)프로피온아미드의 R 또는 S 거울상이성질체인 제약 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

명세서

기술분야

<1> 1. **발명의 분야**

<2> 본 발명은 부분적으로, 선택적 사이토카인 억제 약물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물(clathrate) 또는 전구약물의 투여를 포함하는 중추 신경계 장애(파킨슨병, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 우울증, 장기기억 손상 및 관련 질환을 포함하나 이에 한정되지는 않음)의 치료, 예방 및(또는) 관리(managing) 방법에 관한 것이다.

배경 기술

<3> 2. **발명의 배경**

<4> 중추 신경계 장애는 넓은 범위의 사람들에게 다양한 심각성으로 영향을 미친다. 일반적으로 이러한 질병군의 한가지 중요한 특징은 이전의 기능 수준으로부터 현저한 저하를 보이는 인지 또는 기억의 상당한 손상을 포함한다. 예를 들어 치매는 여러가지 인지 손상(예: 상당한 기억 상실)을 특징으로 하며, 그 자체로 질병이 되거나 또는 몇 가지만 예를 들더라도 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병 및 다발성 경화증을 포함하는 여러가지 질병들의 근원적인 특징이 될 수 있다. 기타 중추 신경계 장애로는 짧은 기간 동안 일어나는 섬망 또는 의식 장애(disturbances in consciousness), 그리고 기타 중추 신경계 손상이 없는 경우에 일어나는 기억 상실증, 또는 이산적 기억 손상(discreet memory impairment)이 포함된다.

발명의 상세한 설명

<5> 2.1 **파킨슨병**

<6> 파킨슨병(PD)은 2번째로 흔한 퇴행성 신경 질환이고, 50 세 초과인 인구의 약 1 %에 영향을 준다. 문헌 [Polymeropoulos et. al., 1996, Science 274: 1197-1198]. 약 100 만명의 미국인들이 PD로 고통을 받으며, 매년 5만명이 상기 질병으로 진단된다. 문헌[Olson, L., 2000, Science 290: 721-724]. PD의 초기 증상은 인식되지 않을 수 있기 때문에, 60 세 초과인 인구의 5 내지 10 %가 상기 질병을 가질 수 있다. 문헌[Olson, L., 2000, Science 290: 721-724].

<7> 1960년대부터 뇌의 신경 전달계에 있어서 도파민 신경 세포의 상실이 PD의 운동 장애 특징을 초래한다고 알려져 있었다. PD의 전형적인 발병은 점진적인 임상적 특징과 함께 중년에서 노년에 나타난다. PD의 몇가지 신체적 징후로는 안정 떨림(resting tremor), 근육 경직, 자세 불안정 및 치매가 있다. PD의 병리적 특징은 뇌의 여러 영역에서 생존하는 신경 세포에 있어서 세포내 봉입 또는 루이체(Lewy Bodies)의 존재뿐만 아니라 흑질(substantia nigra; SN)에서의 도파민계 신경 세포의 손실을 포함한다. 문헌[Nussbaum, R. L. and Polymeropoulos, M. H. , 1997, Hum. Molec. Genet. 6: 1687-1691]. 흥미롭게도, 많은 다른 질병들이 파킨슨병의 운동 특징을 갖는다. PD의 운동 증상은 일반적으로 흑질에서의 도파민 또는 도파민계 신경 세포의 부족 또는 장애에 기인하는 것으로 생각된다. 문헌[Nussbaum, R. L. , Polymeropoulos, M. H. , 1997, Hum. Molec. Genet. 6: 1687-1691]. 분자적 샤프론(molecular chaperones), 특히 열 충격 단백질인 HSP70 및 HSP40이 PD 진행에 역할을 할 수 있다는 것을 암시하는 증거가 있다. 문헌[Auluck et. al., 2002, Science 295: 865-868].

- <8> PD의 병인과 관련하여 많은 논쟁이 존재하며, 유전적 인자 및 환경적 인자 모두 상기 질병에 기여할 수 있다고 하는 증거가 있다. 948 PD 환자들의 핵가족에 대한 연구 결과, 발병 연령에 영향을 주는 희귀한 주요 멘델 유전 인자가 존재한다는 결론에 도달했다. 문헌[Maher et. al., 2002, Am. J. Med. Genet. 109: 191-197]. 이 연구는 감수성(susceptibility)에 영향을 주는 유전 인자의 존재도 암시했다. 기타 증거는 또한 환경적 인자가 유전적 인자에 비하여 PD에 기여함에 있어서 더욱 중요할 수 있다는 것을 암시한다. 문헌[Calne et. al., 1987, Canad. J. Neurol. Sci. 14: 303-305]. 연구자들은 대부분의 PD 환자들이 노화 때문에 서서히 계속하여 신경이 손실되는 배경에 더하여 환경적 인자들에 의하여 영향을 받는다고 결론지었다. 문헌[Calne, D. B. and Langston, J. W., 1993, Lancet II: 1457-1459]. 상기 병인은 명확하지 않지만, 유전적 인자 및 환경적 인자가 PD에 기여하며 또한 환경적 인자가 상기 질병을 야기하는 유전적 감수성 위에 작용할 가능성이 높다. PD의 동물 모델에 있어서의 최근의 증거는 항염증제가 도파민계 세포의 죽음을 억제한다는 것을 암시한다. 문헌[McGeer et. al., 2001, B. C. Med. J. 43:138-141].
- <9> 파킨슨병에 대해서 현재 사용할 수 있는 치료제는 없지만, 전통적 치료법은 뇌에서의 도파민 손실의 효과에 대응하는 것에 집중하고 있다. 도파민 전구체인 레보도파(levodopa)를 사용하는 치료법이 PD 증상을 완화시키고, 따라서 환자의 삶의 질을 개선시킬 수 있다고 하는 사실이 밝혀졌을 때 최상의 치료법이 되었다. 불행하게도, 장기간의 레보도파 투여가 부작용을 가질 수 있다는 것이 밝혀졌다. 문헌[Caraceni et. al., 1994 Neurology, 41: 380]. PD의 치료를 위하여 여러가지 치료 전략들이 개발되어 왔다. 특히 도파민 신경 세포를 손상시킨다고 알려진 신경독소인 MPTP는 PD의 효과에 대한 모델로서 통상 사용된다. 특정 실험에서, 조사자들은 렌티바이러스 수송체를 사용하여 신경교 세포에서 유도된 신경영양 요소(glial cell line derived neurotrophic factor, GDNF)를 MPTP로 일주일 동안 사전에 치료된 붉은털 원숭이(rhesus monkey)의 SN 및 줄무늬체에 전달하였다. 문헌[Kordower et. al., 2000, Science 290: 767-773]. GDNF는 파킨슨병의 인간을 제외한 영장류 모델에 있어서 퇴행하는 흑질 선조(nigrostriatal) 신경 세포에 영양 효과를 갖는다고 알려져 있다. 상기 연구 결과는 노화된 원숭이에 있어서 도파민계 기능을 증가시키고, MPTP로 치료받은 원숭이에 있어서 기능적 결손을 반전시키고 흑질 선조의 퇴행을 예방하는 것을 보여주었다. 또한 GDNF 치료는 MPTP로 치료된 원숭이들에 있어서 운동 결여를 반전시키는 것을 알았다. 상기 연구는 또한 PD의 영장류 모델에 있어서 흑질 선조의 퇴행을 예방하고 신경 세포의 재생을 유도할 수 있다는 결론에 도달하였다. 문헌[Kordower et. al., 2000, Science 290: 767-773].
- <10> 시상하핵(STN)의 전기적 억제 및 약리학적 무응답(silencing)을 이용한 다른 연구는 기저 신경절(basal ganglia) 네트워크 활동의 변화가, 아마도 SN에 있어서 신경 세포의 파이어링 액티비티(firing activity)를 억제함으로써, PD에 있어서 운동 네트워크 활동을 개선할 수 있다는 것을 보여주었다. 문헌[Luo et. al., 2002, Science 298: 425-429]. 조사자들은 래트의 STN의 흥분 글루타민계 신경 세포를 글루탐산 디카복실라제(GAD)로 변환하여 그러한 변화가 독성 손상(toxic insult)으로부터 도파민계 세포들에게 신경 보호를 제공한다는 것을 보여주기 위하여 아데노-관련 바이러스를 사용하였다. 흥미롭게도, 변환된 유전자를 갖는 래트들 또한 파킨슨병 표현형으로부터 상당한 개선을 나타냈다.
- <11> 선택적 PDE4 억제제인 Ro-20 1724 및 SDZ-MNS 949는 아데닐레이트 시클레이즈 액티베이터 포르스콜린의 존재하에서 시험관내에서 래트 메센세팔론(mesencephalic) 신경 세포에 의한 도파민의 흡수를 자극한다는 것이 밝혀졌다(문헌[Huley et al., J Neural Transm Suppl, 46: 217-228, 1995]). 이러한 연구들에 있어서, 디부티릴 cAMP 또는 포르스콜린의 첨가에 의한 cAMP의 증가는 MPP'(1-메틸-4-페닐 피리디늄 이온)의 신경 독성 효과로부터 도파민계 신경 세포를 보호하였다. 이들 PDE4 억제제들은 줄무늬체에 있어서 도파민의 고갈을 감소시키고, MPTP 주사를 맞은 C57BL/6 마우스들의 흑질에서의 티로신 히드록실레이즈-이뮤노포지티브 신경 세포의 손실을 감소시키는 것이 밝혀져 있다(문헌[Hulley et al., Eur J Neurosci, 7: 2431-2440, 1995]). 따라서, PDE4 억제제들은 PD의 MPTP 마우스 모델에 있어서 효능을 보여왔고, 시험관 연구에 기초하여 그 작용 메카니즘은 적어도 부분적으로 직접적인 신경 보호 효과를 포함하는 것으로 믿어진다.
- <12> 최근에, 두 그룹이 PD의 MPTP 마우스 모델에 있어서 TNF- α 수용체의 역할을 연구했다. 한 연구에서, 두가지 형태의 TNF- α 수용체 형태(TNFR1 및 TNFR2)가 모두 결핍된 마우스는 줄무늬체 도파민 수준이 감소되고, 도파민 전환(turnover)이 증가한다는 것이 밝혀졌다(문헌[Rousselet et al., Exp Neurol, 177: 183-192, 2002]). 별도의 연구에서 TNFR1 및 TNFR2의 더블 녹아웃(double knockout) 마우스는 MPTP의 도파민계 신경 독성으로부터 완전히 보호되었다(문헌[Sriram et al., Faseh J 16: 1474-1476, 2002]). 따라서, TNF- α 가 PD의 이러한 동물 모델에 있어서 신경 독성을 매개한다고 보여진다.
- <13> 나아가, 파크스(J. D. Parkes) 등은 PD 환자들에게 있어서 PDE4 억제제 롤리프람(Rolipram)의 항-파킨슨병 작용

을 조사하였다(문헌[J. D. Parkes et al., 1984, *Advances in Neurology*, Vol. 40, 563-564]). 돌리프람의 효과 또한 이미 치료중인 PD 환자들에게 있어서 이중 블라인드 시험 대 위약으로 평가하였다. 문헌[Casacchia et al., *Pharmacological Research Communications*, Vol. 15, No. 3, 1983, 329-330]. 특정 포스포디에스테라제 억제제와 관련한 기타 발견들과 달리, 돌리프람을 3 mg/일의 용량으로 사용한 경우 리슈라이드(Lisuride)에 대한 도파민의 치료 효과의 열화가 발견되지 않았다. [전게서]. PD의 2상 시험에 있어서 PDE4 억제제 돌리프람이 당면하는 용량 제한적 부작용인 구토(nausea)는 그의 잠재적 용도를 상당히 축소시켰다.

<14> **2.2 알츠하이머병**

<15> 알츠하이머병(AD)는 65세 이상의 사람들 중 치매의 전반적인 경우의 대략 50 % 내지 60%를 차지하는 점점 증가하는 신경 퇴행의 주된 형태이다. 이것은 현재 전세계 천오백만명 정도로 추산되는 인구에 영향을 주고 있고, 인구분포에서 노인의 상대적 증가 때문에 그 유행은 다음 이삼십년 동안은 증가할 것 같다. 알츠하이머병은 임상적 증상의 시작과 사망 사이에 약 8.5년의 평균 기간을 갖는 진행성 질병이다. 더 고도의 정신 기능과 관련된 뇌 영역에서의 피라미드신경원의 사멸과 신경원 시냅스의 손실은 인지기능의 전반적이고 진행성인 손상을 특징으로 하는 전형적 증상들을 초래한다(문헌 [Francis et al., 1999, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 66:137-47]). 알츠하이머병은 세계적으로 노인성 및 초로기 치매 둘 다에서 가장 통상적인 형태이고, 임상적으로 기억, 지능 손상 및 언어 장애의 증가와 함께 나타나는 지속적으로 진행되는 치매로서 인식되고 있다(문헌 [Merritt, 1979, *A Textbook of Neurology*, 6th edition, pp. 484-489 Lea & Febiger, Philadelphia]). 일반적으로 상기 질병 자체는, 전세계적으로 양성(兩性)에 동등하게 영향을 주는 느리고 잠행성인 진행을 갖는다. 이것은 경증의 부적절한 행동, 비판력없는 언행, 곧잘 화냄, 과장되게 떠드는 경향, 다행증(多幸症) 및 업무 능력 저하로 시작되고; 연산 판단력의 저하, 통찰력 손상, 최근 기억의 저하 및 손상을 통해 진행하고; 심한 방향 감각 상실 및 정신 착란, 보행 운동 불능, 전반적 경직 및 실금으로 귀결된다(문헌 [Gilroy & Meyer, 1979, *Medical Neurology*, pp. 175-179 MacMillan Publishing Co.].

<16> 알츠하이머병의 병인은 알려지지 않았다. 유전적 요인에 대한 증거가 가족력 발병률, 혈통 분석, 일란성 및 이란성 쌍둥이 연구 및 다운증후군과의 관련성과 같은 몇몇 중요 관찰들로부터 나왔다(검토를 위해 문헌 [Baraitser, 1990, *The Genetics of Neurological Disorders*, 2nd edition, pp. 85-88] 참조). 그럼에도 불구하고, 이러한 증거는 결정적이지 않으며 하나 이상의 다른 요인들이 또한 요구된다는 것이 분명하다. 증가된 수준의 알루미늄이 알츠하이머병으로 사망한 일부 환자의 뇌에서 발견된 바 있고(문헌 [Crapper et al., 1976, *Brain*, 99:67-80]), 한 경우의 보고는 알츠하이머병을 갖는 환자의 조직에서 두드러지게 증가한 수준의 망간을 보고하였는데 (문헌 [Banta & Markesberg, 1977, *Neurology*, 27:213-216]), 이것은 높은 수준의 이들 금속이 신경독성일 수 있고 알츠하이머병의 진행으로 간다는 것을 제시하는 것이 된다. 알루미늄 이온이 알츠하이머병에서 아마도 신경섬유 농축체를 나타낼 것 같은 뇌 영역에서의 핵 염색질과 주로 연관된 것으로 밝혀졌다는 것은 흥미롭다. 그러나, 통계학적 관점으로부터, 일반적인 뇌와 알츠하이머 뇌 사이의 알루미늄 농도에 대해 밝혀진 절대적 차이는 확신적이지 않았다. 최근에, 단백질과 관련된 미세소관의 타우 복합체를 코딩하는 mRNA의 전사 스플라이싱에서의 결함이 발생하고(하거나) (검토를 위해 문헌 [Kosik, 1990, *Curr. Opinion Cell Biol.*, 2:101-104] 참조), 이들 단백질의 부적절한 인산화가 존재한다는 것이 제시되었다(문헌 [Grundke-Igbak et al., 1986, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83:4913-4917; Wolozin & Davies, 1987, *Ann. Neurol.* 22:521-526; Hyman et al., 1988, *Ann. Neurol.*, 23:371-379; Bancher et al., 1989, *Brain Res.*, 477:90-99]). 더욱이, 아세틸콜린의 합성에 포함된 효소들의 감소는 알츠하이머병의 관점을 콜린성 시스템의 실패로 유도하였다(문헌 [Danes & Moloney, 1976, *Lancet*, ii:1403-14]). 그러나, 콜린성 신경원이 알츠하이머병에서 가장 위험하다고 하더라도, 효소 활성에서의 이러한 감소들은 퇴행적 과정 자체에 대하여 원인적으로 관련이 있다기 보다는 이차적인 것으로 나타난다.

<17> 현재, 상기 질병의 진행을 억제하는데 있어서 일관적으로 효과적인 제제는 없다. 아세틸콜린에스테라제 억제제들이 치료법의 중심이다. 현재 통용되는 다수의 치료제는 AD의 증상의 관리(management)에 초점을 맞추고 있다. 이러한 전략은 신경이완제 및 아세틸콜린에스테라제 억제제 뿐만 아니라 항정신치료제의 용도를 이용해 왔다. 그러나, 이들 약물의 부작용 및 별로인 복용 조건으로 인하여, AD 및 그 증상들을 치료할 수 있는 새로운 방법 및 화합물들에 대한 요구가 크다.

<18> **2.3 경증 인지 장애**

<19> 경증 인지 장애 또는 최소 인지 장애(MCI)는 인지 장애의 한 단계를 말하며 특히 알츠하이머병(AD)에서 치매에 대한 임상 기준을 달성하기 전의 기억력 손상을 갖는 아형(subtype)을 말한다. 그러나, 잠복기 AD로 인한 MCI

환자와 덜 빈번하게 발생하는 증상들로 인한 MCI 환자를 구분하기 위해서는, 장기 추적(follow-up) 및 중국의 검시 외에 다른 완전하게 신뢰할 만한 수단이 없다(문헌 [Petersen et al., *Arch Neurol*, 2001, 58(12): 1985-92]). 본원에서, MCI는 대부분의 경우에 AD에 선행하는 고위험 조건으로서 간주된다. MCI의 비교적 최근의 공식화는 양성 노화 건망증, 연령 관련 기억력 손상 및 연령 관련 인지 감퇴를 포함하는 노화와 관련된 인지 감퇴를 특성화하기 위한 사전 시도를 따른다(문헌 [Crook et al., *Dev Neuropsychol.*, 1986, 2: 261-276; Kral, *CMAJ* 1962, 86: 257-260; Levy et al., *Int Psychogeriatr* 1994, 6(10): 63-8]). 다수의 종전 용어들과 대조적으로, MCI를 갖는 개체들은, 장기 추적이 그들이 가속된 속도로 AD에 대한 그룹으로서 진행되는 것을 보여주는 점에서 통상적인 노화와 상이한 조건을 갖는다. MCI와 유사한 내포 의미를 갖는 기타 용어들로는 고립 기억력 손상(isolated memory impairment), 초기 치매 및 치매 전구 증상 등이 있지만, 이 후자 용어들은 MCI만큼 널리 통용되지는 않는다.

<20> MCI의 병리 생리학은 알려져 있지 않다. 하나의 가설은 이것이 종종 이 장애들의 밑도가 AD의 병력 진단에 필요한 역치에 도달하기 전에 AD에 의해 표적화된 대뇌 피질의 영역에서 노인성 플라크 및 신경섬유 농축체의 점진적 생성(build-up)으로부터 초래된다는 것이다. 유사하게, MCI의 가장 통상적인 건망증 형태에서 특정 신경 전달물질 결핍의 진전, 및 특히 피질 콜린성 결핍의 진전이 가정되었다. 이제까지 착수된 몇몇 연구에서는, MCI를 갖는 대부분의 환자들은 AD에 가까운 신경병증적 변화를 가지지만, 몇몇 임상적으로 유사한 개체들은 AD 유사 장애들의 상당수를 나타내지 않았다(문헌 [Mufson et al., *Exp Neurol*, 1999, 158(2): 469-90; Price et al., *Ann Neurol*, 1999, 45(3): 358-68; Troncoso et al., *Neurobiol Aging*, 1996, 17(3): 365-71]).

<21> MCI는 개별 환자들에게서 중복될 수 있는 다수의 상이한 원인들로 인한 복합적 증상이다. 환자 그룹 사이를 구분짓기 위한 한 시도에서는, 기억력이 포함되는지 또는 단일 비기억력 영역(single nonmemory domain)들이 대신 포함되는지 여부가 종종 강조되었다. MCI의 가장 통상적인 형태는 건망증성 MCI인 것으로 상각되는데, 여기서는 감염된 단일 영역이 기억력 영역이다. 이들 환자의 다수 비율이 AD로 진행된다. MCI의 아마도 덜 통상적인 형태는 다중 인지 영역들이 감염되는 것이다. 이것은 뇌혈관 질환과 관련된 치매 및 AD의 비전형적 변형과 적어도 이론적으로 관련이 있다. 제3의 가설적 형태는 단일 비기억력 영역이 감염되는 것이다. 그러한 조건은 전측두엽 치매, 루이 소체 치매, 원발성 진행성 실어증, 파킨슨병 치매 및 기타 AD의 비전형적 변형들로 전개되는 것으로 생각된다.

<22> 현재 MCI에 대한 치료법은 존재하지 않는다. 몇몇 시도가 현재 콜린에스테라제 억제제, 항염증 치료제 및 항산화제가 MCI에 대해 유익할 수 있는지를 검사하기 위해 진행중이다. 더 소규모의 연구들은 적어도 콜린에스테라제 억제제들이 기억력 손상을 개선시킬 수 있다는 것을 제시하지만, 이것을 더 정확하게 확인하기 위해서는 더 큰 규모의 연구들이 필요하다. (문헌 [Freo et al., *Soc Neurosci Abstr*, 677, 2001])

<23> **2.4 우울증**

<24> 우울증은 격렬한 슬픔 또는 염세적 걱정, 분노, 자기 비하, 정신적 지연, 불면증, 식욕 감퇴, 욕구 상실, 걱정 및 성욕의 감정에 의해 특징지워진다. 뇌에서 발견된 3가지 주 포스포디에스테라제 (PDE) 4 아형들(PDE4A, PDE4B 및 PDE4C)의 발현에 대한 장기 항우울제 투여의 영향을 검사하였다 (문헌 [Takahashi et al., *The Journal of Neuroscience*, 1999, 19(2):610-618]). 상기 처리들은 세로토닌의 선택적 재흡수 억제제(세르트랄린 및 플루옥세틴)와 같은 항우울제들의 4가지의 주된 분류들의 표본, 또는 노르에피네프린(데시프라민), 모노아민 옥시다제 억제제(트라닐시프로민) 및 전기경련 발작 등을 포함하였다. 이 연구의 결과는 장기 항우울제 투여가 대뇌 피질에 대한 PDE4A 및 PDE4B의 발현 및 측중격 핵에서 PDE4B의 발현을 증가시켰다는 것을 보여준다. PDE4A 및 PDE4B의 조절 증가는 항우울제 치료 및 cAMP 시스템의 활성화에 대한 보상적 반응을 나타낼 수 있다.

<25> 중추신경계에서의 PDE4의 선택적 억제제인 롤리프람의 항우울제 효과를 동물 모델 및 임상 시험으로 연구하였다 (문헌 [Zhu et al., *CNS Drug Reviews*, Vol. 7, No. 4, 387-398, 2001]). PDE4가 시클릭 뉴클레오티드 cAMP 및 cGMP의 가수분해, 특히 신경 및 면역 세포 등에서의 가수분해에 책임이 있다고 보고되었다. 롤리프람은 세포내 cAMP의 증가를 유도하고, 노르에피네프린의 합성 및 방출을 증가시키는데, 이것은 중추의 노르아드레날린성 전달 등을 향상시킨다. 롤리프람은 내인성 우울증 및 중추신경계 등에서의 염증을 약화시킨다. 그러나, 롤리프람의 생체외 및 생체내 효과 사이에 일부 모순점이 있고, 또한 동물 모델들과 임상 연구들로부터 얻어진 결과들 사이에도 모순점이 있다. 또한, 롤리프람의 임상 용도는 그 거동 및 기타 부작용으로 인해 제한적이었다. 따라서, 더 높은 효능 및 더 낮은 독성을 갖는 선택적 PDE4 억제제에 대한 상당한 요구가 존재한다.

<26> **2.5 장기 기억 손상**

- <27> 루빈스타인 데이비 신드롬(RTS)는 정신 지체 및 넓은 엄지 손가락, 크고 넓은 발가락, 작은 키 및 악안면 기형을 비롯한 신체적 기형의 특징을 갖는 인간의 유전 장애이다. 문헌[Bourtchouladze et al., PNAS, 2003, vol. 100, no. 18]. RTS는 출생 125,000명 당 약 1건 및 정신 지체 수용 환자 300명 당 1건 정도로 발생한다. 많은 환자에서, RTS는 cAMP-반응성 요소 결합 단백질(CREB)-결합 단백질(CBP)를 함유하는 게놈 영역인 염색체 16p13.3에 맵핑된다. 많은 RTS 환자는 CBP C 말단의 절단을 생성하는 CBP 돌연변이에 대해서 헤테로로, 이는 우성 네거티브 기작이 장기 기억력 손상의 임상적 징후에 기여할 수 있다는 것을 제시한다.
- <28> 보쇼라드즈(Bourtchouladze) 등의 연구는 CREB 및 CBP가 함께 장기 기억 형성 중에 분자 스위치로 작용할 것이라는 것을 입증하였다. 이들은 PDE4 억제제 롤리프램과 HT0712가 CBP^{+/-} 돌연변이 마우스의 장기 기억 손상을 없앤다는 것을 입증하였다. PDE4의 억제제는 CREB-의존적 유전자의 발현을 증가시키고, CBP^{+/-} 돌연변이 마우스의 장기 기억 손상을 투여량 의존적인 방식으로 개선한다는 것이 보고되었다.
- <29> **2.6 선택적 사이토카인 억제 약물**
- <30> SelCIDs™(Celgene Corporation) 또는 선택적 사이토카인 억제제로 지칭되는 화합물이 합성되고, 시험되었다. 이들 화합물은 TNF- α 생산을 강력하게 억제하였지만, LPS 유도된 IL1 β 및 IL12에 대해서는 중간 정도의 억제 효과를 나타내었고, 높은 약물 농도에서도 IL6를 억제하지 않았다. 또한, SelCIDs™은 중간 정도로 IL10 자극을 생성하는 경향이 있다. L.G. Corral, et al., Ann. Rheum. Dis. 58:(Suppl 1) 1107-1113(1999).
- <31> 선택적 사이토카인 억제 약물의 추가적인 분석은 이들이 강력한 PDE4 억제제라는 것을 나타낸다. PDE4는 인간 골수 및 림프계 세포에서 발견되는 주요 포스포디에스테라제 동종효소 중 하나이다. 효소는 편재하는 2차 메신저 cAMP를 분해하고, 이를 낮은 농도로 유지하여 세포내 활성을 조절하는데 중요한 역할을 한다. 중추 신경계(CNS)에서, PDE4는 파킨슨 장애 손상의 주요 표적 부위인 흑색질의 도파민계 신경(Cherry and Davis, J Comp Neurol 407:287-301 1999)을 비롯한 뇌의 다수의 위치의 신경 및 뇌의 염증에 관련된 세포형인 성상 세포에서 발현된다. 또한, 신경 전구체에서 cAMP의 상승은 노르에피네프린 및 아세틸콜린의 분비(Rabe et al. J Cyclic Nucleotide Res 8:371-384, 1982), 신경돌기의 팽창(Traynor and Schubert, Brain Res 316:197-204, 1984; Westlund et al., Int J Dev Neurosci 10:361-373,1992) 및 세로토닌 시그널 전달(Akaike et al., Brain Res 620:58-6, 1993)을 촉진하고, 배아 줄기 세포로부터 도파민계 신경의 분화를 유도한다(Iacovitti et al., Brain Res 912:99-104,2001). PDE4의 억제는 림프세포와 아울러 단핵구에서 TNF- α 생성의 억제를 비롯한 LPS 유도된 사이토카인의 조절에 이르는 증가된 cAMP 수준을 초래한다.
- <32> **3. 발명의 요약**
- <33> 본 발명은 치료적 또는 예방적으로 유효한 양의 선택적 사이토카인 억제 약물, 또는 그 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 중추 신경계 장애 및 관련 장애의 치료 또는 예방을 요구하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 중추 신경계 장애 및 관련 장애의 치료 또는 예방 방법을 포함한다. 중추 신경계 장애는 알츠하이머병, 경증 인지 장애(MCI), 파킨슨병, 우울증, 장기 기억 손상, 헌팅턴 병, 다발성 경화증, 정신착란, 또는 단시간에 걸쳐 일어나는 의식적 불안 및 건망증, 또는 다른 중추 신경계 손상 없이 일어나는 지각 기억 손상을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 본 발명은 관리가 필요한 환자에게 예방적으로 유효한 양의 선택적 사이토카인 억제 약물 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구 약물을 투여하는 것을 포함하는, 중추 신경계 장애를 치료하는 방법을 포함한다(예를 들어, 그 증상의 경감 시간을 늘림). 이들 방법 각각은 순환 치료를 비롯하여 특정 투여 또는 투여 요법을 포함한다.
- <34> 아울러, 본 발명은 하나 이상의 선택적 사이토카인 억제 약물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체 이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 포함하는, 중추 신경계 장애의 치료, 예방 및(또는) 관리에 적합한 제약 조성물, 단일 투여 단위 형태 및 키트를 포함한다.
- <35> 하기에 상세히 기술되어 있는 본 발명의 선택적 사이토카인 억제 약물 또는 화합물은 작은 유기 분자, 즉, 1,000 g/mol 미만의 분자량을 갖는 것이다. 화합물은 바람직하게는 PDE4 활성 및 TNF- α 를 억제한다.
- <36> 본 발명의 구체적인 실시태양에서, 선택적 사이토카인 억제 약물은 중추 신경계 장애를 치료, 예방 또는 관리하기 위해서 하나 이상의 제2 활성 성분과 함께 사용되거나, 투여되거나 또는 제제화된다. 제2 활성 성분의 예는 도파민 길항제, 레보도파(Levodopa), 모노아민 옥시다제 억제제(MAO) 및 카테콜-O-메틸트랜스퍼라제 억제제(COMT)와 같은 레보도파 치료를 증대시키기 위해 사용되는 화합물, 아만타딘, 항콜린작용제, 구토 억제제 및 중

추 신경계 장애용의 기타 표준 약물을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 다른 예로, 제2 활성 성분은 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)를 포함하지만 이에 제한되지는 않는 소염제, 메토크트레세이트, 레플루노미드, 항말라리아 약물 및 술파살라진, 금 염, 글루코코르티코이드, 면역억제제 및 중추 신경계 장애용의 기타 표준 약물이다.

<37> **4. 본 발명의 상세한 설명**

<38> 본 발명의 제1 실시태양은 치료적 또는 예방적으로 유효한 양의 선택적 사이토카인 억제 약물, 또는 그 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 중추 신경계 장애의 치료 또는 예방을 요구하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 중추 신경계 장애의 치료 또는 예방 방법을 포함한다. 중추 신경계 장애는 파킨슨병; 운동완만; 근육긴장이상; 파킨슨병 떨림; 파킨슨병 보행; 활동 경직; 우울증; 장기 기억 존상; 루빈스타인 테이비 신드롬(RTS); 치매; 수면 장애; 자세 불안; 운동감소 장애; 염증; 시누클레인 장애; 다발성 뇌신경계 위축; 선조체-흑질 퇴행증; 올리브교 소뇌위축; 샤이-드래거 후후군; 파킨슨병 특징을 갖는 운동 신경 장애; 레위체 치매; 타우 병리를 수반하는 장애; 진행성 핵상마비; 피질-기저핵 변성; 전측두엽성 치매; 아밀로이드 병리 장애; 경증 인지 장애; 알츠하이머병; 파킨슨병을 동반한 알츠하이머병; 파킨슨병 특징을 가질 수 있는 유전병; 윌슨병; 할레보르텐-스파츠병; 세디악-하가시병; SCA-3 척수소뇌실조증; X-연관 근육긴장이상 파킨슨병; 헌팅턴병; 프리온병; 운동과다 장애; 무도병; 발리스무스; 근긴장이상 진전; 근위축성 측삭경화증(ALS); CNS 외상 및 간대성 근경련을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

<39> 본 발명의 다른 실시태양은 예방적으로 유효한 양의 선택적 사이토카인 억제 약물, 또는 그 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 중추 신경계 장애의 관리를 요구하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 중추 신경계 장애의 관리 방법을 포함한다.

<40> 본 발명의 다른 실시태양은 치료적 또는 예방적으로 유효한 양의 선택적 사이토카인 억제 약물, 또는 그 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물과 치료적 또는 예방적으로 유효한 양의 제2 활성 약물을 중추 신경계 장애의 치료, 예방 및(또는) 관리를 요구하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 중추 신경계 장애의 치료, 예방 및(또는) 관리 방법을 포함한다. 이론에 제한되지 않으며, 중추 신경계 장애에서 통상적으로 사용되는 특정 선택적 사이토카인 억제 약물 및 약제가 장애의 치료 또는 관리에서 상보적 또는 상승적 방식으로 작용할 수 있는 것으로 생각된다. 또한, 이같은 약물의 조합 사용은 일부 선택적 사이토카인 억제 약물과 관련된 부작용을 감소시키거나 또는 제거함으로써, 보다 많은 양의 선택적 사이토카인 억제 약물을 환자에 투여할 수 있도록 하고(하거나) 환자의 복용 순응도를 증가시킬 수 있는 것으로 생각된다. 아울러, 일부 선택적 사이토카인 억제 약물이 일부 통상적 약물과 관련된 부작용을 감소시키거나 또는 제거함으로써, 보다 많은 양의 선택적 사이토카인 억제 약물을 환자에 투여할 수 있도록 하고(하거나) 환자의 복용 순응도를 증가시킬 수 있는 것으로 생각된다.

<41> 본 발명의 또다른 실시태양은 중추 신경계 장애 또는 관련 장애에 대한 통상적인 치료제의 투여에 연관된 부작용의 반전, 감소 또는 방지를 필요로 하는 환자에게, 치료적으로 또는 예방적으로 유효한 양의 선택적 사이토카인 억제 약물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 이의 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 중추 신경계 장애 또는 관련 장애에 걸린 환자에서 중추 신경계 장애 또는 관련 장애에 통상적인 치료제의 투여에 연관된 부작용의 반전, 감소 또는 방지 방법을 포함한다.

<42> 본 발명의 또다른 실시태양은 선택적 사이토카인 억제 약물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 이의 전구약물, 및 제약학상 허용되는 담체, 희석액 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포함하며, 상기 조성물은 비경구, 경구 또는 경피 투여에 적합하고, 그 양은 중추 신경계 장애를 치료 또는 예방하거나, 또는 증상 또는 장애의 진행을 개선시키기에 충분한 것이다.

<43> 또한, 본 발명은 선택적 사이토카인 억제 약물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 이의 전구약물을 포함하는 단일 투여 형태를 포함한다.

<44> 제2 활성제는 거대 분자(예를 들어, 단백질) 또는 작은 분자(예를 들어, 합성 무기, 유기금속 또는 유기 분자)일 수 있다. 제2 활성제의 예로는, 이에 한정되지 않지만, 사이토카인, 조혈성장인자, 항암제, 예컨대 국소이성화효소 억제제, 항혈관형성제, 미세관 안정화제, 알킬화제; 아세틸콜린에스테라제 억제제, 항바이러스제; 항진균제; 항생제; 항염증제; 면역조절제; 면역억제제, 예컨대 시클로스포린; 및 기타 공지되거나 또는 중추 신경계 장애가 있는 환자에게 사용되는 통상적인 제제를 포함한다. 특정 제2 활성제로는, 이에 한정되지 않지만, 파킨슨병에 대한 도파민 작용제 또는 길항제, 또는 알츠하이머병에 대한 아세틸콜린에스테라제 억제제를 포함한다.

다.

<45> 또한, 본 발명은 선택적 사이토카인 억제 약물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 이의 전구약물, 및 제2 활성 성분을 포함하는 키트를 포함한다.

<46> **4.1. 선택적 사이토카인 억제 약물**

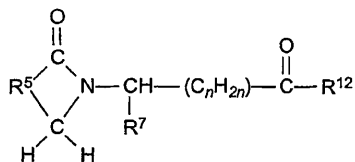
<47> 본 발명에서 사용되는 화합물은 라세미체, 입체이성질체적으로 순수한 입체이성질체적으로 강화된(enriched) 선택적 사이토카인 억제 약물, 선택적 사이토카인 억제 활성을 갖는 입체이성질체적으로 및 거울상이성질체적으로 순수한 화합물 및 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구체를 포함한다. 본 발명에서 사용되는 바람직한 화합물은 뉴저지주의 셀진 코포레이션(Celgene Corporation)의 셀렉티브 사이토카인 인히비토리 드러그(SeICIDs™)으로 알려져 있다.

<48> 본원에서 사용되는 것처럼, 다른 표시가 없으면, "선택적 사이토카인 억제 약물" 및 "SeICIDs™"이란 용어는 작은 분자 약물, 예를 들면 펩티드, 단백질, 핵산, 올리고사카라이드 또는 다른 거대분자가 아닌 작은 유기 분자를 포함한다. 바람직한 화합물은 TNF-α 생성을 억제한다. 화합물은 또한 LPS 유도된 IL1β 및 IL12에 적당한(modest) 억제성 효과를 가질 수 있다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 잠재성 PDE4 억제제이다.

<49> 선택적 사이토카인 억제 약물의 구체적인 예는, 미국 특허 제5,605,914호 및 동 제5,463,063호에 개시된 시클릭 이미드, 미국 특허 제5,728,844호, 동 제5,728,845호, 동 제5,968,945호, 동 제6,180,644호 및 동 제6,518,281호의 시클로알킬 아미드 및 시클로알킬 니트릴, 미국 특허 제5,801,195호, 동 제5,736,570호, 동 제6,046,221호 및 동 제6,284,780호의 아릴 아미드(예를 들어, N-벤조일-3-아미노-3-(3',4'-디메톡시페닐)-프로판아미드의 실시태양), 미국 특허 제5,703,098호에 개시된 이미드/아미드 에테르 및 알코올(예를 들어, 3-프탈이미도-3-(3',4'-디메톡시페닐)프로판-1-올), 미국 특허 제5,658,940호에 개시된 숙신이미드 및 말레이미드(예를 들어, 메틸 3-(3',4',5',6'-테트라히드로프탈이미도)-3-(3',4'-디메톡시페닐)프로피오네이트), 미국 특허 제6,214,857호 및 WO 99/06041에 개시된 이미도 및 아미도 치환된 알카노히드록삼산, 미국 특허 제6,011,050호 및 동 제6,020,358호에 개시된 치환된 펜에틸술폰, 미국 특허 제6,429,221호에 개시된 치환된 이미드(예를 들어, 2-프탈이미도-3-(3',4'-디메톡시페닐)프로판), 미국 특허 제6,326,388호에 개시된 치환된 1,3,4-옥사디아졸(예를 들어, 2-[1-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-5-메틸이소인돌린-1,3-디온), 미국 특허 제5,929,117호, 동 제6,130,226호, 동 제6,262,101호 및 동 제6,479,554호에 개시된 치환된 스티렌의 시아노 및 카르복시 유도체(예를 들어, 3,3-비스-(3,4-디메톡시페닐)아크릴로니트릴), WO 01/34606에 개시된 이소인돌린-1-온 및 이소인돌린-1,3-디온(2-위치가 α-(3,4-이치환된 페닐) 알킬기로 치환되고, 4- 및(또는) 5-위치가 질소 함유기에 의해 치환됨), 및 WO 01/45702에 개시된 이미도 및 아미도 치환된 아실히드록삼산(예를 들어, (3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로파노일아미노)프로파노에이트를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본원에서 언급한 모든 특허 및 특허 출원서가 본원의 참고문헌에 포함된다.

<50> 부가적인 선택적 사이토카인 억제 약물은 합성 화합물의 군에 속하며, 그의 대표적인 예로는 3-(1,3-디옥소벤조-[f]이소인돌-2-일)-3-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)프로피온아미드 및 3-(1,3-디옥소-4-아자이소인돌-2-일)-3-(3,4-디메톡시페닐)-프로피온아미드를 들 수 있다.

<51> 다른 구체적인 선택적 사이토카인 억제 약물은 각각 본원에 포함된 미국 특허 제5,698,579호, 동 제5,877,200호, 동 제6,075,041호 및 동 제6,200,987호에 개시된 비-폴리펩티드 시클릭 아미드 부류에 속한다. 대표적인 시클릭 아미드는 하기 화학식의 화합물을 포함한다.




<52> 상기 식에서,

<54> n은 1, 2 또는 3의 값을 가지고;

<55> R⁵는 치환되지 않거나 또는 각각 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내

지 4 개의 치환기로 치환된 o-페닐렌이고;

<56> R⁷은 (i) 페닐이거나 또는 각각 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시 및 할로로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 개 이상의 치환기로 치환된 페닐, (ii) 치환되지 않거나 또는 각각 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 치환된 벤질, (iii) 나프틸 또는 (iv) 벤질옥시이고;

<57> R¹²는 -OH, 탄소 원자 1 내지 12의 알콕시 또는  이고;

<58> R⁸은 수소 또는 탄소 원자 1 내지 10의 알킬이고;

<59> R⁹은 수소, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, -COR¹⁰ 또는 -SO₂R¹⁰이고, 여기서 R¹⁰은 수소, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬 또는 페닐이다.

<60> 상기 부류의 구체적인 화합물은

<61> 3-페닐-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)프로피온산,

<62> 3-페닐-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)프로피온아미드,

<63> 3-페닐-3-(1-옥소이소인돌린-2-일)프로피온산,

<64> 3-페닐-3-(1-옥소이소인돌린-2-일)프로피온아미드,

<65> 3-(4-메톡시페닐)-3-(1-옥시소인돌린-일)프로피온산,

<66> 3-(4-메톡시페닐)-3-(1-옥시소인돌린-일)프로피온아미드,

<67> 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(1-옥시소인돌린-2-일)프로피온산,

<68> 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로이소인돌-2-일)프로피온아미드,

<69> 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(1-옥시소인돌린-2-일)프로피온아미드,

<70> 3-(3,4-디에톡시페닐)-3-(1-옥소이소인돌린-일)프로피온산,

<71> 메틸 3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로피오네이트,

<72> 3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로피온산,

<73> 3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-프로폭시-4-메톡시페닐)프로피온산,

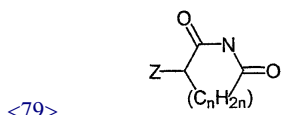
<74> 3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-부톡시-4-메톡시페닐)프로피온산,

<75> 3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-프로폭시-4-메톡시페닐)프로피온아미드,

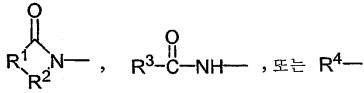
<76> 3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-부톡시-4-메톡시페닐)프로피온아미드,

<77> 메틸 3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-부톡시-4-메톡시페닐)프로피오네이트, 및

<78> 메틸 3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-프로폭시-4-메톡시페닐)프로피오네이트를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 다른 대표적인 시클릭 아미드는 하기 화학식의 화합물을 포함한다:



<80> 여기서 Z는



<81>

<82> 이다.

<83> 여기서,

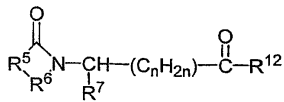
<84> R¹은 (i) 3,4-피리딘, (ii) 피롤리딘, (iii) 이미다졸, (iv) 나프탈렌, (v) 티오펜, 또는 (vi) 페닐이나, 또는 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바밀, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로 치환된 페닐로 치환되거나 또는 치환되지 않은, 탄소 원자 2 내지 6의 직쇄 또는 분지 알칸의 이가 (divalent) 잔기이고, 여기서 상기 잔기의 이가 결합은 인접 고리 탄소 원자에 있으며;

<85> R²는 -CO- 또는 -SO₂-이고;

<86> R³는 (i) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐, (ii) 피리딜, (iii) 피롤릴, (iv) 이미다졸릴, (v) 나프틸, (vi) 티에닐, (vii) 퀴놀릴, (viii) 푸릴, 또는 (ix) 인돌릴이고;

<87> R⁴는 알라닐, 아르기닐, 글리실, 페닐글리실, 히스티딜, 루실, 이소루실, 리실, 메티오닐, 프롤릴, 사르코실, 세틸, 호모세틸, 트레오닐, 티로닐, 티로실, 발릴, 벤즈이미돌-2-일, 벤즈옥사졸-2-일, 페닐술폴닐, 메틸페닐술폴닐, 또는 페닐카르바모일이고;

<88> n 은 1, 2 또는 3의 값을 갖는다. 다른 대표적 시클릭 아미드는 하기 화학식의 화합물을 포함한다:



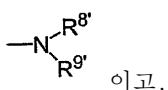
<89>

<90> 여기서, R⁵는 (i) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 o-페닐렌, 또는 (ii) 피리딘, 피롤리딘, 이미다졸, 나프탈렌, 또는 티오펜의 이가 잔기이고, 여기서 이가 결합은 인접 고리 탄소 원자에 있으며;

<91> R⁶은 -CO-, -CH₂-, 또는 -SO₂-이고;

<92> R⁷은 (i) R⁶이 -SO₂-인 경우, 수소, (ii) 탄소 원자 1 내지 12의 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 알킬, (iii) 피리딜, (iv) 페닐이거나, 또는 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로부터 각각 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 페닐, (v) 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, (vi) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은 벤질, (vii) 나프틸, (viii) 벤질옥시, 또는 (ix) 임니다졸-4-일 메틸이고;

<93> R¹²는 -OH, 탄소 원자 1 내지 12의 알콕시, 또는



<94>

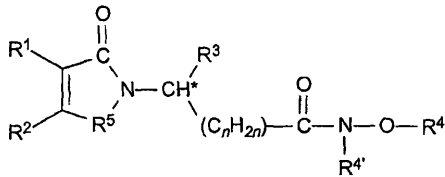
이고,

<95> 여기서 n은 0, 1, 2, 또는 3의 값을 가지며;

<96> R^{8'}는 수소 또는 탄소 원자 1 내지 10의 알킬이고;

<97> R^{9'}는 수소, 탄소 원자 1 내지 10개의 알킬, -COR¹⁰, 또는 -SO₂R¹⁰이고, 여기서, R¹⁰은 수소, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 또는 페닐이다.

<98> 다른 구체적인 선택적 사이토카인 억제 약물은, 본원의 참고문헌에서 참조문헌으로 삽입된 WO 99/06041에 개시된 이미도 및 아미도 치환된 알카노히드록삼산을 포함한다. 이러한 화합물의 예는 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물 및 프로톤화 가능한 질소 원자를 함유하는 그 화합물의 산 부가염을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.



<99>

<100> 상기 식에서,

<101> R¹ 및 R²는 치환되지 않거나 또는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이거나, 또는 R¹ 및 R²는 이들이 결합한 탄소 원자와 함께, 각각 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환기로 치환된 o-페닐렌, o-나프틸렌 또는 시클로헥센-1,2-디일을 형성하고;

<102> R³은 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬티오, 벤질옥시, 탄소 원자 3 내지 6의 시클로알콕시, C₄-C₆-시클로알킬리덴메틸, C₃-C₁₀-알킬리덴메틸, 인다닐옥시 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4 개의 치환기로 치환된 페닐이고;

<103> R⁴는 수소, 탄소 원자 1 내지 6의 알킬, 페닐 또는 벤질이고;

<104> R^{4'}는 수소 또는 탄소 원자 1 내지 6의 알킬이고;

<105> R⁵는 -CH₂-, -CH₂-CO-, -SO₂-, -S- 또는 -NHC(=O)-이고;

<106> n은 0, 1 또는 2의 값을 가진다.

<107> 본 발명에서 사용되는 구체적인 선택적 사이토카인 억제 약물로는 하기 화합물들이 추가로 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다:

<108> 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-히드록시-3-(1-옥소이소인돌리닐)프로피온아미드;

<109> 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-메톡시-3-(1-옥소이소인돌리닐)프로피온아미드;

<110> N-벤질옥시-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-프탈이미도프로피온아미드;

<111> N-벤질옥시-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(3-니트로프탈이미도)프로피온아미드;

<112> N-벤질옥시-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소이소인돌리닐)프로피온아미드;

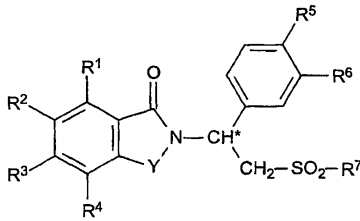
<113> 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-히드록시-3-프탈이미도프로피온아미드;

<114> N-히드록시-3-(3,4-디메톡시페닐)-3-프탈이미도프로피온아미드;

<115> 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-히드록시-3-(3-니트로프탈이미도)프로피온아미드;

<116> N-히드록시-3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(1-옥소이소인돌리닐)프로피온아미드;

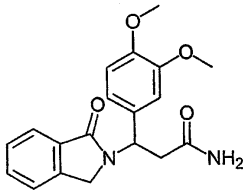
- <117> 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-히드록시-3-(4-메틸-프탈이미도)프로피온아미드;
- <118> 3-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-N-히드록시-3-프탈이미도프로피온아미드;
- <119> 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-히드록시-3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[f]이소인돌-2-일)프로피온아미드;
- <120> N-히드록시-3-{3-(2-프로폭시)-4-메톡시페닐}-3-프탈이미도프로피온아미드;
- <121> 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(3,6-디플루오로프탈이미도)-N-히드록시프로피온아미드;
- <122> 3-(4-아미노프탈이미도)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-히드록시프로피온아미드;
- <123> 3-(3-아미노프탈이미도)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-히드록시프로피온아미드;
- <124> N-히드록시-3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(1-옥소이소인돌리닐)프로피온아미드;
- <125> 3-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-N-히드록시-3-(1-옥소이소인돌리닐)프로피온아미드; 및
- <126> N-벤질옥시-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(3-니트로프탈이미도)프로피온아미드.
- <127> 본 발명에서 사용되는 추가의 선택적 사이토카인 억제 약물로는 페닐기 상에서 옥소이소인딘기로 치환된 치환 펜에틸술폰이 추가로 포함된다. 이러한 화합물의 예로는 하기 화합물을 포함하는, 본원에 삽입된 미국 특허 제 6,020,358호에 개시된 것들이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.



- <128>
- <129> 상기 식에서,
- <130> *로 표시된 탄소 원자는 키랄 중심을 나타내고;
- <131> Y는 C=O, CH₂, SO₂ 또는 CH₂C=O이고; R¹, R², R³ 및 R⁴는 각각 서로 독립적으로 수소, 할로, 탄소 원자 1 내지 4의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4의 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시 또는 -NR⁸R⁹이거나; 또는 인접한 탄소 원자 상의 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 임의의 2 개가 상기 페닐렌 고리와 함께 나프틸리덴을 형성하고;
- <132> R⁵ 및 R⁶은 각각 서로 독립적으로 수소, 탄소 원자 1 내지 4의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4의 알콕시, 시아노, 또는 탄소 원자 18 이하의 시클로알콕시이고;
- <133> R⁷은 히드록시, 탄소 원자 1 내지 8의 알킬, 페닐, 벤질 또는 NR⁸R⁹이고;
- <134> R⁸ 및 R⁹는 각각 서로 독립적으로 수소, 탄소 원자 1 내지 8의 알킬, 페닐 또는 벤질이거나, 또는 R⁸ 및 R⁹ 중 하나는 수소이고 다른 하나는 -COR¹⁰ 또는 -SO₂R¹⁰이거나, 또는 R⁸ 및 R⁹는 함께 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌 또는 -CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-를 형성하며, 여기서 X¹은 -O-, -S- 또는 -NH-이고;
- <135> R⁸ 및 R⁹는 각각 서로 독립적으로 수소, 탄소 원자 1 내지 8의 알킬, 페닐 또는 벤질이거나, 또는 R⁸ 및 R⁹ 중 하나는 수소이고 다른 하나는 -COR¹⁰ 또는 -SO₂R¹⁰이거나, 또는 R⁸ 및 R⁹는 함께 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌 또는 -CH₂CH₂X²CH₂CH₂-를 형성하며, 여기서 X²은 -O-, -S- 또는 -NH-이고;
- R¹⁰은 수소, 탄소 원자 1 내지 8의 알킬 또는 페닐이고; R¹⁰'은 수소, 탄소 원자 1 내지 8의 알킬 또는 페닐이다.
- <136> 편의상 상기 화합물을 펜에틸술폰으로 취급하지만, R⁷이 NR⁸R⁹'인 경우 술폰아미드가 포함된다는 것을 이해할 것

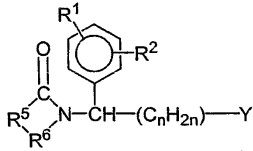
이다.

- <137> 이러한 화합물의 구체적인 군은 Y가 C=O 또는 CH₂인 것들이다.
- <138> 이러한 화합물의 추가적인 구체적인 군은 R¹, R², R³ 및 R⁴가 각각 서로 독립적으로 수소, 할로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 니트로, 시아노, 히드록시 또는 -NR⁸R⁹인 것들이며, 여기서 R⁸ 및 R⁹는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 메틸이거나, 또는 R⁸ 및 R⁹ 중 하나는 수소이고 다른 하나는 -COCH₃이다.
- <139> 구체적인 화합물은 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 하나가 -NH₂이고 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 나머지가 수소인 것들이다.
- <140> 구체적인 화합물은 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 하나가 -NHCOCH₃이고 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 나머지가 수소인 것들이다.
- <141> 구체적인 화합물은 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 하나가 -N(CH₃)₂이고 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 나머지가 수소인 것들이다.
- <142> 이러한 화합물들의 더 바람직한 군은 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 하나가 메틸이고 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 나머지가 수소인 것들이다.
- <143> 구체적인 화합물은 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 하나가 플루오로이고 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 나머지가 수소인 것들이다.
- <144> 구체적인 화합물은 R⁵ 및 R⁶이 각각 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 시클로펜톡시 또는 시클로헥속시인 것들이다.
- <145> 구체적인 화합물은 R⁵가 메톡시이고 R⁶이 모노시클로알콕시, 폴리시클로알콕시 및 벤조시클로알콕시인 것들이다.
- <146> 구체적인 화합물은 R⁵가 메톡시이고 R⁶이 에톡시인 것들이다.
- <147> 구체적인 화합물은 R⁷이 히드록시, 메틸, 에틸, 페닐, 벤질 또는 NR^{8'}R^{9'}인 것들이며, 여기서 R^{8'} 및 R^{9'}는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 메틸이다.
- <148> 구체적인 화합물은 R⁷이 메틸, 에틸, 페닐, 벤질 또는 NR^{8'}R^{9'}인 것들이며, 여기서 R^{8'} 및 R^{9'}는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 메틸이다.
- <149> 구체적인 화합물은 R⁷이 메틸인 것들이다.
- <150> 구체적인 화합물은 R⁷이 NR^{8'}R^{9'}이고, 여기서 R^{8'} 및 R^{9'}각각이 서로 독립적으로 수소 또는 메틸인 것이다.
- <151> 추가적인 선택적 사이토카인 억제 약물은 2003년 3월 19일에 출원된 미국 특허 출원 제10/392,195호; 2003년 3월 20일에 출원된 국제 특허 출원 제PCT/US03/08737호 및 제PCT/US03/08738호; 2003년 1월 7일에 출원된 지.물러(G. Muller)등의 미국 가출원 번호 제60/438,450호 및 제60/438,448호에 개시된 거울상이성질체적으로 순수한 화합물을 포함하며, 상기 문헌들 모두 참조문헌으로 본원에 삽입되었다. 바람직한 화합물에는 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메틸술폰닐에틸]-4-아세틸아미노이소인돌린-1,3-디온의 거울상 이성질체 및 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드의 거울상 이성질체가 포함된다.
- <152> 본 발명에서 사용되는 바람직한 선택적 사이토카인 억제 약물은 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드 및 시클로프로판카르복실산 {2-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-2-메탄술폰닐-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1 H-이소인돌-4-일}-아미드를 포함하며, 이들은 뉴저지주 위렌의 셀진 코포레이션으로부터 구입가능하다. 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드는 이하의 화학구조를 갖는다:



<153>

<154> 다른 구체적인 선택적 사이토카인 억제 약물은 미국 특허 제5,728,844호, 5,728,845호, 제5,968,945호, 제6,180,644호 및 제6,518,281호의 시클로알킬 아마이드 및 시클로알킬 니트릴을 포함하나 이에 한정되지 않으며, 상기 문헌은 각각 참조문헌으로 본원에 삽입된다. 대표적 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



<155>

<156> 여기서, R^1 와 R^2 중 하나는 R^3-X -이고, 나머지는 수소, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보(저급)알콕시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로, 또는 R^3-X -이고;

<157> R^3 는 탄소 원자 18 이하의 모노시클로알킬, 바이시클로알킬, 벤조시클로알킬이고;

<158> X는 탄소-탄소 결합, $-CH_2-$, 또는 $-O-$ 이고;

<159> R^5 는 (i) 저급 알킬, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 아실아미노, 또는 저급 알콕시로 치환되거나 또는 치환되지 않은, 니트로, 시아노, 할로, 트리플루오로메틸, 카르보(저급)알콕시, 아세틸, 또는 카르바모일로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은 *o*-페닐렌; (ii) 이가 결합이 인접 고리 탄소 원자에 있는 것인 피리딘, 피롤리딘, 이미다졸, 나프탈렌, 또는 티오펜의 인접한 이가 잔기이고; (iii) 니트로, 시아노, 할로, 트리플루오로메틸, 카르보(저급)알콕시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 페닐로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은, 탄소 원자 4 내지 10의 인접한 이가 시클로알킬 또는 시클로알케닐; (iv) 저급 알킬로 이-치환된 비닐렌; 또는 (v) 저급 알킬로 이치환 또는 단일치환되거나 또는 치환되지 않은 에틸렌이고;

<160> R^6 은 $-CO-$, $-CH_2-$, 또는 $-CH_2CO-$ 이고;

<161> Y는 $-COZ$, $-C\equiv N$, $-OR^8$, 저급 알킬, 또는 아릴이고;

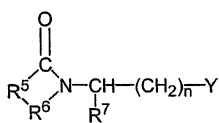
<162> Z는 $-NH_2$, $-OH$, $-NHR$, $-R^9$, 또는 $-OR^9$ 이고;

<163> R^8 은 수소 또는 저급 알킬이고;

<164> R^9 는 저급 알킬 또는 벤질이고;

<165> n은 0, 1, 2, 또는 3의 값을 갖는다.

<166> 다른 대표적 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



<167>

<168> 여기서,

<169> Y는 $-C\equiv N$ 또는 $CO(CH_2)_mCH_3$ 이고;

<170> m은 0, 1, 2, 또는 3이고;

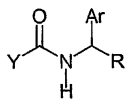
<171> R^5 는 (i) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 탄소 원자 1 내지 3의 알킬로 치환된 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 3의 알킬로 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 4의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4의 알콕시, 또는 할로로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은 *o*-페닐렌; (ii) 이가 결합이 인접 고리 탄소 원자에 있는 것인, 피리딘, 피롤리딘, 이미다졸, 나프탈렌, 또는 티오펜의 이가 잔기; (iii) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 페닐 또는 할로로 이루어진 군으로부터 서로 각각 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은 탄소 원자 4 내지 10의 이가 시클로 알킬; (iv) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 탄소 원자 1 내지 3의 알킬로 치환된 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 3의 알킬로 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 4의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4의 알콕시 또는 할로로 치환된, 이-치환된 비닐렌; 또는 (v) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 탄소 원자 1 내지 3의 알킬로 치환된 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 3의 알킬로 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 4의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4의 알콕시 또는 할로로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은 에틸렌이고;

<172> R^6 은 $-CO-$, $-CH_2-$, $-CH_2CO-$, 또는 $-SO_2-$ 이고;

<173> R^7 은 (i) 탄소 원자 1 내지 12의 직쇄 또는 분지쇄 알킬; (ii) 탄소 원자 12 이하의 시클릭 또는 비시클릭알킬; (iii) 피리달; (iv) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 직쇄, 분지쇄, 시클릭 또는 바이시클릭 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 직쇄, 분지쇄, 시클릭, 또는 바이시클릭 알콕시, CH_2R (여기서, R은 탄소 원자 1 내지 10의 시클릭 또는 바이시클릭 알킬임), 또는 할로로부터 서로 각각 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 페닐; (v) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 4의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 벤질; (vi) 나프틸; 또는 (vii) 벤질옥시이고;

<174> n 은 0, 1, 2, 또는 3의 값을 갖는다.

<175> 다른 구체적인 선택적 사이토카인 억제 약물은 미국 특허 제5,801,195호, 제5,736,570호, 제6,046,221호 및 제6,284,780호의 아릴 아미드(예를 들면, 실시태양이 N-벤조일-3-아미노-3-(3',4'-디메톡시페닐)-프로판아미드임)를 포함하나 이에 한정되지 않으며, 상기 문헌 각각은 참조문헌으로 본원에 포함된다. 대표적인 화합물을 하기 화학식을 갖는다:



<176>

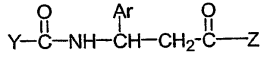
<177> 여기서:

<178> Ar은 (i) 탄소 원자 1 내지 12의 치환되지 않은 직쇄, 분지 또는 시클릭 알킬; (ii) 치환된 탄소 원자 1 내지 12의 직쇄, 분지 또는 시클릭 알킬; (iii) 페닐; (iv) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로 이루어진 군으로부터 서로 각각 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 페닐; (v) 헥테로사이클; 또는 (vi) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로부터 서로 각각 독립적으로 선택된 1개

이상의 치환기로 치환된 헤테로사이클이고;

<179> R은 -H, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, CH₂OH, CH₂CH₂OH, 또는 CH₂COZ이고(여기서 Z는 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 벤질옥시, 또는 NHR¹이고, 여기서 R¹은 H 또는 탄소 원자 1 내지 10의 알킬임);

<180> Y는 i) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로부터 서로 각각 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은 페닐 또는 헤테로사이클 고리; 또는 ii) 나프틸이다. 화합물의 구체적 예는 하기 화학식을 갖는다:



<181>

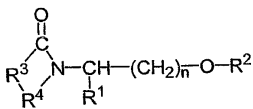
<182> 여기서:

<183> Ar은 각 치환기가 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 및 할로로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된, 3,4-이치환된 페닐이고;

<184> Z는 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 벤질옥시, 아미노, 또는 탄소 원자 1 내지 10의 알킬아미노이고;

<185> Y는 (i) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 및 할로로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 각각 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은 페닐, 또는 (ii) 나프틸이다.

<186> 다른 구체적인 선택적 사이토카인 억제 약물은 미국 특허 제5,703,098호에 개시된 이미드/아미드 에테르 및 알콜(예를 들면, 3-프탈이미도-3-(3',4'-디메톡시페닐)프로판-1-올)를 포함하나 이에 한정되지 않으며, 상기 문헌은 참조문헌으로 본원에 삽입되었다. 대표적인 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



<187>

<188> 여기서:

<189> R¹은 (i) 치환되지 않은 탄소 원자 1 내지 12의 직쇄, 분지, 또는 시클릭 알킬; (ii) 치환된 탄소 원자 1 내지 12의 직쇄, 분지, 또는 시클릭 알킬; (iii) 페닐; 또는 (iv) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 아실아미노, 알킬아미노, 디(알킬)아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 3 내지 10의 시클로알킬, 탄소 원자 5 내지 12의 바이시클로알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 탄소 원자 3 내지 10의 시클로알콕시, 탄소 원자 5 내지 12의 바이시클로알콕시, 및 할로로 이루어진 군으로부터 서로 각각 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 페닐이고;

<190> R²는 수소, 탄소 원자 1 내지 8의 알킬, 벤질 피리딜메틸, 또는 알콕시메틸이고;

<191> R³는 (i) 에틸렌, (ii) 비닐렌, (iii) 탄소 원자 3 내지 10의 분지된 알킬렌, (iv) 탄소 원자 3 내지 10의 분지된 알케닐렌, (v) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 6의 알킬로 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 6의 아실로 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 12의 알콕시 및 할로로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은 탄소 원자 4 내지 9의 시클로알킬렌, (vi) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 6의 알킬로 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 6의 아실로 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 12의 알콕시 및 할로로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은, 탄소 원자 4 내지 9의 시클로알케닐렌, (vii) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프

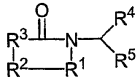
로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 6의 알킬로 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 6의 아실로 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 12의 알콕시 및 할로로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 이상의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은 *o*-페닐렌, (viii) 나프틸, 또는 (ix) 피리딜이고;

<192> R⁴는 -CX-, -CH₂- 또는 -CH₂CX-이고;

<193> X는 O 또는 S이고;

<194> n은 0, 1, 2, 또는 3이다.

<195> 다른 구체적인 선택적 사이토카인 억제 약물은 본원에 참조문헌으로 삽입된 미국 특허 제5,658,940호에 개시된 숙신이미드 및 말레이미드(예를 들면, 메틸 3-(3',4',5',6'-테트라히드로프탈이미도)-3-(3",4"-디메톡시페닐)프로피오네이트)를 포함하나 그에 한정되지 않는다. 대표적인 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



<196>

<197> 여기서:

<198> R¹은 -CH₂-, -CH₂CO-, 또는 -CO-이고;

<199> R² 및 R³는 함께 (i) 페닐 또는 탄소 원자 1 내지 10의 알킬로 치환되거나 또는 치환되지 않은 에틸렌, (ii) 페닐 및 탄소 원자 1 내지 10의 알킬로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 각각 선택된 2개의 치환기로 치환된 비닐렌, 또는 (iii) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 탄소 원자 1 내지 3의 알킬로 치환되거나 또는 치환되지 않은 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 노르보르닐, 페닐 또는 할로로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 각각 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은, 탄소 원자 5 내지 10의 이가 시클로알킬이고;

<200> R⁴는 (i) 치환되지 않은 탄소 원자 4 내지 8의 직쇄 또는 분지 알킬, (ii) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 분지, 직쇄 또는 시클릭 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 페닐 또는 할로로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 각각 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은, 탄소 원자 5 내지 10의 시클로알킬 또는 바이시클로알킬, (iii) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 탄소 원자 3 내지 10의 시클로알킬 또는 바이시클로알킬, 탄소 원자 3 내지 10의 시클로알콕시 또는 바이시클로알콕시, 페닐 또는 할로로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 각각 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 페닐, (iv) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 페닐 또는 할로로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 각각 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은, 피리딘 또는 피롤리딘이고;

<201> R⁵는 -COX, -CN, -CH₂COX, 탄소 원자 1 내지 5의 알킬, 아릴, -CH₂OR, -CH₂아릴, 또는 -CH₂OH이고,

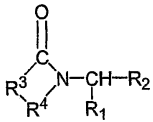
<202> 여기서 X는 NH₂, OH, NHR, 또는 OR⁶이고,

<203> 여기서 R은 저급 알킬이고;

<204> 여기서 R⁶는 알킬 또는 벤질이다.

<205> 다른 구체적인 선택적 사이토카인 억제 약물은 본원에 참조문헌으로 삽입된 미국 특허 제6,429,221호에 개시된 치환된 이미드(예를 들면, 2-프탈이미도-3-(3',4'-디메톡시페닐)프로판)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

<206> 대표적 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



<207>

<208> 여기서:

<209> R¹은 (i) 탄소 원자 1 내지 12의 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 알킬, (ii) 페닐이거나, 또는 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 직쇄 또는 분지 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로부터 서로 독립적으로 각각 선택된 1 이상의 치환기로 치환된 페닐, (iii) 벤질이거나, 또는 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로부터 서로 독립적으로 각각 선택된 1 이상의 치환기로 치환된 벤질, 또는 (iv) -Y-Ph이고(여기서, Y는 탄소 원자 1 내지 12의 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 알킬이고, Ph는 페닐이거나 또는 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로부터 서로 독립적으로 각각 선택된 1 이상의 치환기로 치환된 페닐임);

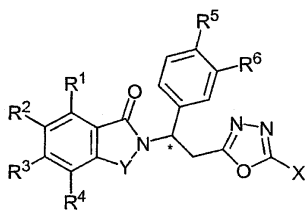
<210> R²는 -H, 탄소 원자 1 내지 10의 분지되거나 또는 분지되지 않은 알킬, 페닐, 피리딜, 헤테로사이클, -CH₂-아릴, 또는 -CH₂-헤테로사이클이고;

<211> R³은 i) 에틸렌, ii) 비닐렌, iii) 탄소 원자 3 내지 10의 분지된 알킬렌, iv) 탄소 원자 3 내지 10의 분지된 알케닐렌, v) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 4의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4의 알콕시 또는 할로로부터 독립적으로 각각 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은, 탄소 원자 4 내지 9의 시클로알킬렌, vi) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 4의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4의 알콕시 또는 할로로부터 독립적으로 각각 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은, 탄소 원자 4 내지 9의 시클로알케닐렌, 또는 vii) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 4의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4의 알콕시, 또는 할로로부터 독립적으로 각각 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 o-페닐렌이고;

<212> R⁴는 -CX, 또는 -CH₂-이고;

<213> X는 O 또는 S이다.

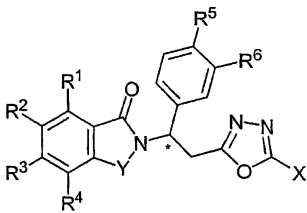
<214> 다른 구체적인 선택적 사이토카인 억제 약물은 본원에 참고문헌으로 삽입된 미국 특허 제6,326,388호에 개시된 치환된 1,3,4-옥사디아졸(예를 들면, 2-[1-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-5-메틸이소인돌린-1,3-디온)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 대표적인 화합물은 하기 화학식의 화합물, 및 프로톤화 가능한 질소 원자를 함유하는 이 화합물의 산 부가염이다.



<215>

<216> 상기 식에서,

- <217> *로 표시된 탄소 원자는 키랄 중심을 구성하고;
- <218> Y는 C=O, CH₂, SO₂ 또는 CH₂C=O이고;
- <219> X는 수소, 또는 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬이고;
- <220> R¹, R², R³ 및 R⁴는 각각 서로 독립적으로 수소, 할로, 트리플루오로메틸, 아세틸, 탄소 원자 1 내지 8개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4개의 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, -CH₂NR⁸R⁹, -(CH₂)₂NR⁸R⁹ 또는 -NR⁸R⁹이거나, 또는
- <221> 인접한 탄소 원자 상의 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 임의의 2개는 도식된 벤젠 고리와 함께 나프틸리덴, 퀴놀린, 퀴녹살린, 벤즈이미다졸, 벤조디옥솔 또는 2-히드록시벤즈이미다졸이고;
- <222> R⁵ 및 R⁶는 각각 서로 독립적으로 수소, 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 6개의 알콕시, 시아노, 벤조시클로알콕시, 탄소 원자 18개 이하의 시클로알콕시, 탄소 원자 18개 이하의 바이시클로알콕시, 탄소 원자 18개 이하의 트리시클로알콕시 또는 탄소 원자 18개 이하의 시클로알킬알콕시이고;
- <223> R⁸ 및 R⁹는 각각 서로 독립적으로 수소, 탄소 원자 1 내지 8개의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 페닐, 벤질, 피리딜, 피리딜메틸이거나, 또는 R⁸ 및 R⁹ 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 -COR¹⁰ 또는 -SO₂R¹⁰이거나, 또는 R⁸ 및 R⁹는 함께 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, -CH=NCH=CH- 또는 -CH₂CH₂X¹CH₂CH₂- (여기서, X¹은 -O-, -S- 또는 -NH-임)이고;
- <224> R¹⁰은 수소, 탄소 원자 1 내지 10개의 알킬, 시클로알킬, 탄소 원자 6개 이하의 시클로알킬메틸, 페닐, 피리딜, 벤질, 이미다졸릴메틸, 피리딜메틸, NR¹¹R¹², CH₂R¹⁴R¹⁵ 또는 NR¹¹R¹²이고,
- <225> 여기서 R¹⁴ 및 R¹⁵는 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필이고,
- <226> 여기서 R¹¹ 및 R¹²는 서로 독립적으로 수소, 탄소 원자 1 내지 8개의 알킬, 페닐 또는 벤질이다.
- <227> 화합물의 구체적인 예는 하기 화학식의 화합물이다.



- <228>
- <229> 상기 식에서,
- <230> *로 표시된 탄소 원자는 키랄 중심을 구성하고;
- <231> Y는 C=O, CH₂, SO₂ 또는 CH₂C=O이고;
- <232> X는 수소, 또는 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬이고;
- <233> (i) R¹, R², R³ 및 R⁴는 각각 서로 독립적으로 수소, 할로, 트리플루오로메틸, 아세틸, 탄소 원자 1 내지 8개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4개의 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, -CH₂NR⁸R⁹, -(CH₂)₂NR⁸R⁹ 또는 -NR⁸R⁹이거나, 또는
- <234> (ii) 인접한 탄소 원자 상의 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 임의의 2개는 이들이 결합되어 있는 도식된 벤젠 고리와 함께 나프틸리덴, 퀴놀린, 퀴녹살린, 벤즈이미다졸, 벤조디옥솔 또는 2-히드록시벤즈이미다졸이고;

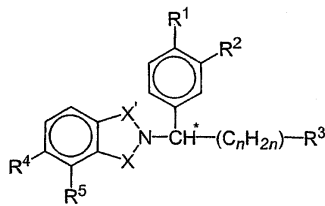
<235> R⁵ 및 R⁶는 각각 서로 독립적으로 수소, 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 6개의 알콕시, 시아노, 벤조시클로알콕시, 탄소 원자 18개 이하의 시클로알콕시, 탄소 원자 18개 이하의 바이시클로알콕시, 탄소 원자 18개 이하의 트리시클로알콕시 또는 탄소 원자 18개 이하의 시클로알킬알콕시이고;

<236> (i) R⁸ 및 R⁹는 각각 서로 독립적으로 수소, 탄소 원자 1 내지 8개의 알킬, 페닐, 벤질, 피리딜, 피리딜메틸이거나, 또는

<237> (ii) R⁸ 및 R⁹ 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 -COR¹⁰ 또는 -SO₂R¹⁰이고, 여기서, R¹⁰은 수소, 탄소 원자 1 내지 8개의 알킬, 시클로알킬, 탄소 원자 6개 이하의 시클로알킬메틸, 페닐, 피리딜, 벤질, 이미다졸릴메틸, 피리딜메틸, NR¹¹R¹² 또는 CH₂R¹⁴R¹⁵이고, 여기서 R¹¹ 및 R¹²는 서로 독립적으로 수소, 탄소 원자 1 내지 8개의 알킬, 페닐 또는 벤질이고, R¹⁴ 및 R¹⁵는 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필이거나, 또는

<238> (iii) R⁸ 및 R⁹는 함께 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, -CH=NCH=CH- 또는 -CH₂CH₂X¹CH₂CH₂-(여기서, X¹은 -O-, -S- 또는 -NH-임)이다.

<239> 다른 구체적인 선택적 사이토카인 억제 약물은 본원에 참고문헌으로 삽입된 WO 01/34606에 개시된 2번 위치에서 α-(3,4-이치환된 페닐)알킬기로 치환되고, 4번 및(또는) 5번 위치에 질소 함유기로 치환된 이소인돌린-1-온 및 이소인돌린-1,3-디온을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 대표적인 화합물은 하기 화학식의 화합물을 포함한다.



<240>

<241> 상기 식에서,

<242> *로 표시된 탄소 원자는 키랄 중심을 구성하고;

<243> R¹ 및 R²는 각각 서로 독립적으로 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4개의 알콕시, 시아노, 탄소 원자 3 내지 18개의 시클로알콕시, 탄소 원자 3 내지 18개의 시클로알킬, 또는 시클로알킬이 탄소 원자 3 내지 18개를 갖는 시클로알킬메톡시이고;

<244> X 및 X' 중 하나는 =C=O 또는 =SO₂이고, X 및 X' 중 다른 하나는 =C=O, =CH₂, =SO₂ 또는 =CH₂C=O로부터 선택되는 이가 기이고;

<245> n은 1, 2 또는 3의 값을 갖고;

<246> R³은 -SO₂-Y, -COZ, -CN, 또는 탄소 원자 1 내지 6개의 히드록시알킬이고, 여기서,

<247> Y는 탄소 원자 1 내지 6개의 알킬, 페닐 또는 벤질이고;

<248> Z는 -NR^{6''}R^{7''}, 탄소 원자 1 내지 6개의 알킬, 페닐 또는 벤질이고;

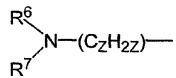
<249> R^{6''}은 수소, 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 탄소 원자 3 내지 18개의 시클로알킬, 페닐, 벤질 또는 탄소 원자 2 내지 5개의 알카노일이고, 이들 각각은 할로, 아미노 또는 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬아미노로 치환 또는 비치환되며;

<250> R^{7''}은 수소 또는 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬이고;

<251> R⁴ 및 R⁵은 (i) 함께, -NH-CH₂-R⁸-, -NH-CO-R⁸- 또는 -N=CH-R⁸-이고, 여기서 -R⁸-은 -CH₂-, -O-, -NH-, -CH=CH-,

-CH=N- 또는 -N=CH-이거나, 또는

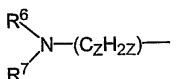
<252> (ii) 서로 독립적으로, R⁴ 및 R⁵ 중 하나는 수소이고, R⁴ 및 R⁵ 중 다른 하나는 이미다졸릴, 피롤릴; 옥사디아졸

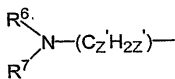
릴, 트리아졸릴, 또는 화학식  이고,

<253> 여기서 z는 0 또는 1이고;

<254> R⁶는, R⁷과 독립적으로, 수소; 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 탄소 원자 3 내지 18개의 시클로알킬, 탄소 원자 2 내지 5개의 알카노일, 또는 탄소 원자 2 내지 6개의 시클로알카노일 [이들 각각은 할로, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노(이들 각각의 알킬기는 탄소 원자 1 내지 4개를 함유함)로 치환되거나 치환되지 않음]; 페닐; 벤질; 벤조일; 탄소 원자 2 내지 5개의 알콕시카르보닐; 탄소 원자 2 내지 5개의 알콕시알킬카르보닐; N-모르폴리노카르보닐; 카르바모일; N-치환된 카르바모일 [여기서, 치환기는 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 탄소 원자 3 내지 18개의 시클로알킬, 또는 탄소 원자 2 내지 5개의 알카노일이고, 이들 각각은 할로, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노(여기서, 각 알킬기는 탄소 원자 1 내지 4개를 함유함)로 치환 또는 치환되지 않음]; 페닐; 벤질; 또는 메틸술포닐이고;

<255> R⁷은 수소, 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 메틸술포닐; 또는 탄소 원자 2 내지 5개의 알콕시알킬카르보닐이다. 바람직하게는, (i) R³이 -SO₂-Y, -COZ 또는 -CN이고, (ii) R⁴ 또는 R⁵가 수소인 경우, z는 0이 아니다. R⁶ 및 R⁷은 서로 함께 -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, 또는 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노(여기서, 각 알킬기는 탄소 원자 1 내지 4개를 가짐)에 의해 치환된 탄소 원자 1 또는 2개의 알킬리텐일 수 있다 또한, R⁴ 및 R⁵

중 하나는 화학식  이고,

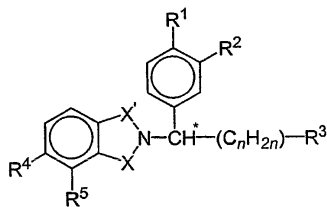
<256> 여기서 R⁶, R⁷ 및 z는 상기 정의한 바와 같으며; R⁴ 및 R⁵ 중 다른 하나는 화학식  이고,

<257> 여기서 z'은 0 또는 1이고;

<258> R^{6'}은 R⁶와 동일한 의미를 가지나, 이와는 독립적으로 선택되고;

<259> R^{7'}은 R⁷과 동일한 의미를 가지나, 이와는 독립적으로 선택된다.

<260> 화합물의 구체적인 예는 하기 화학식의 화합물이다.



<261> 상기 식에서,
<262>

<263> R¹ 및 R²는 각각 서로 독립적으로 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4개의 알콕시, 시아노, 탄소 원자 3 내지 18개의 시클로알콕시, 탄소 원자 3 내지 18개의 시클로알킬, 또는 시클로알킬메톡시(여기서, 시클로알킬은 탄소 원자 3 내지 18개를 가짐)이고;

<264> X 및 X' 중 하나는 =C=O 또는 =SO₂이고, X 및 X' 중 다른 하나는 =C=O, =CH₂, =SO₂ 또는 CH₂CO로부터 선택되는 이가 기이고;

<265> R³은 -SO₂-Y, -COZ, -CN, 또는 탄소 원자 1 내지 6개의 히드록시알킬이고, 여기서,

<266> Y는 탄소 원자 1 내지 6개의 알킬, 페닐 또는 벤질이고;

<267> Z는 -NR^{6'}R^{7'}, 탄소 원자 1 내지 6개의 알킬, 페닐 또는 벤질이고;

<268> R^{6''}은 수소, 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 탄소 원자 3 내지 18개의 시클로알킬, 페닐, 벤질 또는 탄소 원자 2 내지 5개의 알카노일이고, 이들 각각은 할로, 아미노 또는 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬아미노로 치환되거나 치환되지 않으며;

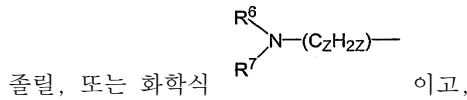
<269> R^{7''}은 수소 또는 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬이고;

<270> n은 1, 2 또는 3의 값을 갖고;

<271> (i) R⁴ 및 R⁵은 함께, -NH-CH₂-R⁸-, -NH-CO-R⁸- 또는 -N=CH-R⁸-이고, 여기서 -R⁸-은 -CH₂-, -O-, -NH-, -CH=CH-, -CH=N- 또는 -N=CH-이거나, 또는

<272> (ii) 서로 독립적으로,

<273> (1) R⁴ 및 R⁵ 중 하나는 수소이고, R⁴ 및 R⁵ 중 다른 하나는 이미다졸릴, 피롤릴; 옥사디아졸릴, 트리아

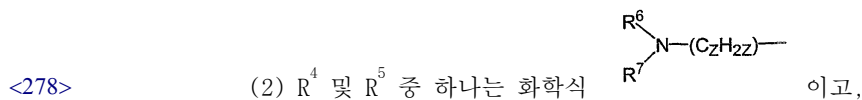


<274> 여기서 z는 0 또는 1이고, 단 (i) R³가 -SO₂Y, -COZ 또는 -CN이고, (ii) R⁴ 또는 R⁵가 수소인 경우, z는 0이 아니므로;

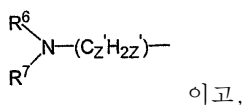
<275> R⁶은, R⁷과 독립적으로, 수소; 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 탄소 원자 3 내지 18개의 시클로알킬, 탄소 원자 2 내지 5개의 알카노일, 또는 탄소 원자 2 내지 6개의 시클로알카노일 [이들 각각은 할로, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노(이들 각각의 알킬기는 탄소 원자 1 내지 4개를 함유함)로 치환되거나 치환되지 않음]; 페닐; 벤질; 벤조일; 탄소 원자 2 내지 5개의 알콕시카르보닐; 탄소 원자 2 내지 5개의 알콕시알킬카르보닐; N-모르폴리노카르보닐; 카르바모일; N-치환된 카르바모일 [여기서, 치환기는 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 탄소 원자 3 내지 18개의 시클로알킬, 또는 탄소 원자 2 내지 5개의 알카노일이고, 이들 각각은 할로, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노(여기서, 각 알킬기는 탄소 원자 1 내지 4개를 함유함)로 치환되거나 치환되지 않음]; 페닐; 벤질; 또는 메틸술포닐이고;

<276> R⁷은 수소, 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 메틸술포닐; 또는 탄소 원자 2 내지 5개의 알콕시알킬카르보닐이고;

<277> R⁶ 및 R⁷은 함께 -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, 또는 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노(여기서, 각 알킬기는 탄소 원자 1 내지 4개를 가짐)으로 치환된 탄소 원자 1 또는 2개의 알킬리텐이거나; 또는



<279> 여기서, R⁶, R⁷ 및 z는 각각 상기 정의한 의미를 가지고; R⁴ 및 R⁵ 중 다른 하나는 화학식

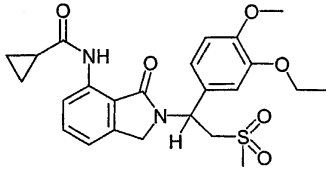


<280> 여기서, z'은 0 또는 1이고;

<281> R^{6'}은 R⁶와 동일한 의미를 가지나, 이와는 독립적으로 선택되고;

<282> R^{7'}은 R⁷과 동일한 의미를 가지나, 이와는 독립적으로 선택되고, 표시된 탄소 원자는 키랄 중심을 구성한다. 구

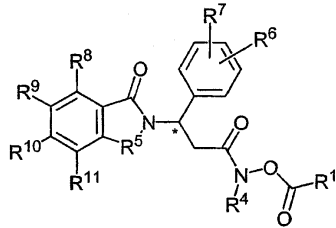
체적인 화합물은 하기 화학식의 화합물 및 이의 거울상이성질체이다.



<283>

<284>

또 다른 구체적인 선택적 사이토카인 억제 약물은 본원에 참고문헌으로 삽입된 WO 01/45702에 개시된 이미도 및 아미도 치환된 아실히드록삼산(예를 들면, (3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로파노일아미노)프로파노에이트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 대표적인 화합물은 하기 화학식의 화합물이다.



<285>

<286>

상기 식에서,

<287>

*로 표시된 탄소 원자는 키랄 중심을 구성하고;

<288>

R⁴는 수소 또는 -(C=O)-R¹²이고,

<289>

R¹ 및 R¹²는 각각 서로 독립적으로, 탄소 원자 1 내지 6개의 알킬, 페닐, 벤질, 피리딜 메틸, 피리딜, 이미다졸릴, 이미다졸릴 메틸, 또는

<290>

CHR^{*}(CH₂)_nNR^{*}R⁰이고,

<291>

여기서, R^{*} 및 R⁰은 서로 독립적으로, 수소, 탄소 원자 1 내지 6개의 알킬, 페닐, 벤질, 피리딜 메틸, 피리딜, 이미다졸릴 또는 이미다졸릴메틸이고, n=0, 1 또는 2이고;

<292>

R⁵는 C=O, CH₂, CH₂-CO-, 또는 SO₂이고;

<293>

R⁶ 및 R⁷은 각각 서로 독립적으로 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 6개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 6개의 알콕시, 탄소 원자 3 내지 8개의 시클로알콕시, 할로, 탄소 원자 18개 이하의 바이시클로알킬, 탄소 원자 18개 이하의 트리시클로알콕시, 1-인다닐옥시, 2-인다닐옥시, C₄-C₈-시클로알킬리텐메틸 또는 C₃-C₁₀-알킬리텐메틸이고;

<294>

R⁸, R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹은 각각 서로 독립적으로,

<295>

(i) 수소, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 탄소 원자 1 내지 10개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10개의 알콕시, 할로, 또는

<296>

(ii) R⁸, R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹ 중 하나는 저급 알킬을 포함하는 아실아미노이고, R⁸, R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹ 중 나머지는 수소가거나, 또는

<297>

(iii) 수소(R⁸ 및 R⁹가 함께 벤조, 퀴놀린, 퀴녹살린, 벤즈이미다졸, 벤조디옥솔, 2-히드록시벤즈이미다졸, 메틸렌디옥시, 디알콕시 또는 디알킬인 경우)이거나, 또는

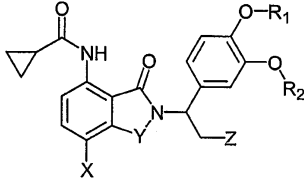
<298>

(iv) 수소(R¹⁰ 및 R¹¹이 함께 벤조, 퀴놀린, 퀴녹살린, 벤즈이미다졸, 벤조디옥솔, 2-히드록시벤즈이미다졸, 메

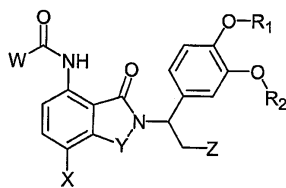
틸렌디옥시, 디알콕시 또는 디알킬인 경우)이거나, 또는

<299> (v) 수소(R^9 및 R^{10} 이 함께 벤조인 경우)이다.

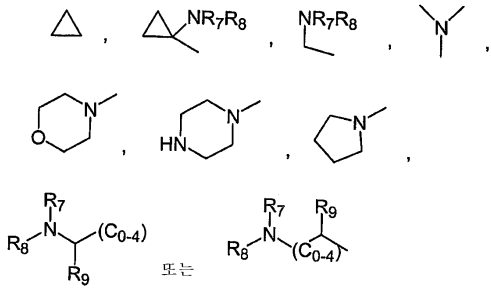
<300> 또한, 특정 선택적 사이토카인 억제 약물은, 이에 한정되지 않지만, 본원에 참고문헌으로 인용되는 2003년 3월 12일에 출원된 미국 가출원 제60/454,155호에 개시된 7-아미도-이소인돌릴 화합물을 포함한다. 대표적인 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물이다.



- <301>
- <302> 상기 식에서,
- <303> Y는 $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-CH_2C(O)-$ 또는 SO_2 이고;
- <304> X는 H이고,
- <305> Z는 $(C_{0-4}\text{-알킬})-C(O)R^3$, $C_{1-4}\text{-알킬}$, $(C_{0-4}\text{-알킬})-OH$, $(C_{1-4}\text{-알킬})-O(C_{1-4}\text{-알킬})$, $(C_{1-4}\text{-알킬})-SO_2(C_{1-4}\text{-알킬})$, $(C_{0-4}\text{-알킬})-SO(C_{1-4}\text{-알킬})$, $(C_{0-4}\text{-알킬})-NH_2$, $(C_{0-4}\text{-알킬})-N(C_{1-8}\text{알킬})_2$, $(C_{0-4}\text{-알킬})-N(H)(OH)$, $CH_2NSO_2(C_{1-4}\text{-알킬})$ 이고;
- <306> R_1 및 R_2 는 독립적으로 $C_{1-8}\text{-알킬}$, 시클로알킬 또는 $(C_{1-4}\text{-알킬})\text{시클로알킬}$ 이고;
- <307> R^3 은 NR^4R^5 , OH 또는 $O-(C_{1-8}\text{-알킬})$ 이고;
- <308> R^4 는 H이고;
- <309> R^5 는 $-OH$ 또는 $-OC(O)R^6$ 이고;
- <310> R^6 은 $C_{1-8}\text{-알킬}$, 아미노- $(C_{1-8}\text{-알킬})$, $(C_{1-8}\text{-알킬})-(C_{3-6}\text{-시클로알킬})$, $C_{3-6}\text{-시클로알킬}$, 페닐, 벤질 또는 아릴이다.
- <311> 또는 하기 화학식의 화합물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물이다.



- <312>
- <313> 상기 식에서,
- <314> Y는 $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-CH_2C(O)-$ 또는 SO_2 이고;
- <315> X는 할로젠, $-CN$, $-NR_7R_8$, $-NO_2$ 또는 $-CF_3$ 이고,
- <316> W는



<317>

이고;

<318>

Z는 (C₀₋₄-알킬)-SO₂(C₁₋₄-알킬), -(C₀₋₄-알킬)-CN, (C₀₋₄-알킬)-C(O)R³, C₁₋₄-알킬, (C₀₋₄-알킬)OH, (C₀₋₄-알킬)O(C₁₋₄-알킬), (C₀₋₄-알킬)SO(C₁₋₄-알킬), (C₀₋₄-알킬)NH₂, (C₀₋₄-알킬)N(C₁₋₈-알킬)₂, (C₀₋₄-알킬)N(H)(OH) 또는 (C₀₋₄-알킬)NSO₂(C₁₋₄-알킬)이고;

<319>

W는 -C₃₋₆-시클로알킬, -(C₁₋₈-알킬)-(C₃₋₆-시클로알킬), -(C₀₋₈-알킬)-(C₃₋₆-시클로알킬)NR₇R₈, (C₀₋₈-알킬)-NR₇R₈, (C₀₋₄-알킬)-CHR₉-(C₀₋₄-알킬)-NR₇R₈이고;

<320>

R₁ 및 R₂는 독립적으로 C₁₋₈-알킬, 시클로알킬 또는 (C₁₋₄-알킬)시클로알킬이고;

<321>

R³은 C₁₋₈-알킬, NR⁴R⁵, OH 또는 O-(C₁₋₈-알킬)이고;

<322>

R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 H, C₁₋₈-알킬, (C₀₋₈-알킬)-(C₃₋₆-시클로알킬), OH 또는 -OC(O)R⁶이고;

<323>

R⁶은 C₁₋₈-알킬, (C₀₋₈-알킬)-(C₃₋₆-시클로알킬), 아미노-(C₁₋₈-알킬), 페닐, 벤질 또는 아릴이고;

<324>

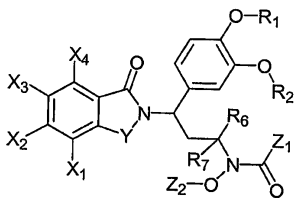
R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 H, C₁₋₈-알킬, (C₀₋₈-알킬)-(C₃₋₆-시클로알킬), 페닐, 벤질, 아릴이거나 또는 이들을 연결하는 원자와 함께 서로 3 내지 7원 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 고리를 나타낼 수 있고;

<325>

R₉는 C₁₋₄-알킬, (C₀₋₄-알킬)아릴, (C₀₋₄-알킬)-(C₃₋₆-시클로알킬), (C₀₋₄-알킬)-헤테로사이클이다.

<326>

또한, 특정 선택적 사이토카인 억제 약물은, 이에 한정되지 않지만, 본원에 참고문헌으로 인용되는 2003년 3월 12일에 출원된 미국 가출원 제60/454,149호에 개시된 N-알킬-히드록삼산-이소인돌릴 화합물을 포함한다. 대표적인 화합물은 하기 화학식의 화합물, 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접 화합물 또는 전구약물이다.



<327>

상기 식에서,

<329>

Y는 -C(O)-, -CH₂, -CH₂C(O)- 또는 SO₂이고;

<330>

R₁ 및 R₂는 독립적으로 C₁₋₈-알킬, CF₂H, CF₃, CH₂CHF₂, 시클로알킬 또는 (C₁₋₈-알킬)시클로알킬이고;

<331>

Z₁은 H, C₁₋₆-알킬, -NH₂, -NR₃R₄ 또는 OR₅이고;

<332>

Z₂는 H 또는 C(O)R₅이고;

<333>

X₁, X₂, X₃ 및 X₄는 각각 독립적으로 H, 할로젠, NO₂, OR₃, CF₃, C₁₋₆-알킬, (C₀₋₄-알킬)-(C₃₋₆-시클로알킬), (C₀₋₄-알킬)-N-(R₈R₉), (C₀₋₄-알킬)-NHC(O)-(R₈), (C₀₋₄-알킬)-NHC(O)CH(R₈)(R₉), (C₀₋₄-알킬)-NHC(O)N(R₈R₉),

(C₀₋₄-알킬)-NHC(O)O(R₈), (C₀₋₄-알킬)-O-R₈, (C₀₋₄-알킬)-이미다졸릴, (C₀₋₄-알킬)-피롤릴, (C₀₋₄-알킬)옥사디아졸릴, (C₀₋₄-알킬)-트리아졸릴 또는 (C₀₋₄-알킬)-헤테로사이클이고;

<334> R₃, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H, C₁₋₆-알킬, O-C₁₋₆-알킬, 페닐, 벤질 또는 아릴이고;

<335> R₆ 및 R₇은 독립적으로 H 또는 C₁₋₆-알킬이고;

<336> R₈ 및 R₉는 각각 독립적으로 H, C₁₋₉-알킬, C₃₋₆-시클로알킬, (C₁₋₆-알킬)-(C₃₋₆-시클로알킬), (C₀₋₆-알킬)-N(R₄R₅), (C₁₋₆-알킬)-OR₅, 페닐, 벤질, 아릴, 피페리디닐, 피페리지닐, 피롤리디닐, 모르폴리노 또는 C₃₋₇-헤테로시클로알킬이다.

<337> 본 발명의 화합물은 시판되고 있거나, 본원에 개시된 특허 또는 특허 공보에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. 또한, 광학적으로 순수한 조성물은 비대칭 합성되거나, 다른 표준 합성 유기 화학 기술 뿐만 아니라 공지된 분해제 또는 키랄 칼럼을 사용하여 분리될 수 있다.

<338> 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되어 있지 않다면 용어 "제약학상 허용되는 염"은 용어가 의미하는 화합물의 무독성 산 및 염기의 부가염을 포함한다. 허용되는 무독성 산 부가염으로는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 메탄술폰산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 숙신산, 시트르산, 말산, 말레산, 소르브산, 아코니틴산, 살리실산, 프탈산, 엠볼산 및 에난트산 등을 포함하는 당업계에 공지된 유기 및 무기 산 또는 염으로부터 유도된 것들이 포함된다.

<339> 본질적으로 산성인 화합물은 다양한 제약학상 허용되는 염기와 염을 형성할 수 있다. 이러한 산성 화합물의 제약학상 허용되는 염기 부가염의 제조에 사용될 수 있는 염기는 무독성 염기 부가염, 즉 약물학상 허용되는 양이온을 함유하는 염, 예를 들어 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염, 및 특히 칼슘염, 마그네슘염, 나트륨염 또는 칼륨염을 형성하는 것들이나, 이에 한정되는 것은 아니다. 적합한 유기 염기로는 N,N-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루마인(N-메틸글루카민), 리신 및 프로카인 등이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.

<340> 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되어 있지 않다면 용어 "전구약물"은 생물학적 조건(시험관내 또는 생체내) 하에 가수분해, 산화 또는 달리 반응하여 화합물을 제공할 수 있는 화합물의 유도체를 의미한다. 전구약물의 예로는 생가수분해성 아미드, 생가수분해성 에스테르, 생가수분해성 카르바메이트, 생가수분해성 카르보네이트, 생가수분해성 우레이드 및 생가수분해성 포스페이트 동족체 등의 생가수분해성 잔기를 포함하는 선택적 사이토카인 억제 약물의 유도체가 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다. 전구약물의 다른 예로는 -NO, -NO₂, -ONO 또는 -ONO₂ 잔기를 포함하는 선택적 사이토카인 억제 약물의 유도체가 포함된다. 전구약물은 통상적으로 공지된 방법, 예를 들어 문헌 [Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982(Manfred E. Wolff ed., 5th ed. 1995)] 및 [Design of Prodrugs(H. Bundgaard ed., Elsevier, New York 1985)]에 기재된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

<341> 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되어 있지 않다면 용어 "생가수분해성 아미드", "생가수분해성 에스테르", "생가수분해성 카르바메이트", "생가수분해성 카르보네이트", "생가수분해성 우레이드", "생가수분해성 포스페이트"는 1) 화합물의 생물학적 활성을 간섭하지 않고서 흡수, 작용의 지속 또는 작용의 개시 등의 생체내 유리한 특성을 화합물에 부여할 수 있거나; 또는 2) 생물학적으로 불활성이나 생체내에서 생물학적 활성 화합물로 전환되는 화합물의 아미드, 에스테르, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레이드 또는 포스페이트를 각각 의미한다. 생가수분해성 에스테르의 예로는 저급 알킬 에스테르, 저급 아실옥시알킬 에스테르(예컨대, 아세톡시메틸, 아세톡시에틸, 아미노카르보닐옥시메틸, 피발로일옥시메틸 및 피발로일옥시에틸 에스테르), 락토닐 에스테르(예컨대, 프탈리딜 및 티오프탈리딜 에스테르), 저급 알콕시아실옥시알킬 에스테르(예컨대, 메톡시카르보닐옥시메틸, 에톡시카르보닐옥시메틸 및 이소프로폭시카르보닐옥시메틸 에스테르), 알콕시알킬 에스테르, 콜린 에스테르 및 아실아미노 알킬 에스테르(예컨대, 아세트아미도메틸 에스테르)가 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다. 생가수분해성 아미드의 예로는 저급 알킬 아미드, α-아미노산 아미드, 알콕시아실 아미드 및 알킬아미노 알킬카르보닐 아미드가 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다. 생가수분해성 카르바메이트의 예로는 저급 알킬 아민, 치환 에틸렌디아민, 아미노산, 히드록시알킬아민, 헤테로사이클릭 및 헤테로방향족 아민, 및 폴리에테르 아민이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.

<342> 다양한 선택적 사이토카인 억제 약물은 1 개 이상의 키랄 중심을 함유하고, 거울상이성질체의 라세미 혼합물 또

는 부분입체이성질체의 혼합물로 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 화합물의 순수한 입체이성질체 형태의 용도 및 이러한 형태의 혼합물의 용도를 포함한다. 예를 들어, 선택적 사이토카인 억제 약물의 거울상이성질체를 동량 또는 비동량으로 포함하는 혼합물이 본 발명의 방법 및 조성물에 사용될 수 있다. 본원에 개시된 구체적인 화합물의 정제된 (R) 또는 (S) 거울상이성질체는 그의 또다른 거울상이성질체가 실질적으로 없는 상태에서 사용될 수 있다.

<343> 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되어 있지 않다면 용어 "입체이성질체적으로 순수한"이란 화합물의 한 입체이성질체를 포함하나 그 화합물의 다른 입체이성질체가 실질적으로 없는 조성물을 의미한다. 예를 들어, 1 개의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물에는 실질적으로 그 화합물의 상대 거울상이성질체가 없을 것이다. 2 개의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물에는 실질적으로 그 화합물의 다른 부분입체이성질체가 없을 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.

<344> 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되어 있지 않다면 용어 "입체이성질체적으로 강화된"이란 화합물의 한 입체이성질체 약 60 중량% 초과, 바람직하게는 화합물의 한 입체이성질체 약 70 중량% 초과, 보다 바람직하게는 약 80 중량% 초과를 포함하는 조성물을 의미한다.

<345> 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되어 있지 않다면 용어 "거울상이성질체적으로 순수한"이란 1 개의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 순수한 조성물을 의미한다. 이와 유사하게, 용어 "입체이성질체적으로 강화된"이란 1 개의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체이성질체적으로 강화된 조성물을 의미한다.

<346> 기술된 구조가 그 구조에 부여된 명칭과 불일치하는 경우에는 기술된 구조에 비중을 더 두어야 한다는 점을 유의해야 한다. 또한, 구조 또는 구조 일부의 입체화학이 굵은 선 또는 점선으로 표시되지 않은 경우에는 그 구조 또는 구조 일부가 그의 모든 입체이성질체를 포함하는 것으로 해석해야 한다.

<347> **4.2 제2 활성 성분**

<348> 상기에 논의된 바와 같이, 제2 활성 성분 또는 제제가 본 발명의 방법 및 조성물에, 선택적 사이토카인 억제 약물, 특히 중추 신경계 장애를 치료 또는 관리하는데 사용되는 통상적인 제제 또는 치료제와 함께 사용될 수 있다. 또한, 특정 제2 활성제는 생체내 또는 시험관내에서 세포에서 위탁 적혈구 전구체의 분열 및 분별을 촉진한다.

<349> 한 실시태양에서, 제2 활성 성분은 선택적 사이토카인 억제 약물과 함께 투여될 수 있다. 한 실시태양에서, 제2 활성 성분은 도파민 작용제 또는 길항제, 예를 들면, 이에 한정되지 않지만, 레보도파, L-DOPA/카르비도파 배합물, 코카인, α-메틸-티로신, 레세르핀, 테트라베나진, 파르글린, 페노돌팜, 메실레이트, 카베르골린, 프라미펙솔 디히드로클로라이드, 로피노롤, 아만타딘 히드로클로라이드, 셀레길린 히드로클로라이드, 카르비도파, 페르골리드 메실레이트, 시네멧 CR 또는 시메트렐이다.

<350> 또다른 실시태양에서, 선택적 사이토카인 억제 약물과 함께 투여되는 제2 활성 성분은 MAO, 예를 들면, 이에 한정되지 않지만, 이프로니아지드, 클로르길린, 페넬진 및 이소카르복사지드이다.

<351> 또다른 실시태양에서, 선택적 사이토카인 억제 약물과 함께 투여되는 제2 활성 성분은 COMT, 예를 들면, 이에 한정되지 않지만, 톨카폰 및 엔타카폰이다.

<352> 또다른 실시태양에서, 선택적 사이토카인 억제 약물과 함께 투여되는 제2 활성 성분은 아세틸콜린에스테라제 억제제, 예를 들면, 이에 한정되지 않지만, 타크린, 도네페질, 리바스티그민, 피소스티그민 살리클레이트, 피소스티그민 술페이트, 피소스티그민 브로마이드, 네오스티그민 브로마이드, 네오스티그민 메틸술페이트, 트리메독심 브로마이드, 디아세틸 모녹심, 엔드로포늄, 피리도스티그민 및 데메카륨이다.

<353> 또다른 실시태양에서, 선택적 사이토카인 억제 약물과 함께 투여되는 제2 활성 성분은, 이에 한정되지 않지만, 나프록센 소듐, 디클로페낙 소듐, 디클로페낙 포타슘, 셀레콕시브, 솔린달, 옥사프로진, 디플루니살, 에토돌락, 멜록시캄, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부메톤, 레페콕시브, 메토티렉세이트, 에토돌락, 멜록시캄, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부메톤, 나부메톤, 레페콕시브, 메토티렉세이트, 레플루노미드, 솔파살라진, 금염, RHo-D 이분

글로불린(Immune Globulin), 미코페닐레이트 모페틸, 시클로스포린, 아자티오프린, 타크롤리무스, 바실릭시마브, 다클리주마브, 살리실산, 아세틸살리실산, 메틸 살리실레이트, 디플루니살, 살살레이트, 올살라진, 슐파살라진, 아세타미노펜, 인도메타신, 슐린다, 메페남산, 메틀로페나메이트 소듐, 톨메틴, 케토롤락, 디클로페낙, 플루르빈프로펜, 옥사프로진, 피록시캠, 멜록시캠, 암피록시캠, 드록시캠, 피복시캠, 테녹시캠, 페닐부타존, 옥시펜부타존, 안티피린, 아미노피린, 아파존, 질레우톤, 아우로티오글루코스, 골드 소듐 티오말레이트, 아우라노핀, 메토티렉세이트, 콜키신, 알로푸리놀, 프로베네시드, 슐핀피라존 및 벤즈브로마론 또는 베타메타손 및 다른 글루코코르티코이드를 포함하는 항염증제이다.

<354> 또다른 실시태양에서, 선택적 사이토카인 억제 약물과 함께 투여되는 제2 활성 성분은 항구토제, 예를 들면, 이에 한정되지 않지만, 메토클로프로미드, 돛페리돈, 프로클로르페라진, 프로메타진, 클로르프로마진, 트리메토펜즈아미드, 온단세트론, 그라니세트론, 히드록시진, 아세틸레우신 모노에탄올아민, 알리자프리드, 아자세트론, 벤즈퀸아미드, 비에타나우틴, 브로모프리드, 부클리진, 클레보프리드, 시클리진, 디멘히드리네이트, 디페니돌, 돌라세트론, 메클리진, 메탈라탈, 메토포마진, 나빌론, 옥시페르닐, 피파마진, 스코폴아민, 슐피리드, 테트라히드로카나비놀, 티에틸페라진, 티오프로페라진, 트로피세트론 및 이들의 혼합물이다.

<355> **4.3 치료 및 관리 방법**

<356> 본 발명의 방법은 중추 신경계 장애의 예방, 치료 및(또는) 관리 방법을 포함한다. 달리 특정되지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어 "예방"은 중추 신경계 장애와 관련된 증상의 억제 또는 회피를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 중추 신경계 장애는 파킨슨병; 알츠하이머병, 경증 인지 장애; 우울증; 장기기억 손상; 근위축성 측삭 경화증(ALS); CNS 외상; 운동부족 장애; 운동완서증; 동작의 둔화; 동작의 결핍; 민첩성의 약화; 발성부전; 단조로운 말하기; 근육 경직; 얼굴 표정 감소; 눈깜빡임 감소; 웅크린 자세; 도보시 팔 흔들림의 감소; 미서증; 파킨슨병의 진전; 파킨슨병의 보행; 자세 불안정; 빨라지는 보행; 동작 동결; 인지, 기분, 감각, 수면 또는 자율 기능 장애; 치매; 및 수면 장애를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 달리 특정되지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어 "치료"는 중추 신경계 장애 또는 관련 장애의 증상의 발병 후 조성물 투여를 의미하는 반면, "예방"은 특히 중추 신경계 장애 또는 관련 장애의 위험에 놓인 환자에서의 증상의 발병 전의 투여를 의미한다. 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어 "관리(managing)"는 중추 신경계 장애로 고통받았던 환자에 대한 중추 신경계 장애 증상의 재발을 예방하는 것, 중추 신경계 장애로 고통받았던 환자에 대한 증상이 경감된 채로 유지되는 시간을 늘리는 것, 및(또는) 중추 신경계 장애로 고통받을 위험에 놓인 환자에 대한 중추 신경계 장애의 발생을 예방하는 것을 포함한다.

<357> 특정 실시태양에 있어서, 예방, 치료 및(또는) 관리되는 중추 신경계 장애는 파킨슨병, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 치매, 우울증, 장기기억 손상, 근위축성 측삭 경화증(ALS) 또는 CNS 외상이다.

<358> 본 발명은 중추 신경계 장애, 바람직하게는 파킨슨병 또는 알츠하이머병의 치료 또는 예방 방법을 포함한다. 일 실시태양에 있어서, 본 발명의 방법은 느린 수행 또는 운동완서증, 동작의 결핍 또는 무운동증, 미세 운동 조절 및 손가락의 민첩성이 약화된 동작 장애, 및 다른 운동완서증의 징후, 예컨대 발성부전 및 단조로운 말하기 등이나 이에 한정되지 않는, 동작 관련 장애의 치료 또는 예방에 사용된다. 또 다른 실시태양에 있어서, 본 발명의 방법은 소극적 동작에 대한 내성의 균일 증가, 소극적 동작의 중단, 및 경직 및 근육긴장이상의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는, 근육 경직 관련 장애의 치료 또는 예방에 사용된다. 특정 실시태양에 있어서, 본 발명의 방법은 파킨슨 또는 관련 질병과 관련된 염증의 치료에 사용된다. 본 발명의 또 다른 실시태양에 있어서, 얼굴, 턱, 혀, 자세의 진전, 및 휴식 중 존재하며 동작 중 완화되는 다른 진전을 포함하나 이에 한정되지 않는, 파킨슨병의 진전과 유사한 장애가 본 발명의 방법에 의해 치료 또는 예방된다. 또 다른 실시태양에 있어서, 본 발명의 방법은 파킨슨병의 보행, 서플링, 짧은 걸음, 턴 엔 블록(turn en bloc) 경향, 및 급속 보행을 포함하나 이에 한정되지 않는, 보행 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용된다. 본원 발명의 또 다른 실시태양에 있어서, 기분, 인지, 장기 기억 손상, 감각, 수면, 치매 및 우울증 장애를 포함하나 이에 한정되지 않는, 비운동성 증상이 본 발명의 방법을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있다. 본 발명의 다른 실시태양에 있어서, 약물 유도성 파킨슨병, 맥관성 파킨슨병, 다발성 전신성 위축증, 진행성 핵상마비, 1차 타우 병리를 수반하는 장애, 기저핵 피질 퇴행, 치매를 수반하는 파킨슨병, 운동과잉 장애, 무도병, 헌팅턴병, 근육긴장이상, 윌슨병, 투렛 증후군, 본태성 진전, 간대성근경련증, 및 운동지연장애를 포함하나 이에 한정되지 않는, 파킨슨병의 제 2 형태가 본 발명의 방법에 의해 치료 또는 예방된다. 본 발명의 다른 실시태양에 있어서, 알츠하이머병, 경증 인지 장애, 위축성 측삭 경화증(ALS) 및 CNS 외상을 포함하나 이에 한정되지 않는, 다른 중추 신경계 장애가 본 발명의 방법에 의해 치료 또는 예방된다.

- <359> 본 발명에 의해 포함되는 방법은 하나 이상의 선택적 사이토카인 억제 약물, 또는 제약학상 허용되는 염, 용매 화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물, 또는 이들의 프로드럭을 중추신경계 장애로 고통받거나 고통받는 것으로 보이는 환자(예를 들면, 인간)에게 투여하는 단계를 포함한다.
- <360> 또 다른 방법은, 1) 하나 이상의 선택적 사이토카인 억제 약물, 또는 제약학상 허용되는 염, 용매 화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물, 또는 이들의 전구약물 및, 2) 제 2 활성 약제 또는 활성 성분을 투여하는 단계를 포함한다. 선택적 사이토카인 억제 약물의 예는 본원(예를 들면, 4.1절 참조)에 개시되어 있고; 제 2 활성 약제의 예 역시 본원(예를 들면, 4.2절 참조)에 개시되어 있다.
- <361> 선택적 사이토카인 억제 약물 및 제 2 활성 약제의 환자에의 투여는 동시 또는 순차적으로, 동일 또는 상이한 투여 경로에 의해 일어날 수 있다. 특정 활성 약제를 위해 사용되는 특정 투여 경로의 적합성은 활성 약제 자체(예를 들면, 혈류로 진입하기 전에 분해되지 않고 경구 투여될 수 있는지의 여부) 및 치료되는 병에 의존할 것이다. 선택적 사이토카인 억제 약물의 바람직한 투여 경로는 경구이다. 본 발명의 제 2 활성 약제 또는 성분의 바람직한 투여 경로는 당업자에게 공지되어 있다.
- <362> 본 발명의 일 실시태양에 있어서, 본원에 기술된 증상에 대한 선택적 사이토카인 억제 약물의 추천할 만한 1일 투여량 범위는, 1일 1회 단일 투여로서, 또는 바람직하게는 하루 동안의 분할 투여로서, 1일당 약 1mg 내지 약 10,000mg 범위 내이다. 더욱 특정적으로는, 1일 투여량은 동일하게 분할된 투여량으로 하루에 2회 투여된다. 특정적으로는, 1일 투여량 범위는 1일당 약 1mg 내지 약 5,000mg 사이, 더욱 특정적으로는, 1일당 약 10mg 내지 약 2,500mg 사이, 1일당 100mg 내지 약 800mg 사이, 1일당 약 100mg 내지 약 1,200mg 사이, 또는 1일당 약 25mg 내지 약 2,500mg 사이이다. 환자의 관리에 있어서, 치료법은 더 낮은 투여량, 가능하다면 약 1mg 내지 약 2,500mg으로 시작하여, 필요하다면 1일당 약 200mg 내지 약 5,000mg로 증가시켜, 환자의 포괄적 반응에 따라 단일 투여 또는 분할 투여로 투여되어야 한다. 특정 실시태양에 있어서, 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드는 바람직하게는 1일당 약 400, 800, 1,200, 2,500, 5,000 또는 10,000mg의 양으로, 둘로 분할된 투여량으로 투여될 수 있다.
- <363> 또 다른 실시태양에 있어서, 선택적 사이토카인 억제 약물은 제 2 활성 약제와 함께 투여된다. 제 2 활성 약제는 경구, 정맥내 또는 피하로, 하루 1회 또는 2회, 약 1 내지 약 1,000mg, 약 5 내지 약 500mg, 약 10 내지 약 350mg, 또는 약 50 내지 약 200mg의 양으로 투여된다. 제 2 활성 약제의 특정량은 사용되는 특정 약제, 치료 또는 관리되는 질병, 중추신경계 장애의 심각도 및 진행 경과, 및 선택적 사이토카인 억제 약물 및 환자에게 동시에 투여되는 임의의 추가 활성 약제의 양에 의존할 것이다.
- <364> 특정 실시태양에 있어서, 본 발명의 예방 또는 치료 약제는 환자에게 주기적으로 투여된다. 순환 요법은 제 1 약제의 일정 시간 동안의 투여에 이은, 상기 약제 및(또는) 제 2 약제의 일정 시간 동안의 투여 및 이 순차적 투여의 반복을 필요로 한다. 순환 요법은 하나 이상의 요법에 대한 내성의 발달을 감소시키고, 요법들 중 하나의 부작용을 회피 또는 감소시키고, 및(또는) 치료 효과를 개선시킬 수 있다.
- <365> 바람직한 실시태양에 있어서, 예방 또는 치료 약제는 약 24주를 주기로, 매일 약 1회 또는 2회 투여된다. 1 주기는 치료 또는 예방 약제의 투여 및, 적어도 1주 또는 3주 동안의 휴지기를 포함할 수 있다. 투여되는 주기의 수는 약 1 내지 약 12 주기, 더욱 전형적으로는 약 2 내지 약 10 주기, 더욱 전형적으로는 약 2 내지 약 8주기이다.
- <366> **4.4 제약 조성물 및 단일 단위 투여 형태**
- <367> 제약 조성물은 개별적, 단일 단위 투여 형태의 제조에 사용될 수 있다. 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태는 선택적 사이토카인 억제 약물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매 화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 포함한다. 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태는 또한 1 종 이상의 부형제를 포함할 수 있다.
- <368> 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태는 1 종 이상의 추가 활성제들을 포함할 수도 있다. 결과적으로, 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태는 본 명세서에 개시된 활성제들(예, 선택적 사이토카인 억제 약물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매 화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물, 및 제2 활성제)을 포함한다. 임의의 추가 활성제의 예는 본 명세서에 개시되어 있다(예, 4.2절 참조).
- <369> 본 발명의 단일 단위 투여 형태는 환자에게 경구, 점막(예, 비강, 설하, 질내, 협측 또는 직장), 비경구(예, 피하, 정맥, 볼루스 주사, 근내 또는 동맥내), 피부통과 또는 피부경유 투여하기에 적합하다. 투여 형태의 예로

는 정제, 카플렛제, 캡슐제(예, 연질 탄성 젤라틴 캡슐제), 카세제, 트로키제, 로젠지제, 분산제, 좌제, 분제, 에어로졸제(예, 비강 스프레이제 또는 흡입제), 젤제, 현탁액제(예, 수성 또는 비수성 액상 현탁액제, 수중유 에멀전제 또는 유중수 액상 에멀전제)을 포함하는 경구 또는 점막 투여에 적합한 액상 투여 형태, 용제 및 엘릭서제, 환자에게 비경구 투여하기에 적합한 액상 투여 형태, 및 환자에게 비경구 투여하기에 적합한 액상 투여 형태를 제공하도록 재구성될 수 있는 무균 고형제(예, 결정질 또는 비정질 고형제)가 있지만, 이에 한정되지는 않는다.

- <370> 본 발명의 투여 형태의 조성, 형상 및 유형은 대체로 그 용도에 따라 변할 것이다. 예를 들어, 질병의 급성 치료에 사용되는 투여 형태는 동일 질병의 만성 치료에 사용되는 투여 형태보다 그것이 포함하는 1 종 이상의 활성제들을 더 다량으로 함유할 수 있다. 마찬가지로, 비경구 투여 형태는 동일 질병 치료에 사용되는 경구 투여 형태보다 그것이 포함하는 1 종 이상의 활성제를 더 소량 함유할 수 있다. 본 발명에 포함되는 특정 투여 형태들이 서로 다를 수 있는 이러한 방식 및 기타 방식들은 당업자들에게는 쉽게 이해될 것이다(예를 들어, 문헌 [*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA(1990)] 참조).
- <371> 전형적인 제약 조성물 및 투여 형태는 1 종 이상의 부형제를 포함한다. 적합한 부형제는 제약 분야의 숙련자에게 공지되어 있고, 적합한 부형제의 비제한적 예를 본 명세서에 제공한다. 특정 부형제가 제약 조성물 또는 투여 형태로 도입하기에 적합한지 여부는 환자에게 투여 형태가 투여되는 방식을 포함하나, 이러한 방식으로 제한되지 않는 당업계에 공지된 다양한 요인들에 따라 좌우된다. 예를 들어, 정제와 같은 경구 투여 형태는 비경구 투여 형태에 사용하기에 적합하지 않은 부형제를 함유할 수 있다. 특정 부형제의 적합성은 또한 투여 형태 중의 특정 활성제들에 따라 변할 수 있다. 예를 들어, 일부 활성제의 분해는 락토오스와 같은 일부 부형제에 의해, 또는 물에 노출시 가속화될 수 있다. 일급 또는 이급 아민을 포함하는 활성제가 특히 그러한 가속 분해가 되기 쉽다. 결과적으로, 본 발명은 있더라도 매우 소량의 락토오스, 기타 단당 또는 이당류를 함유하는 제약 조성물 및 투여 형태를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "락토오스-무함유"는 존재하는 락토오스량이 있더라도 활성제의 분해율을 실질적으로 증가시키기에는 불충분한 양으로 존재하는 것을 의미한다.
- <372> 본 발명의 락토오스-무함유 조성물은 당업계에 공지된 부형제를 포함할 수 있고, 예를 들어 미국 약전(USP) 25-NF20 (2002)에 열거되어 있다. 일반적으로, 락토오스-무함유 조성물은 활성제, 결합제/충진제 및 윤활제를 제약학적 상용성이고 제약학적 허용되는 양으로 포함한다. 바람직한 락토오스-무함유 투여 형태는 활성제, 미정질 셀룰로스, 전호화 전분 및 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- <373> 본 발명은 또한, 물이 일부 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문에, 활성제를 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여 형태를 포함한다. 예를 들어, 제형의 시간에 대한 저장 수명 또는 안정성과 같은 특성을 결정하기 위하여 장기간 저장을 자극하는 수단으로서 물의 첨가(예, 5%)가 제약 분야에서는 널리 받아들여지고 있다(예, 문헌 [Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80] 참조). 요컨대, 물과 열은 일부 화합물의 분해를 가속시킨다. 따라서, 수분 및(또는) 습도를 통상적으로 제조, 취급, 포장, 저장, 선적 및 제형의 사용 과정에서 맞닥뜨리게 되므로, 제형에 대한 물의 효과는 매우 중요할 수 있다.
- <374> 본 발명의 무수 제약 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 저 수분 함유 성분 및 저 수분 또는 저 습도 조건을 이용하여 제조할 수 있다. 수분 및(또는) 습도와 실질적인 접촉이 제조, 포장 및(또는) 저장 과정에서 예상된다면, 락토오스 및 일급 또는 이급 아민을 포함하는 1 종 이상의 활성제를 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태는 무수인 것이 바람직하다.
- <375> 무수 제약 조성물은 그 무수 성질이 유지되도록 제조 및 저장되어야 한다. 따라서, 무수 조성물은 적합한 방식의 키트에 포함될 수 있도록 물에의 노출을 방지하는 것으로 알려진 물질들을 이용하여 포장되는 것이 바람직하다. 적합한 포장의 예로는 기밀하게 밀폐되는 호일, 플라스틱, 단위 투여 용기(예, 바이알), 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.
- <376> 본 발명은 또한 활성제가 분해되는 속도를 감소시키는 1 종 이상의 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태를 포함한다. "안정화제"라 칭하는 그러한 화합물들은 아스코르브산과 같은 항산화제, pH 완충제 또는 염 완충제를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.
- <377> 부형제의 양 및 형태처럼, 투여 형태에서의 활성 성분들의 양 및 특정 형태는 그것이 환자에게 투여되는 경로와 같은 요인들, 그러나 이에 한정되지 않는 요인들에 따라 변할 수 있다. 그러나, 본 발명의 전형적 투여 형태들은 선택적 사이토카인 억제 약물, 또는 그의 제약학적 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합

물 또는 전구약물을 약 1 내지 약 1200 mg의 양으로 포함한다. 전형적 투여 형태는 본 발명의 선택적 사이토카인 억제 약물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 약 1, 2, 5, 10, 25, 50, 100, 200, 400, 800, 1,200, 2,500, 5,000 또는 10,000 mg의 양으로 포함한다. 특정 실시태양에서는, 바람직한 투여 형태는 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드를 약 400, 800 또는 1,200 mg의 양으로 포함한다. 전형적 투여 형태는 제2 활성 성분을 1 내지 약 1000 mg, 약 5 내지 약 500 mg, 약 10 내지 약 350 mg, 또는 약 50 내지 약 200 mg의 양으로 포함한다. 물론, 제2 활성 성분의 특정한 양은 사용된 특정 제제, 치료되거나 관리될 질환의 형태, 및 본 발명의 선택적 사이토카인 억제 약물과 환자들에게 동시에 투여되는 임의의 선택적인 추가 활성제들의 양에 따라 변할 것이다.

<378> 4.4.1 경구 투여 형태

<379> 경구 투여에 적합한 본 발명의 제약 조성물은 정제(예, 씹는 정제), 카플렛제, 캡슐제 및 액제(예, 향미를 가한 시럽)와 같은, 그러나 이에 한정되지는 않는 별개의 투여 형태로서 존재할 수 있다. 그러한 투여 형태는 소정량의 활성 약제를 함유하고, 당업자에게 공지된 조제 방법에 의해 제조할 수 있다(일반적으로, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)] 참조).

<380> 본 발명의 전형적인 경구 투여 형태는 통상적인 제약 배합 기술에 따라 1 종 이상의 부형제와의 잘 섞인 혼합물로 활성 성분을 조합하여 제조된다. 부형제는 투여를 위해 요망되는 제제 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 예를 들어, 경구 액상 또는 에어로졸 투여 형태에 적합한 부형제는 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향료, 방부제 및 착색제를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 고상 경구 투여 형태(예, 분제, 정제, 캡슐제 및 카플렛제)로 사용하기에 적합한 부형제의 예로는 전분, 당, 미정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 운할제, 결합제 및 봉해제를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

<381> 정제 및 캡슐은 이들의 투여 용이성 때문에, 고상 부형제가 사용되는 경우에 가장 유리한 경구 투여 단위 형태를 대표한다. 원한다면, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다. 그러한 투여 형태는 임의의 조제 방법에 의해 제조할 수 있다. 일반적으로, 제약 조성물 및 투여 형태는 활성 성분과 액상 담체, 미분된 고상 담체 또는 둘 다를 균일하게 잘 혼합한 다음, 필요하다면 목적하는 외양으로 제품을 형상화하여 제조된다.

<382> 예를 들어, 정제는 압축 또는 몰딩에 의해 제조할 수 있다. 압축 정제는 분말 또는 과립과 같은 자유유동 형태(임의로 부형제와 혼합됨)로 활성 성분을 적합한 기계에서 압축시켜 제조할 수 있다. 몰딩된 정제는 불활성 액상 희석제로 적신 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 몰딩하여 제조할 수 있다.

<383> 본 발명의 경구 투여 형태에서 사용할 수 있는 부형제의 예로는 결합제, 충전제, 봉해제 및 운할제가 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 제약 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 결합제로는 옥수수 전분, 감자 전분 또는 기타 전분, 젤라틴, 아카시아와 같은 천연 및 합성 검, 알긴산나트륨, 알긴산, 기타 알기네이트류, 분말화된 트래거캔스, 구아 검, 셀룰로스 및 그의 유도체(예, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 호화 전분, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스(예, 2208, 2906, 2910번), 미정질 셀룰로스 및 그의 혼합물이 있지만, 이에 한정되지는 않는다.

<384> 미정질 셀룰로스의 적합한 형태로는 아비셀(AVICEL)-PH-101, 아비셀-PH-103, 아비셀 RC-581, 아비셀-PH-105로서 시판되는 물질들(FMC사, 아메리칸 비스코스 디비전, 아비셀 시리즈, 마커스 혹(FMC Corporation, American Viscose Division, AVICEL Sales, Marcus Hook; 미국 펜실베이니아주 소재)으로부터 입수 가능) 및 이들의 혼합물이 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 특정 결합제는 아비셀 RC-581로서 시판되는 미정질 셀룰로스 및 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스의 혼합물이다. 적합한 무수 또는 저 수분 부형제 또는 첨가제는 아비셀-PH-103(상표명) 및 스타치(Starch) 1500 LM을 포함한다.

<385> 본 명세서에 개시된 제약 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 충전제의 예로는 활석, 탄산칼슘(예, 과립 또는 분말), 미정질 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 호화 전분 및 이들의 혼합물이 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 본 발명의 제약 조성물 중의 결합제 또는 충전제는 통상적으로 제약 조성물 또는 투여 형태의 약 50 내지 약 99 중량%로 존재한다.

<386> 봉해제는 수성 환경에 노출시 봉해되는 정제를 제공하기 위해 본 발명의 조성물에 사용된다. 과도한 봉해제를 함유하는 정제는 저장 중 봉해될 수 있지만, 너무 소량을 함유하는 것은 원하는 조건하에 또는 원하는 속도로 봉해되지 않을 수 있다. 따라서, 활성 성분의 방출을 불리하게 변경시키는 너무 다량도 소량도 아닌 충분한 양의 봉해제가 본 발명의 고상 경구 투여 형태를 형성하는데 사용되어야 한다. 사용된 봉해제의 양은 제형의 중

류에 따라 변하며, 당업자라면 쉽게 식별가능하다. 전형적 제약 조성물은 봉해제를 약 0.5 내지 약 15 중량%, 바람직하게는 약 1 내지 약 5 중량%를 포함한다.

<387> 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태에 사용될 수 있는 봉해제로는 한천, 알긴산, 탄산칼슘, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴라크틸린 칼륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 기타 전분류, 전호화 전분, 기타 전분류, 점토, 기타 알긴류, 기타 셀룰로스류, 검류 및 이들의 혼합물이 있지만, 이에 한정되지는 않는다.

<388> 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태에 사용될 수 있는 윤활제는 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 광물유, 경광물유, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 기타 글리콜류, 스테아르산, 나트륨 라우릴 술페이트, 활석, 수소화 식물성 기름(예, 땅콩유, 면실유, 해바라기 기름, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 콩기름), 스테아르산아연, 에틸 올레이트, 에틸 라우레이트, 한천 및 이들의 혼합물이 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 추가의 윤활제로는 예를 들어 실로이드 실리카겔(에어로겔(AEROSIL)200(더블유. 아르. 그레이스사(W.R. Grace Co.; 미국 메릴랜드주 볼티모어 소재) 제품)), 합성 실리카의 응고된 에어로졸(데구사사(Degussa Co.; 미국 텍사스주 플라노 소재)에서 판매), CAB-0-SIL(캐보트사(Cabot Co.; 미국 매사추세츠주 보스턴 소재)가 판매하는 발열성 이산화규소) 및 이들의 혼합물이 있다. 이와 사용한다면, 윤활제는 통상 그것이 포함되는 제약 조성물 또는 투여 형태의 약 1 중량% 미만의 양으로 사용된다.

<389> 본 발명의 바람직한 고상 경구 투여 형태는 선택적 사이토카인 억제 약물, 무수 락토오스, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 스테아르산, 콜로이드성 무수 실리카 및 젤라틴을 포함한다.

<390> **4.4.2 서방성 투여 형태**

<391> 본 발명의 활성 약제는 당업자들에게 공지된 전달 장치에 의하거나 제어된 방출 수단에 의해 투여될 수 있다. 예로는 미국 특허 제3,845,770호, 동 제3,916,899호, 동 제3,536,809호, 동 제3,598,123호 및 동 제4,008,719호, 동 제5,674,533호, 동 제5,059,595호, 동 제5,591,767호, 동 제5,120,548호, 동 제5,073,543호, 동 제5,639,476호, 동 제5,354,556호 및 동 제5,733,566호(이들은 각각 본 명세서에 참고로 포함됨)에 기술된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 상기 투여 형태들은 예를 들어 히드로프로필메틸 셀룰로스, 기타 중합체 매트릭스, 겔, 투과성 막, 삼투성 시스템, 다층 코팅, 미립자, 리포솜, 미소 구체, 또는 이들의 조합을 이용하여 1 종 이상의 활성 성분들의 지연되거나 제어된 방출을 제공함으로써 비율을 변화시키면서 목적하는 방출 프로파일을 제공하는데 사용될 수 있다. 본 명세서에서 기술된 것들을 포함하는, 당업자들에게 공지된 적합한 제어-방출 제형은 본 발명의 활성 성분과 함께 사용하기 위해 용이하게 선택될 수 있다. 따라서, 본 발명은 제어-방출에 적합한 정제, 캡슐제, 겔캡제 및 카플렛제와 같은, 그러나 이에 한정되지는 않는 경구 투여에 적합한 단일 단위 투여 형태를 포함한다.

<392> 모든 제어-방출 제약 제품들은 그들의 비제어 대응물에 의해 성취되는 것보다 약물 치료를 개선하는 공통의 목적을 가지고 있다. 이상적으로는, 의약 치료에 최적으로 고안된 제어-방출 제제의 사용은 최단 시간에 증상의 치료 또는 제어에 이용되는 최소량의 약물로 특징지어진다. 제어-방출 제형의 이점은 약물의 활성 연장, 투여 빈도의 감소 및 환자 순응성의 증가를 포함한다. 또한, 제어-방출 제형은 약물의 혈중 농도와 같은 기타 특성 또는 작용의 개시 시간에 영향을 주기 위해 사용될 수 있고, 따라서 부작용(예, 역효과)의 발생에 영향을 줄 수 있다.

<393> 대부분의 제어-방출 제형들은 목적하는 치료 효과를 즉시 발생하는 약물(활성 성분)의 양을 초기에 방출하고, 연장된 기간에 걸쳐 이러한 수준의 치료 또는 예방적 효과를 유지하기 위하여 점차적으로 그리고 지속적으로 나머지 양의 약물을 방출하도록 고안된다. 이러한 수준의 약물을 일정하게 체내에 유지하기 위하여, 체내로부터 대사되고 분비되는 약물의 양을 대체할 속도로 투여 형태로부터 약물이 방출되어야 한다. 활성 성분의 제어-방출은 pH, 온도, 효소, 물, 또는 기타 생리학적 조건 또는 화합물을 포함하나 이에 한정되지는 않는 다양한 조건들에 의해 자극될 수 있다.

<394> **4.4.3 비경구 투여 형태**

<395> 비경구 투여 형태는 피하, 정맥내(볼루스 주사 포함), 근육내 및 동맥내 투여를 포함하나 이에 한정되지는 않는 다양한 경로로 환자에게 투여될 수 있다. 이들 투여는 통상적으로 오염원에 대한 환자의 자연적 방어를 우회하기 때문에, 비경구 투여 형태는 무균화되거나 환자에 투여하기 전에 무균화될 수 있는 것이 바람직하다. 비경구 투여 형태의 예로는 주사용 액제, 제약학상 허용되는 주사용 비히클에 용해되거나 현탁될 수 있는 건조 제품, 주사용 현탁제 및 유제가 있지만, 이에 한정되지는 않는다.

- <396> 본 발명의 비경구 투여 형태를 제공하는데 사용될 수 있는 적합한 비히클은 당업자에게 공지되어 있다. 예로는 주사용 물 USP, 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 텍스트로스 주사액, 텍스트로스 및 염화나트륨 주사액 및 락테이트화 링거 주사액과 같은, 그러나 이에 한정되지는 않는 수성 비히클; 에틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜과 같은, 그러나 이에 한정되지는 않는 수산화성 비히클; 및 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참기름, 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트와 같은, 그러나 이에 한정되지는 않는 비수성 비히클이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.
- <397> 본 명세서에 개시된 1 종 이상의 활성 성분의 용해도를 증가시키는 화합물도 본 발명의 비경구 투여 형태에 포함시킬 수 있다. 예를 들어, 시클로덱스트린 및 그의 유도체를 선택적 사이토카인 억제 약물 및 그의 유도체의 용해도를 증가시키는데 사용할 수 있다(예를 들어, 본 명세서에 참고로 포함되는 미국 특허 제5,134,127호 참조).
- <398> **4.4.4 국소 및 점막 투여 형태**
- <399> 본 발명의 국소 및 점막 투여 형태는 스프레이제, 에어로졸제, 액제, 유제, 현탁제, 또는 당업자에게 공지된 기타 형태를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다(예를 들어, 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980&1990)] 및 [*Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)] 참조). 구강 공동 내의 점막 조직 처리에 적합한 투여 형태는 구강세척액 또는 경구 젤로서 제형화될 수 있다.
- <400> 본 발명에 포함되는 국소 및 점막 투여 형태를 제공하는데 사용될 수 있는 적합한 부형제(예, 담체 또는 희석제) 및 기타 물질은 제약 업계의 숙련자들에게 공지되어 있고, 주어진 제약 조성물 또는 투여 형태가 적용될 특정 조직에 의존한다. 이러한 사실을 고려하면, 전형적인 부형제로는 무독성 및 제약학상 허용되는 용제, 유제 또는 젤제를 형성하는, 물, 아세톤, 에탄올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 광유 및 이들의 혼합물이 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 가습제 또는 습윤제도 원한다면 제약 조성물 및 투여 형태에 가할 수 있다. 그러한 추가 성분들의 예는 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980&1990)] 참조).
- <401> 제약 조성물 또는 투여 형태의 pH도 1 종 이상의 활성 성분의 전달을 개선하기 위해 조절될 수 있다. 마찬가지로, 전달을 개선하기 위해 용매 담체의 극성, 그의 이온 강도, 또는 등장성을 조절할 수 있다. 스테아르산염과 같은 화합물도 전달을 개선하기 위해 1 종 이상의 활성 성분의 친수성 또는 친유성을 유리하게 변화하도록 제약 조성물 또는 투여 형태에 가할 수 있다. 이와 관련하여, 스테아르산염은 제형을 위한 지질 비히클로서, 유화제 또는 계면활성제로서, 그리고 전달향상 또는 침투향상제로서 작용할 수 있다. 생성되는 조성물의 특성을 추가로 조절하기 위해 활성 성분들의 상이한 염, 수화물 또는 용매화물을 사용할 수 있다.
- <402> **4.4.5 키트**
- <403> 통상적으로, 본 발명의 활성 성분은 바람직하게는 동시에 또는 동일한 투여 경로로 환자에게 투여되지 않는다. 따라서, 본 발명은 임상 의료인에 사용되는 경우 적합한 양의 활성 성분들을 환자에게 투여하는 것을 간단하게 할 수 있는 키트를 포함한다.
- <404> 본 발명의 통상적인 키트는 투여 형태의 선택적 사이토카인 억제 약물 또는 이의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 전구약물 또는 포접화합물(clathrate)을 포함한다. 본 발명에 포함되는 키트는 또한 추가 활성 성분을 포함할 수 있다. 추가 활성 성분들의 예는 본원에 게시된 것들(예를 들면, 4.2. 항목을 참조)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- <405> 본 발명의 키트는 또한 활성 성분을 투여하기 위하여 사용되는 장치를 포함할 수 있다. 상기 장치는 시린지, 드립 백, 패치 및 흡입기를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- <406> 본 발명의 키트는 또한 1 이상의 활성 성분을 투여하기 위하여 사용될 수 있는 제약학상 허용되는 비히클(vehicle)을 포함할 수 있다. 예를 들면, 활성 성분이 비경구 투여용으로 제구성되어야 하는 고체 형태로 제공되는 경우, 키트는 활성 성분이 용해되어 비경구 투여용에 적합한 무입자 무균 용액을 형성할 수 있는 적합한 비히클의 밀봉 컨테이너를 포함할 수 있다. 제약학상 허용되는 비히클의 예는 주사용수 USP; 염화나트륨 주사, 링거 주사, 텍스트로스 주사, 텍스트로스 및 염화나트륨 주사 및 락테이트 링거 주사와 같으나 이에 한정되지

않는 수성 비히클; 에틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜과 같으나 이에 한정되지 않는 수산화성 비히클; 및 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참기름, 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트와 같으나 이에 한정되지 않는 비수성 비히클을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

실시예

5. 실시예

하기 실시예는 그 범위를 제한함이 없이, 본 발명을 추가로 예시하는 것으로 의도된다.

5.1 약리학적 및 독성학적 연구

인간에서의 선택적 사이토카인 억제 약물의 임상적 평가를 뒷받침하기 위하여 일련의 비임상 약리학적 및 독성학적 연구를 수행하였다. 이들 연구는 달리 나타내지 않는 한 연구 디자인에 대한 국제적으로 인정되는 가이드라인에 따라서 수행되었고, 우수 실험실 기준(Good Laboratory Practice; GLP)의 필요사항을 만족시키는 것이었다.

탈리도마이드(thalidomide)와의 활성 비교를 비롯하여, 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드의 약리학적 성질을 시험관내(*in vitro*) 연구로 특성화하였다. 연구는 다양한 사이토카인 생성에 대한 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드의 효과를 검사하였다. 또한, 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디옥소-이소인돌-2-일)-프로피온아미드의 안전성 약리 연구를 개에서 수행하고, 상기 화합물의 ECG 파라미터에 대한 효과를 추가로 영장류에서 3회 반복 용량 독성 연구의 일부로서 검사하였다.

5.2 사이토카인 생성의 조절

3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드에 의한, 인간 PBMC 및 인간 전혈의 LPS-자극에 이은 TNF- α 생성의 억제를 시험관내(*in vitro*)에서 시험하였다(Muller et al., *Bloorg. Med. Chem. Lett.* 9:1625-1630, 1999). PBMC 및 인간 전혈의 LPS-자극에 이은 TNF- α 생성의 억제에 대한 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드의 IC₅₀를 측정하였다.

시험관내 연구는 탈리도마이드(thalidomide)와 유사하나 5 내지 50배 더욱 강력한 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드의 약리학적 활성 프로파일을 시사하였다. 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피오나미드의 약리학적 효과는 수용체에 의해 개시되는 영양 신호(예, IGF-1, VEGF, 시클로옥시게나제-2)에 대한 세포 반응 및 다른 활성의 억제체로서의 이의 작용에 기인한다. 결과적으로, 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드는 염증성 사이토카인의 발생을 억제하고, 유착 분자 및 세포사멸 억제 단백질(예, cFLIP, cIAP)를 하향조절하고, 사멸-수용체에 의해 개시되는 프로그램된 세포 사멸에 대한 민감도를 촉진하고, 혈관신생 반응을 억제한다.

5.3 독성학적 연구

심혈관 및 호흡기 기능에 대한 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드의 효과를 마취된 개에서 시험하였다. 2 군의 비이글(Beagle) 개(2/성별/군)를 사용하였다. 1 군에는 3가지 용량의 비히클만을 투여하였고, 다른 군에는 3가지의 증가 용량의 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드(400, 800 및 1200 mg/kg/일)을 투여하였다. 모든 경우에, 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피오나미드 또는 비히클의 투여량은 적어도 30분의 간격을 두고 경정맥을 통하여 주입에 의하여 연속적으로 투여하였다.

3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드에 의해 유도된 심혈관 및 호흡기 변화는 비히클 대조군과 비교하여 모든 용량에서 최소이었다.

5.4 파킨슨병에서의 연구

파킨슨병 모델에서의 선택적 사이토카인 억제 약물의 효과를 생쥐에서 연구하였다. 수컷 C57/BL6 생쥐에 1일 1회로 7일 동안 MPTP(30 mg/kg, i.p.)를 주사하였다. 선택적 사이토카인 억제 약물을 14일 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여하였다. 28일째, 스트리아타(striata)를 제거하고, 퍼클로르산 중에 균질화하여, 원심분리하였다. 상층액을 제거하고, 역상 HPLC 및 전기화학 검출에 의해 도파민 및 세로토닌과 같은 다른 모노아민에 대해 분석하였다. 선택적 사이토카인 억제 약물의 항-파킨슨 활성을 대조 화합물인 셀레길린(selegiline)과 비교하여 평

가하였다.

<420> 5.5 알츠하이머병에서의 연구

<421> 알츠하이머병 모델에서의 선택적 사이토카인 억제 약물의 효과를 쥐 PC12 페오크로모사이트마 (pheochromocytoma) 세포에서 연구하였다. PC12 세포를 도파민, D1 도파민 수용체 작용제, 아데오신, 아데노신 A2a 수용체 작용제, 니코틴 또는 알파 7 니코틴 아세틸콜린 수용체 작용제 및 선택적 사이토카인 억제 약물의 존재하에서 배양하였다. 24 시간 후, 세포 상층액을 수집하고, 엘만(Elman)법에 의해 아세틸콜린에스테라제 활성에 대해 시험하였다(Hawkins and Knittle, *Anal Chem* 44:416-417, 1972). 선택적 사이토카인 억제 약물에 의한 아세틸콜린에스테라제 활성 수준의 억제를 대조 화합물 타크린(tacrine)과 비교하여 평가하였다.

<422> 5.6 중추신경계 장애에서의 순환 요법(cycling therapy)

<423> 특정 실시태양에서, 선택적 사이토카인 억제 약물을 중추 신경계 장애를 갖는 환자에게 순환적으로 투여하였다. 순환 요법은 일정 기간 동안 제1 약제를 투여하고, 이어서 일정 기간 동안 동일 약제를 투여하고(하거나) 제2 약제를 투여하고, 상기 순환 투여를 반복하는 것을 포함한다. 순환 요법은 1 이상의 요법에 대한 내성의 발전을 감소시키고, 1종의 요법의 부작용을 방지 또는 감소시키고(시키거나) 치료의 효능을 개선시킬 수 있다.

<424> 특정 실시태양에서, 약 400, 800 또는 1200 mg의 용량의 예방 또는 치료제를 약 25주의 주기 동안 약 1일 1회 또는 1일 2회 투여한다. 1 주기는 치료 또는 예방제의 투여 및 적어도 1, 2 또는 3주의 휴지기를 포함할 수 있다. 투여 주기의 수는 약 1 내지 약 12 주기이고, 보다 통상적으로 약 2 내지 약 10 주기이고, 보다 통상적으로 약 2 내지 약 8 주기이다.

<425> 예를 들면, 24주의 주기의 1일째에, 혈액 생성물 수액을 파킨슨병을 갖는 환자에게 투여한다. 10일째에, 800 mg/d의 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드의 투여를 개시한다. 30 일째에서, 혈액 생성물 수액을 투여한다. 34일째에, 800 mg/d의 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드의 투여를 종료한다. 59일째에, 400 mg/d의 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드의 투여를 시작한다.

<426> 본원에 기술된 본 발명의 실시태양은 단지 본 발명의 범위를 예시하는 것이다. 본 발명의 전체 범위는 첨부된 특허청구범위를 참고하여 보다 잘 이해될 것이다.