



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0064573
 (43) 공개일자 2019년06월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/47 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/47 (2013.01)
A61P 35/02 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7007705
- (22) 출원일자(국제) 2017년08월18일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년03월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/047578
- (87) 국제공개번호 WO 2018/035446
 국제공개일자 2018년02월22일
- (30) 우선권주장
 62/376,749 2016년08월18일 미국(US)

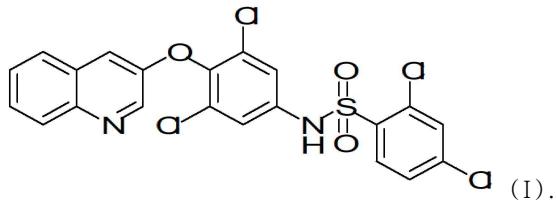
- (71) 출원인
 인테크린 테라퓨틱스, 아이엔씨.
 미국, 캘리포니아 94065, 레드우드 시티, 스위트
 600, 트윈 돌핀 드라이브 333
- (72) 발명자
 맨트조로스 크리스토스
 미국, 메사추세츠 02472, 워터타운, #702, 쿨리지
 애비뉴 151
- (74) 대리인
 강명구

전체 청구항 수 : 총 59 항

(54) 발명의 명칭 혈액 암 치료용 PPAR γ 작용제

(57) 요약

백혈병 및 골수종을 포함하는 혈액 암을 INT131으로 공지된 화학식 (I)의 화합물로 처리하는 방법 :

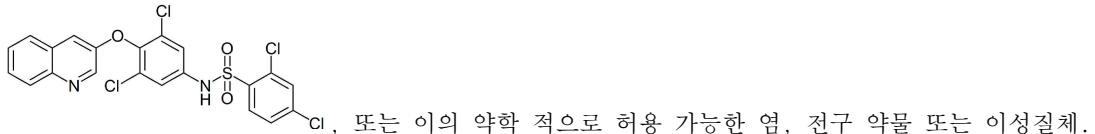


명세서

청구범위

청구항 1

백혈병 및 골수종으로부터 선택된 혈액 암의 치료를 필요로 하는 대상에서 이를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 방법: (I)



청구항 2

청구항 1에 있어서, 이때 상기 혈액 암은 백혈병인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 백혈병은 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 램프구성 백혈병, 만성 램프구성 백혈병, 텔 세포 백혈병, 골수이형성 증후군 및 골수 증식성 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 이때 상기 혈액 암은 골수종인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 골수종은 다발성 골수종, 국소성 골수종, 형질세포종 및 골수외 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 화학식 I의 화합물이 베실레이트 염의 형태인 방법.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 이때 치료적 유효량은 약 0.1 내지 약 10 mg인, 방법.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 이때 치료적 유효량은 약 1 내지 약 4 mg인, 방법.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 이때 치료적 유효량은 약 2 내지 약 3 mg인, 방법.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 이때 치료적 유효량은 약 3 mg인, 방법.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 이때 약학 조성물은 하루 2 회, 매일, 격일, 주당 3 회, 주당 2 회, 주 1 회, 2주에 1 회, 한 달에 두 번, 매월 일회 투여되는, 방법.

청구항 12

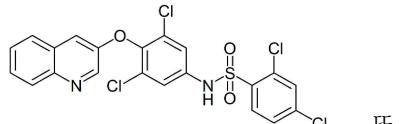
청구항 11에 있어서, 이때 약학 조성물은 매일 대상에게 투여되는, 방법.

청구항 13

청구항 1에 있어서, 이때 약학 조성물은 매일 대상에게 투여되고, 치료학적 유효량의 화합물은 약 3 mg인, 방법.

청구항 14

백혈병 증상의 치료를 필요로 하는 대상에서 이를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물을



포함하는 약학 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 방법: (I)

는 이의 약학 적으로 허용 가능한 염, 전구 약물 또는 이성질체.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 백혈병은 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 텔 세포 백혈병, 골수이형성 증후군 및 골수 증식성 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 16

청구항 21에 있어서, 화학식 I의 화합물이 베실레이트 염의 형태 인 방법.

청구항 17

청구항 21에 있어서, 이때 치료적 유효량은 약 0.1 내지 약 10 mg인, 방법.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 이때 치료적 유효량은 약 1 내지 약 4 mg인, 방법.

청구항 19

청구항 18에 있어서, 이때 치료적 유효량은 약 2 내지 약 3 mg인, 방법.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 이때 치료적 유효량은 약 3 mg인, 방법.

청구항 21

청구항 21에 있어서, 이때 약학 조성물은 하루 2 회, 매일, 격일, 주당 3 회, 주당 2 회, 주 1 회, 2주에 1 회, 한 달에 두 번, 매월 일회 투여되는, 방법.

청구항 22

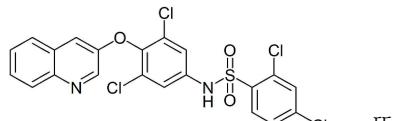
청구항 21에 있어서, 이때 약학 조성물은 매일 대상에게 투여되는, 방법.

청구항 23

청구항 21에 있어서, 이때 약학 조성물은 매일 대상에게 투여되고, 치료학적 유효량의 화합물은 약 3 mg인, 방법.

청구항 24

골수종 증상의 치료를 필요로 하는 대상에서 이를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물을



포함하는 약학 조성물을 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 방법: (I)
는 이의 약학 적으로 허용 가능한 염, 전구 약물 또는 이성질체.

청구항 25

청구항 24에 있어서, 골수종은 다발성 골수종, 국소성 골수종, 형질세포종 및 골수외 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 26

청구항 42에 있어서, 화학식 I의 화합물이 베실레이트 염의 형태인 방법.

청구항 27

청구항 42에 있어서, 이때 치료적 유효량은 약 0.1 내지 약 10 mg인, 방법.

청구항 28

청구항 27에 있어서, 이때 치료적 유효량은 약 1 내지 약 4 mg인, 방법.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 이때 치료적 유효량은 약 2 내지 약 3 mg인, 방법.

청구항 30

청구항 29에 있어서, 이때 치료적 유효량은 약 3 mg인, 방법.

청구항 31

청구항 42에 있어서, 이때 약학 조성물은 하루 2 회, 매일, 격일, 주당 3 회, 주당 2 회, 주 1 회, 2주에 1 회, 한 달에 두 번, 매월 일회 투여되는, 방법.

청구항 32

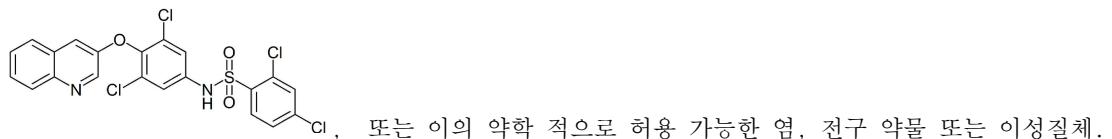
청구항 31에 있어서, 이때 약학 조성물은 매일 대상에게 투여되는, 방법.

청구항 33

청구항 42에 있어서, 이때 약학 조성물은 매일 대상에게 투여되고, 치료학적 유효량의 화합물은 약 3 mg인, 방법.

청구항 34

백혈병 및 골수종으로부터 선택된 혈액 암의 치료를 필요로 하는 대상에서 이를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여함으로써, 혈청 아디포넥틴 수준을 증가시키는 것을 포함하는, 방법: (I)



청구항 35

청구항 34에 있어서, 이때 혈액암은 백혈병인, 방법.

청구항 36

청구항 35에 있어서, 백혈병은 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 텔 세포 백혈병, 골수이형성 증후군 및 골수 증식성 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 37

청구항 34에 있어서, 이때 혈액 암은 골수종인, 방법.

청구항 38

청구항 37에 있어서, 골수종은 다발성 골수종, 국소성 골수종, 혈질세포종 및 골수외 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 39

청구항 34에 있어서, 화학식 I의 화합물이 베실레이트 염의 형태인 방법.

청구항 40

청구항 34에 있어서, 이때 치료적 유효량은 약 0.1 내지 약 10 mg인, 방법.

청구항 41

청구항 40에 있어서, 이때 치료적 유효량은 약 1 내지 약 4 mg인, 방법.

청구항 42

청구항 41에 있어서, 이때 치료적 유효량은 약 2 내지 약 3 mg인, 방법.

청구항 43

청구항 42에 있어서, 이때 치료적 유효량은 약 3 mg인, 방법.

청구항 44

청구항 34에 있어서, 이때 약학 조성물은 하루 2 회, 매일, 격일, 주당 3 회, 주당 2 회, 주 1 회, 2주에 1 회, 한 달에 두 번, 매월 일회 투여되는, 방법.

청구항 45

청구항 44에 있어서, 이때 약학 조성물은 매일 대상에게 투여되는, 방법.

청구항 46

청구항 34에 있어서, 이때 약학 조성물은 매일 대상에게 투여되고, 치료학적 유효량의 화합물은 약 3 mg인, 방법.

청구항 47

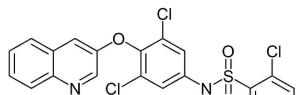
청구항 63에 있어서, 이때 대상에서의 아디포넥틴 수준은 적어도 약 30%, 적어도 약 68%, 적어도 약 175%, 또는 적어도 약 200% 증가되는, 방법.

청구항 48

청구항 47에 있어서, 이때 대상에서 아디포넥틴 수준은 적어도 약 175% 증가되는, 방법.

청구항 49

백혈병 및 골수종 중에서 선택된 백혈병 및 골수종으로부터 선택된 혈액 암을 치료하는 방법으로서, 약 1 내지 약 4 mg의 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제 학적 조성물을 환자에게 매일 투여함으로써, 상기 개체의 혈청



아디포넥틴 수준을 증가시키는 것을 포함하는 방법. (I)
로 허용 가능한 염, 전구 약물 또는 이성질체.

청구항 50

청구항 49에 있어서, 이때 혈액암은 백혈병인, 방법.

청구항 51

청구항 50에 있어서, 백혈병은 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 텔 세포 백혈병, 골수이형성 증후군 및 골수 증식성 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 52

청구항 49에 있어서, 이때 혈액 암은 골수종인, 방법.

청구항 53

청구항 52에 있어서, 골수종은 다발성 골수종, 국소성 골수종, 형질세포종 및 골수외 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 54

청구항 49에 있어서, 화학식 I의 화합물이 베실레이트 염의 형태인 방법.

청구항 55

청구항 49에 있어서, 이때 치료적 유효량은 약 2 내지 약 3 mg인, 방법.

청구항 56

청구항 55에 있어서, 이때 치료적 유효량은 약 3 mg인, 방법.

청구항 57

청구항 49에 있어서, 이때 약학 조성물은 매일 대상에게 투여되고, 치료학적 유효량의 화합물은 약 3 mg인, 방법.

청구항 58

청구항 63에 있어서, 이때 대상에서의 아디포넥틴 수준은 적어도 약 30%, 적어도 약 68%, 적어도 약 175%, 또는 적어도 약 200% 증가되는, 방법.

청구항 59

청구항 58에 있어서, 이때 대상에서 아디포넥틴 수준은 적어도 약 175% 증가되는, 방법.

발명의 설명**기술 분야****[0001] 발명의 분야**

본 발명은 백혈병 및 골수종을 포함하는 혈액 암의 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술**[0003] 발명의 배경**

혈액 암은 기능이 저하된 혈액 세포의 과잉 생산으로 발생한다. 백혈병, 림프종 및 골수종이라는 세 가지 주요 유형의 혈액 암이 있다. 미국의 170,000 명 이상과 전세계의 70 만 명이 매년 특정 형태의 혈액 암으로 진단 받고 있다.

[0005] 백혈병은 가장 일반적으로 골수에 상주하는 백혈구 ("백혈구", 즉 백혈구)의 전구 세포의 암이다. 본질적으로, 백혈병은 악성이며, 정상적인 혈액 세포의 생성을 억제하는 기형의 백혈구를 초래하고, 다양한 장기에 쉽게 퍼져 기능과 부전(failure)을 야기한다. 영향을 받는 WBC의 유형과 질병의 진행 속도에 따라 분류할 수 있는 여러 가지 백혈병 유형이 있다.

[0006] 백혈병은 림프성 또는 골수형 전구체 세포에 특이적으로 영향을 미치므로, 림프아구 (대안으로, 림프구성) 또는 골수성 백혈병으로 명명된다. 백혈병은 또한 신속하거나 천천히 진행될 수 있으며, 급성 또는 만성 백혈병으로 나뉜다. 따라서, 급성 골수성 백혈병 ("AML"), 만성 골수성 백혈병 ("CML"), 급성 림프구성 백혈병 (ALL) 및 만성 림프구성 백혈병 ("CLL")으로 알려진 4 가지 주요 유형의 백혈병이 있다. 백혈병의 다른 희귀 종들 또한 털 세포(hairy cell) 백혈병과 같이 존재한다. 청소년 및 성인 백혈병과 같은 환자의 나이를 기준으로 추가 분류가 가능하다. 전 세계적으로 매년 약 352,000 명의 사람들이 백혈병으로 진단 받고 있다. 이중 약 62,000 명의 사람들이 미국에 살고 있다.

[0007] CLL은 가장 흔한 유형의 백혈병으로, 60 세 이상의 사람들에게 가장 흔하게 발생하며, 40 세 미만의 사람들에게는 드물다. CLL은 비정상적 B 림프구의 과잉 분비로 인한 결과이다. 이 축적은 비정상 B 림프구가 평균 B 림프구보다 오래 살며, 따라서 시간이 지남에 따라 기능 장애가 있는 B 림프구가 눈에 띠기 때문에 발생한다. 이러한 기능 장애 B 림프구는 감염으로부터 보호하지 못하고, 이로인하여 적혈구 수가 적어지고, 이는 빈혈로 이어지며, 더 적은 혈소판으로 인하여 혈액 응고 문제가 발생되며, 정상적인 백혈구가 더 적어짐에 따라 심각한 감염으로 이어진다.

[0008] ALL은 성인이나 어린이에게서 발생할 수 있다. ALL은 CLL과 다르며, ALL은 림프구가 아닌 비정상적인 B 림프 모세포가 과잉 생성된 결과이다. 이름에서 알 수 있듯이, 이 림프구 세포는 스스로 분열할 수 있어, 비정상적인 B 림프모세포의 수가 기하 급수적으로 증가한다. 이러한 기능 장애를 가진 B 림프구의 과다 분비의 결과는 CLL의 경우와 비슷하지만, 그러나, 질병의 빠른 성장 속도로 인해, 진단 및 치료를 받지 않으면, 앓고 있는 개인은 단지 몇 개월만 생존할 수 있다.

[0009] CLL과 마찬가지로, CML도 성인에서 가장 많이 발생한다. CML은 호중구, 호산구, 호염기구 및 이들의 전구 세

포를 포함한 비정상적인 골수 세포의 과다 양의 결과이다. CML은 피로, 체중 감소, 현기증, 발열, 잦은 출혈이나 땀, 잦은 감염, 약간 발한 및 식욕 부진과 같은 다른 유형의 백혈병과 유사한 증상을 나타난다.

[0010] CML과 마찬가지로 AML은 비정상 골수 세포가 너무 많아서 생긴다. ALL과 마찬가지로, AML은 기능 장애 세포의 기하 급수적 인 성장으로 인해 빠르게 진행된다. AML의 현재 치료 옵션에는 예의주시, 방사선, 화학 요법, 항체, 줄기 세포 이식 및 수술이 포함된다. 이러한 치료 옵션은 다른 유형의 백혈병에도 사용할 수 있다.

[0011] 골수종은 단지 보통 몇 일간만 생존하며, 항체를 분비하는 B 림프구의 특수형인 B 형 혈장 세포의 암이다. 골수종은 주로 다발성 골수종 및 국소 골수종, 형질세포종 및 골수외 골수종(extramedullary myeloma)을 포함하여 그 위치가 특징 인 몇 가지 유형이 있습니다. 다발성 골수종은 여러 다른 지역에서 동시에 발생하는 B 혈장 세포 암이다. 형질세포종은 특정 지역에서 종양으로 발생하는 B 혈장 세포 암이다. 국소 골수종은 특정 영역에서 발생하지만, 인접 영역의 일부를 포함하는 B 혈장 세포 암이다. 골수외 골수종은 피부, 근육 및 폐와 같은 골수 이외의 부위에서 발생하는 B 혈장 세포 암이다.

[0012] 아디포넥틴은 혈류를 따라 순환하며, 항-염증제, 항증식성 및 프로아포토시스 성질을 비롯한 유익한 효과를 나타낸다. Akl HK et al., Role of adiponectin in chronic lymphocytic leukemia, *Egyptian J Haematology*, 2012, 37(4), 187-192. 혈청 아디포넥틴 농도는 AML 및 ALL 환자에서 비슷한 연령, 성별 및 체질량 지수를 가진 비-암 환자와 비교하였을 때, 감소되며 백혈병의 가능한 생물표지로 간주된다. Akl HK et al., Role of adiponectin in chronic lymphocytic leukemia, *Egyptian J Haematology*, 2012, 37(4), 187-192. 아디포넥틴은 또한 CLL에서 항 혈관 형성 인자인 것으로 밝혀졌다. Molica S et al., Does adiponectin act as an antiangiogenic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia?, *Adv Hematol*. 2009, 2009:287974. 또한, 인터페론으로 CML을 처리하면, 염증성 사이토kin을 억제하고 아디포넥틴 수준을 증가시켜, 아디포넥틴 수준이 백혈병의 생물표지일 뿐만 아니라 치료일 수도 있음을 알 수 있다. Ferit A, et al., Plasma Adiponectin Concentrations in Relation to Chronic Lymphocytic Leukemia and Chronic Myeloproliferative Diseases, *Blood*, 2004, 104(11), 4743.

[0013] 감소 된 혈청 아디포넥틴 수치는 과체중 및 비만 환자에서 다발성 골수종의 위험이 높아지는 것과 연관된다. Hofmann JN, et al., Low Levels of Circulating Adiponectin Are Associated with Multiple Myeloma Risk in Overweight and Obese Individuals, *Cancer Res*, 2016 Apr 1, 76(7), 1935-1941. 또한, 외인성 아디포넥틴은 동일한 마우스 모델에서 골수종 세포 사멸을 유도하는 것으로 밝혀졌다. Fowler JA, et al., 숙주 유래 아디포넥틴은 종양 억제 성이며 다발성 골수종 및 관련 뼈 질환에 대한 새로운 치료 목표이다, *Blood*, 2011 Nov 24, 118(22), 5872-5882.

[0014] 다양한 치료 옵션과 백혈병 및 골수종의 화학 치료제로 사용 승인 된 수 많은 약물에도 불구하고, 미국의 5 년 생존률은 백혈병의 경우 약 60 %이고, 골수종의 경우 약 50 %이다. 따라서, 백혈병에 대한 추가 치료제의 개발이 당업계에 필요하다.

[0015] INT131 (CHS-131으로도 알려짐)은 과산화소체(peroxisome)- 활성화 수용체 감마 (PPAR γ)의 신규한 최초의 선택성 조절제이다. PPAR γ 는 스테로이드/갑상선/레티노이드 수용체 슈퍼 패밀리에 속하는 전사 인자이다. 현재까지, PPAR γ 작용제는 비만, 당뇨병 및 이상 지질 혈증과 같은 질환의 치료제였다.

[0016] INT131은 다른 PPAR γ 항진제와 구조적으로 상이하다. INT131은 로시글리타존(rosiglitazone)과 피오글리타존(pioglitazone)의 TZD (glitazone) 골격(scaffold)이 부족하다. 따라서 INT131은 헬릭스 12에 접촉하지 않고 AF2 (전사 활성화 기능 2)에 결합한다. 결과적으로 INT131은 PPAR γ 기능을 선택적으로 활성화시킨다.

[0017] PPAR γ 단백질 기능은 리간드 의존성, 공인자-의존적 방식으로 표적 유전자 전사를 차동 공동 인자 / 공-억제자 모집에 의해 조절한다. 이러한 복잡한 조합 화학 메커니즘과 INT131의 독특한 구조의 결과로, PPAR γ 의 선택적 활성화의 효과는 예측하기 어렵다. 예를 들어, INT131이 투여된 피험자는 TZD로 유발된 이상 반응이 없다는 것이 밝혀졌다. 따라서, INT131에 의해 수행되는 전사 활성화는 다른 PPAR γ 작동 제와 다르다. 결과적으로 다른 PPAR γ 항진제가 환자에게 미치는 영향은 INT131의 유용성을 예측하지 못한다.

[0018]

발명의 요약

[0019] PPAR γ 작용제 INT131 (CHS-131으로도 알려짐)은 백혈병 및 골수종을 포함한 혈액 암 치료에 효과적이라는 것이 밝혀졌다.

[0021] 한 측면에서, 본 발명은 백혈병 또는 골수종 및 이의 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 이 방법은 전형적으로 미국 특허 제 7,601,841 호에 기재된 화합물 INT131의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함한다. INT131은 PPAR γ 작동제 중에서 매우 제한된 수의 PPAR γ 경로의 선택적 활성화제라는 점에서 독특하다. 이러한 INT131에 민감한 경로에는 호르몬 아디포넥틴 (adiponectin)에 의해 조절되는 대사 경로가 포함된다.

[0022] 이 선택적 활성화의 결과로 환자에게 INT131을 투여하면, 다른 PPAR γ 작동제를 투여하는 것보다 부작용이 적다. 예를 들어, INT131은 45mg의 피오글리타존 만큼 HbA1c 수준을 낮추는데 똑같이 효과적이었지만, INT131을 복용한 대상은 피오글리카존 복용 환자보다 부종, 체중 증가 및 혈액 회색을 덜 경험했다. DePaoli, et al. *Diabetes Care.* 2014 Jul;37(7):1918-23 참고. 따라서, INT131은 부작용을 제한하면서 혈액 암을 치료할 수 있다. 부작용을 제한하는 것은 약물을 복용하는 대상의 삶의 질을 유지하고, 약물 복용에 대한 담성의 순응도를 향상시키는데 도움이 되므로 유리하다.

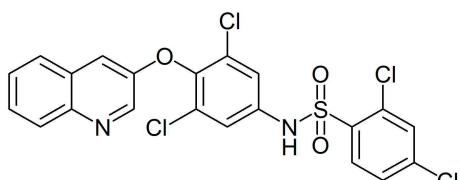
도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 INT131의 투여 후 아디포넥틴 수준의 막대 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

발명의 상세한 설명

[0025] 특히, 화합물 (I)은 백혈병 및 골수종을 포함하는 혈액 암에 예상외로 효과적이라는 것이 밝혀졌다.



[0026]

[0027] 이) 화합물은 INT131 및 CHS-131로도 알려져 있다.

[0028] 정의

[0029] "치료하다", "치료하다" 및 "치료하다"는 용어는 질병 및 / 또는 부수적인 증상을 경감시키거나 없애는 방법을 의미한다.

[0030] 용어 "치료학적 유효량"은 치료되는 상태 또는 장애의 증상 중 하나 또는 그 이상을 발생시키거나 완화시키는 수준으로 투여되는 화합물의 양을 지칭한다.

[0031] "대상"이란 용어는 본원에서 동물 (예: 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 쥐, 생쥐 등을 포함하는 포유류와 같은 동물을 포함하는 것으로 정의된다. 바람직한 구체예에서, 대상은 인간이다.

[0032] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본원에 기재된 화합물 상에 발견 된 특정 치환기에 따라, 비교적 무독성의 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물이 상대적 산성 작용기를 함유할 때, 염기 부가 염은 이러한 화합물의 중성 형태를 순수 또는 적당한 불활성 용매 중 충분한 양의 원하는 염기와 접촉시킴으로써 수득될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염기 부가 염의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 상대적 염기 작용기를 함유할 때, 산 부가 염은 이러한 화합물의 중성 형태를 순수 또는 적당한 불활성 용매 중 충분한 양의 원하는 산과 접촉시킴으로써 수득될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 산 부가 염의 예는 염산, 브롬산, 질산, 탄산, 일산화탄소, 인산, 일수소 인산, 이수소 인산, 황산, 일수소 황산, 요오도화수소산 또는 아인산 등과 같은 무기 산, 뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부틸산, 옥살산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸메릭 만델산, 프탈산, 벤젠 살폰산, p-톨릴살폰산, 구연산, 타르타르산, 메탄살폰산 등과 같은 상대적으로 무독성 유기산을 포함한다. 아르기닌 등의 아미노산의 염 및 글루쿠론산 또는 갈락투론산 등의 유기산의 염이 또한 포함된다 (예를 들면, Berge, S. M., et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19 참조). 본 발명의 특정한 특정 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 전환 될 수 있게 하는 염기성 및 산성 작용기 모두를 함유한다.

[0033] 중성 형태의 화합물은 염을 염기 또는 산과 접촉시키고, 통상적인 방식으로 모 화합물을 단리함으로써 처리될

수 있다. 화합물의 모체 형태는 특정 물리적 특성, 예를 들어, 극성 용매에서의 용해성에서 다양한 염 형태와 상이하지만, 이의 염은 본 발명의 목적을 위한 화합물의 모체 형태와 동등하다.

[0034] 염 형태에 추가하여, 본 발명은 전구 약물(prodrug) 형태의 화합물을 제공한다. 본원에 기재된 화합물의 전구 약물은 본 발명의 화합물을 제공하기 위해 생리적 조건 하에서 화학적 변화를 용이하게 받는 화합물이다. 또한, 전구 약물은 생체외(ex vivo) 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 전구 약물은 적합한 효소 또는 화학 시약으로 경피 패치 저장소에 위치될 때, 본 발명의 화합물로 천천히 전환될 수 있다. 전구 약물은 어떤 경우에는 모체 약물보다 투여하기가 더 쉽기 때문에 종종 유용하다. 경구 투여에 의해 생체이용 가능할 수 있지만, 모체 약물은 그렇지 않다. 전구 약물은 또한 모체 약물보다 약리학적 조성물에서 개선된 용해도를 가질 수 있다. 전구 약물의 가수 분해 또는 산화 활성화에 의존하는 다양한 전구 약물 유도체가 당업계에 공지되어 있다. 비-제한적인 예로, 전구 약물은 본 발명의 화합물의 에스테르 ("전구 약물") 형태로 투여되지만, 그 다음 대사적으로 가수 분해되어 활성 물질인 카르복실산으로 될 수 있다. 추가적인 예는 본 발명의 화합물의 펩티딜 유도체를 포함한다.

[0035] 본 발명의 특정 화합물은 용매화된 형태뿐만 아니라 수화된 형태를 포함하는 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 된 형태는 용매화되지 않은 형태와 동등하고 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 본 발명의 특정 화합물은 다중 결정 또는 비정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 고려되는 용도에 대해 동등하고 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

[0036] 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자 (광학 중심) 또는 이중 결합을 갖고; 라샘체, 부분입체 이성질체, 기하 이성체 및 개별 이성질체는 모두 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0037] 본 발명의 화합물은 또한 그러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비 자연적인 비율의 원자 동위 원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 예를 들어, 삼중 수소 (³H), 요오드-125 (¹²⁵I) 또는 탄소-14 (¹⁴C)와 같은 방사성 동위 원소로 방사성라벨될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위 원소 변형은 방사성이든 아니든 간에 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0038] 본 발명의 구체예들

[0039] PPAR γ 를 조절하는 알려진 화합물의 새로운 용도가 발견되었다.

[0040] 본 발명은 또한 백혈병 및 골수종 또는 이들의 증상으로부터 선택된 혈액 암을 치료를 필요로 하는 대상에서 치료하는 방법에 관한 것으로, 이 방법은 치료학적 유효량의 INT131 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구 약물 또는 이성질체를 포함하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0041] 한 구체예에서, 백혈병은 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 텔 세포 백혈병, 골수이형성 증후군 및 골수 증식성 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0042] 또 다른 구체예에서, 골수종은 다발성 골수종 (재발성 또는 불응 성 다발성 골수종 포함), 국소성 골수종, 형질 세포종 및 골수외 골수종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0043] 또 다른 구체예에서, INT131은 베실산염 형태다.

[0044] 또 다른 구체예에서, 치료적 유효량은 약 0.1 내지 약 10 mg, 바람직하게는 약 0.5 mg 내지 약 5 mg, 보다 바람직하게는 약 1 mg 내지 약 3 mg이다. 또 다른 구체예에서, 치료적 유효량은 적어도 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 8 mg, 약 9 mg 또는 약 10 mg.

[0045] 또 다른 구체예에서, 치료적 유효량의 INT131을 포함하는 조성물을 하루 2 회, 매일, 격일, 주당 3 회, 주당 2 회, 주 1 회, 2주에 1 회, 한 달에 두 번, 매월 일회, 그리고 격월에 일회씩 투여되나, 이에 한정되지 않는다.

[0046] 한 구체예에서, INT131의 투여는 위약이나 혈액 암의 표준 치료에 비해 전반적인 생존율을 향상시킨다. 또 다른 구체예에서, INT131의 투여로 2008 년 수정된 만성 림프성 백혈병 (IWCLL) 국립 암 연구소-후원 그룹 (NCI-WG)의 종양 대응 지침에 따라, 치료를 나타내는 전체 반응률 (INTR)로 나타낸다. 또 다른 구체예에서, INT131의 투여로 인해 위약 또는 혈액 암 표준 치료에 비해 무-진행 생존 (PFS)이 향상된다.

[0047] 한 구체예에서, INT131의 투여는 혈액 암이 있는 대상에서 아디포넥틴 수치를 증가시킨다. 또 다른 구체예에서, 혈액 암 대상에게 INT131을 투여하면 아디포넥틴 수치가 증가하고, 혈액 암을 치료할 수 있다. 또 다른 구체예에서, INT131을 대상에게 투여함으로써, 혈액 암을 갖는 피험자의 아디포넥틴 수준이 증가되었다. 또 다른 구체예에서, 혈액 암을 가진 대상은 INT131의 투여에 의해 치료되어 피험자의 아디포넥틴 수준이 증가된다. 또 다른 구

체예에서, 혈액 암을 가진 대상은 아디포넥틴 수치를 증가시킴으로써 치료되며, 아디포넥틴 수치는 INT131의 투여에 의해 증가된다.

[0048] 또다른 구체예에서, 치료 유효량의 INT131을 포함하는 조성물이 대상의 경구로 투여된다. 또다른 구체예에서, 상기 조성물은 미국 공개 공보 제 2013-0243865 호에 개시된 것과 실질적으로 동일하며, 그 개시 내용은 본원에 참고로 인용된다.

[0049] 실시예

[0050] 실시예 1

[0051] INT131은 감소된 아디포넥틴 수치를 가진 환자에서 아디포넥틴의 강력한 상향 조절제이다.

[0052] 방법

[0053] 무작위, 이중 맹검(double-blind), 위약 대조된, 24 주간의 연구에서 아디포넥틴 수치를 측정했다. 이 연구는 2-주간의 도입 기간, 24-주간의 이중 맹검 치료 기간 및 2 주간의 추적 관찰 기간으로 구성된다. 아디포넥틴 수치가 감소된 2 형 당뇨병 환자 (TD2) 367 명에게 INT131 베실레이트 0.5mg, 피오글리타존 또는 위약 45mg 을 24주 동안 매일 0.5mg, 1mg, 2mg 또는 3mg씩 무작위로 제공하였다. 아디포넥틴 수치를 측정하기 위해, 0, 2, 6, 12 및 24 주에 채혈하였다.

[0054] 이 연구의 결과는 INT131의 1, 2 및 3 mg 용량이 위약에 비해 HbA1c 수준의 통계적으로 유의적인 감소를 유발한다는 것을 입증했다. 또한, 이 연구는 INT131의 2mg, 3 mg 용량이 TD2의 치료용으로 FDA 승인된 피오글리타존 45 mg과 마찬가지로 HbA_{1c} 수준을 감소 시켰음을 보여주었다. DePaoli, et al. Diabetes Care 2014;37:1918-1923 참고. 따라서, 2mg와 3 mg의 INT131이 TD2 치료에 효과적이다.

[0055] 아디포넥틴 결과

[0056] 기준선 (0 주)에서 평균 아디포넥틴 수치는 밀리리터 당 1.94 마이크로그램이었다(" $\mu\text{g/mL}$ "). 기준선 및 24 주에서의 평균 아디포넥틴 수준, 및 기준선 (0 주)에서 24 주까지의 아디포넥틴 수준의 평균 변화가 하기 표 1에 개시되어 있다. 그룹에서 검사된 표본의 표준 편차는 (괄호)에 나열되어 있다. 평균 기준선 아디포넥틴 값은 치료군과 비슷했다.

표 1

표 1. 아디포넥틴 혈청 농도의 변화

평균 아디포 넥틴 ($\mu\text{g/mL}$)	위약(Placebo)	0.5 mg INT131	1 mg INT131	2 mg INT131	3 mg INT131	45 mg 피오글리타 존
n	56	56	59	60	60	57
0 주	1.85 (1.153)	1.73 (1.190)	1.87 (1.217)	1.87 (1.098)	2.00 (1.215)	2.32(2.185)
24 주	1.9(1.510)	2.28(1.54 0) 3)	3.15(2.53 0)	5.14(3.65 6)	5.83(4.82 6)	5.28(3.222)
평균 변화	0.05(0.680)	0.56(0.90 6)	1.28(1.88 2)	3.27(3.00 2)	3.83(4.31 3)	2.96(2.618)

[0058] 1mg, 2mg 및 3mg 용량의 INT131 치료 조성물과 위약과 비교는 통계적으로 유의적이었다($p \leq 0.0109$). 이것은 INT131 치료가 아디포넥틴 수치가 감소된 질환(가령, TD2)을 앓고 있는 환자에서 아디포넥틴 수치가 통계적으로 유의적으로 증가 함을 보여준다. 따라서, INT131은 아디포넥틴 수준이 감소된 질병 (예: 혈액 암) 환자를 치료하는데 효과적이다.

[0059] 또한, 0.5 mg, 1 mg, 3 mg의 INT131과 45 mg의 피오글리타존 치료 비교는 통계적으로 유의적이었다($p \leq 0.0408$). 따라서, INT131에 의한 아디포넥틴 수준의 용량 의존적인 증가는 피오글리타존에 기인한 증가와는 무관하다. 결론

[0060] 혈청 아디포넥틴에 대한 치료 효과를 평가하여 선택적 PPAR γ 조절제로서 INT131과 45 mg의 피오글리타존 상대적 효능을 보다 직접 비교할 수 있다. LOCF (마지막 관측값 진행 대체법(last observation carried forward))으로 기준에서 24주까지 아디포넥틴의 평균 변화는 위약군의 경우 0.05 $\mu\text{g/mL}$ 이며, INT131 0.5 mg 군의 경

우 0.56 $\mu\text{g/mL}$ 이며, INT131 1 mg 군의 경우 1.28 $\mu\text{g/mL}$ 이며, 2 mg 군의 경우 3.27 $\mu\text{g/mL}$ 이며, INT131 3 mg 군의 경우 3.83 $\mu\text{g/mL}$ 이며, 그리고 피오글리타존 45 mg 군의 경우 2.96 $\mu\text{g/mL}$ 이었다. 따라서, HbA_{1c}에 있어서 효과와는 정량적으로 상이한 방식, 이때 대충 피오글리타존 45 mg에 상응하는 INT131 분량은 2 mg 내지 3 mg이며, 1 mg 내지 2 mg의 INT131 투여분량은 아디포넥틴 수준을 증가시키는데 있어서 피오글리타존 45 mg에 대등하였다.

[0061] 놀랍게도, 2 또는 3 mg의 INT131을 투여한 결과, 최소한 22 배 이상의 피오글리타존을 투여했을 때보다, 혈청 아디포넥틴 수치가 더 상향 조절되었다. 소량의 INT131은 아디포넥틴 수치를 증가시키는 다른 약물과 마찬가지로, 아디포넥틴 수치가 감소되는 질환의 치료에 적어도 효과적이다.

[0062] 1, 2 또는 3 mg의 INT131 투여는 아디포넥틴 수준이 감소된 질환을 앓고 있는 환자를 치료한다.

[0063] 실시예 2

[0064] INT131은 건강한 대상에서 아디포넥틴의 강력한 상향 조절제이다.

[0065] 방법

[0066] 혈청 아디포넥틴 수치에 대한 INT131의 효과를 확인하기 위한 연구가 수행되었다. 건강한 대상자 30 명을 무작위로 선택하여, 위약, 0.1mg의 INT131, 1mg의 INT131 또는 4mg의 INT131을 매일 14 일 동안 하였다. 아디포넥틴 수치를 측정하기 위해 1, 4, 8 및 14 일에 채혈하였다.

[0067] 결과

[0068] 1 일부터 14 일까지 위약과 0.1 mg의 INT131의 투여는 혈청 아디포넥틴 수준에서 유의적인 변화를 일으키지 않았고, INT131 0.1 mg을 추가로 투여해도 위약보다 아디포넥틴 수치가 유의하게 변화하지 않았다. 도 1 참고. 그러나, 1mg 또는 4mg의 INT131을 투여하면, 위약보다 혈청 아디포넥틴 농도가 현저히 변화되고, 1 일부터 14 일까지 유의적인 변화가 나타났다. 따라서, INT131의 투여는 건강한 개체에서 아디포넥틴을 상향 조절할 수 있다.

[0069] INT131은 대상이 TD2 또는 아디포넥틴 수준이 감소된 임의의 질병을 앓고 있는지 여부와 상관없이, 아디포넥틴의 강력한 상향 조절제이다. 결과적으로 INT131은 모든 대상에서 아디포넥틴 수치를 증가시키고, 아디포넥틴 수치가 감소하는 모든 질환의 치료에 특히 유용하다. 따라서, INT131은 이들 질병을 앓고 있는 개인이 아디포넥틴 수치를 감소시키기 때문에, 혈액 암 (예컨대, 백혈병 및 골수종)을 치료하는데 효과적이다.

도면

도면1

