(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[6]
A61K 31/185
A61K 31/33

(45) 공고일자 2005년11월08일
(11) 등록번호 10-0506043
(24) 등록일자 2005년07월27일

(21) 출원번호 10-1995-0703700
(22) 출원일자 1995년09월01일
번역문 제출일자 1995년09월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US1994/001971
국제출원일자 1994년02월24일

(65) 공개번호 10-1996-0701632
(43) 공개일자 1996년03월28일

(87) 국제공개번호 WO 1994/20085
국제공개일자 1994년09월15일

(81) 지정국

국내특허 : 오스트레일리아, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 체코, 헝가리, 일본, 북한, 대한민국, 스리랑카, 마다가스카르, 몽고, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 루마니아, 슬로바키아, 우크라이나, 베트남, 중국, 라트비아, 우즈베키스탄,

AP ARIPO특허 : 말라위, 수단,

EA 유라시아특허 : 벨라루스, 카자흐스탄, 러시아,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 영국, 룩셈부르크, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 08/025046 1993년03월01일 미국(US)
08/168817 1993년12월15일 미국(US)

(73) 특허권자
더 칠드런스 메디칼 센터 코포레이션
미국 매사츄세츠 02115 보스톤 롱우드 애버뉴 300

(72) 발명자
로버트다마토
미합중국펜실베니아주17601랭케스터시포레스트로오드911

(74) 대리인
김창세
장성구
최은화
김원준
차순영

심사관 : 이민정

(54) 맥관형성을억제하기위한조성물

요약

본 발명은 효과적으로 맥관형성을 억제하는 화합물의 군을 포함한다. 보다 특별히, 탈리도마이드 및 다양한 관련된 화합물, 예를 들면 탈리도마이드 전구체, 유사체, 대사산물 및 가수분해 생성물은 맥관형성을 억제하는 것으로 나타났다. 중요하게, 상기 화합물은 경구로 투여될 수 있다.

명세서

본원은 1993년 3월 1일자 출원된 미합중국 특허 출원 일련번호 제 08/025,046 의 일부 계속 출원이다.

기술 분야

본 발명은 사람 또는 동물내의 원치않는 맥관형성을 방지하기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 보다 구제적으로,본 발명은 탈리도마이드 및 관련 화합물과 같은 화합물을 투여함으로서 원치않는 맥관형성, 구체적으로 맥관형성 의존- 또는 관련-질병을 방지하는 방법에 관한 것이다.

발명의 배경

본원에 있어서, "맥관형성"이란 용어는 조직 또는 기관내로의 새로운 혈관의 생성을 의미한다. 정상적인 생리학적 조건하에서, 사람 또는 동물은 매우 특정하고 제한적인 상태에서만 맥관형성을 한다. 예를 들어서, 맥관형성은 일반적으로 상처의 치유, 태아 및 배(胚)에서의 전개 및 황제, 자궁내막 및 태반의 형성에서 관찰된다. 맥관형성의 조절은 맥관형성의 자극제 및 억제제의 고도의 조절된 시스템이다. 맥관형성의 조절은 특정 질병 상태를 변화시키는 것이 알려졌으며, 많은 경우에 질병에 관련된 병리학적 손상은 비조절된 맥관형성에 연관되어 있다.

조절되거나 비조절된 맥관형성은 유사한 방식으로 진행된다고 여겨진다. 기초막에 둘러싸인 내피세포 및 혈관주위 세포는 모세혈관을 형성한다. 맥관형성은 내피세포 및 백혈구에 의해 방출된 효소에 의한 기초막의 미란에서 시작된다. 그리고 나서 혈관의 관강을 늘어서게 하는 내피세포는 기초막을 통해 돌출한다. 맥관형성의 자극제는 내피 세포가 미란된 기초막을 통해 이동하도록 유도한다. 이동하는 세포는 모혈관 밖에서 '스프라우트' (sprout)를 형성하고, 상기 모혈관에서 내피세포는 유사핵분열 및 증식을 한다. 내피의 스프라우트는 각각의 다른 스프라우트와 합쳐져서 모세관계제망을 형성하고, 이때 새로운 혈관을 생성한다. 질병의 상태에 있어서, 맥관 형성의 방해는 새로운 미세맥관계의 침입에 의해 야기된 손상을 막을 수 있다.

존속하는, 비조절된 맥관형성은 다양한 질병 상태, 종양 전이 및 내피 세포의 비정상적인 성장에서 발생되고 상기 조건에서 보여지는 병리학적 손상을 지지한다. 비조절된 맥관형성으로 인해 생성된 다양한 병리학적 상태는 맥관형성 의존- 또는 맥관형성-관련 질병으로 합쳐져서 군을 이룬다. 맥관형성 과정의 조절을 위한 치료는 상기 질병의 철폐 및 완화로 이끌 수 있다.

맥관 형성에 의해서 매개된 질병의 일예는 눈의 신맥관 질병이다. 상기 질병은 망막 또는 각막과 같은 눈의 구조내로의 새로운 혈관의 침입으로 특징지워진다. 상기는 눈이 머는 가장 흔한 이유이며 약 20 종류의 눈 질병에 관련되어 있다. 나이와 관련된 흑점 악화에 있어서, 연관된 시각 문제는 망각 색소 상피밑의 섬유맥관 조직의 증식과 부르호 (Bruch) 막내의 결점을 통한 맥락막관의 내부성장에 의해 야기된다. 맥관형성 손상은 또한 당뇨에 의한 망막증, 조숙 망막증, 각막조직이식 거부, 신맥관 녹내장 및 수정체 후부의 섬유증식증과도 연관되어 있다.

각막 신맥관화와 관련된 다른 병은 유행성 각결막염, 비타민 A 결핍, 콘택트렌즈 과다 착용, 아토피성 각막염, 상위 연각막염, 익상췌편 각막염건조, 쇼그렌(Sjogrens), 적창, 파이렐테늘로시스 (phylectenulosis), 매독, 미코박테리아 (Mycobacteria) 감염, 지질 변질, 화학적 화상, 박테리아성 궤양, 진균성 궤양, 단순포진 감염, 대상포진 감염, 원생동물 감염, 카포시 육종 (Kaposi sacroma), 무렌(Mooren) 궤양, 테리엔 (Terrien's) 변연 변질, 변연 케톤체분해, 류마티스성 관절염, 전신낭창, 다발동맥염, 외상, 바그너 사르코이도시스 (Wegners sarcoidosis), 공막염, 스티븐 존슨병 (Steven's Johnson disease), 페리피고이드 (periphigoid) 방사상 각막 절개술 및 각막 그래프 거부를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

망막/각막 신맥관화와 관련된 질병은 당뇨에 의한 망막증, 흑점 악화, 겸상적 혈구 빈혈, 유육종, 매독, 탄력섬유성 위황색종, 페제트병 (Pagets disease), 정맥 고합, 동맥고합, 경동맥 폐쇄증, 만성 포도막염/비트리티스 (vitritis), 미코박테리아(mycobacterial) 감염, 림(Lym's)병, 전신낭창 홍반, 조숙 망막증, 일스병 (Eales disease), 베케트 병 (Bechets disease), 망막염 또는 각막염을 야기하는 감염, 가정된 눈의 히스플라스마증, 베스트 병 (Bests disease)근시, 시각소와,

스타르가르트병 (Stargarts disease), 플래니티스부 (planitis), 만성 망막 박리, 과점조도 증후군, 독소플라스마병, 외상 및 레이저후 합병증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 다른 질병은 피부조홍과 연관된 질병 (각도의 신맥관화) 및 증식적 초자체 망막증의 모든 형태를 포함하여 섬유맥관 또는 섬유조직의 비정상적인 증식에 의해 야기된 질병을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

맥관형성으로 수반된다고 여겨지는 다른 질병은 류마티스성 관절염이다. 관절의 활액선내의 혈관이 맥관형성을 한다. 새로운 맥관망을 형성할 뿐아니라, 내피세포는 판누스 (pannus) 성장과 연골 파괴로 이끄는 인자와 반응성 산소종을 방출한다. 맥관형성에 수반된 인자는 류마티스성 관절염의 만성적 염증상태에 활성적 기여 및 유지를 돕는다.

맥관형성에 연관된 인자는 골관절염에도 영향을 준다. 맥관형성-관련 인자에 의한 연골세포의 활성화는 관절의 파괴에 기여한다. 나중단계에서, 맥관형성인자는 새로운 뼈형성을 촉진한다. 뼈 파괴를 방해하는 치료적 간섭은 질병의 진전을 멈추게할 수 있고 관절염으로 고생하는 사람에게 고통의 경감을 제공할 수 있다.

만성 염증은 병리학적 맥관형성을 포함할 수 있다. 궤양성 대장염 및 크론병 (Crohn's disease)와 같은 질병 상태는 새로운 혈관의 염증이 생긴 조직으로의 내부성장과 조직학적 변화를 보인다. 남미에서 발견된 박테리아 감염인 바르토넬라증은 맥관 내피세포의 증식으로 특징지워지는 만성상태를 초래할 수 있다. 맥관형성과 연관된 다른 병리학적 역할은 아테름성 동맥 경화증에서 발견된다. 혈관의 관강내 형성된 반점은 맥관형성의 촉진활동을 갖는 것으로 보여져왔다.

아동기의 가장 빈번한 맥관형성 질병중 하나는 혈관종이다. 대부분의 경우, 종양은 간섭없이 시작하고 퇴화한다. 좀더 심각한 경우, 종양은 큰 해면상 또는 침윤 형태로 발전하고 임상 합병증을 생성한다. 혈관종증과 같은 혈관종의 전신적인 형태는 높은 사망율을 갖는다. 치료 저항적인 혈관종은 현재 사용되는 치료로는 처리될 수 없음을 보인다.

맥관 형성은 또한 오슬러-베버-렌두 병 (Osler-Weber-Rendu disease), 유전적인 출혈성 모세관확장증과 같은 유전병에서 발견되는 손상에 원인이 있다. 상기는 혈관 또는 림프관의 종양인 다수의 작은 혈관종에 의해 특징지워지는 유전병이다. 혈관종은 피부 및 점액막내에서 발견되고, 종종 비출혈 (코피) 또는 위장염 출혈과 동반되며 때때로 폐동맥 또는 간 동정맥류와 동반된다.

맥관형성은 충실성 종양 형성 및 전이에서 두드러진다. 맥관형성 인자는 몇가지 충실성 종양, 예를들면 횡문근육종, 망막아종, 유윙 (Ewing) 육종, 신경아세포종, 및 골육종과 연관된 것으로 밝혀졌다. 종양은 영양소를 제공하고 세포 폐기물을 제거하는 혈액 공급없이 퍼질 수 없다. 맥관형성이 중요한 종양은 충실성 종양, 및 양성 종양, 예를들면 청각 신경종, 신경섬유종, 과립성 결막염 및 화농성 육아종을 포함한다. 맥관형성의 방지는 상기 종양의 성장 및 종양의 존재로인한 동물의 결정적인 손상을 중지시킬 수 있다.

맥관형성은 백혈병과 같은 혈액-관련 종양, 골수의 다양한 급성 또는 만성 신증식성의 질병 중 임의의 하나와 관련되며, 이때는 일반적으로 빈혈, 혈병 손상 및 임파절, 간 및 비장의 확대를 동반한 백혈구의 비제한적 증식이 발생한다고 명시되어 있다. 맥관형성은 백혈병-유사 종양을 발생시키는 골수내 이상성에 기여한다고 여겨진다.

맥관형성은 종양 전이의 2가지 단계에서 중요하다. 맥관형성 자극이 중요한 제 1 단계는 종양의 맥관화이며, 이는 종양 세포에 혈류가 들어가게하고 체내를 순환하게 한다. 종양 세포가 일차 부위에 남겨지고, 이차 전이 부위에 정착한 후, 맥관형성이 이루어져야만, 새로운 종양이 성장하고 퍼질 수 있다. 따라서 맥관형성의 방지는 종양의 전이를 방지시키고, 일차 부위에서 신증식성 성장을 포함할 수 있다.

종양의 보유 및 전이에 있어서 맥관형성의 역할에 대한 지식은 유방암에 대한 예후 감지기를 초래했다. 일차 종양에서 발견된 신맥관화의 양은 침입한 유방암내 가장 격렬한 맥관형성 영역내 미세혈과 밀도를 계수하여 측정한다. 높은 수준의 미세혈관 밀도가 종양 재발과 관련있음이 발견되었다. 치료 수단에 의한 맥관형성의 조절로 종양의 재발을 중지시키는 것이 가능하다.

또한, 맥관형성은 일반적인 생리학적 과정, 예를들면 재생 및 상처치유에 포함된다. 맥관 형성은 배란 및 또한 살균 후 포배의 내이식에서 중요한 단계이다. 맥관형성의 방지는 무월경을 유발시키고, 배란 억제 또는 포배의 내이식을 방지하는 데 사용할 수 있다.

상처 치유시, 과다한 치료 또는 섬유증식은 외과상 절차에 유해한 부작용이 있을 수 있으며, 맥관형성을 초래하거나 맥관형성에 의한 병세를 악화시킬 수 있다. 유착은 외상의 잦은 합병증이고, 소장 폐색과 같은 문제점을 야기시킨다.

몇몇 종류의 화합물은 맥관형성을 방지하는데 사용되었다. Taylor 일행은 맥관 형성을 방지하기위해 프로타민을 사용했다. Taylor 일행의 Nature 297:307 (1982) 참고. 프로타민의 독성은 치료제로서의 상기의 실제 사용을 제한한다. Folkmann 일행은 맥관형성을 조절하기 위한 헤파린 및 스테로이드의 사용을 공개했다. Folkmann 일행의 Science 221 : 719 (1983) 및 미합중국 특허 제 5,001,116 및 4,994,443 호 참고. 글루코 및 광물성 코르티코이드 활성이 결핍된 테트라히드로 코르티졸과 같은 스테로이드는 맥관형성 억제제인 것으로 발견되었다. 소의 초자체액으로부터의 4kDa 당단백질 및 연골 추출된 인자와 같은 동물내 내인적으로 발견된 다른 인자가 맥관형성을 방지하는 데 사용되었다. 인터페론과 같은 세포상인자가 맥관형성을 방지한다. 예를들어, 인터페론 α 또는 사람 인터페론 β 는 사람의 신증식성 세포로 자극받은 쥐 진피 내 종양-유발된 맥관형성을 방지하는 것으로 보인다. 또한, 인터페론 β 는 알로제네익 (allogeneic) 비장 세포에 의해 유발된 맥관형성의 효능있는 억제제이다. Sidky 일행의 Cancer Research 47:5155-5161 (1987) 참고. 사람 재조합 α 인터페론 (알파/A)를 폐동맥의 혈관종증, 맥관형성-유발 질병의 치료에 성공적으로 사용될 수 있음이 보고되었다. White 일행의 New England J. M 320:1197-1200 (1989) 참고.

맥관형성을 방지하는 데 사용된 다른 약제는 아스코르빈산 에테르 및 관련된 화합물을 포함한다. 일본 Kokai Tokkyo Koho제 58-131978호 참고. 황산화된 다당류 DS 4152 또한 맥관형성 억제를 나타낸다. 일본 Kokai Tokkyo Koho 제 63-119500호 참고. 균류 생산체 푸마길린은 시험관내 효능있는 지혈제이다. 상기 화합물은 생체내에서 독성있으나, 합성 유도체, AGM 12470은 생체내에서 콜라겐 Ⅱ 관절염을 치료하는데 사용되었다. 푸마길린 및 O-치환된 푸마길린 유도체는 EPO 공개 번호 0325199A2 및 0357061A1 에 공개되어 있다. Kaplan 일행의 PCT 출원 번호 WO 92/14455 에 독성 농도의 TNF-α 를 지닌 환자에게 탈리도마이드 (thalidomide) 또는 탈리도마이드 유도제를 투여함으로써 이상 농도의 TNF-α 를 조절하는 방법이 지시되어 있다.

상기 화합물은 국부로 또는 주사가능한 치료법이다. 따라서, 일반적 맥관형성 억제제로서 이들을 사용하는 데 장애가 있으며, 적합한 효능이 부족하다. 예를 들면, 과도한 상처 치유를 방지하는데, 체내 조직 상의 수술은 체강내 함유된 다양한 구조내에서의 절개를 포함한다. 상기 상처는 맥관형성 억제제의 국부 적용에 작용할 수 없다. 또한, 국부 운반 시스템은 내상에 대해 실행불가능한 후속 드레싱을 포함하고, 표면 상처에 대해 민감한 과립형성 조직에 손상 입히거나, 또는 이를 감염시킬 위험이 증가한다.

따라서, 쉽게 투여되고, 맥관형성을 억제할 수 있는 방법 및 조성물이 요구된다. 간단하고 효과적인 치료 방법은 경구 경로를 통하는 것이다. 만약, 맥관형성 억제제가 경구 경로를 통해 투여될 수 있다면, 상기 논의된 많은 종류의 질병 및 다른 맥관형성에 따른 병변은 쉽게 치료될 수 있다. 최적 복용은 환자가 자가-투여할 수 있는 형태로 분배될 수 있다.

본 발명에 따라, 원치않는 맥관형성을 억제하는데 효과적인 조성물 및 방법이 제공된다. 이들 조성물은 경구를 포함하는 다른 경로로 쉽게 투여되고, 안전하고 내부 부위에서 맥관형성 억제를 제공하는 투여량에서 제공될 수 있다. 본 발명은 맥관형성을 억제하기에 충분한 투여량에서 항-맥관형성 화합물을 포함하는 조성물을 투여함으로써 원치않고 제어되지 않는 맥관형성에 의해 매개된 포유동물의 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 에폭시드기를 함유하는 맥관형성 억제 화합물을 포함한다. 이들 맥관형성 억제 화합물은 사람 또는 동물 단독으로, 또는 에폭시드 가수분해효소 억제 화합물과 함께 투여될 수 있다.

본 발명은 반점 변성같은 특정 눈의 신맥관 질병을 치료하는데 특별히 유용하다. 본 발명의 일부로서 숙고되는 화합물은 바람직하게 환자에게 경구로 제공될 수 있고, 이로써 질병의 진행을 정지시킬 수 있다. 본 발명을 사용하여 처리될 수 있는 다른 질병은 당뇨병 망막증, 신맥관 녹내장 및 후수정체 섬유증식증이다.

따라서, 본 발명의 목적은 사람 또는 동물에 있어서 원치않는 맥관형성을 억제하기 위한 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 조성물의 경구 투여에 의해 맥관형성을 억제하는 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 맥관형성에 의해 매개된 질병의 치료를 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 반점 변성의 치료를 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 당뇨병과 연관되지 않은 형태를 포함하여 모든 형태의 증식 초자체망막증의 치료를 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 충실성종양의 치료를 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 백혈병 같은 혈액-관련 종양의 치료를 위한 방법 및 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 혈관종의 치료를 위한 방법 및 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 후수정체 섬유증식증의 치료를 위한 방법 및 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 건선의 치료를 위한 방법 및 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 카포시육종의 치료를 위한 방법 및 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 크론병의 치료를 위한 방법 및 조성물을 제공하는 것이다.

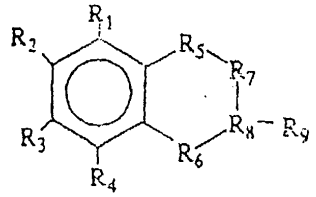
본 발명의 또 다른 목적은 당뇨병 망막증의 치료를 위한 방법 및 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 특징 및 이점은 그의 바람직한 실시양태의 하기 서술로 부터 명백해질 것이다.

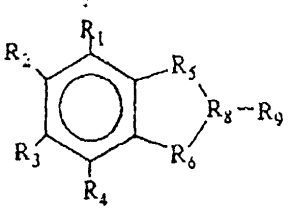
본 발명의 이들 및 다른 목적, 특징 및 이점은 공개된 실시양태 및 첨부된 청구범위의 하기 상세한 서술의 검토후에 명백해질 것이다.

제 1-3도는 하기 일반식에 의해 표현되는 부류에서 대표적 화합물의 리스트이다.

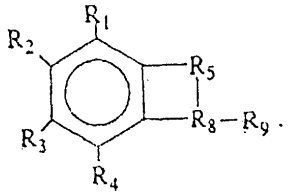
A)



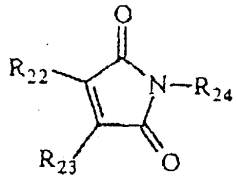
B)



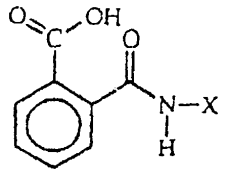
C)



제 4도는 하기 일반식에 의해 표현되는 부류에서 대표적 화합물의 리스트이다 ;



제 5도는 하기 일반식에 의해 표현되는 부류에서 대표적 화합물의 리스트이다.



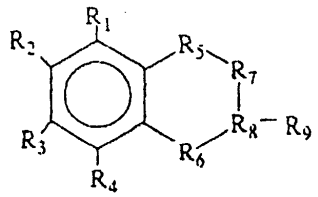
제 6도는 맥관형성의 토끼 각막 모델에서 맥관형성에 대한 탈리도마이드(thalidomide) 및 EM 12의 효과를 보인다.

제 7도는 맥관형성의 토끼 각막 모델에서 각막 혈관신생의 면적에 대한 탈리도마이드의 효과를 보인다.

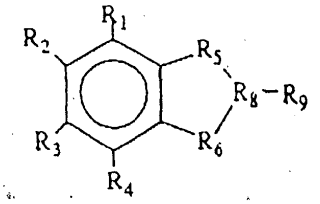
본 발명은 맥관형성에 의해 매개된 질병의 치료를 위한 조성물 및 방법을 포함한다. 본 발명의 한 실시양태는 원치않는 맥관형성을 억제하기 위해 본원에서 공개된 바와 같은 탈리도마이드 또는 탈리도마이드의 대사산물의 사용이다. 본 발명은 발육하는 태아에서 디스멜리아(dysmelia)를 일으키고 항-맥관형성 활성을 가지는 화합물을 포함한다. 본 발명은 항-맥관형성인 배자기형발생 화합물의 효과적 양을 포함하는 조성물을 원치않는 맥관형성을 가진 사람 또는 동물에 투여하는 단계를 포함하는 사람 또는 동물에 있어서 원치않는 맥관형성을 치료하는 방법을 포함한다.

본 발명에 따라 사용될 수 있는 화합물은 하기 일반식에 포함되는 화합물을 포함한다. 하기 세 일반식 (A), (B), 또는 (C) 중 하나를 가지는 항-맥관형성 특성을 가지는 화합물의 예:

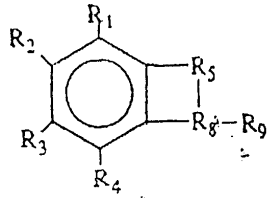
A)



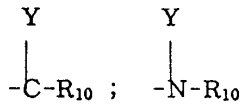
B)



C)



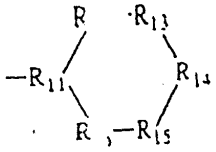
상기 식 A), B) 및 C)에서, R_1, R_2, R_3 및 R_4는 -H; -OH; =O, 직쇄 및 분지 알칸, 알켄, 알킨; 시클릭 알칸, 알켄, 및 알킨; 시클릭 및 아시클릭 알칸, 알켄, 및 알킨의 배합물; 아시클릭, 시클릭, 또는 아시클릭/시클릭 부분과 함께 알콜, 알데히드, 케톤, 카르복실산, 에스테르 또는 에테르 부분; 아자, 아미노; $-XO_n$ 또는 $-O-XO_n$, [여기서, X=N 및 n=2; X=S 및 n=2 또는 3; 또는 X=P 및 n=1-3]; 및 할로겐으로 부터 선택될 수 있고; R_5, R_6, R_7 및 R_8은


, 또는 -O- 로 부터 각각 독립적으로 선택되고, (여기서, Y는 임의이고 R_1에 대해 상기 정의된 바와 같으며; R_{10}은 R_1에 대해 상기 정의된 바와 같거나, 또는 (Y가 부재일 경우) R_{10}은 =O 임); R_9는 식 D), E), F), G) 또는 H)를 가지는 부분이다 :

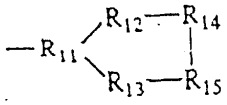
D)



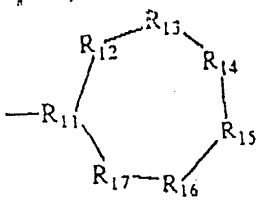
F)



E)

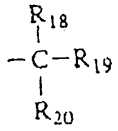


G)

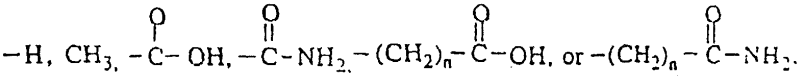


(여기서, R_{11}-R_{17} 각각은 (독립적으로) R_5에 대해 상기와 정의된 바와 같음);

H)



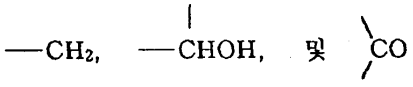
(여기서, R_{18}, R_{19} 및 R_{20}은



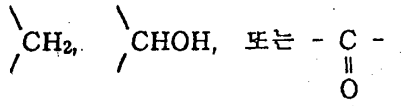
로 부터 독립적으로 선택되고, 이때 n=1-4 임.)

따라서, 본 발명의 또 다른 면은 맥관형성을 억제하기에 충분한 투여량에서 상기-서술된 화합물중 하나를 포함하는 치료학적 조성물을 투여함으로씨 포유동물내 맥관형성을 억제하는것을 특징으로 한다.

바람직한 실시양태에서, 화합물은 일반식 B)를 가지고, 여기서 R_5 및 R_6은 :

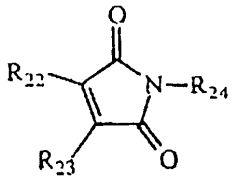


로 구성되는 군으로 부터 선택되고, R_9는 F) 또는 H)을 가지며; R_{14} 및 R_{16}은



로 구성되는 군으로 부터 선택되고; R_{15}는 -O-, 또는  이고, 이때 R_{21}은 -H, $-CH_3$ 또는 -OH 이다. 본 발명이 이 양태에 따른 특별한 바람직한 화합물은 탈리도마이드, 그의 전구체, 대사산물 및 유사체를 포함한다. 특별한 유사체는 EM-12, N-프탈로일-DL-글루탐산(PGA) 또는 N-프탈로일-DL-글루타민 무수물로 포함한다. 이 부류의 원인 화합물의 예는 제 1-3도에서 수록된다. 본 발명의 일부로서 포함된 화합물은 제 1-3도에서 보여진 상기 화합물에 제한되지 않고, 본원에서 일반식에 의해 서술된 부류의 원인 모든 다른 화합물을 포함한다.

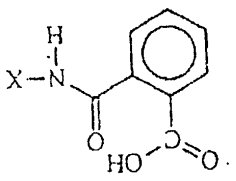
항-맥관형성 특성을 가지는 하기 일반식의 화합물:



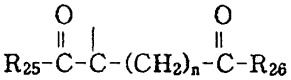
여기서, R_{22} 및 R_{23}은 (독립적으로), -H, -F, -Cl, -Br, -I, $-CH_3$ 또는 $-CH_2-CH_3$ 이고; R_{24}는 -H, $-CH_3$ 또는 $-CH_2-CH_3$ 이다.

본 발명은 또한 맥관형성을 억제하기에 충분한 투여량에서 상기 일반식에 따른 화합물을 투여함으로써 포유동물내 맥관형성을 억제하는것을 특징으로 한다. 이 부류의 원인 특정 화합물의 예는 제 4도에 수록된다.

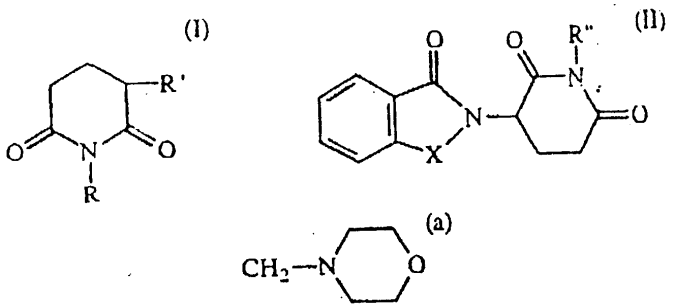
하기 일반식을 가지는 탈리도마이드의 맥관형성 억제 가수분해 생성물은 본 발명을 실행하는데 사용될 수 있다 :



여기서, X는 상기 정의된 바와 같은 R_6 이거나,

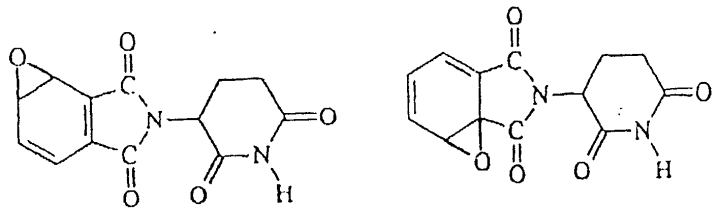
X는  이며, R_{25} 및 R_{26}은 독립적으로 -OH, -H, 또는 NH_2 이고, n=1-4 이다. 상기 화합물의 예는 제 5도에서 보여진다.

하기 일반식을 가지고 맥관형성 억제 화합물은 본 발명을 실행하는데 사용될 수 있다 :

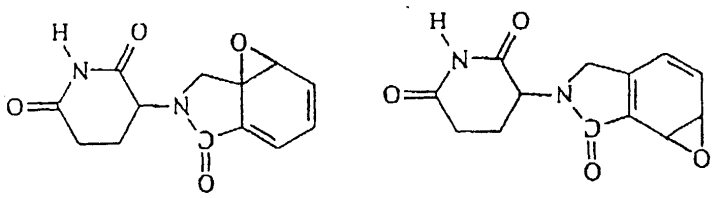


여기서, 구조(I)의 화합물에서, R은 수소, 1-6 탄소 원자의 알킬 라디칼, 페닐 라디칼 및 벤질 라디칼로 구성되는 군으로부터 선택되고; R^1은 프탈이미도 라디칼 및 숙신이미도 라디칼로 구성되는 군으로 부터 선택되고, 구조 (Ⅱ)의 화합물에서, X는 CH_2 또는 C=O 이고; R″은 H, $-CH_2CH_3$, $-C_6H_5$, $-CH_2C_6H_5$, $-CH_2CH=CH_2$ 또는 (a) 및 R″가 H 이고 피페리디노 고리 또는 피페리디노와 이미도 고리 모두가 가수분해되는 화합물의 가수분해 생성물이다.

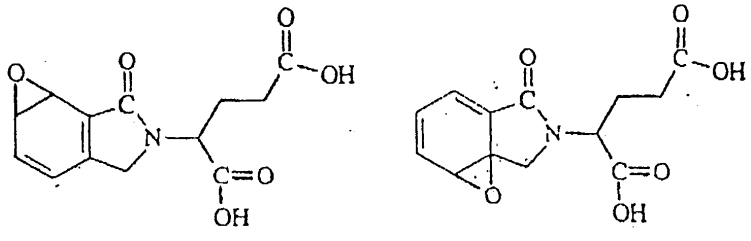
본 발명의 고려된 일부인 화합물의 또 다른 세트는 탈리도마이드, EM-12 및 EM-138의 에폭시드이다. 대표적인 에폭시드 화합물은 하기와 같이 보여진다 :



탈리도마이드의 에폭시드



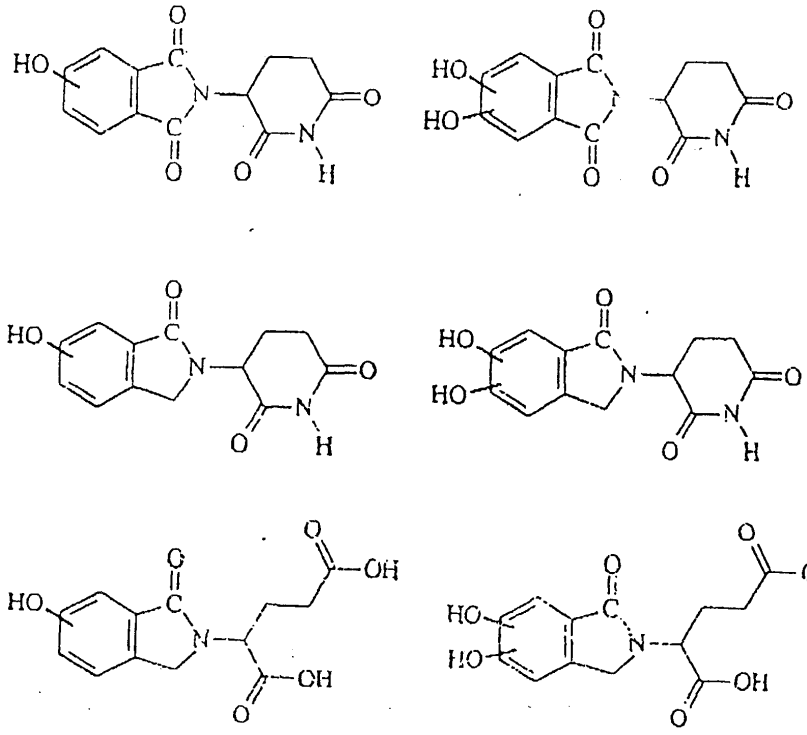
EM 12의 에폭시드



EM 138의 에폭시드

에폭시드가 벤젠 고리상 6, 1 자리, 1, 2 자리, 2, 3 자리, 3, 4 또는 4, 5 자리에서 부착될 수 있음은 물론이다. 이들 화합물 모두는 본 발명의 일부로서 숙고된다.

탈리도마이드, EM-11 및 EM 138의 에폭시드는 하기 화합물로 가수분해될 수 있다 :

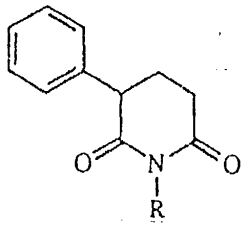


히드록실 기는 벤젠 고리의 탄소 1, 2, 3, 4, 5 및 6 상에 존재될 수 있음이 이해될 것이다. 두 히드록실 기가 상기 화합물의 탄소 1, 2, 3, 5 및 6 상에 서로에 대해 두번째에 위치되는 디히드록실 화합물이 또한 본 발명의 일부로서 숙고된다. 에폭시드, 에폭시드의 가수분해 생성물 및 탈리도마이드의 가수분해 생성물 모두가 본 발명의 일부인 것으로 숙고된다.

에폭시드는 에폭시드 가수분해 효소로서 공지된 효소의 군에 의해 가수분해되는 것이 공지된다. 에폭시드 가수분해 효소 억제제인 화합물의 부류가 존재한다. 이들 화합물의 예는 발프로마이드 (2-프로필펜탄아미드) 및 발프론산 (2-프로필펜탄산)이다. 에폭시드가 중요한 맥관형성 억제제이기 때문에, 본 발명의 일부로서, 임의 맥관형성 억제제 화합물을 포함하는 조성물이 에폭시드 가수분해효소 억제제와 함께 본원에서 인용되는 것이 숙고된다. 에폭시드 가수분해 효소 억제제는 사람 또는 동물에 함께 또는 연속적으로 투여될 수 있다. 에폭시드기는 여러가지 맥관형성 억제제에 일반적인 중요한 치환체인 것으로 보인다. 에폭시드를 함유하는 임의 맥관형성 억제제의 활성을 강력하게 하기 위한 에폭시드 가수분해 효소 억제제의 사용은 본 발명의 일부로서 숙고된다. 예컨대, 에폭시드 가수분해 효소 억제제는 하기 에폭시드-함유 항-맥관형성 화합물과 함께 투여될 수 있다 : f/2015, fr/111142 및 fr/18487로 표시된 Scolecobasidium arenarium의 미생물 대사산물, AGM 1470, Eponimycin. Oikawa, Biochem Biophys. Res. Comm. Vol. 81 : 1070 (1971) 및 Otsuka, J. Microbial. Biotech., Vol 1 : 163 (1991)를 참고.

본 발명의 실시양태로서, 높은 또는 독성 수준의 TNF-α에 의해 매개된 질병에 대한 치료로서 에폭시드 가수분해 억제제와 함께 또는 없이 에폭시드 함유 맥관형성 억제제의 사용이 숙고된다. TNF-α는 투여량 의존독성을 명시함으로써 인식되었다. 긴 기간의 시간동안 낮은 수준에서 존재한다면, TNF-α은 악액질을 초래할 수 있다. 악액질은 종양같은 몇몇 만성 질병, AIDS의 기회적 감염, 염증 질병, 기생충 질병, 결핵 및 고투여량 IL-2 치료의 과정에서 일반적 체중 손실 및 수척을 일으킨다. 에폭시드 가수분해 효소 억제제와 함께 또는 없이, 에폭시드 함유 맥관형성 억제제는 또한 패혈병성 쇼크, 나, 및 그래프 대 숙주(groph vs host) 질병같은 질병을 치료하는데 효과적이다.

다른 실시양태는 본 발명내이다. 예컨대, 다른 디스멜리아-원인 화합물, 예컨대 4-메틸프탈산, 피리독신, 바소프레신, 아세타졸아미드, 또는 하기 일반식 (여기서, R=H, -OH, 또는 $-CH_3$)을 가지는 화합물이 본 발명에 따라 사용될 수 있다 :



기형발생인자, 예컨대 발프론산 (2-프로필펜탄산), 망막, 예컨대 시스-레틴산 및 리팜핀(rifampin)인 다른 화합물이 또한 본 발명에 따라 사용될 수 있다.

요약하여, 바람직한 화합물은 탈리도마이드 뿐만 아니라 유사체, 가수분해 생성물, 배자기형발생이고 보다 특별히 디스멜리아(dismelia)를 일으키는 탈리도마이드의 대사산물 및 전구체이다. 그러나, 화합물이 본 발명의 일부로 고려될 배자기형발생 활성 및 맥관형성 억제 활성 모두를 가지는것은 필요치 않다는 것이 이해될 것이다. 디스멜리아-원인 화합물은 토끼 새끼가 자궁내에서 화합물에 노출된 후에 실험되는, Helm, Arzneimittle-forschung, 32(i/6) : p41-949 (1981)의 일반적 절차에 의해 확인될 수 있다. 화합물은 일반적으로 예컨대 Andrulis Pharmaceuticals, Beltsville, MD로 부터 판매되거나 공지된 절차에 따라 합성될 수 있다. 본 발명의 화합물은 에난티오머로서 존재할 수 있고, 에난티오머의 라세미 혼합물 또는 단리된 에난티오머가 모두 본 발명의 범위내인 것으로 고려된다.

본 발명의 일부로서 숙고된 많은 화합물은 상기 특정화된 화합물이 광학적으로 활성인 에난티오머 형태로 풍부해질 수 있다. 특정하게, Blaschke는 S 에난티오머가 이들 화합물의 디스멜리아-생성 효과에 대해 매우 큰 원인이될 수 있다고 보고했다. 일반적으로, Blaschke, Arzneimittelforschung 29 : 1640-1642 (1979)를 참고. 상기 서술된 기사는 일반적으로 관심있는 화합물의 광학적으로 활성인 제제를 얻기 위한 절차를 서술한다. 예컨대, Shealy 일행, Chem. Indus. 1030 (1965); 및 Casini 일행, Farmaco Ed. Sci. 19 : 563 (1964)를 참고.

상기 서술된 화합물은 당업자에게 공지된 배합 방법을 사용하여 제약학적으로 허용가능한 배합물로서 제공될 수 있다. 이들 배합물은 표준 경로에 의해 투여될 수 있다. 일반적으로, 배합물은 국소, 경피, 경구, 직장, 또는 비경구 (예컨대, 정맥내, 피하 또는 근육내) 경로에 의해 투여될 수 있다. 게다가, 배합물은 화합물의 지속적인 방출을 허용하는 생분해성 중합체로 혼입될 수 있고, 이때 중합체는 약 운반이 원해지는 근처, 예컨대 종양부위에 이식된다. 생분해성 중합체 및 그들의 사용은 예컨대 Brem 일행, J. Neurosurg. 74 : 441-446 (1991)에서 상세히 서술된다.

화합물의 투여량은 치료될 상태, 특정 화합물, 및 인간 또는 동물의 체중 및 상태같은 다른 임상학적 인자 및 화합물의 투여 경로에 의존할 것이다. 본 발명은 사람 및 수의학적 사용 모두에 대한 용도을 가진다는것이 이해될 것이다. 사람에 대한 경구 투여를 위해, 약 0.1-300 mg/kg/일, 바람직하게 약 0.5-50 mg/kg/일 및 가장 바람직하게 약 1-10 mg/kg/일의 투여량이 일반적으로 충분하다.

배합물은 경구, 직장, 눈 (인트라바이트리알(intravitreal) 또는 인트라카메랄(intracameral)을 포함하는), 경비, 국소(볼 및 설하를 포함하는), 질 또는 비경구 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 기관내, 및 경막외를 포함하는) 투여에 적합한 것들을 포함한다. 배합물은 편리하게 단위 투여량 형태로 제공되고, 통상의 제약학적 기술에 의해 제조될 수 있다. 상기 기술은 활성성분 및 제약학적 부형제 또는 기초첨가제를 결합하게 하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 배합물은 부형액 또는 미분된 고체 부형제 또는 모두와 활성 성분을 균일하고 밀접하게 결합하게 하고나서, 필요하다면 생성물을 형상화 함으로써 제조된다.

경구 투여에 적합한 본 발명의 배합물은 각각 예비 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 향주머니 또는 정제 같은 분리된 단위제로서, 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비-수성 액처내 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 유탁액 또는 유중수 유탁액으로서; 및 거환등으로서 제공될 수 있다.

정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분으로 압축 또는 성형시킴으로써 제조될 수 있다. 압축된 정제는, 적합한 기계에서, 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 계면활성제, 또는 분산제와 혼합된, 분말 또는 과립같은 자유-흐름 형태로의 활성 성분을 압축시킴으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는, 적합한 기계에서, 불활성 희석액으로 가습된 분말 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다. 정제는 임의로 제피되거나 칼금을 낼 수 있고, 그안에 활성 성분의 느린 또는 제어된 방출을 제공하기 위해 배합될 수 있다.

입에 국소 투여를 위한 적합한 배합물은 맛있는 주약, 일반적으로 수크로스 및 아라비아 고무 또는 트라가칸트내 성분을 포함하는 로젠지; 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아라비아 고무 같은 불활성 주약내 활성 성분을 포함하는 향정(香錠); 및 적합한 부형액내 투여될 성분을 포함하는 함수제를 포함한다.

피부에 국소 투여하기 위해 적합한 배합물은 제약학적으로 허용가능한 부형제내 투여될 성분을 포함하는 연고, 크림, 겔 및 이고제로서 제공될 수 있다. 바람직한 국소 운반 시스템은 투여될 성분을 함유하는 경피 첨제이다.

직장 투여용 배합물은 예컨대 코코아 버터 또는 살리실산염을 포함하는 적합한 기재를 가진 좌약으로서 제공될 수 있다.

부형제가 고체인 경비 투여에 적합한 배합물은 예를들면, 20-500 미크론의 범위내인 입자크기를 갖는 거친 분말이며, 상기는 흡입 투여, 즉 코에 가깝게 고정된 분말 용기로부터 경비 경로를 통해 빠르게 흡입하는 방식으로 투여된다. 부형제가 투여용 액체, 예를 들면, 경비용 스프레이 또는 경비용 드롭인 경우, 적합한 배합물은 활성 성분의 수성 또는 유성 용액을 포함한다.

질 투여에 적합한 배합물은 활성 성분외에 당 기술에 적합한 것으로 공지된 부형제를 함유한 페사리, 탬포오트(tamport), 크림, 겔, 페이스트, 포움 또는 스프레이 배합물로 나타날 수 있다.

비경구 투여에 적합한 배합물은 상기는 항산화제, 완충제, 항균제 및 배합물을 의도한 수혈자의 혈액과 등장이게 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비 수성 무균 주사 용액; 및 현탁화제 및 농화제를 포함할 수 있는 수성 및 비 수성 무균 현탁액을 포함한다. 배합물은 단위-사용량 또는 다중-사용량 용기, 예를 들면 밀봉된 앰풀 및 작은병으로 나타날 수 있고, 사용 직전에 주사를 의해 무균 액체 부형제, 예를 들면, 물의 첨가만을 필요로하는 냉동-건조된 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 앞서 서술된 종류의 무균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

바람직한 단위 사용 배합물은 본원에서 상기 지적된 바와 같이, 투여되는 성분의 1일 사용량 또는 단위, 1일 2차 사용량 또는 상기의 적당한 분획을 함유한 것이다.

본 발명의 배합물은 특히 상기 언급된 성분외에, 조사 중인 배합물의 유형에 관계된 당기술내에서 통상적인 다른 약제를 포함할 수 있음이 이해되어야 하는데, 예를 들면, 경구 투여에 적합한 배합물은 감미제를 포함할 수 있다.

본 발명에 따라 치료될 수 있는 각막의 신맥관화와 관련된 질병은 당뇨 망막증, 조숙 망막증, 각막 조직 이식 거부, 신맥관 녹내장 및 수정체 후부의 섬유증식증, 유행성 각결막염, 비타민 A결핍, 콘택트 렌즈 과다 착용, 아토피성 각막염, 상위 연각막염, 익상췌편 각막염 건조, 쇼그렌(sjogren), 적창, 파이렐테늘로시스(phylectenulosis), 매독, 미코박테리아 감염, 지질 변질, 화학약품 화상, 박테리아성 궤양, 진균성 궤양, 단순포진 감염,대상포진 감염, 원생동물 감염, 카포시 육종, 무렌 궤양, 테리엔 변연 변질, 변연 케톤체 분해, 외상, 류마티스성 관절염, 전신 낭창, 다발동맥염, 바그너 사르코이도시스, 공막염, 스티븐 존슨 병, 페리피고이드 방사상 각막절개술, 및 각막 그래프 거부를 포함하지만 그에 제한되지 않는다.

본 발명에 따라 처리될 수 있는 망막/각막 신맥관화는 당뇨에 의한 망막증, 흑점 퇴화, 겸상적혈구 빈혈, 유육종, 매독, 탄력섬유성위황색종, 파제트병(pagets disease), 정맥 고합, 동맥고합, 경동맥 폐쇄증, 만성 포도막염/비트리티스(vitritis), 미코박테리아 감염, 림(Lym's)병, 전신낭창, 홍반, 조숙 망막증, 일스병(Eales diseases), 베케트병(Bechets diseases), 망막염 또는 각막염을 야기하는 감염, 가정된 눈의 히스플라스마증, 베스트병(Bests diseases), 근시, 시각소와, 스타르가르트병(Stargarts diseases), 부 플래니티스, 만성 망막 박리, 과점조도 증후군, 독소플라스마병, 외상 및 레이저-후 합병증을 포함하지만 그에 제한되지 않는다. 다른 질병은 당뇨병과의 관련과 무관하게, 피부조홍과 연관된 질병(각도의 신맥관화) 및 증식성 초자체 망막증의 모든 형태를 포함하는 섬유맥관 또는 섬유조직의 비정상적인 증식에 의해 야기된 질병을 포함하지만 그에 제한되지 않는다.

본 발명에 따라 처리될 수 있는 다른 질병은 류마티스성 관절염이다. 관절의 활액선 내의 혈관이 맥관형성을 경험하는 것으로 믿어진다. 새로운 맥관 망을 형성할 뿐아니라, 내피세포는 판누스(pannus) 성장과 연골 파괴를 초래하는 인자와 반응성 산소종을 방출한다. 맥관형성에 수반된 인자는 류마티스성 관절염의 만성적 염증상태에 기여하고 그 유지를 돕는다.

본 발명에 따라 처리될 수 있는 다른 질병은 혈관종, 오슬러-베버-렌두(Osler-Weber-Rendu)병, 또는 유전적 출혈성 모세관 확장증, 충실성 종양 또는 혈액 관련 종양 및 후천성 면역 결핍증이다.

본 발명은 하기 실시예에 의해 부가로 예시되며, 상기는 그의 범위에 제한을 가하는 것으로 해석되어서는 안된다. 반면, 본원의 서술을 숙지한 후, 다른 다양한 실시양태, 변형, 및 상기의 동일체가 본 발명의 사상 및/또는 첨부된 청구 범위의 영역을 벗어남이 없이 당업자에게 제안될 수 있음이 분명히 이해되어야 한다.

실시예 1

Crum 일동의 Science 230:1375와 seq. (1985)에 의해 서술된 병아리 배 융모 요막을 사용하여 부가의 물질 대사 전환이 필요한 화합물을 확인한다. 또한, 본원에 참고문헌으로 병합된 미합중국 특허 5,001,116를 참고하는데, 상기는 특허의 7열에서 CAM 평가를 서술한다. 간단히, 수정된 병아리 배를 3 또는 4일 되었을때 그의 껍질로부터 회수하고, 화합물을 함유한 메틸셀룰로오스 디스크를 융모 요막에 이식한다. 배를 48시간후에 검사하고, 만일 뚜렷한 맥관 구역이 메틸셀룰로오스 디스크 둘레에 나타나면, 그 구역의 직경을 측정한다.

실시예 Ⅱ

토끼 각막 맥관형성 평가

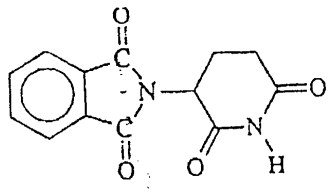
토끼 각막내로 이식하기 위한 펠렛을 재조합 bFGF(Takeda Pharmaceuticals-일본) 12㎍ 을 함유한 생리염수 110 ㎕과 수크랄페이트 (Bukh Meditec-덴마아크) 40mg 을 혼합하여 제조하고; 상기 현탁액을 에탄올내 12% 히드론 (Interferon Sciences) 80㎕ 에 첨가했다. 그리고나서 상기 혼합물의 분취량 10㎕ 를 테플론 페그상에 피펫팅하고 건조시켜 대략 17개 펠렛을 생산했다. 펠렛을 마취시킨 뉴질랜드 하얀토끼 암컷의 각 눈의 가장자리로부터 2mm 떨어진 각막 마이크로포켓내로 이식한 후 각막 표면에 에리트로마이신 연고를 국부 도포하였다. 동물을 이식후 2일 부터 매일 0.5% 카르복시메틸 셀룰로오즈내 현탁된 약제로 또는 0.5% 카르복시메틸 셀룰로오즈 만으로 위세척하여 사육했다. 탈리도미드는 Andrulus Pharmaceutical (매릴랜드 주)로 부터 구입했고 수피디미디는 Grunenthal GMBH (독일)에 의해 친절히 제공되었다. 동물을 같은 각막 전문의에 의해 마스크된 방식으로 2일에 1회 슬릿램프를 사용하여 검사했다. 각막의 신맥관화 면적을 십자선으로 측정하여 결정하는데 가장자리로부터 혈관 거리(L) 및 가장자리의 시계 시간수(C)가 포함되었다. 방정식을 사용하여 원형 밴드 세그먼트의 면적을 결정했다: $c/12 \times 3.1416 [r^2-(r-L)^2]$ (식에서 r=6 mm (토끼 각막의 측정된 반경)이다). 다양한 수학적 모델을 사용하여 맥관화 각막의 양을 결정했고 상기 방정식이 펠릿을 향해 증가되는 새로운 맥관화 밴드의 면적의 가장 정확한 추정값을 제공하는 것으로 밝혀졌다. 일반적으로 그자체로는 불활성이지만 물질대사되어 활성 화합물을 제공하는 화합물을 인지하기 때문에 토끼 각막 평가가 바람직한것을 인지하는 것이 중요하다. 실시예 Ⅲ에 이후 제시되는 탈리도미드 관련 화합물이 기형발생인자인 것으로 알려져 있고 본 발명에 사용할 수 있다.

실시예 Ⅲ

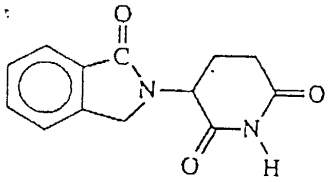
탈리도미드에 의한 bFGF 유도된 각막의 신맥관화의 억제 및 8일에 중간 제어%로 표시된 관련 유사체.

bFGF 및 수크랄페이트를 함유한 펠렛을 실시예 Ⅱ 에 따른 토끼의 양 각막의 마이크로포켓내 이식했다. 가장자리로부터 투명한 각막내로 혈관이 증가하는 것이 2일에 처음 관찰되었고 처리 (200mg/kg 경구 투여)을 당일에 시작했다. 각막의 신맥관화 면적을 4-12일에 측정했다. 8일의 측정을 사용하여 두군을 비교했다. 상기 시점에서는 어떠한 거의 최대의 신맥관화 및 혈관의 경감이 관찰되지 않았다. 실험간의 변위를 설명하고 비모수 방법을 사용하여 데이타의 비정상적 분포를 처리하는 나열된 데이타를 갖는 ANOVA를 사용하여 수행했다.

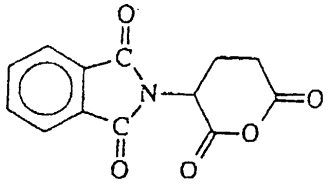
검사한 화합물은 하기와 같았다.



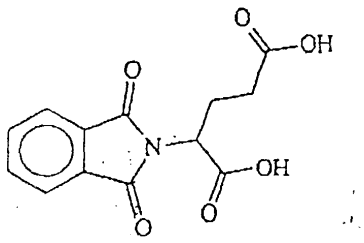
탈리도미드



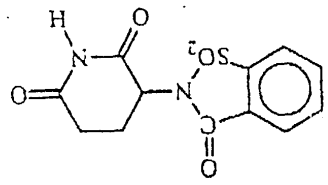
EM-12



프탈로일 글루탐산 무수물 (PGA)



프탈로일 글루탐산 무수물 (PG 산)



수피디미드

탈리도미드 사용량 (200mg/kg)으로 처리하면 맥관화 각막 면적의 억제가 초래되는데 상기는 36%의 중간 억제를 갖는 3회 실험에서 30-51% 범위였다. (제 6도) (n=30 개눈 p=0.0001 나열된 데이타를 갖는 2- 방식 ANOVA) 탈리도미드에 의한 맥관 형성 억제는 단지 2 회 사용후 관찰되었다 (제 7도). 토끼는 뚜렷한 진정작용을 보이지 않았고 독성 또는 체중 손실이 나타나지 않았다. 탈리도미드의 다른 특성을 나누어 가진 기형 발생인자 유사체 EM-12 가 또한 42%의 중간 억제를 갖는 억제 인자이다 (n=10개 눈, p=0.002, 나열된 데이타를 갖는 1-방식 ANOVA). 탈리도미드의 진정 작용 특성을 보유한 탈리도미드의 비기형 발생인자 유가체인 수피디미드는 활성을 보이지 않았다 (면적 107%의 대조군, n=개눈, 대조군과 통계학적으로 다르지 않다). 다른 대조군, PGA 및 PG산이 탈리도미드 보다 약한 억제 효과를 보였다 (데이타는 제시되지 않음). 탈리도미드-처리된 동물에서 혈관 성장밀도가 또한 현격히 감소되었다.

실시예 Ⅳ

토끼 각막 평가에서 EM12

EM-12 를 실시예 Ⅱ 에서술된 토끼 각막 평가에서 100mg/kg/일로 검사했고 21% 억제를 보였고 200mg/kg/일에서 평가는 43% 억제를 보였다.

실시예 Ⅴ

CAM 에서 프탈로일 글루탐산

프탈로일 글루탐산을 상기 서술된 CAM 평가에서 검사했고 온건한 상처를 갖는 맥관화 구역을 나타냈다.

실시예 Ⅵ

토끼 각막 평가에서 프탈로일 글루탐산

상기 서술된 프탈로일 글루탐산 200mg/kg 로 처리했고 29% 의 맥관 형성 억제를 보였다.

실시예 Ⅶ

CAM 평가에서 프탈로일 글루탐산 무수물

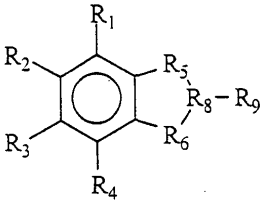
프탈로일 글루탐산 무수물을 상기 서술된 CAM 평가에서 검사했고 맥관화 구역을 나타냈다.

물론, 상기는 단지 본발명의 바람직한 실시 양태에 관한 것이고 다수의 변형 또는 수정이 침부된 청구범위에 서술된 발명의 사상 및 영역을 벗어남없이 이루어질 수 있음이 이해되어야 한다.

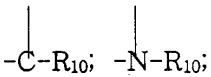
(57) 청구의 범위

청구항 1.

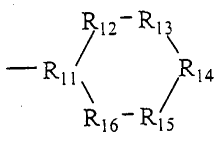
하기 일반식을 갖는 맥관형성-억제 화합물 및 제약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 맥관형성을 억제하는데 효과적인 조성물:



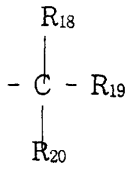
상기 식에서, R_1, R_2, R_3, 및 R_4는 각각 독립적으로 -H; -OH; 및 아미노로부터 선택되고; R_5, R_6 및 R_8은 각각 독립적으로



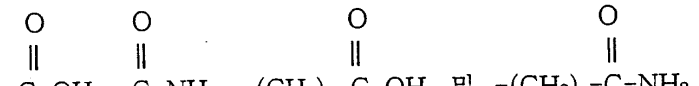
또는 -O-로부터 선택되며 이 때 R_{10}은 수소 또는 =O이고; R_9는 하기 식 F) 또는 H)를 가지는 부분이다;

F) 

(상기 식에서, R_{11}-R_{16} 각각은 독립적으로 R_5에 대해 정의된 바와 동일하다)

H) 

(상기 식에서, R_{18}, R_{19} 및 R_{20}은 독립적으로 하기로부터 선택됨:

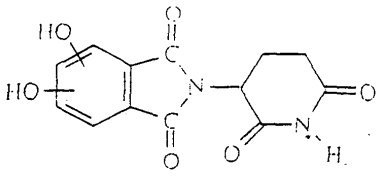
-H, CH_3,  n=1 내지 4.)

청구항 2.

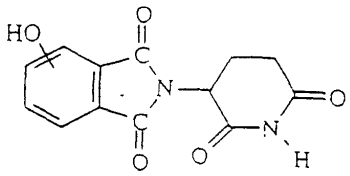
제 1 항에 있어서, 화합물이 탈리도마이드인 조성물.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 화합물이 하기 화합물로 구성된 군으로부터 선택되는 조성물:



및

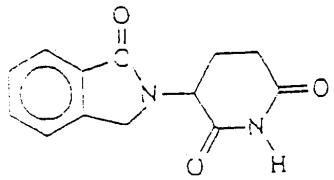


청구항 4.

제 1 항에 있어서, 화합물이 N-프탈로일-DL-글루탐산(PGA) 및 N-프탈로일-DL-글루타민 무수물로 구성된 군으로부터 선택되는 조성물.

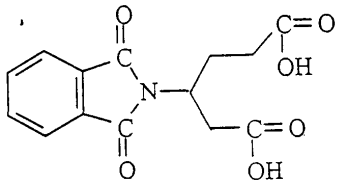
청구항 5.

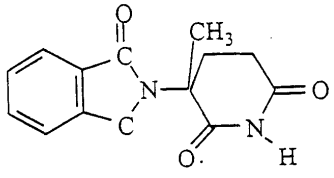
제 1 항에 있어서, 화합물이 하기 EM-12인 조성물.

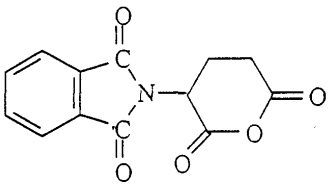


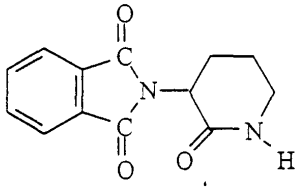
청구항 6.

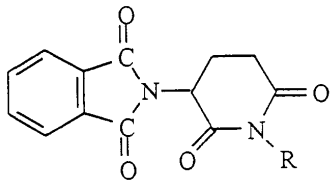
제 1 항에 있어서, 화합물이 하기에 도시된 화합물 군으로부터 선택되는 조성물.

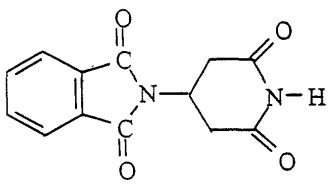




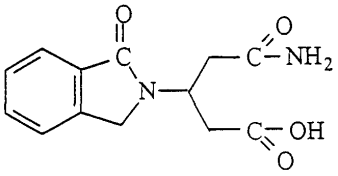


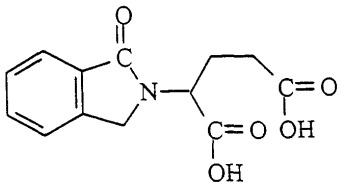


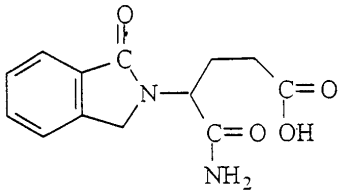


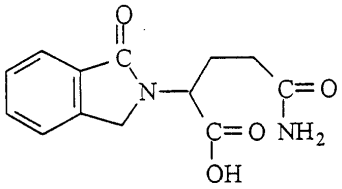


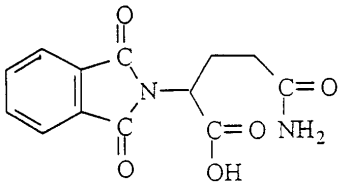
(이때, R은 -H, -OH, 또는 $-CH_3$ 임)

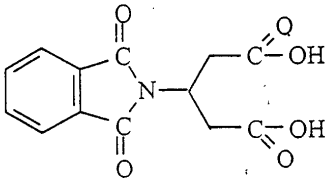


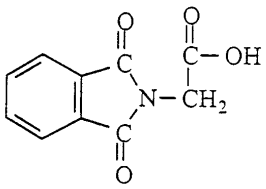


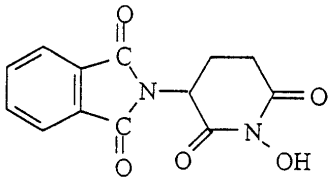


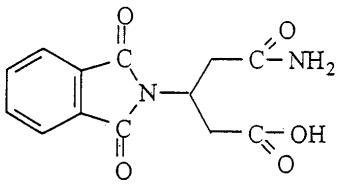


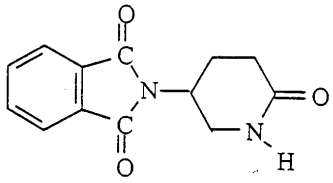


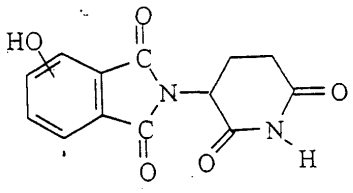
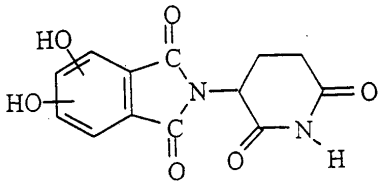
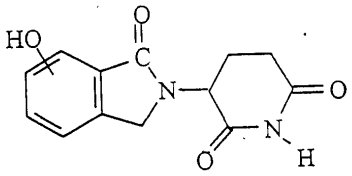
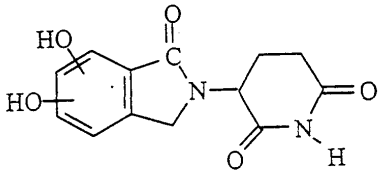
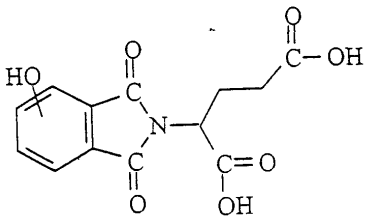
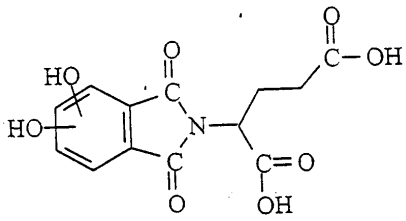










청구항 7.

제 1 항에 있어서, 맥관 형성이 각막 신맥관화와 관련된 조성물.

청구항 8.

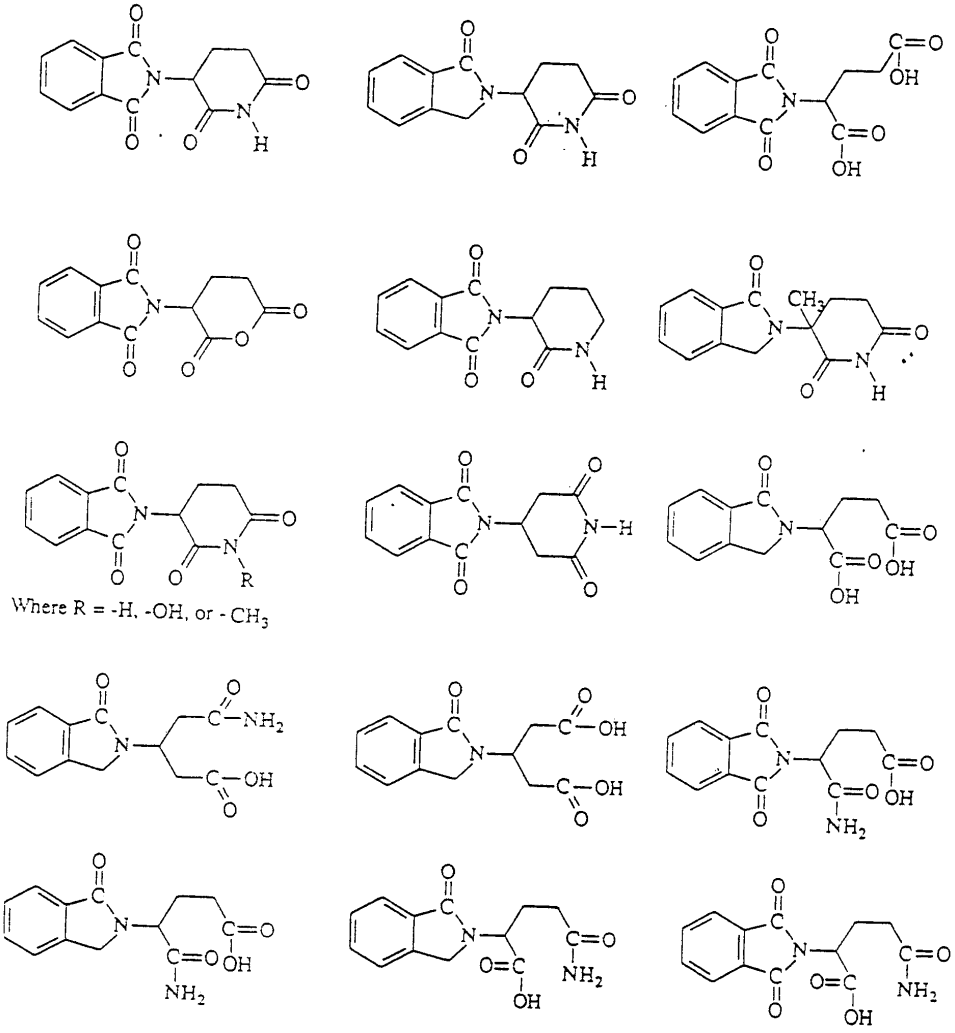
제 1 항에 있어서, 맥관 형성이 암과 관련된 조성물.

청구항 9.

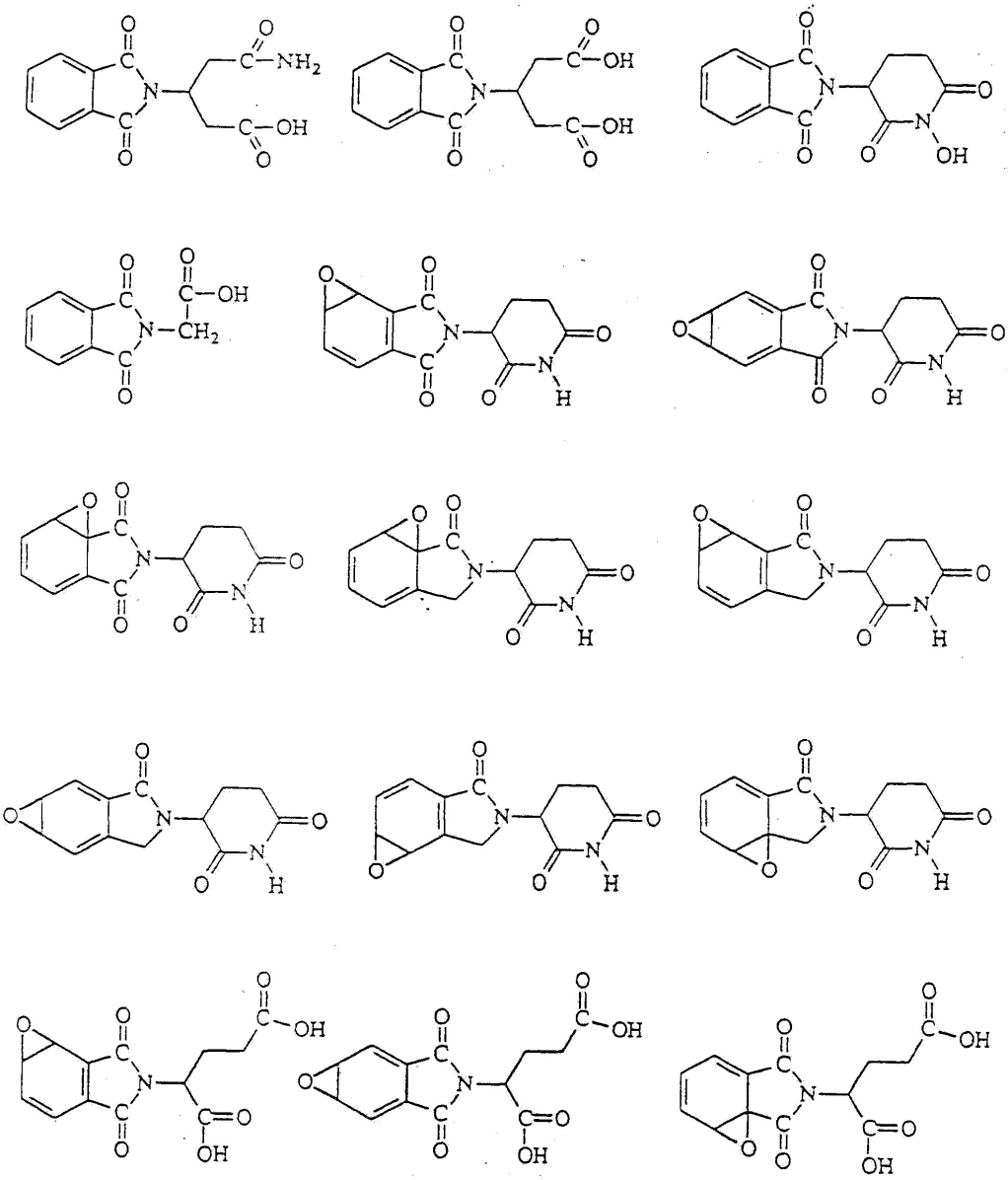
제 1 항에 있어서, 상기 R_1이 아미노인 조성물.

도면

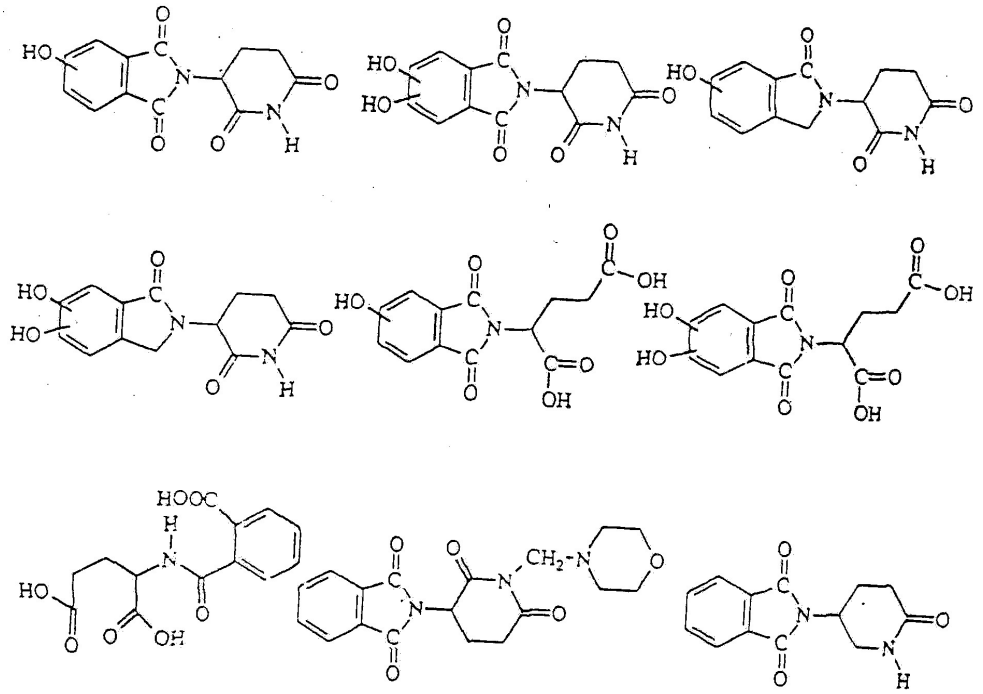
도면1



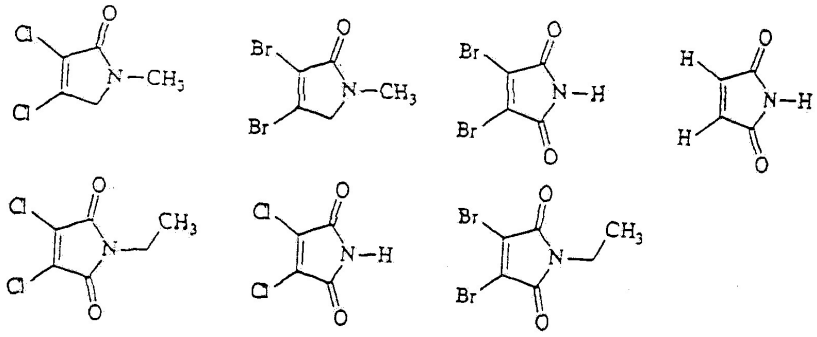
도면2



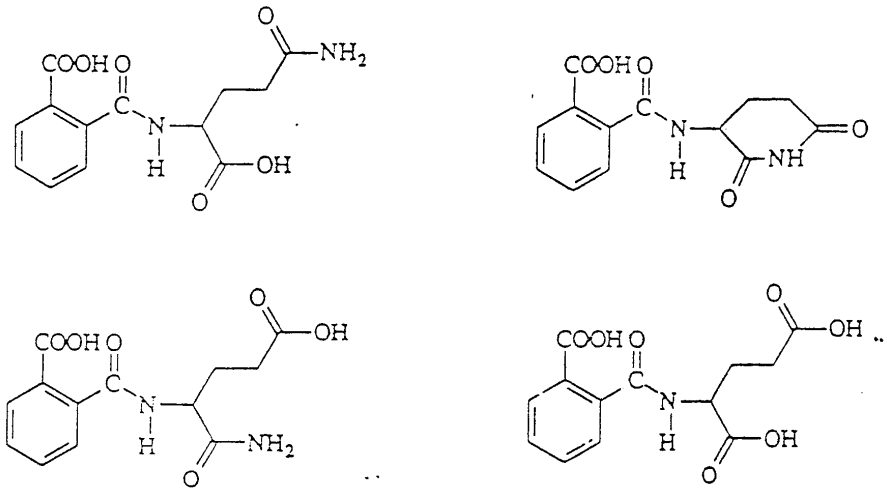
도면3



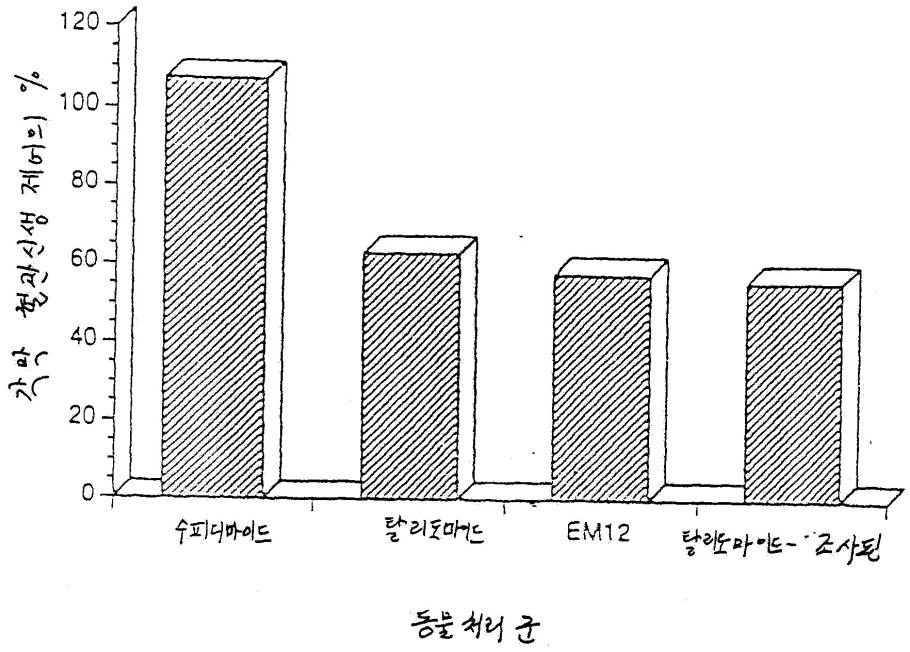
도면4



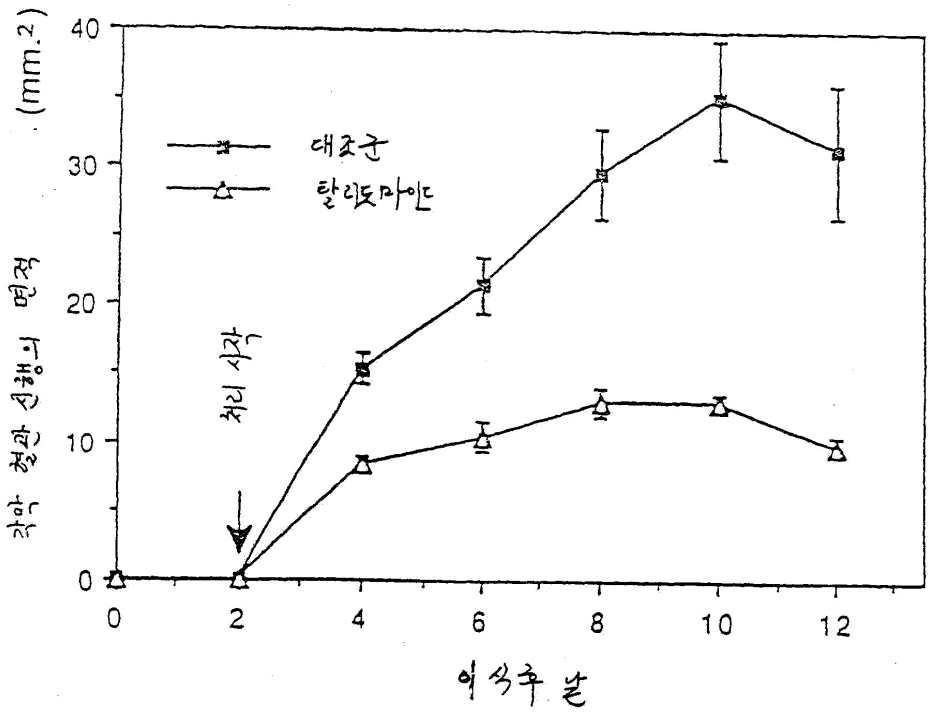
도면5



도면6


각막 혈관신생 제어의 %
120
100
80
60
40
20
0
수피디바이드
탈리도마이드
EM12
탈리도마이드-조사된
동물 처리 군

도면7


각막 혈관 신생의 면적 (mm.2)
40
30
20
10
0
대조군
탈리도마이드
처리 시작
0
2
4
6
8
10
12
이식후 날