(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0128960
(43) 공개일자 2006년12월14일

(21) 출원번호 10-2006-7015162
(22) 출원일자 2006년07월27일
심사청구일자 없음
번역문 제출일자 2006년07월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/043924
국제출원일자 2004년12월27일
(87) 국제공개번호 WO 2005/065455
국제공개일자 2005년07월21일

(30) 우선권주장 60/533,862 2003년12월30일 미국(US)

(71) 출원인 셀진 코포레이션
미합중국 뉴저지주 07901 써미트 모리스 애비뉴 86

(72) 발명자 젤디스, 제롬, 비.
미합중국 08540 뉴저지주 프린스톤 크리스토퍼 드라이브 157
샤퍼, 피터, 에이치.
미합중국 08873 뉴저지주 서머셋 존 이. 부쉬 애비뉴 126
팔렉, 허버트
미합중국 07052 뉴저지주 웨스트 오렌지 레이크뷰 드라이브 19

(74) 대리인 장수길
김영

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 중추신경계 질환 치료용 면역조절 화합물

(57) 요약

중추신경계 질환, 예를 들어 근위축성 측색 경화증 (ALS 또는 루게릭병) 및 관련 증후군의 치료, 예방 및(또는) 관리 방법을 개시한다. 구체적인 방법은 본 발명의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물을 단독으로 또는 제2 활성 성분과 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 방법에 사용하기 적합한 제약 조성물, 단일 단위 투여형 및 키트를 또한 개시한다.

특허청구의 범위

청구항 1.

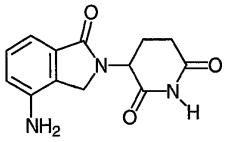
중추신경계 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 또는 예방 유효량의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 중추신경계 질환을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 2.

중추신경계 질환의 관리를 필요로 하는 환자에게 예방 유효량의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 중추신경계 질환을 관리하는 방법.

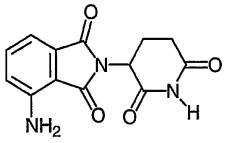
청구항 3.

제1항에 있어서, 면역조절 화합물이 하기 화합물인 방법.



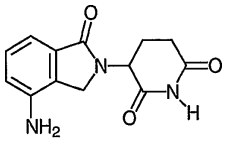
청구항 4.

제1항에 있어서, 면역조절 화합물이 하기 화합물인 방법.



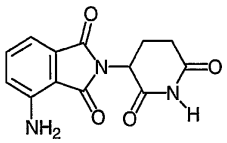
청구항 5.

제2항에 있어서, 면역조절 화합물이 하기 화합물인 방법.



청구항 6.

제2항에 있어서, 면역조절 화합물이 하기 화합물인 방법.



청구항 7.

제1항에 있어서, 중추신경계 질환이 파킨슨병; 알쯔하이머병; 근위축성 측색 경화증; 진행성 운동 허약; 신경면역학적 질환; CNS 외상; 파킨슨병을 수반한 알쯔하이머병; 운동감소증; 무운동증; 미세 운동 제어 및 손가락 손재주를 손상시키는 운동 질환; 발어장애; 단조 언어; 강직; 이긴장증; 파킨슨병과 관련된 염증; 얼굴, 턱, 혀, 자세의 진전 (tremor); 파킨슨 보행; 발 끌기 (shuffling); 종종 걸음; 가속보행; 기분, 인지, 감각, 수면의 질환; 치매; 우울증; 약물 유발 파킨슨병; 혈관성 파킨슨병; 다계통 위축; 진행성 핵상마비; 1차 타우 (tau) 이상을 갖는 질환; 피질 기저핵 변성; 치매를 수반한 파킨슨병; 운동과다 질환; 무도병; 헌팅턴병; 이긴장증; 윌슨병; 투렛 증후군; 본태성 진전; 간대성 근경련; 또는 지연성 운동 질환인 방법.

청구항 8.

제2항에 있어서, 중추신경계 질환이 파킨슨병; 알쯔하이머병; 근위축성 측색 경화증; 진행성 운동 허약; 신경면역학적 질환; CNS 외상; 파킨슨병을 수반한 알쯔하이머병; 운동감소증; 무운동증; 미세 운동 제어 및 손가락 손재주를 손상시키는 운동 질환; 발어장애; 단조 언어; 강직; 이긴장증; 파킨슨병과 관련된 염증; 얼굴, 턱, 혀, 자세의 진전; 파킨슨 보행; 발 끌기; 종종 걸음; 가속보행; 기분, 인지, 감각, 수면의 질환; 치매; 우울증; 약물 유발 파킨슨병; 혈관성 파킨슨병; 다계통 위축; 진행성 핵상마비; 1차 타우 이상을 갖는 질환; 피질 기저핵 변성; 치매를 수반한 파킨슨병; 운동과다 질환; 무도병; 헌팅턴병; 이긴장증; 윌슨병; 투렛 증후군; 본태성 진전; 간대성 근경련; 또는 지연성 운동 질환인 방법.

청구항 9.

제7항에 있어서, 중추신경계 질환이 근위축성 측색 경화증인 방법.

청구항 10.

제8항에 있어서, 중추신경계 질환이 근위축성 측색 경화증인 방법.

청구항 11.

중추신경계 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 또는 예방 유효량의 본 발명의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물, 및 치료 또는 예방 유효량의 적어도 하나의 제2 활성 성분을 투여하는 것을 포함하는, 중추신경계 질환을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 12.

중추신경계 질환의 관리를 필요로 하는 환자에게 예방 유효량의 본 발명의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물, 및 치료 또는 예방 유효량의 적어도 하나의 제2 활성 성분을 투여하는 것을 포함하는, 중추신경계 질환을 관리하는 방법.

청구항 13.

제11항에 있어서, 중추신경계 질환이 파킨슨병인 방법.

청구항 14.

제12항에 있어서, 중추신경계 질환이 파킨슨병인 방법.

청구항 15.

제11항에 있어서, 제2 활성 성분이 릴루졸 (riluzole), 도파민 작용제, 모노아민 옥시다제 억제제 (MAO), 카테콜-O-메틸트랜스퍼라제 억제제 (COMT), 아만타딘, 콜린에스테라제 억제제, 항구토제 또는 소염제인 방법.

청구항 16.

제12항에 있어서, 제2 활성 성분이 릴루졸, 도파민 작용제, 모노아민 옥시다제 억제제 (MAO), 카테콜-O-메틸트랜스퍼라제 억제제 (COMT), 아만타딘, 콜린에스테라제 억제제, 항구토제 또는 소염제인 방법.

청구항 17.

제1항, 제2항, 제11항 또는 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 면역조절 화합물의 입체이성체가 R 또는 S 에난티오머인 방법.

청구항 18.

제2 활성 성분의 투여와 관련된 유해한 효과의 감소 또는 방지를 필요로 하는 환자에게 일정량의 제2 활성 성분 및 치료 또는 예방 유효량의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 중추신경계 질환에 걸린 환자에서 제2 활성 성분의 투여와 관련된 유해한 효과를 감소 또는 방지하는 방법.

청구항 19.

중추신경계 질환을 치료, 예방 또는 관리하기 위해 효과적인 양의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물, 및 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 20.

중추신경계 질환을 치료, 예방 또는 관리하기 위해 효과적인 양의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물, 및 제2 활성 성분을 포함하는 제약 조성물.

청구항 21.

제20항에 있어서, 제2 활성 성분이 릴루졸, 도파민 작용제, 모노아민 옥시다제 억제제 (MAO), 카테콜-O-메틸트랜스퍼라제 억제제 (COMT), 아만타딘, 항콜린제, 항구토제 또는 소염제인 제약 조성물.

명세서

기술분야

본 발명은 부분적으로 하나 이상의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물을 단독으로 또는 공지의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 비제한적으로 근위축성 측색 경화증 (ALS 또는 루게릭병)을 포함하는 중추신경계 질환 및 관련 질환의 치료, 예방 및(또는) 관리 방법에 관한 것이다.

배경기술

중추신경계 질환은 상이한 심도로 광범위한 집단에 영향을 미친다. 일반적으로, 이러한 종류의 질환의 주요 특징은 이전 수준의 기능으로부터 현저한 저하를 나타내는 인지 또는 기억의 심각한 손상을 포함한다. 예를 들어, 치매는 심각한 기억 결핍을 포함하는 몇가지 인지 손상을 특징으로 하고, 그 단독으로 존재하거나 예를 들어 알쯔하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병 및 다발 경화증을 포함한 다양한 질병의 근원 특징일 수 있다. 다른 중추신경계 질환은 단기간에 걸쳐 발생하는 섬망 또는 인식 혼동, 및 다른 중추신경계 손상의 부재 하에 발생하는 건망증 질환, 또는 분리성 기억 손상을 포함한다.

2.1 IMIDS™

TNF-α의 비정상적 생산에 관련된 질병의 치료에 안전하고 효과적으로 사용될 수 있는 화합물을 제공하기 위해 많은 연구가 수행되어 왔다 (예를 들어, Marriott, J.B., et al., Expert Opin. Biol. Ther. 1(4):1-8 (2001); G.W. Muller, et al., Journal of Medicinal Chemistry 39(17): 3238-3240 (1996); 및 G.W. Muller, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8: 2669-2674 (1998) 참조). 몇몇 연구는 LPS 자극된 PBMC에 의한 TNF-α 생산을 효능있게 억제하는 능력에 대해 선발된 일군의 화합물에 촛점을 맞추었다 [L.G. Corral, et al., Ann. Rheum. Dis. 58: (Suppl I) 1107-1113 (1999)]. IMiDs™ (셀진 코포레이션 (Celgene Corporation)) 또는 면역조절 약물로 언급되는 상기 화합물은 효능있는 TNF-α 억제 및 LPS 유도된 단핵구 IL1β 및 IL12 생산의 현저한 억제를 보인다. LPS 유도된 IL6이 또한 부분적이지만 면역조절 화합물에 의해 억제된다. 상기 화합물은 LPS 유도된 IL10의 효능있는 자극제이다 (상기 문헌). IMiDs™의 특정 예는 미국 특허 6,281,230 및 6,316,471 (모두 뮬러 (G.W. Muller) 등)에 기재된 치환 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일) 프탈이미드 및 치환 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌을 포함하고 이로 제한되지 않는다.

2.2 근위축성 측색 경화증

미국에서 루게릭병으로 일반적으로 알려진 근위축성 측색 경화증 (ALS)은 신경분포를 상실한 근육을 쇠약하게 만드는 상위 및 하위 운동 뉴런에 영향을 미치는 신경변성 질환이다 [Nature, 1993, 364(6435) 362]. 운동 뉴런이 변성되므로 이들은 더이상 정상적으로 근육 운동을 일으키는 근육 섬유로 임펄스 (impulse)를 보낼 수 없다. ALS는 보통 40 내지 70세의 사람에게서 발병한다. ALS의 초기 증상은 종종 특히 팔과 다리, 언어, 연하 (swallowing) 및 호흡과 관련한 근무력의 증가를 포함한다. 마찬가지로, ALS는 불명료한 언어 및 호흡 곤란을 일으킬 수 있다. 병리학적 특징은 척수 위축 외에 전방 신경근 수축을 포함한다 [Brain Res. Bull., 1993, 30(3-4), 359-64].

3가지 분류의 ALS가 존재한다: 모든 ALS 환자의 90-95%에 해당하는 산발성 ALS; 혈통 내에서 1회 이상 발생하고 모든 환자의 5 내지 10%를 차지하는 가족성 ALS; 및 1950년대에 괌 및 태평양의 신탁통치지역에서 관찰된 ALS의 극히 높은 발병률에 해당하는 괌 (Guamanian) ALS. ALS는 대개 발병 5년 내에 전신마비 및 호흡 부전을 유발한다. ALS 환자의 50%가 진단 18개월 내에 사망한다.

현재, 글루타메이트 억제제인 릴루졸 (riluzole) (Rilutek™)이 ALS에 대해 유일하게 승인된 치료제이고, 질병 진행을 방지하는데 지속적으로 효과적인 ALS에 대한 다른 치료법이나 치료제가 없다. 현재 사용하고 있는 치료제의 대다수는 ALS의 증상의 관리에 촛점을 맞춘다. 그러나, 상기 약물의 부작용 및 관심을 끌지 못하는 투여 요건 때문에, ALS 및 그의 증상을 치료할 수 있는 신규한 방법 및 화합물이 크게 요구되고 있다.

2.3 파킨슨병

파킨슨병 (PD)은 제2의 가장 일반적인 신경변성 질병이고, 50세 이상의 인구집단의 약 1%에 영향을 미친다 [Polymeropoulos et. al., 1996, Science 274: 1197-1198]. 약 백만명의 미국인이 PD로 고통받고 있고, 매년 50,000명의 개인이 이 질환으로 진단된다 [Olson, L., 2000, Science 290: 721-724]. PD의 초기 증상은 인식되지 않고 지나갈 수 있기 때문에, 아마도 60세 이상의 개인의 10%나 이 질병에 걸려 있을 수 있다 [Olson, L., 2000, Science 290: 721-724].

1960년대 이래로 뇌의 흑질선조체 경로에서 도파민 뉴런의 상실이 PD의 운동 장애 특징을 유발하는 것으로 알려졌다. PD의 전형적인 발병은 진행성 임상 특징을 가지면서 중년 내지 노년기에 일어난다. PD의 신체 소견의 일부는 안정시 진전, 근 강직, 자세 불안정 및 치매를 포함한다. PD의 병리학적 특징은 흑질 (SN) 내의 도파민성 뉴런의 상실, 및 뇌의 다양한 영역에서 생존 뉴런 내의 세포내 봉입체 또는 루이 소체 (Lewy Bodies)의 존재를 포함한다 [Nussbaum, R. L. and Polymeropoulos, M. H., 1997, Hum. Molec. Genet. 6:1687-1691]. 흥미롭게도, 많은 다른 질병이 파킨슨양 운동 특징을 갖는다. PD에서 운동 증상은 일반적으로 흑질 내의 도파민 또는 도파민성 뉴런의 결핍 또는 기능장애로 인한 것으로 생각된다 [Nussbaum, R. L., Polymeropoulos, M. H., 1997, Hum. Molec. Genet. 6: 1687-1691]. 분자 샤페론 (chaperone), 구체적으로 열 충격 단백질 HSP70 및 HSP40이 PD 진행에서 역할을 할 수 있음을 제안하는 증거가 또한 있다 [Auluck et. al., 2002, Science 295: 865-868].

PD의 병인에 관하여 많은 논란이 있고, 유전 및 환경 요인이 질병에 기여할 수 있다는 증거가 있다. 948 PD 환자의 핵가족의 연구에서는 발병 연령에 영향을 미치는 희귀 (rare) 주요 멘델 유전 유전자가 존재한다고 결론지었다 [Maher et. al., 2002, Am. J. Med. Genet. 109: 191-197]. 상기 연구에서는 또한 감수성에 영향을 미치는 유전자의 존재를 제안하였다. 다른 증거는 또한 환경 요인이 PD에 기여하는데 있어서 유전 요인보다 더 중요할 수 있음을 제안한다 [Calne et. al., 1987, Canad. J. Neurol. Sci. 14: 303-305]. 연구자들은 대부분의 PD 환자가 노화로 인해 느리고 지연된 뉴런 상실의 배경에 덧붙여 환경 요인에 의해 유발된다고 결론지었다 [Calne, D. B. and Langston, J. W., 1993, Lancet II: 1457-1459]. 병인은 불명료하게 남아있지만, 유전 및 환경 요인이 모두 PD에 기여하고, 환경 요인은 질병을 일으키기 위해 유전적 감수성에 작용하는 것 같다. 파킨슨병의 동물 모델에서 최근의 증거는 소염제가 도파민성 세포 사멸을 억제하는 것을 제안한다 [McGeer et. al., 2001, B C. Med. J. 43:138-141].

파킨슨병에 대한 치유는 현재 이용가능하지 않지만, 전통적인 치료는 뇌에서 도파민 상실의 영향에 반응하는데 집중하였다. 도파민 전구체인 레보도파를 사용하는 치료는 화합물이 PD 증상을 경감시켜, 병에 걸린 개인에 대해 삶의 질을 개선시킬 수 있는 것으로 밝혀졌을 때 치료로 선택되었다. 불행히도, 장기간의 레보도파 투여가 부작용을 가질 수 있음이 명백해졌다 [Caraceni et. al., 1994 Neurology, 41: 380]. PD의 치료를 위해 다양한 치료 전략이 개발되었다. 도파민 뉴런을 특이적으로 손상시키는 것으로 알려진 신경독소인 MPTP가 PD의 영향에 대한 모델로서 일반적으로 사용된다. 한 연구에서, 연구자들은 1주전에 MPTP로 처리한 붉은털 원숭이 (rhesus monkey)의 선조체 및 SN에 아교세포주 유래 신경향성 인자 (GDNF)를 전달하기 위해 렌티바이러스 (lentiviral) 벡터를 사용하였다 [Kordower et. al. 2000, Science 290: 767-773]. GNDF는 파킨슨병의 비인간 영장류 모델에서 흑질선조체 뉴런을 변성시키는데 있어서 영양적 영향을 갖는 것으로 알려져 있다. 연구 결과는 GNDF가 늙은 원숭이에서 도파민성 기능을 증대시키고, MPTP로 처리된 원숭이에서 기능 결핍을 역전시키고 흑질선조체 변성을 예방한 것을 보여주었다. GNDF 치료가 MPTP 처리된 원숭이에서 운동 결핍을 역전시킴이 또한 주목되었다. 상기 연구는 또한 GDNF 전달이 PD의 영장류 모델에서 흑질선조체 뉴런의 변성을 방지하고 뉴런의 재생을 유도할 수 있는 것으로 결론지었다 [Kordower et. al., 2000, Science 290: 767-773].

시상하핵 (STN)의 전기적 억제 및 약물학적 침묵을 이용하는 또다른 연구에서는 기저핵 네트워크 활성의 변경이 아마도 SN에서 뉴런의 발화 (firing) 활성을 억제함으로써 PD에서 운동 네트워크 활성을 개선할 수 있음을 증명하였다 [Luo et. al., 2002, Science 298: 425-429]. 연구자들은 변화가 유독성 손상으로부터 도파민성 세포에 신경보호를 제공한 것을 증명하기 위해 글루탐산 데카르복실라제 (GAD)를 사용하여 래트 STN에서 흥분성 글루타민성 뉴런을 변환시키기 위해 아데노 관련 바이러스를 사용하였다. 흥미롭게도, 변환된 유전자를 갖는 래트는 또한 파킨슨양 표현형으로부터 현저한 개선을 보였다.

2.4 알쯔하이머병

알쯔하이머병 (AD)는 65세를 넘은 사람들 사이에 전체 치매 환자의 약 50%-60%를 차지하는 증가하는 신경변성 형태이다. AD는 현재 천오백만명의 사람에게 영향을 미치는 것으로 추정되고, 인구집단에서 노인이 상대적으로 증가하기 때문에 그의 유병률은 다음 이십 내지 삼십년에 걸쳐 증가할 것 같다. 알쯔하이머병은 임상 증상의 발병과 사망 사이의 평균 지속 기간이 약 8.5년인 진행성 질환이다. 보다 고차원적인 정신 기능과 관련된 뇌 영역에서 피라밋 뉴런의 사멸 및 뉴런 시냅스의 상실은 인지 기능의 전체적 및 진행성 손상을 특징으로 하는 전형적인 증상을 일으킨다 (Francis et al., 1999, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 66: 137-47). 알쯔하이머병은 세계에서 노인성 및 초로성 치매의 가장 일반적인 형태이고, 임상적으로 기억, 지적 기능의 상실 및 언어 장애를 증가시키는 끊임없는 진행성 치매로서 인식된다 (Merritt, 1979, A Textbook of Neurology, 6th edition, pp. 484-489 Lea & Febiger, Philadelphia). 질병 자체는 보통 세계적으로 양성에 동등하게 영향을 미치는 느린 잠행성 진행을 갖는다. 질병은 약간 부적절한 행동, 무비판적 진술, 자극과민성, 과장하는

경향, 다행증 및 작업 수행 악화로 시작하고; 작업 판단의 저하, 통찰력 상실, 우울증 및 최근 기억의 상실로 진행하고; 심한 방향상실 및 혼돈, 걷는 행동불능, 전신 강직 및 실금에 이른다 (Gilroy & Meyer, 1979, Medical Neurology, pp. 175-179 MacMillan Publishing Co.).

알쯔하이머병의 병인은 알려지지 않았다. 가족성 발병률, 가계 분석, 일란성 및 이란성 쌍둥이 연구 및 질병과 다운 증후군의 연관과 같은 몇몇 중요한 관찰로부터 유전적 원인에 대한 증거가 나타난다 (개관을 위해 문헌 [Baraitser, 1990, The Genetics of Neurological Disorders, 2nd edition, pp.85-88] 참조). 그럼에도 불구하고, 상기 증거는 결정적이지 않고 하나 이상의 다른 요인이 또한 요구되는 것이 명백하다. 알쯔하이머병으로 사망하는 일부 환자의 뇌에서 알루미늄 농도가 상승한 것이 발견되었고 (Crapper et al., 1976, Brain, 99: 67-80), 하나의 환자 보고서는 알쯔하이머병 환자의 조직에서 현저하게 상승된 수준의 망간을 기록하였고 (Banta & Markesberg, 1977, Neurology, 27: 213-216), 이는 높은 수준의 이들 금속이 신경독성이고 알쯔하이머병을 발병시킬 수 있음을 제안한다. 알루미늄 이온이 주로 아마도 알쯔하이머병에서 신경섬유 농축제 (tangle)를 표시하기 위해 뇌 영역에서 핵염색질과 관련된 것으로 밝혀진 것은 흥미로웠다. 그러나, 통계학적 관점에서 정상 뇌와 알쯔하이머뇌 사이의 알루미늄 수준에 대해 밝혀진 절대적인 차이는 전혀 설득력이 없었다. 최근에 미세관 연관 단백질의 tau 복합체를 코딩하는 mRNA의 전사 스플라이싱에서 결함이 일어나고 (개관을 위해 문헌 [Kosik, 1990, Curr. Opinion Cell Biol., 2: 101-104] 참조) 및(또는) 이들 단백질의 부적절한 포스포릴화가 존재하는 것이 제안되었다 (Grundke-Igbak et al., 1986, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83: 4913-4917; Wolozin & Davies, 1987, Ann. Neurol. 22: 521-526; Hyman et al., 1988, Ann. Neurol., 23: 371-379; Bancher et al., 1989, Brain Res., 477: 90-99). 또한, 아세틸콜린의 합성에 관여하는 효소의 감소는 알쯔하이머병을 콜린성 시스템 기능상실로서 보도록 한다 (Danes & Moloney, 1976, Lancet, ii: 1403-14). 그러나, 콜린성 뉴런이 알쯔하이머병에서 가장 위험한 경우에도, 이러한 효소 활성의 감소는 원인이 관련된 것이기보다는 변성 과정 자체에 이차적인 것 같다.

현재, 알쯔하이머병에 대해 증명된 치료법이 없고, 질병 진행을 방지하는데 지속적으로 효과적인 치료제가 없다. 현재 사용하고 있는 치료제의 대다수는 AD의 증상의 관리에 촛점을 맞춘다. 이들 방법에서는 항정신질환제 뿐만 아니라 신경이완제 및 아세틸콜린에스테라제 억제제를 사용한다. 그러나, 상기 약물의 부작용 및 관심을 끌지 못하는 투여 요건 때문에, AD 및 그의 증상을 치료할 수 있는 신규한 방법 및 화합물이 매우 필요하다.

<본 발명의 개요>

본 발명은 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 또는 예방 유효량의 본 발명의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 중추신경계 질환 및 관련 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 중추신경계 질환은 근위축성 측색 경화증, 알쯔하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 다발 경화증, 다른 신경면역학적 질환, 예를 들어 투렛 (Tourette) 증후군, 단기간에 걸쳐 발생하는 섬망 또는 의식 장애, 및 다른 중추신경계 손상의 부재 하에 발생하는 건망증 질환, 또는 분리성 기억 손상을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 본 발명은 또한 관리를 필요로 하는 환자에게 예방 유효량의 본 발명의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 신경변성 중추신경계 질환을 관리하는 (예를 들어, 증상의 완화 시간을 연장시키는) 방법을 포함한다. 상기 각각의 방법은 순환 요법을 포함하여 구체적인 투여 또는 투여 방법을 포함한다.

본 발명은 추가로 본 발명의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물을 포함하는, 중추신경계 질환, 바람직하게는 ALS를 치료, 예방 및(또는) 관리하는데 사용하기 적합한 제약 조성물, 단일 단위 투여형 및 키트를 포함한다.

본 발명의 특정 실시태양에서, 중추신경계 질환, 바람직하게는 ALS를 치료, 예방 또는 관리하기 위해 하나 이상의 IMiD가 하나 이상의 제2 활성 성분과 함께 사용되거나, 투여되거나, 제제화된다. 제2 활성 성분의 예는 도파민 작용제, 레보도파, 레보도파 요법을 증대하기 위해 사용되는 화합물, 예를 들어 모노아민 옥시다제 억제제 (MAO) 및 카테콜-O-메틸트랜스퍼라제 억제제 (COMT), 콜린에스테라제 억제제, 글루타민 억제제, 아만타딘, 항콜린제, 항구토제, 및 중추신경계 질환을 위한 다른 표준 치료제를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 또다른 예에서, 제2 활성 성분은 비스테로이드성 소염약 (NSAID)을 포함하지만 이로 제한되지 않는 소염제, PDE-4 억제제, Jun N 말단 키나제 억제제, 메토트렉세이트, 레플루노미드, 항말라리아제 및 술파살라진, 금염, 글루코코르티코이드, 면역억제제, 및 파킨슨병 및 관련 질환을 위한 다른 표준 치료제이다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 제1 실시태양은 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 또는 예방 유효량의 본 발명의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, ALS를 포함하는 중추신경계 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 중추신경계 질환은 근위축성 측색 경화증 (ALS), 파킨슨병; 운동감소증; 근 강직; 파킨슨 진전 (tremor); 파킨슨 보행; 운동 동결; 우울증; 치매; 수면 질환; 자세 불안정; 저운동성 질환; CNS 및 말초 신경 염증; 시누클레인 질환; 다계통 위축; 흑질선조체변성; 올리브교소뇌 위축; 샤이-드래거 (Shy-Drager) 증후군; 파킨슨양 특징을 갖는 운동 뉴런 질병; 루이 (Lewy) 소체 치매; 타우 (Tau) 이상 질환; 진행성 핵상마비; 피질 기저핵 변성; 전측두엽 치매; 아밀로이드 이상 질환; 알쯔하이머병; 파킨슨병을 수반한 알쯔하이머병; 파킨슨양 특징을 가질 수 있는 유전적 질환; 윌슨 (Wilson) 병; 할러보르덴-스파츠 (Hallervorden-Spatz) 병; 세디아크-하가시 (Chediak-Hagashi) 병; SCA-3 척수소뇌성 실조; X-염색체성 이긴장증 파킨슨병; 헌팅턴병; 프리온 질병; 운동과다 질환; 무도병 (舞蹈病); 무도병 (舞盜病); 이긴장성 진전; 투렛 증후군을 포함하지만 이로 제한되지 않는 틱 (tic) 질환; CNS 외상 및 간대성 근경련을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 구체적인 중추신경계 질환은 근위축성 측색 경화증이다.

본 발명의 다른 실시태양은 관리를 필요로 하는 환자에게 예방 유효량의 본 발명의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 중추신경계 질환을 관리하는 방법을 포함한다.

본 발명의 또다른 실시태양은 치료, 예방 및(또는) 관리를 필요로 하는 환자에게 치료 또는 예방 유효량의 본 발명의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물 및 치료 또는 예방 유효량의 제2 활성제를 투여하는 것을 포함하는, 중추신경계 질환을 치료, 예방 및(또는) 관리하는 방법을 포함한다. 이론에 매이지는 않지만, 상기 약제의 조합 사용은 일부 면역조절 화합물과 관련된 유해한 효과를 감소하거나 제거할 수 있어서, 보다 다량의 면역조절 화합물을 환자에게 투여할 수 있고(있거나) 환자 순응도를 증가시킬 수 있는 것으로 생각된다. 또한 면역조절 화합물은 몇몇 종래의 ALS 치료제와 관련된 유해한 효과를 감소하거나 제거할 수 있어서, 보다 다량의 약제를 환자에게 투여할 수 있고(있거나) 환자 순응도를 증가시킬 수 있는 것으로 생각된다.

본 발명의 다른 실시태양은 역전, 감소 또는 방지를 필요로 하는 환자에게 치료 또는 예방 유효량의 본 발명의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물을 투여하는 것을 포함하는, 중추신경계 질환 또는 관련 질환에 걸린 환자에 대한 중추신경계 질환의 종래의 치료제 투여와 관련된 유해한 효과를 역전, 감소 또는 방지하는 방법을 포함한다.

본 발명의 또다른 실시태양은 본 발명의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물, 및 제약학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포함하고, 여기서 상기 조성물은 비경구, 경구 또는 경피 투여에 적용되고 그 양은 중추신경계 질환, 바람직하게는 ALS를 치료 또는 예방하거나 질병의 증상 또는 진행을 개선시키기에 충분하다.

본 발명의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물을 포함하는 단일 단위 투여형도 또한 본 발명에 포함된다.

제2 활성제는 대분자 (예를 들어 단백질) 또는 소분자 (예를 들어 합성 무기, 유기금속 또는 유기 분자)일 수 있다. 제2 활성제의 예는 시토킨, 조혈 성장인자, 항암제, 예를 들어 토포이소머라제 억제제, 항혈관신생제, 미세관 안정화제, 아폽토시스 유도제, 알킬화제 및 문헌 [Physician's Desk Reference 2002]에 기재된 다른 종래의 화학요법제; 콜린에스터레이트 억제제; 항바이러스제; 항진균제; 항생제; 소염제; 면역조절제; 면역억제제, 예를 들어 시클로스포린; 및 ALS 또는 파킨슨병 환자에 사용된 다른 공지의 또는 종래의 치료제를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 구체적인 제2 활성제는 ALS에 대해 릴루졸, 파킨슨병에 대해 도파민 작용제 또는 길항제 또는 알쯔하이머병에 대해 콜린에스터레이트 억제제를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

본 발명은 또한 본 발명의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물, 및 제2 활성 성분을 포함하는 키트를 포함한다.

4.1 면역조절 화합물

본 발명의 화합물은 상업적으로 구입하거나 본원에 개시된 특허 또는 특허 공개에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다. 또한, 광학상 순수한 조성물은 비대칭적으로 합성하거나 공지의 분할제 또는 키랄 (chiral) 컬럼 및 다른 표준 합성 유기 화학 기술을 사용하여 분할할 수 있다. 본 발명에 사용된 화합물은 라세미체, 입체이성체적으로 풍부화된 또는 입체이성체적으로 순수한 면역조절 화합물, 및 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성체, 및 전구약물을 포함할 수 있다.

본 발명에 사용된 바람직한 화합물은 분자량이 약 1,000 g/mol 미만인 작은 유기 분자이고, 단백질, 펩티드, 올리고뉴클레오티드, 올리고사카라이드 또는 다른 거대분자가 아니다.

본원에 사용하고 달리 지시하지 않으면, 용어 "면역조절 화합물" 및 "IMiDs™" (셀진 코포레이션)은 TNF-α, LPS 유도된 단핵구 IL1β 및 IL12을 현저하게 억제하고, IL6 생산을 부분적으로 억제하는 작은 유기 분자를 포함한다. 구체적인 면역조절 화합물을 아래 논의한다.

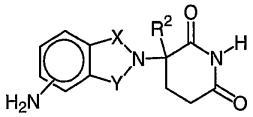
TNF-α는 급성 염증 동안 대식세포 및 단핵구에 의해 생산된 염증성 시토킨이다. TNF-α는 세포 내에서 다양한 범위의 신호전달 (signaling) 사건을 초래한다. 이론에 매이지는 않지만, 본 발명의 면역조절 화합물에 의해 발휘되는 생물학적 효과 중 하나는 TNF-α의 합성 감소이다. 본 발명의 면역조절 화합물은 TNF-α mRNA의 분해를 향상시킨다.

또한, 이론에 매이지는 않지만, 본 발명에 사용되는 면역조절 화합물은 또한 T세포의 강력한 보조자극물질이고 세포 증식을 극적으로 용량 의존 방식으로 증가시킬 수 있다. 본 발명의 면역조절 화합물은 또한 CD4+ T 세포 서브세트보다 CD8+ T세포 서브세트에 보다 큰 보조자극 효과를 가질 수 있다. 또한, 화합물은 바람직하게는 소염 특성을 갖고, T세포를 효율적으로 보조자극한다. 또한, 특정 이론에 매이지는 않지만, 본 발명에 사용된 면역조절 화합물은 시토킨 활성화를 통해 간접적으로 및 자연 살상 ("NK") 세포에 직접적으로 작용할 수 있고, 비제한적으로 IFN-γ를 포함하는 유익한 시토킨을 생산하는 NK 세포 능력을 증가시킬 수 있다.

면역조절 화합물의 구체적인 예는 미국 특허 5,929,117에 기재된 것과 같은 치환된 스티렌의 시아노 및 카르복시 유도체; 미국 특허 5,874,448 및 5,955,476에 기재된 것과 같은 1-옥소-2-(2,6-디옥소-3-플루오로피페리딘-3-일) 이소인돌린 및 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소-3-플루오로피페리딘-3-일) 이소인돌린; 미국 특허 5,798,368에 기재된 4 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린; 미국 특허 5,635,517, 6,476,052, 6,555,554 및 6,403,613에 기재된 것을 포함하여 이로 제한되지 않는 1-옥소 및 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일) 이소인돌린 (예를 들어 탈리도미드의 4-메틸 유도체); 미국 특허 6,380,239에 기재된 인돌린 고리 (예를 들어 4-(4-아미노-1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-4-카르바모일부탄산)의 4- 또는 5-위치에서 치환된 1-옥소 및 1,3-디옥소이소인돌린; 미국 특허 6,458,810에 기재된 2,6-디옥소-3-히드록시피페리딘-5-일 (예를 들어 2-(2,6-디옥소-3-히드록시-5-플루오로피페리딘-5-일)-4-아미노이소인돌린-1-온)으로 2 위치에서 치환된 이소인돌린-1-온 및 이소인돌린-1,3-디온; 미국 특허 5,698,579 및 5,877,200에 개시된 비폴리펩티드 시클릭 아미드 종류; 미국 특허 6,281,230 및 6,316,471에 기재된 것과 같은 아미노탈리도미드, 및 아미노탈리도미드의 유사체, 가수분해 산물, 대사산물, 유도체 및 전구체, 및 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일) 프탈이미드 및 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌; 및 미국 특허 출원 09/972,487 (2001년 10월 5일 출원), 미국 특허 출원 10/032,286 (2001년 12월 21일 출원) 및 국제 특허 출원 PCT/US01/50401 (국제 특허 공개 WO 02/059106)에 기재된 것과 같은 이소인돌-이미드 화합물을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 상기 각각의 특허 및 특허 출원은 그 전부가 본원에 참고로 포함된다. 면역조절 화합물은 탈리도미드를 포함하지 않는다.

본 발명의 다른 특정 면역조절 화합물은 본원에 참고로 포함된 미국 특허 5,635,517에 기재된 바와 같이 벤조 고리에 아미노로 치환된 1-옥소- 및 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일) 이소인돌린이고 이로 제한되지 않는다. 상기 화합물은 하기 화학식 I의 구조를 갖는다.

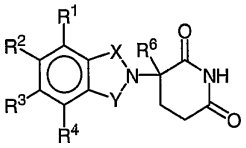
화학식 I



상기 식에서, X 및 Y 중의 하나는 C=O이고, X 및 Y 중의 다른 하나는 C=O 또는 CH_2이고, R^2는 수소 또는 저급 알킬, 특히 메틸이다. 구체적인 면역조절 화합물은 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아미노이소인돌린; 1-옥소-2-(2,6-

디옥소피페리딘-3-일)-5-아미노이소인돌린; 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-아미노이소인돌린; 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-7-아미노이소인돌린; 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-아미노이소인돌린; 및 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-아미노이소인돌린을 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

본 발명의 다른 구체적인 면역조절 화합물은 각각 본원에 참고로 포함된 미국 특허 6,281,230; 6,316,471; 6,335,349; 및 6,476,052, 및 국제 특허 출원 PCT/US97/13375 (국제 특허 공개 WO 98/03502)에 기재된 것과 같은 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일) 프탈이미드 및 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌의 종류에 속한다. 대표적인 화합물은 하기 화학식으로 표시된다.



상기 식에서,

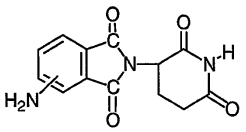
X 및 Y 중의 하나는 C=O이고, X 및 Y 중의 다른 하나는 C=O 또는 CH_2이고;

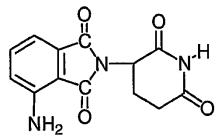
(i) 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 서로 독립적으로 할로, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 또는 탄소수 1 내지 4의 알콕시이거나, (ii) R^1, R^2, R^3 및 R^4 중의 하나는 $-NHR^5$이고, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중의 다른 나머지는 수소이고;

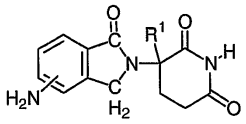
R^5는 수소 또는 탄소수 1 내지 8의 알킬이고;

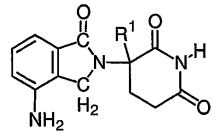
R^6은 수소, 탄소수 1 내지 8의 알킬, 벤질 또는 할로이되, X 및 Y가 C=O이고 (i) 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4가 플루오로이거나, (ii) R^1, R^2, R^3 및 R^4 중의 하나가 아미노이면 R^6은 수소가 아니다.

상기 종류의 대표적인 화합물은 다음 화학식으로 표시된다.





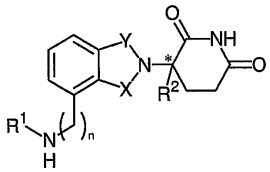




상기 식에서, R^1은 수소 또는 메틸이다. 별개의 실시태양에서, 본 발명은 상기 화합물의 에난티오머적으로 순수한 형태 (예를 들어 광학상 순수한 (R) 또는 (S) 에난티오머)의 사용을 포함한다.

또다른 본 발명의 구체적인 면역조절 화합물은 각각 본원에 참고로 포함된 미국 특허 출원 공개 US 2003/0096841 및 US 2003/0045552, 및 국제 특허 출원 PCT/US01/50401 (국제 특허 공개 WO 02/059106)에 개시된 이소인돌-이미드의 종류에 속한다. 대표적인 화합물은 하기 화학식 II의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 포접화합물, 에난티오머, 부분입체이성체, 라세미체, 및 입체이성체의 혼합물이다.

화학식 II



상기 식에서,

X 및 Y 중의 하나는 C=O이고, X 및 Y 중의 다른 하나는 CH_2 또는 C=O이고,

R^1은 H, (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, 벤질, 아릴, (C_0-C_4)알킬-(C_1-C_6)헤테로시클로알킬, (C_0-C_4)알킬-(C_2-C_5)헤테로아릴, $C(O)R^3$, $C(S)R^3$, $C(O)OR^4$, (C_1-C_8)알킬-$N(R^6)_2$, (C_1-C_8)알킬-OR^5, (C_1-C_8)알킬-$C(O)OR^5$, $C(O)NHR^3$, $C(S)NHR^3$, $C(O)NR^3R^{3'}$, $C(S)NR^3R^{3'}$ 또는 (C_1-C_8)알킬-$0(CO)R^5$이고;

R^2는 H, F, 벤질, (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알케닐 또는 (C_2-C_8)알키닐이고;

R^3 및 $R^{3'}$는 독립적으로 (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, 벤질, 아릴, (C_0-C_4)알킬-(C_1-C_6)헤테로시클로알킬, (C_0-C_4)알킬-(C_2-C_5)헤테로아릴, (C_0-C_8)알킬-$N(R^6)_2$, (C_1-C_8)알킬-OR^5, (C_1-C_8)알킬-$C(O)OR^5$, (C_1-C_8)알킬-$O(CO)R^5$ 또는 $C(O)OR^5$이고;

R^4는 (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, (C_1-C_4)알킬-OR^5, 벤질, 아릴, (C_0-C_4)알킬-(C_1-C_6)헤테로시클로알킬, 또는 (C_0-C_4)알킬-(C_2-C_5)헤테로아릴이고;

R^5는 (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, 벤질, 아릴 또는 (C_2-C_5)헤테로아릴이고;

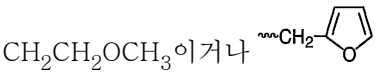
각각의 경우에 R_6은 독립적으로 H, (C_1-C_8)알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, 벤질, 아릴, (C_2-C_5)헤테로아릴 또는 (C_0-C_8)알킬-$C(O)O-R^5$이거나 R^6기는 함께 연결되어 헤테로시클로알킬기를 형성할 수 있고;

N은 0 또는 1이고; *는 키랄 탄소 중심이다.

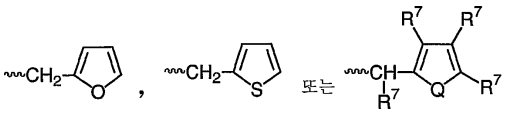
화학식 II의 구체적인 화합물에서, n이 0일 때 R^1은 (C_3-C_7)시클로알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, 벤질, 아릴, (C_0-C_4)알킬-(C_1-C_6)헤테로시클로알킬, (C_0-C_4)알킬-(C_2-C_5)헤테로아릴, $C(O)R^3$, $C(O)OR^4$, (C_1-C_8)알킬-$N(R^6)_2$, (C_1-C_8)알킬-OR^5, (C_1-C_8)알킬-$C(O)OR^5$, $C(S)NHR^3$ 또는 (C_1-C_8)알킬-$O(CO)R^5$이고; R^2는 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; R^3은 (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, 벤질, 아릴, (C_0-C_4)알킬-(C_1-C_6)헤테로시클로알킬, (C_0-C_4)알킬-(C_2-C_5)헤테로아릴, (C_5-C_8)알킬-$N(R^6)_2$; (C_0-C_8)알킬-NH-C(O)O-R^5; (C_1-C_8)알킬-OR^5, (C_1-C_8)알킬-$C(O)OR^5$, (C_1-C_8)알킬-$O(CO)R^5$ 또는 $C(O)OR^5$이고; 다른 기는 동일한 정의를 갖는다.

화학식 II의 다른 특정 화합물에서, R^2는 H 또는 (C_1-C_4)알킬이다.

화학식 II의 다른 특정 화합물에서, R^1은 (C_1-C_8)알킬 또는 벤질이다.

화학식 II의 다른 특정 화합물에서, R^1은 H, (C_1-C_8)알킬, 벤질, CH_20CH_3, $CH_2CH_2OCH_3$이거나  이다.

화학식 II의 화합물의 다른 실시태양에서, R^1은 하기 화학식으로 표시된다.



상기 식에서, Q는 O 또는 S이고, 각각의 경우에 R^7은 독립적으로 H, (C_1-C_8)알킬, (C_3-C_7)시클로알킬, (C_2-C_8)알케닐, (C_2-C_8)알키닐, 벤질, 아릴, 할로겐, (C_0-C_4)알킬-(C_1-C_6)헤테로시클로알킬, (C_0-C_4)알킬-(C_2-C_5)헤테로아릴, (C_0-C_8)알킬-$N(R^6)_2$, (C_1-C_8)알킬-OR^5, (C_1-C_8)알킬-$C(O)OR^5$, (C_1-C_8)알킬-$O(CO)R^5$ 또는 $C(O)OR^5$이거나, 또는 인접 R^7은 함께 비시클릭 알킬 또는 아릴 고리를 형성할 수 있다.

화학식 II의 다른 특정 화합물에서, R^1은 $C(O)R^3$이다.

화학식 II의 다른 특정 화합물에서, R^3은 (C_0-C_4)알킬-(C_2-C_5)헤테로아릴, (C_1-C_8)알킬, 아릴 또는 (C_0-C_4)알킬-OR^5이다.

화학식 II의 다른 특정 화합물에서, 헤테로아릴은 피리딜, 푸릴 또는 티에닐이다.

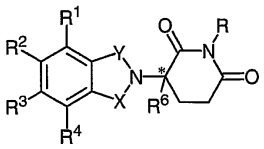
화학식 II의 다른 특정 화합물에서, R^1은 $C(O)OR^4$이다.

화학식 II의 다른 특정 화합물에서, C(O)NHC(O)의 H는 (C_1-C_4)알킬, 아릴 또는 벤질로 대체될 수 있다.

상기 종류의 화합물의 추가의 예는 [2-(2,6-디옥소-피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-lH-이소인돌-4-일메틸]-아미드; (2-(2,6-디옥소-피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-lH-이소인돌-4-일메틸)-카르밤산 t-부틸 에스테르; 4-(아미노메틸)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-이소인돌린-1,3-디온; N-(2-(2,6-디옥소-피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디히드로-lH-이소인돌-4-일메틸)-아세트아미드; N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}시클로프로필-카르복사미드; 2-클로로-N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}아세트아미드; N-(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-3-피리딜카르복사미드; 3-{1-옥소-4-(벤질아미노)이소인돌린-2-일}피페리딘-2,6-디온; 2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-4-(벤질아미노)이소인돌린-1,3-디온; N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}프로판아미드; N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}-3-피리딜카르복사미드; N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}헵탄아미드; N-{(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메틸}-2-푸릴카르복사미드; {N-(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)카르바모일}메틸 아세테이트; N-(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)펜탄아미드; N-(2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-2-티에닐카르복사미드; N-{[2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일]메틸}(부틸아미노)카르복사미드; N-{[2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일]메틸}(옥틸아미노)카르복사미드; 및 N-{[2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-1,3-디옥소이소인돌린-4-일]메틸}(벤질아미노)카르복사미드를 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

본 발명의 또다른 다른 특정 면역조절 화합물은 각각 본원에 참고로 포함된 미국 특허 출원 공개 US 2002/0045643, 국제 특허 공개 WO 98/54170 및 미국 특허 6,395,754에 기재된 이소인돌-이미드의 종류에 속한다. 대표적인 화합물은 하기 화학식 III의 화합물 및 그의 제약학적으로 허용되는 염, 수화물, 용매화물, 포접화합물, 에난티오머, 부분입체이성체, 라세미체, 및 입체이성체의 혼합물로 표시된다.

화학식 III



상기 식에서, X 및 Y 중의 하나는 C=O이고, 다른 하나는 CH_2 또는 C=O이고;

R은 H 또는 CH_20COR'이고;

(i) 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 서로 독립적으로 할로, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 또는 탄소수 1 내지 4의 알콕시이거나, (ii) R^1, R^2, R^3 및 R^4 중의 하나는 니트로 또는 $-NHR^5$이고, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중의 다른 나머지는 수소이고;

R^5는 수소 또는 탄소수 1 내지 8의 알킬이고;

R^6은 수소, 탄소수 1 내지 8의 알킬, 벤조, 클로로 또는 플루오로이고;

R'는 $R^7-CHR^{10}-N(R^8R^9)$이고;

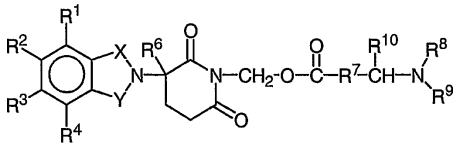
R^7은 m-페닐렌 또는 p-페닐렌 또는 $-(C_nH_{2n})-$이고, 여기서 n은 0 내지 4이고;

각각의 R^8 및 R^9는 서로 독립적으로 수소 또는 탄소수 1 내지 8의 알킬이거나, R^8 및 R^9는 함께 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, 또는 $-CH_2CH_2X_1CH_2CH_2-$을 형성하고, 여기서 X_1은 -O-, -S- 또는 -NH-이고;

R^{10}은 수소, 탄소수 1 내지 8의 알킬 또는 페닐이고;

*는 키랄 탄소 중심을 나타낸다.

다른 대표적인 화합물은 하기 화학식으로 표시된다.



상기 식에서,

X 및 Y 중의 하나는 C=O이고, 다른 하나는 C=O 또는 CH_2이고;

(i) 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 서로 독립적으로 할로, 탄소수 1 내지 4의 알킬 또는 탄소수 1 내지 4의 알콕시이거나, (ii) R^1, R^2, R^3 및 R^4 중의 하나는 $-NHR^5$이고, R^1, R^2, R^3 및 R^4 중의 다른 나머지는 수소이고;

R^5는 수소 또는 탄소수 1 내지 8의 알킬이고;

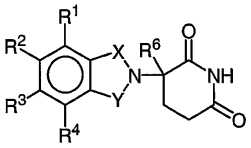
R^6은 수소, 탄소수 1 내지 8의 알킬, 벤조, 클로로 또는 플루오로이고;

R^7은 m-페닐렌 또는 p-페닐렌 또는 $-(C_nH_{2n})-$이고, 여기서 n은 0 내지 4이고;

각각의 R^8 및 R^9는 서로 독립적으로 수소 또는 탄소수 1 내지 8의 알킬이거나, R^8 및 R^9는 함께 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, 또는 $-CH_2CH_2X^1CH_2CH_2-$을 형성하고, 여기서 X^1은 -O-, -S- 또는 -NH-이고,

R^{10}은 수소, 탄소수 1 내지 8의 알킬 또는 페닐이다.

다른 대표적인 화합물은 하기 화학식으로 표시된다.

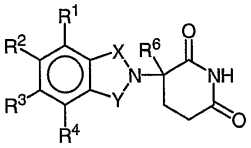


상기 식에서,

X 및 Y 중의 하나는 C=O이고, X 및 Y 중의 다른 하나는 C=O 또는 CH_2이고;

(i) 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 서로 독립적으로 할로, 탄소수 1 내지 4의 알킬 또는 탄소수 1 내지 4의 알콕시이거나 (ii) R^1, R^2, R^3 및 R^4 중의 하나는 니트로 또는 보호된 아미노이고, R^1, R^2, R^3 및 R^4의 다른 나머지는 수소이고; R^6은 수소, 탄소수 1 내지 8의 알킬, 벤조, 클로로, 또는 플루오로이다.

다른 대표적인 화합물은 하기 화학식으로 표시된다.



상기 식에서,

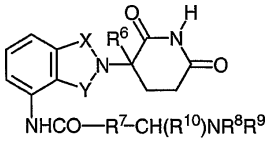
X 및 Y 중의 하나는 C=O이고, X 및 Y 중의 다른 하나는 C=O 또는 CH_2이고;

(i) 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 서로 독립적으로 할로, 탄소수 1 내지 4의 알킬 또는 탄소수 1 내지 4의 알콕시이거나 (ii) R^1, R^2, R^3 및 R^4 중의 하나는 $-NHR^5$이고, R^1, R^2, R^3 및 R^4의 다른 나머지는 수소이고;

R^5는 수소, 탄소수 1 내지 8의 알킬 또는 $CO-R^7-CH(R^{10})NR^8R^9$이고, 여기서 각각의 R^7, R^8, R^9 및 R^{10}은 본원에서 정의된 바와 같고,

R^6은 탄소수 1 내지 8의 알킬, 벤조, 클로로, 또는 플루오로이다.

화합물의 구체적인 예는 하기 화학식으로 표시된다.



상기 식에서,

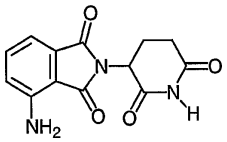
X 및 Y 중의 하나는 C=O이고, X 및 Y 중의 다른 하나는 C=O 또는 CH_2이고;

R^6은 수소, 탄소수 1 내지 8의 알킬, 벤질, 클로로, 또는 플루오로이고; R^7은 m-페닐렌, p-페닐렌 또는 $-(C_nH_{2n})-$이고, n은 0 내지 4이고;

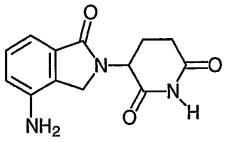
각각의 R^8 및 R^9는 서로 독립적으로 수소 또는 탄소수 1 내지 8의 알킬이거나, 또는 R^8 및 R^9는 함께 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌 또는 $-CH_2CH_2X^1CH_2CH_2-$을 형성하고, X^1은 -O-, -S- 또는 -NH-이고;

R^{10}은 수소, 탄소수 1 내지 8의 알킬, 또는 페닐이다.

본 발명의 바람직한 면역조절 화합물은 4-(아미노)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-이소인돌린-1,3-디온 및 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온이다. 상기 화합물은 표준 합성 방법을 통해 얻을 수 있다 (예를 들어, 본원에 참고로 포함된 미국 특허 5,635,517 참조). 화합물은 셀진 코포레이션 (미국 뉴저지주 워렌)으로부터 입수할 수 있다. 4-(아미노)-2-(2,6-디옥소(3-피페리딜))-이소인돌린-1,3-디온은 하기 화학식의 구조를 갖는다.



화합물 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온은 하기 화학식의 구조를 갖는다.



다른 실시태양에서, 본 발명의 구체적인 면역조절 화합물은 모두 본원에 참고로 포함된 미국 특허 가출원 60/499,723 (2003년 9월 4일 출원) 및 대응하는 미국 특허 출원 10/934,863 (2004년 9월 3일 출원)에 개시된 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 다형적 형태, 예를 들어 형태 A, B, C, D, E, F, G 및 H를 포함한다. 예를 들어, 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 형태 A는 비수성 용매계로부터 수득할 수 있는 비용매화된 결정질 물질이다. 형태 A는 약 8, 14.5, 16, 17.5, 20.5, 24 및 26도 2Θ에서 유의한 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖고, 시차 주사 열량계 용융점이 최대 약 270℃이다. 형태 A는 흡습성이 약하거나 없고, 지금까지 발견된 3-(4-아미노-1-옥소-1,3 디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 열역학적으로 가장 안정한 무수 다형체인 것으로 보인다.

3-(4-아미노-1-옥소-1,3 디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 형태 B는 헥산, 톨루엔 및 물을 포함하지만 이로 제한되지 않는 다양한 용매계로부터 수득할 수 있는 반수화된 결정질 물질이다. 형태 B는 약 16, 18, 22 및 27도 2Θ에서 유의한 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖고, DSC 곡선으로부터 흡열 (endotherm)이 약 146 및 268℃이고, 이들은 핫 스테이지 (hot stage) 현미경 실험에 의해 확인된 탈수 및 용융이다. 상호전환 연구에서는 형태 B가 수성 용매계에서 형태 E로 전환하고, 아세톤 및 다른 무수계에서 다른 형태로 전환하는 것을 보여준다.

3-(4-아미노-1-옥소-1,3 디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 형태 C는 비제한적으로 아세톤과 같은 용매로부터 수득할 수 있는 반용매화된 결정질 물질이다. 형태 C는 약 15.5 및 25도 2Θ에서 유의한 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖고, 시차 주사 열량계 용융점이 최대 약 269℃이다. 형태 C는 약 85% RH 미만에서 흡습성이 아니지만, 보다 높은 상대 습도에서 형태 B로 전환할 수 있다.

3-(4-아미노-1-옥소-1,3 디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 형태 D는 아세토니트릴 및 물의 혼합물로부터 제조된 결정질의 용매화된 다형체이다. 형태 D는 약 27 및 28도 2Θ에서 유의한 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖고, 시차 주사 열량계 용융점이 최대 약 270℃이다. 형태 D는 흡습성이 약하거나 없지만, 일반적으로 보다 높은 상대 습도에서 스트레스를 받으면 형태 B로 전환할 것이다.

3-(4-아미노-1-옥소-1,3 디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 형태 E는 3-(4-아미노-1-옥소-1,3 디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 물 중에 슬러리화하고 3-(4-아미노-1-옥소-1,3 디히드로-이소인돌-2-

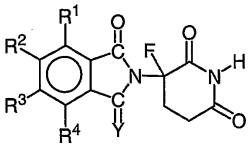
일)-피페리덴-2,6-디온을 약 9:1 비의 아세톤:물을 갖는 용매계에서 서서히 증발시킴으로써 수득할 수 있는 이수화된 결정질 물질이다. 형태 E는 약 20, 24.5 및 29도 2Θ에서 유의한 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖고, 시차 주사 열량계 용융점이 최대 약 269℃이다. 형태 E는 아세톤 용매계에서 형태 C로, THF 용매계에서 형태 G로 전환할 수 있다. 수성 용매계에서, 형태 E는 가장 안정한 형태인 것으로 보인다. 형태 E에 대해 수행된 탈용매 실험은 약 125℃에서 약 5분 동안 가열시, 형태 E는 형태 B로 전환할 수 있음을 보여준다. 175℃에서 5분 동안 가열시, 형태 B는 형태 F로 전환할 수 있다.

3-(4-아미노-1-옥소-1,3 디히드로-이소인돌-2-일)-피페리덴-2,6-디온의 형태 F는 형태 E의 탈수로부터 수득할 수 있는 비용매화된 결정질 물질이다. 형태 F는 약 19, 19.5 및 25도 2Θ에서 유의한 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖고, 시차 주사 열량계 용융점이 최대 약 269℃이다.

3-(4-아미노-1-옥소-1,3 디히드로-이소인돌-2-일)-피페리덴-2,6-디온의 형태 G는 형태 B 및 E를 비제한적으로 테트라히드로푸란 (THF)과 같은 용매에 슬러리화하여 수득할 수 있는 비용매화된 결정질 물질이다. 형태 G는 약 21, 23 및 24.5도 2Θ에서 유의한 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖고, 시차 주사 열량계 용융점이 최대 약 267℃이다.

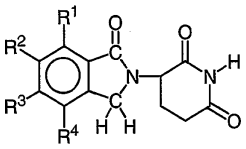
3-(4-아미노-1-옥소-1,3 디히드로-이소인돌-2-일)-피페리덴-2,6-디온의 형태 H는 형태 E를 0% 상대습도에 노출시켜 수득할 수 있는 부분 수화된 (약 0.25몰) 결정질 물질이다. 형태 H는 약 15, 26 및 31도 2Θ에서 유의한 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖고, 시차 주사 열량계 용융점이 최대 약 269℃이다.

본 발명의 다른 특정 면역조절 화합물은 각각 본원에 참고로 포함된 미국 특허 5,874,448 및 5,955,476에 기재된 것과 같은 1-옥소-2-(2,6-디옥소-3-플루오로피페리딘-3-일)이소인돌린 및 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소-3-플루오로피페리딘-3-일)이소인돌린을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 대표적인 화합물은 하기 화학식으로 표시된다.



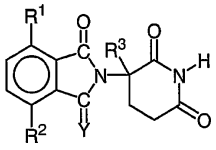
상기 식에서, Y는 산소 또는 H_2이고, 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 서로 독립적으로 수소, 할로, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시 또는 아미노이다.

본 발명의 다른 특정 면역조절 화합물은 본원에 참고로 포함된 미국 특허 5,798,368에 기재된 4 치환된 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 대표적인 화합물은 하기 화학식으로 표시된다.



상기 식에서, 각각의 R^1, R^2, R^3 및 R^4는 서로 독립적으로 할로, 탄소수 1 내지 4의 알킬 또는 탄소수 1 내지 4의 알콕시이다.

본 발명의 다른 특정 면역조절 화합물은 본원에 참고로 포함된 미국 특허 6,403,613에 개시된 1-옥소 및 1,3-디옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)이소인돌린을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 대표적인 화합물은 하기 화학식으로 표시된다.



상기 식에서,

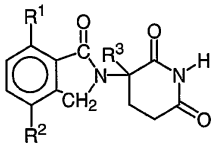
Y는 산소 또는 H_2이고,

R^1 및 R^2 중의 하나는 할로, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노 또는 카르바모일이고,

R^1 및 R^2 중의 다른 하나는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 디알킬아미노, 시아노, 또는 카르바모일이고,

R^3은 수소, 알킬, 또는 벤질이다.

화합물의 구체적인 예는 하기 화학식으로 표시된다.



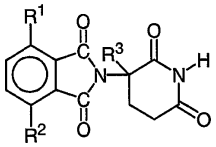
상기 식에서,

R^1 및 R^2 중의 하나는 할로, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 디알킬아미노 (각각의 알킬의 탄소수는 1 내지 4임), 시아노, 또는 카르바모일이고,

R^1 및 R^2 중의 다른 하나는 독립적으로 수소, 할로, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 알킬아미노 (알킬의 탄소수는 1 내지 4임), 디알킬아미노 (각각의 알킬의 탄소수는 1 내지 4임), 시아노 또는 카르바모일이고,

R^3은 수소, 탄소수 1 내지 4의 알킬 또는 벤질이다. 구체적인 예는 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸이소인돌린을 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

다른 대표적인 화합물은 하기 화학식으로 표시된다.



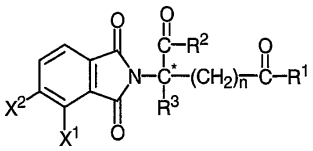
상기 식에서,

R^1 및 R^2 중의 하나는 할로, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 디알킬아미노 (각각의 알킬의 탄소수는 1 내지 4임), 시아노 또는 카르바모일이고,

R^1 및 R^2 중의 다른 하나는 독립적으로 수소, 할로, 탄소수 1 내지 4의 알킬, 탄소수 1 내지 4의 알콕시, 알킬아미노 (알킬의 탄소수는 1 내지 4임), 디알킬아미노 (각각의 알킬의 탄소수는 1 내지 4임), 시아노 또는 카르바모일이고,

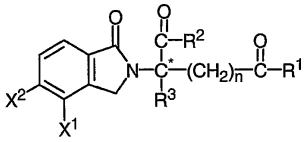
R^3은 수소, 탄소수 1 내지 4의 알킬 또는 벤질이다. 구체적인 예는 1-옥소-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸이소인돌린을 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

본 발명의 다른 특정 면역조절 화합물은 본원에 참고로 포함된 미국 특허 6,380,239 및 동시 계류 중인 미국 출원 10/900,270 (2004년 7월 28일 출원)에 기재된 인돌린 고리의 4- 또는 5-위치에서 치환된 1-옥소 및 1,3-디옥소이소인돌린을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 대표적인 화합물 및 그의 염은 하기 화학식으로 표시된다.



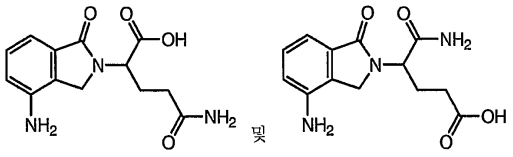
상기 식에서, C*로 표시된 탄소 원자는 n이 0이 아니고 R^1이 R^2와 동일하지 않을 때 키랄 중심을 구성하고; X^1 및 X^2 중의 하나는 아미노, 니트로, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 NH-Z이고, X^1 및 X^2 중의 다른 하나는 수소이고; 각각의 R^1 및 R^2는 서로 독립적으로 히드록시 또는 NH-Z이고; R^3은 수소, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 할로, 또는 할로알킬이고; Z는 수소, 아릴, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 포르밀 또는 탄소수 1 내지 6의 아실이고; n은 0, 1 또는 2이되; X^1이 아미노이고, n이 1 또는 2일 때, R^1 및 R^2 모두가 히드록시인 것은 아니다.

추가의 대표적인 화합물은 하기 화학식으로 표시된다.

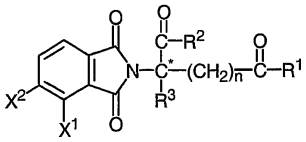


상기 식에서, C*로 표시된 탄소 원자는 n이 0이 아니고 R^1이 R^2와 동일하지 않을 때 키랄 중심을 구성하고; X^1 및 X^2 중의 하나는 아미노, 니트로, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 NH-Z이고, X^1 및 X^2 중의 다른 하나는 수소이고; 각각의 R^1 및 R^2는 서로 독립적으로 히드록시 또는 NH-Z이고; R^3은 탄소수 1 내지 6의 알킬, 할로 또는 수소이고; Z는 수소, 아릴, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 아실이고; n은 0, 1 또는 2이다.

구체적인 예는 각각 하기 구조를 갖는 2-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-4-카르바모일-부티르산 및 4-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-4-카르바모일-부티르산 및 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 전구약물 및 입체이성체를 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

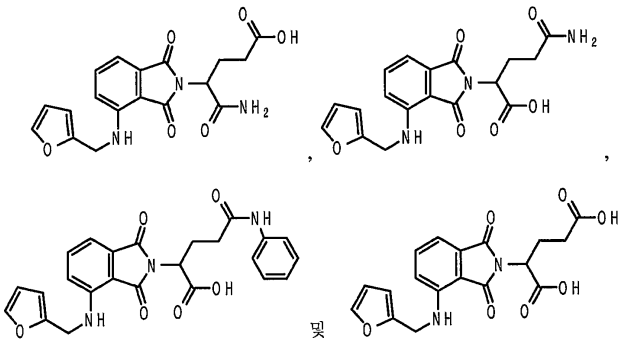


다른 대표적인 화합물 및 그의 염은 하기 화학식으로 표시된다.

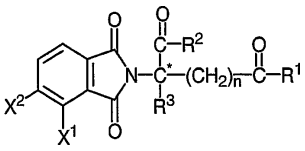


상기 식에서, C*로 표시된 탄소 원자는 n이 0이 아니고 R^1이 R^2와 동일하지 않을 때 키랄 중심을 구성하고; X^1 및 X^2 중의 하나는 아미노, 니트로, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 NH-Z이고, X^1 및 X^2 중의 다른 하나는 수소이고; 각각의 R^1 및 R^2는 서로 독립적으로 히드록시 또는 NH-Z이고; R^3은 탄소수 1 내지 6의 알킬, 할로 또는 수소이고; Z는 수소, 아릴, 탄소수 1 내지 6의 알킬 또는 아실이고; n은 0, 1 또는 2이다.

구체적인 예는 각각 하기 구조를 갖는 4-카르바모일-4-{4-[(푸란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일}-부티르산, 4-카르바모일-2-{4-[(푸란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일}-부티르산, 2-{4-[(푸란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일}-4-페닐카르바모일-부티르산 및 2-{4-[(푸란-2-일-메틸)-아미노]-1,3-디옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일}-펜탄디오산 및 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 전구약물 및 입체이성체를 포함하고, 이로 제한되지 않는다.



화합물의 다른 구체적인 예는 하기 화학식으로 표시된다.



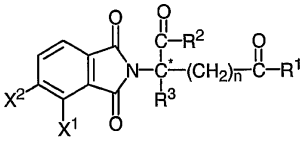
상기 식에서,

X^1 및 X^2 중의 하나는 니트로 또는 NH-Z이고, X^1 및 X^2 중의 다른 하나는 수소이고; 각각의 R^1 및 R^2는 서로 독립적으로 히드록시 또는 NH-Z이고;

R^3은 탄소수 1 내지 6의 알킬, 할로 또는 수소이고;

Z는 수소, 페닐, 탄소수 1 내지 6의 아실 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고;

n은 0, 1 또는 2이되; X^1 및 X^2 중의 하나가 니트로이고 n이 1 또는 2일 경우, R^1 및 R^2는 히드록시가 아니고; $-COR^2$ 및 $-(CH_2)_nCOR^1$이 상이할 경우, C*로 표시된 탄소 원자는 키랄 중심을 구성한다. 다른 대표적인 화합물은 하기 화학식으로 표시된다.



상기 식에서,

X^1 및 X^2 중의 하나는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고;

각각의 R^1 및 R^2는 서로 독립적으로 히드록시 또는 NH-Z이고;

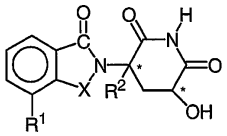
R^3은 탄소수 1 내지 6의 알킬, 할로 또는 수소이고;

Z는 수소, 페닐, 탄소수 1 내지 6의 아실 또는 탄소수 1 내지 6의 알킬이고;

n은 0, 1 또는 2이고;

$-COR^2$ 및 $-(CH_2)_nCOR^1$이 상이할 경우, C*로 표시된 탄소 원자는 키랄 중심을 구성한다.

본 발명의 다른 특정 면역조절 화합물은 본원에 참고로 포함된 미국 특허 6,458,810에 기재된 2,6-디옥소-3-히드록시피페리딘-5-일로 2-위치에서 치환된 이소인돌린-1-온 및 이소인돌린-1,3-디온을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 대표적인 화합물은 하기 화학식으로 표시된다.



상기 식에서,

C*로 표시된 탄소 원자는 키랄 중심을 구성하고;

X는 -C(O)- 또는 $-CH_2-$이고;

R^1은 탄소수 1 내지 8의 알킬 또는 $-NHR^3$이고;

R^2는 수소, 탄소수 1 내지 8의 알킬 또는 할로겐이고;

R^3은 수소; 탄소수 1 내지 8의 알콕시, 할로, 아미노, 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬아미노로 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 8의 알킬; 탄소수 3 내지 18의 시클로알킬; 탄소수 1 내지 8의 알킬, 탄소수 1 내지 8의 알콕시, 할로, 아미노, 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬아미노로 치환 또는 비치환된 페닐; 탄소수 1 내지 8의 알킬, 탄소수 1 내지 8의 알콕시, 할로, 아미노, 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬아미노로 치환 또는 비치환된 벤질; 또는 $-COR^4$이고, 여기서 R^4는 수소; 탄소수 1 내지 8의 알콕시, 할로, 아미노, 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬아미노로 치환 또는 비치환된 탄소수 1 내지 8의 알킬; 탄소수 3 내지 18의 시클로알킬; 탄소수 1 내지 8의 알킬, 탄소수 1 내지 8의 알콕시, 할로, 아미노, 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬아미노로 치환 또는 비치환된 페닐; 또는 탄소수 1 내지 8의 알킬, 탄소수 1 내지 8의 알콕시, 할로, 아미노, 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬아미노로 치환 또는 비치환된 벤질이다.

본 발명의 화합물은 상업적으로 구입하거나 본원에 제시되는 특허 또는 특허 공개에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다. 또한, 광학상 순수한 화합물은 비대칭적으로 합성하거나 공지의 분할제 또는 키랄 컬럼 및 다른 표준 합성 유기 화학 기술을 사용하여 분할할 수 있다.

본원에 사용하고 달리 지시하지 않으면, 용어 "제약학적으로 허용되는 염"은 이 용어가 언급되는 화합물의 비독성의 산 및 염기 부가염을 포함한다. 허용되는 비독성 산 부가염은 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 메탄술폰산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 숙신산, 시트르산, 말산, 말레산, 소르브산, 아코니트산, 살리실산, 프탈산, 엠볼산, 에난트산 등을 포함하여 당업계에 공지된 유기 및 무기산 또는 염기로부터 유래한 것을 포함한다.

산성인 화합물은 그 특성상 다양한 제약학적으로 허용되는 염기와 염을 형성할 수 있다. 상기 산성 화합물의 제약학적으로 허용되는 염기 부가염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 염기는 비독성 염기 부가염, 즉, 약리학상 허용되는 양이온을 함유하는 염, 예를 들어 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염 및 특히 칼슘, 마그네슘, 나트륨 또는 칼륨염 (이로 제한되지 않음)을 형성하는 것이다. 적합한 유기 염기는 N,N-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루마인 (N-메틸글루카민), 라이신 및 프로카인을 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 특정되지 않으면, 용어 "용매화물"은 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 용매를 추가로 포함하는 본 발명의 화합물 또는 그의 염을 의미한다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물이다.

본원에 사용하고 달리 지시하지 않으면, 용어 "전구약물"은 생물학적 조건 (시험관내 또는 체내) 하에 가수분해하거나, 산화하거나 달리 반응하여 화합물을 제공할 수 있는 화합물의 유도체를 의미한다. 전구약물의 예는 생체 가수분해가능 잔기, 예를 들어 생체 가수분해가능 아미드, 생체 가수분해가능 에스테르, 생체 가수분해가능 카르바메이트, 생체 가수분해가능 카르보네이트, 생체 가수분해가능 우레이드, 및 생체 가수분해가능 포스페이트 유사체를 포함하는 본 발명의 면역조절 화

합물의 유도체를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 전구약물의 다른 예는 -NO, $-NO_2$, -ONO 또는 $-ONO_2$ 잔기를 포함하는 본 발명의 면역조절 화합물의 유도체를 포함한다. 전구약물은 일반적으로 공지의 방법, 예를 들어 문헌 [1 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolffed., 5th ed. 1995), and Design of Prodrugs (H. Bundgaard ed., Elselvier, New York 1985)]에 기재된 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

본원에 사용하고 달리 지시하지 않으면, 용어 "생체 가수분해가능 아미드", "생체 가수분해가능 에스테르", "생체 가수분해가능 카르바메이트", "생체 가수분해가능 카르보네이트", "생체 가수분해가능 우레이드", "생체 가수분해가능 포스페이트"는 1) 화합물의 생물학적 활성을 저해하지 않고, 대신 화합물에 체내에서 유익한 특성, 예를 들어 흡수, 작용 지속시간, 또는 작용 개시를 부여할 수 있거나; 2) 생물학적으로 불활성이지만, 체내에서 생물학적 활성 화합물로 전환되는 화합물의 각각의 아미드, 에스테르, 카르바메이트, 카르보네이트, 우레이드, 또는 포스페이트를 의미한다. 생체 가수분해가능 에스테르의 예는 저급 알킬 에스테르, 저급 아실옥시알킬 에스테르 (예를 들어 아세톡실메틸, 아세톡시에틸, 아미노카르보닐옥시메틸, 피발로일옥시메틸 및 피발로일옥시에틸 에스테르), 락토닐 에스테르 (예를 들어 프탈리딜 및 티오프탈리딜 에스테르), 저급 알콕시아실옥시알킬 에스테르 (예를 들어 메톡시카르보닐-옥시메틸, 에톡시카르보닐옥시에틸 및 이소프로폭시카르보닐옥시에틸 에스테르), 알콕시알킬 에스테르, 콜린 에스테르 및 아실아미노 알킬 에스테르 (예를 들어 아세트아미도메틸 에스테르)를 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 생체 가수분해가능 아미드의 예는 저급 알킬 아미드, α-아미노 산 아미드, 알콕시아실 아미드 및 알킬아미노알킬카르보닐 아미드를 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 생체 가수분해가능 카르바메이트의 예는 저급 알킬아민, 치환된 에틸렌디아민, 아미노산, 히드록시알킬아민, 헤테로시클릭 및 헤테로방향족 아민 및 폴리에테르 아민을 포함하고, 이로 제한되지 않는다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 특정되지 않으면, 용어 "입체이성체"는 모든 에난티오머/입체이성체적으로 순수한 및 에난티오머/입체이성체적으로 풍부화된 본 발명의 화합물을 포함한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 특정되지 않으면, 용어 "입체이성체적으로 순수한" 또는 "에난티오머적으로 순수한"은 화합물이 하나의 입체이성체를 포함하고 그의 카운터 (counter) 입체이성체 또는 에난티오머가 실질적으로 없는 것을 의미한다. 예를 들어, 화합물이 80%, 90% 또는 95% 이상의 하나의 입체이성체 및 20%, 10% 또는 5% 이하의 카운터 입체이성체를 함유하는 경우 화합물은 입체이성체적으로 또는 에난티오머적으로 순수하다. 특정 경우에, 본 발명의 화합물은 화합물이 약 80% ee (에난티오머 과량) 이상, 바람직하게는 특정 키랄 중심에 대해 90% ee 이상, 보다 바람직하게는 특정 키랄 중심에 대해 95% ee인 경우 광학적으로 활성이거나 키랄 중심에 대해 입체이성체적으로/에난티오머적으로 순수한 (즉, 실질적으로 R-형태 또는 실질적으로 S-형태) 것으로 간주된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 특정되지 않으면, 용어 "입체이성체적으로 풍부화된" 또는 "에난티오머적으로 풍부화된"은 본 발명의 화합물의 라세미체 혼합물 및 다른 입체이성체의 혼합물 (예를 들어 R/S = 30/70, 35/65, 40/60, 45/55, 55/45, 60/40, 65/35 및 70/30)을 포함한다. 본 발명의 다양한 면역조절 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유하고, 에난티오머의 라세미체 혼합물 또는 부분입체이성체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 본 발명은 상기 화합물의 입체이성체적으로 순수한 형태의 사용 및 상기 형태의 혼합물의 사용을 포함한다. 예를 들어, 동일하거나 동일하지 않은 양의 본 발명의 특정 면역조절 화합물의 에난티오머를 포함하는 혼합물이 본 발명의 방법 및 조성물에 사용될 수 있다. 상기 이성질체는 비대칭적으로 합성하거나 표준 기술, 예를 들어 분할제 또는 키랄 컬럼을 사용하여 분할할 수 있다 (예를 들어, Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York,1981); Wilen, S. H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972) 참조).

도시된 구조와 그 구조에 주어진 명칭 사이에 모순이 있는 경우, 도시된 구조에 보다 비중을 두어야 함을 알아야 한다. 또한, 구조 또는 구조의 일부의 입체화학을 예를 들어 굵은 선 또는 점선으로 표시하지 않은 경우, 구조 또는 구조의 일부는 그의 모든 입체이성체를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

4.2 제2 활성 성분

상기 논의한 바와 같이, 제2 활성 성분 또는 약제는 본 발명의 방법 및 조성물에서 면역조절 화합물, 특히 중추신경계 질환을 치료 또는 관리하기 위해 사용된 종래의 약제 또는 치료제와 함께 사용될 수 있다. 구체적인 제2 활성제는 또한 시험관내 또는 체내에서 세포에서 수임 (committed) 적혈구 전구세포의 분열 및 분화를 자극한다.

한 실시태양에서, 제2 활성 성분은 면역조절 화합물과 함께 투여될 수 있다. 구체적인 실시태양에서, 제2 활성 성분은 릴루졸이다. 한 실시태양에서, 제2 활성 성분은 도파민 작용제 또는 길항제, 예를 들어 비제한적으로 레보도파, L-DOPA, 코카인, α-메틸-티로신, 레저핀, 테트라베나진, 벤조트로핀, 파르길린, 페노돌팜 메실레이트, 카베르골린, 프라미펙솔 디히드로클로라이드, 로피노롤, 아만타딘 히드로클로라이드, 셀레길린 히드로클로라이드, 카르비도파, 페르골리드 메실레이트, 시네메트 (Sinemet) CR, 또는 시메트렐 (Symmetrel)이다.

또다른 실시태양에서, 면역조절 화합물과 함께 투여되는 제2 활성 성분은 MAO 억제제, 예를 들어 비제한적으로 이프로니아지드, 클로르길린, 페넬진 및 이소카르복사지드이다.

또다른 실시태양에서, 면역조절 화합물과 함께 투여되는 제2 활성 성분은 COMT 억제제, 예를 들어 비제한적으로 톨카폰 및 엔타카폰이다.

또다른 실시태양에서, 면역조절 화합물과 함께 투여되는 제2 활성 성분은 콜린에스테라제 억제제, 예를 들어 비제한적으로 피소스티그민 살리실레이트, 피소스티그민 술페이트, 피소스티그민 브로마이드, 메오스티그민 브로마이드, 네오스티그민 메틸술페이트, 암베노늄 클로라이드, 에드로포늄 클로라이드, 타크린, 프랄리독심 클로라이드, 오비독심 클로라이드, 트리메독심 브로마이드, 디아세틸 모녹심, 엔드로포늄, 피리도스티그민 및 데메카륨이다.

또다른 실시태양에서, 면역조절 화합물과 함께 투여되는 제2 활성 성분은 소염제, 예를 들어 비제한적으로 나프록센 나트륨, 디클로페낙 나트륨, 디클로페낙 칼륨, 셀레콕시브, 술린닥, 옥사프로진, 디플루니살, 에토돌락, 멜록시캄, 이부프로펜, 케노프로펜, 나부메톤, 레페콕시브, 메토트렉세이트, 레플루노미드, 술파살라진, 금염, RH_0-D 면역 글로불린, 미코페닐레이트 모페틸, 시클로스포린, 아자티오프린, 타크로리무스, 바실릭시맙, 다클리주맙, 살리실산, 아세틸살리실산, 메틸 살리실레이트, 디플루니살, 살살레이트, 올살라진, 술파살라진, 아세트아미노펜, 인도메타신, 술린닥, 메페남산, 메클로페나메이트 나트륨, 톨메틴, 케토롤락, 디클로페낙, 플루르빈프로펜, 옥사프로진, 피록시캄, 멜록시캄, 암피록시캄, 드록시캄, 피복시캄, 테녹시캄, 페닐부타존, 옥시펜부타존, 안티피린, 아미노피린, 아파존, 질류톤, 오로티오글루코스, 금 나트륨 티오말레이트, 오라노핀, 메토트렉세이트, 콜키신, 알로푸리놀, 프로베네시드, 술핀피라존 및 벤즈브로마론 또는 베타메타손 및 다른 글루코코르티코이드이다.

또다른 실시태양에서, 면역조절 화합물과 함께 투여되는 제2 활성 성분은 항구토제, 예를 들어 비제한적으로 메토클로프로미드, 돔페리돈, 프로클로페라진, 프로메타진, 클로프로마진, 트리메토벤즈아미드, 온단세트론, 그라니세트론, 히드록시진, 아세틸류신 모노에탄올아민, 알리자프라이드, 아자세트론, 벤즈퀴나미드, 비에타나우틴, 브로모프라이드, 부클리진, 클레보프라이드, 시클리진, 디멘히드리네이트, 디페니돌, 돌라세트론, 메클리진, 메탈라탈, 메토피마진, 나빌론, 옥시페른딜, 피파마진, 스코폴라민, 술피리드, 테트라히드로칸나비놀, 티에틸페라진, 티오프로페라진, 트로피세트론, 및 이들의 혼합물이다.

4.3 치료 및 관리 방법

본 발명의 방법은 중추신경계 질환, 바람직하게는 ALS, 파킨슨병, 신경면역학적 질환, 예를 들어 투렛 증후군 또는 알쯔하이머병을 예방, 치료 및(또는) 관리하는 방법을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 특정되지 않으면, 용어 "예방하는"은 신경변성 중추신경계 질환과 관련된 증상을 억제 또는 피하는 것을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 중추신경계 질환은 근위축성 측색 경화증 (ALS); 진행성 운동 저하; CNS 외상; 저운동성 질환; 운동감소증; 운동 완서; 과소운동; 손재주 손상; 발어장애; 단조 (monotonic) 언어; 근 강직; 굳어진 표정; 눈 깜박거림 저하; 웅크린 자세; 보행시 손 흔듦 저하; 소자증; 파킨슨 진전; 파킨슨 보행; 자세 불안정; 가속보행; 운동 동결; 인지, 기분, 감각, 수면 또는 자율신경 기능 장애; 치매; 우울증 및 수면 질환을 포함하고, 이로 제한되지 않는다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 달리 특정되지 않으면, 용어 "치료하는"은 중추신경계 질환, 바람직하게는 파킨슨병 또는 관련 질환의 증상의 발생 후 조성물을 투여하는 것을 의미하는 반면, "예방하는"은 특히 중추신경계 질환, 바람직하게는 파킨슨병 또는 관련 질환의 위험이 있는 환자에게 증상의 발생에 앞서 투여하는 것을 의미한다. 본원에 사용하고 달리 지시하지 않으면, 용어 "관리하는"은 중추신경계 질환에 걸린 환자에서 중추신경계 질환의 증상의 재발을 예방하고(하거나), 중추신경계 질환에 걸린 환자에서 증상이 완화된 상태로 유지되는 시간을 연장시키고(시키거나), 중추신경계 질환에 걸릴 위험이 있는 환자에서 중추신경계 질환의 발생을 예방하는 것을 포함한다.

구체적인 실시태양에서, 예방, 치료 및(또는) 관리할 중추신경계 질환은 파킨슨병이 아니고, 알쯔하이머병, 치매, 우울증, 근위축성 측색 경화증 (ALS), 신경면역학적 질환 또는 CNS 외상이다.

본 발명은 중추신경계 질환, 바람직하게는 ALS, 파킨슨병 또는 알쯔하이머병을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 한 실시태양에서, 본 발명의 방법은 진행성 운동 저하, 느린 실행 또는 운동감소증, 과소운동 또는 무운동증, 미세 운동 제어 및 손가락 손재주를 손상시키는 운동 질환, 및 운동감소증의 다른 소견, 예를 들어 비제한적으로 발어장애 및 단조 언어를 포함하지만 이로 제한되지 않는 운동과 관련된 질환을 치료 또는 예방하기 위해 사용된다. 또다른 실시태양에서, 본 발명의 방법은 비제한적으로 수동 운동에 대한 저항의 균일한 증가, 수동 운동에 대한 중단, 및 강직 및 이긴장증의 조합을 포함하는 근 강직과 관련된 질환을 치료 또는 예방하기 위해 사용된다. 구체적인 실시태양에서, 본 발명의 방법은 파킨슨병 또는 관련 질병과 관련된 염증을 치료하기 위해 사용된다. 본 발명의 또다른 실시태양에서, 비제한적으로 얼굴, 턱, 혀, 자세의 진전, 및 안정시 존재하고 운동하는 동안 약해지는 다른 진전을 포함하는 파킨슨 진전 유사 질환이 본 발명의 방법에 의해 치료 또는 예방된다. 또다른 실시태양에서, 본 발명의 방법은 비제한적으로 파킨슨 보행과 유사한 보행 질환, 발 끌기(shuffling), 종종 걸음, 일괄적으로 회전하는 경향, 및 가속보행을 포함하는 보행의 질환을 치료 또는 예방하기 위해 사용된다. 본 발명의 다른 실시태양에서, 비제한적으로 기분, 인지, 감각, 수면의 질환, 치매 및 우울증을 포함하는 비운동 증상이 본 발명의 방법을 사용하여 치료 또는 예방된다. 본 발명의 다른 실시태양에서, 비제한적으로 약물 유발 파킨슨병, 혈관성 파킨슨병, 다계통 위축, 진행성 핵상마비, 1차 타우 이상을 갖는 질환, 피질 기저핵 변성, 치매를 수반한 파킨슨병, 운동과다 질환, 무도병, 헌팅턴병, 이긴장증, 윌슨병, 투렛 증후군, 본태성 진전, 간대성 근경련, 및 지연성 운동 질환을 포함하는 파킨슨병의 2차 형태가 본 발명의 방법에 의해 치료 또는 예방된다. 본 발명의 다른 실시태양에서, 비제한적으로 알쯔하이머병, 근위축성 측색 경화증 (ALS) 및 CNS 외상을 포함하는 다른 중추신경계 질환이 본 발명의 방법에 의해 치료 또는 예방된다.

본 발명의 방법은 본 발명의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물을 중추신경계 질환에 걸린 또는 걸릴 가능성이 있는 환자 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함한다.

다른 방법은 1) 본 발명의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물, 및 2) 제2 활성제 또는 활성 성분을 투여하는 것을 포함한다. 제2 활성제의 예가 또한 본원에 개시된다 (예를 들어 섹션 4.2 참조).

환자에 대한 면역조절 화합물 및 제2 활성제의 투여는 동일한 또는 상이한 투여 경로로 동시에 또는 순차적으로 일어날 수 있다. 특정 활성제에 사용된 특정 투여 경로의 적합성은 활성제 자체 (예를 들어 혈류에 유입하기 전에 분해되지 않으면서 경구 투여될 수 있는지) 및 치료되는 질병에 따를 것이다. 탈리도미드에 바람직한 투여 경로는 경구이다. 제2 활성제 또는 본 발명의 성분에 바람직한 투여 경로는 당업계의 숙련인에게 공지되어 있다 (예를 들어, Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56^{th} ed., 2002) 참조).

본 발명의 한 실시태양에서, 본원에 기재된 병에 대한 면역조절 화합물의 권장 1일 투여량 범위는 단일 1일 1회 투여량으로, 또는 바람직하게는 하루 내내 분할 투여량으로 제공될 때 약 1 mg 내지 약 10,000 mg/일이다. 보다 구체적으로, 1일 투여량은 동등하게 분할된 투여량으로 1일 2회 투여된다. 구체적으로, 1일 투여량 범위는 약 1 mg 내지 약 5,000 mg/일, 보다 구체적으로, 약 10 mg 내지 약 2,500 mg/일, 약 100 mg 내지 약 800 mg/일, 약 100 mg 내지 약 1,200 mg/일, 또는 약 25 mg 내지 약 2,500 mg/일일 것이다. 환자를 관리하는데 있어서, 치료는 보다 적은 투여량, 아마도 약 1 mg 내지 약 2,500 mg으로 개시되고, 필요한 경우 환자의 전반적인 반응에 따라 단일 투여량 또는 분할 투여량으로서 약 200 mg 내지 약 5,000 mg/일로 증가될 것이다. 특정 실시태양에서, 면역조절 화합물은 바람직하게는 2개의 분할 투여량으로 1일 약 400, 800, 1,200, 2,500, 5,000 또는 10,000 mg의 양으로 투여될 수 있다.

또다른 실시태양에서, 면역조절 화합물은 제2 활성제와 함께 투여된다. 제2 활성제는 약 1 내지 약 1000 mg, 약 5 내지 약 500 mg, 약 10 내지 약 350 mg, 또는 약 50 내지 약 200 mg의 양으로 1일 1회 또는 2회 경구, 정맥내 또는 피하 투여된다. 제2 활성제의 구체적인 양은 사용된 구체적인 약제, 치료 또는 관리되는 질환, 중추신경계 질환의 심도 및 단계, 및 환자에게 병행 투여되는 면역조절 화합물 및 임의의 부가적인 활성제의 양(들)에 따를 것이다.

특정 실시태양에서, 본 발명의 예방 또는 치료제는 환자에게 순환적으로 투여된다. 순환 요법은 일정 시기 동안 제1 약제의 투여, 이어서 일정 시기 동안 약제 및(또는) 제2 약제의 투여 및 상기 순차적 투여를 반복하는 것을 포함한다. 순환 요법은 하나 이상의 치료제에 대한 내성 발생을 감소시키고(시키거나), 하나의 치료제의 부작용을 피하거나 감소시키고(시키거나) 치료의 효능을 개선시킬 수 있다.

바람직한 실시태양에서, 예방 또는 치료제는 약 24주의 사이클로 매일 1회 또는 2회 투여된다. 한 사이클은 치료 또는 예방제의 투여 및 적어도 1 또는 3주의 휴지기를 포함할 수 있다. 투여된 사이클의 수는 약 1 내지 약 12 사이클, 보다 일반적으로 약 2 내지 약 10 사이클, 보다 일반적으로 약 2 내지 약 8 사이클이다.

4.4 제약 조성물 및 단일 단위 투여형

제약 조성물은 개별적인 단일 단위 투여형의 제제로 사용될 수 있다. 본 발명의 제약 조성물 및 투여형은 본 발명의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물을 포함한다. 본 발명의 제약 조성물 및 투여형은 하나 이상의 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

본 발명의 제약 조성물 및 투여형은 또한 하나 이상의 부가적인 활성 성분을 포함할 수 있다. 결론적으로, 본 발명의 제약 조성물 및 투여형은 본원에 개시된 활성 성분 (예를 들어, 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물, 및 제2 활성 성분)을 포함한다. 임의의 부가적인 활성 성분의 예는 본원에 개시된다 (예를 들어 섹션 4.2 참조).

본 발명의 단일 단위 투여형은 환자에 대해 경구, 점막 (예를 들어 코, 설하, 질, 구강 또는 직장), 또는 비경구 (예를 들어, 피하, 정맥내, 일시 주사, 근육내 또는 동맥내) 또는 경피 투여에 적합하다. 투여형의 예는 정제; 캐플렛 (caplet); 캡슐제, 예를 들어 연질 탄성 젤라틴 캡슐제; 카세제 (cachet); 트로키제; 로젠지제; 분산액; 좌제; 분말제; 에어로졸 (예를 들어, 코 스프레이 또는 흡입기); 겔; 환자에 대한 경구 또는 점막 투여에 적합한 액체 투여형, 예를 들어 현탁액 (예를 들어 수성 또는 비수성 액체 현탁액, 수중유 에멀젼, 또는 유중수 액체 에멀젼), 용액 및 엘릭시르제; 환자에 대한 비경구 투여에 적합한 액체 투여형; 및 환자에 대해 비경구 투여에 적합한 액체 투여형을 제공하도록 재구성될 수 있는 멸균 고체 (예를 들어 결정 또는 무정형 고체)를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

본 발명의 투여형의 조성, 형태 및 종류는 일반적으로 그의 용도에 따라 변할 것이다. 예를 들어, 질병의 급속 치료에 사용된 투여형은 동일 질병의 만성 치료에 사용된 투여형보다 더 많은 양의 하나 이상의 활성 성분을 함유할 수 있다. 유사하게, 비경구 투여형은 동일 질병을 치료하기 위해 사용된 경구 투여형보다 더 적은 양의 하나 이상의 활성 성분을 함유할 수 있다. 본 발명에 포함된 구체적인 투여형이 서로 상이한 상기 및 다른 방법은 당업계의 숙련인에게 쉽게 명백해질 것이다 (예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) 참조).

일반적인 제약 조성물 및 투여형은 하나 이상의 부형제를 포함한다. 적합한 부형제는 약업계의 숙련인에게 잘 알려져 있고, 적합한 부형제의 비제한적인 예를 본원에 제공한다. 특정 부형제가 제약 조성물 또는 투여형 내로 포함되기 적합한지 여부는 당업계에 잘 알려진 다양한 요인, 예를 들어 비제한적으로 투여형이 환자에게 투여되는 방법에 따른다. 예를 들어, 정제와 같은 경구 투여형은 비경구 투여형에 사용하기에 적합하지 않은 부형제를 함유할 수 있다. 특정 부형제의 적합성은 또한 투여형 내의 구체적인 활성 성분에 따를 수 있다. 예를 들어, 일부 활성 성분의 분해가 일부 부형제, 예를 들어 락토스에 의해 또는 물에 노출될 때 가속될 수 있다. 1차 또는 2차 아민을 포함하는 활성 성분이 상기 가속된 분해에 특히 감수성이다. 결론적으로, 본 발명은 존재하는 경우 락토스, 다른 단당류 또는 이당류를 거의 함유하지 않는 제약 조성물 및 투여형을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "락토스가 없는"은 존재하는 경우 락토스의 양이 활성 성분의 분해 속도를 실질적으로 증가시키기에는 불충분한 것을 의미한다.

본 발명의 락토스가 없는 조성물은 당업계에 잘 알려지고 예를 들어 미국 약전 (USP 25-NF20 (2002))에 기재된 부형제를 포함할 수 있다. 일반적으로, 락토스가 없는 조성물은 활성 성분, 바인더/충전제, 및 윤활제를 제약학적으로 상용성이고 제약학적으로 허용되는 양으로 포함한다. 바람직한 락토스가 없는 투여형은 활성 성분, 미결정 셀룰로스, 예비젤라틴화 전분, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

본 발명은 활성 성분을 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여형을 추가로 포함하고, 이는 물이 일부 화합물의 분해를 촉진시킬 수 있기 때문이다. 예를 들어, 물의 첨가 (예를 들어, 5%)는 제약업계에서 저장수명 또는 시간에 걸친 제제의 안정성과 같은 특성을 측정하기 위해 장기간 저장을 모의시험하는 방법으로서 널리 인정된다 (예를 들어, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80 참조). 실제로, 물 및 열은 일부 화합물의 분해를 가속시킨다. 따라서, 수증기 및(또는) 습기는 제제의 제조, 취급, 포장, 저장, 선적 및 사용 동안 일반적으로 마주치므로 제제에 대한 물의 영향은 매우 중요할 수 있다.

본 발명의 무수 제약 조성물 및 투여형은 무수 또는 저수증기 함유 성분 및 저수증기 또는 저습 상태를 사용하여 제조할 수 있다. 락토스, 및 1차 또는 2차 아민을 포함하는 적어도 하나의 활성 성분을 포함하는 제약 조성물 및 투여형은 제조, 포장 및(또는) 저장 동안 수증기 및(또는) 습기와 실질적인 접촉이 예상되는 경우 바람직하게는 무수상태이다.

무수 제약 조성물은 무수 특성이 유지되도록 제조되고 저장되어야 한다. 따라서, 무수 조성물은 적합한 제제 키트 내에 포함될 수 있도록 바람직하게는 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 공지된 물질을 사용하여 포장된다. 적합한 포장의 예는 기밀 호일, 플라스틱, 단위 투여량 용기 (예를 들어, 바이알), 블리스터 (blister) 팩 및 스트립 (strip) 팩을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

본 발명은 활성 성분이 분해되는 속도를 감소시키는 하나 이상의 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 투여형을 추가로 포함한다. 본원에서 "안정화제"로 칭하는 상기 화합물은 항산화제, 예를 들어 아스코르브산, pH 완충제 또는 염 완충제를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

부형제의 양 및 종류와 같이, 투여형 내의 활성 성분의 양 및 구체적인 종류는 비제한적으로 환자에게 투여되는 경로와 같은 요인에 따라 다를 수 있다. 그러나, 본 발명의 전형적인 투여형은 본 발명의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물을 약 1 내지 약 1,200 mg의 양으로 포함한다. 전형적인 투여형은 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물을 약 1, 2, 5, 10, 25, 50, 100, 200, 400, 800, 1,200, 2,500, 5,000 또는 10,000 mg의 양으로 포함한다. 특정 실시태양에서, 바람직한 투여형은 면역조절 화합물을 약 400, 800 또는 1,200 mg의 양으로 포함한다. 전형적인 투여형은 제2 활성 성분을 1 내지 약 1000 mg, 약 5 내지 약 500 mg, 약 10 내지 약 350 mg, 또는 약 50 내지 약 200 mg의 양으로 포함한다. 물론, 제2 활성 성분의 구체적인 양은 사용된 구체적인 약제, 치료 또는 관리되는 질환, 및 환자에게 병행 투여되는 면역조절 화합물 및 임의의 부가적인 활성제의 양(들)에 따를 것이다.

4.4.1 경구 투여형

경구 투여에 적합한 본 발명의 제약 조성물은 개별 투여형, 예를 들어 비제한적으로 정제 (예를 들어, 츄잉 정제), 캐플렛, 캡슐제, 및 액체 (예를 들어, 향미 시럽제)로서 제공될 수 있다. 상기 투여형은 소정량의 활성 성분을 함유하고, 당업계의 숙련인에게 잘 알려진 약학 방법에 의해 제조할 수 있다 (일반적으로 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990) 참조).

본 발명의 전형적인 경구 투여형은 활성 성분을 종래의 제약 화합 기술에 따라 적어도 하나의 부형제와 긴밀 혼합물로 합하여 제조한다. 부형제는 투여에 요망되는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 예를 들어, 경구 액체 또는 에어로졸 투여형에 사용하기 적합한 부형제는 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 보존제 및 착색제를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 고체 경구 투여형 (예를 들어, 분말제, 정제, 캡슐제 및 케플렛)에 사용하기에 적합한 부형제의 예는 전분, 당, 미결정 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 바인더 및 붕해제를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

투여의 용이함 때문에, 정제 및 캡슐제가 가장 유리한 경구 투여 단위형이고, 이 경우 고체 부형제가 사용된다. 원하는 경우, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술로 코팅할 수 있다. 상기 투여형은 임의의 약학 방법으로 제조할 수 있다. 일반적으로, 제약 조성물 및 투여형은 활성 성분을 액체 담체, 미분된 고체 담체, 또는 둘 모두와 균일하고 긴밀하게 혼합하고, 생성물을 필요한 경우 목적하는 외형으로 성형함으로써 제조한다.

예를 들어, 정제는 압축 또는 성형에 의해 제조할 수 있다. 압축 정제는 적합한 기계 내에서 임의로 부형제와 혼합된 자유 유동 형태, 예를 들어 분말 또는 과립의 활성 성분을 압축함으로써 제조할 수 있다. 성형 정제는 적합한 기계 내에서 불활성 액체 희석제로 적신 분말화 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조할 수 있다.

본 발명의 경구 투여형에 사용될 수 있는 부형제의 예는 바인더, 충전제, 붕해제, 및 윤활제를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 제약 조성물 및 투여형에 사용하기 적합한 바인더는 옥수수 전분, 감자 전분 또는 다른 전분, 젤라틴, 천연 및 합성 검, 예를 들어 아카시아, 나트륨 알기네이트, 알긴산, 다른 알기네이트, 분말화 트라가칸트, 구아검, 셀룰로스 및 그의 유도체 (예를 들어, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 예비젤라틴화 전분, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, (예를 들어 No. 2208, 2906, 2910), 미결정 셀룰로스 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

미결정 셀룰로스의 적합한 형태는 AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (에프엠씨 코포레이션, 아메리칸 비스코스 디비젼, 아비셀 세일즈 (FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales), 미국 펜실베니아주 마르쿠스 후크)로부터 입수가능함)로서 시판되는 물질 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 구체적인 바인더는 AVICEL RC-581로서 시판되는 미결정 셀룰로스 및 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스의 혼합물이다. 적합한 무수 또는 저수증기 부형제 또는 첨가제는 AVICEL-PH-103™ 및 Starch 1500 LM을 포함한다.

본원에 기재된 제약 조성물 및 투여형에 사용하기 적합한 충전제의 예는 활석, 칼슘 카르보네이트 (예를 들어, 과립 또는 분말), 미결정 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 덱스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비젤라틴화 전분, 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 본 발명의 제약 조성물 내의 바인더 또는 충전제는 일반적으로 제약 조성물 또는 투여형의 약 50 내지 약 99 중량%로 존재한다.

붕해제는 수성 환경에 노출될 때 분해되는 정제를 제공하기 위해 본 발명의 조성물에서 사용된다. 너무 많은 붕해제를 함유하는 정제는 저장시 붕해될 수 있는 한편, 너무 적게 함유하는 정제는 목적하는 속도로 또는 목적하는 조건 하에 붕해되지 않을 수 있다. 따라서, 활성 성분의 방출을 불리하게 변경시키는 너무 많거나 너무 적지 않은 충분한 양의 붕해제가 본 발명의 고체 경구 투여형을 형성하기 위해 사용될 수 있을 것이다. 사용된 붕해제의 양은 제형의 종류에 따라 변하고, 당업계의 숙련인이 쉽게 알 수 있다. 전형적인 제약 조성물은 약 0.5 내지 약 15 중량%의 붕해제, 바람직하게는 약 1 내지 약 5 중량%의 붕해제를 포함한다.

본 발명의 제약 조성물 및 투여형에 사용될 수 있는 붕해제는 한천, 알긴산, 칼슘 카르보네이트, 미결정 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴라크릴린 칼륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 다른 전분, 예비젤라틴화 전분, 다른 전분, 점토, 다른 알긴, 다른 셀룰로스, 검 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

본 발명의 제약 조성물 및 투여형에 사용될 수 있는 윤활제는 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 광물유, 백색광물유, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 다른 글리콜, 스테아르산, 나트륨 라우릴 술페이트, 활석, 수소화 식물유 (예를 들어, 땅콩유, 면실유, 해바라기 기름, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 콩기름), 아연 스테아레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 라우레에이트, 아가, 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 부가적인 윤활제는 예를 들어 실로이드 (syloid) 실리카겔 (AEROSIL200, 더블유.알. 그레이스 코. (W.R. Grace Co., 미국 메릴랜드주 발티모어) 제조), 합성 실리카의 응고된 에어로졸 (데구싸 코. (Degussa Co., 미국 텍사스주 플라노)에서 시판됨), CAB-O-SIL (발연성 이산화규소 제품, 캐보트 코. (Cabot Co., 미국 메사추세츠주 보스톤)에서 시판됨), 및 이들의 혼합물을 포함한다. 사용된다면, 윤활제는 일반적으로 이들이 포함되는 제약 조성물 또는 투여형의 약 1 중량% 미만의 양으로 사용된다.

본 발명의 바람직한 고체 경구 투여형은 면역조절 화합물, 무수 락토스, 미결정 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 스테아르산, 콜로이드성 무수 실리카, 및 젤라틴을 포함한다.

4.4.2 지연 방출 투여형

본 발명의 활성 성분은 제어 방출 수단에 의해 또는 당업계의 숙련인에게 잘 알려진 전달 장치에 의해 투여될 수 있다. 그 예는 각각 본원에 참고로 포함된 미국 특허 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 및 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556 및 5,733,566에 기재된 것을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 상기 투여형은 목적하는 방출 프로파일을 다양한 비율로 제공하기 위해 예를 들어, 히드로프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 겔, 투과성 멤브레인, 삼투 시스템, 다층 코팅, 미세입자, 리포좀, 미세구, 또는 이들의 조합물을 사용하여 하나 이상의 활성 성분의 느린 또는 제어 방출을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 기재된 것을 포함하여 당업계의 숙련인에게 공지된 적합한 제어 방출 제형은 본 발명의 활성 성분과 함께 사용하기 위해 쉽게 선택될 수 있다. 따라서 본 발명은 제어 방출을 위해 적용된 정제, 캡슐제, 겔캡 (gelcap) 및 캐플렛과 같은 경구 투여에 적합한 단일 단위 투여형을 비제한적으로 포함한다.

모든 제어 방출 제약 제품은 비제어 제약 제품에 의해 달성되는 것보다 약물 치료를 개선하는 공통적인 목표를 갖는다. 이상적으로, 의료 치료에 적합하게 설계된 제어 방출 제제를 사용하는 것은 최소의 시간에 병을 치유 또는 제어하기 위해 최소의 약물이 사용되는 것을 특징으로 한다. 제어 방출 제형의 잇점은 약물 활성의 연장, 투여 빈도 감소 및 환자 순응도 증가를 포함한다. 또한, 제어 방출 제형은 작용 개시 시간 또는 다른 특징, 예를 들어 약물의 혈액 수준에 영향을 끼치도록 사용될 수 있고, 따라서 부작용 (예를 들어, 유해한 효과)의 발생에 영향을 끼칠 수 있다.

대부분의 제어 방출 제형은 초기에 목적하는 치료 효과를 즉시 생성하는 약물 (활성 성분)의 일정량을 방출하고, 장시간에 걸쳐 상기 치료 또는 예방 효과 수준을 유지하기 위해 다른 양의 약물을 점진적이고 지속적으로 방출하도록 설계된다. 체내에서 상기 일정 수준의 약물을 유지하기 위해, 약물은 대사되어 체내로부터 배출되는 약물의 양을 보충할 속도로 투여형으로부터 방출되어야 한다. 활성 성분의 제어 방출은 pH, 온도, 효소, 물, 또는 다른 생리학적 조건 또는 화합물을 포함하지만 이로 제한되지 않는 다양한 조건에 의해 자극될 수 있다.

4.4.3 비경구 투여형

비경구 투여형은 피하, 정맥내 (일시 주사 포함), 근육내 및 동맥내를 포함하지만 이로 제한되지 않는 다양한 경로로 환자에게 투여될 수 있다. 그 투여가 일반적으로 오염물에 대한 환자의 자연 방어를 회피하기 때문에, 비경구 투여형은 바람직하게는 무균성이거나 환자에게 투여하기 전에 멸균될 수 있다. 비경구 투여형의 예는 즉시 주사용 용액, 주사를 위해 제약학적으로 허용되는 비히클 내에 즉시 용해 또는 현탁되는 건조 제품, 즉시 주사용 현탁액, 및 에멀젼을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 본 발명의 비경구 투여형을 제공하기 위해 사용될 수 있는 적합한 비히클은 당업계의 숙련인에게 잘 알려져 있다. 그 예는 주사용수 USP; 수성 비히클, 예를 들어 비제한적으로 염화나트륨 주사액, 링거 (Ringer) 주사액, 덱스트로스 주사액, 덱스트로스 및 염화나트륨 주사액 및 락토스 링거 주사액; 수혼화성 비히클, 예를 들어 비제한적으로 에틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜; 및 비수성 비히클, 예를 들어 비제한적으로 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참기름, 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트를 포함하지만 이로 제한되지 않는다.

본원에 개시된 하나 이상의 활성 성분의 용해도를 증가시키는 화합물이 또한 본 발명의 비경구 투여형 내로 포함될 수 있다. 예를 들어, 면역조절 화합물의 용해도를 증가시키기 위해 시클로덱스트린 및 그의 유도체를 사용할 수 있다.

4.4.4 국소 및 점막 투여형

본 발명의 국소 및 점막 투여형은 스프레이, 에어로졸, 용액, 에멀젼, 현탁액, 또는 당업계의 숙련인에게 공지된 다른 형태를 포함하지만 이로 제한되지 않는다 (예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16^{th} and 18^{th} eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); 및 Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985) 참조). 구강 내의 점막 조직을 치료하기에 적합한 투여형은 양치액 (mouthwash) 또는 경구 겔로서 제형화될 수 있다.

본 발명에 포함되는 국소 및 점막 투여형을 제공하기 위해 사용될 수 있는 적합한 부형제 (예를 들어, 담체 및 희석제) 및 다른 물질은 제약업계의 숙련인에게 잘 알려져 있고, 주어진 제약 조성물 또는 투여형이 도포될 특정 조직에 따라 결정된다. 이를 염두에 두고, 전형적인 부형제는 비독성이고 제약학적으로 허용되는 용액, 에멀젼 또는 겔을 형성하기 위해 물, 아세톤, 에탄올, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄-1,3-디올, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 광물유, 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 보습제 또는 습윤제가 원하는 경우 제약 조성물 및 투여형에 첨가될 수 있다. 상기 부가적인 성분의 예는 당업계에 잘 알려져 있다 (예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16^{th} and 18^{th} eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990) 참조).

하나 이상의 활성 성분의 전달을 개선하기 위해 제약 조성물 또는 투여형의 pH가 또한 조정될 수 있다. 유사하게, 용매 캐리어의 극성, 그의 이온 강도, 또는 장성 (tonicity)이 전달을 개선하기 위해 조정될 수 있다. 화합물, 예를 들어 스테아레이트가 또한 전달을 개선하기 위해 하나 이상의 활성 성분의 친수도 또는 친지도를 유리하게 변경시키기 위해 제약 조성물 또는 투여형에 첨가될 수 있다. 이와 관련하여, 스테아레이트는 제형화를 위한 액체 비히클로서, 유화제 또는 계면활성제로서 및 전달 증진 또는 투과 증진제로서 역할을 할 수 있다. 활성 성분의 상이한 염, 수화물 또는 용매화물이 생성되는 조성물의 특성을 추가로 조정하기 위해 사용될 수 있다.

4.4.5 키트

일반적으로, 본 발명의 활성 성분은 바람직하게는 환자에게 동시에 또는 동일한 투여 경로로 투여되지 않는다. 따라서 본 발명은 의료 실무자가 사용할 때 환자에게 적절한 양의 활성 성분 투여를 간단하게 할 수 있는 키트를 포함한다.

본 발명의 일반적인 키트는 본 발명의 면역조절 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 수화물, 입체이성체, 포접화합물 또는 전구약물의 투여형을 포함한다. 본 발명에 포함된 키트는 부가적인 활성 성분을 추가로 포함할 수 있다. 부가적인 활성 성분의 예는 비제한적으로 본원에 기재된 것을 포함한다 (예를 들어 섹션 4.2 참조).

본 발명의 키트는 활성 성분을 투여하기 위해 사용되는 장치를 추가로 포함할 수 있다. 상기 장치의 예는 비제한적으로 주사기, 점적 백 (bag), 패치 및 흡입기를 포함한다.

본 발명의 키트는 하나 이상의 활성 성분을 투여하기 위해 사용될 수 있는 제약학적으로 허용되는 비히클을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 활성 성분이 비경구 투여를 위해 재구성해야 하는 고체형으로 제공되면, 키트는 비경구 투여에 적합한 무입자 멸균 용액을 형성하기 위해 활성 성분이 용해될 수 있는 적합한 비히클의 밀봉 용기를 포함할 수 있다. 제약학적으로 허용되는 비히클의 예는 비제한적으로 주사용수 USP; 수성 비히클, 예를 들어 비제한적으로 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 덱스트로스 주사액, 덱스트로스 및 염화나트륨 주사액, 및 젖산첨가 링거 주사액; 수혼화성 비히클, 예를 들어 비제한적으로 에틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리프로필렌 글리콜; 및 비수성 비히클, 예를 들어 비제한적으로 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참기름, 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트 및 벤질 벤조에이트를 포함한다.

4.4.6 중추신경계 질환에서 순환 요법

구체적인 실시태양에서, 면역조절 화합물을 순환적으로 중추신경계 질환의 환자에게 투여한다. 순환 요법은 일정 시기 동안 제1 약제의 투여, 이어서 일정 시기 동안 약제 및(또는) 제2 약제의 투여 및 상기 순차적 투여를 반복하는 것을 포함한다. 순환 요법은 하나 이상의 치료제에 대한 내성 발생을 감소시키고(시키거나), 하나의 치료제의 부작용을 피하거나 감소시키고(시키거나) 치료의 효능을 개선시킬 수 있다.

구체적인 실시태양에서, 약 400, 800 또는 1200 mg 양의 예방 또는 치료제를 약 24주의 사이클로 매일 약 1회 또는 2회 투여한다. 한 사이클은 치료 또는 예방제의 투여 및 적어도 1, 2, 또는 3주의 휴지기를 포함할 수 있다. 투여된 사이클의 수는 약 1 내지 약 12 사이클, 보다 일반적으로 약 2 내지 약 10 사이클, 보다 일반적으로 약 2 내지 약 8 사이클이다.

실시예

다음 연구는 본 발명의 범위를 제한하지 않으면서 본 발명을 더욱 설명하도록 의도된다.

5.1 근위축성 측색 경화증에서 연구

근위축성 측색 경화증의 모델에서 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 효과를 마우스에서 조사하였다. 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 Cu,Zn-수퍼옥시드 디스뮤타제 (mSOD1)의 인간 돌연변이된 형태 (G93A)를 과발현하는 수컷 트랜스제닉 마우스 (Science, 302, 113-117, 2003)에 14일 동안 1일 1회 또는 2회 투여하였다. 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 항-ALS 활성은 참조 화합물 릴루졸에 비교하여 운동뉴런의 구제 또는 생존율의 연장을 측정함으로써 평가하였다.

5.2 파킨슨병에서 연구

파킨슨병의 모델에서 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 효과를 마우스에서 조사하였다. 수컷 C57/BL6 마우스에 MPTP (30 mg/kg, i.p.)를 7일 동안 1일 1회 주사하였다. 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온을 14일 동안 1일 1회 또는 2회 투여하였다. 제28일에, 선조체를 제거하여, 과염소산에 균질화시키고 원심분리하였다. 상등액을 제거하여 역상 HPLC 및 전기화학적 검출에 의해 도파민 및 다른 모노아민, 예를 들어 세로토닌에 대해 분석하였다. 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 항-파킨슨 활성은 참조 화합물 셀레길린에 비교하여 평가하였다.

5.3 알쯔하이머병에서 연구

알쯔하이머병의 모델에서 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 효과를 래트 PC12 크롬친화세포종 세포에서 조사하였다. PC12 세포를 도파민, D1 도파민 수용체 작용제, 아데노신, 아데노신 A2a 수용체 작용제, 니코틴, 또는 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 작용제 및 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 존재 하에 배양하였다. 24시간 후, 세포성 상등액을 회수하여 엘만 (Ellman) 방법에 의해 아세틸콜린에스테라제 활성에 대해 분석하였다 (Hawkins and Knittle, Anal Chem 44: 416-417, 1972). 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온에 의한 아세틸콜린에스테라제 활성 수준의 억제를 참조 화합물 타크린에 비교하여 평가하였다.

5.4 중추신경계 질환에서 순환 요법

24주의 사이클에서 제1일에, 혈액 제품 수혈을 ALS의 환자에게 투여하였다. 제10일에, 800 mg/d의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 투여를 시작하였다. 제30일에, 혈액 제품 수혈을 투여하였다. 제34일에, 800 mg/d의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 투여를 중단하였다. 제59일에, 400 mg/d의 3-(4-아미노-1-옥소-1,3-디히드로-이소인돌-2-일)-피페리딘-2,6-디온의 투여를 시작하였다. 본원에 기재된 본 발명의 실시태양은 단지 본 발명의 범위를 예시하는 것이다. 본 발명의 전체 범위는 첨부하는 청구의 범위를 참고로 하여 보다 잘 이해된다.