

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
A61K 31/404
A61K 31/40

(11) 공개번호 10-2005-0062649
(43) 공개일자 2005년06월23일

(21) 출원번호 10-2005-7007608

(22) 출원일자 2005년04월29일

번역문 제출일자 2005년04월29일

(86) 국제출원번호 PCT/US2003/034535

(87) 국제공개번호 WO 2004/041181

국제출원일자 2003년10월31일

국제공개일자 2004년05월21일

(30) 우선권주장 60/422,900 2002년10월31일 미국(US)

(71) 출원인 셀진 코포레이션
미합중국 뉴저지주 07901 씨미트 모리스 애비뉴 86

(72) 발명자 켈디스, 제롬, 비.
미국 08540 뉴저지주 프린스턴 크리스토퍼 드라이브 157

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) 황반 변성의 치료 및 관리를 위한 선택적 시토킨 억제약물의 사용 방법 및 이를 포함하는 조성물

명세서

본 출원은 2002년 10월 31일자로 출원한 미국 가출원 번호 제60/422,900호를 우선권으로 주장하며, 그 전체를 본원에 참고로 인용한다.

기술분야

1. 발명의 분야

본 발명은 선택적 시토킨 억제 약물을 단독으로 또는 공지된 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 황반 변성(MD) 및 관련 증후군의 치료, 예방, 조절 및 관리 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 제약 조성물 및 투여 요법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 외과수술적 개입 및(또는) 황반 변성에 대한 다른 표준 요법과 관련된 선택적 시토킨 억제 약물의 용도를 포함한다.

배경기술

2. 발명의 배경

2.1 황반 변성의 병리생물학

황반 변성(MD)은 황반의 손상에 의해 중심 시력을 파괴하는 안과 질환이다. 황반은 안구 내부의 대부분을 채우는 신경 세포의 얇은 층인 망막의 일부분이다. 망막의 신경 세포는 빛을 탐지하고, 눈이 보는 것에 대한 신호를 뇌에 보낸다. 황반은 안구 뒤에서 망막의 중심 근처에 있고, 동물이 그 앞에 것에 초점을 맞추기 위해 사용하는 선명하고 날카로운 중심 시력을 제공한다. 망막의 나머지는 측면(주변) 시력을 제공한다.

MD에는 2 형태가 있다: 위축성("건성") 및 삼출성("습성") [Riordan-Eva, P., Eye, in Current Medical Diagnosis and Treatment, 41 ed. 210-211 (2002)]. 환자의 90%는 건성 형태인 반면에, 단지 10%는 습성 형태이다. 그러나, 습성 형태를 앓고 있는 환자는 그의 시력 중 90% 이하까지 상실할 수 있다 [DuBosar, R., J. of Ophthalmic Nursing and Technology, 18: 60-64 (1998)].

황반 변성은 드루젠을 가진 눈에서 맥락막 혈관신생 (CNVM) 및(또는) 망막 색소 상피 (RPE)의 지도형 위축이 존재하게 한다 [Bird, A.C., Surv. Ophthalmol. 39: 367-74 (1995)]. 드루젠은 기저의 등근 담황색 반점이고, 신경망막의 외부에 위치한다. MD의 추가 증상은 RPE 박리 (PED) 및 황반부 망막하 원반 반흔 조직을 포함한다 [Algere, P.V., Acta Ophthalmologica Scandinavica 80: 136-143 (2002)].

맥락막 혈관신생은 광범위한 망막 질환과 관련되지만, MD와 가장 통상적으로 관련된 문제이다. CNVM은 망막 층을 통해 성장하는 맥락막 (망막 바로 밑의 혈관-풍부 조직 층)으로부터 줄기가 나는 비정상 혈관에 의해 특징지어진다. 이들 신규 혈관은 매우 취성이고, 쉽게 파열되며, 혈액 및 유체를 망막의 층 내에 모은다. 혈관이 누출되면, 섬세한 망막 조직을 깨뜨려 시력을 악화시킨다. 증상의 중증도는 CNVM의 크기 및 황반에 대한 근접도에 따라 변한다. 환자의 증상은 시야의 흐릿하거나 또는 왜곡된 영역과 같이 매우 경증이 되거나 또는 중심 맹점과 같이 더 심해질 수 있다.

드루젠을 가지고 가능하게는 색소 비정상을 앓고 있지만, CNVM 또는 지도형 위축을 앓고 있지 않는 환자는 연령-관련 황반병증 (ARM)을 앓고 있는 것과 같이 일반적으로 진단된다 [상기 문헌]. ARM 및 MD의 조직병리학적 특징은 RPE 세포의 바닥에서 부르크 막의 내부 부분에 침전된 미세 과립 물질의 연속 층이다 [Sarks, J.P., et al., Eye 2 (Pt. 5): 552-77 (1988)]. 이들 바닥 침전물은 연속 RPE 포식작용 또는 광수용체 외부 구획 물질로부터의 폐기물로서 축적되는 것으로 여겨진다. 바닥 침전물은 부르크 막을 두껍게 하고 그의 투과성을 감소시킨다. 감소된 물 투과성이 영양물의 교환을 손상시키고, 물의 흐름을 막고, 연결 드루젠 및 PED의 발생을 높여서 궁극적으로 RPE 세포의 위축을 유도한다는 가설이 있다 [상기 문헌]. 그러나, 아직도 ARM 및 MD 발병기전의 전체 이해가 완전하지 않다 [Cour, M., et al., Drugs Aging 19: 101-133 (2002)].

MD가 전 인구의 가장 빠른 성장 계층인 중장년층에서 가장 유행하는 것이기 때문에, MD는 경제적 및 사회적으로 주요한 문제가 된다. 황반 변성은 60 대에 걸쳐 선진국의 각 개인에서 시력 손실의 가장 통상적인 원인이다. 황반 변성은 1.7 백만 미국인의 중심 시력을 잃게 하고, 또다른 11 백만은 위험한 상태에 있다 [DuBosar, R., J. of Ophthalmic Nursing and Technology, 18: 60-64 (1998)]. 아직, 치료법은 알려져 있지 않다 [Rhodhooft, J., Bull. Soc. belge Ophtalmol. 276: 83-92 (2000)]. 따라서, MD에 대한 유효한 치료가 시급하게 요구된다.

2.2 연령-관련 황반 변성의 치료

최근까지, 레이저 광응고는 MD에 대해 사용되는 단지 통상적인 치료였고, 단지 중간 정도 결과를 제공한다. 레이저 광응고는 망막의 작은 영역 및 황반 바로 밑의 비정상 혈관을 태우기 위해 빛의 고밀도 빔을 사용하는 레이저 수술의 유형이다. 이 화상은 반흔 조직을 형성하고, 혈관을 봉합하며, 황반 하의 누출로부터 혈관을 유지한다. 레이저 광응고는 습성 MD를 앓고 있는 환자에게만 유효하다. 또한, 레이저 광응고는 이들 환자의 약 13%에 대해서만 실행가능한 선택이다 [Joffe, L. et al., International Ophthalmology Clinics 36 (2): 99-116 (1996)]. 레이저 광응고는 습성 MD를 치료하지 못하며, 때때로 중심 시력의 추가 손실을 감속시키거나 또는 막는다. 그러나, 치료 없이, 습성 MD로부터의 시력 손실은 인간이 잔여 중심 시력을 가지지 못할 때까지 진행될 수 있다.

레이저 수술에 대한 가장 심각한 약점은 레이저가 빛에 반응하여 일부 시력을 손실시키는 황반에서 신경 세포의 일부를 손상시키는 것이다. 때때로, 수술로부터 발생하는 시력 손실은 치료하지 않아 발생하는 시력 손실만큼 심하거나 또는 더 악화된다. 그러나, 일부 환자에서는, 레이저 수술이 초기에 시력을 악화시키지만, 시간에 따라 시력의 더 심각한 손실을 막는다.

베르테포르핀은 습성 MD를 치료하기 위해 근래에 사용되고 있다 [Cour, M., et al., Drugs Aging 19: 101-133 (2002)]. 베르테포르핀은 주사를 통해 투여되는 혈관-차단 광반응성 염료이다. 염료는 시력의 손실을 유발하는 혈관으로 이동하고, 이어서 산소의 존재하에 안구 내로 광의 비-화상 빔을 조사하여 활성화된다. 베르테포르핀은 지단백질에 의해 우선적으로 혈장으로 이동된다. 활성화된 베르테포르핀은 고도로 반응성이고 짧은 반감기의 일중항 산소 및 반응성 산소 라디칼을 생성하며, 신생혈관 내피에 국소적으로 손상을 일으킨다. 이는 맥관 폐색을 일으킨다. 손상된 내피는 리포-옥시게나제 (류코트리엔) 및 시클로-옥시게나제 (에이코사노이드, 예컨대 트롬복산) 경로를 통한 전구-응고 및 혈관형성 인자를 유리시켜 혈소판 응집, 섬유소 응괴 형성 및 혈관수축을 일으키는 것으로 공지되어 있다. 베르테포르핀은 맥락막 신생 보조혈관구조 (neovasculture)를 비롯한 내부신생혈관구조 (inneovasculture)를 다소 우선적으로 축적시키는 것으로 보인다. 그러나, 동물 모델은 베르테포르핀이 망막에서도 축적되는 것으로 나타낸다. 따라서, 베르테포르핀 투여는 망막 착색 상피 및 망막의 외부 핵 층을 비롯한 망막 구조를 2차적으로 손상시킬 수 있다.

MD의 치료를 위해 최근에 연구되는 또다른 방법은 약리학적 항혈관형성 치료이다 [Cour, M., et al., Drugs Aging 19: 101-133 (2002)]. 그러나, 항혈관형성제인 인터페론-α를 사용하는 최초의 임상 시도는 MD의 치료에 유효하지 않고, 높은 비율의 부작용을 일으켰다 [Arch. Ophthalmol. 115: 865-72 (1997)].

트리암시놀론의 유리체내 주사는 보고에 따르면 원숭이에서 레이저-유도 CNVM의 성장을 억제하지만, 랜덤하지 않은 시도 중 MD를 앓고 있는 환자에서 1년 기간에 걸쳐 심각한 시력 손실을 막지 못한다 [Gillies, M. C., et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: S522 (2001)]. 지혈성 스테로이드 (예컨대, 아네코르타브 아세테이트, 알콘 (Alcon)) 및 맥관 표피 성장 인자 (VEGF) 항체 또는 이들의 단편을 포함하는 다수의 기타 항혈관형성 약물은 MD를 앓고 있는 환자에서 사용하기 위해 발전의 다양한 단계에 있다 [Guyer, D.R., et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: S522 (2001)]. 이러한 VEGF 항체 중 하나는 rhuFab이다. MD의 치료를 위한 추가 신규 약물에는 EYE101 (아이테크 파마슈티칼스 (Eyeteck Pharmaceuticals)), LY333531 (일라이 릴리 (Eli Lilly)), 미라반트 (Miravant) 및 RETISERT 임플란트 (보오슈 앤드 롬 (Bausch & Lomb)) (3년 이하 동안 눈 내로 스테로이드를 삼출시킴)가 포함된다.

MD의 치료 및 관련 황반 변성 질환에 대해 신규하고 유망한 방법이 연구되고 있지만, 여전히 사용가능한 유효한 치료가 없다. 따라서, MD에 대해 유효한 치료가 당업계에 요구되고 있다.

2.3 선택적 시토킨 억제 약물

SeICIDs (상표명)(셀진 코포레이션 (Celgene Corporation)) 또는 선택적 시토킨 억제 약물과 관련된 화합물은 합성 및 시험되어 왔다. 상기 화합물은 TNF- α 생성을 강력하게 억제하고, LPS 유도된 IL1 β 및 IL12에 적당한 억제 효과를 나타낸다 [L.G. Lorrall, *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.* 58: (Suppl 1) 1107-1113 (1999)].

선택적 시토킨 억제 약물의 추가적인 특징은 PDE4 억제제에 효능이 있다는 것을 보여준다. PDE4는 인간의 골수 및 림프 계열 세포에서 발견되는 포스포디에스포라제 동위효소 중의 한 가지이다. 상기 효소는 편재하는 2차 메신저 cAMP를 퇴화시키고, 이것을 낮은 세포내 수준에서 유지함으로써, 세포 활동을 조절하는데 있어서 결정적인 역할을 한다 [상기 문헌]. PDE4 활성도의 억제는 cAMP 수준의 증가를 발생시켜, 단구 뿐만 아니라 림프구 중에서의 TNF- α 생산의 억제를 포함하는, LPS 유도된 시토킨을 조절한다.

3. 발명의 요약

본 발명은 황반 변성의 치료 및 예방이 필요한 환자에게 치료적 또는 예방적 유효량의 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 MD의 치료 및 예방 방법을 포함한다. 또한, 본 발명은 MD의 관리가 필요한 환자에게 치료적 또는 예방적 유효량의 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 MD의 관리 (예를 들어, 완화 시간의 연장) 방법을 포함한다.

본 발명의 다른 실시양태는 스테로이드, 감광제, 인테그린, 항산화제, 인터페론, 크산틴 유도체, 성장 호르몬, 신경영양 인자, 혈관신생 조절제, 항-VEGF 항체, 프로스타글란딘, 항생제, 피토에스트로겐, 항염증 화합물 또는 항혈관신생 화합물 또는 이의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는 MD의 치료 또는 예방에 유용한 다른 치료제와 병용하는, 선택적 시토킨 억제 약물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물의 용도를 포함한다.

본 발명의 또다른 실시양태는 외과수술적 개입 (예를 들어, 레이저 광응고 요법 및 광선역학 요법)을 포함하나 이에 제한되지 않는 MD의 치료 또는 예방에 사용되는 통상적인 요법과 병행하여, 유효량의 선택적 시토킨 억제 약물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 MD의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 MD의 치료, 예방 또는 관리 방법을 포함한다.

본 발명은 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 포함하는 MD의 치료, 예방 및(또는) 관리에 사용하기 적합한 제약 조성물, 단일 단위 투여 형태 및 키트를 추가로 포함한다.

발명의 상세한 설명

4. 발명의 상세한 설명

본 발명의 제1 실시양태는 MD의 치료 및 예방이 필요한 환자 (예를 들어, 인간과 같은 포유동물)에게 치료적 또는 예방적 유효량의 선택적 시토킨 억제 약물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 MD의 치료 및 예방 방법을 포함한다. 본 발명은 추가로 위축성 (건성) MD, 삼출성 (습성) MD, 연령-관련 황반병증 (ARM), 맥락막 혈관신생(CNVM), 망막 색소 상피 박리 (PED), 및 망막 색소 상피 (RPE)의 위축을 포함하나 이에 제한되지 않는 특정한 유형의 MD 및 관련 증후군의 치료 또는 예방에 관한 것이다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 황반 변성 (MD)은 몇몇 황반 변성 질환이 특정한 연령 군에서 더욱 흔하지만, 환자의 연령과 관계 없이 모든 형태의 황반 변성 질환을 포함한다. 이는 베스트병 또는 난황상증 (약 7세 미만의 환자에서 가장 흔함); 스타르가르트병, 소아 황반 이영양증 또는 황반안저 (약 5 내지 약 20세의 환자에서 가장 흔함); 베르병 (Behr's disease), 소르스비병 (Sorsby's disease), 도인병 (Doynes disease) 또는 벌집형 이영양증 (약 30 내지 약 50세의 환자에서 가장 흔함); 및 연령 관련 황반 변성 (약 60세 이상의 환자에서 가장 흔함)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

MD의 원인은 유전성, 물리적 외상, 질환, 예를 들어 당뇨 및 감염, 예를 들어 세균성 감염 (예를 들어, 특히 나병 및 ENL)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 다른 실시양태는 예방적 유효량의 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물, 또는 전구약물을 MD의 관리가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는 MD의 관리 방법을 포함한다.

본 발명의 또다른 실시양태는 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물 및 임의의 담체를 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

또한, 본 발명은 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물 및 임의의 담체를 포함하는 단일 단위 투여 형태를 포함한다.

본 발명의 또다른 실시양태는 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 포함하는 제약 조성물을 포함하는 키트를 포함한다. 추가로, 본 발명은 단일 단위 투여 형태를 포함하는 키트를 포함한다. 본 발명에 포함되는 키트는 추가의 활성제를 추가로 포함할 수 있다. 특정한 키트는 MD의 검출 또는 진단에 유용한 암슬러(Amsler) 격자를 포함한다.

이론에 제한되는 것은 아니지만, MD의 증상 치료에 사용될 수 있는 특정 선택적 시토킨 억제 약물 및 다른 약제는 MD의 치료 또는 관리에 있어서 상호보완적이거나 상승적인 방식으로 작용할 수 있다고 여겨진다. 따라서, 본 발명의 일 실시양태는 MD의 치료, 예방 및(또는) 관리가 필요한 환자에게 치료적 또는 예방적 유효량의 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물 및 치료적 또는 예방적 유효량의 제2 활성제를 투여하는 것을 포함하는 MD의 치료, 예방 및(또는) 관리 방법을 포함한다.

제2 활성제의 예로는 MD의 치료 또는 예방에 사용되는 통상적인 치료제, 예를 들어 스테로이드, 감광제, 인테그린, 항산화제, 인터페론, 크산틴 유도체, 성장 호르몬, 신경영양 인자, 혈관신생 조절제, 항-VEGF 항체, 프로스타글란딘, 항생제, 피토에스트로겐, 항염증 화합물 또는 항혈관신생 화합물 및 예를 들어 문헌 [Physician's Desk Reference 2003]에 기재된 다른 치료제 등이 있으나 이에 제한되지 않는다. 제2 활성제의 구체적인 예로는 베르테포르핀, 푸를리틴, 지혈성 스테로이드, rhuFab, 인터페론-2a, 인테그린, 항산화제, 및 펜톡시필린 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

본 발명은 또한 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물 및 제2 활성제를 포함하는 제약 조성물, 단일 단위 투여 형태 및 키트를 포함한다. 예를 들어, 키트는 본 발명의 화합물 및 스테로이드, 감광제, 인테그린, 항산화제, 인터페론, 크산틴 유도체, 성장 호르몬, 신경영양 인자, 혈관신생 조절제, 항-VEGF 항체, 프로스타글란딘, 항생제, 피토에스트로겐, 항염증 화합물 또는 항혈관신생 화합물 또는 이의 조합 또는 MD의 증상을 경감 또는 완화시킬 수 있는 다른 약물을 함유할 수 있다.

특정 선택적 시토킨 억제 약물은 MD 치료에 사용되는 치료제의 투여와 관련된 유해 효과를 감소시키거나 제거할 수 있어서, 환자에게 상기 제제를 다량 투여할 수 있게 하고(하거나) 환자 순응도를 증가시킬 수 있다고 여겨진다. 따라서, 본 발명의 또다른 실시양태는 제2 활성제의 투여와 관련된 유해 효과로부터 회복되거나 이를 감소시키거나 회피할 필요가 있는 환자에게 치료적 또는 예방적 유효량의 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, MD를 앓고 있는 환자에서 제2 활성제의 투여와 관련된 유해 효과를 회복시키거나 감소시키거나 회피하는 방법을 포함한다.

본원의 다른 부분에서 논의한 바와 같이, MD의 증상은 광 또는 레이저 요법, 방사능 요법, 망막 색소 상피 이식, 및 중심와 전위를 포함하나 이에 제한되지 않는 외과수술적 개입으로 치료할 수 있다. 이론에 제한되는 것은 아니지만, 이러한 통상적인 치료법과 선택적 시토킨 억제 약물의 병용은 매우 효과적일 수 있다고 여겨진다. 따라서, 본 발명은 환자에게 외과수술적 개입 또는 다른 통상적인 비-약물 방법의 요법 이전, 동안 또는 이후에 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 MD의 치료, 예방 및(또는) 관리 방법을 포함한다.

4.1 선택적 시토킨 억제 약물

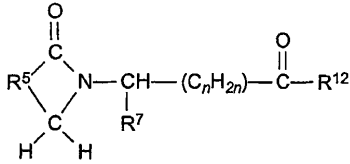
본 발명에 사용된 화합물은 라세미, 입체이성질체적으로 순수하고, 입체이성질체적으로 강화된 선택적 시토킨 억제 약물, 선택적 시토킨 억제 활성을 갖는 입체이성질체적 및 거울상이성질체적으로 순수한 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 및 전구약물을 포함한다. 본 발명에 사용된 바람직한 화합물은 셀진 코포레이션의 공지된 선택적 시토킨 억제 약물(SeICIDs(상표명))이다.

달리 언급하지 않는 한, 본원에서 사용된 "선택적 시토킨 억제 약물" 및 "SeICIDs(상표명)"이란 용어는 소분자 약물, 예를 들어 펩티드, 단백질, 핵산, 올리고당 또는 다른 거대 분자가 아닌 작은 유기 분자를 포함한다. 바람직한 화합물은 TNF- α 생산을 억제한다. 본 발명의 화합물은 또한 LPS 유도된 IL1 β 및 IL12에 적당한 억제 효과를 가질 수 있다. 더욱 바람직하게, 본 발명의 화합물은 효능 있는 PDE4 억제제이다.

선택적 시토킨 억제 약물의 특정한 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 실시양태), 미국 특허 제5,703,098호에 개시된 이미드/아미드 에테르 및 알코올(예를 들어, 3-프탈리미도-3-(3',4'-디메톡시페닐)프로판-1-올), 미국 특허 제5,658,940호에 개시된 숙신이미드 및 말레이미드(예를 들어, 메틸 3-(3',4',5',6'-페트라히드프로팔리미도)-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-프탈리미도-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, 2-위치가 α -(3,4-이치환된 페닐) 알킬기로 치환되고, 4- 및(또는) 5-위치가 질소 함유기에 의해 치환된 이소인돌린-1,3-디온, 및 WO 01/45702에 개시된 이미도 및 아미도 치환된 아실히드록삼산(예를 들어, (3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로판노일아미노)프로판노에이트를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본원에서 언급한 모든 특허 및 특허 출원서가 본원의 참고문헌에 포함된다.

부가적인 선택적 시토킨 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.

다른 특정한 선택적 시토킨 억제 약물은 본원에 모두 포함되는 미국 특허 제5,698,579호 및 동 제5,877,200호에 개시된 비-폴리펩티드 시클릭 아미드 부류에 속한다. 대표적인 시클릭 아미드는 하기 화학식의 화합물을 포함한다.




식 중,

n은 1, 2 또는 3의 값을 가지고;

R⁵는 비치환되거나 또는 각각 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 탄소수 1 내지 10의 알킬, 탄소수 1 내지 10의 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환기로 치환된 o-페닐렌이고;

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

R¹²는 -OH, 탄소수 1 내지 12의 알콕시 또는  이고;

R⁸은 수소 또는 탄소수 1 내지 10의 알킬이고;

R⁹은 수소, 탄소수 1 내지 10의 알킬, -COR¹⁰ 또는 -SO₂R¹⁰이고, 여기서 R¹⁰은 수소, 탄소수 1 내지 10의 알킬 또는 페닐이다.

상기 부류의 특정한 화합물은

- 3-페닐-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)프로피온산,
- 3-페닐-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)프로피온아미드,
- 3-페닐-3-(1-옥소이소인돌린-2-일)프로피온산,
- 3-페닐-3-(1-옥소이소인돌린-2-일)프로피온아미드,
- 3-(4-메톡시페닐)-3-(1-옥시소인돌린-일)프로피온산,
- 3-(4-메톡시페닐)-3-(1-옥시소인돌린-일)프로피온아미드,
- 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(1-옥시소인돌린-2-일)프로피온산,
- 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로이소인돌-2-일)프로피온아미드,
- 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(1-옥시소인돌린-2-일)프로피온아미드,
- 3-(3,4-디에톡시페닐)-3-(1-옥소이소인돌린-일)프로피온산,
- 메틸 3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로피오네이트,
- 3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로피온산,
- 3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-프로폭시-4-메톡시페닐)프로피온산,
- 3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-부톡시-4-메톡시페닐)프로피온산,

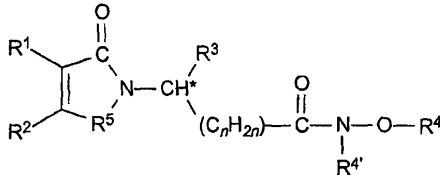
3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-프로폭시-4-메톡시페닐)프로피온아미드,

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

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

메틸 3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-프로폭시-4-메톡시페닐)프로피오네이트를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

다른 특정한 선택적 시토킨 억제 약물은, 본원의 참고문헌에 포함된 WO 99/06041에 개시된 이미도 및 아미도 치환된 알카노히드록삼산을 포함한다. 이러한 화합물의 예는 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물 및 양성자화될 수 있는 질소 원자를 함유하는 그 화합물의 산 부가염을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.



식 중,

R¹ 및 R²는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이거나, 또는 이들이 결합한 탄소 원자와 함께, 비치환되거나 또는 각각 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 탄소수 1 내지 10의 알킬, 탄소수 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;

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

R⁴는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 페닐 또는 벤질이고;

R^{4'}는 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고;

R⁵는 -CH₂-, -CH₂-CO-, -SO₂-, -S- 또는 -NHCO-이고;

n은 0, 1 또는 2의 값을 가진다.

본 발명에서 사용되는 구체적인 선택적 시토킨 억제 약물로는 하기 화합물들이 추가로 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다:

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

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

N-벤질옥시-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-프탈이미도프로피온아미드;

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

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

3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-히드록시-3-프탈이미도프로피온아미드;

N-히드록시-3-(3,4-디메톡시페닐)-3-프탈이미도프로피온아미드;

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

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

3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-히드록시-3-(4-메틸-프탈이미도)프로피온아미드;

3-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-N-히드록시-3-프탈이미도프로피온아미드;

3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-히드록시-3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[f]이소인돌-2-일)프로피온아미드;

N-히드록시-3-(3-(2-프로폭시)-4-메톡시페닐)-3-프탈이미도프로피온아미드;

3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(3,6-디플루오로프탈이미도)-N-히드록시프로피온아미드;

3-(4-아미노프탈이미도)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-히드록시프로피온아미드;

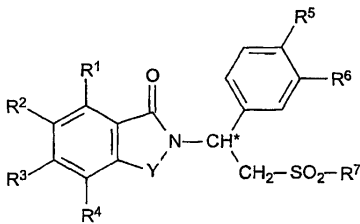
3-(3-아미노프탈이미도)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-히드록시프로피온아미드;

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

3-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-N-히드록시-3-(1-옥소이소인돌리닐)프로피온아미드; 및

N-벤질옥시-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(3-니트로프탈이미도)프로피온아미드.

본 발명에서 사용되는 선택적 시토킨 억제 약물로는 페닐기 상에서 옥소이소인돌기로 치환된 치환 페네틸술폰이 추가로 포함된다. 이러한 화합물의 예로는 하기 화합물을 포함하는, 본원에 인용되는 미국 특허 제6,020,358호에 개시된 것들이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.



식 중,

*로 표시된 탄소 원자는 키랄 중심을 나타내고;

Y는 C=O, CH₂, SO₂ 또는 CH₂C=O이고;

R¹, R², R³ 및 R⁴는 각각 서로 독립적으로 수소, 할로, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 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;

R⁵ 및 R⁶은 각각 서로 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 시아노 또는 탄소수 18 이하의 시클로알콕시이고;

R⁷은 히드록시, 탄소수 1 내지 8의 알킬, 페닐, 벤질 또는 NR⁸R⁹이고;

R⁸ 및 R⁹는 각각 서로 독립적으로 수소, 탄소수 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;

R⁸ 및 R⁹는 각각 서로 독립적으로 수소, 탄소수 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 X²는 -O-, -S- 또는 -NH-이다.

편의상 상기 화합물을 페네틸술폰으로 취급하지만, R⁷이 NR⁸R⁹인 경우 술폰아미드가 포함된다는 것을 알 것이다.

이러한 화합물의 특정 균은 Y가 C=O 또는 CH₂인 것들이다.

이러한 화합물의 추가적인 특정 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.

특정 화합물은 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 하나가 -NH₂이고 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 나머지가 수소인 것들이다.

특정 화합물은 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 하나가 -NHCOCH₃이고 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 나머지가 수소인 것들이다.

특정 화합물은 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 하나가 -N(CH₃)₂이고 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 나머지가 수소인 것들이다.

이러한 화합물들의 더 바람직한 군은 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 하나가 메틸이고 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 나머지가 수소인 것들이다.

특정 화합물은 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 하나가 플루오로이고 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 나머지가 수소인 것들이다.

특정 화합물은 R⁵ 및 R⁶이 각각 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 시클로펜톡시 또는 시클로헥속시인 것들이다.

특정 화합물은 R⁵가 메톡시이고 R⁶이 모노시클로알콕시, 폴리시클로알콕시 및 벤조시클로알콕시인 것들이다.

특정 화합물은 R⁵가 메톡시이고 R⁶이 에톡시인 것들이다.

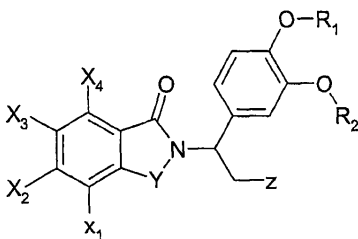
특정 화합물은 R⁷이 히드록시, 메틸, 에틸, 페닐, 벤질 또는 NR⁸R⁹인 것들이며, 여기서 R⁸ 및 R⁹는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

특정 화합물은 R⁷이 메틸, 에틸, 페닐, 벤질 또는 NR⁸R⁹인 것들이며, 여기서 R⁸ 및 R⁹는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

특정 화합물은 R⁷이 메틸인 것들이다.

특정 화합물은 R⁷이 NR⁸R⁹인 것들이며, 여기서 R⁸ 및 R⁹는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

다른 구체적인 선택적 시토킨 억제 약물로는 본원에 그 전문이 참고문헌으로 포함되는, 뮐러 (G. Muller) 등이 2002년 12월 30일자로 출원한 미국 가출원 제60/436,975호에서 발견되는 플루오로알콕시-치환 1,3-디히드로-이소인돌릴 화합물이 포함된다. 대표적인 플루오로알콕시-치환 1,3-디히드로-이소인돌릴 화합물로는 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물이 포함된다.



식 중,

Y는 -C(O)-, -CH₂, -CH₂C(O)-, -C(O)CH₂- 또는 SO₂이고;

Z는 -H, -C(O)R³, -(C₀₋₁-알킬)-SO₂-(C₁₋₄-알킬), -C₁₋₈-알킬, -CH₂OH, CH₂ (O)(C₁₋₈-알킬) 또는 -CN이고;

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 -CHF₂, -C₁₋₈-알킬, -C₃₋₁₈-시클로알킬 또는 -(C₁₋₁₀-알킬)(C₃₋₁₈-시클로알킬)이며, R¹ 및 R² 중 하나 이상이 CHF₂이고;

R³은 -NR⁴R⁵, -알킬, -OH, -O-알킬, 페닐, 벤질, 치환 페닐 또는 치환 벤질이고;

R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 -H, -C₁₋₈-알킬, -OH 또는 -OC(O)R⁶이고;

R⁶은 -C₁₋₈-알킬, -아미노(C₁₋₈-알킬), -페닐, -벤질 또는 -아릴이고;

X₁, X₂, X₃ 및 X₄는 각각 독립적으로 -H, -할로젠, -니트로, -NH₂, -CF₃, -C₁₋₆-알킬, -(C₀₋₄-알킬)-(C₃₋₆-시클로알킬), (C₀₋₄-알킬)-NR⁷R⁸, (C₀₋₄-알킬)-N(H)C(O)-(R⁸), (C₀₋₄-알킬)-N(H)C(O)N(R⁷R⁸), (C₀₋₄-알킬)-N(H)C(O)O(R⁷R⁸), (C₀₋₄-알킬)-OR⁸, (C₀₋₄-알킬)-이미다졸릴, (C₀₋₄-알킬)-피롤릴, (C₀₋₄-알킬)-옥사디아졸릴 또는 (C₀₋₄-알킬)-트리아졸릴이거나, 또는 X₁, X₂, X₃ 및 X₄ 중 2 개가 서로 결합하여 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬 고리를 형성하고 (예를 들어, X₁과 X₂, X₂와 X₃, X₃과 X₄, X₁과 X₃, X₂와 X₄, 또는 X₁과 X₄는 방향족일 수 있는 3, 4, 5, 6 또는 7원 고리를 형성할 수 있으며, 따라서 이소인돌릴 고리를 갖는 비시클릭계를 형성함);

R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 H, C₁₋₉-알킬, C₃₋₆-시클로알킬, (C₁₋₆-알킬)-(C₃₋₆-시클로알킬), (C₁₋₆-알킬)-N(R⁷R⁸), (C₁₋₆-알킬)-OR⁸, 페닐, 벤질 또는 아릴이다.

바람직한 화합물로는 하기 화합물들이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다:

3-(4-아세틸아미노-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-3-(3-시클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시-페닐)-프로피온산;

3-(4-아세틸아미노-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-3-(3-시클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시-페닐)-N,N-디메틸-프로피온아미드;

3-(4-아세틸아미노-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-3-(3-시클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시-페닐)-프로피온아미드;

3-(3-시클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시-페닐)-3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온산;

3-(3-시클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시-페닐)-3-(1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-N-히드록시-프로피온아미드;

3-(3-시클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시-페닐)-3-(7-니트로-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온산 메틸 에스테르;

3-(3-시클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시-페닐)-3-(7-니트로-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온산;

3-(3-시클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시-페닐)-3-(7-니트로-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-N,N-디메틸-프로피온아미드;

3-(7-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-3-(3-시클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시-페닐)-N,N-디메틸-프로피온아미드;

3-(4-디플루오로메톡시-3-에톡시-페닐)-3-(7-니트로-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온산 메틸 에스테르;

3-(7-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-3-(4-디플루오로메톡시-3-에톡시-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르;

3-[7-(시클로프로판카르보닐-아미노)-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일]-3-(4-디플루오로메톡시-3-에톡시-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르;

3-(7-아세틸아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-3-(4-디플루오로메톡시-3-에톡시-페닐)-프로피온산 메틸 에스테르;

3-(7-아세틸아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-3-(4-디플루오로메톡시-3-에톡시-페닐)-프로피온산;

3-[7-(시클로프로판카르보닐-아미노)-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일]-3-(4-디플루오로메톡시-3-에톡시-페닐)-프로피온산;

시클로프로판카르복실산 {2-[2-카르바모일-1-(4-디플루오로메톡시-3-에톡시-페닐)-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-아미드;

시클로프로판카르복실산 {2-[1-(4-디플루오로메톡시-3-에톡시-페닐)-2-디메틸카르바모일-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-아미드;

시클로프로판카르복실산 {2-[1-(4-디플루오로메톡시-3-에톡시-페닐)-2-히드록시카르바모일-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-아미드;

3-(7-아세틸아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-3-(4-디플루오로메톡시-3-에톡시-페닐)-프로피온아미드;

3-(7-아세틸아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-3-(4-디플루오로메톡시-3-에톡시-페닐)-N,N-디메틸-프로피온아미드;

3-(7-아세틸아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-3-(4-디플루오로메톡시-3-에톡시-페닐)-N-히드록시-프로피온아미드;

3-(4-아세틸아미노-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-3-(4-디플루오로메톡시-3-에톡시-페닐)-프로피온산;

3-(4-아세틸아미노-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-3-(4-디플루오로메톡시-3-에톡시-페닐)-프로피온아미드;

3-(4-아세틸아미노-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-3-(4-디플루오로메톡시-3-에톡시-페닐)-N,N-디메틸-프로피온아미드;

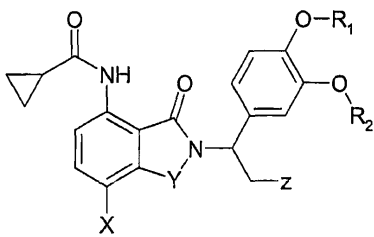
3-(4-아세틸아미노-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-3-(4-디플루오로메톡시-3-에톡시-페닐)-N-히드록시-프로피온아미드;

시클로프로판카르복실산 {2-[1-(4-디플루오로메톡시-3-에톡시-페닐)-2-메탄술포닐-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-아미드;

N-{2-[1-(4-디플루오로메톡시-3-에톡시-페닐)-2-메탄술포닐-에틸]-1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-아세트아미드; 및

시클로프로판카르복실산 {2-[2-카르바모일-1-(4-디플루오로메톡시-3-에톡시-페닐)-에틸]-7-클로로-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-아미드.

다른 선택적 시토킨 억제 약물로는 본원에 그 전문이 참고문헌으로 포함되는, 물러 등이 2003년 3월 12일자로 출원한 미국 가출원 제60/454,155호에서 발견되는 7-아미도-치환 이소인돌릴 화합물이 포함된다. 대표적인 7-아미도-치환 이소인돌릴 화합물로는 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물; 또는



(식 중,

Y는 -C(O)-, -CH₂, -CH₂C(O)- 또는 SO₂이고;

X는 H이고;

Z는 (C₀₋₄-알킬)-C(O)R³, C₁₋₄-알킬, (C₀₋₄-알킬)-OH, (C₁₋₄-알킬)-O(C₁₋₄-알킬), (C₁₋₄-알킬)-SO₂(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 CH₂NSO₂(C₁₋₄-알킬)이고;

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

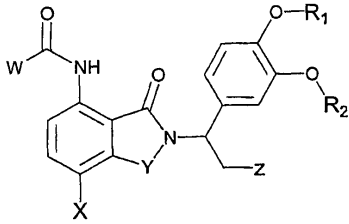
R³은 NR⁴R⁵, OH 또는 O-(C₁₋₈-알킬)이고;

R⁴는 H이고;

R⁵는 -OH 또는 -OC(O)R⁶이고;

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

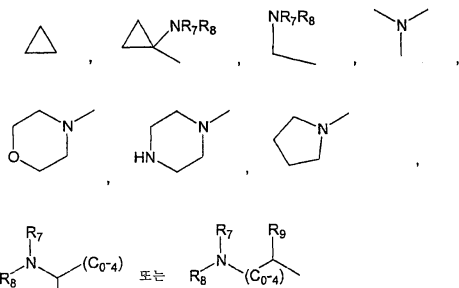
하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포집화합물 또는 전구약물이 포함된다.



(식 중,

Y는 -C(O)-, -CH₂, -CH₂C(O)- 또는 SO₂이고;

X는 할로젠, -CN, -NR₇R₈, -NO₂ 또는 -CF₃이고;



W는

이고;

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;

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

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

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

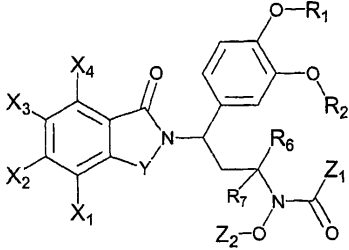
R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 H, C₁₋₈-알킬, (C₀₋₈-알킬)-(C₃₋₆-시클로알킬), OH 또는 -OC(O)R⁶이고;

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

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

R₉는 C₁₋₄-알킬, (C₀₋₄-알킬)아릴, (C₀₋₄-알킬)-(C₃₋₆-시클로알킬) 또는 (C₀₋₄-알킬)-헤테로사이클임)

또다른 선택적 시토킨 억제 약물로는 본원에 그 전문이 참고문헌으로 포함되는, 풀러 등이 2003년 3월 12일자로 출원한 미국 가출원 제60/454,149호에서 발견되는 N-알킬-히드록삼산-이소인돌릴 화합물이 포함된다. 대표적인 N-알킬-히드록삼산-이소인돌릴 화합물로는 하기 화학식의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물이 포함된다.



식 중,

Y는 -C(O)-, -CH₂, -CH₂C(O)- 또는 SO₂이고;

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

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

Z₂는 H 또는 C(O)R₅이고;

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;

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

R₆ 및 R₇은 독립적으로 H 또는 C₁₋₆-알킬이고;

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.

구체적인 선택적 시토킨 억제 약물로는 하기 화합물들이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다:

2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메틸-술포닐에틸]이소인돌린-1-온;

2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(N,N-디메틸-아미노술포닐)에틸]이소인돌린-1-온;

2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메틸-술포닐에틸]이소인돌린-1,3-디온;

2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메틸-술포닐에틸]-5-니트로-이소인돌린-1, 3-디온;

2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메틸-술포닐에틸]-4-니트로이소인돌린-1, 3-디온;

2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메틸술포닐에틸]-4-아미노이소인돌린-1,3-디온;

2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메틸술포닐에틸]-5-메틸이소인돌린-1,3-디온;

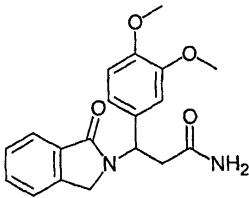
2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메틸술포닐에틸]-5-아세트아미도이소인돌린-1,3-디온;

2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메틸술포닐에틸]-4-디메틸아미노이소인돌린-1,3-디온;

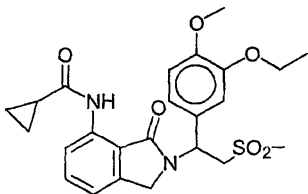
- 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메틸술포닐에틸]-5-디메틸아미노이소인돌린-1,3-디온;
- 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메틸술포닐에틸]벤조[e]이소인돌린-1,3-디온;
- 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메틸술포닐에틸]-4-메톡시이소인돌린-1,3-디온;
- 1-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-메틸술포닐에틸-아민;
- 2-[1-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-메틸술포닐에틸]이소인돌린-1,3- 디온; 및
- 2-[1-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-메틸술포닐에틸]-4-디메틸아미노이소인돌린-1,3-디온.

선택적인 시토킨 억제 약물로는 본원에 참고문헌으로 모두 포함되는, 2003년 3월 19일자로 출원한 미국 특허 출원 제 10/392,195호 및 2003년 3월 20일자로 출원한 국제 특허 출원 제PCT/US03/08737호; 물러 등이 2003년 1월 7일자로 출원한 미국 특허 가출원 제60/438,450호 및 제60/438,448호; 및 물러 등이 2003년 3월 5일자로 출원한 미국 특허 가출원 제60/452,460호에 개시된 순수한 거울상이성질체 화합물이 추가로 포함된다. 바람직한 화합물로는 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메틸술포닐에틸]-4-아세틸아미노이소인돌린-1,3-디온의 거울상이성질체 및 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드의 거울상이성질체가 포함된다.

본 발명에서 사용되는 바람직한 선택적 시토킨 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-메탄술포닐-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-아미드로서, 이들은 미국 뉴 저지주 워렌에 소재한 셀진 코퍼레이션으로부터 입수가능하다. 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드는 하기 화학적 구조를 갖는다:



시클로프로판카르복실산 {2-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-2-메탄술포닐-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-아미드는 하기 화학적 구조를 갖는다:



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.

본원에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되어 있지 않다면 용어 "제약상 허용되는 염"은 용어가 의미하는 화합물의 무독성 산 및 염기의 부가염을 포함한다. 허용가능한 무독성 산 부가염으로는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 메탄술포산, 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.

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

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 시토킨 억제 약물의 유도체가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 전구약물의 다른 예로는 -NO, -NO₂, -ONO 또는 -ONO₂ 잔기를 포함하는 선택적 시토킨 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.

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, 아세톡실메틸, 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 제한되는 것은 아니다. 생가수분해성 아미드의 예로는 저급 알킬 아미드, α-아미노산 아미드, 알콕시아실 아미드 및 알킬아미노알킬카르보닐 아미드가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 생가수분해성 카르바메이트의 예로는 저급 알킬아민, 치환 에틸렌디아민, 아미노산, 히드록시알킬아민, 헤테로시클릭 및 헤테로방향족 아민, 및 폴리에테르 아민이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.

다양한 선택적 시토킨 억제 약물은 1 개 이상의 키랄 중심을 함유하고, 거울상이성질체의 라세미 혼합물 또는 부분입체 이성질체의 혼합물로 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 화합물의 순수한 입체이성질체 형태의 용도 및 이러한 형태의 혼합물의 용도를 포함한다. 예를 들어, 선택적 시토킨 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.

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.

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.

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.

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.

4.2 제2 활성제

제2 활성제는 선택적 시토킨 억제 약물과 함께 본 발명의 방법 및 조성물에서 사용될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 제2 활성제는 황반 손상 상태를 억제하거나 경감시키거나 항혈관신생 또는 항염증 효과를 제공하거나 환자를 편안하게 할 수 있다.

제2 활성제의 예로는 스테로이드, 감광제, 인테그린, 항산화제, 인터페론, 크산틴 유도체, 성장 호르몬, 신경영양 인자, 혈관신생 조절제, 항-VEGF 항체, 프로스타글란딘, 항생제, 피토에스트로겐, 항염증 화합물 또는 항혈관신생 화합물, MD의 증상을 억제하거나 경감시킨다고 알려진 다른 치료제, 및 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접 화합물, 전구약물 및 약학적 활성 대사산물 등이 있으나 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 제2 활성제는 베르테포르핀, 푸롤리틴, 지혈성 스테로이드, rhuFab, 인터페론-2α 또는 펜톡시필린이다.

광감제의 예로는 베르테포르핀, 주석 에티오피르푸린 및 모텍사핀 루테튬 등이 있으나 이에 제한되지 않는다. 베르테포르핀은 습성 MD를 치료하기 위해 사용할 수 있다 [Cour, M., et al., Drugs Aging 19: 101-133 (2002)]. 베르테포르핀은 주사를 통해 투여할 수 있는 혈관-차단 광반응성 염료이다.

크산틴 유도체의 예로는 펜톡시필린 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

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

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

프로스타글란딘 F_{2a} 유도체의 예로는 라타노프로스트 등이 있으나 이에 제한되지 않는다 (그의 전문이 본원에 참고문헌으로 포함되는 미국 특허 제6,225,348호 참조).

항생제의 예로는 테트라사이클린 및 그의 유도체, 리파마이신 및 그의 유도체, 마크롤리드 및 메트로니다졸 등이 있으나 이에 제한되지 않는다 (그의 전문이 본원에 참고문헌으로 포함되는 미국 특허 제6,218,369호 및 제6,015,803호 참조).

피토에스트로겐의 예로는 게니스테인, 게니스틴, 6'-O-Mal 게니스틴, 6'-O-Ac 게니스틴, 다이제인, 다이진, 6'-O-Mal 다이진, 6'-O-Ac 다이진, 글리시테인, 글리시틴, 6'-O-Mal 글리시틴, 바이오차닌 A, 포르모노네티딘 및 그의 혼합물 등이 있으나 이에 제한되지 않는다 (그의 전문이 본원에 참고문헌으로 포함되는 미국 특허 제6,001,368호 참조).

항염증제의 예로는 트리암시놀론 아세토미드 및 텍사메타손 등이 있으나 이에 제한되지 않는다. (그의 전문이 본원에 참고문헌으로 포함되는 미국 특허 제5,770,589호 참조).

항혈관신생 화합물의 예로는 탈리도미드 및 면역조절 화합물 (IMiD (상표명), 셀진 코포레이션, 뉴저지주) 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

인터페론의 예로는 인터페론-2a 등이 있으나 이에 제한되지 않는다..

다른 실시양태에서, 제2 활성제는 글루타치온이다 (그의 전문이 본원에 참고문헌으로 포함되는 미국 특허 제5,632,984호 참조).

성장 호르몬의 예로는 염기성 섬유아세포 성장 인자 (bFGF) 및 형질전환 성장 인자 b (TGF-b) 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

신경영양 인자의 예로는 뇌 유도성 신경영양 인자 (BDNF) 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

혈관신생 조절제의 예로는 플라스미노겐 활성화제 인자 유형 2 (PAI-2) 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

MD의 치료에 사용할 수 있는 추가의 약물로는 EYE101 (아이테크 파마슈티칼스), LY333531 (일라이 릴리), 미라반트 및 RETISERT 임플란트 (보오슈 앤 톰) 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

4.3 치료 및 예방 방법

본 발명은 다양한 유형의 MD의 예방, 치료 및(또는) 관리 방법을 포함한다.

본원에 사용된 바와 같이, 달리 지시하지 않는다면, 용어 "MD 예방", "MD 치료" 및 "MD 관리"는 MD와 관련된 1종 이상의 징후의 중증도를 억제 또는 감소시키는 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다. MD와 관련된 징후 및 관련 증후군으로는 드루젠 안저 등근 담황색 반점, 황반부 망막하 원반 반흔 조직, 맥락막 혈관신생, 망막 색소 상피 박리, 망막 색소 상피 위축, 맥락막(망막 바로 밑의 혈관-풍부 조직 층)으로부터 줄기가 형성된 비정상 혈관, 시력 저하 또는 난시, 중심 맹점, 색소 비정상, 브루크 막의 내부에 침전된 미세 과립 물질의 연속 층 및 브루크 막의 비후화 및 투과성 감소가 있으나 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같이, 달리 지시하지 않는다면, 용어 "MD 치료"는 MD의 징후의 개시 후에 본 발명의 화합물 또는 다른 추가의 활성제를 투여하는 것을 나타내는 반면, "예방"은 징후의 개시 전에, 특히 MD에 걸릴 위험이 있는 환자에게 투여하는 것을 나타낸다. MD에 걸릴 위험이 있는 환자의 예로는 60세가 넘는 노인 및 당뇨병 및 나병(예를 들어, ENL) 등과 같은 질환을 앓고 있는 환자가 있으나 이에 제한되지 않는다. MD의 가족력을 가진 환자 역시 예방적 처방에 바람직한 후보자이다. 본원에 사용된 바와 같이, 달리 지시하지 않는다면, 용어 "MD 관리"는 MD 병력이 있는 환자에서 MD의 재발을 예방하고(하거나) MD 병력이 있는 환자에서 MD가 완화된 상태로 유지되는 시간을 연장시키는 것을 포함한다.

본 발명은 다양한 단계 및 특정 유형의 질환(습성 MD, 건성 MD, 연령-관련 황반병증(ARM), 맥락막 혈관신생(CNVM), 망막 색소 상피 박리(PED) 및 망막 색소 상피 (RPE)의 위축으로 언급된 질환을 포함하나 이에 제한되지 않음)을 앓고 있는 환자에서 MD 및 관련 증후군을 치료, 예방 및 관리하는 방법을 포함한다. 또한, 본 발명은 MD에 대해 이전에 치료를 받은 적이 있으나 표준 약물 및 비-약물-기계의 MD 치료법에 반응하지 않는 환자 뿐 아니라 MD에 대해 이전에 치료 받은 적이 없는 환자를 치료하는 방법을 포함한다. MD 환자는 임상 소견이 불균일하고 임상 결과가 다양하기 때문에, 환자에게 주어지는 치료는 그(그녀)의 예후에 따라 달라질 수 있다. 임상적은 개별 환자를 치료하는 데 효과적으로 사용될 수 있는 특정 제2 제제 및 치료법을 과도한 실험없이 용이하게 결정할 수 있을 것이다.

본 발명에 포함되는 방법은 MD를 앓고 있거나 또는 MD에 걸릴 가능성이 있는 환자에게 1종 이상의 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함한다.

일 실시양태에서, 선택적 시토킨 억제 약물의 추천된 일일 투여량 범위는 약 1 mg 내지 약 10,000 mg/일이며, 1일 1회 단일 투여, 또는 바람직하게는 1일에 걸쳐 분할 투여로 투여된다. 보다 특히, 일일 투여량은 동일하게 분할된 투여량으로 1일 2회 투여된다. 특정 일일 투여량 범위는 약 1 mg 내지 약 5,000 mg/일, 약 10 mg 내지 약 2,500 mg/일, 약 100 mg 내지 약 800 mg/일, 약 100 mg 내지 약 1,200 mg/일, 또는 약 25 mg 내지 약 2,500 mg/일이다. 환자의 관리에서, 치료법은 단일 투여 또는 분할 투여로서 더 낮은 투여량, 추정하면 약 1 mg 내지 약 2,500 mg에서 개시하고, 필요한 경우 환자의

전체적인 반응에 따라 약 200 mg 내지 약 5,000 mg/일 이하까지 증가되어야 한다. 특정 실시양태에서, 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드는 2회의 분할 투여로 1일 약 400, 800, 1,200, 2,500, 5,000 또는 10,000 mg의 양으로 투여된다. 치료는 원하는 치료 효과가 달성되거나 또는 원하는 효과가 지속적으로 유지될 때까지 약 2 내지 약 20주, 약 4 내지 약 16주, 약 8 내지 약 12주 지속한다.

4.3.1 제2 활성제를 사용한 조합 치료법

본 발명의 특정 방법은 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 제2 활성제 또는 활성 성분과 함께 투여하는 것을 포함한다. 선택적 시토킨 억제 약물의 예는 본원에 개시되어 있으며(예를 들어 섹션 4.1 참조), 제2 활성제의 예도 또한 본원에 개시되어 있다(예를 들어 섹션 4.2 참조).

선택적 시토킨 억제 약물 및 임의의 제2 활성제는 환자에게 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 특정 활성제에 대해 사용된 특정 투여 경로의 적합성은 활성제 자체(예를 들어 활성제가 혈류로 유입되기 전에 분해되지 않고 경구 투여될 수 있는지 여부) 및 치료될 질환에 따라 달라질 것이다. 선택적 시토킨 억제 약물에 대한 바람직한 투여 경로는 경구 또는 안구 경로이다. 본 발명의 제2 활성제 또는 성분에 대한 바람직한 투여 경로는 당업자에게 공지되어 있다(예를 들어, 문헌 [Physicians' Desk Reference (57th ed., 2003)]).

일 실시양태에서, 제2 활성제는 약 0.1 내지 약 2,500 mg, 약 1 내지 약 2,000 mg, 약 10 내지 약 1,500 mg, 약 50 내지 약 1,000 mg, 약 100 내지 약 750 mg 또는 약 250 내지 약 500 mg의 양으로 경구, 정맥내, 근육내, 피하, 점막, 국소 또는 경피 경로에 의해 1일 1회 또는 2회 투여된다.

추가 실시양태에서, 제2 활성제는 매주, 매달, 격달 또는 매해 투여된다. 다른 활성제의 특정량은 사용되는 특정 제제, 치료되거나 예방될 MD의 유형, MD의 중증도 또는 단계, 선택적 시토킨 억제 약물 및 환자에게 동시에 투여되는 임의의 다른 제제(들)의 양에 따라 달라질 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 활성제는 스테로이드, 감광제, 인테그린, 항산화제, 인터페론, 크산틴 유도체, 성장 호르몬, 신경영양 인자, 혈관신생 조절제, 항-VEGF 항체, 프로스타글란딘, 항생제, 피토에스트로겐, 항-염증성 화합물 또는 항혈관형성 화합물, 또는 이들의 조합물이다.

4.3.2 외과수술적 개입을 이용하는 용도

본 발명은 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 외과수술적 개입과 병행하여(예를 들어, 그 이전, 동안 또는 이후에) 투여하는 것을 포함하는, MD의 치료, 예방 및(또는) 관리 방법을 포함한다. 외과수술적 개입의 예로는 레이저 요법, 방사선 요법, 망막 색소 상피 이식 및 중심와 전위가 있으나 이에 제한되지 않는다.

외과수술적 개입과 병행하여 선택적 시토킨 억제 약물을 투여하는 것은 특정 환자에 대해 예상치 못한 효과를 나타낼 수 있는 독특한 치료 처방을 제공한다. 이론에 제한되는 것은 아니지만, 선택적 시토킨 억제 약물은 외과수술적 개입과 동시에 투여되는 경우 부가적 또는 상승적 효과를 제공할 수 있는 것으로 여겨진다.

특정 실시양태에서, 본 발명은 MD의 치료, 예방 및(또는) 관리가 필요한 환자에게 유효량의 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을, 광 또는 레이저 요법과 함께 투여하는 것을 포함하는, MD의 치료, 예방 및(또는) 관리 방법을 포함한다. 광 또는 레이저 요법의 예로는 레이저 광응고 요법 또는 광선역학 요법이 있으나 이에 제한되지 않는다.

선택적 시토킨 억제 약물은 외과수술적 개입과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일 실시양태에서, 선택적 시토킨 억제 약물은 광 또는 레이저 요법 이전에 투여된다. 다른 실시양태에서, 선택적 시토킨 억제 약물은 광 또는 레이저 요법 이후에 투여된다. 일 실시양태에서, 선택적 시토킨 억제 약물은 광 또는 레이저 요법 중에 투여된다. 이 화합물은 적어도 레이저 수술 시행 4주 전, 2주 전, 1주 전 또는 직전에, 또는 수술시 또는 수술 직후에 총 약 12 내지 16 주간의 처치 기간 동안 투여될 수 있다.

4.3.3 주기 요법

특정 실시양태에서, 예방 또는 치료제는 환자에게 주기적으로 투여된다. 주기 요법은 1 주기 동안 제1 제제를 투여한 후에 1 주기 동안 제1 제제 및(또는) 제2 제제를 투여하고, 이러한 순차적인 투여를 반복하는 것과 관련된다. 주기 요법은 하나 이상의 치료법에 대한 내성의 심화를 감소시키고(시키거나) 치료법 중 하나의 부작용을 제거하거나 감소시키고(시키거나) 치료의 효능을 개선시킬 수 있다.

특정 실시양태에서, 예방 또는 치료제는 약 6달의 주기로, 매일 약 1회 또는 2회 투여된다. 1 주기는 예방 또는 치료제를 투여하는 것과 1 내지 3주 이상의 휴지기를 포함할 수 있다. 투여되는 주기의 수는 약 1 내지 약 12 주기, 약 2 내지 약 10 주기, 또는 약 2 내지 약 8 주기일 수 있다.

4.4 제약 조성물 및 단일 단위 투여 형태

제약 조성물은 개별적 단일 단위 투여 형태의 제조에 사용될 수 있다. 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태는 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 포함한다. 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태는 또한 1종 이상의 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

또한, 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태는 1종 이상의 추가 활성제를 포함할 수도 있다. 결과적으로, 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태는 본원에 개시된 활성제(예를 들어, 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물, 및 제2 활성제)를 포함한다. 임의의 추가 활성제의 예는 본원에 개시되어 있다(예를 들어 섹션 4.2 참조).

본 발명의 단일 단위 투여 형태는 환자에게 경구, 점막(예를 들어, 비강, 설하, 질내, 구강 또는 직장), 또는 비경구(예를 들어, 피하, 정맥내, 볼루스 주사, 근육내 또는 동맥내), 국소(예를 들어, 점안), 안구, 피부통과 또는 피부경유 투여하기에 적합하다. 투여 형태의 예로는 정제; 캡슐제; 캡슐제(예를 들어, 연질 탄성 젤라틴 캡슐제); 카세제; 트로키제; 로젠지제; 분산제; 좌제; 산제; 에어로졸제(예를 들어, 비강 스프레이제 또는 흡입제); 점안제, 겔제, 현탁액제(예를 들어, 수성 또는 비수성 액상 현탁액제, 수중유 에멀전제 또는 유중수 액상 에멀전제), 용액제 및 엘릭서제를 비롯한 환자에게 경구 또는 점막 투여하기에 적합한 액상 투여 형태; 및 환자에게 비경구 투여하기에 적합한 액상 투여 형태; 및 환자에게 비경구 투여하기에 적합한 액상 투여 형태를 제공하도록 재구성될 수 있는 멸균 고형물(예를 들어, 결정질 또는 무정형 고형물)이 있으나 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 투여 형태의 조성, 형태 및 유형은 통상적으로 그 용도에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 질환의 급성 치료에 사용되는 투여 형태는 동일 질환의 만성 치료에 사용되는 투여 형태보다 그것이 포함하는 1종 이상의 활성제를 보다 많은 양으로 함유할 수 있다. 이와 마찬가지로, 비경구 투여 형태는 동일한 질환 치료에 사용되는 경구 투여 형태보다 그것이 포함하는 1종 이상의 활성제를 보다 적은 양으로 함유할 수 있다. 본 발명에 포함되는 특정 투여 형태들이 서로 달라질 수 있는 상기 방식 및 다른 방식은 당업자에 의해 용이하게 이해될 것이다(예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA(1990)] 참조).

전형적인 제약 조성물 및 투여 형태는 1종 이상의 부형제를 포함한다. 적합한 부형제는 제약 분야의 당업자에게 공지되어 있고, 적합한 부형제의 비제한적 예를 본원에 제공한다. 특정 부형제가 제약 조성물 또는 투여 형태에 도입되기 적합한지 여부는 투여 형태가 환자에게 투여되는 방식을 포함하나 이에 제한되지 않는 당업계에 공지된 다양한 요인들에 따라 달라진다. 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 활성제에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 일부 활성제의 분해는 락토스와 같은 일부 부형제에 의해, 또는 물에 노출시켰을 때 가속화될 수 있다. 특히 1급 또는 2급 아민을 포함하는 활성제가 상기와 같이 가속 분해되기 쉽다. 결과적으로, 본 발명은 락토스, 다른 단당류 또는 이당류를 거의 또는 전혀 함유하지 않는 제약 조성물 및 투여 형태를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "락토스-무함유"는 소정량의 락토스가 활성제의 분해 속도를 실질적으로 증가시키지 않는 불충분한 양으로 존재하거나 전혀 존재하지 않는 것을 의미한다.

본 발명의 락토스-무함유 조성물은 당업계에 공지된 부형제를 포함할 수 있고, 예를 들어 미국 약전(USP) 25-NF20(2002)에 나열되어 있다. 일반적으로, 락토스-무함유 조성물은 활성제, 결합제/충전제 및 윤활제를 제약상 상용성이며 제약상 허용되는 양으로 포함한다. 바람직한 락토스-무함유 투여 형태는 활성 성분, 미정질 셀룰로스, 전호화 전분 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

본 발명은 또한, 물이 일부 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문에, 활성제를 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여 형태를 추가로 포함한다. 예를 들어, 제제의 시간에 따른 안정성 또는 보관 수명과 같은 특성을 결정하기 위해 장기 보관을 자극하는 방법으로서 물(예를 들어, 5%)을 첨가하는 방법이 제약 분야에 널리 받아들여지고 있다(예를 들어, 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 가속화시킨다. 따라서, 제조, 취급, 포장, 보관, 선적 및 제형의 사용 과정 동안 통상적으로 수분 및(또는) 습도가 생성되기 때문에, 제제에 대한 물의 효과는 매우 중요할 수 있다.

본 발명의 무수 제약 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 저수분 함유 제제 및 저수분 또는 저습도 조건을 이용하여 제조할 수 있다. 제조, 포장 및(또는) 보관 과정 동안 수분 및(또는) 습도와 실질적으로 접촉될 것이 예상된다면, 락토스 및 1급 또는 2급 아민을 포함하는 1종 이상의 활성제를 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태는 무수 형태인 것이 바람직하다.

무수 제약 조성물은 그 무수 성질이 유지되도록 제조 및 보관되어야 한다. 따라서, 무수 조성물은 적합한 방식으로 키트에 포함될 수 있도록 물에 노출되는 것을 방지하는 것으로 알려진 물질들을 이용하여 포장되는 것이 바람직하다. 적합한 포장의 예로는 완전히 밀폐되는 호일, 플라스틱, 단위 투여 용기(예를 들어, 바이알), 블리스터 팩 및 스트립 팩이 있으나 이에 제한되지 않는다.

본 발명은 활성제가 분해되는 속도를 감소시키는 1종 이상의 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태를 추가로 포함한다. 본원에 "안정화제"로 언급된 상기 화합물로는 아스코르브산과 같은 항산화제, pH 완충제 또는 염 완충제가 있으나 이에 제한되지 않는다.

부형제의 양 및 유형처럼, 투여 형태 중의 활성제의 양 및 특정 유형은 환자에게 투여되는 경로를 포함하나 이에 제한되지 않는 요인들에 따라 달라질 수 있다. 그러나, 전형적인 투여 형태는 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 약 1 내지 약 10,000 mg의 양으로 포함한다. 전형적인 투여 형태는 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 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 실시양태에서, 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. 전형적인 투여 형태는 제2 활성제를 약 0.1 내지 약 2,500 mg, 약 1 내지 약 2,000 mg, 약 10 내지 약 1,500 mg, 약 50 내지 약 1,000 mg, 약 100 내지 약 750 mg 또는 약 250 내지 약 500 mg의 양으로 포함한다. 물론, 제2 활성제의 특정 투여량은 사용되는 특정 제제, 치료 또는 관리될 MD의 유형, 선택적 시토킨 억제 약물 및 환자에게 동시에 투여되는 임의의 추가 활성제의 양에 따라 달라질 것이다.

4.4.1 경구 투여 형태

경구 투여에 적합한 본 발명의 제약 조성물은 정제(예를 들어, 씹는 정제), 캡슐제, 캡슐제 및 액제(예를 들어, 향미 시럽)와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 별개의 투여 형태로 제공될 수 있다. 상기 투여 형태는 미리결정된 양의 활성제를 함유하고, 당업자에게 공지된 조제 방법에 의해 제조될 수 있다(일반적으로, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA(1990)] 참조).

본 발명의 전형적인 경구 투여 형태는 통상적인 제약 배합 기술에 따라 1종 이상의 부형제와의 잘 혼합된 혼합물로 활성 성분을 조합하여 제조된다. 부형제는 투여시에 바람직한 제제 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 예를 들어, 경구 투여용 액상 또는 에어로졸 투여 형태에 사용하기 적합한 부형제로는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제 및 착색제가 있으나 이에 제한되지 않는다. 고형 경구 투여 형태(예를 들어, 산제, 정제, 캡슐제 및 캡슐제)로 사용하기에 적합한 부형제의 예로는 전분, 당, 미정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제 및 봉해제가 있으나 이에 제한되지 않는다.

정제 및 캡슐제는 용이하게 투여되기 때문에, 고형 부형제가 사용되는 경우에 가장 유리한 경구 투여 단위 형태를 대표한다. 원한다면, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다. 상기 투여 형태는 임의의 조제 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 제약 조성물 및 투여 형태는 활성제와 액상 담체, 미분된 고형 담체 또는 둘 모두를 균일하게 잘 혼합한 후에, 필요하다면 원하는 외양으로 제품을 형상화하여 제조된다.

예를 들어, 정제는 압축 또는 몰딩에 의해 제조할 수 있다. 압축 정제는 분말 또는 과립과 같은 자유유동 형태로 활성제(임의로 부형제와 혼합됨)를 적합한 기계에서 압축시켜 제조할 수 있다. 몰딩된 정제는 불활성 액상 희석제로 습윤시킨 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 몰딩하여 제조할 수 있다.

경구 투여 형태에 사용될 수 있는 부형제의 예로는 결합제, 충전제, 봉해제 및 윤활제가 있으나 이에 제한되지 않는다. 제약 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 결합제로는 옥수수 전분, 감자 전분 또는 다른 전분, 젤라틴, 아카시아와 같은 천연 및 합성 고무, 나트륨 알기네이트, 알긴산, 다른 알기네이트류, 분말화된 트래거캔스, 구아 고무, 셀룰로스 및 그의 유도체(예를 들어, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 전호화 전분, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스(예를 들어, 2208, 2906, 2910번), 미정질 셀룰로스 및 이들의 혼합물이 있으나 이에 제한되지 않는다.

미정질 셀룰로스의 적합한 형태로는 아비셀(AVICEL)-PH-101, 아비셀-PH-103, 아비셀 RC-581, 아비셀-PH-105로서 시판되는 제품(FMC사, 아메리칸 비스코스 디비전, 아비셀 세일즈, 마커스 훅(FMC Corporation, American Viscose Division, AVICEL Sales, Marcus Hook; 미국 펜실베이니아주 소재)으로부터 구입 가능함) 및 이들의 혼합물이 있으나 이에 제한되지 않는다. 한 특정 결합제는 아비셀 RC-581로서 시판되는 미정질 셀룰로스와 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스의 혼합물이다. 적합한 무수 또는 저 수분 부형제 또는 첨가제는 아비셀-PH-103(상표명) 및 스타크(Starch) 1500 LM을 포함한다.

본원에 개시된 제약 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 충전제의 예로는 활석, 탄산칼슘(예를 들어, 과립 또는 분말), 미정질 셀룰로스, 분말화된 셀룰로스, 텍스트라이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 전호화 전분 및 이들의 혼합물이 있으나 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 제약 조성물에 포함되는 결합제 또는 충전제는 제약 조성물 또는 투여 형태의 약 50 내지 약 99 중량%의 양으로 존재한다.

본 발명의 조성물에 봉해제를 사용하여 수성 환경에 노출시 봉해되는 정제를 제공한다. 과량의 봉해제를 함유하는 정제는 보관 중 봉해될 수 있지만, 너무 적은 양을 함유하는 것은 원하는 조건하에서 또는 원하는 속도로 봉해되지 않을 수 있다. 따라서, 활성제의 방출을 불리하게 변경시키는 너무 많은 양도 적은 양도 아닌 충분한 양의 봉해제가 본 발명의 고형 경구 투여 형태를 형성하는 데 사용되어야 한다. 사용되는 봉해제의 양은 제제의 유형에 따라 달라지며, 당업자라면 이를 용이하게 결정할 수 있다. 전형적인 제약 조성물은 봉해제를 약 0.5 내지 약 15 중량%, 바람직하게는 약 1 내지 약 5 중량%로 포함한다.

제약 조성물 및 투여 형태에 사용될 수 있는 봉해제로는 한천, 알긴산, 탄산칼슘, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴라크릴린 칼슘, 나트륨 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 다른 전분, 전호화 전분, 다른 전분류, 점토, 다른 알긴류, 다른 셀룰로스류, 고무류 및 이들의 혼합물이 있으나 이에 제한되지 않는다.

제약 조성물 및 투여 형태에 사용될 수 있는 윤활제로는 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 광유, 경광유, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 다른 글리콜류, 스테아르산, 나트륨 라우릴 술포이트, 활석, 수소화 식물성 기름(예를 들어, 땅콩유, 면실유, 해바라기 기름, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유), 아연 스테아레이트, 에틸 올레이트, 에틸 라우레이트, 한천 및 이들의 혼합물이 있으나 이에 제한되지 않는다. 추가의 윤활제로는 예를 들어 실리코이드 실리카겔(에어로졸 200(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 시판됨), CAB-O-SIL(캐보트사(Cabot Co.; 미국 매사추세츠주 보스턴 소재)에서 시판되는 발열성 이산화규소 제품) 및 이들의 혼합물이 있다. 사용되는 경우, 윤활제는 통상적으로 그것이 혼입되는 제약 조성물 또는 투여 형태의 약 1 중량% 미만의 양으로 사용된다.

바람직한 고형 경구 투여 형태는 선택적 시토킨 억제 약물, 무수 락토스, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 스테아르산, 콜로이드성 무수 실리카 및 젤라틴을 포함한다.

4.4.2 지연-방출 투여 형태

본 발명의 활성제는 제어 방출 수단 또는 당업자에게 공지된 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 그의 예로는 미국 특허 제 3,845,770호, 제3,916,899호, 제3,536,809호, 제3,598,123호 및 동 제4,008,719호, 제5,674,533호, 제5,059,595호, 제5,591,767호, 제5,120,548호, 제5,073,543호, 제5,639,476호, 제5,354,556호 및 제5,733,566호(이들은 각각 본원에 참

고로 포함됨)에 기술된 것들이 있으나 이에 제한되지 않는다. 상기 투여 형태들은 예를 들어 히드로프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 젤, 투과성 막, 삼투 시스템, 다층 코팅, 미립자, 리포솜, 미소 구체, 또는 이들의 조합을 이용하여 1종 이상의 활성제의 방출을 지연시키거나 제어함으로써 비율이 달라지는 원하는 방출 프로파일을 제공하는 데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 것들을 비롯한, 당업자에게 공지된 적합한 제어-방출 제제는 본 발명의 활성제와 함께 사용하기 위해 용이하게 선택될 수 있다. 따라서, 본 발명은 제어-방출에 적합한 정제, 캡슐제, 젤캡제 및 캐플렛제와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 경구 투여에 적합한 단일 단위 투여 형태를 포함한다.

모든 제어-방출 의약품은 그들의 제어되지 않은 대응물에 의해 달성되는 것보다 개선된 약물 치료를 제공하는 공통의 목적을 가지고 있다. 이상적으로는, 의학 치료에 최적으로 고안된 제어-방출 제제의 사용은 최단 시간에 증상을 치료 또는 조절하는 데 사용되는 약물의 최소량에 의해 특성화된다. 제어-방출 제제의 이점은 약물의 활성 연장, 투여 빈도의 감소 및 환자의 순응도 증가를 포함한다. 또한, 제어-방출 제제는 작용의 개시 시간 또는 약물의 혈중 농도와 같은 다른 특성에 영향을 주기 위해 사용될 수 있으며, 따라서 부작용(예를 들어, 역효과)의 발생에 영향을 줄 수 있다.

대부분의 제어-방출 제제는 원하는 치료 효과를 즉시 나타내는 약물(활성제)의 양이 초기에 방출되고, 나머지 양의 약물은 이러한 수준의 치료 또는 예방 효과가 연장된 기간에 걸쳐서 유지되도록 점차적으로 그리고 지속적으로 방출되는 형태로 고안된다. 이러한 수준의 약물을 체내에서 일정하게 유지하기 위하여, 약물은 체내로부터 대사되고 분비되는 약물의 양을 대체하는 속도로 투여 형태로부터 방출되어야 한다. 활성제의 제어-방출은 pH, 온도, 효소, 물, 또는 다른 생리학적 조건 또는 화합물을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 조건들에 의해 자극될 수 있다.

4.4.3 비경구 투여 형태

비경구 투여 형태는 유리체내, 피하, 정맥내(볼루스 주사 포함), 근육내 및 동맥내 투여를 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 경로에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 이들 투여는 통상적으로 오염물질에 대한 환자의 자연적 방어를 무력화시키기 때문에, 비경구 투여 형태는 환자에 투여하기 전에 멸균되거나 멸균될 수 있는 것이 바람직하다. 비경구 투여 형태의 예로는 주사액, 제약상 허용되는 주사용 비히클에 용해되거나 현탁될 수 있는 무수 형태 제품, 주사용 현탁액 및 에멀전이 있으나 이에 제한되지 않는다.

본 발명의 비경구 투여 형태를 제공하는 데 사용될 수 있는 적합한 비히클은 당업자에게 공지되어 있다. 그의 예로는 주사용 물 USP, 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 텍스트로스 주사액, 텍스트로스 및 염화나트륨 주사액 및 락테이트화된 링거 주사액과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 수성 비히클; 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 수혼화성 비히클; 및 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참기름, 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 비수성 비히클이 있으나 이에 제한되지 않는다.

본원에 개시된 1종 이상의 활성제의 용해도를 증가시키는 화합물도 본 발명의 비경구 투여 형태에 혼입될 수 있다. 예를 들어, 시클로덱스트린 및 그의 유도체를 사용하여 선택적 시토킨 억제 약물 및 그의 유도체의 용해도를 증가시킬 수 있다(예를 들어, 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 제5,134,127호 참조).

4.4.4 국소 및 점막 투여 형태

본 발명의 국소 및 점막 투여 형태로는 점안제, 스프레이, 에어로졸, 용액제, 에멀전, 현탁액, 또는 당업자에게 공지된 다른 형태가 있으나 이에 제한되지 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 겔로 제화될 수 있다.

본 발명에 포함되는 국소 및 점막 투여 형태를 제공하는 데 사용될 수 있는 적합한 부형제(예를 들어, 담체 또는 희석제) 및 다른 물질은 제약 분야의 당업자에게 공지되어 있고, 주어진 제약 조성물 또는 투여 형태가 적용될 특정 조직에 따라 달라진다. 이러한 사실을 고려하면, 전형적인 부형제로는 무독성 및 제약상 허용되는 용액제, 에멀전 또는 겔을 형성하는, 물, 아세톤, 에탄올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 팜유 및 이들의 혼합물이 있으나 이에 제한되지 않는다. 보습제 또는 습윤제도 바람직하다면 제약 조성물 및 투여 형태에 첨가할 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).

제약 조성물 또는 투여 형태의 pH를 조정하여 1종 이상의 활성 성분의 전달을 개선시킬 수도 있다. 이와 마찬가지로, 용매 담체의 구성, 그의 이온 강도, 또는 등장성을 조정하여 전달을 개선시킬 수 있다. 1종 이상의 활성제의 친수성 또는 친유성을 유리하게 변화시켜 전달을 개선시키도록 스테아레이트와 같은 화합물을 제약 조성물 또는 투여 형태에 첨가할 수도 있다. 이와 관련하여, 스테아레이트는 제제를 위한 지질 비히클로서, 유화제 또는 계면활성제로서, 그리고 전달증진제 또는 침투증진제로 사용할 수 있다. 활성제의 상이한 염, 수화물 또는 용매화물을 사용하여 생성되는 조성물의 특성을 추가로 조정할 수 있다.

4.4.5 키트

전형적으로, 본 발명의 활성제는 환자에게 동시에 투여되거나 또는 동일한 투여 경로에 의해 투여되지 않는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명은 의사에 의해 사용되는 경우 환자에게 적절한 양의 활성제를 간단히 투여할 수 있는 키트를 포함한다.

본 발명의 전형적인 키트는 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 전구약물 또는 포접화합물의 투여 형태를 포함한다. 본 발명에 포함되는 키트는 1종 이상의 추가 활성제 또는 이들의 조합물을 추가로 포함할 수 있다. 추가 활성제의 예는 본원에 개시되어 있다(예를 들어 섹션 4.2 참조).

본 발명의 키트는 활성제를 투여하는 데 사용되는 장치를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 장치의 예로는 주사기, 드립백(drip bag), 패치 및 흡입기가 있으나 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 키트는 MD의 검출 및 진단에 유용한 암슬러 격자를 추가로 포함할 수 있다.

본 발명의 키트는 1종 이상의 활성제를 투여하는 데 사용될 수 있는 제약상 허용되는 비히클을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들면, 어떤 활성 성분이 비경구 투여를 위해 재구성되어야 하는 고형으로 제공된 경우, 키트는 활성 성분이 용해되어 비경구 투여에 적합한 미립자-무함유 멸균 용액을 형성할 수 있는 적합한 비히클의 밀폐 용기를 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 비히클의 예로는 주사용 물 USP, 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 텍스트로스 주사액, 텍스트로스 및 염화나트륨 주사액 및 락테이트화된 링거 주사액과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 수성 비히클; 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 수혼화성 비히클; 및 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참기름, 에틸올레이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 비수성 비히클이 있으나 이에 제한되지 않는다.

실시예

5. 실시예

하기의 실시예는 본 발명의 범위를 제한하지 않으면서 본 발명을 추가로 설명하기 위한 것이다.

5.1 시험관내 약리학 연구

선택적 시토킨 억제 약물에 의해 전형적으로 나타나는 생물학적 효과 중 하나는 TNF- α 합성의 감소이다. 선택적 시토킨 억제 약물은 TNF- α mRNA의 분해를 증가시킨다. TNF- α 는 황반 변성에서 병리적 역할을 할 수 있다.

특정 실시양태에서, 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드의 약리학상 특성을 시험관내 연구로 특성화되었다. 연구들은 각종 시토킨의 생산에 대한 화합물의 효과를 조사하였다. 본 발명의 화합물에 의한 인간 PBMC 및 인간 전혈의 LPS-자극 이후의 TNF- α 생산의 억제를 시험관내에서 조사하였다. 시험관내 연구는 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드에 대한 약리학상 활성 프로파일 이 탈리도미드보다 5 내지 50 배 더 효능이 있다고 제시하였다. 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드의 약리학상 효과는 염증성 시토킨의 생성의 억제제로서의 그의 작용으로부터 유추될 수 있다.

5.2 MD 환자에 대한 임상 연구

본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물은 황반 변성 환자에게 하루에 약 20 내지 약 1,200 mg의 양으로 투여된다. 특정 실시양태에서는, 40명의 황반 변성 환자를 2개의 군으로 나누어 임상 연구를 수행하였다. 제1 군은 베르테포르핀을 사용하는 광선역학 요법에 의해 누출된 맥락막 혈관(상기 질환의 특징)을 폐쇄하는 데 통상적인 처치를 받았다(문헌 [Ophthalmol 1999 (117):1329-1345]). 제2 군은 아주반트로서 베르테포르핀 및 (+)-2-[1-(3-에톡시-4 메톡시페닐)-2-메틸술폰에틸]-4 아세틸아미노이소인돌린 1,3-디온을 약 20 mg/일의 양으로 사용하는 동일한 통상적인 치료를 20주 동안 받았다.

(+)-2-[1-(3-에톡시-4 메톡시페닐)-2-메틸술폰에틸]-4 아세틸아미노이소인돌린 1,3-디온을 투여받은 군에서는 혈관신생 캐스케이드가 충분히 지연되어 광선역학 요법의 효과를 무기한 연장시킨다. 그러나, (+)-2-[1-(3-에톡시-4 메톡시페닐)-2-메틸술폰에틸]-4 아세틸아미노이소인돌린 1,3-디온을 투여받지 않은 제1 군은 처치 후 몇 주만에 제거된 혈관의 진행성 재관류를 경험한다. 반복적인 광선역학 요법이 필요한 진행성 시력 저하 현상이 수반된다.

다른 바람직한 실시양태에서, (+)-2-[1-(3-에톡시-4 메톡시페닐)-2-메틸술폰에틸]-4 아세틸아미노이소인돌린 1,3-디온은 약 1 내지 약 200 mg/일, 바람직하게는 약 10 내지 약 50 mg/일 이상의 1일 투여량으로, 일반적으로는 격일로 약 1.5 내지 2.5회 투여된다. 아주반트 요법은 MD의 치료 또는 예방에 이용되는 다른 유형의 통상적인 요법(레이저 광응고 요법을 비롯한 외과수술적 개입을 포함하나 이에 제한되지 않음)에 적용시킬 수 있다.

본원에 기재된 본 발명의 실시양태는 단지 본 발명의 범위를 예시하기 위한 것이다. 본원에 인용된 다수의 참고문헌은 그 전문이 본원에 참고문헌으로 포함된 것으로 간주한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

황반 변성의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 치료적 또는 예방적 유효량의 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하는, 황반 변성의 치료, 예방 또는 관리 방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, 치료적 또는 예방적 유효량의 제2 활성제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 3.

제2항에 있어서, 상기 제2 활성제가 스테로이드, 감광제, 인테그린, 항산화제, 인터페론, 크산틴 유도체, 성장 호르몬, 신경영양 인자, 혈관신생 조절제, 항-VEGF 항체, 프로스타글란딘, 항생제, 피토에스트로겐, 항염증 화합물 또는 항혈관신생 화합물인 방법.

청구항 4.

제2항에 있어서, 상기 제2 활성제가 탈리도미드, 베르테포르핀, 푸를리틴, 지혈성 스테로이드, rhuFab, 인터페론-2a 또는 펜톡시필린; 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체인 방법.

청구항 5.

제4항에 있어서, 항혈관신생 화합물이 탈리도미드인 방법.

청구항 6.

제1항에 있어서, 황반 변성이 습성 황반 변성, 건성 황반 변성, 연령-관련 황반 변성, 연령-관련 황반병증, 맥락막 혈관신생증식, 망막 색소 상피 박리, 망막 색소 상피의 위축, 베스트병, 난황상증, 스타르가르트병, 소아 황반 이영양증, 황반안저, 베르병, 소르스비병, 도인병, 별집형 이영양증, 또는 황반 손상 상태인 방법.

청구항 7.

제1항에 있어서, 선택적 시토킨 억제 약물이 입체이성질체적으로 순수한 것인 방법.

청구항 8.

황반 변성의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 치료적 또는 예방적 유효량의 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하는, 황반 변성의 치료, 예방 또는 관리 방법.

청구항 9.

제8항에 있어서, 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드가 거울상이성질체적으로 순수한 것인 방법.

청구항 10.

황반 변성의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 치료적 또는 예방적 유효량의 시클로프로판카르복실산 {2-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-2-메탄술포닐-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-아미드, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하는, 황반 변성의 치료, 예방 또는 관리 방법.

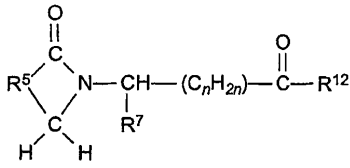
청구항 11.

제10항에 있어서, 시클로프로판카르복실산 {2-[1-(3-에톡시-4-메톡시-페닐)-2-메탄술포닐-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1H-이소인돌-4-일}-아미드가 거울상이성질체적으로 순수한 것인 방법.

청구항 12.

제1항에 있어서, 선택적 시토킨 억제 약물이 하기 화학식 I의 구조를 갖는 것인 방법.

<화학식 I>




식 중,

n은 1, 2 또는 3의 값을 가지고;

R⁵는 비치환되거나 또는 각각 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 탄소수 1 내지 10의 알킬, 탄소수 1 내지 10의 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환기로 치환된 o-페닐렌이고;

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

R¹²는 -OH, 탄소수 1 내지 12의 알콕시 또는  이고;

R⁸은 수소 또는 탄소수 1 내지 10의 알킬이고;

R⁹은 수소, 탄소수 1 내지 10의 알킬, -COR¹⁰ 또는 -SO₂R¹⁰이고, 여기서 R¹⁰은 수소, 탄소수 1 내지 10의 알킬 또는 페닐이다.

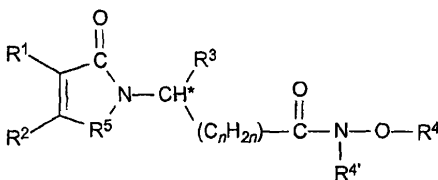
청구항 13.

제12항에 있어서, 선택적 시토킨 억제 약물이 거울상이성질체적으로 순수한 것인 방법.

청구항 14.

제1항에 있어서, 선택적 시토킨 억제 약물이 하기 화학식 II의 구조를 갖는 것인 방법.

<화학식 II>



식 중,

R¹ 및 R²는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이거나, 또는 이들이 결합한 탄소 원자와 함께, 비치환되거나 또는 각각 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 탄소수 1 내지 10의 알킬, 탄소수 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;

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

R⁴는 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 페닐 또는 벤질이고;

R^{4'}는 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고;

R⁵는 -CH₂-, -CH₂-CO-, -SO₂-, -S- 또는 -NHCO-이고;

n은 0, 1 또는 2의 값을 갖는다.

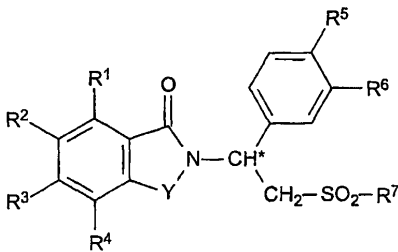
청구항 15.

제14항에 있어서, 선택적 시토킨 억제 약물이 거울상이성질체적으로 순수한 것인 방법.

청구항 16.

제1항에 있어서, 선택적 시토킨 억제 약물이 하기 화학식 III의 구조를 갖는 것인 방법.

<화학식 III>



식 중,

*로 표시된 탄소 원자는 키랄 중심을 나타내고;

Y는 C=O, CH₂, SO₂ 또는 CH₂C=O이고;

R¹, R², R³ 및 R⁴는 각각 서로 독립적으로 수소, 할로, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시 또는 -NR⁸R⁹이거나, 또는 인접한 탄소 원자 상의 R¹, R², R³ 및 R⁴ 중 어느 2 개는 페닐렌 고리와 함께 나프틸리덴을 형성하고;

R⁵ 및 R⁶은 각각 서로 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 시아노 또는 탄소수 18 이하의 시클로알콕시이고;

R⁷은 히드록시, 탄소수 1 내지 8의 알킬, 페닐, 벤질 또는 NR⁸R⁹이고;

R⁸ 및 R⁹는 각각 서로 독립적으로 수소, 탄소수 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 형성하고, 여기서 X¹은 -O-, -S- 또는 -NH-이며;

R⁸ 및 R⁹는 각각 서로 독립적으로 수소, 탄소수 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 형성하고, 여기서 X²은 -O-, -S- 또는 -NH-이다.

청구항 17.

제16항에 있어서, 선택적 시토킨 억제 약물이 거울상이성질체적으로 순수한 것인 방법.

청구항 18.

환자에서 황반 변성의 증상을 경감 또는 제거하는 것과 관련된 외과수술적 개입 이전, 동안 또는 이후에 황반 변성의 치료, 예방 또는 관리가 필요한 환자에게 치료적 또는 예방적 유효량의 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 그의 입체이성질체를 투여하는 것을 포함하는, 황반 변성의 치료, 예방 또는 관리 방법.

청구항 19.

제17항에 있어서, 외과수술적 개입이 광 요법, 레이저 요법, 방사능 요법, 망막 색소 상피 이식, 또는 중심와 전위인 방법.

청구항 20.

선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성질체, 및 황반 변성의 증상을 경감 또는 제거할 수 있는 제2 활성제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 21.

제20항에 있어서, 제2 활성제가 스테로이드, 감광제, 인데그린, 항산화제, 인터페론, 크산틴 유도체, 성장 호르몬, 신경영양 인자, 혈관신생 조절제, 항-VEGF 항체, 프로스타글란딘, 항생제, 피토에스트로젠, 항염증 화합물 또는 항혈관신생 화합물인 제약 조성물.

청구항 22.

제20항에 있어서, 제2 활성제가 탈리도미드, 베르테포르핀, 푸를리틴, 지혈성 스테로이드, rhuFab, 인터페론-2a 또는 펜톡시필린, 또는 이들의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체인 제약 조성물.

요약

본원에는 황반 변성을 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법이 개시되어 있다. 본 발명의 특정 방법은 선택적 시토킨 억제 약물, 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 클라트레이트 또는 전구약물을 단독으로, 또는 제2 활성제 및(또는) 외과수술과 함께 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 방법에 사용하기 적합한 제약 조성물, 단일 단위 투여 형태 및 키트도 개시되어 있다.

색인어

황반 변성, 선택적 시토킨 억제 약물, 항혈관신생 화합물, 탈리도미드, 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드