



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0017910
(43) 공개일자 2024년02월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/7076 (2006.01) A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/7076 (2013.01)
A61K 31/7068 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7000214
(22) 출원일자(국제) 2022년06월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년01월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/032120
(87) 국제공개번호 WO 2022/256625
국제공개일자 2022년12월08일
(30) 우선권주장
63/197,015 2021년06월04일 미국(US)

(71) 출원인
트랜스포손 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 92122, 샌디에이고, 스위트 100 & 200, 4660 라 줄라 빌리지 드라이브
(72) 발명자
웨버 에카르트
미국, 캘리포니아 92103, 샌디에고, 4040 밀러 스트리트
새틀린 앤드류
미국, 뉴욕 10024, 뉴욕, 239 센트럴 파크 웨스트 넘버5씨
(74) 대리인
특허법인한일

전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 **인지 향상제로서 LINE-1 억제제**

(57) 요약

본 개시내용은 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하거나, 또는 크로이츠펠트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob disease)(CJD)을 치료 또는 예방하는 것이 필요한 대상체에게 LINE-1 억제제 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하거나, 또는 크로이츠펠트-야콥병(CJD)을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/7072 (2013.01)

A61P 25/28 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

인지(cognition)을 향상시키거나, 인지 저하(cognitive decline)를 억제하거나, 인지 결손 장애(cognitive deficit disorder)를 치료 또는 예방하거나, 또는 크로이츠펠트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob disease)(CJD)을 치료 또는 예방하는 것이 필요한 대상체(subject)에게 치료학적 유효량의 LINE-1 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하거나, 또는 크로이츠펠트-야콥병(CJD)을 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

LINE-1 억제제가 인지를 향상시키기 위해 투여되는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

LINE-1 억제제가 인지 저하를 억제하기 위해 투여되는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

LINE-1 억제제가 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하기 위해 투여되는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

인지 결손 장애가 학습 장애(learning disorders), 기억 장애(memory disorders), 감각 지각 장애(sensory perception disorders), 주의력 결핍/과잉행동 장애(attention deficit/hyperactivity disorder), 자폐증(autism) 또는 아스퍼거 증후군(Asperger's syndrome)과 연관된 인지 결손, 경도 인지 장애(mild cognitive impairment), 연령-관련 인지 저하(age-related cognitive decline), 외상성, 종양-관련 또는 허혈성 뇌 손상(traumatic, tumor-related or ischemic brain injury)과 연관된 인지 장애, 약물-관련 인지 장애, 또는 알코올-관련 인지 장애인, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

LINE-1 억제제가 크로이츠펠트-야콥병(CJD)을 치료 또는 예방하기 위해 투여되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

LINE-1 억제제가 이슬라트라비르, 센사부딘, 엘부시타빈, 라미부딘(3TC), 지도부딘(AZT), 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드, 스타부딘(d4T), 잘시타빈(ddC), 디다노신(ddI), 엠트리시타빈(FTC), 엔테카비르(ETV), 2',3'-디데옥시구아노신(ddG), 2',3'-디데옥시아테노신(ddA), 2'-플루오로-2', 3'-디데옥시아라비노실아데닌(F-ddA), 또는 아바카비르(ABC)인, 방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

LINE-1 억제제가 이슬라트라비르인, 방법.

청구항 9

제7항에 있어서,

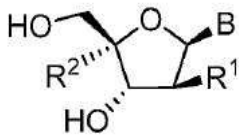
LINE-1 억제제가 센사부딘(censavudine)인, 방법.

청구항 10

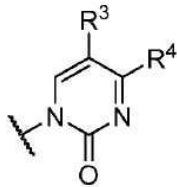
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

LINE-1 억제제가 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변 이성질체(tautomer)인, 방법:

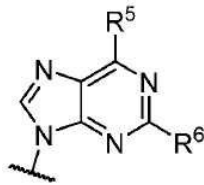
화학식 I



여기서



B-1



B-2

B는 B-1 및 B-2 로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

R¹은 수소 및 -OH로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

R²은 메틸, 에틸 및 -CN으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

R³은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 및 메틸로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

R⁴은 -NH₂ 및 -OH로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

R⁵은 -NH₂ 및 -OH로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

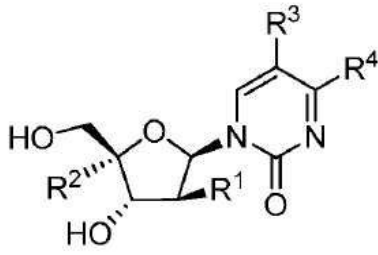
R⁶은 수소, 플루오로, 클로로 및 -NH₂로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다.

청구항 11

제10항에 있어서,

LINE-1 억제제가 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변 이성질체인, 방법:

화학식 II



청구항 12

제11항에 있어서,
R³이 수소인, 방법.

청구항 13

제11항에 있어서,
R³이 플루오로 및 클로로로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 14

제11항에 있어서,
R³이 메틸인, 방법.

청구항 15

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,
R⁴가 -NH₂인, 방법.

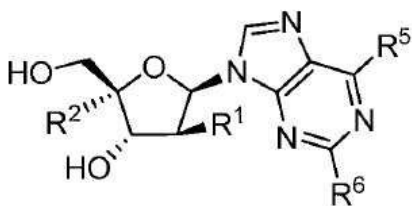
청구항 16

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,
R⁴가 -OH인, 방법.

청구항 17

제10항에 있어서,
LINE-1 억제제가 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호 변이성질체인, 방법:

화학식 III



청구항 18

제17항에 있어서,

R⁵가 -NH₂인, 방법.

청구항 19

제17항에 있어서,

R⁵가 -OH인, 방법.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁶이 수소인, 방법.

청구항 21

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁶이 클로린인, 방법.

청구항 22

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁶이 플루오린인, 방법.

청구항 23

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

R⁶이 -NH₂인, 방법.

청구항 24

제10항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹이 수소인, 방법.

청구항 25

제10항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹이 -OH인, 방법.

청구항 26

제10항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

R²가 메틸인, 방법.

청구항 27

제10항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

R²가 에틸인, 방법.

청구항 28

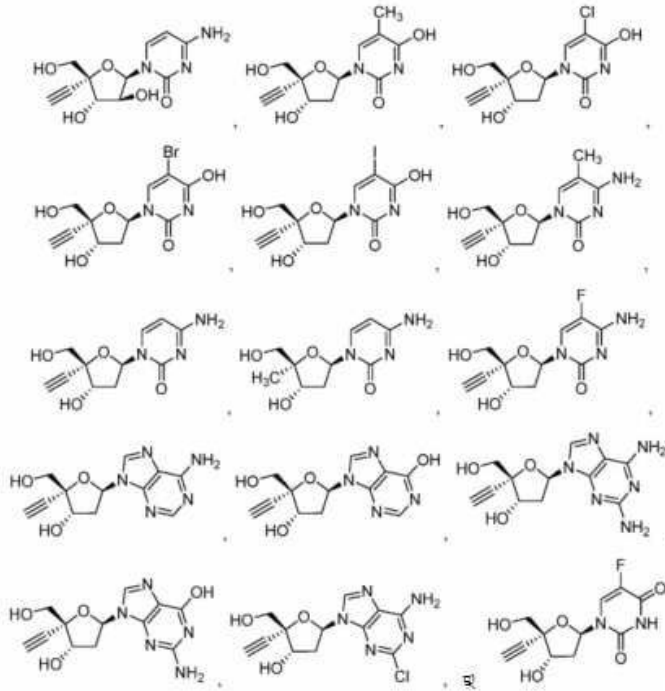
제10항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

R²가 -CN인, 방법.

청구항 29

제10항에 있어서,

LINE-1 억제제가 하기로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체인, 방법:



청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

LINE-1 억제제가 LINE-1 억제제 및 약제학적으로 허용되는 담체(carrier)를 포함하는 약제학적 조성물로서 투여되는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 선택적 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,

대상체가 (a) HIV 바이러스에 감염되지 않고, (b) HIV 바이러스에 감염된 것으로 의심되지 않고, 및/또는 (c) HIV 바이러스에 의한 감염을 예방하기 위해 치료를 받고 있지 않은, 방법.

청구항 33

LINE-1 억제제 또는 이의 약제학적 조성물, 및 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하거나, 또는 CJD를 치료 또는 예방하는 것이 필요한 환자에서 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하거나, 또는 CJD를 치료 또는 예방하기 위해 LINE-1 억제제 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 설명서를 포함하는 키트(kit).

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시내용은 인지(cognition)를 향상시키거나, 인지 저하(cognitive decline)를 억제하거나, 인지 결손 장애(cognitive deficit disorder)를 치료 또는 예방하거나, 또는 크로이츠펠트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob disease)(CJD)을 치료 또는 예방하는 것이 필요한 대상체에게 LINE-1 억제제 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체(subject)에서 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하거나, 또는 크로이츠펠트-야콥병(CJD)을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

배경 기술

[0002] 연구에 따르면 단백질 키나제 R(PKR)의 수준이 알츠하이머병과 연관된 기억/인지 결함과 관련되어 있는 것으로 나타났다. 예를 들어 문헌[Hugon *et al.*, *Alzheimer's Research & Therapy* 9:83 (2017)]. <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0308-0>을 참조하십시오.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 당해 분야에서는 신규 인지-향상 약물이 요구된다. 예를 들어, 문헌[Mehlman, *Milbank Q.* 82(3):483-506 (2004)]. <https://doi.org/10.1111/j.0887-378X.2004.00319.x>를 참조하십시오.

과제의 해결 수단

[0004] 하나의 양태에서, 본 개시내용은 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 또는 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하는 것이 필요한 대상체에서 치료학적 유효량의 LINE-1 억제제로 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 또는 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 예시적인 LINE-1 억제제에는 이슬라트라비르, 센사부딘(censavudine) 및 엘부시타빈이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.

[0005] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 또는 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하는 것이 필요한 대상체에서 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 또는 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 LINE-1 억제제를 제공한다.

[0006] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 또는 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하는 것이 필요한 대상체에서 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 또는 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 LINE-1 억제제의 용도를 제공한다.

[0007] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 LINE-1 억제제 또는 이의 약제학적 조성물, 및 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 또는 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하는 것이 필요한 대상체에서 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 또는 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하기 위해 LINE-1 억제제 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 설명서를 포함하는 키트(kit)를 제공한다.

[0008] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 치료학적 유효량의 LINE-1 억제제로, CJD의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 CJD를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 예시적인 LINE-1 억제제에는 이슬라트라비르, 센사부딘 및 엘부시타빈이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.

[0009] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 CJD의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 CJD를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 LINE-1 억제제를 제공한다.

[0010] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 CJD의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 CJD를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 LINE-1 억제제의 용도를 제공한다.

[0011] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 LINE-1 억제제 또는 이의 약제학적 조성물, 및 CJD의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 CJD를 치료 또는 예방하기 위해 LINE-1 억제제 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0012] I. 치료 방법 및 용도
- [0013] 뜻밖에도, LINE-1 억제제가 PKR의 발현을 간접적으로 억제하며 따라서 인지-향상 약물로 사용될 수 있다는 사실이 발견되었다.
- [0014] 하나의 구현예에서, 본 개시내용은 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 또는 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하는 것이 필요한 대상체에게 치료학적 유효량의 LINE-1 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 또는 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. LINE-1 억제제는 인지 향상이 필요한 임의의 대상체, 예를 들어 인지적으로 건강한 대상체 또는 인지 결손이 있는 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0015] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 인지 향상, 인지 저하 억제, 또는 인지 결손 장애를 치료 또는 예방에 사용하기 위한 LINE-1 억제제를 제공한다.
- [0016] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 인지 향상, 인지 저하 억제, 또는 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에서 LINE-1 억제제의 용도를 제공한다.
- [0017] 하나의 구현예에서, 본 개시내용은 CJD의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에게 치료학적 유효량의 LINE-1 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 CJD를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0018] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 CJD를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 LINE-1 억제제를 제공한다.
- [0019] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 CJD를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에서 LINE-1 억제제의 용도를 제공한다.
- [0020] 또 다른 양태에서, 대상체는 (a) HIV 바이러스에 감염되지 않고, (b) HIV 바이러스에 감염된 것으로 의심되지 않고, 및/또는 (c) HIV 바이러스에 의한 감염을 예방하기 위해 치료를 받고 있지 않다.
- [0021] 또 다른 구현예에서, 대상체는 (a) 알츠하이머병(Alzheimer's disease)을 앓고 있지 않고, (b) 알츠하이머병을 앓고 있는 것으로 의심되지 않거나 알츠하이머병을 앓고 있는 것으로 진단되지 않았고; 및/또는 (c) 알츠하이머병 치료를 받고 있지 않다.
- [0022] 또 다른 구현예에서, 대상체는 (a) 파킨슨병(Parkinson's disease)을 앓고 있지 않고, (b) 파킨슨병을 앓고 있는 것으로 의심되지 않거나 파킨슨병을 앓고 있는 것으로 진단되지 않았고; 및/또는 (c) 파킨슨병 치료를 받고 있지 않다.
- [0023] 또 다른 구현예에서, 대상체는 (a) 헌팅톤병(Huntington's disease)을 앓고 있지 않고, (b) 헌팅톤병을 앓고 있는 것으로 의심되지 않거나 헌팅톤병을 앓고 있는 것으로 진단되지 않았고; 및/또는 (c) 헌팅톤병 치료를 받고 있지 않다.
- [0024] 또 다른 구현예에서, 대상체는 (a) 전두측두엽 치매(frontotemporal dementia)을 앓고 있지 않고, (b) 전두측두엽 치매를 앓고 있는 것으로 의심되지 않거나 전두측두엽 치매를 앓고 있는 것으로 진단되지 않았고; 및/또는 (c) 전두측두엽 치매 치료를 받고 있지 않다.
- [0025] 또 다른 구현예에서, 대상체는 (a) 다발성 경화증(multiple sclerosis)을 앓고 있지 않고, (b) 다발성 경화증을 앓고 있는 것으로 의심되지 않거나 다발성 경화증을 앓고 있는 것으로 진단되지 않았고; 및/또는 (c) 다발성 경화증 치료를 받고 있지 않다.
- [0026] 또 다른 구현예에서, 대상체는 (a) 아이카르디 구티에르 증후군(Aicardi Goutiere's syndrome)을 앓고 있지 않고, (b) 아이카르디 구티에르 증후군을 앓고 있는 것으로 의심되지 않거나 아이카르디 구티에르 증후군을 앓고 있는 것으로 진단되지 않았고; 및/또는 (c) 아이카르디 구티에르 증후군 치료를 받고 있지 않다.
- [0027] 또 다른 구현예에서, 대상체는 (a) 진행성 핵상 마비(progressive supra nuclear palsy)를 앓고 있지 않고, (b) 진행성 핵상 마비를 앓고 있는 것으로 의심되지 않거나 진행성 핵상 마비를 앓고 있는 것으로 진단되지 않았고; 및/또는 (c) 진행성 핵상 마비 치료를 받고 있지 않다.
- [0028] 또 다른 구현예에서, 대상체는 (a) 조현병(schizophrenia)을 앓고 있지 않고, (b) 조현병을 앓고 있는 것으로

의심되지 않거나 조현병을 앓고 있는 것으로 진단되지 않았고; 및/또는 (c) 조현병 치료를 받고 있지 않다.

- [0029] 또 다른 구현예에서, 대상체는 (a) 레트 증후군(Rett Syndrome)을 앓고 있지 않고, (b) 레트 증후군을 앓고 있는 것으로 의심되지 않거나 레트 증후군을 앓고 있는 것으로 진단되지 않았고; 및/또는 (c) 레트 증후군 치료를 받고 있지 않다.
- [0030] 또 다른 구현예에서, 대상체는 (a) 자폐 스펙트럼 장애(autism spectrum disorder)를 앓고 있지 않고, (b) 자폐 스펙트럼 장애를 앓고 있는 것으로 의심되지 않거나 자폐 스펙트럼 장애를 앓고 있는 것으로 진단되지 않았고; 및/또는 (c) 자폐 스펙트럼 장애 치료를 받고 있지 않다.
- [0031] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제를, LINE-1 억제제 및 약제학적으로 허용되는 담체(carrier)를 포함하는 약제학적 조성물로서 대상체에게 투여한다.
- [0032] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제를 단일제로서 대상체에게 투여한다.
- [0033] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제를 하나 이상의 선택적 치료제, 예를 들어 인지기능을 개선시키는 치료제, 예를 들어 도네페질(Aricept[®]), 리바스티그민 타르트레이트(Exelon[®]), 갈란타민 HBr(Reminyl[®]), 메만틴(Namenda[®]) 또는 모다피닐(Provigil[®])과 조합하여 대상체에게 투여한다. 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제를 하나의 선택적 치료제와 조합하여 대상체에게 투여한다. 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제를 2개의 선택적 치료제와 조합하여 대상체에게 투여한다.
- [0034] LINE-1 억제제 및 하나 이상의 선택적 치료제를 하기의 조건 중 하나 이상 하에서 조합하여 투여할 수 있다: 상이한 주기, 상이한 지속기간, 상이한 농도에서, 다양한 투여 경로 등에 의해.
- [0035] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제 및 하나 이상의 선택적 치료제를 단일 약제학적 조성물의 일부로서 대상체에게 조합하여 투여한다.
- [0036] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제 및 하나 이상의 선택적 치료제를 대상체에게 별도로, 예를 들어 2개 이상의 별도의 약제학적 조성물로서 투여한다. 이 경우, 2개의 별도의 약제학적 조성물, 예를 들어 LINE-1 억제제를 포함하는 하나와 선택적 치료제를 포함하는 하나를 대상체에게 투여한다. 별도의 약제학적 조성물을 예를 들어, 상이한 주기, 상이한 지속기간에서, 상이한 투여 경로에 의해 대상체에게 투여할 수 있다, 예를 들어 LINE-1 억제제를 경구로 투여하고 선택적 치료제(들)를 정맥내로, 또는 동일한 투여 경로로 투여할 수 있다.
- [0037] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제를 하나 이상의 선택적 치료제 이전에, 예를 들어 하나 이상의 선택적 치료제 투여 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12 또는 18시간 전에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6일 전에, 또는 1, 2, 3 또는 4주 전에 대상체에게 투여한다.
- [0038] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제를 하나 이상의 선택적 치료제 후에, 예를 들어 하나 이상의 선택적 치료제 투여 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12, 또는 18시간 후에, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6일 후에, 또는 1, 2, 3 또는 4주 후에 대상체에게 투여한다.
- [0039] 다른 구현예에서, LINE-1 억제제 및 하나 이상의 선택적 치료제를 동시에 투여한다.
- [0040] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제를 연속 투여 일정에 따라 대상체에게 투여한다.
- [0041] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제를 간헐적 투여 일정에 따라 대상체에게 투여한다.
- [0042] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제를 대상체에게 경구로 투여한다.
- [0043] 본원에 제공된 치료 방법은 의도된 목적을 달성하기에 유효한 양으로 대상체에게 LINE-1 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 개인별 요구 사항은 다양하지만, 각 성분의 유효량에 대한 최적 범위를 결정하는 것은 해당 분야의 기술 내에 있다. 전형적으로, LINE-1 억제제를 약 0.01 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 또는 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 양으로 투여한다. 한 구현예에서, LINE-1 억제제를 1일 1회 투여한다. 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제를 1일 2회 투여한다. 한 구현예에서, LINE-1 억제제를 1일 3회 투여한다. 한 구현예에서, LINE-1 억제제를 1일 4회 투여한다. 이들 투여량은 예시적이지만, 더 높거나 더 낮은 투여량이 유리한 개별적인 경우가 있을 수 있으며, 이는 본 개시내용의 범위 내에 있다. 실제로, 의사는 개별 대상체에게 가장 적합한 실제 복용 섭생을 결정하며, 이는 특정 대상체의 연령, 체중 및 반응에 따라 달라질 수 있다.

- [0044] 단위 용량은 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들어 약 1 mg 내지 약 500 mg, 예를 들어 약 1 mg 내지 약 250 mg, 예를 들어 약 1 mg 내지 약 150 mg, 예를 들어 약 1 mg 내지 약 100 mg의 LINE-1 억제제를 포함할 수 있다. 예를 들어, LINE-1 억제제의 단위 경구 용량은 예를 들어 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 또는 10 mg의 이슬라트라비르, 또는 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 또는 100 mg의 센사부딘을 포함할 수 있다. 단위 용량을 1일 1회 이상, 예를 들어 하나 이상의 정제 또는 캡슐로서 투여할 수 있다. 단위 용량을 또한 임의의 적합한 경로, 예를 들어 경구, IV, 흡입 또는 피하로 대상체에게 투여할 수 있다. 실제로, 의사는 개별 대상체에게 가장 적합한 실제 복용 섭생을 결정하며, 이는 특정 대상체의 연령, 체중 및 반응에 따라 달라질 수 있다.
- [0045] 한 구현예에서, LINE-1 억제제를 약 0.1 mg 내지 약 100 mg의 양으로 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 대상체에게 투여한다. 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제를 하루에 약 1 mg 내지 약 50 mg의 양으로 대상체에게 투여한다.
- [0046] 한 구현예에서, LINE-1 억제제를 단일 용량으로 대상체에게 투여한다. 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제를 2회 분할 용량으로 대상체에게 투여한다. 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제를 3회 분할 용량으로 대상체에게 투여한다. 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제를 4회 분할 용량으로 대상체에게 투여한다.
- [0047] LINE-1 억제제를 원료 화학물질의 형태로, 또는 적합한 약제학적으로 허용되는 담체와 조합된 LINE-1 억제제를 함유하는 약제학적 조성물의 부분으로서 대상체에게 투여할 수 있다. 이러한 담체는 약제학적으로 허용되는 부형제, 비히클 및 보조제 중에서 선택될 수 있다. "약제학적으로 허용되는 담체", "약제학적으로 허용되는 비히클" 또는 "약제학적으로 허용되는 비히클"이라는 용어는 임의의 표준 약제학적 담체, 용매, 계면활성제 또는 비히클을 포함한다. 적합한 약제학적으로 허용되는 비히클에는 수성 비히클 및 비수성 비히클이 포함된다. 표준 약제학적 담체 및 이의 제형은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995]에 기재되어 있다.
- [0048] LINE-1 억제제를 포함하는 약제학적 조성물은 중량 기준으로 약 0.01 내지 99%, 예를 들어 약 0.25 내지 75%의 LINE-1 억제제, 예를 들어 중량 기준으로 약 1%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 또는 약 75%의 LINE-1 억제제를 함유할 수 있다.
- [0049] LINE-1 억제제 또는 LINE-1 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 임의의 적합한 경로에 의해, 예를 들어 경구, 협측, 흡입, 설하, 직장, 질, 수조내 또는 요추 천자를 통한 척수강내, 경요도, 비강, 경피, 즉 경피 또는 비경구(정맥내, 근육내, 피하, 관상동맥내, 피내, 유방내, 복강내, 관절내, 척수강내, 안구내, 폐내 주사 및/또는 특정 부위에 외과적 이식 포함) 투여에 의해 투여할 수 있다. 투여형은 투여 경로에 따라 다르다. 투여형은 정제, 당의정, 서방형 로젠지, 캡슐, 액체 용액, 액체 현탁액, 경구/비강 스프레이, 경피 패치, 얇은 용해성 필름, 연고, 서방형 또는 조절 방출형 임플란트, 구강 세정제 및 구강 세척제, 젤, 헤어 린스, 헤어 젤, 및 샴푸, 및 좌약뿐만 아니라 정맥 주입에 의한 투여에 적합한 용액, 및 피하 주사에 적합한 현탁액, 및 재구성에 적합한 분말을 포함하나, 이들로 제한되지는 않는다. 비경구 투여를 바늘과 주사기를 사용하거나 당업계에 공지된 다른 기법을 사용하여 수행할 수 있다. 한 구현예에서, LINE-1 억제제를 대상체에게 경구 투여한다. 한 구현예에서, LINE-1 억제제를 대상체에게 피하 투여한다. 한 구현예에서, LINE-1 억제제를 대상체에게 정맥내로 투여한다.
- [0050] LINE-1 억제제 및 이의 약제학적 조성물을 LINE-1 억제의 유익한 효과를 경험할 수 있는 임의의 대상체에게 투여할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "대상체"라는 용어는 치료가 필요하거나 치료로부터 이익을 얻을 수 있는 모든 인간 또는 동물을 의미한다. 이러한 대상체 중에서 가장 중요한 것은 포유동물, 예를 들어 인간이지만, 본원에 제공된 방법 및 조성물은 이에 제한되도록 의도되지는 않는다. 다른 대상체로는 수의학 동물, 예를 들어 소, 양, 돼지, 말, 개, 고양이 등이 있다. 한 구현예에서, 대상체는 인간이다. 한 구현예에서, 대상체는 동물이다.
- [0051] LINE-1 억제제를 포함하는 약제학적 조성물, 제형 및 제제는 통상적인 혼합, 과립화, 당의정-제조, 용해 또는 동결건조 공정을 통해 제조된다. 따라서, 경구용 약학 제제는 LINE-1 억제제를 고체 부형제와 조합하고, 임의로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 바람직하거나 필요한 경우 적합한 보조제를 첨가한 후 과립 혼합물을 가공하여, 예를 들어 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득될 수 있다.
- [0052] 적합한 부형제는 특히 당류, 예를 들어 락토스 또는 슈크로스, 만니톨 또는 소르비톨, 셀룰로스 제제 및/또는 인산칼슘, 예를 들어 인산삼칼슘 또는 인산수소칼슘과 같은 충전제뿐만 아니라 결합제, 예를 들어 옥수수 전분,

밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분을 사용한 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐 피롤리돈이다. 원하는 경우, 상기에서 언급한 전분 및 또한 카르복시메틸-전분, 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 알긴산나트륨과 같은 이의 염과 같은 봉해제를 첨가할 수 있다. 보조제는 적합한 흐름-조절제 및 윤활제일 수 있다. 적합한 보조제에는 예를 들어 실리카, 활석, 스테아르산 또는 스테아르산 마그네슘 또는 스테아르산 칼슘과 같은 이의 염, 및/또는 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다. 당의정 코어에는 원하는 경우 위액에 대한 저항성을 갖는 적절한 코팅이 제공된다. 이러한 목적을 위해, 아라비아 고무, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 선택적으로 함유할 수 있는 농축된 당류 용액이 사용될 수 있다. 위액에 저항성이 있는 코팅을 생성시키기 위해 아세틸셀룰로스 프탈레이트 또는 하이드록시프로필 메틸-셀룰로스 프탈레이트와 같은 적절한 셀룰로스 제제의 용액이 사용된다. 예를 들어 활성 화합물 용량의 조합을 확인하거나 특성화하기 위해, 염료 또는 안료를 정제 또는 당의정 코팅에 첨가할 수 있다.

[0053] 경구적으로 사용될 수 있는 다른 약학 제제에는 젤라틴으로 제조된 푸시-핏(push-fit) 캡슐뿐만 아니라 젤라틴과, 글리세롤이나 소르비톨과 같은 가소제로 제조된 연질의 밀봉 캡슐이 포함된다. 푸시-핏 캡슐은 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 활석이나 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제 및 선택적으로 안정제와 혼합될 수 있는 과립 형태의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 한 구현예에서 지방 오일 또는 액체 파라핀과 같은 적합한 액체에 용해되거나 현탁된다. 또한 안정제가 첨가될 수도 있다.

[0054] 직장에서 사용될 수 있는 가능한 약학 제제에는 예를 들어 하나 이상의 활성 화합물과 좌약 베이스와의 조합으로 이루어지는 좌약이 포함된다. 적합한 좌약 베이스는 예를 들어 천연 또는 합성 트리글리세라이드, 또는 파라핀 탄화수소이다. 또한, 활성 화합물과 베이스와의 조합으로 이루어지는 젤라틴 직장 캡슐을 사용하는 것도 가능하다. 가능한 베이스 물질로는 예를 들어 액체 트리글리세라이드, 폴리에틸렌 글리콜 또는 파라핀 탄화수소가 있다.

[0055] 비경구 투여에 적합한 제형에는 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액, 예를 들어 수용성 염 및 알칼리 용액이 포함된다. 또한, LINE-1 억제제의 현탁액을 대상체에게 투여할 수 있다. 적합한 친지성 용매 또는 비히클에는 지방 오일, 예를 들어 참기름, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들어 에틸 올리에이트 또는 트리글리세라이드 또는 폴리에틸렌 글리콜-400이 포함된다. 수성 주사 현탁액은 예를 들어 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 및/또는 텍스트란을 포함하여 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 선택적으로 현탁액은 안정제 및 기타 첨가제가 포함할 수도 있다.

[0056] 표준 약학 관행에 따라 제형화된 치료학적 유효량의 LINE-1 억제제를, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여한다. 이러한 치료가 필요한지 여부는 개별 사례에 따라 다르며 존재하는 징후, 증상 및/또는 기능장애, 특정 징후, 증상 및/또는 기능장애가 발생할 위험, 및 다른 요인을 고려하는 의학적 평가(진단)가 가해진다.

[0057] 약제학적 조성물은, LINE-1 억제제가 의도된 목적을 달성하기에 유효한 양으로 투여되는 것들을 포함한다. 정확한 제형, 투여 경로 및 투여량은 진단된 상태 또는 질병을 고려하여 개별 의사에 의해 결정된다. 투여량 및 투여 간격은 치료 효과를 유지하기에 충분한 LINE-1 억제제 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조절될 수 있다.

[0058] LINE-1 억제제의 독성 및 치료 효능은, 예를 들어 화합물의 최대 허용 용량(MTD)(이는 대상체에서 독성을 유발하지 않는 최고의 용량으로서 정의된다)을 결정하기 위한 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약학 관행에 의해 결정될 수 있다. 최대 허용 용량과 치료 효과 사이의 용량비가 치료 지수이다. 투여량은 사용된 투여 형태 및 사용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다. 치료학적 유효량의 결정은 특히 본원에 제공된 상세한 개시내용을 고려하여 당업자의 능력 내에 있다.

[0059] II. 키트

[0060] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 방법을 실시하기 위한 사용을 용이하게 하는 방식으로 패키징된, LINE-1 억제제, 또는 LINE-1 억제제를 포함하는 조성물을 포함하는 키트를 제공한다.

[0061] 한 구현예에서, 키트는 밀봉된 병 또는 용기(container)와 같은 용기에 패키징된 LINE-1 억제제 또는 이의 조성물을 포함하며, 본 개시내용의 방법을 실시하기 위한 화합물 또는 조성물의 용도를 설명하는 표지가 용기에 부착되거나 키트 중에 포함되어 있다. 한 구현예에서, 화합물 또는 조성물은 단위 투여형으로 패키징된다. 키트는 단일 용량 또는 다중 용량의 LINE-1 억제제 또는 이의 약제학적 조성물을 포함할 수 있다.

[0062] 또 다른 구현예에서, 키트는 LINE-1 억제제 또는 이의 조성물, 및 하나 이상의 선택적인 치료제, 또는 이의 조

성물을 포함한다.

III. 정의

본원에 사용된 바와 같은 "LINE-1 억제제"라는 용어는 실시예 1(하기 참조)에 기재된 바와 같이 HeLa 세포-기반 이중-루시퍼라제 분석에서 약 50 μM 이하의 절반 최대 억제 농도(IC_{50})로 인간 LINE-1 역전위 (retrotransposition)를 억제하는 화합물을 의미한다. 또한 하기의 문헌을 참조하십시오: Jones et al., (2008) PLoS ONE 3(2): e1547. doi:10.1371/journal.pone.0001547; Xie et al., (2011) Nucleic Acids Res. 39(3): e16. doi: 10.1093/nar/gkq1076. 또 다른 구현예에서, IC_{50} 은 1 μM 이하이다. 또 다른 구현예에서, IC_{50} 은 0.5 μM 이하이다. 또 다른 구현예에서, IC_{50} 은 0.25 μM 이하이다. 또 다른 구현예에서, IC_{50} 은 0.15 μM 이하이다. 또 다른 구현예에서, IC_{50} 은 0.1 μM 이하이다. 또 다른 구현예에서, IC_{50} 은 0.05 μM 이하이다. 또 다른 구현예에서, IC_{50} 은 0.01 μM 이하이다. 또 다른 구현예에서, IC_{50} 은 0.005 μM 이하이다. 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NRTI)이다. LINE-1 억제제는 예를 들어 WO 2020/154656 에 기재되어 있다. LINE-1 억제제라는 용어는 달리 표시되지 않는 한 인간 LINE-1 역전위를 억제하는 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물을 포함한다.

한 구현예에서, LINE-1 억제제는 이슬라트라비르, 센사부딘, 엘부시타빈, 라미부딘(3TC), 지도부딘(AZT), 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드, 스타부딘(d4T), 잘시타빈(ddC), 디다노신(ddI), 엠트리시타빈(FTC), 엔테카비르(ETV), 2',3'-디데옥시구아노신(ddG), 2',3'-디데옥시아데노신(ddA), 2'-플루오로-2', 3'-디데옥시아라비노실아데닌(F-ddA), 또는 아바카비르(ABC)이다.

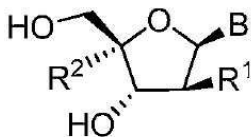
또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 이슬라트라비르이다.

또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 센사부딘이다.

또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 테노포비르 알라페나미드이다.

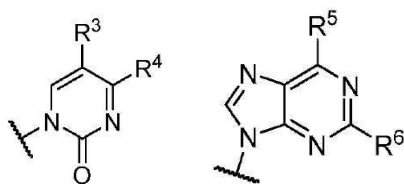
또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화물, 또는 이의 호변이성질체(tautomer)이다:

화학식 I



[0071]

여기서



B는 B-1 및 B-2 로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

R^1 은 수소 및 -OH로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

R^2 는 메틸, 에틸 및 -CN으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

R^3 은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 및 메틸로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

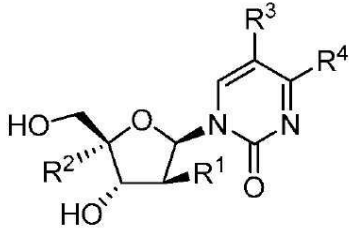
R^4 는 $-\text{NH}_2$ 및 -OH로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0078] R⁵는 -NH₂ 및 -OH로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0079] R⁶은 수소, 플루오로, 클로로 및 -NH₂로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다.

[0080] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매 화물, 또는 이의 호변이성질체이다:

[0081] 화학식 II



[0082] 여기서, R¹, R², R³, 및 R⁴는 화학식 I과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0084] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 R³이 수소인 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체이다.

[0085] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 R³이 플루오로 및 클로로로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체이다.

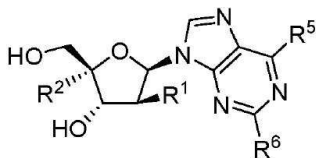
[0086] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 R³이 메틸인 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체이다.

[0087] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 R⁴가 -NH₂인 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체이다.

[0088] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 R⁴가 -OH인 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체이다.

[0089] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체이다:

[0090] 화학식 III



[0091] 여기서, R¹, R², R⁵, 및 R⁶은 화학식 I과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0093] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 R⁵가 -NH₂인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체이다.

[0094] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 R⁵가 -OH인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체이다.

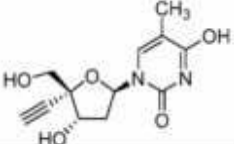
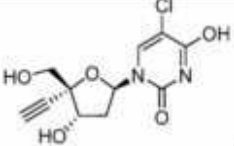
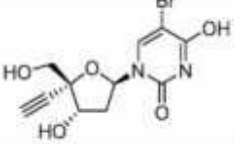
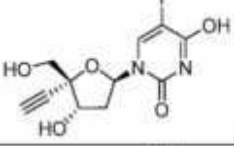
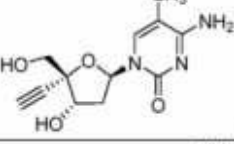
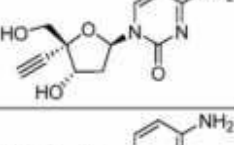
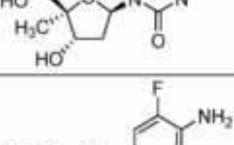
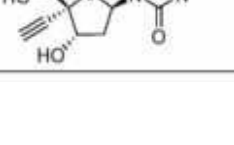
[0095] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 R⁶이 수소인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체이다.

- [0096] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 R⁶이 클로로인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체이다.
- [0097] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 R⁶이 플루오로인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체이다.
- [0098] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 R⁶이 -NH₂인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체이다.
- [0099] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 R¹이 수소인 화학식 I-III 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체이다.
- [0100] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 R¹이 -OH인 화학식 I-III 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체이다.
- [0101] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 R²가 메틸인 화학식 I-III 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체이다.
- [0102] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 R²가 에틸인 화학식 I-III 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체이다.
- [0103] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 R²가 -CN인 화학식 I-III 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체이다.
- [0104] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 하기로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체이다:

[표 A]

화합물 번호	구조
I	

[0106]

2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

[0107]

10	
11	
12	
13	
14	
15	

[0108]

[0109]

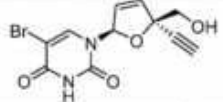
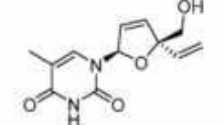
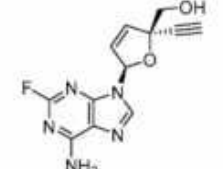
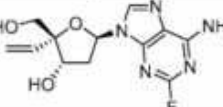
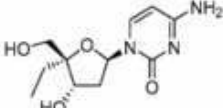
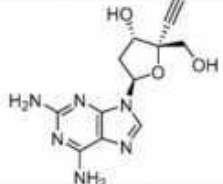
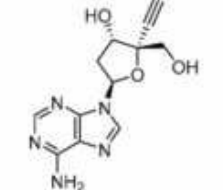
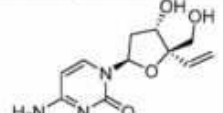
또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 하기로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체이다:

[0110]

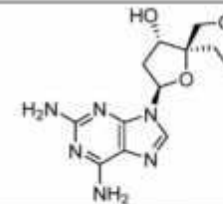
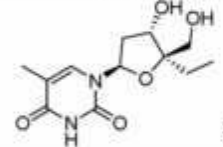
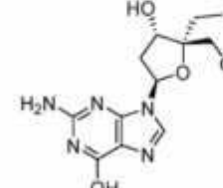
[표 B]

화합물 번호	구조
16	

[0111]

17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

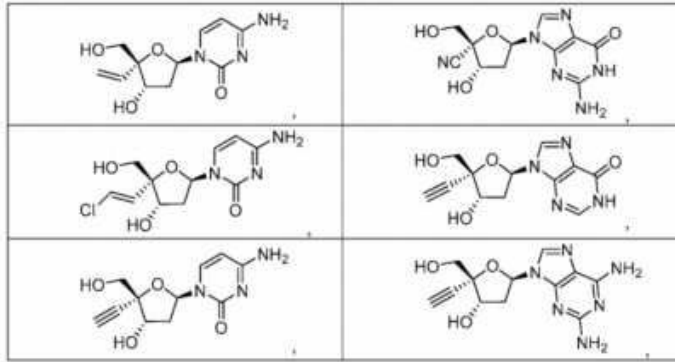
[0112]

25	
26	
27	

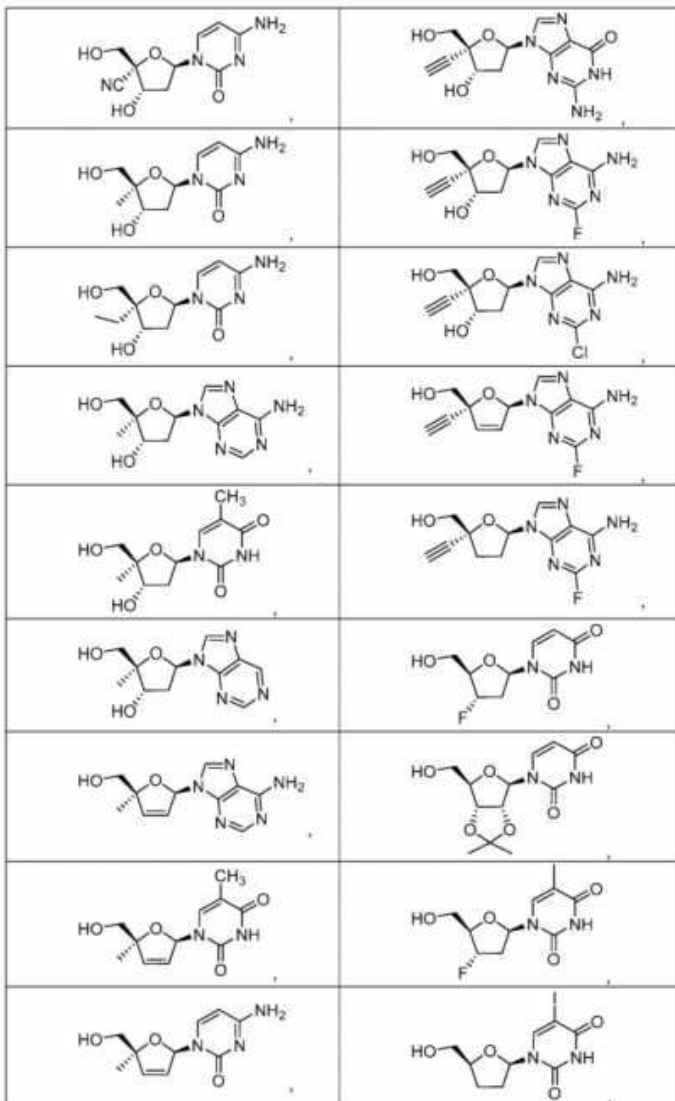
[0113]

[0114] 또 다른 구현예에서, LINE-1 억제제는 하기로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체이다:

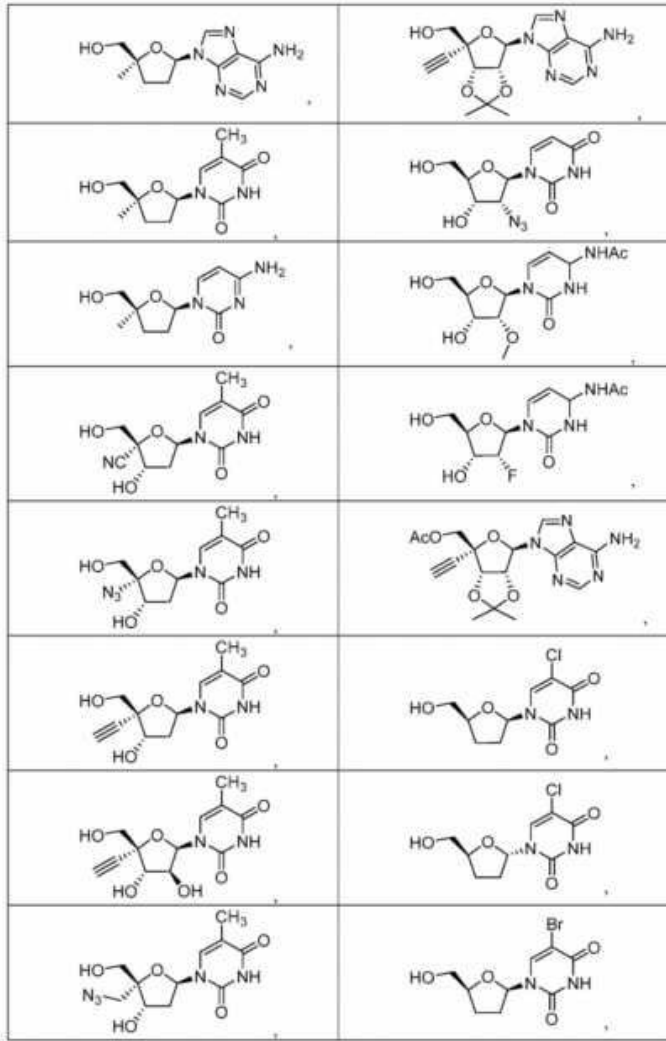
[0115] [표 C]



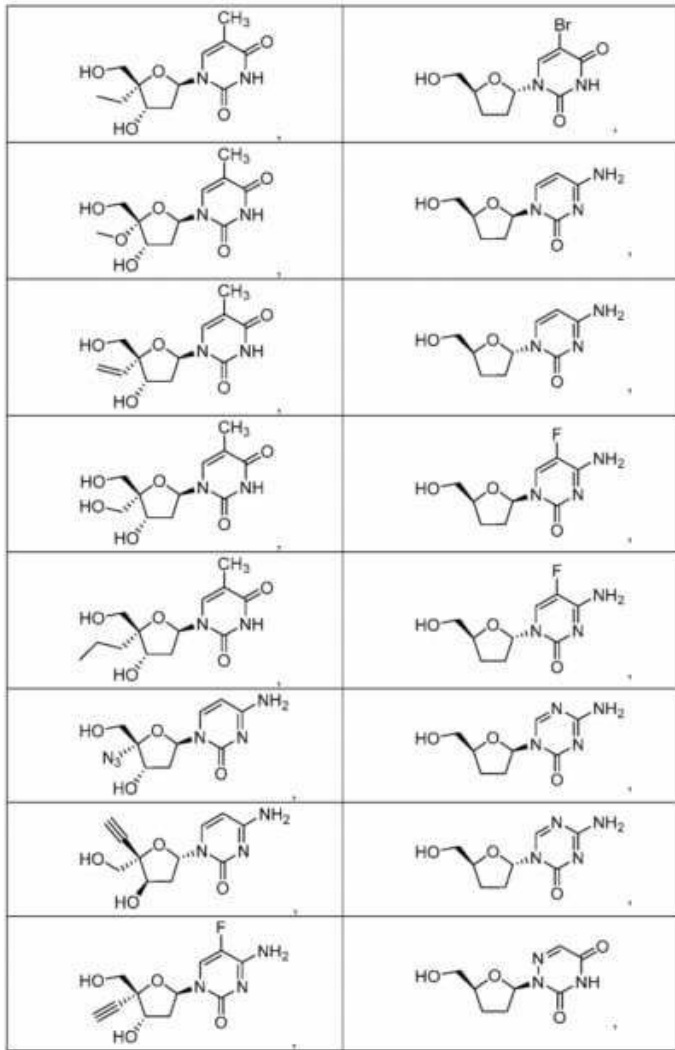
[0116]



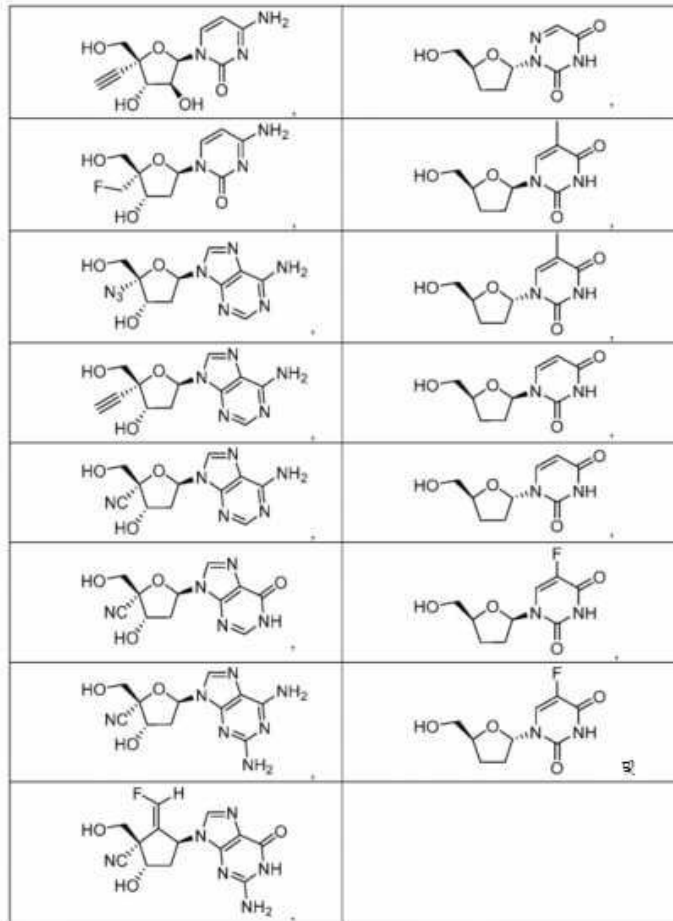
[0117]



[0118]



[0119]



[0120]

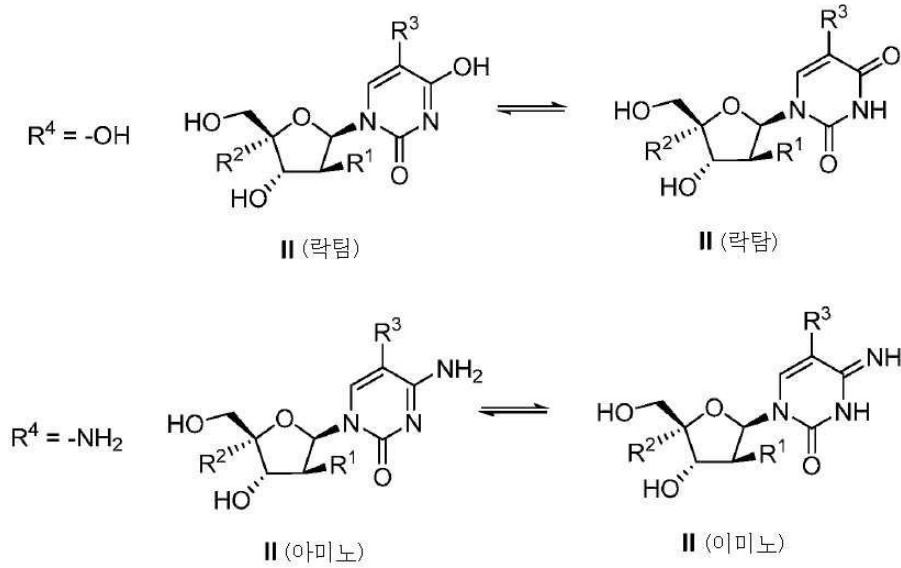
[0121]

표 A-C의 화합물은 예를 들어 하기의 문헌에서 찾을 수 있다: Nomura et al., *J. Med. Chem.* 42:2901-2908 (1999); Ohru, H., *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* 87:53-65 (2011); Banuelos-Sanchez et al., *Cell Chemical Biology* 26:1095-1109 (2019); Kirby et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 57:6254-6264 (2013), 또는 일본특허 제6767011호.

[0122]

본원에 사용된 바와 같은 "호변이성질체"라는 용어는 평형 상태로 함께 존재하고 원자, 예를 들어 수소, 또는 분자 내의 기의 이동에 의해 상호교환되는 화합물의 2개 이상의 이성질체 각각을 의미한다. 특정 LINE-1 억제체는 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 호변이성질체가 가능한 상황에서, 본 개시내용은 모든 호변이성질체 형태를 포함한다. 예를 들어, 차트 1에 예시된 바와 같이, R⁴가 -OH인 경우 락탐 및 락탐 호변이성질체는 둘 다 화학식 II에 포함되고, R⁴가 -NH₂인 경우 아미노 및 이미노 호변이성질체는 둘 다 화학식 II에 포함된다.

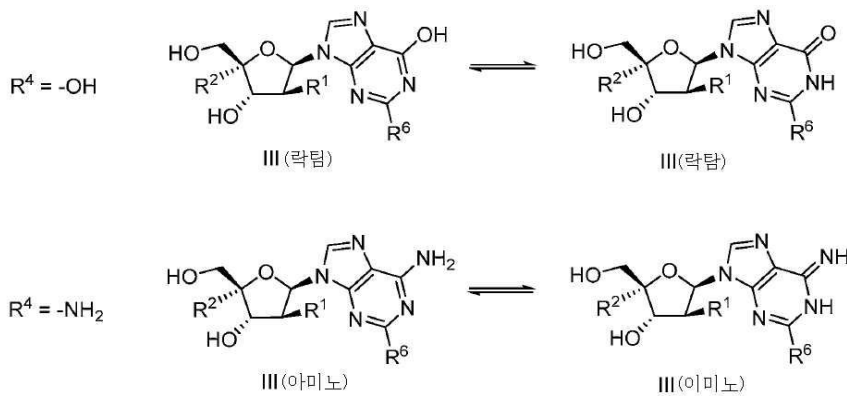
[0123] [차트 1]



[0124]

[0125] 마찬가지로, 차트 2에 예시된 바와 같이, R⁵가 -OH인 경우 락탐 및 락탐 호변이성질체는 둘 다 화학식 III에 포함되고, R⁵가 -NH₂인 경우 아미노 및 이미노 호변이성질체는 둘 다 화학식 III에 포함된다.

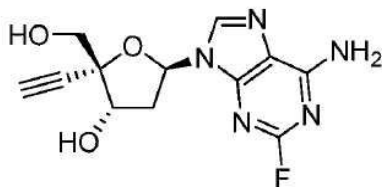
[0126] [차트 2]



[0127]

[0128] 차트 1 및 2에서 평형 화살표는 평형 위치를 표시하기 위한 것이 아니라 단지 두 호변이성질체 형태 사이에 평형이 존재한다는 것을 나타낸다.

[0129] 한 구현예에서, LINE-1 억제제는 이슬라트라비르이다. 이슬라트라비르는 하기의 화학 구조를 갖는 화합물이다:



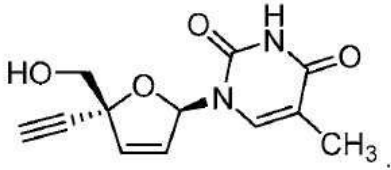
[0130]

[0131] 이슬라트라비르(EDdA, MK-8591 또는 2'-데옥시-4'-에티닐-2-플루오로아데노신으로도 알려짐) 및 이의 합성 방법은 미국특허 제7,625,877호에 기재되어 있다.

[0132] 일부 구현예에서, 이슬라트라비르는 약 0.1 mg 내지 약 20 mg, 예를 들어 약 0.5 mg 내지 약 15 mg, 예를 들어 약 1 mg 내지 약 10 mg 범위의 양으로 대상체에게 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 하루에 약 0.1 mg, 약 0.15 mg, 약 0.2 mg, 약 0.25 mg, 약 0.3 mg, 약 0.35 mg, 약 0.4 mg, 약 0.45 mg, 약 0.5 mg, 약 0.55 mg, 약 0.6

mg, 약 0.65 mg, 약 0.7 mg, 약 0.75 mg, 약 0.8 mg, 약 0.85 mg, 약 0.9 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8mg, 약 9 mg, 또는 약 10 mg의 이슬라트라비르가 대상체에게 투여된다.

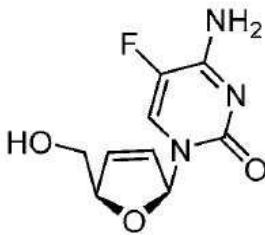
[0133] 한 구현예에서, LINE-1 억제제는 센사부딘이다. 센사부딘은 하기의 화학 구조를 갖는 화합물이다:



[0134]

[0135] 센사부딘(4'-Ed4T, 4'-에티닐-d4T, 4'-에티닐스타부딘, BMS-986001, OBP-601, 페스티나비르로도 알려짐) 및 이의 합성 방법은 미국특허 제7,589,078호에 기재되어 있다.

[0136] 한 구현예에서, LINE-1 억제제는 엘부시타빈이다. 엘부시타빈은 하기의 화학 구조를 갖는 화합물이다:



[0137]

[0138] 엘부시타빈 및 이의 합성 방법은 미국특허 제5,627,160호에 기재되어 있다.

[0139] 본 개시내용을 기재하는 맥락에서(특히 청구범위의 맥락에서) "a", "an", "the"라는 용어 및 유사한 지시어는 달리 표시되지 않는 한, 단수 및 복수를 모두 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에서 값의 범위를 언급하는 것은 본원에서 달리 표시되지 않는 한, 단지 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 언급하는 약식 방법의 역할을 하도록 의도되었으며, 각각의 개별 값은 본원에서 개별적으로 언급된 것처럼 본 명세서에 포함된다. 본원에 제공된 모든 실시예, 또는 예시적인 언어, 예를 들어 "~와 같은"의 사용은 본 개시내용을 더욱 잘 설명하기 위한 것이며 달리 청구되지 않는 한 본 개시내용의 범위를 제한하지 않는다. 본 명세서의 어떤 언어도 청구되지 않은 요소를 개시내용의 실행에 필수적인 것으로 나타내는 것으로 해석해서는 안 된다.

[0140] 본원에 사용된 바와 같은 "약"이라는 용어는 인용된 숫자±10%를 포함한다. 따라서 "약 10"은 9 내지 11을 의미한다.

[0141] 본원에 사용된 바와 같이, "인지능력의 향상" 또는 "인지 향상" 등의 용어는 인지 행동의 적어도 한 양태의 수준을, 예를 들어 본원에 제공된 바와 같은 방법에 따라 치료 전 기준선 수준 이상으로 증가시키거나 개선시키는 것을 의미한다. 예를 들어, 일부 구현예에 따르면, 인지 향상은 안정적인 인지 결손, 즉 지속적인 저하가 아닌 인지 결손을 갖는 대상체에서 달성된다. 다른 구현예에 따르면, 대상체는 예를 들어 외상성, 중양-관련 또는 허혈성 뇌 손상으로부터 자연적으로 또는 의학적 보조를 받아 회복되는 동안 시간이 지남에 따라 개선되는 인지 결손을 갖고 있다. 이러한 대상체에서, 본 개시내용의 방법은 그렇지 않은 경우보다 더 큰 정도로 또는 더 짧은 기간에 인지 향상을 제공할 수 있다. 인지 향상을 위약 치료와 비교하여 평가할 수 있지만 반드시 그런 것은 아니다.

[0142] 본원에 사용된 바와 같이, "인지 저하를 억제하는" 등의 용어는 인지 행동의 적어도 한 양태의 수준 저하의 진행을 늦추거나, 지체시키거나, 지연시키거나, 감소시키거나, 저지하거나, 역전시키는 것을 의미한다. 달리 말하면, 인지 저하 억제는 대상체가 본 문서에 제공된 방법에 따른 치료가 없을 때 나타나는 것보다 더 높은 수준의 인지 행동 능력의 적어도 한 양태를 나타내는 것으로 표시되지만, 반드시 기준선보다 더 높은 수준은 아니다. 인지 저하 억제는 반드시 아닌지만, 위약 치료와 비교하여 평가될 수 있다.

[0143] 본원에 사용된 바와 같이, "치료하다", "치료하는", "치료" 등의 용어는 인지 결손 장애 및/또는 이와 연관된 증상을 제거, 감소 또는 개선시킴을 의미한다. 배제되지는 않지만, 인지 결손을 치료하는 것이 인지 결손 또는 이와 연관된 증상을 완전히 제거할 것을 요구하지는 않는다. 그러나 한 구현예에서, LINE-1 억제제 의 투여는

인지 및 연관된 증상의 제거를 도출한다.

- [0144] 본원에 사용된 바와 같이, "예방하다", "예방하는", "예방" 등의 용어는 인지 결손 장애 및/또는 이와 연관된 증상의 발병을 예방하거나, 또는 대상체가 인지 결손 장애를 획득하는 것을 방지하는 방법을 의미한다. "예방하다", "예방하는" 및 "예방"이라는 용어는 또한 인지 결손 장애 및/또는 이에 수반되는 증상의 발병을 지연시키고, 대상체가 인지 결손 장애를 획득할 위험을 감소시키는 것을 포함한다. "예방하다", "예방하는" 및 "예방"이라는 용어에는 "예방적 치료"가 포함되며, 이는 인지 결손 장애가 재발할 확률, 또는 인지 결손 장애 또는 인지 결손 장애의 재발이 재발하지 않았지만 그 위험이 있거나 이에 민감한 대상체에서 이전에-조절된 인지 결손 장애의 재발 확률을 감소시키는 것을 의미한다.
- [0145] 느려지거나, 지체되거나, 지연되거나, 감소되거나, 저지되거나 역전될 수 있는, 개선되거나 감소될 수 있는 인지 행동의 양태에는 기억 획득, 기억 유지, 감각 지각, 학습, 언어 및 숫자와 관련된 기술, 사회적 기술, 및/또는 의사소통 기술이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 적어도 하나의 인지 행동 양태에 대한 유익한 효과는 성공적인 치료를 나타낼 수 있지만, 어떤 경우에는 인지 행동의 한 가지 이상의 양태가 유익한 반응을 나타낸다. 인지 문제를 확인하기 위해, 비제한적으로 몬트리올 인지 평가(Montreal Cognitive Assessment)(MoCA) 시험, 일반의의 인지 평가(General Practitioner assessment of Cognition)(GPCOG), 간단한 정신 상태 검사(Mini-Mental State Exam)(MMSE), 및 미니-인지 시험(Mini-Cog test)을 포함한 하나 이상의 인지 시험을 사용하여 검사할 수 있다.
- [0146] 본원에 사용된 바와 같이, "인지 결손 장애"라는 용어는 대상체가 인지 행동의 적어도 한 양태의 비정상적으로 낮은 수준을 나타내는 임의의 장애를 지칭한다. 본원에 제공된 방법으로 치료될 수 있는 인지 결손 장애에는 학습 장애(learning disorders), 기억 장애(memory disorders), 감각 지각 장애(sensory perception disorders), 주의력 결핍/과잉행동 장애(attention deficit/hyperactivity disorder), 자폐증(autism) 또는 아스퍼거 증후군(Asperger's syndrome)과 연관된 인지 결손, 경도 인지 장애(mild cognitive impairment), 연령-관련 인지 저하(age-related cognitive decline), 외상성, 종양-관련 또는 허혈성 뇌 손상(traumatic, tumor-related or ischemic brain injury)과 연관된 인지 장애(뇌졸중(stroke), 출혈, 색전증(embolism), 혈전증(thrombosis) 또는 동맥류 파열(rupturing aneurysm)과 같은 급성 뇌혈관 사건 포함), 약물- 또는 알코올-관련 인지 장애 등이 포함되나 이들로 제한되지 않는다.
- [0147] 본원에 사용된 바와 같은 "치료학적 유효량"이라는 용어는 예를 들어 인지 결손 장애의 하나 이상의 증상을 완화시키거나 인지 결손의 진행을 예방하거나, 또는 인지 결손 장애의 퇴행을 유발하기에 충분한 LINE-1 억제제의 양을 의미한다. 예를 들어, 인지 결손 장애의 치료와 관련하여, 한 구현예에서, 치료학적 유효량은 인지 행동의 적어도 한 양태에 유익한 효과를 일으키는 LINE-1 억제제의 양을 의미할 것이다. 치료학적 유효량은 전형적으로 주치의에 의해 결정된다. 예를 들어, 투여량 및 투여간격은 원하는 치료 효과를 유지하기에 충분한 LINE-1 억제제의 혈장 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조절될 수 있다. 원하는 용량은 편의상 단일 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 적절한 간격으로 수회 용량, 예를 들어 하루에 1회, 2회, 3회, 4회 이상의 하위 용량으로 투여될 수 있다.
- [0148] "용기"라는 용어는 LINE-1 억제제의 보관, 운송, 배급 및/또는 취급에 적합한 용기 및 마개를 의미한다. 비제한적인 예시적 용기에는 바이알, 앰플, 병 및 주사기가 포함된다.
- [0149] "삽입물"이라는 용어는 의사, 약사 및 대상체가 제품 사용과 관련하여 충분한 정보를 바탕으로 결정을 내릴 수 있도록 하는 데 필요한 안전성 및 유효성 데이터와 함께 제품 투여 방법에 대한 설명을 제공하는 의약품에 수반되는 정보를 의미한다. 일반적으로 패키지 삽입물은 의약품의 "표지"로 간주된다.
- [0150] 일부 구현예에서, 2개 이상의 치료제를 조합하여 투여할 때 상승 효과를 가질 수 있다. 본원에 사용된 "상승작용", "상승작용적", "상승작용적으로" 및 이의 파생어(예를 들어, "상승작용 효과" 또는 "상승작용 조합" 또는 "상승작용 조성물"에서)는 작용제와 적어도 하나의 추가 치료제와의 조합의 생물학적 활성이 개별적으로 투여되었을 때의 각 작용제의 생물학적 활성의 합보다 큰 상황을 의미한다. 예를 들어, 본원에 사용된 바와 같은 "상승작용적으로 유효한"이라는 용어는 약물의 전체 효과가 각 약물의 개별 효과의 합보다 더 커지게 하는, LINE-1 억제제와 또 다른 치료제 간의 상호작용을 의미한다. Berenbaum, *Pharmacological Reviews* 41:93-141 (1989).
- [0151] 본원에 사용된 바와 같은 "간헐적 용량 투여", "간헐적 복용 일정"이라는 용어 및 유사한 용어는 대상체에 대한 LINE-1 억제제의 연속적이지 않은 투여를 의미한다.

[0152] LINE-1 억제제의 간헐적인 용량 투여는 지속적인 투여로 달성되는 효능을 유지하거나 향상시킬 수 있지만 부작용은 더 적다, 예를 들어 체중 감소가 적다. 본 개시내용에 유용한 간헐적 용량 투여 섭생은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료학적 유효량의 LINE-1 억제제를 제공하는 임의의 불연속 투여 섭생을 포함한다. 간헐적 투여 섭생은 연속 투여 섭생에 사용되는 것과 동일하거나 더 낮거나 더 높은 용량의 LINE-1 억제제를 사용할 수 있다. LINE-1 억제제의 간헐적 용량 투여의 이점은 개선된 안전성, 감소된 독성, 예를 들어 감소된 체중 손실, 증가된 노출, 증가된 효능, 및/또는 증가된 대상체 순응도를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 이러한 이점은 LINE-1 억제제가 단일제로 투여되거나 하나 이상의 선택적 치료제와 조합하여 투여될 때 실현될 수 있다. LINE-1 억제제가 대상체에게 투여되도록 예정된 날에, 투여는 단일 또는 분할 용량으로, 예를 들어 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1회 4회 이상으로 발생할 수 있다. 투여는 또한 임의의 적합한 경로, 예를 들어 경구, 정맥내 또는 피하를 통해 이루어질 수 있다. 한 구현예에서, LINE-1 억제제는 화합물이 투여되도록 예정된 날에 1회(QD) 또는 2회(BID) 대상체에게 투여된다.

[0153] LINE-1 억제제와 하나 이상의 선택적 치료제를 대상체에게 투여하는 것과 관련하여 사용된 "조합하여"라는 문구는 LINE-1 억제제와 하나 이상의 선택적 치료제가 대상체에게 함께, 예를 들어 단일 약제학적 조성물 또는 제형의 일부로서 함께, 또는 예를 들어 2개 이상의 별개의 약제학적 조성물 또는 제형의 일부로서 별도로 투여될 수 있음을 의미한다. 따라서 LINE-1 억제제와 하나 이상의 선택적 치료제를 대상체에게 투여하는 것과 관련하여 사용된 "조합하여"라는 문구는 LINE-1 억제제와 하나 이상의 선택적 치료제의 순차적인 방식의 투여를 포함하도록 의도되며, 여기서 LINE-1 억제제 및 하나 이상의 선택적 치료제는 상이한 시간에 대상체에게 투여될 뿐만 아니라 동시에 투여되거나, 또는 실질적으로 동시적인 방식으로, 예를 들어 30분 미만의 간격으로 투여된다. 동시 투여는, 예를 들어 대상체에게 고정된 비의 각각의 LINE-1 억제제 및 하나 이상의 선택적 치료제를 갖는 단일 캡슐, 또는 각각의 LINE-1 억제제 및 하나 이상의 선택적 치료제 각각에 대한 여러 개의 단일 캡슐을 투여함으로써 달성될 수 있다. LINE-1 억제제 및 하나 이상의 선택적 치료제의 순차적 또는 실질적 동시 투여는 경구 경로, 정맥내 경로, 피하 경로, 근육내 경로 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 경로에 의해 달성될 수 있다. LINE-1 억제제 및 하나 이상의 선택적 치료제를 동일한 경로 또는 상이한 경로에 의해 투여할 수 있다. 예를 들어, 조합의 하나 이상의 선택적 치료제 및 LINE-1 억제제를 경구로 투여할 수 있다. 대안적으로, 예를 들어, LINE-1 억제제를 경구로 투여할 수 있으며, 하나 이상의 선택적 치료제를 정맥내 주사에 의해 투여할 수 있다. LINE-1 억제제 및 하나 이상의 선택적 치료제를 또한 교번하여 투여할 수도 있다. 하나의 구현예에서, LINE-1 억제제 및 하나 이상의 선택적 치료제를 대상체에게 별도로, 예를 들어 2개 이상의 개별 약제학적 조성물 또는 제형의 일부로서 투여한다.

[0154] IV. 특정 구현예

[0155] 본 개시내용은 하기의 특정 구현예를 제공한다.

[0156] 구현예 1. 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하거나, 또는 CJD를 치료 또는 예방하는 것이 필요한 대상체에게 치료학적 유효량의 LINE-1 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하거나, 또는 CJD를 치료 또는 예방하는 방법.

[0157] 구현예 2. 구현예 1에 있어서, LINE-1 억제제가 인지를 향상시키기 위해 투여되는, 방법.

[0158] 구현예 3. 구현예 1에 있어서, LINE-1 억제제가 인지 저하를 억제하기 위해 투여되는, 방법.

[0159] 구현예 4. 구현예 1에 있어서, LINE-1 억제제가 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하기 위해 투여되는, 방법.

[0160] 구현예 5. 구현예 4에 있어서, 인지 결손 장애가 학습 장애(learning disorders), 기억 장애(memory disorders), 감각 지각 장애(sensory perception disorders), 주의력 결핍/과잉행동 장애(attention deficit/hyperactivity disorder), 자폐증(autism) 또는 아스퍼거 증후군(Asperger's syndrome)과 연관된 인지 결손, 경도 인지 장애(mild cognitive impairment), 연령-관련 인지 저하(age-related cognitive decline), 외상성, 종양-관련 또는 허혈성 뇌 손상(traumatic, tumor-related or ischemic brain injury)과 연관된 인지 장애, 약물-관련 인지 장애 또는 알코올-관련 인지 장애인, 방법.

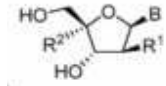
[0161] 구현예 6. 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, LINE-1 억제제가 이슬라트라비르, 센사부딘, 엘부시타빈, 라미부딘(3TC), 지도부딘(AZT), 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드, 스타부딘(d4T), 잘시타빈(ddC), 디다노신(ddI), 엠트리시타빈(FTC), 엔테카비르(ETV), 2',3'-디데옥시구아노신(ddG), 2',3'-디데옥시아데노신(ddA), 2'-플루오로-2', 3'-디데옥시아라비노실아데닌(F-ddA), 또는 아바카비르(ABC)인, 방법.

[0162] 구현예 7. 구현예 6에 있어서, LINE-1 억제제가 이슬라트라비르인, 방법.

[0163] 구현예 8. 구현예 1에 있어서, LINE-1 억제제가 센사부딘인, 방법.

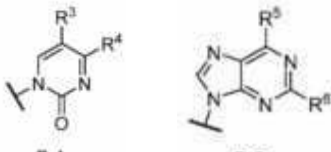
[0164] 구현예 9. 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, LINE-1 억제제가 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체인, 방법:

[0165] 화학식 I



[0166]

[0167] 여기서



[0168] B는 B-1 및 B-2 로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0169] R¹은 수소 및 -OH로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0170] R²는 메틸, 에틸 및 -CN으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0171] R³은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 및 메틸로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

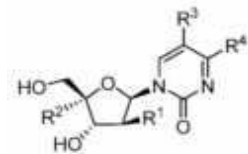
[0172] R⁴는 -NH₂ 및 -OH로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0173] R⁵는 -NH₂ 및 -OH로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0174] R⁶은 수소, 플루오로, 클로로 및 -NH₂로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다.

[0175] 구현예 10. 구현예 9에 있어서, LINE-1 억제제가 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체인, 방법:

[0176] 화학식 II



[0177]

[0178] 구현예 11. 구현예 10에 있어서, R³이 수소인, 방법.

[0179] 구현예 12. 구현예 10에 있어서, R³이 플루오로 및 클로로로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 방법.

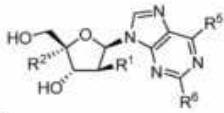
[0180] 구현예 13. 구현예 10에 있어서, R³이 메틸인, 방법.

[0181] 구현예 14. 구현예 10 내지 13 중 어느 하나에 있어서, R⁴가 -NH₂인, 방법.

[0182] 구현예 15. 구현예 10 내지 13 중 어느 하나에 있어서, R⁴가 -OH인, 방법.

[0183] 구현예 16. 구현예 9에 있어서, LINE-1 억제제가 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체인, 방법:

[0184] 화학식 III



[0185]

[0186] 구현예 17. 구현예 16에 있어서, R⁵가 -NH₂인, 방법.

[0187] 구현예 18. 구현예 16에 있어서, R⁵가 -OH인, 방법.

[0188] 구현예 19. 구현예 16 내지 18 중 어느 하나에 있어서, R⁶이 수소인, 방법.

[0189] 구현예 20. 구현예 16 내지 18 중 어느 하나에 있어서, R⁶이 클로로인, 방법.

[0190] 구현예 21. 구현예 16 내지 18 중 어느 하나에 있어서, R⁶이 플루오로인, 방법.

[0191] 구현예 22. 구현예 16 내지 18 중 어느 하나에 있어서, R⁶이 -NH₂인, 방법.

[0192] 구현예 23. 구현예 9 내지 22 중 어느 하나에 있어서, R¹이 수소인, 방법.

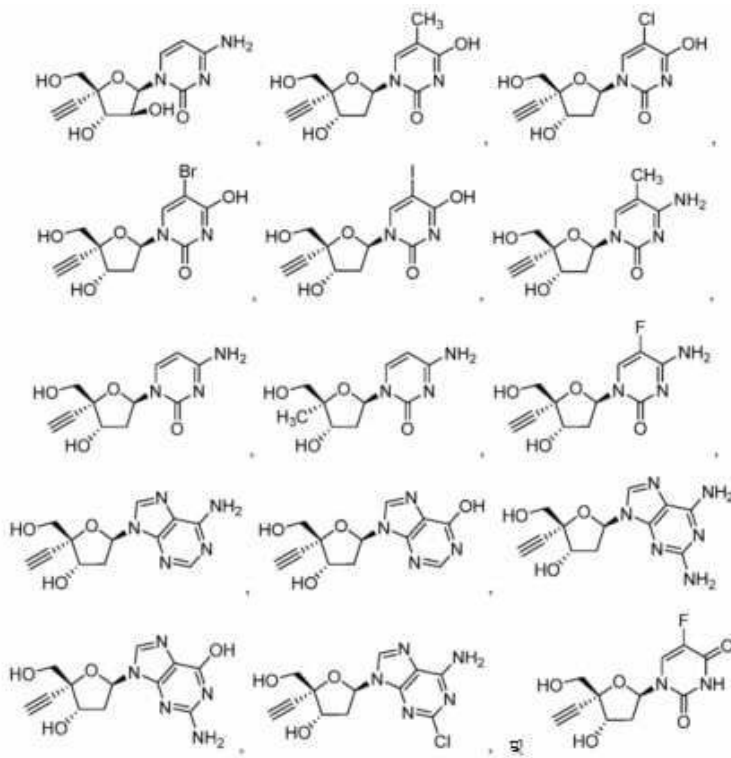
[0193] 구현예 24. 구현예 9 내지 22 중 어느 하나에 있어서, R¹이 -OH인, 방법.

[0194] 구현예 25. 구현예 9 내지 24 중 어느 하나에 있어서, R²가 메틸인, 방법.

[0195] 구현예 26. 구현예 9 내지 24 중 어느 하나에 있어서, R²가 에틸인, 방법.

[0196] 구현예 27. 구현예 9 내지 24 중 어느 하나에 있어서, R²가 -CN인, 방법.

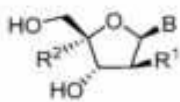
[0197] 구현예 28. 구현예 9에 있어서, LINE-1 억제제가 하기로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체, 또는 표 C의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체인, 방법:



[0198]

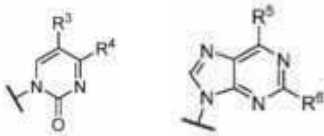
- [0199] 구현예 29. 구현예 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, LINE-1 억제제가 LINE-1 억제제 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 투여되는, 방법.
- [0200] 구현예 30. 구현예 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 선택적 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0201] 구현예 31. 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 (a) HIV 바이러스에 감염되지 않고, (b) HIV 바이러스에 감염된 것으로 의심되지 않고, 및/또는 (c) HIV 바이러스에 의한 감염을 예방하기 위해 치료를 받고 있지 않는, 방법.
- [0202] 구현예 32. 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하거나, 또는 CJD를 치료 또는 예방하는 것이 필요한 대상체에서 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 또는 CJD를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 LINE-1 억제제.
- [0203] 구현예 33. 구현예 32에 있어서, 인지를 향상시키기 위해 투여되는, LINE-1 억제제.
- [0204] 구현예 34. 구현예 32에 있어서, 인지 저하를 억제하기 위해 투여되는, LINE-1 억제제.
- [0205] 구현예 35. 구현예 32에 있어서, 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하기 위해 투여되는, LINE-1 억제제.
- [0206] 구현예 36. 구현예 35에 있어서, 인지 결손 장애가 학습 장애, 기억 장애, 감각 지각 장애, 주의력 결핍/과잉행동 장애, 자폐증 또는 아스퍼거 증후군과 연관된 인지 결손, 경도 인지 장애, 연령-관련 인지 저하, 외상성, 종양-관련 또는 허혈성 뇌 손상과 연관된 인지 장애, 약물-관련 인지 장애 또는 알코올-관련 인지 장애인, LINE-1 억제제.
- [0207] 구현예 37. 구현예 32 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 이슬라트라비르, 센사부딘, 엘부시타빈, 라미부딘(3TC), 지도부딘(AZT), 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드, 스타부딘(d4T), 잘시타빈(ddC), 디다노신(ddI), 엠트리시타빈(FTC), 엔테카비르(ETV), 2',3'-디데옥시구아노신(ddG), 2',3'-디데옥시아데노신(ddA), 2'-플루오로-2', 3'-디데옥시아라비노실아테닌(F-ddA), 또는 아바카비르(ABC)인, LINE-1 억제제.
- [0208] 구현예 38. 구현예 37에 있어서, 이슬라트라비르인, LINE-1 억제제.
- [0209] 구현예 39. 구현예 37에 있어서, 센사부딘인, LINE-1 억제제.
- [0210] 구현예 40. 구현예 32 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체인, LINE-1 억제제:

[0211] 화학식 I



[0212] .

[0213] 여기서



[0214] B는 B-1 및 B-2 로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0215] R¹은 수소 및 -OH로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0216] R²는 메틸, 에틸 및 -CN으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0217] R³은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 및 메틸로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

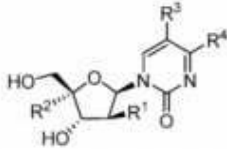
[0218] R⁴는 -NH₂ 및 -OH로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0219] R⁵는 -NH₂ 및 -OH로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0220] R⁶은 수소, 플루오로, 클로로 및 -NH₂로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다.

[0221] 구현예 41. 구현예 40에 있어서, 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체인, LINE-1 억제제:

[0222] 화학식 II



[0223] 구현예 42. 구현예 41에 있어서, R³이 수소인, LINE-1 억제제.

[0225] 구현예 43. 구현예 41에 있어서, R³이 플루오로 및 클로로로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, LINE-1 억제제.

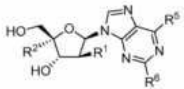
[0226] 구현예 44. 구현예 41에 있어서, R³이 메틸인, LINE-1 억제제.

[0227] 구현예 45. 구현예 41 내지 44 중 어느 하나에 있어서, R⁴가 -NH₂인, LINE-1 억제제.

[0228] 구현예 46. 구현예 41 내지 44 중 어느 하나에 있어서, R⁴가 -OH인, LINE-1 억제제.

[0229] 구현예 47. 구현예 40에 있어서, LINE-1 억제제가 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체인, LINE-1 억제제:

[0230] 화학식 III



[0231] 구현예 48. 구현예 47에 있어서, R⁵가 -NH₂인, LINE-1 억제제.

[0233] 구현예 49. 구현예 47에 있어서, R⁵가 -OH인, LINE-1 억제제.

[0234] 구현예 50. 구현예 47 내지 49 중 어느 하나에 있어서, R⁶이 수소인, LINE-1 억제제.

[0235] 구현예 51. 구현예 47 내지 49 중 어느 하나에 있어서, R⁶이 클로로인, LINE-1 억제제.

[0236] 구현예 52. 구현예 47 내지 49 중 어느 하나에 있어서, R⁶이 플루오로인, LINE-1 억제제.

[0237] 구현예 53. 구현예 47 내지 49 중 어느 하나에 있어서, R⁶이 -NH₂인, LINE-1 억제제.

[0238] 구현예 54. 구현예 40 내지 53 중 어느 하나에 있어서, R¹이 수소인, LINE-1 억제제.

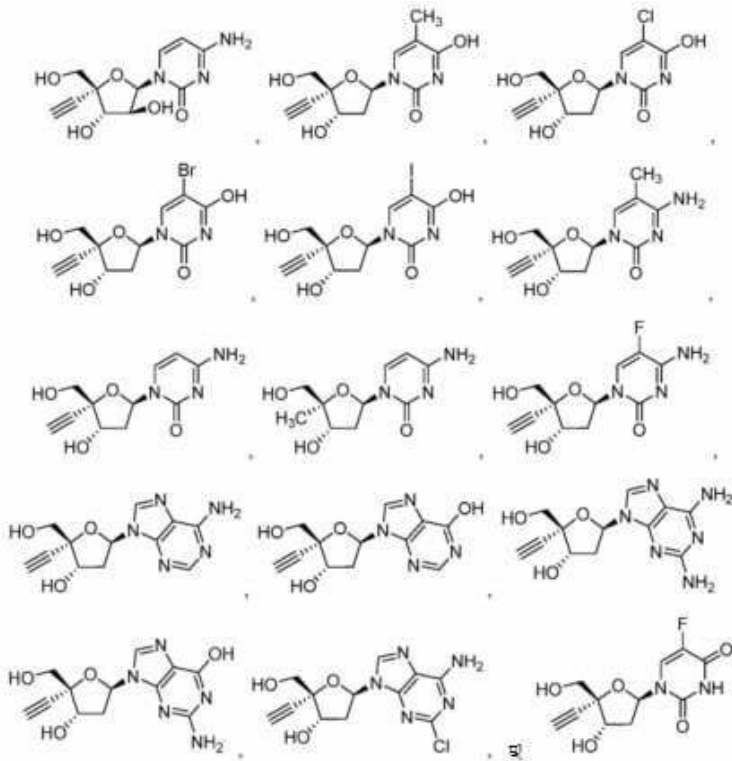
[0239] 구현예 55. 구현예 40 내지 53 중 어느 하나에 있어서, R¹이 -OH인, LINE-1 억제제.

[0240] 구현예 56. 구현예 40 내지 55 중 어느 하나에 있어서, R²가 메틸인, LINE-1 억제제.

[0241] 구현예 57. 구현예 40 내지 55 중 어느 하나에 있어서, R²가 에틸인, LINE-1 억제제.

[0242] 구현예 58. 구현예 40 내지 55 중 어느 하나에 있어서, R²가 -CN인, LINE-1 억제제.

[0243] 구현예 59. 구현예 40에 있어서, 하기로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체, 또는 표 C의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체인, LINE-1 억제제:



[0244]

[0245] 구현예 60. 구현예 32 내지 59 중 어느 하나에 있어서, LINE-1 억제제 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 투여되는, LINE-1 억제제.

[0246] 구현예 61. 구현예 32 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 선택적 치료제를 대상체에게 투여하는 것으로 추가로 포함하는, LINE-1 억제제.

[0247] 구현예 62. 구현예 32 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 (a) HIV 바이러스에 감염되지 않고, (b) HIV 바이러스에 감염된 것으로 의심되지 않고, 및/또는 (c) HIV 바이러스에 의한 감염을 예방하기 위해 치료를 받고 있지 않는, LINE-1 억제제.

[0248] 구현예 63. 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하거나, 또는 CJD를 치료 또는 예방하는 것이 필요한 대상체에서 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 또는 CJD를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 약제의 제조에서 LINE-1 억제제의 용도.

[0249] 구현예 64. 구현예 63에 있어서, LINE-1 억제제가 인지를 향상시키기 위해 투여되는, 용도.

[0250] 구현예 65. 구현예 63에 있어서, LINE-1 억제제가 인지 저하를 억제하기 위해 투여되는, 용도.

[0251] 구현예 66. 구현예 63에 있어서, LINE-1 억제제가 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하기 위해 투여되는, 용도.

[0252] 구현예 67. 구현예 66에 있어서, 인지 결손 장애가 학습 장애, 기억 장애, 감각 지각 장애, 주의력 결핍/과잉행동 장애, 자폐증 또는 아스퍼거 증후군과 연관된 인지 결손, 경도 인지 장애, 연령-관련 인지 저하, 외상성, 종양-관련 또는 허혈성 뇌 손상과 연관된 인지 장애, 약물-관련 인지 장애 또는 알코올-관련 인지 장애인, 용도.

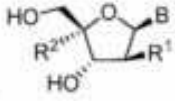
[0253] 구현예 68. 구현예 63 내지 67 중 어느 하나에 있어서, LINE-1 억제제가 이슬라트라비르, 센사부딘, 엘부시타빈, 라미부딘(3TC), 지도부딘(AZT), 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드, 스타부딘(d4T), 잘시타빈(ddC), 디다노신(ddI), 엠트리시타빈(FTC), 엔테카비르(ETV), 2',3'-디데옥시구아노신(ddG), 2',3'-디데옥시아데노신(ddA), 2'-플루오로-2', 3'-디데옥시아라비노실아데닌(F-ddA), 또는 아바카비르(ABC)인, 용도.

[0254] 구현예 69. 구현예 68에 있어서, LINE-1 억제제가 이슬라트라비르인, 용도.

[0255] 구현예 70. 구현예 68에 있어서, LINE-1 억제제가 센사부딘인, 용도.

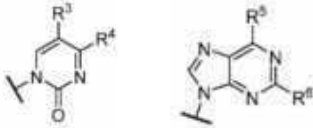
[0256] 구현예 71. 구현예 63 내지 67 중 어느 하나에 있어서, LINE-1 억제제가 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체인, 용도:

[0257] 화학식 I



[0258]

[0259] 여기서



[0260] B는 B-1 및 B-2 로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0261] R¹은 수소 및 -OH로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0262] R²는 메틸, 에틸 및 -CN으로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0263] R³은 수소, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도 및 메틸로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

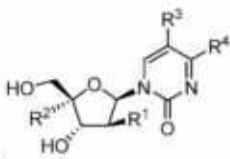
[0264] R⁴는 -NH₂ 및 -OH로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0265] R⁵는 -NH₂ 및 -OH로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고;

[0266] R⁶은 수소, 플루오로, 클로로 및 -NH₂로 이루어지는 그룹으로부터 선택된다.

[0267] 구현예 72. 구현예 71에 있어서, 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체인, 용도:

[0268] 화학식 II



[0269]

[0270] 구현예 73. 구현예 72에 있어서, R³이 수소인, 용도.

[0271] 구현예 74. 구현예 72에 있어서, R³이 플루오로 및 클로로로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 용도.

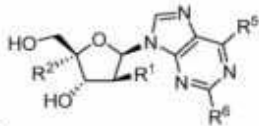
[0272] 구현예 75. 구현예 72에 있어서, R³이 메틸인, 용도.

[0273] 구현예 76. 구현예 72 내지 75 중 어느 하나에 있어서, R⁴가 -NH₂인, 용도.

[0274] 구현예 77. 구현예 72 내지 75 중 어느 하나에 있어서, R⁴가 -OH인, 용도.

[0275] 구현예 78. 구현예 71에 있어서, LINE-1 억제제가 하기 화학식 III의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체인, 용도:

[0276] 화학식 III



[0277]

[0278] 구현예 79. 구현예 78에 있어서, R⁵가 -NH₂인, 용도.

[0279] 구현예 80. 구현예 78에 있어서, R⁵가 -OH인, 용도.

[0280] 구현예 81. 구현예 78 내지 80 중 어느 하나에 있어서, R⁶이 수소인, 용도.

[0281] 구현예 82. 구현예 78 내지 80 중 어느 하나에 있어서, R⁶이 클로로인, 용도.

[0282] 구현예 83. 구현예 78 내지 80 중 어느 하나에 있어서, R⁶이 플루오로인, 용도.

[0283] 구현예 84. 구현예 78 내지 80 중 어느 하나에 있어서, R⁶이 -NH₂인, 용도.

[0284] 구현예 85. 구현예 71 내지 84 중 어느 하나에 있어서, R¹이 수소인, 용도.

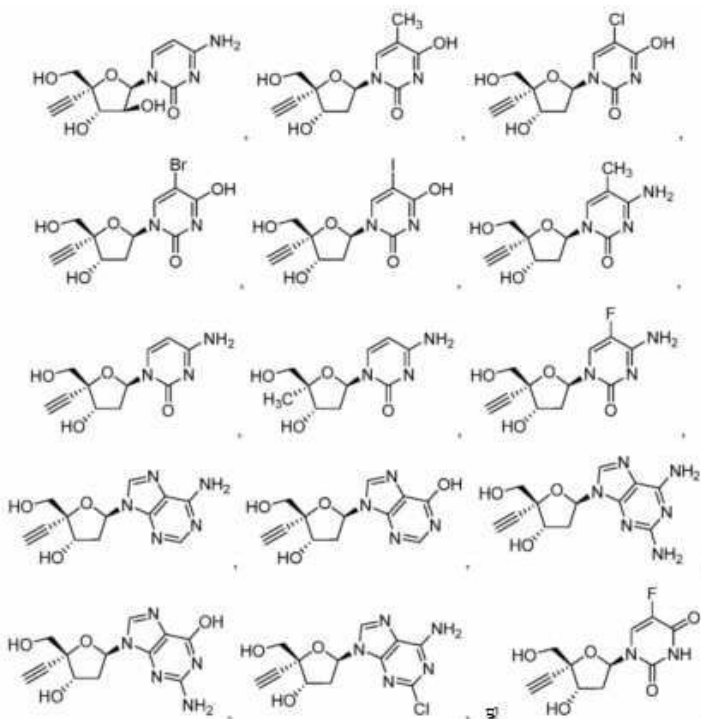
[0285] 구현예 86. 구현예 71 내지 84 중 어느 하나에 있어서, R¹이 -OH인, 용도.

[0286] 구현예 87. 구현예 71 내지 86 중 어느 하나에 있어서, R²가 메틸인, 용도.

[0287] 구현예 88. 구현예 71 내지 86 중 어느 하나에 있어서, R²가 에틸인, 용도.

[0288] 구현예 89. 구현예 71 내지 86 중 어느 하나에 있어서, R²가 -CN인, 용도.

[0289] 구현예 90. 구현예 71에 있어서, LINE-1 억제제가 하기로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체, 또는 표 C의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이의 호변이성질체인, 용도:



[0290]

[0291] 구현예 91. 구현예 63 내지 90 중 어느 하나에 있어서, LINE-1 억제제가 LINE-1 억제제 및 약제학적으로 허용되

는 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서 투여되는, 용도.

- [0292] 구현예 92. 구현예 63 내지 91 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 선택적 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 용도.
- [0293] 구현예 93. 구현예 63 내지 92 중 어느 하나에 있어서, 대상체가 (a) HIV 바이러스에 감염되지 않고, (b) HIV 바이러스에 감염된 것으로 의심되지 않고, 및/또는 (c) HIV 바이러스에 의한 감염을 예방하기 위해 치료를 받고 있지 않는, 용도.
- [0294] 구현예 94. LINE-1 억제제 또는 이의 약제학적 조성물, 및 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 또는 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하는 것이 필요한 대상체에서 인지를 향상시키거나, 인지 저하를 억제하거나, 또는 인지 결손 장애를 치료 또는 예방하기 위해 LINE-1 억제제 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 설명서를 포함하는 키트.
- [0295] 구현예 95. 구현예 1 또는 6 내지 31 중 어느 하나에 있어서, LINE-1 억제제가 CJD의 치료 또는 예방을 위해 투여되는, 방법.
- [0296] 구현예 96. 구현예 32 또는 37 내지 62 중 어느 하나에 있어서, CJD의 치료 또는 예방을 위해 투여되는, LINE-1 억제제.
- [0297] 구현예 97. 구현예 63 또는 68 내지 93 중 어느 하나에 있어서, LINE-1 억제제가 CJD의 치료 또는 예방을 위해 투여되는, 용도.
- [0298] 구현예 98. LINE-1 억제제 또는 이의 약제학적 조성물, 및 CJD의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 CJD를 치료 또는 예방하기 위해 LINE-1 억제제 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 설명서를 포함하는 키트.
- [0299] 실시예
- [0300] 실시예 1
- [0301] 인간 LINE-1 역전위(retrotransposition) 분석
- [0302] 이슬라트라비르 및 기타 화합물을 하기 절차에 따라 HeLa 세포에서 인간 LINE-1의 역전위 활성 억제에 대해 시험하였다.
- [0303] HeLa 자궁경부암 세포를, 10%의 열 불활성화 소 태아 혈청(Thermo Fisher)이 보충된 Dulbecco의 변형된 이글 배지(DMEM)-고 글루코스(4500 mg/L 글루코스, L-글루타민, 피루브산나트륨 및 중탄산나트륨(Sigma) 함유)의 가슴된 5% CO₂ 배양기에서 37°C에서 배양하였다.
- [0304] 여러 변형이 가해진 기재된 바와 같은(Xie, et al., 2011) 리포터 플라스미드 pYX017을 사용하여 분석을 수행하였다. 리포터 분석을 96웰 백색 광학 바닥 플레이트에서 수행하였다. HeLa 세포를 형질감염 및 화합물 처리 24 시간 전에 웰에 시딩하여 세포가 형질감염 당일에 대략 30% 함유하게 하였다. 상이한 세포 도말 밀도를 시험하였으며, 2X10³ 세포의 밀도가 최적인 것으로 결정되었다.
- [0305] 화합물을 DMSO에 재현탁시켰다. DMSO에서 일련의 희석액(1:3)을 제조하였다. 배양 배지 1 ml에 화합물 희석액 2 μl를 첨가하여 다양한 농도의 화합물을 함유하는 배지를 제조하였다. 배지내 DMSO의 최종 농도는 0.2%였다.
- [0306] FuGENE® HD 형질감염 시약(Promega, E2311, Lot 382574 및 Lot 397842)을 사용하여 플라스미드를 세포에 형질감염시켰다. 형질감염 시약: 제조사의 설명에 따라 OpimEM(Thermo Fisher)에서 DNA 혼합물을 제조하였다. DNA에 대한 형질감염 시약의 다양한 비를 시험한 결과 3:1의 비가 최적인 것으로 결정되었다. 배양 배지를 세포에서 제거하고 폐기하였다. 형질감염 시약: DNA 혼합물(5 μl)을 화합물 함유 배지(100 μl/웰)와 혼합하고 이를 각 웰의 세포에 첨가하였다. 세포를 다양한 배양 시간 동안 37°C/5% CO₂에서 배양하였다. 72시간 배양 시간이 최적인 것으로 결정되었다.
- [0307] 루시퍼라제 리포터 활성을 다중웰 플레이트에 대한 제조사의 설명에 따라 Dual-Luciferase® 리포터 분석 시스템(Promega)을 사용하여 정량화하였으나, 단 세포를 실온에서 20분 동안 수동 용해 완충액(PLB) 30 μl를 사용하여 다중웰 플레이트에, 완전한 세포 용해를 보장하기 위해 부드럽게 진탕시키면서 직접 용해시켰다.
- [0308] 반딧불이 및 레닐라 루시퍼라제 신호를 SpectraMax i3x 다중-모드 미세플레이트 판독기를 사용하여 측정하였다.

반딧불이 및 레닐라 신호를 측정하기 위해 각각 100 ms 및 10 ms의 적분 시간을 사용하였다. 상대적인 L1 활성을 반딧불이/레닐라 * 1000 또는 반딧불이/레닐라 * 10,000으로서 계산한다. 각 억제제에 대한 IC₅₀ 값을 결정하기 위해, 용량 반응 억제 데이터를 비-선형 회귀(Graphpad Prism 8 사용)를 사용하여 4개의 매개변수 로지스틱 방정식에 맞추었다.

[0309] 결과를 표 1에 제공한다. 이슬라트라비르 및 센사부딘은 시험된 다른 역전사효소 억제 약물에 비해 예상치 못하게 양호한 인간 LINE-1 억제제 활성을 나타내었다.

표 1

인간 L1 활성 억제

[0310]

화합물명/번호	인간 LINE-1 IC ₅₀ (μM)
라미부딘	0.64
센사부딘	0.07
빅테그라비르	>12.41
에파비렌즈	>0.25
네비라핀	>50
릴피비린	>15.08
지도부딘	0.81
이슬라트라비르	0.00129
랄테그라비르 갈륨	>9.86
돌루테그라비르 나트륨	>9.38
엠프리시타빈	1.34
아프리시타빈	6.46
테노포비르 디소프록실	0.2
테노포비르	2.77
엘부시타빈	0.09
아바카비르 설페이트	17.10
스타부딘	0.75
화합물 2번	0.3927
화합물 4번	0.489
화합물 7번	0.0091
화합물 9번	0.0209
화합물 13번	0.00051
화합물 15번	0.8333
화합물 20번	0.011
화합물 23번	>50
화합물 24번	0.008
화합물 26번	2.0
화합물 27번	0.003

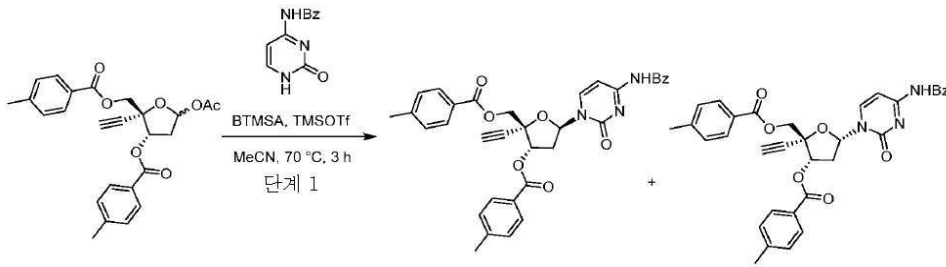
[0311] 이들 결과는 이슬라트라비르, 센사부딘 및 화학식 I-III의 화합물이 다른 역전사효소 억제제에 비해 놀랍게도 강력한 인간 LINE-1 역전사효소 억제제임을 입증한다.

[0312] 실시예 2

[0313] 화학식 I-III의 화합물을 문헌[Ohruai et al., *J. Med. Chem.* 43:4516-4525 (2000)]에 기재된 바와 같이 및/또는 하기 화합물 7번에 대해 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0314] 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-에티닐-4-하이드록시-5(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일)피리미딘-2(1H)-온 (화합물 7번)의 합성

[0315] 단계 1: (2R,3S,5R)-5-(4-벤즈아미도-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-에티닐-2-(((4-메틸벤조일)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3-일 4-메틸벤조에이트 및 (2R,3S,5S)-5-(4-벤즈아미도-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-2-에티닐-2-(((4-메틸벤조일)옥시)메틸)테트라하이드로푸란-3-일 4-메틸벤조에이트의 합성



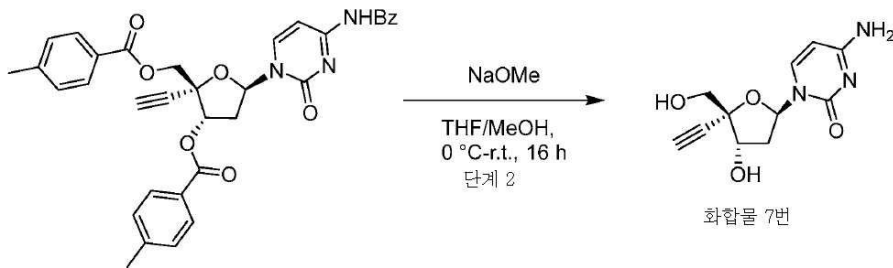
[0316]

[0317]

MeCN(20 ml) 중의 N-(2-옥소-1H-피리미딘-4-일)벤즈아미드(118 mg, 0.55 mmol)의 용액에 BTMSA(234 mg, 1.37 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 70°C에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, TMSOTf(122 mg, 0.55 mmol)를 첨가하고 혼합물을 70°C로 재가열한 다음, MeCN(5 ml) 중의 [(2R,3S)-5-아세톡시-2-에틸닐-3-(4-메틸벤조일)옥시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 4-메틸벤조에이트(200 mg, 0.46 mmol)의 용액을 적가하였다. 70°C에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물(50 ml)에 붓고 EtOAc(50 ml x 2)로 추출하였다. 층을 분리시키고, 유기층을 농축시켰다. 잔사(residue)를 석유 에테르 중의 50% EtOAc로 용출시키면서 예비-TLC로 정제시켜 백색 고체로서 [(2R,3S,5R)-5-(4-벤즈아미도-2-옥소-피리미딘-1-일)-2-에틸닐-3-(4-메틸벤조일)옥시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 4-메틸벤조에이트($R_f = 0.5$)(60 mg, 22% 수율) 및 백색 고체로서 [(2R,3S,5S)-5-(4-벤즈아미도-2-옥소-피리미딘-1-일)-2-에틸닐-3-(4-메틸벤조일)옥시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 4-메틸벤조에이트($R_f = 0.4$)(60 mg, 22% 수율)를 제공하였다.

[0318]

단계 2: 4-아미노-1-((2R,4S,5R)-5-에틸닐-4-하이드록시-5(하이드록시메틸)테트라하이드로푸란-2-일)피리미딘-2(1H)-온의 합성



[0319]

[0320]

THF(5 ml) 중의 [(2R,3S,5R)-5-(4-벤즈아미도-2-옥소-피리미딘-1-일)-2-에틸닐-3-(4-메틸벤조일)옥시-테트라하이드로푸란-2-일]메틸 4-메틸벤조에이트(60 mg, 0.1 mmol)의 혼합물에 MeOH(2 ml) 중의 NaOMe(7 mg, 0.13 mmol)의 용액을 0°C에서 적가한 후, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 예비-HPLC에 의해 정제시켜 백색 고체로서 화합물 7번(8.8 mg, 34% 수율)을 제공하였다.

¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 6.15 - 6.12 (m, 1H), 5.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.30 - 4.29 (m, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 2H), 3.48 (s, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H). LCMS (ESI): *m/z* 252.2 (M+H)⁺.

[0321]

[0322]

이제 본원의 화합물, 방법, 키트 및 조성물이 충분히 기재되었으므로, 당업자는 본원 또는 이의 임의의 구현에 제공된 방법, 화합물 및 조성물의 범위에 영향을 미치지 않으면서 넓고 동등한 범위의 조건, 제형 및 기타 매개변수 내에서 이들을 동일하게 수행할 수 있음을 이해할 것이다. 본원에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 간행물은 그 전체가 참고로 본원에 포함된다.