(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.
A61K 31/21 (2006.01)
A61K 31/225 (2006.01)
C07C 69/52 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0026817
(43) 공개일자 2007년03월08일

(21) 출원번호 10-2007-7001074
(22) 출원일자 2007년01월16일
심사청구일자 없음
번역문 제출일자 2007년01월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/021812
국제출원일자 2005년06월20일
(87) 국제공개번호 WO 2006/002097
국제공개일자 2006년01월05일

(30) 우선권주장 60/580,889 2004년06월18일 미국(US)

(71) 출원인 유니버시티 오브 워싱톤
미국 워싱턴 98105 시애틀 스위트 500 노오스이스트 11 애비뉴 4311

(72) 발명자 파르처브스키, 크리스토프
미국 워싱턴 98004-7688, 벨레뷰, 노스 이스트, 113 애비뉴, 3624
배튼, 매튜
미국 워싱턴 98105, 시애틀, 어파트먼트 109, 노스 이스트 45스트리트, 3923

(74) 대리인 최덕규
이혜진
이성록
장두령
유정민

전체 청구항 수 : 총 84 항

(54) 시각 이상 치료를 위한 레티날 유도체 및 이를 이용하기위한 방법

(57) 요약

본 발명은 레티노이드를 대체하고 옵신 작용제 역할을 하는 합성 레티날 유도체 및 이를 이용하는 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1.

9-시스-레티닐 에스테르 및 11-시스-레티닐 에스테르로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 상기 에스테르 치환기는 타르타르산을 제외한 C_3 내지 C_{22} 폴리카르복시산의 카르복실레이트 라디칼을 포함하는 것을 특징으로 하는 레티닐 에스테르.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 레티닐 에스테르는 C_3 내지 C_{22} 폴리카르복실레이트의 9-시스-레티닐 에스테르인 것을 특징으로 하는 레티닐 에스테르.

청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 레티닐 에스테르는 C_3 내지 C_{10} 폴리카르복실레이트의 9-시스-레티닐 에스테르인 것을 특징으로 하는 레티닐 에스테르.

청구항 4.

제3항에 있어서, 상기 9-시스-레티닐 에스테르는 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트 또는 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트인 것을 특징으로 하는 레티닐 에스테르.

청구항 5.

제1항에 있어서, 상기 레티닐 에스테르는 C_3 내지 C_{22} 폴리카르복실레이트의 11-시스-레티닐 에스테르인 것을 특징으로 하는 레티닐 에스테르.

청구항 6.

제1항에 있어서, 상기 레티닐 에스테르는 C_3 내지 C_{10} 폴리카르복실레이트의 11-시스-레티닐 에스테르인 것을 특징으로 하는 레티닐 에스테르.

청구항 7.

제6항에 있어서, 상기 11-시스-레티닐 에스테르는 11-시스-레티닐 숙시네이트, 11-시스-레티닐 시트레이트, 11-시스-레티닐 케토글루타레이트, 11-시스-레티닐 푸마레이트, 11-시스-레티닐 말레이트 또는 11-시스-레티닐 옥살로아세테이트인 것을 특징으로 하는 레티닐 에스테르.

청구항 8.

제1항에 따른 레티닐 에스테르 및 약학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 9.

제8항에 있어서, 상기 조성물은 눈에 국부적으로 투약되거나 안구 내에 주사(intra-ocular injection)될 수 있도록 안과적으로 수용가능한 하나의 운반체를 이용하여 조제된 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 10.

내인성 레티노이드 결핍증을 갖는 포유류 피험체에 효과적인 양의 합성 레티날 유도체를 투약하는 단계를 포함하며, 상기 합성 레티날 유도체는 기능성 옵신/레티날 복합체를 형성할 수 있는 레티날로 전환되고, 상기 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 에스테르, 11-시스-레티닐 에스테르 또는 그들의 화합물이며, 상기 에스테르 치환기는 C_1 내지 C_{10} 모노카르복시산 또는 C_2 내지 C_{22} 폴리카르복시산의 카르복실레이트 라디칼을 포함하는 것을 특징으로 하는 포유동물의 광수용(photoreceptor) 기능을 회복시키는 방법.

청구항 11.

제10항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 아세테이트 또는 11-시스-레티닐 아세테이트인 것을 특징으로 하는 포유동물의 광수용 기능을 회복시키는 방법.

청구항 12.

제10항에 있어서, 상기 에스테르 치환기는 C_3 내지 C_{10} 폴리카르복시산의 카르복실레이트 라디칼을 포함하는 것을 특징으로 하는 포유동물의 광수용 기능을 회복시키는 방법.

청구항 13.

제12항에 있어서, 상기 에스테르 치환기는 숙시네이트(succinate), 시트레이트(citrate), 케토글루타레이트(ketoglutarate), 푸마레이트(fumarate), 말레이트(malate) 및 옥살로아세테이트(oxaloacetate)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 포유동물의 광수용 기능을 회복시키는 방법.

청구항 14.

제10항에 있어서, 포유류 피험체는 인간인 것을 특징으로 하는 포유동물의 광수용 기능을 회복시키는 방법.

청구항 15.

척추동물의 눈에 효과적인 양의 합성 레티날 유도체를 투약하는 단계를 포함하고, 상기 합성 레티날 유도체는 기능성 옵신/레티날 복합체를 형성할 수 있는 레티날로 전환되고, 상기 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 에스테르, 11-시스-레티닐 에스테르 또는 그들의 화합물이며, 상기 에스테르 치환기는 C_1 내지 C_{10} 모노카르복시산 또는 C_2 내지 C_{22} 폴리카르복시산의 카르복실레이트 라디칼을 포함하는 것을 특징으로 하는 포유동물의 광수용(photoreceptor) 기능 저하를 개선시키는 방법.

청구항 16.

제15항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 아세테이트 또는 11-시스-레티닐 아세테이트인 것을 특징으로 하는 포유동물의 광수용 기능 저하를 개선시키는 방법.

청구항 17.

제15항에 있어서, 상기 에스테르 치환기는 C_3 내지 C_{10} 폴리카르복시산의 카르복실레이트 라디칼을 포함하는 것을 특징으로 하는 포유동물의 광수용 기능 저하를 개선시키는 방법.

청구항 18.

제17항에 있어서, 상기 에스테르 치환기는 숙시네이트(succinate), 시트레이트(citrate), 케토글루타레이트(ketoglutarate), 푸마레이트(fumarate), 말레이트(malate) 및 옥살로아세테이트(oxaloacetate)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 포유동물의 광수용 기능 저하를 개선시키는 방법.

청구항 19.

내인성 레티노이드 결핍증을 갖는 척추동물에 효과적인 양의 합성 레티날 유도체를 투약하는 단계를 포함하고, 상기 합성 레티날 유도체는 기능성 옵신/레티날 복합체를 형성할 수 있는 레티날로 전환되고, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 9-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 9-시스-레티닐 C_1 내지 C_{10} 에스테르이고, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 11-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 11-시스-레티닐 C_1 내지 C_{10} 에스테르인 것을 특징으로 하는 척추동물 눈의 광수용(photoreceptor) 기능을 회복시키는 방법.

청구항 20.

제19항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 화학식 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ, Ⅵ, Ⅶ, Ⅷ, Ⅸ, Ⅹ, XI, XII, XIII, XIV, XV 또는 XVI으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 척추동물 눈의 광수용 기능을 회복시키는 방법.

청구항 21.

제19항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 에스테르를 포함하는 것을 특징으로 하는 척추동물 눈의 광수용 기능을 회복시키는 방법.

청구항 22.

제21항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트 또는 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트인 것을 특징으로 하는 척추동물 눈의 광수용 기능을 회복시키는 방법.

청구항 23.

제19항에 있어서, 상기 내인성 레티노이드 결핍증은 노인황반변성(Age-Related Macular Degeneration), 레버 선천성 흑암시(Leber Congenital Amaurosis), 백점상 망막염(Retinitis Punctata Albescens), 선천성 정지성 야맹증(Congenital Stationary Night Blindness) 또는 안저 백점증(Fundus Albipunctatus)과 관련된 것임을 특징으로 하는 척추동물 눈의 광수용 기능을 회복시키는 방법.

청구항 24.

제19항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 상기 눈에 국부적으로 투약되는 것을 특징으로 하는 척추동물 눈의 광수용 기능을 회복시키는 방법.

청구항 25.

제24항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 안약, 안구 내 주사 또는 안구 주위 주사에 의해 국부적으로 투약되는 것을 특징으로 하는 척추동물 눈의 광수용 기능을 회복시키는 방법.

청구항 26.

제19항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 척추동물에 경구 투약되는 것을 특징으로 하는 척추동물 눈의 광수용 기능을 회복시키는 방법.

청구항 27.

제19항에 있어서, 상기 척추동물은 인간인 것을 특징으로 하는 척추동물 눈의 광수용 기능을 회복시키는 방법.

청구항 28.

척추동물 눈에 합성 레티날 유도체를 투약하는 단계를 포함하고, 상기 합성 레티날 유도체는 기능성 옵신/레티날 복합체를 형성할 수 있는 레티날로 전환되고, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 9-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 9-시스-레티닐 C_1 내지 C_{10} 에스테르이고, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 11-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 11-시스-레티닐 C_1 내지 C_{10} 에스테르인 것을 특징으로 하는 척추동물 눈의 내인성 레티노이드를 대신하는 필요 물질을 준비하는 방법.

청구항 29.

제28항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 화학식 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ, Ⅵ, Ⅶ, Ⅷ, Ⅸ, Ⅹ, XI, XII, XIII, XIV, XV 또는 XVI으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 척추동물 눈의 내인성 레티노이드를 대신하는 필요 물질을 준비하는 방법.

청구항 30.

제28항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 에스테르를 포함하는 것을 특징으로 하는 척추동물 눈의 내인성 레티노이드를 대신하는 필요 물질을 준비하는 방법.

청구항 31.

제30항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트 또는 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트인 것을 특징으로 하는 척추동물 눈의 내인성 레티노이드를 대신하는 필요 물질을 준비하는 방법.

청구항 32.

척추동물 눈에 효과적인 양의 합성 레티날 유도체를 투약하는 단계를 포함하고, 상기 합성 레티날 유도체는 기능성 옵신/레티날 복합체를 형성할 수 있는 레티날로 전환되고, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 9-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 9-시스-레티닐 C_1 내지 C_{10} 에스테르이고, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 11-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 11-시스-레티닐 C_1 내지 C_{10} 에스테르인 것을 특징으로 하는 척추동물 눈의 광수용(photoreceptor) 기능 저하를 개선시키는 방법.

청구항 33.

제32항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 화학식 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ, Ⅵ, Ⅶ, Ⅷ, Ⅸ, Ⅹ, XI, XII, XIII, XIV, XV 또는 XVI으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 척추동물 눈의 광수용(photoreceptor) 기능 저하를 개선시키는 방법.

청구항 34.

제32항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 상기 눈을 갖는 척추동물에 경구 투약되는 것을 특징으로 하는 척추동물 눈의 광수용 기능 저하를 개선시키는 방법.

청구항 35.

제32항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 상기 척추동물의 눈에 국부적으로 투약되는 것을 특징으로 하는 척추동물 눈의 광수용 기능 저하를 개선시키는 방법.

청구항 36.

제32항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 에스테르를 포함하는 것을 특징으로 하는 척추동물 눈의 광수용 기능 저하를 개선시키는 방법.

청구항 37.

제36항에 있어서, 상기 9-시스-레티닐 에스테르는 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트 또는 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트인 것을 특징으로 하는 척추동물 눈의 광수용 기능 저하를 개선시키는 방법.

청구항 38.

시력이 저하된 피험체가 표준 피험체와 비교하였을 때 내인성 레티노이드 농도가 부족한지 여부를 결정하는 단계; 및

상기 저하된 시력을 가지는 피험체에게 효과적인 양의 합성 레티날 유도체를 투약하는 단계;

를 포함하고, 상기 합성 레티날 유도체는 기능성 옵신/레티날 복합체를 형성할 수 있는 레티날로 전환되고, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 9-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 9-시스-레티닐 C_1 내지 C_{10} 에스테르이고, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 11-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 11-시스-레티닐 C_1 내지 C_{10} 에스테르인 것을 특징으로 하는 저하된 시력을 갖는 피험체를 위한 치료법을 선택하는 방법.

청구항 39.

제38항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 화학식 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ, Ⅵ, Ⅶ, Ⅷ, Ⅸ, Ⅹ, XI, XII, XIII, XIV, XV 또는 XVI으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 저하된 시력을 갖는 피험체를 위한 치료법을 선택하는 방법.

청구항 40.

제38항에 있어서, 상기 피험체는 레버 선천성 흑암시, 백점상 망막염, 선천성 정지성 야맹증, 안저 백점증 또는 노인황반변성을 갖는 것을 특징으로 하는 저하된 시력을 갖는 피험체를 위한 치료법을 선택하는 방법.

청구항 41.

제38항에 있어서, 상기 내인성 레티노이드는 11-시스-레티닐 에스테르인 것을 특징으로 하는 저하된 시력을 갖는 피험체를 위한 치료법을 선택하는 방법.

청구항 42.

제38항에 있어서, 상기 9-시스-레티닐 에스테르는 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트 또는 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트인 것을 특징으로 하는 저하된 시력을 갖는 피험체를 위한 치료법을 선택하는 방법.

청구항 43.

제38항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 상기 눈을 갖는 척추동물에 경구 투약되는 것을 특징으로 하는 저하된 시력을 갖는 피험체를 위한 치료법을 선택하는 방법.

청구항 44.

제38항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 상기 척추동물의 눈에 국부적으로 투약되는 것을 특징으로 하는 저하된 시력을 갖는 대상을 위한 치료 선택 방법.

청구항 45.

약제학적으로 수용 가능한 운반체 내에 합성 레티날 유도체를 포함하고, 상기 합성 레티날 유도체는 화학식 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ, Ⅵ, Ⅶ, Ⅷ, Ⅸ, Ⅹ, XI, XII, XIII, XIV, XV 또는 XVI으로부터 선택되며, 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 9-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 9-시스-레티닐 C_1 내지 C_{10} 에스테르이고, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 11-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 11-시스-레티닐 C_1 내지 C_{10} 에스테르인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 46.

제45항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 에스테르인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 47.

제46항에 있어서, 상기 9-시스-레티닐 에스테르는 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트 또는 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 48.

제45항에 있어서, 상기 조성물은 안약, 안구 내 주사액 또는 안구 주위 주사액으로서 투약되기 위해 조제된 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 49.

인간 피험체에 효과적인 양의 합성 레티날 유도체를 투약하는 단계를 포함하고, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 9-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 9-시스-레티닐 C_1 내지 C_{10} 에스테르이고, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 11-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 11-시스-레티닐 C_1 내지 C_{10} 에스테르인 것을 특징으로 하는 인간의 레버 선천성 흑암시를 치료하기 위한 방법.

청구항 50.

제49항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 화학식 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ, Ⅵ, Ⅶ, Ⅷ, Ⅸ, Ⅹ, XI, XII, XIII, XIV, XV 또는 XVI으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 인간의 레버 선천성 흑암시를 치료하기 위한 방법.

청구항 51.

제49항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 에스테르를 포함하는 것을 특징으로 하는 인간의 레버 선천성 흑암시를 치료하기 위한 방법.

청구항 52.

제51항에 있어서, 상기 9-시스-레티닐 에스테르는 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트 또는 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트인 것을 특징으로 하는 인간의 레버 선천성 흑암시를 치료하기 위한 방법.

청구항 53.

제49항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 눈에 국부적으로 투약되는 것을 특징으로 하는 인간의 레버 선천성 흑암시를 치료하기 위한 방법.

청구항 54.

제53항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 안약, 안구 내 주사 또는 안구 주위 주사에 의해 국부적으로 투약되는 것을 특징으로 하는 인간의 레버 선천성 흑암시를 치료하기 위한 방법.

청구항 55.

제49항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 상기 피험체에 경구 투약되는 것을 특징으로 하는 인간의 레버 선천성 흑암시를 치료하기 위한 방법.

청구항 56.

인간 피험체에 효과적인 양의 합성 레티날 유도체를 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 인간의 백점상 망막염, 선천성 정지성 야맹증, 또는 안저 백점증을 치료하는 방법.

청구항 57.

제56항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 화학식 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ, Ⅵ, Ⅶ, Ⅷ, Ⅸ, Ⅹ, XI, XII, XIII, XIV, XV 또는 XVI으로부터 선택되며, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 9-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 9-시스-레티닐 C_1 내지 C_{10} 에스테르이고, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 11-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 11-시스-레티닐 C_1 내지 C_{10} 에스테르인 것을 특징으로 하는 인간의 백점상 망막염, 선천성 정지성 야맹증, 또는 안저 백점증을 치료하는 방법.

청구항 58.

제56항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 에스테르를 포함하는 것을 특징으로 하는 인간의 백점상 망막염, 선천성 정지성 야맹증, 또는 안저 백점증을 치료하는 방법.

청구항 59.

제56항에 있어서, 상기 9-시스-레티닐 에스테르는 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트 또는 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트인 것을 특징으로 하는 인간의 백점상 망막염, 선천성 정지성 야맹증, 또는 안저 백점증을 치료하는 방법.

청구항 60.

제56항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 눈에 국부적으로 투약되는 것을 특징으로 하는 인간의 백점상 망막염, 선천성 정지성 야맹증, 또는 안저 백점증을 치료하는 방법.

청구항 61.

제60항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 안약, 안구 내 주사 또는 안구 주위 주사에 의해 국부적으로 투약되는 것을 특징으로 하는 인간의 백점상 망막염, 선천성 정지성 야맹증, 또는 안저 백점증을 치료하는 방법.

청구항 62.

제56항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 상기 피험체에 경구 투약되는 것을 특징으로 하는 인간의 백점상 망막염, 선천성 정지성 야맹증, 또는 안저 백점증을 치료하는 방법.

청구항 63.

인간 피험체에 효과적인 양의 합성 레티날 유도체를 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 인간의 노인황반변성을 치료하는 방법.

청구항 64.

제63항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 화학식 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ, Ⅵ, Ⅶ, Ⅷ, Ⅸ, Ⅹ, XI, XII, XIII, XIV, XV 또는 XVI으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 인간의 노인황반변성을 치료하는 방법.

청구항 65.

제63항에 있어서, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 9-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 9-시스-레티닐 C_1 내지 C_{10} 에스테르이고, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 11-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 11-시스-레티닐 C_1 내지 C_{10} 에스테르인 것을 특징으로 하는 인간의 노인황반변성을 치료하는 방법.

청구항 66.

제63항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 눈 안에서 자유 옵신과 결합하는 합성 레티날로 전환되는 것을 특징으로 하는 인간의 노인황반변성을 치료하는 방법.

청구항 67.

제63항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 에스테르인 것을 특징으로 하는 인간의 노인황반변성을 치료하는 방법.

청구항 68.

제67항에 있어서, 상기 9-시스-레티닐 에스테르는 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트 또는 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트인 것을 특징으로 하는 인간의 노인황반변성을 치료하는 방법.

청구항 69.

제63항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 눈에 국부적으로 투약되는 것을 특징으로 하는 인간의 노인황반변성을 치료하는 방법.

청구항 70.

제69항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 안약, 안구 내 주사 또는 안구 주위 주사에 의해 국부적으로 투약되는 것을 특징으로 하는 인간의 노인황반변성을 치료하는 방법.

청구항 71.

제63항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 상기 피험체에 경구 투약되는 것을 특징으로 하는 인간의 노인황반변성을 치료하는 방법.

청구항 72.

인간 피험체에 효과적인 양의 합성 레티날 유도체를 투약하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 노인의 야간 시력 또는 명암 대비감도 저하를 치료하거나 방지하기 위한 방법.

청구항 73.

제72항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 화학식 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ, Ⅵ, Ⅶ, Ⅷ, Ⅸ, Ⅹ, XI, XII, XIII, XIV, XV 또는 XVI으로부터 선택되며, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 9-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 9-시스-레티닐 C_1 내지 C_{10} 에스테르이고, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 11-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 11-시스-레티닐 C_1 내지 C_{10} 에스테르인 것을 특징으로 하는 노인의 야간 시력 또는 명암 대비감도 저하를 치료하거나 방지하기 위한 방법.

청구항 74.

제72항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 눈 안에서 자유 옵신과 결합하는 합성 레티날로 전환되는 것을 특징으로 하는 노인의 야간 시력 또는 명암 대비감도 저하를 치료하거나 방지하기 위한 방법.

청구항 75.

제72항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 에스테르인 것을 특징으로 하는 노인의 야간 시력 또는 명암 대비감도 저하를 치료하거나 방지하기 위한 방법.

청구항 76.

제75항에 있어서, 상기 9-시스-레티닐 에스테르는 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트 또는 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트인 것을 특징으로 하는 노인의 야간 시력 또는 명암 대비감도 저하를 치료하거나 방지하기 위한 방법.

청구항 77.

제72항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 눈에 국부적으로 투약되는 것을 특징으로 하는 노인의 야간 시력 또는 명암 대비감도 저하를 치료하거나 방지하기 위한 방법.

청구항 78.

제77항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 안약, 안구 내 주사 또는 안구 주위 주사에 의해 국부적으로 투약되는 것을 특징으로 하는 노인의 야간 시력 또는 명암 대비감도 저하를 치료하거나 방지하기 위한 방법.

청구항 79.

제72항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 상기 피험체에 경구 투약되는 것을 특징으로 하는 노인의 야간 시력 또는 명암 대비감도 저하를 치료하거나 방지하기 위한 방법.

청구항 80.

제72항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 상기 피험체에 예방적으로 투약되는 것을 특징으로 하는 노인의 야간 시력 또는 명암 대비감도 저하를 치료하거나 방지하기 위한 방법.

청구항 81.

화학식 Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ, Ⅵ, Ⅶ, Ⅷ, Ⅸ, Ⅹ, XI, XII, XIII, XIV, XV 또는 XVI으로부터 선택되는 합성 레티날 유도체이며, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 9-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 9-시스-레티닐 C_1 내지 C_{10} 에스테르이고, 만약 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 11-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 11-시스-레티닐 C_1 내지 C_{10} 에스테르인 것을 특징으로 하는 내인성 레티노이드 결핍증을 갖는 척추동물 눈을 치료하기 위한 의약제로서의 합성 레티날 유도체의 용도.

청구항 82.

제81항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 에스테르 또는 11-시스-레티닐 에스테르인 것을 특징으로 하는 내인성 레티노이드 결핍증을 갖는 척추동물 눈을 치료하기 위한 의약제로서의 합성 레티날 유도체의 용도.

청구항 83.

제82항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트, 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트, 11-시스-레티닐 아세테이트, 11-시스-레티닐 숙시네이트, 11-시스-레티닐 시트레이트, 11-시스-레티닐 케토글루타레이트, 11-시스-레티닐 푸마레이트, 11-시스-레티닐 말레이트 또는 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트인 것을 특징으로 하는 내인성 레티노이드 결핍증을 갖는 척추동물 눈을 치료하기 위한 의약제로서의 합성 레티날 유도체의 용도.

청구항 84.

제82항에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 아세테이트 또는 9-시스-레티닐 숙시네이트를 포함하는 것을 특징으로 하는 내인성 레티노이드 결핍증을 갖는 척추동물 눈을 치료하기 위한 의약제로서의 합성 레티날 유도체의 용도.

명세서

출원의 계속성

본 출원은 미국 임시 출원 제60/580,889호(2004년 6월 18일 출원)에 대한 권리를 가지며, 상기 임시 출원의 명세서 내용은 본 출원과 실질적으로 관련되어 본 출원에 모두 포함된다.

연방 정부의 지원에 의해 이루어진 본 발명의 권리에 대한 선언서

본 연구는 미국 국립 건강연구소의 국립 눈 연구소로부터 미합중국 공중보건서비스인가 EY09339에 의해 후원을 받았다. 정부는 본 발명에 일정한 권리를 가진다.

발명의 배경

시력 감퇴나 시력 상실은 눈의 앞부분 및/또는 뒷부분의 조직 또는 구조의 기능 장애 때문에 발생한다. 일반적으로 눈의 뒷부분 질환이나 기능 손상은 망막이나 맥락막 혈관 질환 또는 레버 선천성 흑암시(Leber Congenital Amaurosis)와 같은 유전 질환이다. 노인황반변성(Age-Related Macular Degeneration; AMD)은 안구 앞부분과 연관된 질병 중의 하나이고 노인들의 시력 상실을 유발하는 주요인이다. 상기 황반은 사람들이 작은 부분까지 세세하게 구별하고 독서를 하거나 운전을 할 수 있게 하는 부분이기 때문에 이것의 기능 저하는 시력 감퇴나 시력 상실을 초래한다. 상기 망막은 두 가지 형태의 광수용 세포인 간상세포(rod)와 원추세포(cone)를 포함한다. 상기 간상세포와 원추세포는 빛을 전기 신호로 변화시킨다. 뇌는 이 전기 신호들을 영상(image)으로 변환한다. 상기 황반에는 원추세포가 많아서 중심부 시력(central vision)을 제공한다. AMD 환자는 중심부 시력 저하로 고통받지만 주변부 시야는 유지한다.

AMD의 일반적인 초기 증상은 시야가 약간 흐리거나 왜곡되는 것이다. 일반적으로 위축성(dry) AMD로 인한 시력 상실은 천천히 진행되는 반면에 삼출성(wet) AMD로 인한 시력 상실은 이보다 빨리 진행되어 며칠에서 몇 주에 걸쳐서 발생한다. 한쪽 눈에만 삼출성 AMD를 앓는 환자는 맥락막 혈관신생(choroidal neo-vascularization; CNV)이 발생할 위험이 높다. 상기 위험의 강도는 두 번째 눈의 생김새에 따라 다양하다. 다수의 큰 결정체(drusen)를 가지고, 황반에 비정상적인 색소 변화가 있고 고혈압이 있는 환자의 눈일수록 위험성이 더 크다. 망막 색소 상피(retinal pigment epithelium; RPE)에서의 반응은 산화물을 발생시켜서 세포의 죽음 및 혈관신생을 일으킨다. 이러한 과다한 물질대사는 망막 색소 상피 아래 결정체가 형성되도록 한다.

다른 눈 질환 역시 눈의 광수용 기능(photoreceptor function)에 영향을 끼친다. 망막세포변성(Retinitis Pigmentosa)은 서로 다른 많은 유전자들의 결함에 의해 야기되는 질환이다. 많은 환자들은 야맹증과 주변부 시력 상실을 겪고 볼 수 있는 범위가 좁아지면서 종국에는 시력을 상실하게 된다. 간상세포 광수용체가 가장 영향을 많이 받고 유전 질환을 일으키는 유전자 결함은 거의 대부분 또는 오로지 간상세포에서만 일어난다.

망막세포변성의 보통염색체 우성형(autosomal dominant form)은 옵신에 하나의 아미노산 치환물을 포함하는데, 아미노산 23에서 히스티딘 치환물에 프롤린(proline)을 포함하여 이루어진다. 이러한 결함은 전체 망막세포변성 질환의 10-20%에 해당한다. 이러한 비정상적 옵신 단백질 형태는 단백질 덩어리를 형성하여 결국은 세포를 죽이게 된다.

레버 선천성 흑암시(Leber Congenital Amaurosis)는 매우 드문 어린아이들 질병으로서 출생시 또는 그 바로 직후에 영향을 미친다. 매우 적은 수의 유전자 결함이 이 질병과 연관되어 있다. 여기에는 RPE65와 LRAT 단백질을 인코딩하는 유전자들이 포함된다. 이들은 모두 적당량의 11-시스-레티날이 생성되지 못하도록 한다. RPE65 결함 환자들에서 레티닐 에스테르는 망막 색소 상피(retinal pigment epithelium; RPE)에 축적된다. LRAT 결함 환자들은 에스테르를 만들 수 없고 결과적으로 과다한 양의 레티노이드를 분비한다.

백점상 망막염(Retinitis Punctata Albescens)은 간상세포에 11-시스-레티날이 부족한 망막세포변성의 또 다른 형태이다. 노화 역시 야간 시력의 감소와 11-시스-레티날 부족으로 인한 명암 대비 감각의 상실을 초래한다. 과다한 양의 비결합 옵신은 불규칙적으로 시각 유도 시스템을 흥분시키는 것으로 생각된다. 이는 시스템에 노이즈를 일으켜서 잘 보기 위해서는 더 많은 양의 빛과 명암 대비(contrast)가 필요하게 된다.

선천성 정지성 야맹증(Congenital Stationary Night Blindness; CSNB)과 안저 백점증(Fundus Albipunctatus)은 야맹증으로 알려진 질병군이나, 망막색소변성에서와 같은 진행성 시력 상실은 없다. 일부 CSNB 형태는 11-시스-레티날의 재순환 지연 때문이다. 최근까지 안저 백점증은 망막에 수백 개의 백색 점이 있는 비정상적인 망막 모양을 가지는 특수한 CSNB 케이스로 생각되었다. 최근에 이 질병 역시 망막색소변성 보다는 그 진행이 늦지만 진행성 질병임이 알려졌다.

현재, 레티노이드 결핍에 대한 치료법은 거의 없다. 항산화 비타민과 아연의 조합물에 의한 치료는 단지 매우 미미한 회복 효과가 있을 뿐이다. 그리하여 광수용 기능을 회복시키거나 안정화시키고, 내인성 레티노이드 농도 부족 효과를 개선하기 위한 조성제와 방법의 필요성이 대두되었다.

발명의 요약

본 발명은 척추동물의 시각계에서 광수용 기능(photoreceptor function)을 회복시키거나 안정화시키는 화합물과 그 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 합성 레티날(retinal) 유도체들은 광수용 기능을 회복시키거나 안정화시키고, 또는 레티노이드(retinoild) 결핍 효과를 개선시키기 위하여 인간 또는 인간이 아닌 척추동물 피험체에 투약될 수 있다.

한편으로, 본 발명은 합성 레티날 유도체들을 제공한다. 합성 레티날 유도체는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV 및/또는 XVI의 유도체를 예로 들 수 있다. 어떤 구체예에서, 합성 레티날(retinal) 유도체들은 9-시스-레티닐(retinyl) 에스테르 혹은 11-시스-레티닐 에스테르와 같은 레티닐 에스테르이다. 상기 에스테르 치환기는, C_3에서 C_{22} 폴리카르복시산(폴리카르복실레이트)의 카르복실레이트 라디칼을 예로 들 수 있다. 상기 치환기로는 숙시네이트(succinate), 시트레이트(citrate), 케토글루타레이트(ketoglutarate), 푸마레이트(fumarate), 말레이트(malate) 및 옥살로아세테이트(oxaloacetate)를 예로 들 수 있다. 어떤 구체예에서, 상기 에스테르 치환기는 타르타르산(tartarate)이 아닐 수도 있다.

어떤 구체예에서, 상기 레티닐 에스테르는 C_3에서 C_{22} 카르복실레이트의 9-시스-레티닐 에스테르이다. 어떤 구체예에서, 상기 레티닐 에스테르는 C_3에서 C_{10} 카르복실레이트의 9-시스-레티닐이다. 어떤 구체예에서, 상기 레티닐 에스테르는 C_3에서 C_{22} 카르복실레이트의 11-시스-레티닐 에스테르이다. 어떤 구체예에서는, 레티닐 에스테르는 C_3에서 C_{10} 카복실레이트의 11-시스-레티닐 에스테르이다.

또한 본 발명에서는 합성 레티날 유도체와 약제학적으로 수용가능한 운반체(vehicle)로 이루어진 약제학적 조성물을 제공한다. 상기 레티날 유도체로는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV 및/또는 XVI의 유도체를 예로 들 수 있다. 어떤 구체예에서, 합성 레티날(retinal) 유도체들은 9-시스-레티닐(retinyl) 에스테르 혹은 11-시스-레티닐 에스테르와 같은 레티닐 에스테르이다. 상기 에스테르 치환기는, C_3에서 C_{22} 폴리카르복시산(폴리카르복실레이트)의 카르복실레이트 라디칼을 예로 들 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 눈에 국부적으로 투약되거나 안구 내 주사(intra-ocular injection)될 수 있도록 안과적으로 수용가능한 하나의 운반체를 이용하여 하나의 조성물로 혼합될 수 있다.

다른 측면에서 본 발명은, 포유동물의 광수용 기능을 회복시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 내인성 레티놀 결핍증이 있는 포유동물 피험체에 효과적인 양의 합성 레티놀 유도체를 투약하는 것을 포함한다. 여기서 상기 합성 레티놀 유도체가 기능성 옵신/레티날 복합체를 형성할 수 있는 레티날로 전환된다. 상기 합성 레티날 유도체의 예로는 9-시스-레티닐 에스테르, 11-시스-레티닐 에스테르, 또는 이들의 혼합물을 예로 들 수 있다. 상기 에스테르의 치환기는 C_1-C_{10} 모노카르복시산 또는 C_2에서 C_{22} 폴리카복실릭산의 카복실레이트 라디칼을 예로 될 수 있다. 어떤 구체예에서, 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 아세테이트 혹은 11-시스-레티닐 아세테이트일 수 있다. 다른 구체예에서는 상기 에스테르 치환기는 C_3에서 C_{10}의 폴리카복실릭산의 카복실레이트 라디칼로 이루어진다. 예를 들어, 상기 에스테르 치환기는 숙시네이트(succinate), 시트레이트(citrate), 케토글루타레이트(ketoglutarate), 푸마레이트(fumarate), 말레이트(malate) 및 옥살로아세테이트(oxaloacetate)가 있다. 상기 포유동물 피험체는 인간이나 인간이 아닌 다른 동물들이 될 수 있다.

다른 측면에서 본 발명은, 포유동물의 광수용 기능 저하를 개선하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 척추동물의 눈에 효과적인 양의 합성 레티놀 유도체를 투약하는 것을 포함한다. 여기서 상기 합성 레티놀 유도체가 기능성 옵신/레티날 복합체를 형성할 수 있는 레티날로 전환된다. 상기 합성 레티날 유도체의 예로는 9-시스-레티닐 에스테르, 11-시스-레티닐 에스테르, 또는 이들의 혼합물을 예로 들 수 있다. 상기 에스테르의 치환기는 C_1-C_{10} 모노카르복시산 또는 C_2에서 C_{22} 폴리카복실산의 카복실레이트 라디칼을 예로 될 수 있다. 다른 구체예에서, 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 아세테이트 혹은 11-시스-레티닐 아세테이트일 수 있다. 다른 구체예에서는 상기 에스테르 치환기는 C_3에서 C_{10}의 폴리카복실산의 카복실레이트 라디칼로 이루어진다. 예를 들어, 상기 에스테르 치환기는 숙시네이트(succinate), 시트레이트(citrate), 케토글루타레이트(ketoglutarate), 푸마레이트(fumarate), 말레이트(malate) 및 옥살로아세테이트(oxaloacetate)가 있다. 상기 포유동물 피험체는 인간 또는 인간이 아닌 다른 동물들이 될 수 있다.

한 측면에서 본 발명은, 척추동물 눈의 광수용 기능을 회복시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 내인성 레티노이드 결핍증을 가진 척추동물에 약제학적으로 수용가능한 운반체로 만들어진 합성 레티날 유도체의 효과적인 양을 투약하는 것을 포함할 수 있다. 여기서 상기 합성 레티날 유도체는 기능성 옵신/레티날 복합체를 형성할 수 있는 레티날로 전환된다. 상기 레티날 유도체로는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV 및/또는 XVI의 유도체를 예로 들 수 있다. 본 발명의 일부 방법에서, 만약 상기 합성 레티날(retinal) 유도체가 모노카르복시산 치환기로 이루어진 9-시스-레티닐 에스테르라면, 이는 9-시스-레티닐 C_1에서 C_{10} 에스테르이다. 본 발명의 일부 방법에서, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 치환기로 이루어진 11-시스-레티닐 에스테르라면, 이는 11-시스-레티닐 C_1에서 C_{10} 에스테르이다.

상기 합성 레티날 유도체의 예로는 9-시스-레티닐 에스테르, 11-시스-레티닐 에스테르, 또는 이들의 혼합물을 예로 들 수 있다. 상기 에스테르의 치환기는 C_1-C_{10} 모노카르복시산 또는 C_2 에서 C_{22} 폴리카르복시산의 카복실레이트 라디칼을 예로 될 수 있다. 어떤 구체예에서, 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 아세테이트 혹은 11-시스-레티닐 아세테이트일 수 있다.

본 발명의 방법 중에는 상기 합성 레티날 유도체가 9-시스-레티닐 에스테르인 것이 있다. 상기 9-시스-레티닐 에스테르의 예로는 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트 또는 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트 등을 들 수 있다. 본 발명의 다른 방법에서 상기 합성 레티날 유도체는 11-시스-레티닐 에스테르이다. 상기 11-시스-레티닐 에스테르의 예로는 11-시스-레티닐 아세테이트, 11-시스-레티닐 숙시네이트, 11-시스-레티닐 시트레이트, 11-시스-레티닐 케토글루타레이트, 11-시스-레티닐 푸마레이트, 11-시스-레티닐 말레이트 또는 11-시스-레티닐 옥살로아세테이트 등이 있다.

본 발명의 방법에서, 상기 합성 레티날 유도체는 이를 필요로 하는 척추동물에 투약될 수 있는 방법도 있다. 예를 들면, 상기 척추동물은 노인황반변성(Age-Related Macular Degeneration), 레버 선천성 흑암시(Leber Congenital Amaurosis), 백점상 망막염(Retinitis Punctata Albescens), 선천성 정지성 야맹증(Congenital Stationary Night Blindness), 안저백점증(Fundus Albipunctatus) 또는 내인성 레티노이드 결핍증과 관련된 다른 질병에 쉽게 걸렸거나 걸릴 수 있다.

본 발명의 방법에서, 상기 레티날 합성 유도체는 안약의 형태로, 안구 내 주사하는 방법으로, 눈 주변에 주사하는 방법 등과 같은 방법으로 국부적으로 투약될 수 있다. 다른 방법으로, 상기 합성 레티날 유도체는 상기 척추동물에게 경구 투여 방법으로 투약될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 상기 척추동물은 인간일 수도 있다.

다른 측면에서, 본 발명은 척추동물 눈의 내인성 레티노이드를 보존하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 약제학적 또는 안과적으로 수용가능한 운반체로 만들어진 합성 레티날 유도체를 척추동물에 투약하는 방법을 포함할 수 있다. 여기서 상기 합성 레티날 유도체는 기능성 옵신/레티날 복합체를 형성할 수 있는 레티날로 전환된다. 상기 레티날 유도체로는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV 및/또는 XVI의 유도체를 예로 들 수 있다. 본 발명의 일부 방법에서, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 치환기로 이루어진 9-시스-레티닐 에스테르라면, 이는 9-시스-레티닐 C_1에서 C_{10} 에스테르이다. 본 발명의 일부 방법에서, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 치환기로 이루어진 11-시스-레티닐 에스테르라면, 이는 11-시스-레티닐 C_1에서 C_{10} 에스테르이다.

본 발명의 방법 중에는 상기 합성 레티날 유도체가 9-시스-레티닐 에스테르인 것이 있다. 상기 9-시스-레티닐 에스테르의 예로는 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트 또는 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트 등을 들 수 있다. 본 발명의 방법 중에서 상기 합성 레티날 유도체는 11-시스-레티닐 에스테르이다. 상기 11-시스-레티닐 에스테르의 예로는 11-시스-레티닐 아세테이트, 11-시스-레티닐 숙시네이트, 11-시스-레티닐 시트레이트, 11-시스-레티닐 케토글루타레이트, 11-시스-레티닐 푸마레이트, 11-시스-레티닐 말레이트 또는 11-시스-레티닐 옥살로아세테이트 등이 있다.

본 발명의 방법에서, 상기 합성 레티날 유도체는 이를 필요로 하는 척추동물에 투약될 수 있는 방법도 있다. 예를 들면, 상기 척추동물은 노인황반변성(Age-Related Macular Degeneration), 레버 선천성 흑암시(Leber Congenital Amaurosis), 백점상 망막염(Retinitis Punctata Albescens), 선천성 정지성 야맹증(Congenital Stationary Night Blindness), 안저백점증(Fundus Albipunctatus) 또는 내인성 레티노이드 결핍증과 관련된 다른 질병에 쉽게 걸렸거나 걸릴 수 있다.

본 발명의 방법에서, 상기 레티날 합성 유도체는 안약의 형태로, 안구 내 주사하는 방법으로, 눈 주변에 주사하는 방법 등과 같은 방법으로 국부적으로 투약될 수 있다. 다른 방법으로, 상기 합성 레티날 유도체는 상기 척추동물에게 경구 투여 방법으로 투약될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 상기 척추동물은 인간일 수도 있다.

또 다른 측면에서 본 발명은, 척추동물 눈의 광수용 기능 저하를 개선시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 약제학적으로 또는 안과적으로 수용가능한 운반체로 만들어진 합성 레티날 유도체의 효과적인 양을 예방적으로(prophylactically) 투약하는 것을 포함할 수 있다. 여기서 상기 합성 레티날 유도체는 기능성 옵신/레티날 복합체를 형성할 수 있는 레티날로 전환된다. 상기 레티날 유도체로는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV 및/또는 XVI의 유도체를 예로 들 수 있다. 본 발명의 일부 방법에서, 만약 상기 합성 레티날(retinal) 유도체가 모노카르복시산 치환기로 이루어진 9-시스-레티닐 에스테르라면, 이는 9-시스-레티닐 C_1에서 C_{10} 에스테르이다. 본 발명의 일부 방법에서, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 치환기로 이루어진 11-시스-레티닐 에스테르라면, 이는 11-시스-레티닐 C_1에서 C_{10} 에스테르이다.

본 발명의 방법에서, 상기 합성 레티날 유도체가 9-시스-레티닐 에스테르인 것이 있다. 상기 9-시스-레티닐 에스테르의 예로는 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트 또는 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트 등을 들 수 있다. 본 발명의 방법 중에서 상기 합성 레티날 유도체는 11-시스-레티닐 에스테르이다. 상기 11-시스-레티닐 에스테르의 예로는 11-시스-레티닐 아세테이트, 11-시스-레티닐 숙시네이트, 11-시스-레티닐 시트레이트, 11-시스-레티닐 케토글루타레이트, 11-시스-레티닐 푸마레이트, 11-시스-레티닐 말레이트 또는 11-시스-레티닐 옥살로아세테이트 등이 있다.

본 발명의 방법에서, 상기 레티날 합성 유도체는 안약의 형태로, 안구 내 주사하는 방법으로, 눈 주변에 주사하는 방법 등과 같은 방법으로 국부적으로 투약될 수 있다. 다른 방법으로, 상기 합성 레티날 유도체는 상기 척추동물에게 경구 투여 방법으로 투약될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 상기 척추동물은 인간일 수도 있다.

여기에 더하여 본 발명의 다른 측면에서, 본 발명은 시력이 손상된 피험체의 치료제를 선택하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 상기 피험체가 표준 피험체와 비교하였을 때 내인성 레티노이드 농도가 부족한지 여부를 결정하는 것; 및 상기 피험체에 약제학적으로 수용가능한 운반체(예를 들면, 안과적으로 수용가능한 운반체)로 만들어진 효과적인 양의 합성 레티날 유도체를 투약하는 것을 포함한다. 여기서 상기 합성 레티날 유도체는 기능성 옵신/레티날 복합체를 형성할 수 있는 레티날로 전환된다. 상기 레티날 유도체로는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV 및/또는 XVI의 유도체를 예로 들 수 있다. 본 발명의 일부 방법에서, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 치환기로 이루어진 9-시스-레티닐 에스테르라면, 이는 9-시스-레티닐 C_1에서 C_{10} 에스테르이다. 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 11-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 11-시스-레티닐 C_1에서 C_{10} 에스테르이다.

본 발명의 방법에서, 상기 합성 레티날 유도체가 9-시스-레티닐 에스테르인 것이 있다. 상기 9-시스-레티닐 에스테르의 예로는 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트 또는 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트 등을 들 수 있다. 본 발명의 방법 중에서 상기 합성 레티날 유도체는 11-시스-레티닐 에스테르이다. 상기 11-시스-레티닐 에스테르의 예로는 11-시스-레티닐 아세테이트, 11-시스-레티닐 숙시네이트, 11-시스-레티닐 시트레이트, 11-시스-레티닐 케토글루타레이트, 11-시스-레티닐 푸마레이트, 11-시스-레티닐 말레이트 또는 11-시스-레티닐 옥살로아세테이트 등이 있다.

본 발명의 방법에서, 상기 내인성 레티놀을 11-시스-레티닐 에스테르이다. 본 발명의 방법에서, 상기 레티날 합성 유도체는 안약의 형태로, 안구 내 주사하는 방법으로, 눈 주변에 주사하는 방법 등과 같은 방법으로 국부적으로 투약될 수 있다. 다른 방법으로, 상기 합성 레티날 유도체는 상기 척추동물에게 경구 투여 방법으로 투약될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 상기 척추동물은 인간일 수도 있다.

아울러 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명은 약제학적 조성물과 경구용 제형(oral dosage forms)을 제공한다. 상기 약제학적 조성물은 약제학적으로 수용가능한 운반체(예를 들면, 안과적으로 수용가능한 운반체)로 만들어진 합성 레티날 유도체를 포함할 수 있다. 상기 레티날 유도체로는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV 및/또는 XVI의 유도체를 예로 들 수 있다. 본 발명의 일부 방법에서, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 치환기로 이

루어진 9-시스-레티닐 에스테르라면, 이는 9-시스-레티닐 C_1에서 C_{10} 에스테르이다. 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 11-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 11-시스-레티닐 C_1에서 C_{10} 에스테르이다.

본 발명의 방법에서, 상기 합성 레티날 유도체가 9-시스-레티닐 에스테르인 것이 있다. 상기 9-시스-레티닐 에스테르의 예로는 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트 또는 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트 등을 들 수 있다. 본 발명의 방법 중에서 상기 합성 레티날 유도체는 11-시스-레티닐 에스테르이다. 상기 11-시스-레티닐 에스테르의 예로는 11-시스-레티닐 아세테이트, 11-시스-레티닐 숙시네이트, 11-시스-레티닐 시트레이트, 11-시스-레티닐 케토글루타레이트, 11-시스-레티닐 푸마레이트, 11-시스-레티닐 말레이트 또는 11-시스-레티닐 옥살로아세테이트 등이 있다.

상기 약제학적 조성물은 예를 들면, 눈 안으로 주사가능한 용액 또는 눈 주변에 주사가능한 용액일 수 있다. 상기 경구용 제형은 예를 들면, 알약(pill), 정(tablet), 캡슐, 젤캡(gel cap) 등이 될 수 있다.

또 다른 면에서 본 발명은, 인간의 레버 선천성 흑암시(Leber Congenital Amaurosis) 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 일반적으로 이를 필요로 하는 피험체에게 약제학적 또는 안과적으로 수용가능한 운반체로 만들어진 효과적인 양의 합성 레티날 유도체를 투약하는 것을 포함한다. 상기 레티날 유도체로는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV 및/또는 XVI의 유도체를 예로 들 수 있다. 본 발명의 일부 방법에서, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 치환기로 이루어진 9-시스-레티닐 에스테르라면, 이는 9-시스-레티닐 C_1에서 C_{10} 에스테르이다. 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 11-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 11-시스-레티닐 C_1에서 C_{10} 에스테르이다.

본 발명의 방법에서, 상기 합성 레티날 유도체가 9-시스-레티닐 에스테르인 것이 있다. 상기 9-시스-레티닐 에스테르의 예로는 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트 또는 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트 등을 들 수 있다. 본 발명의 방법 중에서 상기 합성 레티날 유도체는 11-시스-레티닐 에스테르이다. 상기 11-시스-레티닐 에스테르의 예로는 11-시스-레티닐 아세테이트, 11-시스-레티닐 숙시네이트, 11-시스-레티닐 시트레이트, 11-시스-레티닐 케토글루타레이트, 11-시스-레티닐 푸마레이트, 11-시스-레티닐 말레이트 또는 11-시스-레티닐 옥살로아세테이트 등이 있다.

본 발명의 방법에서, 상기 내인성 레티놀을 11-시스-레티닐 에스테르이다. 본 발명의 방법에서, 상기 레티날 합성 유도체는 안약의 형태로, 안구 내 주사하는 방법으로, 눈 주변에 주사하는 방법 등과 같은 방법으로 국부적으로 투약될 수 있다. 다른 방법으로, 상기 합성 레티날 유도체는 상기 척추동물에게 경구 투여 방법으로 투약될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 상기 척추동물은 인간일 수도 있다.

다른 측면에서 본 발명은, 인간의 백점상 망막염(Retinitis Punctata Albescens), 선천성 정지성 야맹증(Congenital Stationary Night Blindness) 또는 안저 백점증(Fundus Albipunctatus)의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 이를 필요로 하는 피험체에게 약제학적 또는 안과적으로 수용가능한 운반체로 만들어진 효과적인 양의 합성 레티날 유도체를 투약하는 것을 포함한다. 상기 방법은 일반적으로 이를 필요로 하는 피험체에게 약제학적 또는 안과적으로 수용가능한 운반체로 만들어진 효과적인 양의 합성 레티날 유도체를 투약하는 것을 포함한다. 상기 레티날 유도체로는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV 및/또는 XVI의 유도체를 예로 들 수 있다. 본 발명의 일부 방법에서, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 치환기로 이루어진 9-시스-레티닐 에스테르라면, 이는 9-시스-레티닐 C_1에서 C_{10} 에스테르이다. 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하는 11-시스-레티닐 에스테르라면 그것은 11-시스-레티닐 C_1에서 C_{10} 에스테르이다.

본 발명의 방법에서, 상기 합성 레티날 유도체가 9-시스-레티닐 에스테르인 것이 있다. 상기 9-시스-레티닐 에스테르의 예로는 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트 또는 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트 등을 들 수 있다. 본 발명의 방법 중에서 상기 합성 레티날 유도체는 11-시스-레티닐 에스테르이다. 상기 11-시스-레티닐 에스테르의 예로는 11-시스-레티닐 아세테이트, 11-시스-레티닐 숙시네이트, 11-시스-레티닐 시트레이트, 11-시스-레티닐 케토글루타레이트, 11-시스-레티닐 푸마레이트, 11-시스-레티닐 말레이트 또는 11-시스-레티닐 옥살로아세테이트 등이 있다.

본 발명의 한 방법에 있어서, 상기 합성 레티노이드 유도체는 안약, 안구 내 주사, 안구 주위 국소 주사 혹은 이와 유사한 것에 의해 국소적으로 투약될 수 있다. 다른 방법에 있어서, 상기 합성 레티노이드 유도체는 경구 투여 방법으로 척추동물에게 투약될 수 있다. 한 방법에 있어서, 상기 척추동물은 인간이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 인간 피험체의 노인황반변성을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 약제학적으로 또는 안과적으로 수용가능한 운반체로 만들어진 합성 레티날 유도체의 효과적인 양을 상기 피험체에 투약하는 것을 포함할 수 있다. 상기 합성 레티날 유도체의 예를 들면, 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, 및/또는 XVI의 유도체일 수 있다. 일부 방법에 있어서, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하고 있는 9-시스-레티닐 에스테르라면, 상기 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 C_1에서 C_{10} 에스테르이다. 한 방법에 있어서, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하고 있는 11-시스-레티닐 에스테르라면, 상기 합성 레티날 유도체는 11-시스-레티닐 C_1에서 C_{10} 에스테르이다.

본 발명의 한 방법에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 안구 속의 자유 옵신(free opsin)과 결합하는 합성 레티날로 전환될 수 있다. 한 방법에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 예를 들면, 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트 또는 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트 등을 들 수 있다. 본 발명의 방법 중에서 상기 합성 레티날 유도체는 11-시스-레티닐 에스테르이다. 상기 11-시스-레티닐 에스테르의 예로는 11-시스-레티닐 아세테이트, 11-시스-레티닐 숙시네이트, 11-시스-레티닐 시트레이트, 11-시스-레티닐 케토글루타레이트, 11-시스-레티닐 푸마레이트, 11-시스-레티닐 말레이트 또는 11-시스-레티닐 옥살로아세테이트 등이 있다.

본 발명의 한 방법에 있어서, 상기 합성 레티노이드 유도체는 안약, 안구 내 주사, 안구 주위 국소주사 혹은 이와 유사한 것에 의해 국소적으로 투약될 수 있다. 다른 방법에 있어서, 상기 합성 레티노이드 유도체는 경구 투여를 통해 척추동물에게 투입될 수 있다. 한 방법에 있어서, 상기 척추동물은 인간이다.

한편 다른 측면에 있어서, 본 발명은 노화된 인간 피험체의 야간 시력이나 명암 대비 감도가 저하되는 것을 치료하거나 방지하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 약제학적으로 또는 안과적으로 수용가능한 운반체로 만들어진 합성 레티날 유도체의 효과적인 양을 상기 피험체에 투약하는 것을 포함할 수 있다. 상기 합성 레티날 유도체의 예를 들면, 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV, XV, 및/또는 XVI의 유도체일 수 있다. 일부 방법에 있어서, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하고 있는 9-시스-레티닐 에스테르라면, 상기 합성 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 C_1에서 C_{10} 에스테르이다. 한 방법에 있어서, 만약 상기 합성 레티날 유도체가 모노카르복시산 에스테르 치환기를 포함하고 있는 11-시스-레티닐 에스테르라면, 상기 합성 레티날 유도체는 11-시스-레티닐 C_1에서 C_{10} 에스테르이다.

본 발명의 한 방법에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 안구 속의 자유 옵신(free opsin)과 결합하는 합성 레티날로 전환될 수 있다. 일부 방법에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 예를 들면, 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트 또는 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트 등을 들 수 있다. 본 발명의 방법 중에서 상기 합성 레티날 유도체는 11-시스-레티닐 에스테르이다. 상기 11-시스-레티닐 에스테르의 예로는 11-시스-레티닐 아세테이트, 11-시스-레티닐 숙시네이트, 11-시스-레티닐 시트레이트, 11-시스-레티닐 케토글루타레이트, 11-시스-레티닐 푸마레이트, 11-시스-레티닐 말레이트 또는 11-시스-레티닐 옥살로아세테이트 등이 있다.

본 발명의 한 방법에 있어서, 상기 합성 레티노이드 유도체는 안약, 안구 내 주사, 안구 주위 국소주사 혹은 이와 유사한 것에 의해 국소적으로 투약될 수 있다. 다른 방법에 있어서, 상기 합성 레티노이드 유도체는 경구 투여를 통해 척추동물에게 투입될 수 있다. 본 발명의 일부 방법에 있어서, 상기 척추동물은 인간이다.

도면의 간단한 설명

본 발명의 특징과 장점들은 첨부된 도면과 함께 하기의 상세한 설명에 의해 더욱 분명하여 질 것이다.

제1도는 실험용으로 처리되고 조절된 쥐(mouse)의 눈과 간 조직 내의 레티노이드 용리(elution)를 나타내고 있는 HPLC 크로마토그램을 나타낸 것이다. A는 암순응된 LRAT-/- 쥐의 눈, B는 2일 전에 5 mg 전-트랜스-레티닐 팔미테이트를 투

여한 암순응된 LRAT-/- 쥐의 눈, C는 2일 전에 5 mg 전-트랜스-레티닐 아세테이트를 투여한 암 순응된 LRAT-/- 쥐의 눈, D는 3일 전에 6.5 mg 9-시스-레티닐 아세테이트를 투여한 암 순응된 LRAT-/- 쥐의 눈, E는 암 순응된 LRAT-/- 쥐의 간, F는 2일 전에 5 mg 전-트랜스-레티닐 팔미테이트를 투여한 암 순응된 LRAT-/- 쥐의 간, G는 2일 전에 5 mg 전-트랜스-레티닐 아세테이트를 투여한 암 순응된 LRAT-/- 쥐의 간, H는 3일 전에 6.5 mg -시스-레티닐 아세테이트를 투여한 암 순응된 LRAT-/- 쥐의 간이다.

제2도는 20 μM 영양 공급시(gavage) 눈의 9-시스-레티날 옥심과 9-시스 레티놀의 타임 코스를 나타낸 것이다.

제3도는 전-트랜스-레티닐 아세테이트에서 9-시스-레티닐 아세테이트로의 UV 이성질화를 나타낸 것이다.

제4도는 13-시스-레티닐 아세테이트(1), 9-시스-레티닐-아세테이트(2) 및 전-트랜스-레티닐-아세테이트의 HPLC 분리를 나타낸 것이다.

제5도는 9-시스-R-아세테이트를 한 번 투약하거나 여러 번 투약한 Lrat-/- 쥐 눈의 9-시스-레티날 옥심 농도(level)를 나타낸 것으로, (a)는 다양한 양을 한 번 투약한 Lrat-/- 쥐의 9-시스-RAL 농도를, (b)는 다양한 크기와 회수의 9-시스-R-Ac를 투약한 Lrat-/- 쥐의 9-시스-RAL 농도를 나타낸 것이다.

제6도는 전-트랜스-아이소머 또는 9-시스-레티닐 숙시네이트를 투약한 후의 Lrat-/- 쥐 눈의 크로모포어 농도(9-시스-레티날 옥심과 같은) 및 상기 전-트랜스-레티노이드 아이소머와 9-시스-레티닐 숙시네이트의 구조를 나타낸 것이다.

제7도는 9-시스-레티날 또는 9-시스-레티닐 아세테이트를 낮은 양 또는 높은 양으로 투약했을 때 Lrat-/- 쥐의 눈에서의 크로모포어(chromophore) 농도(9-시스-레티날 옥심과 같은)를 비교한 것이다.

첨부된 도면들에서, 유사한 특징이 있는 것들은 유사한 참조 번호에 의해 구분된다는 것을 알아야 할 것이다.

발명의 구체예에 대한 상세한 설명

본 발명은 척추동물 시각 조직에서의 광수용 기능을 회복하고 안정화하기 위한 합성 레티날 유도체 및 상기 유도체를 사용하는 방법을 제공한다. 상기 합성 레티날 유도체는 폴리엔 사슬 내의 알데히드 그룹이 변형된 9-시스-레티날 혹은 11-시스-레티날의 유도체이다. 상기 합성 레티날 유도체는 직접적 혹은 간접적으로 레티날 혹은 합성 레티날 유사체로 전환될 수 있다.

따라서, 한 관점에 있어서, 본 발명에 따른 조성물은 대사변환이 9-시스-레티날 혹은 11-시스-레티날 혹은 합성 레티날 유사체로 전환되는 전구 약물(pro-drug)로 설명될 수 있다. 대사 변환은 예를 들어, 산 가수분해, 에스테르분해 활성, 아세틸이동효소(acetyltransferase) 활성, 탈수소효소 활동(dehydrogenase) 활성 혹은 이와 유사한 것에 의해 발생할 수 있다.

상기 합성 레티날 유도체는 내인성 레티노이드(endogenous retinoid)의 농도를 보충하는 레티노이드 전환체일 수 있다. 한 방법에 있어서, 상기 합성 레티날은 옵신에 결합될 수 있고 옵신 작용제로서 기능을 할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "작용제(agonist)"는 옵신에 결합되고 빛에 반응하여 옵신/합성 레티날 복합체의 기능을 촉진시키는 합성 레티날과 관련된다. 옵신 작용제와 마찬가지로, 합성 레티날은 내인성 레티노이드(예를 들면, 11-시스-레티날)에 대한 필요성을 충족시킬 수 있다. 또한 합성 레티날은 옵신에 결합하고 기능적 옵신/합성 레티날 복합체를 형성함으로써 옵신에 대한 작용기(예를 들어, 광수용기)를 회복하거나 개선할 수 있는데, 여기서 상기 옵신/합성 레티날 복합체가 간상체 혹은 원추체 막의 일부에 있는 경우, 옵신/합성 레티날 복합체는 광자에 반응할 수 있다.

합성 레티날 유도체는 광수용 작용기를 회복하거나 안정화하기 위해 그리고/또는 레티노이드 농도에 있어 부족 현상을 개선하기 위해 투입될 수 있다. 예를 들면, 11-시스-레티노이드 전환체 및/또는 옵신 작용제와 같은 합성 레티날 유도체를 제공하여 광수용 작용기를 회복하거나 안정화할 수 있다. 또한 상기 합성 레티날 유도체는 척추동물 시각조직 상에서의 부족 현상을 개선할 수 있다. 상기 합성 레티날 유도체는 약학적 또는 안과적으로 척추동물에 투입될 수 있다. 적합한 척추동물에는 예를 들면, 인간 및 인간 외 척추동물이 포함된다. 적합한 인간 외 척추동물에는 예를 들면, 개(개과 동물), 고양이(고양이과 동물), 말(말과 같은 동물) 및 다른 가축들과 같은 포유류가 포함된다.

한 측면에 있어서, 본 발명은 합성 레티날 유도체를 제공한다. 상기 합성 레티날 유도체는 본 명세서에서 더 설명되는 바와 같이, 폴리엔 사슬 내의 알데히드 그룹이 에스테르, 에테르, 알콜, 헤미-아세탈, 아세탈로 전환된 9-시스-레티날 혹은 11-

시스-레티날의 유도체이다. 이러한 합성 레티날 유도체는 본 명세서에서 더 설명되는 바와 같이, 9-시스-레티닐 에스테르, 9-시스-레티닐 에스테르, 9-시스-레티놀, 9-시스-레티날 옥심, 9-시스-레티닐 아세탈, 9-시스-레티닐 헤미아세탈, 11-시스-레티닐 에스테르, 11-시스-레티닐 에스테르, 11-시스-레티놀, 11-시스-레티날 옥심, 11-시스-레티닐 아세탈, 11-시스-레티닐 헤미아세탈을 포함한다.

상기 합성 레티날 유도체는 여기서 설명되거나, 2004년 3월 15일에 출원되어 현재 출원계속중인 국제출원번호 PCT/US04/07937(대리인 문서번호 제016336-002010PC)(상기 명세서의 내용은 본 발명과 실질적으로 관련되어 본 발명 명세서에 포함됨)에 설명된 바와 같이, 예를 들어 9-시스-레티날, 11-시스-레티날 혹은 합성 레티날 유사체와 같은 자연 혹은 합성 레티날을 방출하기 위해서 물질대사로 변환될 수 있다.

본 발명의 한 측면에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체는 레티닐 에스테르이다. 한 구체예에 있어서, 상기 레티닐 에스테르는 에스테르 치환기를 가지는 9-시스-레티닐 에스테르 혹은 11-시스-레티닐 에스테르이다.

상기 에스테르 치환기는 예를 들어, 모노- 혹은 폴리카르복시산과 같은 카르복시산이다. 본 명세서에서 사용되는 "폴리카르복시산"은 디-, 트리- 혹은 고차의 카르복시산이다. 한 구체예에 있어서, 상기 카르복시산은 C_1-C_{22}, C_2-C_{22}, C_3-C_{22}, C_1-C_{10}, C_2-C_{10}, C_3-C_{10}, C_4-C_{10}, C_4-C_8, C_4-C_6, 혹은 C_4 모노카르복시산 또는 폴리카르복시산이다.

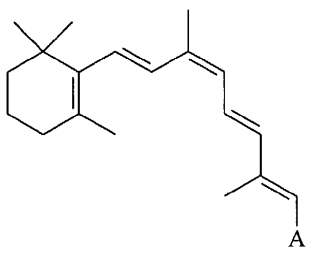
적합한 카르복시산 그룹은 예를 들면, 아세트산, 프로피온산, 부티릭산(butyric acid), 발레르산(valeric acid), 카프로산(caproic acid), 카프릴산(caprylic acid), 펠라고니산(pelargonic acid), 카프리산(capric acid), 라우르산(lauric acid), 올레산(oleic acid), 스테아르산(stearic acid), 팔미트산(palmitic acid), 미리스트산(myristic acid) 혹은 리놀레산(linoleic acid)을 포함한다. 또한 상기 카르복시산은 예를 들면, 옥살산(ethanedioic acid; 에타네디오산), 말론산(propanedioic acid; 프로파네디오산), 숙신산(butanedioic acid; 부타네디오산), 푸마르산(butenedioic acid; 부테네디오산), 말산(2-hydroxybutenedioic acid; 2-하이드로부테네이오산), 글루타르산(pentanedioic acid; 펜타네디오산), 아디프산(hexanedioic acid; 헥사네디오산), 필멜산(heptanedioic; 헵타네디오), 수베르산(옥타네디오), 아젤라산(nonanedioic acid; 노나네디오산), 세바시산(decanedioic acid; 데카네디오산), 시트르산, 옥살로아세트산, 케토글루타르산 등이 있다.

본 발명의 한 구체예에서, 상기 레티닐 에스테르는 C_3-C_{10} 폴리카르복시산 치환기를 포함하는 9-시스-레티닐 에스테르 혹은 11-시스-레티닐 에스테르이다. (이 문맥에서, 상기 용어 "치환기" 혹은 "그룹"은 폴리엔 사슬에서의 말단의 산소와 공유결합을 이루는 라디칼과 관련이 있다.) 다른 예시적인 구체예에 있어서, 상기 레티날 에스테르는 C_2-C_{22} 혹은 C_3-C_{22} 폴리카르복시산 치환기를 포함하는 9-시스-레티닐 에스테르 혹은 11-시스-레티닐 에스테르이다.

상기 폴리카르복시산 치환기는 예를 들면, 숙시네이트(succinate), 시트레이트(citrate), 케토글루타레이트(ketoglutarate), 푸마레이트(fumarate), 말레이트(malate) 혹은 옥살로아세테이트(oxaloacetate)일 수 있다. 다른 예시적인 구체예에 있어서, 상기 레티닐 에스테르는 C_3-C_{22} 디-카르복시산(디-엑시드) 치환기를 포함하는 9-시스-레티닐 에스테르 혹은 11-시스-레티닐 에스테르이다. 한 구체예에 있어서, 폴리카르복시산은 9-시스-레티닐 타르타레이트 혹은 11-시스-레티닐 타르타레이트이다. 한 구체예에 있어서, 상기 레티닐 에스테르는 안구에서 일반적으로 발견되는 자연 발생적인 레티닐 에스테르는 아니다. 한 구체예에 있어서, 상기 레티닐 에스테르는 하나의 분리된(isolated) 레티닐 에스테르이다. 여기서 사용되는 "분리된"이란 용어는 천연 상태에서 떨어져 존재하고 자연 생산물이 아닌 분자와 관련된다. 상기 분리된 분자는 정제된 상태 혹은 천연 상태가 아닌 상태로 존재할 수 있다.

다른 측면에 있어서, 상기 레티날 유도체는 9-시스-레티닐 에스테르 혹은 하기 화학식 I의 에테르일 수 있다.

[화학식 I]



하나의 구체예에 있어서, A는 CH_2OR이고, 여기서 R은 레티닐 에스테르를 형성하기 위한 알데히드 그룹일 수 있다. 적합한 알데히드 그룹은 하나의 C_1 내지 C_{24} 직쇄형(straight chain) 혹은 분지형(branced)의 알데히드 그룹이다. 또한 상기 알데히딕 그룹은 C_1 내지 C_{14} 직쇄형 혹은 분지형 알데히딕 그룹일 수 있다. 상기 알데히드 그룹은 예를 들면, 아세트알데히드(acetaldehyde), 프로피온알데히드(propionaldehyde), 부티르알데히드(butyraldehyde), 발레르알데히드(valeraldehyde), 헥사날(hexanal), 헵타날(heptanal), 옥타날(octanal), 노나날(nonanal), 데카날(decanal), 언데카날(undecanal), 도데카날(dodecanal)과 같은 C_1 내지 C_{14} 직쇄형 혹은 분지형 알데히드 그룹일 수 있다. 상기 R은 하나의 C_1 내지 C_{10} 직쇄형 혹은 분지형 알데히드 그룹, 하나의 C_1 내지 C_8 직쇄형 혹은 분지형 알데히드 그룹 혹은 하나의 C_1 내지 C_6 직쇄형 혹은 분지형 알데히드 그룹일 수 있다.

상기 R은 레티닐 에스테르(또한 레티닐 에스테르로 언급되는 것)를 형성하기 위해서 디카르복시산의 카르복실레이트 그룹 혹은 다른 카르복시산(예를 들면, 하이드록실 액시드)일 수 있다. 상기 카르복시산은 예를 들면, 적합한 카르복시산 그룹으로, 아세트산, 프로피온산, 부티릭산(butyric acid), 발레르산(valeric acid), 카프로산(caproic acid), 카프릴산(caprylic acid), 펠라고니산(pelargonic acid), 카프리산(capric acid), 라우르산(lauric acid), 올레산(oleic acid), 스테아르산(stearic acid), 팔미트산(palmitic acid), 미리스트산(myristic acid) 혹은 리놀레산(linoleic acid)을 포함한다. 또한 상기 카르복시산은 예를 들면, 옥살산(ethanedioic acid; 에타네디오산), 말론산(propanedioic acid; 프로파네디오산), 숙신산(butanedioic acid; 부타네디오산), 푸마르산(butenedioic acid; 부테네디오산), 말산(2-hydroxybutenedioic acid; 2-하이드로부테네이오산), 글루타르산(pentanedioic acid; 펜타네디오산), 아디프산(hexanedioic acid; 헥사네디오산), 필멜산(heptanedioic; 헵타네디오), 수베르산(옥타네디오), 아젤라산(nonanedioic acid; 노나네디오산), 세바시산(decanedioic acid; 데카네디오산), 시트르산, 옥살로아세트산, 케토글루타르산 등이 있다.

R은 또한 레티닐 알칸 에테르를 형성하기 위해서 알칸 그룹일 수 있다. 예를 들면, 적합한 알칸 그룹은 예를 들어, 메탄, 에탄, 부탄, 이소부탄, 펜탄, 이소펜탄, 헥산, 헵탄, 옥탄 혹은 이와 유사한 것과 같은 C_1 내지 C_{24} 직쇄형 혹은 분지형 알킬을 포함한다. 예를 들어, 상기 알칸 그룹은 선형, 이소(iso-), 세크(sec-), 터트(tert-), 혹은 C_1 내지 C_6 범위의 다른 분지형의 저급(lower) 알킬일 수 있다. 상기 알칸 그룹은 또한 선형, 이소(iso-), 세크(sec-), 터트(tert-), 혹은 C_8 내지 C_{14} 범위의 다른 분지형 중간 사슬 길이의 알킬일 수 있다. 상기 알칸 그룹은 또한 선형, 이소(iso-), 세크(sec-), 터트(tert-), 혹은 C_{16} 내지 C_{24} 범위의 다른 분지형 긴 사슬 길이의 알킬일 수 있다.

상기 R은 또한 레티닐 알콜 에테르를 형성하기 위해서 알콜 그룹일 수 있다. 적합한 알콜 그룹은 선형, 이소(iso-), 세크(sec-), 터트(tert-), 혹은 C_1 내지 C_6 범위의 다른 분지형의 저급의 알콜, 선형, 이소(iso-), 세크(sec-), 터트(tert-), 혹은 C_8 내지 C_{14} 범위의 다른 분지형 중간 사슬 길이의 알콜 혹은 선형, 이소(iso-), 세크(sec-), 터트(tert-), 혹은 C_{16} 내지 C_{24} 범위의 다른 분지형 긴 사슬 길이의 알콜일 수 있다. 상기 알콜 그룹은 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 부탄올, 이소부탄올, 펜탄올, 헥사놀, 헵타놀, 옥타놀 혹은 이와 유사한 것일 수 있다.

상기 R은 또한 레니틸 카르복시산 에테르를 형성하기 위해서 카르복산일 수 있다. 적합한 알콜 그룹은 선형, 이소(iso-), 세크(sec-), 터트(tert-), 혹은 C_1 내지 C_6 범위의 다른 분지형의 저급 카르복시산, 선형, 이소(iso-), 세크(sec-), 터트(tert-), 혹은 C_8 내지 C_{14} 범위의 다른 분지형 중간 사슬 길이의 카르복시산, 혹은 선형, 이소(iso-), 세크(sec-), 터트(tert-), 혹은 C_{16} 내지 C_{24} 범위의 다른 분지형 긴 사슬 길이의 카르복시산일 수 있다. 적합한 카르복시산 그룹은 예를 들면, 아세트산, 프로피온산, 부티릭산(butyric acid), 발레르산(valeric acid), 카프로산(caproic acid), 카프릴산(caprylic acid), 펠라고니산(pelargonic acid), 카프리산(capric acid), 라우르산(lauric acid), 올레산(oleic acid), 스테아르산(stearic acid), 팔미트산(palmitic acid), 미리스트산(myristic acid) 혹은 리놀레산(linoleic acid), 숙신산, 푸마르산 등이 있다.

상기 레티닐 유도체는 레티닐 헤미아세탈 일 수 있고, 여기서 A는 CH(OH)OR이다. R은 앞서 나온 식 I의 임의의 R 그룹일 수 있다. R은 일반적으로 메틸이나 에틸 그룹과 같은 저급 알칸 혹은 여기서 설명되는 것과 같이, 헤테로 원자를 갖거나 갖지 않는, C_1 내지 C_7 포화 및 불포화, 환식(cyclic) 혹은 비환식(acyclic) 알칸이다.

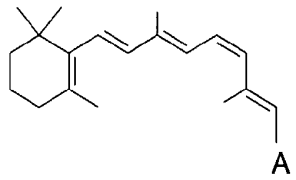
상기 레티닐 유도체는 레티닐 아세탈일 수 있고, 여기서 A는 초(OR_a)OR_b이다. 각각의 R_a 및 R_b는 앞서 나온 식 I의 임의의 R 그룹으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. R_a 및 R_b는 일반적으로 여기서 설명되는 것과 같이, 헤테로 원자를 갖거나 갖지 않는, C_1 내지 C_7 포화 및 불포화, 환식(cyclic) 혹은 비환식 알칸이다.

또한 상기 레티닐 유도체는 레티닐 옥심일 수 있다, 여기서 A는 CH:NOH 혹은 CH:NOR 이다. R은 앞서 나온 식 I의 임의의 R 그룹일 수 있다. R은 일반적으로 수소 혹은 알칸일 수 있다.

적합한 합성 레티날 유도체의 예는 예를 들어, 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 포르메이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트, 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트, 9-시스-레티날 옥심, 9-시스-레티날 O-메틸 옥심, 9-시스-레티날 O-에틸 옥심, 및 9-시스-레티날 메틸 아세탈 및 헤미 아세탈, 9-시스-레티닐 메틸 에테르, 9-시스-레티닐 에틸 에테르, 및 9-시스-레티닐 페닐 에테르를 포함한다.

본 발명과 관련된 한 측면에 있어서, 상기 레티날 유도체는 하기 화학식 II의 11-시스-레티닐 에스테르 혹은 에테르일 수 있다:

[화학식 II]



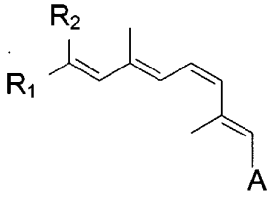
A는 앞서 나온 식 (I)의 임의의 그룹일 수 있다.

적합한 합성 레티날 유도체의 예는 예를 들어, 9-시스-레티닐 아세테이트, 9-시스-레티닐 포르메이트, 9-시스-레티닐 숙시네이트, 9-시스-레티닐 시트레이트, 9-시스-레티닐 케토글루타레이트, 9-시스-레티닐 푸마레이트, 9-시스-레티닐 말레이트, 9-시스-레티닐 옥살로아세테이트, 9-시스-레티날 옥심, 9-시스-레티날 O-메틸 옥심, 9-시스-레티날 O-에틸 옥심, 및 9-시스-레티날 메틸 아세탈 및 헤미 아세탈, 9-시스-레티닐 메틸 에테르, 9-시스-레티닐 에틸 에테르를 포함한다.

본 발명의 또 다른 관점에 있어서, 상기 합성 레티날 유도체들은 예를 들면, 비환식 레티닐 에스테르 내지 에테르, 트리에노익 또는 테트라에노익 에스테르 내지 에테르와 같은 변형된 폴리엔 사슬 길이를 갖는 레티닐 에스테르 내지 에테르; 알킬, 할로겐 혹은 헤테로 원자가 치환된 폴리엔 사슬과 같은 치환된 폴리엔 사슬을 갖는 레티닐 에스테르 내지 에테르; 트랜스- 또는 시스- 고정된 폴리엔 사슬과 같은 변형된 폴리엔 사슬을 갖거나 예를 들어, 알칸 혹은 알킨 변형체를 갖는 레티닐 에스테르 내지 에테르; 및 헤테로사이클릭, 헤테로아로마틱 또는 치환된 사이클로알칸 혹은 사이클로알켄 링과 같은 링 변형체를 갖는 레티닐 에스테르 내지 에테르와 같은 9-시스-레티닐 에스테르, 9-시스-레티닐 에테르, 11-시스-레티닐 에스테르 또는 11-시스-레티닐 에테르의 유도체일 수 있다.

상기 합성 레티날 유도체는 하기 화학식 III의 레티닐 에스테르 혹은 에테르일 수 있다:

[화학식 III]

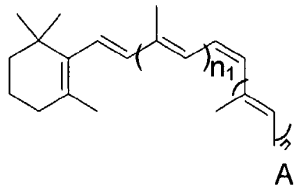


A는 앞서 나온 식 (I)의 임의의 그룹일 수 있다. R_1 및 R_2는 치환된 알킬 그룹뿐만 아니라 선형, 이소-, 세크-, 터트- 및 다른 분지형 알킬 그룹, 치환된 분지형 알킬, 하이드록실, 하이드로알킬, 아민, 아마이드, 혹은 이와 유사한 것으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. R_1 및 R_2는 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 터트-부틸, 펜틸, 헥실 혹은 이와 유사한 것과 같은 1-6 탄소 원자를 갖는 직쇄형 혹은 분지형 알킬을 의미하는 저급 알킬일 수 있다. 적합한 치환된 알킬 및 치환된 분지 알킬은 예를 들어, 알킬, 분지형 알킬, 및 산소, 수산기(hydroxyl), 질소, 아미드(amide), 아민(amine), 할로겐, 헤테로원자(heteroatom) 혹은 다른 그룹으로 치환된 사이클로-알킬을 포함한다. 적합한 헤테로 원자는 예를 들어, 황, 실리콘 및 플루오르- 또는 브로모- 치환기를 포함한다.

R_1 및 R_2는 예를 들어, 치환된 사이클로-알킬뿐만 아니라 헥산, 사이클로헥산, 벤젠과 같은 사이클로-알킬일 수 있다. 적합한 치환된 사이클로-알킬은 예를 들어,산소, 수산기(hydroxyl), 질소, 아미드(amide), 아민(amine), 할로겐, 헤테로원자(heteroatom) 및/또는 다른 그룹으로 치환된 사이클로-알킬을 포함한다. 적합한 헤테로 원자는 예를 들어, 황, 실리콘 및 플루오르- 또는 브로모- 치환기를 포함한다.

또한 상기 합성 레티날 유도체는 하기 화학식 IV와 같은 변형된 폴리엔 사슬 길이를 가질 수 있다:

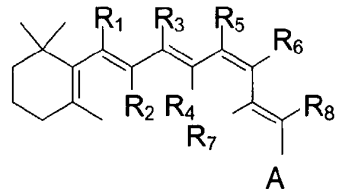
[화학식 IV]



A는 앞서 나온 식 I의 임의의 그룹일 수 있다. 상기 폴리엔 사슬 길이는 1, 2, 혹은 3 알킬, 알켄 혹은 알킬렌 그룹에 의해 연장될 수 있다. 식 (IV)에 따라, 각각의 n 및 n_1은 n과 n_1의 합이 최소한 1 인 조건을 갖는 1, 2, 혹은 3 알킬, 알켄 혹은 알킬렌 그룹으로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

또한 상기 합성 레티날 유도체는 하기 화학식 V의 치환된 폴리엔 사슬을 가질 수 있다:

[화학식 V]



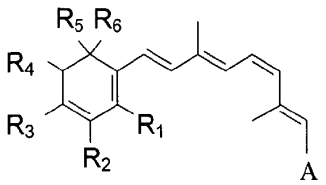
A는 앞서 나온 식 I의 임의의 그룹일 수 있다. 각각의 R_1 내지 R_8은 수소, 알킬, 분지형 알킬, 사이클로-알킬, 할로겐, 헤테로 원자, 혹은 이와 유사한 것으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 적합한 알킬은 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 치환된 알킬(예를 들어, 하이드록실, 하이드로알킬, 아민, 아미드를 갖는 알킬) 혹은 이와 유사한 것을 포함할 수 있다. 적합한 분지형 알킬은 예를 들어, 이소프로필, 이소부틸, 치환된 분지형 알킬, 혹은 이와 유사한 것일 수 있다. 적합한 사이클로-알킬은 예를 들어, 치환된 사이클로헥산 혹은 치환된 사이클로헵탄과 같은 치환된 사이클로 알칸뿐만 아니라 사이클로헥산, 사이클로헵탄 및 다른 사이클로 알칸을 포함할 수 있다. 적합한 할로겐은 예를 들어, 브롬(bromine), 염소(chlorine), 불소(fluorine) 등이 있다. 적절한 헤테로 원자는 예를 들어 황, 실리콘, 및 불소- 또는 브롬- 치환기를 포함한다. 적절한 치환된 알킬, 치환된 분지형 알킬 및 치환된 사이클로알킬은 예를 들어 산소, 히드록실, 질소, 아미드, 아민, 할로겐, 헤테로 원자 또는 다른기로 치환된 알킬, 분지형 알킬 및 사이클로알킬을 포함한다.

예를 들어, 합성 레티날 유도체는 9-에틸-11-시스-레티닐 에스테르, 에테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈; 7-메틸-11-시스-레티닐-에스테르, 에테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈; 13-데시메틸-11-시스-레티닐 에스테르, 에테르, 옥심,

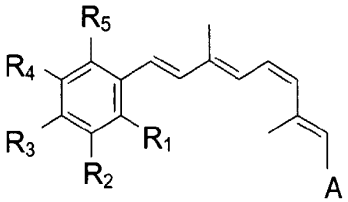
아세탈 또는 헤미아세탈; 11-시스-10-F-레티닐 에스테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈; 11-시스-10-Cl-레티닐 에스테르, 에테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈; 11-시스-10-메틸-레티닐 에스테르, 에테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈; 11-시스-10-에틸-레티닐 에스테르, 에테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈; 9-시스-10-F-레티닐 에스테르, 에테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈; 9-시스-10-Cl-레티닐 에스테르, 에테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈; 9-시스-10-메틸-레티닐 에스테르, 에테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈; 9-시스-10-에틸-레티닐 에스테르, 에테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈; 11-시스-12-F-레티닐 에스테르, 에테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈, 11-시스-12-Cl-레티닐 에스테르, 에테르, 아세탈 또는 헤미아세탈; 11-시스-12-메틸-레티닐 에스테르, 에테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈, 11-시스-10-에틸-레티닐 에스테르, 에테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈; 9-시스-12-F-레티닐 에스테르, 에테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈; 9-시스-12-Cl-레티닐 에스테르, 에테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈; 9-시스-12-메틸-레티닐 에스테르, 에테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈; 11-시스-14-F-레티닐 에스테르, 에테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈; 11-시스-14-메틸-레티닐 에스테르, 에테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈; 11-시스-14-에틸-레티닐 에스테르, 에테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈; 9-시스-14-F-레티닐 에스테르, 에테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈; 9-시스-14-메틸-레티닐 에스테르, 에테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈; 9-시스-14-에틸-레티닐 에스테르, 에테르, 옥심, 아세탈 또는 헤미아세탈; 등을 포함한다.

상기 합성 레티날 유도체는 또한 변형된 고리 구조를 가질 수 있다. 그 적절한 예로는, 고리 변성체를 함유한 유도체, 방향족 유사체(analog) 및 하기 화학식 VI, VII 및 VIII의 헤테로방향족 유사체를 포함한다.

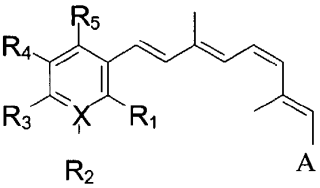
[화학식 VI]



[화학식 VII]



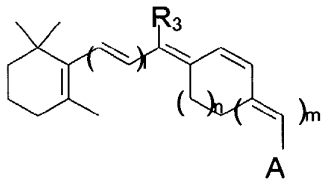
[화학식 VIII]



A는 상기 식 I에서 설명한 그룹 중의 어느 하나일 수 있다. 적용가능한 R_1 내지 R_6은 각각 수소, 알킬, 치환된 알킬, 히드록실, 하이드로알킬, 아민, 아미드, 할로겐, 헤테로원자 등으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 적절한 알킬의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 등을 포함한다. 적절한 할로겐의 예로는 브롬, 염소, 불소 등을 포함한다. 적절한 헤테로원자의 예로는 황, 실리콘 또는 질소를 포함한다. 화학식 VII에서 X는 예를 들어 황, 실리콘, 질소, 불소- 또는 브롬-치환기일 수 있다. 유사하게, 화학식 VI, VII 및 VIII에서 나타낸 고리 변성체, 방향족 유사체 및 헤테로방향족 유사체를 포함한 9-시스-합성 레티날 유도체가 관찰된다.

상기 합성 레티날 유도체는 또한 변성 폴리엔 사슬을 가질 수 있다. 적절한 유도체의 예로는 폴리엔 사슬 내에 변성 알렌, 알켄, 알켄 또는 알킬렌기 뿐만 아니라 트랜스/시스 폐쇄형 구조, 6s-폐쇄형 유사체를 갖는 것들을 포함한다. 하나의 예로, 상기 유도체는 하기 화학식 IX의 11-시스-폐쇄형 유사체이다.

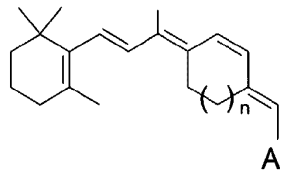
[화학식 IX]



A는 상기 화학식 I에서 설명한 그룹 중의 어느 하나일 수 있다. R_3은 예를 들어 수소, 메틸 또는 다른 저급 알칸 또는 분지형 알칸일 수 있다. n은 0 내지 4 일 수 있다. m 더하기 1은 1, 2 또는 3이다.

하나의 예로, 상기 합성 레티날 유도체는 하기 화학식 X의 11-시스-폐쇄형 유사체일 수 있다.

[화학식 X]

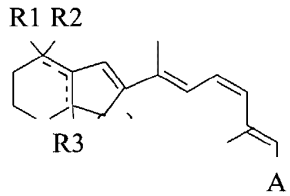


n은 1 내지 4일 수 있다. A는 상기 화학식 I에서 설명한 그룹 중의 어느 하나일 수 있다.

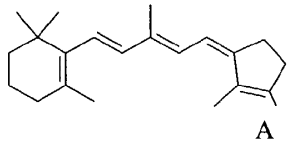
상기 레티날 유도체는 9,11,13-트리-시스-7-고리형 레티닐 에스테르 또는 에테르, 11,13-디-시스-7-고리형 레티닐 에스테르 또는 에테르, 11-시스-7-링 레티닐 에스테르 또는 에테르, 또는 9,11-디-시스-7-고리형 레티닐 에스테르 또는 에테르이다.

다른 예로, 상기 합성 레티날 유도체는 화학식 XI의 6s-폐쇄형 유사체이다. A는 상기 화학식(I)에서 설명한 그룹 중의 어느 하나일 수 있다. R_1 및 R_2는 수소, 메틸 및 다른 저급 알킬 및 치환된 저급 알킬로부터 독립적으로 선택될 수 있다. R_3은 표시된 어느 지점에서의 알켄기로부터 독립적으로 선택될 수 있다.

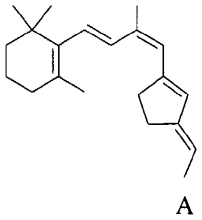
[화학식 XI]



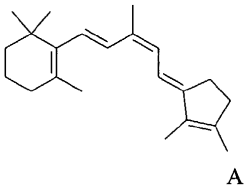
[화학식 XII]



[화학식 XIII]



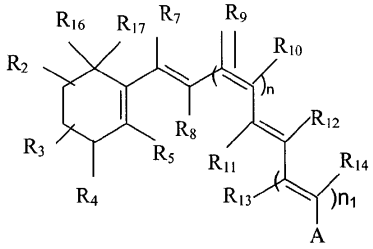
[화학식 XIV]



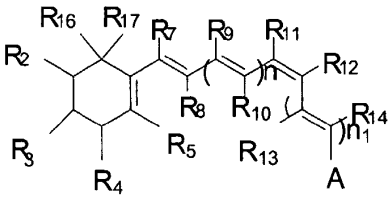
상기 합성 레티날 유도체는 예를 들어, 화학식 XII 내지 XIV에서 나타낸 9-시스-고리-융합(fused) 유도체일 수 있다. A는 상기 화학식(I)에서 설명한 그룹 중의 어느 하나일 수 있다.

상기 합성 레티날 유도체는 또한 하기 화학식 XV 또는 XVI일 수 있다.

[화학식 XV]



[화학식 XVI]



A는 상기 화학식 I에서 설명한 그룹 중의 어느 하나일 수 있다. R_2 내지 R_5, R_7 내지 R_{14}, R_{16} 및 R_{17} 중의 각각은 수소, 알킬, 분지형 알킬, 할로겐, 히드록실, 하이드로알킬, 아민, 아미드, 헤테로원자 등으로부터 독립적으로 선택되거나 선택되지 않을 수도 있다. 적절한 알킬의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 치환된 알킬(예컨대 히드록실, 하이드로알킬, 아민, 아미드를 갖는 알킬) 등을 포함한다. 적절한 분지형 알킬의 예로는 이소프로필, 이소부틸, 치환된 분지형 알킬 등을 포함할 수 있다. 적절한 할로겐의 예로는 브롬, 염소, 불소 등을 포함한다. 적절한 헤테로원자의 예로는 황, 실리콘, 및 불소- 또는 브롬-치환기를 포함한다. 적절한 치환된 알킬 및 치환된 분지형 알킬의 예로는 산소, 히드록실, 질소, 아미드, 아민, 할로겐, 헤테로원자 또는 다른 그룹으로 치환된 알킬 및 분지형 알킬을 포함한다. n 및 n_1은 n 및 n_1의 합이 최소한 1이라는 조건에서 1, 2

또는 3 알킬, 알켄 또는 알킬렌기로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 게다가, R_3-R_4 및/또는 R_2-R_{16}은 R_{17}이 없는 경우의 사이클릭 탄소 고리 내의 알켄기로 이루어질 수 있다. R_{10}-R_{13}은 모두, 예컨대 화학식 IX, X, XII, XIII 및 XIV에 나타낸 것과 같은, 5, 6, 7 또는 8 개 멤버의 사이클로-알킬 또는 치환된 사이클로-알킬을 형성할 수 있다.

합성 레티날 및 유도체를 제조하는 방법은 예를 들어 다음과 같은 문헌에 개시되어 있다 (여기에서 인용된 문헌은 본 명세서에 포함되는 것으로 한다): *Anal. Biochem.* 272:232-42 (1999); *Angew. Chem.* 36:2089-93 (1997); *Biochemistry* 14:3933-41 (1975); *Biochemistry* 21:384-93 (1982); *Biochemistry* 28:2732-:39 (1989); *Biochemistry* 33:408-16 (1994); *Biochemistry* 135:6257-62 (1996); *Bioorganic Chemistry* 27:372-82 (1999); *Biophys. Chem.* 56:31-39 (1995); *Biophys. J.* 56:1259-65 (1989); *Biophys. J.* 83:3460-69 (2002); *Chemistry* 7:4198-204 (2001); *Chemistry* (Europe) 5:1172-75 (1999); *FEBS* 158:1 (1983); *J. Am. Chem. Soc.* 104:3214-16 (1982); *J. Am. Chem. Soc.* 108:6077-78 (1986); *J. Am. Chem. Soc.* 109:6163 (1987); *J. Am. Chem. Soc.* 112:7779-82 (1990); *J. Am. Chem. Soc.* 119:5758-59 (1997); *J. Am. Chem. Soc.* 121:5803-04 (1999); *J. American Chem. Soc.* 123:10024-29 (2001); *J. American Chem. Soc.* 124:7294-302 (2002); *J. Biol. Chem.* 276:26148-53 (2001); *J. Biol. Chem.* 277:42315-24 (2004); *J. Chem. Soc. - Perkin T.* 1:1773-77 (1997); *J. Chem. Soc. - Perkin T.* 1:2430-39 (2001); *J. Org. Chem.* 49:649-52 (1984); *J. Org. Chem.* 58:3533-37 (1993); *J. Physical Chemistry B* 102:2787-806 (1998); *Lipids* 8:558-65; *Photochem. Photobiol.* 13:259-83 (1986); *Photochem. Photobiol.* 44:803-07 (1986); *Photochem. Photobiol.* 54:969-76 (1991); *Photochem. Photobiol.* 60:64-68 (1994); *Photochem. Photobiol.* 65:1047-55 (1991); *Photochem. Photobiol.* 70:111-15 (2002); *Photochem. Photobiol.* 76:606-615 (2002); *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 88:9412-16 (1991); *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 90:4072-76 (1993); *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 94:13442-47 (1997); 및 *Proc. R. Soc. Land. Series B, Biol. Sci.* 233(1270): 55-76 1988.

레티닐 에스테르는 예를 들어 카르복실산과 레티놀의 산-촉매 에스테르화 반응, 레티놀과의 아실 할라이드 반응, 카르복실산과 레티닐 에스테르와의 트랜스에스테르화반응, 레티노익산의 카르복실산염과 1급 할라이드의 반응, 레티놀과 무수물의 산-촉매반응 등과 같은 잘 알려진 방법에 의하여 생성될 수 있다. 하나의 예로, 레티닐 에스테르는 아세트산(acetic acid), 프로피온산(propionic acid), 부티르산(butyric acid), 발레르산(valeric acis), 카프르산(caproic acid), 펠라르곤산(pelargonic acid), 카프리산(capric acid), 라우리산(lauric acid), 올레인산(oleic acid), 스테아라트산(stearatic acid), 팔미트산(palmitic acid), 미리스트산(myristic acid), 리놀레산(linoleic acid), 숙신산(succinic acid), 푸마르산(fumaric acid) 등과 같은 카르복실산과 레티놀의 산-촉매 에스테르화에 의하여 생성될 수 있다. 다른 예로, 레티닐 에스테르는 아실 할라이드와 레티놀의 반응에 의해 형성될 수 있다(예를 들면, Van Hooser *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97:8623-28 (2000) 참조). 적절한 아실 할라이드의 예로는, 아세틸 클로라이드, 팔미토일 클로라이드 등을 포함한다.

레티닐 에스테르는 레티놀과 프라이머리 알킬 할라이드의 반응과 같은, 이 기술분야에서 널리 알려진 방법에 의해 합성될 수 있다.

트랜스-레티노이드는 UV-광선에 노출되어 시스-레티노이드로 이성질화될 수 있다. 예를 들면, 전-트랜스-레티날(all-trans-retinal), 전-트랜스- 레티놀(all-trans-retinol), 또는 전-트랜스-레티닐 에스테르(all-trans-retinyl ester)는 각각 9-시스-레티날, 9-시스-레티놀, 9-시스-레티닐 에스테르 또는 9-시스-레티노산으로 이성질화될 수 있다. 트랜스-레티노이드는, 예를 들면, 여기에서 자세히 설명한바와 같이 시스-레티놀의 변성을 일으키는 실질적으로 더 짧은 파장이 없는, 파장 약 365 nm의 UV 광선에 노출되어 9-시스-레티노이드로 이성질화될 수 있다.

레티닐 아세탈 및 헤미아세탈은 산 촉매하에서 9-시스 및 11-시스 레티날을 알코올로 처리하는 것과 같은 방법으로 준비될 수 있다. 상기 반응 동안 형성된 물은, 예를 들면 Al_2O_3와 같은 분자체(molecular sieve)에 의해 제거된다.

레티닐 옥심은 레티날과 하이드록실아민, O-메틸- 또는 O-에틸하이드록실아민 등의 반응에 의해 준비될 수 있다.

특정 옵신 단백질에 적합한, 적절한 합성 레티날 유도체가 옵신 단백질을 발현하는 발현 시스템에 의하여 확인될 수 있다. 적당한 동물 모델은 예를 들면, *RPE65 -/-* 또는 LRAT -/- 쥐(mice)(예를 들면, VanHooser *et al., J. Biol. Chem.* 277:19173-82 (2002); Baehr *et al., Vision Res.* 43:2957-58 (2003); Batten *et al., J. Biol. Chem.* 279: 10422-32 (2004); Kuksa *et al., Vision Res.* 43:2959-81 (2003); Thompson *et al., Dev. Ophthalmol.* 37:141"E54 (2003) 참조)가 있다. 다른 적당한 동물 모델은 다른 마우스, 랫(rat), 또는 영장류를 포함할 수 있다. 이러한 동물 모델은 상기 동물의 염색체에서 옵신을 인코딩하는 핵산과 돌연변이 옵신을 인코딩하는 외인성(exogeneous) 핵산의 상동재조합(homologous recombination)을 촉진하는 것과 같은 방법에 의해 준비될 수 있다. 다른 측면에서, 상동재조합은 옵신 유전자를 포함하는 벡터를 이용하여 배-유도 줄기(ES) 세포의 형질을 변환하는(transforming) 방법에 의해 이루어진다. 이

러한 상동재조합이 발생하면 상기 ES 세포들 포배(blastocyst)에 주사하고, 그 다음 상기 포배를 양모(foster mother)에 이식한 다음 키메라 동물(chimeric animal)을 탄생시킨다(예를 들면, Capecchi, *Science* 244: 1288-92 (1989) 참조). 상기 키메라 동물은 세대를 계속하여 유전자 도입 동물을 낳을 수 있다.

적절한 발현 시스템은 또한, 예를 들면, 시험관 내(in vitro) 또는 생체 내(in vivo) 시스템을 포함한다. 적절한 시험관 내 시스템은 예를 들면, 연결된 전사-번역 시스템을 포함한다. 적절한 생체 내 시스템은 예를 들면, 옵신 단백질을 발현하는 세포들을 포함한다. 예를 들면, 척추동물의 시각계 포들은 시험관 내 배양을 위해 변형될 수 있다. 또한 옵신 단백질을 발현하는 재조합 세포주들이 사용될 수 있다. 상기 세포주들은 상기 옵신 단백질을 발현하는 전형적인 안정된 세포주들이다. 합성 레티날 또는 합성 레티날 유도체가 상기 세포 배양용 영양액(cell culture media) 및 옵신/로돕신을 생산할 수 있는 적당한 시간 동안 배양된 상기 세포에 첨가될 수 있다. 옵신 및/또는 로돕신은 분리될 수 있다(예를 들면, 면역친화법에 의해). 분리된 단백질 샘플은 형성된 색소의 양과 최대 흡수 파장을 측정하기위해 조사된다. 핵산을 척추동물의 세포에 도입하는 방법이 예를 들면, Sambrook *et al., Molecular Cloning: Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press (Cold Spring Harbor, New York, 2001)에 개시되어 있다.

옵신 단백질을 발현하는 세포주는 예를 들면, 옵신 단백질을 인코딩하는 발현 구조체(expression construct)를 적당한 세포주에 도입하는 것과 같은 방법에 의해 준비될 수 있다. 상기 발현 구조체는 전형적으로 옵신 단백질을 인코딩하는 핵산에 작동할 수 있게 연결되어 있는 프로모터, 그리고 선택적으로 종결 신호를 포함한다. 옵신을 인코딩하는 핵산들은 예를 들면, 데이터베이스(유전자 또는 cDNA 도서관 등)의 정보를 이용하거나, 폴리머라아제 체인 반응과 같은 방법에 의해 얻을 수 있다. 예를 들어, 옵신-인코딩 핵산은 예를 들면 혼성화와 같은 방법에 의해 얻을 수 있다(앞의 Sambrook *et al.* 참조). 옵신 인코딩 핵산은 낮은, 중간의 또는 높은 스트린전지(stringency) 조건 하에서 얻을 수 있다.

옵신-인코딩 핵산은 높은 스트린전시 혼성화 조건 하에서 얻을 수 있다. 예를 들어, 제한없이, 높은 스티린전시 조건은 다음과 같다. DNA를 포함하는 필터(filters)의 전처치(prehybridization)는 8 시간 동안 진행되고 6x SSC, 50mM Tris-HCl (pH 7.5), 1mM EDTA, 0.02% PVP, 0.02% Ficoll, 0.02% BSA 및 변성된 연어 정자 DNA 500㎍/ml로 이루어진 버퍼에서 65℃로 하룻밤을 보낸다. 필터는 변성된 연어 정자 DNA 100㎍/ml와 ^{32}P가 표지된 프로브(^{32}P-labled probe)의 5-20 x 10^6 cpm을 포함하는 전처치 혼합액(prehybridization mixture)에서 65℃로 48시간 동안 혼성화된다. 필터의 세척은 2x SSC, 0.01 % PVP, 0.01 % Ficoll 및 0.01 % BSA을 포함하는 용액에서 65℃ 온도에서 1시간 동안 이루어진다. 그 다음으로 방사능 사진촬영(autoradiography) 전에 50℃, 0.1x SSC에서 45분 동안 세척된다. 다른 이용가능한 높은 스트리전시 조건은 이 기술분야에 널리 알려져 있다(앞의 Sambrook *et al.* 참조).

발현 구조체는 선택적으로 하나 또는 그 이상의 복제 기점(origins of replication) 및/또는 선택가능한 마커(예를 들면, 항생제 저항 유전자)를 포함할 수 있다. 적당한 선택가능 마커로는 예를 들면, 암피실린(ampicillin), 테트라사이클린(tetracycline), 네오마이신(neomycin) G418 등에 저항성을 주는 것들을 포함한다. 적당한 세포주(cell lines)로는 HEK293 cells, T-REx^{TM} cells, CHO cells 및 다른 세포들이나 세포주 등을 예로 들 수 있다.

합성 레티날이 옵신과 Schiff 염기를 형성하는 하는지 여부를 측정하기 위하여 로돕신(옵신과 합성 레티날로 이루어짐)의 자외선-가시광선 분광(UV-Visible Spectrum)을 모니터할 수 있다. 예를 들면, 산-변성, 정제 단백질은 약 490nm의 최대 흡광이 존재하는지 여부를 측정하기 위하여 분석될 수 있고, 이는 상기 합성 레티날 유도체가 상기 옵신 단백질과 Schiff 염기를 형성한다는 증거를 제공한다. 하이드록실아민 처리를 이용하여 외부 환경으로부터 격리된 상기 Schiff 염기를 확인할 수 있다.

적절한 합성 레티날 유도체는 또한 로돕신 분자 모델링에 의해 선택될 수 있다. 로돕신 크리스탈 구조용 코디네이트(coordinates)는 단백질 데이터 뱅크(1HZX)(Teller et al., Biochemistry 40: 7761-72(2001))에서 얻을 수 있다. 로돕신 구조물에 아미노산 치환물이 끼치는 영향 및 옵신과 11-시스-레티날 또는 합성 레티날과의 접촉에 아미노산 치환물이 끼치는 영향은 분자 모델링에 의해 측정될 수 있다.

상기 단백질 데이터 뱅크(1HZX)(Teller et al., Biochemistry 40: 7761-72(2001))의 로돕신 크리스탈 구조용 코디네이트(coordinates)는 컴퓨터 모델을 만드는 데 이용될 수 있다. 수소 원자의 첨가와 적정화는 예를 들면, 인사이트 II(Insight II, 2000 발행, 캘리포니아 샌디에고 액서릴스 잉크(Accerlys, Inc.))를 이용하여 행할 수 있다. 결정상의 물(crystallographic water)이 제거될 수 있고, 세포 외 부위의 접근 가능한 공간을 기초로 물 분자가 도입된다. 전형적으로, 물이 첨가되기 전에는 최소화 작업이 수행되지 않는다. 수분층(예를 들면, 5Å 두께)이 로돕신의 세포외 부분뿐만 아니라

극성 인지질 헤드와 접촉하고 있는 잔기를 코팅하기 위해 사용될 수 있다. 모든 물 분자는 레티날과 함께 로돕신의 세포외 부분의 절반을 차지하면서 자유롭게 움직일 수 있다. 만약 로돕신의 세포질 부분에 수분 캡이 씌워지지 않으면 상기 부분은 얼어서 상기 모델의 변성을 막을 수 있다.

로돕신의 세포외 부분(인지질의 극성 머리 부분과 접촉하여 세포막 사이에 묻힌 부분과 함께)에 수분 캡이 씌워질 수 있다. 물과 상기 로돕신의 세포 외 부분은 움직일 수 있고 상기 운동은 적절한 주파수에서 맞춰질 수 있다. 예를 들면, 상기 맞춰진 로돕신의 운동은 200 ps 자극에서 모델링될 수 있다.

합성 레티날은 적당한 조건과 옵신 단백질/합성 레티날 복합체를 형성하기에 충분한 시간 조건 하에서 옵신 단백질과 접촉될 수 있다. 상기 옵신/합성 레티날 복합체의 안정성은 여기에서 설명되는 방법이나 또는 이 기술 분야에서 널리 알려진 방법에 의해 측정된다. 상기 옵신/합성 레티날 복합체에서 상기 옵신은 증가된 안정성을 보여줄 때 안정화된다(예를 들면, 프리 옵신(즉, 레티노이드와 결합하지 않은)과 비교하였을 때 상기 합성 레티날과 결합하여 반감기가 증가되는 것, 히드록실아민에 덜 민감한 것, 아그레좀(aggresomes)에 축적을 덜 하는 것 등).

상기 합성 레티날은 상기 옵신 단백질과 생체 내(in vivo) 또는 시험관 내(in vitro)에세 접촉될 수 있다. 예를 들면, 상기 옵신 단백질은 시험관 내 번역 시스템(translation system; 예를 들면, 맥아 또는 망상적혈구 용해 성분 발현 시스템(expression system))에 의해 합성될 수 있고, 상기 합성 레티날은 상기 발현 시스템에 첨가된다. 상기 옵신 단백질은 상기 옵신 단백질과 생체 외(ex vivo)에서 접촉할 수 있고, 그 다음에 상기 복합체는 척추동물의 눈에 투여된다.

다른 측면에서 상기 레티날 유도체를 사용하는 방법들은 광수용 기능을 회복시키거나 안정화시키거나 개선시키는 데 제공될 수 있다. 합성 레티날 유도체는 레티노이드 결핍증(예를 들면, 11-시스-레티날 결핍), 프리 옵신 과다증 또는 과다한 레티노이드 소모(예를 들면, 변성) 부산물이 발생하거나 전-트랜스-레티날 재순환시 중간 생성물이 발생하는 등의 증상을 가지는 있는 척추동물의 눈에 투약될 수 있다. 상기 척추동물 눈은 전형적인 옵신 단백질 야생형으로 이루어진다. 척추동물 눈의 내인성 레티노이드 농도와 이러한 레티노이드의 결핍을 측정하는 방법들은 예를 들면, 미국 임시 출원 제60/538/051호(2004년 2월 12일 출원)에 나타나 있고 이 내용은 여기에 참고자료로 포함되어 있다. 척추동물 눈의 내인성 레티노이드 농도와 이러한 레티노이드의 결핍을 측정하는 다른 방법의 예로는 피험체의 레티노이드 샘플을 고압 액체 크로마토그래피(HLPC)로 분석하는 방법 등을 들 수 있다.

예컨대, 환자의 혈액 샘플로부터 레티노이드 농도(level) 또는 그러한 농도에서의 결함을 측정할 수 있다.

상기 혈액 샘플은 환자로부터 채취할 수 있으며, 샘플의 레티노이드 타입과 는도은 순상 고압 액체크로마토그래피(normal phase high pressure liquid chromatography, HPLC)에 의해 분리 및 분석될 수 있다(예를 들면, HP1100 HPLC 및 Beckman, Ultrasphere-Si, 4.6 mm x 250 mm 컬럼, 10% 에틸 아세테이트/90% 헥산을 1.4 ml/분 유속으로 사용함). 상기 레티노이드는 예컨대, 다이오드 배열 검출기(DAD)와 HP Chemstation A.03.03 소프트웨어를 사용하여 325 nm 파장에서 검출될 수 있다. 레티노이드 부족은 예컨대 표준 실험대상(예컨대 보통 피험체)의 샘플과 레타노이드 프로파일을 비교하여 측정될 수 있다.

여기서 사용되는 11-시스-레티날과 같은 내인성 레티노이드 농도의 결여, 부족 또는 고갈은 동종의 척추동물의 건강한 눈에서 발견되는 내인성(endogenous) 레티노이드 농도보다 낮은 농도를 의미한다. 합성 레티날 유도체는 내인성 레티노이드 부족분을 보완할 수 있다.

이하에서 사용된 "예방의" 및 "예방적"은 합성 레티날 유도체를 수용하지 않은 동일(comparable) 척추동물의 시각계와 비교하여 척추동물의 시각계의 저하 또는 저하의 심화를 방지하기 위하여 합성 레티날 유도체를 투약하는 것을 의미한다. 이하에서 사용된 "회복"은 척추동물의 시각계에 있어서, 합성 레티날 유도체를 복용하지 않은 동일 척추동물의 시각계와 비교하여 장기간(예컨대, 수 주 또는 수 개월 동안 측정하여) 광수용 기능의 개선을 의미한다. 상기 언급된 "안정화"는 척추동물의 시각 기관에 있어서, 합성 레티날 유도체를 수용하지 않은 동일 척추동물의 시각 기관과 비교하여 추가적인 저하를 최소화하는 것을 의미한다.

본 발명의 하나의 구체예에서는 상기 척추동물의 눈은 레버 선천성 흑암시(Leber Congenital Amaurosis, "LCA")를 갖는 것을 특징으로 한다. 상기 질병은 출생 또는 그 이후 소아에게 발병하는 매우 희귀한 소아질환의 일종이다. 상기 질병은 눈의 간상세포와 원추세포에 영향을 줄 수 있다. 예를 들면, 유전자 인코딩 RPE 65와 LRAT 단백질 돌연변이는 LCA와 관련이 있다. 상기 유전자의 변이는 11-시스-레티날을 적정 함량으로 만들 수 없게 한다. 따라서, 11-시스-레티날이 존재하지

않거나, 또는 존재하더라도 감소된 양으로 존재하게 되는 것이다. RPE 65에 결함이 있는 사람의 경우, 레티닐 에스테르는 RPE에서 증가된다. LRAT-결함이 있는 사람은 에스테르를 만들 수 없고 계속해서 과잉의 레티노이드를 분비하게 된다. LCA의 경우, 합성 레티날 유도체는 결여된 혹은 부족한 11-시스-레티날을 대체하는 데 사용될 수 있다.

본 발명의 다른 구체예에서는 상기 척추동물의 눈은 백점상 망막염(Retinitis Punctata Albesciens) 질환을 갖는다. 상기 질환은 망막색소변성증(Retinitis Pigmentos)의 형태의 하나로 간상 세포에서 11-시스-레티날이 부족할 경우 나타난다. 합성 레티날 유도체는 결여된 혹은 부족한 11-시스-레티날을 대체하는 데 사용될 수 있다.

본 발명의 다른 구체예에서는 상기 척추동물의 눈은 선천성 정지성 야맹증(Congenital Stationary Night Blindness, "CSNB") 또는 안저 백점증(Fundus Albipunctatus)을 갖는다. 상기 질병들은 야맹증 징후가 나타나지만, 망막색소변성증과 같이 시력이 계속적으로 상실되는 것은 아니다. CSNB의 일부 형태는 11-시스-레티날 리사이클(recycling)의 지연에 기인한다. 최근까지 안저 백점증은 망막에 수백 개의 작은 흰점들이 나타나는 비정상적인 것으로 CSNB의 특별한 케이스라고 인식되어 왔다. 망막색소변성증 보다 훨씬 느리게 진행되지만 안저 백점증은 진행성 질병인 것으로 최근 밝혀졌다. 안저 백점증은 11-시스-레티날의 리사이클을 지연시키는 유전적 결함에 의한 것이다. 따라서, 합성 레티날 유도체를 적용하여 레티노이드 대체로 광 수용 기능을 회복할 수 있다.

본 발명의 또 다른 구체예에서는 상기 척추동물의 눈은 노인성 황반변성(age-related macular degeneration, "AMD")을 갖는다. AMD는 위축성 또는 심출성 형태가 있다. AMD에서는 질병 말기 합병증이 망막 밑으로 새로운 혈관을 자라게 하거나 망막 위축을 일으킬 경우, 시력 저하가 일어난다. 특정 이론의 구속없이 광수용체로부터 과도한 노폐물의 형성은 RPE에 부담을 준다. 이는 옵신과 결합할 수 있는 11-시스-레티날이 부족해서 발생한다. 프리 옵신은 안정한 화합물이 아니며, 빛 없이도 생화학적 시각적 연쇄반응을 자발적으로 일으킬 수 있다.

상기 척추동물의 눈에 합성 레티날 유도체를 적용할 경우, 11-시스-레티날의 결함이 감소하며, 옵신의 비반응을 억제할 수 있다. 합성 레티날 유도체의 투여는 노폐물 또는 드루젠 형성을 줄일 수 있으며, 시력 감퇴를 억제하거나 늦출 수 있다(예컨대, 맥락막 내 신생혈관 형성 및/또는 맥락망막위축).

본 발명의 또 다른 구체예에서는 합성 레티날 유도체나 사람과 같은 노인 환자에게 투여된다. 여기서 노인은 일반적으로 최소 45 또는 최소 50 또는 최소 60, 또는 최소 65 세인 사람이다. 상기 환자는 노화된 눈을 가지며, 야간 시력 및/또는 명암 대비감도 저하를 갖는 것을 특징으로 한다. 과도한 비결합 옵신은 시각 전달 시스템을 무분별하게 자극한다. 이로 인해 시스템에 노이즈를 생성하게 되고, 잘 보이기 위해서는 더 많은 빛과 대조(contrast)가 필요한 것이다. 이러한 프리 옵신 분자를 합성 레티날로 제거할 경우, 자발적인 비반응을 저하시키고 노이즈비(noise ratio)에 대한 신호를 증가시켜, 야간 시력 및 대비감도를 개선할 수 있을 것이다.

합성 레티날 유도체는 인간 또는 인간을 제외한 척추동물에 투약될 수 있다. 상기 합성 레티날 유도체는 약 5% 미만, 또는 약 1 % 미만, 또는 약 0.1 % 미만의 다른 레티노이드를 함유하는 실질적으로 순수한(pure) 것일 수 있다. 또한 합성 레티날 유도체의 조합 형태도 투약될 수 있다.

합성 레티날 유도체는 적절한 수단을 사용하여 눈에 직접투약 할 수 있고, 예를 들면, 경구, 정맥, 근육 또는 국부 투약도 포함된다. 국부 투약의 형태는 예컨대, 안약, 안구 내 또는 안구 주위 주사도 포함된다. 안구 주위 주사는 합성 레티날 유도체를 결막 또는 테논(tennon)(눈을 덮는 섬유상 조직) 에 주사하는 것을 전형적으로 포함한다. 안구 내 주사는 합성 레티날 유도체를 유리체에 주사하는 것을 포함한다. 상기 투여는 안약 경구 투약과 같이 비관혈적(non-invasive)일 수 있다.

합성 레티날 유도체는 예컨대 눈으로 국부 투약 및/또는 정맥, 근육내 또는 경구 투약을 위한 약제 조성물로서 조제될 수 있다. 한 구체예에서는 상기 약제 조성물은 피부 적용제가 아니다. 다른 구체예에서는 상기 약제 조성물은 화장품 제제가 아니다.

합성 레티날 유도체는 투약을 위해 본 발명의 분야에서 관용적으로 사용되는 기술뿐만 아니라, 제약적으로 수용가능한 운반체(vehicle)를 사용하여 제조될 수 있다. 상기 운반체는 합성 레티날 유도체의 용해도에 따라 선택될 수 있다. 적당한 약제 조성물은 안약, 주사 등과 같은 눈에 국부적으로 투약할 수 있는 것들을 포함한다. 안약의 경우, 상기 약제 조성물은 소듐 클로라이드, 농축 글리세린 등과 같은 이소토나이징제(isotonizing agent); 소듐 포스페이트, 소듐 아세테이트 등과 같은 버퍼화제(buffering agent); 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노-올레이트(Polysorbate 80이라고 함), 폴리옥실 스테아레이트 40, 폴리옥시에틸렌 수소화 캐스터 오일 등과 같은 계면활성제; 소듐 시트레이트, 소듐 에덴테이트 등과 같은 안정화

제; 벤잘코니움 클로라이드, 파라벤 등과 같은 방부제; 및 다른 첨가제와 같은 안과학적으로 사용될 수 있는 약제를 선택적으로 포함할 수 있다. 방부제는 예컨대 약 0.001 내지 약 1.0% 중량/부피의 수준으로 사용될 수 있다. 상기 약제 조성물의 pH는 안과학적 조성물에 사용될 수 있는 약 pH 4 내지 8의 범위로 사용된다.

바람직한 약제 조성물은 주사용 제제도 포함될 수 있다. 예를 들면, 상기 합성 레티날 유도체는 주사용 식염수로, 주사가능한 리포좀 용액의 형태로 또는 다른 캐리어나 운반체로 주입될 수 있다. 안구 내 또는 안구 주위 주사는 본 발명이 속하는 분양의 통상의 지식을 가진 자에 의해 잘 알려져 있으며, 예컨대 *Ophthalmic Surgery: Principles of Practice, Ed., G. L. Spaeth, W. B. Sanders Co., Philadelphia, Pa., U.S.A., pages 85-87 (1990)*를 포함한 많은 간행물에 개시되어 있다.

합성 레티날 유도체는 예컨대 서방형 고분자(slow release polymer)를 포함하는 조성물과 같은 서방형 조성물(time release formulation)로 투약될 수 있다. 상기 합성 레티날 유도체는 임플란트와 마이크로 캡슐화된 전달 시스템을 포함한 서방제제(controlled release formulation)와 같이 상기 화합물이 빠르게 방출하는 것을 방지하는 캐리어와 함께 제조될 수 있다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜릭 산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 폴리락틱산 및 폴리락틱, 폴리글리콜릭 공중합체(PLG)와 같은 생분해성, 생물적합성 고분자가 사용될 수 있다. 상기와 같은 화합물의 제조 방법은 본 발명이 속하는 분야에서 잘 알려져 있다.

적절한 경구형 투약 제형은 예를 들면 정제, 알약, 사쳇(sachets) 또는 하드 또는 소프트 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 또는 소화관에 용이하게 용해될 수 있는 적당한 물질의 캡슐을 포함한다. 바람직한 무독성 고체 캐리어, 예를 들면, 제약학적 마니톨(mannitol), 락토스(lactose), 전분, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 사카린, 탈크, 셀룰로오스, 글루코오스, 수크로오스, 마그네슘 카보네이트 등이 사용될 수 있다(예를 들면 Remington "Pharmaceutical Sciences", 17 Ed., Gennaro (ed.), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania (1985) 참조).

상기 합성 레티날 유도체는 임상 상태, 환자의 컨디션 및 나이, 투약 형태 등에 따라 적절하게 선택된다. 안약의 경우, 합성 레티날 유도체는 예컨대 회당 약 0.01 mg, 약 0.1 mg, 또는 약 1 mg에서 약 25 mg까지, 약 50 mg 까지, 또는 약 90 mg까지 투약될 수 있다. 안약은 하루에 1회 또는 필요한 경우, 그 이상 투여될 수 있다. 주사의 경우, 바람직한 투여량은 예컨대 약 0.0001 mg, 약 0.001 mg, 약 0.01 mg, 또는 약 0.1 mg에서 약 10 mg 까지, 약 25 mg 까지, 약 50 mg 까지, 또는 약 500 mg 까지 상기 합성 레티날 유도체를 1주일에 1 내지 4회 투약할 수 있다. 다른 구체예에서는 상기 합성 레티날 유도체 약 1.0 내지 300 mg을 1주일에 1회 또는 3회 투약할 수 있다.

경구 회당 투약은 약 1.0 내지 약 1000 mg으로, 1 내지 4회 또는 그 이상을 하루에 투여할 수 있다. 전형적인 경구 투약 범위는 약 10 내지 약 250 mg으로 하루에 1 내지 3회 투약하는 것이다.

본 발명은 하기의 실시예에 의하여 보다 더 잘 이해될 수 있으며, 하기의 실시예는 본 발명의 예시 목적을 위한 것이며 첨부된 특허청구범위에 의하여 한정되는 보호범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

실시예

실시예 1:

9-시스-레티닐 에스테르는 LCA 생쥐(mouse) 모델의 시색소를 회복하였다. LRA T-/- 생쥐들에게는 도 1에 나타난 바와 같이 전-트랜스-레티닐 팔미테이트(all-trans-retinyl palmitate), 전-트랜스-레티닐-아세테이트(all-trans-retinyl acetate) 또는 9-시스-레티닐 아세테이트(9-cis-retinyl acetate)가 위관을 통해 공급되었다. 눈 및 간으로부터 레티노이드를 추출하고 HPLC로 분석하였다. 도 1의 좌측에 나타난 바와 같이, 생쥐들을 9-시스-레티닐 아세테이트만으로 처방하고, 전-트랜스-레티닐 유사체를 사용하지 않은 경우 합성-9-시스-레티날 옥심(syn-9-cis-retinal oxime)의 존재를 회복하였으며, 크로모포어(chromophore) 형성과 시력 회복을 나타낸다. LRAT가 높게 나타난 간에서는 눈에 띄는 레티노이드의 보유가 관측되지 않았으며, 사람 LCA의 동물 모델에게 레티노이드가 낮은 또는 무독성을 나타낸다. 9-시스-레티닐 에스테르는 거의 5 시간 내에 시색소를 회복한 반면(도 2), 과잉의 레티노이드는 대사되어 제거되었다(9-시스-레티놀에 대해 나타냄).

실시예 2:

비타민 A 및 그의 유도체는 빛에 노출될 때 이성질체화될 수 있다. 예컨대, Rao 등은(Tetrahedron Letters 31 :3441-44 (1990)) 광역파장의 UV 빛을 사용하여 전-트랜스-레티놀 아세테이트(all-trans-retinol acetate, Vitamin A의 유도체)

의 광이성질체화를 개시하였으며, 전-트랜스(all-trans_, 13-시스(13-cis) 및 9-시스 레티놀 아세테이트 (9-cis-retinol acetate) 이성질체들의 혼합물을 제조할 수 있었다. 그러나, 이러한 방법은 일반적으로 효과가 없으며, 레티노이드의 소량만을 제조할 뿐이다.

방법

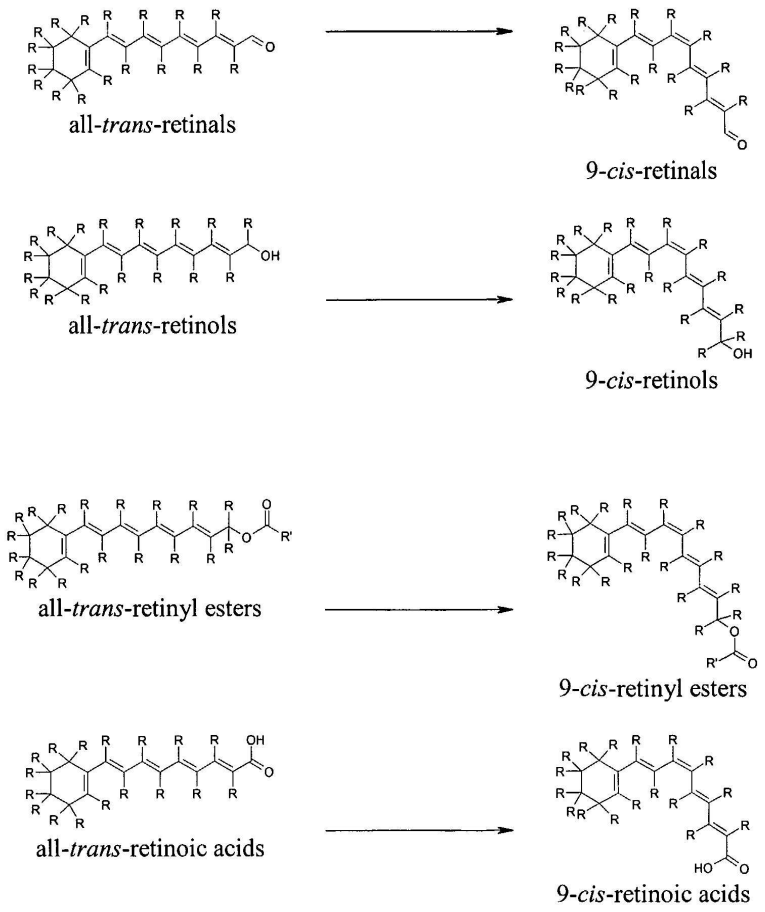
전-트래스-레티노이드(all-trans-retinoid)를 메탄올에 용해시켜 1 mg/mL 농도의 용액을 제조하였다. 상기 용액을 유리 배양접시에 가하고, 타겟 레티노이드에 의한 시간의 길이를 변화시키기 위해 스탁(stock) 전구를 8 와트 F8T5 전구로 교체한 Bio-Rad GS Genelinker를 사용하여 365 nm UV 광을 조사하였다. 보다 짧은 파장 빛에서는 빠르게 레티노이드가 분해되므로 상기 파장에서는 유익한 결과를 가져왔다. UV 처리한 이후, 상기 용액을 건조시키고, 헥산에 용해시킨 후, 순상 HPLC를 사용하여 정제하였다. 전환율은 각각의 전-트랜스-유도체(all-trans derivative)에 따라 변화하였다. 비이성화 전-트랜스(all-trans) 유도체 또는 3-시스 및 11-시스 유도체는 이후 반복하여 재사용하여 수율을 높였다.

결과

전-트랜스-레티닐 아세테이트(all-trans-retinyl acetate)로부터 9-시스-레티닐 아세테이트(9-cis-retinyl acetate)의 제조

전-트랜스-레티닐 아세테이트(Sigma # R4632)를 메탄올에 용해시켜 1 mg/mL의 농도로 하였다. 상기 용액을 유리 배양접시에 가하고, 365 nm UV 광을 조사하여 이성질화를 유도하였다(도 3). 2분간 조사한 후, HPLC에 나타난 바와 같이 ~25% 9-시스-레티닐 아세테이트의 이성질체의 혼합물을 얻었다(도 4).

하기 반응식은 상기 방법으로 제조될 수 있는 다른 화합물을 나타낸 것이다.



상기 R은 수소 또는 C_1-C_6의 저급 알킬이다. R'는 R 또는 팔미테이트. 올레이트, 또는 석시네이트, 푸마레이트 및 다른 관능기와 같은 고급 알킬이다.

실시예 3:

9-시스-레티닐-아세테이트(9-cis-retinyl-acetate, 9-cis-R-Ac)의 일회 또는 다회 투약 후 Lrat-/- 생쥐의 눈에서 9-시스-RAL-옥심(9-cis-RAL oximes, syn- 및 anti-9-cis-retinyl aldehyde로 측정)의 농도

Lrat-/- 생쥐에 9-cis-R-Ac를 500 ㎕ 부피의 식물성 오일(100 % 카놀라유)로 경구 투약하였다(2.5 mg/ml). 상기 생쥐의 무게는 약 30-50 g 이었다. 3일 후, 9-시스-RAL 옥심 를도을 HPLC로 측정하였다. 추출, 유도체화 및 해부된 생쥐 눈에서 레티노이드의 분리는 상기 언급된 방법과 동일하게 수행되었다. Van Hooser et aI., J. BioI. Chern. 277:19173-182 (2002); Van Hooser et aI., Proc. NatI. Acad. Sci. USA 97:8623-28 (2000); Maeda et aI., J. Neurochem. 85:944-56 (2003)를 참조하였다. 레티노이드가 포함된 모든 반응은 dim red light 조명에서 수행하였다.

도 5a와 관련하여, 9-cis-R-Ac의 투약량을 변화한 후, Lrat-/- 생쥐 눈에서 9-cis-RAL의 농도를 나타낸 것이다. 피크는 보유시간(retention time)과 UV 스펙트라로 나타냈으며, 표준과 비교하였다. 19 분 부근에서 스파이크는 용매 조성의 변화로 인한 것이다. 레티노이드 분석은 HP1100 다이오드 배열 검출기(DAD)와 HP Chemstation (A.07.01) 소프트웨어가 구비된 HPLC로 각각의 보유시간과 최대 흡수량에 따라 레티노이드 이성질체를 확인하면서 수행하였다. 순상 컬럼(Beckman Ultrasphere Si 5 μ, 4.6 mm x 250 mm)으로 이소크래틱 용매 시스템으로 0.5% 에틸 아세테이트-헥산 (v/v) 15 분, 4% 에틸 아세테이트-헥산 60 분을 1.4 ml/min 유속에서 측정하고(총 80 분), 325 nm에서 ll-시스-레티닐 에스테르, 13-시스-레티닐 에스테르, 및 전-트랜스-레티닐 에스테르를 20 ℃에서 부분적으로 분리하였다.

약 4-6 μmol 투약량으로 농도가 저하된 눈의 9-cis-RAL 농도

도 5b는 9-cis-R-Ac의 투약량의 사이즈 및 수를 변화한 후, Lrat-/- 생쥐 눈에서 9-cis-RAL의 농도를 나타낸 것이다. 9-cis-RAL의 농도는 시간이 경과할수록 높아진다. 9-cis-RAL의 농도는 눈에 대하여 약 50 μmol 내지 약 600 μmol로 증가하였다. 회색의 실선은 10 개비지(gavage)후 Lrat-/- 생쥐 눈에서 9-시스-레티날 옥심의 농도로 측정된 이소로돕신(isorhodopsin)의 최대 농도를 나타낸다; 회색의 점선은 표준 변형을 나타낸다. 상기 이소로돕신의 최대 농도는 야생(wild type, WT) 생쥐의 로돕신 레벨에 필적한다.

실시예 4:

크로모포어(옵신/레티날 복합체) 농도는 전-트랜스-레티노이드 이소폼(all-trans-retinoid isoforms) 또는 9-시스-레티닐 숙시네이트(9-cis-retinyl succinate) 투여 후 생쥐의 눈에서 측정되었다. 전-트랜스-팔미테이트, 전-트랜스-레티닐 아세테이트, 전-트랜스-레티날(비타민 A 알데히드), 전-트랜스-레티놀(비타민 A), 전-트랜스-레티닐 숙시네이트 및 9-시스-레티닐 숙시네이트를 Lrat-/- 생쥐에 경구로 투약하였다. 5g 의 레티노이드 이성체 또는 9-시스-레티닐 숙시네이트를 100% 카놀라유로 40 mg/ml의 농도로 투여하였다. 3 일 후, 크로모포어 농도(전-트랜스-레티날 옥심 또는 9-시스-레티날 옥심)를 상기에 언급한 대로 측정하였다. Van Hooser et al., J Bio/. Chem. 277:19173-182 (2002); Van Hooser et a/., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:8623-28 (2000); Maeda et al., J. Neurochem. 85:944-56 (2003)를 참조하였다. 레티노이드를 포함한 모든 반응은 흐릿한 붉은 빛 조명에서 수행하였다.

도 6에 나타난 바와 같이, 전-트랜스 레티노이드 이소폼은 실질적으로 크로모포어 농도를 회복하는 데에 전혀 효과가 없음을 나타낸다. 반면, 9-시스-레티닐 숙시네이트의 투약으로 크로모포어 농도가 회복하는 것을 알 수 있다.

실시예 5:

LRAT -/- 모델에 경구 투약된 9-시스-레틴알데히드 및 9-시스-레티닐 아세테이트의 생물학적 이용 효능의 비교

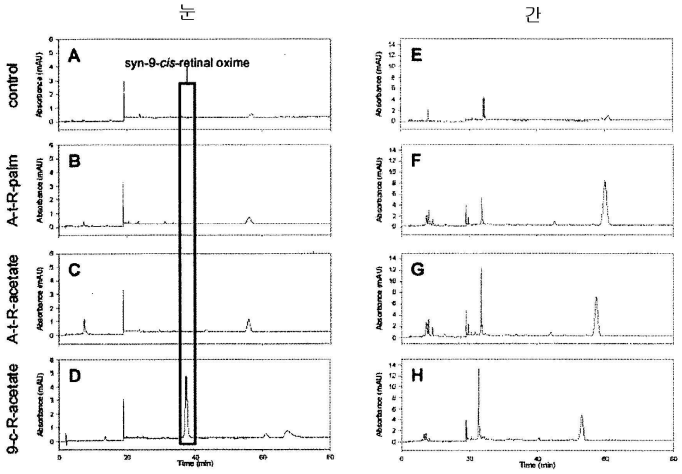
9-시스-레틴알데히드 및 9-시스-레티닐 아세테이트를 LRAT -/- 생쥐에게 소량(10 μmol) 및 다량 (15 μmol) 투약하였다. 크로모포어 농도(9-시스-레티날 옥심과 같은)는 상기에서 언급된 대로 측정하였다. Van Hooser et ai., J. BioI. Chern. 277:19173-182 (2002); Van Hooser et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:8623-28 (2000); Maeda et al., J. Neurochern. 85:944-56 (2003)를 참조하였다. 레티노이드가 포함된 모든 반응은 흐릿한 붉은 빛 조명에서 수행하였다.

도 7에 나타난 바와 같이, 소량 및 다량 투약에서, 9-시스-레티닐 아세테이트는 9-시스-레틴알데히드에 비하여 보다 효율적으로 크로모포어 농도를 회복시켰다. 이러한 결과는 소량(10 μmol) 투여시 더 두드러진다. 레티노이드의 투약은 유독성을 야기할 수 있기 때문에, 레티닐 에스테르(예컨대, 9-시스-레티닐 아세테이트)와 같은 전구약물은 레티노이드 유독성과 관련된 위험을 줄이면서 크로모포어 농도를 회복하기 위해 생체적용 가능한 형태를 제공한다.

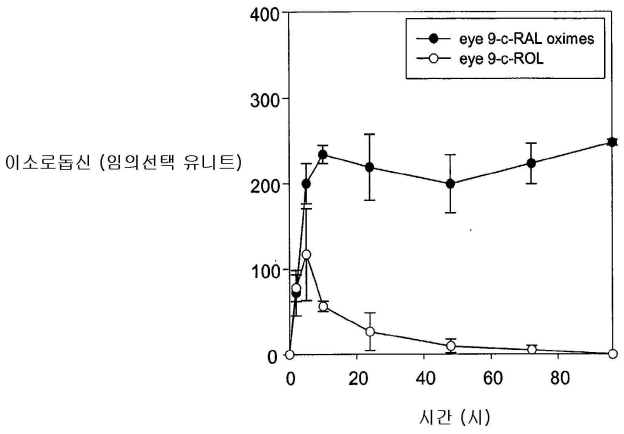
본 발명의 단순한 변형 내지 변경은 이 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의하여 용이하게 실시될 수 있으며, 이러한 변형이나 변경은 모두 본 발명의 영역에 포함되는 것으로 볼 수 있다.

도면

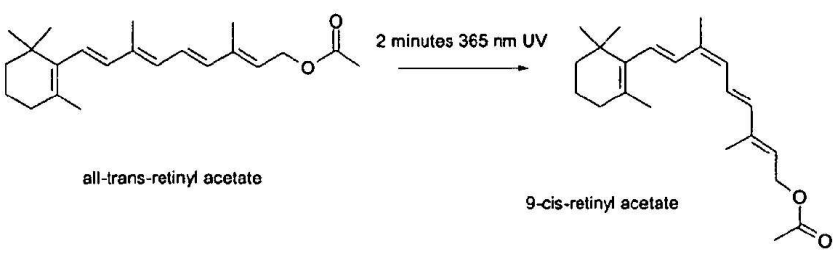
도면1



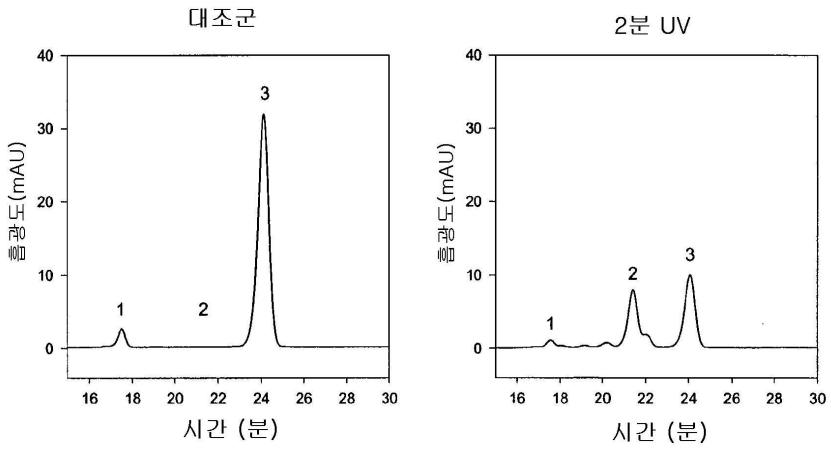
도면2



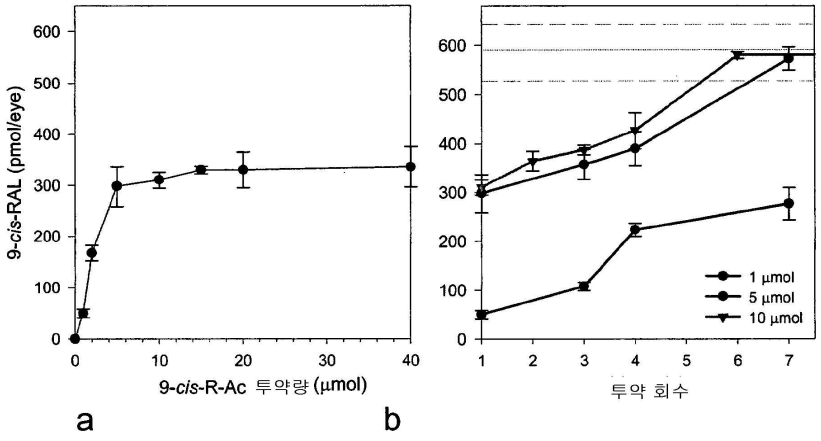
도면3



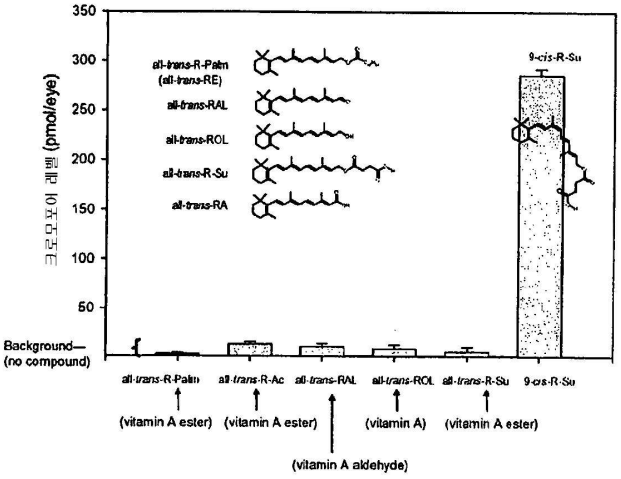
도면4


대조군
2분 UV
흡광도(mAU)
시간 (분)
1
2
3

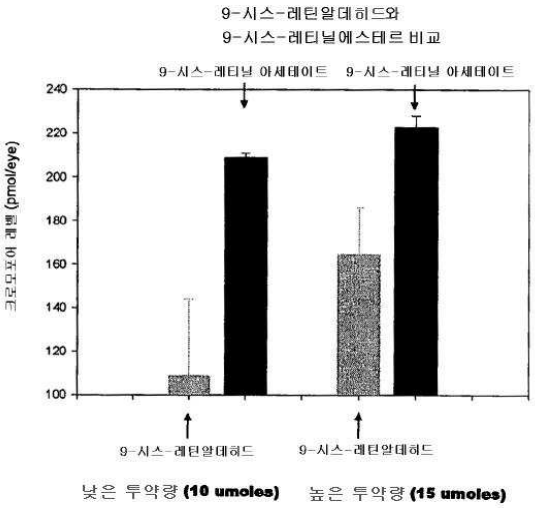
도면5


9-cis-RAL (pmol/eye)
9-cis-R-Ac 투약량 (μmol)
투약 회수
1 μmol
5 μmol
10 μmol
a
b

도면6


크로모포어 레벨 (pmol/eye)
all-trans-R-Palm (all-trans-RE)
all-trans-RAL
all-trans-ROL
all-trans-R-Su
all-trans-RA
9-cis-R-Su
Background— (no compound)
all-trans-R-Palm
all-trans-R-Ac
all-trans-RAL
all-trans-ROL
all-trans-R-Su
9-cis-R-Su
(vitamin A ester)
(vitamin A ester)
(vitamin A)
(vitamin A ester)
(vitamin A aldehyde)

도면7


9-시스-레티날데히드와
9-시스-레티닐에스테르 비교
9-시스-레티닐 아세테이트
9-시스-레티닐 아세테이트
240
220
200
180
160
140
120
100
9-시스-레티날데히드
9-시스-레티날데히드
낮은 투약량 (10 umoles)
높은 투약량 (15 umoles)