



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2009년10월22일  
 (11) 등록번호 10-0923173  
 (24) 등록일자 2009년10월15일

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/44* (2006.01) *A61K 31/425* (2006.01)  
*A61K 31/40* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2005-7008122  
 (22) 출원일자 2003년11월06일  
 심사청구일자 2007년01월03일  
 (85) 번역문제출일자 2005년05월06일  
 (65) 공개번호 10-2005-0072802  
 (43) 공개일자 2005년07월12일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2003/035545  
 (87) 국제공개번호 WO 2004/043378  
 국제공개일자 2004년05월27일  
 (30) 우선권주장  
 60/424,601 2002년11월06일 미국(US)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 Hideshima Teru et al, Blood, Vol.96(9), 2000,  
 pp2943-2950\*  
 WO 01/34606 A1\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**셀진 코포레이션**  
 미합중국 뉴저지주 07901 써미트 모리스 애비뉴  
 86  
 (72) 발명자  
**젤디스, 제롬, 비.**  
 미국 08540 뉴저지주 프린스턴 크리스토퍼 드라이  
 브 157  
 (74) 대리인  
**김영, 장수길**

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 신영신

**(54) 암 및 다른 질환의 치료 및 관리를 위한 선택적 시토킨억제 약물의 사용 방법 및 그 조성물**

**(57) 요약**

바람직하지 않은 혈관신생과 관련되거나 이로써 특징지어지는 질환 및 장애 및 암의 치료, 예방 및(또는) 관리 방법을 개시하였다. 상기 방법은 제2 활성제와 복합하거나 단독으로 선택적 시토킨 억제 약물을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 추가로 선택적 시토킨 억제 약물의 투여를 포함하는, 항암화학 치료, 방사선 치료법, 호르몬 치료법, 생물학적 치료법 또는 면역치료법과 관련된 부작용의 감소 또는 회피 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법에 적합한 제약 조성물, 단위 투여 형태 및 키트를 또한 개시하였다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

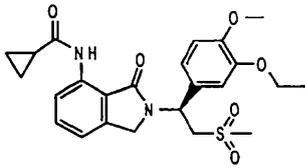
삭제

**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

하기 화학식의 시클로프로필-N-{2-[(1S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸술포닐)에틸]-3-옥소이소인돌린-4-일}카르복스아미드 및 그의 제약학상 허용되는 염으로부터 선택되는 선택적 시토킨 억제 약물을 포함하는, 만성포도막염의 치료용 조성물.

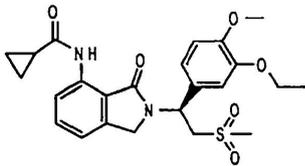


**청구항 4**

하기 화학식의 시클로프로필-N-{2-[(1S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸술포닐)에틸]-3-옥소이소인돌린-4-일}카르복스아미드 및 그의 제약학상 허용되는 염으로부터 선택되는 선택적 시토킨 억제 약물, 및

조혈 성장 인자, 시토킨, 항암제, 항생제, cox-2 억제제, 면역조절제, 면역억제제 및 코르티코스테로이드로부터 선택되는 제2 활성제

를 포함하는, 만성포도막염의 치료용 조성물.



**청구항 5**

삭제

**청구항 6**

삭제

**청구항 7**

삭제

**청구항 8**

삭제

**청구항 9**

제4항에 있어서, 제2 활성제가 오블리머센, 멜팔란, G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor; 과립구 집락 자극 인자), GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; 과립구-대식구 집락 자극

인자), EPO (erythropoietin; 에리트로포이에틴), 토포테칸, 펜톡시필린, 탁소테어, 이리노테칸, cox-2 억제제, 시프로플록사신, 텍사메타손, 독소루비신, 빈크리스틴, IL 2 (interleukin 2; 인터루킨 2), IFN (interferon; 인터페론), 다카르바진, Ara-C (cytarabine; 시타라빈), 비노렐빈 또는 이소트레티노인인 조성물.

**청구항 10**

제4항에 있어서, 제2 활성제가 프레드니손인 조성물.

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

제3항, 제4항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적 시토킨 억제 약물을 하루 1 내지 10,000 mg의 양으로 투여하는 것인 조성물.

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

**청구항 30**

삭제

**청구항 31**

삭제

**청구항 32**

삭제

**청구항 33**

제3항, 제4항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적 시토킨 억제 약물을 하루 10, 25, 50, 100, 200 또는 300 mg의 양으로 투여하는 것인 조성물.

**청구항 34**

제3항, 제4항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적 시토킨 억제 약물의 경구 투여에 사용되는 조성물.

**청구항 35**

제34항에 있어서, 캡슐로 제제화된 조성물.

**청구항 36**

제35항에 있어서, 캡슐이 선택적 시토킨 억제 약물 50 mg 또는 100 mg을 포함하는 것인 조성물.

**청구항 37**

제3항, 제4항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 선택적 시토킨 억제 약물의 국소 투여에 사용되는 조성물.

**청구항 38**

제37항에 있어서, 스프레이제, 에어로졸제, 용제, 현탁액제 또는 점안약으로 제제화된 조성물.

**명세서**

**기술분야**

<1> 본 출원은 본원에 그 전체가 참조문헌으로 삽입되어 있는, 2002년 11월 6일에 출원된 미국 가출원 번호 60/424,601호를 우선권 주장의 기초로 한다.

<2> 1. 발명의 분야

<3> 본원 발명은 하나 이상의 선택적 시토킨 억제 약물 단독으로 또는 다른 치료술(법)과 조합하여 투여함으로써 바람직하지 않은 혈관신생으로 특징되는 것들 또는 혈관신생과 관련있는 것들을 비제한적으로 포함하는 특수한 암 및 기타 질병들의 치료, 예방 및(또는) 관리 방법에 관한 것이다. 특히, 본원 발명은 예를 들어 통상적인 치료법에 불응성인 것들을 비롯한 이들 특수 암을 치료하기 위하여 특수 조합 즉 "각테일" 약물의 사용 및 다른 치료법 방사선법을 포함한다. 본원 발명은 또한 제약 조성물 및 투여 처방에 관계한다.

**배경기술**

<4> **2.1 암 및 기타 질병에 대한 병리생물학**

<5> 암은 채집한 정상 조직에서 얻은 비정상 세포수의 증가, 이들 비정상 세포에 의한 인접 조직의 침입 또는 국부 림프절로 그리고 떨어져 있는 부위로 악성 세포의 림프성 또는 혈액 관련 전과(전이)로서 주로 특징되어 진다. 임상 데이터 및 분자생물학적 연구로 암은 마이너한 발암전 변화로부터 시작하여 특정 조건하에서 종양형성까지 진행되는 다단계 과정을 알게 되었다. 종양 병변은 클론적으로 진행하여, 특히 종양세포가 숙주의 면역 감시를 피하는 조건 하에서 침입, 성장, 전이 및 이질화에 대해 능력이 점점 발달할 수 있다 (문헌[Roitt, I., Brostoff, J and Kale, D., Immunology, 17. 1-17. 12 (3rd ed. , Mosby, St. Louis, Mo. , 1993)] 참조).

<6> 의학서적 중에 상세히 기술되어 있는 암의 종류는 엄청나게 다양하다. 이들의 예로, 폐암, 결장암, 직장암, 전립선암, 유방암, 뇌암, 및 장암을 포함한다. 일반적인 집단이 노화됨에 따라, 새로운 암이 발달함에 따라 그리고 암에 걸릴 것 같은 집단(예를 들어 AIDS에 감염되거나 일광에 지나치게 노출된 사람들)이 많아짐에 따라 암의 빈도가 계속 높아진다. 따라서, 암에 걸린 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있는 신규 조성물 및 신규 방법에 대한 요구는 지대하다.

<7> 많은 유형의 암은 혈관신생(angiogenesis)이라 알려진 과정인 신생 혈관 생성과 관련이 있다. 종양 유도 혈관신생과 관련된 기작(mechanism)의 일부는 규명되었다. 이들 기작의 가장 직접적인 것은 혈관신생 성질을 갖는 종양세포에 의한 시토킨의 분비이다. 이들 시토킨의 예로 산성 및 염기성 섬유모세포 성장 인자 (a, b-FGF), 안지오펙틴, 혈관 내피성장인자 (VEGF), 및 TNF- $\alpha$ 를 포함한다. 다르게는, 종양 세포는 프로테아제의 생성을 통하여 혈관신생 펩티드(angiogenic peptide)를 방출할 수 있고 이어서 일부 시토킨(예, b-FGF)이 저장되는 세포외 매트릭스를 붕괴시킬 수 있다. 또한, 혈관신생은 염증 세포(특히 대식세포)의 모집 및 이 다음의 혈관신생 시토킨(예를 들어 TNF- $\alpha$ , b-FGF)의 방출을 통하여 간접적으로 유도될 수 있다.

<8> 또한, 다양한 다른 질병 및 질환도 바람직하지 않은 혈관신생과 관련이 있거나 혈관신생으로 특징되어진다. 예를 들어, 증대된 또는 비조절 혈관신생은 신생혈관 안 질환, 맥락막 신생혈관 질환, 망막 신생혈관 질환, 피부홍조 (앵글의 신생혈관화), 바이러스 질병, 유전 질병, 염증성 질환, 알러지성 질환, 및 자가면역 질환을 포함하는 비제한적인 다수의 질병 및 의학적 증상과 관련된다. 이러한 질병 및 증상의 예는 당뇨병성 망막증, 미숙아 망막병증; 각막 이식 거부증, 혈관신생 녹내장; 후수정체 섬유증식증; 및 증식성 유리체망막병증을 포함하나 이에 한정되지는 않는다.

<9> 따라서, 혈관신생을 제어하거나 TNF- $\alpha$ 를 비롯한 특정 시토킨의 생성을 억제할 수 있는 화합물은 다양한 질병 및 증상의 치료 및 예방에 유용할 것이다.

<10> **2.2. 치료 방법**

<11> 근래의 암 치료는 환자 내의 종양 세포를 근절하기 위하여 외과수술, 화학요법, 호르몬 치료법, 및(또는) 방사선 치료법을 포함할 수 있다 (참고로, 예를 들어 문헌 [Stockdale, 1998, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds. , Chapter 12, Section IV]). 또한 최근에, 암 치료법은 생물학적 치료법 또는 면역 치료법을 포함할 수 있다. 이들 접근법 모두는 환자에게 현저한 결점을 주게된다. 예를 들어 외과수술은 환자의 건강 때문에 금기될 수 있고, 환자에게 맞지 않을 수 있다. 또한, 외과수술은 종양 조직을 완전히 제거하지 못할 수 있다. 방사선 치료법은 정상 세포보다 종양 세포가 방사선에 대하여 더 높은 민감도를 보여주는 경우에만 효과적이다. 방사선 치료법도 심각한 부작용을 자주 드러낼 수 있다. 호르몬 치료법은 단일 시약으로서 거의

주어지지 않는다. 호르몬 치료법이 유효할 수 있더라도, 다른 치료가 대부분의 암세포를 제거한 후에 암의 재발을 예방하거나 지연하기 위하여 종종 사용된다. 생물학적 치료법 및 면역 치료법은 수에서 제한되어 있고, 간지럼이나 붓기, 열, 오한 및 피로를 비롯한 독감 유사 질환, 소화관 장애 또는 알러지 반응과 같은 부작용을 일으킬 수 있다.

<12> 화학 치료법에 대해서는, 암 치료에 사용될 수 있는 다양한 화학치료적 시약이 있다. 대다수의 암 화학치료제는 DNA 합성을 억제하거나 직접 또는 간접적으로 데옥시리보뉴클레오티드 트리포스페이트 전구체의 생합성을 억제하여 DNA 복제 및 수반되는 세포 분열을 막음으로써 작용한다 (참고로 문헌 [Gilman et al., Goodman's afad Gilman's : Tlae Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed. (McGraw Hill, New York)]).

<13> 다양한 화학치료제의 사용가능성에도 불구하고, 화학치료법은 많은 결점을 갖고 있다 (참고 문헌[Stockdale, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds. , ch. 12, sect]). 거의 모든 화학치료제가 독성이고 화학 치료법은 지속한 구토, 골수 기능저하, 및 면역억제를 포함하는 현저한 그리고 종종 위험한 부작용을 야기한다. 추가적으로, 화학치료제를 조합하여 투여한다 해도, 많은 종양세포는 화학치료제에 내성이거나 내성이 발전된다. 실제로, 치료 프로토콜에서 사용되는 특수한 화학치료제에 내성인 이들 세포가 설령 이 화학치료제가 특정 치료에 사용되는 약물의 기전과 다른 기전에 의하여 작용하더라도, 다른 약물에 내성이 있다고 종종 밝혀지고 있다. 약물 내성 때문에, 많은 암이 표준 화학치료 프로토콜에 불응성임이 밝혀졌다.

<14> 바람직하지 않은 혈관신생에 의해 특징되거나 관련있는 다른 질병 또는 증상도 치료하기 힘들다. 그러나, 프로타민, 헤파인 및 스테로이드와 같은 일부 화합물이 일부 특이한 질병의 치료에 사용될 수 있다고 제안되고 있다 (참고로 문헌 [Taylor et al., Nature 297: 307 (1982); Folkman et al., Science 221: 719 (1983); and U. S. Pat. Nos. 5,001, 116 and 4,994, 443]). 탈리도마이드 및 이들의 일부 유도체도 이러한 질병 및 증상의 치료를 위해 제안되고 있다 (D'Amato에게 허여된 미국 특허번호 5,593, 990, 5, 629,327, 5,712, 291,6, 071,948 및 6,114, 355).

<15> 여전히, 통상 치료법과 관련된 부작용 및(또는) 독성을 감소하거나 회피하면서 암 및 기타 질병 및 증상, 특히 외과수술, 방사선 치료법, 화학치료법 및 호르몬 치료법과 같은 표준 치료에 불응성인 질병을 치료, 예방 및 관리하는 안전하면서 유효한 방법에 대하여 현저히 요구된다.

<16> **2.3. 선택적 시토킨 억제 약물**

<17> 선택적 시토킨 억제 약물 즉 SeICID™ (셀젠 코퍼레이션(Celgene Corporation)제조)로 명명되는 화합물을 합성하고 시험하였다. 이들 화합물은 TNF-α 생성을 아주 효능 좋게 억제하면서도 LPS 유도 ILβ 및 IL12에 대한 온화한 억제 효과를 나타내고, 높은 약물 농도에서조차도 IL6를 억제하지 않는다. 또한, SeICID™ 는 온화한 IL10 자극을 일으킨다 (문헌[L. G. Corral, et al., Ann. Rheum. Dis. 58: (Suppl I) 1107-1113 (1999)]).

<18> 선택적 시토킨 억제 약물의 추가 특징화에서, 이들은 효능 좋은 PDE4 억제제임을 알아냈다. PDE4는 인간 골수 및 림프 계통 세포 내에 발견되는 주요 포스포디에스테라제 동종효소(isoenzyme)의 하나이다. 이 효소는 도처에 존재하는 제2 메신저 cAMP를 퇴화시키고 이를 낮은 세포내 수준(Id)으로 유지함으로써 세포 활성을 조절하는데 결정적인 역할을 담당한다. PDE4 활성의 억제의 결과로 cAMP의 양이 증가하여 단핵구 및 림프구에서 TNF-α의 억제를 포함하여 LPS 유도 시토킨을 조절한다.

<19> **3. 본 발명의 요약**

<20> 본원 발명은 일차 암 및 전이 암을 포함하는 특정 유형의 암 및 통상 화학치료에 내성이거나 불응성의 암을 치료 및 예방하는 방법을 포함한다. 이 방법은 이러한 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 치료적 또는 예방적 유효량의 본원의 선택적인 시토킨 억제약물 또는 그의 제약적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물(clathrate), 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함한다. 또한, 본원 발명은 하기의 처리가 필요한 환자에게 예방적으로 유효량의 본원의 선택적인 시토킨 억제약물 또는 그의 제약적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는 특정 암을 관리하는 방법(예를 들어 이들의 재발을 예방 또는 지연하거나 진정 기간을 연장하는 것)을 포함한다.

<21> 특히, 본원 방법에서, 선택적 시토킨 억제 약물은 암을 치료, 예방 또는 관리하기 위하여 통상 사용되는 치료법과 조합하여 투여된다. 이러한 통상 치료법의 비제한적인 예로 외과수술, 화학치료법, 방사선 치료법, 호르몬 치료법, 생물학적 치료법 및 면역치료법을 포함한다.

- <22> 또한, 본원 발명은 하기의 치료, 관리 또는 예방이 필요한 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 이의 제약적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물의 치료적 또는 예방적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 바람직하지 않은 혈관신생에 의하여 특정되어지거나 또는 이와 관련있는 암 이외의 질병 및 질환을 예방, 치료, 또는 관리하는 방법을 포함한다.
- <23> 본원 방법의 다른 실시태양으로, 바람직하지 않은 혈관신생에 의하여 특정되거나 또는 이와 관련된 질환 또는 질병을 치료, 예방 또는 관리하기 위하여 통상 사용되는 치료법과 조합하여 투여된다. 이러한 통상 치료법의 비제한적인 예로서 외과수술, 화학치료법, 방사선 치료법, 호르몬 치료법, 생물학적 치료법 및 면역치료법을 포함한다.
- <24> 본원 발명은 선택적인 시토킨 억제약물 또는 그의 제약적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물, 및 제2 또는 추가 활성제를 포함하는 제약 조성물, 단일 투여 제형, 투여처방 및 키트를 포함한다. 제2 활성제는 특이 조합 즉 약물 "각테일"을 포함한다.

**발명의 상세한 설명**

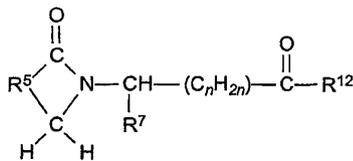
**<25> 4. 발명의 상세한 설명**

- <26> 본 발명의 제1 실시태양은 암을 치료, 관리 또는 예방하는 방법을 포함하며, 이는 그러한 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료적으로 또는 예방적으로 유효한 양의 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함한다.
- <27> 본 실시태양에 포함되는 특정한 방법에서는, 선택적 시토킨 억제 약물을 다른 약물("제2 활성제")와 또는 암을 치료, 관리 또는 예방하는 방법과 복합하여 투여한다. 제2 활성제는 줄기 세포 뿐만 아니라 작은 분자 및 큰 분자를 포함하며, 그의 예가 본원에서 제공된다(예를 들면 단백질 및 항체). 선택적 시토킨 억제 약물의 투여와 복합하여 사용될 수 있는 방법 또는 치료법은 수술, 수혈, 면역치료법, 생물학 치료법, 방사선 치료법 및 암을 치료, 예방 또는 관리하기 위하여 현재 사용되는 다른 비-약물 기제의 치료법을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- <28> 본 발명의 다른 실시태양은 원치 않는 혈관신생을 특징으로 하는 암 이외의 장애 및 질환을 치료, 관리 또는 예방하는 방법을 포함한다. 이 방법은 치료적으로 또는 예방적으로 유효한 양의 선택적 시토킨 억제 약물 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구체를 투여하는 것을 포함한다.
- <29> 바람직하지 않은 혈관신생을 특징으로 하거나, 그와 관련된 장애 및 질환의 예는 염증성 질환, 자가면역 질환, 바이러스 질환, 유전 질환, 알레르기 질환, 세균성 질환, 안구 신생혈관성 질환(ocular neovascular diseases), 맥락막 신생혈관성 질환(choroidal neovascular diseases), 망막 신생혈관성 질환(retina neovascular disease) 및 피부 홍조(앵글의 신혈관 생성)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- <30> 본 실시태양에 포함되는 특정한 방법에서는, 선택적 시토킨 억제 약물이 제2 활성제와 또는 질환 또는 증상을 치료, 관리 또는 예방하는 방법과 복합하여 투여된다. 제2 활성제는 줄기세포 뿐만 아니라 작은 분자 및 큰 분자를 포함하며(예를 들면, 단백질 및 항체), 그의 예가 본원에서 제공된다. 선택적 시토킨 억제 약물과 복합하여 사용될 수 있는 방법 또는 치료법은 수술, 수혈, 면역치료법, 생물학 치료법, 방사선 치료법 및 원치 않는 혈관신생과 연관되거나 특징지어지는 질환 및 증상을 치료, 예방 또는 관리하기 위해 현재 사용되는 다른 비-약물 기제의 치료법을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- <31> 본 발명은 또한 본원에서 개시된 방법에서 사용될 수 있는 제약 조성물 (예를 들면, 단일 단위 투여형)을 포함한다. 특정한 제약 조성물은 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구체 및 제2 활성제를 포함한다.

**<32> 4.1. 선택적 시토킨 억제 약물**

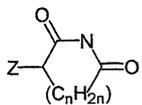
- <33> 본 발명에서 사용되는 화합물은 라세미체, 입체이성질체적으로 순수한 입체이성질체적으로 강화된(enriched) 선택적 시토킨 억제 약물, 선택적 시토킨 억제 활성을 갖는 입체이성질체적으로 및 거울상이성질체적으로 순수한 화합물 및 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구체를 포함한다. 본 발명에서 사용되는 바람직한 화합물은 뉴저지주의 셀젠 코퍼레이션(CelGene Corporation)의 셀렉티브 시토킨 인히비토리 드러그(SeICIDs™)으로 알려져 있다.

- <34> 본원에서 사용되는 것처럼, 다른 표시가 없으면, "선택적 시토킨 억제 약물" 및 "SeICIDs™"이란 용어는 작은 분자 약물, 예를 들면 펩티드, 단백질, 핵산, 올리고사카라이드 또는 다른 거대분자가 아닌 작은 유기 분자를 포함한다. 바람직한 화합물은 TNF- $\alpha$  생성을 억제한다. 화합물은 또한 LPS 유도된 IL1 $\beta$  및 IL12에 적당한 (modest) 억제성 효과를 가질 수 있다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 잠재성 PDE4 억제제이다.
- <35> 선택적 시토킨 억제 약물의 구체적인 예는, 미국 특허 제5,605,914호 및 동 제5,463,063호에 개시된 시클릭 이미드, 미국 특허 제5,728,844호, 동 제5,728,845호, 동 제5,968,945호, 동 제6,180,644호 및 동 제6,518,281호의 시클로알킬 이미드 및 시클로알킬 니트릴, 미국 특허 제5,801,195호, 동 제5,736,570호, 동 제6,046,221호 및 동 제6,284,780호의 아릴 이미드(예를 들어, N-벤조일-3-아미노-3-(3',4'-디메톡시페닐)-프로판아미드의 실시태양), 미국 특허 제5,703,098호에 개시된 이미드/아미드 에테르 및 알코올(예를 들어, 3-프탈이미도-3-(3',4'-디메톡시페닐)프로판-1-올), 미국 특허 제5,658,940호에 개시된 숙신이미드 및 말레이미드(예를 들어, 메틸 3-(3',4',5',6'-테트라히드로프탈이미도)-3-(3",4"-디메톡시페닐)프로피오네이트), 미국 특허 제6,214,857호 및 WO 99/06041에 개시된 이미도 및 아미도 치환된 알카노히드록삼산, 미국 특허 제6,011,050호 및 동 제6,020,358호에 개시된 치환된 펜에틸술폰, 미국 특허 제6,429,221호에 개시된 치환된 이미드(예를 들어, 2-프탈이미도-3-(3',4'-디메톡시페닐)프로판), 미국 특허 제6,326,388호에 개시된 치환된 1,3,4-옥사디아졸(예를 들어, 2-[1-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-5-메틸이소인돌린-1,3-디온), 미국 특허 제5,929,117호, 동 제6,130,226호, 동 제6,262,101호 및 동 제6,479,554호에 개시된 치환된 스티렌의 시아노 및 카르복시 유도체(예를 들어, 3,3-비스-(3,4-디메톡시페닐)아크릴로니트릴), WO 01/34606에 개시된 이소인돌린-1-온 및 이소인돌린-1,3-디온 (2-위치가  $\alpha$ -(3,4-이치환된 페닐)알킬기로 치환되고, 4- 및(또는) 5-위치가 질소 함유기에 의해 치환됨), 및 WO 01/45702에 개시된 이미도 및 아미도 치환된 아실히드록삼산(예를 들어, (3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로파노일아미노)프로파노에이트를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본원에서 언급한 모든 특허 및 특허 출원서가 본원의 참고문헌에 포함된다.
- <36> 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.
- <37> 다른 구체적인 선택적 시토킨 억제 약물은 각각 본원에 포함된 미국 특허 제5,698,579호, 동 제5,877,200호, 동 제6,075,041호 및 동 제6,200,987호에 개시된 비-폴리펩티드 시클릭 아미드 부류에 속한다. 대표적인 시클릭 아미드는 하기 화학식의 화합물을 포함한다.

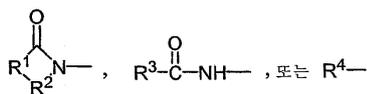


- <38>
- <39> 상기 식에서,
- <40> n은 1, 2 또는 3의 값을 가지고;
- <41> R<sup>5</sup>는 치환되지 않거나 또는 각각 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환기로 치환된 o-페닐렌이고;
- <42> R<sup>7</sup>은 (i) 페닐이거나 또는 각각 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시 및 할로로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 개 이상의 치환기로 치환된 페닐, (ii) 치환되지 않거나 또는 각각 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3 개의 치환기로 치환된 벤질, (iii) 나프틸 또는 (iv) 벤질옥시이고;

- <43> R<sup>12</sup>는 -OH, 탄소 원자 1 내지 12의 알콕시 또는  이고;
- <44> R<sup>8</sup>은 수소 또는 탄소 원자 1 내지 10의 알킬이고;
- <45> R<sup>9</sup>은 수소, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, -COR<sup>10</sup> 또는 -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>이고, 여기서 R<sup>10</sup>은 수소, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬 또는 페닐이다.
- <46> 상기 부류의 구체적인 화합물은
- <47> 3-페닐-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)프로피온산,
- <48> 3-페닐-2-(1-옥소이소인돌린-2-일)프로피온아미드,
- <49> 3-페닐-3-(1-옥소이소인돌린-2-일)프로피온산,
- <50> 3-페닐-3-(1-옥소이소인돌린-2-일)프로피온아미드,
- <51> 3-(4-메톡시페닐)-3-(1-옥시소인돌린-일)프로피온산,
- <52> 3-(4-메톡시페닐)-3-(1-옥시소인돌린-일)프로피온아미드,
- <53> 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(1-옥시소인돌린-2-일)프로피온산,
- <54> 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로이소인돌-2-일)프로피온아미드,
- <55> 3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(1-옥시소인돌린-2-일)프로피온아미드,
- <56> 3-(3,4-디에톡시페닐)-3-(1-옥소이소인돌린-일)프로피온산,
- <57> 메틸 3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로피오네이트,
- <58> 3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로피온산,
- <59> 3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-프로폭시-4-메톡시페닐)프로피온산,
- <60> 3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-부톡시-4-메톡시페닐)프로피온산,
- <61> 3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-프로폭시-4-메톡시페닐)프로피온아미드,
- <62> 3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-부톡시-4-메톡시페닐)프로피온아미드,
- <63> 메틸 3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-부톡시-4-메톡시페닐)프로피오네이트, 및
- <64> 메틸 3-(1-옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-프로폭시-4-메톡시페닐)프로피오네이트를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 다른 대표적인 시클릭 아미드는 하기 화학식의 화합물을 포함한다:



- <65>
- <66> 여기서 Z는



- <67>
- <68> 이다.
- <69> 여기서,
- <70> R<sup>1</sup>은 (i) 3,4-피리딘, (ii) 피롤리딘, (iii) 이미다졸, (iv) 나프탈렌, (v) 티오펜, 또는 (vi) 페닐이나, 또는 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바밀,

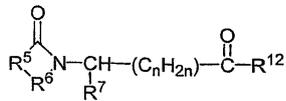
아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로 치환된 페닐로 치환되거나 또는 치환되지 않은, 탄소 원자 2 내지 6의 직쇄 또는 분지 알칸의 이가 (divalent) 잔기이고, 여기서 상기 잔기의 이가 결합은 인접 고리 탄소 원자에 있으며;

<71> R<sup>2</sup>는 -CO- 또는 -SO<sub>2</sub>-이고;

<72> R<sup>3</sup>는 (i) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐, (ii) 피리딜, (iii) 피롤릴, (iv) 이미다졸릴, (v) 나프틸, (vi) 티에닐, (vii) 퀴놀릴, (viii) 푸릴, 또는 (ix) 인돌릴이고;

<73> R<sup>4</sup>는 알라닐, 아르기닐, 글리실, 페닐글리실, 히스티딜, 루실, 이소루실, 리실, 메티오닐, 프롤릴, 사르코실, 세틸, 호모세틸, 트레오닐, 티로닐, 티로실, 발릴, 벤즈이미돌-2-일, 벤즈옥사졸-2-일, 페닐술포닐, 메틸페닐술포닐, 또는 페닐카르바모일이고;

<74> n 은 1, 2 또는 3의 값을 갖는다. 다른 대표적 시클릭 아미드는 하기 화학식의 화합물을 포함한다:



<75> 여기서, R<sup>5</sup>는 (i) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 o-페닐렌, 또는 (ii) 피리딘, 피롤리딘, 이미다졸, 나프탈렌, 또는 티오펜의 이가 잔기이고, 여기서 이가 결합은 인접 고리 탄소 원자에 있으며;

<77> R<sup>6</sup>은 -CO-, -CH<sub>2</sub>-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이고;

<78> R<sup>7</sup>은 (i) R<sup>6</sup>이 -SO<sub>2</sub>-인 경우, 수소, (ii) 탄소 원자 1 내지 12의 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 알킬, (iii) 피리딜, (iv) 페닐이거나, 또는 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로부터 각각 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 페닐, (v) 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, (vi) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로 구성된 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은 벤질, (vii) 나프틸, (viii) 벤질옥시, 또는 (ix) 임니다졸-4-일 메틸이고;

<79> R<sup>12</sup>는 -OH, 탄소 원자 1 내지 12의 알콕시, 또는



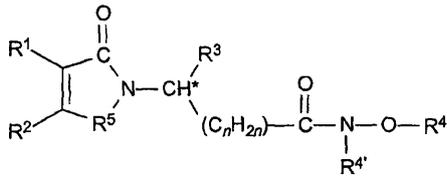
<80> 이고,

<81> 여기서 n은 0, 1, 2, 또는 3의 값을 가지며;

<82> R<sup>8'</sup>는 수소 또는 탄소 원자 1 내지 10의 알킬이고;

<83> R<sup>9'</sup>는 수소, 탄소 원자 1 내지 10개의 알킬, -COR<sup>10</sup>, 또는 -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>이고, 여기서, R<sup>10</sup>은 수소, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 또는 페닐이다.

<84> 다른 구체적인 선택적 시토킨 억제 약물은, 본원의 참고문헌에서 참조문헌으로 삽입된 WO 99/06041에 개시된 이미도 및 아미도 치환된 알카노히드록삼산을 포함한다. 이러한 화합물의 예는 하기 화학식의 구조를 갖는 화합물 및 프로톤화 가능한 질소 원자를 함유하는 그 화합물의 산 부가염을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.



<85>

<86> 상기 식에서,

<87> R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 치환되지 않거나 또는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이거나, 또는 이들이 결합한 탄소 원자와 함께, 각각 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시 및 할로로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4 개의 치환기로 치환된 *o*-페닐렌, *o*-나프틸렌 또는 시클로헥센-1,2-디일을 형성하고;

<88> R<sup>3</sup>은 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬티오, 벤질옥시, 탄소 원자 3 내지 6의 시클로알콕시, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>-시클로알킬리텐메틸, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-알킬리텐메틸, 인다닐옥시 및 할로로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4 개의 치환기로 치환된 페닐이고;

<89> R<sup>4</sup>는 수소, 탄소 원자 1 내지 6의 알킬, 페닐 또는 벤질이고;

<90> R<sup>4'</sup>는 수소 또는 탄소 원자 1 내지 6의 알킬이고;

<91> R<sup>5</sup>는 -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CO-, -SO<sub>2</sub>-, -S- 또는 -NHC(=O)-이고;

<92> n은 0, 1 또는 2의 값을 가진다.

<93> 본 발명에서 사용되는 구체적인 선택적 시토킨 억제 약물로는 하기 화합물들이 추가로 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다:

<94> 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-히드록시-3-(1-옥소이소인돌리닐)프로피온아미드;

<95> 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-메톡시-3-(1-옥소이소인돌리닐)프로피온아미드;

<96> N-벤질옥시-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-프탈이미도프로피온아미드;

<97> N-벤질옥시-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(3-니트로프탈이미도)프로피온아미드;

<98> N-벤질옥시-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(1-옥소이소인돌리닐)프로피온아미드;

<99> 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-히드록시-3-프탈이미도프로피온아미드;

<100> N-히드록시-3-(3,4-디메톡시페닐)-3-프탈이미도프로피온아미드;

<101> 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-히드록시-3-(3-니트로프탈이미도)프로피온아미드;

<102> N-히드록시-3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(1-옥소이소인돌리닐)프로피온아미드;

<103> 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-히드록시-3-(4-메틸-프탈이미도)프로피온아미드;

<104> 3-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-N-히드록시-3-프탈이미도프로피온아미드;

<105> 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-히드록시-3-(1,3-디옥소-2,3-디히드로-1H-벤조[f]이소인돌-2-일)프로피온아미드;

<106> N-히드록시-3-(3-(2-프로폭시)-4-메톡시페닐)-3-프탈이미도프로피온아미드;

<107> 3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(3,6-디플루오로프탈이미도)-N-히드록시프로피온아미드;

<108> 3-(4-아미노프탈이미도)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-히드록시프로피온아미드;

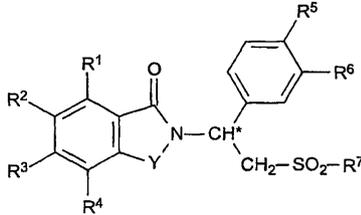
<109> 3-(3-아미노프탈이미도)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-N-히드록시프로피온아미드;

<110> N-히드록시-3-(3,4-디메톡시페닐)-3-(1-옥소이소인돌리닐)프로피온아미드;

<111> 3-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-N-히드록시-3-(1-옥소이소인돌리닐)프로피온아미드; 및

<112> N-벤질옥시-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-3-(3-니트로프탈이미도)프로피온아미드.

<113> 본 발명에서 사용되는 추가의 선택적 시토킨 억제 약물로는 페닐기 상에서 옥소이소인딘기로 치환된 치환 펜에틸술폰이 추가로 포함된다. 이러한 화합물의 예로는 하기 화합물을 포함하는, 본원에 삽입된 미국 특허 제 6,020,358호에 개시된 것들이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.



<114>

<115> 상기 식에서,

<116> \*로 표시된 탄소 원자는 키랄 중심을 나타내고;

<117> Y는 C=O, CH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> 또는 CH<sub>2</sub>C=O이고; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 서로 독립적으로 수소, 할로, 탄소 원자 1 내지 4의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4의 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시 또는 -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>이거나; 또는 인접한 탄소 원자 상의 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 임의의 2 개가 상기 페닐렌 고리와 함께 나프틸리덴을 형성하고;

<118> R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 각각 서로 독립적으로 수소, 탄소 원자 1 내지 4의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4의 알콕시, 시아노 또는 탄소 원자 18 이하의 시클로알콕시이고;

<119> R<sup>7</sup>은 히드록시, 탄소 원자 1 내지 8의 알킬, 페닐, 벤질 또는 NR<sup>8'</sup>R<sup>9'</sup>이고;

<120> R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 각각 서로 독립적으로 수소, 탄소 원자 1 내지 8의 알킬, 페닐 또는 벤질이거나, 또는 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup> 중 하나는 수소이고 다른 하나는 -COR<sup>10</sup> 또는 -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>이거나, 또는 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 함께 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-를 형성하며, 여기서 X<sup>1</sup>은 -O-, -S- 또는 -NH-이고;

<121> R<sup>8'</sup> 및 R<sup>9'</sup>는 각각 서로 독립적으로 수소, 탄소 원자 1 내지 8의 알킬, 페닐 또는 벤질이거나, 또는 R<sup>8'</sup> 및 R<sup>9'</sup> 중 하나는 수소이고 다른 하나는 -COR<sup>10'</sup> 또는 -SO<sub>2</sub>R<sup>10'</sup>이거나, 또는 R<sup>8'</sup> 및 R<sup>9'</sup>는 함께 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X<sup>2</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-를 형성하며, 여기서 X<sup>2</sup>은 -O-, -S- 또는 -NH-이다.

<122> 편의상 상기 화합물을 펜에틸술폰으로 취급하지만, R<sup>7</sup>이 NR<sup>8'</sup>R<sup>9'</sup>인 경우 술폰아미드가 포함된다는 것을 이해할 것이다.

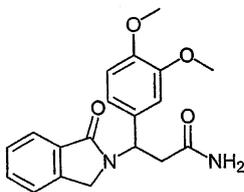
<123> 이러한 화합물의 구체적인 군은 Y가 C=O 또는 CH<sub>2</sub>인 것들이다.

<124> 이러한 화합물의 추가적인 구체적인 군은 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 각각 서로 독립적으로 수소, 할로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 니트로, 시아노, 히드록시 또는 -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>인 것들이며, 여기서 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 메틸이거나, 또는 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup> 중 하나는 수소이고 다른 하나는 -COCH<sub>3</sub>이다.

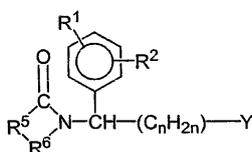
<125> 구체적인 화합물은 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나가 -NH<sub>2</sub>이고 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 나머지가 수소인 것들이다.

<126> 구체적인 화합물은 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나가 -NHCOCH<sub>3</sub>이고 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 나머지가 수소인 것들이다.

- <127> 구체적인 화합물은 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나가 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 나머지가 수소인 것들이다.
- <128> 이러한 화합물들의 더 바람직한 군은 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나가 메틸이고 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 나머지가 수소인 것들이다.
- <129> 구체적인 화합물은 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나가 플루오로이고 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 나머지가 수소인 것들이다.
- <130> 구체적인 화합물은 R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>이 각각 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 시클로펜톡시 또는 시클로헥속시인 것들이다.
- <131> 구체적인 화합물은 R<sup>5</sup>가 메톡시이고 R<sup>6</sup>이 모노시클로알콕시, 폴리시클로알콕시 및 벤조시클로알콕시인 것들이다.
- <132> 구체적인 화합물은 R<sup>5</sup>가 메톡시이고 R<sup>6</sup>이 에톡시인 것들이다.
- <133> 구체적인 화합물은 R<sup>7</sup>이 히드록시, 메틸, 에틸, 페닐, 벤질 또는 NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>인 것들이며, 여기서 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 메틸이다.
- <134> 구체적인 화합물은 R<sup>7</sup>이 메틸, 에틸, 페닐, 벤질 또는 NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>인 것들이며, 여기서 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 메틸이다.
- <135> 구체적인 화합물은 R<sup>7</sup>이 메틸인 것들이다.
- <136> 구체적인 화합물은 R<sup>7</sup>이 NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>이고, 여기서 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>각각이 서로 독립적으로 수소 또는 메틸인 것이다.
- <137> 추가적인 선택적 시토킨 억제 약물은 2003년 3월 19일에 출원된 미국 특허 출원 제10/392,195호; 2003년 3월 20일에 출원된 국제 특허 출원 제PCT/US03/08737호 및 제PCT/US03/08738호; 2003년 1월 7일에 출원된 지. 물러 (G. Muller) 등의 미국 가출원 번호 제60/438,450호 및 제60/438,448호에 개시된 거울상이성질체적으로 순수한 화합물을 포함하며, 상기 문헌들 모두 참조문헌으로 본원에 삽입되었다. 바람직한 화합물에는 2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메틸술폰닐에틸]-4-아세틸아미노이소인돌린-1,3-디온의 거울상 이성질체 및 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드의 거울상 이성질체가 포함된다.
- <138> 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-메탄술폰닐-에틸]-3-옥소-2,3-디히드로-1 H-이소인돌-4-일}-아미드를 포함하며, 이들은 뉴저지주 워렌의 셀젠 코퍼레이션 (Celgene. Corp)로부터 구입가능하다. 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드는 이하의 화학구조를 갖는다:



- <139>
- <140> 다른 구체적인 선택적 시토킨 억제 약물은 미국 특허 제5,728,844호, 5,728,845호, 제5,968,945호, 제6,180,644호 및 제6,518,281호의 시클로알킬 아미드 및 시클로알킬 니트릴을 포함하나 이에 한정되지 않으며, 상기 문헌은 각각 참조문헌으로 본원에 삽입된다. 대표적 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



- <141>
- <142> 여기서, R<sup>1</sup> 와 R<sup>2</sup> 중 하나는 R<sup>3</sup>-X-이고, 나머지는 수소, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸,

카르보(저급)알콕시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로, 또는 R<sup>3</sup>-X-이고;

<143> R<sup>3</sup>는 탄소 원자 18 이하의 모노시클로알킬, 바이시클로알킬, 벤조시클로알킬이고;

<144> X는 탄소-탄소 결합, -CH<sub>2</sub>-, 또는 -O-이고;

<145> R<sup>5</sup>는 (i) 저급 알킬, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 아실아미노, 또는 저급 알콕시로 치환되거나 또는 치환되지 않은, 니트로, 시아노, 할로, 트리플루오로메틸, 카르보(저급)알콕시, 아세틸, 또는 카르바모일로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은 o-페닐렌; (ii) 이가 결합이 인접 고리 탄소 원자에 있는 것인 피리딘, 피롤리딘, 이미다졸, 나프탈렌, 또는 티오펜의 인접한 이가 잔기이고; (iii) 니트로, 시아노, 할로, 트리플루오로메틸, 카르보(저급)알콕시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 페닐로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은, 탄소 원자 4 내지 10의 인접한 이가 시클로알킬 또는 시클로알케닐; (iv) 저급 알킬로 이-치환된 비닐렌; 또는 (v) 저급 알킬로 이치환 또는 단일치환되거나 또는 치환되지 않은 에틸렌이고;

<146> R<sup>6</sup>은 -CO-, -CH<sub>2</sub>-, 또는 -CH<sub>2</sub>CO-이고;

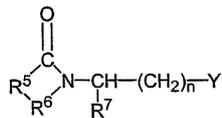
<147> Y는 -COZ, -C≡N, -OR<sup>8</sup>, 저급 알킬, 또는 아릴이고;

<148> Z는 -NH<sub>2</sub>, -OH, -NHR<sup>9</sup>, -R<sup>9</sup>, 또는 -OR<sup>9</sup>이고;

<149> R<sup>8</sup>은 수소 또는 저급 알킬이고;

<150> R<sup>9</sup>는 저급 알킬 또는 벤질이고;

<151> n은 0, 1, 2, 또는 3의 값을 갖는다. 다른 대표적 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



<152>

여기서,

<154> Y는 -C≡N 또는 CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>이고;

<155> m은 0, 1, 2, 또는 3이고;

<156> R<sup>5</sup>는 (i) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 탄소 원자 1 내지 3의 알킬로 치환된 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 3의 알킬로 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 4의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4의 알콕시, 또는 할로로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은 o-페닐렌; (ii) 이가 결합이 인접 고리 탄소 원자에 있는 것인, 피리딘, 피롤리딘, 이미다졸, 나프탈렌, 또는 티오펜의 이가 잔기; (iii) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 페닐 또는 할로로 이루어진 군으로부터 서로 각각 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은 탄소 원자 4 내지 10의 이가 시클로 알킬; (iv) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 탄소 원자 1 내지 3의 알킬로 치환된 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 3의 알킬로 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 4의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4의 알콕시 또는 할로로 치환된, 이-치환된 비닐렌; 또는 (v) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 탄소 원자 1 내지 3의 알킬로 치환된 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 3의 알킬로 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 4의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4의 알콕시 또는 할로로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로

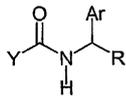
치환되거나 또는 치환되지 않은 에틸렌이고;

<157> R<sup>6</sup>은 -CO-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CO-, 또는 -SO<sub>2</sub>-이고;

<158> R<sup>7</sup>은 (i) 탄소 원자 1 내지 12의 직쇄 또는 분지쇄 알킬; (ii) 탄소 원자 12 이하의 시클릭 또는 비시클릭알킬; (iii) 페닐; (iv) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 직쇄, 분지쇄, 시클릭 또는 바이시클릭 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 직쇄, 분지쇄, 시클릭, 또는 바이시클릭 알콕시, CH<sub>2</sub>R (여기서, R은 탄소 원자 1 내지 10의 시클릭 또는 바이시클릭 알킬임), 또는 할로로부터 서로 각각 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 페닐; (v) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 4의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 벤질; (vi) 나프틸; 또는 (vii) 벤질옥시이고;

<159> n 은 0, 1, 2, 또는 3의 값을 갖는다.

<160> 다른 구체적인 선택적 시토킨 억제 약물은 미국 특허 제5,801,195호, 제5,736,570호, 제6,046,221호 및 제6,284,780호의 아릴 아마이드 (예를 들면, 실시태양이 N-벤조일-3-아미노-3-(3',4'-디메톡시페닐)-프로판아미드 임)를 포함하나 이에 한정되지 않으며, 상기 문헌 각각은 참조문헌으로 본원에 포함된다. 대표적인 화합물을 하기 화학식을 갖는다:



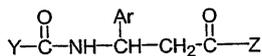
<161>

<162> 여기서:

<163> Ar은 (i) 탄소 원자 1 내지 12의 치환되지 않은 직쇄, 분지 또는 시클릭 알킬; (ii) 치환된 탄소 원자 1 내지 12의 직쇄, 분지 또는 시클릭 알킬; (iii) 페닐; (iv) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로 이루어진 군으로부터 서로 각각 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 페닐; (v) 헤테로사이클; 또는 (vi) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로부터 서로 각각 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 헤테로사이클이고;

<164> R은 -H, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, 또는 CH<sub>2</sub>COZ이고(여기서 Z는 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 벤질옥시, 또는 NHR<sup>1</sup>이고, 여기서 R<sup>1</sup>은 H 또는 탄소 원자 1 내지 10의 알킬임);

<165> Y는 i) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로부터 서로 각각 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은 페닐 또는 헤테로사이클 고리; 또는 ii) 나프틸이다. 화합물의 구체적 예는 하기 화학식을 갖는다:



<166>

<167> 여기서:

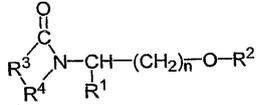
<168> Ar는 각 치환기가 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 및 할로로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 선택된, 3,4-이치환된 페닐이고;

<169> Z는 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 벤질옥시, 아미노, 또는 탄소 원자 1 내지 10의 알킬아미노이고;

<170> Y는 (i) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸,

카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 및 할로로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 각각 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은 페닐, 또는 (ii) 나프틸이다.

<171> 다른 구체적인 선택적 시토킨 억제 약물은 미국 특허 제5,703,098호에 개시된 이미드/아미드 에테르 및 알콜(예를 들면, 3-프탈이미도-3-(3',4'-디메톡시페닐)프로판-1-올)를 포함하나 이에 한정되지 않으며, 상기 문헌은 참조문헌으로 본원에 삽입되었다. 대표적인 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



<172>  
<173> 여기서:

<174> R<sup>1</sup>은 (i) 치환되지 않은 탄소 원자 1 내지 12의 직쇄, 분지, 또는 시클릭 알킬; (ii) 치환된 탄소 원자 1 내지 12의 직쇄, 분지, 또는 시클릭 알킬; (iii) 페닐; 또는 (iv) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 아실아미노, 알킬아미노, 디(알킬)아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 3 내지 10의 시클로알킬, 탄소 원자 5 내지 12의 바이시클로알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 탄소 원자 3 내지 10의 시클로알콕시, 탄소 원자 5 내지 12의 바이시클로알콕시, 및 할로로 이루어진 군으로부터 서로 각각 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 페닐이고;

<175> R<sup>2</sup>는 수소, 탄소 원자 1 내지 8의 알킬, 벤질 피리딜메틸, 또는 알콕시메틸이고;

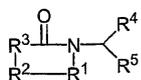
<176> R<sup>3</sup>는 (i) 에틸렌, (ii) 비닐렌, (iii) 탄소 원자 3 내지 10의 분지된 알킬렌, (iv) 탄소 원자 3 내지 10의 분지된 알케닐렌, (v) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 6의 알킬로 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 6의 아실로 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 12의 알콕시 및 할로로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은 탄소 원자 4 내지 9의 시클로알킬렌, (vi) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 6의 알킬로 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 6의 아실로 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 12의 알콕시 및 할로로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은, 탄소 원자 4 내지 9의 시클로알케닐렌, (vii) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 6의 알킬로 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 6의 아실로 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 12의 알콕시 및 할로로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 1 이상의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은 o-페닐렌, (viii) 나프틸, 또는 (ix) 피리딜이고;

<177> R<sup>4</sup>는 -CX-, -CH<sub>2</sub>- 또는 -CH<sub>2</sub>CX-이고;

<178> X는 0 또는 S이고;

<179> n은 0, 1, 2, 또는 3이다.

<180> 다른 구체적인 선택적 시토킨 억제 약물은 본원에 참조문헌으로 삽입된 미국 특허 제5,658,940호에 개시된 숙신이미드 및 말레이미드(예를 들면, 메틸 3-(3',4',5',6'-테트라히드로프탈이미도)-3-(3",4"-디메톡시페닐)프로피오네이트)를 포함하나 그에 한정되지 않는다. 대표적인 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



<181>  
<182> 여기서:

<183> R<sup>1</sup>은 -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CO-, 또는 -CO-이고;

<184> R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 함께 (i) 페닐 또는 탄소 원자 1 내지 10의 알킬로 치환되거나 또는 치환되지 않은 에틸렌, (ii) 페닐 및 탄소 원자 1 내지 10의 알킬로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 각각 선택된 2개의 치환기로 치환된 비닐렌, 또는 (iii) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 탄소 원자 1 내지 3의 알킬로 치환되거나 또는 치환되지 않은 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 노르보르닐, 페닐 또는 할로로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 각각 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은, 탄소 원자 5 내지 10의 이가 시클로알킬이고;

<185> R<sup>4</sup>는 (i) 치환되지 않은 탄소 원자 4 내지 8의 직쇄 또는 분지 알킬, (ii) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 분지, 직쇄 또는 시클릭 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 페닐 또는 할로로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 각각 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은, 탄소 원자 5 내지 10의 시클로알킬 또는 바이시클로알킬, (iii) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 탄소 원자 3 내지 10의 시클로알킬 또는 바이시클로알킬, 탄소 원자 3 내지 10의 시클로알콕시 또는 바이시클로알콕시, 페닐 또는 할로로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 각각 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 페닐, (iv) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 페닐 또는 할로로 이루어진 군으로부터 서로 독립적으로 각각 선택된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은, 피리딘 또는 피롤리딘이고;

<186> R<sup>5</sup>는 -COX, -CN, -CH<sub>2</sub>COX, 탄소 원자 1 내지 5의 알킬, 아릴, -CH<sub>2</sub>OR, -CH<sub>2</sub>아릴, 또는 -CH<sub>2</sub>OH이고,

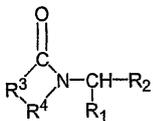
<187> 여기서 X는 NH<sub>2</sub>, OH, NHR, 또는 OR<sup>6</sup>이고,

<188> 여기서 R은 저급 알킬이고;

<189> 여기서 R<sup>6</sup>는 알킬 또는 벤질이다.

<190> 다른 구체적인 선택적 시토킨 억제 약물은 본원에 참조문헌으로 삽입된 미국 특허 제6,429,221호에 개시된 치환된 이미드(예를 들면, 2-프탈이미도-3-(3',4'-디메톡시페닐)프로판)을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

<191> 대표적 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



<192>

<193> 여기서:

<194> R<sup>1</sup>은 (i) 탄소 원자 1 내지 12의 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 알킬, (ii) 페닐이거나, 또는 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 직쇄 또는 분지 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로부터 서로 독립적으로 각각 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 페닐, (iii) 벤질이거나, 또는 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로부터 서로 독립적으로 각각 선택된 1개 이상의 치환기로 치환된 벤질, 또는 (iv) -Y-Ph이고, (여기서, Y는 탄소 원자 1 내지 12의 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 알킬이고, Ph는 페닐이거나 또는 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르보에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 10의 알

킬, 탄소 원자 1 내지 10의 알콕시, 또는 할로로부터 서로 독립적으로 각각 선택된 1 이상의 치환기로 치환된 페닐임);

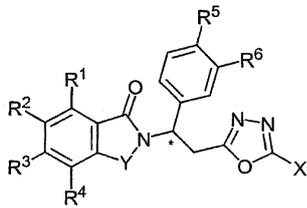
<195> R<sup>2</sup>는 -H, 탄소 원자 1 내지 10의 분지되거나 또는 분지되지 않은 알킬, 페닐, 피리딜, 헤테로사이클, -CH<sub>2</sub>-아릴, 또는 -CH<sub>2</sub>-헤테로사이클이고;

<196> R<sup>3</sup>은 i) 에틸렌, ii) 비닐렌, iii) 탄소 원자 3 내지 10의 분지된 알킬렌, iv) 탄소 원자 3 내지 10의 분지된 알케닐렌, v) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 4의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4의 알콕시 또는 할로로부터 독립적으로 각각 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은, 탄소 원자 4 내지 9의 시클로알킬렌, vi) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 4의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4의 알콕시 또는 할로로부터 독립적으로 각각 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환되거나 또는 치환되지 않은, 탄소 원자 4 내지 9의 시클로알케닐렌, 또는 vii) 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 4의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4의 알콕시, 또는 할로로부터 독립적으로 각각 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 o-페닐렌이고;

<197> R<sup>4</sup>는 -CX, 또는 -CH<sub>2</sub>-이고;

<198> X는 O 또는 S이다.

<199> 다른 구체적인 선택적 시토킨 억제 약물은 본원에 참고문헌으로 삽입된 미국 특허 제6,326,388호에 개시된 치환된 1,3,4-옥사디아졸 (예를 들면, 2-[1-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸]-5-메틸이소인돌린-1,3-디온)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 대표적인 화합물은 하기 화학식의 화합물, 및 프로톤화 가능한 질소 원자를 함유하는 이 화합물의 산부가염이다.



<200>

상기 식에서,

<201>

\* 표시된 탄소 원자는 키랄 중심을 구성하고;

<202>

Y는 C=O, CH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> 또는 CH<sub>2</sub>C=O이고;

<203>

X는 수소, 또는 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬이고;

<204>

<205> R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 서로 독립적으로 수소, 할로, 트리플루오로메틸, 아세틸, 탄소 원자 1 내지 8개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4개의 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, -CH<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> 또는 -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>이거나, 또는

<206>

<206> 인접한 탄소 원자 상의 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 임의의 2개는 도시된 벤젠 고리와 함께 나프틸리덴, 퀴놀린, 퀴녹살린, 벤즈이미다졸, 벤조디아옥솔 또는 2-히드록시벤즈이미다졸이고;

<207>

<207> R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 각각 서로 독립적으로 수소, 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 6개의 알콕시, 시아노, 벤조시클로알콕시, 탄소 원자 18개 이하의 시클로알콕시, 탄소 원자 18개 이하의 바이시클로알콕시, 탄소 원자 18개 이하의 트리시클로알콕시 또는 탄소 원자 18개 이하의 시클로알킬알콕시이고;

<208>

<208> R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 각각 서로 독립적으로 수소, 탄소 원자 1 내지 8개의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 페닐, 벤질, 피리딜,

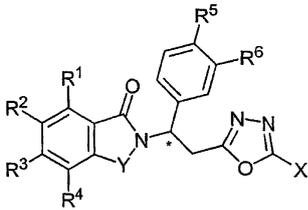
피리딜메틸이거나, 또는 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup> 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 -COR<sup>10</sup> 또는 -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>이거나, 또는 R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 함께 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, -CH=NCH=CH- 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (여기서, X<sup>1</sup>은 -O-, -S- 또는 -NH-임)이고;

<209> R<sup>10</sup>은 수소, 탄소 원자 1 내지 10개의 알킬, 시클로알킬, 탄소 원자 6개 이하의 시클로알킬메틸, 페닐, 피리딜, 벤질, 이미다졸릴메틸, 피리딜메틸, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, CH<sub>2</sub>R<sup>14</sup>R<sup>15</sup> 또는 NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>이고,

<210> 여기서 R<sup>14</sup> 및 R<sup>15</sup>는 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필이고,

<211> 여기서 R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 서로 독립적으로 수소, 탄소 원자 1 내지 8개의 알킬, 페닐 또는 벤질이다.

<212> 화합물의 구체적인 예는 하기 화학식의 화합물이다.



<213>

<214> 상기 식에서,

<215> \* 표시된 탄소 원자는 키랄 중심을 구성하고;

<216> Y는 C=O, CH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> 또는 CH<sub>2</sub>C=O이고;

<217> X는 수소, 또는 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬이고;

<218> (i) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 각각 서로 독립적으로 수소, 할로, 트리플루오로메틸, 아세틸, 탄소 원자 1 내지 8개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4개의 알콕시, 니트로, 시아노, 히드록시, -CH<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> 또는 -NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>이거나, 또는

<219> (ii) 인접한 탄소 원자 상의 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 임의의 2개는 이들이 결합되어 있는 도시된 벤젠 고리와 함께 나프틸렌, 퀴놀린, 퀴놀살린, 벤즈이미다졸, 벤조디옥솔 또는 2-히드록시벤즈이미다졸이고;

<220> R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 각각 서로 독립적으로 수소, 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 6개의 알콕시, 시아노, 벤조시클로알콕시, 탄소 원자 18개 이하의 시클로알콕시, 탄소 원자 18개 이하의 바이시클로알콕시, 탄소 원자 18개 이하의 트리시클로알콕시 또는 탄소 원자 18개 이하의 시클로알킬알콕시이고;

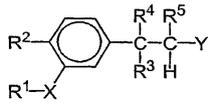
<221> (i) R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 각각 서로 독립적으로 수소, 탄소 원자 1 내지 8개의 알킬, 페닐, 벤질, 피리딜, 피리딜메틸이거나, 또는

<222> (ii) R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup> 중 하나는 수소이고, 다른 하나는 -COR<sup>10</sup> 또는 -SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>이고, 여기서, R<sup>10</sup>은 수소, 탄소 원자 1 내지 8개의 알킬, 시클로알킬, 탄소 원자 6개 이하의 시클로알킬메틸, 페닐, 피리딜, 벤질, 이미다졸릴메틸, 피리딜메틸, NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> 또는 CH<sub>2</sub>R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>이고, 여기서 R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 서로 독립적으로 수소, 탄소 원자 1 내지 8개의 알킬, 페닐 또는 벤질이고, R<sup>14</sup> 및 R<sup>15</sup>는 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸 또는 프로필이거나, 또는

<223> (iii) R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 함께 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, -CH=NCH=CH- 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X<sup>1</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- (여기서, X<sup>1</sup>은 -O-, -S- 또는 -NH-임)이다.

<224> 다른 구체적인 선택적 시토킨 억제 약물은 본원에 참고문헌으로 삽입된 미국 특허 제5,929,117호, 제6,130,226호, 제6,262,101호 및 제6,479,554호에 개시된 치환된 스티렌의 시아노 및 카르복시 유도체 (예를 들면, 3,3-비

스(3,4-디메톡시페닐)아크릴로니트릴)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 대표적인 화합물은 하기 화학식의 화합물이다.



<225>

<226>

상기 식에서,

<227>

(a) X는 -O- 또는 -(C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>)-이고, 여기서 n은 0, 1, 2 또는 3의 값을 갖고, R<sup>1</sup>은 탄소 원자 1 내지 10개의 알킬, 탄소 원자 10개 이하의 모노시클로알킬, 탄소 원자 10개 이하의 폴리시클로알킬 또는 탄소 원자 10개 이하의 벤조시클릭 알킬이거나, 또는

<228>

(b) X는 -CH=이고, R<sup>1</sup>은 탄소 원자 10개 이하의 알킬리덴, 탄소 원자 10개 이하의 모노시클로알킬리덴 또는 탄소 원자 10개 이하의 바이시클로알킬리덴이고;

<229>

R<sup>2</sup>는 수소, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 저급 알킬, 저급 알킬리덴메틸, 저급 알콕시 또는 할로이고;

<230>

R<sup>3</sup>은 (i) 니트로, 시아노, 할로, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 탄소 원자 1 내지 3개의 알킬로 치환된 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 5개의 알킬로 치환된 아미노, 탄소 원자 10개 이하의 알킬, 탄소 원자 10개 이하의 시클로알킬, 탄소 원자 10개 이하의 알콕시, 탄소 원자 10개 이하의 시클로알콕시, 탄소 원자 10개 이하의 알킬리덴메틸, 탄소 원자 10개 이하의 시클로알킬리덴메틸, 페닐, 또는 메틸렌디옥시로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 페닐; (ii) 피리딘, 치환된 피리딘, 피롤리딘, 이미디졸, 나프탈렌 또는 티오펜; (iii) 니트로, 시아노, 할로, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10개의 알콕시, 페닐로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 탄소 원자 4 내지 10개의 시클로알킬이고;

<231>

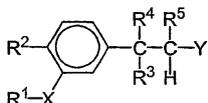
R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 개별적으로 수소가거나, 또는 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 함께 탄소-탄소 결합이고;

<232>

Y는 -COZ, -C≡N, 또는 탄소 원자 1 내지 5개의 저급 알킬이고;

<233>

Z는 -OH, -NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, -R<sup>7</sup> 또는 -OR<sup>7</sup>이고; R<sup>6</sup>는 수소 또는 저급 알킬이고; R<sup>7</sup>은 알킬 또는 벤질이다. 화합물의 구체적인 예는 하기 화학식의 화합물이다.



<234>

<235>

상기 식에서,

<236>

(a) X는 -O- 또는 -(C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>)-이고, 여기서 n은 0, 1, 2 또는 3의 값을 갖고, R<sup>1</sup>은 탄소 원자 1 내지 10개의 알킬, 탄소 원자 10개 이하의 모노시클로알킬, 탄소 원자 10개 이하의 폴리시클로알킬 또는 탄소 원자 10개 이하의 벤조시클릭 알킬이거나, 또는

<237>

(b) X는 -CH=이고, R<sup>1</sup>은 탄소 원자 10개 이하의 알킬리덴, 탄소 원자 10개 이하의 모노시클로알킬리덴 또는 탄소 원자 10개 이하의 바이시클로알킬리덴이고;

<238>

R<sup>2</sup>는 수소, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 저급 알킬, 저급 알킬리덴메틸, 저급 알콕시 또는 할로이고;

<239>

R<sup>3</sup>은 니트로, 시아노, 할로, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모

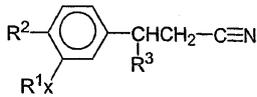
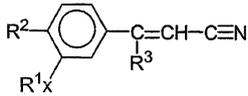
일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10개의 알콕시 또는 페닐로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 피롤리딘, 이미다졸 또는 티오펜이고;

<240> R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 각각 개별적으로 수소가거나, 또는 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 함께 탄소-탄소 결합이고;

<241> Y는 -COZ, -C≡N, 또는 탄소 원자 1 내지 5개의 저급 알킬이고;

<242> Z는 -OH, -NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, -R<sup>7</sup> 또는 -OR<sup>7</sup>이고; R<sup>6</sup>는 수소 또는 저급 알킬이고; R<sup>7</sup>은 알킬 또는 벤질이다.

<243> 특히 바람직한 니트릴은 하기 화학식의 화합물들이다.



<244>

<245> 상기 식에서,

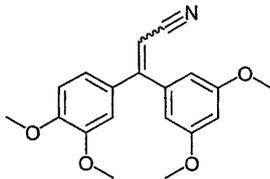
<246> (a) X는 -O- 또는 -(C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>)-이고, 여기서 n은 0, 1, 2 또는 3의 값을 갖고, R<sup>1</sup>은 탄소 원자 10개 이하의 알킬, 탄소 원자 10개 이하의 모노시클로알킬, 탄소 원자 10개 이하의 폴리시클로알킬 또는 탄소 원자 10개 이하의 벤조시클릭 알킬이거나, 또는

<247> (b) X는 -CH=이고, R<sup>1</sup>은 탄소 원자 10개 이하의 알킬리덴, 탄소 원자 10개 이하의 모노시클로알킬리덴이고;

<248> R<sup>2</sup>는 수소, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 할로이고;

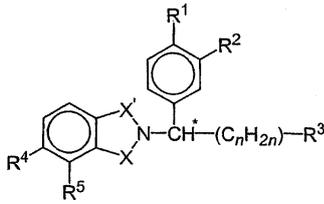
<249> R<sup>3</sup>은 (i) 니트로, 시아노, 할로, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 탄소 원자 1 내지 3개의 알킬로 치환된 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 5개의 알킬로 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10개의 알콕시 또는 시클로알콕시로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 페닐 또는 나프틸; 또는 (ii) 니트로, 시아노, 할로, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, 탄소 원자 1 내지 10개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10개의 알콕시 또는 페닐로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 탄소 원자 4 내지 10개의 시클로알킬이다.

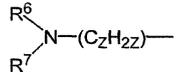
<250> 특히 바람직한 니트릴은 하기 화학식의 화합물이다.



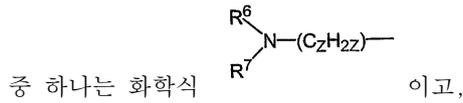
<251>

<252> 다른 구체적인 선택적 시토킨 억제 약물은 본원에 참고문헌으로 삽입된 WO 01/34606에 게시된 2번 위치에서 α-(3,4-이치환된 페닐)알킬기로 치환되고, 4번 및(또는) 5번 위치에 질소 함유기로 치환된 이소인돌린-1-온 및 이소인돌린-1,3-디온을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 대표적인 화합물은 하기 화학식의 화합물을 포함한다.



- <253>
- <254> 상기 식에서,
- <255> \* 표시된 탄소 원자는 키랄 중심을 구성하고;
- <256> R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 서로 독립적으로 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4개의 알콕시, 시아노, 탄소 원자 3 내지 18개의 시클로알콕시, 탄소 원자 3 내지 18개의 시클로알킬, 또는 시클로알킬이 탄소 원자 3 내지 18개를 갖는 시클로알킬메톡시이고;
- <257> X 및 X' 중 하나는 =C=O 또는 =SO<sub>2</sub>이고, X 및 X' 중 다른 하나는 =C=O, =CH<sub>2</sub>, =SO<sub>2</sub> 또는 =CH<sub>2</sub>C=O로부터 선택되는 이가 기이고;
- <258> n은 1, 2 또는 3의 값을 갖고;
- <259> R<sup>3</sup>은 -SO<sub>2</sub>-Y, -COZ, -CN, 또는 탄소 원자 1 내지 6개의 히드록시알킬이고, 여기서,
- <260> Y는 탄소 원자 1 내지 6개의 알킬, 페닐 또는 벤질이고;
- <261> Z는 -NR<sup>6''</sup>R<sup>7''</sup>, 탄소 원자 1 내지 6개의 알킬, 페닐 또는 벤질이고;
- <262> R<sup>6''</sup>은 수소, 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 탄소 원자 3 내지 18개의 시클로알킬, 페닐, 벤질 또는 탄소 원자 2 내지 5개의 알카노일이고, 이들 각각은 할로, 아미노 또는 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬아미노로 치환 또는 비치환되며;
- <263> R<sup>7''</sup>은 수소 또는 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬이고;
- <264> R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>은 (i) 함께, -NH-CH<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>-, -NH-CO-R<sup>8</sup>- 또는 -N=CH-R<sup>8</sup>-이고, 여기서 -R<sup>8</sup>-은 -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -CH=CH-, -CH=N- 또는 -N=CH-이거나, 또는
- <265> (ii) 서로 독립적으로, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup> 중 하나는 수소이고, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup> 중 다른 하나는 이미다졸릴, 피롤릴; 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 또는 화학식  이고,
- <266> 여기서 z는 0 또는 1이고;
- <267> R<sup>6</sup>는, R<sup>7</sup>과 독립적으로, 수소; 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 탄소 원자 3 내지 18개의 시클로알킬, 탄소 원자 2 내지 5개의 알카노일, 또는 탄소 원자 2 내지 6개의 시클로알카노일 [이들 각각은 할로, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노(이들 각각의 알킬기는 탄소 원자 1 내지 4개를 함유함)로 치환되거나 치환되지 않음]; 페닐; 벤질; 벤조일; 탄소 원자 2 내지 5개의 알콕시카르보닐; 탄소 원자 2 내지 5개의 알콕시알킬카르보닐; N-모르폴리노카르보닐; 카르바모일; N-치환된 카르바모일 [여기서, 치환기는 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 탄소 원자 3 내지 18개의 시클로알킬, 또는 탄소 원자 2 내지 5개의 알카노일이고, 이들 각각은 할로, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노(여기서, 각 알킬기는 탄소 원자 1 내지 4개를 함유함)로 치환 또는 치환되지 않음]; 페닐; 벤질; 또는 메틸술포닐이고;
- <268> R<sup>7</sup>은 수소, 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 메틸술포닐; 또는 탄소 원자 2 내지 5개의 알콕시알킬카르보닐이다. 바람직하게는, (i) R<sup>3</sup>이 -SO<sub>2</sub>-Y, -COZ 또는 -CN이고, (ii) R<sup>4</sup> 또는 R<sup>5</sup>가 수소인 경우, z는 0이 아니다. R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 서로 함께 -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, 또는 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노(여기서, 각 알킬기

는 탄소 원자 1 내지 4개를 가짐)에 의해 치환된 탄소 원자 1 또는 2개의 알킬리텐일 수 있다 또한, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>

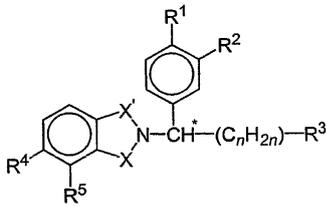


<270> 여기서 z'은 0 또는 1이고;

<271> R<sup>6'</sup>은 R<sup>6</sup>와 동일한 의미를 가지나, 이와는 독립적으로 선택되고;

<272> R<sup>7'</sup>은 R<sup>7</sup>과 동일한 의미를 가지나, 이와는 독립적으로 선택된다.

<273> 화합물의 구체적인 예는 하기 화학식의 화합물이다.



<274>

<275> 상기 식에서,

<276> R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 서로 독립적으로 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 4개의 알콕시, 시아노, 탄소 원자 3 내지 18개의 시클로알콕시, 탄소 원자 3 내지 18개의 시클로알킬, 또는 시클로알킬메톡시(여기서, 시클로알킬은 탄소 원자 3 내지 18개를 가짐)이고;

<277> X 및 X' 중 하나는 =C=O 또는 =SO<sub>2</sub>이고, X 및 X' 중 다른 하나는 =C=O, =CH<sub>2</sub>, =SO<sub>2</sub> 또는 CH<sub>2</sub>CO로부터 선택되는 이가 기이고;

<278> R<sup>3</sup>은 -SO<sub>2</sub>-Y, -COZ, -CN, 또는 탄소 원자 1 내지 6개의 히드록시알킬이고, 여기서,

<279> Y는 탄소 원자 1 내지 6개의 알킬, 페닐 또는 벤질이고;

<280> Z는 -NR<sup>6''</sup>R<sup>7''</sup>, 탄소 원자 1 내지 6개의 알킬, 페닐 또는 벤질이고;

<281> R<sup>6''</sup>은 수소, 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 탄소 원자 3 내지 18개의 시클로알킬, 페닐, 벤질 또는 탄소 원자 2 내지 5개의 알카노일이고, 이들 각각은 할로, 아미노 또는 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬아미노로 치환되거나 치환되지 않으며;

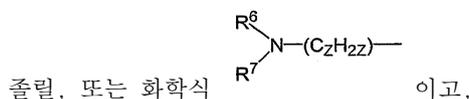
<282> R<sup>7''</sup>은 수소 또는 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬이고;

<283> n은 1, 2 또는 3의 값을 갖고;

<284> (i) R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>은 함께, -NH-CH<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>-, -NH-CO-R<sup>8</sup>- 또는 -N=CH-R<sup>8</sup>-이고, 여기서 -R<sup>8</sup>-은 -CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-, -CH=CH-, -CH=N- 또는 -N=CH-이거나, 또는

<285> (ii) 서로 독립적으로,

<286> (1) R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup> 중 하나는 수소이고, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup> 중 다른 하나는 이미다졸릴, 피롤릴; 옥사디아졸릴, 트리아

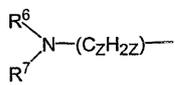


<287> 여기서 z는 0 또는 1이고, 단 (i) R<sup>3</sup>가 -SO<sub>2</sub>Y, -COZ 또는 -CN이고, (ii) R<sup>4</sup> 또는 R<sup>5</sup>가 수소인 경우, z는 0이 아니고;

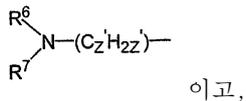
<288> R<sup>6</sup>는, R<sup>7</sup>과 독립적으로, 수소; 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 탄소 원자 3 내지 18개의 시클로알킬, 탄소 원자 2 내지 5개의 알카노일, 또는 탄소 원자 2 내지 6개의 시클로알카노일 [이들 각각은 할로, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노(이들 각각의 알킬기는 탄소 원자 1 내지 4개를 함유함)로 치환되거나 치환되지 않음]; 페닐; 벤질; 벤조일; 탄소 원자 2 내지 5개의 알콕시카르보닐; 탄소 원자 2 내지 5개의 알콕시알킬카르보닐; N-모르폴리노카르보닐; 카르바모일; N-치환된 카르바모일 [여기서, 치환기는 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 탄소 원자 3 내지 18개의 시클로알킬, 또는 탄소 원자 2 내지 5개의 알카노일이고, 이들 각각은 할로, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노(여기서, 각 알킬기는 탄소 원자 1 내지 4개를 함유함)로 치환되거나 치환되지 않음]; 페닐; 벤질; 또는 메틸술포닐이고;

<289> R<sup>7</sup>은 수소, 탄소 원자 1 내지 4개의 알킬, 메틸술포닐; 또는 탄소 원자 2 내지 5개의 알콕시알킬카르보닐이고;

<290> R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 함께 -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-N=CH-, 또는 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노(여기서, 각 알킬기는 탄소 원자 1 내지 4개를 가짐)으로 치환된 탄소 원자 1 또는 2개의 알킬리텐이거나; 또는

<291> (2) R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup> 중 하나는 화학식  이고,

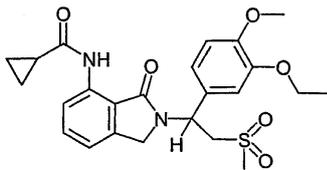
<292> 여기서, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 z는 각각 상기 정의한 의미를 가지고; R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup> 중 다른 하나는 화학식



<293> 여기서, z'은 0 또는 1이고;

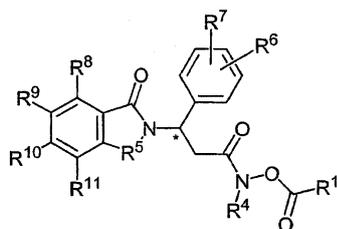
<294> R<sup>6'</sup>은 R<sup>6</sup>와 동일한 의미를 가지나, 이와는 독립적으로 선택되고;

<295> R<sup>7'</sup>은 R<sup>7</sup>과 동일한 의미를 가지나, 이와는 독립적으로 선택되고, 표시된 탄소 원자는 키랄 중심을 구성한다. 구체적인 화합물은 하기 화학식의 화합물 및 이의 거울상이성질체이다.



<296>

<297> 또 다른 구체적인 선택적 시토킨 억제 약물은 본원에 참고문헌으로 삽입된 WO 01/45702에 개시된 이미도 및 아미도 치환된 아실히드록삼산 (예를 들면, (3-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-3-(3-에톡시-4-메톡시페닐)프로파노일아미노)프로파노에이트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 대표적인 화합물은 하기 화학식의 화합물이다.



<298>

<299> 상기 식에서,

<300> \* 표시된 탄소 원자는 키랄 중심을 구성하고;

- <301> R<sup>4</sup>는 수소 또는 -(C=O)-R<sup>12</sup>이고,
- <302> R<sup>1</sup> 및 R<sup>12</sup>는 각각 서로 독립적으로, 탄소 원자 1 내지 6개의 알킬, 페닐, 벤질, 피리딜 메틸, 피리딜, 이미다졸릴, 이미다졸릴 메틸, 또는
- <303> CHR<sup>\*</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>\*</sup>R<sup>0</sup>이고,
- <304> 여기서, R<sup>\*</sup> 및 R<sup>0</sup>은 서로 독립적으로, 수소, 탄소 원자 1 내지 6개의 알킬, 페닐, 벤질, 피리딜 메틸, 피리딜, 이미다졸릴 또는 이미다졸릴메틸이고, n=0, 1 또는 2이고;
- <305> R<sup>5</sup>는 C=O, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CO-, 또는 SO<sub>2</sub>이고;
- <306> R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 각각 서로 독립적으로 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 탄소 원자 1 내지 6개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 6개의 알콕시, 탄소 원자 3 내지 8개의 시클로알콕시, 할로, 탄소 원자 18개 이하의 바이시클로알킬, 탄소 원자 18개 이하의 트리시클로알콕시, 1-인다닐옥시, 2-인다닐옥시, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-시클로알킬리덴메틸 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-알킬리덴메틸이고;
- <307> R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 각각 서로 독립적으로,
- <308> (i) 수소, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 카르브에톡시, 카르보메톡시, 카르보프로폭시, 아세틸, 카르바모일, 아세톡시, 카르복시, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 탄소 원자 1 내지 10개의 알킬, 탄소 원자 1 내지 10개의 알콕시, 할로, 또는
- <309> (ii) R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup> 중 하나는 저급 알킬을 포함하는 아실아미노이고, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup> 중 나머지는 수소가거나, 또는
- <310> (iii) 수소(R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>가 함께 벤조, 퀴놀린, 퀴녹살린, 벤즈이미다졸, 벤조디옥솔, 2-히드록시벤즈이미다졸, 메틸렌디옥시, 디알콕시 또는 디알킬인 경우)이거나, 또는
- <311> (iv) 수소(R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>이 함께 벤조, 퀴놀린, 퀴녹살린, 벤즈이미다졸, 벤조디옥솔, 2-히드록시벤즈이미다졸, 메틸렌디옥시, 디알콕시 또는 디알킬인 경우)이거나, 또는
- <312> (v) 수소(R<sup>9</sup> 및 R<sup>10</sup>이 함께 벤조인 경우)이다.
- <313> 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.
- <314> 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되어 있지 않다면 용어 "제약학상 허용되는 염"은 용어가 의미하는 화합물의 무독성 산 및 염기의 부가염을 포함한다. 허용되는 무독성 산 부가염으로는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 메탄술폰산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 숙신산, 시트르산, 말산, 말레산, 소르브산, 아코니틴산, 살리실산, 프탈산, 엠볼산 및 에난트산 등을 포함하는 당업계에서 공지된 유기 및 무기 산 또는 염으로부터 유도된 것들이 포함된다.
- <315> 본질적으로 산성인 화합물은 다양한 제약학상 허용되는 염기와 염을 형성할 수 있다. 이러한 산성 화합물의 제약학상 허용되는 염기 부가염의 제조에 사용될 수 있는 염기는 무독성 염기 부가염, 즉 약물학상 허용되는 양이온을 함유하는 염, 예를 들어 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염, 및 특히 칼슘염, 마그네슘염, 나트륨염 또는 칼륨염을 형성하는 것들이나, 이에 한정되는 것은 아니다. 적합한 유기 염기로는 N,N-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루마인 (N-메틸글루카민), 리신 및 프로카인 등이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- <316> 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 아마이드, 생가수분해성 에스테르, 생가수분해성 카르바메이트, 생가수분해성 카르보네이

트, 생가수분해성 우레이드 및 생가수분해성 포스페이트 동족체 등의 생가수분해성 잔기를 포함하는 선택적 시토킨 억제 약물의 유도체가 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다. 전구약물의 다른 예로는 -NO, -NO<sub>2</sub>, -ONO 또는 -ONO<sub>2</sub> 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.

<317> 본원에서 사용된 바와 같이, 달리 명시되어 있지 않다면 용어 "생가수분해성 아미드", "생가수분해성 에스테르", "생가수분해성 카르바메이트", "생가수분해성 카르보네이트", "생가수분해성 우레이드", "생가수분해성 포스페이트"는 1) 화합물의 생물학적 활성을 간섭하지 않고서 흡수, 작용의 지속 또는 작용의 개시 등의 생체내 유리한 특성을 화합물에 부여할 수 있거나; 또는 2) 생물학적으로 불활성이나 생체내에서 생물학적 활성 화합물로 전환되는 화합물의 아미드, 에스테르, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레이드 또는 포스페이트를 각각 의미한다. 생가수분해성 에스테르의 예로는 저급 알킬 에스테르, 저급 아실옥시알킬 에스테르 (예컨대, 아세톡시메틸, 아세톡시에틸, 아미노카르보닐옥시메틸, 피발로일옥시메틸 및 피발로일옥시에틸 에스테르), 락토닐 에스테르 (예컨대, 프탈리딜 및 티오프탈리딜 에스테르), 저급 알콕시아실옥시알킬 에스테르 (예컨대, 메톡시카르보닐옥시메틸, 에톡시카르보닐옥시메틸 및 이소프로폭시카르보닐옥시메틸 에스테르), 알콕시아실 에스테르, 콜린 에스테르 및 아실아미노 알킬 에스테르 (예컨대, 아세트아미도메틸 에스테르)가 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다. 생가수분해성 아미드의 예로는 저급 알킬 아미드, α-아미노산 아미드, 알콕시아실 아미드 및 알킬아미노알킬카르보닐 아미드가 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다. 생가수분해성 카르바메이트의 예로는 저급 알킬아민, 치환 에틸렌디아민, 아미노산, 히드록시알킬아민, 헤테로사이클릭 및 헤테로방향족 아민, 및 폴리에테르 아민이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.

<318> 다양한 선택적 시토킨 억제 약물은 1 개 이상의 키랄 중심을 함유하고, 거울상이성질체의 라세미 혼합물 또는 부분입체이성질체의 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.

<319> 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.

<320> 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.

<321> 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.

<322> 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.

<323> **4.2 제2 활성제**

<324> 본 발명의 방법 및 조성물에 다른 약리적으로 활성인 화합물 ("제2 활성제")과 선택적 시토킨 억제 약물을 복합

할 수 있다. 특정 복합은 바람직하지 않은 혈관신생과 관련되거나 이에 의해 특징지어지는 특정 종류의 암 및 특정 질환 및 증상의 치료에 상승적으로 작용한다고 생각된다. 선택적 시토킨 억제 약물은 특정 제2 활성제와 관련된 부작용을 완화시킬 수도 있고, 일부 제2 활성제는 선택적 시토킨 억제 약물과 관련된 부작용을 완화시키는데 사용될 수 있다.

- <325> 하나 이상의 제2 활성 성분 또는 제제가 선택적 시토킨 억제 약물과 함께 본 발명의 방법 및 조성물에 사용될 수 있다. 제2 활성제는 큰 분자 (예를 들어, 단백질) 또는 작은 분자 (예를 들어, 합성 무기, 유기금속 또는 유기 분자)일 수 있다.
- <326> 큰 분자 활성제의 예로는, 조혈 성장인자, 시토킨, 및 모노클로날 및 폴리클로날 항체를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 전형적인 큰 분자 활성제는 생물 분자, 예컨대 자연적으로 발생하거나 인공적으로 제조된 단백질이다. 본 발명에 특히 유용한 단백질은 조혈 전구세포 및 면역적으로 활성인 조세포 (poietic cell)의 시험관 내 또는 생체 내 생존 및(또는) 증식을 자극하는 단백질을 포함한다. 다른 것들은 세포 중의 수입 에리트로이드 전구체의 시험관 내 또는 생체 내 분열 및 분화를 자극한다. 구체적인 단백질로는, 인터루킨, 예컨대 IL-2 (재조합 IL-II ("rIL2")) 및 카나리폭스 IL-2), IL-10, IL-12 및 IL-18; 인터페론, 예컨대 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 베타-1a 및 인터페론 감마-1b; GM-CSF 및 GM-CSF; 및 EPO를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- <327> 본 발명의 방법 및 조성물에 사용될 수 있는 구체적인 단백질로는, 필그라스탐 (뉴포겐(Neupogen) (등록상표)의 상표명으로 미국에서 판매됨; 암젠, 미국 캘리포니아주 싸우전드 오크스), 사르그라모스탐 (루킨 (Leukine) (등록상표)의 상표명으로 미국에서 판매됨; 이뮤넥스, 미국 워싱턴주 시애틀), 및 재조합 EPO (에포겐 (Epopo) (등록상표)의 상표명으로 미국에서 판매됨; 암젠, 미국 캘리포니아주 싸우전드 오크스)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- <328> GM-CSF의 재조합 및 변이체 형태는 본원에 참고문헌으로 삽입된 미국 특허 제5,391,485호; 제5,393,870호 및 제5,229,496호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. G-CSF의 재조합 및 변이체 형태는 본원에 참고문헌으로 인용된 미국 특허 제4,810,643호; 제4,999,291호; 제5,528,823호; 및 제5,580,755호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- <329> 본 발명은 천연, 자연 발생, 및 재조합 단백질의 사용을 포함한다. 본 발명은 또한 생체 내(in vivo)에서 이들이 기초하는 단백질의 약리 활성의 적어도 일부를 나타내는, 자연 발생 단백질의 변이체 및 유도체(예: 변형된 형태)를 포함한다. 변이체의 예로는, 자연 발생 형태의 단백질의 상응하는 잔기와 상이한 1 이상의 아미노산 잔기를 갖는 단백질을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 또한, "변이체"라는 용어는 이들의 자연 발생 형태에 통상적으로 존재하는 탄수화물 부분이 결여된 단백질(예: 비글리코실화 형태)를 포함한다. 유도체의 예로는 페길레이트드(pegylated) 및 융합 단백질, 예를 들면 IgG1 또는 IgG3를 단백질 또는 목적 단백질의 활성 부분에 융합하여 형성된 단백질을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 문헌[Penichet, M.L. and Morrison, S.L., J. Immunol. Methods 248:91-101 (2001)]을 참조.
- <330> 본 발명의 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 항체는 모노클로날 및 폴리클로날 항체를 포함한다. 항체의 예로는 트라스투주맵[trastuzumab; 헤르셉틴(Herceptin, 등록상표)], 리툭시맵[rituximab; 리툭산(Rituxan, 등록상표)], 베바시주맵[bevacizumab; 아바스틴(Avastin, 상품명)], 페르투주맵[pertuzumab; 옴니타르그(Omnitarg, 상품명)], 토시투모맵[osimertinib; 벅사르(Bexxar, 등록상표)], 에드레코로맵[edrecolomab; 파노렉스(Panores, 등록상표)] 및 G250을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 화합물은 또한 항-TNF- $\alpha$  항체와 함께 또는 조합하여 사용될 수 있다.
- <331> 큰 분자 활성제는 항-암 백신 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, IL-2, G-CSF 및 GM-CSF와 같은 시토킨을 분비하거나 분비를 유도하는 백신이 본 발명의 방법, 제약 조성물 및 키트에 사용될 수 있다. 문헌[Emens, L.A., et al., Curr. Opin. Mol. Ther. 3(1):77-84 (2001)] 참조.
- <332> 본 발명의 한 실시태양에서, 큰 분자 활성제는 선택적 시토킨 억제 약물의 투여와 연관된 부작용을 감소, 제거 또는 예방한다. 특정 선택적 시토킨 억제 약물 및 치료 개시되는 질병 또는 장애에 따라서, 부작용으로는 졸음 및 졸림, 현기증 및 기립 고혈압, 호중성백혈구감소증, 호중성백혈구감소증에 의해 유발되는 감염, 증가된 HIV-바이러스 부하, 서맥, 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson Syndrome) 및 독성 표피 괴사증 및 발작(예: 대발작 경련)을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 구체적인 부작용은 호중성백혈구감소증이다.
- <333> 작은 분자인 제2 활성제를 사용하여 또한 선택적 시토킨 억제 약물의 투여와 관련된 부작용을 완화시킬 수

있다. 그러나, 일부 큰 분자와 마찬가지로, 다수는 선택적 시토킨 억제 약물과 함께 (예를 들어, 전, 후 또는 동시에) 투여될 때 상승적 효과를 제공가능한 것으로 여겨진다. 작은 분자 제2 활성제의 예로는 항-암제, 항생제, 면역억제제 및 스테로이드를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

<334>

항-암제의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 히드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스루킨; 알트레타민; 암보마이신; 아메탄트론 아세테이트; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아스파라기나제; 아스페를린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤조데파; 비카루타미드; 비산트렌 히드로클로라이드; 비스나피드 디메실레이트; 비제레신; 블레오마이신 술페이트; 브레퀴나르 나트륨; 브로피리민; 부숯판; 카르티노마이신; 카루스테론; 카라세미드; 카르베티메르; 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 히드로클로라이드; 카르젤레신; 세데핀골; 셀레콕시브 (COX-2 억제제); 클로람부실; 시로레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 크리스나톨 메실레이트; 시클로포스파미드; 사이타라빈; 다카르바진; 닥티노마이신; 다우노루비신 히드로클로라이드; 데시타빈; 텍소르마플라틴; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 히드로클로라이드; 드로록시펜; 드로록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 히드로클로라이드; 엘사미트루신; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 히드로클로라이드; 에르부로졸; 에스루비신 히드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 나트륨; 에타니다졸; 에토포시드; 에토포시드 포스페이트; 에토프린; 파드로졸 히드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티니드; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루오로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리엔신 나트륨; 켄시타빈; 켄시타빈 히드로클로라이드; 히드록시우레아; 이다루비신 히드로클로라이드; 이포스파미드; 일모포신; 이프로플라틴; 이리노테칸; 이리노테칸 히드로클로라이드; 란레오티드 아세테이트; 레트로졸; 류프로리드 아세테이트; 리아로졸 히드로클로라이드; 로메트렉솔 나트륨; 로무스틴; 로속산트론 히드로클로라이드; 마소프로콜; 마이탄신; 메클로레타민 히드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 멜렌게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 메르캅토프린; 메톡트렉세이트; 메톡트렉세이트 나트륨; 메토프린; 메투레데파; 미던도미드; 미토카르신; 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신; 미토스페르; 미토탄; 미톡산트론 히드로클로라이드; 마이코페놀산; 노코다졸; 노갈라마이신; 오르마플라틴; 옥시수란; 파크리탁셀; 페가스파르가제; 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 술페이트; 페르포스파미드; 피포브로만; 피포솔판; 피록산트론 히드로클로라이드; 필카마이신; 플로메스탄; 포르피메르 나트륨; 포르피로마이신; 프레드니무스틴; 프로카르바진 히드로클로라이드; 푸로마이신; 푸로마이신 히드로클로라이드; 피라조푸린; 리보프린; 사핀골; 사핀골 히드로클로라이드; 세무스틴; 심트라젠; 스파르포세이트 나트륨; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 히드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 솔로페누르; 탈리소마이신; 테코갈란 나트륨; 탁소테어; 테가푸르; 텔록산트론 히드로클로라이드; 테모포르핀; 테니포시드; 테록시론; 테스토락톤; 티아미프린; 티오구아닌; 티오데파; 티아조푸린; 티라파자민; 토레미펜 시트레이트; 트레스톨론 아세테이트; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트립토티렌; 투부로졸 히드로클로라이드; 우라실 머스타드; 우레데파; 바프레오티드; 베르테포르핀; 빈블라스틴 술페이트; 빈크리스틴 술페이트; 빈데신; 빈데신 술페이트; 비네퍼딘 술페이트; 빈글리시네이트 술페이트; 빈류로신 술페이트; 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 술페이트; 빈줄리딘 술페이트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 및 조루비신 히드로클로라이드.

<335>

다른 항암제에는 20-에피-1,25 디히드록시비타민 D3; 5-에티닐우라실; 아비라테론; 아클라루비신; 아실폴벤; 아데시페놀; 아도젤레신; 알데스루킨; ALL-TK 길항제; 알트레타민; 암바무스틴; 아미독스; 아미포스틴; 아미노레불린산; 암루비신; 암사크린; 아나그렐리드; 아나스트로졸; 안드로그라폴리드; 혈관신생 억제제; 길항제 D; 길항제 G; 안타렐릭스; 안티-돌사리징 모르포제네틱 단백질-1; 안티안드로젠, 프로스타틱 칼시노마; 안티에스트로젠; 안티네오플라스톤; 안티센스 올리고뉴클레오티드; 아피디콜린 글리시네이트; 아포토시스 진 모듈레이터; 아포토시스 레귤레이터; 아퓨린산; 아라-CDP-DL-PTBA; 알지닌 데아미나제; 아술라크린; 아타메스탄; 아트리무스틴; 악시나스타틴 1; 악시나스타틴 2; 악시나스타틴 3; 아자세트론; 아자톡신; 아자티로신; 박카틴 III 유도체; 발라놀; 바티마스타트; BCR/ABL 길항제; 벤조클로린; 벤조일스타우로스포린; 베타 락탐 유도체; 베타-알레진; 베타클라마이신 B; 베틀린산; bFGF 억제제; 비칼루타미드; 비산트렌; 비사지리디닐스페르민; 비스나피데; 비스트라텐 A; 비젤레신; 브레플레이트; 브로피리민; 부도티탄; 부티오닌 술포시민; 칼시포트리올; 칼포스틴 C; 캄프토티신 유도체; 카페시타빈; 카르복시아미드-아미노-트리아졸; 카르복시아미도트리아졸; CaRest M3; CARN 700; 연골 유래 억제제; 칼제레신; 카세인 키나제 억제제(ICOS); 카스타노스페르민; 세크로핀 B; 세트로렐릭스; 클로른스; 클로로퀴녹살린 술포아미드; 시카프로스트; 시스-포르피린; 클라드리빈; 클로미펜 아날로그; 클로트리마졸; 콜리스마이신 A; 콜리스마이신 B; 콤프레타스타틴 A4; 콤프레타스타틴 아날로그; 코나제닌; 크람베시딘 816; 크리스나톨; 크립토포신 8; 크립토포신 A 유도체; 쿠라신 A; 시클로펜탄트라키논; 시클로플라탐; 시페

마이신; 시타라빈 옥포스페이트; 세포용해 인자; 시토스타틴; 다클릭시마브; 데시타빈; 데히드로디탐닌 B; 데스로렐린; 텍사메타손; 텍시포스파미드; 텍스라족산; 텍스베라파밀; 디아지큐온; 디탐닌 B; 디독스; 디에틸노르스페르민; 디히드로-5-아자시티딘; 디히드로탁솔; 9-; 디옥사마이신; 디페닐 스피로무스틴; 도세탁셀; 도코사놀; 돌라세트론; 독시플루리딘; 독소루비신; 드로록시펜; 드로나비놀; 듀오카마이신 SA; 엡세렌; 에코무스틴; 에틸포신; 에드레콜로마브; 에플로르니틴; 엘레멘; 에미테푸르; 에피루비신; 에프리스테리드; 에스트라무스틴 아날로그; 에스트로젠 효현제; 에스트로젠 길항제; 에타나리움; 에톱시드 포스페이트; 엑셈스탄; 파드로졸; 파자라빈; 펜레티니드; 필그라스티م; 피나스테리드; 플라보피리돌; 플레젤라스틴; 플루아스테론; 플루다라빈; 플루오로다우노루비신 히드로클로라이드; 포르페니맥스; 포르메스탄; 포스트리에신; 포테무스틴; 가돌리니움 텍사피린; 갈륨 니트레이트; 갈로시타빈; 가니렐릭스; 젤라티나제 억제제; 겐시타빈; 글루타티온 억제제; 헵솔팜; 헤레굴린; 핵사메틸렌 비스아세트아미드; 하이페리신; 이반드론산; 이다루빅산; 이독시펜; 이드라만톤; 일모포신; 일로마스타트; 이미티니브(예, 글리백 (등록상표)); 이미퀴모드; 면역항분 펩티드; 인슐린형 성장 인자-1 수용체 억제제; 인터페론 효현제; 인터페론; 인터루킨; 이오벤구안; 이오도독소루비신; 이포메아놀; 4-; 이로플락트; 일소글라딘; 이르소벤가졸; 이소호호말리콘드린 B; 이타세트론; 자스플라키놀리드; 카할랄리드 F; 라멜라린-N 트리아세테이트; 란레로티드; 레이나마이신; 레노그라스티م; 렌티난 술페이트; 렘톨스타틴; 레트로졸; 백혈병 억제 인자; 백혈구 알파 인터페론; 루프로리드+에스트로젠+프로세스테론; 루프로레린; 레바미솔; 리아로졸; 선형 폴리아민 아날로그; 친유성 디사카라이드 펩티드; 친유성 백금 화합물; 리소칼린아미드 7; 로바플라틴; 롬브리신; 로메트렉솔; 로니다민; 로속산트론; 록소리빈; 루트로테칸; 루테티움 텍사피린; 리소필린; 세포용해 펩티드; 마이탄신; 만노스타틴 A; 마리마스타트; 마소프로콜; 마스핀; 마트릴신 억제제; 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제; 메노그라린; 멘마론; 메트렐린; 메티오니나제; 메토클로프라미드; MIF 억제제; 미페프리스톤; 밀테포신; 미리모스탐; 미토구아존; 미토라클; 미토마이신 아날로그; 미토나피드; 미토톡신 섬유아세포 성장 인자-사포린; 미톡산트론; 모파로텐; 몰그라모스탐; 에르비투스, 인간 용모막 성선 자극 호르몬; 모노포스포릴 리피드 A+미오박테리움 세포벽 sk; 모피다물; 머스타드 항암제; 미카페록시드 B; 미코박테리아 세포벽 추출물; 미리아포론; N-아세틸디날린; N-치환 벤즈아미드; 나파렐린; 나그레스탐; 날록손+펜타조신; 나파빈; 나프테르핀; 나르토그라스티م; 네다플라틴; 네모루비신; 네리드론산; 널루타미드; 니삼마이신; 산화질소 모듈레이터; 산화질소 항산화제; 니트룰린; 오블리머센(제나센스 (등록상표) (Genasense)); 0<sup>6</sup>-벤질구아닌; 옥트레오티드; 오키세논; 올리고뉴클레오티드; 오납리스톤; 온단세트론; 온단세트론; 오라신; 오렐 시토킨 유도자; 오르마플라틴; 오사테론; 옥사리플라틴; 옥사우노마이신; 파클리탁셀; 파클리탁셀 아날로그; 파클리탁셀 유도체; 팔라우아민; 팔미토일리히죽신; 파미드론산; 파낙시트리톨; 파노미펜; 파라박틴; 파젤립틴; 페가스파르가제; 펠데신; 펜토산 폴리술페이트 소듐; 펜토스타틴; 펜트로졸; 퍼플루브론; 퍼포스파미드; 페릴릴 알콜; 페나지노마이신; 페닐아세테이트; 포스파타제 억제제; 피시바닐; 필로카르핀 히드로클로라이드; 피라루비신; 피리트렉심; 플라세틴 A; 플라세틴 B; 플라스미노젠 활성제 억제제; 백금 착물; 백금 화합물; 백금-트리아민 착물; 포르피머 소듐; 포르피로마이신; 프레드니손; 프로필 비스-아크리돈; 프로스타글라딘 J2; 프로테아솜 억제제; 단백질 A에 기초한 면역 모듈레이터; 단백질 키나제 C 억제제; 단백질 키나제 C 억제제; 마이크로알갈; 단백질 티로신 포스파타제 억제제; 퓨린 핵산 포스포릴라제 억제제; 푸르유린; 피라졸로아크리딘; 피리독살레이티드 헤모글로빈 폴리옥시에틸렌 컨주게이트; raf 길항제; 랄티트렉스드; 라모세트론; ras 파르네실 단백질 트랜스페라제 억제제; ras 억제제; ras-GAP 억제제; 레텔립틴 디메틸레이티드; 레니움 Re 186 에티드로네이트; 리족신; 리보자임; RII 레틴아미드; 로이튜킨; 로무르티드; 로퀴니맥스; 루비지논 B1; 루복실; 사핀졸; 사인토펜; SarCNU; 사르코피톨 A; 사르그라모스탐; Sdi 1 미메틱; 세무스틴; 세네센스 유도된 억제제 1; 센스 올리고뉴클레오티드; 신호 전달 억제제; 시조피란; 소뷰족산; 소듐 보로갑테이트; 소듐 페닐아세테이트; 솔베롤; 소마토메딘 결합 단백질; 소네르민; 스파르포스산; 스피카마이신 D; 스피로무스틴; 스플레노펜틴; 스폰지스타틴 1; 스크알라민; 스티피아미드; 스트로멜리신 억제제; 술피노신; 초활성 혈관 작용 장 펩티드 억제제; 수라디스타; 수라민; 스와인소닌; 탈리뮤스틴; 타목시펜 메티오디드; 타우로무스틴; 타자로텐; 테코갈란 소듐; 테가푸르; 텔루라피릴리움; 텔로메라제 억제제; 테모포르핀; 테니포시드; 테트라클로로데카옥시드; 테트라조민; 탈리블라스틴; 티오코랄린; 트롬보포이에틴; 트롬보포이에틴 미메틱; 티말파신; 티모포이에틴 수용체 효현제; 티모트리난; 갑상선 자극 호르몬; 틴 에틸 에티오프루린; 티라파자민; 티타노센 비클로라이드; 톱센틴; 토레미펜; 번역 억제제; 트레티노인; 트리아세틸우리딘; 트리스리빈; 트리메트렉세이트; 트립토펜; 트로피세트론; 투로스테리드; 티로신 키나제 억제제; 티르포스틴; UBC 억제제; 우베니맥스; 요생식동 유도된 성장 억제 인자; 우로키나제 수용체 억제제; 바프레오티드; 바리올린 B; 벨라레솔; 베라민; 베르딘; 베르테포르핀; 비노렐린; 빈잘틴; 비탁신; 보로졸; 자노테론; 제니플라틴; 질라스코르브; 및 지노스타틴 스티말라메르가 포함되지만 이에 한정되는 것은 아니다.

텍사메타손(데카드론 (등록상표) (Decadron)), 스테로이드, 겐시타빈, 시스플라티늄, 테모졸로미드, 에토포시드, 시클로포스파미드, 테모다르, 카르보플라틴, 프로카르바진, 글리아델, 타목시펜, 토포테칸, 메토티렉세이트, 아리사 (등록상표) (Arisa), 탁솔, 탁소테어, 플루오로우라실, 류코보린, 이리노테칸, 젤로다, CPT-11, 인터페론 알파, 페길레이티드 인터페론 알파(예: PEG INTRON-A), 카페시타빈, 시스플라틴, 티오테파, 플루다라빈, 코르보플라틴, 리소소말 다우노루비신, 시타라빈, 독세탁솔, 파클리탁셀, 빈블라스틴, IL-2, GM-CSF, 다카르바진, 비노렐빈, 졸레드론산, 팔미트로네이트, 비악신, 부술판, 프레드니손, 비스포스포네이트, 아르세닉 트리옥사이드, 빈크리스틴, 독소루비신(독실 (등록상표) (Doxil)), 파클리탁셀, 간시클로비어, 아드리아마이신, 에스트라뮤스틴 소듐 포스페이트(엠시트 (등록상표) (Emcyt)), 술린다, 및 에톱시드가 포함되지만 이에 한정되는 것은 아니다.

**<337> 4.3 치료 및 예방 방법**

**<338>** 본 발명은 바람직하지 않은 혈관신생에 특징이 있거나 관련이 있는 다양한 유형의 암, 질병 및 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하기 위한 방법을 포함하는 것이다. 본 명세서에서 달리 표시하지 않으면 "치료"라는 용어는 특정 질병 또는 장애의 징후가 발병한 후 본 발명의 화합물 또는 다른 추가의 활성 성분을 투여하는 것을 뜻한다. 본 명세서에서 달리 표시하지 않으면 "예방"이라는 용어는 특히 바람직하지 않은 혈관신생에 특징이 있거나 관련이 있는 다양한 암, 및 다른 질병 및 장애의 위험성이 있는 환자에게 징후가 발병하기 전에 투여하는 것을 뜻한다. "예방"이라는 용어는 특정 질병 또는 장애의 징후를 억제하는 것을 포함한다. 바람직하지 않은 혈관신생에 특징이 있거나 관련이 있는 암, 질병 및 장애의 가족력이 있는 환자는 예방 치료의 바람직한 후보이다. 본 명세서에서 달리 표시하지 않으면 "관리"라는 용어는 특정 질병 또는 장애를 앓았던 환자에게서 특정 질병 또는 장애가 재발하는 것을 방지하고(거나) 특정 질병 또는 장애를 앓았던 환자의 경감된 상태를 유지하는 시간을 연장시키는 것을 포함한다.

**<339>** 본 명세서에서 "암"이라는 용어는 고형 종양 및 뼈 혈액 종양을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. "암"이라는 용어는 피부 조직, 기관, 혈액, 및 혈관의 질병을 뜻하고, 방광, 뼈 또는 혈액, 뇌, 유방, 자궁경부, 흉부, 대장, 자궁내막, 식도, 안구, 두부, 신장, 간, 림프절, 폐, 구강, 목, 난소, 췌장, 전립선, 직장, 위, 고환, 인후, 및 자궁의 암을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 암의 구체적인 예에는 진행성 악성종양, 아밀로이드증, 신경교세포종, 수막종, 혈관주위세포종, 다발성 뇌전지, 다형성 교모세포종, 아교모세포종, 뇌간 신경아교종, 예후가 좋지 않은 악성 뇌종양, 악성 신경아교종, 재발성 악성 신경아교종, 역형성 별세포종, 역형성 희소돌기아교세포종, 신경내분비 종양, 직장선암종, 듀크 C 및 D 직장결장암, 절제불가능한 직장결장암, 전이성 간세포암종, 카포시육종, 핵형 급성 골수 아세포성 백혈병, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T 세포형 림프종, 피부 B 세포형 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 낮은 병기의 여포성 림프종, 전이성 흑색종 (예를 들면 안구흑색종을 포함하나 이에 한정되지 않는 국소흑색종), 악성 중피종, 악성 흉막중피종 증후군, 복막 암종, 유두상 장액암종, 부인과육종, 연조직육종, 피부경화증, 피부혈관염, 랑게르한스세포 조직구증, 자궁 근육종, 진행성 골화 섬유형성이상, 호르몬 불응성 전립선암, 절제된 고위험성 연조직육종, 절제불가능한 간세포암, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 스몰더형골수종, 비활동성 골수종, 난관암, 안드로겐 비의존성 전립선암, 안드로겐 의존성 단계 IV 비전이성전립선암, 호르몬 비감작성 전립선암, 항암화학치료 비감작성 전립선암, 유두상 갑상선암, 여포성 갑상선암종, 수질성 갑상선암종, 및 평활근종이 포함되지만 이에 한정되는 것은 아니다. 특정 실시태양에서, 암은 전이성이다. 다른 실시태양에서, 암은 항암화학치료 또는 항암방사선치료에 불응성이거나 저항성이고, 특히 탈리도마이드에 불응성이다.

**<340>** 본 명세서에서 암 이외의 질병 또는 질환을 언급하기 위해서 사용된 "바람직하지 않은 혈관신생에 특징이 있거나 관련이 있는 질병 또는 장애", "바람직하지 않은 혈관신생과 관련이 있는 질병 또는 장애", "바람직하지 않은 혈관신생에 특징이 있는 질병 또는 장애"라는 용어는 바람직하지 않은, 요구되지 않는, 또는 제어되지 않는 혈관신생에 의해 야기되거나 매개되거나 수반되는 질환, 장애 및 증상을 뜻하고, 염증성 질환, 자가면역 질환, 유전성 질환, 알리지성 질환, 세균성 질환, 안구혈관신생 질환, 맥락막 신생혈관성 질환, 망막 신생혈관성 질환을 포함하고 이에 한정되는 것은 아니다.

**<341>** 바람직하지 않은 혈관신생과 관련이 있는 질병 또는 장애의 예에는 당뇨병성 망막병증, 미숙아 망막병증, 각막 이식거부증, 혈관신생 녹내장, 후수정체 섬유증식증, 증식성 유리체망막병증, 트라코마, 근시, 시와, 유행성 각결막염, 아토피성 각막염, 상윤부각막염, 군날개 건성 각막염, 쇼그렌병, 장미여드름, 삼눈병, 매독, 지질변성증, 세균성 궤양, 진균성 궤양, 단순형 헤르페스 감염, 헤르페스 조스터 감염, 원충감염, 카포시육종, 모렌궤양, 테리엔변연변성, 변연각질용해증, 류마티스성관절염, 전신성 루푸스병, 다발성 동맥염, 외상, 웨게너 유육종증, 공막염, 스티븐슨병, 페리피고이드 방사상 각막 절개, 낮적혈구빈혈, 사르코이드, 탄성섬유가황색

중, 파제트병, 정맥폐색증, 동맥폐색증, 경동맥 폐쇄성 질환, 만성포도막염, 만성유리체염, 라임병, 일스씨병, 베체트병, 망막염, 포도막염, (추정)눈히스토플라스마증, 베스트병, 스타가르트병, 주변포도막염, 만성 망막박리, 과다점성증후군, 독소포자충증, 피부홍조, 유육종증, 경피증, 소리아티스 (soriatis), 건선, 원발성경화성담관염, 직장염, 원발성담관경화증, 특발성 폐섬유화증, 알콜성 간염, 내독소혈증, 독성쇼크 증후군, 골관절염, 역전사바이러스 증식증, 소모성질환, 뇌막염, 실리카-유발성 섬유증, 식면-유발성 섬유증, 악성종양관련 고칼슘혈증, 뇌졸중, 순환성 쇼크, 치주염, 치은염, 거대세포성 빈혈, 불응성 빈혈, 5q-증후군, 및 고양이면역결핍 바이러스 (feline immunodeficiency virus), 말 전염성 빈혈바이러스 (equine infectious anemia virus), 염소 골관절염 바이러스 (caprin arthritis virus), 비스나 바이러스 (visna virus), 매디 바이러스 (maedi virus) 또는 렌티 바이러스 (lenti virus)에 의해 유발되는 가족병이 포함되지만 이에 한정되는 것은 아니다.

<342> 본 발명의 특정 형태에서, 바람직하지 않은 혈관신생과 관련이 있는 질환 또는 장애의 예에는 울혈성 심부전, 심근염, 폐부종, 내독소-매개 폐혈성쇼크, 급성 바이러스성 심근염, 심장이식 거부증, 심근경색, 에이즈, 간염, 성인성 호흡관증후군, 골-재흡수질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 만성 폐염증성 질환, 피부염, 낭성 섬유증, 폐혈성 쇼크, 폐혈증, 내독소성 쇼크, 혈류성 쇼크, 폐혈증 증후군, 허혈후재관류손상, 섬유병증, 악액질, 이식거부, 류마티스 척추염, 골다공증, 케양성 대장염, 염증성 장질환, 다발성 경화증, 전신성홍반성 루푸스, 나병결절홍반, 방사선손상, 천식, 과산소성 폐포손상, 말라리아, 결핵감염, 및 에이즈로 인한 기회 감염은 포함되지 않는다.

<343> 본 발명은 바람직하지 않은 혈관신생에 특징이 있거나 관련이 있는 암 또는 질환 또는 장애로 예전에 치료를 받았지만 일반적인 치료법에는 반응하지 않는 환자 및 예전에 치료를 받은 적이 없는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다. 어떤 질환 또는 장애는 특정 군에서 더 일반적으로 발병하긴 하지만, 본 발명은 환자의 나이에 관계 없이 환자를 치료하는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 상기한 질병 또는 증상을 치료하기 위해 수술을 받은 환자 및 수술을 받지 않은 환자를 치료하는 방법을 포함한다. 바람직하지 않은 혈관신생에 특징이 있는 암, 질환 및 장애를 갖고 있는 환자는 임상 발현이 상이하고 임상 결과가 다르기 때문에 환자의 예후에 따라 치료 방법은 달라질 수 있다. 숙련된 임상가의 암 및 다른 질환 또는 장애를 갖고 있는 개별 환자를 치료하기 위해 효과적으로 사용될 수 있는 특정 2차 물질, 수술 유형, 및 약물을 사용하지 않는 표준 치료법의 유형을 과도한 실험 없이도 쉽게 결정할 수 있다.

<344> 본 발명에 의해 포괄되는 방법은 바람직하지 않은 혈관신생이 연관된 암 또는 질환 또는 장애를 앓고 있는 또는 앓을 가능성이 있는 환자(예: 인간)에게 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물, 또는 전구체를 투여하는 것을 포함한다.

<345> 본 발명의 한 실시태양에서, 본 명세서에 기재된 증상을 위한 선택적 시토킨 억제 약물의 권장 1일 투여량은 단일 투여 형태로 또는 바람직하게는 분할 투여 형태로 약 1mg 내지 약 10,000mg/일이다. 더 구체적으로, 1일 투여량은 균등하게 분할하여 1일 2회 투여한다. 구체적으로, 1일 투여량은 약 1mg 내지 약 5,000mg/일이 좋고, 더 구체적으로 약 10mg 내지 약 2,500mg/일, 약 100mg 내지 약 800mg/일, 약 100mg 내지 약 1,200mg/일, 또는 약 25mg 내지 약 2,500mg/일이어야 한다. 환자를 관리함에 있어서 환자의 전체적인 반응에 따라 단일 투여 또는 분할 투여의 형태로 처음에는 작은 투여량, 예를 들면 약 1mg 내지 약 2,500mg/일로 시작하여 필요에 따라 약 200mg 내지 약 5,000mg/일까지 증가시킬 수 있다. 특정 실시태양에서, 바람직하게는 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드를 2회 분할하여 약 400, 800, 1,200, 2,500, 5,000 또는 10,000mg/일 투여할 수 있다.

<346> 특정 실시태양에서, 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드를 재발성 다발성 골수종 환자에게 약 400, 800, 또는 1,200mg/일의 투여량으로 투여할 수 있다. 특정 실시태양에서, 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드를 100mg/일의 투여량으로 시작해서 매주 단계적으로 200, 400, 800, 1,200 및 2,500mg/일까지 증량할 수 있다. 특정 실시태양에서, 본 발명의 화합물을 고형 종양을 갖고 있는 환자에게 약 5,000mg/일 이하의 양으로 투여할 수 있다. 특정 실시태양에서, 신경교종을 갖고 있는 환자에게 약 10,000mg/일 이하의 양으로 투여할 수 있다.

<347> 특정 실시태양에서, 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드를 크론병 (Crohn's disease)을 갖고 있는 환자에게 400mg/일의 양으로 시작해서 800mg/일 및 1,200mg/일의 양까지 단계적으로 늘려 투여할 수 있다.

<348> 특정 실시태양에서, 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드를 바람직하지 않은 혈관신생에 특징이 있거나 관련이 있는 다양한 유형의 질병 또는 장애(내독소혈증, 독성쇼크증후군, 골

관절염, 역전사 바이러스 증식증, 소모성 질환, 뇌막염, 실리카-유발성 섬유증, 석면-유발성 섬유증, 가축병, 악성종양관련 고칼슘혈증, 뇌졸중, 순환성 쇼크, 치주염, 치은염, 거대세포성 빈혈, 불응성 빈혈, 및 5q-중후군을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다)를 갖고 있는 환자에게 약 100mg/일 내지 약 5,000mg/일의 양 또는 격일로 매일 투여량의 1.5 내지 2.5배를 투여할 수 있다.

<349> 다른 특정 실시태양에서, (+)-2-[1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-메틸술포닐에틸]-4-아세틸아미노이소인돌린 1,3-디온을 바람직하지 않은 혈관신생에 특징이 있거나 관련이 있는 다양한 유형의 질환 또는 장애(내독소혈증, 독성쇼크 증후군, 골관절염, 역전사바이러스 증식증, 소모성 질환, 뇌막염, 실리카-유발성 섬유증, 석면-유발성 섬유증, 가축병, 악성종양관련 고칼슘혈증, 뇌졸중, 순환성 쇼크, 치주염, 치은염, 거대세포성 빈혈, 불응성 빈혈, 및 5q-중후군을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다)를 갖고 있는 환자에게 약 1 내지 약 200mg/일, 바람직하게는 약 10 내지 약 50mg/일 또는 이보다 많은 양(일반적으로 격일로 매일 투여량의 1.5 내지 2.5배)를 투여할 수 있다.

<350> **4.3.1 제2 활성제와의 병용 요법**

<351> 본 발명의 특정 방법은 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 하나 이상의 제2 활성제와 복합하고(하거나) 방사선 치료법, 수혈 또는 수술과 복합하여 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물의 예는 본원에 개시되어 있다(예를 들어, 섹션 4.1 참조). 제2 활성제의 예도 또한 본원에 개시되어 있다(예를 들어, 섹션 4.2 참조).

<352> 선택적 시토킨 억제 약물 및 제2 활성제를 환자에게 투여하는 것은 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 동시에 또는 연속적으로 수행될 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 좌우될 수 있다. 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물에 대한 바람직한 투여 경로는 경구 또는 눈이다. 본 발명의 제2 활성제 또는 성분에 대한 바람직한 투여 경로는 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [*Physicians' Desk Reference*, 1755-1760 (56<sup>th</sup> ed., 2002)]을 참조한다.

<353> 일 실시태양에서, 제2 활성제는 정맥내 또는 피하로, 1 일 1 회 또는 2 회, 약 1 내지 약 1000 mg, 약 5 내지 약 500 mg, 약 10 내지 약 350 mg, 또는 약 50 내지 약 200 mg의 양으로 투여된다. 제2 활성제의 구체적인 양은 사용된 특정 활성제, 치료되거나 관리될 통증의 유형, 통증의 심도 및 단계, 및 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물 및 환자에게 함께 투여되는 임의의 추가적인 활성제의 양(들)에 좌우될 수 있다. 특정 실시태양에서, 제2 활성제는 오블리머센(제나센스(Genasense) (등록상표)), GM-CSF, G-CSF, EPO, 탁소테어, 이리노테칸, 다카르바진, 트란스레티닌산(transretinoic acid), 토포테칸, 펜톡시필린(pentoxifylline), 시프로플록사신, 텍사메타손, 빈크리스틴, 독소루비신, cox-2 억제제, IL2, IL8, IL18, IFN, Ara-C, 비노렐빈, 또는 이들의 조합이다.

<354> 특정 실시태양에서, GM-CSF, G-CSF 또는 EPO는 4주 또는 6주 주기 중 약 4일 동안 약 1 내지 약 750 mg/m<sup>2</sup>/일의 양으로, 바람직하게는 약 25 내지 약 500 mg/m<sup>2</sup>/일의 양으로, 더욱 바람직하게는 약 50 내지 약 250 mg/m<sup>2</sup>/일의 양으로, 가장 바람직하게는 약 50 내지 약 200 mg/m<sup>2</sup>/일의 양으로 피하로 투여된다. 특정 실시태양에서는, GM-CSF는 정맥내로 2 시간에 걸쳐 약 60 내지 약 500 mcg/m<sup>2</sup>의 양으로, 또는 피하로 약 5 내지 약 12 mcg/m<sup>2</sup>/일의 양으로 투여될 수 있다. 특정 실시태양에서, G-CSF는 초기에 약 1 mcg/m<sup>2</sup>/일의 양으로 피하로 투여될 수 있으며, 총 과립백혈구 수의 상승에 따라 조정될 수 있다. G-CSF의 유지 용량은 약 300 (작은 환자에게) 또는 480 mcg의 양으로 피하로 투여될 수 있다. 특정 실시태양에서는, EPO는 10,000 유닛의 양으로 1주일 당 3회 피하로 투여될 수 있다.

<355> 다른 실시태양에서, 선택적 시토킨 억제제를 전이성 흑색종(안구 흑색종을 포함하지만 이에 한정되지 않는 국소 흑색종) 환자에게 단독으로 또는 제2 활성제와 병용하여 약 20 mg 내지 약 1,200 mg/d의 양으로 투여한다. 한 실시태양에서, 약 800 내지 약 1,200 mg/d 양의 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드 및 약 200 내지 약 1000 mg/m<sup>2</sup>/d 양의 다카르바진(DTIC)을 전이성 흑색종(안구 흑색종을 포함하지만 이에 한정되지 않는 국소 흑색종) 환자에게 투여한다. 다른 실시태양에서, 약 800 내지 1,200 mg/d 양의 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드 및 테모졸로미드를 전이성 흑색종(안구 흑색종을 포함하지만 이에 한정되지 않는 국소 흑색종) 환자에게 투여한다. 다른 실시태양에서, 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드를 테모졸로미드, 다카

르바진 (DTIC), IL-2 및(또는) IFN로 치료시에 진행하는 질병인 전이성 흑색종 또는 국소 흑색종 환자에게 약 200 내지 약 800 mg/d의 양으로 투여한다. 특정 실시태양에서, 텍사메타손과 조합하여 하루 2회 약 400 mg/d 또는 하루 4회 약 800 mg/d의 양으로 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 환자에게 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드를 투여한다.

- <356> 다른 실시태양에서, 아밀로이드증 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 멜팔란 및 텍사메타손과 함께 투여한다. 특정 실시태양에서, 아밀로이드증 환자에게 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물 및 스테로이드를 투여할 수 있다.
- <357> 다른 실시태양에서, 국소진행 또는 전이성 이행세포 방광암을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 겐시타빈 및 시스플라티늄과 함께 투여한다.
- <358> 다른 실시태양에서, 선택적 시토킨 억제 약물을 다음과 같이 제2 활성 성분과 함께 투여한다. 재발성 또는 진행성 뇌종양 또는 재발성 신경모세포종을 갖고 있는 소아과 환자에게는 테모졸로미드를, 재발성 또는 진행성 CNS 암을 위해서는 셀레코시브, 에토포시드, 및 시클로포스파미드를, 재발성 또는 진행성 수막종, 악성수막종, 혈관주위세포종, 다발성뇌전이, 재발성뇌종양, 또는 새롭게 진단된 다형성 교모세포종을 갖고 있는 환자에게는 테모다르를, 재발성 교모세포종을 갖고 있는 환자에게는 이리노테칸을, 뇌간교세포종을 갖고 있는 소아과 환자에게는 카르보플라틴을, 진행성 악성교세포종을 갖고 있는 소아과 환자에게는 프로카르바진을, 예후가 좋지 않은 악성 뇌종양, 새롭게 진단된 또는 재발성 다형교모세포종을 갖고 있는 환자에게는 시클로포스파미드를, 높은 병기의 재발성 악성교세포종을 갖고 있는 환자에게는 글리아델 (등록상표) (Gliadel)을, 역형성 별세포종을 위해서는 테모졸리미드 및 타목시펜을, 교세포종, 교모세포종, 역형성 별세포종, 또는 역형성 희소돌기교세포종을 위해서는 토포테칸을 투여한다.
- <359> 다른 실시태양에서, 전이성 유방암을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 메토티렉세이트 및 시클로포스파미드와 함께 투여한다.
- <360> 다른 실시태양에서, 신경내분비 종양을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 테모졸로미드와 함께 투여한다.
- <361> 다른 실시태양에서, 재발성 또는 전이성 두부 또는 목 암을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 겐시타빈과 함께 투여한다. 다른 실시태양에서, 췌장암을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 겐시타빈과 함께 투여한다.
- <362> 다른 실시태양에서, 결장암을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 아리사 (등록상표), 탁솔 및(또는) 탁소테어와 함께 투여한다.
- <363> 다른 실시태양에서, 결장 또는 직장 샘암종을 치료하기 위한 1차 치료에서 실패하였거나 차도가 좋지 않은 환자 또는 불응성 결장암을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 카페시타빈과 함께 투여한다.
- <364> 다른 실시태양에서, 듀크 C 및 D 결장암을 갖고 있는 환자 또는 전이성 결장암 치료를 예전에 받은 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 플루오로우라실, 류코보린, 및 이리노테칸과 함께 투여한다.
- <365> 다른 실시태양에서, 불응성 결장암을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 카페시타빈, 젤로다, 및 (또는) CPT-11과 함께 투여한다.
- <366> 다른 실시태양에서, 불응성 결장암을 갖고 있는 환자 또는 절제불가능한 결장암 또는 전이성 결장암을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 카페시타빈 및 이리노테칸과 함께 투여한다.
- <367> 다른 실시태양에서, 절제불가능한 간세포암종 또는 전이성 간세포암종상을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 단독으로 투여하거나 또는 인터페론 알파 카페시타빈과 함께 투여한다. 원발성 또는 전이성 간암을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 시스플라틴 및 티오테파와 함께 투여한다.
- <368> 다른 실시태양에서, 카포시육종을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 페길레이티드 인터페론 알파와 함께 투여한다.
- <369> 다른 실시태양에서, 불응성, 재발성, 또는 고위험성 급성 골수백혈병을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 플루다라빈, 카르보플라틴, 및(또는) 토포테칸과 함께 투여한다.
- <370> 다른 실시태양에서, 예후가 좋지 않은 핵형 급성골수모세포성백혈병을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제

약물을 리포소말 다우노루비신, 토포테칸, 및(또는) 시타라빈과 함께 투여한다.

- <371> 다른 실시태양에서, 비-소세포성 폐암을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 겐시타빈 및 이리노테칸과 병용하여 투여한다. 한 실시태양에서, 비-소세포성 폐암을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 카르보플라틴 및 이리노테칸과 함께 투여한다. 한 실시태양에서, 예전에 카르보/VP 16 및 방사선치료를 받은 적이 있는 비-소세포성 폐암을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 독세탁셀과 함께 투여한다.
- <372> 다른 실시태양에서, 비-소세포성 폐암을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 카르보플라틴 및(또는) 탁소테어와 함께 또는 카르보플라틴, 파클리탁셀 및(또는) 흉부방사선치료와 함께 투여한다. 특정 실시태양에서, IIIB 또는 IV기의 비-소세포성 폐암을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 탁소테어와 함께 투여한다.
- <373> 다른 실시태양에서, 소세포성 폐암을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 오블리머센(제나센스 (등록상표))와 함께 투여한다.
- <374> 다른 실시태양에서, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 피부 T 세포형 림프종, 피부 B 세포형 림프종, 미만성 거대 B 세포 림프종, 또는 재발성 또는 불응성 낮은 병기의 여포성 림프종을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 유형의 림프종을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 단독으로 또는 제2 활성 성분(예: 빈블라스틴 또는 플루다라빈)과 복합하여 투여한다.
- <375> 다른 실시태양에서, 안구흑색종과 같은 국소흑색종 또는 전이성 흑색종을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 유형 또는 단계의 흑색종을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 탁소테어, INF, IL-2, GM-CSF, 및(또는) 다카르바진과 복합하여 투여한다.
- <376> 다른 실시태양에서, 악성 중피종, 늑막을 침범한 단계 IIIB의 비-소세포성 폐암, 또는 악성 흉막중피종 증후군을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 단독으로 또는 비노렐빈과 복합하여 투여한다.
- <377> 다른 실시태양에서, 다양한 유형 또는 단계의 다발성 골수종을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 텍사메타손, 졸레드론산, 팔미트로네이트, GM-CSF, 비약신, 빈블라스틴, 멜팔란, 부술판, 시클로포스파미드, IFN, 팔미드로네이트, 프레드니손, 비스포스포네이트, 셀레쿠시브, 아르세닉 트리옥사이드, PEG INTRON-A, 빈크리스틴, 독실, 데카드론 또는 이들의 조합과 함께 투여한다.
- <378> 다른 실시태양에서, 재발성 또는 불응성 다발성 골수종을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 독소루비신(독실 (등록상표) (Doxil)), 빈크리스틴 및(또는) 텍사메타손(데카드론 (등록상표) (Decadron))과 함께 투여한다.
- <379> 다른 실시태양에서, 다양한 유형 또는 단계의 난소암(예: 복막암, 유두상 장액암종, 불응성 난소암 또는 재발성 난소암)을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 탁셀, 카르보플라틴, 독소루비신, 겐시타빈, 시스플라틴, 젤로다, 파클리탁셀, 텍사멘타손 또는 이들의 조합과 함께 투여한다.
- <380> 다른 실시태양에서, 다양한 유형 또는 단계의 전립선암을 갖고 있는 환자에게 선택적 시토킨 억제 약물을 젤로다, 5 FU/LV, 겐시타빈, 이리노테칸과 겐시타빈, 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 텍사메타손, GM-CSF, 셀레쿠시브, 탁소테어, 간시클로비르, 파클리탁셀, 아드리아마이신, 도세탁셀, 에스트라뮤스틴, 엠시트, 또는 이들의 조합과 함께 투여한다.
- <381> 또다른 실시태양에서는, 선택적 시토킨 억제 약물은 카페시타빈, IFN, 타목시펜, IL-2, GM-CSF, 셀레브렉스(등록상표), 또는 이들의 조합과 함께, 신세포 암의 다양한 형태 또는 단계를 갖는 환자에게 투여된다.
- <382> 또다른 실시태양에서는, 선택적 시토킨 억제 약물은 IFN, 셀레브렉스(등록상표)와 같은 COX-2 억제제 및(또는) 숄린닥과 함께, 부인과의 자궁 또는 연조직 육종암의 다양한 형태 및 단계를 갖는 환자에게 투여된다.
- <383> 또다른 실시태양에서는, 선택적 시토킨 억제 약물은 셀레브렉스, 에토포시드, 시클로포스파미드, 도세탁셀, 아페시타빈, IFN, 타목시펜, IL-2, GM-CSF 또는 이들의 조합과 함께, 고형암의 다양한 형태 및 단계를 갖는 환자들에게 투여된다.
- <384> 또다른 실시태양에서는, 선택적 시토킨 억제 약물은 셀레브렉스, 에토포시드, 시클로포스파미드, 도세탁셀, 아페시타빈, IFN, 타목시펜, IL-2, GM-CSF 또는 이들의 조합과 함께, 경피증 또는 피부혈관염을 갖는 환자들에게 투여된다.

- <385> 본 발명은 또한 환자(예: 인간)에게 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약학상 허용되는 유도체, 염, 용매화물, 포접화합물, 수화물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에게 안전하고 효과적으로 투여될 수 있는 항암제 또는 약물의 용량을 개선하는 방법을 포함한다. 이러한 방법이 유익할 수 있는 환자는 피부, 피하 조직, 림프절, 뇌, 폐, 간, 뼈, 장, 결장, 심장, 췌장, 부신, 신장, 전립선, 유방, 직장 또는 이들의 조합의 특이성 암 치료를 위한 항암 약물과 관련한 부작용을 겪을 수 있는 자들이다. 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물의 투여는 달리 항암 약물의 양을 제한할 정도로 심한 부작용을 완화시키거나 감소시킨다.
- <386> 또다른 실시태양에서는, 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물은 약 1 내지 약 5,000mg, 약 10 내지 약 2,500mg, 약 25 내지 약 2,500mg, 약 100 내지 약 1,200mg, 또는 약 100 내지 약 800mg의 양으로, 환자에게 항암 약물의 투여와 관련된 부작용의 발생 전, 도중, 또는 후에 매일 경구 투여될 수 있다. 특정 실시태양에서는, 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물은 헤파린, 아스피린, 코우마딘 또는 G-CSF와 같은 특정 제제와 함께 투여되어 호중구 감소증 또는 혈소판 감소증 등의, 그러나 이에 한정하지는 않는 항암 약물과 관련된 부작용을 피한다.
- <387> 한 실시태양에서는, 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물은 항암 약물, 항염증제, 항히스타민제, 항생제 및 스테로이드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 추가 활성 성분과 함께, 바람직하지 않은 혈관신생과 관련되거나 혈관신생에 특징이 있는 질병 및 장애를 갖는 환자에게 투여될 수 있다.
- <388> 또다른 실시태양에서는, 본 발명은 암 치료, 예방 또는 관리에 현재 사용되는 수술, 면역치료법, 생물학적 치료법, 방사선 치료법 또는 기타 비약물 기제 치료법을 포함하지만 이에 한정되지 않는 통상적인 치료법과 함께(전에, 도중에 또는 후에), 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법을 포함한다. 통상적 치료법과 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물의 복합 사용은 특정 환자들에게 예상밖으로 효과적인 독보적인 치료 처방을 제공할 수 있다. 이론에 제한됨 없이, 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물은 통상적인 치료법과 같이 제공될 경우 추가적 효과 또는 시너지 효과를 제공할 수 있는 것으로 생각된다.
- <389> 또다른 실시태양에서는, 본 발명은 바람직하지 않은 혈관신생과 관련되거나 이에 특징이 있는 질병 및 장애들을 치료, 예방 또는 관리하는데 현재 사용되는 수술, 면역치료법, 생물학적 치료법, 방사선 치료법 또는 비약물 기제 치료법을 포함하지만 이에 한정되지 않는 통상적인 치료법과 함께(전에, 도중에 또는 후에), 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 바람직하지 않은 혈관신생과 관련되거나 이에 특징이 있는 질병 및 장애들을 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법을 포함한다. 통상적인 치료법과 선택적 시토킨 억제약물의 복합 사용은 특정 환자에게 예상밖으로 효과적인 독보적인 치료 처방을 제공할 수 있다. 이론에 제한됨 없이, 상기 선택적 시토킨 억제 약물은 통상적인 치료법과 같이 제공될 경우 추가적 효과 또는 시너지 효과를 제공할 수 있는 것으로 생각된다.
- <390> 본 명세서의 다른 부분에서 논의되는 바와 같이, 본 발명은 수술, 화학요법, 방사선 치료법, 호르몬 치료법, 생물학적 치료법 및 면역치료법을 포함하지만 이에 한정되지 않는 통상적인 치료법과 관련된 부작용 또는 바람직하지 않은 효과를 감소, 치료 및(또는) 예방하는 방법을 포함한다. 본 발명의 하나 이상의 선택적 시토킨 억제 약물 및 기타 활성 성분은 통상적 치료법과 관련된 부작용의 발생 전, 도중에 또는 후에 환자에게 투여될 수 있다.
- <391> 한 실시태양에서는, 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물은 통상적 치료법의 사용 전에, 도중에 또는 후에 약 1 내지 약 5,000mg, 약 10 내지 약 2,500mg, 약 25 내지 약 2,500mg, 약 100 내지 약 1,200mg, 또는 약 100 내지 약 800mg의 양으로 매일 단독으로 경구 투여되거나, 본 명세서에 개시된 제2 활성제(예를 들어, 4.2 섹션 참조)와 함께 경구 투여될 수 있다.
- <392> 본 발명의 특정 실시태양에서는, 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물 및 독세탁솔을 이전에 카르보/VP 16 및 방사선 치료법으로 치료받은 비소세포 폐암 환자에게 투여한다.
- <393> **4.3.2. 이식 치료법 경우의 용도**
- <394> 본 발명의 화합물들은 이식편 숙주 반응 질환(GVHD)의 위험을 감소시키는데 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 이식 치료법과 함께, 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료, 예방 및(또는) 관리 방법을 포함한다.

- <395> 당업계의 통상적인 숙련자는 알 수 있듯이, 암 치료는 종종 질병의 단계 및 작용기전에 기초한다. 예를 들어, 암의 특정 단계에서 불가피한 백혈병성 변형이 발현됨에 따라, 말초 혈액 줄기세포, 조혈 줄기 세포 제제 또는 골수의 이식이 필요할 수 있다. 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물과 이식 치료법의 복합 사용은 유일하고 기대하지 못한 시너지즘을 제공한다. 특히, 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물은 암 환자에게 이식 치료법과 같이 제공될 경우 추가적 효과 또는 상승적 효과를 제공할 수 있는 활성을 보인다.
- <396> 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물은 GVHD 위험 및 이식의 침습 절차와 관련된 합병증을 감소시키면서 이식 치료법과 함께 작용할 수 있다. 본 발명은 제대혈, 태반 혈액, 말초 혈액 줄기세포, 조혈 줄기 세포 제제 또는 골수의 이식 전에, 도중에 또는 후에, 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 환자(예: 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료, 예방 및(또는) 관리 방법을 포함한다. 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 줄기세포의 예들은 본원에 그 전체가 참조문헌으로 삽입된 미국 특허 출원 제10/411,655호(2003.4.11. 출원; R. Hariri 등)에 개시되어 있다.
- <397> 또다른 실시태양에서는, 본 발명은 제대혈, 태반 혈액, 말초 혈액 줄기세포, 조혈 줄기 세포 제제 또는 골수의 이식 전에, 도중에 또는 후에, 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 환자(예: 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, 바람직하지 않은 혈관 신생과 관련되거나 이에 특징이 있는 질병 또는 장애를 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법을 포함한다.
- <398> 본 방법의 한 실시태양에서는, 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물은 자가 말초 혈액 전구세포의 이식 전에, 도중에 또는 후에 다발성 골수종 환자에게 투여된다.
- <399> 또다른 실시태양에서는, 선택적 시토킨 억제 약물은 줄기세포 이식 후에 재발된 다발성 골수종 환자에게 투여된다.
- <400> 또다른 실시태양에서는, 선택적 시토킨 억제 약물과 프레드니손이 자가 줄기세포의 이식 후에 다발성 골수종 환자에게 유지요법으로서 투여된다.
- <401> 또다른 실시태양에서는, 선택적 시토킨 억제 약물과 텍사메타손이 다발성 골수종 환자에게 이식후 저위험을 위한 구제요법으로서 투여된다.
- <402> 또다른 실시태양에서는, 선택적 시토킨 억제 약물과 텍사메타손이 자가 골수 이식 후에 다발성 골수종 환자에게 유지요법으로서 투여된다.
- <403> 또다른 실시태양에서는, 선택적 시토킨 억제 약물이 화학요법 반응성 다발성 골수종 환자에게 자가 줄기세포 이식 및 고용량의 멜팔란 투여 후에 투여된다.
- <404> 또다른 실시태양에서는, 선택적 시토킨 억제 약물과 PEG INTRO-A가 자가 CD34-선택 말초 줄기세포의 이식 후에 다발성 골수종 환자에게 유지요법으로서 투여된다.
- <405> 또다른 실시태양에서는, 항혈관신생을 평가하기 위하여 새로 진단된 다발성 골수종 환자에게 이식후 강화요법(post transplantation consolidation chemotherapy)과 함께 선택적 시토킨 억제 약물이 투여된다.
- <406> 또다른 실시태양에서는, 선택적 시토킨 억제 약물 및 텍사메타손이 다발성 골수종을 갖는 65세 이상의 환자에게 말초 혈액 줄기세포 이식 및 고용량의 멜팔란으로의 치료에 이어서, DCEP 강화 후 유지요법으로서 투여된다.
- <407> **4.3.3. 주기요법**
- <408> 특정 실시태양에서는, 본 발명의 예방적 또는 치료적 제제가 주기적으로 환자에게 투여된다. 주기요법은 일정 기간의 활성제 투여에 이은 일정기간의 휴지기, 및 이러한 투여 순서 반복을 포함한다. 주기요법은 하나 이상의 요법에 대한 내성 발현을 감소시킬 수 있고, 요법중 하나의 부작용을 회피하거나 감소시킬 수 있고(있거나) 치료의 효능을 개선시킨다.
- <409> 결과적으로, 본 발명의 한 특정 실시태양에서는, 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물은 약 1주 또는 2주의 휴지기를 갖는 4 내지 6주 주기로 단일 또는 분할 투여로 매일 투여된다. 본 발명은 또한 투여 주기의 빈도, 수 및 길이의 증가를 허용한다. 따라서, 본 발명의 또다른 특정 실시태양은 단독 투여시 전형적인 것보다 더 많은 주기를 위한 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물의 투여를 포함한다. 본 발명의 또다른 특정 실시태양에서는, 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물이 대체로 제2 활성 성분이 투여되고 있지도 않은 환자에게 투여량-제한 독성을

유발하는 다수의 주기 동안 투여된다.

<410> 한 실시태양에서는, 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물은 1 또는 2주의 휴지기 후 약 1 내지 약 5,000mg/일의 투여량으로 3 또는 4주 동안 연속적으로 매일 투여된다. 바람직하게는, 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드는 치료법이 허용되는 한 초기 투여량 1 내지 5mg/일에서 10 내지 100mg/일씩(매주) 최대 투여량 5,000mg/일까지 증량하여 연속적으로 매일 투여된다. 한 특정 실시태양에서는, 상기 화합물은 4 또는 6주 주기 중 1주 또는 2주의 휴지기 후 3 내지 4주 동안 약 400, 800 또는 1,200mg/일, 바람직하게는 약 800mg/일의 양으로 투여된다.

<411> 본 발명의 한 실시태양에서는, 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물과 제2 활성 성분이 경구 투여되는데, 4 내지 6주의 주기 동안 제2 활성 성분 30 내지 60분 전에 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물이 투여된다. 본 발명의 또다른 실시태양에서는, 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물과 제2 활성 성분의 조합이 매 주기마다 약 90분에 걸쳐 정맥 주사에 의해 투여된다. 한 특정 실시태양에서는, 한 주기는 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드 약 400 내지 약 800mg/일 및 제2 활성 성분 약 50 내지 약 200mg/m<sup>2</sup>/일을 3 내지 4주간 매일 투여한 다음 1 내지 2주의 휴지기를 갖는다. 또다른 특정 실시태양에서는, 각 주기는 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드 약 200 내지 약 400mg/일 및 제2 활성 성분 약 50 내지 약 200mg/m<sup>2</sup>/일을 3 내지 4주간 투여한 다음 1 또는 2주의 휴지기를 갖는다. 전형적으로는, 복합 치료가 환자에게 적용되는 주기의 횟수는 약 1 내지 약 24 주기, 더 전형적으로는 약 2 내지 약 16 주기, 더 전형적으로는 약 4 내지 약 8 주기이다.

<412> **4.4 제약 조성물**

<413> 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 1 종 이상의 부형제를 포함할 수 있다.

<414> 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태는 1 종 이상의 추가 활성제들을 포함할 수도 있다. 결과적으로, 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태는 본 명세서에 개시된 활성제들 (예, 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물, 및 제2 활성제)을 포함한다. 임의의 추가 활성제의 예는 본 명세서에 개시되어 있다 (예, 섹션 4.2 참조).

<415> 본 발명의 단일 단위 투여 형태는 환자에게 경구, 점막 (예, 비강, 설하, 질내, 협측 또는 직장), 비경구 (예, 피하, 정맥, 볼루스 주사, 근내 또는 동맥내), 국소 (예, 점안약 또는 기타 눈 제제), 피부통과 또는 피부경유 투여하기에 적합하다. 투여 형태의 예로는 정제, 카플렛제, 캡슐제 (예, 연질 탄성 젤라틴 캡슐제), 카세제, 트로키제, 로젠지제, 분산제, 좌제, 분제, 에어로졸제 (예, 비강 스프레이제 또는 흡입제), 젤제, 현탁액제 (예, 수성 또는 비수성 액상 현탁액제, 수중유 에멀전제 또는 유중수 액상 에멀전제)을 포함하는 경구 또는 점막 투여에 적합한 액상 투여 형태, 용제 및 엘릭서제, 환자에게 비경구 투여하기에 적합한 액상 투여 형태, 국소 투여에 적합한 점안약 또는 기타 눈제제 및 환자에게 비경구 투여하기에 적합한 액상 투여 형태를 제공하도록 재구성될 수 있는 무균 고형제 (예, 결정질 또는 비정질 고형제)가 있지만, 이에 한정되지는 않는다.

<416> 본 발명의 투여 형태의 조성, 형상 및 유형은 대체로 그 용도에 따라 변할 것이다. 예를 들어, 질병의 급성 치료에 사용되는 투여 형태는 동일 질병의 만성 치료에 사용되는 투여 형태보다 그것이 포함하는 1 종 이상의 활성제들을 더 다량으로 함유할 수 있다. 마찬가지로, 비경구 투여 형태는 동일 질병 치료에 사용되는 경구 투여 형태보다 그것이 포함하는 1 종 이상의 활성제를 더 소량 함유할 수 있다. 본 발명에 포함되는 특정 투여 형태들이 서로 다를 수 있는 이러한 방식 및 기타 방식들은 당업자들에게는 쉽게 이해될 것이다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA(1990)] 참조).

<417> 전형적인 제약 조성물 및 투여 형태는 1 종 이상의 부형제를 포함한다. 적합한 부형제는 제약 분야의 숙련자에게 공지되어 있고, 적합한 부형제의 비제한적 예를 본 명세서에 제공한다. 특정 부형제가 제약 조성물 또는 투여 형태로 도입하기에 적합한지 여부는 환자에게 투여 형태가 투여되는 방식을 포함하나, 이러한 방식으로 제한되지 않는 당업계에 공지된 다양한 요인들에 따라 좌우된다. 예를 들어, 정제와 같은 경구 투여 형태는 비경구 투여 형태에 사용하기에 적합하지 않은 부형제를 함유할 수 있다. 특정 부형제의 적합성은 또한 투여 형태 중의 특정 활성제들에 따라 변할 수 있다. 예를 들어, 일부 활성제의 분해는 락토오스와 같은 일부 부형제에 의해, 또는 물에 노출시 가속화될 수 있다. 일급 또는 이급 아민을 포함하는 활성제가 특히 그러한 가속 분해가 되기 쉽다. 결과적으로, 본 발명은 있더라도 매우 소량의 락토오스, 기타 단당 또는 이당류를 함유하는 제약

조성물 및 투여 형태를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "락토오스-무함유"는 존재하는 락토오스량이 있더라도 활성제의 분해율을 실질적으로 증가시키기에는 불충분한 양으로 존재하는 것을 의미한다.

- <418> 본 발명의 락토오스-무함유 조성물은 당업계에 공지된 부형제를 포함할 수 있고, 예를 들어 미국 약전(USP) 25-NF20 (2002)에 열거되어 있다. 일반적으로, 락토오스-무함유 조성물은 활성제, 결합제/충진제 및 윤활제를 제약상 상용성이고 제약상 허용되는 양으로 포함한다. 바람직한 락토오스-무함유 투여 형태는 활성제, 미정질 셀룰로스, 전호화 전분 및 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- <419> 본 발명은 또한, 물이 일부 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문에, 활성제를 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여 형태를 포함한다. 예를 들어, 제형의 시간에 대한 저장 수명 또는 안정성과 같은 특성을 결정하기 위하여 장기간 저장을 자극하는 수단으로서 물의 첨가 (예, 5%)가 제약 분야에서는 널리 받아들여지고 있다 (예, 문헌 [Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80] 참조). 요컨대, 물과 열은 일부 화합물의 분해를 가속시킨다. 따라서, 수분 및(또는) 습도를 통상적으로 제조, 취급, 포장, 저장, 선적 및 제형의 사용 과정에서 맞닥뜨리게 되므로, 제형에 대한 물의 효과는 매우 중요할 수 있다.
- <420> 본 발명의 무수 제약 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 저 수분 함유 성분 및 저 수분 또는 저 습도 조건을 이용하여 제조할 수 있다. 수분 및(또는) 습도와 실질적인 접촉이 제조, 포장 및(또는) 저장 과정에서 예상된다면, 락토오스 및 일급 또는 이급 아민을 포함하는 1 종 이상의 활성제를 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태는 무수인 것이 바람직하다.
- <421> 무수 제약 조성물은 그 무수 성질이 유지되도록 제조 및 저장되어야 한다. 따라서, 무수 조성물은 적합한 방식의 키트에 포함될 수 있도록 물에의 노출을 방지하는 것으로 알려진 물질들을 이용하여 포장되는 것이 바람직하다. 적합한 포장의 예로는 기밀하게 밀폐되는 호일, 플라스틱, 단위 투여 용기(예, 바이알), 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.
- <422> 본 발명은 또한 활성제가 분해되는 속도를 감소시키는 1 종 이상의 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 투여 형태를 포함한다. "안정화제"라 칭하는 그러한 화합물들은 아스코르브산과 같은 항산화제, pH 완충제 또는 염 완충제를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.
- <423> 부형제의 양 및 형태처럼, 투여형에서의 활성 성분들의 양 및 특정 형태는 그것이 환자에게 투여되는 경로와 같은 요인들, 그러나 이에 한정되지 않는 요인들에 따라 변할 수 있다. 그러나, 본 발명의 전형적 투여형들은 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 약 0.10 내지 약 150mg의 양으로 포함한다. 전형적 투여형은 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 포접화합물 또는 전구약물을 약 0.1, 1, 2, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, 20, 25, 50, 100, 150 또는 200mg의 양으로 포함한다. 한 특정 실시태양에서는, 바람직한 투여형은 4-(아미노)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딘))-이소인돌린-1,3-디온(악티미드(상표명))을 약 1, 2, 5, 10, 25 또는 50mg의 양으로 포함한다. 한 특정 실시태양에서는, 바람직한 투여형은 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드를 약 5, 10, 25 또는 50mg의 양으로 포함한다. 전형적 투여형은 제2 활성 성분을 1 내지 약 1000mg, 약 5 내지 약 500mg, 약 10 내지 약 350mg, 약 50 내지 약 200mg의 양으로 포함한다. 물론, 항암 약물의 특정 양은 사용된 특정 제제, 치료되거나 관리될 암의 형태 및 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물과 환자들에게 같이 투여되는 임의의 선택적인 추가 활성제들의 양에 따라 변할 것이다.
- <424> **4.4.1 경구 투여 형태**
- <425> 경구 투여에 적합한 본 발명의 제약 조성물은 정제(예, 씹는 정제), 카플렛제, 캡슐제 및 액제(예, 향미를 가한 시럽)와 같은, 그러나 이에 한정되지는 않는 별개의 투여 형태로서 존재할 수 있다. 그러한 투여 형태는 소정량의 활성 약제를 함유하고, 당업자에게 공지된 조제 방법에 의해 제조할 수 있다(일반적으로, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)] 참조).
- <426> 본 발명의 전형적인 경구 투여 형태는 통상적인 제약 배합 기술에 따라 1 종 이상의 부형제와의 잘 섞인 혼합물로 활성 성분을 조합하여 제조된다. 부형제는 투여를 위해 요망되는 제제 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 예를 들어, 경구 액상 또는 에어로졸 투여 형태에 적합한 부형제는 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향료, 방부제 및 착색제를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 고상 경구 투여 형태(예, 분제, 정제, 캡슐제 및 카플렛제)로 사용하기에 적합한 부형제의 예로는 전분, 당, 미정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합

제 및 봉해제를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

- <427> 정제 및 캡슐은 이들의 투여 용이성 때문에, 고상 부형제가 사용되는 경우에 가장 유리한 경구 투여 단위 형태를 대표한다. 원한다면, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다. 그러한 투여 형태는 임의의 조제 방법에 의해 제조할 수 있다. 일반적으로, 제약 조성물 및 투여 형태는 활성 성분과 액상 담체, 미분된 고상 담체 또는 둘 다를 균일하게 잘 혼합한 다음, 필요하다면 목적하는 외양으로 제품을 형상화하여 제조된다.
- <428> 예를 들어, 정제는 압축 또는 몰딩에 의해 제조할 수 있다. 압축 정제는 분말 또는 과립과 같은 자유유동 형태(임의로 부형제와 혼합됨)로 활성 성분을 적합한 기계에서 압축시켜 제조할 수 있다. 몰딩된 정제는 불활성 액상 희석제로 적신 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 몰딩하여 제조할 수 있다.
- <429> 본 발명의 경구 투여 형태에서 사용할 수 있는 부형제의 예로는 결합제, 충전제, 봉해제 및 윤활제가 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 제약 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 결합제로는 옥수수 전분, 감자 전분 또는 기타 전분, 젤라틴, 아카시아와 같은 천연 및 합성 검, 알긴산나트륨, 알긴산, 기타 알기네이트류, 분말화된 트래거캔스, 구아 검, 셀룰로스 및 그의 유도체(예, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 호화 전분, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스(예, 2208, 2906, 2910번), 미정질 셀룰로스 및 그의 혼합물이 있지만, 이에 한정되지는 않는다.
- <430> 미정질 셀룰로스의 적합한 형태로는 아비셀(AVICEL)-PH-101, 아비셀-PH-103, 아비셀 RC-581, 아비셀-PH-105로서 시판되는 물질들(FMC사, 아메리칸 비스코스 디비전, 아비셀 시리즈, 마커스 훅 (FMC Corporation, American Viscose Division, AVICEL Sales, Marcus Hook; 미국 펜실베이니아주 소재)으로부터 입수 가능) 및 이들의 혼합물이 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 특정 결합제는 아비셀 RC-581로서 시판되는 미정질 셀룰로스 및 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스의 혼합물이다. 적합한 무수 또는 저 수분 부형제 또는 첨가제는 아비셀-PH-103(상표명) 및 스타치 (Starch) 1500 LM을 포함한다.
- <431> 본 명세서에 개시된 제약 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 충전제의 예로는 활석, 탄산칼슘(예, 과립 또는 분말), 미정질 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 호화 전분 및 이들의 혼합물이 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 본 발명의 제약 조성물 중의 결합제 또는 충전제는 통상적으로 제약 조성물 또는 투여 형태의 약 50 내지 약 99 중량%로 존재한다.
- <432> 봉해제는 수성 환경에 노출시 봉해되는 정제를 제공하기 위해 본 발명의 조성물에 사용된다. 과도한 봉해제를 함유하는 정제는 저장 중 봉해될 수 있지만, 너무 소량을 함유하는 것은 원하는 조건하에 또는 원하는 속도로 봉해되지 않을 수 있다. 따라서, 활성 성분의 방출을 불리하게 변경시키는 너무 다량도 소량도 아닌 충분한 양의 봉해제가 본 발명의 고상 경구 투여 형태를 형성하는데 사용되어야 한다. 사용된 봉해제의 양은 제형의 종류에 따라 변하며, 당업자라면 쉽게 식별가능하다. 전형적 제약 조성물은 봉해제를 약 0.5 내지 약 15 중량%, 바람직하게는 약 1 내지 약 5 중량%를 포함한다.
- <433> 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태에 사용될 수 있는 봉해제로는 한천, 알긴산, 탄산칼슘, 미정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 플라크릴린 칼륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 기타 전분류, 전호화 전분, 기타 전분류, 점토, 기타 알긴류, 기타 셀룰로스류, 검류 및 이들의 혼합물이 있지만, 이에 한정되지는 않는다.
- <434> 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태에 사용될 수 있는 윤활제는 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 팜물유, 경광물유, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 기타 글리콜류, 스테아르산, 나트륨 라우릴 술페이트, 활석, 수소화 식물성 기름(예, 땅콩유, 면실유, 해바라기 기름, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 콩기름), 스테아르산아연, 에틸 올레이트, 에틸 라우레이트, 한천 및 이들의 혼합물이 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 추가의 윤활제로는 예를 들어 실로이드 실리카겔(에어로질(AEROSIL)200(더블유. 아르. 그레이스사 (W.R. Grace Co.; 미국 메릴랜드주 볼티모어 소재) 제품)), 합성 실리카의 응고된 에어로졸(테구사사(Degussa Co.; 미국 텍사스주 플라노 소재)에서 판매), CAB-O-SIL(캐보트사(Cabot Co.; 미국 매사추세츠주 보스턴 소재)가 판매하는 발열성 이산화규소) 및 이들의 혼합물이 있다. 이와 사용한다면, 윤활제는 통상 그것이 포함되는 제약 조성물 또는 투여 형태의 약 1 중량% 미만의 양으로 사용된다.
- <435> 본 발명의 바람직한 고상 경구 투여 형태는 선택적 시토킨 억제 약물, 무수 락토오스, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 스테아르산, 콜로이드성 무수 실리카 및 젤라틴을 포함한다.

<436> **4.4.2 서방성 투여 형태**

<437> 본 발명의 활성 약제는 당업자들에게 공지된 전달 장치에 의하거나 제어된 방출 수단에 의해 투여될 수 있다. 예로는 미국 특허 제3,845,770호, 동 제3,916,899호, 동 제3,536,809호, 동 제3,598,123호 및 동 제4,008,719호, 동 제5,674,533호, 동 제5,059,595호, 동 제5,591,767호, 동 제5,120,548호, 동 제5,073,543호, 동 제5,639,476호, 동 제5,354,556호 및 동 제5,733,566호(이들은 각각 본 명세서에 참고로 포함됨)에 기술된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 상기 투여 형태들은 예를 들어 히드로프로필메틸 셀룰로스, 기타 중합체 매트릭스, 겔, 투과성 막, 삼투성 시스템, 다층 코팅, 미립자, 리포솜, 미소 구체, 또는 이들의 조합을 이용하여 1 종 이상의 활성 성분들의 지연되거나 제어된 방출을 제공함으로써 비율을 변화시키면서 목적하는 방출 프로파일을 제공하는데 사용될 수 있다. 본 명세서에서 기술된 것들을 포함하는, 당업자들에게 공지된 적합한 제어-방출 제형은 본 발명의 활성 성분과 함께 사용하기 위해 용이하게 선택될 수 있다. 따라서, 본 발명은 제어-방출에 적합한 정제, 캡슐제, 겔캡제 및 카플렛제와 같은, 그러나 이에 한정되지는 않는 경구 투여에 적합한 단일 단위 투여 형태를 포함한다.

<438> 모든 제어-방출 제약 제품들은 그들의 비제어 대응물에 의해 성취되는 것보다 약물 치료를 개선하는 공통의 목적을 가지고 있다. 이상적으로는, 의약 치료에 최적으로 고안된 제어-방출 제제의 사용은 최단 시간에 증상의 치료 또는 제어에 이용되는 최소량의 약물로 특징지어진다. 제어-방출 제형의 이점은 약물의 활성 연장, 투여 빈도의 감소 및 환자 순응성의 증가를 포함한다. 또한, 제어-방출 제형은 약물의 혈중 농도와 같은 기타 특성 또는 작용의 개시 시간에 영향을 주기 위해 사용될 수 있고, 따라서 부작용(예, 역효과)의 발생에 영향을 줄 수 있다.

<439> 대부분의 제어-방출 제형들은 목적하는 치료 효과를 즉시 발생하는 약물(활성 성분)의 양을 초기에 방출하고, 연장된 기간에 걸쳐 이러한 수준의 치료 또는 예방적 효과를 유지하기 위하여 점차적으로 그리고 지속적으로 나머지 양의 약물을 방출하도록 고안된다. 이러한 수준의 약물을 일정하게 체내에 유지하기 위하여, 체내로부터 대사되고 분비되는 약물의 양을 대체할 속도로 투여 형태로부터 약물이 방출되어야 한다. 활성 성분의 제어-방출은 pH, 온도, 효소, 물, 또는 기타 생리학적 조건 또는 화합물을 포함하나 이에 한정되지는 않는 다양한 조건들에 의해 자극될 수 있다.

<440> **4.4.3 비경구 투여 형태**

<441> 비경구 투여 형태는 피하, 정맥내(볼루스 주사 포함), 근육내 및 동맥내 투여를 포함하나 이에 한정되지는 않는 다양한 경로로 환자에게 투여될 수 있다. 이들 투여는 통상적으로 오염원에 대한 환자의 자연적 방어를 우회하기 때문에, 비경구 투여 형태는 무균화되거나 환자에 투여하기 전에 무균화될 수 있는 것이 바람직하다. 비경구 투여 형태의 예로는 주사용 액제, 제약상 허용가능한 주사용 비히클에 용해되거나 현탁될 수 있는 건조 제품, 주사용 현탁제 및 유제가 있지만, 이에 한정되지는 않는다.

<442> 본 발명의 비경구 투여 형태를 제공하는데 사용될 수 있는 적합한 비히클은 당업자에게 공지되어 있다. 예로는 주사용 물 USP, 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 텍스트로스 주사액, 텍스트로스 및 염화나트륨 주사액 및 락테이트화 링거 주사액과 같은, 그러나 이에 한정되지는 않는 수성 비히클; 에틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜과 같은, 그러나 이에 한정되지는 않는 수산화성 비히클; 및 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참기름, 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트와 같은, 그러나 이에 한정되지는 않는 비수성 비히클이 포함되지만, 이에 한정되지는 않는다.

<443> 본 명세서에 개시된 1 종 이상의 활성 성분의 용해도를 증가시키는 화합물도 본 발명의 비경구 투여 형태에 포함시킬 수 있다. 예를 들어, 시클로텍스트린 및 그의 유도체를 선택적 시토킨 억제 약물 및 그의 유도체의 용해도를 증가시키는데 사용할 수 있다(예를 들어, 본 명세서에 참고로 포함되는 미국 특허 제5,134,127호 참조).

<444> **4.4.4 국소 및 점막 투여 형태**

<445> 본 발명의 국소 및 점막 투여 형태는 스프레이제, 에어로졸제, 액제, 유제, 현탁제, 또는 점안약 또는 기타 눈제제 또는 당업자에게 공지된 기타 형태를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다 (예를 들어, 문헌[Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 16<sup>th</sup> and 18<sup>th</sup> eds., Mack Publishing, Easton PA (1980&1990)] 및 [*Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)] 참조). 구강 공동 내의 점막 조직 처리에 적합한 투여 형태는 구강세척액 또는 경구 젤로서 제형화될 수 있다.

<446> 본 발명에 포함되는 국소 및 점막 투여 형태를 제공하는데 사용될 수 있는 적합한 부형제(예, 담체 또는

회석제) 및 기타 물질은 제약 업계의 숙련자들에게 공지되어 있고, 주어진 제약 조성물 또는 투여 형태가 적용될 특정 조직에 의존한다. 이러한 사실을 고려하면, 전형적인 부형제로는 무독성 및 제약상 허용되는 용제, 유제 또는 젤제를 형성하는, 물, 아세톤, 에탄올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 광유 및 이들의 혼합물이 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 가습제 또는 습윤제도 원한다면 제약 조성물 및 투여 형태에 가할 수 있다. 그러한 추가 성분들의 예는 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 16<sup>th</sup> and 18<sup>th</sup> eds., Mack Publishing, Easton PA (1980&1990)] 참조).

<447> 제약 조성물 또는 투여 형태의 pH도 1 중 이상의 활성 성분의 전달을 개선하기 위해 조절될 수 있다. 마찬가지로, 전달을 개선하기 위해 용매 담체의 극성, 그의 이온 강도, 또는 등장성을 조절할 수 있다. 스테아르산염과 같은 화합물도 전달을 개선하기 위해 1 중 이상의 활성 성분의 친수성 또는 친유성을 유리하게 변화하도록 제약 조성물 또는 투여 형태에 가할 수 있다. 이와 관련하여, 스테아르산염은 제형을 위한 지질 비히클로서, 유화제 또는 계면활성제로서, 그리고 전달향상 또는 침투향상제로서 작용할 수 있다. 생성되는 조성물의 특성을 추가로 조절하기 위해 활성 성분들의 상이한 염, 수화물 또는 용매화물을 사용할 수 있다.

<448> **4.4.5 키트**

<449> 전형적으로, 본 발명의 활성 성분은 바람직하게는 환자에게 동시에 투여되거나 또는 동일한 투여 경로에 의해 투여되지 않는다. 따라서, 본 발명은 의사에 의해 사용되는 경우 환자에게 적합한 양의 활성 성분을 간단히 투여할 수 있는 키트를 포함한다.

<450> 본 발명의 전형적 키트는 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 전구약물 또는 포접화합물의 투여형을 포함한다. 본 발명에 포함되는 키트는 또한 오블리머센(제나센스(등록상표)), 멜팔란, G-CSF, GM-CSF, EPO, 토폠폠테칸, 다카르바진, 이리노테칸, 탁스테어, IFN, COX-2 억제제, 펜톡시필린, 시프로플록사신, 텍사메타손, IL2, IL8, IL18, Ara-C, 비노렐빈, 이소트레티노인, 13 시스-레티산, 또는 그의 제약학적 활성 변이체 또는 유도체, 또는 그의 조합과 같은 추가 활성 성분들을 포함할 수 있다. 추가 활성 성분들의 예로는 본 명세서에 개시된 것들(섹션 5.2 참조)이 있지만, 이에 한정되지 않는다.

<451> 본 발명의 키트는 또한 활성 성분들을 투여하는데 사용되는 장치를 포함할 수 있다. 상기 장치의 예로는 주사기, 드립 백 (drip bag), 패치 및 흡입기가 있지만, 이에 한정되지 않는다.

<452> 본 발명의 키트는 또한 하나 이상의 활성 성분을 투여하는데 사용될 수 있는 제약학상 허용되는 비히클뿐만 아니라 이식을 위한 세포 또는 혈액을 포함할 수 있다. 예를 들어, 활성 성분이 비경구 투여를 위해 재구성되어야 하는 고체 형태로 제공된다면, 상기 키트는 비경구 투여에 적합한 무입자 무균액을 형성하도록 활성 성분이 용해될 수 있는 적합한 비히클의 밀폐 용기를 포함할 수 있다. 제약학상 허용되는 비히클의 예로는 주사용수(미국약전); 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 포도당 주사액, 포도당 및 염화나트륨 주사액 및 유산을 가한 링거 주사액 등의, 그러나 이에 한정되지는 않는 수성 비히클; 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜 등의, 그러나 이에 한정되지는 않는 수혼화성 비히클; 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참기름, 에틸 올리에이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트 등의, 그러나 이에 한정되지는 않는 비수성 비히클을 포함하지만, 이것으로 한정되지는 않는다.

**실시예**

<453> **5. 실시예**

<454> 본 발명의 특정 실시태양은 하기 비한정적 실시예에 의해 예시된다.

<455> **5.1. 시토킨 생산 모듈레이션**

<456> 일련의 비임상 약학 및 독성학 연구가 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물의 인간 대상자의 임상 평가를 뒷받침하기 위하여 수행하였다. 이들 연구는 달리 지적하지 않는다면, 연구 디자인을 위한 국제적으로 인정되는 가이드라인을 따라서 우수 실험실 실습(GLP) 조건에 따라 수행하였다.

<457> 한 특정 실시태양에서는, 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드의 약학적 특성을 시험관내 연구로 특성화하였다. 연구는 다양한 시토킨들의 생산에 대한 화합물의 효과를 조사하는 것이다. 인간 PBMC 및 인간의 온전한 혈액의 화합물에 의한 LPS-자극 후 TNF-α 생성 억제를 시험관내 시험으로

조사하였다. 시험관내 연구는 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드에 대한 약학적 활성 프로파일은 탈리도마이드보다 5배 내지 50배 더 강력하다는 것을 제시한다. 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드의 약학적 효과는 염증성 시토킨 발생의 억제제로서 그 활성으로부터 유도될 수 있다.

**5.2 MM 세포 증식의 억제**

다발성 골수종(MM) 세포주의 증식을 가져오는 선택적 시토킨 억제 약물의 능력을 시험관내 연구로 조사하였다. 상이한 MM 세포주(MM.1S, Hs 스타탄, U266 및 RPMI-8226)에 의한 <sup>3</sup>H-티미딘의 흡수는 세포 증식의 지표로서 측정하였다. 세포를 48시간 동안 화합물 존재하에 인큐베이션하고; <sup>3</sup>H-티미딘은 인큐베이션 기간의 마지막 8시간 동안 포함시켰다. 한 특정 실시태양에서는, 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드를 MM.1S 및 Hs 스타탄 세포에 가한다. 상이한 MM 세포주에 의한 <sup>3</sup>H-티미딘 흡수를 측정하였다.

**5.3 생체내 LPS-유도된 TNF-α 생성 분석**

찰리스 리버 라보라토리즈로부터 얻은 7주령 수컷 CD 쥐를 사용 전 1주일 동안 환경에 순응시켰다. 22게이지 오버-더-니들(over-the-needle) 도뇨관으로 측면 꼬리 정맥에 짧은 이소플루란 마취 하에 피하로 캐뉼레이션을 하였다. 쥐들에게 0.05mg/kg LPS(E. 콜리 055:B5)의 주사 15 내지 180분 전에 꼬리 정맥 도뇨관을 통한 정맥 주사 또는 경구 위관 영양법에 의해 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물을 투여하였다. 도뇨관은 통상적인 주사용 식염수 2.5mL/kg으로 세정하였다. 혈액을 LPS 주입 후 90분에 심장 천공을 통해 수집하였다. 리튬 heparin 분리 튜브를 사용하여 혈장을 준비하고 분석 때까지 -80°C에서 냉각하였다. 쥐 특이성 TNF-α ELISA 키트(비지윅)를 사용하여 TNF-α 수준을 측정하였다. TNF-α 생성이 대조 값의 50%로 감소하는 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물의 용량으로서 ED<sub>50</sub> 값을 계산하였다.

**5.4. 독성학 연구**

3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드의 심혈관 및 호흡 기능에 대한 효과를 마취시킨 개로 연구하였다. 두 군의 비글종 개(2/성/군)를 이용하였다. 한 군은 비히클만을 3개 투여량으로 제공받았고, 다른 군은 3개의 증가하는 투여량의 화합물(200, 400 및 800mg/kg)을 제공받았다. 모든 경우에, 화합물 또는 비히클의 투여량은 적어도 30분의 간격으로 경정맥을 통한 주사로 연속적으로 투여되었다.

3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드에 의해 유도된 심혈관 및 호흡기 변화는 비히클 대조군과 비교시 모든 투여량에서 매우 작았다. 비히클과 처리군 사이의 유일한 통계적 유의성 차이는 소량의 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드의 투여에 이은 동맥 혈압의 작은 증가이었다. 이러한 효과는 대략 15분 지속되었고 더 높은 투여량에서는 나타나지 않았다. 대퇴부 혈류, 호흡기 파라미터 및 Qtc 간격에서의 편차는 대조 및 처리군 둘 다 통상적이었고 처리와 관련된 것으로 보이지 않았다.

**5.5. 환자에게서의 주기요법**

한 특정 실시태양에서는, 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물을 암환자에게 주기적으로 투여하였다. 주기요법은 일정 기간 동안 제1 제제의 투여에 이은 일정 기간의 휴지기 및 이러한 순서의 투여 반복을 포함한다. 주기요법은 하나 이상의 치료법들에 대한 내성 발현을 감소시킬 수 있거나, 치료법들 중 하나의 부작용을 피하거나 감소시킬 수 있고(있거나) 치료의 효능을 개선시킨다.

한 특정 실시태양에서는, 예방 또는 치료제가 매일 약 1회 또는 2회, 약 4 내지 6주의 주기로 투여된다. 한 주기는 3 내지 4주 동안의 치료제 또는 예방제 투여 및 적어도 1주 또는 2주의 휴지기를 포함할 수 있다. 주기의 횟수는 약 1 내지 약 24 주기, 더 전형적으로는 약 2 내지 약 16 주기, 더 전형적으로는 약 4 내지 약 8 주기이다.

예를 들어, 4주의 한 주기는 1일에 3-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-프로피온아미드 800mg/일의 투여로서 개시된다. 22일에, 상기 화합물의 투여를 1주의 휴지기 동안 중단한다. 29일에, 상기 화합물 800mg/일의 투여를 시작한다.

**5.6. 개발된 다발성 골수종 환자의 임상 연구**

<470> 적어도 3개의 사전 처방에 실패하였거나 빈약한 전신 상태(performance status), 호중구 감소증 또는 혈소판 감소증이 생긴, 재발된 불응성 둔-새먼(dune-salmon) 단계 III 다발성 골수종 환자를 최대 4주기로 멜팔란(50mg 정맥 투여), 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물(약 1 내지 5,000mg 경구투여, 매일) 및 텍사메타손(40mg/일, 경구 투여, 1일 에서 4일에)의 조합으로 치료하였다. 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물(매일) 및 텍사메타손(매일)으로 이루어진 유지 치료를 질병 진전 때까지 지속하였다. 멜팔란 및 텍사메타손과 함께 본 발명의 선택적 시토킨 억제 약물의 투여를 포함하는 상기 치료법은 고도로 활성이었고, 그 예후가 달리 불량한, 과중하게 사전치료된 다발성 골수종 환자에게 일반적으로 허용되었다.

<471> 본 발명의 상기 실시태양은 단지 예시하기 위한 것이며, 당업계의 숙련자는 통상적인 실험만 이용하여 특정 화합물, 물질 및 절차의 다수의 등가물을 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 그러한 모든 등가물은 본 발명의 범위에 속하는 것으로 간주되며, 첨부된 청구범위에 포함된다.