



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0088513
(43) 공개일자 2019년07월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/444 (2006.01) **A61K 31/519** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) **A61P 13/12** (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/444 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7018241
- (22) 출원일자(국제) 2017년11월22일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년06월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/063120
- (87) 국제공개번호 WO 2018/098353
국제공개일자 2018년05월31일
- (30) 우선권주장
62/425,832 2016년11월23일 미국(US)

- (71) 출원인
케모센트릭스, 인크.
미국, 캘리포니아 94043, 마운틴 뷰, 모드 애버뉴 850
- (72) 발명자
미아오 젠후아
미국, 캘리포니아 94043, 마운틴 뷰, 모드 애버뉴 850
샬 토마스
미국, 캘리포니아 94043, 마운틴 뷰, 모드 애버뉴 850
- (74) 대리인
강명구

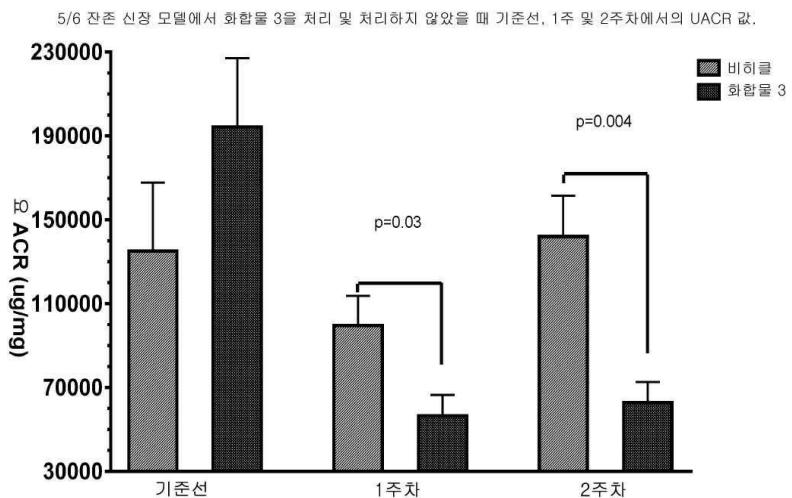
전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 국소 분절 사구체경화증의 치료 방법

(57) 요약

화학식 I의 화합물을 이용한 국소 분절 사구체경화증의 치료 방법이 제공된다. FSGS는 원발성 (원인 불명) 또는 속발성 일 수 있다. 속발성 FSGS는 감염 또는 바이러스, 가령, HIV, 겹상 적혈구병 또는 루푸스와 같은 질환, 독소 또는 약물, 가령, 합성대사 스테로이드, 해로인 또는 파미드로네이트, 가령, 만성 신우신염 및 역류가 있는 네프론 소실 및 과여과, 병적 비만, 또는 진성 당뇨병과 관련될 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 13/12 (2018.01)

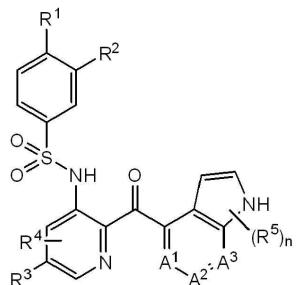
A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

유효량의 화학식 I의 화합물:



화학식 I

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 환자에서 국소 분절 사구체경화증 (FSGS) 치료 방법으로서,

이 때

R¹은 할로겐 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

R²는 수소, 할로겐, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, 또는 -CN이고;

R³는 수소, 할로겐, 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

R⁴는 수소, 할로겐, 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

각 R⁵는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -OH, 또는 -NH₂이고;

n은 0, 1, 2, 또는 3이고; 그리고

A¹, A², 및 A³ 각각은 -CH- 또는 -N-이고, 이 때 A¹, A², 또는 A³ 중 최소한 하나는 -N-인

국소 분절 사구체경화증 (FSGS) 치료 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

R¹은 할로겐 또는 메틸이고;

R²는 할로겐 또는 C₁₋₃ 할로알킬이고;

R³는 할로겐 또는 C₁₋₃ 알킬이고;

R⁴는 수소이고;

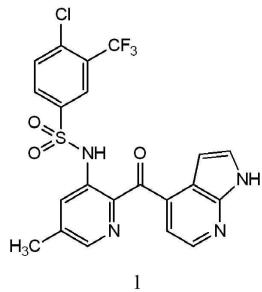
n은 0이고;

A²는 -CH-이고; 및

A³는 -N-인 방법.

청구항 3

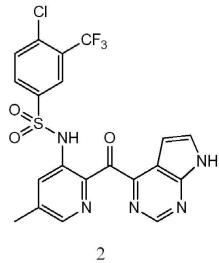
청구항 1 또는 2에 있어서, 화합물은:



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

청구항 4

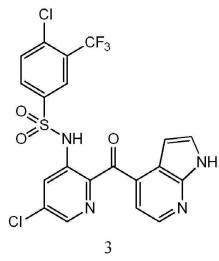
청구항 1 또는 2에 있어서, 화합물은:



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

청구항 5

청구항 1 또는 2에 있어서, 화합물은:



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서, 상기 FSGS 치료 방법은 FSGS의 증상 또는 합병증의 예방, 감소 또는 제거를 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서, 상기 FSGS 치료 방법은 환자에서 말기 신장 질환 발병의 예방, 제거 또는 지연을 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, FSGS는 원발성 FSGS임을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, FSGS는 속발성 FSGS임을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 속발성 FSGS는 감염 또는 바이러스, 질환, 독소 또는 약물에 대한 노출, 또는 네프론 소실 및 과여과와 관련됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

청구항 10에 있어서, FSGS는 HIV, 겹상 적혈구병, 루푸스, 합성대사 스테로이드, 헤로인 또는 파미드로네이트에 대한 노출, 만성 신우신염 및 역류, 병적 비만, 또는 진성 당뇨병과 관련됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 다음 중 하나 이상을 포함함을 특징으로 하는 방법: 단백뇨 감소, 단백뇨 증가 저속화, UACR 감소, 요 알부민 크레아틴 비율 (UACR) 증가 저속화, UAER 감소, UAE 증가 저속화, 알부민뇨 감소, 알부민뇨 증가 저속화, 사구체 밸세포 밀도 증가, 사구체 기저막 (GBM) 비후 예방 또는 저속화, 사구체 면적 감소, 신장 간질 대식세포수 감소, 신장 조직의 섬유화 감소 또는 저속화, 신장에서의 염증 중단 또는 감소, 대식세포-유도된 신장에 대한 손상 중단 또는 감소, 예상 사구체 여과율 (eGFR) 증가 또는 정규화, eGFR 저하 약화, 사구체경화증 감소, 사구체 세포외 기질의 팽창 중단 또는 감소, 유리질 종괴 (hyaline masses)의 침착 중단 또는 감소, 사구체 상피 과형성 병소 (EPHLs)의 중단 또는 감소, 및 림프구 침습 중단 또는 감소.

청구항 13

청구항 1 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 경구 투여됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

청구항 1 내지 13 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 1일 2회 투여됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

청구항 1 내지 14 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 1일 1회 투여됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

청구항 1 내지 15 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 하나 이상의 추가적인 치료 화합물을 투여하는 것을 추가적으로 포함하는 방법.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 하나 이상의 추가 치료 화합물은 혈압강하제, 스타틴, 혈관확장제, 스테로이드, 세포독성 약물, 이뇨제, 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID), 콜레스테롤 또는 트라이글리세라이드 환원제, 및 면역억제 약물 중 하나 이상에서 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

청구항 16에 있어서, 하나 이상의 추가 치료 화합물은 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제 및 안지오텐신 수용체 II 차단제 (ARB)로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

청구항 18에 있어서, 하나 이상의 추가 치료 화합물은 라미프릴, 폐린도프릴, 리시노프릴, 폐린도프릴 아르기닌, 캡토프릴, 스피라프릴, 퀴나프릴, 에날라프릴, 이미다프릴, 포시노프릴, 조페노프릴, 베나제프릴, 트

랜돌라프릴, 베라파밀, 베나제프릴, 암로디핀, 트랜돌라프릴, P-003, 실라자프릴, 멜라프릴, 모엑시프릴, 퀴나프릴, 포시노프릴, 테모카프릴, 로사르탄, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 텔미사르탄, 올메사르탄, 발사르탄, 아질사르탄, 텔미사르탄, 피마사르탄, EMA-401, 아질사르탄 메독소밀 포타슘, 스파르센탄, 칸데사르탄 실렉세틸, 올메사르탄 메독소밀, TRV-027, 로사르탄 포타슘, YH-22189, 아질사르탄 트라이메틸에탄올아민, 알리사르탄 아이소프록실, 및 에프로사르탄으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

청구항 16에 있어서, 하나 이상의 추가 치료 화합물은 B-림프구 항원 CD20 억제제, 소듐 글루코스 전달제-2 억제제, T 세포 표면 당단백질 CD28 억제제; 세포독성 T-림프구 단백질-4 자극인자, 38 MAP 키나아제 억제제, N 아세틸만노스아민 키나아제 자극인자, 부신피질자극 호르몬 리간드, 인테그린 알파-V/베타-3 길항제; 연결 조직 성장 인자 리간드 억제제, 및 TGF 베타 길항제로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

청구항 16에 있어서, 하나 이상의 추가 치료 화합물은 리툭시맙, 다파글리플로진, 스파르센탄, 아바타셉트, DMX-200, 프로파제르마늄, 이르베사르탄, 로스마피모드, X-M74, 액타 갤, VAR-200, 실렌지타이드, 팜레블루맙, DEX-M74, 프레솔리무맙, 및 SHP-627로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

청구항 16에 있어서, 하나 이상의 추가 치료 화합물은 엔도텔린 ET-A 길항제, 엔도텔린 ET-1 길항제, 엔도텔린 ET-2 길항제, 엔도텔린 ET-3 길항제, 엔도텔린 ET-B1 길항제, 엔도텔린 ET-B2 길항제, 엔도텔린 ET-C 길항제, B-림프구 자극인자 리간드 억제제, B-림프구 항원 CD20 억제제, 세포독성 T-림프구 단백질-4 자극인자, T 세포 표면 당단백질 CD28 억제제, MEKK-5 단백질 키나아제 억제제, 연결 조직 성장 인자 리간드 억제제, 만난-결합 렉틴 세린 프로테아제-2 억제제, Syk 티로신 키나아제 억제제, 소듐 글루코스 전달제-2 억제제, 에리쓰로포이에틴 수용체 작용제, 이노신 모노포스페이트 탈수소효소 억제제; C5 유전자 억제제, 인슐린 민감제, 포타슘 채널 억제제, 염류코르티코이드 수용체 길항제, Jak1 티로신 키나아제 억제제, Jak 티로신 키나아제 억제제, Jak2 티로신 키나아제 억제제, P2Y12 퓨린수용체 길항제, 보체 C5 인자 억제제, 칼시뉴린 억제제, 알도스테론 길항제, 염류코르티코이드 수용체 길항제, 레닌 억제제, 염류코르티코이드 수용체 길항제, FGF 수용체 길항제, PDGF 수용체 길항제, TGF 베타 길항제, p38 MAP 키나아제 억제제, 미오신 자극인자, 베타 2 아드레날린수용체 작용제, 글루코코르티코이드 작용제, 무스카린 수용체 길항제, 아포지질단백질 유전자 자극인자, 사이클로옥시게나아제 1 억제제, 바소프레신 V1 작용제, 안지오텐신 전환 효소 2 자극인자, PPAR 감마 작용제, 프로스타노이드 수용체 길항제, CX3CR1 케모카인 길항제, PDGF 수용체 베타 조절인자, 혜파린 작용제, 세포외 기질 단백질 조절인자, 염류코르티코이드 수용체 길항제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE)와 중성 펩티드내부 분해효소 (EP)의 이중 억제제, 및 다이펩티딜 펩티다제 억제제로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

청구항 16에 있어서, 하나 이상의 추가 치료 화합물은 INT-767, 벨리무맙, 시나칼세트, 리툭시맙, 로사르탄, 아바타셉트, 칸데사르탄, 셀론설크립, 미오-이노시톨 헥사포스페이트, PBI-4050, OMS-721, 포스타마티닙, 이르베사르탄, 카나글리플로진, 메톡시 폴리에틸렌 글리콜-에포에틴 베타, 마이코페놀레이트 모페틸, ALN-CC5, 오비누투주맙, 레나메진, 팔보시클리브, 보센탄, DM-199, 부데소나이드, 아미팜프리딘, 아미팜프리딘 포스페이트, 다브라페닙, 다파글리플로진, 다파글리플로진 프로페인디올, 코르티코트로핀, TNT-009, 데피브로타이드, 피네페논, 바리시티닙, 티카그렐러, 암브리센탄, 에콜리주맙, 페그비소만트, 에팔레스타트, 카모스타트 메실레이트, 옥트레오타이드, 옥트레오타이드 아세테이트, GKT-831, 올라리타이드, 바르독솔론, 바르독솔론 메틸, 톨밥탄, 올메사르탄 메독소밀, 타크롤리무스, MT-3995, 이르베사르탄 + 프로파제르마늄, 아타시셉트, 이페트로반, 이페트로반 소듐, 아파티닙, 아트라센탄, TAK-272, AST-120, 피마사르탄, GR-MD-02, CS-3150, 피르페니돈, 오메캄티브 메카르빌, 오메캄티브, 베클로메타손, 베클로메타손 다이프로피오네이트, 아파베탈론, 스파르센탄, ChronSeal, 아젤리라곤, 팜레블루맙, 아테시도르센, 가바펜틴 에나카르빌, 가바펜틴, 이미다프릴, 센데리티드, BMP-7, GLY-230, 재조합 에리쓰로포이에틴 자극 단백질, 2MD, 텔리프레신, 피리독사민 다이하이드로클로라이드, 피리독사민, DEX-M74, GSK-2586881, SER-150-DN, 클라조센탄, 블리시비모드, AKB-9778, 엡토터민 알파, 베나제프릴, 엠리카산, 에포프로스테놀, DW-1029M, 벤다작 리신, 셀리시클립, BPS-804, 아바코판, ALLO-ASC-DFU, SM-101, 플로잘리주맙, 베라프로스트 소듐, 베라프로스트, 로스마피모드, PEG-bHb-CO, 재조합 인간 알칼리성 포스

파타아제, CXA-10, SAR-407899, BI-655088, BOT-191, 술로덱사이드, 보나파니타제, 소마트로핀, 토피록소스탈트, SB-030, SHP-627, KBP-5074, EA-230, 에맙티캡 페골 (emapticap pegol), 소듐 페닐부티레이트, BB-3, Hemalb, 티릴라자드, ASP-8232, VPI-2690B, 옥트레오타이드 아세테이트, EPO-018B, 토라세마이드, 레인, PHN-033, 에프로사르탄, KP-100IT, NCTX, ERC-124, 사프로프테린, 파르나파린 소듐, 파르나파린, 페놀도팜, 및 비타민 D로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

청구항 1 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 또한 체외 혈액 정제, 동종이계 이식, 및/또는 줄기 세포 요법을 받게 됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

청구항 16 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료 화합물은 동시에 또는 순차적으로 투여됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

청구항 16 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 치료 화합물은 화학식 I의 화합물과 함께 단일 약제학적 조성물로서 또는 별도의 약제학적 조성물로서 투여됨을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2016년 11월 23일에 출원된 미국 가특허출원 62/425,832에 대한 우선권을 주장한다. 이 우선권 출원의 내용은 본 명세서에 그 전문이 참고문헌으로 포함된다.

기술분야

[0003] 본 명세서는 화학식 I의 화합물을 이용한 국소 분절 사구체경화증 (FSGS)의 치료 방법을 기재한다. FSGS는 광현미경검사에서 일부 (국소) 사구체만 그리고 관여하는 사구체의 부분 (분절)만 포함하는 것으로 나타나는 신장 병변들을 특징으로 하는 장애 그룹을 포함한다. FSGS는 유전적 위험 인자들 (유전적 FSGS), apoL1의 위험 변이체들에 대한 이형접합성 또는 동형접합성 (apoL1 FSGS), 바이러스에 대한 노출 (바이러스 FSGS), 네프론에 대한 여과 수요 증가 (적응성 FSGS, 네프론 소실, 고혈압, 비만, 다른 병태들의 세팅에서 발생할 수 있음), 독소 또는 약물 (독성 FSGS)에 대한 노출과 관련하여, 다른 신장 또는 전신 질환들과 관련하여 (2차 FSGS, 당뇨병, 루푸스 신염, 및 다른 질환들의 설정에서 발생할 수 있음), 인식될 또는 인식되지 않은 순환 인자들과 관련하여 발생할 수 있거나 또는 특발성 (원발성 FSGS) 일 수 있다.

[0004] FSGS는 원발성 (원인 불명) 또는 속발성 일 수 있다. 속발성 FSGS는 감염 또는 바이러스, 가령, HIV, 경상 적혈구병 또는 루푸스와 같은 질환, 독소 또는 약물, 가령, 합성대사 스테로이드, 헤로인 또는 파미드로네이트, 가령, 만성 신우신염 및 역류가 있는 네프론 소실 및 과여과, 병적 비만, 또는 진성 당뇨병과 관련될 수 있다.

배경기술

배경

[0006] FSGS는 원발성 발세포 손상으로 특징되는 질환, 및 임의의 형태의 만성 신장 질환 (CKD)에서 속발적으로 발생하는 병변 모두를 기재하기 위해 사용된다. 이는 광현미경검사에 의한 부분 (분절) 또는 일부 사구체 (국소)에서의 경화증의 존재로 정의된다. FSGS는 확인가능한 원인 없이 ("원발성" 또는 "특발성" FSGS는 사례의 80%를 차지한다) 또는 기존의 사구체 손상에 대한 반응으로, 가령, 고혈압 또는 비만으로 ("속발성" FSGS는 사례의 20%를 차지한다) 나타날 수 있다.

[0007] 가장 통상적인 FSGS 소견은 신증후군 이하 내지 신증후군 수준 범위의 단백뇨 (중증 단백뇨, 저알부민혈증 및 고지질혈증)이다. 중증 단백뇨는 신장 기능의 진행성 손실 (사구체경화증) 및 신장 부전을 초래한다. 이는 말기 신장 질환의 ~15% (ESRD)를 차지한다. 다량의 단백뇨 (>10-15 g/일)는 2-3 년 이내에 신장 기능의 급속한 악화 및 ESRD로의 진행을 초래한다. 다량의 단백뇨가 있는 FSGS 환자들의 생존율은 45%에 불과하다.

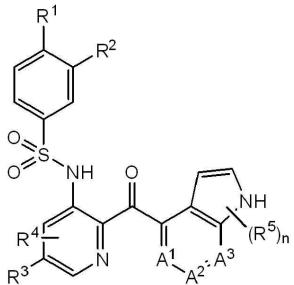
[0008] 국소 분절 사구체경화증은 국립 보건원 (NIH)의 희귀 질환 기구 (ORD)에 의해 "희귀 질환"으로 열거되어 있으

며 FSGS에 현재 승인된 약물은 없다. 미국에서 매년 약 5400명의 환자들이 FSGS를 진단받지만, 발생 사례의 수는 기타 신증후군 원인 이상으로 상승하고 있다. 대략 1,000명의 FSGS 환자들이 매년 신장 이식을 받는다. 그러나 신장 이식 후 수 시간 내 지수 주 이내에, FSGS는 대략 환자들의 30-40%에서 재발한다. 현재의 진료 기준은 스테로이드, 칼시뉴린 억제제, ACE 억제제 또는 ARB, 면역억제 약물, 이뇨제, 혈장분리교환술, 식이 변화 및 스타틴의 사용을 포함한다. 그러나 20%의 환자들만이 5년 치료 후 완전한 완화에 도달하며, 40%의 환자들은 전혀 완화를 보이지 않는다 (Focal and Segmental Glomerulosclerosis: Definition and Relevance of a Partial Remission. Troyanov et al., J Am Soc Nephrol 16: 1061-1068, 2005). 그러므로 여전히 질환을 치료함에 효능 있는 새로운 약물을 개발할 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0009] 간단한 요약

[0010] 본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물:



[0011]

[0012] 화학식 I

[0013] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 환자에서 국소 분절 사구체경화증 (FSGS) 치료 방법에 관한 것으로,

[0014] 이 때

[0015] R¹은 할로겐 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

[0016] R²는 수소, 할로겐, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, C₁₋₆ 할로알킬, C₁₋₆ 할로알콕시, 또는 -CN이고;

[0017] R³는 수소, 할로겐, 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

[0018] R⁴는 수소, 할로겐, 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

[0019] 각 R⁵는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, -OH, 또는 -NH₂이고;

[0020] n은 0, 1, 2, 또는 3이고; 그리고

[0021] A¹, A², 및 A³ 각각은 -CH- 또는 -N-이고, 이 때 A¹, A², 또는 A³ 중 최소한 하나는 -N-이다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도면

도 1은 5/6 잔존 신장 모델에서 화합물 3을 처리 및 처리하지 않았을 때 기준선, 1주 및 2주에서 UACR 값을 보여준다.

도 2는 5/6 잔존 신장 모델에서 화합물 3을 처리 및 처리하지 않았을 때 대식세포 함량을 총 면적의 백분율로 보여준다.

도 3은 5/6 잔존 신장 모델에서 화합물 3을 처리 및 처리하지 않았을 때 신장 간질 대식세포의 대표적인 이미지를 보여준다.

도 4는 신장 모델에서 화합물 3을 처리 및 처리하지 않았을 때 사구체 횡단면 당 발세포 수를 보여준다.

도 5는 5/6 잔존 신장 모델에서 화합물 3을 처리 및 처리하지 않았을 때 발세포의 대표적인 이미지를 보여준다.

도 6은 5/6 잔존 신장 모델에서 화합물 3으로 처리 및 처리하지 않았을 때 건강한 대조 생쥐 및 5/6 신절제 생쥐 (nephrectomized mice)에서 메산지움 용해 (mesangiolysis)가 있는 사구체의 백분율을 보여준다.

도 7은 메산지움 용해가 있는 사구체의 대표적인 이미지를 보여준다.

도 8은 아드리아마이신 신장병 모델에서 화합물 1, 칸데사르탄 및 화합물 1과 칸데사르탄의 조합 처리 후 1, 2, 및 3주에서 UACR 수준을 비히클과 비교하여 보여준다.

도 9는 아드리아마이신 신장병 모델에서 화합물 1, 칸데사르탄 및 화합물 1과 칸데사르탄의 조합 처리 후 1, 2, 및 3주에서 UAER 수준을 비히클과 비교하여 보여준다.

도 10은 5/6 잔존 신장 모델에서 화합물 3 처리, 칸데사르탄 처리 및 화합물 3과 칸데사르탄 조합 처리시 기준선, 1, 2 및 3주에서 UAER 값을 보여준다.

도 11은 5/6 잔존 신장 모델에서 화합물 3 처리, 칸데사르탄 처리 및 화합물 3과 칸데사르탄 조합 처리시 기준선, 1주 및 2주에서 UACR 값을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023]

상세한 설명

[0024]

약어 및 정의

[0025]

본 발명의 화합물, 조성물, 방법 및 과정들을 설명할 때, 달리 지시되지 않는 한, 다음 용어들은 다음과 같은 의미를 가진다.

[0026]

"알킬"은, 그 자체 또는 또 다른 치환체의 일부로서 탄화수소 그룹을 지칭하며, 이는 지정된 탄소 원자의 수를 가지는 선형, 고리형, 또는 분지형 또는 이의 조합일 수 있다 (즉, C₁₋₈은 1 내지 8개 탄소 원자를 의미). 알킬 그룹의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, t-뷰틸, 아이소뷰틸, sec-뷰틸, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, 사이클로헥실)메틸, 사이클로프로필메틸, 바이사이클로[2.2.1]헵테인, 바이사이클로[2.2.2]옥테인, 등을 포함한다. 달리 지시되지 않는 한, 알킬 그룹은 치환되지 않는다. 치환된 알킬의 예에는 할로알킬, 싸이오알킬, 아미노알킬, 등이 포함된다.

[0027]

"알콕시"는 -O-알킬을 지칭한다. 알콕시 그룹의 예들에는 메톡시, 에톡시, n-프로포시 등이 포함된다.

[0028]

"알켄일"은 불포화 탄화수소 그룹을 지칭하며, 이는 선형, 사이클릭 또는 분지형 또는 이의 조합일 수 있다. 2-8개의 탄소 원자를 가지는 알켄일 그룹이 바람직하지만, 알켄일은 8개 초과의 탄소 원자를 가질 수 있다. 알켄일 그룹은 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 이중 결합을 포함할 수 있다. 알켄일 그룹의 예들에는 에텐일, n-프로펜일, 아이소펜텐일, n-뷰트-2-엔일, n-헥스-3-엔일, 사이클로헥센일, 사이클로펜텐일 등을 포함한다. 알켄일 그룹은, 달리 지시되지 않는 한, 치환되지 않는다.

[0029]

"알카인일"은 불포화 탄화수소 그룹을 지칭하며, 이는 선형, 사이클릭 또는 분지형 또는 이의 조합일 수 있다. 2-8개의 탄소 원자를 가지는 알카인일 그룹이 바람직하다. 알카인일 그룹은 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함할 수 있다. 알카인일 그룹의 예들에는 에타인일, n-프로파인일, n-뷰트-2-인일, n-헥스-3-인일 등이 포함된다. 알카인일 그룹은, 달리 지시되지 않는 한, 치환되지 않는다.

[0030]

"아릴"은 단일 고리 (모노사이클릭) 또는 다중 고리 (바이사이클릭)를 가지는 다중불포화된, 방향족 탄화수소 그룹을 지칭하며, 이는 서로 접합되거나, 공유결합될 수 있다. 6-10개의 탄소 원자를 가지는 아릴 그룹이 바람직하며, 이러한 탄소 원자의 수는 예를 들어 C₆₋₁₀으로 표시될 수 있다. 아릴 그룹의 예에는 페닐 및 나프탈렌-1-일, 나프탈렌-2-일, 바이페닐 등이 포함된다. 아릴 그룹은, 달리 지시되지 않는 한, 치환되지 않는다.

[0031]

"할로" 또는 "할로겐"은, 그 자체 또는 치환체의 일부로서, 염소, 브로민, 아이오딘, 또는 플루오린 원자를 지칭한다.

[0032]

"할로알킬"은, 치환된 알킬 그룹으로서, 모노할로알킬 또는 폴리할로알킬 그룹을 지칭하며, 가장 일반적으로

1-3개의 할로겐 원자로 치환된다. 예로는 1-클로로에틸, 3-브로모프로필, 트라이플루오로메틸 등을 포함한다.

[0033]

"헤테로사이클릴"은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자(일반적으로 1 내지 5개의 헤테로원자)를 포함하는 포화 또는 불포화 비방향족 고리를 지칭한다. 헤테로사이클릴 고리는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있다. 바람직하게, 이들 그룹은 0-5개의 질소 원자, 0-2개의 황 원자 및 0-2개의 산소 원자를 포함한다. 더욱 바람직하게, 이들 그룹은 0-3개의 질소 원자, 0-1개의 황 원자 및 0-1개의 산소 원자를 포함한다. 헤테로사이클 그룹의 예로는 피롤리딘, 피페리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 뷰티로락탐, 발레로락탐, 이미다졸리딘온, 하이단토인, 다이옥솔레인, 프탈이미드, 피페리딘, 1,4-다이옥세인, 모폴린, 싸이오모폴린, 싸이오모폴린-S-옥사이드, 피페리딘-S,S-다이옥사이드, 피페라진, 피란, 피리돈, 3-피롤린, 싸이오피란, 피론, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로싸이오펜, 퀴누클리딘 등을 포함한다. 바람직한 헤테로사이클릭 그룹은 모노사이클릭이지만, 아릴 또는 헤테로아릴 고리 시스템에 접합되거나 공유 결합될 수 있다.

[0034]

"헤테로아릴"은 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 방향족 그룹을 지칭하며, 헤테로아릴 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있다. 예로는, 피리딜, 피리다진일, 피라진일, 피리미딘일, 트라이아진일, 퀴놀린일, 퀴녹살린일, 퀴나졸린일, 시놀린일, 프탈라진일, 벤조트리아진일, 퓨린일, 벤즈이미다졸릴, 벤조파라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈아이소옥사졸릴, 아이소벤조퓨릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤조트리아진일, 싸이에노피리딘일, 싸이에노피리미딘일, 피라졸로피리미딘일, 이미다조피리딘, 벤조싸이아졸릴, 벤조퓨란일, 벤조싸이엔일, 인돌릴, 아자인돌릴, 아자인다졸릴, 퀴놀릴, 아이소퀴놀릴, 아이소싸이아졸릴, 피라졸릴, 인다졸릴, 프테리딘일, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이아졸릴, 싸이아다이아졸릴, 피롤릴, 싸이아졸릴, 퓨릴 또는 싸이엔일을 포함한다. 바람직한 헤테로아릴 그룹은 적어도 하나의 아릴 고리 질소 원자를 가지는 헤테로아릴 그룹, 예컨대 퀴놀린일, 퀴녹살린일, 퓨린일, 벤즈이미다졸릴, 벤조파라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조싸이아졸릴, 인돌릴, 퀴놀릴, 아이소퀴놀릴 등이다. 바람직한 6-고리 헤테로아릴 시스템은 피리딜, 피리다진일, 피라진일, 피리미딘일, 트라이아진일 등을 포함한다. 바람직한 5-고리 헤테로아릴 시스템은 아이소싸이아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 싸이엔일, 퓨릴, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이아졸릴, 피롤릴, 싸이아졸릴 등을 포함한다.

[0035]

헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 임의의 가능한 고리 탄소 또는 헤테로원자에 결합될 수 있다. 각각의 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 고리를 가질 수 있다. 다중 고리가 존재하는 경우, 서로 접합되거나 공유 결합될 수 있다. 각각의 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자(일반적으로 1 내지 5개의 헤테로원자)를 포함해야 한다. 바람직하게, 이들 그룹은 0-5개의 질소 원자, 0-2개의 황 원자 및 0-2개의 산소 원자를 포함한다. 더욱 바람직하게, 이들 그룹은 0-3개의 질소 원자, 0-1개의 황 원자 및 0-1개의 산소 원자를 포함한다. 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 그룹은, 달리 지시되지 않는 한, 치환되지 않는다. 치환된 그룹에 있어서, 치환은 탄소 또는 헤테로원자에 존재할 수 있다. 예를 들어, 치환이 옥소 ($=O$ 또는 $-O^-$)인 경우, 생성된 그룹은 카보닐 ($-C(O)-$) 또는 N-옥사이드 ($-N^+O^-$) 중 하나를 가질 수 있다.

[0036]

치환된 알킬, 치환된 알켄일, 및 치환된 알카인일에 적합한 치환체로는 할로겐, $-CN$, $-CO_2R'$, $-C(O)R'$, $-C(O)NR'R''$, 옥소 ($=O$ 또는 $-O^-$), $-O-$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)NR'R''$, $-NO_2$, $-NR'C(O)R''$, $-NR'''C(O)NR'R''$, $-NR'R''$,

[0037]

$-NR'CO_2R''$, $-NR'S(O)R''$, $-NR'S(O)_2R'''$,

[0038]

$-NR'''S(O)NR'R''$, $-NR'''S(O)_2NR'R''$, $-SR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'-C(NHR'')=NR'''$, $-SiR'R''R'''$, $-N_3$, 치환된 또는 비치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴을 포함한다.

[0039]

가능한 치환체의 수는 0 내지 $(2 m'+1)$ 의 범위이며, m' 은 이러한 라디칼의 탄소 원자의 전체 수이다.

[0040]

치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴 및 치환된 헤테로사이클릴에 적합한 치환체로는 할로겐, $-CN$, $-CO_2R'$, $-C(O)R'$, $-C(O)NR'R''$, 옥소 ($=O$ 또는 $-O^-$), $-O-$, $-OC(O)R'$, $-OC(O)NR'R''$, $-NO_2$, $-NR'C(O)R''$, $-NR'''C(O)NR'R''$,

[0041] $-NR'R'', -NR'CO_2R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)_2R'',$

[0042] $-NR'''S(O)NR'R'', -NR'''S(O)_2NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)_2R', -S(O)_2NR'R'',$

[0043] $-NR'-C(NHR'')=NR''', -SiR'R''R''', -N_3$, 치환된 또는 비치환된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 비치환된 C₂₋₈ 알켄일, 치환된 또는 비치환된 C₂₋₈ 알카인일, 치환된 또는 비치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴으로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 가능한 치환체의 수는 0 내지 방향족 고리 시스템 상의 열린 원자가 전체 수의 범위이다.

[0044] 상기에서 사용되는 바와 같이, R', R'' 및 R'''는 각각 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 C₁₋₈ 알킬, 치환된 또는 비치환된 C₂₋₈ 알켄일, 치환된 또는 비치환된 C₂₋₈ 알카인일, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴옥시알킬을 포함하는 다양한 그룹을 지시한다. R' 및 R''이 동일한 질소 원자에 부착되는 경우, 질소원자와 결합되어 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다 (예를 들어, -NR'R''은 1-피롤리딘일 및 4-모폴린일을 포함).

[0045] 게다가, R' 및 R'', R''' 및 R''', 또는 R' 및 R'''는, 부착되는 원자(들)과 함께, 치환된 또는 비치환된 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다.

[0046] 아릴 또는 헤테로아릴 고리 중 인접한 원자 상의 치환체 중 2개는 선택적으로 화학식 $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$ 의 치환체로 대체될 수 있으며, T 및 U는 독립적으로 $-NR''''-$, $-O-$, $-CH_2-$ 또는 단일 결합이며, q는 0 내지 2의 정수이다. 택일적으로, 아릴 또는 헤�테로아릴 고리의 인접 원자들에 대한 치환기들 중 2개는 선택적으로 화학식 $-A'-(CH_2)_r-B'$ 의 치환기로 대체될 수 있으며, 여기서 A 및 B는 독립적으로 $-CH_2-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR''''-$, 또는 단일 결합이고, r은 1 내지 3의 정수이다. 이렇게 형성된 새로운 고리의 단일 결합 중 하나는 선택적으로 이중결합으로 대체될 수 있다. 택일적으로, 아릴 또는 헤�테로아릴 고리의 인접한 원자상의 치환체 중 2개는 선택적으로 화학식 $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ 의 치환체로 대체될 수 있으며, s 및 t는 독립적으로 0 내지 3의 정수이며, X는 $-O-$, $-NR''''-$,

[0047] $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, 또는 $-S(O)_2NR'-$ 이다. R''''는 수소 또는 비치환된 C₁₋₈ 알킬로부터 선택된다.

[0048] "헤테로원자"는 산소 (O), 질소 (N), 황 (S) 및 실리콘 (Si)을 포함한다.

[0049] "자연 동위원소 풍부량 이상"은 자연적으로 측정된 화학적 원소의 동위원소가 풍부함을 지칭한다.

[0050] "약제학적으로 허용되는" 담체, 희석제, 또는 부형제는 제제의 다른 성분과 양립할 수 있으며, 이의 수용자에게 해롭지 않은 담체, 희석제, 또는 부형제이다.

[0051] "약제학적으로-허용되는 염"은 포유동물과 같은 환자에게 투여하기에 허용되는 염 (예컨대, 주어진 투여 용법에 대해 허용되는 포유동물 안정성을 가지는 염)을 지칭한다. 이러한 염은 본 명세서에 기재된 화합물에서 발견되는 특정 치환체에 따라 약제학적으로-허용되는 무기 또는 유기 염기 및 약제학적으로-허용되는 무기 또는 유기 산으로부터 유도될 수 있다. 본 발명의 화합물이 상대적 산성 작용기를 포함하는 경우, 순수한 또는 적절한 불활성 용매에서 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 원하는 염기와 접촉시킴으로써, 염기 부가 염이 수득될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 무기 염기로부터 유도된 염으로는, 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 제2 망간, 제1 망간, 포타슘, 소듐, 및 아연 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 약제학적으로-허용되는 유기 염기로부터 유도된 염으로는, 치환된 아민, 사이클릭 아민, 천연 존재 아민 등을 비롯한 1차, 2차, 3차 및 4차 아민의 염, 예컨대 아르기닌, 베타인, 카페인, 쿨린, N,N'-다이벤질에틸렌다이아민, 다이에틸아민, 2-다이에틸아미노에탄올, 2-다이메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, N-에틸모폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 아이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 모폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로케인, 퓨린, 췌오브로민, 트라이에틸아민, 트라이메틸아민, 트라이프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다. 본 발명의 화합물이 상대적 염기성 작용기를 포함하는 경우, 순수한 또는 적절한 불활성 용매에서 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 원하는 산과 접촉시킴으로써, 산 부가 염이 수득될 수 있다. 약제학적으로-허용되는 산으로부터 유도된 염으로는 아세트산, 아스코브르산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 시트르산, 에테인설폰산, 퓨마르산, 글루콘산, 글루탐산, 히

푸르산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 락토바이오닉산, 말레산, 말산, 만델산, 메테인설폰산, 뮤신산, 나프탈렌설폰산, 니코틴산, 질산, 파모인산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산 등을 포함한다.

[0052] 또한 아미노산의 염, 예컨대, 알지네이트 등, 및 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등과 같은 유기 산의 염이 포함된다 (예를 들어, Berge, S.M. et al, "Pharmaceutical Salts", J. Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19를 참조). 본 발명의 구체적인 특정 화합물은 염기성 및 산성 작용기 모두를 포함하여, 해당 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 전환될 수 있도록 한다.

[0053] 이러한 화합물의 중성 형태는 바람직하게 염을 염기 또는 산과 접촉시키고, 종래의 방식으로 모체 화합물을 단리시킴으로써 재생성된다. 화합물의 모체 형태는 특정 물리적 성질, 예컨대, 극성 용매에서의 용해도에 있어 다양한 염 형태들과 상이할 수 있지만, 그렇지 않으면 염은 본 발명의 목적을 위한 화합물의 모체 형태와 동일하다.

[0054] 염 형태 이외에도, 본 발명은 프로드럭 형태의 화합물을 제공한다. 본 명세서에 기재된 화합물의 프로드럭은 생리학적 조건하에 용이하게 화학적 변화를 거쳐, 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물이다. 또한, 프로드럭은, 생체 외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 프로드럭은 적합한 효소 또는 화학적 시약을 가지는 경피 패치 저장소에 배치되는 경우, 본 발명의 화합물로 느리게 전환될 수 있다.

[0055] "치료학적 유효량"은 치료를 필요로 하는 환자에게 투여되는 경우 치료를 수행하기에 충분한 양을 지칭한다.

[0056] 본 명세서에서 사용되는, "치료하는" 또는 "치료"는 환자, 예컨대 포유동물 (구체적으로 인간 또는 반려 동물)에게서 질환 또는 의학적 병태를 치료하는 것 또는 이의 치료를 지칭하며, 이는 질환 또는 의학적 병태의 개선, 즉, 환자의 질환 또는 의학적 병태의 제거 또는 이의 퇴행; 질환 또는 의학적 병태를 억제, 예를 들어 환자의 질환 또는 의학적 병태의 진행의 둔화 또는 저지; 또는 환자의 질환 또는 의학적 병태의 증상을 개선; 또는 질환 진행을 예방하는 것을 포함한다.

[0057] "UACR"은 요 알부민 대 크레아틴 비율을 지칭한다.

[0058] "UAER"은 요 알부민 배설률을 지칭한다.

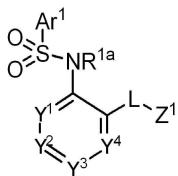
[0059] 본 발명의 특정 화합물은 비용매화 형태 뿐만 아니라 수화된 형태를 비롯한 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태 및 비용매화된 형태 모두 본 발명의 범위에 속하는 것으로 한다.

[0060] 본 발명의 특정 화합물은 호변 이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 화합물의 이러한 모든 호변 이성질체 형태가 본 발명의 범위 내에 속하는 것은 해당 분야의 숙련된 기술자에게 명백할 것이다. 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자 (광학 중심) 또는 이중 결합; 라세미체, 부분입체 이성질체, 기하 이성질체를 가지며, 각각의 이성질체 (예를 들어 별도의 거울상 이성질체)는 모두 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 한다.

[0061] 화합물은 임의의 수의 수소 원자가 중수소 (^2H) 동위원소로 대체되도록 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 원자 중 하나 이상에서 비자연 비율의 원자 동위원소를 포함할 수 있다. 비자연 비율의 동위원소는 해당 원자에 대해 자연에서 발견되는 양 대비 100% 범위로 정의될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 방사능활성 동위원소, 예를 들어 삼중수소 (^3H), 아이오드-125 (^{125}I) 또는 탄소-14 (^{14}C), 또는 방사능비활성 동위원소, 예컨대 중수소 (^2H) 또는 탄소-13 (^{13}C)를 포함할 수 있다. 이러한 동위 원소의 변화는 본 명세서의 다른 부분에 기재된 것에 추가적인 유용성을 제공 할 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소의 변형은, 방사성의 여부와 관계 없이, 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 동위 원소 변이체는, 비제한적으로, 진단 및/또는 영상화 시약으로서, 또는 세포독성/방사성 독성 치료제로서 추가적인 유용성을 찾을 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 동위원소 변이체는 치료 동안 향상된 안전성, 내약성 또는 효능에 기여할 수 있는 변형된 약물동역학 및 약물 역학 특성을 가질 수 있다.

FSGS 치료 방법

[0063] 본 발명은 환자에게 FSGS를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 Ia의 화합물:



[0064]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하며, 여기서

[0066]

Ar^1 은 치환된 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴 및 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0067]

R^{1a} 는 수소, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_{2-6} 알켄일, 치환된 또는 비치환된 C_{2-6} 알카인일, 및 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0068]

Y^1 은 $-\text{CR}^{2a}-$, $-\text{N}-$, 및 $-\text{N}^+(O)^- \ominus$ 이고;

[0069]

Y^2 는 $-\text{CR}^{2b}-$, $-\text{N}-$, 및 $-\text{N}^+(O)^- \ominus$ 이고;

[0070]

Y^3 는 $-\text{CR}^{2c}-$, $-\text{N}-$, 및 $-\text{N}^+(O)^- \ominus$ 이고;

[0071]

R^{2a} , R^{2b} , 및 R^{2c} 는 각각 수소, 할로겐, $-\text{CN}$, $-\text{C(O)R}^{3a}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{3a}$, $-\text{C(O)NR}^{3a}\text{R}^{4a}$,

[0072]

$-\text{OR}^{3a}$, $-\text{OC(O)R}^{3a}$, $-\text{OC(O)NR}^{3a}\text{R}^{4a}$, $-\text{SR}^{3a}$, $-\text{S(O)R}^{3a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{3a}$,

[0073]

$-\text{S(O)}_2\text{NR}^{3a}\text{R}^{4a}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^{3a}\text{R}^{4a}$, $-\text{NR}^{3a}\text{C(O)R}^{4a}$, $-\text{NR}^{3a}\text{C(O)OR}^{4a}$,

[0074]

$-\text{NR}^{3a}\text{S(O)}_2\text{R}^{4a}$, $-\text{NR}^{3a}\text{C(O)NR}^{4a}\text{R}^{5a}$, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_{2-8} 알켄일, 치환된 또는 비치환된 C_{2-8} 알카인일, 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤�테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤�테로아릴으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0075]

R^{3a} , R^{4a} , 및 R^{5a} 는 각각 수소, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_{2-8} 알켄일, 치환된 또는 비치환된 C_{2-8} 알카인일, 치환된 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴, 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤�테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤�테로사이클릴으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0076]

R^{3a} 및 R^{4a} , R^{4a} 및 R^{5a} 또는 R^{3a} 및 R^{5a} 는, 부착되는 원자와 함께, 치환된 또는 비치환된 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있고;

[0077]

L 은 결합, $-O-$, $-\text{S}-$, $-\text{S(O)}-$,

[0078]

$-\text{S(O)}_2-$, $-\text{CR}^6\text{R}^7-$, $-\text{NR}^8-$, $-\text{C(O)}-$ 및 $-\text{NR}^8\text{C(O)}-$ 로 구성된 군으로부터 선택되고;

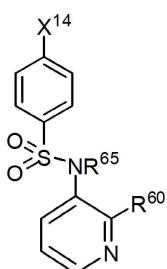
[0079]

R^6 및 R^7 은 각각 수소, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 C_{2-6} 알켄일, 치환된 또는 비치환된 C_{2-6} 알카인일, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{S(O)R}^9$, 및 $-\text{S(O)}_2\text{R}^9$ 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0080]

R^6 및 R^7 은, 부착되는 탄소 원자와 함께, 치환된 또는 비치환된 C_{3-8} 사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;

- [0082] R^9 은 수소, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_{2-8} 알켄일, 치환된 또는 비치환된 C_{2-8} 알카인일, 치환된 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴, 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴으로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0083] R^{10} 및 R^{11} 은 각각 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤�테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴, 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤�테로아릴, 치환된 또는 비치환된 C_{2-8} 알켄일, 및 치환된 또는 비치환된 C_{2-8} 알카인일으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0084] $-NR^{10}R^{11}$ 중 R^{10} 및 R^{11} 은, 질소와 함께, 치환된 또는 비치환된 C_{3-8} 사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤�테로사이클릴을 형성할 수 있고;
- [0085] R^8 은 수소, $C(O)R^{12}$, $S(O)_2R^{12}$, CO_2R^{12} , 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤�테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 C_{2-6} 알켄일, 및 치환된 또는 비치환된 C_{2-6} 알카인일으로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0086] R^{12} 은 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_{2-6} 알켄일, 치환된 또는 비치환된 C_{2-6} 알카인일, 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤�테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴, 및 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤�테로아릴으로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0087] Z^1 은 치환된 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴, 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤�테로아릴, 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤�테로사이클릴, 및
- [0088] $-NR^{13}R^{14}$ 으로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0089] R^{13} 및 R^{14} 은 각각 수소, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 C_{2-8} 알켄일, 치환된 또는 비치환된 C_{2-8} 알카인일, 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤�테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴, 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤�테로아릴, 치환된 또는 비치환된 (C_{1-4} 알킬)-(C_{6-10} 아릴), 및 치환된 또는 비치환된 (C_{1-4} 알킬)-(5- 내지 10-원 헤�테로아릴)으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0090] R^{13} 및 R^{14} 은, 질소와 함께, 치환된 또는 비치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤�테로사이클릴을 형성할 수 있고;
- [0091] Y^4 는 $-N-$ 및 $-N^+(O)^-$ 으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0092] 일부 구체예에서, 화학식 CC의 화합물은 화학식 (Ia)으로부터 배제되고:



CC

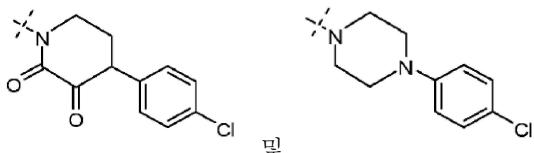
여기서 X^{14} 는 $-Cl$, $-NO_2$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-NHC(O)CH_3$, 및 $-CH_2CH_2-$ (페닐)으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0096] R^{65} 는 수소, 치환된 또는 비치환된 C_{1-4} 알킬, 및 치환된 또는 비치환된

[0097] $-SO_2$ (페닐)으로 구성된 군으로부터 선택되고; 및

[0098] R^{60} 은 $-NR^{61}CH_2CH_2OR^{62}$, $-NR^{61}CH_2CH_2NR^{63}R^{64}$, $-NR^{61}CH_2CH_2SR^{62}$,

[0099]



[0100] 로 구성된 군에서 선택되고;

[0101] 여기서 R^{61} 은 수소 및 치환된 또는 비치환된 페닐으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0102] R^{62} 는 치환된 또는 비치환된 페닐, 및 치환된 또는 비치환된 C_{1-4} 알킬으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0103] R^{63} 및 R^{64} 는 각각 수소, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 $-SO_2$ (페닐), $-C(O)CH_3$, $-C(O)C(O)OH$, 및 $-C(O)_2C(CH_3)_3$ 로 구성된 그룹에서 독립적으로 선택된다.

[0104] 일부 구체예에서, Z^1 은 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다.

[0105] 일부 구체예에서, L 은 $-C(O)-$ 이다.

[0106] 일부 구체예에서, Y^1 은 $-CR^{2a}-$; Y^2 는 $-CR^{2b}-$ 이고; Y^3 은 $-CR^{2c}-$ 이고; R^{2a} , R^{2b} , 및 R^{2c} 는 각각 수소, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0107] 일부 구체예에서, R^{1a} 은 수소 또는 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬으로 구성된 군으로부터 선택된다.

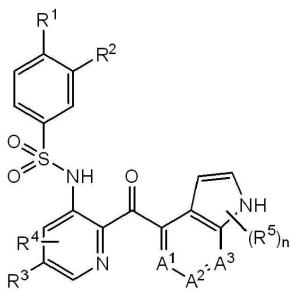
[0108] 일부 구체예에서, Ar^1 은 치환된 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴이다. 일부 구체예에서, Ar^1 은 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬에서 선택된 1 내지 3개 치환체들로 치환된 C_{6-10} 아릴이다. 일부 구체예에서, Ar^1 은 할로겐, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 할로알킬에서 선택된 1 내지 3개 치환체들로 치환된 페닐이다.

[0109] 일부 구체예에서, Y^4 는 $-N-$ 이다.

[0110] 일부 구체예에서, Z^1 은 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤�테로아릴이고; L 은 $-C(O)-$ 이고; Y^1 은 $-CR^{2a}-$; Y^2 은 $-CR^{2b}-$ 이고; Y^3 은 $-CR^{2c}-$ 이고; R^{2a} , R^{2b} , 및 R^{2c} 는 각각 수소, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^{1a} 는 수소 또는 치환된 또는 비치환된 C_{1-8} 알킬으로 구성된 군으로부터 선택되고; Ar^1 은 치환된 또는 비치환된 C_{6-10} 아릴이고; Y^4 는 $-N-$ 이다.

[0111] 일부 구체예에서, Z^1 은 비치환된 9- 내지 10-원의 헤테로아릴이고; L 은 $-C(O)-$ 이고; Y^1 은 $-CR^{2a}-$ 이고; Y^2 는 $-CR^{2b}-$ 이고; Y^3 은 $-CR^{2c}-$ 이고; R^{2a} , R^{2b} , 및 R^{2c} 는 각각 수소, 할로겐, 및 C_{1-8} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고; R^{1a} 는 수소 또는 C_{1-8} 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고; Ar^1 은 할로겐, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-6} 할로알킬에서 선택된 1 내지 3개 치환체들로 치환된 페닐이고; Y^4 는 $-N-$ 이다.

[0112] 본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 환자에서 국소 분절 사구체경화증 (FSGS) 치료 방법을 또한 제공한다:



[0113]

화학식 I

[0115]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하며, 여기서

[0116]

R<sup>1</sup>은 할로겐 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0117]

R<sup>2</sup>는 수소, 할로겐, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, 또는 -CN이고;

[0118]

R<sup>3</sup>는 수소, 할로겐, 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0119]

R<sup>4</sup>는 수소, 할로겐, 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0120]

각 R<sup>5</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, -OH, 또는 -NH<sub>2</sub>이고;

[0121]

n은 0, 1, 2, 또는 3이고; 그리고

[0122]

A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, 및 A<sup>3</sup> 각각은 -CH- 또는 -N-이고, 이 때 A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, 또는 A<sup>3</sup> 중 최소한 하나는 -N-이다.

[0123]

일부 구체예에서, R<sup>1</sup>은 할로겐 또는 메틸이고;

[0124]

R<sup>2</sup>는 할로겐 또는 C<sub>1-3</sub> 할로알킬이고;

[0125]

R<sup>3</sup>는 할로겐 또는 C<sub>1-3</sub> 알킬이고;

[0126]

R<sup>4</sup>는 수소이고;

[0127]

n은 0이고;

[0128]

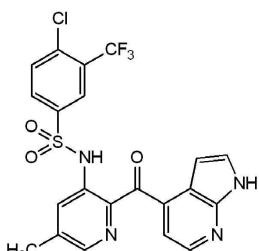
A<sup>2</sup>는 -CH-이고; 및

[0129]

A<sup>3</sup>는 -N-이다.

[0130]

일부 구체예들에서, 화합물은:



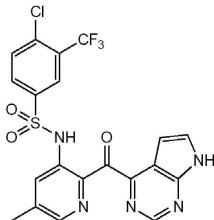
[0131]

1,

[0132]

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

[0133] 일부 구체예에서, 화합물은

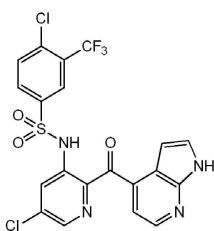


2

[0134]

[0135] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

[0136] 일부 구체예에서, 화합물은



3

[0137]

[0138] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 방법.

[0139] 일부 구체예에서, 상기 FSGS 치료 방법은 FSGS의 증상 또는 합병증 예방, 감소 또는 제거를 포함한다.

[0140] 일부 구체예에서, 상기 FSGS 치료 방법은 환자에서 말기 신장 질환의 발병 예방, 제거 또는 지연을 포함한다.

[0141] 일부 구체예에서, FSGS는 원발성 FSGS이다.

[0142]

일부 구체예에서, FSGS는 속발성 FSGS이다. 일부 구체예에서, 속발성 FSGS는 감염 또는 바이러스, 질환, 독소 또는 약물에 대한 노출, 또는 네프론 소실 및 과여파와 관련된다. 일부 구체예에서, FSGS는 HIV, 경상적혈구병, 루푸스, 합성대사 스테로이드, 헤로인 또는 파미드로네이트에 대한 노출, 만성 신우신염 및 역류, 병적 비만, 또는 진성 당뇨병과 관련된다.

[0143]

일부 구체예에서, 상기 방법은 다음 중 하나 이상을 포함한다: 단백뇨 감소, 단백뇨 증가 저속화, UACR 감소, 요 알부민 크레아틴 비율 (UACR) 증가 저속화, UAER 감소, UAER 증가 저속화, 알부민뇨 감소, 알부민뇨 증가 저속화, 사구체 밸세포 밀도 증가, 사구체 기저막 (GBM) 비후 예방 또는 저속화, 사구체 면적 감소, 신장 간질 대식세포수 감소, 신장 조직의 섬유화 감소 또는 저속화, 신장에서의 염증 중단 또는 감소, 대식세포-유도된 신장에 대한 손상 중단 또는 감소, 예상 사구체 여과율 (eGFR) 증가 또는 정규화, eGFR 저하 약화, 사구체경화증 감소, 사구체 세포외 기질의 팽창 중단 또는 감소, 유리질 종괴 (hyaline masses)의 침착 중단 또는 감소, 사구체 상피 과형성 병소 (EPHLs)의 중단 또는 감소, 및 림프구 침습 중단 또는 감소.

[0144]

일부 구체예에서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 경구 투여된다.

[0145]

일부 구체예에서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 1일 2회 투여된다.

[0146]

일부 구체예에서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 1일 1회 투여된다.

[0147]

일부 구체예에서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 임의의 다른 치료 화합물과 함께 투여되지 않는다. 일부 구체예에서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 임의의 다른 치료 화합물과 함께 동시에 또는 순차적으로 투여되지 않는다. 일부 구체예에서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 단독 투여된다. 일부 구체예에서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 안지오텐신 수용체 II 차단제 (ARB)와 함께 투여되지 않는다. 일부 구체예에서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 안지오텐신 수용체 II 차단제 (ARB)와 함께 동시에 또는 순차적으로 투여되지 않는다.

[0148]

일부 구체예에서, 상기 방법은 환자에게 하나 이상의 추가적인 치료 화합물을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료 화합물은 혈압강하제, 스타틴, 혈관확장제, 스테로이드, 세포독성 약물, 이뇨제, 비-스테로이드 항-염증 약물 (NSAID), 콜레스테롤 또는 트라이글리세라이드 환원제, 및 면역억제

약물 중 하나 이상에서 선택된다.

- [0149] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료 화합물은 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제 및 안지오텐신 수용체 II 차단제 (ARB)로 구성된 그룹에서 선택된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료 화합물은 라미프릴, 폐린도프릴, 리시노프릴, 폐린도프릴 아르기닌, 캡토프릴, 스피라프릴, 퀴나프릴, 에날라프릴, 이미다프릴, 포시노프릴, 조페노프릴, 베나제프릴, 트랜돌라프릴, 베라파밀, 베나제프릴, 암로디핀, 트랜돌라프릴, P-003, 실라자프릴, 멜라프릴, 모엑시프릴, 퀴나프릴, 포시노프릴, 테모카프릴, 로사르탄, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 텔미사르탄, 올메사르탄, 발사르탄, 아질사르탄, 텔미사르탄, 피마사르탄, EMA-401, 아질사르탄 메독소밀 포타슘, 스파르센탄, 칸데사르탄 실렉세틸, 올메사르탄 메독소밀, TRV-027, 로사르탄 포타슘, YH-22189, 아질사르탄 트라이메틸에탄올아민, 알리사르탄 아이소프록실, 및 에프로사르탄으로 구성된 그룹에서 선택된다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료 화합물은 칸데사르탄이다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료 화합물은 이르베사르탄이다.
- [0150] 일부 구체예에서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 an 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제와 함께 동시에 또는 순차적으로 투여되지 않는다.
- [0151] 일부 구체예에서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 안지오텐신 수용체 II 차단제 (ARB)와 함께 동시에 또는 순차적으로 투여된다.
- [0152] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료 화합물은 엔도텔린 ET-A 길항제, B-림프구 항원 CD20 억제제, 소듐 글루코스 전달제-2 억제제, T 세포 표면 당단백질 CD28 억제제; 세포독성 T-림프구 단백질-4 자극인자, 38 MAP 키나아제 억제제, N 아세틸만노스아민 키나아제 자극인자, 부신피질자극 호르몬 리간드, 인테그린 알파-V/베타-3 길항제; 연결 조직 성장 인자 리간드 억제제, 및 TGF 베타 길항제로 구성된 그룹에서 선택된다.
- [0153] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료 화합물은 리툭시맙, 다파글리플로진, 스파르센탄, 아바타셉트, DMX-200, 프로파게르마늄, 이르베사르탄, 로스마피모드, X-M74, 액타 젤, VAR-200, 실렌지티아이드, 팜레블루맙, DEX-M74, 프레솔리무맙, 및 SHP-627로 구성된 그룹에서 선택된다.
- [0154] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료 화합물은 파르네소이드 X 수용체 작용제, G-단백질 연결된 담즙산 수용체 1 작용제, 엔도텔린 ET-A 길항제, 엔도텔린 ET-1 길항제, 엔도텔린 ET-2 길항제, 엔도텔린 ET-3 길항제, 엔도텔린 ET-B1 길항제, 엔도텔린 ET-B2 길항제, 엔도텔린 ET-C 길항제, B-림프구 자극인자 리간드 억제제, 부갑상선 호르몬 리간드 억제제, DNA 중합효소 억제제, B-림프구 항원 CD20 억제제, 세포독성 T-림프구 단백질-4 자극인자, T 세포 표면 당단백질 CD28 억제제, MEKK-5 단백질 키나아제 억제제, 연결 조직 성장 인자 리간드 억제제, 만난-결합 렉틴 세린 프로테아제-2 억제제, Syk 티로신 키나아제 억제제, 소듐 글루코스 전달제-2 억제제, 에리쓰로포이에틴 수용체 작용제, 이노신 모노포스페이트 탈수소효소 억제제; PurH 퓨린 생합성 단백질 억제제, C5 유전자 억제제, 뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 사이클린-의존성 키나아제-4 억제제; 사이클린-의존성 키나아제-6 억제제; 망막모세포종 관련 단백질 조절인자, 인슐린 민감제, 칼리크레이인 1 조절인자, 포타슘 채널 억제제, Raf B 단백질 키나아제 억제제, 부신피질자극 호르몬 리간드, 보체 C1s 서브성분 억제제, 염류코르티코이드 수용체 길항제, Jak1 티로신 키나아제 억제제, Jak 티로신 키나아제 억제제, Jak2 티로신 키나아제 억제제, P2Y12 퓨린수용체 길항제, 보체 C5 인자 억제제, 성장 호르몬 수용체 길항제, 알도즈 환원효소 억제제, 세린 프로테아제 억제제, 아트립신 억제제, 소마토스타틴 수용체 작용제, NADPH 산화효소 1 억제제, NADPH 산화효소 4 억제제, ANP 작용제, 나트륨이뇨 펩티드 수용체 B 작용제, I-카파 B 키나아제 억제제, NFE2L2 유전자 자극인자, 핵 인자 카파 B 억제제, STAT3 유전자 억제제, 바소프레신 V2 길항제, 칼시뉴린 억제제, 알도스테론 길항제, 염류코르티코이드 수용체 길항제, 종양 괴사 인자 리간드 13 억제제, 트롬복세인 A2 길항제, 표피 성장 인자 길항제, Erbb2 티로신 키나아제 수용체 억제제, Erbb3 티로신 키나아제 수용체 억제제, Erbb4 티로신 키나아제 수용체 억제제, 레닌 억제제, 갈렉틴-3 억제제, 염류코르티코이드 수용체 길항제, FGF 수용체 길항제, PDGF 수용체 길항제, TGF 베타 길항제, p38 MAP 키나아제 억제제, 미오신 자극인자, 베타 2 아드레날린수용체 작용제, 글루코코르티코이드 작용제, 무스카린 수용체 길항제, 아밀로이드 단백질 침착 억제제, 아포지질단백질 유전자 자극인자, 브로모도메인 함유 단백질 4 억제제, 간세포 성장 인자 작용제, 진행성 당화 생성물 수용체 길항제, GHR 유전자 억제제; IGF1 유전자 억제제, CACNA2D3 칼슘 채널 소단위 조절인자, C-형 나트륨이뇨 펩티드 리간드, 덴드로아스피스 나트륨이뇨 단백질 리간드, 열 안정성 장독소 수용체 작용제, 나트륨이뇨 펩티드 수용체 A 작용제, 나트륨이뇨 펩티드 수용체 B 작용제, 나트륨이뇨 펩티드 수용체 C 작용제, 골 형성 단백질-7 리간드 조절인자, 사이클로옥시계나아제 1 억제제, 바소프레신 V1 작용제, N-아세틸만노스아민 키나아제 자극인자, 안지오텐신 전환 효소 2 자극인자, PPAR 감마 작용제, 프로스타노이드 수용체 길항제, 트롬복세인 A2

길항체, 단백질 티로신 포스파타제 베타 억제제, Tek 티로신 키나아제 수용체 자극인자, 골 형성 단백질-7 리간드, 카스파제 억제제, 프로스타사이클린 작용제, 알도즈 환원효소 억제제, 사이클린-의존성 키나아제-2 억제제, 사이클린-의존성 키나아제-7 억제제, 사이클린-의존성 키나아제-9 억제제, MCL1 유전자 억제제, 스클레로스틴 억제제, 보체 C5a 수용체 길항제, 면역글로불린 감마 Fc 수용체 IIB 길항제, 프로스타사이클린 작용제, p38 MAP 키나아제 억제제, 헤모글로빈 조절인자, 알칼리성 포스파타아제 자극인자, NFE2L2 유전자 조절인자, NFKB 유전자 조절인자, Rho 관련 단백질 키나아제 억제제, CX3CR1 케모카인 길항제, PDGF 수용체 베타 조절인자, 헤파린 작용제, 엘라스타제 자극인자, 성장 호르몬 리간드; 성장 호르몬 수용체 작용제, 잔틴 산화효소 억제제, 세포외 기질 단백질 조절인자; 프로테오글리칸 조절인자, 염류코르티코이드 수용체 길항제, 단핵구 화학주성 단백질 1 리간드 억제제, 히스톤 탈아세틸화효소 억제제, 간세포 성장 인자 작용제, 일부민 작용제, 막 구리 아민 산화효소 억제제, 인테그린 알파-V/베타-3 길항제, 소마토스타틴 수용체 작용제, 사이클린 의존성 키나아제 억제제, 용질 담체 패밀리 12A1 억제제, 간세포 성장 인자 리간드 조절인자, 인터페론 감마 수용체 길항제, 페닐알라닌 수산화효소 자극인자, 신장 요소 운반체 조절인자, 인자 Xa 길항제, 저분자량 헤파린, 및 도파민 D1 수용체 작용제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 및 중성 웨პ티드내부 분해효소 (EP)의 이중 억제제, 싸이아자이드-유사 이뇨제, 포타슘 보존 이뇨제, 탄산 탈수효소 억제제, 중성 웨პ티드내부 분해효소 억제제, 알도스테론 함성효소 억제제; 레닌 억제제; 칼슘 채널 차단제, 포타슘 채널 활성화제, 베타-아드레날린 차단 약물, 알파-아드레날린 차단 약물, 니트레이트, 일산화질소 공여 화합물, 지질저하제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 나이아신 수용체 작용제, 나이아신 수용체 부분 작용제, 대사 변화제, 알파 글루코시다제 억제제, 다이펩티딜 웨პ티다제 억제제, 에르고트 알칼로이드, 및 포스포다이에스테라제-5 (PDE5) 억제제로 구성된 그룹에서 선택된다.

[0155]

일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료 화합물은 엔도텔린 ET-A 길항제, 엔도텔린 ET-1 길항제, 엔도텔린 ET-2 길항제, 엔도텔린 ET-3 길항제, 엔도텔린 ET-B1 길항제, 엔도텔린 ET-B2 길항제, 엔도텔린 ET-C 길항제, B-림프구 자극인자 리간드 억제제, B-림프구 항원 CD20 억제제, 세포독성 T-림프구 단백질-4 자극인자, T 세포 표면 당단백질 CD28 억제제, MEKK-5 단백질 키나아제 억제제, 연결 조직 성장 인자 리간드 억제제, 만난-결합 렉틴 세린 프로테아제-2 억제제, Syk 티로신 키나아제 억제제, 소듐 글루코스 전달제-2 억제제, 에리쓰로포이에틴 수용체 작용제, 이노신 모노포스페이트 탈수소효소 억제제; C5 유전자 억제제, 인슐린 민감제, 포타슘 채널 억제제, 염류코르티코이드 수용체 길항제, Jak1 티로신 키나아제 억제제, Jak 티로신 키나아제 억제제, Jak2 티로신 키나아제 억제제, P2Y12 퓨린수용체 길항제, 보체 C5 인자 억제제, 칼시뉴린 억제제, 알도스테론 길항제, 염류코르티코이드 수용체 길항제, 레닌 억제제, 염류코르티코이드 수용체 길항제, FGF 수용체 길항제, PDGF 수용체 길항제, TGF 베타 길항제, p38 MAP 키나아제 억제제, 미오신 자극인자, 베타 2 아드레날린수용체 작용제, 글루코코르티코이드 작용제, 무스카린 수용체 길항제, 아포지질단백질 유전자 자극인자, 사이클로옥시게나아제 1 억제제, 바소프레신 V1 작용제, 안지오텐신 전환 효소 2 자극인자, PPAR 감마 작용제, 프로스타노이드 수용체 길항제, CX3CR1 케모카인 길항제, PDGF 수용체 베타 조절인자, 헤파린 작용제, 세포외 기질 단백질 조절인자, 염류코르티코이드 수용체 길항제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE)와 중성 웨პ티드내부 분해효소 (EP)의 이중 억제제, 및 다이펩티딜 웨პ티다제 억제제로 구성된 그룹에서 선택된다.

[0156]

일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료 화합물은 INT-767, 벨리무맙, 시나칼세트, 리툭시맙, 로사르탄, 아바타셉트, 칸데사르탄, 셀론설립, 미오-이노시톨 혼사포스페이트, PBI-4050, OMS-721, 포스타마티닙, 이르베사르탄, 카나글리플로진, 메톡시 폴리에틸렌 글리콜-에포에틴 베타, 마이코페놀레이트 모페틸, ALN-CC5, 오비누투주맙, 레나메진, 팔보시클리브, 보센탄, DM-199, 부테소나이드, 아미팜프리딘, 아미팜프리딘 포스페이트, 다브라페닙, 다파글리플로진, 다파글리플로진 프로페인디올, 코르티코트로핀, TNT-009, 데피브로타이드, 피네레논, 바리시티닙, 티카그렐러, 암브리센탄, 에클리주맙, 페그비소만트, 에팔레스타트, 카모스타트 메실레이트, 옥트레오타이드, 옥트레오타이드 아세테이트, GKT-831, 울라리타이드, 바르독솔론, 바르독솔론 메틸, 톨밥탄, 올메사르탄 메독소밀, 타크롤리무스, MT-3995, 이르베사르탄 + 프로파게르마늄, 아타시셉트, 이페트로반, 이페트로반 소듐, 아파티닙, 아트라센탄, TAK-272, AST-120, 피마사르탄, GR-MD-02, CS-3150, 피르페니돈, 오메캄티브 메카르빌, 오메캄티브, 베클로메타손, 베클로메타손 다이프로피오네이트, 아파베탈론, 스파르센탄, ChronSeal, 아젤리라곤, 팜레블루맙, 아테시도르센, 가바펜틴 에나카르빌, 가바펜틴, 이미다프릴, 센데리티드, BMP-7, GLY-230, 재조합 에리쓰로포이에틴 자극 단백질, 2MD, 텔리프레신, 피리독사민 다이하이드로클로라이드, 피리독사민, DEX-M74, GSK-2586881, SER-150-DN, 클라조센탄, 블리시비모드, AKB-9778, 엡토터민 알파, 베나제프릴, 엠리카산, 에포프로스테놀, DW-1029M, 벤다작 리신, 셀리시클립, BPS-804, 아바코판, ALLO-ASC-DFU, SM-101, 플로잘리주맙, 베라프로스트 소듐, 베라프로스트, 로스마피모드, PEG-bHb-CO, 재조합 인간 알칼리성 포스파타아제, CXA-10, SAR-407899, BI-655088, BOT-191, 술로덱사이드, 보나파니타제, 소마트로핀, 토피록소스탕트, SB-030, SHP-627, KBP-5074, EA-230, 에맙리캡 페골 (emapti cap pegol), 소듐 페닐부티레이트, BB-3,

Hemalb, 티릴라자드, ASP-8232, VPI-2690B, 옥트레오타이드 아세테이트, EPO-018B, 토라세마이드, 레인, PHN-033, 에프로사르탄, KP-100IT, NCTX, ERC-124, 사프로프테린, 파르나파린 소듐, 파르나파린, 페놀도팜, 및 비타민 D로 구성된 그룹에서 선택된다.

[0157] 일부 구체예에서, 환자는 또한 체외 혈액 정제, 동종이계 이식, 및/또는 줄기 세포 요법을 받게 된다.

[0158] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료 화합물은 동시에 또는 순차적으로 투여된다.

[0159] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가 치료 화합물은 화학식 I 또는 (Ia)의 화합물, 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3과 함께 단일 약제학적 조성물로서 또는 별도의 약제학적 조성물로서 투여된다.

CCR2 활성을 조절하는 화합물

[0161] 본 발명은 CCR2 활성을 조절하는 화합물을 제공한다. 케모카인 수용체는 케모카인과 같은 세포 외 리간드와 상호작용을 하며, 리간드에 대한 세포 반응, 예컨대, 주화성, 증가한 세포내 칼슘 이온 농도, 등을 매개하는 내재성 막 단백질이다. 그러므로, 케모카인 수용체 기능의 조절, 예컨대, 케모카인 수용체 리간드 상호 작용의 방해는, 케모카인 수용체 매개의 반응을 조절하고, 케모카인 수용체 매개의 형태 또는 질환을 치료 또는 예방할 것이다. 케모카인 수용체 기능의 조절은 기능의 유도 및 억제 모두를 포함한다. 달성되는 조절의 유형은 화합물의 특성, 즉, 길항제 또는 전적, 부분적 또는 역작용제에 의존할 것이다.

[0162] 본 명세서에 제공되는 화합물은 케모카인 수용체와 하나 이상의 관련 리간드 사이의 상호 작용을 방해하는 것으로 여겨지지만, 이를 특정 이론으로 제한하고자 하는 것은 아니다. 특히, 상기 화합물은 CCR2와 CCR2 리간드, 예컨대 MCP-1 사이의 상호 작용을 방해하는 것으로 여겨진다. 본 발명에 고려되는 화합물로는 본 명세서에 제공되는 예시적인 화합물 및 이의 염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0163] 본 발명의 화합물은 특이적으로 케모카인 수용체 기능을 조절하거나 억제함으로써 T-세포 수송을 부적절하게 방해하는 것으로 여겨진다. 본 발명에서 고려되는 FSGS 치료에 유용한 화합물로는 본 명세서에 제공되는 예시적인 화합물 및 이의 염, 그리고 US 8,519,135, US 2006/0173019, US 2014/0031348, US 7,622,583, US 7,884,110 및 US 8,093,247에 제공되는 화합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않으며, 상기 모든 문헌은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

[0164] 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 CCR2의 선택적 억제제이다.

조성물

[0166] 본 발명은 필요로 하는 환자에서 국소 분절 사구체경화증 (FSGS)을 치료하기 위한 화학식 I, 화학식 (Ia)의 화합물, 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3을 포함하는 약제학적으로 허용되는 조성물의 투여를 고려한다. 약제학적으로 허용되는 조성물은 하나 이상의 추가 치료 화합물을 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가 치료 화합물은 FSGS 또는 신장병 치료에 효능을 가지는 화합물들로부터 선택될 수 있다.

[0167] 약제학적으로 허용되는 조성물은 경구 또는 비강 스프레이, 등으로서, 다른 동물 경구, 직장내, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소적 (분말, 연고, 또는 점안약에 의한), 힙측으로 인간에게 투여될 수 있다.

[0168] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 약제학적으로 허용되는 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 혼탁액, 시럽 및 엘리셔를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 활성 화합물(들) 이외에도, 액체 투여 형태는 기술 분야에서 흔히 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 에멀전화제, 예컨대 에틸 알코올, 아이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-뷰틸렌 글리콜, 다이메틸폼아마이드, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로페뉴릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스터, 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 또한 보조제 예컨대 습윤제, 유화 및 혼탁제, 감미, 향미, 및 향료제를 포함할 수 있다.

[0169] 주사용 제제, 예를 들어, 멸균 주사용 수성 또는 유성 혼탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제를 사용하여 기술 분야 내 공지된 기법에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 비독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 내의 멸균 주사용 용액, 혼탁액 또는 에멀젼, 예를 들어, 1,3-뷰테인다이올 내의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매에는 물, 릴거액, U.S.P. 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이 있다. 또한, 멸균, 고정 오일은 용매 또는 혼탁 매체로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위하여 합성된 모노- 또는 다이글리세라이드를 비롯한 임의의 블랜드 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산

이 주사용 제품에 포함될 수 있다. 주사용 제제는 예를 들어, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용하기 전, 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매체에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.

[0170] 본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 늦추는 것이 보통 바람직하다. 이는 열악한 수용해성을 가지는 결정질 또는 비정질 물질의 액체 혼탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 상기 화합물의 흡수 속도는 이후 용출 속도에 의존하며, 결과적으로, 결정 크기 및 결정 형태에 의존할 수 있다. 택일적으로, 비경구 투여된 화합물 형태의 지연된 흡수는 화합물을 비허클에 용해시키거나 혼탁시킴으로써 달성된다. 주사용 데포 형태는 생분해성 중합체, 예컨대 폴리락타이드-폴리글리콜라이드에 화합물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 형성된다. 화합물 대 중합체의 비율 및 사용된 특정 중합체의 성질에 따라, 화합물의 방출 속도가 조절될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예로는 폴리(오쏘에스터) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사용 제제는 또한 생체 조직과 배합 가능한 리포좀 또는 마이크로에멀젼에 상기 화합물을 봉입함으로써 제조될 수 있다.

[0171] 직장 또는 질 투여용 조성물은 바람직하게 좌제이며, 이는 주위 온도에서 고체이지만 체온에서 액체이며, 직장 또는 질강에서 녹아 활성 화합물을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체, 가령, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 본 발명의 화합물을 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0172] 경구 투여용 고체 투약 형태에는 캡슐, 정제, 환제, 분말, 및 과립을 포함한다. 그러한 고체 투여 형태에, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체 예컨대 소듐 시트레이트 또는 다이칼슘 포스페이트 및/또는 a) 충전제 또는 증량제 예컨대 전분, 락토스, 슈크로스, 글루코스, 만니톨, 및 규산, b) 결합제 예컨대, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리바이닐피롤리딘온, 슈크로스, 및 아카시아, c) 보습제 예컨대 글리세롤, d) 봉해제 예컨대 아가--아가, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알진산, 특정 실리케이트, 및 소듐 카보네이트, e) 용액 지연제 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제 예컨대 4차 암모늄 화합물, g) 습윤제 예컨대, 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡착제 예컨대 카올린 및 벤토나이트 클레이, 및 i) 활택제 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설레이트, 및 이의 혼합물과 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0173] 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜, 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당, 캡슐, 환제 및 과립제의 고체 투여 형태는 약제학적 제제화 분야에서 공지된 코팅 및 쉘, 예컨대 장용 코팅 및 다른 코팅을 이용하여 제조될 수 있다. 이는 선택적으로 불투명화제를 포함할 수 있으며, 또한 장관의 특정 부분에서, 선택적으로, 지연된 방식으로 활성 화합물 또는 화합물들을 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매용(embedding) 조성물의 예로는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜, 등과 같은 그러한 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.

[0174] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 나노기술을 사용하여 제제화될 수 있다. 나노 입자는 다른 입자보다 큰 표면 대 질량비, 양자 특성, 다른 화합물을 흡착하고 운반 할 수 있는 능력과 같은 고유의 특성을 기반으로 의료 목적에 있어서 매력적이다. 나노 입자는 $0.1 \mu\text{m}$ 또는 100 nm 미만의 치수를 가질 수 있다. 택일적으로, 약제학적 조성물은 입자 상에 충분한 양의 약물을 로딩하기 위해 필요에 따라 상대적으로 큰 ($>100 \text{ nm}$ 의 크기의) 나노 입자를 포함할 수 있다. 또한, 약물 전달에 있어서, 조작된 입자가 담체로서 사용될 수 있을 뿐만 아니라, 약물 그 자체 또한 나노 스케일로 제제화되어, 그 자체가 담체로서 기능할 수 있다. 조작된 나노 입자의 조성은 달라질 수 있다. 원료 물질은 인지질, 지질, 젖산, 텍스트란, 키토산과 같은 생물학적 기원일 수 있고, 다양한 중합체, 탄소, 실리카, 및 금속과 같은 더욱 화학적 특성을 가질 수 있다. 특히, 중합체 유래의 나노 입자 공학 분야에서, 화학적 조성의 가능성성이 매우 넓다. 예를 들어, Martins 등의, Nanoparticle Drug Delivery Systems: Recent Patents and Applications in Nanomedicine, Recent Patents on Nanomedicine, 2013, 3(2), pp. 1 - 14을 참고하라.

[0175] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 상기 언급된 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당, 캡슐, 환제 및 과립제의 고체 투여 형태는 약제학적 제제화 분야에서 공지된 코팅 및 쉘, 예컨대 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 다른 코팅을 이용하여 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성 희석제 예컨대 슈크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있

다. 이러한 투여 형태는 또한 통상적인 실시에서, 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예를 들어, 정제 윤활제 및 마그네슘 스테아레이트 및 미정질 셀룰로오스와 같은 타정 보조제를 포함 할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이는 선택적으로 불투명화제를 포함할 수 있으며, 또한 장관의 특정 부분에서, 선택적으로, 지연된 방식으로 활성 화합물 또는 화합물들을 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매용(embedding) 조성물의 예로는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

[0176] 본 발명의 화합물의 외용 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 화합물을 멀균 조건하에서 약제학적으로 허용되는 담체와, 및 필요할 수도 있는 임의의 보존제 또는 완충제와 혼합될 수 있다. 안과용 제제, 점이제, 및 점안제도 또한 본 발명의 범위 내로 고려된다. 게다가, 본 발명은 체내로 화합물의 제어된 전달을 제공하는, 부가된 장점을 가지는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여 형태는 화합물을 적절한 매질에 용해 또는 분산시킴으로써 제조된다. 흡수 촉진제가 피부를 통한 화합물의 유입을 증가시키도록 또한 사용될 수 있다. 속도는 속도 제어 막을 제공하거나, 폴리머 매트릭스 또는 젤에 화합물을 분산시켜 제어될 수 있다.

[0177] 본 발명의 화합물 및 조성물은 경구, 비경구 (예컨대, 근육 내, 복강 내, 정맥 내, ICV, 복강 내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 이식), 흡입, 비강, 질, 직장, 설하, 또는 국소 투여 경로에 의해 투여될 수 있으며, 종래의 비독성의 약제학적으로 허용되는 담체, 아쥬반트 및 각 투여 경로에 적절한 비히클을 포함하는, 적합한 투약 단위 제제로, 단독으로 또는 함께 제제화될 수 있다. 본 발명은 또한 데포 제제로 본 발명의 화합물 및 조성물을 투여하는 것을 고려한다.

[0178] 화학식 (I), 화학식 (Ia)의 화합물, 화합물 1, 2, 또는 3 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 적절한 복용량 수준은 일반적으로 하루에 환자 체중 kg 당 약 0.001 내지 100 mg이며, 이는 단일 또는 다중 투여로 투여될 수 있다. 바람직하게, 복용량 수준은 하루 약 0.01 내지 약 25 mg/kg; 더욱 바람직하게 하루 약 0.05 내지 약 10 mg/kg일 것이다. 적합한 복용량 수준은 하루 약 0.01 내지 25 mg/kg, 하루 약 0.05 내지 10 mg/kg, 또는 하루 약 0.1 내지 5 mg/kg일 것이다. 상기 범위 내에서, 복용량은 하루 0.005 내지 0.05, 0.05 내지 0.5, 0.5 내지 5.0, 또는 5.0 내지 50 mg/kg일 수 있다. 경구 투여를 위해, 조성물은 바람직하게 1.0 내지 1000 밀리그램의 활성 성분, 특히 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 80.0, 90.0, 100.0, 110.0, 120.0, 130.0, 140.0, 150.0, 160.0, 170.0, 180.0, 190.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0, 및 1000.0 밀리그램의 활성 성분을 포함하는 정제의 형태로 제공되어, 치료되는 환자에 대한 복용량을 증상에 맞게 조절한다. 경구 투여를 위해, 일부 구체예에서, 상기 조성물은 150 mg의 활성 성분을 내포하는 정제의 형태로 제공된다. 경구 투여를 위해, 일부 구체예에서, 상기 조성물은 10 mg의 활성 성분을 내포하는 정제의 형태로 제공된다. 경구 투여를 위해, 일부 구체예에서, 상기 조성물은 5 mg의 활성 성분을 내포하는 정제의 형태로 제공된다. 화합물은 1일 1회 내지 4 회, 바람직하게 1일 1회 또는 2회의 요법으로 투여될 수 있다.

[0179] 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 투여량 빈도는 달라질 수 있으며, 이는 사용되는 특정 화합물의 활성, 화합물의 대사 안전성 및 작용 기간, 연령, 체중, 유전 형질, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이요법, 투여 형식 및 시간, 배출율, 약물 병용, 특정 병태의 중증도, 및 치료중인 숙주를 포함하는 다양한 인자에 의존할 것임을 이해해야 한다.

[0180] 본 발명의 화합물 및 조성물은 FSGS를 예방 및 치료함과 관련된 유용성을 가지는 다른 화합물 및 조성물과 병용될 수 있다. 병용 요법에 사용하기 위한 적절한 약제는 해당 분야의 숙련된 기술자가 선택할 수 있다. 치료제의 병용은 다양한 질환의 치료 또는 예방을 수행하기 위해 상승작용적으로 작용할 수 있다. 이러한 접근법을 사용하면, 각 약제의 투여량을 낮추어 치료 효능을 달성할 수 있어, 부작용 가능성을 줄인다.

[0181] 본 발명의 화합물 대 또 다른 활성 성분의 중량비는 달라질 수 있으며, 각 성분의 유효량에 의존할 것이다. 일반적으로, 각 성분의 유효량이 사용될 것이다. 따라서, 예를 들어, 본 발명의 화합물이 제2 치료 화합물과 병용되는 경우, 본 발명의 화합물 대 제2 치료 화합물의 중량비는 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000, 바람직하게 약 200:1 내지 약 1:200의 범위일 것이다.

[0182] 또 다른 양태에서, 본 발명은 FSGS를 가지는 피험자에게 치료학적 유효량의 임의의 본 발명의 화합물을 투여함으로써, 이러한 병태 또는 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법에 사용하기 위한 화합물로는 화학식 (I), 화학식 (Ia)에 따른 화합물, 화합물 1, 2 또는 3 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 구체예로서 제공되는 화합물, 본 명세서에 구체적인 구조와 함께 제공되는 화합물 및 US 8,519,135, US 2006/0173019, US 2014/0031348, US 7,622,583, US 7,884,110 및 US 8,093,247에 제공되는 화합물을 포함하며,

상기 특허는 본 명세서에 참조 문헌으로 포함된다. 상기 화합물은 치료를 필요로 하는 피험자를 치료하기에 유용할 수 있다. 본 명세서에서 “피험자”는 포유동물과 같은 동물을 포함하는 것으로 정의되며, 영장류(예컨대, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 구체예에서, 피험자는 인간이다.

[0183] 본 명세서에서 사용 시, “치료학적 유효량”라는 어구는, 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 치료 제공자가 찾고 있는, 세포, 조직, 시스템, 또는 인간과 같은 동물의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어 낼 대상 화합물의 양을 의미한다.

[0184] 하나의 구체예에서, 본 발명은 FSGS의 치료 및 예방 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 조성물의 유효량을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하며, 이러한 투여는 경구, 비경구, 직장, 경피, 설하, 비강 또는 국소적이다.

CCR2 조절인자

[0186] 다음의 실시예는 예시를 위해 제공되며, 본 발명을 한정하는 것이 아니다.

[0187] 본 발명에 개시된 특정 분자는 상이한 광학이성질체 및 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 이러한 화합물의 모든 변이체는 본 발명의 범위 내에 속한다.

[0188] 관찰되는 특정 약리학적 반응은 선택된 특정 활성 화합물 또는 약제학적 담체의 존재 여부, 뿐만 아니라 제제의 유형 및 사용되는 투여 방식에 따라 달라질 수 있으며, 이러한 결과에서 예상되는 변화 또는 차이는 본 발명의 실시에서 고려된다.

[0189] 본 발명의 특정 구체예를 본 명세서에 예시하고 상세히 기재하지만, 본 발명은 이에 한정되지 않는다. 상기 상세한 설명은 본 발명의 예시로서 제공되는 것이며, 본 발명의 제한을 구성하는 것으로 해석되어서는 안된다. 해당 분야의 숙련된 기술자들에게 변형은 자명할 것이며, 본 발명의 사상을 벗어나지 않는 모든 수정은 첨부된 청구항의 범위에 포함되는 것으로 한다.

추가적인 조합

[0191] 본 발명의 화합물들은 단독으로 또는 FSGS 치료를 위한 하나 이상의 다른 약물과 함께 제공될 수 있다.

[0192] 본 발명의 화합물 또는 조성물과, 별도로 투여되거나 동일한 약제학적 조성물로 병용될 수 있는 치료제들의 예들에는 다음이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다: CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CCR11, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6, CXCR7, CX3CR1, ChemR23, C5aR, C5a, 및 C5의 조절인자들, 또는 이의 임의의 조합. 일부 구체예에서, 조절인자는 길항제이다.

[0193] 본 발명의 화합물 또는 조성물과, 별도로 투여되거나 동일한 약제학적 조성물로 병용될 수 있는 치료제들의 예들에는 다음이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다: CCX354, CCX9588, CCX140, CCX872, CCX598, CCX6239, CCX9664, CCX2553, CCX 2991, CCX282, CCX025, CCX507, CCX430, CCX765, CCX224, CCX662, CCX650, CCX832, CCX168, 및 CCX168-M1 또는 이의 임의의 조합.

[0194] 본 발명의 화합물 또는 조성물과, 별도로 투여되거나 동일한 약제학적 조성물로 병용될 수 있는 치료제들의 예들에는 다음이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다: 치료 항체, 이종특이적 항체 및 “항체-유사” 치료 단백질 (가령, DARTs®Duobodies®, XmAbs®TandAbs®유도체), 항체-약물 접합체 (ADC), 바이러스, 항암 바이러스, 유전자 변형체 또는 가위 (editors), 가령, CRISPR (CRISPR Cas9 포함), 아연 핑거 뉴클레아제 또는 합성 뉴클레아제 (TALEN), CAR (키메라 항원 수용체) T-세포 면역치료제, 사이토카인, 백신 및 백신 아주반트.

키트 및 패키지

[0196] 용어 “키트” 및 “약제학적 키트”는 하나 이상의 적합한 용기, 하나 이상의 약제학적 조성을 및 이의 사용 지침을 포함하는 시판 키트 또는 패키지를 지칭한다. 한 구체예에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 화합물 1, 2 또는 3, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 이의 투여 지침을 포함하는 키트가 제공된다. 한 구체예에서, 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 화합물 1, 2 또는 3, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을, 하나 이상의 (예컨대, 1, 2, 3, 1 또는 2, 또는 1 내지 3) 추가 치료제 및 이의 투여 지침들과 함께 포함하는 키트가 제공된다.

[0197] 한 구체예에서, 본 발명의 화합물들은 단일 패키지로 포장되는 투약 단위들로 제제화된다. 단일 패키지는 병,

어린이-보호용 병, 앰풀, 및 튜브를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 한 구체예에서, 본 발명의 화합물 및 선택적 추가 치료제들은 투약 단위로 제제화되며 하나의 투약 단위마다 단일 패키지로 개별적으로 포장된다. 이러한 개별적으로 포장된 단위들은 약제학적 조성물을 액체 형태, 고체 형태, 분말 형태, 미립자 형태, 발포 분말 또는 정제, 경질 또는 연질 캡슐, 에멀전, 혼탁액, 시럽, 좌제, 정제, 트로키제, 로젠지제, 로션, 협죽 패치, 박막, 경구 젤, 썹을 수 있는 정제, 썹는 겸, 및 단회용 주사기를 비롯한 (그러나 이에 제한되는 것은 아님) 임의의 형태로 내포할 수 있다. 개별적으로 포장된 이러한 단위들은 종이, 카드보드, 페이퍼보드, 금속 포일 및 플라스틱 포일, 예를 들면, 블리스터 팩 중 하나 이상으로 이루어진 패키지로 조합될 수 있다. 하나 이상의 투약 단위는 1일 1회 또는 수회 투여될 수 있다. 하나 이상의 투약 단위는 1일 3회 투여될 수 있다. 하나 이상의 투약 단위는 1일 2회 투여될 수 있다. 하나 이상의 투약 단위는 1일차에 투여될 수 있고 하나 이상의 투약 단위는 이후 일차에 투여될 수 있다.

[0198] 기타 질환들

단독으로 또는 병용하여 사용되는, 화학식 (I), (Ia)의 화합물, 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 이의 프로드럭, 또는 이의 조성물은 기타 질환들을 치료함에 유용할 수 있다. 이러한 질환들에는 만성 신장 질환, 당뇨 신장병, 말기 신장병, 사구체 질환들, 굿파스처 증후군, 사구체 신염, 사구체경화증, IgA 신장병, 막증식 사구체신염, 막 사구체신염, 베게너 육아종증, 맥관염, Anca-맥관염, 신부전, 신장 섬유화, 바터병, 콩팥석회증, 물콩팥증, 고름콩팥증, 간콩팥 증후군, 용혈 요독 증후군, 콩팥염, 요붕증, 콩팥기원 요붕증, 신장 기능부전, 신경성 요붕증, 볼프람 증후군, 신 증후군, 미세변화병, 신우신염, 덴트병, 지텔만 증후군, 신장경화증, 신세관 병, 간콩팥 증후군, 질소혈증, 요독증, 알포트 증후군, 사구체신염, 루푸스 신염, 깔때기염, 신우신염, 신우방광염, 사구체 손상, 다낭성 신장 질환, 후천성 다낭성 신장 질환, 상염색체 우성 다낭성 신장 질환, 상염색체 열성 다낭성 신장 질환, 압데르할덴-카우프만-리그낙(abderhalden-Kaufmann-Lignac) 증후군 (신장병성 시스틴축적증), 복강 구획 증후군, 아세트아미노펜-유발 콩팥 독성, 급성 신장 부전, 급성 신장 손상, 급성 분열성 신장염, 급성 포스페이트 신장병, 급성 요세관 괴사, 아데닌 포스포리보실기전이효소 결핍증, 아데노바이러스 콩팥염, 알포트 증후군, 아밀로이드증, 혈관근지방증, 전통제 신장병, 항인지질항체 증후군, 항-TNF-α 요법-관련 사구체신염, APOL1 돌연변이, 불현성 염류코르티코이드 과잉 증후군, 아리스톨로크산 신장병, 한약 관련 신장병, 발칸 풍토병성 신장병, 비트유리아, β 지중해성빈혈 신장병, 담즙 원주 신장병, 고유 신장에서의 BK 폴리오마 바이러스 신장병, 방광 팔약근 협조장애, 방광 압전, 월경자(border-Crossers)의 신장병, 부르봉 바이러스 및 급성 신장 손상, 급성 신장 기능이상, 바이에타, C1q 신장병, 대마 구토증 급성 신부전, 심장신장 증후군, 카르필조밀-유발 신장 손상, CFHR5 신장병, 사구체병증을 동반한 샤르코-마리-투쓰병, 콜레스테롤 색전, 척-스트라우스 증후군, 암죽뇨, 콜리스틴 신장독성, 콜라겐섬유성 사구체병증, 허탈성 사구체병증, CMV 관련 허탈성 사구체병증, 선천성 신 증후군, 코노레날 증후군 (conorenal syndrome) (마인저-살디노 증후군 또는 살디노-마인저 병), 조영제 신장병, 황산구리 중독증, 피질 괴사, 크리조티닙-관련 급성 신장 손상, 한랭글로불린혈증, 결정글로불린-유발 신장병, 낭성 신장 질환, 후천성 시스틴뇨, 고밀도 침착병, 투석 불균형 증후군, 당뇨 신장 질환, 미만성 메산지움 경화증, 중복 요관, EAST 증후군, 에드하임-체스터병, 파브리병, 가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증, 판코니 증후군, 프레이저 증후군, 섬유결합소 사구체병증, 원섬유성 사구체신염 및 이뮤노탁토이드 사구체병증, 프렐리 증후군, 국소 경화증, 국소 사구체경화증, 갤러웨이 모왓 증후군, 신장 연루 거대세포 (측두) 동맥염, 사구체 세뇨관 역류, 당뇨, 한타바이러스 감염 발세포병증, 열 스트레스 신장병, 혈뇨, 비정형 용혈 요독 증후군 (ahUS), 혈구탐식 증후군, 출혈 방광염, 신장병증 유행병, 혜모시데린뇨증, 혜모시데린증, 사구체병증, 간 사구체병증, 간 정맥 폐쇄병, 굴막관 폐쇄 증후군, C형 간염-관련 신장병, 간콩팥 증후군, HIV-관련 신장병 (HIVAN), HNF1B-관련 상염색체 우성 세뇨관간질 신장 질환, 말굽 콩팥 (신장 융합), 허너 케양, 고알도스테론증, 고칼슘혈증, 고칼륨혈증, 고마그네슘혈증, 고나트륨혈증, 고옥살산뇨, 고인산혈증, 저칼슘혈증, 저보체혈성 두드러기성 혈관염 증후군, 저칼륨혈증, 저칼륨 혈증-유발 신장 기능이상, 저칼륨 주기 마비, 저마그네슘혈증, 저나트륨혈증, 저인산혈증, IgA 신장병, IgG4 신장병, 면역-관문 요법-관련 간질 콩팥염, 간질성 방광염, 통증 방광 증후군, 간질 콩팥염, 무비 증후군 (Ivemark's syndrome), 케타민-관련 방광 기능이상, 콩팥 돌, 신장 결석증, 콤부차 독성 (Kombucha Tea Toxicity), 납 신장병 및 납-관련 콩팥독성, 렘토스피라증 신장병, 경쇠 침착병, 단클론 면역글로불린 침착병, 리들 증후군, 라이트우드-알브라이트 증후군, 자질단백질 사구체병증, 리튬 콩팥독성, LMX1B 돌연변이 원인 유전성 FSGS, 요통 혈뇨, 루푸스, 전신 홍반성 루푸스, 루푸스 신장 질환, 루푸스 신염, 항중성구 세포질 항체 혈청검사양성인 루푸스 신염, 루푸스 발세포병증, 라임병-관련 사구체신염, 라이소자임 신장병, 말라리아 신장병, 악성-관련 신장병, 악성 고혈압, 말라코플라키아, 외요도구 협착증, 수질 낭성 신장 질환, 우롤로돌린-관련 신장병, 소아 고요산혈증 신장병 1형, 수질 해면 콩팥, 거대요관증, 멜라민 독성 및 콩팥, 막증식 사구체신염, 막

신장병, 마스크된 IgG 카파 침착이 있는 막-유사 사구체병증, 메소아메리칸 신장병, 대사 산증, 대사 알칼리증, 메토트렉세이트-관련 신부전, 혈미경 다발혈관염, 우유-알칼리 증후군, 미세변화병, MDMA (Molly; 엑스터시; 3,4-메틸렌다이옥시메탐페타민) 및 콩팥 부전, MUC1 신장병, 다낭성 형성이상 콩팥, 다발 골수종, 골수증식 신생물 및 사구체병증, 조슬개골(Nail-patella) 증후군, 콩팥석회증, 신장기원 전신 섬유화, 콩팥처짐증 (뜬 콩팥, 신장 하수), 신증후군, 신경인성 방광, 결절성 사구체경화증, 비-임균요도염, 넛크랙커 증후군, 신원거 대감소증, 입열굴손발가락 증후군, 오로틴 산성뇨증, 기립성 저혈압, 기립성 단백뇨, 삼투압성 이뇨, 삼투압성 신장증, 난소 과다자극 증후군, 옥살레이트 신장병, 페이지 (page) 콩팥, 유두 피사, 신유두 증후군 (신장-결손 증후군, 분리된 신장 저형성증), 복막-신장 증후군, 후부 요도 판막, 감염 후 사구체신염, 연쇄상구균 감염후 사구체신염, 결절성 다발성동맥염, 다낭성 신장 질환, 후부 요도 판막, 자간전증, 프로포폴 주입 증후군, 단클론 IgG 침착이 있는 증식성 사구체신염 (Nasr 병), 프로폴리스 관련 신부전, 단백뇨, 가성고알도스테론증, 가성 저중탄산염혈증, 가성부갑상선기능저하증, 폐-신장 증후군, 신우신염, 고름콩팥증, 방사선 신장병, 영양재개 증후군, 역류 신장병, 급속 진행성 사구체신염, 신농양, 신주위 농양, 신장 무발생증, 급성 신정맥 미세혈전증-관련 급성 신장 손상, 신동맥 동맥류, 신동맥 협착증, 신세포 암, 신장 낭종, 운동-유발 급성 신부전이 있는 신장 저요산혈증, 신장 경색증, 신장성 골형성장애, 신장 세뇨관 산성뇨증, 레닌 돌연변이 및 상염색체 우성 세뇨관간질 신장 질환, 레닌 분비 종양 (사구체옆세포 종양), 삼투자극 역치변화 (reset Osmostat), 하대정맥후 요관, 후복막강 섬유화, 횡문근융해증, 비만 수술 관련 횡문근융해증, 류마티스 관절염-관련 신장병, 유육종증 신장병, 염분 소실, 주혈흡출증 및 사구체 질환, 쉼께 면역-골 이형성증, 피부경화증 신발증, 사행성 비골-다낭성 콩팥 증후군, 엑스너 증후군, 겹상 겹상 적혈구 신장병, 쇼그렌 증후군, 합성 카나비노이드 사용 및 급성 신장 손상, 조혈세포 이식 후 신장 질환, 줄기 세포 이식 관련 신장 질환, 박기저막 질환, 양성 가족성 혈뇨, 방광 삼각염, 결핵, 결절성 경화증, 세뇨관 발생장애, 근위부 세뇨관 세포자유면에 대한 항체들로 인한 면역 복합체 세뇨관간질 콩팥염, 종양 용해 증후군, 요독증, 요독성 시신경병증, 낭모양 요관염, 요관류, 요도 언덕, 요관 협착, 요실금, 요로 감염, 요로 폐색, 우로모듈린-관련 신장 질환, 신장혈관 신장병, 방광장루, 방광요관 역류, 폰 히펠-린다우 병, 발렌스트롬 거대글로불린혈증 사구체신염, 와파린-관련 신장병, 베그너 육아종증, 다발혈관염이 있는 육아종증, 웨스트 나일 바이러스, 분더리히 증후군, 젤베거 증후군, 과산화소체형성장애, 흑색종, 교모세포종, 식도 종양, 코인두 암종, 포도막 흑색종, 림프종, 림프구 림프종, 원발성 CNS 림프종, T-세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 전립선암, 거세-저항성 전립선암, 만성 골수세포 백혈병, 카포시 육종 섬유육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 혈관육종, 펌프관육종, 윤활막종, 수막종, 평활근육종, 횡문근육종, 연조직 육종, 육종, 패혈증, 담도 종양, 기저 세포 암종, 흉선 신생물, 갑상선 암, 부갑상선 암, 자궁암, 부신 암, 간 감염, 메르켈 세포 암종, 신경 종양, 여포 중심 림프종, 대장암, 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, 만성 림프구 백혈병을 비롯한 만성 또는 급성 백혈병, 다발 골수종, 난소 종양, 골수형성이상 증후군, 피부 또는 안구내 악성 흑색종, 신장 세포 암종, 소세포 폐 암, 폐암, 중피종, 유방암, 편평 비소세포 폐암 (SCLC), 비-편평 NSCLC, 결장직장암, 난소암, 위암, 간세포 암종, 이자 암종, 이자 암, 이자 도관 선암종, 두경부의 편평 세포 암종, 두경부 암, 위장관, 위 암, 골암, 피부암, 항문 부위 암, 고환암, 난관 암종, 자궁내막암, 자궁경부 암종, 질 암종, 음문 암종, 식도암, 소장암, 내분비계 암, 요도 암, 음경암, 방광암, 콩팥암, 요관암, 신우 암종, 중추신경계 (CNS) 신생물, 종양 혈관신생, 척추 축 종양, 뇌간교종, 뇌하수체 샘종, 표피유사낭 암, 석면증, 암종, 선암종, 유두모양 암종, 낭선암종, 기관지유래 암종, 신장 세포 암종, 이행 세포 암종, 융모막암종, 고환종, 배아암종, 빌름스 종양, 다형 선종, 간 세포 유두종, 신장 세뇨관 선종, 낭선종, 유두종, 선종, 평활근종, 횡문근종, 혈관종, 림프관종, 골종, 연골종, 지방종 및 섬유종이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 이러한 임의의 질환들에 있어서, 본 발명의 화합물들은 본 명세서에 개시된 것들을 비롯한 다른 치료제들과 조합될 수 있다.

[0200] 실시예

[0201] 잔존 콩팥 및 아드리아마이신 약물-유도 모델들은 FSGS에 대해 통상적으로 사용되는 설치류 모델들이다 (de Mik SM. Et al. Pathophysiology and treatment of focal segmental glomerulosclerosis: the role of animal models. BMC Nephrol. 2013 Apr 1; 14:74). 5/6 잔존 신장 모델은 속발성 FSGS를 대표하는 반면 아드리아마이신 신장병 모델은 원발성 FSGS를 대표한다.

[0202] 실시예 1: 5/6 잔존 신장 모델

[0203] 5/6 잔존 신장 129X1/SvJ 생쥐들을 Jackson Laboratories로부터 수득하였다. 생쥐들은 표준 식이로 유지되었고 자유로이 물을 섭취하였다. 생쥐 수술은 2단계로 실시되었다. 아이소플루레인 마취하에, 왼쪽 콩팥 질량의 2/3를 절개하였다. 7 내지 10일 후, 오른쪽 편측 신장절제술을 실시하였다. 5/6 신장절제술 6주 후에, 생쥐들을 연

구에 무작위 배정하였다. 화합물 3 및 이의 비히클을 1% HPMC에서 제제화된 100 mg/kg을 매일 1회 피하 투여하였다. 각 그룹에 6마리 동물들을 사용하였다.

[0204] 18 시간 동안 대사 우리에 생쥐들을 개별적으로 하우징함으로써 소변 샘플들을 1주차 및 2주차에 수집하였다. 요 알부민을 ELISA (Bethyl Labs, Montgomery, TX)로 측정하고, 요 알부민 배설률 (UAER)을 24 시간마다 마이크로그램으로 계산하였다. 소변 크레아틴을 질량 분광분석법으로 측정하였다. 알부민 대 크레아틴 비율 (ACR)은 크레아틴 1 밀리그램 당 알부민의 마이크로그램으로 계산되었다. 실험 종료시 (치료 2주 후), 신장을 수집하고, 포르말린에 고정시키고, 파라민에 포매시키고, 3- μ m-두께 절편으로 잘랐다. 빌름스 종양 단백질 1 항체 (Abcam, Cambridge, MA)를 사용한 면역조직화학에 의해 발세포에 대해 절편들을 염색하였다. 생쥐 1마리 당 20-30개 사구체에서 사구체 횡단면적 및 발세포 수를 결정하였다. Weibel 방법을 사용하여 면역조직화학 데이터로부터 사구체 부피 및 발세포 밀도를 계산하였다. 2- μ m-두께의 파라핀 절편들에 대해 종래 방법들로 은 메테나민 염색에 의해 폐산지움 팽창을 측정하였다.

[0205] 도 1은 화합물 3이 1 및 2주차에 5/6 잔존 신장 모델에서 심한 (profound) 단백뇨를 감소시킴을 보여준다.

[0206] 도 2는 화합물 3이 5/6 잔존 신장 모델에서 신장 간질 대식세포의 수를 감소시킴을 보여준다.

[0207] 도 3은 5/6 잔존 신장 모델에서 화합물 3을 처리 및 처리하지 않았을 때 신장 간질 대식세포의 몇몇 대표적인 이미지를 보여준다.

[0208] 도 4는 화합물 3이 5/6 잔존 신장 모델에서 발세포 수를 감소시켰음을 보여준다.

[0209] 도 5는 5/6 잔존 신장 모델에서 화합물 3을 처리 및 처리하지 않았을 때 발세포의 대표적인 이미지를 보여준다.

[0210] 도 6은 화합물 3이 5/6 잔존 신장 모델에서 폐산지움 용해된 사구체의 백분율에 유익한 효과를 가졌음을 보여준다.

[0211] 도 7은 폐산지움 용해된 사구체의 대표적인 이미지를 보여준다.

실시예 2: 아드리아마이신 신장병 모델

[0213] 본 실험은 암컷 Balb/c 생쥐들 (Jackson Laboratories)에서 실시되었다. 생쥐들은 표준 식이로 유지되었고 자유로이 물을 섭취하였다. 7.5 mg/kg 아드리아마이신 (Selleck Chemicals) 또는 식염수 (대조)를 0일차에 아이소플루레인-마취된 동물의 꼬리 정맥에 주사하였다. 화합물 1 및 이의 비히클(1% HPMC)을 1% HPMC에서 제제화된 90 mg/kg을 매일 1회 피하 투여하였다. 칸데사르탄 및 이의 비히클 (H_2O)을 매일 1회 경구 투여하였다. 각 그룹에 12마리 동물들을 사용하였다.

[0214] 18 시간 동안 대사 우리에 생쥐들을 개별적으로 하우징함으로써 소변 샘플들을 1주차 및 2주차에 수집하였다. 요 알부민을 ELISA (Bethyl Labs, Montgomery, TX)로 측정하고, 요 알부민 배설률 (UAER)을 24 시간마다 마이크로그램으로 계산하였다. 소변 크레아틴을 질량 분광분석법으로 측정하였다. 알부민 대 크레아틴 비율 (ACR)은 크레아틴 1 밀리그램 당 알부민의 마이크로그램으로 계산되었다.

[0215] 도 8은 단일 제제로서 그리고 칸데사르탄 (CST)과 병용된 화합물 1이 UACR 수준의 감소를 초래함을 보여준다.

[0216] 도 9는 칸데사르탄 (CST)과 병용된 화합물 1이 UAER 수준의 감소를 초래함을 보여준다.

실시예 3: 병용 치료시 5/6 잔존 신장 모델

[0218] 5/6 잔존 신장 129X1/SvJ 생쥐들을 Jackson Laboratories로부터 수득하였다. 생쥐들은 표준 식이로 유지되었고 자유로이 물을 섭취하였다. 생쥐 수술은 2단계로 실시되었다. 아이소플루레인 마취하에, 왼쪽 콩팥 질량의 2/3를 절개하였다. 7 내지 10일 후, 오른쪽 편측 신장절제술을 실시하였다. 5/6 신장절제술 3 내지 6주 후에, 생쥐들을 연구에 무작위 배정하였다 (그룹 당 n=12). 화합물 3 및 이의 비히클을 1% HPMC에서 제제화된 100 mg/kg을 매일 1회 피하 투여하였다. 칸데사르탄 (AK Scientific) 및 이의 비히클 (H_2O)을 매일 1회 5mg/kg로 경구 투여하였다. 조직학 및 IHC를 실시하기 위해 그룹 당 2마리 동물들을 1, 2, 및 3주차에 안락사시켰다.

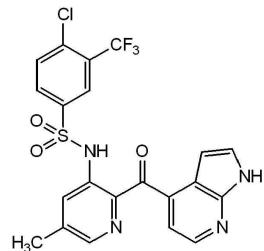
[0219] 18 시간 동안 대사 우리에 생쥐들을 개별적으로 하우징함으로써 소변 샘플들을 1주차, 2주차 및 3주차에 수집하였다. 요 알부민을 ELISA (Bethyl Labs, Montgomery, TX)로 측정하고, 요 알부민 배설률 (UAER)을 24 시간마다 마이크로그램으로 계산하였다. 소변 크레아틴을 질량 분광분석법으로 측정하였다. 알부민 대 크레아틴 비

율 (ACR)은 크레아틴 1 밀리그램 당 알부민의 마이크로그램으로 계산되었다.

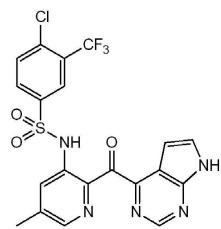
[0220] 도 10은 5/6 잔존 신장 모델에서 화합물 3 단독으로 치료시, 칸데사르탄 단독으로 치료시, 뿐만 아니라 화합물 3 및 칸데사르탄의 병용 치료시 1, 2, 및 3주차에서의 UAER 값 감소를 보여준다.

[0221] 도 11은 5/6 잔존 신장 모델에서 화합물 3 단독으로 치료시, 칸데사르탄 단독으로 치료시, 뿐만 아니라 화합물 3 및 칸데사르탄의 병용 치료시 1, 및 2주차에서의 UACR 값 감소를 보여준다.

[0222] 화합물 1은 다음과 같다:

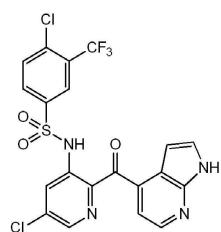


[0223] 화합물 2는 다음과 같다:



2

[0224] 화합물 3은 다음과 같다:



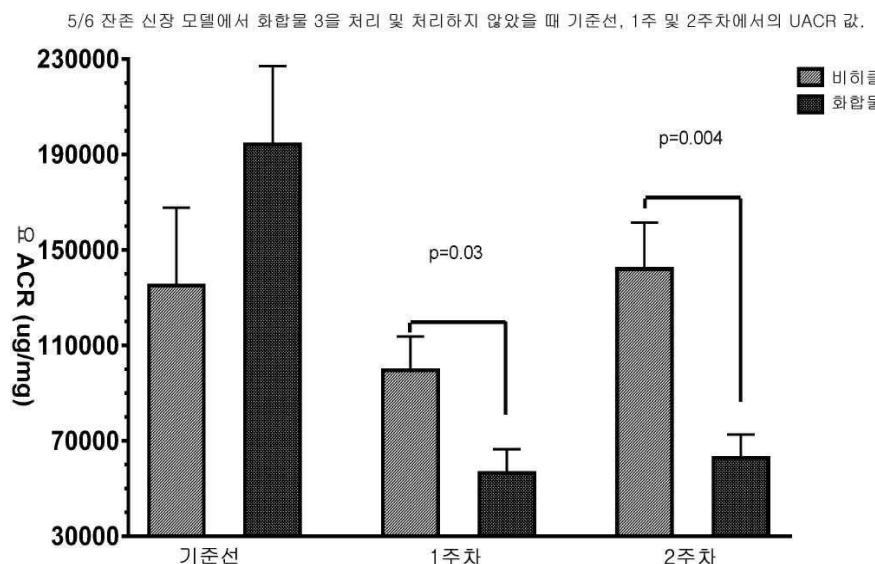
3

[0225] 관찰되는 특정 약리학적 반응은 선택된 특정 활성 화합물 또는 약제학적 담체의 존재 여부, 뿐만 아니라 제제의 유형 및 사용되는 투여 방식에 따라 달라질 수 있으며, 이러한 결과에서 예상되는 변화 또는 차이는 본 발명의 실시에서 고려된다.

[0226] 본 발명의 특정 구체예를 본 명세서에 예시하고 상세히 기재하지만, 본 발명은 이에 한정되지 않는다. 상기 상세한 설명은 본 발명의 예시로서 제공되는 것이며, 본 발명의 제한을 구성하는 것으로 해석되어서는 안된다. 해당 분야의 숙련된 기술자들에게 변형은 자명할 것이며, 본 발명의 사상을 벗어나지 않는 모든 수정은 첨부된 청구항의 범위에 포함되는 것으로 한다.

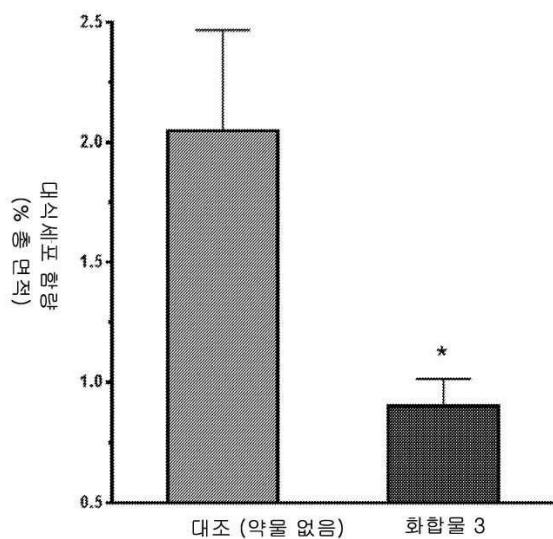
도면

도면1



도면2

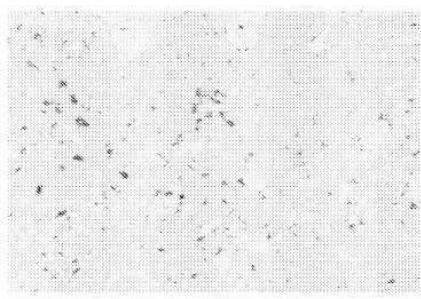
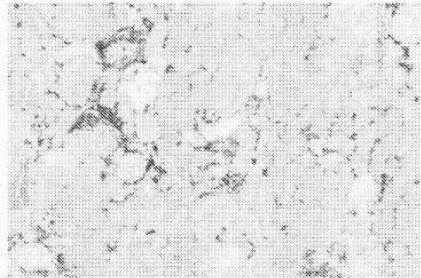
5/6 잔존 신장 모델에서 화합물 3을 처리 및 처리하지 않았을 때 총 면적의 백분율로서의 대식세포 함량



도면3

5/6 잔존 신장 모델에서 화합물 3을 처리 및 처리하지 않았을 때
신장 간질 대식세포의 대표적인 이미지.

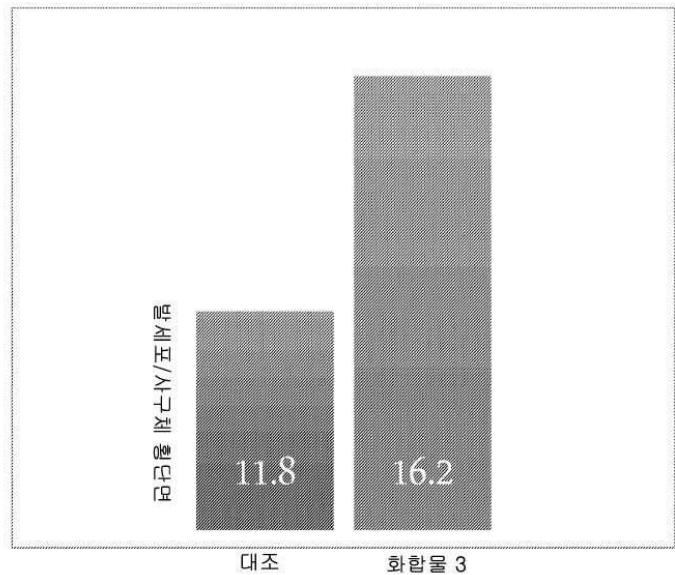
대조 (약물 없음)



화합물 3

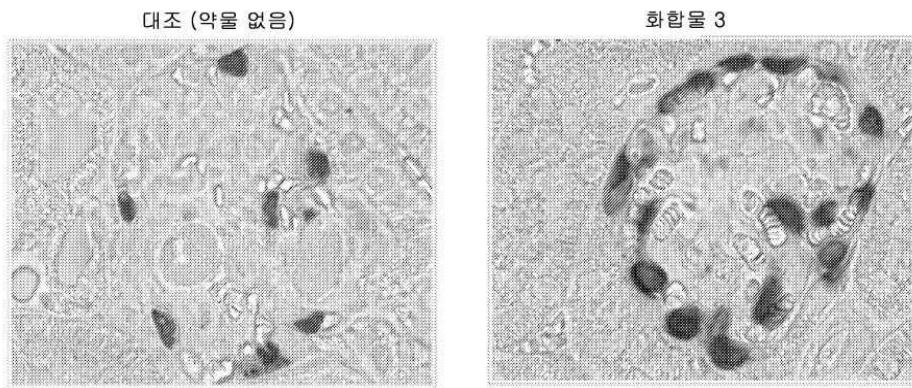
도면4

신장 모델에서 화합물 3을 처리 및 처리하지 않았을 때 사구체 횡단면 당 밸세포 수.



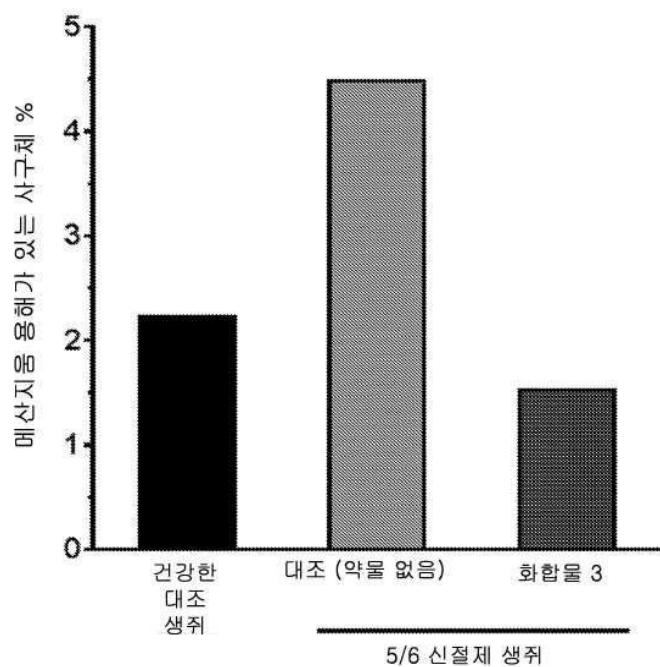
도면5

5/6 잔존 신장 모델에서 화합물 3을 처리 및 처리하지 않았을 때 발세포의 대표적인 이미지.



도면6

5/6 잔존 신장 모델에서 화합물 3으로 처리 및 처리하지 않았을 때 건강한 대조 생쥐 및 5/6 신절제 생쥐 (nephrectomized mice)에서 메산지움 용해 (mesangiolysis)가 있는 사구체의 백분율.



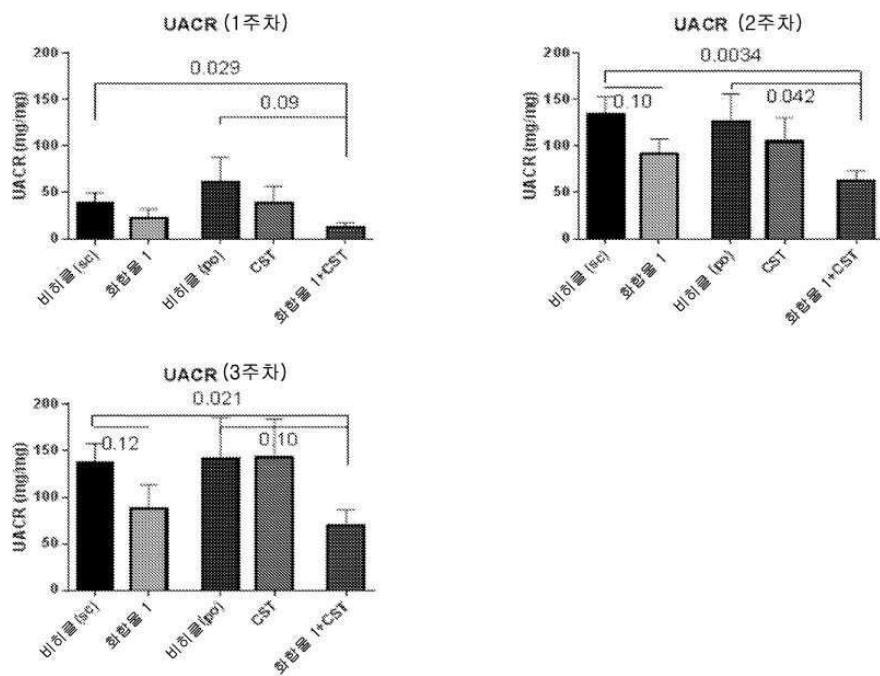
도면7

예산지움 용해가 있는 사구체의 대표적인 이미지.



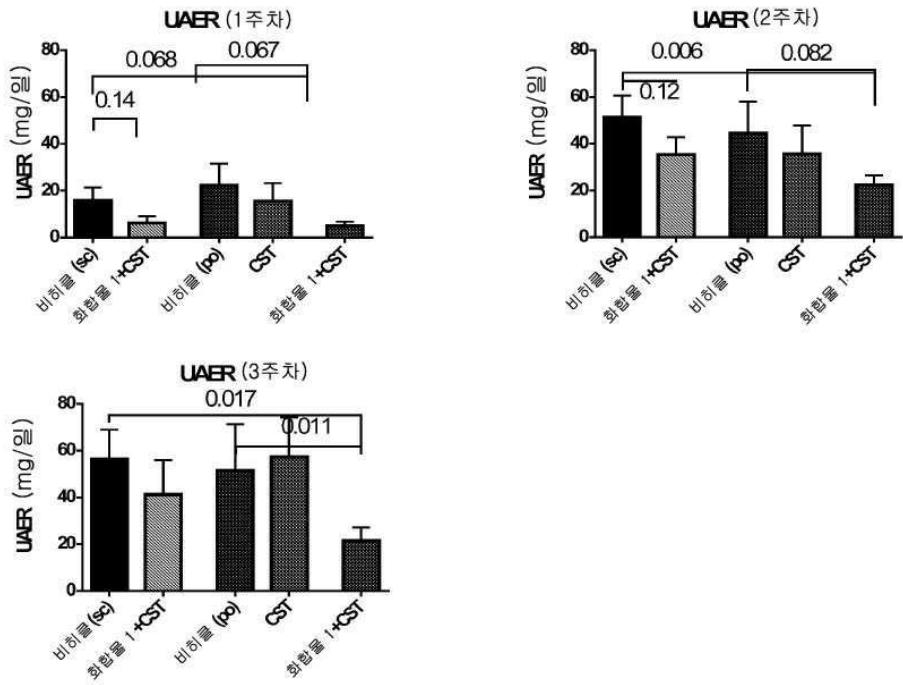
도면8

아드리아마이신 신장병 모델에서 화합물 1, 칸데사르탄 및 화합물 1과 칸데사르탄의 조합 처리 후 1, 2, 및 3주에서 비히클과 비교한 UACR 수준.



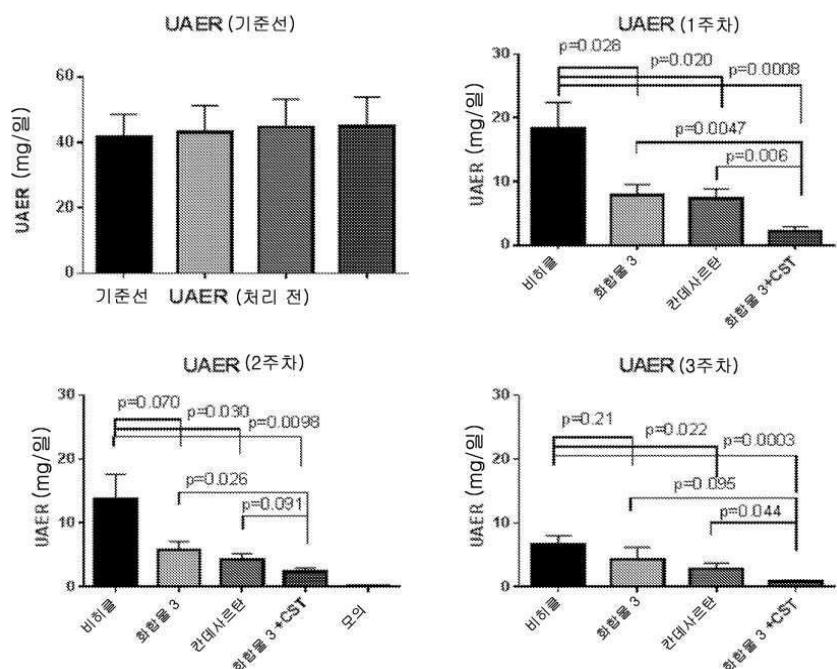
도면9

아드리아마이신 신장병 모델에서 화합물 1, 칸데사르탄 및 화합물 1과 칸데사르탄의 조합 처리 후 1, 2, 및 3주에 서 비히클과 비교한 UAER 수준.



도면10

5/6 잔존 신장 모델에서 화합물 3 처리, 칸데사르탄 처리 및 화 합물 3과 칸데사르탄 조합 처리시 기준선, 1, 2 및 3주에서 UAER 값.



도면11

5/6 진존 신장 모델에서 화합물 3 처리, 칸데사르탄 처리 및 화합물 3과 칸데사르탄 조합 처리시 기준선, 1주 및 2주에서 UACR 값.

