



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0038429  
(43) 공개일자 2021년04월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/407 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 31/407 (2013.01)  
A61K 31/404 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7035908
- (22) 출원일자(국제) 2019년05월16일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년12월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/032639
- (87) 국제공개번호 WO 2019/222483  
국제공개일자 2019년11월21일
- (30) 우선권주장  
62/672,864 2018년05월17일 미국(US)

- (71) 출원인  
액투에이트 테라퓨틱스 인크.  
미국 76107 텍사스주 포트 워스 리버 런 1751 스위트 400
- (72) 발명자  
터커, 토리 에이.  
미국 75704 텍사스주 타일러 맥아더 스트리트 217  
이텔, 스티븐  
미국 75703 텍사스주 타일러 레이크쇼어 드라이브 18948
- (74) 대리인  
양영준, 이상남

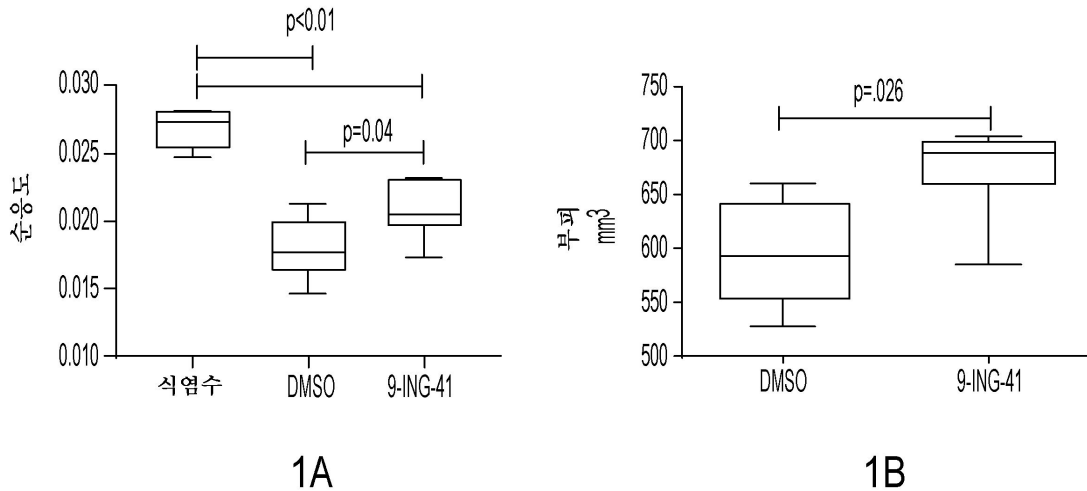
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 글리코젠 신타제 키나제 3 형태 베타 억제제를 사용한 특발성 폐 섬유증의 치료

(57) 요약

글리코젠 신타제 키나제 3 (형태 β; GSK3β) 억제제, 가장 바람직하게는 9-ING-41에 의존하여 몇 가지 마우스 모델에서 근섬유모세포의 섬유화 섬유모세포로의 증식 및 분화를 포함한 생체내 섬유화 폐 재형성을 억제하기 위한 제약 조성물 및 방법이 기술된다. 임상적으로 유용한 특이적 억제제 9-ING-41을 사용한 GSK-3β의 치료 표적화는 생체내에서 섬유화 폐 재형성을 완화하며, 9-ING-41을 사용한 특이적 GSK-3β 억제에 의한 인간 IPF 요법의 양식을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

*A61K 9/007* (2013.01)

*A61P 11/00* (2018.01)

*C07D 491/056* (2013.01)

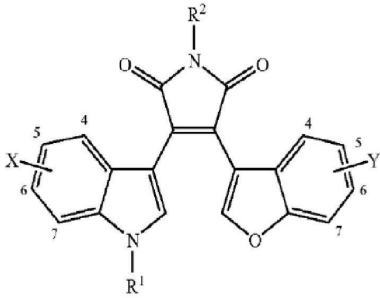
---

명세서

청구범위

청구항 1

유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포유동물 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물 대상체에서 특발성 폐 섬유증 (IPF)을 치료하는 방법:



화학식 I

(식 중:

X는 독립적으로 -H, 할로, 5,6-메틸렌디옥시, -CN, -OMe, -OH, -OBn, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OMe, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et 이고;

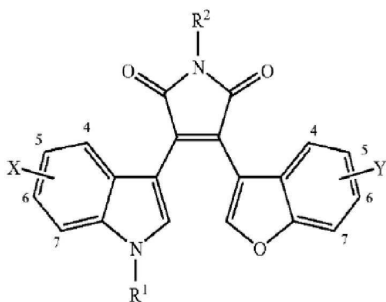
R<sup>1</sup>은 -H, 저급 알킬, 히드록시로 치환된 저급 알킬, 또는 -NH<sub>2</sub>로 치환된 저급 알킬이고;

R<sup>2</sup>은 -H, 저급 알킬, 히드록시로 치환된 저급 알킬, 또는 -NH<sub>2</sub>로 치환된 저급 알킬이고;

Y는 독립적으로 -H, 할로, -OMe, -OH, -OBn, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OMe, -NO<sub>2</sub>, -CN 또는 -C=CH<sub>2</sub>임).

청구항 2

(i) 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



화학식 I

(식 중:

X는 독립적으로 -H, 할로, 5,6-메틸렌디옥시, -CN, -OMe, -OH, -OBn, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OMe, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et 이고;

R<sup>1</sup>은 -H, 저급 알킬, 히드록시로 치환된 저급 알킬, 또는 -NH<sub>2</sub>로 치환된 저급 알킬이고;

R<sup>2</sup>는 -H, 저급 알킬, 히드록시로 치환된 저급 알킬, 또는 -NH<sub>2</sub>로 치환된 저급 알킬이고;

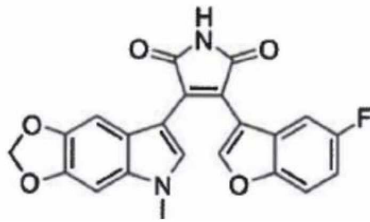
Y는 독립적으로 -H, 할로, -OMe, -OH, -OBn, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OMe, -NO<sub>2</sub>, -CN 또는 -C=CH<sub>2</sub>임); 및

(ii) 제약상 허용되는 담체 또는 부형제

를 포함하는 제약 조성물을 포유동물 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물 대상체에서 특발성 폐 섬유증 (IPF)을 치료하는 방법.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 9-ING-41인 방법.



9-ING-41

### 청구항 4

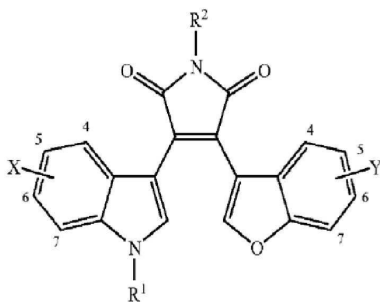
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포유동물 대상체가 인간인 방법.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여하는 것이 흡입에 의한 것인 방법.

### 청구항 6

폐 근섬유모세포 또는 섬유화 폐 (FL) 섬유모세포를 항섬유화 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물과 접촉시키는 것을 포함하는, 폐 근섬유모세포의 FL 섬유모세포로의 증식 및/또는 분화의 억제 또는 FL 섬유모세포의 증식의 감소를 필요로 하는 포유동물 대상체에서 폐 근섬유모세포의 FL 섬유모세포로의 증식 및/또는 분화를 억제하거나 FL 섬유모세포의 증식을 감소시키는 방법:



화학식 I

(식 중:

X는 독립적으로 -H, 할로, 5,6-메틸렌디옥시, -CN, -OMe, -OH, -OBn, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OMe, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et 이고;

R<sup>1</sup>은 -H, 저급 알킬, 히드록시로 치환된 저급 알킬, 또는 -NH<sub>2</sub>로 치환된 저급 알킬이고;

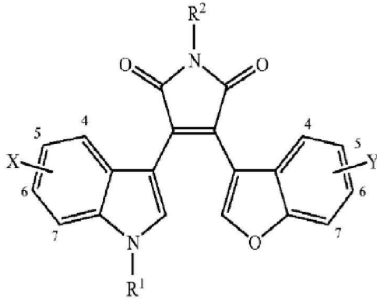
R<sup>2</sup>는 -H, 저급 알킬, 히드록시로 치환된 저급 알킬, 또는 -NH<sub>2</sub>로 치환된 저급 알킬이고;

Y는 독립적으로 -H, 할로, -OMe, -OH, -OBn, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OMe, -NO<sub>2</sub>, -CN 또는 -C=CH<sub>2</sub>임).

**청구항 7**

폐 근섬유모세포 또는 섬유화 폐 (FL) 섬유모세포를

(i) 항섬유화 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



화학식 I

(식 중:

X는 독립적으로 -H, 할로, 5,6-메틸렌디옥시, -CN, -OMe, -OH, -OBn, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OMe, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et 이고;

R<sup>1</sup>은 -H, 저급 알킬, 히드록시로 치환된 저급 알킬, 또는 -NH<sub>2</sub>로 치환된 저급 알킬이고;

R<sup>2</sup>는 -H, 저급 알킬, 히드록시로 치환된 저급 알킬, 또는 -NH<sub>2</sub>로 치환된 저급 알킬이고;

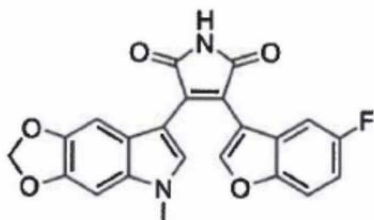
Y는 독립적으로 -H, 할로, -OMe, -OH, -OBn, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OMe, -NO<sub>2</sub>, -CN 또는 -C=CH<sub>2</sub>임); 및

(ii) 제약상 허용되는 담체 또는 부형제

를 포함하는 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 폐 근섬유모세포의 FL 섬유모세포로의 증식 및/또는 분화의 억제 또는 FL 섬유모세포의 증식의 감소를 필요로 하는 포유동물 대상체에서 폐 근섬유모세포의 FL 섬유모세포로의 증식 및/또는 분화를 억제하거나 FL 섬유모세포의 증식을 감소시키는 방법.

**청구항 8**

제6항 또는 제7항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 9-ING-41인 방법.



9-ING-41

**청구항 9**

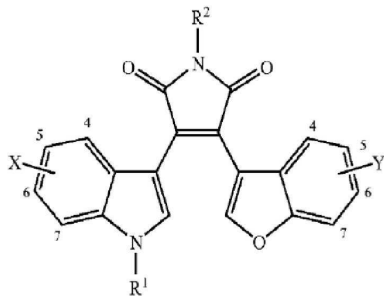
제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포유동물 대상체가 인간인 방법.

**청구항 10**

제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 접촉시키는 것이 흡입을 통한 포유동물 대상체에의 화합물 또는 제약 조성물의 투여에 의해 달성되는 것인 방법.

**청구항 11**

(i) 항섬유화 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:



화학식 I

(식 중:

X는 독립적으로 -H, 할로, 5,6-메틸렌디옥시, -CN, -OMe, -OH, -OBn, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OMe, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et 이고;

R<sup>1</sup>은 -H, 저급 알킬, 히드록시로 치환된 저급 알킬, 또는 -NH<sub>2</sub>로 치환된 저급 알킬이고;

R<sup>2</sup>는 -H, 저급 알킬, 히드록시로 치환된 저급 알킬, 또는 -NH<sub>2</sub>로 치환된 저급 알킬이고;

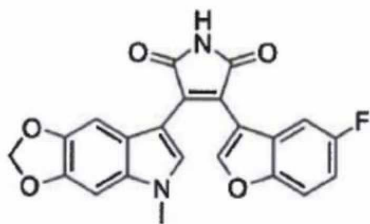
Y는 독립적으로 -H, 할로, -OMe, -OH, -OBn, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OMe, -NO<sub>2</sub>, -CN 또는 -C=CH<sub>2</sub>임); 및

(ii) 제약상 허용되는 담체 또는 부형제

를 포함하는 제약 조성물.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 9-ING-41인 제약 조성물.



9-ING-41

**청구항 13**

제11항 또는 제12항에 있어서, 흡입에 의한 투여를 위해 제제화되는 제약 조성물.

**청구항 14**

포유동물 대상체에서 IPF를 치료하기 위한 제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 조성물의 용도이며, 여기서 유효량의 상기 조성물이 IPF가 있는 포유동물 대상체에게 투여되는 것인 용도.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 상기 조성물이

(i) GSK-3β를 억제하고;

(ii) 폐 근섬유모세포의 FL 섬유모세포로의 증식 및/또는 분화를 억제하고;  
(ii) 상기 FL 섬유모세포의 증식을 감소시키는  
것인 용도.

**청구항 16**

제14항 또는 제15항에 있어서, 상기 조성물이 9-ING-41, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하  
는 것인 용도.

**청구항 17**

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 흡입에 의해 투여되는 것인 용도.

**청구항 18**

제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포유동물 대상체가 인간인 용도.

**청구항 19**

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 조성물의, IPF의 치료를 필요로 하는 대상체에서 IPF를 치료하기 위  
한 의약의 제조를 위한 용도.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 상기 조성물이

- (i) GSK-3β를 억제하고;
  - (ii) 폐 근섬유모세포의 FL 섬유모세포로의 증식 및/또는 분화를 억제하고;
  - (ii) 상기 FL 섬유모세포의 증식을 감소시키는
- 것인 용도.

**청구항 21**

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 조성물이 9-ING-41, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하  
는 것인 용도.

**청구항 22**

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 흡입에 의해 투여되는 것인 용도.

**청구항 23**

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포유동물 대상체가 인간인 용도.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] [관련 출원의 상호-참조]

[0002] 본 출원은 2018년 5월 17일자 U.S. 가출원 제62/672,864호에 대하여 우선권의 이익을 주장하며, 그 전체가 본원  
에 참조로 포함된다.

[0003] 정부 소유권

[0004] 본 발명은 국립 보건원(National Institutes of Health)에 의해 교부되는 정부 후원 (NIH HL130133)으로 이루  
어졌다. U.S. 정부는 본 발명에 있어서 소정의 권리를 가진다.

[0005] [발명의 분야]

[0006] 생화학 및 의학 분야인 본 발명은 글리코겐 신타제 키나제 3, 형태  $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) 억제제, 가장 바람직하게는 9-ING-41을 사용하여 생체내에서 섬유화 폐 재형성(fibrotic pulmonary remodeling)을 억제하고 그에 의해 특발성 폐 섬유증 (IPF)을 치료하기 위한 방법 및 조성에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0007] 특발성 폐 섬유증 (IPF)은 거의 알려져 있지 않은 진행성이며 치명적인 폐 질환으로, 폐 이식이 아닌 다른 요법은 있다 하더라도 매우 적게 존재한다. 현재 이용가능한 폐 섬유증의 요법은 치유성이 아닌 것으로 알려져 있으며, 질환의 진행을 단지 지연시킨다. 생존 시간 중앙값 (MST)은 진단 후 3년이다 (그리고 진단 후 5년 생존 중앙값은 20 % 미만임). 대부분 형태의 간질성 폐 질환 및 기타 형태의 폐 섬유증은 진행성 호흡곤란 및 폐 기능의 상실로 이어지는 섬유화 병변, 폐포 구조의 진행성 왜곡 발생, 및 과도한 세포외 매트릭스 (ECM) 침착에 의한 섬유화 또는 흉터 조직으로의 대체를 특징으로 한다.

[0008] GSK-3 $\beta$ 는 세린/트레오닌 키나제로, 2종의 GSK-3 동형 ( $\alpha$  및  $\beta$ ) 중 하나에 속한다. GSK-3 $\beta$ 는 전사 인자를 포함한 다양한 품목의 표적의 기능을 조절할 수 있다. GSK-3 $\beta$ 는 또한 결과적으로 수많은 염증 매개인자의 전사 활성화에 영향을 주는 수많은 신호전달 경로를 조절한다.

[0009] 현행 요법이 질환의 진행을 단지 지연시키기만 하기 때문에, 새로운 더 효과적인 표적의 식별이 요구되고 있으며, IPF를 상당히 반전시키거나 그의 사망률을 감소시켜 그것을 치유할 수 있는 더 우수한 치료 양식도 요구되고 있다.

**발명의 내용**

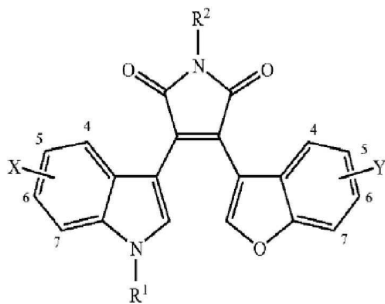
[0010] **[발명의 개요]**

[0011] 본 개시내용은 흉막 및 폐 섬유증 둘 다의 요법에 관한 것이다. 바람직한 실시양태에서, 이러한 방법은 고투여량에서도 허용성이 큰 9-ING-41의 투여를 통하여 달성된다. 그것은 흉막 섬유증, 그리고 본원에서 기술되는 바와 같은 폐 섬유증의 마우스 모델에서 흉터 형성도 제한한다. 흉막 섬유증과 연관되어 있는 흉터형성 및 조직 재구성의 치료를 위한 효과적인 요법은 존재하지 않으며, 폐 섬유증에 이용가능한 기존 접근법은 치유성이 아닌 것이라 단순히 그의 진행을 지연시킨다. 9-ING-41은 생체내에서 섬유화 폐 재형성을 완화함으로써, 폐 섬유증의 효과적인 요법에 대한 시급한 필요성을 해소한다.

[0012] 현재, 폐 섬유증을 반전시키기 위한 효과적인 요법은 존재하지 않는다. 본 발명은 이와 같은 중요한 간극을 해소하여, 섬유화 폐 ("FL") 섬유모세포 (또는 근섬유모세포)를 표적화함으로써 IPF를 효과적으로 치료하는 신규한 화합물 및 방법을 제공한다.

[0013] 본 발명은 IPF로의 진행에서 근섬유모세포의 증식에 기여하는 정주 흉막 중피 세포 (PMC)의 중간엽 전이 (mesomesenchymal transition) (MesoMT)를 억제하는 방법에 관한 것이다.

[0014] 본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 특발성 폐 섬유증 (IPF)의 치료를 필요로 하는 포유동물 대상체에게 투여하는 것에 의한, 포유동물 대상체에서 IPF를 치료하는 방법에 관한 것이다:



화학식 I

[0015]

[0016] (식 중:

- [0017] X는 독립적으로 -H, 할로, 5,6-메틸렌디옥시, -CN, -OMe, -OH, -OBn, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OMe, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et 이고;
- [0018] R<sup>1</sup>은 -H, 저급 알킬, 히드록시로 치환된 저급 알킬, 또는 -NH<sub>2</sub>로 치환된 저급 알킬이고;
- [0019] R<sup>2</sup>는 -H, 저급 알킬, 히드록시로 치환된 저급 알킬, 또는 -NH<sub>2</sub>로 치환된 저급 알킬이고;
- [0020] Y는 독립적으로 -H, 할로, -OMe, -OH, -OBn, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OMe, -NO<sub>2</sub>, -CN 또는 -C=CH<sub>2</sub>임).
- [0021] 본 발명은 또한 i) 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물; 및 ii) 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 IPF의 치료를 필요로 하는 포유동물 대상체에게 투여하는 것에 의한, 포유동물 대상체에서 IPF를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0022] 본 발명은 또한 유효량의 상기한 바와 같은 제약 조성물을 폐 섬유증, 가장 바람직하게는 인간에서의 IPF를 특징으로 하는 질환 또는 이상이 있거나 그것을 발병하고 있는 포유동물 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법에 관한 것이다. 상기 화합물 또는 조성물은 바람직하게는 9-ING-41, 또는 예컨대 시험관내 또는 생체내 검정에서 9-ING-41의 생물학적 또는 생화학적 활성의 적어도 20 %를 보유하는 그의 유사체를 포함한다. 가장 바람직하게는 화합물은 9-ING-41이다.
- [0023] 포유동물 대상체에서 IPF를 치료하는 방법의 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 9-ING-41, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.
- [0024] 포유동물 대상체에서 IPF를 치료하는 방법의 바람직한 실시양태에서, 포유동물 대상체는 인간이다.
- [0025] 포유동물 대상체에서 IPF를 치료하는 방법의 바람직한 실시양태에서, 투여하는 것은 흡입에 의한다.
- [0026] 또한 제공되는 것은 폐 근섬유모세포의 섬유화 폐 (FL) 섬유모세포로의 증식 및/또는 분화의 억제 및 FL 섬유모세포의 증식의 감소를 필요로 하는 포유동물 대상체에서 근섬유모세포 및 FL 섬유모세포를 항섬유화 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 폐 근섬유모세포의 FL 섬유모세포로의 증식 및/또는 분화를 억제하고 FL 섬유모세포의 증식을 감소시키는 방법이다.
- [0027] 폐 근섬유모세포의 FL 섬유모세포로의 증식 및/또는 분화를 억제하고 FL 섬유모세포의 증식을 감소시키는 방법의 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 바람직하게는 9-ING-41, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.
- [0028] 폐 근섬유모세포의 FL 섬유모세포로의 증식 및/또는 분화를 억제하고 FL 섬유모세포의 증식을 감소시키는 방법의 바람직한 실시양태에서, 포유동물 대상체는 인간이다.
- [0029] 폐 근섬유모세포의 FL 섬유모세포로의 증식 및/또는 분화를 억제하고 FL 섬유모세포의 증식을 감소시키는 방법의 바람직한 실시양태에서, 접촉시키는 것은 흡입에 의한다.
- [0030] 본 발명은 또한 하기를 포함하는 제약 조성물을 제공한다: (i) 항섬유화 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 및 (ii) 제약상 허용되는 담체 또는 부형제.
- [0031] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물 중 화학식 I은 9-ING-41이다.
- [0032] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 흡입에 의한 투여를 위해 제제화된다.
- [0033] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 포유동물 대상체에서 IPF를 치료하기 위한 상기 조성물의 용도이며, 여기서 유효량의 상기 조성물이 IPF가 있는 포유동물 대상체에게 투여되는 것인 용도에 관한 것이다.
- [0034] 바람직한 실시양태에서, 조성물은 GSK-3β를 억제하고, 폐 근섬유모세포의 FL 섬유모세포로의 증식 및/또는 분화를 억제하고, 상기 FL 섬유모세포의 증식을 감소시킨다.
- [0035] 바람직한 실시양태에서, 조성물은 유효량의 9-ING-41, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함한다.
- [0036] 바람직한 실시양태에서, 포유동물 대상체는 인간이다.

- [0037] 바람직한 실시양태에서, 조성물은 흡입에 의해 투여된다.
- [0038] 또 다른 실시양태는 상기와 같은 조성물의, IPF의 치료를 필요로 하는 포유동물 대상체, 바람직하게는 인간에서 IPF를 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 용도에 관한 것이다.
- [0039] 바람직한 실시양태에서, 조성물은 GSK-3 $\beta$  활성을 억제하고, 폐 근섬유모세포의 FL 섬유모세포로의 증식 및/또는 분화를 억제하고, 상기 FL 섬유모세포의 증식을 감소시킨다.
- [0040] 이와 같은 용도에서, 화합물은 바람직하게는 9-ING-41, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다. 상기 용도에서, 의약의 제조는 IPF의 치료를 위한 인간에의 흡입 투여를 위한 것이다.

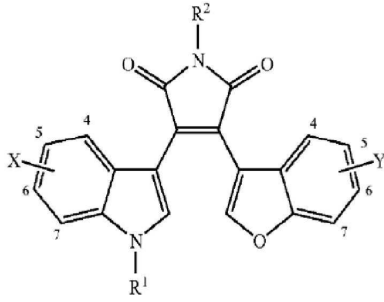
**도면의 간단한 설명**

- [0041] **도 1A-1B**는 9-ING-41을 사용한 GSK-3 $\beta$  억제가 폐 섬유증을 완화하였음을 보여주는 그래프이다. C57B1/6J 마우스에 블레오마이신 술페이트 (0.8 U/kg)를 기관내로 투여하였다. 14일 후, DMSO (비히클) 또는 GSK-3 $\beta$  억제제인 9-ING-41 (30 mg/kg) 중 어느 하나를 사용하여 이후 14일 동안 복막내 주사를 다이알링(dialing)하는 것에 의해, 마우스를 치료하였다. 28일 시간-과정의 종료시, 씨레크 플렉시벤트(Scireq flexivent)를 사용하여 폐 순응도 (도 1A)를 측정하였다. 관문 CT 스캔에 의해 폐 명도(rendition)도 수집하고, 폐 부피 (도 1B)를 측정하는 데에 사용하였다.
- 도 2A-2B**는 DMSO 비히클 (도 2B) 및 9-ING-41 치료된 (도 2A) 마우스로부터의 폐 조직 절편 (5  $\mu$ m)을 나타낸다. 공초점 현미경법에 의해 콜라겐 침착 (회색으로 나타냄)을 가시화하기 위하여, 절편을 면역염색하였다. 짙은 화살표는 증가된 콜라겐-1 침착 영역을 표시한다. 이미지는 30 필드/슬라이드/조건을 나타낸다. n=6 마리 마우스였다.
- 도 3**은 폐 섬유증을 유도하기 위하여 TGF- $\beta$  아데노바이러스가 기관내 투여된 마우스의 폐 순응도를 나타내는 그래프이다. 7일 후, 다음 7일 동안 9-ING-41 (30 mg/kg)의 복막내 주사를 매일 마우스에 투여하였다. 14일 시간 과정의 종료시, 폐 순응도를 측정하였다. 데이터는 평균 $\pm$ SEM으로 나타내었다. n=6 마리 마우스/조건이었다. \*는 대조군 GFP-아데노바이러스 및 DMSO 치료와 비교하였을 때의 만-휘트니(Mann-Whitney) U 검정에 의한 p<0.05의 통계적 유의성을 표시한다. \$는 GFP-아데노바이러스 9-ING-41 치료와 비교하였을 때의 p<0.05를 나타낸다.
- 도 4A-4B**는 TGF- $\beta$  아데노바이러스가 폐 섬유증을 유도한 마우스로부터의 폐 조직 절편을 나타낸다. DMSO (도 4A) 또는 9-ING-41 (도 4B)을 사용하여 마우스를 치료하였다 (도 3의 설명 참조). 손상 및 콜라겐 영역을 보여주기 위하여, 절편을 트리크롬 염색하였다. 짙은 화살표는 손상 및 증가된 콜라겐 침착의 영역을 표시한다. 이미지는 30 필드/슬라이드/조건을 나타낸다. n=6 마리 마우스였다.
- 도 5A-5F**는 비히클 (도 5A-5C) 및 9-ING-41-치료 (도 5D-5F) 마우스로부터의 폐 조직 절편 (5  $\mu$ m)을 나타낸다. 절편을 탈-파라핀화한 후, 폐 구조 및 콜라겐 침착의 변화를 검출하기 위하여 트리크롬 염색하였다 (청색 염색). 이미지는 20X로 촬영하였으며, 30 필드/슬라이드/마우스를 나타내고, 치료 당 n=6 마리의 동물이었다. 섬유화 병소는 짙은 황색 화살표로 표시하였다.
- 도 6A-6B**는 콜라겐 1 (Col-1) 침착에 대하여 면역염색되고 40X의 공초점 현미경법에 의해 영상화된 비히클 (도 6B) 및 9-ING-41-치료 (도 6A) 마우스로부터의 폐 절편을 나타낸다. 짙은 화살표는 손상된 폐 내의 콜라겐 침착 영역을 표시한다. 이러한 데이터는 9ING41을 사용한 GSK-3 $\beta$  억제제 섬유화 폐 손상에서의 콜라겐 침착을 감소시킨다는 것을 보여주었다.
- 도 7A-7B**는 근섬유모세포 분화의 마커인  $\alpha$ -SMA에 대하여 면역염색된 비히클 (도 7B) 및 9-ING-41-치료 (도 7A) 마우스로부터의 폐 절편을 나타낸다. 이미지는 공초점 현미경법에 의해 40X로 촬영하였다. 짙은 화살표는 콜라겐  $\alpha$ -SMA 발현 영역을 표시한다. 이미지는 30 필드/마우스를 나타내며, n=3 마리 마우스/치료였다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0042] **GSK-3 $\beta$  억제제로서의 9-ING-41**
- [0043] 본 발명의 방법에 유용한 화합물에는 그 전체가 참조로 포함되는 US 특허 8,207,216호 (코지코우스키(Kozikowski) 등)에 기술되어 있는 9-ING-41이 포함된다.

[0044] 역시 본 발명에 유용한 것은 GSK-3 $\beta$  억제 특성을 공유하는 더 광범위한 종류의 벤조퓨란-3-일-(인돌-3-일) 말레이미드 계열이다. 그와 같은 화합물은 하기 화학식 I로 포괄된다:

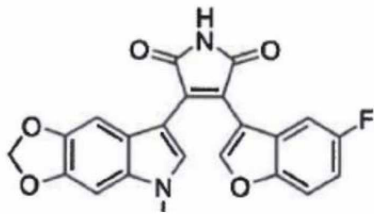


화학식 I

- [0045]
- [0046] (식 중:
- [0047] X는 독립적으로 -H, 할로, 5,6-메틸렌디옥시, -CN, -OMe, -OH, -OBn, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OMe, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et 이고;
- [0048] R<sup>1</sup>은 -H, 저급 알킬, 히드록시로 치환된 저급 알킬, 또는 -NH<sub>2</sub>로 치환된 저급 알킬이고;
- [0049] R<sup>2</sup>는 -H, 저급 알킬, 히드록시로 치환된 저급 알킬, 또는 -NH<sub>2</sub>로 치환된 저급 알킬이고;
- [0050] Y는 독립적으로 -H, 할로, -OMe, -OH, -OBn, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OMe, -NO<sub>2</sub>, -CN 또는 -C=CH<sub>2</sub>임).
- [0051] 화학식 I의 화합물에서, X는 독립적으로 -H, 할로, 5,6-메틸렌디옥시, -CN, -OMe, -OH, -OBn, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OMe, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et이다. 치환기 X는 독립적으로 화학식 I 인돌 고리의 위치 4, 5, 6 또는 7 중 하나 이상에 존재할 수 있다.
- [0052] 일부 실시양태에서, X는 H이다.
- [0053] 다른 실시양태에서, X는 할로 (즉 -F, -Cl, -Br, -I)이다. 일부 실시양태에서, X는 5-F이다. 다른 실시양태에서, X는 5-Br이다. 다른 실시양태에서, X는 5-I이다.
- [0054] 일부 실시양태에서, X는 5-F, 6-Cl이다. 다른 실시양태에서, X는 5,7-디브로모이다.
- [0055] 일부 실시양태에서, X는 5,6-메틸렌디옥시이다.
- [0056] 일부 실시양태에서, X는 -CN이다.
- [0057] 일부 실시양태에서, X는 -OMe (즉 -O-CH<sub>3</sub>)이다.
- [0058] 일부 실시양태에서, X는 -OH이다.
- [0059] 일부 실시양태에서, X는 -OBn (즉 -O-벤질)이다.
- [0060] 일부 실시양태에서, X는 -CF<sub>3</sub>이다.
- [0061] 일부 실시양태에서, X는 -CH<sub>2</sub>OH이다.
- [0062] 일부 실시양태에서, X는 -CH<sub>2</sub>OMe이다.
- [0063] 일부 실시양태에서, X는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H이다.
- [0064] 일부 실시양태에서, X는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et이다.
- [0065] 화학식 I의 화합물에서, R<sup>1</sup>은 H, 저급 알킬, 히드록시로 치환된 저급 알킬, 또는 -NH<sub>2</sub>로 치환된 저급 알킬이다.

- [0066] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 H이다.
- [0067] 다른 실시양태에서,  $R^1$ 은 저급 알킬이다. 본원에서 사용될 때, 저급 알킬은 포화된 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기를 지칭한다. 저급 알킬 기의 예에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 등이 포함된다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은  $-CH_3$  (즉 메틸)이다.
- [0068] 다른 실시양태에서,  $R^1$ 은 히드록시로 치환된 저급 알킬이다.
- [0069] 다른 실시양태에서,  $R^1$ 은  $-NH_2$ 로 치환된 저급 알킬이다.
- [0070] 화학식 I의 화합물에서,  $R^2$ 는  $-H$ , 저급 알킬, 히드록시로 치환된 저급 알킬, 또는  $-NH_2$ 로 치환된 저급 알킬이다.
- [0071] 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 H이다.
- [0072] 다른 실시양태에서,  $R^2$ 는 저급 알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는  $-CH_3$  (즉 메틸)이다.
- [0073] 다른 실시양태에서,  $R^2$ 는 히드록시로 치환된 저급 알킬이다.
- [0074] 다른 실시양태에서,  $R^2$ 는  $-NH_2$ 로 치환된 저급 알킬이다.
- [0075] 화학식 I의 화합물에서, Y는 독립적으로  $-H$ , 할로,  $-OMe$ ,  $-OH$ ,  $-OBn$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OMe$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  또는  $-C=CH_2$ 이다. 치환기 Y는 독립적으로 화학식 I 벤조퓨란 고리의 위치 4, 5, 6 또는 7 중 하나 이상에 존재할 수 있다.
- [0076] 일부 실시양태에서, Y는 H이다.
- [0077] 다른 실시양태에서, Y는 할로 (즉  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ )이다. 일부 실시양태에서, Y는 5-F이다. 다른 실시양태에서, Y는 5-Br이다. 다른 실시양태에서, Y는 5-I이다.
- [0078] 일부 실시양태에서, Y는  $-CN$ 이다.
- [0079] 일부 실시양태에서, Y는  $-OMe$  (즉  $-O-CH_3$ )이다. 일부 실시양태에서, Y는 7- $OCH_3$ 이다.
- [0080] 일부 실시양태에서, Y는  $-OH$ 이다.
- [0081] 일부 실시양태에서, Y는  $-OBn$  (즉  $-O-벤질$ )이다.
- [0082] 일부 실시양태에서, Y는  $-CF_3$ 이다.
- [0083] 일부 실시양태에서, Y는  $-CH_2OH$ 이다. 일부 실시양태에서, Y는 6- $CH_2OH$ 이다.
- [0084] 일부 실시양태에서, Y는  $-CH_2OMe$ 이다.
- [0085] 일부 실시양태에서, Y는  $-C=CH_2$ 이다.
- [0086] 일부 실시양태에서, Y는  $-NO_2$ 이다.
- [0087] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 바람직하게는 5,6-메틸렌디옥시 (9-ING-41에서의 치환기)이다.
- [0088] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 H, 저급 알킬, 히드록시로 치환된 저급 알킬,  $-NH_2$ 로 치환된 저급 알킬로 구성되는 군에서 선택되며, 바람직하게는 메틸이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 H, 저급 알킬, 히드록시로 치환된 저급 알킬,  $-NH_2$ 로 치환된 저급 알킬로 구성되는 군에서 선택되며, 바람직하게는 H이다.
- [0089] 일부 실시양태에서, Y는 5- 또는 6-할로 기, 5- 또는 6- $-NO_2$ ,  $-CN$  및  $-C=CH_2$  기로 구성되는 군에서 선택되고; Y는 바람직하게는 5-플루오린 (5-F)이다.

[0090] 화학식 I의 화합물의 일부 실시양태에서, X는 5,6-메틸렌디옥시이고; R<sup>1</sup>은 -CH<sub>3</sub>이고; R<sup>2</sup>는 H이고; Y는 5-F이다. 이와 같은 실시양태는 9-ING-41이며, 하기 화학식 II에 나타낸 구조를 가진다:



화학식 II

[0091]

[0092] 9-ING-41과 다른 화학식 I의 치환기를 가지는 상기 화합물은 그의 유사체로 간주된다.

[0093] 화학식 I의 화합물을 합성하는 일반적인 방법은 관련 기술분야에 알려져 있으며, 그 중 일부는 상기 '216호 특허에 기술되어 있다.

[0094] **조성물의 시험관내 시험**

[0095] 본 발명의 화합물은 본원에서 기술되고/거나 예시되는 방법 또는 검정 중 어느 하나, 또는 관련 기술분야에 잘 알려져 있는 다른 방법을 사용하여 그의 생물학적 활성, 예를 들면 항-섬유증 활성, 효소 GSK-3β를 억제하고/거나 증식 및 콜라겐-생성 섬유모세포/근섬유모세포 또는 섬유화 폐 섬유모세포를 억제하는 그의 능력에 대하여 시험된다.

[0096] **조성물의 생체내 시험**

[0097] BLM- 또는 상시 활성 TGF-β 아데노바이러스 벡터를 사용하여 치료되는 동물, 바람직하게는 마우스에서 폐 섬유증을 억제하는 화합물의 능력 (실시예 VI 참조)은 화합물의 기능적/제약 활성을 평가하기 위한 바람직한 시험이 된다. 동일한 유형의 활성을 측정하는 관련 기술분야 공지 다른 시험도 사용될 수 있다.

[0098] **폐 손상 및 섬유증의 예방 또는 치료 방법**

[0099] 본원에서 기술되는 화합물 및 조성물은 효소 GSK-3β를 억제하고, 시험관내 또는 생체내에서 콜라겐-생성 섬유모세포/근섬유모세포의 증식을 억제하고, 폐 섬유증/IPF를 치료하기 위한 방법에서 사용된다.

[0100] **제약 및 치료 조성물 및 그의 투여**

[0101] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 화합물에는 상기한 화합물, 바람직하게는 9-ING-41은 물론, 그의 유사체, 및 그러한 화합물의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이 포함된다. "제약상 허용되는 염"은 본 발명 화합물의 생물학적 효과성 및 특성을 유지하며 적합한 비-독성 유기 또는 무기 산, 또는 유기 또는 무기 염기로부터 형성되는 통상적인 산-부가 염 또는 염기-부가 염을 지칭한다. 샘플 산-부가 염에는 염산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 황산, 술폰산, 인산 및 질산과 같은 무기 산으로부터 유래하는 것, 및 p-톨루엔술폰산, 살리실산, 메탄술폰산, 옥살산, 숙신산, 시트르산, 말산, 락트산, 푸마르산 등과 같은 유기 산으로부터 유래하는 것이 포함된다.

[0102] 샘플 염기-부가 염에는 암모늄, 칼륨, 소듐, 그리고 예를 들면 테트라메틸암모늄 히드록시드와 같은 사차 암모늄 히드록시드로부터 유래하는 것이 포함된다. 제약용 화합물 (즉 약물)의 염으로의 화학적 변형은 화합물의 개선된 물리적 및 화학적 안정성, 흡습성, 유동성 및 용해성을 획득하기 위한, 제약 화학자들에게 잘 알려져 있는 기술이다. 예를 들면 문헌 [H. Ansel *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6<sup>th</sup> Ed. 1995), e.g., at pp. 196 and 1456-1457]을 참조한다.

[0103] 상기에서 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 효소 GSK-3β를 억제하는 능력을 보유하고 있어서, 폐 섬유증의 치료에 활용된다.

[0104] 본 발명의 화합물은 물론, 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 캡슐, 함침 웨이퍼(impregnated wafer), 정제 또는 바람직하게는 주사가능 제제와 같은 편리한 투약 형태로 도입될 수 있다. 고체 또는 액체인 제약상 허용되는 담체가 활용될 수도 있다. 제약상 허용되는 담체, 부형제 등과 같은 "제약상 허용되는"은 특정 화합물이 투여되는 대상체에 대하여 제약상 허용되며 실질적으로 비-독성이라는 것을 의미한다.

- [0105] 고체 담체에는 전분, 락토스, 칼슘 술페이트 2수화물, 테라 알파, 수크로스, 활석, 젤라틴, 아가, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산이 포함된다. 액체 담체에는 시럽, 땅콩 오일, 올리브 오일, 식염수, 물, 텍스트로스, 글리세롤 등이 포함된다. 유사하게, 담체 또는 희석제에는 임의의 연장 방출 물질, 예컨대 단독이거나 왁스를 동반하는 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 포함될 수 있다. 액체 담체가 사용되는 경우, 제제는 시럽, 엘릭시르, 에멀션, 연질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사가능 액체 (예컨대 용액), 예컨대 앰풀, 또는 수성 또는 비수성 액체 현탁액의 형태일 수 있다. 그와 같은 제약 조성물의 개요는 예를 들면 문헌 [Gennaro, AR, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 21<sup>st</sup> Ed, 2005 (or latest edition)]에서 찾아볼 수 있다.
- [0106] 제약 제제는 정제 형태에 필요할 경우 혼합하는 것, 과립화하는 것 및 압축하는 것, 또는 경구, 비경구, 국소, 경피, 질내, 음경내, 비내, 기관지내, 두개내, 안내, 이내 및 직장 투여를 위한 원하는 생성물을 제공하기 위하여 해당될 경우 성분을 혼합하는 것, 충전하는 것 및 용해시키는 것과 같은 단계를 포함하는 통상적인 제약 화학 기술에 따라 제조된다. 제약 조성물은 부차적인 양의 비독성 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 에멀션화제, pH 완충제 등을 함유할 수도 있다.
- [0107] 본 발명은 수많은 동물 속 및 종 중 어느 것의 치료에 사용될 수 있으며, 동등하게 인간 또는 수의 의학의 실시에도 적용가능하다. 이에 따라, 제약 조성물은 조류 및 더욱 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 포함한 가축 및 상업용 동물을 치료하는 데에 사용될 수 있다.
- [0108] 본 발명의 조성물은 경구, 구내, 흡입, 피하, 근육내, 정맥내, 경피, 질내, 직장 또는 이들의 임의의 조합을 포함한 어떠한 적합한 투여 경로에 의해서도 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0109] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 경구로, 구내로, 흡입에 의해, 피하로, 근육내로 또는 정맥내로 투여된다.
- [0110] 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 경구로 투여된다.
- [0111] 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 구내로 투여된다.
- [0112] 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 흡입에 의해 투여된다.
- [0113] 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 피하로 투여된다.
- [0114] 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 근육내로 투여된다.
- [0115] 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 정맥내로 투여된다.
- [0116] "전신 투여"라는 용어는 대상체 순환 시스템으로의 화합물의 도입을 초래하거나, 또는 정맥내 (i.v.) 주사 또는 주입과 같이 달리 신체를 통한 그의 확산을 가능케 하는 방식의 치료용 화합물 투여를 지칭한다. "국부" 투여는 특정한 다소 더 제한되는 해부학적 공간에의 투여, 예컨대 바람직한 경로인 폐로의 점적주입 또는 흡입, 또는 흉막내, 복막내, 수막강내, 경막하, 또는 특정 기관으로의 투여를 지칭한다. 다른 예로는 폐로의 점적주입 또는 흡입에 상당하는 한 가지 경로인 비내, 기관지내, 이내 또는 안내 등이 포함된다. "국소 투여"라는 용어는 제한되거나 한정된 해부학적 공간으로의 조성물 또는 약물의 투여, 예컨대 피하 (s.c.) 주사, 근육내 (i.m.) 주사를 지칭한다. 관련 기술분야 통상의 숙련자라면, 국소 투여 또는 국부 투여가 종종 순환 시스템으로의 조성물의 진입을 초래하기도 하며 그에 따라 s.c. 또는 i.m.이 전신 투여를 위한 경로이기도 하다는 것을 알고 있을 것이다. 점적주입가능, 주사가능 또는 주입가능 제제는 용액 또는 현탁액, 주사 또는 주입 전의 액체 중 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태, 또는 에멀션 중 어느 하나로서 통상적인 형태로 제조될 수 있다. 바람직한 국부 투여 경로가 폐로의 것이기는 하지만, 제약 조성물은 폐로의 점적주입 또는 흡입과 별도 또는 동시에 중 어느 하나로 전신성으로, 국소적으로 또는 경피로 투여될 수 있다.
- [0117] 본 발명의 조성물을 위한 다른 제약상 허용되는 담체로서, 분산되거나, 또는 지질 층으로 유착되는 수성 동심 층으로 구성되는 소체 중에 다양하게 존재하는 것 중 어느 하나로 활성인 폴리펩티드가 함유되어 있는 제약 조성물인 리포솜이 있다. 활성 화합물은 바람직하게는 수성 층, 그리고 지질 층의 내부 또는 외부, 또는 일반적으로 리포솜 현탁액으로 알려져 있는 비-균질 시스템 중에 존재한다. 소수성 층 또는 지질 층은 전적인 것은 아니지만 일반적으로 인지질 예컨대 렉틴 및 스펅고마이엘린, 스테로이드 예컨대 콜레스테롤, 다소 이온성인 표면 활성 물질 예컨대 디세틸포스페이트, 스테아릴 아민 또는 포스파티드산, 및/또는 소수성 특성을 가지는 기타 물질을 포함한다. 관련 기술분야 통상의 기술자라면, 이러한 리포솜 제제의 다른 적합한 실시양태에 대해 알고

있을 것이다.

[0118] 투여되는 치료 투약량은 관련 기술분야 통상의 기술자에게 알려져 있거나 그에 의해 용이하게 결정되는 바와 같이 치료 효과적인 양이다. 투여량은 수용자의 연령, 건강 및 체중, 존재하는 경우 동시 요법(들)의 종류, 치료의 빈도, 그리고 원하는 효과의 특성에 따라라도 달라진다.

[0119] **치료 방법**

[0120] 본 발명의 방법은 그를 필요로 하는 대상체에서 IPF로도 지칭되는 폐 섬유증을 치료하는 데에 사용될 수 있다. "치료하는 것"이라는 용어는 적어도 하기를 포함하여 광의로 정의된다: 치료 또는 예방되는 질환 또는 이상 증상의 빈도 및/또는 재발까지의 시간 또는 중증도를 포함하여, 발병 또는 재발을 억제, 감소, 개선, 예방, 감소시키는 것. 이는 상피 세포 사멸을 억제하는 것, 섬유모세포 증식, IPF와 연관되어 있거나 그의 원인이 되는 것으로 본원에서 개시되는 기타 생물학적 또는 생화학적 메커니즘 중 어느 것을 억제하는 것의 결과로서 이루어질 수 있다.

[0121] 벤조퓨란-3-일-(인돌-3-일) 말레이미드 GSK-3β 억제제 (즉 화학식 I의 화합물), 가장 바람직하게는 9-ING-41, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물은 바람직하게는 상기한 바와 같은 제약 조성물로서 투여된다.

[0122] 화합물의 투여분은 바람직하게는 유효량의 9-ING-41을 포함하는 제약용 투약 단위를 포함한다. 투약 단위 형태는 포유동물 대상체를 위한 단위 투약분으로 적합한 물리적으로 별개인 단위를 지칭하고; 각 단위는 필요한 제약용 담체와 함께 원하는 치료 효과를 산출하도록 계산된 예정된 양의 활성 물질을 함유한다. 본 발명 투약 단위 형태의 제원은 (a) 활성 물질의 고유한 특징 및 달성될 구체적인 치료 효과, 및 (b) 개별 대상체의 치료용으로 해당 활성 화합물을 컴파운드하는 관련 기술분야에 내재하는 한계, 및 개별 대상체의 민감성에 의해 좌우되거나, 직접적으로 그에 따라 달라진다.

[0123] "유효량"은 임의의 관련 질환 파라미터에 있어서의 측정가능한 감소를 초래하는 생체내에서의 영역 농도 또는 정상 상태 농도를 달성하기에 충분한 양을 의미한다.

[0124] "항섬유화 유효량"은 폐 근섬유모세포의 섬유화 폐 (FL) 섬유모세포로의 증식 및/또는 분화를 억제하거나 또는 감소시키거나, 또는 FL 섬유모세포의 증식을 감소시키기에 충분한 양을 의미한다.

[0125] 투여될 활성 화합물의 양은 어떤 화합물 (예컨대 9-ING-41)이 선택되는지, 정확한 질환 또는 이상, 투여 경로, 수용자의 건강 및 체중, 존재하는 경우 다른 동시 요법의 존재, 치료의 빈도, 원하는 효과의 특성, 및 숙련 기술자의 판단에 따라 달라진다.

[0126] 그에 따라 산출되는 대상체, 바람직하게는 포유동물, 더욱 바람직하게는 IPF로 고통받고 있거나 그에 민감한 인간을 치료하기 위하여 하루에 1회 제공되는 바람직한 단일 투여량은 예를 들면 흡입을 통하여 약 0.2 mg/kg 내지 약 250 mg/kg (예를 들면 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245 또는 250 mg/kg의 활성 화합물), 약 0.2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg; 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg; 약 1 mg/kg 내지 약 3 mg/kg, 또는 바람직하게는 약 10 mg/kg 내지 약 50 mg/kg이다. 이와 같은 투여량은 약 3일에서 1주 이상까지 중 어느 것 동안 매일 투여될 수 있다. 관련 기술분야에 잘 알려져 있는 바와 같이 투여량이 하향 조정될 필요가 있을 수 있기는 하지만, 장기적인 투여 역시 가능하다. 그러나, 상기 범위는 제안적인 것이며, 개별 치료 처방계획에서의 변수의 수가 광범위해서, 이러한 바람직한 값으로부터의 상당한 이탈이 예상되기 때문이다.

[0127] 예를 들면 하기하는 실험 중 일부에서 사용된 삼투 펌프와 같은 펌프 시스템에 의한 연속 투여의 경우, 약 1-2주 시간 과정 동안의 총 투약량은 바람직하게는 1 mg/kg 내지 1 g/kg (예컨대 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990 또는 1000 mg/kg), 바람직하게는 20-300 mg/kg, 더욱 바람직하게는 50-200 mg/kg의 범위이다. 이와 같은 연속 투여 처방계획 후, 활성 화합물의 총 농도는 바람직하게는 약 0.5 내지 약 50 μM (예컨대 0.5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 μM), 바

람직하게는 약 1 내지 약 10  $\mu\text{M}$ 의 범위이다.

- [0128] 시험관내에서 GSK-3 $\beta$ 를 억제하거나 근섬유모세포 및 섬유화 폐 섬유모세포 증식을 예방하기 위한 활성 화합물의 유효 농도는 약 0.5  $\mu\text{M}$  내지 약 100  $\mu\text{M}$  (예컨대 0.5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100  $\mu\text{M}$ ), 더욱 바람직하게는 약 2  $\mu\text{M}$  내지 약 20  $\mu\text{M}$ 의 범위이다. 유효 농도, 투여량 및 최적 투여량 범위는 본원에서 기술되는 방법을 사용하여 시험관내에서 결정될 수 있다.
- [0129] 본 발명의 방법에서, 화합물 또는 조성물은 경구, 구내, 흡입, 피하, 근육내, 정맥내, 경피, 질내, 직장 또는 이들의 임의의 조합을 포함한 어떠한 적합한 투여 경로에 의해서도 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0130] 일부 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 경구로, 구내로, 흡입에 의해, 피하로, 근육내로, 또는 정맥내로 투여된다.
- [0131] 일부 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 경구로 투여된다.
- [0132] 다른 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 구내로 투여된다.
- [0133] 다른 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 흡입에 의해 투여된다.
- [0134] 다른 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 피하로 투여된다.
- [0135] 다른 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 근육내로 투여된다.
- [0136] 다른 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 정맥내로 투여된다.
- [0137] 이제 본 발명을 일반적으로 기술하며, 예시로 제공되며 상술되지 않는 한 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아닌 하기의 실시예를 참조하면, 그것이 더 용이하게 이해될 것이다. 실시예는 본 발명의 바람직한 실시양태를 나타내기 위하여 포함된다. 관련 기술분야 통상의 기술자라면, 하기하는 실시예에서 개시되는 기술이 본 발명의 실시에서 우수하게 기능하는 본 발명자들에 의해 발견된 기술을 나타내며, 그에 따라 그의 실시를 위한 바람직한 양식을 구성하는 것으로 간주될 수 있다는 것을 알아야 한다. 그러나, 관련 기술분야 통상의 기술자라면, 본 개시에 비추어 개시되는 구체적인 실시양태에서 많은 변화들이 이루어짐으로써, 본 발명의 기술사상 및 영역에서 벗어나지 않고도 여전히 동일하거나 유사한 결과를 수득할 수 있다는 것을 알아야 한다.

[0138] **[실시예]**

[0139] **실시예 I**

[0140] **재료 및 방법, 및 2종의 폐 섬유증 모델**

- [0141] 모든 동물 연구는 타일러 소제 텍사스 대학교 보건 과학 센터의 학회 동물 관리 및 사용 위원회(Institutional Animal Care and Use Committee)에 의해 승인을 받았다. C57BL/6 마우스 (10-12주령,  $\approx 20$  g (메인 바 하버 소제 잭슨 라보라토리(Jackson Laboratory) 사)를 먼저 크실라진/케타민을 사용하여 복막내 (IP) 주사에 의해 마취하였다. 다음에, 일부 변형을 가하여 문헌 [(Sisson TH *et al.*, *Am J Pathol* 2015, 185:969-860)]에 따라 폐 손상을 개시하였다. 기관내 캐놀러를 통하여 기관내로 블레오마이신 술페이트 (테바(Teva) 사, 0.8 단위/kg)를 투여하였다. 호흡 곤란, 상당한 체중 감소 또는 빈사 상태의 징후에 대하여 매일 동물을 모니터링하였다. 대조군은 동일 조건하에서 정상 식염수를 투여받았다.
- [0142] 손상 개시 14일 후에, 치료를 개시하였다. GSK-3 $\beta$  억제제 연구를 위하여, 30 mg/kg의 9-ING-41 (액츄에이트 세라퓨틱스(Actuate Therapeutics) 사 제공, 텍사스 Ft. 워스 소재), 또는 40  $\mu\text{l}$  부피의 비히클 대조군인 디메틸설폭시드/DMSO를 사용한 치료를 매일 IP 주사에 의해 14일까지 동안 투여하였다.
- [0143] 28일 시간 과정의 종료시, 플렉시벤트 (문헌 [Tucker T *et al.*, *Am J Respir Cell Mol Biol* 2019 (doi: 10.1165/rcmb.2018-01210C. Epub ahead of print)]; 문헌 [Kamata H *et al.*, *Sci Rep* 2017, 7:4556]; 상기 문헌 [Boren J *et al.*]; 상기 문헌 [Tucker TA *et al.*, 2014]; 문헌 [Tucker TA *et al.*, *Clin Transl Med* 5: 17, 2016])에 의해 탄력 및 순응도를 포함한 폐 기능의 변화에 대해 마우스를 평가하였다. 간단하게 말하자면, 케타민/크실라진 혼합물을 사용하여 마우스를 마취하였다. 성대를 통하여 기관에 멸균된 20-게이지 정맥내 캐놀러를 삽입하는 것에 의해 마취된 마우스를 인큐베이션하고, 이소플루란을 사용하여 폐 기능 시험 동안 마취하에 유지하였다. 플렉시벤트 시스템 (씨레크(SCIREQ) 사, 애리조나 템페 소재)을 사용하여 측정을 수행하였다. "스냅샷 교란법(snapshot perturbation method)"을 사용하여 제조사의 명세서에 따라 폐 순응도를 측정하였다. 28일차에, 마우스를 안락사시키고, 일괄적으로 폐를 수확하였다. 상기에서 인용된 참고문헌에 기술되어 있는

바와 같이 5 μm 폐 조직 절편의 트리크롬 염색에 의해 폐 형태계측을 측정하였다. 모든 조직 절편을 먼저 탈-파라핀화하고, 95 °C에서 20분 동안 시트레이트 완충제를 사용하여 항원 복구(antigen retrieval)에 적용하였다. 트리크롬 염색에 의해 먼저 조직 분석, 콜라겐 침착 및 위치지정을 평가하였다. 면역형광을 사용하여 α-SMA (MAB1420, R&D)를 가시화한 다음, 공초점 현미경법을 사용하여 마커의 면역형광 및 공동-위치지정을 가시화하였다. LSM 510 메타(Meta) 공초점 시스템 (칼 제이스(Carl Zeiss) 사)을 사용하여 40x로 기술된 바와 같이 0.4-μm z-축 증분에서의 시야각으로부터 이미지를 획득하였다.

[0144] 두 번째 모델에서는, 일부 변형을 가하여 문헌 [Mackinnon AC *et al.*, *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185:537-46]에 보고되어 있는 바와 같이 C223S/C225S 돌연변이를 보유하는 상시 활성 TGF-β 아데노바이러스 벡터 (Ad-TGF-β)의 기관내 점적주입에 의해, 폐 섬유증을 개시하였다. 간단하게 말하자면, 3 x 10<sup>8</sup> pfu의 Ad-TGF-β 또는 eGFP 아데노바이러스 대조군 벡터 (Ad-eGFP)를 40 μl의 부피로 기관내 투여하였다. 이후, 14일 시간-과정의 종료시까지 매일 마우스를 모니터링하였다. GSK-3β 억제 연구를 위하여, 아데노바이러스 벡터 투여 7일 후, 9-ING-41 치료를 매일 마우스에 투여하였다. 시간-과정의 종료시, 기술되어 있는 바와 같이 (상기 문헌 [Tucker T *et al.*, 2019]; 상기 문헌 [Kamata H *et al.*, 2017]; 상기 문헌 [Boren J *et al.*, 2017]; 상기 문헌 [Tucker TA *et al.*, 2016]), 폐 기능 시험 및 CT 스캔을 수행하였다.

[0145] 동물 연구의 모든 통계 분석은 만 휘트니 U 검정을 사용하여 수행하였다 (시험관내 연구에는 스튜던트 (Student's) t-검정을 사용하였음). 0.05 미만의 p-값을 유의한 것으로 간주하였다.

[0146] **실시예 II**

[0147] **9-ING-41이 폐 기능 및 부피의 블레오마이신 매개 감소를 개선함**

[0148] 도 1A-1B에 나타난 바와 같이, 9-ING-41을 사용한 GSK-3β 억제는 폐 섬유증을 완화하였다. C57B1/6J 마우스에 블레오마이신 술페이트 (0.8 U/kg)를 기관내로 투여하고, 14일 후, DMSO (비히클) 또는 GSK-3β 억제제인 9-ING-41 (30 mg/kg) 중 어느 하나를 사용하여 치료하였다. 복막내 (ip) 주사를 통하여 40 μl의 부피로 14일까지 동안 약물을 전달하였다. 28일 과정의 종료시, 씨레크 플렉시벤트를 사용하여 폐 순응도를 측정하였다. 관문 CT 스캔에 의해 폐 명도(rendition)도 수집하였다. 이후, 이러한 명도를 사용하여 폐 부피를 측정하였다. 9-ING-41 치료는 폐 순응도 (p=0.04) 및 부피 (p=0.026)의 감소를 유의하게 개선하였다.

[0149] **실시예 III**

[0150] **9-ING-41 치료가 블레오마이신-유도 폐 섬유증의 콜라겐 침착을 차단함: 트리크롬**

[0151] 비히클 및 9-ING-41-치료로부터 폐 조직 절편 (5 μm)을 제조하였다. 절편을 탈파라핀화한 후, 폐 구조 및 콜라겐 침착의 변화를 검출하기 위하여, 트리크롬 염색하였다 (트리크롬 이미지를 나타내지는 않음). 이미지는 20X로 촬영하였으며, 30 필드/슬라이드/마우스를 나타내고, 치료 당 n=6 마리의 동물이었다.

[0152] 손상된 폐 전체에 걸쳐 블레오마이신-유도 폐 섬유증에 부합하는 섬유화 병소가 발견되었다. 폐 전체에 걸쳐 매트릭스 침착 영역이 혼하고 균일하게 나타났다. 9-ING-41 치료된 마우스 역시 손상 영역을 나타내었으나; 비히클 치료된 동물에서 발견되는 것에 비해 그러한 영역이 수가 더 적고 더 작았다. 또한, DMSO-치료된 대조군 (도 2B)에 비해 9-ING-41-치료 마우스 (도 2A)에서 섬유화 병변 내의 콜라겐 침착이 일반적으로 감소되었다. 도 5A-5F도 참조한다.

[0153] **실시예 IV**

[0154] **9-ING-41 치료가 폐 섬유증에서의 콜라겐 침착을 차단함: 콜라겐 영상화**

[0155] 비히클 및 9-ING-41-치료 마우스로부터의 폐 절편을 근섬유모세포 분화의 마커인 α-SMA에 대하여 면역염색하였다. 공초점 현미경법에 의해 40X에서 이미지 (도 6A 및 6B)를 촬영하였다. 9-ING-41 치료는 비히클 치료된 대조군 (DMSO)과 비교하였을 때, 9-ING-41 치료된 마우스에서 α-SMA 발현을 감소시켰다. 짙은 화살표는 콜라겐 α-SMA 발현 영역을 표시한다. 이미지는 30 필드/마우스를 나타내며, n=3 마리 마우스/치료였다.

[0156] 비히클 및 9-ING-41-치료 마우스로부터의 폐 절편을 콜라겐 1 침착에 대하여 면역염색하고, 공초점 현미경법에 의해 40X로 영상화하였다. 블레오마이신 손상된 폐에서의 9-ING-41 감소 콜라겐 1 침착을 비히클 (DMSO) 치료된 대조군과 비교하였다. 해당 결과는 9-ING-41을 사용한 GSK-3β 억제가 섬유화 폐 손상에서의 콜라겐 침착을 감소시킨다는 것을 보여주었다.

- [0157] 실시예 V
- [0158] **9-ING-41가 메소MT의 마커를 감소시키는 것으로 보임:  $\alpha$ -SMA**
- [0159] 비히클 및 9-ING-41-치료 마우스로부터의 폐 절편을 근섬유모세포 분화의 마커인  $\alpha$ -SMA에 대하여 면역염색하였다. 공초점 현미경법에 의해 40X에서 이미지 (도 7A 및 7B)를 촬영하였다. 짙은 화살표는 콜라겐  $\alpha$ -SMA 발현 영역을 표시한다. 이미지는 30 필드/마우스를 나타내며, n=3 마리 마우스/치료였다. 9-ING-41 치료는 비히클 치료된 대조군과 비교하였을 때, 약물 치료된 마우스에서  $\alpha$ -SMA 발현을 감소시켰다.
- [0160] 실시예 VI
- [0161] **9-ING-41이 TGF- $\beta$ -아데노바이러스-유도 폐 손상을 개선함**
- [0162] 일부 변형을 가하여 문헌 [(Mackinnon AC *et al.*, *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185:537-46)]에 이미 보고 되어 있는 바와 같이 C223S/C225S 돌연변이를 보유하는 상시 활성 TGF- $\beta$  아데노바이러스 벡터 (Ad-TGF- $\beta$ )의 기관내 점적주입에 의해, 폐 섬유증을 개시하였다. 간단하게 말하자면,  $3 \times 10^8$  플라크 형성 단위 (pfu)의 Ad-TGF- $\beta$  또는 eGFP 아데노바이러스 대조군 벡터 (Ad-eGFP)를 40  $\mu$ l의 부피로 기관내 투여하였다. 이후, 14일 시간-과정의 종료시까지 매일 마우스를 모니터링하였다. GSK-3 $\beta$  억제 연구를 위하여, 아데노바이러스 벡터 투여 7일 후, 9-ING-41 치료를 매일 마우스에 투여하였다. 시간-과정의 종료시, 기술되어 있는 바와 같이 (상기 문헌 [Tucker T *et al.*, 2019]; 상기 문헌 [Kamata H *et al.*, 2017]; 상기 문헌 [Boren J *et al.*, 2017]; 상기 문헌 [Tucker TA *et al.*, 2016]), 폐 기능 시험 및 CT 스캔을 수행하였다.
- [0163] 결과를 도 3에 나타내었다. 9-ING-41-치료 마우스는 다양한 비히클-치료 또는 허위 벡터-치료 대조군에 비해 폐 순응도를 유의하게 개선하는 것으로 나타났다. 도 4A/4B는 DMSO-치료 대조군에 비해 9-ING-41-치료 마우스에서의 감소된 손상 영역 및 증가된 콜라겐 침착을 보여준다.
- [0164] IPF는 증가된 근섬유모세포의 존재 및 이후의 증가된 세포외 매트릭스 (ECM) 단백질 예컨대 콜라겐 및 피브로넥틴의 침착을 특징으로 한다. 본 IPF 모델에서는, 강력하고 일관된 손상 (이에 따라 통계적으로 유의한 결과를 산출하는 데에 더 적은 동물을 필요로 함)을 산출하는 방법으로, 기관내 캐놀러삽입에 의해 블레오마이신 슬폐이트 및 TGF- $\beta$  아데노바이러스를 도입하였다.
- [0165] 블레오마이신- 및 TGF- $\beta$ -아데노바이러스-매개 섬유증은 폐 흉터형성, 정상적인 폐 구조의 상실 및 손상된 폐 기능에 기여하는 콜라겐 및 기타 ECM 매트릭스 단백질을 함유하는 섬유화 병소의 존재를 특징으로 하였다. 또한, 상기 섬유화 병소는 증가된 수의 근섬유모세포도 함유하였는데, 이것이 증가된 ECM 침착의 일차적인 공급원인 것으로 여겨졌다.
- [0166] 바람직한 GSK-3 $\beta$  억제 화합물인 9-ING-41 IPF의 효능을 평가하기 위하여, 폐 구조 및 기능의 변경이 검출가능해진 시점에 개재를 수행하였다. 예비 연구를 바탕으로, 14일 시점을 블레오마이신 손상 연구용으로, 그리고 7일을 TGF- $\beta$  아데노바이러스 연구용으로 선택하였다. 시간 과정의 종료시 (각각 28일 및 14일)까지, 두 모델에서의 9-ING-41 치료된 마우스는 개선된 폐 기능을 나타내었을 뿐만 아니라, 증가된 폐 부피도 나타내었다.
- [0167] 상기에서 논의 및 예시된 조직병리학적 분석을 바탕으로, 본 발명자들은 감소된 흉터형성과 조합된 감소된 섬유화 병소의 수가 9-ING-41 치료의 결과로서 폐 기능의 복구에 기여하였다고 결론을 내렸다. 공초점 현미경법 분석은 또한 9-ING-41-치료 마우스에서 발견되는 섬유화 병소가 비히클 치료 대조군 동물에 비해 수가 더 적고, 더 작으며, 현저하게 더 적은 콜라겐을 함유한다는 것을 보여주었다. 두 가지 독립적인 폐 섬유증 모델에서의 이러한 유사한 발견은 9-ING-41 치료가 IPF 결과를 유의하게 개선한다는 것을 보여준다. 또한, 이와 같은 효과는 적어도 부분적으로 섬유모세포-근섬유모세포 분화의 완화에 기인하는 것으로 여겨졌다. 이와 같은 결과는 9-ING-41을 사용한 GSK-3 $\beta$ 의 억제가 신규한 IPF 요법에 해당한다는 것을 나타낸다.
- [0168] 이는 GSK-3 $\beta$  신호전달 경로가 근섬유모세포 분화의 유도에 중요하다는 것을 입증하는 첫 번째 연구이다. 이러한 연구는 또한 GSK-3 $\beta$ 의 치료 표적화가 폐 섬유증의 진행을 완화하고; 이와 같은 효과가 인간 대상체에서도 나타날 것으로 예상된다는 것을 보여준다. 이와 같은 연구는 섬유모세포-근섬유모세포 분화 및 폐 섬유증 결과의 억제를 위하여 GSK-3 $\beta$  신호전달 경로를 표적화하는 데에 기초를 제공하는데, GSK-3 $\beta$ 의 치료 표적화가 생체 내에서의 섬유화 폐 재형성을 완화하기 때문이다. 9-ING-41에 의해 산출되는 유의하게 개선되는 순응도 및 부피는 특히 마우스 모델에서 IPF를 치료하는 데에 있어서의 그의 효과성의 중요한 지표이기도 하며, 인간 IPF 환자에서도 나타날 것으로 예상된다.

[0169] 구체적으로 통합되는지 여부에 관계없이, 상기에서 인용된 참고문헌은 모두 본원에 참조로 포함된다.

[0170] 이제 본 발명을 전체적으로 기술한 바, 관련 기술분야 통상의 기술자라면, 본 발명의 기술사상 및 영역에서 벗어나지 않고도, 그리고 과도한 실험 없이도 광범위한 등가의 파라미터, 농도 및 조건 내에서 그것이 수행될 수 있다는 것을 알고 있을 것이다.

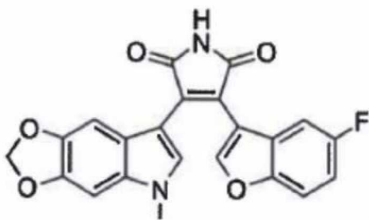
[0171] 본 개시내용은 하기의 측면도 포괄한다:

[0172] 측면 1. 하기를 포함하는, 주사 또는 폐 점적주입을 위해 제제화되는 항섬유화 제약 조성물:

[0173] (i) 효소인 글리코젠 신타제 키나제 3, 형태  $\beta$  (GSK3 $\beta$ )를 억제하고 시험관내 또는 생체내 검정에서 9-ING-41의 생물학적 또는 생화학적 활성의 적어도 20 %를 보유하는 벤조퓨란-3-일-(인돌3-일) 말레이미드 화합물,

[0174] (ii) 제약상 허용되는 담체 또는 부형제.

[0175] 측면 2. 화합물이 해당 화학식이 하기인 9-ING-41, 또는 시험관내 또는 생체내 검정에서 9-ING-41의 생물학적 또는 생화학적 활성의 적어도 20 %를 보유하는 9-ING-41의 유사체인, 측면 1의 제약 조성물:



[0176]

[0177] 측면 3. 화합물이 9-ING-41인, 측면 2의 제약 조성물.

[0178] 측면 4. 폐 점적주입을 위해 제제화되는, 측면 1 내지 3 중 어느 것의 제약 조성물.

[0179] 측면 5. GSK3 $\beta$ -억제 유효량의 측면 1-4 중 어느 것의 화합물 또는 조성물을 폐 근섬유모세포 및 섬유화 폐 (FL) 섬유모세포에 제공하는 것을 포함하는, 폐 근섬유모세포의 FL 섬유모세포로의 증식 및/또는 분화를 억제하고 상기 FL 섬유모세포의 증식을 감소시키는 방법.

[0180] 측면 6. 화합물이 9-ING-41 또는 그의 상기 유사체인 측면 5의 방법.

[0181] 측면 7. 화합물이 9-ING-41인 측면 6의 방법.

[0182] 측면 8. 조성물이 폐 점적주입을 위해 제제화되는 측면 7의 방법.

[0183] 측면 9. 상기 제공하는 것이 생체내의 것인, 측면 5 내지 8 중 어느 것의 방법.

[0184] 측면 10. 상기 제공하는 것이 폐 점적주입에 의한 것인 측면 9의 방법.

[0185] 측면 11. 상기 제공하는 것이 인간에의 것인, 측면 9 또는 10의 방법.

[0186] 측면 12. 유효량의 측면 1-4 중 어느 것의 제약 조성물을 특발성 폐 섬유증 (IPF)을 특징으로 하는 질환 또는 이상이 있거나 그것을 발병하고 있는 포유동물 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 치료 방법.

[0187] 측면 13. 상기 화합물 또는 조성물이 9-ING-41, 또는 시험관내 또는 생체내 검정에서 9-ING-41의 생물학적 또는 생화학적 활성의 적어도 20 %를 보유하는 그의 상기 유사체를 포함하는 측면 12의 방법.

[0188] 측면 14. 화합물이 9-ING-41인 측면 13의 방법.

[0189] 측면 15. 대상체가 인간인, 측면 12 내지 14 중 어느 하나의 방법.

[0190] 측면 16. 포유동물 대상체에서 IPF를 치료하기 위한 측면 1 내지 4 중 어느 것의 조성물의 용도이며, 여기서 상기 화합물이 GSK3 $\beta$ 를 억제하고, 폐 근섬유모세포의 FL 섬유모세포로의 증식 및/또는 분화를 억제하고, 상기 FL 섬유모세포의 증식을 감소시키며, 유효량의 상기 조성물이 IPF가 있는 대상체에게 투여되는 것인 용도.

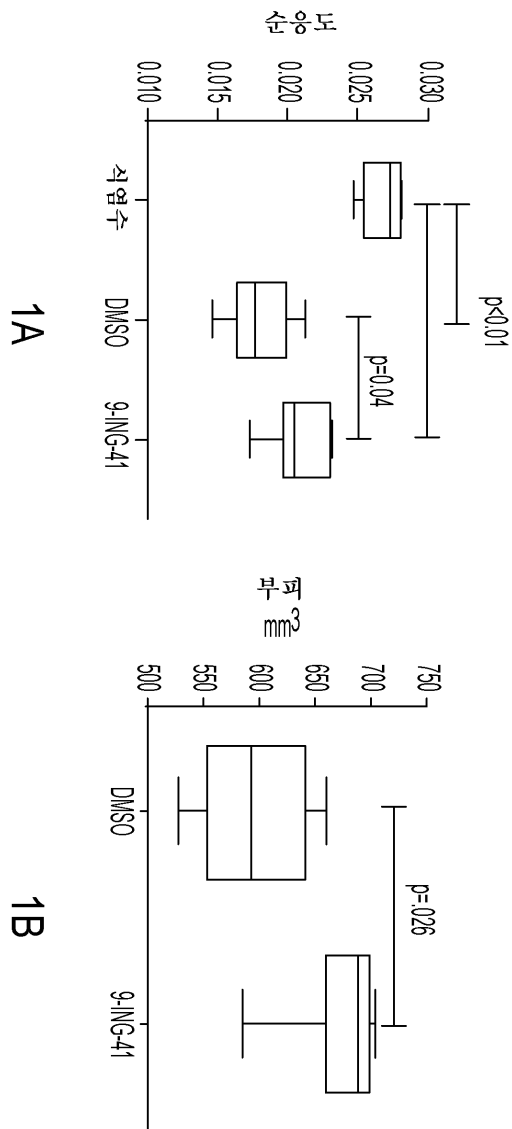
[0191] 측면 17. 상기 화합물이 9-ING-41 또는 그의 상기 유사체인 측면 16에 따른 용도.

[0192] 측면 18. 상기 화합물이 9-ING-41인 측면 17에 따른 용도.

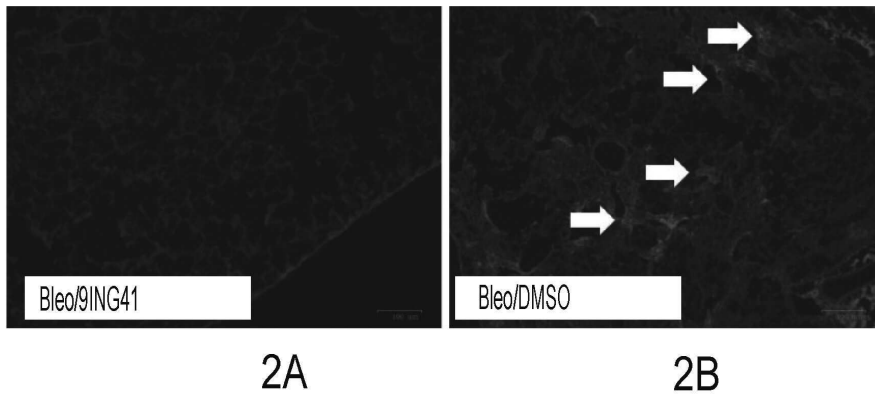
- [0193] 측면 19. 상기 조성물이 폐 점적주입에 의해 투여되는 것인, 측면 16-18 중 어느 것에 따른 용도.
- [0194] 측면 20. IPF의 치료를 필요로 하는 대상체에서 IPF를 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 측면 1 내지 4에 따른 조성물의 용도이며, 여기서 화합물이 GSK3 $\beta$  활성을 억제하고, 폐 근섬유모세포의 FL 섬유모세포로의 증식 및/또는 분화를 억제하고, 상기 FL 섬유모세포의 증식을 감소시키는 것인 용도.
- [0195] 측면 21. 상기 화합물이 9-ING-41, 또는 시험관내 또는 생체내 검정에서 9-ING-41의 생물학적 또는 생화학적 활성의 적어도 20 %를 보유하는 그의 유사체인 측면 20에 따른 용도.
- [0196] 측면 22. 상기 화합물이 9-ING-41인 측면 21에 따른 용도.
- [0197] 측면 23. IPF의 치료에서 폐 점적주입을 위한 의약의 제조를 위한, 측면 20-22 중 어느 것에 따른 용도.
- [0198] 측면 24. 대상체가 인간인, 측면 20-24 중 어느 것에 따른 용도.

도면

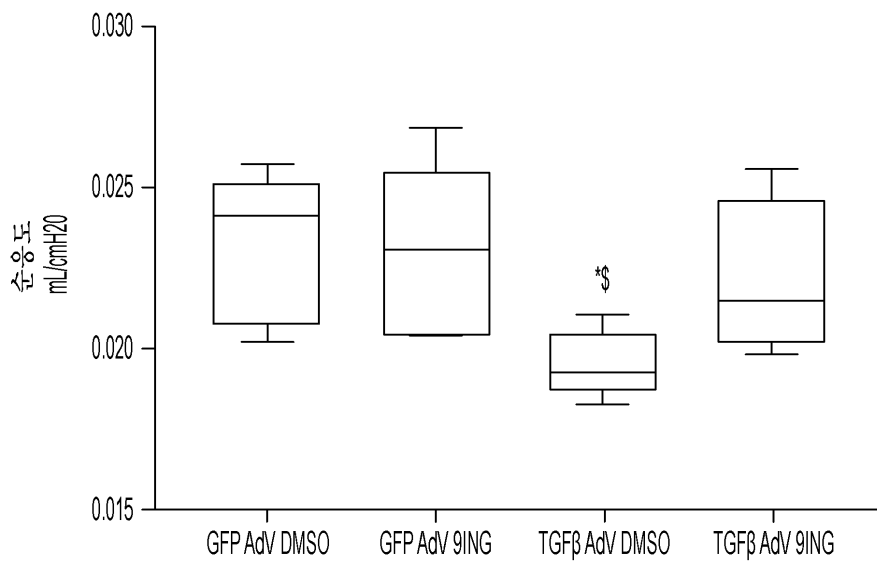
도면1



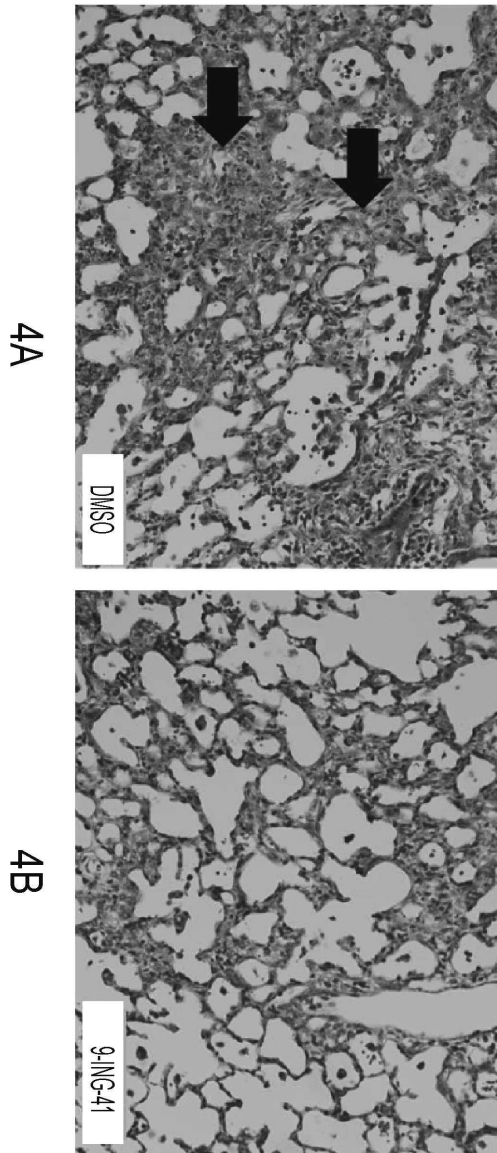
도면2



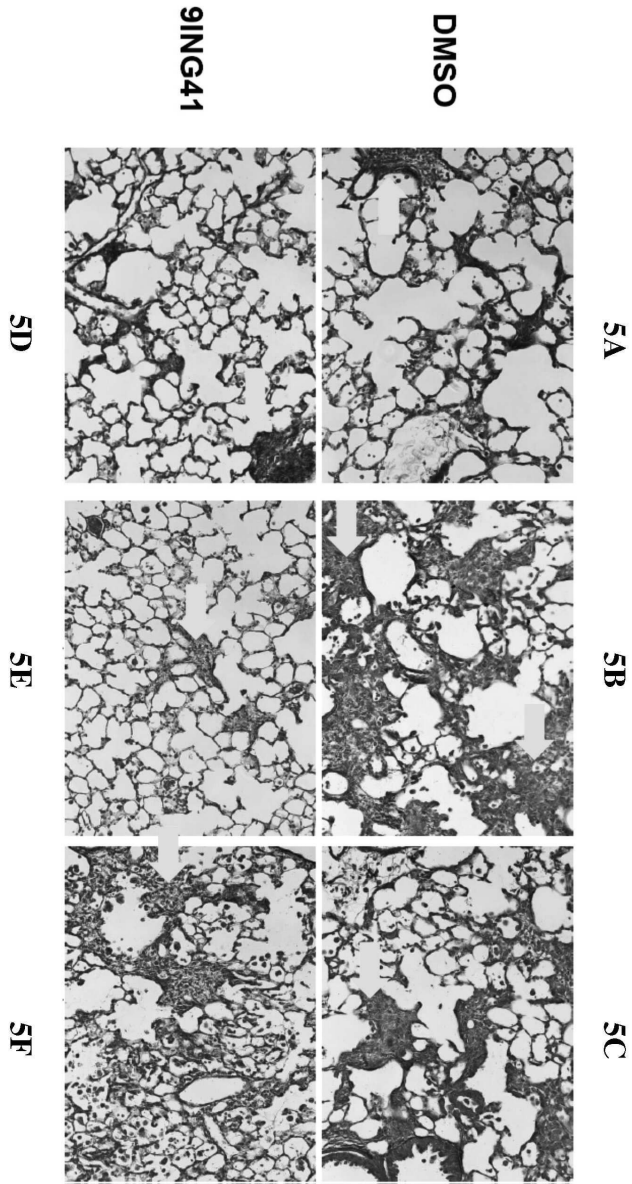
도면3



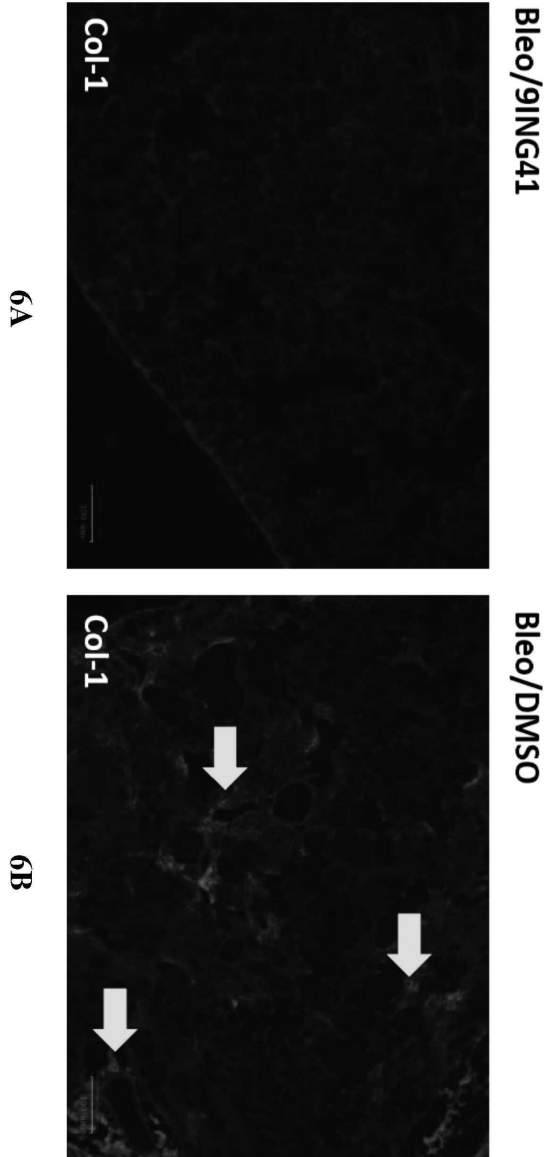
도면4



도면5



도면6



도면7

