



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0092976
(43) 공개일자 2013년08월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/53 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7029867
- (22) 출원일자(국제) 2011년04월13일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2012년11월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2011/032325
- (87) 국제공개번호 WO 2011/130411
국제공개일자 2011년10월20일
- (30) 우선권주장
61/324,632 2010년04월15일 미국(US)
- (71) 출원인
알리간, 인코포레이티드
미합중국92612
캘리포니아얼바인두폰트드라이브2525
- (72) 발명자
스토브리, 우르술라 브이.
미합중국 캘리포니아주 92651, 라구나 비치, 마운틴 뷰 드라이브 3019
리, 용-신
미합중국 캘리포니아주 92691, 미션 비에조, 코펜하겐 스트리트 23885
포스터, 앤런 씨.
미합중국 캘리포니아주 92130, 샌디에고, 비스타델 디오스 5280
- (74) 대리인
최경준

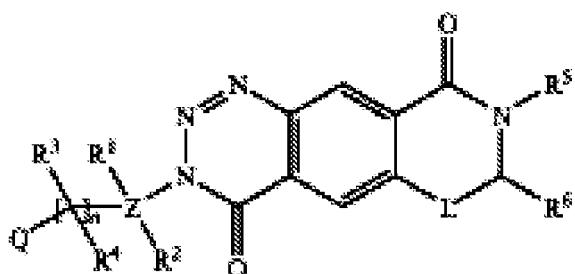
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 시각 장애를 치료하기 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 산부가염 또는 염기부가염을 눈의 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여함에 의해 눈의 장애를 치료하는 방법을 개시하고 있다.

화학식 I

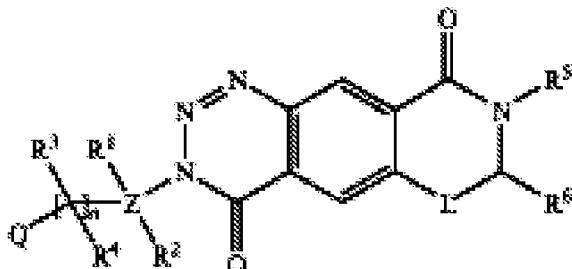


상기 화학식 I에서, R1 및 R2는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알키닐, 치환된 알키닐, 시아노, 알콕시, 카복스아미도, 치환된 카복스아미도이고, R1 및 R2가 알킬인 경우, R1 및 R2는 결합 또는 $-(CH_2)_n-$ 으로 연결되어 사이클로알킬을 생성할 수 있고, R3 및 R4는 독립적으로 수소, 알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 플루오로이고, R3 및 R4가 알킬인 경우, R3 및 R4는 결합 또는 $-(CH_2)_n-$ 으로 연결되어 사이클로알킬을 생성할 수 있고, Q는 부재하거나 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 치환된 티오, 시아노, 티오니트릴, 살폰아미드, 치환된 살폰아미드, 치환된 살포닐, 방향족, 치환된 방향족, 헤테로방향족, 치환된 헤테로방향족, 또는 바이사이클로헤테로방향족일 수 있고, R5는 수소, 알킬, 사이클로알킬이거나, R6이 또한 알킬인 경우, R6과 함께 헤테로사이클로알킬 환을 형성할 수 있고, R6은 수소, 알킬, 치환된 알킬 또는 $-OR7$ (R7은 알킬이다)일 수 있거나, R5가 알킬인 경우, R5와 함께 5-, 6-, 또는 7-원 환을 형성하고, L은 $-O-$, $-S-$, $-N-$ 이거나 부재할 수 있고, Z는 탄소 또는 질소이거나 부재할 수 있고, n은 1, 2 또는 3이고, m은 0, 1 또는 2이고, n이 0인 경우, Q는 Z에 직접 결합할 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

눈의 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 유효량의 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가염을 이러한 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 눈의 장애의 치료 방법:



상기 화학식에서,

R1 및 R2는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알키닐, 치환된 알키닐, 시아노, 알콕시, 카복스아미도, 치환된 카복스아미도이고, R1 및 R2가 알킬인 경우, R1 및 R2는 결합 또는 $-(CH_2)_m-$ 으로 연결되어 사이클로알킬을 생성할 수 있고,

R3 및 R4는 독립적으로 수소, 알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 플루오로이고, R3 및 R4가 알킬인 경우, R3 및 R4는 결합 또는 $-(CH_2)_m-$ 으로 연결되어 사이클로알킬을 생성할 수 있고,

Q는 부재하거나 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 치환된 티오, 시아노, 티오니트릴, 셀폰아미드, 치환된 셀폰아미드, 치환된 셀포닐, 방향족, 치환된 방향족, 헤테로방향족, 치환된 헤테로방향족, 또는 바이사이클로헤테로방향족일 수 있고,

R5는 수소, 알킬, 사이클로알킬이거나, R6이 또한 알킬인 경우, R6과 함께 헤테로사이클로알킬 환을 형성할 수 있고, R6은 수소, 알킬, 치환된 알킬 또는 $-OR_7$ (R7은 알킬이다)일 수 있거나, R5가 알킬인 경우, R5와 함께 5-, 6-, 또는 7-원 환을 형성하고,

L은 $--O--$, $--S--$, $--N=N--$ 거나 부재할 수 있고,

Z는 탄소 또는 질소이거나 부재할 수 있고,

m은 1, 2 또는 3이고,

n은 0, 1 또는 2이고, n이 0인 경우, Q는 Z에 직접 결합할 수 있다.

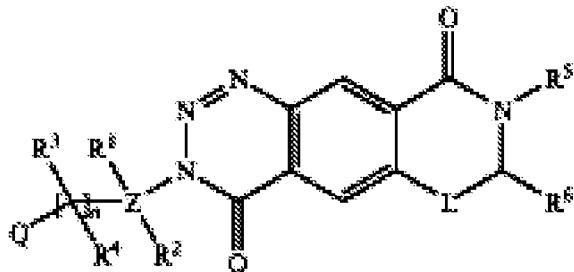
청구항 2

제1항에 있어서, 상기 장애가 황반 부종, 건식 및 습식 황반 변성, 맥락막 혈관신생, 당뇨병성 망막병증, 급성 황반 신경망막병증, 중심성 장액 맥락망막병증, 낭포 황반 부종, 및 당뇨병성 황반 부종, 포도막염, 망막염, 맥락막염, 급성 다발성 판상 색소 상피증, 베체트병, 버드샷 망막맥락막증(birdshot retinochoroidopathy), 매독, 라임, 결핵, 특소포자충증, 중간 포도막염(주변 포도막염), 다초점 맥락막염, 다발성 소실성 백반 증후군(mewds), 눈 사르코이드증, 후부공막염, 포행성 맥락막염, 망막하 섬유증 및 포도막염 증후군, 보크트-고야나기-및 하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-and Harada syndrome); 망막 동맥 폐쇄성 질환, 전포도막염, 망막 정맥 폐쇄, 망막중심 정맥 폐쇄, 파종 혈관내 응고병증, 망막 정맥 분지 폐쇄, 고혈압성 안저 변화, 눈 허혈 증후군, 망막 동맥 미세혈관류, 코우츠병(Coat's disease), 중심와부근 모세혈관화장증, 절반망막 정맥 폐쇄, 유두정맥 염, 망막중심 동맥 폐쇄, 망막동맥 분지 폐쇄, 경동맥 질환(CAD), 서리가지 혈관염, 낫적혈구 망막병증, 망막 색소선조, 가족성 삼출유리체 망막병증, 및 일스병; 교감성 안염, 포도막염성 망막 질환, 망막 박리, 외상, 광응고, 수술중의 저관류, 방사선 망막병증, 및 골수 이식 망막병증과 같은 외상성/외과적 병태들; 증식성 초자체 망막병증 및 망막앞막, 및 증식성 당뇨병성 망막병증; 눈 히스토플라스마증, 눈 특소카라증, 추정 눈 히스토플라스마증 증후군(POHS), 안구내염, 특소포자충증, HIV 감염과 관련된 망막 질환, HIV 감염과 관련된 맥락막 질환, HIV 감염과 관련된 포도막염성 질환, 바이러스성 망막염, 급성 망막 괴사, 진행성 외망막 괴사, 진균성 망막 질환, 눈 매독, 눈 결핵, 광범위 미만성 단안 아급성 시신경망막염, 및 구더기증과 같은 감염성 장애들; 색

소성 망막염, 망막이영양증과 관련된 전신 장애, 선천성 비진행성 야맹증, 추체 이영양증, 스타가르트병 및 노란점안저, 베스트병, 망막 색소 상피의 무늬 이영양증, X염색체관련 망막충간분리, 소르스비 안저 이상증, 양성 동심성 황반병증, 비에티 결정성 이영양증(Bietti's crystalline dystrophy), 및 탄성섬유가황색종과 같은 유전장애들; 망막 박리, 황반 원공, 및 거대망막 열공과 같은 망막 열공/망막 원공; 종양과 관련된 망막 질환, 망막 색소 상피의 선천성 비대, 후포도막 흑색종, 맥락막 혈관종, 맥락막 골종, 맥락막 전이, 망막 및 망막 색소 상피의 복합 과오종, 망막모세포종, 안저의 혈관증식성 종양, 망막 별아교세포종, 및 안내 림프구 종양과 같은 종양들; 점상 내층 맥락막병증, 급성 후부 다발성 판상 색소 상피증, 근시성 망막 변성, 급성 망막색소 상피염, 색소성 망막염, 증식성 초자체 망막병증 (PVR), 노인성 황반 변성(ARMD), 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 망막 박리, 망막 열공, 포도막염, 거대세포바이러스 망막염, 및 녹내장으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 3

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가염을 시각 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 시각 피질에 의해 매개된 시각 장애의 치료 방법:



상기 화학식에서,

R1 및 R2는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알키닐, 치환된 알키닐, 시아노, 알콕시, 카복스아미도, 치환된 카복스아미도이고, R1 및 R2가 알킬인 경우, R1 및 R2는 결합 또는 $-(CH_2)_m-$ 으로 연결되어 사이클로알킬을 생성할 수 있고,

R3 및 R4는 독립적으로 수소, 알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 플루오로이고, R3 및 R4가 알킬인 경우, R3 및 R4는 결합 또는 $-(CH_2)_m-$ 으로 연결되어 사이클로알킬을 생성할 수 있고,

Q는 부재하거나 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 치환된 티오, 시아노, 티오니트릴, 셀론아미드, 치환된 셀론아미드, 치환된 셀포닐, 방향족, 치환된 방향족, 헤테로방향족, 치환된 헤테로방향족, 또는 바이사이클로헤테로방향족일 수 있고,

R5는 수소, 알킬, 사이클로알킬이거나, R6이 또한 알킬인 경우, R6과 함께 헤테로사이클로알킬 환을 형성할 수 있고, R6은 수소, 알킬, 치환된 알킬 또는 $-OR_7$ (R7은 알킬이다)일 수 있거나, R5가 알킬인 경우, R5와 함께 5-, 6-, 또는 7-원 환을 형성하고,

L은 $--O--$, $--S--$, $--N=N--$ 거나 부재할 수 있고,

Z는 탄소 또는 질소이거나 부재할 수 있고,

m 은 1, 2 또는 3이고,

n은 0, 1 또는 2이고, n이 0인 경우, Q는 Z에 직접 결합할 수 있다.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 장애가 약시, 뇌졸중 유도 실명, 파킨슨병 및 알츠하이머병과 관련된 시각 이상기능, 발작 유발 피질성 실명, 가벼운 외상성 뇌 손상-유발된 시각 이상기능, 및 간질성 실명으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 5

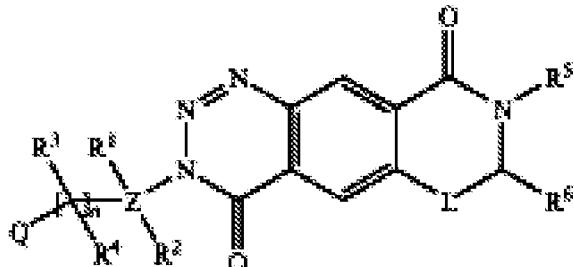
제3항에 있어서, 일차 시각 피질 (V1)에서 장기간 상승 작용의 유도를 향상시킴을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 장애가 약시, 뇌졸중 유도 실명, 파킨슨병 및 알츠하이머병에서의 시각 이상기능, 발작 유발 피질성 실명, 유발된 시각 이상기능, 및 간질성 실명으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 7

하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가염을 안과적으로 허용되는 담체 또는 비히클과 함께 포함하는 안과적 조성물:



상기 화학식에서,

R1 및 R2는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알키닐, 치환된 알키닐, 시아노, 알콕시, 카복스아미도, 치환된 카복스아미도이고, R1 및 R2가 알킬인 경우, R1 및 R2는 결합 또는 $-(CH_2)_m-$ 으로 연결되어 사이클로알킬을 생성할 수 있고,

R3 및 R4는 독립적으로 수소, 알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 플루오로이고, R3 및 R4가 알킬인 경우, R3 및 R4는 결합 또는 $-(CH_2)_m-$ 으로 연결되어 사이클로알킬을 생성할 수 있고,

Q는 부재하거나 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 치환된 티오, 시아노, 티오니트릴, 셀폰아미드, 치환된 셀폰아미드, 치환된 설포닐, 방향족, 치환된 방향족, 헤테로방향족, 치환된 헤테로방향족, 또는 바이사이클로헤테로방향족일 수 있고,

R5는 수소, 알킬, 사이클로알킬이거나, R6이 또한 알킬인 경우, R6과 함께 헤테로사이클로알킬 환을 형성할 수 있고, R6은 수소, 알킬, 치환된 알킬 또는 $-OR_7$ (R7은 알킬이다)일 수 있거나, R5가 알킬인 경우, R5와 함께 5-, 6-, 또는 7-원 환을 형성하고,

L은 $-O-$, $-S-$, $-N=$ 이거나 부재할 수 있고,

Z는 탄소 또는 질소이거나 부재할 수 있고,

m 은 1, 2 또는 3이고,

n은 0, 1 또는 2이고, n이 0인 경우, Q는 Z에 직접 결합할 수 있다.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 화합물이 벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-피페리딘-1-일-메타논인, 방법.

청구항 9

제2항에 있어서, 상기 화합물이 벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-피페리딘-1-일-메타논인, 방법.

청구항 10

제3항에 있어서, 상기 화합물이 벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-피페리딘-1-일-메타논인, 방법.

청구항 11

제4항에 있어서, 상기 화합물이 벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-피페리딘-1-일-메타논인, 방법.

청구항 12

제5항에 있어서, 상기 화합물이 벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-피페리딘-1-일-메타논인, 방법.

청구항 13

제6항에 있어서, 상기 화합물이 벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-피페리딘-1-일-메타논인, 방법.

청구항 14

제7항에 있어서, 상기 화합물이 벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-피페리딘-1-일-메타논인, 조성물.

청구항 15

제7항에 있어서, 상기 비히클이 생리 식염수인, 조성물.

청구항 16

제7항에 있어서, 완충제 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 보존제, 안정제 및/또는 계면활성제를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 완충제가 아세테이트 완충제, 시트레이트 완충제, 포스페이트 완충제 및 보레이트 완충제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 보존제가 벤즈알코늄 클로라이드, 클로로부타놀, 티메로살, 페닐수은 아세테이트 및 페닐수은 니트레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 19

제16항에 있어서, 상기 계면활성제가 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 이소프로필 스테아레이트, 폴리옥실 스테아레이트, 프로필렌 글리콜 스테아레이트, 수크로스 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드, 폴리에틸렌 옥사이드-폴리프로필렌 옥사이드 공중합체, 알코올 에톡실레이트, 알킬페놀 에톡실레이트, 알킬 글리코시드, 알킬 폴리글리코시드, 지방 알코올, 포스포리피드, 포스파티딜 콜린 및 포스파티딜 세린으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 20

제7항에 있어서, 상기 비히클이 폴리비닐 알코올, 포비돈, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈, 폴록사머, 카복시메틸 셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈 및 정제수로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 21

제7항에 있어서, 염화나트륨, 염화칼륨, 만니톨 및 글리세린으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 장력 조정제 (tonicity adjustor)를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 22

제7항에 있어서, 나트륨 메타비설파이트, 나트륨 티오설페이트, 아세틸시스테인, 부틸화된 하이드록시아니솔 및 부틸화된 하이드록시톨루엔으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 항산화제를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 23

제7항에 있어서, 에데테이트 이나트륨인 킬레이트제를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 24

제7항에 있어서, 상기 화합물이 약 0.01% 내지 10%로 포함되는, 조성물.

청구항 25

제7항에 있어서, 용해도 향상 성분 (SEC; solubility enhancing component)을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 SEC가 음이온성 셀룰로즈 유도체인, 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 SEC가 카복시메틸 셀룰로즈 또는 이의 유도체인, 조성물.

청구항 28

제7항에 있어서, 상기 조성물이 에멀젼이고 상기 비히클이 오일인, 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 오일이 아니스유, 피마자유, 클로브유, 카시아유, 시나몬 오일, 아몬드 오일, 옥수수 오일, 땅콩 오일, 면실유, 홍화유, 옥수수 오일, 아마인유, 유채씨유, 대두유, 올리브유, 캐러웨이유, 로즈마리 오일, 낙화생유, 페퍼민트 오일, 해바라기유, 유칼리유 및 참기름으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

명세서**기술 분야****[0001] 관련 출원들의 교차 참조**

[0002] 본 특허 출원은 2010년 4월 15일자로 출원된 미국 가특허출원 제61/324,632호의 이익을 주장하며, 본 특허 출원은 이의 전문이 본원에 참조로 인용된다.

[0003] 특정 3-치환된-[1,2,3]-벤조트리아지논 화합물을 눈의 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여함으로써 눈의 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다.

배경기술

[0004] 암파킨(Ampakine)은 주의집중기간 및 각성도를 향상시키고, 학습 및 기억을 촉진시키는 것으로 공지된 화합물들의 한 부류이다. 암파킨은 이들과 강하게 상호작용하는 글루타메이트 감수성(glutamatergic) AMPA 수용체로부터 이들의 명칭이 유래되었다. AMPA 수용체는 또한 이에 선택적으로 결합하는 AMPA로부터 이의 명칭이 유래되었다. 이전의 자극제(예: 카페인, 메틸페니데이트 (리탈린), 및 암페타민)와 달리, 암파킨은 불면증과 같은 불쾌한 장기간 지속되는 부작용을 갖지 않는 것으로 보인다.

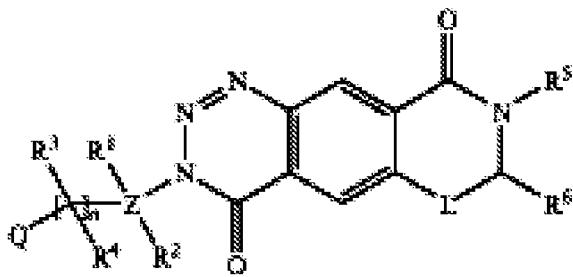
[0005] 이들은 현재 정신 장애 및 교란 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 정신분열병, 치료 저항성 우울증(TRD; Treatment-resistant depression) 또는 신경계 장애 예컨대 특히 주의력 결핍 과다행동장애(ADHD))을 수반하는 일련의 형태들의 가능한 치료법으로서 연구되고 있다.

[0006] 암파킨 활성은 항정신제, 라세탐 약물(예: 피라세탐, 아니라세탐, 옥시라세탐 및 프라미라세탐) 중의 정립된 부류의 작용 방식들 중 하나로서 확립되었지만, 이들 약물들은 다중 작용 방식을 갖고 단지 약한 AMPA 수용체 활성화를 산출하며, 이들의 항정신 효과를 산출하는데 있어서 이들의 암파킨 작용들이 얼마나 상당한지는 명확하지 않다. 더 최근 개발된 암파킨 화합물들은 AMPA 수용체 목표에 대해 보다 더 효능있고 선택적이다.

[0007] 전문이 본원에 참조로 인용된 미국 특허 출원 제2010/0041647호에는 글루타메이트 감수성 시냅스 반응들을 향상시키기 위한 3-치환된-[1,2,3]-벤조트리아지논 화합물들이 기술되어 있다.

[0008] 발명의 간략한 개요

[0009] 본 발명은 눈의 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 부가염을 상기 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함한다:



[0010]

상기 화학식에서,

[0011] R1 및 R2는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알키닐, 치환된 알키닐, 시아노, 알콕시, 카복스아미도, 치환된 카복스아미도이고, R1 및 R2가 알킬인 경우, R1 및 R2는 결합 또는 $-(CH_2)_m-$ 으로 연결되어 사이클로알킬을 생성할 수 있고,

[0012] R3 및 R4는 독립적으로 수소, 알킬, 하이드록실, 알콕시, 시아노, 플루오로이고, R3 및 R4가 알킬인 경우, R3 및 R4는 결합 또는 $-(CH_2)_m-$ 으로 연결되어 사이클로알킬을 생성할 수 있고,

[0013] Q는 부재하거나 수소, 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 치환된 티오, 시아노, 티오니트릴, 셀폰아미드, 치환된 셀폰아미드, 치환된 설포닐, 방향족, 치환된 방향족, 헤테로방향족, 치환된 헤테로방향족, 또는 바이사이클로헤테로방향족일 수 있고,

[0014] R5는 수소, 알킬, 사이클로알킬이거나, R6이 또한 알킬인 경우, R6과 함께 헤테로사이클로알킬 환을 형성할 수 있고, R6은 수소, 알킬, 치환된 알킬 또는 $-OR_7$ (R7은 알킬이다)일 수 있거나, R5가 알킬인 경우, R5와 함께 5-, 6-, 또는 7-원 환을 형성하고,

[0015] L은 $--O--$, $--S--$, $--N=\text{O}$ 거나 부재할 수 있고,

[0016] Z는 탄소 또는 질소이거나 부재할 수 있고,

[0017] m은 1, 2 또는 3이고,

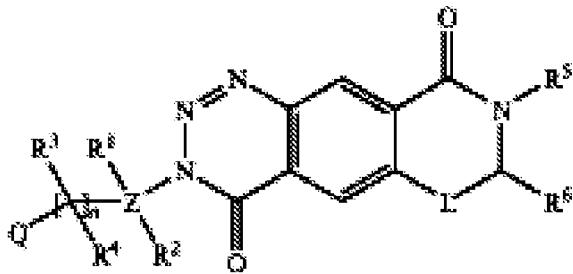
[0018] n은 0, 1 또는 2이고, n이 0인 경우, Q는 Z에 직접 결합할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 래트 시각 피질에서 화합물, 벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-피페리딘-1-일-메타논에 의한 장기간 상승 작용의 용량-의존적 촉진을 보여준다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 방법은 하기 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함한다:



상기 화합물에서, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, L, Q, Z, m 및 n은 상기 정의된 바와 같다.

바람직하게는, 상기 화학식의 화합물에서, R5 및 R6이 함께 모르폴리노 환을 형성하고 L이 부재한 경우, R1과 R2 모두 알키닐릴이 아니거나, 또는 상기 화학식의 화합물에서, R5가 사이클로프로필인 경우, R1, R2, R3, R4, 및 R6이 모두 수소가 아닐 수 있거나 Q가 메타-플루오로페닐이 아닐 수 있다.

상기 화합물들은 눈의 장애를 앓고 있는 환자를 치료하는데 사용될 수 있다.

본원에 사용된 "치료하다"는 의학적으로 다루는 것을 의미한다. 이는 예를 들면, 장애의 발병을 방지하고, 상기

장애의 중증도를 경감시키고 상기 장애의 재발을 방지하기 위해 하나 이상의 상기 화합물들을 투여하는 것을 포함한다.

상기 화합물들로 치료될 수 있는 장애들로는 황반 부종, 건식 및 습식 황반 변성, 맥락막 혈관신생, 당뇨병성 망막병증, 급성 황반 신경망막병증, 중심성 장액 맥락망막병증, 낭포 황반 부종, 및 당뇨병성 황반 부종, 포도막염, 망막염, 맥락막염, 급성 다발성 판상 색소 상피증, 베체트병, 버드샷 망막맥락막증(birdshot retinochoroidopathy), 매독, 라임, 결핵, 톡소포자충증, 중간 포도막염 (주변 포도막염), 다초점 맥락막염, 다발성 소실성 백반 증후군 (mewds), 눈 사르코이드증, 후부공막염, 포행성 맥락막염, 망막하 섬유증 및 포도막염 증후군, 보크트-고야나기-및 하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-and Harada syndrome); 망막 동맥 폐쇄성 질환, 전포도막염, 망막 정맥 폐쇄, 망막중심 정맥 폐쇄, 파종 혈관내 응고병증, 망막 정맥 분지 폐쇄, 고혈압성 안저 변화, 눈 허혈 증후군, 망막 동맥 미세혈관류, 코우츠병(Coat's disease), 중심와부근 모세혈관확장증, 절반망막 정맥 폐쇄, 유두정맥염, 망막중심 동맥 폐쇄, 망막동맥 분지 폐쇄, 경동맥 질환 (CAD), 서리가지 혈관염, 낫적혈구 망막병증, 망막색소선조, 가족성 삼출유리체 망막병증, 및 일스병; 교감성 안염, 포도막염성 망막 질환, 망막 박리, 외상, 광응고, 수술중의 저관류, 방사선 망막병증, 및 골수 이식 망막병증과 같은 외상성/외과적 병태들; 증식성 초자체 망막병증 및 망막앞막, 및 증식성 당뇨병성 망막병증; 눈 히스토플라스마증, 눈 특소카라증, 추정 눈 히스토플라스마증 증후군 (POHS), 안구내염, 특소포자충증, HIV 감염과 관련된 망막 질환, HIV 감염과 관련된 맥락막 질환, HIV 감염과 관련된 포도막염성 질환, 바이러스성 망막염, 급성 망막 괴사, 진행성 외망막 괴사, 진균성 망막 질환, 눈 매독, 눈 결핵, 광범위 미만성 단안 아급성 시신경망막염, 및 구더기증과 같은 감염성 장애들; 색소성 망막염, 망막이영양증과 관련된 전신 장애, 선천성 비진행성 야맹증, 추체 이영양증, 스타가르트병 및 노란점안저, 베스트병, 망막 색소 상피의 무늬 이영양증, X염색체관련 망막층간분리, 소르스비안저 이상증, 양성 동심성 황반병증, 비에티 결정성 이영양증(Bietti's crystalline dystrophy), 및 탄성섬유가황색증과 같은 유전 장애들; 망막 박리, 황반 원공, 및 거대망막 열공과 같은 망막 열공/망막 원공; 종양과 관련된 망막 질환들, 망막 색소 상피의 선천성 비대, 후포도막 흑색종, 맥락막 혈관종, 맥락막 골종, 맥락막 전이, 망막 및 망막 색소 상피의 복합 파오종, 망막모세포종, 안저의 혈관증식성 종양, 망막 별아교세포종, 및 안내 림프구 종양과 같은 종양들; 점상 내층 맥락막병증, 급성 후부 다발성 판상 색소 상피증, 근시성 망막 변성, 급성 망막색소 상피염, 색소성 망막염, 증식성 초자체 망막병증 (PVR), 노인성 황반 변성(ARMD), 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 황반 부종, 망막 박리, 망막 열공, 포도막염, 거대세포바이러스 망막염, 및 녹내장을 포함한다.

상기 화합물들은 일차 시각 피질 (V1)에서 장기간 상승 작용의 유도를 향상시키는데 사용될 수 있다. V1은 눈으로부터 제거된 하나의 시냅스이고, 망막으로부터 유래하는 시각적 입력을 디코딩, 프로세싱 및 전환하는데 필수적이다. V1에 의해 매개된 시각 장애로는 약시, 뇌졸중 유도 실명, 파킨슨병 및 알츠하이머병에서의 시각 이상 기능, 발작 유발 피질성 실명, 유발된 시각 이상기능, 및 간질성 실명을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

시각 피질은 망막에 의해 발생되는 시각적 신호들을 통합하고, 적절한 시각 피질 기능은 정상적인 시각에 필수적이다. 약시는 물리적으로 정상인 눈에 의한 것보다 시각이 불량하거나 뚜렷하지 않은 것으로 정의된다. 약시는 소아기 동안 시각 피질에 시각적 이미지의 불량한 전달에 의해 개시될 수 있다. 비정상적인 시각 프로세싱은 형태 상실 (즉, 백내장), 굴절 부동 (각각의 눈에서 상이한 망막 이미지 크기, 또는 배율), 또는 사시로부터 초래되는 억제 (눈의 오정렬)에 의해 유발될 수 있다. 불량한 품질의 시각 이미지의 장기적 전달은 시각 피질 내의 지각력을 바꾸는 시각 피질 내의 생리적 변화를 유도한다. 요약하면, 시각 피질은 한쪽 눈으로부터의 불량한 시력을 "무시할" 것이다. 따라서, 약시는 종종 시력 및 입체시(stereopsis)가 부족하다.

상기 화합물들은 약제학적 유효량으로 투여될 수 있다. 이러한 양들은 통상적으로 원하는 치료 효과를 달성하는데 필요한 최소 용량이다. 임의의 주어진 경우에 투여될 화합물의 실제량은, 안구 병태의 중증도, 환자의 연령 및 체중, 환자의 일반적 신체 상태, 및 투여 경로와 같은 관련 상황들을 고려하여 의사에 의해 결정될 것이다.

상기 화합물들이 경구로 또는 눈으로의 국소 전달에 의해 환자에게 제공될 수 있다. 국소 전달은, 안과적으로 허용되는 제형이 점안제 또는 기타 도포제를 통해 눈에 주입되는 국부 전달, 눈에의 주입에 의한 전달, 또는 눈 또는 눈꺼풀에 이식되고 장시간에 걸쳐 약물이 방출되는 약물 전달 시스템에 의한 전달을 포함한다.

상기 화합물은 안구적으로 허용되는 담체 또는 비히클과 배합되어 투여된다.

안과적으로 허용되는 조성물은 눈에 국소 투여될 수 있도록 제형화된다. 때때로 제형 고려 사항들 (예: 약물 안정성)이 최적의 편안함보다 덜 필요로 하게 할 수 있더라도, 편안함은 되도록 많이 최대화되어야 한다. 편안함이 최대화될 수 없는 경우에, 안과적 국소 사용을 위해 환자에게 용인가능한 액체로 제형화되어야 한다.

추가로, 안과적으로 허용되는 액체는 단일 사용을 위해 포장되거나 다중 사용에 대해 오염을 방지하기 위해 보존제를 함유할 것이다.

안구 적용을 위해, 용액 또는 약제는 종종 주요 비히클로서 생리 식염수를 사용하여 제조된다. 점안액은 종종 적합한 완충제 시스템과 함께 편안한 pH에서 유지된다. 제형은 또한 통상적인, 약제학적으로 허용되는 보존제, 안정제 및 계면활성제를 함유할 수 있다.

pH 조정을 위한 다양한 완충제 및 수단이, 생성된 제제가 안구적으로 허용되는 한 사용될 수 있다. 따라서, 완충제는 아세테이트 완충제, 시트레이트 완충제, 포스페이트 완충제 및 보레이트 완충제를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 산 또는 염기는 필요한 경우 이를 제형들의 pH를 조정하는데 사용될 수 있다.

본원에 개시된 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 보존제로는 벤즈알코늄 클로라이드, 클로로부탄올, 티메로살, 페닐수은 아세테이트 및 페닐수은 니트레이트를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

특정 조성물은 주어진 pH에서 상기 화합물의 용해도를 향상시키는데 효과적인 양으로 용해도 향상 성분 (SEC; solubility enhancing component)을 함유한다. 이들 SEC는 천연에서 음이온성일 수 있고, 천연에서 중합체성일 수 있다. 한 구현예에서, SEC는 셀룰로스 유도체이며, 다른 구현예에서, SEC는 셀룰로스 유도체 또는 사이클로텍스트린이 아니다. 이들 조성물에서, SEC는 화합물의 용해도를 향상시키는데 사용된다. 즉, 유효량의 SEC의 존재를 제외하고는 동일한 화합물을 함유하는 2개의 조성물들에서, SEC를 함유하지 않는 조성물에서보다 SEC를 함유하는 조성물에서 더 많은 화합물이 조성물에 용해될 것이다.

SEC는 비이온성 또는 다중음이온성(polyanionic) 성분을 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "다중음이온성 성분"은 화학적 실체, 예를 들면, 다수의 별개의 음이온성 전하를 포함하는 이온성으로 하전된 중합체성 물질과 같은 이온성으로 하전된 종들을 의미한다. 비이온성 SEC로는 폴리비닐 알코올 (PVA), 폴리비닐 피롤리돈 (포비돈), 및 다양한 겸 및 기타 비이온성 물질을 포함할 수 있다.

한 구현예에서, SEC는 다중 음이온성 전하를 갖는 중합체성 물질들, 및 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있는 다중음이온성 성분이다.

유용한 다중음이온성 성분들의 예로는 아크릴산으로부터 유도된 음이온성 중합체 (아크릴산, 아크릴레이트 등 및 이들의 혼합물로부터의 중합체를 포함하는 것을 의미함), 메트아크릴산으로부터 유도된 음이온성 중합체 (메트아크릴산, 메트아크릴레이트 등 및 이들의 혼합물로부터의 중합체를 포함하는 것을 의미함), 알긴산으로부터 유도된 음이온성 중합체 (알긴산, 알기네이트 등 및 이들의 혼합물을 포함하는 것을 의미함), 아미노산의 음이온성 중합체 (아미노산, 아미노산 염 등 및 이들의 혼합물의 중합체를 포함하는 것을 의미함) 등 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 매우 유용한 다중음이온성 성분들은 음이온성 셀룰로즈 유도체들 및 이들의 혼합물로부터 선택된 것이고, 특히 카복시메틸 셀룰로즈 및 이의 유도체이다.

계면활성제는 부형제 또는 활성 성분을 용해시키고, 조성물 중의 고체 또는 액체를 분산시키고, 습윤을 향상시키고, 점적 크기를 변경시키는 것을 돋기 위해, 또는 다수의 기타 목적을 위해 사용될 수 있다. 유용한 계면활성제로는 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 이소프로필 스테아레이트, 폴리옥실 스테아레이트, 프로필렌 글리콜 스테아레이트, 수크로스 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드, 폴리에틸렌 옥사이드-폴리프로필렌 옥사이드 공중합체, 알코올 에톡실레이트, 알킬페놀 에톡실레이트, 알킬 글리코시드, 알킬 폴리글리코시드, 지방 알코올, 포스포리피드, 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 세린 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

마찬가지로, 다양한 유용한 비히클이 본원에 개시된 안과적 제제에 사용될 수 있다. 이들 비히클로는 폴리비닐 알코올, 포비돈, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로즈, 폴록사머, 카복시메틸 셀룰로즈, 하이드록시에틸 셀룰로즈 및 정제수를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

장력 조정제(tonicity adjustor)는 필요하거나 편리한 경우에 첨가될 수 있다. 이들은 염, 특히 염화나트륨, 염화칼륨, 만니톨 및 글리세린, 또는 임의의 기타 적합한 안과적으로 허용되는 장력 조정제를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

같은 맥락으로, 안과적으로 허용되는 항산화제로는 나트륨 메타비설파이트, 나트륨 티오설파이트, 아세틸시스테인, 부틸화된 하이드록시아니솔 및 부틸화된 하이드록시톨루엔을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

안과적 제제에 포함될 수 있는 기타 부형제 성분은 키크레이트제이다. 유용한 키크레이트제로는 에데테이트 이나트

름이지만, 다른 킬레이트제가 또한 제자리에서 또는 이와 함께 사용될 수 있다.

조성물은 수용액 또는 에멀젼, 또는 일부 기타 허용되는 액체 형태일 수 있다. 에멀젼에 대해, 하나 이상의 오일들이 에멀젼을 형성하기 위해 사용될 것이며, 일부 예들에서, 하나 이상의 계면활성제들 및/또는 에멀젼 안정화 부형제들이 요구될 것이다. 적합한 오일로는 아니스유, 피마자유, 클로브유, 카시아 오일, 시나몬 오일, 아몬드유, 옥수수유, 땅콩 오일, 면실유, 홍화유, 옥수수 오일, 아마인유, 유채씨유, 대두유, 올리브유, 캐러웨이유, 로즈마리 오일, 낙화생유, 페퍼민트 오일, 해바라기유, 유칼리유, 참기름 등을 포함하지만, 이에 제한되는 않는다.

본 발명의 조성물은 유효량의 하나 이상의 상기 화학식의 화합물들을 포함할 것이다. 예를 들면, 안과적 조성물은 하나 이상의 상기 화학식의 화합물들을 0.01 내지 10중량%, 바람직하게는 0.1 내지 5중량%, 가장 바람직하게는 0.1 내지 1중량%, 예를 들면, 0.2중량%로 포함할 것이다.

이들 및 기타 측면들, 대상들 및 구현예들은 수반되는 구체적 실시예 및 도면에 의해 더욱 분명할 것이다.

실시예

시각 피에서 암파킨, 즉, 벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-피페리딘-1-일-메타논의 효과는, 이 화합물이 장기간 상승 작용 (LTP)의 유통을 촉진하는지를 측정하기 위해 일차 시각 피질로부터 제조된 뇌절편들을 사용하여 연구되었다. LTP는 시냅스 가소성 및 정보의 암호화를 위한 정립된 세포 모델이다. 시각 피질은 눈으로부터 제거된 하나의 시냅스이고, 망막에 의해 발생된 시각 신호를 통합한다. 따라서, 이는 눈에서 유래하는 시각적 입력을 디코딩, 프로세싱 및 전환하는데 필수적이고, 적절한 시각 피질 기능은 정상적인 시각에 필수적이다. 시각 피질 LTP는 특히 시각 유발 반응들에 대해 기능적 결과들을 갖는 것으로 증명되었다. 상기 화합물이 시각 피질 LTP의 뚜렷하고 용량-의존적 향상을 산출하는 것으로 발견되었다. (래트 시각 피질에서 상기 화합물에 의한 LTP의 용량-의존적 촉진을 보여주는 도 1을 참조한다.)

방법

시각 피질 절편에서의 LTP

마취된 래트의 머리 제거 이후에, 뇌는 신속하게 제거되고, NaCl 124, KCl 3, KH₂PO₄ 1.25, CaCl₂ 3.4, MgSO₄ 2.5, NaHCO₃ 26, 및 D-글루코스 10 (mM 단위)을 함유하는 냉각 인공 뇌척수액 (ACSF)에 함침시켰다. 한 블록의 시각 피질을 뇌와 소뇌의 전두 2/3 부위를 제거하여 생성하였다. 350 μ m 두께의 관상 시각 피질 절편은 얇은 성숙한 (200-300g) 수컷 스프라그-다울리(Sprague-Dawley) 래트로부터 바이브라토(vibratome) (VT 1000 S; Leica)을 사용하여 제조되었다. 절편들은 예열된 ACSF와 관류된 경계면 기록 챔버에서 유지시켰다. 절편들의 표면을 따뜻하고 습윤된 95%O₂/5%CO₂에 노출시키고 31 ± 1°C에서 유지시키면서 절편들을 연속적으로 이 용액에 1.00 - 1.50 ml/분의 속도로 관류시켰다. 시각 피질 절편들은 기록을 시작하기 전에 1시간 동안 회복시켰다. 장홍분성 시냅스 후 전위(fEPSP; field excitatory postsynaptic potential)를 발생시키고 기록하기 위해 단일 자극 및 기록 전극을 각각 IV층 및 III층에 두었다. 펄스(Pulse)는, 최대 스파이크 프리 반응(maximum spike free response)의 50%인 fEPSP를 생성하는 전류를 사용하여 0.05 Hz에서 투입하였다. 입력-출력 (IO) 곡선은 안정한 베이스라인을 달성하기 위해 필요한 자극을 결정하기 위해 수행되었다. 15분 안정한 베이스라인 기록 주기 후, 한 트레인(train)의 5 θ 버스트(burst)들(각각의 버스트는 200 ms의 버스트간 간격으로 100 Hz에서 4개의 펄스를 함유함)을 상기 절편에 전달한다. 이는 1분 트레인간(inter-train) 간격으로 추가로 2회 반복되고, LTP의 수준은 적어도 30분 동안 기록되었다. 시냅스 반응의 진폭에 있어서의 변화는, 진폭이 반응의 기울기 보다 더 일관된 파라미터인 것으로 결정되었기 때문에 LTP의 정도를 측정하기 위해 사용되었다. 대조군 LTP 값은 약물을 처리되지 않은 절편으로부터 얻었다. 상이한 절편들은 LTP에 대한 약물 효과를 연구하기 위해 사용되었다. 약물을 15분 베이스라인 기록 후에 20분의 지속기간 동안 주입시킨 후 LTP 유도하였다. 약물 세척을 강직경련 유발(tetanization) 5분 후에 시작하였다. 약물 주입 전, 약물 주입 동안, 약물 주입 후의 진폭의 기록은 연속적으로 0.05 Hz에서 수행되었다. LTP는 유도 후에 적어도 30분 동안 기록되었다.

본 발명은, 본 발명의 구체적 측면들의 실례로서만 의도된, 예시된 구현예들에 의한 범위로 제한되는 것은 아니다. 본 발명은 이에 제한되지 않는 것으로 이해될 것이다. 특히, 시험관내 및 생체내 AMPA형 글루타메이트 수용체의 알로스테릭 상위조절자(allosteric upmodulator)로서 작용하는 기타 암파킨은 시각 피질에서 LTP를 촉진시킬 것이다. 따라서, 암파킨은 시각 가소성에 의해 매개된 시각 장애에 이로울 것이다. 또한, 망막-기반 시각 이상기능들 (예를 들면, 녹내장, 건식 및 습식 ARMD, 지도형 위축, 시각신경염, 간체 이영양증, 추체 이영양

증, 망막병증, 색소성 망막염 및 기타 망막병증으로, 이들 모두는 통상적 최종 증상, 즉, 눈과 시각 피질 사이의 장기적인 기능이상 신호 전달을 공유한다)을 포함하는 시각 시스템의 퇴행성 질환은 암파킨 치료로부터 이익을 얻을 것이다. 따라서, 당해 분야에 숙련가에 의해 일어날 수 있는 임의의 모든 변화 및 변형은, 첨부된 특허청구범위에 정의된 바와 같이 본 발명의 범위 및 정신 내에 있는 것으로 고려될 것이다.

도면

도면1

래트 시각 피질에서 벤조[1,2,5]옥사디아졸-5-일-피페리딘
-1-일-메타논에 의한 LTP의 용량-의존적 측진.

