

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(51) Int. Cl.⁷
A61K 31/075(11) 공개번호 10-2005-0058454
(43) 공개일자 2005년06월16일(21) 출원번호 10-2005-7003022
(22) 출원일자 2005년02월22일
번역문 제출일자 2005년02월22일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2003/003664
국제출원일자 2003년08월13일(87) 국제공개번호 WO 2004/017952
국제공개일자 2004년03월04일

(30) 우선권주장 60/405,250 2002년08월22일 미국(US)

(71) 출원인 워너-램버트 캄파니 엘엘씨
미국 07950 뉴저지주 모리스 플레인즈 테이버 로드 201(72) 발명자 코니셀리 요셉 안토니
미국 미시건주 48105 앤 아버 플라이마우스 로드 2800 화이자 글 로벌
리써치 앤드 디벨롭먼트 앤 아버 래보러토리즈
킬고어 케네쓰 스탠리
미국 미시건주 48105 앤 아버 플라이마우스 로드 2800 화이자 글 로벌
리써치 앤드 디벨롭먼트 앤 아버 래보러토리즈
슬리스코빅 드라고 로버트
미국 미시건주 48105 앤 아버 플라이마우스 로드 2800 화이자 글 로벌
리써치 앤드 디벨롭먼트 앤 아버 래보러토리즈
보브 수슨 엘리자베스
미국 미시건주 48105 앤 아버 플라이마우스 로드 2800 화이자 글 로벌
리써치 앤드 디벨롭먼트 앤 아버 래보러토리즈
나이더퍼 데이비드 허버트
미국 미시건주 48105 앤 아버 플라이마우스 로드 2800 화이자 글 로벌
리써치 앤드 디벨롭먼트 앤 아버 래보러토리즈
코알라 마크 찰스
미국 미시건주 48105 앤 아버 플라이마우스 로드 2800 화이자 글 로벌
리써치 앤드 디벨롭먼트 앤 아버 래보러토리즈(74) 대리인 김창세
장성구

심사청구 : 있음

(54) 골관절염의 치료 방법

명세서

기술분야

본 발명은 활성 성분으로서 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이용하거나 갖는, 도움이 필요한 환자에서 골관절염("OA")을 예방 또는 치료하거나, 연골 손상을 예방 또는 억제하거나, 류마티스 관절염("RA")을 예방 또는 치료하거나, 관절 기능을 개선하거나, 관절 통증 등을 비롯한 통증을 완화하기 위한 방법, 조성물 및 조합물에 관한 것이다.

배경기술

전세계 1억명 이상의 사람들이 몇몇 형태의 관절염, 불구, 심지어 절름발이, 관절 또는 척추 질환 또는 장애(강직척추염)로 고생하고 있다. 질병 또는 장애의 유형에 따라 관절염으로 고생하는 환자는 또한 건관(건선 관절염), 자가면역 이상(예:

전신홍반루프스), 통풍, 근육 장애(예: 섬유근육염), 관절 감염(감염성 관절염), 피부경화증과 같은 추가의 질병 또는 요도염, 전립샘염, 자궁경부염, 방광염, 안구 문제 또는 피부 문제(라이터 증후군(Reiter's syndrome) 중 하나 이상으로 고생할 수도 있거나 고생하지 않을 수도 있다.

예를 들면, 미국에서만 현재 300,000명의 아이들(예: 소아 류마티스 관절염)을 비롯해 4200만명 이상의 사람들이 몇몇 형태의 관절염을 갖고, 총 수는 2020년까지 6000만명의 사람들로 증가할 것으로 예측된다. 미국에서는 다양한 형태의 관절염 중 OA가 가장 보편적인 것으로 2100만명의 사람들이 고생하고 있다. 연골 손상을 앓고 있는 OA 환자는 주로 통증 및 관절경직을 경험하여 관절 변형 및 축소 또는 관절 기능의 손실에 이르게 된다.

RA를 앓고 있는 환자에서 임상 결과는 연골 및 뼈의 진행성 파괴와 관련된다. RA가 침범한 관절에서 만성적으로 염증을 일으킨 증식 윤활 조직은 인접한 연골 및 뼈를 침범하여 관절 기능의 손실 및 장애를 야기한다.

아스피린과 아이부프로펜, 다이클로페낙 및 나프록센 등과 같은 종래의 비스테로이드항염증제(NSAID)는 RA-관련 염증 또는 RA- 또는 OA-관련 통증을 치료하는데 사용되는 전형적인 제제이다. NSAID는 아라키돈산으로부터 세포막 지질의 사이클로옥시게나제-1(COX-1) 및/또는 사이클로옥시게나제-2(COX-2) 매개 전환을 차단함으로써 프로스타글란딘 방출을 억제한다. 그러나, 종래의 NSAID의 치료적 사용은 생명을 위협하는 위궤양 및 신장 독성을 비롯한 약물- 및 매카니즘-관련 부작용으로 인해 제한된다. 또한, 이들 약물은 통증과 같은 연골 손상, 류마티스 관절염 또는 골관절염과 관련된 2차 증상만을 치료한다. 이들은 연골 또는 뼈 손상을 입히는 근원적인 병태생리학적 이상을 예방하거나 치료하지 못한다. 이로써, 이들 질병에 대한 신규하고 개선된 치료법에 대한 필요가 계속되고 있다.

현재 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물을 비롯한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물인 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이 연골 손상을 예방 및 치료하고, 류마티스 관절염을 예방 및 치료하고, 관절 기능을 개선하고, 관절 통증을 비롯한 통증을 완화하고, 골관절염 등을 예방 및 치료하는데 유용함을 발견하였다. 본 발명의 방법을 실행하는데 요구되는 모든 것은 치료가 필요한 대상에게 치료 효과량의 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기 화합물 및 COX-2 억제제와 같은 다른 치료상의 활성 제제를 포함하는 조합물을 투여하는 것이다.

발명의 요약

본 발명은 치환된 다이알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물을 이용하거나 갖는, 치료가 필요한 환자에서 골관절염("OA")을 예방 또는 치료하고, 연골 손상을 예방 또는 억제하고, 류마티스 관절염("RA")을 예방 또는 치료하고, 관절 기능을 개선하고, 관절 통증을 비롯한 통증을 완화하기 위한 방법, 조성물 및 조합물에 관한 것이다.

본 발명의 한 양태는 치료 효과량의 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 연골 손상의 억제 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 치료 효과량의 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 연골 손상의 예방 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 골관절염을 예방하기에 효과적인 양의 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 골관절염의 예방 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 골관절염을 치료하기에 효과적인 양의 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 골관절염의 치료 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 류마티스 관절염을 예방하기에 효과적인 양의 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 류마티스 관절염의 예방 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 류마티스 관절염을 치료하기에 효과적인 양의 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 류마티스 관절염의 치료 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 치료 효과량의 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 관절 염증의 치료 방법이다.

본 발명의 한 양태에서 관절 염증은 류마티스 관절염의 관절 염증이다.

본 발명의 다른 양태는 관절 기능을 개선시키는데 효과적인 양의 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 관절 기능의 개선 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 통증을 완화시키는데 효과적인 양의 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 통증의 완화 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 치료 효과량의 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 전신홍반루프스의 치료 방법이다.

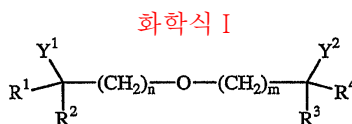
본 발명의 다른 양태는 치료 효과량의 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 혼합결합조직병의 치료 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 치료 효과량의 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 IL-6 매개 질환의 치료 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 치료 효과량의 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 IL-6 수용체 매개 질환의 치료 방법이다.

본 발명의 다른 양태에서 IL-6 또는 IL-6 수용체 매개 질환은 패혈증이다.

다른 양태는 치환된 다이알킬 에터가 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 상기 본 발명의 방법 중 임의의 한 방법이다:



상기 식에서,

n 및 m 은 독립적으로 2 내지 9의 정수이고;

R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알켄일 또는 C_2 - C_6 알킨일이거나;

R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 탄소원자와 함께, 또는 R^3 및 R^4 는 이들이 부착된 탄소원자와 함께, 또는 R^1 및 R^2 와 R^3 및 R^4 는 각각 이들이 부착된 탄소원자와 함께 탄소수 3 내지 6의 카보사이클릭 고리를 완성할 수 있고;

Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 COOH , CHO , 테트라졸 또는 COOR^5 이고, 여기서 R^5 는 C_1 - C_6 알킬, C_2 - C_6 알켄일 또는 C_2 - C_6 알킨일이고;

여기서, 상기 알킬, 알켄일 및 알킨일 기는 할로, 하이드록시, C_1 - C_6 알콕시 및 페닐 중에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환될 수 있고;

여기서, 할로는 클로로, 브로모 및 요오도이고, C_1 - C_6 알콕시는 산소를 통해 연결된 C_1 - C_6 알킬기이다.

다른 양태는 치환된 다이알킬 에터가 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산으로 명명되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 상기 본 발명의 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 치환된 다이알킬 에터가 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물인 상기 본 발명의 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 치환된 다이알킬 에터가 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 수화물로 명명되는 화합물인 상기 본 발명의 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 투여되는 것이 결정형 1의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물인 치환된 다이알킬 에터인 상기 본 발명의 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 투여되는 것이 결정형 2의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물인 치환된 다이알킬 에터인 상기 본 발명의 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 치환된 다이알킬 에터가 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 에틸알콜 용매화물로 명명되는 화합물인 상기 본 발명의 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 치환된 다이알킬 에터가 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 메탄올 용매화물로 명명되는 화합물인 상기 본 발명의 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 치환된 다이알킬 에터가 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 1-프로필알콜 용매화물로 명명되는 화합물인 상기 본 발명의 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 치환된 다이알킬 에터가 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 2-프로필알콜 용매화물로 명명되는 화합물인 상기 본 발명의 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 치환된 다이알킬 에터가 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 1-부틸 알콜 용매화물로 명명되는 화합물인 상기 본 발명의 방법 중 임의의 한 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 연골 손상을 억제하는데 효과적인 양의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 연골 손상의 억제 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 연골 손상을 예방하는데 효과적인 양의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 연골 손상의 예방 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 골관절염을 예방하는데 효과적인 양의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 골관절염의 예방 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 골관절염을 치료하는데 효과적인 양의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 골관절염의 치료 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 류마티스 관절염을 예방하는데 효과적인 양의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 류마티스 관절염의 예방 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 류마티스 관절염을 치료하는데 효과적인 양의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 류마티스 관절염의 치료 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 통증을 완화하는데 효과적인 양의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 통증의 완화 방법이다.

다른 양태에서, 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 화학식 I의 화합물 또는

이의 약학적으로 허용가능한 염은 다음 중에서 선택된다:

7,7'-옥시비스(2,2-다이메틸헥탄산);

5,5'-옥시비스(2,2-다이메틸헥탄산);

4,4'-옥시비스(2,2-다이메틸뷰탄산);

8,8'-옥시비스(2,2-다이메틸옥탄산);

에틸 2,2-다이메틸-5-(4-메틸-4-에톡시카보닐펜틸옥시)펜타노에이트;

에틸 2,2-다이메틸-6-(5-메틸-5-에톡시카보닐헥실옥시)헥사노에이트;

메틸 2,2-다이메틸-8-(7-메틸-7-메톡시카보닐옥틸옥시)옥타노에이트; 및

7-(4-메틸-4-하이드록시카보닐펜틸옥시)-2,2-다이메틸헥탄산.

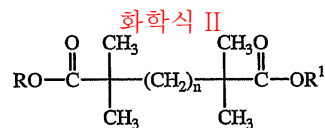
다른 양태에서, 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 다음 중에서 선택된다:

5-(3-카복시-3-메틸-뷰톡시)-2,2-다이메틸-펜탄산;

2,2-다이에틸-5-(4-메톡시카보닐-4-메틸-펜틸옥시)-펜탄산;

6-(3-카복시-3-에틸-4-메틸-펜틸옥시)-2,2-다이에틸-헥산산 메틸 에스터;
 2-(3-클로로-프로필)-5-(5-포밀-7-하이드록시-5-메틸-헵틸옥시)-2-메틸-펜탄산;
 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이에틸-헥산산;
 6-(5-카복시-5-에틸-헵틸옥시)-2,2-다이에틸-헥산산, 비스 나트륨 염;
 6-(5-뷰틸-5-메톡시카보닐-노닐옥시)-2-에틸-2-메틸-헥산산;
 6-(5-에톡시카보닐-6-하이드록시-5-하이드록시메틸-헥실옥시)-2,2-비스-하이드록시메틸-헥산산 에틸 에스터;
 2,2-다이프로필-6-[5-프로필-5-(1H-테트라졸-5-일)-옥틸옥시]-헥산알;
 1-{4-[4-(1-카복시사이클로프로판-1-일)-뷰틸옥시]-뷰틸}-사이클로프로판카복실산;
 1-[4-(5,5-다이에틸-6-옥소-헥실옥시)-뷰틸]-사이클로펜탄카르브알데하이드;
 2-벤질-6-(5,5-다이에틸-6-옥소-헥실옥시)-2-메틸-헥산알;
 6-(6-에틸-6-포밀-옥틸옥시)-2,2-다이에틸-헥산산;
 7-(5-카복시-5-에틸-6-메틸-헵틸옥시)-2-에틸-2-아이소뷰틸-헵탄산;
 2-[2-(6-카복시-6-헥실-도데실옥시)-에틸]-2-헥실-옥탄산;
 8-(3-카복시-3-아이소뷰틸-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이프로필-옥탄산, 비스 칼륨 염;
 8-(4-카복시-4-메틸-펜틸옥시)-2,2-다이에틸-옥탄산;
 2-브로모메틸-9-(4-카복시-4-클로로메틸-5-하이드록시-펜틸옥시)-2-요오도메틸-노난산;
 9-(5-카복시-5-펜틸-데실옥시)-2,2-비스-메톡시메틸-노난산, 트라이에틸아민을 사용한 1:1 염;
 10-(5,5-다이에틸-6-옥소-헥실옥시)-2,2-다이에틸-데칸산;
 11-(5-헥실옥시카보닐-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이에틸-운데칸산 에틸 에스터;
 5-{3-에틸-11-[6-에틸-6-(1H-테트라졸-5-일)-옥탄-1-일옥시]-운데칸-3-일}-테트라졸; 및
 11-(10-벤질-10-카복시-11-클로로-운데실옥시)-2,2-다이에틸-운데칸산.

다른 양태는 치환된-알킬 화합물이 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 상기 본 발명의 방법 중 임의의 한 방법이다:



상기 식에서,

n은 6, 7, 8, 9 또는 10이고,

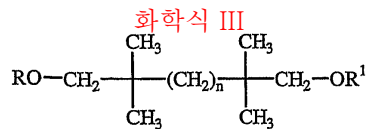
R 및 R¹은 수소 및 C₁-C₈ 알킬로 이루어진 군중에서 선택된다.

다른 양태에서, 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 다음 중에서 선택된다:

2,2,9,9-테트라메틸데칸산; 및

2,2,12,12-테트라메틸트라이데칸산.

다른 양태는 치환된-알킬 화합물이 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 상기 본 발명의 방법 중 임의의 한 방법이다:



상기 식에서,

n은 6, 7, 8, 9 또는 10이고;

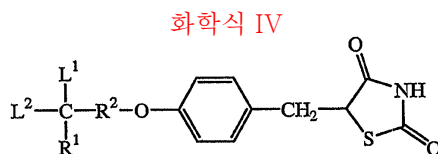
R 및 R¹은 수소, (C₁-C₁₂-알킬)-C(=O)-, HO₂C(CH₂)_m-CH₂-C(=O)-, 페닐-CH₂-C(H)(NH₂)-C(=O)- 및 (HO)₂-P(=O)-로 이루어진 군중에서 선택되고;

m은 1 내지 3의 정수이고;

여기서 알킬은 직쇄 또는 분지쇄이다.

다른 양태에서, 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 2,2,9,9-테트라메틸-1,10-데칸다이올 중에서 선택된다.

다른 양태는 치환된 아릴-알킬 에터가 하기 화학식 IV의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 상기 본 발명의 방법 중 임의의 한 방법이다:



상기 식에서,

R¹은 C₁-C₁₀ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, 페닐-(C₁-C₅ 알킬)-, 페닐, 티에닐, 퓨란일, 싸이아졸릴, 피리딘일 또는 R³R⁴N-이고;

R³ 및 R⁴는 동일하거나 상이한 C₁-C₄ 알킬이거나, R³ 및 R⁴는 서로 직접 결합되거나 N, O 및 S 중에서 선택된 헤테로원자가 사이에 개입되어 이들이 결합된 질소원자와 함께 5원 또는 6원 고리를 형성하고, 이때 5원 또는 6원 고리는 피페리딘일, 모폴린일, 피롤리딘일 또는 피페라진일이고;

R²는 결합이거나 -(CH₂)_m-이고;

L¹ 및 L²는 동일하거나 상이한 C₁-C₄ 알킬이거나, L¹ 및 L²는 서로 결합되어 -(CH₂)_p-를 형성하고;

p는 2 내지 6의 정수이고;

여기서, R¹은 C₃-C₇ 사이클로알킬, 페닐-(C₁-C₅ 알킬)-, 페닐, 티에닐, 퓨란일, 싸이아졸릴, 피리딘일 또는 R³R⁴N-이고, L¹ 및 L²는 더 나아가 수소일 수 있고;

여기서, C_3-C_7 사이클로알킬, 페닐- $(C_1-C_5$ 알킬)-, 페닐, 티에닐, 퓨란일, 싸이아줄릴, 피리딘일, 피페리딘일, 모폴린일, 피롤리딘일 및 피페라진일 기는 C_1-C_4 알킬, $(C_1-C_4$ 알킬)-O-, F, Cl, Br, I, OH 및 화학식 $-O-(CH_2)_m-O-$ 의 메틸렌다이옥시 기 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기를 선택적으로 가질 수 있고, 여기서 메틸렌다이옥시 기의 산소 원자는 인접한 탄소원자에 결합되어 5 내지 7원 고리를 형성하고;

각각의 m은 독립적으로 1 내지 3의 정수이다.

다른 양태에서, 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 화학식 IV의 화합물은 5-[4-(1-메틸사이클로헥실메틸옥시)벤질]싸이아줄리딘-2,4-다이온; U.S. 4,287,200의 실시예 1 내지 8, 10 및 11 중 임의의 하나의 화합물; U.S. 4,287,200의 실시예 10의 화합물 번호 1 내지 54 중 임의의 하나의 화합물; U.S. 4,287,200의 실시예 12의 화합물 번호 1 내지 7 중 임의의 하나의 화합물; 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 중에서 선택된다.

다른 양태는 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물이 하기 화학식 V의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 $(C_1-C_5$ 알킬)-COOH를 사용한 에스터, 아마이드 또는 엔하이드라이드 중에서 선택된 생체내 가수분해가능한 작용성 유도체인 상기 본 발명의 방법 중 임의의 한 방법이다:



상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 페닐, OH, $(C_1-C_6$ 알킬)-O-, F, Cl 또는 Br로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬; C_2-C_6 알켄일; C_2-C_6 알킨일; C_3-C_7 사이클로알킬; OH, $(C_1-C_6$ 알킬)-O-, C_1-C_6 알킬, F, Cl 또는 Br로 선택적으로 치환된 페닐; 또는 헤테로사이클릴 중에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 하이드로카빌을 나타내고;

X 및 Y는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, F, Cl, Br, COOH, $(C_1-C_6$ 알킬)-O-C(=O)- 또는 $(C_1-C_6$ 알킬)-N(H)-C(=O)-를 나타내고, 추가로 X 및 Y 중 하나는 $(C_1-C_6$ 알킬)-O-, HO 또는 NC-일 수도 있고;

Q는 8 내지 14개의 탄소원자를 갖는 알킬렌일 다이라디칼 또는 탄소원자 및 S, S(O), S(O)₂, N(H), N(C_1-C_6 알킬), N(CH_2 -페닐) 및 O 중에서 선택된 헤테로원자를 갖는 8 내지 14원의 헤테로알킬렌일 다이라디칼로 이루어진 다이라디칼을 나타내는데, 여기서 알킬렌일 또는 헤테로알킬렌일은 선택적으로 옥소(=O), F, Cl, Br, OH 또는 $(C_1-C_6$ 알킬)-O-로 치환될 수도 있고, 알킬렌일 또는 헤테로알킬렌일 중 임의의 1 내지 4개의 인접한 원자는 C_3-C_7 사이클로알킬을 포함할 수도 있고, 알킬렌일 또는 헤테로알킬렌일 중 임의의 2 내지 4개의 인접한 원자는 페닐을 포함할 수도 있다.

다른 양태에서, 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 화학식 V의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 다음 중에서 선택된다:

2,3,3,14,14,15-헥사메틸-헥사데칸-이산;

1,15-다이-카바모일-3,3,14,14-테트라메틸-헥사데칸-1,16-이산;

3,14-다이에틸-3,14-다이메틸-헥사데칸-1,16-이산;

3,3,14,14-테트라-(2-프로페닐)-헥사데칸-1,16-이산;

3,3,14,14-테트라-사이클로헥실-헥사데칸-1,16-이산;

2,15-다이브로모-3,3,14,14-테트라페닐-헥사데칸-1,16-이산;

1,2-사이클로프로필리덴-비스-(3,3-다이메틸-7-일-헵탄산);

9,9-펜타메틸렌-3,3,15,15-테트라메틸-헵타데칸-1,17-이산;

1,2-사이클로헥실리덴-비스-(3,3-다이메틸-7-일-헵탄산);

1,2-페닐렌-(3,3-다이메틸-7-일-헵탄산);

3,3,15,15-테트라메틸-9-싸이아-헵타데칸-1,17-이산;
 9-옥사-3,3,15,15-테트라메틸-헵타데칸-1,17-이산;
 9-아자-3,3,15,15-테트라메틸-헵타데칸-1,17-이산;
 3,3,14,14-테트라메틸-6,11-다이싸이아헥사데칸-1,16-이산;
 2,15-다이플루오로-3,3,14,14-테트라메틸-헥사데칸-1,16-이산;
 2,2,15,15-테트라플루오로-3,3,14,14-테트라메틸-헥사데칸-1,16-이산;
 2,2,15,15-테트라클로로-3,3,14,14-테트라메틸-헥사데칸-1,16-이산;
 3,3,14,14-테트라하이드록시메틸-헥사데칸-1,16-이산;
 2,15-다이클로로-3,14-다이(클로로메틸)-3,14-다이메틸-헥사데칸-1,16-이산;
 2,15-다이클로로-3,3,14,14-테트라(클로로메틸)-헥사데칸-1,16-이산;
 3,3,14,14-테트라-(4-하이드록시페닐)-헥사데칸-1,16-이산;
 3,3,14,14-테트라-(4-클로로페닐)-헥사데칸-1,16-이산;
 3,3,14,14-테트라-(4-메틸-페닐)-헥사데칸-1,16-이산; 및
 3,3,14,14-테트라-(4-메톡시-페닐)-헥사데칸-1,16-이산.

다른 양태에서, 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 화학식 V의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 다음 중에서 선택된다:

1,1,14,14-테트라(에톡시카보닐)-2,2,13,13-테트라메틸-테트라데칸;
 1,1,16,16-테트라(에톡시카보닐)-2,2,15,15-테트라메틸-헥사데칸;
 1,1,12,12-테트라(에톡시카보닐)-2,2,11,11-테트라메틸-도데칸;
 3,3,14,14-테트라메틸-헥사데칸-1,16-이산;
 3,3,16,16-테트라메틸-옥타데칸-1,18-이산;
 3,3,12,12-테트라메틸-테트라데칸-1,14-이산;
 1,14-다이-(에톡시카보닐)-1,14-다이사이아노-2,2,13,13-테트라메틸-테트라데칸;
 2,15-다이사이아노-3,3,14,14-테트라메틸-헥사데칸-1,16-이산;
 2,15-다이브로모-3,3,14,14-테트라메틸-헥사데칸-1,16-이산;
 2,3,3,14,14,15-헥사메틸-헥사데칸-1,16-이산;
 1,14-다이에톡시카보닐-2,2,13,13-테트라메틸-테트라데칸;
 1,14-다이-(에톡시카보닐)-1,14-다이브로모-2,2,13,13-테트라메틸-테트라데칸;
 1,14-비스-카바모일-2,2,13,13-테트라메틸-테트라데칸;
 2,15-다이클로로-3,3,14,14-테트라메틸헥사데칸-1,16-이산;
 2,15-다이브로모-3,3,14,14-테트라메틸헥사데칸-1,16-이산;

2,15-다이하이드록시-3,3,14,14-테트라메틸헥사데칸-1,16-이산;
 1,14-다이-(카보메톡시)-1,14-다이브로모-2,2,13,13-테트라메틸테트라데칸;
 1,14-다이-(카보메톡시)-1,14-다이클로로-2,2,13,13-테트라메틸테트라데칸;
 2,15-다이메톡시-3,3,14,14-테트라메틸헥사데칸-1,16-이산;
 1,1,18,18-테트라(카보메톡시)-2,2,17,17-테트라메틸옥타데칸;
 3,3,18,18-테트라메틸아이코산-1,20-이산;
 3,3,14,14-테트라메틸-8-헥사데센-1,16-이산;
 3,3,14,14-테트라페닐-6,11-다이케토헥사데칸-1,16-이산;
 3,3,14,14-테트라페닐헥사데칸-1,16-이산;
 1,4-페닐렌-비스-[(1,1-다이메틸-뷰트-4-일)-다이프로피온산 다이메틸 에스터];
 1,4-페닐렌-비스-[(1,1-다이메틸-뷰트-4-일)-다이프로피온산];
 1,4-페닐렌-비스(3,3-다이메틸-6-일-5-헥센산 메틸 에스터);
 1,3-페닐렌-비스(3,3-다이메틸-6-일-5-헥센산 메틸 에스터);
 1,4-페닐렌-비스(3,3-다이메틸-6-일-헥산산 메틸 에스터);
 1,3-페닐렌-비스(3,3-다이메틸-6-일-헥산산 메틸 에스터);
 1,4-페닐렌-비스(3,3-다이메틸-6-일-헥산산);
 1,3-페닐렌-비스(3,3-다이메틸-6-일-헥산산);
 1,4-(사이클로헥실리덴-비스-(3,3-다이메틸-6-일-헥산산 메틸 에스터);
 1,3-(사이클로헥실리덴-비스-(3,3-다이메틸-6-일-헥산산 메틸 에스터);
 1,4-(사이클로헥실리덴-비스-(3,3-다이메틸-6-일-헥산산);
 1,3-(사이클로헥실리덴-비스-(3,3-다이메틸-6-일-헥산산);
 1,4-페닐렌-비스(3,3-다이메틸-7-일-5-헵텐산);
 1,3-페닐렌-비스(3,3-다이메틸-7-일-5-헵텐산);
 1,4-페닐렌-비스(3,3-다이메틸-7-일-헵탄산);
 1,3-페닐렌-비스(3,3-다이메틸-7-일-헵탄산);
 1,4-(사이클로헥실리덴-비스-(3,3-다이메틸-7-일-헵탄산);
 1,3-(사이클로헥실리덴-비스-(3,3-다이메틸-7-일-헵탄산); 및
 1,4-(사이클로헥실리덴-비스-(3,3-다이메틸-5-옥소-7-일-헵탄산).

다른 양태는 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물이 하기 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 (C₁-C₅ 알킬)-COOH를 사용한 에스터, 아마이드 또는 엔하이드라이드 중에서 선택된 생체내 가수분해가능한 작용성 유도체인 상기 본 발명의 방법 중 임의의 한 방법이다:



상기 식에서,

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 OH, (C₁-C₆ 알킬)-O-, F, Cl, Br 또는 페닐로 선택적으로 치환된 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬을 나타내고, 여기서, OH, (C₁-C₆ 알킬)-O-, C₁-C₆ 알킬, F, Cl 또는 Br로 한번 이상 선택적으로 치환된 페닐, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, C₃-C₇ 사이클로알킬, OH, (C₁-C₆ 알킬)-O-, C₁-C₆ 알킬, F, Cl 또는 Br로 선택적으로 치환된 페닐, 또는 헤테로사이클;

X 및 Y는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, (C₁-C₆ 알킬)-O-, HO, NC-, F, Cl, Br, COOH, (C₁-C₆ 알킬)-O-C(=O)- 또는 (C₁-C₆ 알킬)-N(H)-C(=O)-를 나타내고;

Q는 8 내지 14개의 탄소원자를 갖는 알킬렌일 다이라디칼 또는 탄소원자 및 S, S(O), S(O)₂, N(H), N(C₁-C₆ 알킬), N(CH₂-페닐) 및 O 중에서 선택된 헤테로원자를 갖는 8 내지 14원의 헤테로알킬렌일 다이라디칼로 이루어진 다이라디칼을 나타내는데, 여기서 알킬렌일 또는 헤테로알킬렌일은 선택적으로 옥소(=O), F, Cl, Br, OH 또는 (C₁-C₆ 알킬)-O-로 치환될 수도 있고, 알킬렌일 또는 헤테로알킬렌일 중 임의의 1 내지 4개의 인접한 원자는 C₃-C₇ 사이클로알킬을 포함할 수도 있고, 알킬렌일 또는 헤테로알킬렌일 중 임의의 2 내지 4개의 인접한 원자는 페닐을 포함할 수도 있다.

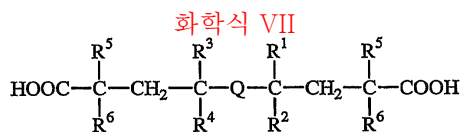
다른 양태에서, 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 화학식 VI의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 다음 중에서 선택된다:

2,15-다이플루오로-3,3,14,14-테트라메틸-1,16-헥사데칸 이산;

2,15-다이플루오로-3,3,14,14-테트라메틸-헥사데칸-1,16-이산 다이아이소프로필 에스터; 및

2,15-다이플루오로-3,3,14,14-테트라메틸-헥사데칸-1,16-이산.

다른 양태는 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물이 하기 화학식 VII의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 C₁-C₆ 카복실산을 사용한 C₁-C₆ 알킬 에스터, 치환되지 않은 아마이드, C₁-C₆ 알킬 아마이드, 비스(C₁-C₆ 알킬)아מיד, 엔하이드라이드, 및 R⁵ 또는 R⁶의 COOH 기 및 임의의 OH 기 사이의 탈수 고리 폐쇄에 의해 형성된 락톤 중에서 선택된 생체내 가수분해가능한 작용성 유도 체인 상기 본 발명의 방법 중 임의의 한 방법이다:



상기 식에서,

R¹, R², R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소나, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일, C₂-C₆ 알킨일, C₃-C₇ 사이클로알킬, 페닐 및 페닐-(C₁-C₃ 알킬렌일) 또는 헤테로사이클릴 라디칼 중에서 선택된 치환되지 않거나 치환된 하이드로카빌 라디칼을 나타내고;

R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 수소, 하이드록실, C₁-C₆ 알킬, 클로로, 브로모, 사이아노, 나이트로, C₁-C₆ 알콕시 또는 CF₃를 나타내고;

Q는 2 내지 14개의 탄소원자를 갖되, 이들 중 하나 이상이 O, S, S(O), S(O)₂, N(H), N(C₁-C₆ 알킬) 및 N(CH₂-페닐) 중에서 선택된 헤테로원자로 치환될 수 있는 치환되거나 치환되지 않은 직쇄로 이루어진 다이라디칼을 나타내되, 여기서 치환체는 옥소(=O), F, Cl, Br, OH 또는 (C₁-C₆ 알킬)-O- 중에서 선택되고, 직쇄에 있는 임의의 1 내지 4개의 인접한 원자는 C₃-C₇ 사이클로알킬을 포함할 수도 있고, 직쇄에 있는 임의의 2 내지 4개의 인접한 원자는 페닐을 포함할 수도 있다.

다른 양태에서 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 화학식 VII의 화합물은 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 및 R^6 이 각각 수소가 아닌 화합물이다.

다른 양태에서, 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 화학식 VII의 화합물은 다음 중에서 선택된다:

4,4,11,11-테트라메틸테트라데칸이산;

다이에틸 4,4,13,13-테트라메틸헥사데카-2,5,11,14-테트라엔다이오네이트;

4,4,13,13-테트라메틸헥사데칸이산;

4,4,15,15-테트라메틸옥타데칸이산;

2,2,15,15-테트라메틸헥사데칸이산; 및

2,2,17,17-테트라메틸옥타데칸이산.

다른 양태에서 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 화합물은 미국 특허 출원 제 10/205,939 호; 미국 특허 제 6,410,802 호, 제 6,459,003 호, 및 제 6,506,799 호; 미국 특허 출원 공개공보 US 2003/0065195; 및 PCT 국제특허출원 공개공보 WO99/59855에 개시된 화합물 종류 또는 임의의 단일 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.

다른 양태에서 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 화합물은 미국 특허 출원 제 10/205,939 호; 미국 특허 제 6,410,802 호, 제 6,459,003 호, 및 제 6,506,799 호; 미국 특허 출원 공개공보 US 2003/0065195; 및 PCT 국제특허출원 공개공보 WO99/59855에 개시된 화합물 종류 또는 임의의 단일 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 다음 중에서 선택된다:

6-(6-하이드록시-5,5-다이메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산-1-올;

인산 모노-(1,1-다이메틸-5-(5-메틸-5-포스포노옥시-헥실옥시)-펜틸) 에스터 나트륨 염;

인산 다이벤질 에스터 5-(5-(비스-벤질옥시-포스포릴옥시)-5-메틸-헥실옥시)-1,1-다이메틸-펜틸 에스터;

인산 모노-(1,1-다이메틸-4-(4-메틸-4-포스포노옥시-펜틸옥시)-뷰틸) 에스터 나트륨 염;

인산 다이벤질 에스터 4-(4-(비스-벤질옥시-포스포릴옥시)-4-메틸-펜틸옥시)-1,1-다이메틸-뷰틸 에스터; 및

6-(5-하이드록시-5-메틸-헥실옥시)-2-메틸-헥산-2-올.

다른 양태에서 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 화합물은 미국 특허 출원 제 09/976,867 호; 미국 특허 출원 공개공보 US 2003/0018013; 및 PCT 국제특허출원 공개공보 WO 02/30863에 개시된 화합물 종류 또는 임의의 단일 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.

다른 양태에서 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 화합물은 미국 특허 출원 제 09/976,867 호; 미국 특허 출원 공개공보 US 2003/0018013; 및 PCT 국제특허출원 공개공보 WO 02/30863에 개시된 화합물 종류 또는 임의의 단일 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 다음 중에서 선택된다:

5-[2-(하이드록시-4,4-다이메틸-펜틸옥시)-에톡시]-2,2-다이메틸-펜탄-1-올; 및

3-{3-[3-(2-카복시-2-메틸-프로필)-페녹시]-페닐}-2,2-다이메틸-프로피온산; 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

다른 양태에서 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 화합물은 미국 특허 출원 제 09/976,938 호; 미국 특허 출원 공개공보 US 2003/0078239; 및 PCT 국제특허출원 공개공보 WO 02/30860에 개시된 화합물 종류 또는 임의의 단일 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.

다른 양태에서 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 화합물은 미국 특허 출원 제 09/976,938 호; 미국 특허 출원 공개공보 US 2003/0078239; 및 PCT 국제특허출원 공개공보 WO 02/30860에 개시된 화합물 종류 또는 임의의 단일 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 다음 중에서 선택된다:

1,13-다이하이드록시-2,2,12,12-테트라메틸-트라이데칸-7-온;

2,2,12,12-테트라메틸-7-옥소-트라이데칸이산 다이에틸 에스터;

1,11-다이하이드록시-2,2,10,10-테트라메틸-운데칸-6-온;
 2,12-다이메틸-7-옥소-2,12-다이-p-톨릴-트라이데칸이산;
 1,13-다이하이드록시-2,12-다이메틸-2,12-다이-p-톨릴-트라이데칸-7-온;
 2,12-비스-(4-아이소뷰틸-페닐)-2,12-다이메틸-7-옥소-트라이데칸이산;
 1,13-다이하이드록시-2,12-비스-(4-아이소뷰틸-페닐)-2,12-다이메틸-트라이데칸-7-온;
 2,10-다이메틸-6-옥소-2,10-다이페닐-운데칸이산;
 1,11-다이하이드록시-2,10-다이메틸-2,10-다이페닐-운데칸-6-온;
 9-하이드록시-3-(6-하이드록시-5,5-다이메틸-헥실)-8,8-다이메틸노난-2-온;
 비스[3-(3-하이드록시-2,2-다이메틸프로필)페닐] 메탄온;
 3-{3-[3-(2-카복시-2-메틸-프로필)-벤조일]-페닐}-2,2-다이메틸-프로판산;
 2,2,12,12-테트라메틸-7-옥소-트라이데칸이산 비스-메틸아미드;
 2,2,12,12-테트라메틸-7-옥소-트라이데칸이산 비스-페닐아미드; 및
 7-옥소-2,12-다이메틸-2,12-다이페닐-트라이데칸이산.

다른 양태에서 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 화합물은 미국 특허 출원 제 09/976,898 호; 미국 특허 출원 공개공보 US 2002/0077316; 및 PCT 국제특허출원 공개공보 WO 02/30884에 개시된 화합물 종류 또는 임의의 단일 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.

다른 양태에서 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 화합물은 미국 특허 출원 제 09/976,898 호; 미국 특허 출원 공개공보 US 2002/0077316; 및 PCT 국제특허출원 공개공보 WO 02/30884에 개시된 화합물 종류 또는 임의의 단일 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 다음 중에서 선택된다:

5-[2-(4-카복시-4-메틸-펜틸설파닐)-에틸설파닐]-2,2-다이메틸-펜탄산;
 비스-(5,5-다이메틸-6-테트라하이드로피란일옥시-헥실)-설파이드;
 6-(5,5-다이메틸-6-하이드록시-헥실-설파닐)-2,2-다이메틸-헥산-1-올;
 에틸 5-머캅토-2,2-다이메틸펜타노에이트;
 2,2,12,12-테트라메틸-6,8-다이싸이아트라이데칸-1,13-이산;
 6-(6-하이드록시-5-메틸-5-페닐헥실설파닐)-2-메틸-2-페닐헥산-1-올;
 6-(5-카복시-5-페닐헥실설파닐)-2-메틸-2-페닐-헥산산;
 다이-(6-하이드록시-5,5-다이메틸펜틸) 설파이드;
 (5-하이드록시-4-메틸-4-페닐펜틸설파닐)-2-메틸-2-페닐펜탄-1-올; 및
 2,2,12,12-테트라메틸-5,9-다이싸이아트라이데칸 이산 이나트륨 염.

다른 양태에서 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 화합물은 미국 특허 출원 제 09/976,899 호; 미국 특허 출원 공개공보 US 2003/0022865; 및 PCT 국제특허출원 공개공보 WO 02/30882에 개시된 화합물 종류 또는 임의의 단일 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이다.

다른 양태에서 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 화합물은 미국 특허 출원 제 09/976,899 호; 미국 특허 출원 공개공보 US 2003/0022865; 및 PCT 국제특허출원 공개공보 WO 02/30882에 개시된 화합물 종류 또는 임의의 단일 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 다음 중에서 선택된다:

6-(5,5-다이메틸-6-하이드록시-헥산-1-설피닐)-2,2-다이메틸-헥산-1-올;

6-(6-하이드록시-5-메틸-5-페닐헥실설펜일)-2-메틸-2-페닐헥산-1-올;

5-(5-하이드록시-4,4-다이메틸-펜틸-1-설펜일)-2,2-다이메틸-펜탄-1-올; 및

5-(5-하이드록시-4-메틸-4-페닐펜틸설펜일)-2-메틸-2-페닐펜탄-1-올; 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

본 발명의 다른 양태는 치료 효과량의 포유동물의 연골 손상 억제용 수단을 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와의 혼합물로서 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 연골 손상의 억제 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 치료 효과량의 포유동물의 연골 손상 예방용 수단을 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와의 혼합물로서 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 연골 손상의 예방 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 골관절염을 예방하는데 효과적인 양의 포유동물의 골관절염 예방용 수단을 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와의 혼합물로서 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 골관절염의 예방 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 골관절염을 치료하는데 효과적인 양의 포유동물의 골관절염 치료용 수단을 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와의 혼합물로서 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 골관절염의 치료 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 류마티스 관절염을 예방하는데 효과적인 양의 포유동물의 류마티스 관절염 예방용 수단을 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와의 혼합물로서 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 류마티스 관절염의 예방 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 류마티스 관절염을 치료하는데 효과적인 양의 포유동물의 류마티스 관절염 치료용 수단을 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와의 혼합물로서 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 류마티스 관절염의 치료 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 관절 기능을 개선시키는데 효과적인 양의 포유동물의 관절 기능 개선용 수단을 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와의 혼합물로서 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 관절 기능의 개선 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 치료 효과량의 포유동물의 전신훈반루프스 치료용 수단을 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와의 혼합물로서 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 전신훈반루프스의 치료 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 치료 효과량의 포유동물의 혼합결합조직병 치료용 수단을 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와의 혼합물로서 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 혼합결합조직병의 치료 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 치료 효과량의 포유동물의 IL-6 매개 질환 치료용 수단을 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와의 혼합물로서 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 IL-6 매개 질환의 치료 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 치료 효과량의 포유동물의 IL-6 수용체 매개 질환 치료용 수단을 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와의 혼합물로서 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 IL-6 수용체 매개 질환의 치료 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 치료 효과량의 포유동물의 패혈증 치료용 수단을 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와의 혼합물로서 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 패혈증의 치료 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 통증을 완화시키는데 효과적인 양의 포유동물의 통증 완화용 수단을 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와의 혼합물로서 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 통증의 완화 방법이다.

다른 양태는 통증이 골관절염 통증인 상기 통증 완화 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 통증이 류마티스 관절염 통증인 상기 통증 완화 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 통증이 관절 통증인 상기 통증 완화 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 통증이 골관절염 관절 통증인 상기 통증 완화 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 통증이 류마티스 관절염 관절 통증인 상기 통증 완화 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 통증이 급성 통증인 상기 통증 완화 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 통증이 급성 관절 통증인 상기 통증 완화 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 통증이 만성 통증인 상기 통증 완화 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 통증이 만성 관절 통증인 상기 통증 완화 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 통증이 염증성 통증인 상기 통증 완화 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 통증이 염증성 관절 통증인 상기 통증 완화 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 통증이 기계적 통증인 상기 통증 완화 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 통증이 기계적 관절 통증인 상기 통증 완화 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 통증이 IL-6, IL-6sR 또는 IL-6 수용체에 의해 매개되는 상기 통증 완화 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 IL-6, IL-6sR 또는 IL-6 수용체에 의해 매개되는 통증인, 관절 통증, 골관절염 통증, 류마티스 관절염 통증, 및 염증성 관절 통증 이외의 다른 통증을 완화시키는 상기 방법 중 임의의 한 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 상기 통증 완화 방법 중 임의의 한 방법으로서, 상기 통증은 온코스타틴-M, 온코스타틴-M 및 온코스타틴-M 수용체, 백혈병 억제 인자("LIF"), LIF 및 백혈병 억제제 인자 수용체("LIFR"), 인터루킨-11("IL-11"), 및 IL-11 및 인터루킨-11 수용체("IL-11R") 중에서 선택된 단백질 또는 단백질과 그의 수용체에 의해 매개된다.

다른 양태는 엔도텔린-1에 의해 매개되는 통증인, 관절 통증, 골관절염 통증, 류마티스 관절염 통증, 및 염증성 관절 통증 이외의 다른 통증을 완화시키는 상기 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 통증이 뼈암 통증인 상기 통증 완화 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 통증이 신경병증 통증인 상기 통증 완화 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 통증이 정적 무해자극통증인 상기 통증 완화 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 통증이 동적 무해자극통증인 상기 통증 완화 방법 중 임의의 한 방법이다.

다른 양태는 통증이 두통 통증인 상기 통증 완화 방법 중 임의의 한 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 상기 방법 중 임의의 한 방법에 사용하기에 효과적인 양의 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물이다.

본 발명의 다른 양태는 상기 방법 중 임의의 한 방법에 사용하기에 효과적인 양의 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물의 용도이다.

본 발명의 다른 양태는 상기 방법 또는 용도 중 임의의 하나에 사용하기에 효과적인 약제의 제조에 있어서의 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 용도이다.

본 발명의 다른 양태는 선택적 COX-2 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조합물이다.

본 발명의 다른 양태는 셀레코시브, 발데코시브 및 파레코시브 중에서 선택된 선택적 COX-2 억제제, 및 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 포함하는 조합물이다.

본 발명의 다른 양태는 메토크세이트(methotrexate) 및 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조합물이다.

본 발명의 다른 양태는 치료 생물학적 제제 및 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조합물이다.

본 발명의 다른 양태는 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물이 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물 및 다른 치료상 활성 화합물 또는 치료 생물학적 제제를 포함하는 본 발명의 조합물로 대체된 임의의 본 발명의 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 상기 방법 중 임의의 한 방법에 사용하기에 효과적인 양의 본 발명의 조합물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물이다.

본 발명의 다른 양태는 상기 방법 중 임의의 한 방법에 사용하기에 효과적인 양의 본 발명의 조합물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물의 용도이다.

제형 실시예 1

정제 제형

성분	양(mg)
본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물	25
락토스	50
옥수수전분(혼합용)	10
옥수수전분(페이스트)	10
마그네슘 스테아레이트(1%)	5
총량	100

본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된-알킬 화합물, 락토스, 및 옥수수전분(혼합용)을 균일하게 블렌딩한다. 옥수수전분(페이스트용)을 200ml의 물에 현탁시키고 교반하면서 가열하여 페이스트를 제조한다. 상기 페이스트를 사용하여 혼합된 분말을 그라놀화한다. 습윤 그라놀을 8번 핸드 스크린을 통과시키고 80°C에서 건조시킨다. 건조시킨 그라놀을 1% 마그네슘 스테아레이트로 매끄럽게 하고, 정제로 압축시킨다. 이러한 정제를 연골 손상을 억제하거나, 관절 기능을 개선시키거나, 류마티스 관절염을 치료하거나, 골관절염을 치료하기 위해 하루에 1 내지 4회 인간에게 투여할 수 있다.

제형 실시예 2

피복정

제형 실시예 1의 정제를 통상적인 방식으로 수크로스, 감자 전분, 활석, 트래거캔스 고무, 및 착색제 피복물로 피복시킨다.

제형 실시예 3

주사액 바이얼

500g의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 및 5g의 다이소듐 하이드로젠 포스페이트의 용액의 pH를 2M 염산을 사용하여 3ℓ의 이중 증류수에서 pH 6.5로 조절한다. 상기 용액을 살균 여과하고, 여액을 주사액 바이얼에 충전시키고, 살균 조건하에 동결건조시키고, 무균 밀봉한다. 각각의 주사액 바이얼은 25mg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 함유한다.

제형 실시예 4

좌약

25g의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염, 100g의 콩 레시틴, 및 1400g의 카카오기름의 혼합물을 녹여, 주형에 붓고, 방치하여 냉각시킨다. 각각의 좌약은 25mg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 함유한다.

제형 실시예 5

용액

940ml의 이중-증류수 중 1g의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염, 9.38g의 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, 28.48g의 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 및 0.1g의 벤즈알코늄 클로라이드로부터 용액을 제조한다. 용액의 pH를 2M 염산을 사용하여 pH 6.8로 조절한다. 용액을 이중 증류수를 사용하여 1.0ℓ로 희석하고, 조사에 의해 살균시킨다. 25ml 부피의 상기 용액은 25mg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 함유한다.

제형 실시예 6

연고

500mg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 무균 조건하에 99.5g의 석유 젤리와 혼합한다. 5g의 연고는 25mg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 함유한다.

제형 실시예 7

캡슐

2kg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 각각의 캡슐이 25mg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 함유하도록 통상적인 방식으로 경질 젤라틴 캡슐로 충전시킨다.

제형 실시예 8

앰플

2.5kg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염의 용액을 60ℓ의 이중 증류수에 용해시킨다. 상기 용액을 살균 여과하고, 여액을 앰플에 충전시킨다. 앰플을 살균 조건하에 동결건조시키고, 무균 밀봉한다. 각각의 앰플은 25mg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 함유한다.

제형 실시예 9

정제 제형

성분	양(mg)
6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염	25
발데콕시브	20
락토스	50
옥수수전분(혼합용)	10
옥수수전분(페이스트)	10
마그네슘 스테아레이트(1%)	5
총량	120

6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염, 발데콕시브, 락토스, 및 옥수수전분(혼합용)을 균일하게 블렌딩한다. 옥수수전분(페이스트용)을 200ml의 물에 현탁시키고 교반하면서 가열하여 페이스트를 제조한다. 상기 페이스트를 사용하여 혼합된 분말을 그래놀화한다. 습윤 그래놀을 8번 핸드스크린을 통과시키고 80℃에서 건조시킨다. 건조시킨 그래놀을 1% 마그네슘 스테아레이트로 매끄럽게 하고, 정제로 압축시킨다. 이러한 정제를 류마티스 관절염을 비롯한 상기 목록으로 기재한 질병 중 하나를 치료하기 위해 하루에 1 내지 4회 인간에게 투여할 수 있다.

제형 실시예 10

피복정

제형 실시예 9의 정제를 통상적인 방식으로 수크로스, 감자 전분, 활석, 트래거캔스 고무, 및 착색제 피복물로 피복시킨다.

제형 실시예 11

주사액 바이얼

250g의 발데콕시브, 500g의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 및 5g의 다이소듐 하이드로젠 포스페이트의 용액의 pH를 2M 염산을 사용하여 3ℓ의 이중 증류수에서 pH 6.5로 조절한다. 상기 용액을 살균 여과하고, 여액을 주사액 바이얼에 충전시키고, 살균 조건하에 동결건조시키고, 무균 밀봉한다. 각각의 주사액 바이얼은 12.5mg의 발데콕시브 및 25mg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 함유한다.

제형 실시예 12

좌약

50g의 발데콕시브, 25g의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염, 100g의 콩 레시틴, 및 1400g의 카카오기름의 혼합물을 녹여, 주형에 붓고, 망치하여 냉각시킨다. 각각의 좌약은 50mg의 발데콕시브 및 25mg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 함유한다.

제형 실시예 13

용액

940ml의 이중-중류수 중 0.5g의 발데콕시브, 1g의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염, 9.38g의 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, 28.48g의 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 및 0.1g의 벤즈알코늄 클로라이드로부터 용액을 제조한다. 용액의 pH를 2M 염산을 사용하여 pH 6.8로 조절한다. 용액을 이중 중류수를 사용하여 1.0ℓ로 희석하고, 조사에 의해 살균시킨다. 25ml 부피의 상기 용액은 12.5mg의 발데콕시브 및 25mg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 함유한다.

제형 실시예 14

연고

100mg의 발데콕시브, 500mg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 무균 조건하에 99.4g의 석유 젤리와 혼합한다. 5g의 연고는 5mg의 발데콕시브 및 25mg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 함유한다.

제형 실시예 15

캡슐

2kg의 발데콕시브 및 20kg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 각각의 캡슐이 25mg의 발데콕시브 및 250mg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 함유하도록 통상적인 방식으로 경질 젤라틴 캡슐로 충전시킨다.

제형 실시예 16

앰플

2.5kg의 발데콕시브 및 2.5kg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염의 용액을 60ℓ의 이중 중류수에 용해시킨다. 상기 용액을 살균 여과하고, 여액을 앰플에 충전시킨다. 앰플을 살균 조건하에 동결건조시키고, 무균 밀봉한다. 각각의 앰플은 각각 25mg의 발데콕시브 및 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 함유한다.

제형 실시예 17

6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염의 정제 제형

성분	양(mg)
6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염	25
락토스	50
옥수수전분(혼합용)	10
옥수수전분(페이스트)	10
마그네슘 스테아레이트(1%)	5
총량	100

6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염, 락토스, 및 옥수수전분(혼합용)을 균일하게 블렌딩한다. 옥수수전분(페이스트용)을 200ml의 물에 현탁시키고 교반하면서 가열하여 페이스트를 제조한다. 상기 페이스트를 사용하여 혼합된 분말을 그레놀화한다. 습윤 그레놀을 8번 핸드 스크린을 통과시키고 80℃에서 건조시킨다. 건조시킨 그레놀을 1% 마그네슘 스테아레이트로 매끄럽게 하고, 정제로 압축시킨다.

발데콕시브의 주사액 바이알 제형

500g의 발데콕시브 및 5g의 다이소듐 하이드로젠 포스페이트의 용액의 pH를 2M 염산을 사용하여 3ℓ의 이중 중류수에서 pH 6.5로 조절한다. 상기 용액을 살균 여과하고, 여액을 주사액 바이알에 충전시키고, 살균 조건하에 동결건조시키고, 무균 밀봉한다. 각각의 주사액 바이알은 25mg의 발데콕시브를 함유한다.

6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 함유한 이러한 정제를 상기 목록으로 기재한 질병의 치료를 위해 하루에 1 내지 4회 인간에게 투여할 수 있고, 발데콕시브를 함유한 주사액을 류마티스 관절염을 비롯한 상기 목록으로 기재한 질병의 치료를 위해 하루에 1회 또는 2회 인간에게 투여할 수 있는데, 상기 주사에 의한 투여는 임의로는 정제의 투여와 동시에 또는 다른 시간에 이루어진다.

제형 실시예 18

6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 함유한 피복정

실시예 17의 정제를 통상적인 방식으로 수크로스, 감자 전분, 활석, 트래거캔스 고무, 및 착색제 피복물로 피복시킨다.

발데콕시브를 함유한 캡슐

2kg의 발데콕시브를 각각의 캡슐이 25mg의 발데콕시브를 함유하도록 통상적인 방식으로 경질 젤라틴 캡슐에 충전시킨다.

6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 함유한 이러한 피복정을 상기 목록으로 기재한 질병의 치료를 위해 하루에 1 내지 4회 인간에게 투여할 수 있고, 발데콕시브를 함유한 캡슐을 상기 목록으로 기재한 질병의 치료를 위해 하루에 1회 또는 2회 인간에게 투여할 수 있는데, 상기 캡슐의 투여는 임의로는 정제의 투여와 동시에 또는 다른 시간에 이루어진다.

본 발명 방법, 조성물 및 조합물의 다른 양태는 하기 본 발명의 상세한 설명에 예시한 바와 같이 본 발명자들에 의해 예상된다.

도면의 간단한 설명

도면 1("도 1")은 오른쪽 무릎의 무릎밀 인대를 통한 1mg의 모노소듐 요오도아세테이트("MIA")의 생리식염수의 주입, 이어서 10, 30 또는 100mg/kg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염("CI-1027")의 경구 투여에 의해 0일째날에 유도되는, 무릎 관절 관절염을 갖는 래트에서 14일째날 그림으로 표시되는 래트 뒷발 중량 분포 변화를 도시한 투여량 반응 선 그래프이다. 래트 뒷발 중량 분포 데이터는 화합물 투여 0, 2, 4 및 6시간 후에 측정되었다.

도면 2("도 2")은 오른쪽 무릎의 무릎밀 인대를 통한 1mg의 모노소듐 요오도아세테이트("MIA")의 생리식염수의 주입, 이어서 30mg/kg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 대 비히클의 1일 2회 장기 경구 투여에 의해 0일째날에 유도되는(여기서, 상기 화합물은 MIA을 0.5시간 예비주입한 후 28일째날 마지막까지 대략 12시간마다 투여됨), 무릎 관절 관절염을 갖는 래트에서 7, 14 및 28일째날 그림으로 표시되는 래트 뒷발 중량 분포 변화를 도시한, 시간 경과에 따른 투여량 반응 선 그래프이다.

도면 3("도 3")은 오른쪽 무릎의 무릎밀 인대를 통한 1mg의 모노소듐 요오도아세테이트("MIA")의 생리식염수의 주입, 이어서 3, 10 또는 30mg/kg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 대 비히클의 1일 2회 장기 경구 투여에 의해 0일째날에 유도되는(여기서, 상기 화합물은 MIA을 0.5시간 예비주입한 후 28일째날 마지막까지 대략 12시간마다 투여됨), 무릎 관절 관절염을 갖는 래트에서 7, 14 및 28일째날 그림으로 표시되는 래트 뒷발 중량 분포 변화를 도시한 시간 경과에 따른 투여량 반응 선 그래프이다.

도면 4("도 4")은 오른쪽 무릎의 무릎밀 인대를 통한 1mg의 모노소듐 요오도아세테이트("MIA")의 생리식염수의 주입, 이어서 3, 10 또는 30mg/kg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 대 비히클의 1일 2회 장기 경구 투여에 의해 0일째날에 유도되는(여기서, 상기 화합물은 MIA을 0.5시간 예비주입한 후 28일째날 마지막까지 대략 12시간마다 투여됨), 무릎 관절 관절염을 갖는 래트에서 28일째날, (i) 등급 0(미란 없음), 등급 I(외면 또는 중간 연골 층까지 연장되어 추가로 대, 중 및 소 크기에 의해 특징지워지는 미란), 또는 등급 II(깊은 중 미란; 점으로 남아있는 연골 없음, 점으로 노출된 연골 밀 뼈, 및 추가로 대, 중 및 소 크기에 의해 특징지워짐)으로 표시되는 연골 미란 심중도, 및 (ii) 비히클-주입된 대조 동물에 대해 퍼센트 미란 분포로서 표시되는 연골 크기를 도시한 투여량 반응 막대 그래프이다.

도면 5("도 5")은 오른쪽 무릎의 무릎밀 인대를 통한 1mg의 모노소듐 요오도아세테이트("MIA")의 생리식염수의 주입, 이어서 3, 10 또는 30mg/kg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 대 비히클의 1일 2회 장기 경구 투여에 의해 0일째날에 유도되는(여기서, 상기 화합물은 MIA을 0.5시간 예비주입한 후 28일째날 마지막까지 대략 12시간마다 투여됨), 무릎 관절 관절염을 갖는 래트에서 28일째날, 비히클-주입된 대조 동물에 대해 연골 미란 심중도 등급에 무관하게, mm³로 표시되는 총 연골 미란 면적에 미치는 영향을 도시한 투여량 반응 막대 그래프이다.

도면 6("도 6")은 10, 30 또는 100mg/kg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 1시간에 경구 투여하고, 이어서 비히클로 치료한 대조군에 비해서 50μl의 PBS에 용해된 100ng의 IL-6 및 300ng의 IL-6sR의 조합물을 0시간에 무릎 인대를 통한 관절 공간으로 관절내 주입을 수행했을 때 그림으로 표시되는 래트 뒷발 중량 분포 변화를 도시한 시간 경과에 따른 투여량 반응 선 그래프이다. 래트 뒷발 중량 분포 데이터는 주입 후 0, 1, 3 및 6시간에, 그리고 화합물 투여 후 1, 2, 4 및 7시간에 각각 측정된다.

도면 7("도 7")은 10 또는 30mg/kg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 1시간에 경구 투여하고, 이어서 비히클로 치료한 대조군에 비해서 50μl의 PBS에 용해된 100ng의 IL-6 및 300ng의 IL-6sR의 조합물을

0시간에 무릎 인대를 통한 관절 공간으로 관절내 주입을 수행했을 때 그래프로 표시되는 래트 뒷발 중량 분포 변화를 도시한 시간 경과에 따른 투여량 반응 선 그래프이다. 래트 뒷발 중량 분포 데이터는 주입 후 0, 1, 3 및 6시간에, 그리고 화합물 투여 후 1, 2, 4 및 7시간에 각각 측정된다.

도면 8("도 8")은 비히클 또는 경구용 비히클에 용해된 30, 100 또는 200mg/kg의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 첫째날부터 11일째날까지 계속해서 경구 투여하고, 0일째날 단세포 안티콜라겐 항체의 혼합물을 복막내 주입을 수행했을 때, 밀리미터("mm")로 표시되는 마우스 발목 관절 및 발 종창의 변화를 도시한 시간 경과에 따른 투여량 반응 선 그래프이다.

발명의 상세한 설명

상기 요약된 바와 같이, 본 출원은 활성 성분으로서 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이용하거나 갖는, 도움이 필요한 환자에서 골관절염("OA")을 예방 또는 치료하거나, 연골 손상을 예방 또는 억제하거나, 류마티스 관절염("RA")을 예방 또는 치료하거나, 관절 기능을 개선하거나, 관절 통증 등을 비롯한 통증을 완화하기 위한 방법, 조성물 및 조합물에 관한 것이다.

본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물은 미국 특허 제 3,773,946 호; 제 3,930,024 호; 제 4,287,200 호; 제 4,689,344 호; 제 4,711,896 호; 제 5,648,387 호; 제 5,750,569 호; 제 5,756,544 호; 제 5,783,600 호; 제 6,410,802 호; 제 6,459,003 호; 및 제 6,506,799 호; 미국 특허 출원 제 09/976,867 호; 제 09/976,938 호; 제 09/976,898 호; 제 09/976,899 호; 및 제 10/205,939 호; 미국 특허 출원 공개공보 US 2002/0077316; US 2003/0018013; US 2003/0022865; US 2003/0065195; 및 US 2003/0078239; 및 PCT 국제 출원 공개공보 WO 96/30328; WO98/30530; WO 00/59855; WO 01/55078; WO 02/30860; WO 02/30863; WO 02/30882; 및 WO 02/30884(이들 각각은 본원에 참고로 인용됨)에 기재된 치료 화합물의 임의의 양태 또는 실시태양을 포함한다.

6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물을 비롯한 화학식 I의 치환된 다이알킬 에터 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 미국 특허 제 5,648,387 호 및 이의 분할특허 제 5,750,569 호, 제 5,756,544 호 및 제 5,783,600 호, 및 PCT 국제 출원 공개공보 WO 96/30328, WO 01/55078에 기재되어 있다.

화학식 II의 치환된 알킬 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 미국 특허 제 3,773,946 호에 기재되어 있다.

화학식 III의 치환된 알킬 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 미국 특허 제 3,930,024 호에 기재되어 있다.

화학식 IV의 치환된 아릴-알킬 에터 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 미국 특허 제 4,287,200 호에 기재되어 있다.

화학식 V의 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 미국 특허 제 4,689,344 호에 기재되어 있다.

화학식 VI의 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 미국 특허 제 4,711,896 호에 기재되어 있다.

화학식 VII의 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 국제 특허 출원 공개공보 WO 98/30530에 기재되어 있다.

치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 미국 특허 출원 제 10/205,939 호, 미국 특허 제 6,410,802 호, 제 6,459,003 호 및 제 6,506,799 호, 미국 특허 출원 공개공보 US 2003/0065195, PCT 국제 특허 출원 공개공보 WO 00/59855에 기재되어 있다.

치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 미국 특허 출원 제 09/976,867 호, 미국 특허 출원 공개공보 US 2003/0018013, PCT 국제 특허 출원 공개공보 WO 02/30863에 기재되어 있다.

치환된 다이알킬 싸이오에터는 미국 특허 출원 제 09/976,898 호 및 09/976,899 호, 미국 특허 출원 공개공보 US 2002/0077316 및 US 2003/0022865, 및 PCT 국제 특허 출원 공개공보 WO 02/30882 및 WO 02/30884에 기재되어 있다.

치환된 다이알킬 케톤은 미국 특허 출원 제 09/976,938 호, 미국 특허 출원 공개공보 US 2003/0078239, 및 PCT 국제 특허 출원 공개공보 WO 02/30860에 기재되어 있다.

본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 이용되는 화합물은 산 부가 염 및/또는 염기성 염을 비롯한 약학적으로 허용가능한 염을 추가로 형성할 수 있음을 이해해야 한다. 산 부가 염은 염기성 화합물로부터 형성되는 반면, 염기 부가 염은 산성 화합물로부터 형성된다. 이들 모든 형태는 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 유용한 화합물의 범위에 속한다.

치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염은, 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 불화수소산, 아인산 등과 같은 무기 산으로부터 유도된 비독성 염; 및 지방족 모노카복실산 및 다이카복실산, 페닐-치환된 알칸산, 하이드록시알칸산, 알칸이산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 설폰산 등과 같은 유기산으로부터 유도된 비독성 염을 포함한다. 따라서,

이러한 염은 설페이트, 파이로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 나이트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠포스페이트, 다이하이드로젠포스페이트, 메타포스페이트, 파이로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 트라이플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 카프릴레이트, 아이소뷰티레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 만델레이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 다이나이트로벤조에이트, 프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 페닐아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 말레이트, 타르트레이트, 메테인설포네이트 등을 포함한다. 알기네이트 등과 같은 아미노산 염, 및 글루코네이트, 갈락투로네이트도 고려된다(예컨대, 버지(Berge S.M.) 등의 문헌["Pharmaceutical Salts," *J. of Pharma. Sci.*, 1977; 66:1] 참조).

치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물의 산 부가 염은 통상적인 방법으로 비독성 염을 제조하는데 충분한 양의 목적하는 산과 유리 염기 형태의 상기 화합물을 접촉시켜 제조된다. 유리 염기 형태의 화합물은 이렇게 형성된 산 부가 염을 염기와 접촉시키고, 유리 염기 형태의 화합물을 통상적인 방법으로 단리시켜 재생될 수 있다. 유리 염기 형태의 화합물은, 그들 각각의 산 부가 염 형태와 용해도, 결정 구조, 흡습성 등과 같은 특정 물리적 특성에서 다소 상이하지만, 유리 염기 형태의 화합물 및 이들 각각의 산 부가 염 형태는 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 동일하게 이용될 수 있다.

치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물의 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염은, 유리 산 형태의 화합물을 금속 양이온(예: 알칼리 또는 알칼리 토금속 양이온) 또는 아민, 특히 유기 아민과 접촉시켜 제조될 수 있다. 적합한 금속 양이온의 예로는 소듐 양이온(Na^+), 포타슘 양이온(K^+), 마그네슘 양이온(Mg^{2+}), 칼슘 양이온(Ca^{2+}) 등이 포함된다. 적합한 아민의 예로는 N,N'-다이벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 다이에탄올아민, 다이사이클로헥실아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민 및 프로카인이 있다(예컨대, 문헌[Berge, supra., 1977] 참조).

치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물의 염기 부가 염은, 유리 산 형태의 화합물을 통상적인 방법에서 염을 제조하기에 충분한 양의 목적하는 염기와 접촉시켜 제조될 수 있다. 유리 산 형태의 화합물은 이렇게 형성된 염기 형태를 산과 접촉시키고, 통상적인 방법으로 유리 산 형태의 화합물을 단리시킴으로써 재생될 수 있다. 유리 산 형태의 화합물은, 이들 각각의 염 형태와 용해도, 결정 구조, 흡습성 등과 같은 특정 물리적 특성에서 다소 상이하지만, 상기 염은 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 동일하게 이용될 수 있다.

본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 유용한 화합물은 수소화 형태를 비롯한 용매화 형태 뿐만 아니라 비용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 수소화 형태를 비롯한 용매화 형태는 비용매화 형태와 동등하다. 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물은 수소화 형태를 비롯한 임의의 용매화 형태의 화합물 뿐만 아니라 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.

본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 유용한 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 갖고, 각각의 중심은 R 또는 S 구조로 존재할 수 있다. 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물은 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물의 임의의 부분입체 이성체, 거울상 이성체 또는 에피머(epimer) 형태 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 뿐만 아니라 이들의 혼합물을 이용할 수 있다.

또한, 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 유용한 화합물은 하나 이상의 토토머 형태로서 존재할 수 있다. 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물의 토토머 형태는 예를 들면 엔올화/디엔올화를 통해, 1,2-하이드라이드, 1,3-하이드라이드 또는 1,4-하이드라이드 이동 등으로 상호변환할 수 있다. 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물은 임의의 토토머 형태의 화합물 뿐만 아니라 이들의 혼합물을 이용할 수 있다.

본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 유용한 몇몇 화합물은 알케닐 기를 갖고, 이는 엔트게겐 또는 주잠멘 배열로서 존재할 수 있으며, 이 경우 이의 모든 기하학적 형태, 엔트게겐 및 주잠멘 둘다, 시스 및 트랜스, 및 이들의 혼합물은 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 이용될 수 있다.

본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 유용한 몇몇 화합물은 사이클로알킬 기를 갖고, 이는 하나 이상의 탄소원자에서 치환될 수 있으며, 이 경우 이의 모든 기하학적 형태, 엔트게겐 및 주잠멘 둘다, 시스 및 트랜스, 및 이들의 혼합물은 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 사용될 수 있다.

또한, 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 유용한 몇몇 화합물은 비결정질 또는 결정질 고형물로서 존재할 수 있으며, 이 경우 이들의 포접 화합물 및 혼합물을 비롯한 이들의 모든 물리적 형태를 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 사용할 수 있다.

또한, 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물은 앞서 인용된 것들과 동일하지만 하나 이상의 원자가 보통 자연계에서 발견되는 원자량 또는 질량수와 상이한 원자량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된, 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 유용한 동위원소-표지된 화합물을 이용한다. 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 이용되는 화합물로 혼입될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 를 들 수 있다. 전술한 동위원소 및/또는 기타 원자의 다른 동위원소를 함유한 화합물 및 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 이용될 수 있다. 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 이용되는 특정 동위원소-표지된 화합물, 예컨대 ^3H 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 것들은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소(즉, ^3H) 및 탄소-14(즉, ^{14}C) 동위원소는 이들 제조와 검출이 용이한 것으로 공지되어 있다. 또한, 보다 무거운 동위원소(예: 이중수소, 즉 ^2H)로 치환시키면, 더욱 큰 대사 안정성에 기인하는 특별한 치료 이점, 예컨대 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여 요구량을 제공할 수 있으며, 이로써 어떠한 상황에서도 이용할 수 있다. 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에서 상기 전술한 화합물 중 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 동위원소 표지되어 않은 시약을 용이하게 입수가 가능한 동위원소 표지된 시약으로 대체하여, 상기 문헌에 의해 도입된 절차, 또는 있다면 본원에 개시된 반응식 및/또는 실시예 및 제조에 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

전술한 바와 같이, 본 발명의 양태는 연골 조직 손상을 예방 또는 억제하는 방법이다. 연골 손상을 예방 또는 억제하는, 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 유용한 화합물의 능력은 정강 고원상의 윤활 변화 및 환부, 및 넓다리 관절 용기 및 정강 고원에서의 감소된 손상에 미치는 활성 화합물의 유리한 영향에 의해 증명될 수 있다. 추가의 증명으로는 관절의 프로테오글리칸에 미치는 활성 화합물의 유리한 영향을 들 수 있다.

또한, 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 유용한 화합물은 관절 염 또는 류마티스 관절염의 치료, 또는 통증의 완화용으로 현존하는 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 상기 조합물에 사용되기에 적합한 약품으로는 표준 비스테로이드 항염증제(이후부터는 NSAID), 예를 들어 피록시칸, 다이클로페낙, 프로피온산, 예를 들어 나프록센, 플루르바이프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜 및 아이부프로펜, 페나메이트, 예를 들어 메페남산, 인도메타신, 셀린달, 아파존, 파이라졸론, 예를 들어 페닐부타존, 살리실레이트, 예를 들어 아스피린, COX-2 억제제, 예를 들어 셀레코시브(등록상표명 CELEBREX, 미국 일리노이주 스코키 소재의 귀. 디. 시얼스 앤드 캄파니(G.D. Searle & Co.)), 발데코시브(등록상표명 BEXTRA, 뉴저지주 노쓰 피팩 소재의 파마시아 앤드 업존 캄파니(Pharmacia & Upjohn Company)), 에토리코시브(등록상표명 ARCOXIA, 뉴저지주 화이트하우스 스테이션 소재의 메르크 앤드 캄파니 인코포레이티드(Merck & Co., Inc.)), 루미라코시브(등록상표명 PREXIGE, 스위스 바젤 소재의 노바티스 아게(Novartis AG)), 파레코시브 및 로페코시브(등록상표명 VIOXX, 뉴저지주 화이트하우스 스테이션 소재의 메르크 앤드 캄파니 인코포레이티드), 데라코시브(등록상표명 DERAMAXX, 스위스 바젤 소재의 노바티스 아게), 및 카프로펜 유사체 및 관절내 치료제, 예를 들어 코르티코스테로이드 및 하이알론산, 예를 들어 하이알간 및 신비스크를 들 수 있다.

본 발명의 다른 양태는 활성 화합물, 조성물 또는 조합물을 인간, 고양이, 가축 또는 개를 비롯한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 염증 과정 및 질환을 치료하기 위한 방법 및 약학 조성물에 관한 것으로, 상기 염증 과정 및 질환은 상기 정의되어 있고, 상기 화합물은 하기 조건하에 하나 이상의 다른 치료상 활성 제제와 조합하여 사용된다:

A) 관절이 심하게 염증을 일으켰을 뿐만 아니라 박테리아, 진균, 원충 및/또는 바이러스에 의해 동시에 감염된 경우 상기 억제성 조합물은 하나 이상의 항균성, 항진균성, 항원충성 및/또는 항바이러스성 치료제와 조합하여 투여되고;

B) 통증 및 염증의 복합 치료가 요구되는 경우, 상기 억제성 조합물은 하기 (1) 내지 (14)로 기본적으로 이루어진 군중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 종을 포함하는, 염증의 다른 매개자의 억제제와 조합하여 투여되고:

- (1) NSAID;
- (2) H_1 수용체 길항제;
- (3) 키닌 B_1 - 및 B_2 -수용체 길항제;
- (4) PGD-, PGF-PGI₂ 및 PGE-수용체 길항제로 이루어진 군중에서 선택된 프로스타글란딘 억제제;
- (5) 트롬복세인 A_2 (TXA₂-) 억제제;
- (6) 5-, 12- 및 15-리폭시게나제 억제제;
- (7) 류코트리엔 LTC₄-, LTD₄/LTE₄- 및 LTB₄-억제제;
- (8) PAF-수용체 길항제;
- (9) 하나 이상의 친수성 기와 함께 오로싸이오 기 형태의 금;
- (10) 사이클로스포린, 아자싸이오프린 및 메토티렉세이트로 이루어진 군중에서 선택된 면역억제제;
- (11) 항염증성 글루코코르티코이드;
- (12) 페니실아민;
- (13) 하이드록시클로로퀸;

(14) 콜히친을 포함하는 항통풍제; 알로푸린올을 포함하는 갠젠 옥시다제 억제제; 및 프로베네시드, 설핀피라존 및 벤즈브로마론중에서 선택된 요산배설촉진제;

C) 늙은 포유동물에게서 발견되는 질환 상태, 증후군 및 증상을 치료하는 경우, 상기 억제성 조합물은 하기 (1) 내지 (7)로 기본적으로 이루어진 군중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 종과 조합하여 투여된다:

- (1) 기억 상실 및 손상을 길항하는 인지 치료제;

(2) 하기 a 내지 k로 이루어진 군중에서 선택된, 죽상경화증, 고혈압, 심근허혈, 양기나, 울혈심부전증 및 심근경색증의 예후를 상쇄시키고자 하는 고혈압약 및 다른 심혈관 약:

- a. 이노제;
- b. 혈관확장제;
- c. β -아드레날린성 수용체 길항제;
- d. 단독으로 또는 선택적으로 중성 엔도펩티다제 억제제와 함께 사용하는 안지오텐신-II 전환 효소 억제제(ACE-억제제);
- e. 안지오텐신 II 수용체 길항제;
- f. 레닌 억제제;
- g. 칼슘 채널 차단제;
- h. 교감신경억제제;
- i. α_2 -아드레날린 작용제;
- j. α -아드레날린 수용체 길항제; 및
- k. HMG-CoA-환원효소 억제제(항고콜레스테롤제);

(3) [1] 빈블라스틴 및 [2] 빈크리스틴 중에서 선택된 빈카 알칼로이드에서 선택된 세포분열 저지성 약물에서 선택된 항신생물제;

- (4) 성장 호르몬 분비촉진제;
- (5) 강한 진통제;
- (6) 국부 및 전신 마취제; 및
- (7) H_2 -수용체 길항제, 프로톤 펌프 억제제 및 그밖이 다른 위보호제.

본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 유용한 화합물은 매트릭스 금속단백분해효소 억제제, 애그레카나제 (aggrecanase) 억제제, TACE 억제제, 류코트리엔 수용체 길항제, IL-1 진행 및 방출 억제제, ILra, H_1 -수용체 길항제; 키닌- B_1 - 및 B_2 -수용체 길항제; 프로스타글란딘 억제제, 예를 들어 PGD-, PGF-PGI₂- 및 PGE-수용체 길항제; 트롬복세인 A₂(TXA₂-) 억제제; 5- 및 12-리폭시게나제 억제제; 류코트리엔 LTC₄-, LTD₄/LTE₄- 및 LTB₄-억제제; PAF-수용체 길항제; MEK 억제제; IKK 억제제; MKK 억제제; 다양한 친수성 기를 함께 갖는 오로싸이오 기 형태의 금; 면역억제제, 예를 들어 사이클로스포린, 아자싸이오프린 및 메토트렉세이트; 항염증성 글루코코르티코이드; 페니실라민; 하이드록시클로로퀸; 항통풍제, 예를 들어 콜히친, 잔센 옥시다제 억제제, 예를 들어 알로푸리놀 및 요산배설촉진제, 예를 들어 프로베네시드, 설핀피라존 및 벤즈브로마론을 비롯한, 염증의 다른 매개자의 억제제 부류 및 이들의 예로 기본적으로 이루어진 군중에서 선택된 1종 이상을 포함하는, 염증의 다른 매개자의 억제제와 조합하여 투여될 수 있다.

본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 유용한 화합물은 또한 항암제, 예를 들면 엔도스태틴 및 엔지오스태틴 또는 세포독성 약물, 예를 들면 앤드리아마이신, 다우노마이신, 시스-플라티늄, 에토포사이드, 텍솔, 텍소테레 및 알칼로이드, 예를 들면 빈크리스틴 및 항대사부, 예를 들면 메토트렉세이트와 조합하여 사용될 수 있다.

본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 유용한 화합물은 또한 혈관확장제, 예를 들면 하이드랄라진, β -아드레날린성 수용체 길항제, 예를 들어 프로판올, 칼슘 채널 차단제, 예를 들면 니페다피린, α_2 -아드레날린 작용제, 예를 들면 클로니딘, α -아드레날린 수용체 길항제, 예를 들면 프라조신 및 HMG-CoA-환원효소 억제제(항고콜레스테롤제), 예를 들면 로바스타틴 또는 아토바스타틴 중에서 선택된, 죽상경화증, 고혈압, 심근허혈을 유도하는 양기나, 울혈심부전증 및 심근경색증의 예후를 상쇄시키고자 하는 고혈압약 및 다른 심혈관 약과 조합해서 사용될 수 있다.

본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 유용한 화합물은 또한 하나 이상의 항균성, 항진균성, 항원충성, 항바이러스성 또는 유사한 치료제와 조합하여 투여될 수 있다.

본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 유용한 화합물은 또한 CNS 제제, 예를 들면 항우울증(예: 서트랄린), 항파킨슨병 약(예: L-도파, 레퀴프, 미라펙스, MAOB 억제제, 예를 들면 셀레진 및 라사길린, comP 억제제, 예를 들면 타스마

(Tasmar), A-2 억제제, 도파민 재흡수 억제제, NMDA 길항제, 니코틴 작용제, 도파민 작용제 및 신경세포 산화질소 신타제) 및 항알츠하이머병(Alzheimer)약, 예를 들면 도네페질, 탁린, COX-2 억제제, 프로펜도파릴린 또는 메트리포네이트와 조합하여 사용될 수 있다.

본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 유용한 화합물은 또한 골다공증 약품, 예를 들면 록록시펜, 라소폭시펜, 드롤록시펜 또는 포소맥스 및 면역억제제, 예를 들면 FK-506 및 라파마이신과 조합하여 사용될 수 있다.

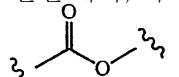
하기 정의한 바와 같이 본 발명의 조합물을 단독 투여하거나 약학 조성물에 포함시켜 투여함으로써 치료될 수 있는 그밖의 다른 포유동물의 질환 및 질병으로는 열병(류마티스성 열병, 및 인플루엔자 및 다른 바이러스성 감염과 관련된 열병을 포함함), 감기, 윌절불순, 윌절통, 염증성 장 질환, 크론병(Crohn's disease), 기증, 급성 호흡 곤란 증후군, 천식, 기관지염, 만성 폐쇄성 폐병, 알츠하이머병, 기관 이식 독성, 약액질, 알러지 반응, 알러지성 접촉 과민, 암(예: 결장암, 유방암, 폐암 및 전립선암과 같은 고체 종양 암; 및 백혈병 및 림프종과 같은 조혈성 암; 호지킨병(Hodgkin's disease); 재생불량빈혈, 피부암 및 가족성종폴립증), 조직 폐양화, 소화궤양, 위염, 국소창자염, 궤양결장염, 게실염, 재발성 위장관 환부, 위장관 출혈, 응고, 빈혈, 활막염, 통풍, 강직척추염, 재발성 협착증, 치주 질환, 수포성 표피박리증, 골다공증, 인공 관절 이식물의 해리, 죽상경화증(죽상경화성 플라크 파열을 포함함), 대동맥류(복부의 대동맥류 및 뇌의 대동맥류를 포함함), 결절동맥주위염, 울혈심부전증, 심근경색, 뇌중풍, 뇌의 허혈, 두부 외상, 척수 손상, 신경통, 신경-변성 장애(급성 및 만성), 자가면역 장애, 헌팅턴병(Huntington's disease), 파킨슨병, 편두통, 우울증, 말초신경병증, 통증(요통, 경부통, 두통 및 치통을 포함함), 치은염, 뇌의 아밀로이드 혈관병증, 뇌보약 또는 인지 향상, 근위축성 측삭경화증, 다발성경화증, 눈의 혈관형성, 각막의 손상, 반점의 변성, 결막염, 비정상적 상처 치유, 근육 또는 관절 염좌 또는 점질립, 건염, 피부 질병(예컨대, 건선, 습진, 경피증 및 피부염), 중증근무력증, 다발근육염, 근육염, 활액낭염, 화상, 당뇨병(제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 당뇨병성 망막병증, 신경병증 및 신장병증을 포함함), 종양 침입, 종양 증식, 종양 전이, 각막의 반흔, 공막염, 면역결핍병(예: 인간에의 AIDS, 고양이에서의 FLV 및 FLV), 패혈증, 조숙산통, 저프로트롬빈혈증, 혈우병, 갑상선염, 사르코이드증, 베세트증후군(Behcet's syndrome), 과민증, 신장 질환, 리케차 감염(예: 라임 질환(Lyme disease), 에를리히아증(Ehrlichiosis)), 원충병(예: 말라리아, 편모충증, 키크시디아증), 생식 질환(예: 가축에서), 간질, 경련 또는 패혈성 속을 들 수 있다.

본원에 개시된 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 사이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물은 인간 및 수의학 치료시 골관절염의 예방 및 치료하고, 류마티스 관절염을 예방 및 치료하고, 관절 기능을 개선하고, OA 통증, RA 통증, 관절 통증, 염증성 통증, 급성 통증, 만성 통증, 뼈암 통증, IL-6, IL-6sR 또는 IL-6 및 IL-6sR의 조합에 의해 매개되는 통증, 엔도텔린-1에 의해 매개되는 통증, 정적 무해자극통증, 동적 무해자극통증, 기계적 통증, 두통 등을 포함하지만 이들로 한정되지 않는 통증을 완화하고, 포유동물의 연골 손상을 예방 및 억제하고, 연골 손상이 증상이거나 치료할 상태의 기본적인 병의 경과에 포함되는 임의의 다른 질환 또는 질병을 치료하는데 유용하다.

본원에 사용된 용어 및 문구는 하기 정의된 바와 같거나 명세서에서 달리 의미할 수도 있다.

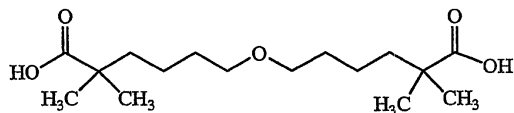
"치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 사이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물"이란 문구는 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 사이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 본원에 기재된 임의의 다른 형태를 지칭하는 "활성 화합물" 문구와 동의어이다. 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치

환된 다이알킬 사이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물은 에터 산소 원자가 화학식 (A)의 작용기를 포함하는 옥소-치환된 에터 화합물 및 치환된 다이알킬 설포사이드 또는 치환된 다이알킬 설포인 옥소-치환된 사이오에터 화합물을 비롯한 전술한 사이클릭 에터를 포함하는 임의의 화합물이다.

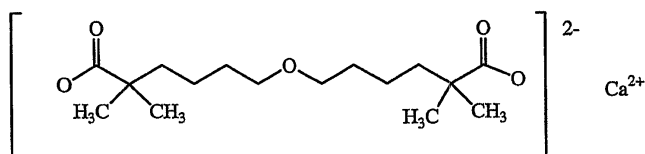


활성 화합물로서 본원에 기재된 임의의 화합물은 임의의 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 사용될 수 있음을 이해해야 한다.

6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산으로 명명되는 치환된 다이알킬 에터는 하기 도시된 구조식으로 표현될 수 있음을 이해해야 한다:



6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 치환된 다이알킬 에터는 하기 도시된 구조식으로 표시될 수 있다:



6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 치환된 다이알킬 에터는 "6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 모노칼슘 염", "6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 모노칼

습 염", "6,6'-옥시비스(2,2-다이메틸헥산산)", "CI-1027" 및 쥘카빈 칼슘을 비롯한 다른 명칭으로 공지되어 있다. CI-1027은 이상지질혈증의 치료를 위해 임상적으로 개발되어 왔다. CI-1027은 본원에 정의된 치환된 다이알킬 에터의 모노 칼슘 염이다.

6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 치환된 다이알킬 에터는 결정형 1 및 결정형 2를 비롯한 수많은 상이한 물리적 형태로 존재할 수 있음을 이해해야 한다. 결정형 1 및 2의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 치환된 다이알킬 에터는 PCT 국제 특허 출원 공개공보 WO 01/55078에 개시되어 있다. 이들 결정형 각각의 사용은 본 발명의 방법의 범위내에 속한다.

결정형 1은 실질적으로 다음과 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는다:

#	2-세타	d(A)	피크	P%	면적	면적%	FWHM
1	6.760	13.0648	5106	100.0	1497	100.0	0.234
2	8.183	10.7953	1743	34.1	435	29.1	0.200
3	8.560	10.3207	1866	36.5	543	36.3	0.233
4	9.239	9.5638	234	4.6	29	1.9	0.096
5	9.760	9.0546	972	19.0	220	14.7	0.181
6	10.569	8.3634	156	3.1	12	0.8	0.061
7	11.141	7.9353	178	3.5	29	1.9	0.130
8	13.760	6.4304	266	5.2	46	3.1	0.138
9	15.599	5.6761	338	6.6	63	4.2	0.148
10	16.740	5.2917	433	8.5	64	4.3	0.118
11	17.420	5.0866	1890	37.0	689	46.0	0.291
12	20.639	4.3000	523	10.2	128	8.5	0.196
13	21.391	4.1505	188	3.7	20	1.3	0.085
14	22.139	4.0119	445	8.7	74	4.9	0.132
15	31.559	2.8326	270	5.3	24	1.6	0.070

결정형 2는 실질적으로 다음과 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는다:

#	2-세타	d(A)	피크	P%	면적	면적%	FWHM
1	7.259	12.1686	9283	100.0	2482	100.0	0.214
2	8.739	10.1100	4191	45.1	603	24.3	0.115
3	9.386	8.9628	967	10.4	161	6.5	0.133
4	11.659	7.5838	430	4.6	49	1.9	0.089
5	13.955	6.3408	305	3.3	58	2.3	0.151
6	14.220	6.2233	326	3.5	73	2.9	0.178
7	15.387	5.7537	278	3.0	19	0.7	0.053
8	16.461	5.3806	986	10.6	187	7.5	0.152
9	17.361	5.1039	1490	16.1	348	14.0	0.187
10	18.063	4.9069	1284	13.8	323	13.0	0.201
11	19.302	4.5947	871	9.4	166	6.7	0.152
12	19.862	4.4664	686	7.4	142	5.7	0.166
13	20.200	4.3923	457	4.9	103	4.1	0.179
14	21.178	4.1918	656	7.1	97	3.9	0.117
15	21.641	4.1031	167	1.8	6	0.2	0.029
16	22.300	3.9833	794	8.6	192	7.7	0.193
17	23.218	3.8278	247	2.7	23	0.9	0.071
18	24.100	3.6897	183	2.0	34	1.3	0.145
19	25.481	3.4928	487	5.2	141	5.7	0.231
20	28.800	3.0974	134	1.4	14	0.6	0.083
21	29.297	3.0459	259	2.8	28	1.1	0.084
22	30.700	2.9099	287	3.1	20	0.8	0.055

6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 치환된 다이알킬 에터는 또한 명칭이 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 모노칼슘 염 수화물로 PCT 국제 특허 출원 공개공보 WO 01/55078에 공지된, 수화물로서 존재할 수 있음을 이해해야 한다. 이들 또는 다른 수화물 형태의 사용은 본 발명의 방법의 범위 내에 속한다.

6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 치환된 다이알킬 에터는 또한 명칭이 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 모노칼슘 염 에틸알콜 용매화물, 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 모노칼슘 염 메탄올 용매화물, 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 모노칼슘 염 1-프로필알콜 용매화물, 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 모노칼슘 염 2-프로필알콜 용매화물, 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 모노칼슘 염 1-부틸알콜 용매화물로 각각 PCT 국제 특허 출원 공개공보 WO 01/55078에 공지된, 에틸알콜, 메탄올, 1-프로필알콜, 2-프로필알콜 또는 1-부틸알콜 용매화물을 비롯한 C_1 - C_{12} 알콜 용매화물로서 존재할 수 있음을 이해해야 한다. 이들 또는 다른 알콜 용매화물 형태의 사용은 본 발명의 방법의 범위 내에 속한다.

"치료 생물학적 제제"란 문구는 CP-870, 에타너셉트(etanercept)(종양 괴사 인자 알파("INF-알파") 수용체 면역글로블린 분자; 상표명 ENBREL 및 ENBREL ENTANERCEPT, 위싱턴 시애틀 소재의 이뮤넥스 코퍼레이션(Immunex Corporation)), 인플릭시맵(infliximab)(안티-TNF-알파 키메라 IgG 1K 모노클론성 항체; 상표명 REMICADE, 펜실베이니아주 앨버튼 소재의 센토코 인코포레이티드(Centocor, Inc.)), 메토틱렉세이트(상표명 RHEUMATREX, 뉴저지주 웨인 소재의 어메리칸 사이안아미드 캄파니(American Cyanamid Company)), 및 아달리뮤맵(adalimumab)(인간의 모노클론성 안티-TNF-알파 항체; 상표명 HUMIRA, 일리노이주 애보트 파크 소재의 애보트 래보러토리즈(Abbott Laboratories))을 포함한다.

"에타너셉트"란 용어는 인간 IgG1의 Fc 부분에 연결된 인간의 75 킬로달톤("p75") 종양 괴사 인자 수용체("TNFR")의 세포외 리간드-결합 부분으로 이루어진 이량체 용합 단백질을 의미한다. 에타너셉트의 Fc 성분은 IgG1의 C_H1 도메인이 아닌 C_H2 도메인, C_H3 도메인 및 경첩 부위를 포함한다. 에타너셉트는 차이나이즈 햄스터 난소("CHO") 포유동물 세포 발현 시스템에서 재조합 DNA 기법에 의해 생성된다. 이는 934개의 아미노산으로 이루어져 있고, 대략 150 킬로달톤의 명백한 분자량을 갖는다. 에타너셉트는 종양 괴사 인자 알파("TNF 알파")의 억제제이다.

에타너셉트는 류마티스 관절염 및 건선 관절염 치료용으로 상표명 ENBREL 및 ENBREL ENTANERCEPT하에 미국에서 시판된다. ENBREL 및 ENBREL ENTANERCEPT는 위싱턴 시애틀 소재의 이뮤넥스 코퍼레이션에 의해 등록되어 있다. ENBREL은 주사액용으로 공급되는 1mL의 살균 정균작용수, USP(0.9% 벤질 알콜 함유)로 재구성한 후 비경구 투여용 무보존제 살균 백색 동결건조 분말로서 공급된다. 재구성을 수행한 후 ENBREL 용액은 무색 투명하고, 7.4 ± 0.3 의 pH를 갖는다. 1회용 ENBREL 바이알은 각각 25mg의 에타너셉트, 40mg의 만니톨, 10mg의 수크로즈 및 1.2mg의 트로메타민을 함유한다.

"인플릭시맵"이란 용어는 류마티스 관절염 치료용으로 상표명 REMICADE하에 미국에서 시판된다. REMICADE는 펜실베이니아주 앨버튼 소재의 센토코 인코포레이티드에 의해 등록되어 있다.

"메토틱렉세이트"란 용어는 N-[4-[[[2,4-다이아미노-6-프테리딘일]메틸]메틸아미노]벤조일]-L-글루탐산으로 명명되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 메토틱렉세이트는 특정 신생물병, 심한 건선, 및 성인 류마티스 관절염의 치료에 사용된다. 예를 들면, 경구 투여용 메토틱렉세이트 나트륨 정제는 5mg, 7.5mg, 10mg, 12.5mg 및 15mg의 메토틱렉세이트와 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제(락토스, 마그네슘 스테아레이트 및 예비젤라틴화 전분)을 매수 투여하는 스케줄로 치료하기 위한 RHEUMATREX 메토틱렉세이트 소듐 투여 팩으로서 표시되는 패키징 시스템을 시판된다. RHEUMATREX는 뉴저지주 웨인 소재의 어메리칸 사이안아미드 캄파니에 의해 등록되어 있다. 정제는 또한 옥수수전분을 함유할 수 있다. 메토틱렉세이트는 또한 주사에 의해 근육내, 정맥내, 동맥내 또는 경막내로 투여된다.

COX-2는 프로스타글란딘 신타제-2, 프로스타글란딘 PGH_2 신타제, 및 프로스타글란딘 H_2 신타제-2로도 공지되어 있음을 이해해야 한다.

COX-2의 선택적 억제제는, COX-2를 사용한 화합물에 대한 IC_{50} 의 비로 나눈 COX-1을 사용한 화합물에 대한 IC_{50} 의 비가 5 이상이 되도록 COX-1보다 선택적으로 COX-2를 억제하는 화합물을 의미한다(여기서, 상기 비는 하나 이상의 검정으로 측정된다). 화합물이 선택적 COX-2 억제제인지를 결정하는데 필요한 모든 것은 당해 분야에 널리 공지된 수많은 검정 중 하나로 화합물을 검정하는 것이다.

2가지 형태의 사이클로옥시게나제("COX")는 현재 공지되어 있는데, 즉 사이클로옥시게나제-1("COX-1")로 통상 명명되는 구성적 아이소폼(isoform) 및 사이클로옥시게나제-2("COX-2")로 통상 명명되는 유도성 아이소폼으로서, 후자가 염증 부위에서 상향조절됨을 이해해야 한다. COX-1은 생리학적 역할을 하는 것으로 보이고, 위장 및 신장 보호를 책임진다. 한편, COX-2도 생리학적 역할을 하는 것으로 보이고, 염증 질병에 존재하는 주된 아이소폼으로 여기진다. 전형적으로 COX-1 및 COX-2 둘다의 비선택적 억제제인 종래의 COX 억제제의 치료적 사용은 생명을 위협하는 위궤양 및 신장 독성을 비롯한 약물 관련 부작용으로 인해 제한된다. COX-2를 선택적으로 억제하는 화합물은 COX-1 억제와 관련된 부정적인 부작용없이 항염증 효과를 나타낼 수 있다.

본 발명의 목적을 위해, COX-2의 선택적 억제제는 하기 중에서 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

LAS-34475;

UR-8880;

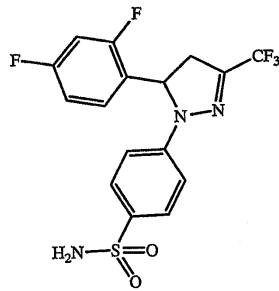
ABT-963;

발데콕시브;

BMS-347070;

셀레콕시브;

틸라콕시브;



화학식 (B) 의 화합물;

CS-502[Chemical Abstracts Serice Registry Number("CAS Reg. No.") 176429-82-6];

(6aR, 10aR)-3-(1,1-다이메틸헵틸)-6a,7,10,10a-테트라하이드로-1-하이드록시-6,6-다이메틸-6H-다이벤조[b,d]파이란-9-카복실산("CT-3");

CV-247;

2(5H)-퓨란온 5,5-다이메틸-3-(1-메틸에톡시)-4-[4-(메틸설포닐)페닐]-("DFP");

카프로펜(등록상표명 RIMADYL, 뉴욕주 뉴욕 소재의 화이자 인코포레이티드(Pfizer Inc.));

테라콕시브(등록상표명 DERAMAXX, 스위스 바젤 소재의 노바티스 아게);

에토리콕시브(등록상표명 ARCOXIA, 뉴저지주 화이트하우스 스테이션 소재의 메르크 앤드 캄파니);

GW-406381;

티라콕시브;

멜록시캄;

나임설라이드;

2-(아세틸옥시)벤조산 3-[(나이트로옥시)메틸]페닐 에스터("NCX-4016");

루미라콕시브(등록상표명 PREXIGE, 스위스 바젤 소재의 노바티스 아게);

파레콕시브(등록상표명 DYNASTAT에 대해 출원 계류중, 일리노이주 스코키 소재의 쥐.디. 시얼스 앤드 캄파니);

P54(CSA Reg. No. 130996-28-0);

로페콕시브(등록상표명 VIOXX, 뉴저지주 화이트하우스 스테이션 소재의 메르크 앤드 캄파니);

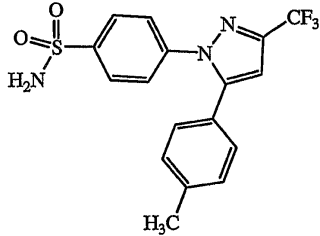
RevlMiD;

2,6-비스(1,1-다이메틸에틸)-4-[(E)-(2-에틸-1,1-다이옥소-5-아이소싸이아졸리딘일리텐)메틸]페놀("S-2474");

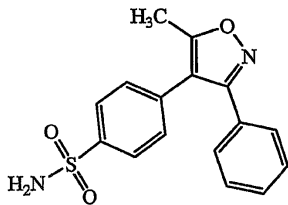
5(R)-싸이오-6-설포아미드-3(2H)-벤조퓨란온("SVT-2016"); 및

N-[3-(포밀아미노)-4-옥소-6-페녹시-4H-1-벤조파이란-7-일]-메탄설포아미드("T-614").

"셀레콕시브"란 용어는 4-(5-(4-메틸페닐)-3-(트라이플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일)-벤젠설포아미드로 명명되는 화합물을 의미한다. 셀레콕시브는 골관절염, 류마티스 관절염, 및 폴립증-가족샘종의 치료용으로 FDA에 의해 현재 승인 받은 선택적 사이클로옥시게나제-2("COX-2")이다. 셀레콕시브는 등록상표명 "CELEBREX"하에 시판된다. 셀레콕시브는 현재 방광암, 화학예방적-폐암, 및 수술 후 통증의 치료를 위해 임상 시험중이고, 월경통 치료용으로 등록되어 있다. 셀레콕시브는 하기 도시된 구조를 갖는다:



"발데콕시브"란 용어는, 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제 5,633,272 호, 제 5,859,257 호 및 제 5,985,902 호에 기재된 4-(5-메틸-3-페닐-4-이소자졸릴)-벤젠설포아미드로 명명되는 화합물을 의미한다. 발데콕시브는 골관절염, 류마티스 관절염, 월경통 및 일반적인 통증의 치료용으로 FDA에 의해 승인 받았고, 등록상표명 "BEXTRA"하에 시판된다. 발데콕시브는 편두통의 치료를 위해 임상 시험중이다. 발데콕시브는 하기 도시된 구조를 갖는다:



카프로펜 및 데라콕시브는 각각 동물, 특히 개에서 관절염의 치료용으로 지적되었음을 이해해야 한다.

"사용하다", "이용하다" 및 "소비하다"란 용어 및 이들에 파생어는 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물의 양태를 기술할 때 교환해서 사용됨을 이해해야 한다.

"포함하는", "갖는" 및 "함유한"이란 용어는 달리 나타내지 않는 한 제한되지 않는다.

"혼합된" 또는 "혼합물 중"이란 문구는 그렇게 혼합된 성분들이 이종 또는 동종 혼합물로 구성됨을 의미한다. 몇몇 상황에서는 동종 혼합물이 바람직하다. 다른 상황에서는 이종 혼합물이 바람직하다.

"ED₄₀"이란 용어는 치료할 환자 중 40% 이상에서 연골 손상을 억제하거나, 상기 목록으로 기재한 질환 또는 질병을 치료하는데 충분한, 활성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약물의 투여량을 의미한다.

"치료제", "활성 요소", "활성 화합물" 및 "활성 성분"이란 문구와 동의어인 "약물"이란 용어는 비독성 치료제, 예를 들어 활성 화합물, 셀레콕시브 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 발데콕시브 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 추가로 상기 기재한 하나 또는 둘 이상의 다른 치료제를 포함할 수도 있다.

"비독성"이란 용어는 효능있는 투여량이 10% 이상의 환자 집단에서 독성 영향이 관찰되는 투여량보다 10배 이상인 것을 의미한다.

"환자"란 용어는 포유동물을 의미하고, 상기 두 용어를 본원에서는 교환해서 사용한다.

본 발명의 목적에 있어서, "포유동물"이란 용어는 인간, 동료 동물, 예를 들어 고양이 및 개, 가축 동물, 예를 들어 말, 소, 돼지, 염소 및 양, 및 실험용 동물, 예를 들어 기니피그, 래빗, 래트, 마우스, 햄스터 및 몽키, 및 이들의 트랜스제닉 변형체를 포함한다. 인간 환자가 바람직하다. 동료 동물, 특히 개, 고양이 및 말이 또한 바람직하다. 실험용 동물, 특히 래빗, 래트, 마우스 및 몽키, 및 이들의 트랜스제닉 변형체가 또한 바람직하다.

"동료 동물"이란 문구는 개, 고양이, 래빗, 햄스터, 몽키, 말 및 다른 집안 또는 집밖 애완동물을 포함한다.

본원에 사용된 "가축 동물"이란 문구는, 예를 들어 소 및 *Bos* 속의 다른 종을 비롯한 소과 동물, 길든 돼지 및 *Sus* 속의 다른 종을 비롯한 돼지와 동물, 양 및 *Ovis* 속의 다른 종을 비롯한 양과 동물, 길든 염소 및 *Capra* 속의 다른 종과 같이 고기 및 다양한 부산물을 위해 사육된 것들을 포함하는 길들여진 사지동물; 예를 들어, 길든 말 및 *Equidae* 과 *Equus* 속의 다른 종을 비롯한 말과 동물과 같이 짐을 나르는 짐승으로서의 용도와 같은 특수화된 일을 위해, 또는 길든 개 및 *Canis* 속의 다

른 종을 비롯한 개과 동물과 같이 수색 및 보조 임무를 위해 사육된 길들여진 사지동물; 및 예를 들어 길든 고양이 및 *Felidae* 과 *Felis* 속의 다른 종을 비롯한 고양이과 동물 뿐만 아니라 *Equus* 및 *Canis* 종과 같이 주로 애완 목적으로 사육되는 길들여진 사지동물을 지칭한다.

본 발명의 목적을 위해, "관절염"이란 용어는 골관절염, 류마티스 관절염, 퇴행성 관절 질환, 척추관절병증, 통풍관절염, 전신홍반루프스, 소아 관절염, 및 건선 관절염을 포함한다. 본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물은 또한 골관절염, 류마티스 관절염, 퇴행성 관절 질환, 척추관절병증, 통풍관절염, 전신홍반루프스, 소아 관절염, 및 건선 관절염을 치료하는데 유용할 수도 있다.

"연골 손상"이란 문구는 관절 연골 표면의 악화가 수반될 수 있거나 수반될 수 없는, 관련된 관절 둘레 조직의 비대에 의해 특징지어지는 관절 연골 및 연골밑뼈의 질병을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 연골 손상이란 문구는 관절 연골 손상에 관한 것이다.

연골은, 예를 들어 코를 비롯한 연결 내충 및 신체의 다른 부분에서 발견되는 다세포 조직임을 이해해야 한다. 연골 조직은 관절 운동을 위한 마찰없는 표면과, 코의 콧구멍과 같은 신체의 연조직 특징부를 위한 구조물 및 지지물을 제공한다. 연골 조직이 질환 또는 외상에 의해 손상되면, 파괴된 생성물이 형성되고, 조직의 생리학적인 기능이 손상된다. 신체에는 대체로 관절 연골을 포함한 3가지 유형의 연골이 있다.

"연골 손상을 억제하는"이란 문구는 질환 또는 질병 병리학적인 요소로서 연골 손상을 갖는 임의의 질환 및 질병에 대해 관찰된 하나 이상의 임의의 병리학적인 특징 또는 증상의 발병을 부분적으로 또는 전체적으로 없애거나, 완화시키거나, 억제하거나, 예방하거나, 그 진행을 억제하거나, 그 추가의 진행을 예방하거나, 그 역진행을 전환시키는, 상기 기재한 화합물 또는 조합물의 치료 효과를 의미한다. 연골 손상 발병 위험이 있는 환자는 연골 손상을 갖는 환자가 의학적으로 치료받은 것과 마찬가지로 예방적으로 치료받을 수 있다.

질환 또는 질병의 병리학적인 특징은 상기 질환 또는 질병으로 고생하는 신체의 직접 또는 간접적인 결과인 신체의 구조적 변화에 관한 것임을 이해해야 한다. 이러한 구조적 변화는 임상 관찰, 생체검사 조직, 생리학적인 검사에 의해, 또는 병에 걸린 구조물의 영상 기법, X-선 또는 자기공명 영상에 의해 확인될 수 있다. 병리학적인 특징의 전형적인 예로는 연골의 조직 병리학적인 손상, 뼈의 비대화 또는 박화, 근육의 비대, 섬유증, 인대 또는 힘줄의 인열 등을 포함한다.

"골관절염"이란 용어는 관절 연골 손상의 병리학적인 특징 및 선택적으로 관절 통증의 증상에 의해 주로 특징지어지는 관절의 질환을 포함한다. 골관절염 환자는 전형적으로 관절의 염증을 앓고 있진 않지만, 이들은 이따금 일시적인 염증성 발적을 경험할 수도 있다.

"류마티스 관절염"이란 용어는 관절 염증의 증상, 및 선택적으로 관절 통증에 의해 주로 특징지어지는 관절의 류마티스 질환을 포함한다. 류마티스 관절염 환자는 또한 마침내 관절 연골의 손상을 경험할 수도 있다.

"치료하는"이란 용어는 연골 손상의 병리학적인 특징 및 통증 및 감염의 증상을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 치료할 질환 또는 질병 중 임의의 하나의 병리학적인 특징 또는 증상의 임의의 하나 이상의 발병을 부분적으로 또는 전체적으로 없애거나, 완화시키거나, 억제하거나, 예방하거나, 그 진행을 억제하거나, 그 추가의 진행을 예방하거나, 그 역진행을 전환시키는, 상기 정의한 본 발명의 방법에 따른 하나 이상의 화합물 또는 조합물의 투여를 의미한다. 질환 또는 질병의 발병 위험이 있는 환자는 상기 질환 또는 질병을 갖는 환자가 의학적으로 치료받은 것과 마찬가지로 예방적으로 치료받을 수 있다.

"예방하는"이란 용어는 연골 손상의 병리학적인 특징 및 통증 및 감염의 증상을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 관련된 병리학적인 특징 또는 증상의 발병을 억제하기 위해 예방할 질환 또는 질병에 걸린 위험에 있는 자각증상이 없는 환자에게 본 발명의 활성 화합물 또는 조합물 하나 이상을 상기 정의한 본 발명의 방법에 따라 예방적으로 투여하는 것을 의미한다. 또한, 일단 병리학적인 특징 또는 증상의 발병이 개시된 때에는, 예방이란 병리학적인 특징 또는 증상의 추가 진행 또는 역진행을 부분적으로 또는 전체적으로 저지하는 것을 의미한다.

전술한 바와 같이, 활성 화합물은 자각증상이 없는 환자(포유동물)에서 골관절염, 류마티스 관절염, 관절 기능의 손실, 연골 손상 또는 통증의 발병을 예방하거나 억제하기 위해 예방적으로 투여될 수 있다. 예방할 질환 또는 질병에 걸린 위험에 있는 자각증상이 없는 환자는 유전적 위험 인자(타고난 또는 자연돌연변이 질환 및 질병), 의학적 가족력, 직업, 운동 활동에의 참가, 일반적인 의학적 검사 등의 검정에 의해 확인될 수 있음을 이해해야 한다.

"개선시키는"이란 용어는 류마티스 관절염 및 골관절염을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 개선시킬 임의의 하나의 질환 및 질병을 앓고 있는 환자에서 임의의 하나 이상의 기능의 임상 측정치의 손실을 부분적으로 또는 전체적으로 없애거나 예방하거나, 그 추가의 손실을 억제하거나, 개선시키는 상기 정의된 본 발명의 방법에 따른 하나 이상의 화합물 또는 조합물을 투여하는 것을 의미한다.

"관절 기능"이란 문구는 류마티스 관절염 및 골관절염 질환을 포함하지만 이에 한정되지 않는 개선시킬 질환 및 질병 중 임의의 하나를 앓고 있는 환자에서 경직, 움직임 범위, 유연성 및 운동-관련 증상(예: 달라진 보행, 통증, 체온 또는 염증)을 비롯한 임의의 하나 이상의 관절 기능의 임상적 평가에 관한 것이다. 임상적 평가는 웨스턴 온타리오 앤드 맥마스터 유니버시티즈 아스티오아스라이티스 인덱스(Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; "WOMAC")를 사용하여 관절 기능을 평가할 수 있다.

"통증을 완화하는"이란 문구는 연골 손상, 급성 통증, 만성 통증, 기계적 통증, 정적 무해자극통증, 동적 무해자극통증, 뼈암 통증, 두통, 골관절염 통증, 염증성 통증, 및 자가면역 질환 또는 섬유근육통과 관련된 통증으로 인한 통증 증상의 억제,

감소, 예방, 저지 또는 제거하는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 환자의 통증의 발병을 없애거나 억제하거나 예방하거나, 통증을 억제하거나, 감소시키거나 예방하거나 다른 방법으로는 저지하는 상기 정의한 본 발명의 방법에 따른 하나 이상의 화합물 또는 조합물의 작용을 의미한다.

"관절 통증"이란 문구는 관절에서의 임의 통증을 의미한다.

"골관절염 통증"이란 문구는 골관절염이 있는 관절에서의 관절 통증을 의미한다.

"류마티스 관절염 통증"이란 문구는 류마티스 관절염이 있는 관절에서의 관절 통증을 의미한다.

"염증성 통증"이란 문구는 염증성 관절 통증을 비롯한 임의의 감염된 조직의 부종 또는 종창으로 인한 통증을 의미한다. 염증성 관절 통증은 류마티스 관절염 통증을 포함한다.

"기계적 통증"이란 문구는 골관절염 통증, 외과수술 통증, 화상 통증, 뼈암 통증 등을 포함한, 신체 구조에의 상해 또는 손상에 관한 것이다.

"급성 통증"이란 문구는 치료하지 않고 방치했을 때 발생할 때마다 1분 내지 91일, 1분 내지 31일, 1분 내지 7일, 1분 내지 5일, 1분 내지 3일, 1분 내지 2일, 1시간 내지 91일, 1시간 내지 31일, 1시간 내지 7일, 1시간 내지 5일, 1시간 내지 3일, 1시간 내지 2일, 1시간 내지 24시간, 1시간 내지 12시간 또는 1시간 내지 6시간동안 지속되는, 관절 통증, 골관절염 통증, 류마티스 관절염 통증, 염증성 통증, 화상으로부터의 통증, 절개 수술 통증으로부터의 통증, 섬유근육통으로부터의 통증, 뼈암 통증, 월경통, 요통, 두통, 정적 무해자극통증 및 동적 무해자극통증을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의 통증을 의미한다. 급성 통증으로는 관절 통증, 골관절염 통증, 류마티스 관절염 통증, 염증성 통증, 화상으로부터의 통증, 절개 수술 통증으로부터의 통증, 섬유근육통으로부터의 통증, 뼈암 통증, 월경통, 요통, 두통, 정적 무해자극통증, 동적 무해자극통증, 급성 관절 통증, 급성 골관절염 통증, 급성 류마티스 관절염 통증, 급성 염증성 통증, 급성 두통, 급성 월경통 및 급성 요통을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 급성 통증은 급성 관절 통증, 급성 골관절염 통증, 급성 류마티스 관절염 통증 및 급성 염증성 통증 중에서 선택될 수 있다. 급성 통증은 급성 관절 통증, 급성 골관절염 통증 및 급성 류마티스 관절염 통증 중에서 선택될 수 있다. 급성 통증은 급성 관절 통증 및 급성 골관절염 통증 중에서 선택될 수 있다.

급성 통증을 완화하는 것은 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물 및 다른 활성 성분을 포함하는 활성 화합물 또는 조합물의 1차 투여량을 투여한 후, 91, 31, 7, 5, 3 또는 2일, 또는 24, 12, 6, 3, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.20, 0.17 또는 0.10시간 이내에 감지할 정도의 통증 완화 효과를 갖는 것을 의미함을 이해해야 한다.

"만성 통증"이란 문구는 치료하지 않고 방치했을 때 발생할 때마다 91일, 6달, 1년, 5년 또는 10년보다 길게 지속되는, 관절 통증, 골관절염 통증, 류마티스 관절염 통증, 염증성 통증, 화상으로부터의 통증, 절개 수술 통증으로부터의 통증, 섬유근육통으로부터의 통증, 뼈암 통증, 월경통, 요통, 두통, 정적 무해자극통증, 동적 무해자극통증, 만성 관절 통증, 만성 골관절염 통증, 만성 류마티스 관절염 통증, 만성 염증성 통증, 만성 두통, 만성 요통, 및 섬유근육통으로부터의 만성 통증을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의 통증을 의미한다. 만성 통증은 만성 관절 통증, 만성 골관절염 통증, 만성 류마티스 관절염 통증, 만성 염증성 통증, 만성 두통, 만성 요통, 및 섬유근육통으로부터의 만성 통증 중에서 선택될 수 있다. 만성 통증은 만성 관절 통증, 만성 골관절염 통증, 만성 류마티스 관절염 통증, 만성 염증성 통증, 만성 두통 및 만성 요통 중에서 선택될 수 있다. 만성 통증은 만성 관절 통증, 만성 골관절염 통증, 만성 류마티스 관절염 통증 및 만성 염증성 통증 중에서 선택될 수 있다. 만성 통증은 만성 관절 통증 및 만성 골관절염 통증 중에서 선택될 수 있다.

만성 통증을 완화하는 것은 활성 화합물 또는 다른 활성 성분의 1차 투여량을 투여한 후, 91, 60, 31, 28, 21, 14, 7, 3 또는 2일, 또는 24, 12, 6, 3, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.20, 0.17 또는 0.10시간 이내에 감지할 정도의 통증 완화 효과를 갖는 것을 의미함을 이해해야 한다.

"통증이 IL-6, IL-6sR 또는 IL-6 수용체에 의해 매개되는"이란 문구는 IL-6에 결합할 수 있는 IL-6 수용체의 결합되지 않은 분열 단편인 사이토킨 인터루킨-6("IL-6"), 그의 세포-결합 수용체 인터루킨-6 수용체("IL-6 수용체") 또는 인터루킨-6 가용성 수용체("IL-6sR")의 억제제를 환자에게 투여함으로써 완화되는 환자의 통증을 일컫는다. IL-6, IL-6sR 또는 IL-6 수용체에 의해 매개되는 통증의 억제제는 또한 하기 생물학적 방법 5의 방법을 수행함으로써 확인될 수 있다. IL-6, IL-6sR 또는 IL-6 수용체 억제제는 IL-6, IL-6sR, 또는 IL-6 발현 또는 생물학적 활성의 억제제 및 IL-6, IL-6sR, 또는 IL-6 제거의 촉진제를 각각 포함한다.

기관(예: 뇌, 심장 또는 간)에서 산소의 결핍에 의해 실질상(>10%) 야기되는 통증은 본원에 개시된 임의 통증에 포함되지 않음을 이해해야 한다.

"치료 효과량" 및 "효과량"이란 문구는 치료할 특정 환자에게서 인식되거나 의심되거나 예상되는 질환 또는 질병의 임의의 하나 이상의 병리학적 특징 또는 증상의 발병을 부분적으로 또는 전체적으로 완화시키거나, 없애거나, 억제하거나 예방하거나, 그 진행을 억제하거나, 추가의 진행 또는 역진행을 예방하는데 충분한 전술한 바와 같은 화합물 또는 조합물의 양을 의미한다.

치료 효과량 또는 효과량은 상기 양이 투여된 환자에게서 목적하는 효과를 갖기에 충분한 양을 의미함을 이해해야 한다. 전형적인 예를 들면, 연골 손상을 억제하려는 경우, 치료 효과량은 연골 손상을 억제하는데 효과적인 양을 포함한다. 골관절염을 치료하려는 경우, 치료 효과량은 골관절염을 치료하는데 효과적인 양을 포함한다. 통증을 완화시키려는 경우, 치료 효과량은 통증을 완화시키는데 효과적인 양을 포함한다. 골관절염 또는 류마티스 관절염 통증을 완화시키려는 경우, 치료 효과량은 골관절염 또는 류마티스 관절염 통증을 각각 완화시키는데 효과적인 양을 포함한다.

엔도텔린-1은 21-잔류 펩티드 부류의 1종임을 이해해야 한다. 엔도텔린 펩티드는 다양한 자극에 반응하는 거대한 배열의 세포 유형에 의해 생성되며, 특정 ET_A 및 ET_B 수용체를 통해 매개된다. ET_A 유형의 수용체는 엔도텔린-3보다 엔도텔린-1에 대해 높은 친화력을 나타내고, 당해 분야에 공지된 길항제에 의해 선택적으로 차단될 수 있다.

항염증성, 진통성, 항관절염성 또는 연골 손상을 억제하는 효과를 갖는 활성 화합물, 또는 이들 효과를 갖는 임의의 조합물은, 연골 손상, 관절염, 염증 또는 통증에 미치는 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 사이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물의 효과를 측정하기 위한 널리 공지된 임의의 수많은 검정으로 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 사이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물을 검정함으로써 약학 또는 의학 분야에서 숙련자에 의해 용이하게 확인될 수 있다. 이들 검정은 연골 샘플을 이용한 생체외 검정, 및 연골 퇴행, 염증의 억제 또는 통증 완화를 측정하는 전체 동물에서의 생체내 검정을 포함한다.

예를 들어 생체의 연골 손상을 검정하는 것과 관련해서, 특정량의 활성 화합물 또는 대조군 비히클을 연골 손상약과 함께 연골에 투여하고, 양 시험에서 연골 손상을 억제하는 작용을 연골의 육안 검사 또는 조직병리학적 검사에 의해, 또는 연골 손상의 생물학적 표지, 예를 들어 프로테오글리칸 함량 또는 하이드록시프로린 함량의 측정에 의해 조사할 수 있다. 또한, 생체내 검정에서 연골 손상을 검정하는 것은 다음과 같이 수행될 수 있다: 특정량의 활성 화합물 또는 대조군 비히클을 연골 손상약과 함께 동물에게 투여하고, 동물의 연골에서 검정되는 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 사이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물의 작용을 연골의 육안 검사 또는 조직병리학적 검사, 연골 손상에 기인한 병에 걸린 관절의 기능 제한에 미치는 급성 모델에서의 영향의 관찰, 또는 연골 손상의 생물학적 표지, 예를 들어 프로테오글리칸 함량 또는 하이드록시프로린 함량의 측정에 의해 평가할 수 있다.

활성 화합물이 연골 손상을 억제하는 특성을 갖는지를 확인하는 몇몇 방법은 하기 기재되어 있다. 검정에 투여된 양은 사용된 특정 검정법에 좌우되지만 어떤 경우에도 특정 검정법이 효과적으로 수용될 수 있는 널리 공지된 화합물의 최대량보다 많지는 않다.

유사하게, 통증-완화성을 갖는 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 사이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물은 통증의 수많은 생체내 동물 모델 중 임의의 하나를 사용하여 확인될 수 있다. 관절 통증에 관한 수많은 생체내 동물 모델은 당해 분야에 공지되어 있고, 엔도텔린-1 매개된 통증의 모델은 본원에 참고로 인용된 피오베잔(Piovezan, Anna P.) 등의 문헌[*British Journal of Pharmacology*, 2000; 129: 961-968]에 기재되어 있다.

더욱 유사하게, 항염증성을 갖는 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 사이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물은 염증에 관한 수많은 생체내 동물 모델 중 임의의 하나를 사용하여 확인될 수 있다. 예를 들면, 염증 모델의 예로는 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제 6,329,429 호를 참조한다.

더욱 유사하게, 항관절염성을 갖는 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 사이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물은 관절염에 관한 수많은 생체내 동물 모델 중 임의의 하나를 사용하여 확인될 수 있다. 예를 들면, 관절염 모델의 예도 본원에 참고로 인용된 미국 특허 제 6,329,429 호를 참조한다.

임상 환경에서, 의사는, 표준 판단 조사사항, 예를 들어 WOMAC 또는 PGIC(Patient Global Impression of Change)를 관리함으로써 골관절염, 류마티스 관절염, 손상된 관절 기능, 골관절염 통증, 류마티스 관절염 통증, 급성 통증 관절 통증, 만성 통증, 염증성 통증, IL-6, IL-6sR 또는 IL-6 수용체에 의해 매개되는 통증, 또는 기계적 통증을 비롯한 통증의 치료가 필요하거나 이에 반응하는 환자를 판단할 수 있다.

또한, 진술한 통증 상태 및 뼈암 통증, 엔도텔린-1에 의해 매개되는 통증, 정적 무해자극통증 및 동적 무해자극통증의 치료가 필요하거나 이에 반응하는 환자를 판단하는 것과 관련해서, 의사는 통증 판단 스케일, 예를 들어 VAS(Visual Analog Scale)(여기서, 환자는 통증이 없음을 나타내는 좌측 앵커(anchor)와 가장 심한 통증을 나타내는 우측 앵커를 갖는 100mm 선에서 통증의 정도 또는 리컬트(Likert) 스코어에 따라 한 점을 표시하되, 0(통증 없음) 내지 10(가능한 가장 심한 통증)의 수치 스케일로 그들의 통증을 분류하도록 요청받음)를 적용할 수 있다.

본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 유용한 화합물은 단독으로 또는 목적하는 조합물을 형성하게 하는 하나 이상의 다른 치료제와 함께 배합될 수 있고, 여기서 상기 상이한 약물은 비교적 일정한 투여량을 달성하게 상이한 방출 시간으로 상기 약물의 제어된 방출 형태; 또는 인간이 아닌 환자의 경우 조합물에 사용되는 상기 약물이 공급 조성물과의 혼합물로 함께 존재하는 매개된 공급 투여 형태를 생성함으로써 다양한 반감기를 갖는다. 본원에서는 상이한 투여 형태 및 투여 경로에 의한 동시투여를 포함하는, 약물의 조합물이 상기 조합물에 주어진 상기 약물의 동시, 또는 비동시, 연속 또는 수반성 투여에 의해 달성되는 동시투여 방법; 또는 상이하지만 규칙적이고 연속적인 투여 스케줄에 따름으로써 목적하는 상기 약물의 혈장 수준이 치료할 환자에게서 유지되고, 이는 상기 조합물을 구성하는 개별적인 약물을 통해 상기 환자에게 동시에 투여되지 않더라도 달성될 수 있는 상이하지만 규칙적이고 연속적인 투여 스케줄에 따른 조합물의 사용을 추가로 제공한다.

본 발명의 방법에 따라 통증을 완화하거나, 골관절염을 예방 또는 치료하거나, 류마티스 관절염을 예방 또는 치료하거나, 관절 기능을 개선하거나, 연골 손상을 예방 또는 억제하는, 치료 효과량의 활성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 선택적 COX-2 억제제와 이들의 조합물을 구성하는 것이 무엇인지를 결정하는데 있어서, 일반적으로는 개입의 또는 수의사에 의해 개입의 또는 수의사의 경험, 공개된 임상 연구, 대상(즉, 포유동물)의 나이, 성별, 중량 및 일반적인 건강상태, 뿐만 아니라 치료할 질환, 질병 또는 상태의 유형 및 정도, 및 존재한다면 대상이 사용하고 있는 다른 약물 측면에서 수많은 인자가 고려될 것이다. 이러한 양은 일반적으로는 약 0.1 내지 약 300mg/kg(대상 체중)일 것이다. 전형적인 투여량은 보통 체중을 갖는 성인 대상의 경우 약 10 내지 약 5000mg/kg일 것이다. 임상에서, 규정하는 정부기관, 예를 들어 미국 FDA는 특정한 치료 효과량을 요할 수도 있다.

이와 같이 투여되는 양은 상기 인용된 범위 또는 양에 속하거나 그 범위 밖에서 변할 수도 있고, 개개의 대상의 요구사항, 치료할 질병의 심각도, 및 사용되는 특별한 치료제 제형에 따라 상기 범위 미만이거나 이를 초과한다. 특별한 상황의 경우 적당한 투여량의 결정은 의학 또는 수의학 분야의 기술내에서 이루어진다. 일반적으로, 특별한 대상의 경우 최적량 미만의 적은 투여량으로 본 발명의 방법에 유용한 활성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 다른 치료제와 이의 조합물을 사용함으로써 치료를 시작할 수도 있다. 그 후, 상기 투여량은 상기 상황에서 최적의 효과에 이를 때까지 적은 증가량으로 증가시킬 수 있다. 편리성을 위해, 바람직하다면 1일 총 투여량을 나누어 하루 동안 조금씩 투여할 수도 있다.

본 발명의 방법은 본 발명의 방법에 유용한 활성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 다른 치료제와 이의 조합물을 단독으로 또는 약학 투여용으로 적합한 조성물에 배합시켜 투여함으로써 수행될 수 있다. 여기에서는 간략히 기재되고 하기에 보다 상세히 기재된, 본 발명의 방법에 유용한 활성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 약학 조성물은 활성 화합물을 투여 유닛 형태로 약학적 담체와 배합함으로써 제조된다. 투여 유닛 형태의 몇몇 예로는 정제, 캡슐, 환약, 분말, 수성 및 비수성 경구 용액 및 현탁액, 및 하나 또는 이보다 약간 많은 수의 투여 유닛을 함유하고 개별 투여량으로 다시 나눌 수 있는 컨테이너에 패키징된 비경구 용액이다.

약학적 희석제를 비롯한 적합한 약학적 담체의 몇몇 예로는 젤라틴 캡슐; 당(예: 락토즈 및 수크로즈); 전분(예: 옥수수 전분 및 감자 전분); 셀룰로스 유도체(예: 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트); 젤라틴; 활석; 스테아르산; 마그네슘 스테아레이트; 식물성 오일(예: 땅콩유, 면실유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유, 및 테오브로마 오일); 프로필렌 글라이콜, 글라이세린; 소르비톨; 폴리에틸렌 글라이콜; 물; 우유; 알긴산; 등장성 염수 및 포스페이트 완충액; 뿐만 아니라 약학 제형에 보통 사용되는 다른 상용성 물질이 있다.

본 발명에 이용되는 조성물은 또한 다른 성분(예: 착색제, 풍미제 및/또는 보존제)을 함유할 수 있다. 이들 물질은, 존재한다면, 대체로 비교적 소량 사용된다. 상기 조성물은, 필요하다면, 골관절염을 치료하는데 통상적으로 사용되는 다른 치료제를 함유할 수도 있다. 또한, 상기 조성물은, 필요하다면, 연골 손상에 수반될 수도 있고 수반되지 않을 수도 있는 2차 증상, 예를 들어 염증 또는 통증을 치료하는데 통상적으로 사용되는 다른 치료제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 아스피린, 나프록센, 또는 유사한 소염 진통제를 함유할 수 있다.

상기 조성물 중 활성 성분의 퍼센트는 폭넓은 범위내에서 변할 수 있지만, 실제 목적을 위해서는 고체 조성물 중에 10% 이상, 주요 액체 조성물 중에 2% 이상, 둘다 약 95% 이내의 농도로 존재할 수 있다.

본 발명의 방법에 유용한 활성 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 다른 치료제와 이의 조합물의 전형적인 투여 경로는 경구 또는 비경구이다. 예를 들어, 유용한 정맥내 투여량은 5 내지 50mg이며, 유용한 경구 투여량은 20 내지 800mg이다. 상기 투여량은 연골 손상, 관절 기능의 손실, 또는 통증, 예를 들어 류마티스 관절염 및 골관절염에서 발생하는 질환의 치료에 사용되는 투여량 범위내에 속하거나, 또는 의사가 전술한 환자의 필요에 따라 결정할 것이다.

본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 전술한 바와 같은 다른 치료제와 이들의 조합물은 유닛 투여 형태를 비롯한 임의의 형태로 투여될 수 있다. 본 발명의 방법에 사용되는, 본 발명의 방법에 유용한 활성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유닛 투여 형태는 또한 연골 손상 또는 관절 기능의 손실에 기인하는 질환의 치료제로 유용한 다른 화합물을 포함할 수도 있다.

본 발명의 방법의 잇점으로는, 본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물의 상대적인 비독성 특성, 이의 제조의 용이함, 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물이 잘 내성화된다는 사실, 및 약물의 정맥내 및 경구 투여의 용이함을 들 수 있다.

다른 중요한 잇점은 본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물이 관절염 통증 및 연골 손상에 대해 신규한 기계적 치료력을 나타낸다는 것이다. 이는 현재 전술한 OA, OA 통증, RA 통증, 연골 손상 등의 약리학적 치료에 있어 효능 및/또는 안정성 제한이 주어진 환자에게 중요할 것이다. 예를 들어, 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염은 칼슘 이온운반체-자극 래트 호염기 백혈병 세포로부터의 프로스타글란딘-F2a("PGF2a") 발현 또는 칼슘 이온운반체-자극 래트 호염기 백혈병 세포로부터의 류코트리엔 B4("LTB4") 발현을 억제하지 못하고, 이로써 사이클로옥시게나제 억제제, 예를 들어 나프록센 또는 인도메타신 또는 5-리폭시게나제 억제제의 위장 역할을 나타낼 수 없는 것으로 밝혀졌다(예: 위궤양 및 출혈, 소화불량, 등).

다른 중요한 잇점은 본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물이, 관절염 통증 완화제 VIOXX의 경우에 몇몇 환자에게서 관찰되었던 혈압 상승을 나타내지 않는다는 점이다. 예를 들어, 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염은 보통의 건강한 인간에서는 영향을 미치지 않거나 만약 있다면 매우 약간(1 내지 5mmHg)의 혈압 감소를 나타내는 것으로 밝혀졌다.

다른 중요한 잇점은 본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물이 관절염, 및 병리학적 요소로서 연골 손상을 갖는 다른 질환 및 질병에 대해 질환 변형 활성을 나타낸다는 점이다. 현재 시장에는 이러한 치료 효과에 대해 공인된 승인된 약물이 없다. 심지어, 이러한 연골 손상 억제 효과 및 OA 및 RA 증상(통증) 치료 효과는 현재 하나의 약리 약품으로 발견되고, 본원의 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물은 1일 1회 투여될 수도 있다. 환자가 2개 대신 1개의 약물, 및 2개 이상 대신 하루에 단 1개의 환약만을 섭취할 수 있다면, 환자의 순증, 및 이로 따른 환자의 편의는 증가하게 된다.

또한, 본 발명은, 요구된다면, 감소시키거나 심지어 없애야 하는 연골 손상 및 염증 및/또는 통증을 앓고 있는 환자의 치료에 현재 사용되는 특정량의 소염제 및/또는 통증 경감제를 허용할 수도 있다. 소염제 및 진통제는 위장 출혈 및 위궤양과 같은 바람직하지 못한 부작용을 일으킬 수 있는 것으로 공지되어 있다. 이들 부작용은 연골 손상을 억제하는 본 발명을 이용함으로써 피하거나, 감소시키거나 없앨 수 있다.

본 발명의 방법에 유용한 활성 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 합성에 있어서 중간체는, 유기 화학 분야에 널리 공지된 다양한 합성 절차를 적용함으로써 유기 화학 분야의 한 숙련자에 의해 제조될 수 있다. 이 합성 절차는 문헌, 예를 들어 몇개를 명명하면 문헌 [*Reagents for Organic Synthesis*, by Fieser and Fieser, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2000]; [*Comprehensive Organic Transformations*, by Richard C. Larock, VCH Publishers, Inc., New York, 1989]; [the series *Compendium of Organic Synthetic Methods*, 1989, by Wiley-Interscience]; 또는 [the text *Advanced Organic Chemistry*, 4th edition, by Jerry March, Wiley-Interscience, New York, 1992]; 또는 [the *Handbook of Heterocyclic Chemistry* by Alan R. Katritzky, Pergamon Press Ltd, London, 1985] 등에서 찾을 수 있다. 다르게는, 숙련자에게는 예컨대 오하이오주 콜럼버스 소재의 CAS, 또는 독일 프랑크푸르트 소재의 MDL 인포메이션 시스템즈 게엠베하(MDL Information Systems GmbH)(종래에는 베일스타인 인포메이션 시스템즈 게엠베하(formerly Beilstein Information Systems GmbH))로부터 입수가 가능한 것과 같은 널리 입수가 가능한 데이터베이스를 검색함으로써 중간체를 제조하는데 유용한 방법을 화학 문헌에서 찾을 수 있다.

본 발명의 방법, 조성물 또는 조합물에 유용한 화합물의 제법은, 상업적인 공급원으로부터 구입할 수 있거나, 앞서 인용된 참고문헌 또는 공급처에 있는 절차를 적용함으로써 용이하게 제조될 수 있는, 출발 물질, 시약, 용매 및 촉매를 사용할 수 있다. 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물을 제조하는데 유용한 출발 물질, 시약, 용매 및 촉매의 상업적 공급원으로는, 예컨대 더 알드리치 케미칼 캄파니(*The Aldrich Chemical Company*), 및 미주리주 세인트 루이스 소재의 시그마-알드리치 코퍼레이션(Sigma-Aldrich Corporation), 스위스 소재의 바켄 바켄 아.게.(*BACHEM, BACHEM A.G.*) 또는 영국 소재의 랭커스터 신세스 리미티드(*Lancaster Synthesis Ltd.*)의 다른 자회사들 들 수 있다.

본 발명의 방법, 조성물, 또는 조합물에 유용한 몇몇 화합물의 합성에서는 출발 물질, 중간체, 또는 반응성 작용기를 함유하는 반응 생성물을 이용할 수 있다. 화학 반응 동안, 반응성 작용기는 사용된 반응 조건에 대해 실질적으로 비활성인 반응을 부여하는 보호기를 이용하여 보호될 수 있다. 보호기는 이 보호기가 필요한 반응 단계를 실시하기 전에 출발 물질상에 도입된다. 일단 보호기가 더 이상 필요하지 않게 되면, 보호기는 제거될 수 있다. 활성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 합성 동안에 보호기를 도입하고, 그 후에 이를 제거하는 것이 당해 분야의 통상적인 기술내에 속한다. 보호기를 도입하고 제거하는 절차는 공지되어 있으며, 예컨대 본원에 참고로 인용된 문헌 [*Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., Greene T. W. and Wuts P. G., John Wiley & Sons, New York: New York, 1991]을 참고한다. 따라서, 예를 들면 다음과 같은 보호기를 아미노, 하이드록실 및 그밖의 다른 기; 카복실릭 아실 기, 예컨대 포밀, 아세틸 및 트라이플루오로아세틸; 알콕시카보닐 기, 예컨대 에톡시카보닐, t-부톡시카보닐(BOC), β,β,β-트라이클로로에톡시카보닐(TCEC) 및 β-요오도에톡시카보닐; 아르알킬옥시카보닐 기, 예컨대 벤질옥시카보닐(CBZ), 파라-메톡시벤질옥시카보닐 및 9-플루오렌메틸옥시카보닐(FMOC); 트라이알킬실릴 기, 예컨대 트라이메틸실릴(TMS) 및 t-부틸다이메틸실릴(TBDMS); 및 그밖의 다른 기, 예컨대 트라이페닐메틸(트리릴), 테트라하이드로피란일, 바이닐옥시카보닐, 오르쏘-나이트로페닐설폰, 다이페닐포스포닐, 파라-톨루엔설폰(Ts), 메실, 트라이플루오로메탄설폰 및 벤질을 보호하는데 이용될 수 있다. 보호기를 제거하기 위한 절차의 예로는, 수소화 촉매, 예컨대 10% 탄소상 팔라듐의 존재하에 수소 기체를 50psi로 사용하는 CBZ 기의 수소첨가분해반응; 다이클로로메테인 중 염화수소, 다이클로로메테인 중 트라이플루오로아세트산(TFA) 등을 사용하는 BOC 기의 산첨가분해반응; 실릴 기와 플루라이드 이온의 반응; 및 아연 금속을 사용한 TCEC 기의 환원성 분해반응을 들 수 있다.

본 발명의 방법에 유용한 활성 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제법은 상기 참고로 인용된 특허 및 특허 출원 공개공보를 참조하여 인용되어 있다.

하기 연구에서 mg/kg의 투여량은 시험 동물 체중의 중량(kg) 당 시험 화합물의 중량(mg)을 의미함을 이해해야 한다.

하기 생물학적 방법 1, 2, 4 및 5에서 대조용 관절을 갖는 사지의 발(시험 화합물 비히클만이 투여된 동물)과 반대쪽 시험용 관절을 갖는 사지의 발(시험 화합물 비히클만이 투여된 대조 또는 유인 동물 및 시험 화합물 비히클에 용해된 시험 화합물이 투여된 치료 동물) 사이에 차이를 갖는 뒷발 중량은 인커패시턴스(incapacitance) 시험기, 모델 2KG(린톤 인스트루멘테이션(Linton Instrumentation), 영국 노포크 소재)를 사용하여 측정되었음을 이해해야 한다. 인커패시턴스 시험기는 래트의 앞다리들을 지지하는 외향으로 기울어진 전방 벽이 설치된 하나의 챔버, 및 이 측정을 촉진하는 하나가 뒷발을 담당하는 2개의 중량 감지 패드를 갖는다. 차이를 갖는 뒷발 중량은 그램으로 표시되고 다음과 같이 계산된다: (유인 또는 치료 동물 각각에 대해 대조용 사지상에 놓인 평균 중량(g)-반대편 시험용 사지상에 놓인 평균 중량(g))-(대조 동물 각각에 대해 대조용 사지상에 놓인 평균 중량(g)-반대편 시험용 사지상에 놓인 평균 중량(g)). 모든 결과는 호버그(Hoehberg) 절차에 이어 공분산("ANCOVA") 분석을 이용하여 동시 지점에서 대조군에 대한 평균 결과와 유인 또는 치료군에 대한 평균 결과를 비교함으로써 통계적으로 분석되었고, 통계학적으로 중요한 것은 달리 주지하지 않는 한 $p < 0.05$ 를 가졌다.

본 발명의 방법에서 데이터를 통계적으로 분석하기 위해 호버그 절차에 이어 ANCOVA를 이용하는 것이 반드시 필요한 것이 아님을 이해해야 한다. 호버그 절차가 없는 ANCOVA, 호버그 절차가 있는 변이량 분석("ANOVA"), 호버그 절차가 없는 ANOVA, 호버그 절차가 있는 t-시험, 및 호버그 절차가 없는 t-시험 등과 같이 이용될 수 있는 또다른 통계 분석이 공지되어 있다.

또한, 하기 실시예 전부에 기재된 바와 같은 사용된 IL-6 및 IL-6sR은 미네소타주 미니애폴리스 소재의 R&D로부터 구입되는 시판용 재조합 인간 IL-6 및 인간 IL-6sR였음을 이해해야 한다.

또한, 생물학적 방법 1, 2 및 4에서 MIA의 주입 전에 또는 생물학적 방법 5에서 IL-6 및 IL-6sR의 주입 전에 래트는 2% 부피/부피("v/v") 아이소플루레인으로 녹아있는 유지될 때까지 5% v/v 아이소플루레인 가스로 마취시켰음을 이해해야 한다. 래트는 아이소플루레인 투여를 중단한 후 약 5분후에는 완전히 의식이 되돌아왔다.

또한, 생물학적 방법 5에서 사이토킨 비히클은 물 중 0.5% HPMC 및 0.2% 트윈(Tween) 80("HPMC/트윈 80")으로 구성되어 있음을 이해해야 한다.

6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염의 투여가 (IL-6 및 IL-5sR)-유도된 통증을 억제함을 하기 생물학적 방법 5에 나타낼 것이다.

연골 손상을 억제하고, 통증을 완화하고, 골관절염을 치료하는 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 신규하게 개발된 능력은 하기 기재된 동물 모델에 잘 확립되어 있다.

생물학적 방법 1

연골 손상의 래트 모델("MIA 래트")에서의 모노소듐 요오도아세테이트-유도된 골관절염:

조직학적 분석에 의해 측정되는 이 모델에서의 골관절염을 유도한 최종 결과들 중 하나는, 감염된 관절 내의 골관절염 상태의 발전이며, 톨루이딘 블루 염색의 손실 및 골증식체의 형성을 특징으로 한다. 조직학적 변화는 관절 연골의 농도-의존적 분해와 관련되며, 이는 감염된 관절을 포함하는 사지의 뒷발 중량의 분포에 대한 영향, 생화학적 분석에 따른 관절 내의 증가된 양의 프로테오글리칸 또는 하이드록시프롤린의 존재, 또는 골관절 상해의 조직병리학적 분석에 의해 입증된다. 아래에 보고되는 뒷발 중량 분포 결과, 또는 본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에서 관찰되는 것으로 기대되는 결과는, 관절 연골 손상을 직접 억제하려는 본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 능력으로부터 나타난다.

일반적으로, 0일째 MIA 래트 모델에서, 수컷 위스타 래트(Wistar rat)의 우편 관절염 환자의 관절과 좌편 건강한 사람의 관절 사이의 뒷발 중량 차이는 인커패시턴스 시험기, 모델 2KG(린톤 인스트루멘테이션, 영국 노포크 소재)로 측정한다. 인커패시턴스 시험기는 래트의 앞다리들을 지지하는 외향으로 기울어진 전방 벽이 상부에 설치된 하나의 챔버, 및 이 측정을 용이하게 하는 하나가 뒷발을 담당하는 2개의 중량 감지 패드를 갖는다. 그 다음, 래트를 아이소플루레인으로 마취시키고, 우편 뒷다리 무릎 관절에 무릎밀 인대를 통해 모노-요오도아세테이트("MIA") 1.0mg을 주입한다. MIA를 관절 내에 주입시키면, 글라이콜분해의 억제 및 이로 인한 주위 연골세포의 죽음이 야기된다. 래트를 14일 또는 28일 동안 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 비히클(본 발명의 경우, 물)을 매일 추가로 투여한다. 본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 전형적으로 매일 래트 1kg당 본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 30mg 투여량으로 투여하지만, 본 발명의 화합물은 연구되는 화합물을 요건에 따라 예컨대 10, 60, 90 또는 100mg/kg/일 투여량으로 투여할 수 있다. 이는 이 모델에서 본 발명의 방법에 유용한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 적절한 투여량을 측정하는데 있어 약학 분야의 숙련자의 통상적인 수준 내에 속한다. 이 모델에서, 본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 삼투압 펌프를 통해 경구 투여 또는 정맥 내 투여에 의한 본 발명의 화합물의 투여에 의해 이루어진다. 2주 연구 동안 7일 및 14일 후, 또는 4주 연구 동안 7일, 14일 및 28일 후, 뒷발 중량 분포를 다시 측정한다. 전형적으로, 비히클이 단독으로 투여된 동물은 그들의 비감염된 좌편 뒷발이 그들의 우편 뒷발보다 더욱 큰 중량을 나타내지만, 본 발명의 방법에 유용한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 투여된 동물은 이들 뒷발들 사이에서 더욱 정상적인(즉, 더욱 건강한 동물과 유사한) 중량 분포를 나타낸다. 이 중량 분포 변화는 관절 연골 손상의 정도에 비례한다. 뒷발 관절 기능 변화 억제율(%)은 대조 동물에 비해 치료된 동물에 대한 뒷발 중량 분포 변화(%)로서 계산한다. 예를 들면, 2주 연구에서, 뒷발 중량 분포 변화 억제율(%)은 다음 수학적 1과 같다.

$$\text{억제율(\%)} = \left\{ 1 - \left[\frac{(\Delta W_G)}{(\Delta W_C)} \right] \right\} \times 100$$

상기 식에서,

ΔW_C 는 비히클이 단독으로 투여된 대조 동물에서 14일째날에 측정된 건강한 좌편 다리와 관절염 다리 사이의 뒷발 중량 차이를 나타내고,

ΔW_G 는 본 발명의 방법에 유용한 활성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 투여된 동물에서 14일째날에 측정된 건강한 좌편 다리와 관절염 다리 사이의 뒷발 중량 차이를 나타낸다.

MIA 래트 모델에서 생화학적 또는 조직생리학적 말단 지점을 측정하기 위해, 상기 연구에서 동물 중 몇마리를 희생시킬 수 있으며, 골관절염 우편 무릎 관절 및 대측성 좌편 무릎 관절 둘다에서 유리 프로테오글리칸의 양을 생화학적 분석에 의해 측정할 수 있다. 대측성 좌편 무릎 관절에서의 유리 프로테오글리칸의 양은 건강한 관절에서의 유리 프로테오글리칸의 양의 기준 값을 제공한다. 본 발명의 방법에 유용한 활성 화합물이 투여된 동물에서 골관절염 우편 무릎 관절 내의 프로테

오글리칸의 양, 및 비히클이 단독으로 투여된 동물에서 골관절염 우편 무릎 관절 내의 프로테오글리칸의 양을, 대측성 좌편 무릎 관절 내의 프로테오글리칸의 양과 독립적으로 비교한다. 골관절염 우편 무릎 관절 내의 프로테오글리칸의 손실량은 대조용 대측성 좌편 무릎 관절과 비교되는 프로테오글리칸의 손실율(%)로서 표기된다. 프로테오글리칸 손실 억제율(%)은 $\{1 - [(비히클을 사용한 관절염으로부터의 프로테오글리칸 손실율(\%)) - (본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물을 사용한 관절염으로부터의 프로테오글리칸 손실)] \div (비히클을 사용한 관절염으로부터의 프로테오글리칸 손실율(\%))\} \times 100$ 으로 계산할 수 있다.

프로테오글리칸 손실량 분석으로부터 예측되는 MIA 래트 데이터에서, 본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물이, 인간을 비롯한 포유동물 환자에서 연골 손상을 억제하고, 관절 기능을 개선시키고, 골관절염을 치료하는데 효과적임을 확립한다. 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물을 MIA에서 시험하고, 그 결과들을 하기 생물학적 방법 2에 기술한다.

생물학적 방법 2

MIA에서의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염:

특정 실험에서, 모노소듐 요오도아세테이트("MIA")(1mg/관절)를 마취된 수컷 위스타 래트의 우편 무릎의 무릎밀 인대를 통해 주사하였다. 대측성 대조 무릎에 생리 식염수 50 μ l를 주사하였다. 인커패시턴스 시험기를 사용하여 우편 (관절염) 무릎과 좌편 (대측성) 무릎 사이를 측정할 때, 뒷발 중량 분포 변화를 관절염 무릎에서의 기능적 제한 지수로서 이용한다. 관절 기능의 제한은 7일, 14일 및 28일에 측정된 후, 관절염을 유도하였다. 희생시킨 후, 경골 고원에 대한 미란 심중도를 관절염 관절로부터 측정하였다. 또한, 이들 샘플에 대한 조직학적 분석을 실시하였다. 본 발명의 기본은 30mg/kg 및 10mg/kg 투여량에서 연골 미란 심중도를 크게 감소시키는 1일 2회 경구 투여된(즉, PO; BID) 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염의 능력, 및 뒷다리 중량 차이의 감소로 정의되는 관절 기능 제한을 감소시키는 그의 능력에 의해 유래된다.

경구 투여에서, 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 이중 증류수에 용해시켰다(모든 계산은 모 약물의 백분율에 기초한다). 3mg/kg, 10mg/kg 및 30mg/kg의 투여량에서의 투여량-반응 연구들[경구로("PO"); 1일 2회("BID")]에서, 4주 후-MIA에서 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염이 30mg/kg 투여량에서 연골의 구조적 손상의 정도를 크게 감소시키고 관절 통증을 크게 감소시키는 것으로 입증되었다.

경구 투여되는 이들 연구에서의 결과들은 하기 표 1에서 "IJFL(%+/-SEM)"(여기서, IJFL은 관절 기능 제한의 억제율을 의미하고, SEM은 평균의 표준 오차를 의미한다), "SDCES"(여기서, SDCES는 연골 미란 심중도의 의미있는 감소를 의미한다), 및 "감소된 미란 크기"(여기서, 감소된 미란 크기는 관절 미란의 면적 크기에서 통계적으로 의미있는 감소가 존재하는지 여부를 의미한다)로 표지된 칼럼으로 하기 나타났다.

표 1.

CI-1027의 1일 2회 경구 투여에 의한 투여량에 따른 4주 연구			
투여량(mg/kg)	IJFL(%+/-SEM)	SDCES ^a	감소된 미란 크기
30	63+/-8 ^a	예 ^a	아니오
10	36+/-9	예 ^e	예 ^c
3	3+/-156	예 ^f	아니오
30	60+/-8 ^a	아니오 ^g	아니오
(a) 비히클에 대한 p<0.05(일원분산분석(One-way Analysis of Variance)("일원 ANOVA"); Dunnett's Multiple Comparison Procedure)			
(b) 비히클에 대한 p<0.05(리디트(ridit) 분석)			
(c) 비히클에 대한 p<0.05(원 웨이 ANOVA)			
(d) 실제 p = 0.027			
(e) 실제 p = 0.001			
(f) 실제 p = 0.043			
(g) 실제 p = 0.100			

전체 미란 심중도의 차이를 측정하기 위해 리디트 분석을 사용할 수 있다. 이 파라미터로는 미란 등급(0 = 미란이 없음, I = 희미한 또는 중간 층 내로 연장된 미란, II = 깊은 층 미란), 및 면적(각 스코어에서 가장 큰 부식의 면적으로 나뉘 정량화되는, 소, 중 및 대 등급) 모두를 동시에 고려한다. 분석에서는 심중도의 각 단위가 상이하지만, 단위들 사이의 수학적 관계를 추정하지 않는 것으로 인식된다.

상기 표 1에 기록된 MIA 래트 데이터에서, 본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 6-(5-카

복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물이, 인간을 비롯한 포유동물 환자에서 연골 손상을 예방 또는 억제하고, 관절 기능을 개선시키고, 관절 통증을 완화하고, 골관절염을 예방 또는 치료하는데 효과적임을 확립한다.

또한, 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 화합물을 삼투압 펌프를 통해 피하로 투여할 수 있다. 예컨대, 100mg/kg/일, 90mg/kg/일, 30mg/kg/일 및 10mg/kg/일로 투여할 수 있다.

생물학적 방법 3

토끼에서의 실험 골관절염의 유도("토끼에서의 EOA"):

정상적인 토끼들을 마취시키고, 우편 무릎의 중간동맥을 절개하였다. 전방 십자형 인대를 보이게 펼쳐 해체한다. 상처들을 덮고, 동물들을 개별 케이지 내에 가두고, 운동시키고, 임의로 사육시킨다. 비히클(물) 또는 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 토끼에게 제공한다(1군당 10마리 토끼). 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 각 군에게 매일 3회 30 또는 10mg/kg/투여량으로 투여한다. 토끼를 수술 후 8주간 마취시키고, 각 동물로부터 경골의 근위 단부 및 대퇴골의 원위 단부를 제거한다.

거시적 등급화

대퇴골 관절구 및 경골 고원 상에서의 연골 변화들을 해부 현미경(뉴욕주 로체스터 소재의 스테레오주 보슈 앤드 롬 (Stereozoom, Bausch & Lomb)) 하에서 별도로 분류한다. 미란의 깊이를 다음과 같이 0 내지 4의 등급으로 분류한다. 등급 0 = 정상적인 표면, 등급 1 = 표면의 최소 세동 또는 약간의 황색 탈색, 등급 2 = 외면 또는 중간 층 내로만 연장된 미란, 등급 3 = 깊은 층들 내로 연장된 미란, 등급 4 = 연골하 골로 연장된 미란. 표면적 변화를 측정하여 표기한다(mm²). 대표적인 표면을 또한 조직학적 등급화를 위해 사용할 수 있다(아래 참조).

조직학적 등급화

대퇴골 관절구 및 경골 고원의 상해 면적으로부터의 연골의 시상부합 섹션 상에서 조직학적 평가를 실시한다. 일련의 섹션들(5um)을 제조하여 사프란닌-O로 염색한다. 만킨(Mankin) 등의 조직-조직화학적 척도를 사용하여 2명의 독립적인 관찰자가 OA 상해의 심중도를 0 내지 14로 분류한다. 이 척도는 사프란닌-O 염색의 손실에 기초한 OA 상해의 심중도(등급 0 내지 4), 세포 변화(등급 0 내지 3), 혈관에 의한 수위 침범(등급 0 내지 1) 및 구조적 변화(등급 0 내지 6)를 평가한다. 이 후자의 척도에서, 0은 정상적인 연골 구조를 나타내고, 6은 연골하 골까지의 연골 미란을 나타낸다. 스코어 시스템은 다수의 섹션들에서의 가장 심한 조직학적 변화에 기초한다.

중앙 및 측부 무릎 구획으로부터의 활막의 대표 표본을 하부 조직으로부터 절개한다. 표본을 고정시키고, 매립하고, 상기한 바와 같이 구분하고(5um), 헤마톡실린-에오신으로 염색한다. 각각의 구획에서, 스코어 목적을 위해 2개의 활막 표본을 검사하고, 각각의 구획으로부터의 최고 스코어를 보유한다. 평균 스코어를 계산하고, 전체 무릎에 대한 단위로서 고려한다. 3개의 조직학적 기준의 척도[활액 라이닐 세포 과다형성(등급 0 내지 2); 용모 과다형성(등급 0 내지 3); 및 단핵 및 다핵 세포에 의한 세포 침윤의 정도(등급 0 내지 5), 여기서 0은 정상적인 구조를 나타낸다]를 부가함으로써, 활막염의 심중도를 2명의 독립적인 관찰자가 0 내지 10 등급으로 분류한다.

통계학적 분석

평균 값 및 SEM을 계산하고, 만-위트니(Mann-Whitney) U-시험을 사용하여 통계학적 분석을 실시하였다.

치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물을 사용하여 이들 EOA 연구를 수행하면, 결과에서는 활성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물이 경골 고원 상의 상해 크기를 감소시키고 아마도 경골 내의 손상 또는 대퇴골 관절구에 대한 손상을 감소시키는 것을 나타낸다. 결론적으로, EOA 결과에서는, 본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물이, 연골 손상에 대한 큰 억제 효과를 갖는 것으로 나타낸다.

생물학적 방법 4

모노소듐 요오도아세테이트("MIA")-유도된 골관절염:

12시간:12시간의 밝음:어두움 사이클 상태로 수컷 위스타 래트(175 내지 200g)를 옥수수수대 깔짚이 있는 고체 바닥 격리 케이지 내에 케이지당 2 내지 4마리의 래트로 사육하였다.

5% 부피/부피("v/v") 아이소플루레인 기체로 래트를 마취시키고, 2% v/v 아이소플루레인 기체를 사용하여 유지시켰다. 마취된 래트에 우편 무릎밀 인대를 통해 MIA 1mg의 1회 관절 내 주입을 실시한다. MIA를 생리 식염수 중에 용해시키고, 50 μ l의 부피로 투여하였다. 대측성 대조 무릎에 생리 식염수 50 μ l를 주입하였다. 아이소플루레인 기체의 투여를 중단시켰으며, 래트는 약 5분 후에 의식이 완전히 되돌아왔다.

관절 통증의 지수 및 화합물 효능 척도로서, 뒷다리 우편 (관절염) 무릎 관절과 좌편 (대측성) 무릎 관절을 지지하는 우편 뒷발과 좌편 뒷발의 뒷발 중량 분포의 이동을 사용하였다. 뒷발 중량 분포를 측정하기 위해 인커패시턴스 시험기(모델 2KG, 린톤 인스트루멘테이션, 영국 소재)를 사용하였다. 각각의 데이터 지점은 5초 동안 3회 관독의 평균이다.

CI-1027(즉, 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염)을 하이드록시프로필메틸셀룰로스 ("HPMC") 비히클 중에 용해시켰다(0.05% HPMC + 0.2% Tween 80; 화합물의 양을 자유 산, 즉 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산의 백분율에 기초하여 조정하였다).

하기 2개의 투여 패러다임(paradigm)을 이 모델에서 CI-1027의 효과를 시험하는데 사용하였다. (1) 1회 급성 투여량 투여에 따른 관절 통증에 대한 CI-1027의 통증 완화 효과를 측정하는데 1회 (급성) 투여를 이용하였다. (2) 관절 통증 및/또는 연골 손상에 대한 CI-1027의 억제 효과를 측정하는데 만성 (여러 날 동안; 1일 2회) 투여량을 이용하였다. 급성 투여량 패러다임은 골관절염 신호(예: 운동성 및 관절 기능) 및 골관절염 징후(예: 관절 통증)와 관련된다. 만성 투여량 패러다임은 골관절염 질환 조절 약물(disease modifying osteoarthritis drug, DMOAD)을 정의한다.

급성 (1회) 투여량 패러다임에서, 앞서 기술된 바와 같이, 기준 통증 관독을 확립하기 위해, 뒷발 중량 분포 변화를 MIA 주사한지 13일 후 늦은 시기 또는 14일 후 빠른 시기에 측정하였다. 그 다음, 경구 급식(PO)을 통해 CI-1027을 1회 10, 30 또는 100mg/kg 투여량으로 래트에 제공하였다. 뒷발 중량 분포 변화를 2시간, 4시간 및 6시간 후-화합물 투여를 측정하였다.

만성 (다회) 투여량 패러다임에서, MIA 및 염수를 0일에 주사하였다. CI-1027을 MIA 주사 0.5시간 전에 PO를 통해 제공하였다. 그 다음, 28일 동안 매번 약 12시간 동안 CI-1027(3, 10 또는 30mg/kg)을 제공하였다. 뒷발 중량 분포 변화를 7일, 14일 및 28일에 측정하였다.

CI-1027을 4주 동안 1일 2회 투여한 후, CO₂를 투여하여 래트를 마취시켰다. 우편 (관절염) 다리로부터 연한 조직을 제거하고, 관절을 어긋나게 하고, 메니스커스를 조심스럽게 제거하여 경골 고원의 표면을 노출시켰다. 경골을 제거하고, 미란 분석을 실시할 때까지 생리 식염수 중에 위치시켰다. 다음과 같이 희생시키는 날짜와 동시에 경골 고원 미란을 분석하였다. 각각의 고원은 미란을 정의하는데 도움이 되도록 약 30초 동안 인디아(India) 잉크 중에 침지시키고, 염수 중에 행구고, 페이퍼 타올 상에 블로팅시켰다. 디지털 카메라가 장착된 입체 현미경을 사용하여 각각의 고원을 촬영하였다. 경골 고원을 촬영하고, 2명의 숙련자에게 다음 시스템을 사용하여 별도로 등급을 매겼다. 등급 0 = 미란이 없음; 등급 I = 외면 또는 중간 층 내로 연장된 미란; 등급 II = 깊은 층 미란이 있고, 연골이 없고, 연골하 골이 노출됨.

자이스(Zeiss) KS 300 이미지 분석 시스템을 사용하여, 사진들을 이미지 분석용 컴퓨터에 전달하여 각 등급에 대한 전체 미란 면적(이는 "mm²"로 표기됨)을 측정하였다. (상기와 같은) 리디트 분석을 사용하여 전체 미란 심중도의 차이를 측정하였다. 이 분석에서는 미란 등급과 면적(각 스코어에서 가장 큰 부식의 면적으로 3으로 나눠 정량화되는, 소, 중 및 대 등급) 모두를 동시에 고려한다. 분석에서는 심중도의 각 단위가 상이하지만, 단위들 사이의 수학적 관계를 추정하지 않는 것으로 인식된다.

급성 투여를 따른 관절 통증 완화에 대한 결과:

전술된 바와 같이 급성 투여량 패러다임으로 래트 MIA 모델에서 CI-1027을 시험하였다. 0일에 모든 래트에게 MIA를 우편 무릎 내로 주사하고, 좌편 무릎 내에 염수를 주사하였다. 14일에 래트를 인커패시턴스 시험기 상에서 검사한 후, CI-1027(10, 30 또는 100mg/kg, PO)을 제공하였다. 2시간, 4시간 및 6시간 후, 래트를 재검사하였다. 결과는, 래트의 뒷발 중량 분포 변화(g)를 나타내는 투여량-반응 선 그래프인 도 1에 그래프로 나타낸다. 도 1에서, CI-1027의 투여는, 전-투여량 측정치와 비교되는 통계학적으로 의미있는 방법으로 CI-1027의 2시간, 4시간 및 6시간 후 투여에서 100mg/kg이 투여된 관절염 래트에서 중량 하중 포텐셜(관절 통증)에서의 이동을 변형시켰다. 30mg/kg 투여량에서, 단지 4시간 후 투여 시간 지점의 변화만이 통계학적으로 의미가 있었다. 10mg/kg이 투여된 래트는 중량 하중 포텐셜에서의 이들의 이동을 의미 있는 변형을 이루지 못했다.

통계학적으로 의미있는 차이를 일원 ANOVA, 이후 듀넛 복합 비교 방법(Dunnett's Multiple Comparison Procedure)에 의해 측정하였다. 데이터를 평균±SEM으로 표기한다. N = 군당 8마리 래트.

1회 투여량의 만성 투여에 따른 관절 통증 완화의 결과:

MIA 및 염수를 0일에 주사하였다. CI-1027(30mg/kg)을 MIA 주사 0.5시간 전에 PO를 통해 제공하였다. 그 다음, 28일 동안 CI-1027을 1일 2회 제공하였다. 뒷발 중량 분포 변화를 7일, 14일 및 28일에 측정하였다. 결과는, 래트의 뒷발 중량 분포 변화(g)를 나타내는 시간 경과 선 그래프인 도 2에 그래프로 나타낸다. 도 2에 도시된 바와 같이, CI-1027은, 통계학적으로 의미있는 방법으로 시험된 모든 3시간-지점에서 뒷발 중량 분포 변화를 감소시켰다(7일, 14일 및 28일에서 47±8%, 71±9% 및 60±8% 억제율; p<0.05). 통계학적으로 의미있는 차이를 Dunnett's Multiple Comparison Procedure와 함께 일원 ANOVA에 의해 측정하였다. 데이터를 평균±SEM으로 표기한다. N = 군당 12마리 래트.

투여량-반응에 대한 만성 투여에 따른 관절 통증 완화의 결과:

다회 투여량 후 뒷발 중량 분포 변화에 의해 측정된 관절 통증을 관찰하기 위해 CI-1027에 대한 투여량-반응을 추가로 실시하였다. MIA 및 염수를 0일에 주사하였다. CI-1027(3, 10 또는 30mg/kg)을 MIA 주사 0.5시간 전에 PO를 통해 제공하였다. 그 다음, 28일 동안 CI-1027을 1일 2회 제공하였다. 뒷발 중량 분포 변화를 7일, 14일 및 28일에 측정하였다. 결과는, 래트의 뒷발 중량 분포 변화(g)를 나타내는 투여량-반응 선 그래프인 도 3에 그래프로 나타낸다. 도 3에 도시된 바와 같이, 30mg/kg에서의 CI-1027은, 통계학적으로 의미있는 방법으로 14일 및 28일에서 뒷발 중량 분포 변화를 감소시켰다(각각 50±10% 및 62±8% 억제율; p<0.05). 그러나 7일에, 제 1 실험에서 관찰된 의미있는 효과는 반복되지 않았다.

(38%±14% 억제). 시험된 모든 3시간-지점에서 10mg/kg 및 3mg/kg 투여량에서 뒷발 중량 분포에서 통계학적으로 의미있는 변화가 없었다. 통계학적으로 의미있는 차이를 Dunnett's Multiple Comparison Procedure와 함께 일원 ANOVA에 의해 측정하였다(* $p < 0.05$). 데이터를 평균±SEM으로 표기한다. N = 군당 12마리 래트.

만성 투여에 따른 관절 연골 퇴행의 억제에 대한 결과:

래트 MIA 모델에서 연골 구조를 보존하려는 능력에 대해 CI-1027을 시험하였다. 래트에게 28일 동안 CI-1027 30mg/kg을 PO를 통해 1일 2회 제공하고, 28일에 희생시켰다. 경골 고원을 제거하고, 앞서 방법들에서 기술된 바와 같이 분석하였다. MIA 및 염수를 0일에 주사하였다. CI-1027(30mg/kg)을 MIA 주사 0.5시간 전에 PO를 통해 제공한 후, 28일 동안 1일 2회 제공하였다. 28일에 미란 분석을 실시하였다. 리디트 시험을 사용하여 분석할 때, CI-1027은 경골 고원의 미란 심중도에 대해 통계학적으로 의미있는 효과를 갖지 않았다($p=0.10$). N = 군당 12마리 래트. 12마리의 비히클-처리된 래트들 중 2마리의 미란을 갖지 않았으며, 이는 부분적으로 통계학적 의미의 부재에 해당하는 것으로 이해해야 한다. 또한, 12마리의 비히클-처리된 래트들 중 5마리는 미란을 갖지 않는 것으로 이해해야 한다.

또한, (등급에 관계없이) 전체 미란 면적에 대한 CI-1027의 효과를 측정하였다. MIA 및 염수를 0일에 주사하였다. CI-1027(30mg/kg)을 MIA 주사 0.5시간 전에 PO를 통해 제공한 후, 28일 동안 1일 2회 제공하였다. 28일에 미란 분석을 실시하였다. 43%까지 전체 미란 면적이 감소된 CI-1027에서 통계학적으로 의미있는 차이가 존재하지 않았다. 그러나, 이 감소는 통계학적으로 의미가 있지 않으며(t-시험에 의해 측정함; $p=0.179$; N = 군당 12마리 래트), 이는 다시 부분적으로 앞서 참고한 미란이 없는 2마리의 비히클-처리된 래트들에 의해 설명될 수 있다.

투여량-반응에 대한 만성 투여에 따른 관절 연골 퇴행의 억제에 대한 결과:

래트에게 28일 동안 CI-1027 3, 10 또는 30mg/kg을 PO를 통해 1일 2회 제공하고, 경골 고원을 제거하고, 전술된 바와 같이 리디트 시험을 사용하여 분석하였다. MIA 및 염수를 0일에 주사하였다. CI-1027(3, 10 또는 30mg/kg)을 MIA 주사 0.5시간 전에 PO를 통해 제공한 후, 28일 동안 1일 2회 제공하였다. 28일에 미란 분석을 실시하였다. 리디트 분석에 의해 측정할 때, 3개의 모든 투여량은 통계학적으로 의미가 있다($p < 0.05$). N = 군당 12마리 래트. 미란 심중도의 차이를 측정하기 위해 리디트 분석을 사용할 수 있다. 결과는 도 4에 제시된다. 도 4는, (i) 등급 0(미란이 없음), 등급 I(외면 또는 중간 층 내로 연장된 미란이며, 추가로 소, 중 및 대 등급의 크기로 특징화됨), 또는 등급 II(깊은 층 미란; 연골이 임의의 위치에 잔류하지 않고, 연골하 골이 임의의 위치에 노출되며, 추가로 소, 중 및 대 등급의 크기로 특징화됨)으로서 표기되는 연골 미란 심중도; 및 (ii) 비히클-주사된 대조 동물과 비교되는 미란 분포(%)로서 표기되는 연골 크기에 대한 효과를 나타내는 투여량-반응 바아 그래프이다. 도 4에 제시된 바와 같이, CI-1027의 3개의 투여량 모두는 미란 심중도에 대해 통계학적으로 의미있는 억제 효과를 가졌다. 모든 비히클-처리된 래트가 전술된 실험과 반대로 미란을 갖는 것으로 이해해야 한다.

또한, (등급에 관계없이) 전체 미란 면적에 대한 CI-1027(3, 10 또는 30mg/kg)의 효과를 측정하였다. MIA 및 염수를 0일에 주사하였다. CI-1027(3, 10 또는 30mg/kg)을 MIA 주사 0.5시간 전에 PO를 통해 제공한 후, 28일 동안 1일 2회 제공하였다. 28일에 미란 분석을 실시하였다. 통계학적 의미를 일원 ANOVA 및 Dunnett's Multiple Comparison Procedure에 의해 측정하였다($p < 0.05$; N = 군당 12마리 래트). 데이터를 평균±SEM으로 표기한다. 결과는 도 5에 제시된다. 도 5는, 연골 미란 심중도 등급과 관계없이 비히클-처리된 대조 동물과 비교되는 연골 미란 크기에 대한 효과(이는 mm²로 표기됨)를 나타내는 투여량-반응 바아 그래프이다. 도 5에 제시된 바와 같이, 전체 미란 면적에서의 통계학적으로 의미있는 감소는 단지 CI-1027 10mg/kg에서만 지적되었다(62.4%).

30 또는 100mg/kg에서의 CI-1027의 1회 투여량은 MIA-유도된 관절염 래트에서 관절 통증을 효과적으로 완화시켰으며, 이는 CI-1027 및 다른 본 발명의 방법의 활성 화합물이 관절 통증에 대한 직접적인 통각과민 치료 효과를 갖는 것을 입증한다. 또한, CI-1027은 임상적으로 투여할 경우 래트 MIA 모델에서 관절 통증을 개선시켰다. 30mg/kg에서 PO를 통해 1일 2회 투여된 CI-1027은 4주까지 지속적인 효과를 나타냄과 동시에 투여 1 내지 2주 후의 관절 통증을 개선시켰다. 또한, CI-1027은 28일 동안 3, 10 또는 30mg/kg에서 PO를 통해 1일 2회 투여될 때 중간 크기의 경골 고원 미란을 효과적으로 감소시켰으며, 이는 CI-1027 및 다른 본 발명의 방법의 활성 화합물이 연골 손상을 경험한 관절에서의 직접적인 연골 손상 억제 효과를 갖는 것을 입증한다.

생물학적 방법 5

인터류킨-6 가용성 수용기("IL-6sR")를 갖는 인터류킨-6("IL-6")-유도된 관절 통증:

IL-6/IL-6sR 모델은 골관절염 통증과 관련된다.

12시간:12시간의 밝음:어두움 사이클 상태로 수컷 위스타 래트(175 내지 200g)를 옥수수수대 깔깃이 있는 고체 바닥 격리 케이지 내에 케이지당 2 내지 4마리의 래트로 가두었다. 동물을 임의적으로 먹을 수 있는 물과 함께 표준 래트 먹이로 사육하였다.

인간 재조합 IL-6(래트당 100ng; R&D 시스템즈(R&D Systems), 미네소타주 미네아폴리스 소재)을 포스페이트-완충된 염수('PBS') 중의 인간 재조합 IL-6 가용성 수용기(래트당 300ng; R&D 시스템즈, 미네소타주 미네아폴리스 소재)와 함께 주사하기 전 15분 동안 실온에서 항온처리하였다. 5% 부피/부피("v/v") 아이소플루레인 기체로 래트를 마취시키고, 2% v/v 아이소플루레인 기체를 사용하여 유지시켰다. 마취된 래트에 우편 무릎의 무릎밀 인대를 통해 IL-6/IL-6sR의 1회 관절간 주사를 50 μ l의 부피로 제공하였다. 대측성 대조 무릎에 PBS 50 μ l를 주입하였다. 아이소플루레인 기체의 투여를 중단시켰으며, 래트는 약 5분 후에 의식이 완전하게 되돌아 왔다.

관절 통증의 지수 및 화합물 효능 척도로서, 뒷다리 우편 (관절염) 발과 좌편 (대측성 대조) 발의 뒷발 중량 분포의 이동을 사용하였다. 뒷발 중량 분포를 측정하기 위해 인커패시턴스 시험기(모델 2KG, 린톤 인스트루멘테이션, 영국 소재)를 사용하였다. 각각의 데이터 지점은 5초 동안 3회 판독의 평균이다.

CI-1027을 전술된 바와 같이 HPMC 비히클 중에 용해시켰다. 뒷발 중량 분포 관독에서의 기준 변화를 IL-6/IL-6sR 주사한지 1일 후에 측정하였다. 실험일(0일)에, IL-6/IL-6sR 주사 3시간 전에 경구 급식을 통해 CI-1027(10, 30 또는 100 mg/kg)의 1회 투여량을 제공하였다(n = 군당 10마리의 래트). 뒷발 중량 분포 변화를 IL-6/IL-6sR 주사한지 1시간, 3시간 및 6시간 후에 측정하였다.

래트 IL-6/IL-6sR 모델에서 관절 통증에 대한 CI-1027(10, 30 또는 100mg/kg)의 효과를 시험하였다. 1일에 기준 인커패시턴스 판독치를 구하였다. 0일에 IL-6/IL-6sR 및 PBS를 주사하였다. CI-1027(10, 30 또는 100mg/kg)을 IL-6/IL-6sR 주사 3시간 전에 PO를 통해 제공하였다. 뒷발 중량 분포 변화를 1시간, 3시간 및 6시간 후-주사에서 측정하였다(4시간, 6시간 및 9시간 후-CI-1027 투여량). 결과는, 래트의 뒷발 중량 분포 변화(g)를 나타내는 시간 경과 투여량-반응 선 그래프인 도 6에 그래프로 나타낸다. 도 6에 도시된 바와 같이, CI-1027의 모든 3개의 투여량은, 통계학적으로 의미있는 방법으로 1시간 후 주사, 4시간 후 CI-1027 투여에서 뒷발 중량 분포 변화를 감소시켰다(10mg/kg, 30mg/kg 및 100mg/kg에서의 $53 \pm 9\%$, $74 \pm 8\%$ 및 $57 \pm 15\%$ 억제율; 통계학적으로 의미있는 차이를 일원 ANOVA, 이어 Hochberg's procedure에 의해 측정하였다(* $p < 0.001$)). 데이터를 평균 $\pm$ SEM으로 표기한다. N = 군당 10마리 래트. 3시간 및 6시간 후-주사에서 의미있는 효과가 없었다(6시간 및 9시간 후-CI-1027 투여).

전술된 실험은 다음 변화들과 함께 반복하였다. CI-1027을 10mg/kg 및 30mg/kg에서만 시험하고, 모든 기준 인커패시턴스 판독치를 무시하였다. 1일에 기준 인커패시턴스 판독치를 구하였다. 0일에 IL-6/IL-6sR 및 PBS를 주사하였다. CI-1027(10 또는 30mg/kg)을 IL-6/IL-6sR 주사 3시간 전에 PO를 통해 제공하였다. 1시간, 3시간 및 6시간 후-주사에서 뒷발 중량 분포 변화를 측정하였다(4시간, 6시간 및 9시간 후-CI-1027 투여량). 통계학적으로 의미있는 차이를 일원 ANOVA, 이어 Hochberg's procedure에 의해 측정하였다(* $p < 0.001$)). 데이터를 평균 $\pm$ SEM으로 표기한다. N = 군당 10마리 래트. 결과는, 래트의 뒷발 중량 분포 변화(g)를 나타내는 시간 경과 투여량-반응 선 그래프인 도 7에 그래프로 나타낸다. 도 7에 도시되고 앞서 제 1 실험에서 관찰된 바와 같이, CI-1027의 모든 10mg/kg 및 30mg/kg 투여량은, 통계학적으로 의미있는 방법으로 비히클 군과 비교함에 따라 뒷발 중량 분포 변화를 감소시켰다(10mg/kg 및 30mg/kg에서의 각각 $63 \pm 6\%$ 및 $71 \pm 10\%$ 억제율).

래트 IL-6/IL-6sR 무릎 주사 모델에서, CI-1027은 IL-6/IL-6sR의 1시간 후-주사로 관절 통증을 크게 완화시키며, 이는 CI-1027 및 본 발명의 방법의 다른 활성 화합물이 관절 통증에 대해 직접적인 통각과민 치료 효과를 갖는다.

생물학적 방법 6

카라기난-유도된 열 통각과민증:

목적: 잠재적 통각과민증계 진통 효능을 위한 화합물(즉, 류마티스성 관절염 통증과 같은 염증성 통증의 완화를 위한 화합물)을 선별하기 위한 것이다.

찰스 리버(Charles River)로부터 얻은 수컷 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트(200 내지 300g)를 먹이 및 임의적인 물이 갖춰진 12시간의 밝음/어두움 사이클 상태로 2개의 군으로 가두었다. 동물을 시험 1시간 전까지 시험실에 순응시켰다.

하그리브즈(Hargreaves) 등의 1988년 문헌의 변형된 방법에 따른 래트 발바닥 시험(샌디에고 소재의 캘리포니아 대학으로부터의 장치)을 사용하여 열 통각과민증을 검사하였다. 래트를 장치에 길들였으며, 이는 상승된 유리 테이블 상에 박스당 2마리 래트를 개별적으로 가둔 3개의 방풍유리 박스로 이루어진다. 이동가능한 복사열 공급원(할로젠 램프)을 유리 테이블 아래에 위치시키고, 뒷발에 초점을 맞추었다. 발 후퇴 잠복기(paw withdrawal latency, PWL)를 초 단위("s")로 기록하였다. 조직 손상을 방지하기 위해 22.5초의 자동 절단 시점을 설정하였다. 각 동물의 모든 뒷발에 대한 각 시간 시점에서 2 내지 3의 PWL의 평균을 산출하였다. 카라기난을 투여하기 전에 약 10의 PWL이 되도록 장치의 눈금을 조정하였다.

기본 PWL을 측정한 후, 10mg/ml로 발바닥 내 100 μ l를 우편 뒷발 내로 물들에 주입한다. 람다 카라기난(시그마 케미칼 캄파니(Sigma Chemical Co.))를 주사하기 5분 전에 등장성 염수 중에 용해시켰다. 동일한 프로토콜 2시간 후-카라기난(이 시간 시점은 피크 통각과민의 시작을 대표한다)을 따라 PWL을 다시 검사하여 통각과민이 전개되었는지를 확인하였다. 그 다음, 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염을 경구 투여 니들 2.5시간 후-카라기난 주사를 통해 경구로 투여하고, PWL을 6시간 동안 30 또는 60분 간격의 후-약물 투여로 얻었다.

데이터는 개별 동물에 대한 2 내지 3의 관독/발의 평균으로 이루어졌다. 데이터 군은 수집된 개별 평균이었다. 억제율(%)을 하기와 같이 각 시간 시점에서 계산하였다. (치료할 약물의 평균 - 대조군 평균)/(기준 평균 - 대조군 평균) $\times$ 100.

그 다음, 억제율 결과를 통계학적으로 분석하였다.

뒷발 중량 분포 변화 억제율(%) (MIA 및 IL-6) 또는 발 후퇴 잠복기(CITH)로서 표기된 관절 통증을 완화시키기 위한 CI-1027의 사용의 결과는 하기 표 2에 제시한다.

표 2: 7일(MIA) 또는 1일(IL-6 및 CITH)에 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염의 1회 경구 투여량에 의한, 뒷발 중량 분포 변화의 억제율(%) (MIA 및 IL-6) 또는 발 후퇴 잠복기(CITH)를 측정하는 관절 통증의 완화.

표 2.

모델	(대조군에 대한) 통증의 억제율(%)
(급성) MIA	67± 8%*
IL-6	71± 10%*
CITH	65± 20%*
*p < 0.05	

MIA, IL-6/IL-6sR 및 CITH로부터 선택된 상기 방법들 중 하나 이상에서 통증 완화 효과에 대해 하기 치환된 다이알킬 에터 화합물(참조 번호) 및 치환된 알킬 화합물(참조 번호)을 검사하였다: 7,7'-옥시비스(2,2-다이메틸헵타노산)(A1); 5,5'-옥시비스(2,2-다이메틸헵타노산)(A2); 4,4'-옥시비스(2,2-다이메틸헵타노산)(A3); 및 2,2,12,12-테트라메틸트라이데케인다이오산(A4).

데이터를 하기 표 3 내지 5에 제시한다. 하기 표 3에서, 생물학적 방법 4로부터의 데이터를 뒷발 중량 분포 변화의 억제율(%) ± 평균의 표준 오차로서 표기한다. 상기 생물학적 방법 1에서 인용된 식에 따라 억제율(%)을 계산하였다.

표 3: 생물학적 방법 4의 방법에 따라, 하기 "화합물 참조 번호", "7일 2시간(%±SEM)", "7일 4시간(%±SEM)", "7일 6시간(%±SEM)", "14일 2시간(%±SEM)", "14일 4시간(%±SEM)" 및 "14일 6시간(%±SEM)" 각각의 표제를 갖는 칼럼에서 억제율(%) ± 평균의 표준 오차로서 표기되는, 7일 또는 14일에 2, 4, 또는 6시간 후-투여량에서 측정된 화합물 참조 번호 A1 내지 A4의 30mg/kg의 1회 경구 투여량에 의해 뒷발 중량 분포에서의 MIA-유도된 변화의 억제에 의해 측정되는 관절 통증의 완화:

표 3.

화합물 참조 번호	7일 2시간 (%± SEM)	7일 4시간 (%± SEM)	7일 6시간 (%± SEM)	14일 2시간 (%± SEM)	14일 4시간 (%± SEM)	14일 6시간 (%± SEM)
A1	50± 11	15± 14	N/d ¹	-3± 15	-9± 17	N/d
A2	-11± 15	16± 15	N/d	9± 13	9± 20	N/d
A3	20± 4	34± 5	81± 6	33± 7	36± 3	27± 9
A4	25± 5	38± 7	43± 6	35± 6	29± 8	55± 7
N/d는 이용할 수 없음을 의미한다.						

하기 표 4에서, 생물학적 방법 5로부터의 데이터를 뒷발 중량 분포 변화의 억제율(%) ± 평균의 표준 오차로서 표기한다. 다음 수학적 식 1과 같이 억제율(%)을 계산하였다.

수학적 식 1

$$\text{억제율(\%)} = \left\{ 1 - \left[\frac{(\Delta W_G)}{(\Delta W_C)} \right] \right\} \times 100$$

상기 식에서,

ΔW_C 는, 1, 3 또는 6시간 후-주사 시간에서 측정할 때, 비히클이 단독으로 투여된 대조 동물 군의 IL-6/IL-6sR-주사된 사지와 건강한 다리 사이의 뒷발 중량 차이를 나타내고,

ΔW_G 는, 1, 3 또는 6시간 후-주사 시간에서 측정할 때, 치료할 동물 군의 IL-6/IL-6sR-주사된 사지와 건강한 다리 사이의 뒷발 중량 차이를 나타낸다.

표 4: 생물학적 방법 5의 방법에 따라, 하기 "화합물 참조 번호", "1시간(%±SEM)", "3시간(%±SEM)" 및 "6시간(%±SEM)" 각각의 표제를 갖는 칼럼에서 억제율(%) ± 평균의 표준 오차로서 표기되는, 1일에 IL-6/IL-6sR의 1, 3, 또는 6시간 후-주사에서 측정된 화합물 참조 번호 A4의 30mg/kg의 1회 경구 투여량에 의해 뒷발 중량 분포에서의 인간 재조합(IL-6/IL-6sR)-유도된 변화의 억제에 의해 측정되는 관절 통증의 완화:

표 4.

화합물 참조 번호	1시간 (%± SEM)	3시간 (%± SEM)	6시간 (%± SEM)
A4	70± 9	79± 5	26± 6

표 5: 생물학적 방법 6의 방법에 따라, 하기 "화합물 참조 번호", "투여량(mg/kg)" 및 "CITH(%)"의 표제를 갖는 칼럼에서 억제율(%)로서 표기되는, 1일에 화합물 참조 번호 A1 내지 A4의 30mg/kg의 1회 경구 투여량에 의해 발 후퇴 복귀에 의해 CITH로 측정되는 통증의 완화:

표 5.

화합물 참조 번호	7일 2시간 (%± SEM)	7일 4시간 (%± SEM)
A1	30	22
A2	30	-3
A3	30	20
A4	30	118
A4	100	115

생물학적 방법 7

생물학적 방법 5의 방법에 따르되, IL-6, IL-6sR 또는 IL-6 및 IL-6sR은, 온코스타틴-M, 온코스타틴-M과 온코스타틴-M 수용기, 백혈병 억제 인자("LIF"), LIF와 백혈병 억제 인자 수용기("LIFR"), 인터류킨-11("IL-11"), 및 IL-11과 인터류킨-11 수용기("IL-11R")로부터 각각 선택된 단백질 또는 단백질 및 그의 수용기에 의해 대체된다.

류마티스성 관절염에서 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물의 활성을 검정하기 위한 방법이 하기 생물학적 방법 8에 기술된다.

생물학적 방법 8

단핵 항체-유도된 관절염("MAIA") 마우스 모델:

이 모델에서, 시판중인 관절염-유도 단핵 항체 각테일을 이용하여 마우스 내의 관절염을 가능한 신속하게 유도한다. 이 각테일은, 활성 콜라겐-유도된 관절염("CIA"; CIA는 완전 Freund 애주번트 내의 자연 소 II형 콜라겐을 사용하는 감수성 동물의 피내 면역화에 의해 마우스에 유도되지만, 이는 전형적으로 6 내지 8주 걸리며, 질환의 발병 및 심증도는 매우 크게 변할 수 있으므로, 통계학적으로 의미있는 정도의 비교적 많은 수의 마우스가 요구된다)을 갖는 DBA/1 (H-2^d 일배체형) 마우스에서 생성된 4개의 상이한 단핵 항체("mAb")를 함유한다. 상기 mAb 중 3개는 84개 아미노산 잔여 단편, CB11의 LyC2(II형 콜라겐의 최소 아트로젠(arthrogenic) 단편) 내에 클러스터화된 자가항원 에피토프(autoantigenic epitope)를 인식하며, 제 4 mAb는 LyC2와 반응한다(테라토(Terato, K.), 하퍼(Harper, D.), 그리피츠(Griffiths, M.), 하스티(Hasty, D.), 예(Ye, J.), 크레머(Cremer, M.) 및 세여(J, Seyer)의 문헌 [Collagen-induced arthritis in mice: synergistic effect of Escherichia coli ("E. coli") lipopolysaccharide bypasses epitopespecificity in the induction of arthritis with monoclonal antibodies to type II collagen. Autoimmunity. 22 (3): 137-147]). 더욱 중요하게는, 4개 모든 mAb는 다수의 동물 종들에서 보존하고 있는 II형 콜라겐의 에피토프를 인식하므로, 균질한 및 이질적인 II형 콜라겐 모두와 상호작용한다.

전형적인 CIA 모델에 대한 단핵 항체-유도된 관절염 프로토콜의 주요 이점들 중 하나는, DBA/1 이외의 마우스 계통에서 CIA-유사 관절염을 유도하려는 그의 능력이다. 대부분의 유전자결손(knockout) 마우스가 DBA/1 계통이 아닌 129/Svj, BALB/c 또는 C57BL/6 계통으로 마련됨에 따라, 류마티스성 관절염을 향한 표적을 확인하는데 유전자결손 마우스를 사용하기 어려웠다. 연구자들은 관절염의 발병 또는 심증도에 대한 유전적 결함의 효과를 시험하기 위해 DBA/1 배경에 대해 그들의 유전자결손 마우스를 역교배하는데 집중하여서 세월을 허비하였다.

129/Svj, BALB/c, C3H/FeJ 및 C57BL/6 계통을 시험할 경우, DBA/1에서 대부분의 반응이 발견되었지만, BALB/c, C57BL/6 및 129/Svj 계통에서는 DBA/1보다 약간 적은 반응만을 나타냈다. C3H/FeJ 마우스는 비교적 비반응적이었다. mAb와 LPS의 조합에 대한 129/Svj의 반응도 또한 낮지만, 여전히 LPS만이 주사된 129/Svj 마우스보다 통계학적으로 의미있게 높았다.

우수한 인증받은 예비임상적 질환 모델들 중 하나는 동물 모델에서 인간 질환을 완화시키는데 작용하는 제제이다. 메토크세이트, 사이클로스포린 A 및 안티-TNF- α 항체 모두는 인간에서 류마티스성 관절염의 성공적인 치료에 사용되어 왔다. 단핵 항체-유도된 관절염 모델을 사용하여 BALB/c 마우스를 시험하는 경우, 메토크세이트(4mg/kg) 및 안티-TNF- α 항체(83.33 μ g)는 질환의 경과 전반적으로 발바닥과 발목의 붓기를 크게 억제하는 것으로 밝혀졌다. 안티-TNF- α 항체(83.33 μ g/동물)를 아트로젠-CIA 항체의 주사 1일 및 5일에 복강내 투여하였다. 사이클로스포린 A(25mg/kg)는 붓기 반응을 조기 억제하는 것으로 입증되지만, 9일까지는 비히클 대조군과 차이가 없었다.

MAIA 프로토콜:

전형적인 MAIA 실험에서, 아트로젠-CIA 단핵 항체 블렌드(케미콘 인터내셔널 인코포레이티드(Chemicon International, Inc.))의 용액 10mg/ml와 함께 0.4ml(BALB/c 및 DBA/1 계통) 또는 0.8ml(C57BL/6, 129X1/SvJ, C3H/HeJ 및 C3H/FeJ 계통)를 복강내로("i.p.") 4마리 마우스의 군들에게 주사하였다. 2일 후, PBS 중의 LPS(리포폴리사카라이드 형태 E. Coli 균주 0111B4)의 0.25mg/ml 용액 0.2ml를 복강내로 마우스에게 주사하였다. mAb 주사한 날짜, 및 LPS 주사 후 매번 2일에 다이어 디지털 캘리퍼(Dyer Digital Caliper)(#655-030-4916)를 사용하여 발바닥 및 발목 크기를 검사하였다.

치료제와 관련된 실험에서, 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 30, 100 또는 200mg/kg을 아트로젠-CIA 항체 투여 1일 전, 및 이후 매일 경구로 투여하였다.

6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 30, 100 또는 200mg/kg, 또는 비히클의 경구 투여에 대한 결과는 도 8에 제시한다. 도 8에서, 시간 경과 투여량-반응 선 그래프는, 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 화합물이 200mg/kg에서 투여되는 경우 4일, 7일 및 9일(100mg/kg 경우에는 7일)에 측정하는 통계학적으로 의미있는 방법으로($p < 0.05$) 마우스의 발목 관절 및 발 붓기 변화("mm"로 표기됨)를 억제한다는 것을 보여준다.

생물학적 방법 9

MIA에서 치환된 다이알킬 에터와 COX-2 억제제의 조합의 통증-완화 효과:

급성 투여에 따른 관절 통증 완화의 결과:

6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염("CI-1027") 및 로페록시브를 전술된 바와 같이 급성 투여 패러다임으로 래트 MIA 모델에서 시험하였다. 0일에, MIA를 우편 무릎 내에 주사하고, 염수를 좌편 무릎 내에 주사하였다. 14일에, 래트를 인커페시턴스 시험기 상에서 검정한 후, 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염(10mg/kg, PO) 및 로페록시브(3mg/kg, PO)를 제공하였다. 2시간 후, 래트를 재검사하였다. %로서 표기되는 통증의 억제율 $\pm$ 평균의 표준 오차에 대한 결과를 하기 표 6에 제시한다. 통증의 억제율(%)을 상기 생물학적 방법 1에서 기술된 바와 같이 측정하였다. 표 6에서, 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 및 로페록시브의 투여는, 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 또는 로페록시브 단독 뿐만 아니라 예비-투여량 측정치와 비교하여, 통상적인 방법으로 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 및 로페록시브의 2시간 후-투여에서 관절염 래트에서 중량 하중 포텐셜(관절 통증)에서의 이동을 변형시켰다. 통계학적으로 의미있는 차이를 일원 ANOVA, 이후 Dunnett's Multiple Comparison Procedure에 의해 측정하였으며, 표 6에서 "*"로 지적하였다. 데이터를 평균 $\pm$ SEM으로 표기한다. N = 군당 8마리 래트.

표 6.

	CI-1027 (10mg/kg)	로페록시브 (3mg/kg)	CI-1027(10mg/kg) + 로페록시브(3mg/kg)
2시간 후-투여에서의 평균 통증 완화(% $\pm$ SEM)	20 $\pm$ 9	23 $\pm$ 7	36 $\pm$ 11*
*P < 0.05			

상기 연구들에서는, 본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물, 또는 상기 화합물 및 COX-2 억제제를 포함하는 조합물이, 인간을 비롯한 포유동물 환자에서 연골 손상의 예방 및 억제, 관절 기능의 개선, IL-6 유도된 관절 통증, 기계적 통증, OA 통증, 염증성 통증, RA 통증, 급성 통증을 비롯한 통증의 완화, 급성 통증을 완화, 만성 통증을 완화 등, 및 골관절염 및 류마티스성 관절염의 예방 및 치료에 효과적이다. 이러한 치료는 통증 및 다른 이차 징후를 변형시키지만 하는 현존 치료에 비한 분명한 이점을 제공한다. MIA 모델에서 본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물의 효과는, 본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물이 연골 손상을 예방 및/또는 치료하고, 관절 기능을 개선시키고, 통증을 완화시키는데 임상적으로 유용한 효과를 가질 것임을 나타낸다.

본 발명의 방법에 유용한 활성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 본 발명의 방법에 따라 앞서 나열된 질환들을 치료하기 위해 포유동물에 투여하하는 것은, 화합물 또는 그의 염을 약학적 투여 형태로 투여함으로써 달성될 수 있지만 필수적인 것은 아니다.

본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 본 발명의 방법에 따라 다양한 경구 및 비경구 약학 투여 형태로 제조 및 투여할 수 있다. 따라서, 본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치

환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 주사에 의해, 즉 정맥내, 근육내, 피부내, 피하, 장내 또는 복강내로 투여할 수 있다. 또한, 본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 흡입에 의해, 예컨대 비강 내로 투여할 수 있다. 또한, 본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 경피로 투여할 수 있다. 당해 분야의 숙련자에게는, 하기 투여 형태가 본 발명의 방법에 유용한 활성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 활성 성분으로서 포함할 수 있다는 것을 알 것이다. 활성 화합물은 일반적으로 제형의 약 5 내지 약 95중량%의 농도로 존재한다.

본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염(즉, 활성 성분들)으로부터의 약학 조성물을 제조하기 위해, 약학적으로 허용가능한 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 제조물은 분말, 정제, 환제, 캡슐, 카세제, 좌제 및 분산형 과립을 포함한다. 고체 담체는 희석제, 붕미제, 가용화제, 윤활제, 현탁제, 결합제, 보존제, 정제 붕괴제 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다.

분말에서, 담체는 미세 분리된 활성 성분과 혼합된 형태인 미세 분리된 고체이다. 정맥 투여 또는 주사에 의한 투여에 적합한 분말을 동결건조시킬 수 있다.

정제에서, 적합한 비율로 필수 결합 특성을 갖고 목적하는 형상 및 크기로 조밀화된 담체와 함께 활성 성분을 혼합한다.

분말 및 정제는 바람직하게는 전체 활성 성분의 약 5 내지 약 70%를 함유한다. 적합한 담체는 마그네슘 카보네이트, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 당, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라칸쓰, 메틸셀룰로스, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이다. 용어 "제조물"은 담체로서 캡슐화 물질을 갖는 활성 성분의 제형을 포함하며, 활성 성분 이 다른 담체와 함께 또는 이를 사용하지 않고서 담체에 의해 감싸여지며 이로 인해 이와 관련되는 캡슐을 제공한다. 유사하게, 카세제 및 로젠제가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 환제, 카세제 및 로젠제를 경구 투여에 적합한 고체 투여 형태로서 사용할 수 있다.

좌제를 제조하기 위해, 저융점 왁스, 예컨대 지방산 글라이세라이드 또는 코오아 버터의 혼합물을 우선 용융시키고, 활성 성분을 그 안에 교반함으로써 균질하게 분산시킨다. 그 다음, 용융된 균질한 혼합물을 편리한 크기의 몰드 내에 붓고, 냉각시키며, 이로 인해 고형화된다.

액체 형태의 제조물은 용액, 현탁액 및 유화액, 예컨대 물 또는 물 프로필렌 글라이콜 용액을 포함한다. 비경구 주입을 위해, 액체 제조물을 폴리에틸렌 글라이콜 수용액 중에 용액으로 배합될 수 있다.

수중에 활성 성분을 용해시키고 적합한 착색제, 붕미제, 안정화제 및 농조화제를 필요하면 첨가함으로써, 경구 사용에 적합한 수용액을 제조할 수 있다.

수중에 점성 물질, 예컨대 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 소듐 카복시메틸셀룰로스 및 다른 잘 공지된 현탁제와 함께 미세 분리된 활성 성분을 분산시킴으로써, 경구 사용에 적합한 수성 현탁액을 제조할 수 있다.

또한, 경구 투여를 위한 액체 형태 제조물로 사용 바로 전에 변환시키고자 하는 고체 형태의 제조물이 포함된다. 이러한 액체 형태는 용액, 현탁액 및 유화액을 포함한다. 이들 제조물은 활성 성분과 더불어 착색제, 붕미제, 안정화제, 완충제, 인조 및 천연 감미제, 분산제, 농조화제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.

약학 제조물은 단위 투여 형태로 존재하는 것이 바람직하다. 이러한 형태에서, 제조물은 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여량으로 분리된다. 단위 투여 형태는 포장된 제조물(상기 포장지는 분리량의 제조물, 예컨대 패킷화 정제를 함유한다), 캡슐, 및 바이알 또는 앰플 내의 분말일 수 있다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐, 정제, 카세제 또는 로젠제 단독일 수 있거나, 또는 이들 중 적절한 수의 임의의 것이 패킷화 형태로 존재할 수 있다.

단위 투여 제조물 내의 활성 성분의 양은 활성 성분들의 포텐시 및 특정 용도에 따라 0.01 내지 1000mg, 바람직하게는 1 내지 500mg로 변화거나 조정할 수 있다. 조성물은 또한 필요하다면 다른 상용성 치료제를 함유할 수 있다.

전술된 질환을 치료하기 위해 제제로서의 치료 용도에서, 본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기한 것과 다른 치료제의 조합물을 치료할 질환 또는 장애의 하나 이상의 징후를 치료하는데 효과적인 투여량으로 투여한다. 활성 성분의 약 1 내지 약 100mg/kg/일의 최초 투여량이 효과적일 것이다. 활성 성분의 약 25 내지 약 75 mg/kg의 1일 투여 범위가 바람직하다. 그러나, 투여량은 환자의 요건, 치료할 상태의 심중도, 및 사용되는 특정의 본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 상기한 조합물에 따라 달라질 수 있다. 특정 상황을 위한 적절한 투여량의 결정은 전술된 바와 같이 당해 분야의 기술 내에 속한다. 전형적인 투여량은 치료할 특정 질환 또는 장애를 치료하는데 효과적이도록 약 0.1 내지 약 500mg/kg, 이상적으로는 약 25 내지 약 250mg/kg일 것이다.

개를 위한 전형적인 조성물은 용액, 현탁액, 유화액, 역전 유화액, 엘릭시르제, 추출물, 팅크(tincture) 및 농축물로 이루어진 군으로부터 선택된 섭취가능한 액체 개인 투여 형태를 포함하며, 선택적으로는 치료할 개의 음료수에 첨가된다. 당해 분야에 잘 공지된 방법에 따라 배합되는 경우, 임의의 이들 액체 투여 형태는 치료할 개에 직접 투여할 수 있거나, 또는 치료할 개의 음료수에 첨가할 수 있다. 반면, 농축 액체 형태는, 우선 분취량이 개 또는 개의 음료수에 직접 투여하기 위해 철화할 수 있는 소정량의 물에 첨가되도록 배합한다.

바람직한 조성물은 본 발명의 화합물의 지연형, 지속형 및/또는 서방형을 제공한다. 이러한 바람직한 조성물은, 연골 퇴행의 $\geq 40\%$ 억제율을 나타내며, 2시간 이상, 바람직하게는 4시간 이상, 바람직하게는 8시간 이상, 더욱 바람직하게는 12시간 이상, 더욱 바람직하게는 16시간 이상, 더욱더 바람직하게는 20시간 이상, 가장 바람직하게는 24시간 이상 동안 활성 성분의 ED₄₀의 3배 이상의 활성 성분의 혈장 농도를 나타내는 모든 투여 형태를 포함한다. 바람직하게는, 연골 퇴행의 $\geq 40\%$ 억제율을 나타내며, 2시간 이상, 바람직하게는 2시간 이상, 바람직하게는 8시간 이상, 더욱 바람직하게는 12시간 이상, 더욱더 바람직하게는 20시간 이상, 가장 바람직하게는 24시간 이상 동안 활성 성분의 ED₄₀의 5배 이상의 활성 성분의 혈장 농도를 나타내는 전술된 투여 형태를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 연골 퇴행의 $\geq 50\%$ 억제율을 나타내며, 2시간 이상, 바람직하게는 4시간 이상, 바람직하게는 8시간 이상, 더욱 바람직하게는 12시간 이상, 더욱더 바람직하게는 20시간 이상, 가장 바람직하게는 24시간 이상 동안 활성 성분의 ED₄₀의 5배 이상의 활성 성분의 혈장 농도를 나타내는 전술된 투여 형태를 포함한다.

상기 제형 실시예는 본 발명의 약학 조성물을 설명한다. 제형이 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 경우, 이들은 연골 손상 치료 효과량 또는 치료 효과량, 예컨대 골관절염 치료 효과량의 본 발명의 화합물을 함유한다. 예들은 단지 예시적인 것이며, 어떠한 측면에서도 본 발명의 제한하고자 하는 것은 아니다.

동시 투여를 위해 다른 치료제 및 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함께 하나의 캡슐, 정제, 앰플, 용액 등 내에서 배합시키는 것이 바람직할 수 있지만, 본 발명의 방법을 실시하는 목적을 위해서는 필수적인 것은 아니다. 본 발명의 조합물의 발데콕시브 및 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 교대로 독립적 임의의 형태, 예컨대 제형 실시예 1 내지 16 중 임의의 하나의 형태로 배합될 수 있고, 동시에 또는 여러 시간으로 환자에게 투여될 수 있다.

또한, 본 발명의 조합물을 포유동물에 투여하여 전술된 질환 또는 장애를 치료하는 것을 포함하는 본 발명의 방법이 동시에 여러 질환을 치료하는데 사용될 수 있음을 이해해야 한다. 예를 들면, 본 발명의 조합에 따른 발데콕시브의 투여는 염증, 관절염 통증, 월경통과 관련된 통증, 및 편두통을 치료하기 위해 전술된 바와 같이 실시할 수 있지만, 본 발명의 활성 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 골관절염, 류마티스성 관절염을 치료하거나, 관절 기능을 개선시키거나, 통증을 완화시키거나 또는 연골 손상을 억제시키는데 투여할 수 있다.

앞서 제시된 바와 같이, 본 발명의 화합물을 투여함을 포함하는 본 발명의 방법은 연골 손상을 포함하는 골관절염과 같은 질환을 위한 현존하는 치료보다 뚜렷한 이점을 제공하며, 여기서 현존하는 치료법은 통증 또는 이차 징후를 변성시키지만 질환 변성 효과를 나타내지는 못한다. 본 발명의 방법에 유용한 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물은, 연골 손상을 억제하고, 류마티스성 관절염을 예방 또는 치료하고, 관절 기능을 개선시키고, 골관절염을 치료하고, 통증을 완화시키는데 효과적인 것으로 나타났다.

본 발명이 그의 구체적인 실시태양을 참조하여 기술하고 설명하였지만, 당해 분야의 숙련자라면 절차 및 프로토콜에 대한 다양한 채택, 변화, 변형, 치환, 삭제 또는 첨가가 발명의 취지 및 범주로부터 벗어남 없이 가능하리라는 것을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명은 이하 기술되는 청구의 범위가 가능한 폭넓고 합당하게 해석되도록 청구의 범위에 의해 정의되고자 한다.

본원에서 인용되는 특허출원 문헌을 비롯한 모든 특허, 특허출원 및 공개문헌은 본원에 참고로 모든 목적을 위해 전반적으로 인용한다.

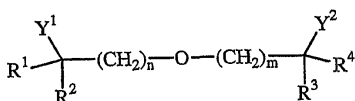
본 발명의 방법, 조성물 및 조합물을 기술하였지만, 이에 관한 발명의 다양한 양태 및 실시태양은 초기에 청구되었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

치료 효과량의 하기 화학식 I의 치환된 다이알킬 에터 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 관절염, 연골 손상, 관절 통증, 관절 염증, 전신홍반루프스, 혼합결합조직병 및 패혈증 중에서 선택된 IL-6 매개 질환 또는 질병의 치료 방법:

화학식 I



상기 식에서,

n 및 m은 독립적으로 2 내지 9의 정수이고;

R¹, R², R³ 및 R⁴는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일 또는 C₂-C₆ 알킨일이거나;

R^1 및 R^2 는 이들이 부착된 탄소원자와 함께, 또는 R^3 및 R^4 는 이들이 부착된 탄소원자와 함께, 또는 R^1 및 R^2 와 R^3 및 R^4 는 각각 이들이 부착된 탄소원자와 함께 탄소수 3 내지 6의 카보사이클릭 고리를 완성할 수 있고;

Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 COOH , CHO , 테트라졸 또는 COOR^5 이고, 여기서 R^5 는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알켄일 또는 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알킨일이고;

여기서, 상기 알킬, 알켄일 및 알킨일 기는 할로, 하이드록시, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시 및 페닐 중에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환될 수 있다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

관절염이 골관절염 및 류마티스 관절염 중에서 선택되는 방법.

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

관절 통증이 골관절염 관절 통증, 류마티스 관절염 관절 통증 및 염증성 관절 통증 중에서 선택되는 방법.

청구항 4.

제 1 항에 있어서,

관절 통증이 급성 관절 통증 및 만성 관절 통증 중에서 선택되는 방법.

청구항 5.

제 1 항에 있어서,

관절 염증이 류마티스 관절염 관절 염증인 방법.

청구항 6.

제 1 항 내지 제 5 항중 어느 한 항에 있어서,

치환된 다이알킬 에터가 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산으로 명명되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 방법.

청구항 7.

제 6 항에 있어서,

치환된 다이알킬 에터가

6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 수화물;

결정형 1의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염; 및

결정형 2의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 중에서 선택되는 방법.

청구항 8.

제 6 항에 있어서,

치환된 다이알킬 에터가 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염으로 명명되는 화합물인 방법.

청구항 9.

셀레콕시브 및 발데콕시브, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 중에서 선택된 COX-2 억제제, 및 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산으로 명명되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 중에서 선택된 치환된 다이알킬 에터 화합물을 포함하는 조합물.

청구항 10.

제 9 항에 있어서,

치환된 다이알킬 에터가

6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염;

6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 수화물;

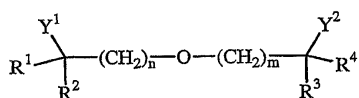
결정형 1의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염; 및

결정형 2의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 중에서 선택되는 조합물.

청구항 11.

a) 하기 화학식 I의 치환된 다이알킬 에터 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염

화학식 I



[상기 식에서,

n 및 m은 독립적으로 2 내지 9의 정수이고;

R¹, R², R³ 및 R⁴는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일 또는 C₂-C₆ 알킨일이거나;

R¹ 및 R²는 이들이 부착된 탄소원자와 함께, 또는 R³ 및 R⁴는 이들이 부착된 탄소원자와 함께, 또는 R¹ 및 R와 R³ 및 R⁴는 각각 이들이 부착된 탄소원자와 함께 탄소수 3 내지 6의 카보사이클릭 고리를 완성할 수 있고;

Y¹ 및 Y²는 독립적으로 COOH, CHO, 테트라졸 또는 COOR⁵이고, 여기서 R⁵는 C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알켄일 또는 C₂-C₆ 알킨일이고;

여기서, 상기 알킬, 알켄일 및 알킨일 기는 할로, 하이드록시, C₁-C₆ 알콕시 및 페닐 중에서 선택된 1 또는 2개의 기로 치환될 수 있다.];

b) 선택적 COX-2 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및

c) 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 12.

제 11 항에 있어서,

COX-2 억제제가

LAS-34475;

UR-8880;

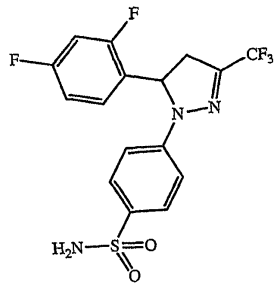
ABT-963;

발데콕시브;

BMS-347070;

셀레콕시브;

틸라콕시브;



화학식 (B) 의 화합물;

CS-502;

(6aR, 10aR)-3-(1,1-다이메틸헵틸)-6a,7,10,10a-테트라하이드로-1-하이드록시-6,6-다이메틸-6H-다이벤조[b,d]파이란-9-카복실산;

CV-247;

2(5H)-퓨란온, 5,5-다이메틸-3-(1-메틸에톡시)-4-[4-(메틸설포닐)페닐]-("DFP");

카프로펜;

데라콕시브;

에토리콕시브;

GW-406381;

티라콕시브;

멜록시캄;

나임설라이드;

2-(아세틸옥시)벤조산 3-[(나이트로옥시)메틸]페닐 에스터;

루미라콕시브;

파레콕시브;

P54;

로페콕시브;

revlMiD;

2,6-비스(1,1-다이메틸에틸)-4-[(E)-(2-에틸-1,1-다이옥소-5-아이소싸이아졸리딘일리텐)메틸]페놀;

5(R)-싸이오-6-설펜아미드-3(2H)-벤조퓨란온;

N-[3-(포밀아미노)-4-옥소-6-페녹시-4H-1-벤조피란-7-일]-메탄설펜아미드; 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염인 약학 조성물.

청구항 13.

제 11 항에 있어서,

치환된 다이알킬 에터가 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 약학 조성물.

청구항 14.

제 11 항에 있어서,

치환된 다이알킬 에터가

6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 수화물;

6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염;

결정형 1의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염; 및

결정형 2의 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염 중에서 선택되는 약학 조성물.

청구항 15.

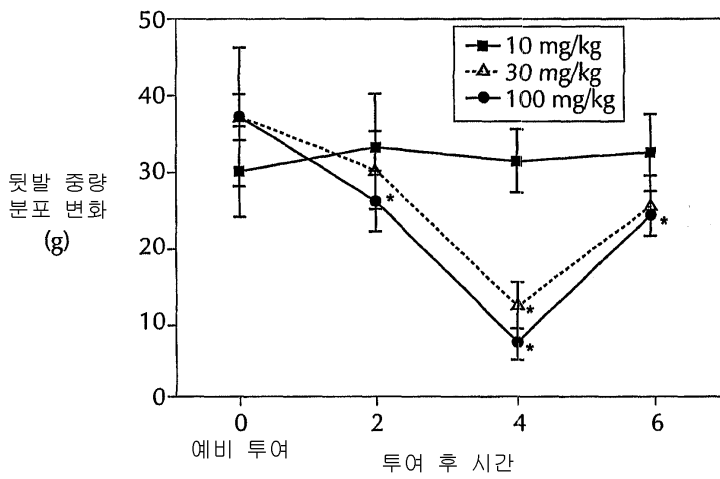
제 11 항에 있어서,

치환된 다이알킬 에터가 6-(5-카복시-5-메틸-헥실옥시)-2,2-다이메틸-헥산산 칼슘 염이고, COX-2 억제제가 파레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브 또는 셀레콕시브인 약학 조성물.

요약

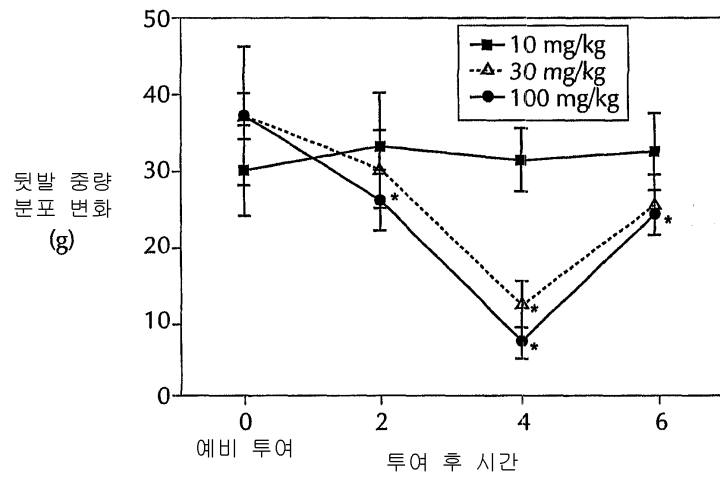
본 발명은 활성 성분으로서 치환된 다이알킬 에터, 치환된 아릴-알킬 에터, 치환된 다이알킬 싸이오에터, 치환된 다이알킬 케톤 또는 치환된 알킬 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이용하거나 갖는, 도움이 필요한 환자에서 골관절염을 예방 또는 치료하거나, 연골 손상을 예방 또는 억제하거나, 류마티스 관절염을 예방 또는 치료하거나, 관절 기능을 개선하거나, 관절 통증 등을 비롯한 통증을 완화하기 위한 조합물, 조성물 및 방법에 관한 것이다.

대표도

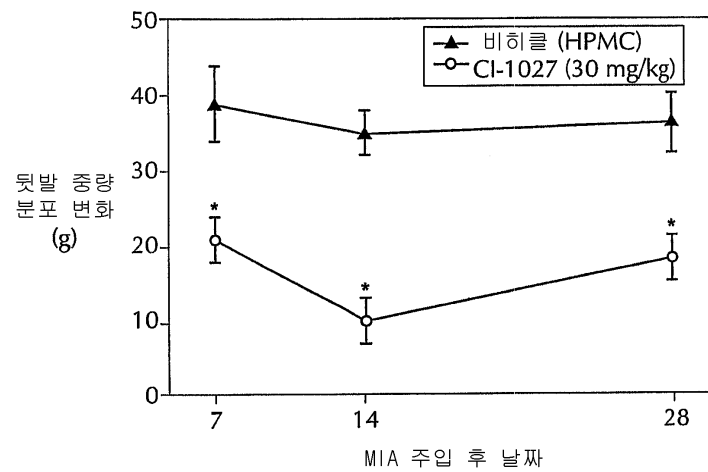


도면

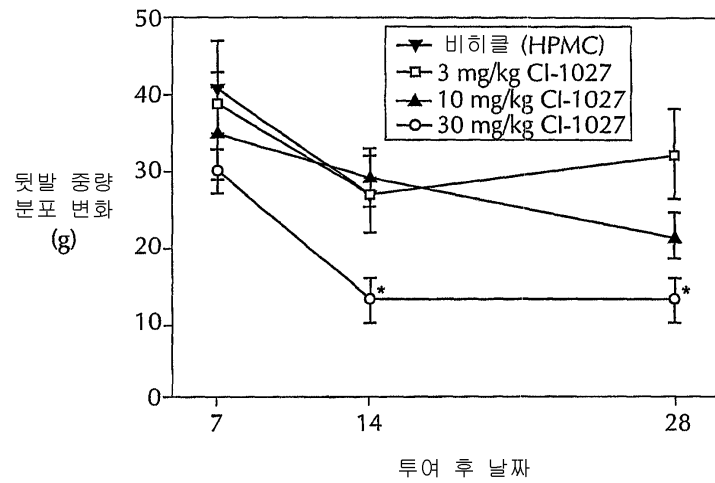
도면1



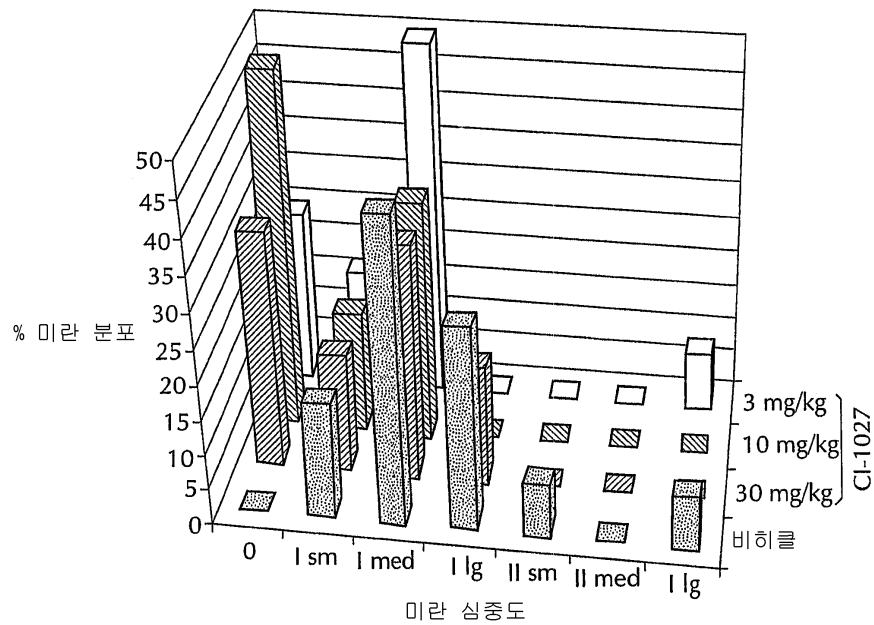
도면2



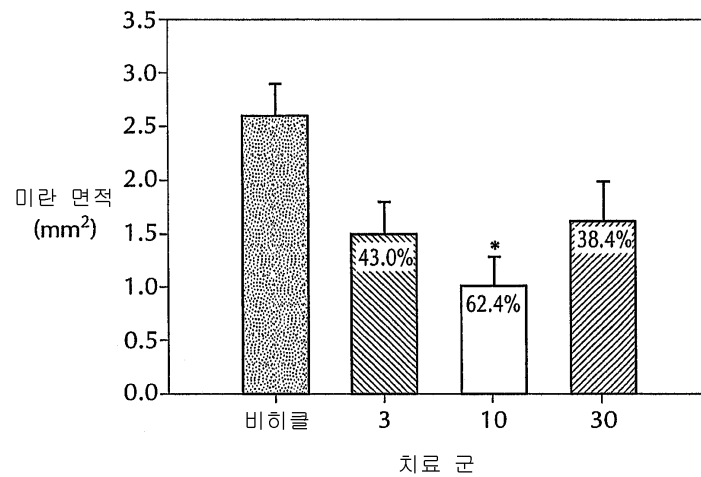
도면3



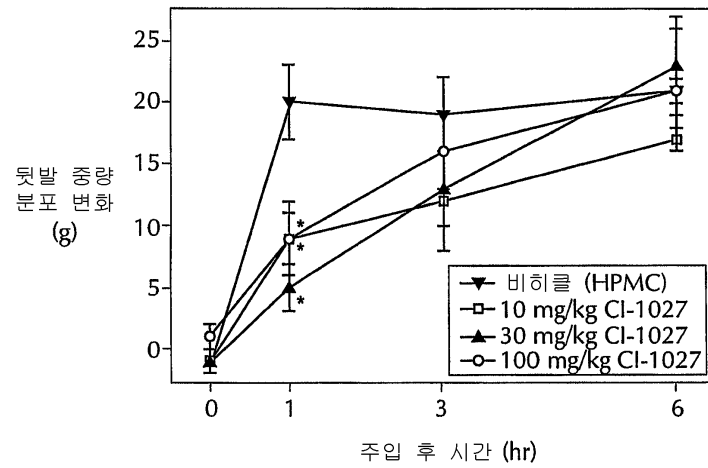
도면4



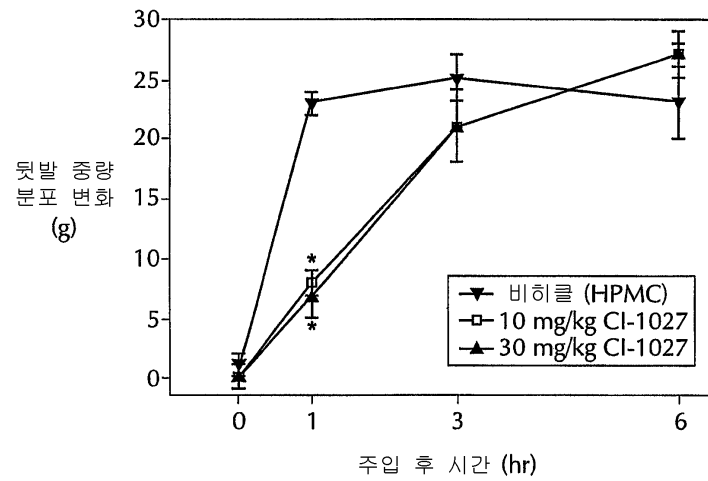
도면5



도면6



도면7



도면8

