



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0107269
(43) 공개일자 2023년07월14일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 7/10 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/4709 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7018410</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2021년11월12일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2023년05월31일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2021/081493</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2022/101395
국제공개일자 2022년05월19일</p> <p>(30) 우선권주장
20207273.2 2020년11월12일
유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
파르바리스 게엠베하
스위스 추크 6300 그라페나우웨그 8</p> <p>(72) 발명자
르사쥬, 앤
스위스 추크 6300 그라페나우웨그 8 파르바리스
게엠베하 내
루, 켈
스위스 추크 6300 그라페나우웨그 8 파르바리스
게엠베하 내</p> <p>(74) 대리인
특허법인한성</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 15 항

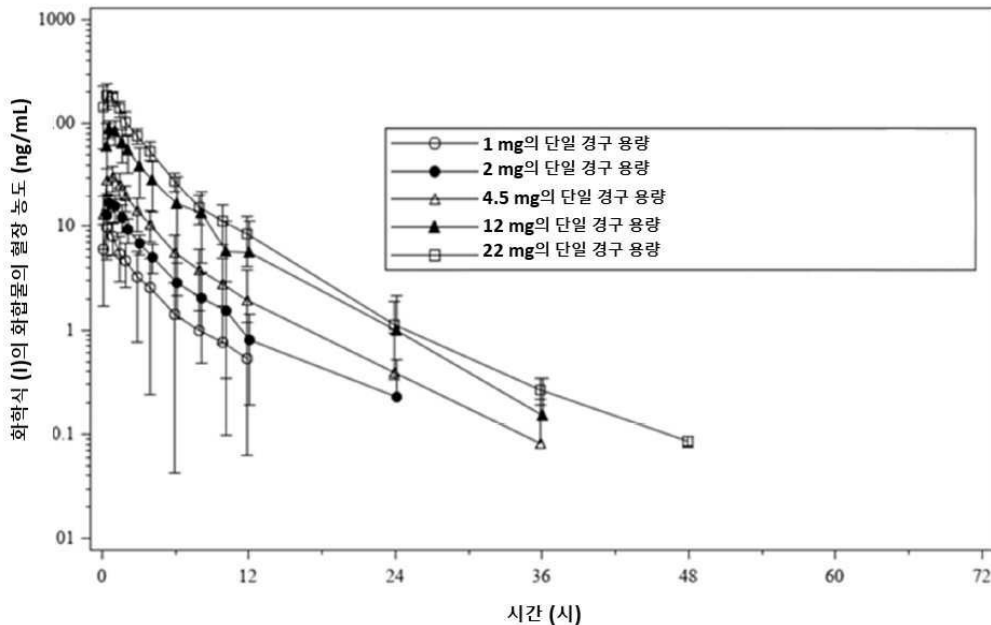
(54) 발명의 명칭 **혈관부종의 예방 및 치료**

(57) 요약

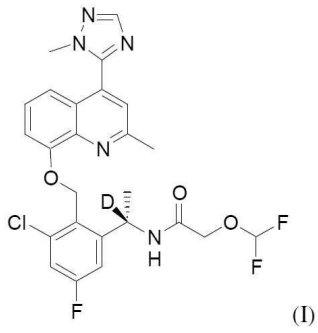
본 발명은 혈관부종(AE)의 예방적 치료 또는 AE의 치료 방법에 사용하기 위한 화학식 (I)을 갖는 브래디키닌(BK) B2-수용체 길항제에 관한 것으로, 상기 화합물은 AE 증상을 예방, 완화 또는 치료하기에 치료적으로 효과적인 용량으로 적어도 1회 경구 투여된다. 본 발명은 또한 AE를 앓고 있는 인간 환자의 예방적 치료 방법 또는 급성 AE

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



공격을 경험한 인간 환자의 필요시 치료(on-demand treatment) 방법을 제공하며, 치료적 유효 용량의 화학식 (I)의 화합물을 인간 환자에게 적어도 1회 경구 투여하여 환자의 AE 증상을 완화 또는 치료하는 것을 포함한다.



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 7/10 (2018.01)

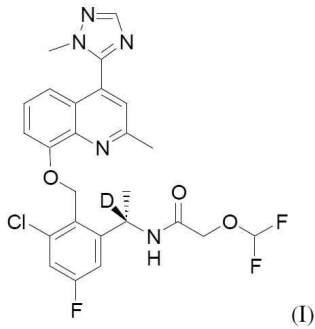
A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

최대 100 mg의 용량으로 적어도 1회 경구 투여되는, 혈관부종(AE)의 예방적 치료 또는 AE의 치료 방법에 사용하기 위한 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



청구항 2

제1항에 있어서, 혈관부종은 유전성 혈관부종(HAE), 후천성 혈관부종(AAE), 비히스타민성 특발성 혈관부종, 알레르기성 혈관부종, 약물 유발성 혈관부종 또는 원인 불명의 혈관부종인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, AE의 치료 방법은 급성 AE 공격의 필요시 치료(on-demand treatment)인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 4

제3항에 있어서, 1회, 2회 또는 3회 투여되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 화합물은 단일 용량으로, 또는 제1 투약과 적어도 제2 투약 사이에 적어도 2 내지 12시간의 투여 간격으로 적어도 2회 용량으로 투여되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, AE의 예방적 치료, 바람직하게는 HAE의 예방적 치료에 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 7

제6항에 있어서, 화합물은 1일 1회, 1일 적어도 2회, 또는 투여 간격으로 투여되며, 상기 투여 간격에서 각 용량은 적어도 이를 간격인, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 적어도 0.1 mg, 적어도 0.5 mg, 적어도 1 mg, 적어도 2 mg, 적어도 5 mg, 적어도 10 mg, 적어도 20 mg, 적어도 30 mg, 적어도 40 mg, 적어도 50 mg, 적어도 60 mg, 적어도 70 mg, 적어도 80 mg, 적어도 90 mg, 또는 적어도 100 mg의 화합물의 양에 상응하는 1일 용량으로 투여되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 용액, 분산액, 현탁액 및 고체 경구 투여 형태로부터 선택되는 단위 투여 형태로 투여되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 추가 치료제가 공동-투여되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 11

제10항에 있어서, 추가 치료제는 CYP3A4 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 12

(i) 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약학적 단위 투여 조성물; 및 (ii) 치료적 유효량의 CYP3A4 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약학적 단위 투여 조성물을 포함하는 키트.

청구항 13

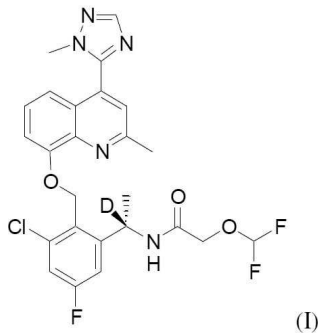
제12항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 키트.

청구항 14

제12항에 있어서, 혈관부종(AE)의 예방적 치료 또는 AE의 치료 방법에 사용하기 위한 키트.

청구항 15

브래디키닌-매개 장애를 갖는 인간에게 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 경구 투여하는 것을 포함하고, 여기서 화학식 (I)을 갖는 화합물은 적어도 0.1 mg의 1일 용량으로 투여되는, 상기 인간에서 브래디키닌-매개 장애를 치료 또는 예방하는 방법:



발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 혈관부종(angioedema: AE)의 예방적 치료 또는 AE의 치료 방법에 사용하기 위한 화학식 (I)을 갖는 브래디키닌(BK) B2-수용체 길항제에 관한 것으로, 상기 화합물은 AE 증상을 예방, 완화 또는 치료하기 위한 치료적 유효 용량으로 적어도 1회 경구 투여된다. 본 발명은 또한 인간 환자에게 적어도 0.1 mg의 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효 용량을 적어도 1회 투여함으로써 환자의 AE 증상을 완화 또는 치료하는 것을 포함하는, AE를 앓고 있는 인간 환자의 예방적 치료 방법 또는 급성 AE 공격을 경험한 인간 환자의 필요시(on demand) 치료 방법을 제공한다.

배경 기술

- [0002] 혈관부종(AE)은 피부 또는 점막 바로 아래 피부 및 조직의 하층이 부은 영역이다. 얼굴, 입술, 혀, 사지, 생식기, 위장 점막, 비뇨 생식기 부위 및 기도에서 쇠약하게 만들고 종종 고통스러운 부기가 발생할 수 있다. 종종 그것은 상층 내에서 부풀어오르는 두드러기와 관련이 있다. 이는 반복적으로 부풀어오르는 에피소드가 특징이며 발병은 전형적으로 수 분에서 수 시간에 걸쳐 발생한다. 다음 혈관부종이 어디서 언제 발생할 지를 예측하는 것은 불가능하다. 환자는 한 달에 한 번 에피소드가 있을 수 있지만 매주 에피소드가 있거나 일년에 한두 번만 에피소드가 있는 환자도 있다. AE의 알려진 형태는 유전성 혈관부종(HAE), 후천성 혈관부종(AAE), 브래디키닌 매개 비히스타민성 특발성 혈관부종, 알레르기성 혈관부종 및 약물 유발성 혈관부종을 포함한다.
- [0003] HAE는 희귀하고 잠재적으로 생명을 위협하는 유전적 상태이다. HAE는 상염색체 우성 질환으로서, 즉 유전자의 한 복제본의 결함으로도 증상이 나타나며 남녀 모두 비슷한 비율로 발생한다. 이는 주로 C1-에스테라제 억제제 단백질 C1-INH를 암호화하는 SERPING 1 유전자에서 하나 이상의 돌연변이(유전적 또는 자연적)에 의해 발생한다. C1-INH의 결핍 또는 기능 장애는 혈장 칼리크레인의 통제되지 않은 합성 및 활성화와 제한되지 않는 BK 생성을 초래한다. 과도한 BK 생성이 HAE 환자의 증상의 핵심 매개체로 인식되며 가장 일반적으로 사지, 얼굴, 목, 입술, 혀, 장관, 비뇨 생식기 부위 및 기도에서 부종 공격으로 나타난다. C1-INH 활성이 결핍된 HAE 환자는 유형 1 또는 유형 2로 분류된다. 유형 1이 가장 흔한 형태이며 순환하는 C1-INH 수준이 낮고 유형 2는 저기능성 단백질 생산을 초래한다. 정상 C1-INH HAE라고 하는 추가 형태의 HAE는 인자 XII, 플라스미노겐, 안지오프로피에틴-1 또는 키니노젠-1에 대한 유전자의 돌연변이를 포함하여 다양한 이유로 C1-INH의 정상 수준을 가진 환자에서 발생할 수 있다. 더욱이, 혈관부종의 브래디키닌 유발 급성 공격은 유전적 원인이 아직 확인되지 않은 개인에서 특발적으로 발생할 수 있다. 과도한 양의 BK는 또한 에스트로겐 순환 증가, 기저 질환으로 인한 C1-INH 수치 감소, BK 제거 감소 또는 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 및 조직 플라스미노겐 활성화제(tPA)와 같은 약물 사용을 통해 발생할 수 있다.
- [0004] 과도한 BK 생성 및 HAE의 부종 공격 위험 증가는 염증, 감염, 허혈 및 알레르기 반응과 관련된 상태에서 발생할 수 있다. 공격은 종종 불편함, 통증 및 메스꺼움을 유발하지만 기도 폐쇄의 경우 생명을 위협할 수 있으며, 공격을 치료하지 않으면 30%가 질식의 위험이 있다. 공격의 수와 심각성은 환자마다 매우 다르며, 가장 심하게 영향을 받는 환자는 며칠에 한 번씩 공격을 경험할 수 있다. 공격은 종종 불안, 스트레스, 경미한 외상, 수술 또는 질병과 관련이 있지만 자발적으로 발생할 수 있다. 일반적으로 환자는 발진, 피로 및 근육통을 포함하는 전구 증상에 의해 공격이 임박했음을 경고받는다. 공격의 심각도는 예측할 수 없으며, 기본 빈도와 관련이 없다. 기도 부종, 예를 들어 인후 또는 후두에 영향을 미치는 부종이 특히 위험하며 질식으로 인해 사망에 이를 수 있다. 드물지만 HAE 환자의 절반 이상이 생명을 위협하는 기도 부종 공격을 경험했으며 기도 공격은 HAE 환자의 주요 사망 원인으로 남아 있다. 부종은 전형적으로 0-36시간에 걸쳐 발생하며 치료 없이도 3-5일 내에 해결된다. 증상은 전형적으로 어린 아이들에게 나타나며 진단되기까지 5-10년이 걸리거나 초기 청소년기 또는 청년기까지 걸릴 수 있다. HAE에 영향을 받은 개인의 세계적인 유병률은 1:10,000 내지 1:150,000 범위이거나, 미국에서 적어도 6,600명의 환자 및 EU에서 적어도 8,900명의 환자이다.
- [0005] 현재 AE 관리에 대한 두 가지 치료 접근법이 있다: 공격의 급성(필요시) 치료 및 단기 또는 장기 예방 요법으로 공격의 예방.
- [0006] 현재 HAE 치료를 위해 승인된 모든 제품은 비경구적으로 투여되어야 한다. 이러한 제품에는 2 °C 내지 25 °C(36 °F 내지 77 °F)에서 보관해야 하는 인간 혈장 유래 C1-INH 농축액(Berinert[®], Cinryze[®]), Ceter[®] 또는 제조합 인간 C1-INH(Ruconest[®]), B2 수용체 길항제 이카티반트(Firazyr[®]) 및 혈장 칼리크레인 억제제 에칼란타이드(Kalbitor[®])와 같은 C1-INH 대체 제품이 포함되는데, 이들은 아나필락시스를 포함한 알레르기 반응을 일으키는 것으로 알려져 있으며 의료 환경에서 의사나 간호사가 투여하여야 한다. 의료 전문가가 피하 주사로 투여해야 하는 이카티반트는 C1-INH 결핍이 있는 급성 HAE 공격 유형 1 또는 유형 2의 치료에 사용 가능한 유일한 B2 수용체 길항제이다. 급성 HAE 공격에서, 이카티반트는 위약보다 훨씬 더 빠른 완화 개시(2.0 h 대 19.8 h)를 제공하는 것으로 나타났다(Lumry et al., Ann Allergy Asthma Immunol. (107), 529-537, 2011). 이카티반트는 HAE 환자의 급성 HAE 공격 치료를 위한 1차 치료 옵션으로 권장된다(Maurer et al., Allergy. (00), 1-22, 2018; DOI: 10.1111/all.13384).
- [0007] HAE에 대해 현재 승인된 예방 요법에는 정맥 투여형 Cinryze[®]; 주 2회 주사를 필요로 하는 피하 투여형 Haegarda[®]//Berinert[®] 2000/3000; 및 단클론 항체 및 혈장 칼리크레인 억제제 lanadelumab-flyo(sc

Takhzyro[®])와 같은 C1-INH 대체 제품이 포함된다. 현재 치료 가이드라인은 그의 제한된 효능으로 인해 항섬유소 용해제(트라넥삼산 또는 엡실론 아미오카프로산)와 같은 HAE에 대한 전통적인 경구 약물 사용을 권장하지 않는다(Stoppa-Lyonnet et al., N Engl J Med (317), 1-6, 1987; DOI: 10.1056/NEJM198707023170101). 약독화된 안드로겐, 예를 들어 다나졸, 스타노졸롤 및 옥산드롤론은 많은 환자에서 수많은 금기 사항, 치료 등급 부작용 및 HAE의 전반적인 차선책 제어가 있기 때문에, HAE 발작 예방을 위한 2차 치료제로만 권장된다. 약독화된 안드로겐의 사용은 지루, 성욕 변화, 우울증, 피로, 월경 이상 및 남성화를 포함한 수많은 안전 문제로 인해 제한된다.

[0008] 대체로 현재 이용 가능한 AE 치료법은 수많은 결점을 수반한다. 현재 권장되는 약물의 대부분은 주사로 투여해야 하며, 환자는 종종 고통스러운 주사 부위 반응으로 고통 받아 정기적으로 어려움을 겪기 때문에 일부 환자가 치료를 지연시키고 공격을 위협에 빠뜨리게 된다. 일반적으로, 주사에 의한 투여는 약제를 취하는 것이 더 복잡하고 시간 소모적이어서 불편하고(일부 약제는 진료소에서 투여해야 함); 일부 주사형 약제는 또한 특정 보관 조건을 필요로 한다. 또한, 그 효능에 관계없이 많은 알려진 치료법은 심각한 부작용과 관련이 있거나 수많은 금기 사항에 의해 방해받는다.

[0009] AE를 치료하기 위해 현재 이용가능한 요법의 결점을 고려하여, AE의 필요시(급성) 및 예방적 치료를 위한 경구 요법이 필요하다. 특히, HAE를 앓고 있는 인간 환자의 예방적 치료 방법 또는 급성 HAE 공격을 경험한 인간 환자의 필요시 치료 방법에 사용될 수 있고 이를 필요로 하는 인간 환자에게 HAE 증상을 예방, 완화 또는 치료하기 위한 치료적 유효 용량으로 경구 투여될 수 있는 화합물에 대한 필요성이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 이러한 목적은 하기 설명 및 정의를 참조하면 명백하게 될 이어지는 청구범위의 대상에 의해 해결된다.

과제의 해결 수단

발명의 요약

[0012] 본 발명은 선행 기술 및 전술한 필요성을 고려하여 이루어졌으며, 따라서 본 발명은 혈관부종(AE)의 예방적 치료 또는 AE의 치료 방법에 사용하기 위한 화학식 (I)을 갖는 화합물을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 AE 증상을 예방, 치료 또는 완화하기 위한 치료적 유효 용량으로 적어도 1회 경구 투여된다.

[0013] 본 발명은 추가로 상기 언급된 바와 같은 혈관부종(AE)의 예방적 치료 또는 AE의 치료 방법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물을 제공하며, 여기서 상기 사용은 CYP34A 억제제와 같은 적어도 하나의 추가 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0014] 본 발명은 또한 AE를 앓고 있는 인간 환자의 예방적 치료 방법 또는 급성 AE 공격을 경험한 인간 환자의 필요시 치료 방법을 제공하며, 이는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효 용량을 이를 필요로 하는 인간 환자에게 적어도 1회 경구 투여하여 환자의 AE 증상을 예방, 완화 또는 치료하는 것을 포함한다. 이러한 예방적 또는 필요시 치료 방법은 CYP34A 억제제와 같은 적어도 하나의 추가 치료제를 환자에게 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0015] **도 1.** 1 내지 22 mg의 단일 용량의 화합물을 경구 투여한 후 공복 상태에서 건강한 지원자에게서 관찰된 화학식 (I)의 화합물의 혈장 수준. 그래프는 표준 편차 막대를 포함하여 평균을 나타낸다.

도 2. 22 mg의 단일 용량의 화합물을 경구 투여한 후 공복 상태 및 고칼로리/고지방 아침 식사 후 건강한 지원자에게서 관찰된 화학식 (I)의 화합물의 혈장 수. 그래프는 표준 편차 막대를 포함하여 평균을 나타낸다.

도 3. 브래디키닌 챌린지 연구의 개략도.

도 4. PK 모델에서 결정된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 경구적으로 단일 투여된 12 mg 용량의 시각화된 약동학 프로파일. 파선은 관측치의 2.5번째, 50번째 및 97.5번째 백분위수이다. 데이터 세트의 N=1000 증복을 사용하여 얻은 해당 95% 신뢰 구간(파란색 및 빨간색 음영 영역)이 있는 예측된 백분위수(즉, 2.5번째, 50번째 및

97.5번째, 실선).

도 5. PK 모델에서 결정된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 경구적으로 단일 투여된 22 mg 용량의 시각화된 약동학 프로파일. 파선은 관측치의 2.5번째, 50번째 및 97.5번째 백분위수이다. 데이터 세트의 N=1000 중복을 사용하여 얻은 해당 95% 신뢰 구간(파란색 및 빨간색 음영 영역)이 있는 예측 백분위수(즉, 2.5번째, 50번째 및 97.5번째, 실선).

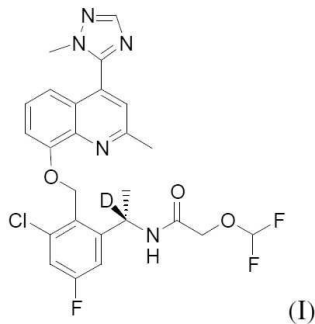
도 6. BK 켈린지 연구에서 얻은 PK/PD 파라미터에 기초한 이완기 혈압(Diastolic Blood Pressure: DBP)에 대한 화학식 (I)의 화합물의 경구적으로 단일 투여된 용량(각각 12 mg 및 22 mg)의 예측 효과-시간 프로파일. 실선은 PK 및 PD 모델 예측이다.

도 7. A. 건강한 성인 대상체에서 이트라코나졸*의 부재(1일) 또는 존재(7일)에서 화학식 (I)의 화합물의 단일 12 mg 경구 용량 투여 후 화학식 (I)의 화합물의 선형 평균 혈장 농도-시간 프로파일(표준 편차 막대 포함). **B.** 건강한 성인 대상체에서 이트라코나졸*의 부재(1일) 또는 존재(7일)에서 화학식 (I)의 화합물의 단일 12 mg 경구 용량 투여 후 화학식 (I)의 화합물의 반-대수 평균 혈장 농도-시간 프로파일.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 발명의 설명

[0017] 본 발명은 혈관부종(AE)의 예방적 치료 또는 AE 치료 방법에 사용하기 위한 화학식 (I)을 갖는 화합물을 제공하는 것으로, 여기서 상기 화합물은 AE 증상을 예방, 완화 또는 치료하기 위한 치료적 유효 용량으로 적어도 1회 경구 투여된다:



[0019] 본 발명은 또한 AE의 예방적 또는 필요시 치료에서 화학식 (I)의 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 바람직하게는, AE는 브래디키닌-매개 혈관부종이다.

[0020] 본 발명에 따르면, 용량은 단일 용량 또는 복수 용량으로 투여될 수 있다.

[0021] 본원에서 사용되는 용어 "환자" 또는 "대상체"는 포유동물을 포함한다. 본원에 사용된 환자는 본원에 기술된 상태의 적어도 하나의 증상(예를 들어, 혈관부종(AE))을 갖는 포유동물이다. 일 측면에서, 포유동물은 인간이다.

[0022] 본원에서 사용되는 용어 "치료"는 질환-개선 치료 및 대증적 치료를 모두 포함하며, 이 중 어느 하나는 예방적(즉, 증상의 개시 전에, 증상의 중증도를 예방, 지연 또는 감소시키기 위해) 또는 치료적(즉, 증상이 개시된 후 증상 중 적어도 하나의 심각도 및/또는 기간을 완화, 경감 또는 감소시키고/거나 추가적인 증상을 예방하기 위해)일 수 있다. 치료적 치료는, 예를 들어 "급성 치료" 또는 "필요시 치료"일 수 있으며, 부종의 진행을 즉시 중단하고 증상을 완화시키는 것이 필수적이다. 이는 특히 치료하지 않고 방치하면 질식으로 사망할 수 있는 후두에 영향을 미치는 AE 증상 또는 에피소드(급성 AE 공격(들))에 적용된다.

[0023] 본원에 사용된 용어 "치료적 유효량 또는 용량"은 AE와 관련된 적어도 하나의 증상의 중증도 및/또는 기간을 치료, 완치, 경감, 약화 또는 감소시키고 이를 자체적으로 돕는 결과를 산출하는 화학식 (I)의 화합물의 양을 의미한다.

[0024] 예방적 용도(즉, "예방")에서, 화학식 (I)의 화합물은 특정 상태에 걸리기 쉽거나 그 위험에 처한 대상체 또는 환자에게 투여된다. 이때의 양은 "예방적 유효량 또는 용량"으로 정의된다. 예방적 치료는 AE 증상의 재발을 방지하기 위해 이전에 적어도 하나의 AE 증상을 경험했고 현재 차도 상태인 환자에게 화학식 (I)의 화합물을 투여

하는 것을 포함한다.

[0025] 본원에 사용된 "단기 예방적 치료" 또는 "단기 예방"은 불안, 스트레스, 경미한 외상, 수술, 의학적 또는 치과적 절차 및 질병을 포함하되 이에 제한되지 않는 이벤트(들) 또는 절차(들)와 같은 AE 증상 또는 AE 공격(들)을 유발할 가능성이 있는 트리거(들)에 대한 노출 전 및 임의로 노출 후 일정 기간 동안 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것을 지칭한다. 일부 경우에, "단기 예방"은 트리거에 대한 노출 전 적어도 30분, 적어도 1시간, 적어도 2시간 또는 적어도 1일에 화학식 (I)의 화합물의 적어도 1회 용량의 투여를 포함한다. 트리거의 중증도와 기간에 따라 트리거에 노출된 후 1회 이상의 추가 용량이 투여될 수 있다. 단기 예방을 위한 옵션은 트리거에 노출되기 전 적어도 5일 동안 적어도 1회 용량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하고 트리거에 노출된 후 적어도 1일, 적어도 2일, 적어도 3일 또는 마지막 4일에 적어도 1회 추가 용량의 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 것이다.

[0026] 환자 또는 대상체의 상태가 개선되지 않는 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 환자 또는 대상체에서 AE와 관련된 증상을 개선하거나 그렇지 않으면 제어 또는 제한하기 위해 만성적으로, 즉 환자 또는 대상체의 삶 전체를 포함하여 연장된 기간 동안 투여된다.

[0027] 환자 또는 대상체의 상태가 개선되는 특정 실시양태에서, 투여되는 약물의 용량은 일시적으로 감소될 수 있거나 용량 사이의 간격이 연장되거나 특정 기간 동안 일시적으로 중단될 수 있다(즉, "약물 휴지기"). 예를 들어, 용량 사이의 간격 또는 휴지기의 길이는 2일 내지 1년일 수 있으며, 단지 예로서 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 30일 또는 30일 초과, 1개월, 2개월, 3개월, 또는 6개월을 포함한다. 약물 휴지기 동안 용량 감소는 단지 예로서 10% 내지 100%이며, 단지 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 및 100%를 포함한다.

[0028] 본원에 사용된 "포함하는", "포함한", "함유하는", "~을 특징으로 하는" 및 이들의 문법적 등가어는 추가의 언급되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는 포괄적이거나 개방적인 용어이다. 그러나 "포함하는" 등은 또한 각각 더 제한적인 용어인 "~로 본질적으로 이루어진" 및 "~로 이루어진"을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

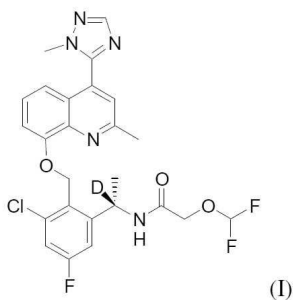
[0029] 본원에 사용된 "~로 이루어지는"은 청구범위에 명시되지 않은 요소, 단계 또는 성분을 배제한다.

[0030] 본원에서 사용된 용어 "단위 용량"은 필요한 약학적 담체와 함께 치료 유효량의 활성 화합물을 함유하는, 치료될 대상체에 대한 단일 용량으로 적합한 물리적으로 별개의 단위, 예를 들어 바이알 내의 용액을 지칭한다. 단위 용량은 선택적으로 적어도 하나, 즉 하나 이상의 담체 물질, 부형제 및/또는 보조제를 포함할 수 있다.

[0031] 일반적으로, 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 가지며 일반적인 교과서 및 사전과 일치한다.

[0032] 본 발명에 따르면, 다음이 제공된다:

[0033] [1] 혈관부종(AE)의 예방적 치료 또는 AE 치료 방법에 사용하기 위한 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 - 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 최대 100 mg의 용량, 바람직하게는 최대 80 mg, 75 mg, 60 mg, 50 mg 또는 40 mg의 용량으로 적어도 1회 경구 투여된다:



[0034]

[0035] [2] 혈관부종이 유전성 혈관부종(HAE), 후천성 혈관부종(AAE), 비히스타민성 특발성 혈관부종, 알레르기성 혈관부종, 약물 유발성 혈관부종 또는 원인 불명의 혈관부종이고; 바람직하게는 혈관부종은 브래디키닌-매개성이며; 보다 바람직하게는 혈관부종은 브래디키닌 매개 유전성 혈관부종(HAE), 브래디키닌 매개 후천성 혈관부종(AAE), 브래디키닌 매개 비히스타민성 특발성 혈관부종, 브래디키닌 매개 알레르기성 혈관부종, 브래디키닌 매개 약물

유발성 혈관부종 또는 원인불명의 브래디키닌 매개 혈관부종인, [1]에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;

- [0036] [3] 혈관부종이 I형 HAE, II형 HAE, 또는 III형 HAE, 바람직하게는 I형 HAE 또는 II형 HAE인, [1] 또는 [2]에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;
- [0037] [4] AE를 치료하는 방법이 급성 AE 공격, 바람직하게는 급성 HAE 공격의 필요시 치료인, [1] 내지 [4] 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;
- [0038] [5] 급성 HAE 공격이 급성 HAE 후두 공격인, [4]에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;
- [0039] [6] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 1회, 2회 또는 3회 투여되는, [1] 내지 [5]에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;
- [0040] [7] 화합물이 단일 용량으로, 또는 제1 투약과 적어도 제2 투약 사이에 적어도 2 내지 12시간의 투여 간격으로 적어도 2회; 바람직하게는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12시간 간격으로 2회 용량, 보다 바람직하게는 적어도 4, 6, 8, 10 또는 12시간 간격으로 2회 용량으로 투여되는, [4] 내지 [6] 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;
- [0041] [8] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 양은 적어도 2회 용량 각각에서 단일 용량의 양보다 작은, [7]에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;
- [0042] [9] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 1 내지 50 mg; 2 내지 40 mg; 3 내지 30 mg; 4 내지 20 mg; 5 내지 18 mg 또는 6 내지 15 mg의 양에 상응하는 용량; 바람직하게는 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 17 mg, 20 mg, 22 mg, 25 mg, 27.5 mg 또는 30 mg의 용량; 보다 바람직하게는 20 내지 30 mg, 20 mg 또는 30 mg의 용량으로 투여되는, [4] 내지 [8] 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;
- [0043] [10] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 적어도 10 mg, 적어도 20 mg, 적어도 30 mg, 적어도 40 mg, 또는 적어도 50 mg의 양에 상응하는 용량으로 투여되는, [4] 내지 [8] 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;
- [0044] [11] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 적어도 10 ng/mL, 적어도 15 ng/mL, 적어도 20 ng/mL, 적어도 25 ng/mL, 적어도 30 ng/mL, 적어도 35 ng/mL, 적어도 40 ng/mL, 적어도 45 ng/mL 또는 적어도 50 ng/mL의 화합물의 C_{12h} 혈액 또는 혈장 수준을 제공하는 용량으로 투여되는, [4] 내지 [10] 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;
- [0045] [12] AE의 예방적 치료, 바람직하게는 HAE의 예방적 치료를 위한 용도인, [1] 내지 [3] 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;
- [0046] [13] AE의 단기 예방 치료, 바람직하게는 HAE의 단기 예방 치료를 위한 용도인, [1] 내지 [3] 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;
- [0047] [14] 화합물이 1일 1회, 1일 적어도 2회, 또는 각 용량이 적어도 2일 간격으로 투여되는 투여 간격으로 투여되는, [12] 또는 [13]에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;
- [0048] [15] 화합물이 1일 1회 단일 용량으로, 2회 용량으로, 3회 용량으로, 또는 3회 초과 용량으로; 바람직하게는 1일 1회 단일 용량으로, 2회 용량으로, 보다 바람직하게는 1일 1회 단일 용량으로 투여되는, [12] 내지 [14] 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;
- [0049] [16] 화합물이 1일 적어도 2회 투여되고, 여기서 각 용량은 적어도 4시간 간격, 적어도 6시간 간격, 적어도 8시간 간격, 적어도 10시간 간격 또는 적어도 12시간 간격을 두고 사용되는, [12] 내지 [14] 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;
- [0050] [17] 화합물이 투여 간격으로 투여되고, 여기서 각 용량은 적어도 2일 간격, 적어도 3일 간격, 적어도 4일 간격, 적어도 5일 간격, 적어도 6일 간격, 또는 적어도 7일 간격을 두고 사용되는, [12] 내지 [14] 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;
- [0051] [18] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 적어도 0.1 mg, 적어도 0.5 mg, 적어도 1 mg,

적어도 2 mg, 적어도 5 mg, 적어도 10 mg, 적어도 20 mg, 적어도 30 mg, 적어도 40 mg, 적어도 50 mg, 적어도 60 mg, 적어도 70 mg, 적어도 80 mg, 적어도 90 mg, 또는 적어도 100 mg의 화합물의 양에 상응하는 1일 용량; 바람직하게는 0.1 내지 100 mg, 1 내지 90 mg, 2 내지 80 mg, 3 내지 70 mg, 4 내지 60 mg 또는 5 내지 50 mg의 화합물의 양에 상응하는 1일 용량으로 투여되는, [12] 내지 [17] 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;

[0052] [19] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 1일 2회 투여되며, 여기서 각 용량은 적어도 0.1 mg, 적어도 0.5 mg, 적어도 1 mg, 적어도 2 mg, 적어도 5 mg, 적어도 10 mg, 적어도 20 mg, 적어도 30 mg, 적어도 40 mg, 적어도 50 mg, 적어도 60 mg, 적어도 70 mg, 적어도 80 mg, 적어도 90 mg, 또는 적어도 100 mg에 상응하는 화합물의 양; 바람직하게는 0.1 내지 100 mg, 1 내지 90 mg, 2 내지 80 mg, 3 내지 70 mg, 4 내지 60 mg 또는 5 내지 50 mg의 화합물의 양에 상응하는 1일 용량으로 투여되는, [12] 내지 [14] 또는 [16] 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;

[0053] [20] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 적어도 10 ng/mL, 적어도 15 ng/mL, 적어도 20 ng/mL, 적어도 25 ng/mL, 적어도 30 ng/mL, 적어도 30 ng/mL, 적어도 35 ng/mL, 적어도 40 ng/mL, 적어도 45 ng/mL 또는 적어도 50 ng/mL의 화합물의 C_{12h} 혈액 또는 혈장 수준을 제공하는 1일 용량으로 투여되는, [12] 내지 [19] 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;

[0054] [21] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 적어도 10 ng/mL, 적어도 15 ng/mL, 적어도 20 ng/mL, 적어도 25 ng/mL, 적어도 30 ng/mL, 적어도 35 ng/mL, 적어도 40 ng/mL, 적어도 45 ng/mL 또는 적어도 50 ng/mL의 역치 혈액 또는 혈장 수준을 제공하는 1일 용량으로 투여되는, [12] 내지 [20] 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;

[0055] [21A] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 10 ng/mL, 15 ng/mL, 20 ng/mL, 25 ng/mL, 30 ng/mL, 35 ng/mL, 40 ng/mL, 45 ng/mL 또는 50 ng/mL 이상의 트로프(trough) 혈액 또는 혈장 수준을 제공하는 1일 용량으로 투여되는, [12] 내지 [21] 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;

[0056] [22] 역치 또는 트로프, 혈액 또는 혈장 수준이 4시간 이상; 바람직하게는 적어도 4시간, 적어도 6시간, 적어도 8시간, 적어도 12시간 또는 적어도 24시간 동안 유지되는, [21] 또는 [21A]에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;

[0057] [23] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 용액, 분산액, 현탁액 및 고체 경구 투여 형태로부터 선택되는 단위 투여 형태로 투여되는, [1] 내지 [22] 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;

[0058] [24] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 정제, 환제 및 캡슐로부터 선택되는 고형 경구 투여 형태로 투여되는, [1] 내지 [23] 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;

[0059] [25] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 용액, 경구 분산액 또는 경구 현탁액 형태로 투여되는, [1] 내지 [23] 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;

[0060] [25A] 화학식 (I)의 화합물이 0.1 내지 100 mg, 0.5 내지 90 mg, 1 내지 80 mg, 2 내지 75 mg, 2.5 내지 70 mg, 3 내지 60 mg, 4 내지 50 mg; 바람직하게는 1 내지 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 mg의 양, 예를 들어 2 내지 35 mg, 2.5 내지 30 mg, 5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 15 mg, 17.5 mg, 20 mg, 22.5 mg, 25 mg, 27.5 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg 또는 50 mg을 포함하는 양으로 약학적 단위 투여 형태에 포함된, [1] 내지 [25] 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;

[0061] [26] 적어도 하나의 추가 치료제가 병용 투여되는 [1] 내지 [25A] 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;

[0062] [27] 적어도 하나의 추가 치료제가 별도의 단위 투여 형태로 병용 투여되는, [26]에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;

[0063] [28] 적어도 하나의 추가 치료제가 동시에, 순차적으로, 교대로 또는 개별적으로 병용 투여되는, [27] 또는

[28]에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;

[0064] [30] 추가 치료제가 CYP3A4 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물; 바람직하게는 이트라코나졸, 클라리트로마이신, 에리트로마이신, 텔리트로마이신, 네파조돈, 보리코나졸, 케토코나졸, 아타자나비르, 다루나비르, 인디나비르, 로피나비르, 벨피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 티프라나비르, 코비시스타트, 트롤레안도마이신, 텔라프레비르, 다노프레비르, 엘프리비테그라비르, 미페프리스톤, 미베프라딜, LCL161, 포사코나졸, 자몽 주스 DS, 세리티닙, 코니밧탄, 투카티닙, 리보시클립, 이텔라리십 및 보세프레비르; 에리트로마이신, 플루코나졸, 아타자나비르/리토나비르, 다루나비르, ACT-539313, 듀벨리십, 딜티아젠펙, 다루나비르/리토나비르, 드로네다론, 크리조티닙, 아타자나비르, 페드라티닙, 레터모비르, GSK2647544, 아프레피탄트, 레파물린, 카소피탄트, 암프레나비르, 팔다프레비르, 이마티닙, 베라파밀, 라부코나졸, 네투피탄트, 닐로티닙, 이스트라데필린, 자몽 주스, 토피소팜, 사이클로스포린, ACT-178882, 시프로플록사신, 복셀로터, 목련덩굴(*Schisandra sphenanthera*), 이사부코나졸, 시메티딘, FK1706, 페네부루티닙, 타비모렐린, 암로디핀, 리메게판트, 라놀라진, 브레비스카핀, 로미타피드, 포사프레피탄트(IV), 세비야 오렌지(*Citrus aurantium*) 주스, 아미오다론, 라로트렉티닙, 디오스민, 클로르족사존, M100240, 플루복사민, 라니티딘, 골든셀, 클로트리마졸, 올라파립, 타크로리무스, ASP8477, 팔보시클립, 실로스타졸, 티카그렐러, 페퍼민트 오일, 이바카프토르, GSK2248761, 관마이닝(*Guan Mai Ning*), 엔트렉티닙, 오실로드로스타트, AZD2327, 피페린, 레스베라트롤, 록시트로마이신, 수보렉산트, 프로피베린, 이소니아지드, 베르베린, 호르몬 피임약, 델라비르딘, 다클라타스비르, 시메프레비르, SCY-078(MK-3118), 아토르바스타틴, 톨밧탄, 루카파립, 알모렉산트, GSK1292263, 에바세트라피드, 리나글립틴, 그라조프레비르(제파티어 성분), 라시디핀, 크랜베리 주스, 파조파닙, 포스타마티닙, 에베롤리무스, 블루베리 주스, 폴리반세린, 라파티닙, 브로달루밧, AMD070, 알프라졸람, 통심락(Tong Xin Luo), 글레카프레비르 및 피브렌타스비르, 비칼루타미드, 시탁센탄, 아지트로마이신, 루마테페론, 오베티콜산, 은행나무, 테리플루노마이드를 포함하는 군으로부터 선택되는 CYP3A4 억제제 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물인, [26] 내지 [29] 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물;

[0065] [31] CYP3A4 억제제가 이트라코나졸, 클라리트로마이신, 에리트로마이신, 텔리트로마이신, 네파조돈, 보리코나졸, 케토코나졸, 아타자나비르, 다루나비르, 인디나비르, 로피나비르, 벨피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 티프라나비르, 코비시스타트, 트롤레안도마이신, 텔라프레비르, 다노프레비르, 엘비테그라비르, 미페프리스톤, 미베프라딜, LCL161, 포사코나졸, 자몽 주스 DS, 세리티닙, 코니밧탄, 투카티닙, 리보시클립, 이텔라리십 및 보세프레비르, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 군으로부터 선택되는, [30]에 따라 사용하기 위한 화합물;

[0066] [32] (i) 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약학적 단위 투여 조성물; 및 (ii) 치료적 유효량의 CYP3A4 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약학적 단위 투여 조성물을 포함하는 키트;

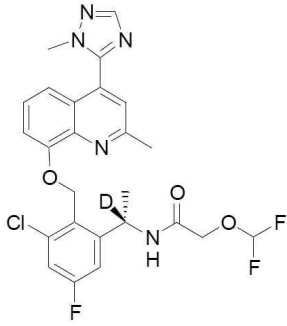
[0067] [33] 약제로 사용하기 위한 [32]의 키트;

[0068] [34] 혈관부종(AE)의 예방적 치료 또는 AE의 치료 방법에 사용하기 위한 [32]의 키트;

[0069] [35] (i) 및 (ii)의 동시, 순차, 교대 또는 개별 투여를 위한 [33] 또는 [34]에서와 같이 사용하기 위한 키트;

[0070] [36] (i)이 [1] 내지 [26] 중 어느 하나에 따라 사용되는, [34] 또는 [35]에서와 같이 사용하기 위한 키트;

[0071] [37] 하기 화학식 (I)을 갖는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 적어도 0.1 mg의 화학식 (I)을 갖는 화합물의 1일 용량으로 브래디키닌-매개 장애를 갖는 인간에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간에서 브래디키닌-매개 장애를 치료 또는 예방하는 방법;



- [0072]
- [0073] [38] 브래디키닌 매개 장애가 혈관부종(AE)인, [37]의 방법;
- [0074] [39] 혈관부종(AE)이 유전성 혈관부종(HAE), 후천성 혈관부종(AAE), 브래디키닌 매개 비히스타민성 특발성 혈관부종, 알레르기성 혈관부종 또는 약물 유발성 혈관부종, 또는 원인 불명의 브래디키닌-매개성 혈관부종인, [38]의 방법;
- [0075] [40] 유전성 혈관부종(HAE)이 I형 HAE, II형 HAE, 또는 III형 HAE, 바람직하게는 I형 HAE, II형 HAE인 방법;
- [0076] [41] HAE를 예방하는 것이 HAE 공격의 빈도, HAE 공격의 심각도, 또는 둘 모두를 감소시키는 것을 포함하는, [39] 또는 [40]의 방법;
- [0077] [42] HAE를 예방하는 것이 HAE의 재발성 공격을 예방하는 것을 포함하는, [39] 또는 [40]의 방법;
- [0078] [43] HAE를 치료 또는 예방하는 것이 HAE 공격의 빈도를 감소시키는 것, HAE 공격의 중증도를 감소시키는 것, 삶의 질을 개선하는 것, HAE에 대한 추가 표준 치유 치료의 필요성을 감소시키거나 제거하는 것, HAE로 인한 다른 치료 중단 필요성을 감소시키는 것 또는 이들의 조합을 포함하는, [39] 또는 [40]의 방법;
- [0079] [44] 삶의 질을 향상시키는 것은 자가 보고 결과 측정의 향상을 포함하는 것인 [43]의 방법;
- [0080] [45] 화합물이 필요시, 매일, 또는 둘 다로 투여되는, [37] 내지 [45] 중 어느 하나의 방법;
- [0081] [46] HAE 예방이 HAE의 재발성 공격의 예방을 포함하고, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물이 매일 적어도 1회, 적어도 2회, 또는 적어도 3회 투여되는, [39] 또는 [40]의 방법;
- [0082] [47] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물이 1일 1회, 1일 적어도 2회, 또는 각 용량이 적어도 2일의 간격을 갖는 투여 간격으로 투여되는, [46]의 방법;
- [0083] [48] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물이 1일 적어도 2회 투여되며, 여기서 각 용량은 적어도 4시간 간격, 적어도 6시간 간격, 적어도 8시간 간격, 적어도 10시간 간격, 또는 적어도 12시간 간격을 갖는, [46]의 방법;
- [0084] [49] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 용매 화합물이 투여 간격으로 투여되며, 여기서 각 용량은 적어도 2일 간격, 적어도 3일 간격, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 또는 적어도 7일 간격을 갖는, [46]의 방법;
- [0085] [50] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 용매 화합물이 적어도 10 ng/mL, 적어도 15 ng/mL, 적어도 20 ng/mL, 적어도 25 ng/mL, 적어도 30 ng/mL, 적어도 35 ng/mL, 적어도 40 ng/mL, 적어도 45 ng/mL 또는 적어도 50 ng/mL의 화합물의 C_{12h} 혈액 또는 혈장 수준을 제공하는 1일 용량으로 투여되는, [37] 내지 [49] 중 어느 하나의 방법.
- [0086] [51] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물이 적어도 10 ng/mL, 적어도 15 ng/mL, 적어도 20 ng/mL, 적어도 25 ng/mL, 적어도 30 ng/mL, 적어도 35 ng/mL, 적어도 40 ng/mL, 적어도 45 ng/mL 또는 적어도 50 ng/mL의 역치 혈액 또는 혈장 수준을 제공하는 1일 용량으로 투여되는, [37] 내지 [50] 중 어느 하나의 방법.
- [0087] [52] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매 화합물이 10 ng/mL, 15 ng/mL, 20 ng/mL, 25 ng/mL, 30 ng/mL, 35 ng/mL, 40 ng/mL, 45 ng/mL 또는 50 ng/mL 이상의 트로프 혈액 또는 혈장 수준을 제공하는 1일 용량으로 투여되는, [37] 내지 [51] 중 어느 하나의 방법.

- [0088] [53] 역치 또는 트로프 혈액 또는 혈장 농도가 4시간 이상; 바람직하게는 적어도 4시간, 적어도 6시간, 적어도 8시간, 적어도 12시간 또는 적어도 24시간 동안 유지되는, [51] 또는 [52]의 방법.
- [0089] [54] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물이 적어도 0.1 mg, 적어도 0.5 mg, 적어도 1 mg, 적어도 2 mg, 적어도 5 mg, 적어도 10 mg, 적어도 20 mg, 적어도 30 mg, 적어도 40 mg, 적어도 50 mg, 적어도 60 mg, 적어도 70 mg, 적어도 80 mg, 적어도 90 mg, 또는 적어도 100 mg의 화합물의 양에 상응하는 1일 용량; 바람직하게는 0.1 내지 100 mg, 1 내지 90 mg, 2 내지 80 mg, 3 내지 70 mg, 4 내지 60 mg 또는 5 내지 50 mg의 화합물의 양에 상응하는 1일 용량으로 으로 투여되는, [37] 내지 [53] 중 어느 하나의 방법;
- [0090] [55] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 적어도 0.1 mg, 적어도 0.5 mg, 적어도 1 mg, 적어도 2 mg, 적어도 5 mg, 적어도 10 mg, 적어도 20 mg, 적어도 30 mg, 적어도 40 mg, 적어도 50 mg, 적어도 60 mg, 적어도 70 mg, 적어도 80 mg, 적어도 90 mg, 또는 적어도 100 mg의 화합물의 양; 바람직하게는 0.1 내지 100 mg, 1 내지 90 mg, 2 내지 80 mg, 3 내지 70 mg, 4 내지 60 mg 또는 5 내지 50 mg의 화합물의 양에 상응하는 용량으로 1일 1회 투여되는, [37] 내지 [53] 중 어느 하나의 방법;
- [0091] [56] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물이 1일 적어도 2회 투여되고, 여기서 각 용량은 적어도 0.1 mg, 적어도 0.5 mg, 적어도 1 mg, 적어도 2 mg, 적어도 5 mg, 적어도 10 mg, 적어도 20 mg, 적어도 30 mg, 적어도 40 mg, 적어도 50 mg, 적어도 60 mg, 적어도 70 mg, 적어도 80 mg, 적어도 90 mg, 또는 적어도 100 mg에 상응하는 화합물의 양; 바람직하게는 0.1 내지 100 mg, 1 내지 90 mg, 2 내지 80 mg, 3 내지 70 mg, 4 내지 60 mg 또는 5 내지 50 mg 10 mg, 적어도 20 mg, 적어도 30 mg, 적어도 40 mg, 또는 적어도 50 mg의 화합물의 양을 포함하는, [37] 내지 [53] 중 어느 하나의 방법;
- [0092] [57] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 용액, 분산액, 현탁액 및 고체 경구 투여 형태로 투여되는, [37] 내지 [56] 중 어느 하나의 방법;
- [0093] [58] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물이 정제, 환제 및 캡슐제로부터 선택되는 고체 경구 투여 형태의 형태로 투여되는, [37] 내지 [57] 중 어느 하나의 방법;
- [0094] [59] 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 용매화물이 경구 용액, 경구 분산액 또는 경구 현탁액의 형태로 투여되는, [37] 내지 [57] 중 어느 하나의 방법;
- [0095] [60] 적어도 하나의 추가 치료제의 병용 투여를 추가로 포함하는, [37] 내지 [59] 중 어느 하나의 방법;
- [0096] [61] 적어도 하나의 추가 치료제가 별도의 단위 투여 형태로 병용 투여되는, [60]의 방법;
- [0097] [62] 적어도 하나의 추가 치료제가 동시에, 순차적으로, 교대로 또는 개별적으로 병용 투여되는, [60] 또는 [61]의 방법;
- [0098] [63] 추가 치료제가 CYP3A4 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물; 바람직하게는 이트라코나졸, 클라리트로마이신, 에리트로마이신, 텔리트로마이신, 네코조돈, 보리코나졸, 케토코나졸, 아타자나비르, 다루나비르, 인디나비르, 로피나비르, 벨피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 티프라나비르, 코비시스타트, 트롤레안도마이신, 텔라프레비르, 다노프레비르, 엘프리비테그라비르, 미페프리스톤, 미페프라딜, LCL161, 포사코나졸, 자몽 주스 DS, 세리티닙, 코니맵탄, 투카티닙, 리보시클립, 이텔라리십 및 보세프레비르; 에리트로마이신, 플루코나졸, 아타자나비르/리토나비르, 다루나비르, ACT-539313, 듀벨리십, 딜티아젠프, 다루나비르/리토나비르, 드로네다론, 크리조티닙, 아타자나비르, 페드라티닙, 레터모비르, GSK2647544, 아프레피탄트, 레파몰린, 카소피탄트, 암프레나비르, 팔다프레비르, 이마티닙, 베라파밀, 라부코나졸, 네투피탄트, 닐로티닙, 이스트라데필린, 자몽 주스, 토피소팜, 사이클로스포린, ACT-178882, 시프로플록사신, 복셀로터, 목련덩굴(*Schisandra sphenanthera*), 이사부코나졸, 시메티딘, FK1706, 페네브루티닙, 타비모렐린, 암로디핀, 리메게판트, 라놀라진, 브레비스카핀, 로미타피드, 포사프레피탄트(IV), 세비아 오렌지(*Citrus aurantium*) 주스, 아미오다론, 라로트렉티닙, 디오스민, 클로르족사존, M100240, 플루복사민, 라니티딘, 골든셀, 클로트리마졸, 올라파립, 타크로리무스, ASP8477, 팔보시클립, 실로스타졸, 티카그렐러, 페퍼민트 오일, 이바카프토르, GSK2248761, 관마이닝(*Guan Mai Ning*), 엔트렉티닙, 오실로드로스타트, AZD2327, 피페린, 레스베라트롤, 록시트로마이신, 수보렉산트, 프로피베린, 이소니아지드, 베르베린, 호르몬 피임약, 텔라비르딘, 다클라타스비르, 시메프레비르, SCY-078(MK-3118), 아토르바스타틴, 톨맵탄, 루카파립, 알모렉산트, GSK1292263, 에바세트라피드, 리나글립틴, 그라조프레비르(제파티어 성분), 라시디핀, 크랜베리 주스, 파조파립, 포스타마티닙, 에베롤리무스, 블루베리 주스, 폴리반세린, 라파티닙, 브로달루맵, AMD070, 알프라졸람, 통심락(*Tong Xin Luo*), 글레카프레비르 및

피브렌타스비르, 비칼루타미드, 시탁센탄, 아지트로마이신, 루마테페론, 오베티콜산, 은행나무, 테리플루노마이드를 포함하는 군으로부터 선택되는 CYP3A4 억제제 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물인, [60] 내지 [62] 중 어느 하나의 방법;

[0099] [64] CYP3A4 억제제가 이트라코나졸, 클라리트로마이신, 에리트로마이신, 텔리트로마이신, 네파조돈, 보리코나졸, 케토코나졸, 아타자나비르, 다루나비르, 인디나비르, 로피나비르, 벨피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 티프라나비르, 코비시스타트, 트롤레안도마이신, 텔라프레비르, 다노프레비르, 엘비테그라비르, 미페프리스톤, 미베프라딜, LCL161, 포사코나졸, 자몽 주스 DS, 세리티닙, 코니밥탄, 투카티닙, 리보시클립, 이텔라리십 및 보세프레비르, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 군으로부터 선택되는, [63]의 방법;

[0100] 본 발명에 따른 AE의 예방 또는 치료, 또는 AE 공격의 예방 또는 필요시 치료 방법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물은 일반적인 AE의 치료 및 HAE, 특히 급성 HAE의 치료를 위한 공지된 치료제와 비교할 때 많은 이점을 수반한다. 피하 주사에 의해 투여되는 현재 이용가능한 유일한 BK B2 수용체 길항제 이카티반트와 비교하여 본 발명의 이점은 예를 들어 더 높은 중 선택성, 우수한 효능, 우수한 약리학적 활성(지속된 효능), 경구 가용성(주사 필요 없음)에 따른 환자 편의성 증대, 및 치료 부담의 큰 감소(더 적은 투여, 더 낮은 용량, 주사 부위 반응 배제)를 포함한다.

[0101] 본 발명이 이제 본 발명의 추가 특징, 실시양태 및 이점이 취해질 수 있는 하기 실시예에 의해 추가로 설명된다. 그러나, 본 발명은 이들 실시예에 제한되는 것으로 해석되어서는 안 되며 청구범위에 정의된 대상에 관한 것이다.

[0102] **실시예**

[0103] **재료**

[0104] 달리 명시되지 않는 한, 브래디키닌(BK)은 Bachem Bioscience(Torrance, CA)에서, 이카티반트는 Phoenix Pharmaceuticals(Burlingame, CA)에서 구입하였다. 화학식 (I)의 화합물은 WO 2019/101906에 기술된 바와 같이, 그리고 필요한 경우 GMP(Good Manufacturing Practice) 규정에 따라 제조되었다. 자격을 갖춘 사람이 지침 2003/94/EC 부록 13에 따라 연구 약물, 즉 화학식 (I)의 화합물의 최종 방출을 수행했으며; 연구 약물 라벨에는 해당 규제 요건을 충족하는 정보가 포함되어 있다. 시험 약물은 GMP 실행 지침, ICH(International Conference on Harmonization), GCP(Good Clinical Practice) 및 해당 지역 법률/규정에 따라 임상 현장 약사의 책임하에 포장, 라벨링 및 출시되었다. 시험에 사용된 기타 화합물 및 약물은 상업적으로 입수가 가능하고, 각 제조업체 또는 공식 공급업체로부터 입수하였으며, 프로토콜 및 제조업체의 제품 특성 요약 (SPC)에 따라 사용되었다.

[0105] 본원에 보고된 모든 연구는 해당 프로토콜, 의약품 규제 조화 국제 협의회(International Council for Harmonization of Technical Requirements for Human Use, ICH)의 의약품의 임상 시험 실시 기준(Good Clinical Practice: GCP)에 대한 현 지침, 대상체 보호 및 사전 동의에 관한 규칙, 및 투명성 요건을 포함한 임상 수행을 위한 적용 가능한 규제 및 국가별 정부 규칙에 따라 수행되었다. 모든 시험 프로토콜, 조사원(들)의 적합성, 시설, 시험 대상자의 사전 동의를 얻고 문서화하는 데 사용되는 방법 및 재료는 연구가 시작되기 전 임상 연구 심의 위원회(Institutional Review Board: IRB) 또는 의료기관내 윤리위원회(Independent Ethics Committee: IEC)의 검토와 승인을 받았다.

[0106] 아래 실시예에서 사용된 약어는 다음을 포함한다:

[0107] AUC 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적

[0108] AUC_{last} 선형-선형 사다리꼴 합산으로 계산된, 시간 0부터 마지막으로 측정 가능한(정량 한계 아래가 아닌) 농도 시간까지의 AUC;

[0109] AUC_{inf}/AUC_{∞} $AUC_{last} + C_{last}/\lambda_z$ 로 계산된, 시간 0부터 무한 시간까지의 AUC,

[0110] 여기서 C_{last} 는 마지막으로 관찰된 측정 가능한(정량 한계 아래가 아닌) 농도임; 총 AUC의 20% 이상의 외삽은 근사치로 보고됨;

[0111] b.i.d. 1일 2회

- [0112] BQL 정량 한계 아래
- [0113] C_{avg} 평균 정상 상태 혈장 농도
- [0114] CI 신뢰 구간
- [0115] CL/F 용량/AUC_∞로 계산된 CL/F 겉보기 총 제거율;
- [0116] C_{max} 관찰된 최대 분석물 농도
- [0117] C_{min} 관찰된 최소 분석물 농도
- [0118] C_{trough} 투여 간격 시작 또는 종료 직전에 관찰된 분석물 농도
- [0119] CV 변동 계수
- [0120] λ_z 로그 변환된 농도 대 시간 곡선의 종말 로그-선형 위상을 사용하여 선형 회귀에 의해 추정된 겉보기 종말 제거 속도 상수;
- [0121] LLOQ 정량 하한
- [0122] NA 평가 불가
- [0123] PD 약리학
- [0124] PK 약동학
- [0125] q.d. 1일 1회
- [0126] r_{adj}^2 결정 계수
- [0127] SD 표준편차
- [0128] τ 투여 간격
- [0129] $t_{1/2}$ 겉보기 최종 제거 반감기; $0.693/\lambda_z$ 로 계산;
- [0130] t_{lag} 투여 시간과 첫 번째 측정 가능한(비-BQL) 농도 시간 사이의
- [0131] 기간
- [0132] t_{max} 관찰된 최대 분석물 농도에 도달하기 위한 최대 실제 샘플링
- [0133] 시간.
- [0134] V_z/F 겉보기 분포 용적, 용량/ $(\lambda_z * AUC_{\infty})$ 으로 계산.
- [0135] **실시예 1**
- [0136] **중 선택성**
- [0137] 브래디키닌 B2 수용체는 그의 중 선택적 약리학으로 잘 알려져 있다(Paquet et al., Br. J. Pharmacol. (126), 1083-1090, 1999 (DOI: 10.1038/sj.bjp.0702403); Burgess et al., Br. J. Pharmacol. (129), 77-86, 2000 (DOI: 10.1038/sj.bjp.0703012)). 인간, 사이노물구스 원숭이, 개, 래트 및 마우스로부터 B2 수용체를 발현하는 세포에서 화학식 (I)의 화합물의 길항제 효능은 문헌[Lesage et al., Front. Pharmacol. 11:916; DOI: 10.3389/fphar.2020.00916]에 기술된 바와 같이 결정되었다. 사이노물구스 원숭이 B2 수용체의 BK 활성화를 길항하는 화학식 (I)의 화합물의 K_b 값(nM)은 인간 B2 수용체에 대한 것과 동일한 범위인 것으로 밝혀졌다(1.42 nM 대 0.15 nM). 그러나, 화학식 (I)의 화합물은 래트 B2 수용체를 길항하는 데 1000배 이상 덜 강력했고, 마우스 B2 수용체를 길항하는 데는 3000배 이상 덜 강력했으며, 개 B2 수용체를 길항하는 예서는 18,000배 덜 강력했다. 대조적으로, 이카티반트는 중 전체에 걸쳐 다소 안정적인 길항제 효능을 보였다(3.19 nM(인간 B2 수용체); 4.06 nM(사이노물구스 원숭이 B2 수용체); 5.6 nM(래트 B2 수용체); 4.40 nM(마우스 B2 수용체) 및

30.7 nM(개 B2수용체)). 또한, 화학식 (I)의 화합물은 고유 작용제 활성이 없는 것으로 밝혀졌다.

[0138] 따라서, 화학식 (I)의 화합물은 보다 높은 중 선택성을 가지며, 현재 이용가능한 유일한 BK B2 길항제 이카티반트보다 인간 B2 수용체에서 약 20배 더 강력하다.

[0139] 경구 생체이용률 평가

[0140] 본 연구의 목적은 사이노몰구스 원숭이에서 단일 경구 투여 후 생체 내 시험 화합물의 전신 노출, 특히 경구 노출 및 노출에서의 용량-비례성을 비교하고 평가하는 것이었다.

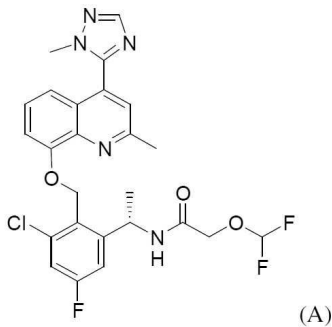
[0141] 연구를 위한 시험 시설은 Charles River Laboratories France Safety Assessment SAS, 329 Impasse du Domaine Rozier, Les Oncins, 69210 Saint-Germain-Nuelles(프랑스)였다. 시험 시설은 AAALAC 인증을 받았으며, 표준 문서 "Singe_Dose unique_2015juillet02 CEA"에 따라 시험 시설의 윤리 위원회에서 연구 설계를 검토하고 승인하였다. 또한 연구 설계는 일반적으로 다음의 동물 건강 및 복지 지침을 준수하였다:

[0142] - 실험실 동물의 관리 및 사용 지침, 2011(Guide for the care and use of laboratory animals, 2011).

[0143] - 2013년 2월 1일 Journal Officiel de la Republique Française에 기술된 과학 실험에 사용된 동물 보호에 관한 법령 n° 2013-118.

[0144] - 2010년 9월 22일 유럽 의회 및 이사회의 과학적 목적으로 사용되는 동물 보호에 관한 지침 2010/63/EU.

[0145] 시험 화합물은 화학식 (I)의 화합물 및 하기 구조를 갖는 화합물 A, (S)-N-(1-(3-클로로-5-플루오로-2-((2-메틸-4-(1-메틸-1H)-1,2,4-트리아졸-5-일)퀴놀린-8-일옥시)메틸)페닐)에틸)-2-(디플루오로메톡시)아세트아미드였다:



[0146]

[0147] 각각의 시험 화합물을 1 mg/kg, 5 mg/kg 및 10 mg/kg, 5 mL/kg으로 경구 위관 영양법(po)을 통해 3 마리의 미경험 수컷 원숭이에게 투여하였다. 사용된 경구 투여용 비히클은 10-mM 인산염 완충액(Na₂HPO₄, 1 mg/kg의 경우 pH 7 및 10 mg/kg 제형의 경우 pH 2 또는 3) 중 25% HPβCD(Kleptose HPB, 비경구 등급, Roquette)였고, 용량 농도는 1 mg/kg 제형의 경우 0.2 mg/mL, 10 mg/kg 제형의 경우 2 mg/mL였다. 일반적인 건강 상태의 평가는 이 환율/사망률, 임상 관찰, 자세한 임상/신체 검사 및 체중을 기반으로 하였다. 시험 화합물은 연구 기간 내내 동물의 전반적인 건강 상태 또는 체중 증가에 악영향을 미치지 않았다. 모든 동물에 대해, 약동학 혈액 샘플을 투여 전 및 po 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 및 24시간에 채취하였다.

[0148] 경구 투여 후 시험 화합물에 대한 전신 노출은 두 시험 화합물에 대해 모든 동물에서 1 내지 10 mg/kg의 용량 범위에 걸쳐 용량 비례적인 것으로 밝혀졌다. 그러나, 관찰된 최대 평균 혈장 농도(C_{max}(ng/mL))와 무한대로 외삽된 곡선 아래 면적 AUC(0-inf)(ng*h/mL))에 대해서는 시험 화합물 간에 상당한 차이가 발견되었다. 화합물 A와 비교하여, 화학식 (I)의 화합물은 10 mg/kg 제형의 경구 투여 후 308% 더 높은 C_{max} 0.5-2 h를 나타냈고, AUC(0-inf)는 화합물 A에 비해 186% 더 높았다.

[0149] 이러한 결과는 화학식 (I)의 화합물이 우수한 경구 노출을 가지며, 예를 들어 투여 빈도 및/또는 용량을 대폭 낮출 수 있다는 점에서 환자의 치료 부담을 현저하게 감소시킬 수 있으므로 치료 적용에 매우 유리함을 입증한다.

[0150] 실시예 2 : 건강한 지원자에서 개념 시험 증명

[0151] 건강한 대상체에게 경구 투여 후 화학식 (I)의 화합물의 안전성, 내약성, PK 및 PD를 평가하기 위해, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조, 단일 상승 용량 및 메커니즘 증명 연구를 수행하였다.

[0152] 총 52명의 대상체가 화학식 (I)의 화합물을 최대 22 mg까지 단일 상승 경구 용량으로 투여받았고, 16명의 대상자는 위약을 받았다. 아래 표 1은 시험된 코호트를 나타낸다.

표 1

[0153]

용량	파트 1 (PK)	파트 2 (PD #)
1 mg *	N=6	
2 mg *	N=6	
4.5 mg *	N=6	
12 mg *	N=6	N = 8
22 mg *	N = 6	N = 8
22 mg §	N = 6	
위약	N = 12	N = 4
* 공복 상태		
§ 고칼로리/고지방(HCHF) 아침 식사 후		

[0154] 투여 후 72시간까지 신체 검사, 활력 징후, 부작용, 안전 실험실 및 심전도(ECG)로 안전성을 평가하였다. 화학식 (I)의 화합물의 혈장 약동학(PK) 파라미터를 투여 후 72시간까지 평가하였다.

[0155] 화합물은 공복 상태에서 모든 대상체에게 투여 후 30 내지 60분 이내에 매우 빠르게 흡수되어 최고 혈장 농도에 도달하였다. 전신 노출은 용량 사이의 평균 $t_{1/2}$ 범위가 3.5 내지 5.6시간으로 용량에 비례하였다. 화합물의 혈장 수준은 모든 용량에 대해 15분 이내에 치료 효능 역치 농도에 도달했고 12 mg 및 22 mg 용량으로 약 12시간 동안 유지되었다. 공복 상태 하의 코호트에서 화학식 (I)의 화합물의 관찰된 혈장 수준을 도 1에 나타내었다. 공복 상태 하의 22 mg 용량 코호트와 HCHF 아침 식사를 한 22 mg 코호트의 혈장 수준의 비교를 도 2에 나타내었다. HCHF 아침 식사 후 화합물의 22 mg 용량 투여로 C_{max} 가 32% 더 낮고, AUC_{last} 가 49% 더 높으며 중앙 t_{max} 가 약 2시간 지연되었다. 그러나, 치료적으로 효과적인 혈장 수준은 HCHF 아침 식사 코호트에서 15분 이내에 도달했고 12시간 이상 유지되었다. 평균(\pm SD) C_{12h} 는 금식 및 식사 상태에서 각각 8.34 ± 4.24 시간 및 19.6 ± 10.7 ng/mL였다. 평균 C_{24h} 는 공복 상태와 식후 상태에서 각각 1.12 ± 0.786 시간 내지 5.39 ± 5.47 ng/mL였다.

[0156] 화학식 (I)의 화합물은 22 mg의 단일 용량까지 경구 투여된 경우 안전하고 내약성이 양호하였다. 심각한 것으로 보고된 부작용은 없었고, 부작용으로 인한 조기 중단도 없었으며, 심각한 부작용도 보고되지 않았다. 또한, 임상적으로 관련된 혈압 변동 및 화학식 (I)의 화합물과 관련된 기립성 저혈압은 발생하지 않았다. 부작용의 전체 발생률은 위약 그룹과 화학식 (I)의 화합물을 투여받은 그룹 간에 유사하였다. 화학식 (I)의 화합물(12 또는 22 mg)을 투여받은 3명의 대상체에 대해 치료 관련 유해 사례가 보고되었으며, 모두 위장계 내에 있었고 경미한 중증도였다: 상복부 통증, 구토 및 메스꺼움. 혈액학, 임상 화학, 활력 징후 또는 ECG에서 명백한 추세 또는 용량 관련 변화는 없었다. 안전성 평가의 세부사항이 하기 표 2에 요약되어 있다.

표 2

[0157]

용량	1 mg *	2 mg *	4.5 mg *	12 mg *	22 mg *	22 mg §	위약
	N=6	N=6	N=6	N=14	N=14	N=6	N=16
n (%) (부작용)							
모든 것	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	5 (35.7%)	2 (14.3%)	1 (16.7%)	5 (31.3%)
관련된 모든 것	0	0	0	2 (14.3%)	1 (7.1%)	0	1 (6.3%)
중증의 모든 것	0	0	0	0	0	0	0
n 및 %는 환자의 수 및 백분율을 나타낸다							
* 공복 상태							
§ HCHF 아침 식사 후							

[0158] 1 mg 내지 22 mg의 용량 범위에서 화학식 (I)의 화합물을 공복 상태에서 단일 경구 투여한 후 C_{max} , AUC_{last} 및 AUC_{inf} 에 대해 용량 비례 PK가 관찰되었다. 1 mg 내지 22 mg의 용량 범위에서 중앙값 t_{max} 는 0.50h 내지 1.00h였

으며, 비슷한 범위(0.25h 내지 1.02h 범위)의 개별 값을 가졌다. 화학식 (I)의 화합물의 약동학적 평가 결과가 하기 표 3에 요약되어 있다.

표 3

화학식 (I)의 화합물의 약동학						
용량	1 mg *	2 mg *	4.5 mg *	12 mg *	22 mg *	22 mg §
	N=6	N=6	N=6	N=6	N=6	N=6
C _{max} , ng/mL	11.1 (4.03)	19.8 (3.70)	32.9 (7.66)	97.3 (28.1)	213 (49.5)	145 (56.2)
t _{max} , h	0.50 (0.25-1.00)	0.75 (0.25-1.02)	1.00 (0.50-1.00)	0.50 (0.25-1.00)	0.75 (0.25-1.02)	3.00 (2.00-3.00)
C _{0.25h} , ng/mL	5.99 (4.28)	12.9 (8.10)	13.0 (7.00)	60.3 (40.6)	143 (85.9)	48.3 (53.9)
C _{12h} , ng/mL	0.528 (0.670)	0.810 (0.619)	1.93 (1.87)	5.58 (5.66)	8.34 (4.24)	19.6 (10.7)
AUC _{last} , ng.h/mL	33.0 (25.9)	66.0 (27.0)	129 (56.5)	369 (194)	681 (113)	1015 (490)
t _{1/2} , h	3.49 (1.32)	4.26 (1.91)	4.36 (1.29)	4.25 (0.831)	5.61 (0.707)	5.31 (1.54)
V _{Z/F} , L	190 (95.7)	181 (34.3)	222 (43.7)	235 (96.3)	252 (30.9)	180 (51.8)
CL/F, L/h	42.3 (25.4)	33.8 (11.9)	37.6 (11.1)	40.9 (20.7)	31.5 (5.60)	25.3 (9.77)
#는 t _{max} * 공복 상태 § HCHF 아침 식사 후에 대한 평균 (표준 편차), 중앙값(범위)을 의미한다						

[0159]

[0160]

실시예 3: 브래디키닌 챌린지 연구

[0161]

화학식 (I)의 화합물의 약력학(PD)을 BK 챌린지 모델에서 평가하였으며, BK를 화합물의 투여 후 특정 간격으로 건강한 대상체에게 투여함으로써 BK 매개 이완기 혈압 강하 및 심박수 증가의 억제를 입증하는 것을 포함한다. 브래디키닌 챌린지는 미국 식품의약국(FDA)과 유럽 의약품청(EMA)에서 이카티반트 개발의 1상 임상시험을 검토하고 승인한 검증된 대응 평가이다. BK 챌린지로 확립된 이카티반트의 임상 용량은 무작위 임상 시험과 10년 이상의 이카티반트 임상 경험에서 HAE 공격의 성공적인 해결을 입증하였다. BK 챌린지 연구의 개략도가 도 3에 도시되었다.

[0162]

BK 억제를 12 및 22 mg의 화학식 (I)의 화합물의 단일 용량으로 BK 챌린지(도 3)에서 평가하였다. 화합물(12 및 22 mg)을 16명의 건강한 지원자에게 경구(p.o.) 투여하였다. BK를 화합물의 경구 투여, 즉 BK 예비 투여 챌린지 전과, 각각 12 및 22 mg 단일 용량의 경구 투여(투약) 후 1, 4, 8, 12 및 24시간에 정맥 주사하였다. 지원자에서 심혈관 반응을 유도하기 위해 BK 주사를 투여하였다. 심혈관 반응을 모니터링하고 PK 평가를 위해 24시간 동안 혈액 샘플을 채취하였다. PD 결과 변수를 각 BK 볼루스 5분 전부터 5분 후까지 측정하였다. 기준선 평균-대-피크 효과의 % 억제를 계산하여 PD 결과로 사용하였다. 하기 표 5는 화학식 (I)의 화합물에 의한 BK 챌린지의 억제에 대한 PK/PD 파라미터를 나타낸다.

[0163]

BK 주사 직후 혈압, 심박수 및 심박출량의 단기간 변화를 기록할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물이 존재하는 경우, 이 반응은 약화되고 감소 정도는 화합물의 농도에 따라 달라진다. 약화된 BK 유발 효과는 현재 이용 가능한 유일한 BK 길항제인 이카티반트의 성공적인 치료 결과와 밀접한 관련이 있다(Leach et al., Icatibant Duration of Action During Bradykinin Challenge, JACI (129), AB222 (2012); [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(11\)02076-8/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(11)02076-8/fulltext)); FDA Office of Clinical Pharmacology Review Firazyr®, Application Number 022150Orig1s000 (2011); https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022150Orig1s000ChemR.pdf).

[0164]

이카티반트 평가에서와 동일한 접근 방식을 사용하여 PK/PD 분석을 수행하였다. 요컨대, 화학식 (I)의 화합물에 의해 유도된 BK 반응의 변화를 비선형 혼합 효과 PK/PD 모델로 평가하였다. PK를 1차 경구 흡수 및 지체 시간을 가진 2 구획 신체 모델을 사용하여 분석하였다; 결과를 표 4에 나타내었다. PK/PD 모델의 경우 직접 연관이 있는 간단한 E_{max} 모델을 사용하였다. PK/PD 모델을 사용하여 PK 프로파일(N=1000)을 시뮬레이션하고 효과 지속 시간의 확률을 계산하고 효과-시간 프로파일을 시각화하였다: 도 4 및 5 참조.

표 4

화학식 (I)의 화합물에 대한 경구 흡수 모델 파라미터 추정치(CV%)를 갖는 모집단 2 구획 PK 모델	
CL/F (L/h)	34.5 (5.9%)
V2/F (L)	101 (4.5%)
Q/F (L/h)	10.7 (15.8%)
V3/F (L)	35.9 (10.7%)
Ka (1/h)	7.97 (25.1%)
Tlag (h)	0.181 (9.9%)
CL/F 겔보기 제거율; V2/F 중앙 구획에 대한 겔보기 용적; Q/F 겔보기 구획간 제거율; V3/F 주변 구획에 대한 겔보기 용적; Ka 1차 흡수 속도 상수; Tlag 지연 시간	

[0165]

[0166]

BK 켈린지와 관련된 각 PD 반응에 대해 추정된 EC50 및 EC85 값을 아래 표 5에 나타내었다. 복합 평균은 화학식 (I)의 화합물에 대해 2.4 ng/mL의 EC50 및 13.8 ng/mL의 EC85를 나타낸다. 결과를 이카티반트에 대해 얻은 공개된 결과와 비교하였고(FFDA Office of Clinical Pharmacology Review Firazyr®, Application Number 0221500rig1s000 (2011); https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/0221500rig1s000ChemR.pdf), 화학식 (I)의 화합물이 혈장 농도를 기준으로 이카티반트(9.5 ng/ml의 EC50 및 53.8 ng/ml의 EC85)보다 약 4배 더 강력한 것으로 나타났다. 상기 EC50 값 2.4 ng/mL(혈장 단백질 결합 96.2%)과 관련된 유리 혈장 농도는 170 pM이며, 이는 제조합 및 내인성 인간 B2 수용체에서 화학식 (I)의 화합물의 길항제 효능과 일치하는 효능이다(각각 150 및 350 pM). 이는 물 농도에서 화학식 (I)의 화합물의 효능이 시험관 내, 생체 외 및 건강한 지원자 사이에서 지속됨을 보여준다. 특히 주목할만한 것은, K B2 수용체에서 화학식 (I)의 화합물의 고유 PD 효능이 이카티반트(8.9 nM)보다 약 25배 더 높은 것으로 밝혀졌다는 것이다.

표 5

BK 켈린지에서 결정된 PD에 기초한 화학식 (I)의 화합물의 추정 EC50 및 EC85				
	이완기 혈압	심박수	심박출량	종합 평균
EC ₅₀ (ng/mL)	2.34	3.3	1.68	2.4
EC ₈₅ (ng/mL)	13.26	18.7	9.52	13.8

[0167]

[0168]

EC₅₀ = 최대 반응의 50%에 대한 추정 약물 농도;

[0169]

EC₈₅ = 최대 반응의 85%에 대한 추정 약물 농도

[0170]

데이터로 화학식 (I)의 화합물과 이카티반트의 예상 치료 성능의 비교가 또한 가능하다. 급성 HAE 공격에 대한 치료 반응이 약 6시간 후에 약해지는 것이 이카티반트에 대해 나타났다. 이것은 또한 약물의 짧은 반감기(1.4 h)로 인해 이카티반트 농도가 치료 수준 이하로 떨어지는 시점이기도 하다. 보다 정확하게는, 승인된 30 mg 용량의 이카티반트에 대해, 적어도 6.5시간 동안 이카티반트 혈장 농도가 50% 유효(즉, EC₅₀ 초과)할 확률이 75%이고 5.5시간 동안 85%(즉, EC₈₅ 초과) 유효할 확률이 50%인 것으로 나타났다. 이는 이카티반트의 임상적 효능과 밀접한 관련이 있다(FDA Office of Clinical Pharmacology Review FirazyrR, loc. cit.; FirazyrR, Prescribing Information, https://www.shirecontent.com/PI/PDFs/Firazyr_USA_ENG.pdf). 따라서, BK 켈린지 데이터의 기준은 화학식 (I)의 화합물에 대한 노출 대상으로 유사하게 적용될 수 있다. 하기 표 6A 및 6B는 BK-켈린지 모델링 및 시뮬레이션을 기반으로 30 mg 용량의 이카티반트를 화학식 (I)의 화합물 12 mg 및 22 mg 각각의 용량과 비교한 것이다.

표 6

표 6A

반응	이카티반트 30 mg s.c.	화학식 (I)의 화합물 12 mg p.o.	화학식 (I)의 화합물 22 mg p.o.
	75% 신뢰 수준에서 EC50 이상의 혈장 수준 시간(h)		
DBP	6	11.5	14
MAP	6	12	15.5
HR	6.5	10	13

표 6B

반응	이카티반트 30 mg s.c.	화학식 (I)의 화합물 12 mg p.o.	화학식 (I)의 화합물 22 mg p.o.
	75% 신뢰 수준에서 EC85 이상의 혈장 수준 시간(h)		
DBP	5.5	7.5	10
MAP	5.5	7	10
HR	5.5	6.5	9.5

[0171]

[0172]

상기 표 6A 및 B에서 알 수 있는 바와 같이, 경구 투여된 화학식 (I)의 화합물의 조사된 용량(각각 12 및 22 mg)은 30 mg 이하 주사된 이카티반트에 대해 보고된 효과 지속 기간을 상당히 초과한다. 화학식 (I)의 화합물의 더 긴 반감기로 인해, 화학식 (I)의 화합물은 이카티반트보다 훨씬 더 오랫동안 치료 표적 위에 머무른다. 화학식 (I)의 화합물의 12 mg 경구 용량은 신속한 흡수를 나타낸 다음 10 내지 12시간 동안 EC₅₀ 이상 및 7시간 동안 EC₈₅ 이상으로 유지되었는데, 이는 이 용량이 이카티반트의 적어도 30 mg sc 주사만큼 효과적임을 시사한다. 더 높은 22 mg 경구 용량에 대한 효과 지속 시간은 약 2배 길었고, 따라서 6시간 간격으로 2회의 이카티반트 주사와 동일하다.

[0173]

실질적으로, 화학식 (I)의 화합물에 대한 반응에서 이카티반트의 발표된 결과와 비교하여 상당히 더 높은 약력학적 효능이 관찰되었다. 조사된 화학식 (I)의 화합물의 단일 경구 용량, 즉 12 및 22 mg은 30 mg sc 이카티반트 주사보다 더 긴 시간 동안 동등한 BK-길항작용을 제공한다. 화학식 (I)의 화합물의 이러한 더 긴 효과 지속 시간은 투여 빈도를 현저히 낮추고 주사 부위 반응을 배제(경구 가용성으로 인해 주사가 필요하지 않음)한다는 점에서 환자의 치료 부담을 상당히 감소시키고 더 낮은 용량을 투여할 수 있기 때문에 치료 적용에 매우 유리하다.

[0174]

실시예 4 - 상승 용량 연구

[0175]

표준 칼로리 식사 후 건강한 지원자에서 화학식 (I)의 화합물 22, 33 및 50 mg의 단일 상승 경구 용량의 안전성, 내약성 및 PK를 조사하기 위해 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 단일 상승 용량 연구를 수행하였고, 화학식 (I)의 화합물 40 mg의 단일 경구 용량을 표준 칼로리 식사 및 공복 상태에서 건강한 지원자에게서 시험하였다. 총 32명의 대상체가 화학식 (I)의 화합물(n=24) 또는 위약(n=8)을 받았다.

[0176]

연구 결과는 화학식 (I)의 화합물이 공복 상태에서 최대 40 mg 및 식후 상태에서 50 mg까지의 용량이 안전하고 내약성이 우수함을 보여주었다. 심각한 부작용은 보고되지 않았다. 화학식 (I)의 화합물과 관련이 있을 가능성이 있는 것으로 보고된 치료 관련 부작용은 경미한 메스꺼움(22 mg), 경미한 두통(50 mg) 및 구토와 관련된 중등도 두통(50 mg)이었다. 위약 그룹과 화학식 (I)의 화합물을 투여받은 그룹 사이에 활력 징후, 실험실 또는 ECG 파라미터에서 임상적으로 유의미한 변화는 없었다.

[0177]

표준화된 아침 식사 후 22 내지 50 mg의 조사된 용량 범위에 걸쳐서(계수 2.27 증가), 화학식 (I)의 화합물은

평균 C_{max} 및 AUC_{0-24h} 에 대해 각각 2.37배 및 2.39배 증가된 용량 비례 PK를 나타냈다. 표준화된 아침 식사 후 화학식 (I)의 화합물을 투여한 결과 C_{max} 가 40-50% 감소했지만, AUC_{inf} 는 공복 상태에서 투여했을 때와 비교하여 유의한 변화를 나타내지 않았다. 화학식 (I)의 화합물에 대한 C_{12h} 및 C_{24h} 혈장 농도는 섭식 조건 하에서 더 높았고, 이는 예방적 치료에서 유리한 효과를 나타낸다.

[0178] **실시예 5: 약물-약물 상호작용**

[0179] 비맹검, 단일 시퀀스 크로스오버 약물-약물 상호 작용 시험을 수행하여 정상 상태에서 강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코나졸의 다중 용량이 건강한 대상체에서 단일 용량의 화학식 (I)의 화합물의 PK에 미치는 영향을 평가하였다. 또한, 건강한 성인 대상체에서 화학식 (I)의 화합물 단독 및 CYP3A4 억제제 이트라코나졸의 다중 용량과의 병용 시 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 시험을 수행하였다. 13명의 건강한 대상체가 등록되어 연구를 완료하였다.

[0180] 연구 동안, 1일째에 모든 대상체는 표준 아침 식사를 마친 후 0.5시간에 화학식 (I)의 화합물의 단일 12 mg 경구 용량을 받았다. 3일째에 대상체는 표준 식사 시작 1시간 전, 투여 사이 약 12시간 간격으로 매일 2회 이트라코나졸 200 mg을 투여받았다. 4일에서 8일까지 대상체는 표준 식사 시작 1시간 전에 이트라코나졸 200 mg을 1일 1회 경구 투여받았다. 7일째 아침에, 대상체는 표준 아침 식사를 마친 후 0.5시간에 화학식 (I)의 화합물의 단일 12 mg 용량을 투여받았다. 따라서, 1일 및 7일에 화학식 (I)의 화합물의 섭취는 섭식 상태에서 이루어졌다.

[0181] 화학식 (I)의 화합물의 혈장 농도를 투여 전과 1일 및 7일에 화학식 (I)의 화합물을 투여한 후 48시간 평가 기간에 걸쳐 측정하였다. 이트라코나졸에 대한 노출을 기록하기 위해 투여 전 혈장 샘플을 4일 - 7일에 취하여 이트라코나졸의 트로프 혈장 농도를 결정하였다. 평균 이트라코나졸 투여 전 혈장 농도(C_{trough}) 수준은 4일(386 ± 82.2 ng/mL)부터 7일(597 ± 178 ng/mL)까지 점진적으로 증가한 것으로 나타났다. 평균 하이드록시이트라코나졸 투여 전 혈장 농도(C_{trough}) 수준에 대해서도 유사한 관찰이 이루어졌으며, 4일(730 ± 93.5 ng/mL)부터 7일(1187 ± 213 ng/mL)까지 점진적으로 증가하였다. 이 값은 이전에 발표된 Hardin 등의 데이터(Pharmacokinetics of itraconazole following oral administration to normal volunteers; Antimicrob Agents Chemother. 32(9): 1310-1313, 1988)와 일치한다.

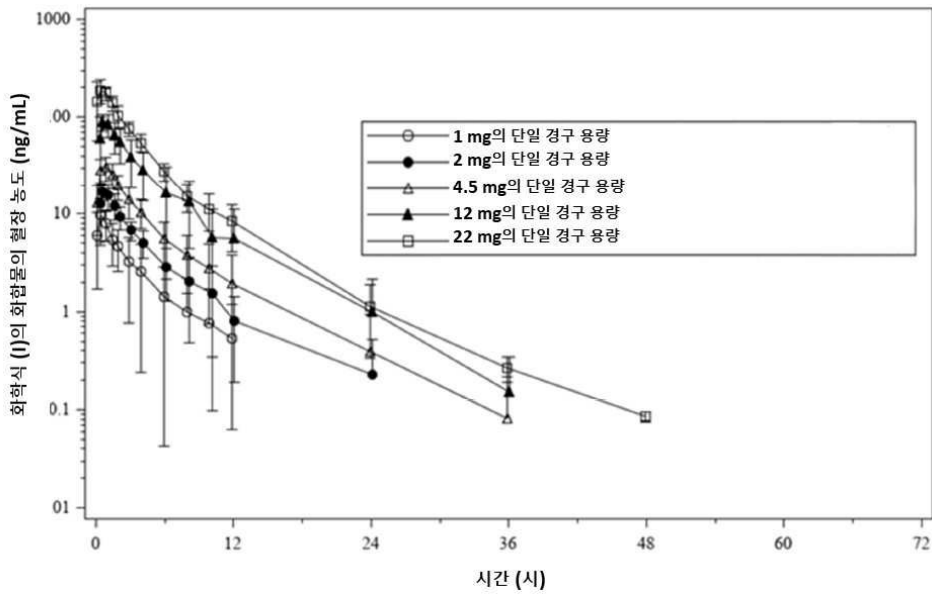
[0182] 1일 및 7일에 화학식 (I)의 화합물의 단일 12 mg 경구 용량의 투여는 보고된 관련 부작용 없이 내약성이 양호하였다. 이트라코나졸 병용 투여는 이트라코나졸 없이 화학식 (I)의 화합물을 단일 12 mg 경구 섭취한 것과 비교하여 2.2 배 더 높은 C_{max} 및 12배 더 높은 AUC_{last} 를 초래하였다. 중앙값 t_{max} 는 화학식 (I)의 화합물을 단독으로 투여했을 때 0.50-1.00시간에서 이트라코나졸을 화합물과 병용 투여했을 때 3.00-4.00시간으로 이동했다. 화학식 (I)의 화합물의 평균 종말 반감기는 화합물 단독 투여 시 4.31시간에서 이트라코나졸을 화합물과 병용 투여하였을 때 41.3시간으로 증가하였다. 이러한 모든 발견은 화학식 (I)의 화합물이 CYP3A4의 기질임을 나타내는 시험관 내 데이터와 일치한다.

[0183] 실질적으로, 화학식 (I)의 화합물의 효과 지속시간은 화합물 단독 투여와 비교하여 CYP3A4 억제제의 존재하에 상당히 개선된다. 화학식 (I)의 화합물의 이러한 더 긴 효과 지속시간은 투여 빈도 및/또는 용량을 크게 낮출 수 있다는 점에서 환자의 치료 부담을 현저하게 줄일 수 있기 때문에 치료 적용에 매우 유리하다.

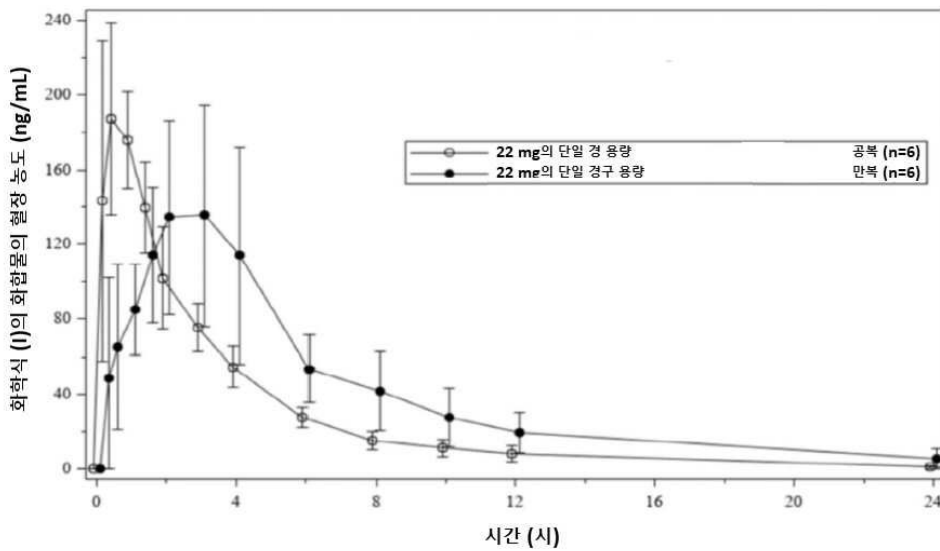
[0184] 명세서 및/또는 청구범위에 개시된 본 발명의 특징은 개별적으로 그리고 이들 임의 조합의 다양한 형태로 본 발명을 실현하기 위한 자료일 수 있다.

도면

도면1

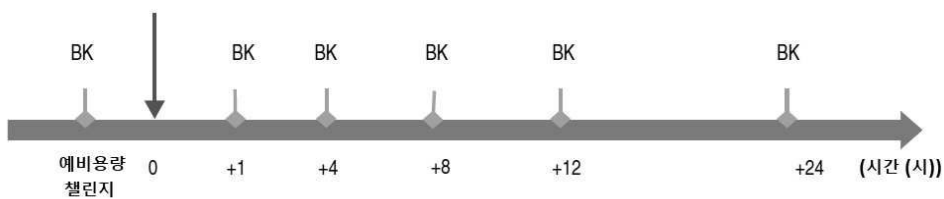


도면2

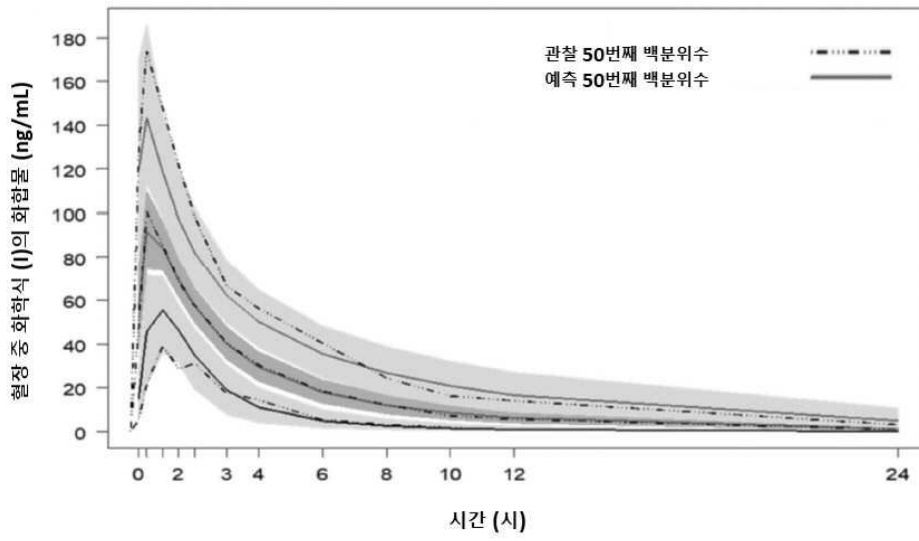


도면3

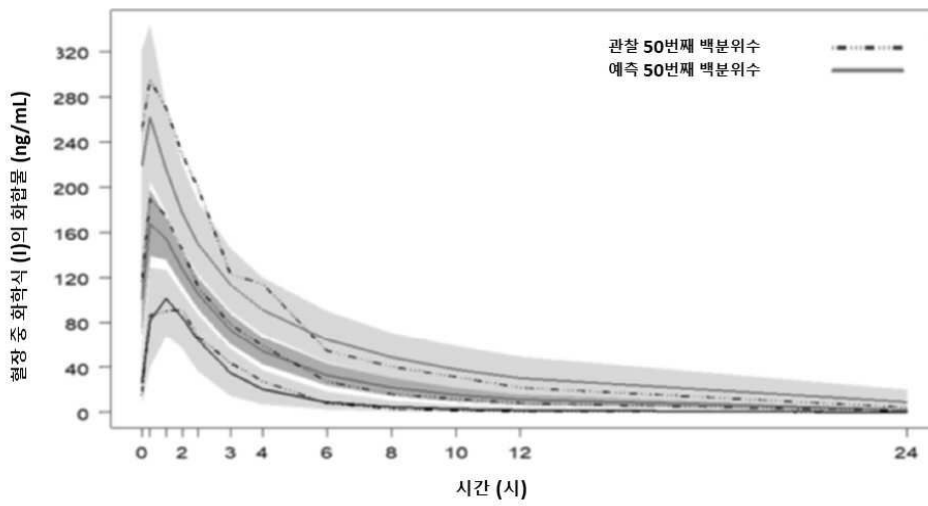
화학식 (I)의 화합물 또는 위약



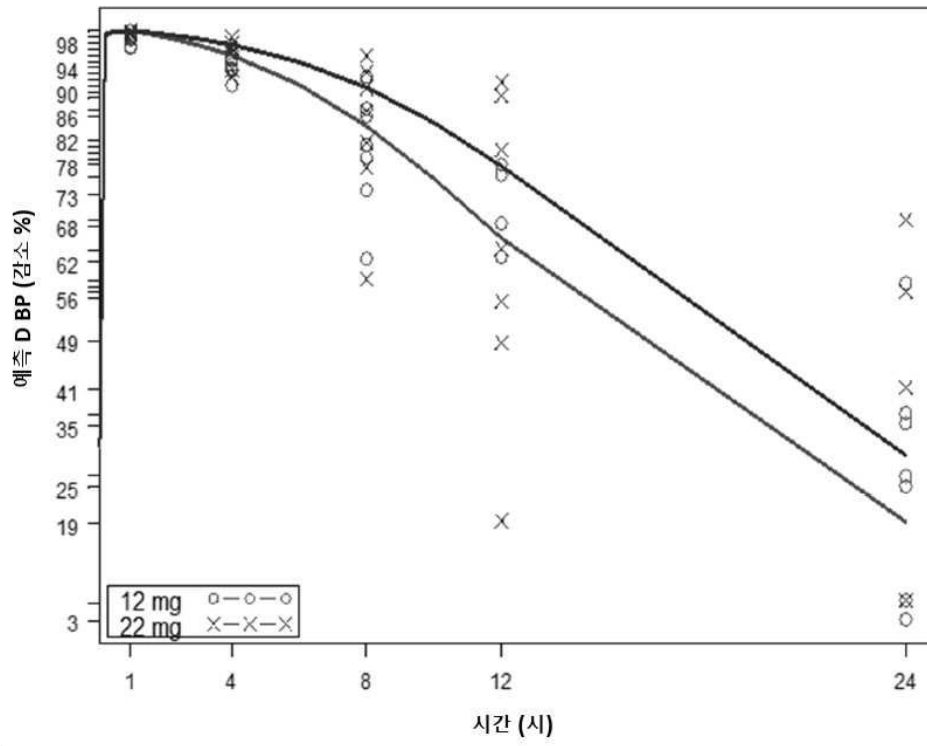
도면4



도면5

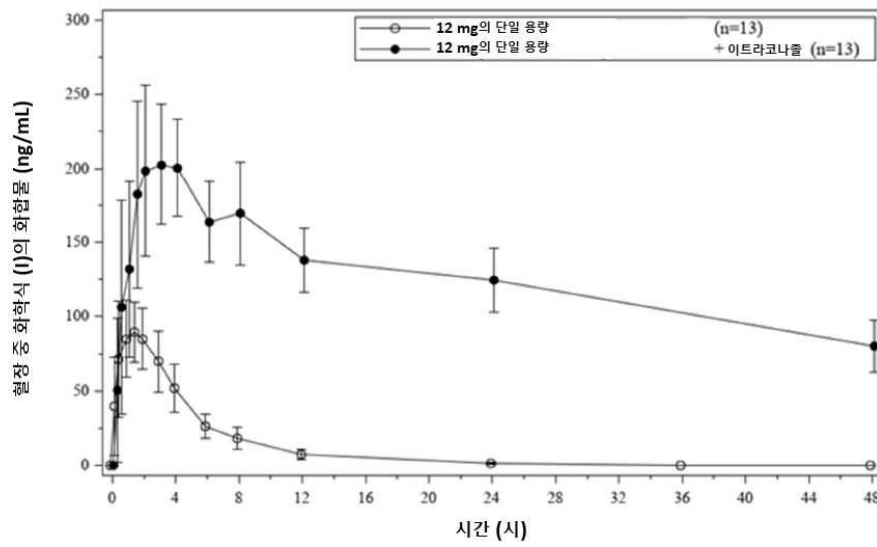


도면6



도면7

A



B

