



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년03월05일  
(11) 등록번호 10-2644045  
(24) 등록일자 2024년02월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 239/95 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 31/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 239/95 (2013.01)  
A61K 31/517 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7010525
- (22) 출원일자(국제) 2018년09월12일  
심사청구일자 2021년09월10일
- (85) 번역문제출일자 2020년04월10일
- (65) 공개번호 10-2020-0053560
- (43) 공개일자 2020년05월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/050689
- (87) 국제공개번호 WO 2019/055528  
국제공개일자 2019년03월21일
- (30) 우선권주장  
62/558,323 2017년09월13일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
US08450333 A  
US08759097 A  
US20150164896 A1

- (73) 특허권자  
셀리프트, 인코포레이티드  
미국 캘리포니아 스탠포드 알라디스 웨이 825 (우: 94305)
- (72) 발명자  
루, 빙웨이  
미국 94305 캘리포니아 스탠포드 알라디스 웨이 825 (내)
- (74) 대리인  
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 11 항

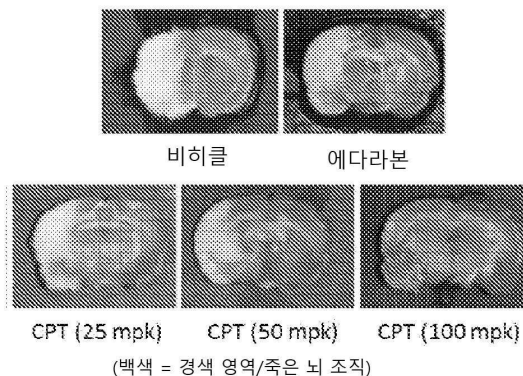
심사관 : 김용원

(54) 발명의 명칭 **신규한 소분자 화합물**

(57) 요약

본 발명은 신규 화합물인 6-클로로-3-(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)-2-메르캅토-7-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온 및 이의 유도체를 사용하여, 암, 및 신경변성 질환, 뇌 손상 및 특정 비신경계 장애를 포함하지만 이에 제한되지 않는 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 다른 질병의 치료를 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도19a



(52) CPC특허분류

*A61P 11/00* (2018.01)

*A61P 25/28* (2018.01)

*A61P 31/00* (2018.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

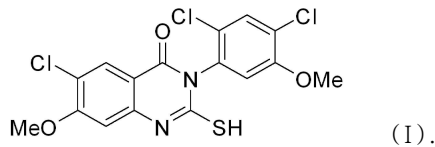
---

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



**청구항 2**

미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질병 또는 병태를 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 조성물은 화학식 I에 따른 제1항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하고,

질병은 암 또는 신경변성 질환이고; 또는

병태인 경우 상기 병태는 뇌졸중, 발작, 신경병증 통증, 외상성 뇌 손상, 척수 손상, 동맥류 또는 지주막하 출혈로 이루어진 군으로부터 선택된 뇌 병태인, 약학적 조성물.

**청구항 3**

미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질병 또는 병태를 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에 대한 유효량의 제1항의 화합물 또는 유효량의 제2항의 조성물을 포함하고,

질병은 암 또는 신경변성 질환이고;

병태는 뇌졸중, 발작, 신경병증 통증, 외상성 뇌 손상, 척수 손상, 동맥류 또는 지주막하 출혈로 이루어진 군으로부터 선택된 뇌 병태이거나, 또는

병태가 미토콘드리아 기능 장애로 인한 인간 노화인, 약학적 조성물.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 유효량이 치료학적 유효량인 약학적 조성물.

**청구항 5**

제3항에 있어서, 유효량이 예방학적 유효량인 약학적 조성물.

**청구항 6**

제3항에 있어서, 질병이 암인 약학적 조성물.

**청구항 7**

제6항에 있어서, 암이 T-급성 림프모구 백혈병(T-ALL), 소세포 폐암(SCLC), 비소세포 폐암(NSCL), 아교모세포종, 결장직장암, 유방암 또는 난소암인 약학적 조성물.

**청구항 8**

제3항에 있어서, 질병이 신경변성 질환인 약학적 조성물.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 신경변성 질환이 파킨슨병, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증 또는 헌팅턴병인 약학적 조성물.

**청구항 10**

비신경계 장애를 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 조성물은 화학식 I에 따른 제1항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하고,

비신경계 장애가 패혈증, 급성 신장 손상, 심신 증후군, 심장 허혈-재관류 손상, 폐 동맥 고혈압, 만성 폐쇄성 폐질환 또는 혈관 수축인 약학적 조성물.

**청구항 11**

제3항에 있어서, 병태가 미토콘드리아 기능 장애로 인한 인간 노화인 약학적 조성물.

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 9월 13일 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/558,323에 대한 우선권을 주장하며, 이 출원은 그 전체가 본원에 참조로 통합된다

**배경 기술**

[0003] 발명의 배경

[0004] 미토콘드리아는 세포 에너지 생성, 산화 환원 균형, 세포  $Ca^{2+}$  농도의 완충 및 중요한 생합성 경로를 관리하는 것과 같은 수많은 근본적인 생리적 과정을 보장하는데 필수적인 진핵 세포의 상징적 소기관이다(Wallace 2005). 그들은 또한 암 및 신경변성 질환과 같은 주요 질병 상태에서 결정적인 경로인 아포토시스 경로에 참여함으로써 세포 운명을 지배한다(Hedskog et al. 2012). 세포 내 미토콘드리아의 모양, 부피, 수 및 분포는 엄격하게 제어된다(Cahill et al. 2006). 이러한 파라미터는 미토콘드리아 기능, 특히 미토콘드리아가 전략적 세포내 분포를 채택하는 신경 근육계에서 미토콘드리아 기능에 중대한 영향을 미쳐, 아마도 높은 국소 에너지 요구를 만족시킨다. 따라서, 건강한 미토콘드리아 집단의 유지는 세포 및 유기체 건강에 필수적이다. 이를 달성하기 위해 세포는 손상된 미토콘드리아를 제거하거나 이를 갱신하기 위해 복잡한 질 관리(quality control) 시스템과 관련된 메커니즘을 발달시켰다. 이러한 과정의 결함은 손상된 미토콘드리아의 축적으로 이어질 수 있으며 궁극적으로 질병 상태를 초래한다(Pickrell and Youle 2015)(Rugarli and Langer 2012).

[0005] 미토콘드리아 기능 장애는 여러가지 방법으로 세포 기능에 영향을 줄 수 있다(Stepien et al. 2017)(Pieczenik and Neustadt 2007). 우선, 세포 발전소로서, 미토콘드리아는 ATP의 주요 공급원을 제공한다. 미토콘드리아 기능 장애는 세포 에너지 결핍 및 세포 활력 유지 장애를 초래할 것이다. 둘째, 미토콘드리아는 산화적 인산화에 관여하는 전자 수송 사슬을 관리한다. 이 과정은 기저 조건 하에서 일부 시그널링 기능을 제공할 수 있는 활성 산소 종(ROS)을 생성하지만, 결함이 있는 미토콘드리아는 전자 이동 과정에서 비효율적이며, 증가된 ROS 생성을 발생시켜 모든 필수 거대 분자(단백질, 핵산, 지질 등)에 대한 손상을 초래할 수 있다. 이러한 산화적 손상은 질병, 특히 연령 관련 질병과 광범위하게 관련되어 있다(Kaupilla et al. 2017). 셋째, 미토콘드리아는 세포 칼슘 항상성을 유지하는데 중요한 세포 소기관이다(Paillusson et al. 2016). 이들은 세포내 저장소, 특히 ER에서 방출된 칼슘 또는 여기(excitation)로 인한 칼슘을 취한다. 기능 장애 미토콘드리아는 세포 칼슘 항상성을 변경하고, 여러 질병 상태와 관련된 ER 스트레스와 같은 상태를 유발할 수 있다(Malhotra and Kaufman 2011). 또한,

미토콘드리아 칼슘은 TCA 주기 및 전자 수송 사슬에서 특정 효소의 활성화에 필수적이다(Glancy and Balaban 2012). 따라서, 변경된 미토콘드리아 칼슘 항상성은 미토콘드리아 에너지 부족을 초래할 수 있다. 마지막으로, 세포 라이프 및 세포 사멸의 문지기로서, 미토콘드리아는 아포토시스 및 괴사 세포 사멸을 모두 조절한다(Galluzzi et al. 2016). 따라서 가장 극단적으로, 이러한 경로를 수반하는 교란은 시기 부적절하게 세포 사멸을 유발하고 변성 질환을 유발할 수 있다. 반대로, 적절한 세포 사멸의 부족은 종종 변경된 미토콘드리아 대사를 특징으로 하는 부적절한 조직 성장 및 암의 발달로 이어질 수 있다.

[0006] 따라서, 대다수가 충족되지 않은 긴급한 의학적 요구를 나타내는 많은 주요 인간 질병이 미토콘드리아 기능 장애와 관련되어 있다는 것은 놀라운 일이 아니다. 이들은 암(Wallace 2012)과 알츠하이머병, 파킨슨병 및 ALS(de Moura et al. 2010),(Lleonart et al. 2017),(Ganguly et al. 2017)와 같은 신경변성 질환에서부터 뇌졸중, 발작, 신경병증 통증, 외상성 뇌 손상, 척수 손상, 동맥류, 지주막하 출혈(Dawson and Dawson 2017),(Areti et al. 2016),(Sui et al. 2013),(Zsurka and Kunz 2015),(Cahill et al. 2006),(Hiebert et al. 2015),(Arun et al. 2016) 및 특정 비신경계 장애, 예를 들어 패혈증, 급성 신장 손상, 심신 증후군, 심장 허혈-재관류 손상, 폐동맥 고혈압, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 혈관 수축(Stepien et al. 2017),(Lesnefsky et al. 2017),(Emma et al. 2016),(Lerner et al. 2016),(Sutendra and Michelakis 2014),(Ratliff et al. 2016)과 같은 뇌손상까지 다양하다. 그러나, 결합 미토콘드리아가 다양한 질병 상태로 이끄는 정확한 메커니즘은 여전히 밝혀져야 하며, 수많은 파괴적이며 만성 질환을 치료하기 위해 신규한 미토콘드리아 의약품이 개발될 수 있는지의 여부는 여전히 알아보아야 한다.

**발명의 내용**

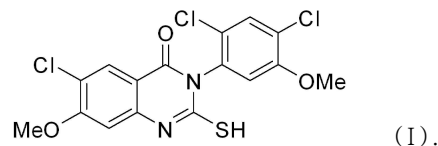
[0007] 발명의 개요

[0008] 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질병을 치료 또는 예방하기 위한 조성물이 본원에 개시된다. 조성물은 CPT-2008(즉, 6-클로로-3-(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)-2-메르캅토-7-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온), 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 유도체를 포함한다.

[0009] 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질병을 예방 또는 치료하기 위한 방법이 또한 본원에 개시된다. 방법은 유효량의 CPT-2008, 또는 유효량의 CPT-2008 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간 또는 다른 포유 동물)에 투여하는 것을 포함한다.

[0010] 본 개시의 양태는 첨부된 청구 범위 및 다음의 예시적인 구체예를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다:

[0011] 1. 하기 화학식 I에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0013] 2. 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질병 또는 병태를 치료하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 조성물은 화학식 I에 따른 구체예 1의 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 유도체, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

[0014] 3. 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질병 또는 병태를 치료하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에 대한 유효량의 구체예 1의 화합물 또는 유효량의 구체예 2의 조성물을 포함하는 방법.

[0015] 4. 구체예 3에 있어서, 유효량이 치료학적 유효량인 방법.

[0016] 5. 구체예 3에 있어서, 유효량이 예방학적 유효량인 방법.

[0017] 6. 구체예 3에 있어서, 질병이 암인 방법.

[0018] 7. 구체예 6에 있어서, 암이 T-급성 림프모구 백혈병(T-ALL), 소세포 폐암(SCLC), 비소세포 폐암(NSCL), 아교모세포종, 결장직장암, 유방암 또는 난소암인 방법.

[0019] 8. 구체예 3에 있어서, 질병이 신경변성 질환인 방법.

[0020] 9. 구체예 8에 있어서, 신경변성 질환이 파킨슨병, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증 또는 헌팅턴병인 방법.

- [0021] 10. 구체예 3에 있어서, 병태가 뇌 병태인 방법.
- [0022] 11. 구체예 10에 있어서, 뇌 병태가 뇌졸중, 발작, 신경병증 통증, 외상성 뇌 손상, 척수 손상, 동맥류 또는 지주막하 출혈인 방법.
- [0023] 12. 구체예 3에 있어서, 질병 또는 병태가 비신경계 장애인 방법.
- [0024] 13. 구체예 14에 있어서, 비신경계 장애가 폐혈증, 급성 신장 손상, 심신 증후군, 심장 허혈-재관류 손상, 폐동맥 고혈압, 만성 폐쇄성 폐질환 또는 혈관 수축인 방법.
- [0025] 14. 구체예 3에 있어서, 병태가 미토콘드리아 기능 장애로 인한 인간 노화인 방법.
- [0026] 다수의 구체예가 개시되어 있지만, 본 발명의 또 다른 구체예는 본 발명의 예시적인 구체예를 보여주고 설명하는 다음의 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백해질 것이다. 알 수 있는 바와 같이, 본 발명은 모두 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않으면서 다양한 명백한 측면에서 변형될 수 있다. 따라서, 도면 및 상세한 설명은 사실상 예시적인 것으로 간주되며 제한적이지 않다.

**도면의 간단한 설명**

- [0027] 도 1은 CPT-2008의 화학적 합성 경로를 보여준다.
- 도 2는 CPT-2008의 화학 구조를 보여준다.
- 도 3은 Molt-4 T-ALL 모델에서 CPT-2008의 효능을 보여준다.
- 도 4는 Jurkat T-세포 백혈병 모델에서 CPT-2008의 효능을 보여준다.
- 도 5는 NCI-H82 SCLC 모델에서 CPT-2008의 효능을 보여준다.
- 도 6은 U118MG 아교모세포종 모델에서 CPT-2008의 효능을 보여준다.
- 도 7은 T98G 아교모세포종 모델에서 CPT-2008의 효능을 보여준다.
- 도 8은 NCI-H446 SCLC 모델에서 CPT-2008의 효능을 보여준다.
- 도 9는 MCF7 유방암 모델에서 CPT-2008의 효능을 보여준다.
- 도 10은 HCT-116 결장직장암 모델에서 CPT-2008의 효능을 보여준다.
- 도 11은 A549 NSCLC 모델에서 CPT-2008의 효능을 보여준다.
- 도 12는 NCI-H1299 NSCLC 모델에서 CPT-2008의 효능을 보여준다.
- 도 13은 A2780 난소암 모델에서 CPT-2008의 효능을 보여준다.
- 도 14는 인간 GBM 세포에서 미토콘드리아 칼슘에 대한 CPT-2008의 효과를 보여준다. DMSO 비히클(대조군) 또는 DMSO 중 CPT-2008로 처리된 GBM 세포를 Rhod-2AM으로 염색하여 미토콘드리아 칼슘(미토(mito)-Ca<sup>2+</sup>) 수준을 조사 하였다. CPT-2008은 미토-Ca<sup>2+</sup>를 상승시켰다.
- 도 15는 인간 GBM 세포에서 미토콘드리아 ROS에 대한 CPT-2008의 효과를 보여준다. DMSO 비히클(대조군) 또는 DMSO 중 CPT-2008로 처리된 GBM 세포를 미토-SOX로 염색하여 미토콘드리아 ROS 수준을 조사하였다. CPT-2008은 미토콘드리아 ROS 수준을 현저하게 상승시켰다.
- 도 16은 GBM 세포에서 미토콘드리아 형태에 대한 CPT-2008의 효과를 보여준다. DMSO(대조군) 또는 DMSO 중의 CPT-2008로 처리된 GBM 세포를 TOM-20에 대해 면역염색하여 미토콘드리아 형태를 나타내었다. CPT-2008이 미토콘드리아 크기 감소를 유도하였음을 주목하라.
- 도 17은 인간 GBM 세포에서 미토콘드리아 막 전위에 대한 CPT-2008의 효과를 보여준다. DMSO 비히클 또는 DMSO 중 CPT-2008로 처리된 GBM 세포를 TMRM으로 염색하여 미토콘드리아 막 전위를 조사하였다. CPT-2008은 미토콘드리아 막 전위를 현저하게 감소시켰다.
- 도 18은 인간 GBM 세포의 자가-재생 억제에서 CPT-2008의 효과를 보여준다. 대조군: DMSO 비히클로 처리된 세포; CPT-2008: 20 μM CPT-2008로 처리된 세포. DMSO 처리된 GBM 세포가 암 줄기 세포 자가-재생을 나타내는

신경구를 형성하는 반면, CPT-2008 처리된 세포는 이러한 능력을 상실함을 주목하라.

도 19a는 비히클 또는 에다라본으로 처리된 래트(상부 패널) 및 CPT-2008로 처리된 래트(하부 패널)에서 뇌 조직 경색의 수준을 보여준다.

도 19b는 에다라본 또는 CPT-2008로 처리된 래트의 뇌 조직 경색 영역을 보여준다. Dunnett의 테스트 후 일원 ANOVA에 의한 \* P < 0.05, \*\* P < 0.01, \*\*\* P < 0.001 vs. 비히클.

도 20은 CPT-2008의 투여 후 파클리탁셀-처리된 마우스에서 발 회피 역치(PWT) 측정을 보여준다. 독립 t 테스트에 의한 \* p < 0.05, \*\* p < 0.01 vs. 비히클 군.

도 21a는 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트에 경구 투여 및 정맥내 투여 후 CPT-2008 혈장 농도를 보여준다.

도 21b는 스프라그-돌리 래트에 경구 투여 및 정맥내 투여 후 CPT-2008 뇌 농도를 보여준다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

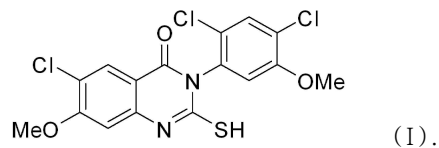
[0028] 발명의 상세한 설명

[0029] **I. 발명의 분야**

[0030] 본 발명은 일반적으로 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질병을 치료하는 조성물 및 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 미토콘드리아 활성 산소 종(ROS) 생성, 전자 수송 사슬 활성, 미토콘드리아 형태 또는 미토콘드리아 활성을 변경시키기 위해 CPT-2008 또는 이의 유도체를 사용하여 암, 신경변성 질환(파킨슨병, 알츠하이머병, ALS, 헌팅턴병 포함), 뇌 손상(뇌졸중, 발작, 신경병증 통증, 외상성 뇌 손상, 척수 손상, 동맥류, 지주막하 출혈 포함) 및 특정 비신경계 장애(패혈증, 급성 신장 손상, 심신 증후군, 심장 허혈 재관류 손상, 폐동맥 고혈압, 만성 폐쇄성 폐 질환, 혈관 수축)를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0031] **II. 정의**

[0032] 본원에 사용된 바와 같은 "CPT-2008"은 6-클로로-3-(2,4-디클로로-5-메톡시페닐)-2-메르캅토-7-메톡시퀴나졸린-4(3H)-온, 즉 C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S의 화학식 및 하기 화학식 I에 따른 구조를 갖는 화합물을 나타낸다:



[0034] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료"는 질병, 병리학적 상태 또는 장애를 치유, 개선, 안정화 또는 예방하려는 의도를 가진 환자의 의학적 관리를 지칭한다. 이 용어에는 활성 치료, 즉 구체적으로 질병, 병리학적 상태 또는 장애의 개선을 향한 치료가 포함되며, 또한, 인과적 치료, 즉 관련 질병, 병리학적 상태 또는 장애의 원인의 제거에 대한 치료가 포함된다. 또한, 이 용어는 완화 치료, 즉 질병, 병리학적 상태 또는 장애의 치유보다는 증상의 완화를 위해 설계된 치료; 예방 치료, 즉 관련 질병, 병리학적 상태 또는 장애의 발생을 최소화하거나 부분적으로 또는 완전히 억제하는 치료; 및 보조 치료, 즉 관련 질병, 병리학 상태 또는 장애의 개선을 향한 다른 특정 요법을 보충하기 위해 사용되는 치료를 포함한다. 다양한 양태에서, 상기 용어는 포유 동물(예를 들어, 인간)을 포함하는 대상체의 임의의 치료를 포함하고, (i) 질병에 걸리기 쉽지만 질병이 있는 것으로 아직 진단되지 않은 대상체에서 질병이 발생하는 것을 방지하거나; (ii) 질병을 억제하거나, 즉 그 진행을 저지하거나; (iii) 질병을 완화시키는 것, 즉 질병의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다. 한 양태에서, 대상체는 영장류와 같은 포유 동물이고, 추가 양태에서, 대상체는 인간이다. 용어 "대상체"는 또한 동물(예를 들어, 고양이, 개 등), 가축(예를 들어, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 등) 및 실험실 동물(예를 들어, 마우스, 토끼, 래트, 기니피그, 초파리 등)을 포함한다.

[0035] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "예방하다" 또는 "예방하는"은 특히 사전 행동에 의해 무언가가 발생하는 것을 배제, 회피, 제거, 사전 방지, 중지 또는 방해하는 것을 지칭한다. 본원에서 감소, 억제 또는 예방이 사용되는 경우, 달리 구체적으로 지시되지 않는 한, 나머지 다른 두 단어의 사용이 또한 명시적으로 개시되어 있는 것으로 이해된다.

[0036] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "진단된"은 당업자, 예를 들어 의사에 의해 신체 검사를 받았으며 본원에 개시된

화합물, 조성물 또는 방법에 의해 진단 또는 치료될 수 있는 상태를 갖는 것으로 밝혀졌음을 의미한다.

- [0037] 본원에 사용된 바와 같은 "장애에 대한 치료가 필요한 것으로 확인된" 등의 문구는 장애의 치료에 대한 필요에 기초한 대상체의 선택을 지칭한다. 예를 들어, 대상체는 당업자에 의한 조기 진단에 기초하여 장애(예를 들어, 알츠하이머병과 관련된 장애)의 치료를 필요로 하는 것으로 식별될 수 있으며, 그 이후 장애에 대한 치료를 받을 수 있다. 일 양태에서, 식별은 진단을 하는 사람과 상이한 사람에 의해 수행될 수 있는 것으로 고려된다. 추가의 양태에서, 투여는 후속하여 투여를 수행한 사람에 의해 수행될 수 있는 것으로 또한, 고려된다.
- [0038] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "투여하는" 및 "투여"는 약학적 제조물을 대상체에게 제공하는 임의의 방법을 지칭한다. 이러한 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 비제한적으로, 경구 투여, 경피 투여, 흡입 투여, 비투여, 국소 투여, 질내 투여, 안과 투여, 이내 투여, 뇌내 투여, 직장 투여, 설하 투여, 협측 투여, 및 정맥내 투여, 동맥내 투여, 근육내 투여 및 피하 투여와 같은 주사제를 포함하는 비경구 투여를 포함한다. 투여는 연속적이거나 간헐적일 수 있다. 다양한 양태에서, 제조물은 치료적으로 투여 될 수 있으며; 즉, 기존 질병 또는 병태를 치료하기 위해 투여된다. 추가의 다양한 양태에서, 제조물은 예방학적으로 투여될 수 있으며; 즉, 질병 또는 병태의 예방을 위해 투여된다.
- [0039] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "접촉"은 기재된 화합물이 표적(예를 들어, 수용체, 전사 인자, 세포, 등)의 활성화에 영향을 미칠 수 있는 방식으로 화합물 및 세포, 표적 수용체 또는 다른 생물학적 실체를 함께 직접적으로; 즉, 표적 자체와의 상호작용에 의해, 또는 간접적으로; 즉, 표적의 활성이 의존하는 또 다른 분자, 보조 인자, 인자 또는 단백질과의 상호 작용에 의해 가져오는 것을 지칭한다.
- [0040] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "유효량" 및 "유효한 양"은 원하는 결과를 달성하거나 바람직하지 않은 병태에 영향을 미치기에 충분한 양을 지칭한다. 예를 들어, "치료학적 유효량"은 원하는 치료 결과를 달성하거나 바람직하지 않은 증상에 영향을 주기에 충분하지만, 부작용을 유발하기에는 일반적으로 불충분한 양을 지칭한다. 임의의 특정 환자에 대한 특정 치료학적 유효량 수준은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용된 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; 투여 시간; 투여 경로; 사용된 특정 화합물의 배출 속도; 치료 기간; 사용된 특정 화합물 및 의학 분야에 잘 알려진 유사 인자와 조합하여 또는 동시에 사용되는 약물을 포함하는 다양한 인자에 의존적일 것이다. 예를 들어, 원하는 치료 효과를 달성하고 원하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시키는데 필요한 수준보다 낮은 수준으로 화합물의 용량을 시작하는 것은 당업자에게 잘 알려져 있다. 필요한 경우, 유효 일일 용량은 투여 목적을 위해 다중 용량으로 분할될 수 있다. 그 결과, 단일 용량 조성물은 일일 투여량을 이루기 위해 그러한 양 또는 이의 약수배(submultiple)를 함유할 수 있다. 임의의 금기(contraindication)가 있는 경우, 투여량은 의사 각자에 의해 조정될 수 있다. 투여량은 달라질 수 있고, 일일 1회 이상의 용량 투여로 하루 또는 수 일 동안 투여될 수 있다. 용법은 소정 부류의 약학적 제품을 위한 적절한 투여량에 관한 문헌에서 찾을 수 있다. 추가의 다양한 양태에서, 제조물이 "예방학적 유효량"으로 투여될 수 있다; 즉, 질병 또는 병태의 예방에 효과적인 양이다.
- [0041] "약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체"는 임의로 본 발명의 조성물에 포함될 수 있고 환자에게 유의한 독물학적 부작용을 일으키지 않는 부형제를 지칭한다. "약학적으로 허용되는 염"은 비제한적으로, 아미노산 염, 무기산으로 제조된 염, 예컨대 클로라이드, 설페이트, 포스페이트, 디포스페이트, 브로마이드 및 니트레이트 염 또는 임의의 상기한 상응하는 무기산 형태로부터 제조된 염, 예를 들어, 하이드로클로라이드 등, 또는 유기산으로 제조된 염, 예컨대, 말레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 숙시네이트, 에틸숙시네이트, 시트레이트, 아세테이트, 락테이트, 메탄술포네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, 파라-톨루엔술포네이트, 팔미테이트, 살리실레이트 및 스테아레이트뿐만 아니라 에스톨레이트, 글루셉테이트 및 락토바이오네이트 염을 포함한다. 유사하게는, 약학적으로 허용되는 양이온을 함유하는 염은 비제한적으로, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 리튬 및 암모늄(치환된 암모늄 포함)을 포함한다.
- [0042] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환기를 포함하는 것으로 고려된다. 광범위한 양태에서, 허용되는 치환기는 유기 화합물의 비환식 및 환식, 분지 및 비분지형, 카르보사이클릭 및 헤테로사이클릭, 및 방향족 및 비방향족 치환기를 포함한다. 허용되는 치환기는 하나 이상일 수 있으며, 적절한 유기 화합물에 대해 동일하거나 상이할 수 있다. 본 개시의 목적에 있어서, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자를 만족시키는 본원에 기재된 유기 화합물의 임의의 허용가능한 치환기를 가질 수 있다. 본 개시는 유기 화합물의 허용가능한 치환기에 의해 임의의 방식으로 제한되도록 의도되지 않는다. 또한, 용어 "치환" 또는 "~로 치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용 원자기에 따르며, 치환이 안정한 화합물, 예를 들어, 재배열, 고리화, 제거 등에 의해 자발적으로 변환을 겪지 않은 화합물을 발생시킨다

는 암시적 단서를 포함한다. 또한, 특정 양태에서, 달리 명시적으로 지시되지 않는 한, 개별 치환기는 추가로 임의로 치환될 수 있음(즉, 추가로 치환되거나 비치환 될 수 있음)이 고려된다.

[0043] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "유도체" 및 "유사체"는 모 화합물(예를 들어, 본원에 개시된 화합물)의 구조로부터 유래된 구조를 가지며, 그 구조가 본원에 개시된 것과 충분히 유사하고, 유사성에 기초하여, 청구된 화합물과 동일하거나 유사한 활성 및 유용성을 나타내거나, 청구된 화합물과 동일하거나 유사한 활성 및 유용성을 전구체로서 유도할 것으로 당업자에 의해 예상되는 화합물을 지칭한다.

[0044] 본원에서 범위는 "약" 하나의 특정 값으로부터 및/또는 "약" 다른 특정 값까지로서 표현될 수 있다. 이러한 범위가 표현될 때, 추가 양태는 하나의 특정 값으로부터 및/또는 다른 특정 값까지를 포함한다. 유사하게는, 선행 사 "약"을 사용하여 값이 근사치로 표현될 때, 특정 값이 추가 양태를 형성하는 것으로 이해될 것이다. 각각의 범위의 종말점은 다른 종말점과 관련하여 그리고 다른 종말점과 무관하게 유의하다는 것이 추가로 이해될 것이다. 또한, 본원에 개시된 다수의 값이 존재하고, 또한 각각의 값은 또한 그 값 자체 외에 "약" 그 특정 값으로 개시되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 값 "10"이 개시되는 경우, "약 10"도 개시된다. 또한 2개의 특정 유닛 사이의 각각의 유닛이 또한 개시되는 것으로 이해된다. 예를 들어, 10 및 15가 개시되는 경우, 11, 12, 13 및 14도 개시된다.

[0045] 조성물 중 특정 요소 또는 성분의 중량부에 대한 명세서 및 청구범위에서의 언급은 중량부로 표현되는 조성물 또는 물질 중의 요소 또는 성분과 임의의 다른 요소 또는 성분 사이의 중량 관계를 나타낸다. 따라서, 2 중량부의 성분 X 및 5 중량부의 성분 Y를 함유하는 화합물에서, X 및 Y는 2:5의 중량비로 존재하며, 추가 성분이 화합물에 함유되는지의 여부에 관계없이 이러한 비율로 존재한다.

[0046] 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 성분의 중량 퍼센트(wt%)는 성분이 포함되는 제형 또는 조성물의 총 중량을 기준으로 한다.

[0047] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "선택적" 또는 "선택적으로"는 후속하여 기술된 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 없으며, 이러한 설명은 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 그렇지 않은 경우를 포함함을 의미한다.

[0048] **III. 신규한 약제 및 이의 조성물**

[0049] CPT-2008 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 기타 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 약학적 조성물은 약학 및 약물 전달 분야에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 조성물을 제조하는 방법은 활성 성분을 하나 이상의 보조 성분을 함유하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 약학적 조성물은 전형적으로 활성 성분을 액체 담체 또는 미분 고체 담체 또는 이 둘 모두와 균일하고 친밀하게 회합시키고, 그 후 필요한 경우, 생성물을 요망되는 제형으로 성형함으로써 제조된다. 조성물은 편리하게는 단위 투여 형태로 제조되고/거나 패키징될 수 있다.

[0050] 약학적 조성물은 멸균 주사용 수성 또는 유성 용액 및 현탁액 형태로 존재할 수 있다. 멸균 주사용 제조물은 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액, 및 1,3-부탄 디올과 같은 허용가능한 용매를 포함하는 비독성의 비경구적으로 허용되는 비히클을 사용하여 제형화될 수 있다. 또한, 멸균의 지방유가 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이를 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 완화성 지방유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산은 주사제의 제조에 사용된다.

[0051] 수성 현탁액은 활성 성분을 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합하여 함유한다. 이러한 부형제는 비제한적으로, 현탁제, 예컨대, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 올레아지노-프로필메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐-피롤리돈, 검 트래거칸스 및 검 아카시아; 분산제 또는 습윤제, 예컨대 레시틴, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트 및 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트; 및 보존제, 예컨대 에틸, *n*-프로필 및 *p*-하이드록시벤조에이트를 포함한다.

[0052] 유성 현탁액은 활성 성분을 식물성 오일, 예를 들어 아라키스 오일, 올리브 오일, 참기름 또는 코코넛 오일, 또는 액체 파라핀과 같은 미네랄 오일에 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 이들 조성물은 아스코르브산과 같은 항-산화제를 첨가함으로써 보존될 수 있다.

[0053] 분산성 분말 및 과립(물 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합)은 분산제, 습윤제, 현탁제 또는 이들의 조합물과 혼합하여 활성 성분을 함유할 수 있다. 추가의 부형제가 또한 존재할 수 있다.

[0054] 본 발명의 약학적 조성물은 또한 수증유 에멀전의 형태로 존재할 수 있다. 유상은 식물성 오일, 예를 들어 올리

브 오일 또는 아라키스 오일, 또는 미네랄 오일, 예를 들어 액체 파라핀 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 검 아카시아 또는 검 트래거칸스와 같은 자연 발생 검; 대두 레시틴과 같은 자연 발생 인지질; 소르비탄 모노올레에이트와 같은 지방산 및 핵시톨 무수물로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르; 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트와 같은 에틸렌 옥사이드와 상기 부분 에스테르의 축합 생성물일 수 있다.

[0055] CPT-2008을 함유하는 약학적 조성물은 또한 경구 사용에 적합한 형태일 수 있다. 경구 투여에 적합한 조성물은 비제한적으로, 정제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립제, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 시럽, 엘릭시르, 용액, 협착 패치, 경구용 겔, 츄잉 검, 씹을 수 있는 정제, 발포성 분말 및 발포성 정제를 포함한다. 경구 투여용 조성물은 당업자에게 공지된 임의의 방법에 따라 제형화될 수 있다. 이러한 조성물은 약학적으로 우아하고 맛 좋은 제조물을 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제, 산화 방지제 및 보존제로부터 선택된 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다.

[0056] 정제는 일반적으로 셀룰로스, 이산화규소, 산화알루미늄, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 글루코스, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 인산칼슘 및 인산나트륨과 같은 불활성 희석제; 옥수수 전분 및 알긴산과 같은 과립화제 및 봉해제; 폴리비닐피롤리돈(PVP), 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 전분, 젤라틴 및 아카시아와 같은 결합제; 및 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 및 활석과 같은 윤활제를 포함하는 비독성의 약학적으로 허용되는 부형제와 혼합되는 활성 성분을 함유한다. 정제는 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시켜 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공하기 위해 공지된 기술에 의해 장내 또는 다른 방식으로 코팅되지 않거나 코팅될 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다. 정제는 또한 공지된 기술에 따라 반투과성 막 및 선택적인 폴리머 삼투제로 코팅되어 방출 제어를 위한 삼투 펌프 조성물을 형성할 수 있다.

[0057] 경구 투여용 조성물은 활성 성분이 불활성 고체 희석제(예컨대, 탄산 칼슘, 인산 칼슘 또는 카올린)와 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질(예컨대, 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일)과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제형화될 수 있다.

[0058] CPT-2008의 경피 전달은 이온 삼투성 패치 등에 의해 달성될 수 있다. 화합물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 상온에서 고체이나 직장 온도에서 액체이고, 따라서 직장에서는 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제와 약물을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0059] 일부 구체예에서, 약학적 조성물은 CPT-2008 및 하나 이상의 추가의 활성제를 포함한다. 일부 구체예에서, CPT-2008 및 신경계 질환의 치료를 위한 하나 이상의 추가의 활성제를 함유하는 약학적 조성물이 제공된다. 이러한 활성제의 예는 비제한적으로, 콜린에스테라제 억제제(예를 들어, 도네페질, 도네페질/메만틴, 갈란타민, 리바스티그민, 타크린 등), 알파-7 니코틴 수용체 조절제(예를 들어, 알파-7 효능제, 예컨대 엔센리클린(encenicline) 및 APN1125), 세로토닌 조절제(예를 들어, 아이달로피리딘(idalopirdine), RVT-101, 시탈로프람(citalopram), 에스시탈로프람(escitalopram), 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴, 세르트랄린 등), NMDA 조절제(예를 들어, 메만틴과 같은 NMDA 수용체 길항제), Aβ-표적화 요법(예를 들어, 피오글리타존, 베가세스타트, 아토르바스타틴, 심바스타틴, 에타졸레이트, 트라미프로세이트 등), ApoE-표적화 요법(예를 들어, 레티노이드 X 수용체 효능제), 타우-표적화된 요법(예를 들어, 메틸티오니움, 류코-메틸티오니움 등) 및 항염증제(예를 들어, 아파존, 디클로페낙, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 나부메톤, 나프록센, 피록시감 또는 숄린다크와 같은 NSAID)를 포함한다.

[0060] 일부 구체예에서, CPT-2008 및 암 치료를 위한 하나 이상의 추가의 활성제를 함유하는 약학적 조성물이 제공된다. 이러한 활성제의 예는 비제한적으로, 혈관신생 억제제(예를 들어, 베바시주맙, 라니비주맙 등), 면역 체크포인트 억제제(예를 들어, CTLA-4 항체, OX40 항체, PD-L1 항체, PD1 항체 또는 BY55 항체), 안트라사이클린(예를 들어, 독소루비신, 다우노루비신 등), 플라틴(예를 들어, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴 등), 항대사물질(예를 들어, 5-플루오로우라실, 메토틱세이트 등), 키나제 억제제(예를 들어, 에를로티닙, 게피티닙 등), 뉴클레오사이드 유사체(예를 들어, 젠시타빈, 시타라빈 등) 및 탁산(예를 들어, 파클리탁셀, 도세탁셀 등)을 포함한다.

[0061] **IV. 미토콘드리아 질병 및 병태의 치료 방법**

[0062] CPT-2008 및 이의 조성물은 미토콘드리아 기능 장애와 관련된 질병 및 병태를 치료하는데 유용하다. 이러한 질병은 암, 신경변성 질환, 뇌 병태 및 비신경계 장애를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

- [0063] 일부 구체예에서, 질병 또는 병태가 신경변성 질환인 방법이 제공된다. 신경변성 질환의 예는 파킨슨병, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증 및 헌팅턴병을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0064] 일부 구체예에서, 질병 또는 병태가 뇌 병태인 방법이 제공된다. 뇌 병태의 예는 뇌졸중, 발작, 신경병증 통증, 외상성 뇌 손상, 척수 손상, 동맥류 및 지주막하 출혈을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0065] 일부 구체예에서, 질병 또는 병태가 비신경계 장애인 방법이 제공된다. 비신경계 장애의 예로는 패혈증, 급성 신장 손상, 심신 증후군, 심장 허혈-재관류 손상, 폐동맥 고혈압, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 혈관 수축이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 구체예에서, 병태는 미토콘드리아 기능 장애로 인한 인간 노화이다.
- [0066] 예를 들어, 암을 갖는 개체에서, 예를 들어 암을 치료하기 위해 암 세포 증식을 감소시키기 위한 방법 및 조성물이 또한 제공된다. 암이란 조절되지 않은 세포 성장과 관련된 질병 그룹을 의미한다. 암에서, 세포는 제어 불가능하게 증식, 즉 분열하여, 악성 종양을 형성하고, 근처 몸체 부분을 침범한다. 암은 또한 전이될 수 있으며, 즉, 림프계 또는 혈류를 통해 몸체의 더 먼 부분으로 퍼질 수 있다. 치료는 암 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방한다는 관점에서 예방적일 수 있고/있거나 암에 대한 부분적 또는 완전한 치료 및/또는 암으로 인한 부작용의 관점에서 치료적일 수 있다.
- [0067] 암의 치료는 (a) 암에 걸리기 쉽지만 아직 암 진단을 받지 않은 대상체에서 암이 발생하는 것을 예방하는 것; (b) 암을 억제하는 것, 즉 암의 발달을 저지하는 것; 또는 (c) 암을 완화시키는 것, 즉 암의 퇴행을 초래하는 것을 포함할 수 있다. 치료제는 암 발병 전, 발병 중 또는 발병 후에 투여될 수 있다. 치료가 환자의 바람직하지 않은 임상 증상을 안정화시키거나 감소시키는 진행중인 암의 치료가 특히 중요하다. 이러한 치료는 바람직하게는 영향을 받는 조직에서 기능이 완전히 상실되기 전에 수행된다. 본 요법은 바람직하게는 암의 증상 단계 동안 및 일부 경우에는 암의 증상 단계 후에 투여될 것이다. "개체", "대상체", "숙주" 및 "환자"라는 용어는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 진단, 치료 또는 요법이 요구되는 임의의 포유동물 대상체, 특히 인간을 지칭한다. 일부 경우에, 본 방법 및 조성물은 암의 증식을 감소, 예를 들어 억제한다. 일부 경우에, 본 방법 및 조성물은 암의 전이를 감소, 예를 들어 억제한다.
- [0068] 일부 구체예에서, 암은 Notch-관련 암이고; 즉, 암은 활성 Notch 시그널링과 적어도 부분적으로 관련되어 있다. "Notch"는 짧은 범위의 세포-세포 상호작용을 통해 수많은 세포 운명 결정에 영향을 미치는 진화적으로 보존된 단일-통과 트랜스멤브레인 수용체를 의미한다(Artavanis-Tsakonas and Muskavitch 2010). Notch 단백질(C. 엘라강스(*C. elegans*)의 cLIN-12 및 cGLP-1, 초파리의 Notch, 포유류의 Notch1-4)은 리간드 결합에 대한 29-36개 표피 성장 인자(EGF) 반복부가 있는 세포외 도메인(NECD), 트랜스멤브레인 도메인, 및 전사 활성을 갖는 세포내 도메인(NICD)로 구성된다. "활성 Notch 시그널링"은, Notch 단백질이 암 세포에서 활성이며, 예를 들어, 이는 활성화된 Notch 또는 항시적으로 활성인 Notch이며, 예를 들어, Notch 단백질 또는 이의 도메인이 항상 활성이 되도록 Notch 단백질이 변이되었음을 의미한다. Notch-관련 암의 예는 혈액 악성 종양, 예를 들어 급성 림프모구성 백혈병(T-ALL); 유선 종양, 예를 들어 유방암; 뇌종양, 예를 들어 다형성 아교모세포종(GBM); 폐암; 및 장암을 포함한다(Artavanis-Tsakonas and Muskavitch 2010). 암은 암성 세포, 예를 들어 종양 생검 또는 세포 도말에서 항시적으로 활성인 Notch를 발생시키는 Notch 돌연변이를 검출함으로써 Notch-관련 암으로 쉽게 식별될 수 있다. 항시적으로 활성인 Notch 시그널링을 발생시키는 다수의 돌연변이가 확인되었으며, 이는 예를 들어, 당업계에 공지된 염색체 확산 또는 PCR에 의해 검출될 수 있다. 대안적으로, 암은 비암성 세포와 비교하여 Notch 시그널링의 다운스트림 이펙터의 상향조절된 활성, 예를 들어, 비정규 Notch 시그널링 단백질의 상향 조절된 활성, 예를 들어, 높은 PINK1 발현, 높은 mTORC2 시그널링(증가된 Akt 인산화) 및 높은 호흡 사슬 복합 어셈블리를 검출함으로써 Notch-관련 암으로 식별될 수 있다.
- [0069] Notch 단백질은 정규 경로 및 비정규 경로에 의해 세포 활성을 조절한다. 정규 Notch 경로 시그널링에서, Notch 리간드(3개의 모티프를 포함하는 트랜스멤브레인 단백질: DSL(Delta, Serrate, LAG-2), DOS(Delta 및 OSM-11 등) 및 EGF 반복부)는 인접 세포로부터의 Notch 세포외 도메인의 EGF 반복부에 결합한다. 리간드-Notch 상호작용은 α-세크레타제/메탈로프로테아제 패밀리에 속하는 ADAM10/Kuzmanian, ADAM17/TACE의 구성원이 Notch의 세포외 도메인을 절단하여, γ-세크레타제(프레세닐린(PS), 니카스트린(NCT), Aph-1, Pen-2 등으로 구성된 다중-서브유닛 프로테아제 복합체)에 의해 Notch의 세포내 도메인의 순차적 세포질 절단을 야기할 수 있게 한다. 자유로운 세포내 도메인은 핵으로 이동하며, 여기에서 이는 이의 RAM 도메인을 통해 DNA-결합 전사 인자 CSL(척추동물의 "CBF1/RBPjk", 초파리의 "무모의 억제인자(Suppressor of Hairless)", C. 엘레강스의 "Lag-1")과 상호작용하며, CSL, 마스터마인드-유사 단백질(척추동물의 "MAML1", 초파리의 "마스터마인드", C. 엘레강스의 "Lag-3")에 대한 공동-활성인자 및 CBP/p300과 같은 다른 보조인자로서 작용하여 Notch 표적 유전자를 전사적으

로 활성화시킨다(Kopan and Ilagan 2009). 자유 세포내 도메인 Notch의 부재하에, CSL은 서열-특이적 억제인자로서 기능한다. 따라서, 정규 Notch 시그널링을 매개하는 유전자(즉, "정규 Notch 시그널링 유전자")는  $\gamma$ -세크레타제 복합체 CSL(척추동물의 "CBF1/RBPjk", 초파리의 "무모의 억제인자", C. 엘레강스의 "Lag-1")의 폴리펩티드를 인코딩하는 유전자, 마스터마인드-유사 단백질(척추동물의 "MAML1", 초파리의 "마스터마인드", C. 엘레강스의 "Lag-3")을 인코딩하는 유전자 및 CBP/p300 유전자를 포함할 것이다.

[0070] Notch는 또한 비정규 경로를 통해 신호를 보낼 수 있다. 비정규 Notch 시그널링은 CSL-독립적이며, 리간드 의존적이거나 독립적일 수 있다(Kopan and Ilagan 2009). 일부 유전자는 비정규 Notch 기능에 의해 영향을 받지만, 대부분의 경우 비정규 Notch 시그널링의 매개인자는 알려져 있지 않다. 비정규 Notch 기능의 가장 잘 연구되고 보존된 효과는 Wnt/ $\beta$ -카테닌 시그널링의 조절이다. 이러한 비정규 Notch 시그널링 경로에서, Notch는 절대 Wnt-시그널링 성분 활성  $\beta$ -카테닌에 결합하고 이의 수준을 적정한다(Takebe et al. 2011). 따라서, 활성  $\beta$ -카테닌 활성은 비정규 Notch 신호에 유용한 판독 값으로 작용할 수 있다. 다른 연구된 비정규 Notch 시그널링 경로는 NF- $\kappa$ B를 통한 시그널링, JNK 경로를 통한 시그널링 및 HES1 및 MCK를 통한 시그널링을 포함한다(Andersen et al. 2012).

[0071] 최근에, mTORC2, Akt, 및 미토콘드리아 발달 또는 기능을 촉진하는 단백질, 예를 들어, PINK1, 미토콘드리아 호흡 사슬 복합체 단백질, 미토콘드리아 핵분열 단백질 및 미토콘드리아 생물발생 단백질이 비정규 Notch 시그널링을 매개하는 것으로 밝혀졌다(Lee et al. 2013). 예를 들어, 미토콘드리아 호흡 사슬 복합체 I의 폴리펩티드(예를 들어, 75 kD 서브유닛, ND-75), 미토콘드리아 핵분열 단백질 다이아민-1-유사 단백질(Drp1) 및 미토콘드리아 생물발생 단백질 피옥시즘 증식인자-활성화된 수용체 감마 공동활성인자 1-알파(PGC-1 $\alpha$ ). 중요하게는, 비정규 Notch 시그널링 경로에서 이들 유전자 중 다수는 미토콘드리아 기능을 조절하는 단백질을 인코딩한다(Lee et al. 2013). 실시예에 개시된 바와 같이, CPT-2008은 Notch-촉진된 암 세포 증식, 예를 들어 T-ALL(Molt-4, 저컷 세포주) 및 아교모세포종(T98G, U118MG 세포주)의 증식을 표적으로하는데 효과적이다.

[0072] 뉴런 발달 및 기능의 중요한 조절인자로서, Notch 시그널링은 뇌 발달, 기능 및 유지의 많은 측면에서 깊이 관여한다. 비조절된 Notch 시그널링은 뇌종양, 뇌졸중, 신경변성, 신경병증 통증, 외상성 뇌 손상, 우울증 및 신경 정신병의 발병과 관련이 있다(Mathieu et al., 2013; Zhang et al., 2018; Alfred and Vaccari, 2018). Notch 시그널링의 결과가 상황에 크게 의존적이라는 점은 비정규 Notch 기능이 예외가 아닌 표준일 수 있음을 시사한다. 정규 Notch 시그널링의 효율적인 억제가 주로 원치 않는 표적 효과로 인해 임상 목적으로 사용하기에는 너무 독성이 있는 것으로 밝혀진 점(Andersson and Lendahl, 2014)은 정규 경로를 넘어 Notch 시그널링을 조정하는 방법을 확장하면 이용가능한 치료 옵션의 범위가 증가할 것임을 시사한다. 따라서 비정규 경로를 통한 비정상적 Notch 활성화를 억제함으로써, CPT-2008은 광범위한 뇌 질환 및 병태에 대한 치료적 가치가 있을 것으로 예상된다.

[0073] 일부 구체예에서, T-급성 림프모구 백혈병(T-ALL), 소세포 폐암(SCLC), 비소세포 폐암(NSCL), 아교모세포종, 골장직장암, 유방암 및/또는 난소암의 치료 방법이 제공된다.

[0074] CPT-2008은 본원에 제공된 방법에서 임의의 적합한 용량으로 투여될 수 있다. 일반적으로, CPT-2008은 대상체 체중 킬로그램 당 약 0.1밀리그램 내지 약 1000밀리그램 범위의 용량(즉, 약 0.1-1000 mg/kg)으로 투여될 것이다. CPT-2008의 용량은 예를 들어, 약 0.1-1000 mg/kg, 또는 약 1-500 mg/kg, 또는 약 25-250 mg/kg, 또는 약 50-125 mg/kg일 수 있다. CPT-2008의 용량은 약 0.1-1 mg/kg, 또는 약 1-50 mg/kg, 또는 약 50-100 mg/kg, 또는 약 100-150 mg/kg, 또는 약 150-200 mg/kg, 또는 약 200-250 mg/kg, 또는 약 250-300 mg/kg, 또는 약 350-400 mg/kg, 또는 약 450-500 mg/kg, 또는 약 500-550 mg/kg, 또는 약 550-600 mg/kg, 또는 약 600-650 mg/kg, 또는 약 650-700 mg/kg, 또는 약 700-750 mg/kg, 또는 약 750-800 mg/kg, 또는 약 800-850 mg/kg, 또는 약 850-900 mg/kg, 또는 약 900-950 mg/kg, 또는 약 950-1000 mg/kg일 수 있다. CPT-2008의 용량은 약 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1000 mg/kg일 수 있다. CPT-2008은 상기 기재된 임의의 조성물을 포함하는 적합한 비히클을 사용하여 경구, 국소, 비경구, 정맥내, 복강내, 근육내, 병변내, 비내, 피하 또는 척수강 내로 투여될 수 있다. 대안적으로, CPT-2008은 좌제 또는 서방형 장치, 예를 들어 미니-삼투압 펌프의 이식을 통해 투여 될 수 있다.

[0075] 투여량은 환자의 요구, 치료되는 질병 또는 병태의 중증도, 및 투여되는 특정 제형에 따라 달라질 수 있다. 환자에게 투여되는 용량은 환자에게 유리한 치료 반응을 일으키기에 충분해야 한다. 용량의 크기는 또한 특정 환자에서 약물의 투여에 수반되는 임의의 부작용의 존재, 성질 및 정도에 의해 결정될 것이다. 특정 상황에 대한

적절한 투여량의 결정은 전형적인 의사의 기술 내에 있다. 총 투여량은 분할되어 질병 또는 병태를 치료하기에 적합한 적절한 기간에 걸쳐 나누어서 투여될 수 있다.

[0076] CPT-2008의 투여는 특정 장애의 특성, 이의 중증도 및 환자의 전반적인 상태에 따라 달라질 기간 동안 수행될 수 있다. 투여는 예를 들어, 매시간, 매 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8시간마다 또는 12시간마다를 포함하는 1일 2회 또는 이들의 임의의 중간 간격으로 수행될 수 있다. 투여는 1일 1회, 또는 36시간 또는 48시간마다 1회, 또는 매일 또는 수개월마다 1회 수행될 수 있다. 치료 후, 환자의 상태 변화 및 장애 증상의 완화에 대해 환자는 모니터링될 수 있다. 환자가 특정 복용량 수준에 유의하게 반응하지 않는 경우 CPT-2008의 투여량을 늘리거나, 증상의 완화가 관찰되거나 특정 투여량으로 허용되지 않는 부작용이 나타날 경우 투여량을 줄일 수 있다. 투여 요법은 둘 이상의 상이한 간격 세트로 구성될 수 있다. 예를 들어, 투여 요법의 제1 부분은 매일, 매일, 격일로, 또는 3일마다 여러번 대상체에게 투여될 수 있다. 투여 요법은 격일마다, 3일마다, 매주, 격주 또는 매월 대상체에게 투여하는 것으로 시작할 수 있다. 투여 요법의 제1 부분은 예를 들어, 최대 30일, 예컨대 7, 14, 21 또는 30일 동안 수행될 수 있다. 매주, 14일마다 또는 매월 다른 간격으로 투여되는 투여 요법의 후속의 제2 부분이 임의로 뒤따라올 수 있으며, 이는 4, 6, 8, 12, 16, 26, 32, 40, 52, 63, 68, 78 또는 104주와 같이 4주 내지 2년 이상 동안 지속될 수 있다. 대안적으로, 증상이 완화되거나 일반적으로 개선되는 경우, 투여량은 유지되거나 최대량보다 낮게 유지될 수 있다. 상태 또는 증상이 악화되면, 개선이 보일 때까지 제1 투여 요법이 재개될 수 있고, 제2 투여 요법은 다시 수행될 수 있다. 이 주기는 필요에 따라 여러번 반복될 수 있다.

[0077] V. 실시예

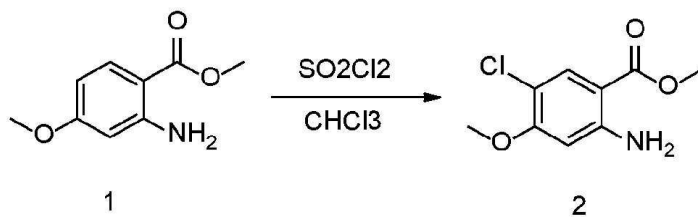
[0078] 하기 실시예는 당업자에게 본원에 청구된 화합물, 조성물, 물품, 장치 및/또는 방법이 어떻게 제조되고 평가되는지에 대한 완전한 개시 및 설명을 제공하기 위해 제시되며, 본 발명의 순수한 예시인 것으로 의도되며, 발명자가 그들의 발명으로 간주하는 범위를 제한하려는 것이 아니다. 그러나, 당업자는 본 개시에 비추어, 개시된 특정 구체예에서 많은 변경이 이루어질 수 있고, 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 여전히 비슷하거나 유사한 결과를 얻을 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0079] 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위해 노력하였지만 일부 오류 및 편차를 고려해야 한다. 달리 나타내지 않는 한, 부는 중량부이고, 온도는 °C이거나 주위 온도이고, 압력은 대기압이거나 대기압에 가깝다.

[0080] 실시예 1: CPT-2008의 합성

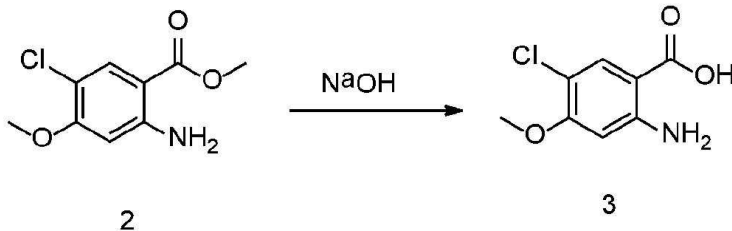
[0081] CPT-2008을 만들기 위해 수렴적인 합성 접근법이 취해졌으며, 여기에서 두 개의 단편(화합물 3 및 화합물 5)을 별도로 제조하고 조합하여 하기 기술된 바와 같은 최종 생성물(도 1)을 제조하였다. 최종 생성물은 C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>C<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S의 화학식, 분자량 417.69 g/mole, 및 HPLC 및 LCMS/<sup>1</sup>H NMR에 의해 결정시 95% 초과 순도를 가졌다.

[0082] CPT-2008의 화학 합성은 다음 단계를 포함하였다.



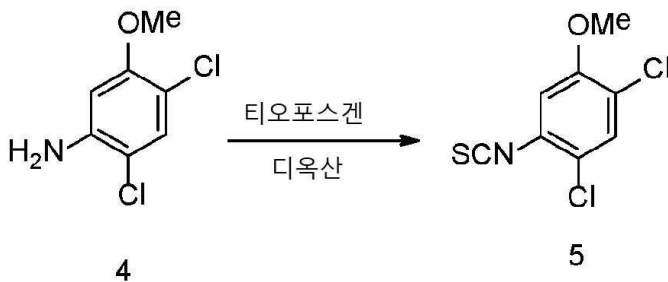
[0083]

[0084] **화합물 2의 제조.** CHCl<sub>3</sub>(600 mL) 중 화합물 1(50 g, 276 mmol)의 용액에 빙조에서 SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(26 mL, 331 mmol)를 첨가하고 환류에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 조생성물을 수득하고, 이를 PE/EA = 1:1(200 mL)로의 분쇄(trituration)에 의해 정제하여 요망되는 생성물을 백색 고형물(36 g, 61% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.64 (1H, s), 6.48 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.75 (3H, s).



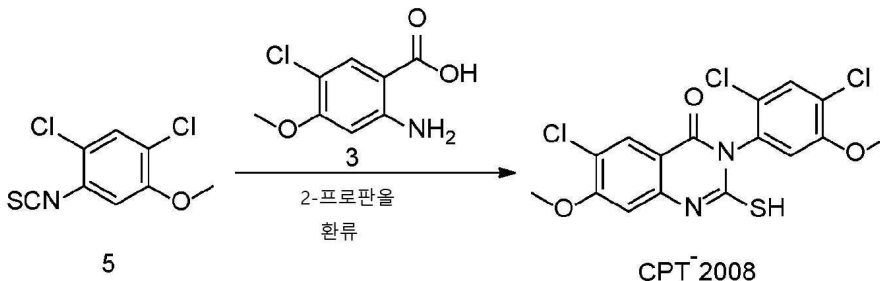
[0085]

[0086] **화합물 3의 제조.** 물(400 mL) 중의 NaOH(13.4 g, 0.334 mmol)의 용액 중 화합물 2(26 g, 167 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, TLC에 의해 완전한 반응을 관찰하였다. 반응물을 2N HCl로 산성화하고, 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 요망되는 생성물을 백색 고형물(30g, 90% 수율)로서 제공 하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.62 (1H, s), 6.44 (1H, s), 3.80 (3H, s).



[0087]

[0088] **화합물 5의 제조.** 디옥산(300 mL) 중 화합물 4(28.7 g, 149 mmol)의 용액에 티오포스겐(19.5 mL, 253 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류에서 2시간 동안 교반하였다. TLC로 완전한 반응을 관찰하고, 반응 혼합물을 농축하여 조생성물을 황색 고형물(35 g, 100% 수율)로서 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.41 (1H, s), 6.76 (1H, s), 3.88 (3H, s).



[0089]

[0090] **CPT-2008의 제조.** 2-프로판올(500 mL) 중 화합물 5(35 g, 149 mmol)와 화합물 3(30 g, 149 mmol)의 혼합물에 NaOMe(402 mg, 7.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류에서 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 DCM(200 mL)에 현탁시키고 여과하였다. 필터 케이크를 DCM(50mL)으로 세척하여 생성물을 백색 고형물(21.5g, 2단계에 걸쳐 34% 수율)로서 수득 하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 13.21 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.12 (1H, s), 3.98 (3H, s), 3.82 (3H, s); ESI LC-MS: R<sub>t</sub>=1.730 min, 418.8 [M+1]<sup>+</sup>.

[0091] **실시예 2. 세포 배양에서 CPT-2008의 항-종양 활성.**

[0092] **(a) 시약 및 재료**

[0093] CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay Kit는 Promega로부터 입수하였다. RPMI 1640은 Invitrogen로부터 입수하였다. 태아 소 혈청(FBS)은 Corning으로부터 입수하였다. L-글루타민은 Invitrogen으로부터 입수하였다. 100X 페니실린-스트렙토마이신은 HyClone으로부터 입수하였다. 0.05% 트립신-EDTA(T-E)는 Invitrogen으로부터 입수하였다. DPBS는 Corning으로부터 입수하였다. DMSO는 Sigma로부터 입수하였다. Black 384 웰 플레이트를 Greiner로부터 입수하였다. 96-웰 V 바닥 플레이트는 Axygen으로부터 입수하였다.

[0094] (b) 실험 절차

[0095] **세포 시딩("-1 일째)**: 8개의 부착성 세포주의 세포 밀도를 공급자-권장 정보에 따라 조정하였다. 4개의 384-웰 플레이트에 50  $\mu$ L 세포를 시딩하고, 엷지 웰에 50  $\mu$ L DPBS를 첨가하였다.

[0096] **화합물 제조(0일째)**: 모든 시험 화합물을 DMSO에 용해시키고 질소 캐비닛에 보관하였다. 시험 화합물의 스톡 농도는 120 mM이었다. 기준 화합물의 스톡 농도는 10 mM이었다. 기준 화합물 파클리탁셀을 DMSO로 희석하여 400  $\mu$ M 스톡 용액을 제공하였다.

[0097] **시험 화합물로 세포 처리(0일째)**: 시험 화합물(DMSO 중 125 nL)을 ECHO 액체 처리 시스템(Labcyte Inc.)을 사용하여 웰에 첨가하고 3배로 연속 희석하여, 각 시리즈에서 최대 300  $\mu$ M의 농도의 10회 용량을 제공하였다. 시험 화합물이 없는 동일한 부피의 DMSO를 웰 플레이트의 대조군 행에 옮겼다.

[0098] **세포 시딩(0일째)**: 2개의 현탁액 세포주의 세포 밀도를 공급자-권장 정보에 따라 조정하였다. 50  $\mu$ L의 세포를 384-웰 플레이트에 시딩하였다. 50  $\mu$ L의 DPBS를 엷지 웰에 첨가하였다.

[0099] 전술한 절차를 사용하여, 기준 화합물 파클리탁셀에 대한 최고 농도는 1  $\mu$ M이고 웰 플레이트에 걸친 DMSO 농도는 0.25%(v/v)였다.

[0100] **검정(3일째)**: 세포를 72시간 동안 화합물로 처리한 후, 플레이트를 실온에서 대략 30분 동안 평형화시켰다. 25  $\mu$ L의 CellTiter Glo 시약을 각 웰에 첨가하고, ENVISION 형광 플레이트 판독기(PerkinElmer)를 사용하여 10분 후 각 웰의 발광을 측정하였다.

[0101] (c) 데이터 분석 방법

[0102] 계산 공식: 억제 % = (최대 샘플 값)/Max \* 100.

[0103] 곡선은 구분 선량-반응(가변 기울기) 모델로 Prism에 적합하게 하고, 4개의 파라미터 로지스틱 모델(Parameter Logistic Model) 또는 구분 선량-반응 모델에 의해 생성하였다,  $Y = \text{바닥} + (\text{상단} - \text{바닥}) / (1 + 10^{-(\log EC_{50} - x) * \text{힐슬로프}(\text{HillSlope}))}$ .

[0104] (d) 결과

[0105] **CPT-2008은 다수의 암 세포 모델에서 강력한 항-종양 활성을 나타낸다.** CPT-2008의 항-종양 활성을 평가하기 위해, 72시간 인큐베이션 후 다양한 인간 암 세포주에서 화합물의 성장 억제 효과를 측정하였다. 검정에서, 모든 세포주는 초기 세포 플레이팅 동안 부착성/혼합 세포의 생존력이 90%보다 크고 현탁 세포의 생존력은 85%보다 컸다는 기준을 충족시켰다. 이 검정에서 모든 세포 플레이트는 변동 계수(CV) < 10%라는 기준을 충족시켰다. 파클리탁셀 기준 화합물에 대해 기록된 데이터는 역사적 공개 데이터와 일치하였다.

[0106] 세포주는 하기 암 모델을 포함하였다: T-ALL(T-급성 림프모구 백혈병) 모델(Molt-4), T 세포 백혈병(Jurkat), 소세포 폐암(SCLC: NCH-H82 및 NCI-H446), 비-소세포 폐암(NSCLC: NCI-H1299 및 A549), 아교모세포종(T98G 및 U118MG), 유방암(MCF7), 난소암(A2780) 및 결장직장암(HCT116). CPT-2008은 NCI-H82, NCI-H446, Jurkat 및 A2780 암 세포주에서 nM 범위의 IC50을 나타내었다. 다른 세포주에서 이는 낮은  $\mu$ M 범위의 IC50을 나타내었다. 이러한 결과는 CPT-2008이 암의 인간 세포 배양 모델에서 강력한 항-종양 활성을 보유함을 나타낸다.

[0107] **CPT-2008은 미토콘드리아 기능에 영향을 미친다.** 광범위한 암 모델에 대한 CPT-2008의 효능은 그 작용 메커니즘이 암세포 증식에 필요한 일반적인 세포 메커니즘을 목표로 하여 고유하다는 것을 시사한다. 암 세포, 특히 암 줄기 세포를 유지하는데 있어서 미토콘드리아의 중요한 역할을 고려할 때, 인간 아교모세포종(GBM) 세포에서 다수의 미토콘드리아 파라미터에 대한 CPT-2008의 효과를 다음에 기록하였다. 먼저, 미토콘드리아 ROS 수준에 대한 CPT-2008의 효과를 연구하였다. 이를 위해, 미토-SOX 염료를 사용하였다. 미토-SOX는 구체적으로 미토콘드리아 ROS 수준을 모니터링할 수 있다. 도 15에 도시된 바와 같이, CPT-2008은 GBM 세포에서 미토콘드리아 ROS의 현저한 증가를 일으켰다. 미토콘드리아 건강 및 활성을 결정하는 주요 인자인 미토콘드리아 막 전위에 대한 CPT-2008의 효과는 또한 TRM 염료를 사용하여 측정하였다. 도 17에 도시된 바와 같이, CPT-2008은 GBM 세포에서 미토콘드리아 막 전위의 극적인 감소를 유도하였다. 미토콘드리아 칼슘 항상성에 대한 CPT-2008의 효과는 또한 구체적으로 미토콘드리아 칼슘 수준을 모니터링하는 Rhod-2AM 염료를 사용하여 측정하였다. 도 14에 도시된 바와 같이, CPT-2008은 미토콘드리아 칼슘의 증가를 일으켰다. 미토콘드리아 외막 마커 Tom20의 면역 염색을 사용하여 미토콘드리아 형태에 대한 CPT-2008의 효과를 또한 측정하였다. 도 16에 도시된 바와 같이, CPT-2008은 미토콘드리아의 극적인 단편화를 유도하여, 대조군 세포에서 길고 관형인 미토콘드리아와 대조적으로 작고 둥근

미토콘드리아를 발생시켰다. 종합적으로, 이들 결과는 CPT-2008이 미토콘드리아 기능에 영향을 미침을 나타낸다. 마지막으로, GBM 세포의 자기-재생에 대한 CPT-2008의 효과를 시험하였다. 도 18에 도시된 바와 같이, CPT-2008은 배양물에서 신경구를 형성하는 능력에 의해 측정된 바와 같이 GBM 세포의 자기-재생을 유의하게 억제하였다.

[0108] **실시예 3. CPT-2008은 생체 내 뇌졸중 모델에서 향상된 보호 효과를 제공한다.**

[0109] 에다라본(3-메틸-1-페닐-2-피라졸린-5-온)은 일본에서 뇌졸중 및 ALS의 치료 및 미국에서 ALS의 치료를 위해 승인된 활성 산소종(ROS) 스캐빈저이다. 쥐 중뇌 동맥 폐색(MCOA) 모델에서 뇌 손상을 예방하기 위한 CPT-2008의 효능을 에다라본의 효능과 비교하였다. 스프라그-돌리 래트에 비히클, 에다라본(6 mg/kg) 또는 CPT-2008(25-100 mg/kg)을 투여하고, 경색 뇌 조직의 수준을 평가하였다. 이 연구에서 래트는 1.5시간 동안 중뇌 동맥 폐색(MCOA)으로 처리되었고 24시간의 재관류를 처리받았다. CPT-2008은 재관류 후 0시간 및 8시간에 복강내로 제공하고, 행동 결함 및 뇌 손상은 각각 Longa 스코어 척도 및 TTC 염색에 의해 평가하였다. 도 19a 및 도 19b에 도시된 바와 같이, CPT-2008로 치료시 죽은 뇌 조직의 감소된 수준은 CPT-2008이 에다라본을 능가함을 나타낸다. CPT-2008의 개선된 이점은 부분적으로 뇌 조직 미토콘드리아에서 ROS 형성을 예방함으로써 인한 것으로 여겨진다.

[0110] **실시예 4. CPT-2008은 화학-유발성 신경병증 통증 모델에서 효능을 나타낸다**

[0111] 화학 요법을 받는 암 환자의 약 30-40%는 말초 신경병증 통증, 즉 신경염증-유발 쇠약 부작용을 경험하며, 이는 환자가 이들의 치료를 조기에 중단하거나 더 적은 용량을 복용하게 한다. 신경병증 통증 감소에서 CPT-2008의 효과를 파클리탁셀-처리된 래트에서 연구하였다. 8일 동안 파클리탁셀 처리 후, 스프라그-돌리 래트를 추가일 동안 하우징하였다. 22일째에, 16마리의 래트를 무작위로 두 그룹으로 나누었다. 한 그룹에는 비히클을 투여하고, 다른 그룹은 100 mg/kg의 CPT-2008을 복강내 주사로 투여하였다. 통증(기계적 이질통) 시험 대상체는 Xie에 의해 기술된 바와 같이 발 회피 테스트(PWT)를 사용하여 평가하였다("Activation of notch signaling mediates the induction and maintenance of mechanical allodynia in a rat model of neuropathic pain." *Molecular Medicine Reports* 12: 639-644, 2015). 1.5시간, 3시간 및 4.5시간째에 시험 화합물의 투약 후 발 회수 역치에 대해 래트를 측정하였다. 파클리탁셀-처리된 동물에 대한 CPT-2008의 투여는 도 20에 도시된 증가된 역치 값에 의해 지시된 바와 같이 통증 민감성을 감소시켰다.

[0112] **실시예 5. CPT-2008 약동학적 특성 연구.**

[0113] 스프라그-돌리 래트에게 IV 또는 PO에 의해 CPT-2008을 투여하였다. 투여 후 5분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 24시간째에 이산화탄소 흡입에 의해 안락사시킨 후 심장 천자를 통해 혈액 샘플(약 1mL)을 수집하였다. 혈액 샘플을 헤파린 소듐을 함유하는 튜브에 넣고 4°C에서 10분 동안 3500 rpm으로 원심분리하여 샘플로부터 혈장을 분리하였다. 원심분리 후, 생성된 혈장을 표지된 튜브로 옮기고 생분석을 보류하면서 -80°C에서 냉동 보관하였다. 동물이 이산화탄소 흡입에 의해 안락사된 후에 각 시점에서 각각의 동물을 연구한 뇌를 수집하였다. 전체 조직을 수확하고, 절제 한 후 동물 당 조직 당 하나의 튜브에 넣었다. 조직 샘플을 드라이 아이스에 놓고, 그 후, 생분석할 때까지 -80°C에서 보관하였다.

[0114] CPT-2008은 도 21a 및 도 21b에 도시된 바와 같이 혈액 뇌 장벽을 효과적으로 가로 지르는 것으로 밝혀졌다. 래트에서 CPT-2008에 대한 측정된 혈장 생체이용률은 94.5%였다. 측정된 뇌 생체이용률은 38.97%이며, 뇌 혈장, 뇌, 소뇌 및 뇌간에서 약물이 검출되었다. 비글 개의 다양한 뇌 영역(왼쪽 대뇌, 오른쪽 대뇌, 소뇌 및 뇌간)에서 CPT-2008의 농도는 1.5 내지 2 μM에 이르렀으며, 이는 많은 암 세포주에서 화합물의 EC<sub>50</sub> 값에 가깝거나 그보다 높은 값이다. 화합물은 또한 마이크로솜 및 간세포에서 우수한 안정성을 나타내었다. 예를 들어, 측정된 반감기는 인간 마이크로솜에서 약 3.6시간 및 인간 간세포에서 약 94.3시간(3.9일)이었다.

## [0115] VI. 참고 문헌

Alfred V, Vaccari T. 2018. "Mechanisms of Non-canonical Signaling in Health and Disease: Diversity to Take Therapy up a Notch?" *Adv Exp Med Biol*. **1066**:187-204. \

Andersen P, Uosaki H, Shenje LT, Kwon C. 2012. "Non-canonical Notch signaling: emerging role and mechanism." *Trends Cell Biol* **22**: 257-265.

Andersson ER, Lendahl U. 2014. "Therapeutic modulation of Notch signalling--are we there yet?" *Nat Rev Drug Discov*. **13** (5): 357-78.

[0116]

Areti A, Yerra VG, Komirishetty P, Kumar A. 2016. "Potential Therapeutic Benefits of Maintaining Mitochondrial Health in Peripheral Neuropathies." *Curr Neuropharmacol* **14**: 593-609.

Artavanis-Tsakonas S, Muskavitch MA. 2010. "Notch: the past, the present, and the future." *Curr Top Dev Biol* **92**: 1-29.

Arun S, Liu L, Donmez G. 2016. "Mitochondrial Biology and Neurological Diseases." *Curr Neuropharmacol* **14**: 143-154.

Cahill J, Calvert JW, Zhang JH. 2006. "Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage." *J Cereb Blood Flow Metab* **26**: 1341-1353.

Dawson TM, Dawson VL. 2017. "Mitochondrial Mechanisms of Neuronal Cell Death: Potential Therapeutics." *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **57**: 437-454.

de Moura MB, dos Santos LS, Van Houten B. 2010. "Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and cancer." *Environ Mol Mutagen* **51**: 391-405.

Emma F, Montini G, Parikh SM, Salviati L. 2016. "Mitochondrial dysfunction in inherited renal disease and acute kidney injury." *Nat Rev Nephrol* **12**: 267-280.

Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. 2016. "Mitochondrial regulation of cell death: a phylogenetically conserved control." *Microb Cell* **3**: 101-108.

Ganguly G, Chakrabarti S, Chatterjee U, Saso L. 2017. "Proteinopathy, oxidative stress and mitochondrial dysfunction: cross talk in Alzheimer's disease and Parkinson's disease." *Drug Des Devel Ther* **11**: 797-810.

Glancy B, Balaban RS. 2012. "Role of mitochondrial Ca<sup>2+</sup> in the regulation of cellular energetics." *Biochemistry* **51**: 2959-2973.

Hedskog L, Zhang S, Ankarcrona M. 2012. "Strategic role for mitochondria in Alzheimer's disease and cancer." *Antioxid Redox Signal* **16**: 1476-1491.

Hiebert JB, Shen Q, Thimmesch AR, Pierce JD. 2015. "Traumatic brain injury and mitochondrial dysfunction." *Am J Med Sci* **350**: 132-138.

Kaupilla TES, Kaupilla JHK, Larsson NG. 2017. "Mammalian Mitochondria and Aging: An Update." *Cell Metab* **25**: 57-71.

[0117]

Kopan R, Ilagan MX. 2009. "The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism." *Cell* **137**: 216-233.

Lee KS, Wu Z, Song Y, Mitra SS, Feroze AH, Cheshier SH, Lu B. 2013. "Roles of PINK1, mTORC2, and mitochondria in preserving brain tumor-forming stem cells in a noncanonical Notch signaling pathway." *Genes & development* **27**: 2642-2647.

Lerner CA, Sundar IK, Rahman I. 2016. "Mitochondrial redox system, dynamics, and dysfunction in lung inflammaging and COPD." *Int J Biochem Cell Biol* **81**: 294-306.

Lesnfsky EJ, Chen Q, Tandler B, Hoppel CL. 2017. "Mitochondrial Dysfunction and Myocardial Ischemia-Reperfusion: Implications for Novel Therapies." *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **57**: 535-565.

Leonart ME, Grodzicki R, Graifer DM, Lyakhovich A. 2017. "Mitochondrial dysfunction and potential anticancer therapy." *Med Res Rev*.

Malhotra JD, Kaufman RJ. 2011. "ER stress and its functional link to mitochondria: role in cell survival and death." *Cold Spring Harbor perspectives in biology* **3**: a004424.

Mathieu P, Adami PV, Morelli L. 2013. "Notch signaling in the pathologic adult brain." *Biomol Concepts*. **4** (5):465-76.

Paillusson S, Stoica R, Gomez-Suaga P, Lau DH, Mueller S, Miller T, Miller CC. 2016. "There's Something Wrong with my MAM; the ER-Mitochondria Axis and Neurodegenerative Diseases." *Trends Neurosci* **39**: 146-157.

Perumalsamy LR, Nagala M, Sarin A. 2010. "Notch-activated signaling cascade interacts with mitochondrial remodeling proteins to regulate cell survival." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **107**: 6882-6887.

Pickrell AM, Youle RJ. 2015. "The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease." *Neuron* **85**: 257-273.

Piecznik SR, Neustadt J. 2007. "Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease." *Exp Mol Pathol* **83**: 84-92.

Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, Wolin MS. 2016. "Oxidant Mechanisms in Renal Injury and Disease." *Antioxid Redox Signal* **25**: 119-146.

[0118]

Rugarli EI, Langer T. 2012. "Mitochondrial quality control: a matter of life and death for neurons." *The EMBO journal*.

Stepien KM, Heaton R, Rankin S, Murphy A, Bentley J, Sexton D, Hargreaves IP. 2017. "Evidence of Oxidative Stress and Secondary Mitochondrial Dysfunction in Metabolic and Non-Metabolic Disorders." *J Clin Med* **6**.

Sui BD, Xu TQ, Liu JW, Wei W, Zheng CX, Guo BL, Wang YY, Yang YL. 2013. "Understanding the role of mitochondria in the pathogenesis of chronic pain." *Postgrad Med J* **89**: 709-714.

Sutendra G, Michelakis ED. 2014. "The metabolic basis of pulmonary arterial hypertension." *Cell Metab* **19**: 558-573.

Takebe N, Harris PJ, Warren RQ, Ivy SP. 2011. "Targeting cancer stem cells by inhibiting Wnt, Notch, and Hedgehog pathways." *Nat Rev Clin Oncol* **8**: 97-106.

Wallace DC. 2005. "A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine." *Annu Rev Genet* **39**: 359-407.

Wallace DC. 2012. "Mitochondria and cancer." *Nat Rev Cancer* **12**: 685-698.

Zhang R, Engler A, Taylor V. 2018. "Notch: an interactive player in neurogenesis and disease." *Cell Tissue Res* **371** (1):73-89

Zsurka G, Kunz WS. 2015. "Mitochondrial dysfunction and seizures: the neuronal energy crisis." *Lancet Neurol* **14**: 956-966.

[0119]

[0120]

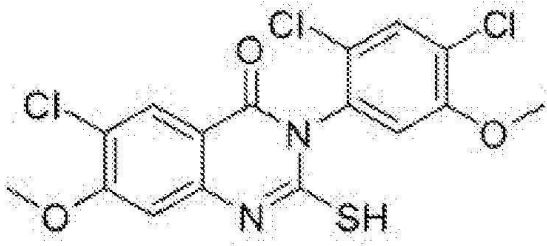
상기 발명이 이해의 명확성을 위해 도해 및 실시예로서 약간 상세하게 설명되었지만, 당업자는 첨부된 청구 범위의 범위 내에서 특정 변경 및 수정이 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 본원에 제공된 각각의 참고 문헌은 각각의 참고 문헌이 개별적으로 참고로 포함된 것과 동일한 정도로 그 전문이 참고로 포함된다. 본 출원과 본원에 제공된 참조간에 상반된 사항이 있는 경우, 본 출원을 우선으로 한다.

**도면**

**도면1**



도면2

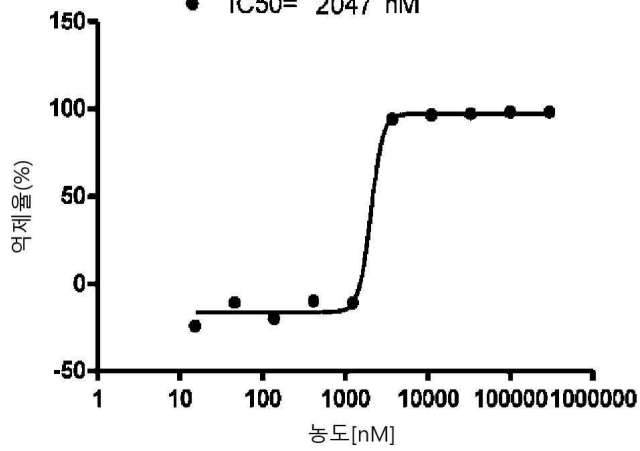


도면3

**MOLT-4**

시험 화합물8 **CPT-2008**

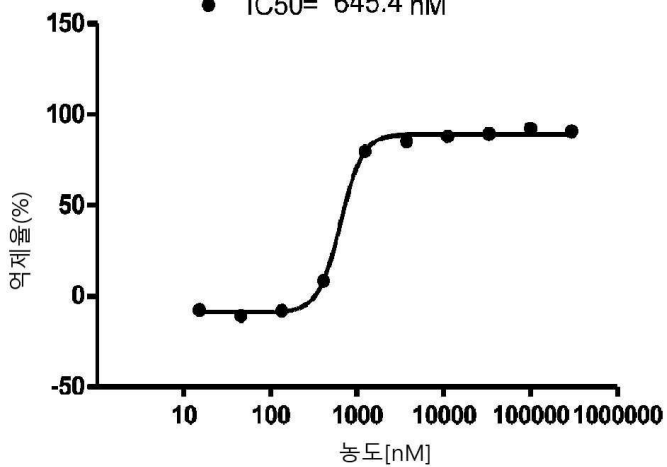
● IC50= 2047 nM



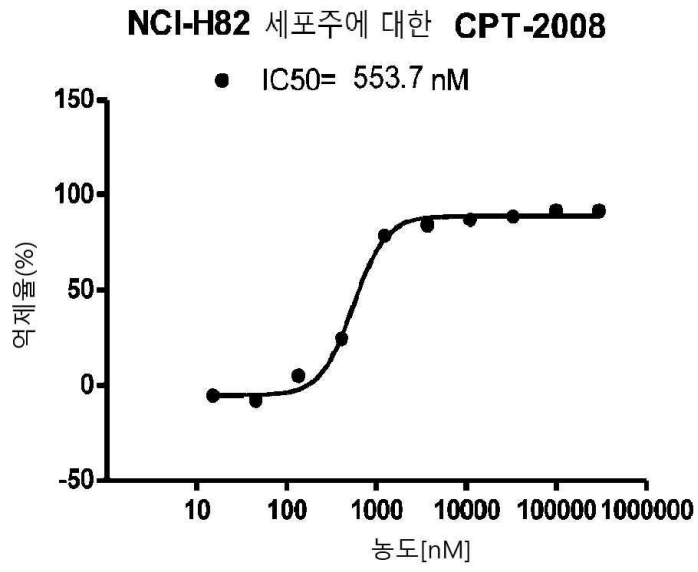
도면4

저각 세포주에 대한 **CPT-2008**

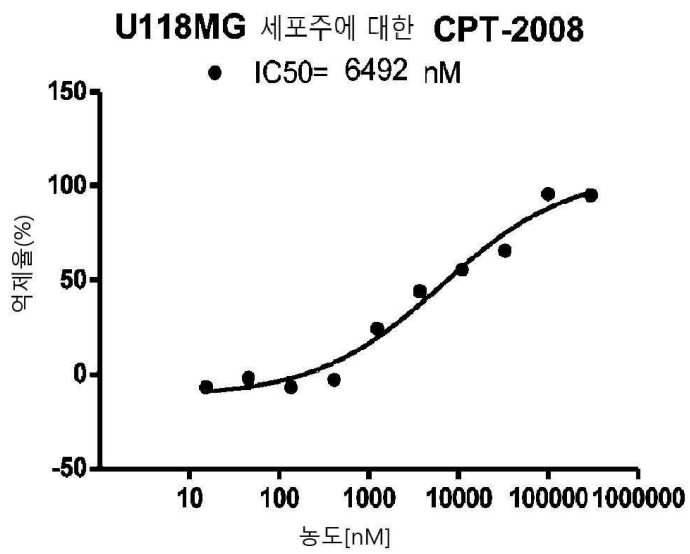
● IC50= 645.4 nM



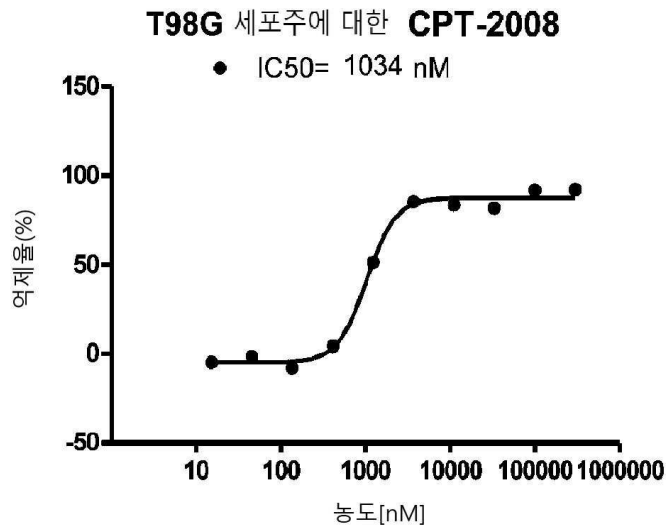
도면5



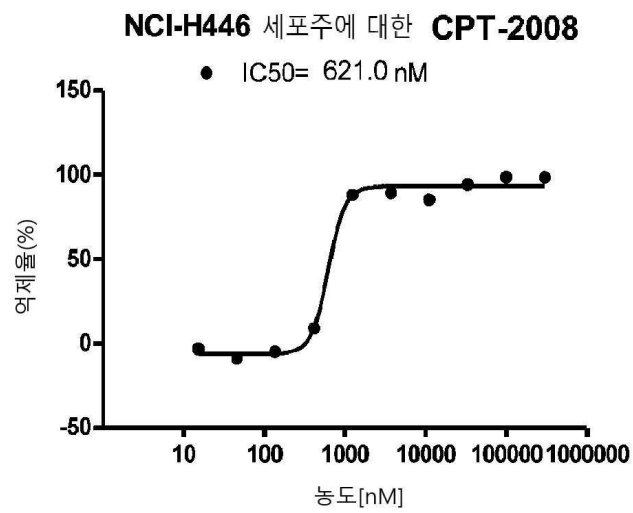
도면6



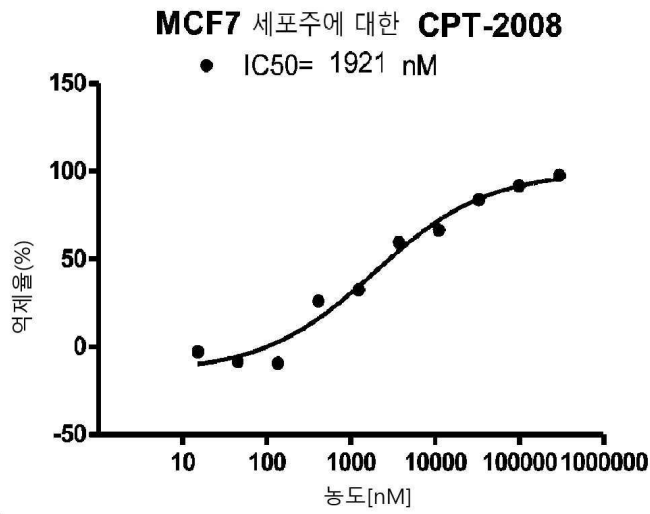
도면7



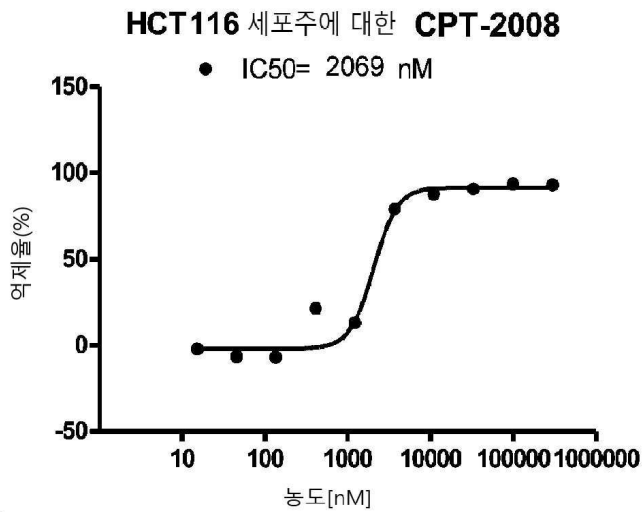
도면8



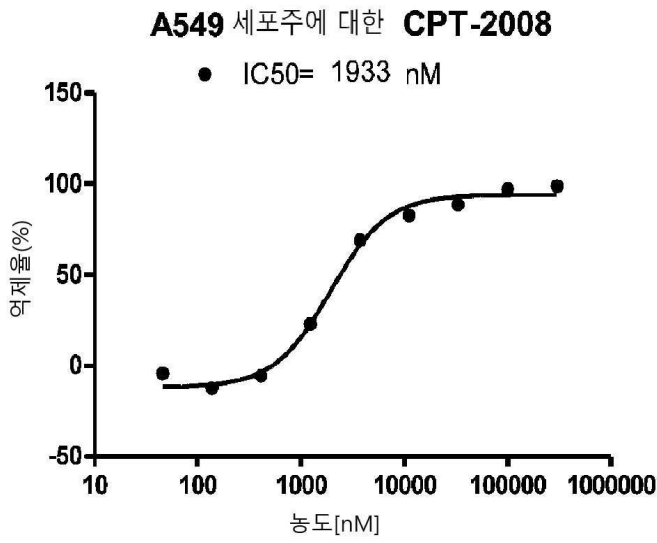
도면9



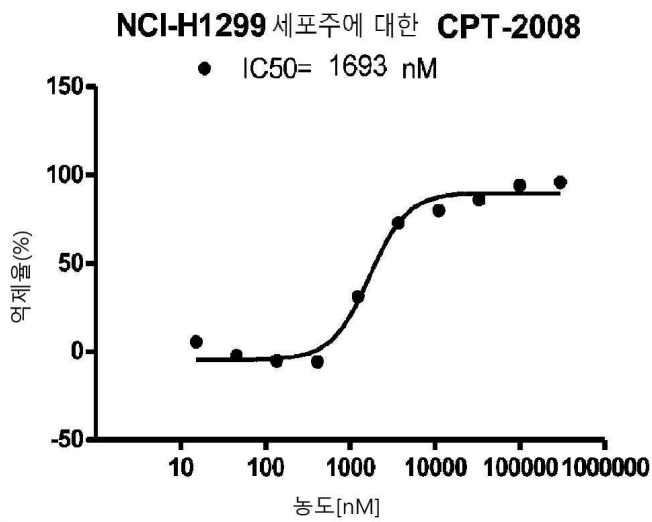
도면10



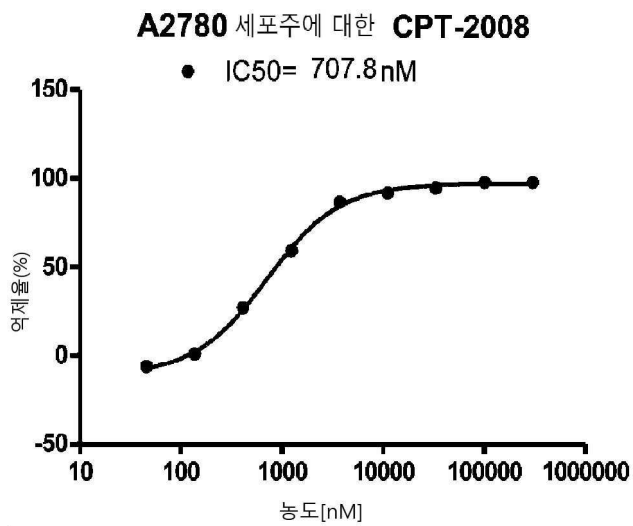
도면11



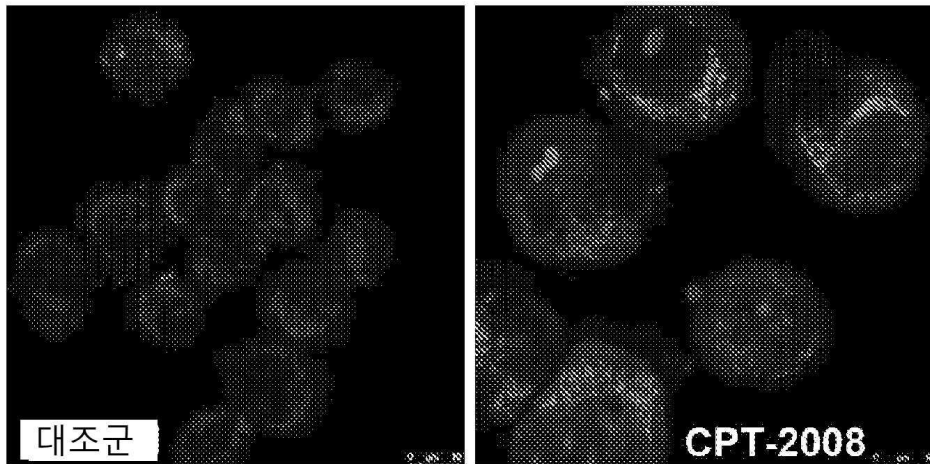
도면12



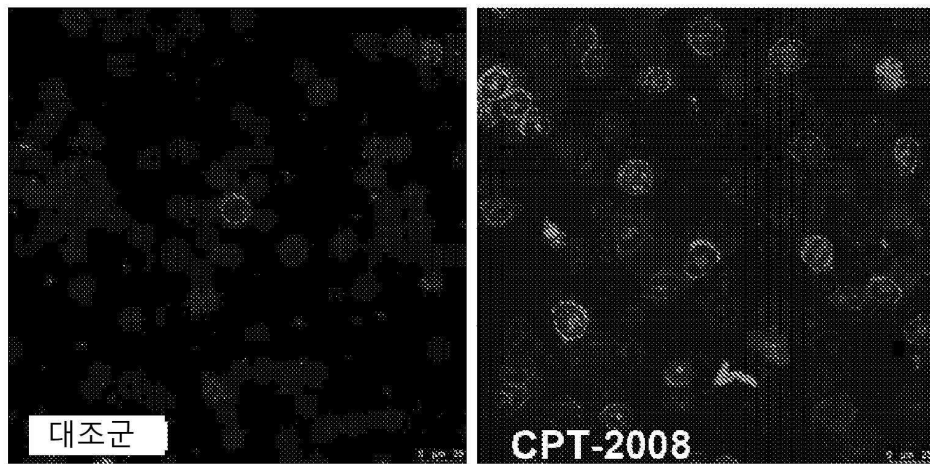
도면13



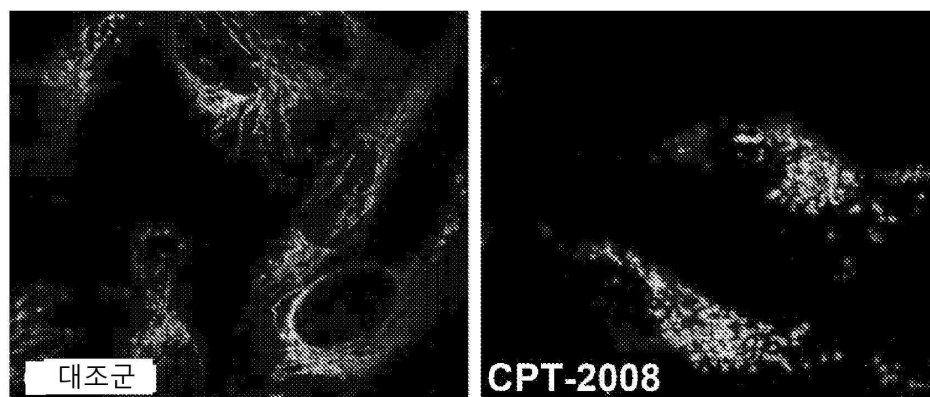
도면14



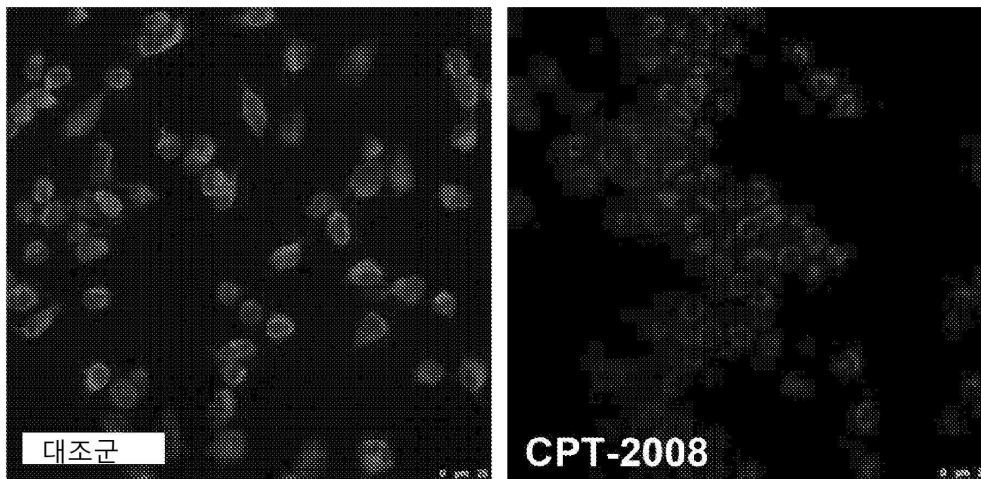
도면15



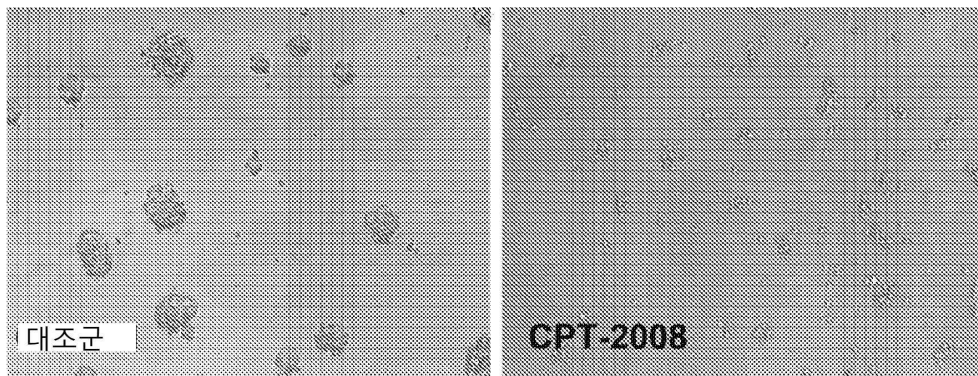
도면16



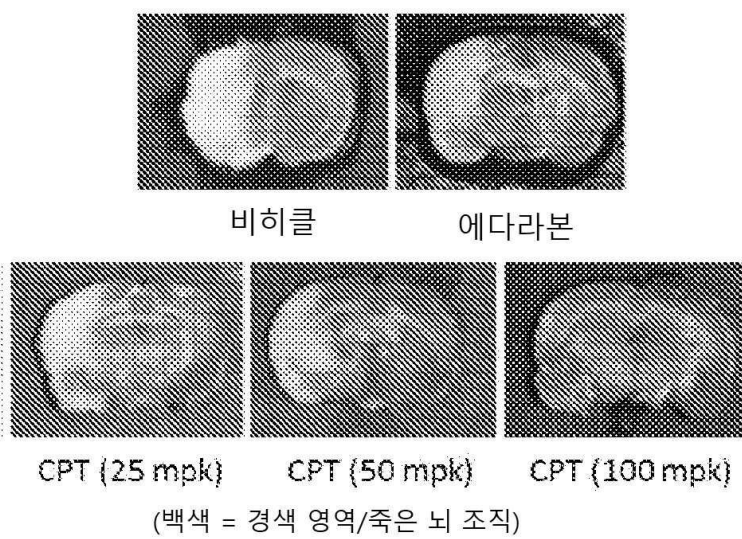
도면17



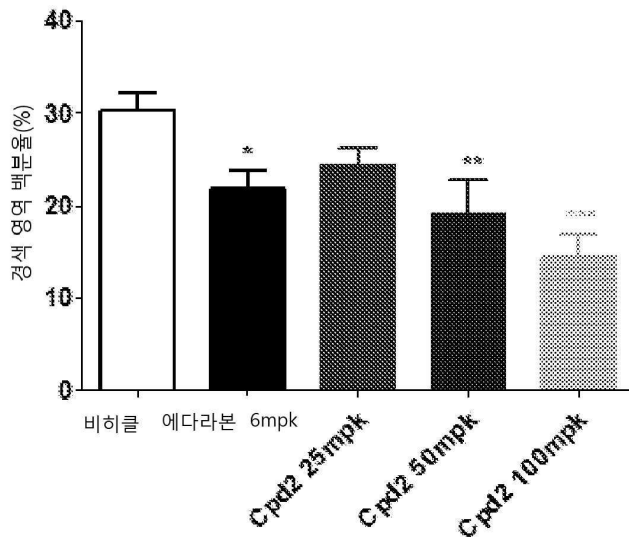
도면18



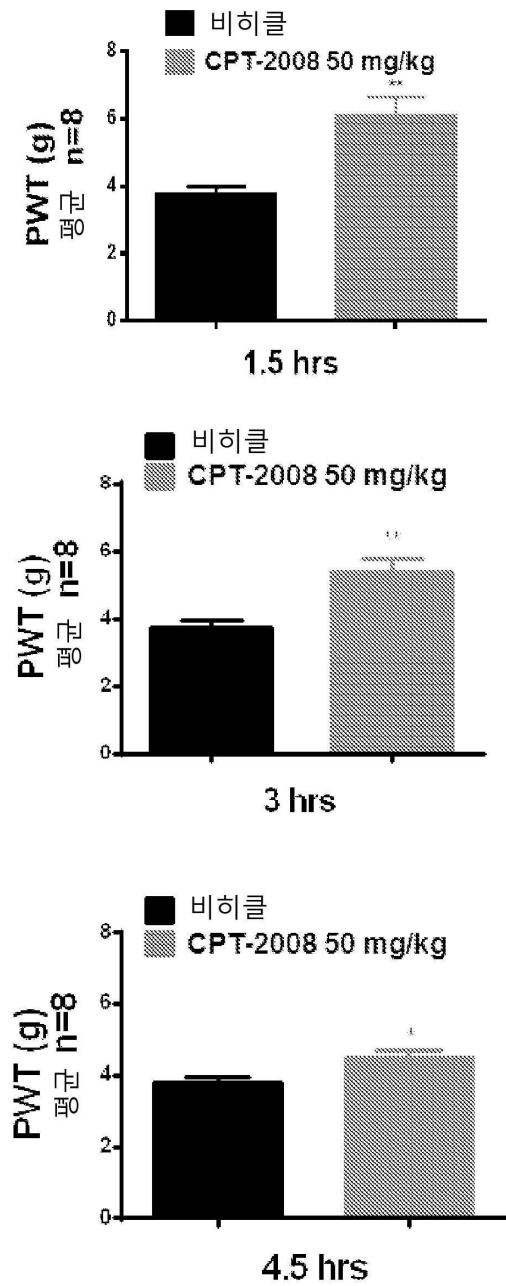
도면19a



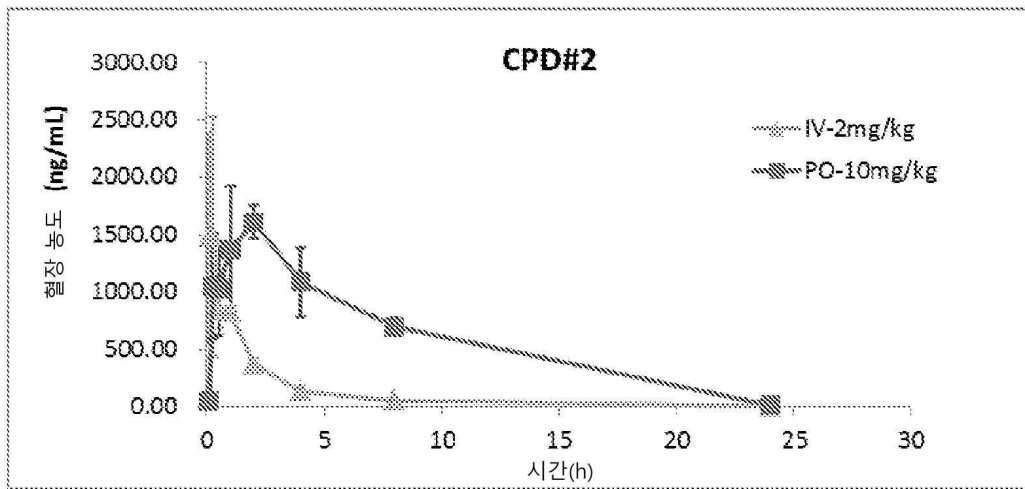
도면19b



도면20



도면21a



도면21b

