



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0079907
(43) 공개일자 2022년06월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 31/352* (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) *A61K 31/4709*
 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) *A61K 31/522* (2006.01)
A61K 38/13 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 31/352 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2022-7015035
 (22) 출원일자(국제) 2020년10월05일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2022년05월03일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2020/054282
 (87) 국제공개번호 WO 2021/067946
 국제공개일자 2021년04월08일
 (30) 우선권주장
 62/910,758 2019년10월04일 미국(US)

(71) 출원인
골드핀치 바이오 인코포레이티드
 미국 매사추세츠 캄브리지 퍼스트 스트리트 215
 (우: 02142)
 (72) 발명자
라일리, 존 프랜시스
 미국 01701 매사추세츠 프레이밍햄 플래너건 드라이브 97
다곤, 요시
 미국 01721 매사추세츠 애실런드 필그림 로드 18
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **국소분절사구체경화증 및 당뇨병성 신장 질환의 바이오마커 기반 치료**

(57) 요약

구조식(I)-(XI)을 갖는 화합물, 및 관련 약학적 조성물이 개시된다. 또한, 화학식(I)-(XI)의 화합물을 사용하여 신장 질환을 앓고 있는 인간 대상체를 선택하고 치료하는 방법 및 화학식(I)-(XI)의 화합물을 사용하여 TRPC5 억제제 요법의 효능을 결정하는 방법이 개시된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4184 (2013.01)
A61K 31/4709 (2013.01)
A61K 31/501 (2013.01)
A61K 31/522 (2013.01)
A61K 38/13 (2013.01)
A61P 13/12 (2018.01)
G01N 33/6893 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
G01N 2800/347 (2013.01)

(72) 발명자

라구, 하리

미국 02054 매사추세츠 밀리스 해리티지 패스 17

콰페트-르 갈, 마리-프랑수와즈 이블린

미국 02474 매사추세츠 알링턴 레이크 스트리트 119

다니엘스, 매튜 에이치.

미국 02145 매사추세츠 서머빌 마이너 스트리트 10

유, 마울린

미국 매사추세츠 02132 웨스트 록스베리 메이플우드 스트리트 29

레드보어, 마크 더블유.

미국 01720 매사추세츠 액턴 포크너 힐 로드 36

하만지, 장-크리스토프 피.

미국 01810 매사추세츠 앤도버 윌리엄 스트리트 57
먼텔, 피터 에이치.

미국 02446 매사추세츠 브루클라인 호스 스트리트 5

명세서

청구범위

청구항 1

신장 질환을 앓고 있는 인간 대상체를 선택하고 치료하는 방법으로서,

- a. 상기 대상체에서 Rac1, Rac1-GTP, 포스포-LIM 키나제 1, 및 포스포-코필린으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 요증 수준이 선결 역치를 초과하는 경우의 대상체를 선택하는 단계; 및
- b. TRPC5 억제제 또는 칼시뉴린 억제제 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 선택된 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

신장 질환을 앓고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법으로서,

TRPC5 억제제 또는 칼시뉴린 억제제, 및

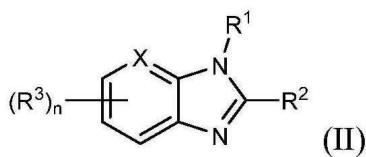
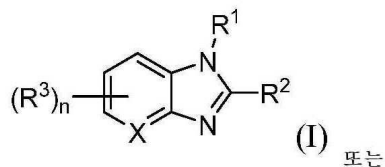
약학적으로 허용되는 담체

를 포함하는 약학적 조성물을, 상기 대상체가 선결 역치를 초과하는 Rac1, Rac1-GTP, 포스포-LIM 키나제 1 및 포스포-코필린으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 치료 전 요증 수준을 갖는 것으로 결정된 경우에만 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, TRPC5 억제제가

- a. 화학식(I) 또는 화학식(II)의 화합물, 또는 이들 중 어느 하나의 약학적으로 허용되는 염:



(상기 식에서,

X는 CH, C(R³), 또는 N이고;

R¹은 H; 알킬; 사이클로알킬; 헤테로사이클로알킬; 알케닐; 아릴; 헤테로아릴; 알킬렌-아릴; 알킬렌-헤테로아릴; -CH₂(O)N(R)-헤테로아릴; -CH₂(O)N(R)-알킬; 알킬렌-N(알킬)₂; 헤테로사이클로알킬; 알킬렌-O-알킬; 알킬렌-O-아릴; 알킬렌-N(R)-C(O)-아릴; 알킬렌-N(R)-C(O)-알킬; 알킬렌-C(O)-N(R)-알킬; 알킬렌-C(O)-N(R)-아릴; 알킬렌-C(O)-사이클로알킬; 및 알킬렌-C(O)-N(R)-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R²는 H; NH₂, 알킬; 사이클로알킬; 아릴; 헤테로아릴; 알킬렌-아릴, 알킬렌-N(알킬)₂; 알킬렌-헤테로사이클로알킬; 알킬렌-사이클로알킬; -N(R)-알킬; -N(R)-아릴; -N(R)-알킬렌-아릴; -N(R)-사이클로알킬; -N(R)-헤테로사이클로알킬; -O-아릴; 알킬렌-O-아릴; 헤테로사이클로알킬; -N=C(R)-아릴; -N(R)-알킬렌-헤테로아릴; -N(R)-알킬렌-OH; -S-알킬렌-C(O)N(R)-아릴; -S-알킬렌-C(O)N(R)-헤테로아릴; 알킬렌-C(O)-헤테로사이클로알킬; 알킬렌-

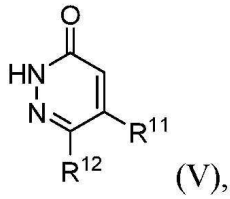
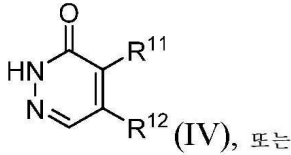
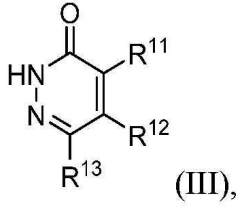
N(R)-알킬; 알킬렌-N(R)-아릴; 및 -S-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R³는 독립적으로 알킬, 할로젠, -CN, -OMe, -OH, -NO₂, -NH₂, -N(Me)할로젠, -CF₃, -OCF₃, -CHF₂, -OCHF₂, 및 -O-알킬렌-OH으로부터 선택되고;

R은 H, 또는 Me이고;

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4임);

b. 화학식(III), (IV), 또는 (V)의 화합물 또는 이들 중 임의의 화합물의 호변이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염:



(상기 식에서,

R¹¹ 및 R¹³은 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로젠, -OH, -CN, -사이클로알킬, -O-알킬, -O-사이클로알킬, -O-아릴, -아릴-O-아릴, -CF₃, -C(H)F₂, 알킬렌-CF₃, 알킬렌-C(H)F₂, -SO₂-알킬, 및 -O-알킬렌-O-알킬, -헤테로사이클릴-L-R⁴, 및 -헤테로아릴-L-R⁴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹²는 -헤테로사이클릴-L-R¹⁴이고;

R¹⁴는 부재하거나, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 알킬렌-아릴, 알킬렌-헤테로아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, -C(O)N(R¹⁵)₂, 및 CF₃로 이루어진 군으로부터 선택되고;

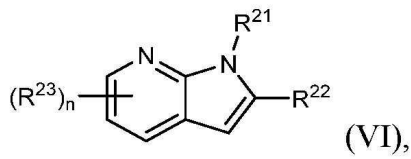
R¹⁵는 독립적으로 H 또는 알킬이고;

R¹⁶은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬렌-아릴, -C(O)N(R¹⁵)₂, 및 CF₃로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L은 부재하거나, 메틸렌, -C(O)-, -SO₂-, -CH₂N(Me)-, -N(R¹⁵)(R¹⁶)-, -C(R¹⁵)(R¹⁶)-, 및 -O-R¹⁶으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹¹, R¹², 및 R¹³ 중 하나 및 하나만은 -헤테로사이클릴-L-R¹⁴ 또는 -헤테로아릴-L-R¹⁴임);

c. 화학식(VI) 또는 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



(상기 식에서,

R²¹은 알킬; 사이클로알킬; 헤테로사이클로알킬; 아릴; 헤테로아릴; 알킬렌-아릴; 알킬렌-헤테로아릴; 알킬렌-O-아릴; 알킬렌-N(알킬)₂; 알킬렌-헤테로사이클로알킬; 알킬렌-사이클로알킬; -N(알킬)₂; 및 -C(O)-아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R²²는 알킬; 사이클로알킬; 헤테로사이클로알킬; 아릴; 헤테로아릴; 알킬렌-N(알킬)₂; 알킬렌-헤테로사이클로알킬; 알킬렌-사이클로알킬; 알킬렌-헤테로사이클로알킬; 및 알킬렌-OR'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

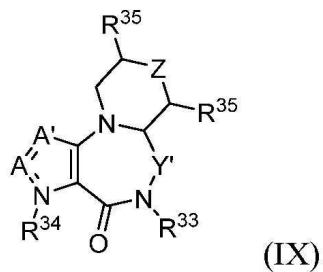
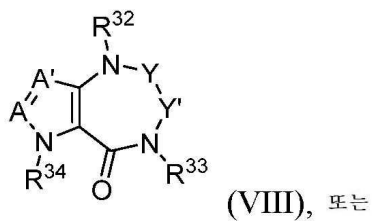
R²³은 독립적으로 알킬, 할로젠, OMe, OH, N(Me)₂, CF₃, 또는 OCF₃, -O- 및 알킬렌-OH로부터 선택되고;

R은 H, 또는 Me이고;

R'는 H, 메틸, 에틸, 또는 이소프로필이고;

n은 0, 1, 2, 3, 또는 4임); 또는

d. 화학식(VIII) 또는 (IX)의 화합물, 또는 이들 중 어느 하나의 약학적으로 허용되는 염:



(상기 식에서,

A 및 A'는 독립적으로 CR^a 및 N로부터 선택되고;

R^a는 L-R³¹이고;

L은 부재하거나, CH₂, O, SO₂, 또는 NR³²이고;

R³¹은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

각각의 R³²는 독립적으로 H, 또는 알킬이고;

R³³은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬렌-OR³², 임의로 치환된 사이클로알킬렌-OR³², 임의로 치환된 알킬렌-N(R³⁷)₂, 임의로 치환된 사이클로알킬렌-N(R³⁷)₂, 임의로 치환된 알킬렌-C(O)N(R³²)₂, 임의로 치환된 사이클로알킬렌-C(O)N(R³²)₂, 임의로 치환된 알킬렌-S(O)₂N(R³²)₂, 및 임의로 치환된 사이클로알킬렌-S(O)₂N(R³²)₂로부터 선택되고;

R³⁴는 알킬, 임의로 치환된 알킬렌-아릴, 및 임의로 치환된 알킬렌-헤테로아릴로부터 선택되고;

각각의 R³⁵는 독립적으로 H, N(R³²)₂, OR³²로부터 선택되고;

각각의 R³⁷은 독립적으로 H, 알킬, (알킬)C(O)-, (아릴)C(O)-, (알킬)S(O)₂-, 및 (아릴)S(O)₂-로부터 선택되고;

Y는 -C(O)-, CH₂, CHR³⁶, C(R³⁶)₂이고;

각각의 R³⁶은 독립적으로 H, 알킬, 및 임의로 치환된 알킬렌-OH로부터 선택되고;

Y'는 -C(O)-, CH₂, CHR^{33'}, C(R^{33'})₂이거나, Y'는 R³³과 함께 취하여 5 또는 6원 고리를 형성하고;

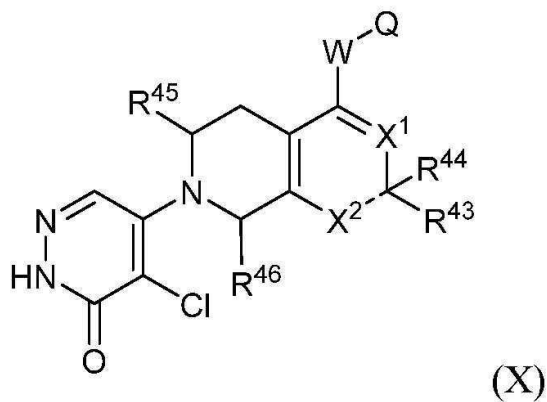
각각의 R^{33'}은 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬렌-OR³², 임의로 치환된 사이클로알킬렌-OR³², 임의로 치환된 알킬렌-N(R³⁷)₂, 임의로 치환된 사이클로알킬렌-N(R³⁷)₂, 임의로 치환된 알킬렌-C(O)N(R³²)₂, 임의로 치환된 사이클로알킬렌-C(O)N(R³²)₂, 임의로 치환된 알킬렌-S(O)₂N(R³²)₂, 및 임의로 치환된 사이클로알킬렌-S(O)₂N(R³²)₂로부터 선택되고;

Z은 부재하거나, CH₂, CHR³⁵, O, -NR³²-, 또는 -SO₂-이고;

단, Y 및 Y'는 동시에 -C(O)-는 아님)인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, TRPC5 억제제가 구조식(X)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 방법:



상기 식에서,

"---"는 단일 결합 또는 이중 결합이고;

X¹은 CH 또는 N이고;

"---"이 이중 결합인 경우, X²는 CH 또는 N이고;

"---"이 단일 결합인 경우, X²는 N(CH₃)이고;

X¹이 CH인 경우, X²는 N 또는 N(CH₃)이고;

W는 -O-, -N(CH₃)-, -N(CH₂CH₂OH)-, 사이클로프로판-1,1-디일, 또는 -CH(CH₃)-이고;

Q는 2-트리플루오로메틸-4-플루오로페닐, 2-디플루오로메틸-4-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 2-메틸-4-플루오로페닐, 2-클로로-4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 1-(벤질)-4-메틸피페리딘-3-일, 4-트리플루오로메틸피리딘-3-일, 2-트리플루오로메틸-6-플루오로페닐, 2-트리플루오로메틸-3-시아노페닐, 2-에틸-3-플루오로페닐, 2-클로로-3-시아노페닐, 2-트리플루오로메틸-5-플루오로페닐, 또는 2-디플루오로메틸페닐이고;

R⁴³은 수소, -CH₂OH, -CH(OH)-CH₂OH, -NH₂, -CH(OH)CH₃, -OCH₃, 또는 -NH-(CH₂)₂이고; "---"이 이중 결합인 경우,

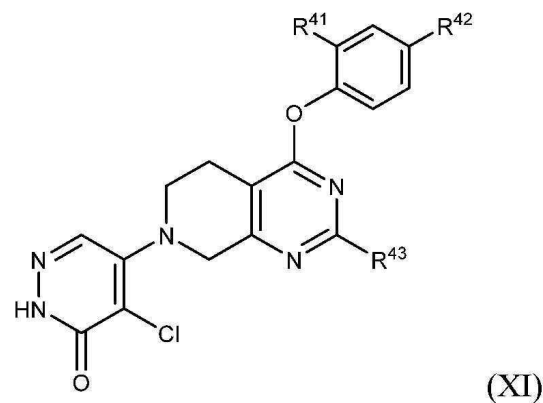
R⁴⁴는 부재하고;

"---"이 단일 결합인 경우, R⁴³ 및 R⁴⁴는 함께 취하여 =O를 형성하고;

R⁴⁵ 및 R⁴⁶은 각각 독립적으로 수소 또는 -CH₃이다.

청구항 5

제4항에 있어서, TRPC5 억제제가 화학식(XI)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 방법:



상기 식에서,

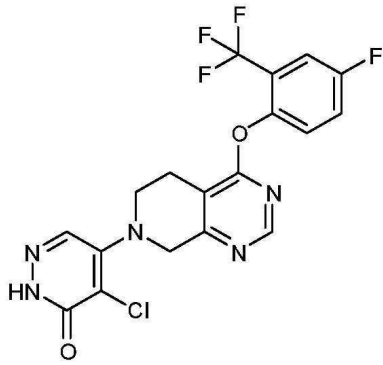
R⁴¹은 클로로, -CF₃, -CHF₂, 또는 -CH₃이고;

R⁴²는 수소 또는 플루오로이고;

R⁴³은 수소, -NH₂, -CH₂OH, 또는 CH(OH)-CH₂OH이다.

청구항 6

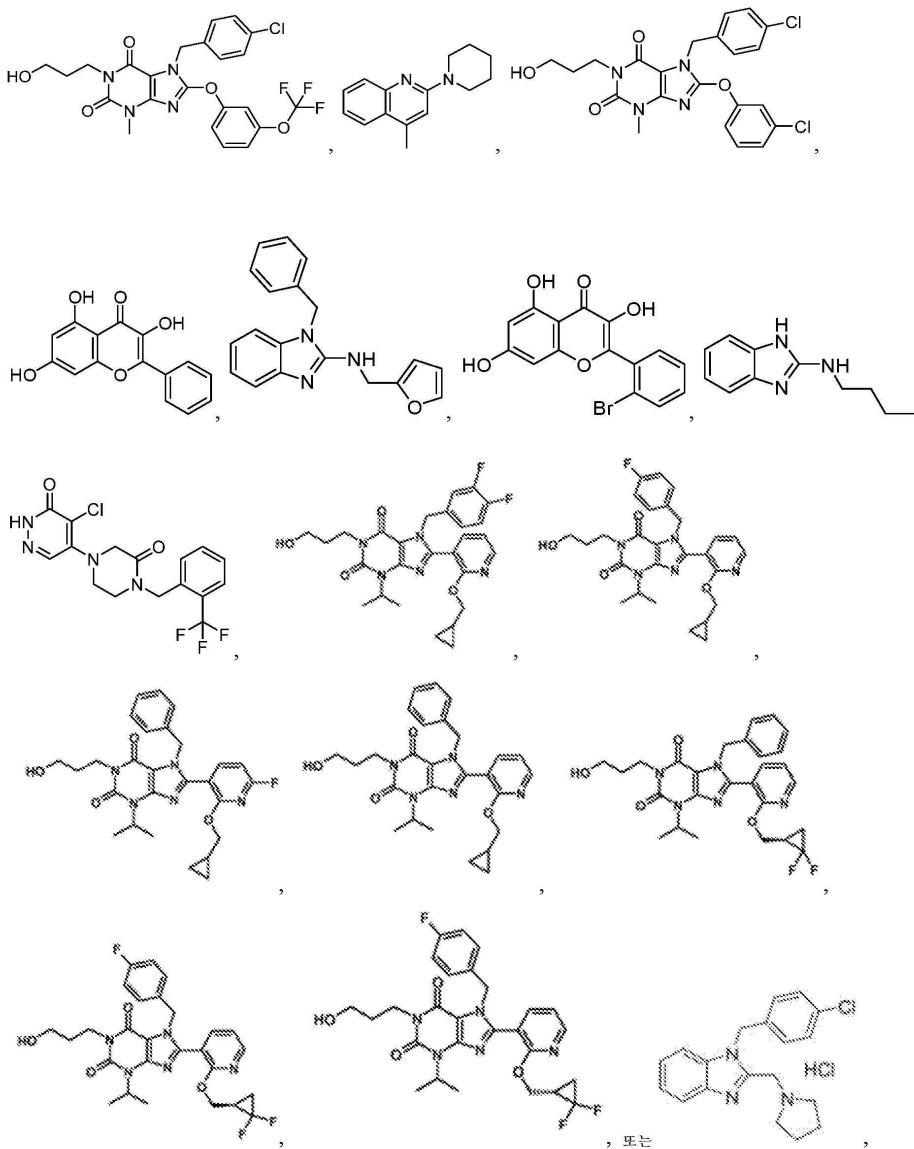
제5항에 있어서, TRPC5 억제제가



또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, TRPC5 억제제가



또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 칼시뉴린 억제제가 사이클로스포린 A, 타클로리무스 또는 보클로스포린, 또는 이의

약학적으로 허용되는 염인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 신장 질환이 당뇨병성 신증, 국소분절사구체경화증, 미세변화병, 막 증식성 사구체신염(연쇄상 구균 후 사구체신염 및 세균성 심내막염 관련 사구체 신염 포함), 막성 신증, 그 밖의 C형 간염 바이러스 관련 사구체병증, HIV 관련 사구체병증, COVID-19 관련 급성 신장 손상, 알포트 증후군, 다낭성 신장 질환(상염색체 우성 및 상염색체 열성 둘 모두), IgA 신증, 그 밖의 유전적 신증 또는 섬모병증(예를 들어, HNF1베타, 신염, 상염색체 우성 낭성/세관성 신장 질환), 루푸스 신염, 굿파스처 증후군(항-GBM 질환), 및 그 밖의 보체 또는 면역 매개 신장 질환인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 신장 질환이 당뇨병성 신증, 또는 국소분절사구체경화증인 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 신장 질환이 상염색체 우성 다낭성 신장 질환 및 상염색체 열성 다낭성 신장 질환인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 선결 역치를 초과하는 Rac1의 요중 수준을 갖는 것에 기초하여 선택되는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 대상체의 요중 Rac1 수준이 세포외 소포를 포함하는 소변의 분석에서 측정되는 방법.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 선결 역치 수준이 건강한 인간 모집단에서 선택된 바이오마커의 요중 수준의 범위를 결정하고, 모집단의 75번째 백분위수 초과 수준에서 선택된 바이오마커에 대해 선결 역치 수준을 확립함으로써 확립되는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 선결 역치 수준이 모집단의 90번째 백분위수 초과 수준인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 선결 수준이 모집단의 95번째 백분위수 초과 수준인 방법.

청구항 17

제12항 또는 제13항에 있어서, 요중 Rac1에 대한 선결 역치 수준이 100-500 pg/mL인 방법.

청구항 18

신장 질환을 앓고 있는 인간 대상체에서 TRPC5 억제제 요법의 효능을 결정하는 방법으로서, 상기 요법을 시작하기 전에 상기 대상체는 선결 역치를 초과하는, Rac1, Rac1-GTP, 포스포-LIM 키나제 1 및 포스포-코필린으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 치료 전 요중 수준을 갖는 것으로 결정되었고, 상기 방법은

- a. TRPC5 요법 개시 후 상기 인간 대상체에서 선택된 상기 바이오마커의 요중 수준을 한번에 얻는 단계;
- b. 단계 a에서 선택된 상기 바이오마커의 수준을 선택된 상기 바이오마커의 치료 전 요중 수준과 비교하는 단계; 및
- c. 단계 a에서 선택된 상기 바이오마커의 수준이 선택된 상기 바이오마커의 치료 전 요중 수준보다 낮은 경우, 상기 TRPC5 억제제 요법이 효과적인 지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 19

신장 질환을 앓고 있는 인간 대상체에서 TRPC5 억제제 요법의 효능을 결정하는 방법으로서, 상기 요법을 시작하기 전에 상기 대상체는 선결 역치를 초과하는 Rac1, Rac1-GTP, 포스포-LIM 키나제 1 및 포스포-코필린으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 치료 전 요중 수준을 갖는 것으로 결정되었고, 상기 방법은

- a. TRPC5 요법 개시 후 상기 인간 대상체에서 선택된 상기 바이오마커의 요중 수준을 한번에 얻는 단계; 및
- b. 단계 a에서 선택된 상기 바이오마커의 수준이 선택된 상기 바이오마커의 선결 역치보다 낮은 경우, 상기 TRPC5 억제제 요법이 효과적인 지를 결정하는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2019년 10월 4일에 출원된 미국 가출원 번호 62/910,758의 우선권을 주장한다.

배경 기술

[0003] 포유동물의 TRP 채널 단백질은 아미노산 서열 상동성을 기준으로 6개의 하위 패밀리로 그룹화될 수 있는 6개의 막 횡단 양이온 투과성 채널(TRPC, TRPV, TRPM, TRPA, TRPP 및 TRPML)을 형성한다. TRP 채널에 대한 최근 연구에 따르면 TRP 채널은 수많은 기본 세포 기능에 관여하고 많은 질환의 병태생리학에서 중요한 역할을 하는 것으로 간주된다. 많은 TRP가 네프론의 여러 부분을 따라 신장에서 발현되며, 늘어나고 있는 증거가 이러한 채널이 유전성 및 후천성 신장 질환에 관련되어 있음을 시사한다. TRPC6, TRPM6 및 TRPP2는 각각 유전성 국소분절사구체경화증(FSGS), 이차 저칼슘혈증을 동반한 저마그네슘혈증(HSH) 및 다낭성 신장 질환(PKD)과 관련이 있다.

[0004] 발세포의 손상 및 손실은 FSGS 및 당뇨병성 신장 질환(DKD)의 발병기전의 중심 구성요소이다(Jefferson et al. 2014; Weil et al. 2012; Lin et al. 2016). FSGS는 발병기전이 발세포 기능 장애 및 손상의 결과임을 나타내는 원발성 발세포병증으로 간주된다. 여러 기전이 발세포 손상의 유발 원인으로 가정되었지만, 최근 기술된 질병의 유전적 원인 중에 액틴 세포골격 역학의 조절자인 Rho-GTPase의 돌연변이가 있다(Wen et al. 2018). 적절하게 기능하는 Rho-GTPase의 손실(예를 들어, ARHGAP24 및 ARHGDI A의 돌연변이)은 발세포 내에서 Rac1의 무저항 활성화로 이어지며, 이는 세포질 칼슘 및 활성 산소 종의 상승을 통해 세포골격 리모델링 및 발세포 사멸을 촉진한다(Akilesh et al. 2011; Gee et al. 2013, Greka et al. 2011). 많은 가족성 및 산발적 형태의 FSGS가 Rac1의 유전적 조절 장애와 관련이 있으며, 이는 질병의 동인으로서 Rac1의 중요성을 강조한다(Lovric et al. 2015).

[0005] 시험관 내 및 생체 내 실험 데이터는 DKD의 발병기전에서 Rac1 활성화의 역할을 뒷받침한다. 당뇨병 환경에서, 배양된 발세포는 세포골격 리모델링뿐만 아니라 상피에서 중간엽으로의 전환을 겪으며, 둘 모두 Rac1의 녹다운에 의해 폐지되었다(Liu et al. 2013). 또한, 발세포 특이적 Rac1 결핍 마우스는 당뇨병성 신증으로부터 보호된다(Liu et al. 2018). Rac1 경로의 활성화는 또한 상피 성장 인자 수용체, 톨 유사 수용체(TLR) 또는 AT1R(Liu et al. 2018)을 통한 TRPC5 채널의 활성화에 의해 직접 매개되며, 이들은 모두 DKD의 발병기전(Greka et al. 2011)과 관련이 있다. TRPC5 활성화 후 분해되는 액틴-관련 발세포 단백질인 시냅토포딘(Synaptopodin)은 DKD 환자의 소변에서 검출되었으며(Zheng et al. 2011), 이는 DKD에서 Rac1 활성화의 관련성을 추가로 뒷받침한다. DKD에서 손상을 매개하는 TRPC5-Rac1 신호전달의 역할을 감안할 때, TRPC5의 억제는 충족되지 않은 의학적 요구가 높은 이 영역에서 실행 가능한 치료 옵션을 나타낸다.

[0006] 미국(US) 신장 데이터 시스템(Renal Data System) 추정치에 기초하면, FSGS는 성인의 4%, 소아 사건 ESKD 환자의 12%를 차지한다(USRDS 2018a; USRDS 2018b). FSGS의 전체 발병률은 0.2/100,000/년 및 1.1/100,000/년으로 추정되며, 이 범위는 생검 비율의 지리적 차이와 인구 집단 간의 유전적 차이에 기인할 수 있다(McGrogan et al. 2011; Rosenberg 2017). 미국과 캐나다에서 사구체 질환 아형별 신장 생검 진단을 분석한 연구에서, 19.1%가 FSGS였다(O'Shaughnessy et al. 2018). FSGS는 성인의 신증후군의 약 40%와 어린이의 신증후군의 20%의 원인이다(Kitiyakara et al. 2003).

[0007] 현재 미국에서는 FSGS 치료에 대한 특정 적응증이 있는 승인된 요법이 없다. 일반적으로, 소아 환자와 성인 모두에게 초기 요법은 레닌 안지오텐신 알도스테론계(RAAS) 차단 및 코르티코스테로이드로 구성된다(KDIGO 2012; D'Agati et al. 2011). FSGS에서, 코르티코스테로이드에 대한 반응은 종종 불완전하거나, 관해에 도달한 경우 치료를 중단하면 환자가 자주 재발하므로 장기간 코르티코스테로이드 투여에 의존하게 될 수 있다. 코르티코스

테로이드에 반응하지 않는 FSGS 환자는 칼시뉴린 억제제(calcineurin inhibitor: CNI) 또는 어떤 경우에는 다른 면역조절제를 투여하여 단백뇨 감소를 달성한다(D'Agati et al. 2011; Gipson et al. 2011a; Ochi et al. 2012). 전반적으로, 단백뇨 완화는 코르티코스테로이드 또는 CNI로 달성할 수 있지만, 장기간 사용과 관련된 독성은 유효 용량 수준에서 이러한 제제의 만성 사용을 제한한다(Gipson et al. 2011a; Gipson et al. 2007). 관련 독성보다 치료의 필요성이 더 큰 경우 환자, 특히 어린이는 건강에 장기적인 영향을 미칠 수 있다. 단백뇨의 의미 있는 감소 달성의 중요성, 현재 이용 가능한 치료법의 제한된 효능 및 이러한 제제와 관련된 상당한 부작용 프로파일을 감안할 때, TR-MCD 또는 FSGS가 있는 모든 연령대의 환자를 치료하기 위한 새로운 요법을 개발할 필요가 있다.

[0008] 전 세계적으로 4억 1,500만 명의 환자가 있는 것으로 추정되는 당뇨병은 미국과 전 세계 모두에서 이환율 및 사망률의 주요 원인이다(Ogurtsova et al. 2017). 당뇨병성 신장 질환은 오랜 당뇨병의 주요 결과이고, 당뇨병 환자의 약 40%에서 발생하는 것으로 추정되며, ESKD, 심혈관 합병증 및 조기 사망률의 유의하게 증가된 비율과 관련이 있다(Alicic et al. 2017). 고혈당 및 고혈압의 조절이 전반적으로 개선되었음에도 불구하고, 환자는 계속해서 신장 기능의 점진적인 손실을 경험한다. 당뇨병이 있지만 신장 질환이 없는 개인과 비교하여, DKD 환자는 사망률 위험이 증가하고, 표준화된 10년 누적 발생 사망률은 최대 47%이다(Afkarian et al. 2013). 이러한 데이터는 당뇨병 및 신장 질환 환자를 위한 표적 약물 개발에 대한 새로운 집중의 필요성을 뒷받침한다.

발명의 내용

[0009] **요약**

[0010] 본 발명의 일 양태는 신장 질환을 앓고 있는 인간 대상체를 선택하고 치료하는 방법이다. 일부 구현예에서, 방법은

[0011] a. 대상체에서 Rac1, Rac1-GTP, 포스포-LIM 키나제 1, 및 포스포-코필린으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 요증 수준이 선결 역치를 초과하는 경우의 대상체를 선택하는 단계; 및

[0012] b. TRPC5 억제제 또는 칼시뉴린 억제제 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 선택된 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0013] 일 양태에서, 본 발명은 신장 질환을 앓고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법으로서,

[0014] TRPC5 억제제 또는 칼시뉴린 억제제, 및

[0015] 약학적으로 허용되는 담체

[0016] 를 포함하는 약학적 조성물을, 대상체가 선결 역치를 초과하는 Rac1, Rac1-GTP, 포스포-LIM 키나제 1 및 포스포-코필린으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 치료 전 요증 수준을 갖는 것으로 결정된 경우에만 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0017] 일부 구현예에서, 신장 질환은 당뇨병성 신증, 국소분절사구체경화증, 미세변화병(minimal change disease), 막증식성 사구체신염, 막성 신증, 그 밖의 C형 간염 바이러스 관련 사구체병증, 또는 알포트 증후군(Alport syndrome)이다.

[0018] 일 양태에서, 본 발명은 신장 질환을 앓고 있는 인간 대상체에서 TRPC5 억제제 요법의 효능을 결정하는 방법으로서, 요법을 시작하기 전에 대상체는 선결 역치를 초과하는 Rac1, Rac1-GTP, 포스포-LIM 키나제 1 및 포스포-코필린으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 치료 전 요증 수준을 갖는 것으로 결정되었고, 방법이

[0019] a. TRPC5 요법 개시 후 인간 대상체에서 선택된 바이오마커의 요증 수준을 한번에 얻는 단계;

[0020] b. 단계 a에서 선택된 바이오마커의 수준을 선택된 바이오마커의 치료 전 요증 수준과 비교하는 단계;

[0021] c. 단계 a에서 선택된 바이오마커의 수준이 선택된 바이오마커의 치료 전 요증 수준보다 낮은 경우, TRPC5 억제제 요법이 효과적인지를 결정하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0022] 일 양태에서, 본 발명은 신장 질환을 앓고 있는 인간 대상체에서 TRPC5 억제제 요법의 효능을 결정하는 방법으로서, 요법을 시작하기 전에 대상체는 선결 역치를 초과하는 Rac1, Rac1-GTP, 포스포-LIM 키나제 1 및 포스포-코필린으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 치료 전 요증 수준을 갖는 것으로 결정되었고, 방법이

[0023] a. TRPC5 요법 개시 후 인간 대상체에서 선택된 바이오마커의 요증 수준을 한번에 얻는 단계; 및

- [0024] b. 단계 a에서 선택된 바이오마커의 수준이 선택된 바이오마커의 선결 역치보다 낮은 경우, TRPC5 억제제 요법이 효과적인지를 결정하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0025] 방법은 포유동물, 예를 들어, 인간 및 다른 동물, 예컨대 실험실 동물, 예를 들어, 마우스, 래트, 토끼 또는 원숭이, 또는 가축 및 농장 동물, 예를 들어, 고양이, 개, 염소, 양, 돼지, 소 또는 말을 포함한 다양한 대상체에 효과적이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.
- [0026] 본 발명은 몇 가지 장점을 제공한다. 본원에 기술된 예방 및 치료 방법은 신장 질환, 예를 들어, 단백뇨를 치료하는 데 효과적이며, 부작용이 있는 경우, 최소한의 부작용이 있다. 또한, 본원에 기술된 방법은 신장 질환, 불안, 우울증 또는 암을 치료하거나 발병 위험을 감소시키는 화합물을 확인하는 데 효과적이다.
- [0027] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미가 있다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 하기에 기재된다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 다른 참고 문헌은 그 전체가 인용에 의해 포함된다. 상충하는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 우선한다. 또한, 물질, 방법 및 예는 예시일 뿐이며 제한하려는 의도가 아니다.
- [0028] 본 발명의 다른 특징, 목적 및 이점은 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0029] **도 1a** 및 **도 1b**는 건강한 인간(원), 및 DN(사각형), FSGS(다이아몬드) 및 알포트 증후군(삼각형) 인간 환자의 요중 Rac1 수준(도 1a), 또는 더 많은 수의 건강한 인간(원), 더 많은 수의 DN 환자(사각형), 더 많은 수의 FSGS 환자(다이아몬드), PKD 환자(육각형) 및 동일한 수의 알포트 증후군 환자(삼각형)의 요중 Rac1 수준(도 1b)을 보여주는 산점도를 도시한다.
- 도 2**는 10 mg/kg 화합물 1 또는 비히클 대조군으로 처리한 후 시간 경과에 따른 나이브 래트(naïve rat)의 소변 내 Rac1:크레아티닌의 비율을 도시한다.
- 도 3**은 10 mg/kg 화합물 1 또는 비히클 대조군으로 처리한 후 시간 경과에 따른 DOCA-처리된 DOCA-염 고혈압 래트의 소변 내 Rac1:크레아티닌의 비율을 도시한다.
- 도 4a** 및 **도 4b**는 치료 전 Rac1:크레아티닌 비율의 백분율로 표시되는 단일 경구 용량의 20 mg의 화합물 1 또는 플라시보(도 4a), 또는 치료 전 Rac1 농도의 백분율로 표시되는, 단일 경구 용량의, 플라시보, 액체 현탁액으로서 5 mg의 화합물 1, 또는 정제로서 20, 40 또는 80 mg의 화합물 1(도 4b)로 처리한 후 시간 경과에 따른 건강한 인간의 소변 내 Rac1:크레아티닌의 변화를 도시한다.
- 도 5**는 건강한 인간에서 요중 세포의 소포 분획의 Rac1 대 상청액의 양을 도시한다.
- 도 6**은 상이한 용량의 화합물 1(3 mg/kg 또는 10 mg/kg) 또는 대조군 비히클로 처리한 후 시간 경과에 따른 ZDSD 래트의 소변 내 배설된 알부민의 일일 양을 도시한다.
- 도 7**은 상이한 용량의 화합물 1(3 mg/kg 또는 10 mg/kg) 또는 대조군 비히클로 처리한 후 시간 경과에 따라 DOCA-처리된 DOCA-염 고혈압 래트의 소변 내 배설된 알부민의 일일 양을 도시한다.
- 도 8**은 상이한 용량의 화합물 1(3 mg/kg 또는 10 mg/kg) 또는 대조군 비히클로 처리한 후 시간 경과에 따른 COL4A4-녹아웃 마우스에서 요중 단백질:크레아티닌 비율("UPCR")을 도시한다.
- 도 9**는 상이한 투여량의 화합물 2(10 mg/kg 또는 60 mg/kg가 1주 후 100 mg/kg까지 증가됨) 또는 대조군 비히클로 처리한 후 시간 경과에 따라 DOCA-처리된 DOCA-염 고혈압 래트의 소변 내 배설된 알부민의 일일 양을 도시한다.
- 도 10**은 상이한 용량의 화합물 3(30 mg/kg), 에플레레논(50 mg/kg BID) 또는 대조군 비히클로 처리한 후 시간 경과에 따라 DOCA-처리된 DOCA-염 고혈압 래트의 소변 내 배설된 알부민의 일일 양을 도시한다.
- 도 11**은 상이한 용량의 화합물 4(20 mg/kg, 50 mg/kg 또는 100 mg/kg) 또는 대조군 비히클로 처리한 후 시간 경과에 따라 DOCA-처리된 DOCA-염 고혈압 래트의 소변 내 배설된 단백질의 일일 양을 도시한다.
- 도 12**는 사이클로스포린 A(3 mg/kg), 타크로리무스(0.3 mg/kg가 14일 후 0.1 mg/kg로 감소됨), 또는 대조군 비히클로 처리한 후 시간 경과에 따라 DOCA-처리된 DOCA-염 고혈압 래트의 소변 내 배설되는 알부민의 일일 양을

도시한다.

도 13은 COVID-19에 대한 PCR 양성 반응에 따라 활동성 급성 신장 손상이 있는 것으로 진단된 6명의 인간 대상 체에서의 요중 Rac1 수준을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0030] 정의
- [0031] 용어 "아실"은 당업계에서 인식되고 일반식 하이드로카빌C(O)-, 바람직하게는 알킬C(O)-로 표시되는 기를 지칭한다.
- [0032] 용어 "아실아미노"는 당업계에서 인식되고 아실 기로 치환된 아미노 기를 지칭하며, 예를 들어, 일반식 하이드로카빌C(O)NH-로 표시될 수 있다.
- [0033] 용어 "아실옥시"는 당업계에서 인식되고 일반식 하이드로카빌C(O)O-, 바람직하게는 알킬C(O)O-로 표시되는 기를 지칭한다.
- [0034] 용어 "알콕시"는 산소가 부착된 알킬 기, 바람직하게는 저급 알킬 기를 지칭한다. 대표적인 알콕시 기는 메톡시, 트리플루오로메톡시, 에톡시, 프로폭시, 3차-부톡시 등을 포함한다.
- [0035] 용어 "알콕시알킬"은 알콕시 기로 치환된 알킬 기를 지칭하며, 일반식 알킬-O-알킬로 표시될 수 있다.
- [0036] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 지방족 기를 지칭하고, "비치환된 알케닐" 및 "치환된 알케닐" 둘 다를 포함하도록 의도되며, 후자는 알케닐 기의 하나 이상의 탄소에 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알케닐 모이어티를 지칭한다. 이러한 치환기는 하나 이상의 이중 결합에 포함되거나 포함되지 않는 하나 이상의 탄소에서 발생할 수 있다. 더욱이, 이러한 치환기는 안정성이 금지된 경우를 제외하고는 아래에 논의되는 바와 같이 알킬 기에 대해 고려되는 모든 것을 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 알킬, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 기에 의한 알케닐 기의 치환이 고려된다.
- [0037] "알킬" 기 또는 "알칸"은 완전히 포화된 직쇄 또는 분지형 비방향족 탄화수소이다. 전형적으로, 직쇄 또는 분지형 알킬 기는 달리 정의되지 않는 한 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는다. 직쇄 및 분지형 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 및 옥틸을 포함한다. C₁-C₆ 직쇄 또는 분지형 알킬 기는 "저급 알킬" 기라고도 한다.
- [0038] 더욱이, 명세서, 실시예 및 청구범위 전체에서 사용되는 용어 "알킬"(또는 "저급 알킬")은 "비치환된 알킬" 및 "치환된 알킬"을 모두 포함하는 것으로 의도되며, 후자는 탄화수소 골격의 하나 이상의 탄소에 있는 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알킬 모이어티를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 경우, 이러한 치환기는, 예를 들어, 할로젠(예를 들어, 플루오로), 하이드록실, 카보닐(예를 들어, 카복실, 알콕시카보닐, 포밀 또는 아실), 티오카보닐(예를 들어, 티오에스테르, 티오아세테이트 또는 티오포메이트), 알콕시, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 설프하이드릴, 알킬티오, 설페이트, 설펜네이트, 설펜포네이트, 설펜아미도, 설펜포닐, 헤테로사이클릴, 아르알킬, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 치환된 알킬상의 치환기는 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 할로젠, 카보닐, 시아노 또는 하이드록실로부터 선택된다. 더욱 바람직한 구현예에서, 치환된 알킬상의 치환기는 플루오로, 카보닐, 시아노 또는 하이드록실로부터 선택된다. 당업자는 탄화수소 쇄상에서 치환된 모이어티가, 적절하다면, 그 자체로 치환될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 치환된 알킬의 치환기는 아미노, 아지도, 이미노, 아미도, 포스포릴(포스포네이트 및 포스피네이트 포함), 설펜포닐(설펜에이트, 설펜아미도, 설펜포모일 및 설펜포네이트 포함) 및 실릴 기, 및 에테르, 알킬티오, 카보닐(케톤, 알데히드, 카복실레이트 및 에스테르 포함), -CF₃, -CN 등의 치환 및 비치환된 형태를 포함할 수 있다. 예시적인 치환된 알킬은 아래에 기술된다. 사이클로알킬은 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오, 아미노알킬, 카보닐 치환된 알킬, -CF₃, -CN 등으로 추가로 치환될 수 있다.
- [0039] 달리 명시되지 않는 한, "알킬렌"은 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 언급된 수의 탄소 원자를 갖고 상응하는 알칸으로부터 2개의 수소 원자를 제거하여 유도된 포화 직쇄 또는 분지형 2가 기를 지칭한다. 직쇄 및 분지형 알킬렌 기의 예는 -CH₂-(메틸렌), -CH₂-CH₂-(에틸렌), -CH₂-CH₂-CH₂-(프로필렌), -C(CH₃)₂-, -CH₂-CH(CH₃)-

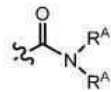
, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (펜틸렌), $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 및 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ 를 포함한다.

[0040] 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알킬닐 또는 알콕시와 같은 화학적 모이어티와 함께 사용될 때 용어 " C_{x-y} "는 쇠에 x 내지 y 개의 탄소를 함유하는 기를 함유하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 " C_{x-y} 알킬"은 할로알킬 기를 포함하여 쇠에 x 내지 y 개의 탄소를 함유하는 직쇄 알킬 및 분지쇄 알킬 기를 포함하는 치환 또는 비치환된 포화 탄화수소 기를 지칭한다. 바람직한 할로알킬 기는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 및 펜타플루오로에틸을 포함한다. C_0 알킬은 이 기가 말단 위치에 있는 경우 수소를 나타내며 내부에 있는 경우 결합을 나타낸다. 용어 " C_{2-y} 알케닐" 및 " C_{2-y} 알킬닐"은 위에 기술된 알킬에 대한 길이 및 가능한 치환이 유사하지만 각각 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 함유하는 치환 또는 비치환된 불포화 지방족 기를 지칭한다.

[0041] 본원에 사용된 용어 "알킬아미노"는 하나 이상의 알킬 기로 치환된 아미노 기를 지칭한다.

[0042] 본원에 사용된 용어 "알킬티오"는 알킬 기로 치환된 티올 기를 지칭하며, 일반식 알킬S-로 표시될 수 있다.

[0043] 본원에 사용된 용어 "알킬닐"은 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 지방족 기를 지칭하고, "비치환된 알킬닐" 및 "치환된 알킬닐"을 모두 포함하는 것으로 의도되며, 후자는 알킬닐 기의 하나 이상의 탄소에 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알킬닐 모이어티를 지칭한다. 이러한 치환기는 하나 이상의 삼중 결합에 포함되거나 포함되지 않는 하나 이상의 탄소에서 발생할 수 있다. 더욱이, 이러한 치환기는 안정성이 금지된 경우를 제외하고는 전술한 바와 같이 알킬 기에 대해 고려되는 모든 것을 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 알킬, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 기에 의한 알킬닐 기의 치환이 고려된다.



[0044] 본원에 사용된 용어 "아미드"는 기 을 지칭하고, 여기서 각각의 R^A 는 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌 기를 나타내거나, 2개의 R^A 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.

[0045] 용어 "아민" 및 "아미노"는 당업계에서 인식되고 비치환 및 치환된 아민 및 이의 염, 예를 들어,



로 표시될 수 있는 모이어티를 모두 지칭하고, 여기서 각각의 R^A 는 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌 기를 나타내거나, 2개의 R^A 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.

[0046] 본원에 사용된 용어 "아미노알킬"은 아미노 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0047] 본원에 사용된 용어 "아르알킬"은 아릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0048] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 고리의 각 원자가 탄소인 치환 또는 비치환된 단일 고리 방향족 기를 포함한다. 바람직하게는 상기 고리는 6원 또는 10원 고리, 더욱 바람직하게는 6원 고리이다. 용어 "아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 고리를 갖는 폴리사이클릭 고리 시스템을 포함하며, 여기서 상기 고리 중 적어도 하나는 방향족이고, 예를 들어, 다른 사이클릭 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 아릴 기는 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 페놀, 아닐린 등을 포함한다.



[0049] 용어 "카바메이트"는 당업계에서 인식되고 기 을 지칭하고, 여기서 각각의 R^A 는 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌 기, 예컨대 알킬 기를 나타내거나, 두 R^A 는 개제 원자(들)와 함께 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.

[0050] 본원에 사용된 용어 "카보사이클" 및 "카보사이클릭"은 고리의 각 원자가 탄소인 포화 또는 불포화 고리를 지칭

한다. 용어 카보사이클은 방향족 카보사이클 및 비방향족 카보사이클을 둘 다 포함한다. 비방향족 카보사이클은 모든 탄소 원자가 포화된 사이클로알칸 고리와 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 사이클로알켄 고리를 둘 다 포함한다. "카보사이클"은 5-7원 모노사이클릭 및 8-12원 바이사이클릭 고리를 포함한다. 바이사이클릭 카보사이클의 각각의 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 카보사이클은 1개, 2개 또는 3개 이상의 원자가 두 고리 사이에 공유되는 바이사이클릭 분자를 포함한다. 용어 "융합된 카보사이클"은 각각의 고리가 다른 고리와 2개의 인접한 원자를 공유하는 바이사이클릭 카보사이클을 지칭한다. 융합된 카보사이클의 각 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 예시적 구현예에서, 방향족 고리, 예를 들어, 페닐은 포화 또는 불포화 고리, 예를 들어, 사이클로헥산, 사이클로펜탄 또는 사이클로헥센에 융합될 수 있다. 원자가가 허용하는 한 포화, 불포화 및 방향족 바이사이클릭 고리의 모든 조합은 카보사이클릭의 정의에 포함된다. 예시적인 "카보사이클"은 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 1,5-사이클로옥타디엔, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 바이사이클로[4.2.0]옥트-3-엔, 나프탈렌 및 아다만탄을 포함한다. 예시적인 융합된 카보사이클은 데칼린, 나프탈렌, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 바이사이클로[4.2.0]옥탄, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인덴 및 바이사이클로[4.1.0]헵트-3-엔을 포함한다. "카보사이클"은 수소 원자를 보유할 수 있는 임의의 하나 이상의 위치에서 치환될 수 있다.

- [0051] "사이클로알킬" 기는 완전히 포화된 사이클릭 탄화수소이다. "사이클로알킬"은 모노사이클릭 및 바이사이클릭 고리를 포함한다. 전형적으로, 모노사이클릭 사이클로알킬 기는 달리 정의되지 않는 한 3 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 전형적으로 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 바이사이클릭 사이클로알킬의 제2 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 사이클로알킬은 1개, 2개 또는 3개 이상의 원자가 2개의 고리 사이에 공유되는 바이사이클릭 분자를 포함한다. 용어 "융합된 사이클로알킬"은 각각의 고리가 다른 고리와 2개의 인접한 원자를 공유하는 바이사이클릭 사이클로알킬을 지칭한다. 융합된 바이사이클릭 사이클로알킬의 제2 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. "사이클로알케닐" 기는 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 사이클릭 탄화수소이다.
- [0052] 본원에 사용된 용어 "카보사이클릴알킬"은 카보사이클 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0053] 용어 "카보네이트"는 당업계에서 인식되고 기 $-OCO_2-R^A$ 를 지칭하며, 여기서 R^A 는 하이드로카빌 기를 나타낸다.
- [0054] 본원에 사용된 용어 "카복시"는 일반식 $-CO_2H$ 로 표시되는 기를 지칭한다.
- [0055] 본원에 사용된 용어 "에스테르"는 기 $-C(O)OR^A$ 를 지칭하고, 여기서 R^A 는 하이드로카빌 기를 나타낸다.
- [0056] 본원에 사용된 용어 "에테르"는 산소를 통해 다른 하이드로카빌 기에 연결된 하이드로카빌 기를 지칭한다. 따라서, 하이드로카빌 기의 에테르 치환기는 하이드로카빌-0일 수 있다. 에테르는 대칭적이거나 비대칭적일 수 있다. 에테르의 예는 헤테로사이클-0-헤테로사이클 및 아릴-0-헤테로사이클을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 에테르는 일반식 알킬-0-알킬로 표시될 수 있는 "알콕시알킬" 기를 포함한다.
- [0057] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로겐"은 할로젠을 의미하고, 클로로, 플루오로, 브로모 및 아이오도를 포함한다.
- [0058] 본원에 사용된 용어 "헤타르알킬" 및 "헤테로아르알킬"은 헤타릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0059] 본원에 사용된 용어 "헤테로알킬"은 탄소 원자 및 적어도 하나의 헤테로 원자의 포화 또는 불포화쇄를 지칭하며, 여기서 2개의 헤테로 원자는 인접하지 않는다.
- [0060] 용어 "헤테로아릴" 및 "헤타릴"은 치환 또는 비치환된 방향족 단일 고리 구조, 바람직하게는 5원 내지 7원 고리, 더욱 바람직하게는 5원 내지 6원 고리를 포함하며, 이들의 고리 구조는 적어도 하나의 헤테로 원자, 바람직하게는 1 내지 4원의 헤테로 원자, 더욱 바람직하게는 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 포함한다. 용어 "헤테로아릴" 및 "헤타릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 사이클릭 고리를 갖는 폴리사이클릭 고리 시스템을 포함하며, 여기서 상기 고리 중 적어도 하나는 헤테로방향족이고, 예를 들어, 다른 사이클릭 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 헤테로아릴 기는, 예를 들어, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등을 포함한다.
- [0061] 본원에 사용되는 용어 "헤테로 원자"는 탄소 또는 수소 이외의 임의의 원소의 원자를 의미한다. 바람직한 헤테로 원자는 질소, 산소 및 황이다.

- [0062] 용어 "헤테로사이클릴", "헤테로사이클" 및 "헤테로사이클릭"은 치환 또는 비치환된 비방향족 고리 구조, 바람직하게는 3원 내지 10원 고리, 더욱 바람직하게는 3원 내지 7원 고리를 지칭하며, 이들의 고리 구조는 적어도 1개의 헤테로 원자, 바람직하게는 1개 내지 4개의 헤테로 원자, 더욱 바람직하게는 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 포함한다. 용어 "헤테로사이클릴" 및 "헤테로사이클릭"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 사이클릭 고리를 갖는 폴리사이클릭 고리 시스템을 포함하며, 여기서 상기 고리 중 적어도 하나는 헤테로사이클릭이고, 예를 들어, 다른 사이클릭 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 헤테로사이클릴 기는, 예를 들어, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로푸란, 모폴린, 락톤, 락탐 등을 포함한다.
- [0063] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클릴알킬" 또는 "헤테로사이클로알킬"은 헤테로사이클 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0064] 본원에 사용된 용어 "하이드로카빌"은 =O 또는 =S 치환기를 갖지 않고 전형적으로 하나 이상의 탄소-수소 결합 및 주로 탄소 골격을 갖는 탄소 원자를 통해 결합된 기를 지칭하지만, 임의로 헤테로 원자를 포함할 수 있다. 따라서 메틸, 에톡시메틸, 2-피리딜 및 트리플루오로메틸과 같은 기는 본 출원의 목적상 하이드로카빌로 간주되지만, 아세틸(연결 탄소에 =O 치환기를 가짐) 및 에톡시(탄소가 아닌 산소를 통해 연결됨)는 그렇지 않다. 하이드로카빌 기는 아릴, 헤테로아릴, 카보사이클, 헤테로사이클릴, 알킬, 알케닐, 알키닐 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0065] 본원에 사용된 용어 "하이드록시알킬"은 하이드록시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0066] 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시와 같은 화학적 모이어티와 함께 사용될 때 용어 "저급"은 치환기에 10개 이하의 비-수소 원자, 바람직하게는 6개 이하가 있는 기를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, "저급 알킬"은 10개 이하의 탄소 원자, 바람직하게는 6개 이하를 함유하는 알킬 기를 지칭한다. 특정 구현예에서, 본원에 정의된 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시 치환기는 각각, 예컨대 하이드록시알킬 및 아르알킬 설명에서와 같이(이 경우, 예를 들어, 알킬 치환기의 탄소 원자를 셀 때 아릴 기 내의 원자는 계산되지 않음) 단독으로 나타나든 또는 다른 치환기와 조합하여 나타나든 저급 아실, 저급 아실옥시, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐 또는 저급 알콕시이다.
- [0067] 용어 "폴리사이클릴", "폴리사이클릭" 및 "폴리사이클릭"은 2개 이상의 원자가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 고리(예를 들어, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴)를 지칭하고, 예를 들어, 상기 고리는 "융합된 고리"이다. 폴리사이클의 각각의 고리는 치환되거나 비치환될 수 있다. 특정 구현예에서, 폴리사이클의 각 고리는 고리에 3 내지 10개의 원자, 바람직하게는 5 내지 7개의 원자를 함유한다.
- [0068] 용어 "실릴"은 3개의 하이드로카빌 모이어티가 부착된 규소 모이어티를 지칭한다.
- [0069] 용어 "치환된"은 골격의 하나 이상의 탄소에서 수소를 대체하는 치환기를 갖는 모이어티를 지칭한다. "치환" 또는 "~로 치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자가에 따른다는 암시적 단서를 포함하고, 치환은, 예를 들어, 자발적으로 재배치, 사이클화, 제거 등과 같은 변형을 겪지 않는 안정한 화합물을 생성한다는 것을 이해할 것이다. 본원에 사용된 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환기를 포함하는 것으로 고려된다. 넓은 측면에서, 허용 가능한 치환기는 유기 화합물의 비사이클릭(acyclic) 및 사이클릭, 분지 및 비분지, 카보사이클릭 및 헤테로사이클릭, 방향족 및 비방향족 치환기를 포함한다. 허용 가능한 치환기는 적절한 유기 화합물에 대해 하나 이상이고 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 질소와 같은 헤테로 원자는 수소 치환기 및/또는 헤테로 원자의 원자가를 만족시키는 본원에 기술된 유기 화합물의 임의의 허용 가능한 치환기를 가질 수 있다. 치환기는 본원에 기술된 임의의 치환기, 예를 들어, 할로젠, 하이드록실, 카보닐(예컨대 카복실, 알콕시카보닐, 포밀 또는 아실), 티오카보닐(예컨대 티오에스테르, 티오아세테이트 또는 티오포메이트), 알콕시, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스포네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 설프하이드릴, 알킬티오, 설페이트, 설포네이트, 설펜아미도, 설포닐, 헤테로사이클릴, 아르알킬, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 치환된 알킬상의 치환기는 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 사이클로알킬, 할로젠, 카보닐, 시아노 또는 하이드록실로부터 선택된다. 더욱 바람직한 구현예에서, 치환된 알킬상의 치환기는 플루오로, 카보닐, 시아노 또는 하이드록실로부터 선택된다. 당업자는 치환기가 적절하다면 그 자체로 치환될 수 있음을 이해할 것이다. "비치환된"으로 구체적으로 언급되지 않는 한, 본원의 화학적 모이어티에 대한 언급은 치환된 변이체를 포함하는 것으로 이해된다. 예를

들어, "아릴" 기 또는 모이어티에 대한 언급은 암시적으로 치환 및 비치환된 변이체를 모두 포함한다.

[0070] 용어 "설페이트"는 당업계에서 인식되고 기 $-OSO_3H$ 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 지칭한다.



[0071] 용어 "설펜아마이드"는 당업계에서 인식되고 일반식 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^A \quad \text{R}^A \end{array}$ 또는 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^A - \text{S} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R}^A \end{array}$ 으로 표시되는 기를 지칭하며, 여기서 각각의 R^A 는 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌 기, 예컨대 알킬 기를 나타내거나, 두 R^A 는 개재 원자(들)와 함께 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.

[0072] 용어 "설펜사이드"는 당업계에서 인식되고 기 $-S(O)-R^A$ 를 지칭하며, 여기서 R^A 는 하이드로카빌을 나타낸다.

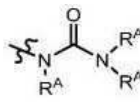
[0073] 용어 "설펜네이트"는 당업계에서 인식되고 기 SO_3H 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 지칭한다.

[0074] 용어 "설펜"은 당업계에서 인식되고 기 $-S(O)_2-R^A$ 를 지칭하며, 여기서 R^A 는 하이드로카빌을 나타낸다.

[0075] 본원에 사용된 용어 "티오알킬"은 티올 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0076] 본원에 사용된 용어 "티오에스테르"는 기 $-C(O)SR^A$ 또는 $-SC(O)R^A$ 를 지칭하고, 여기서 R^A 는 하이드로카빌을 나타낸다.

[0077] 본원에 사용된 용어 "티오에테르"는 산소가 황으로 대체된 에테르와 동등하다.



[0078] 용어 "우레아"는 당업계에서 인식되고 일반식 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{N} - \text{C} - \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^A \quad \text{R}^A \quad \text{R}^A \end{array}$ 으로 표시될 수 있으며, 여기서 각각의 R^A 는 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌 기, 예컨대 알킬 기를 나타내거나, R^A 는 중 임의의 것은 다른 R^A 및 개재 원자(들)와 함께 고리 구조에 4 내지 8개의 원자를 갖는 헤테로사이클을 완성한다.

[0079] "보호 기"는 분자의 반응성 작용기에 부착될 때 작용기의 반응성을 감추거나 감소시키거나 방지하는 원자 기를 지칭한다. 전형적으로, 보호 기는 합성 과정에서 원하는 대로 선택적으로 제거될 수 있다. 보호 기의 예는 Greene 및 Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY 및 Harrison 등, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY에서 찾을 수 있다. 대표적인 질소 보호 기는 포밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질, 벤질옥시카보닐("CBZ"), 3차-부톡시카보닐("Boc"), 트리메틸실릴("TMS"), 2-트리메틸실릴-에탄설포닐("TES"), 트리틸 및 치환된 트리틸 기, 알릴옥시카보닐, 9-플루오레닐메틸옥시카보닐("FMOC"), 니트로-베라트리옥시카보닐("NVOC") 등을 포함하지만 이제 제한되지 않는다. 대표적인 하이드록실 보호 기는 하이드록실 기가 아실화(에스테르화)되거나 알킬화된 것, 예컨대 벤질 및 트리틸 에테르 뿐만 아니라 알킬 에테르, 테트라하이드로피라닐 에테르, 트리알킬실릴 에테르(예를 들어, TMS 또는 TIPS 기), 글리콜 에테르, 예컨대 에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜 유도체 및 알릴 에테르를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0080] 본원에 사용된 바와 같이, 질환, 장애 또는 병태를 "예방"하거나 "발병 위험을 감소시키는" 치료제는 통계적 샘플에서 처리되지 않은 대조군 샘플에 비해 처리된 샘플에서 질환, 장애 또는 병태의 발생을 감소시키거나, 처리되지 않은 대조군 샘플에 비해 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 발생을 지연시키거나 중증도를 감소시키는 화합물을 지칭한다.

[0081] 용어 "치료(treating)"는 예방적 및/또는 치료적 치료를 포함한다. 용어 "예방적 또는 치료적(prophylactic or therapeutic)" 치료는 당업계에서 인식되고 하나 이상의 대상 조성물을 숙주에 투여하는 것을 포함한다. 원치 않는 병태(예를 들어, 숙주 동물의 질환 또는 그 밖의 원치 않는 병태)의 임상 증상이 나타나기 전에 투여되는 경우, 치료는 예방적이다(즉, 원치 않는 병태가 발생하지 않도록 숙주를 보호한다). 원치 않는 병태의 발현 후 투여되는 경우, 치료는 치료적이다(즉, 기존의 원치 않는 병태 또는 이의 부작용을 감소, 개선 또는 안정화하기 위한 것이다).

[0082] "공동 투여(conjoint administration)" 및 "공동으로 투여되는"이라는 어구는 이전에 투여된 치료 화합물이 여전히 체내에서 효과적인 동안 제2 화합물이 투여되도록 하는, 2개 이상의 상이한 치료 화합물의 임의 형태의 투

여를 지칭한다(예를 들어, 상기 두 화합물은 환자에게 동시에 효과적인데, 이는 두 화합물의 상승 효과를 포함할 수 있다). 예를 들어, 상기 상이한 치료 화합물은 같은 제형으로 또는 별도의 제형으로 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 상이한 치료 화합물은 서로 1시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간 또는 1주일 이내에 투여될 수 있다. 따라서, 이러한 치료를 받는 개체는 상이한 치료 화합물의 조합 효과로부터 혜택을 받을 수 있다.

[0083] 용어 "전구 약물"은 생리학적 조건하에 본 발명의 치료적 활성제로 전환되는 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 전구 약물을 제조하는 일반적인 방법은 원하는 분자를 드러내 보이기 위해 생리적 조건하에 가수분해되는 하나 이상의 선택된 모이어티를 포함하는 것이다. 다른 구현예에서, 전구 약물은 숙주 동물의 효소 활성에 의해 전환된다. 예를 들어, 에스테르 또는 카보네이트(예를 들어, 알코올 또는 카복실산의 에스테르 또는 카보네이트)는 본 발명의 바람직한 전구 약물이다. 특정 구현예에서, 위에 나타낸 제형에서 본 발명의 화합물의 일부 또는 전부는 상응하는 적합한 전구 약물로 대체될 수 있으며, 예를 들어, 모 화합물의 하이드록실은 에스테르 또는 카보네이트로 제공되고, 또는 모 화합물에 존재하는 카복실산은 에스테르로 제공된다.

[0084] 본원에 사용된 "소분자"는 분자량이 약 3,000달톤 미만인 작은 유기 또는 무기 분자를 지칭한다. 일반적으로, 본 발명에 유용한 소분자는 분자량이 3,000달톤(Da) 미만이다. 소분자는, 예를 들어, 적어도 약 100Da 내지 약 3,000Da(예를 들어, 약 100 내지 약 3,000Da, 약 100 내지 약 2500Da, 약 100 내지 약 2,000Da, 약 100 내지 약 1,750Da, 약 100 내지 약 1,500Da, 약 100 내지 약 1,250Da, 약 100 내지 약 1,000Da, 약 100 내지 약 750Da, 약 100 내지 약 500Da, 약 200 내지 약 1500, 약 500 내지 약 1000, 약 300 내지 약 1000Da, 또는 약 100 내지 약 250Da)일 수 있다.

[0085] 일부 구현예에서, "소분자"는 전형적으로 분자량이 약 1000 미만인 유기, 무기 또는 유기 금속 화합물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 소분자는 크기가 1nm 정도인 유기 화합물이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 소분자 약물은 분자량이 약 1000 미만인 올리고펩타이드 및 그 밖의 생체분자(biomolecules)를 포함한다.

[0086] "유효량"은 유익하거나 원하는 결과를 얻기에 충분한 양이다. 예를 들어, 치료량은 원하는 치료 효과를 달성하는 양이다. 이 양은 질환 또는 질환 증상의 발생을 예방하는 데 필요한 양인 예방적 유효량과 같거나 다를 수 있다. 유효량은 하나 이상의 투여, 적용 또는 투여량으로 투여될 수 있다. 치료적 유효량의 조성물은 선택된 조성물에 따라 달라진다. 조성물은 1일 1회 이상부터 1주일에 1회 이상 투여될 수 있으며; 격일로 한 번씩을 포함한다. 숙련가는 질환 또는 장애의 중증도, 이전 치료, 대상체의 일반적인 건강 및/또는 연령, 및 그 밖의 존재하는 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는 특정 요인이 대상체를 효과적으로 치료하는 데 필요한 투여량 및 시기에 영향을 미칠 수 있음을 인식할 것이다. 더욱이, 본원에 기술된 조성물의 치료적 유효량으로 대상체를 치료하는 것은 단일 치료 또는 일련의 치료를 포함할 수 있다.

[0087] 본 발명의 화합물

[0088] 본 발명의 일 양태는 신장 질환을 앓고 있는 인간 대상체를 선택하고 치료하는 방법으로서,

[0089] a. 대상체에서 Rac1, Rac1-GTP, 포스포-LIM 키나제 1, 및 포스포-코필린으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 요증 수준이 선결 역치를 초과하는 경우의 대상체를 선택하는 단계; 및

[0090] b. TRPC5 억제제 또는 칼시뉴린 억제제 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 선택된 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0091] 일 양태에서, 본 발명은 신장 질환을 앓고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법으로서,

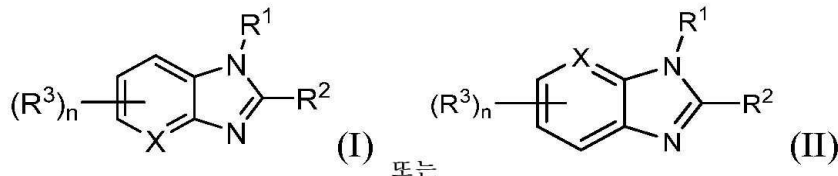
[0092] TRPC5 억제제 또는 칼시뉴린 억제제, 및

[0093] 약학적으로 허용되는 담체

[0094] 를 포함하는 약학적 조성물을, 대상체가 선결 역치를 초과하는 Rac1, Rac1-GTP, 포스포-LIM 키나제 1 및 포스포-코필린으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 치료 전 요증 수준을 갖는 것으로 결정된 경우에만 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0095] 일부 구현예에서, TRPC5 억제제는 TRPC5의 소분자 억제제이다. 일부 구현예에서, TRPC5 억제제는 다음과 같다:

[0096] a. 화학식(I) 또는 화학식(II)의 화합물, 또는 이들 중 어느 하나의 약학적으로 허용되는 염:



[0097]

[0098] (상기 식에서,

[0099] X는 CH, C(R³), 또는 N이고;

[0100] R¹은 H; 알킬; 사이클로알킬; 헤테로사이클로알킬; 알케닐; 아릴; 헤테로아릴; 알킬렌-아릴; 알킬렌-헤테로아릴; -CH₂(O)N(R)-헤테로아릴; -CH₂(O)N(R)-알킬; 알킬렌-N(알킬)₂; 헤테로사이클로알킬; 알킬렌-O-알킬; 알킬렌-O-아릴; 알킬렌-N(R)-C(O)-아릴; 알킬렌-N(R)-C(O)-알킬; 알킬렌-C(O)-N(R)-알킬; 알킬렌-C(O)-N(R)-아릴; 알킬렌-C(O)-사이클로알킬; 및 알킬렌-C(O)-N(R)-헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

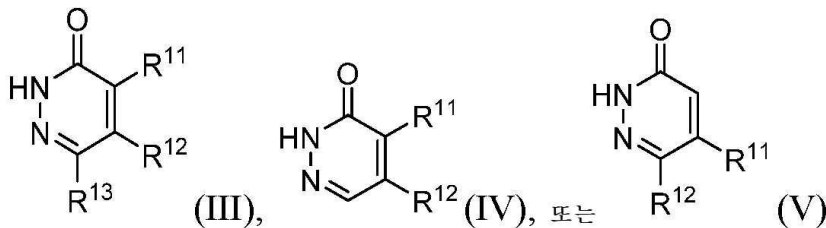
[0101] R²는 H; NH₂, 알킬; 사이클로알킬; 아릴; 헤테로아릴; 알킬렌-아릴, 알킬렌-N(알킬)₂; 알킬렌-헤테로사이클로알킬; 알킬렌-사이클로알킬; -N(R)-알킬; -N(R)-아릴; -N(R)-알킬렌-아릴; -N(R)-사이클로알킬; -N(R)-헤테로사이클로알킬; -O-아릴; 알킬렌-O-아릴; 헤테로사이클로알킬; -N=C(R)-아릴; -N(R)-알킬렌-헤테로아릴; -N(R)-알킬렌-OH; -S-알킬렌-C(O)N(R)-아릴; -S-알킬렌-C(O)N(R)-헤테로아릴; 알킬렌-C(O)-헤테로사이클로알킬; 알킬렌-N(R)-알킬; 알킬렌-N(R)-아릴; 및 -S-알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0102] R³는 독립적으로 알킬, 할로젠, -CN, -OMe, -OH, -NO₂, -NH₂, -N(Me)할로젠, -CF₃, -OCF₃, -CHF₂, -OCHF₂, 및 -O-알킬렌-OH으로부터 선택되고;

[0103] R은 H, 또는 Me이고;

[0104] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4임);

[0105] b. 화학식(III), (IV), 또는 (V)의 화합물 또는 이들 중 임의의 화합물의 호변이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염:



[0106]

[0107] (상기 식에서,

[0108] R¹¹ 및 R¹³은 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로젠, -OH, -CN, -사이클로알킬, -O-알킬, -O-사이클로알킬, -O-아릴, -아릴-O-아릴, -CF₃, -C(H)F₂, 알킬렌-CF₃, 알킬렌-C(H)F₂, -SO₂-알킬, 및 -O-알킬렌-O-알킬, -헤테로사이클릴-L-R⁴, 및 -헤테로아릴-L-R⁴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0109] R¹²는 -헤테로사이클릴-L-R⁴이고;

[0110] R¹⁴는 부재하거나, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 알킬렌-아릴, 알킬렌-헤테로아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, -C(O)N(R¹⁵)₂, 및 CF₃로 이루어진 군으로부터 선택되고;

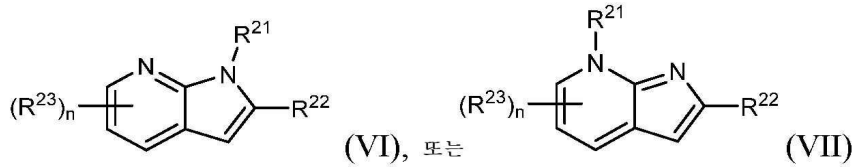
[0111] R¹⁵는 독립적으로 H 또는 알킬이고;

[0112] R¹⁶은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알킬렌-아릴, -C(O)N(R¹⁵)₂, 및 CF₃로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0113] L은 부재하거나, 메틸렌, -C(O)-, -SO₂-, -CH₂N(Me)-, -N(R¹⁵)(R¹⁶)-, -C(R¹⁵)(R¹⁶)-, 및 -O-R¹⁶으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0114] R¹¹, R¹², 및 R¹³ 중 하나 및 하나만은 -헤테로사이클릴-L-R¹⁴ 또는 -헤테로아릴-L-R¹⁴임);

[0115] c. 화학식(VI) 또는 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0116]

[0117] (상기 식에서,

[0118] R²¹은 알킬; 사이클로알킬; 헤테로사이클로알킬; 아릴; 헤테로아릴; 알킬렌-아릴; 알킬렌-헤테로아릴; 알킬렌-O-아릴; 알킬렌-N(알킬)₂; 알킬렌-헤테로사이클로알킬; 알킬렌-사이클로알킬; -N(알킬)₂; 및 -C(O)-아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0119] R²²은 알킬; 사이클로알킬; 헤테로사이클로알킬; 아릴; 헤테로아릴; 알킬렌-N(알킬)₂; 알킬렌-헤테로사이클로알킬; 알킬렌-사이클로알킬; 알킬렌-헤테로사이클로알킬; 및 알킬렌-OR'로 이루어진 군으로부터 선택되고;

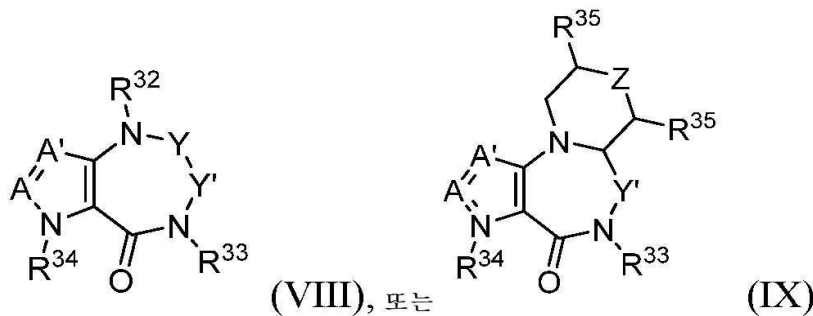
[0120] R²³은 독립적으로 알킬, 할로젠, OMe, OH, N(Me)₂, CF₃, 또는 OCF₃, -O- 및 알킬렌-OH로부터 선택되고;

[0121] R은 H, 또는 Me이고;

[0122] R'는 H, 메틸, 에틸, 또는 이소프로필이고;

[0123] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4임); 또는

[0124] d. 화학식(VIII) 또는 (IX)의 화합물, 또는 이들 중 어느 하나의 약학적으로 허용되는 염:



[0125]

[0126] (상기 식에서,

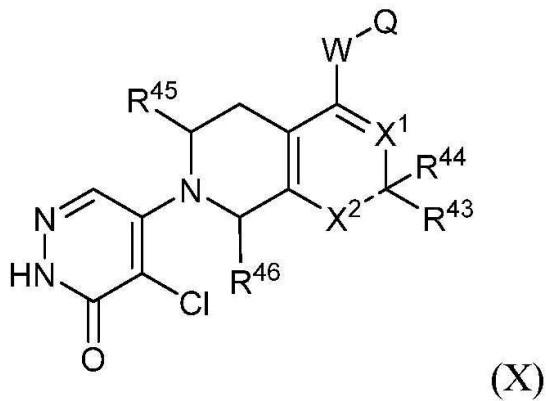
[0127] A 및 A'는 독립적으로 CR^a 및 N로부터 선택되고;

[0128] R^a는 L-R³¹이고;

[0129] L은 부재하거나, CH₂, O, SO₂, 또는 NR³²이고;

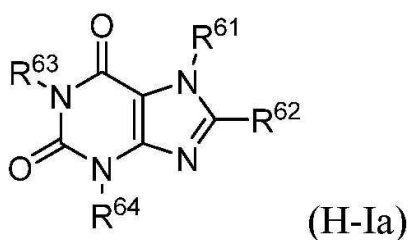
[0130] R³¹은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 및 임의로 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

- [0131] 각각의 R³²는 독립적으로 H, 또는 알킬이고;
- [0132] R³³은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬렌-OR³², 임의로 치환된 사이클로알킬렌-OR³², 임의로 치환된 알킬렌-N(R³⁷)₂, 임의로 치환된 사이클로알킬렌-N(R³⁷)₂, 임의로 치환된 알킬렌-C(O)N(R³²)₂, 임의로 치환된 사이클로알킬렌-C(O)N(R³²)₂, 임의로 치환된 알킬렌-S(O)₂N(R³²)₂, 및 임의로 치환된 사이클로알킬렌-S(O)₂N(R³²)₂로부터 선택되고;
- [0133] R³⁴는 알킬, 임의로 치환된 알킬렌-아릴, 및 임의로 치환된 알킬렌-헥테로아릴로부터 선택되고;
- [0134] 각각의 R³⁵는 독립적으로 H, N(R³²)₂, OR³²로부터 선택되고;
- [0135] 각각의 R³⁷은 독립적으로 H, 알킬, (알킬)C(O)-, (아릴)C(O)-, (알킬)S(O)₂-, 및 (아릴)S(O)₂-로부터 선택되고;
- [0136] Y는 -C(O)-, CH₂, CHR³⁶, C(R³⁶)₂이고;
- [0137] 각각의 R³⁶은 독립적으로 H, 알킬, 및 임의로 치환된 알킬렌-OH로부터 선택되고;
- [0138] Y'는 -C(O)-, CH₂, CHR^{33'}, C(R^{33'})₂이거나, Y'는 R³³과 함께 취하여 5 또는 6원 고리를 형성하고;
- [0139] 각각의 R^{33'}은 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬렌-OR³², 임의로 치환된 사이클로알킬렌-OR³², 임의로 치환된 알킬렌-N(R³⁷)₂, 임의로 치환된 사이클로알킬렌-N(R³⁷)₂, 임의로 치환된 알킬렌-C(O)N(R³²)₂, 임의로 치환된 사이클로알킬렌-C(O)N(R³²)₂, 임의로 치환된 알킬렌-S(O)₂N(R³²)₂, 및 임의로 치환된 사이클로알킬렌-S(O)₂N(R³²)₂로부터 선택되고;
- [0140] Z은 부재하거나, CH₂, CHR³⁵, O, -NR³²-, 또는 -SO₂-이고;
- [0141] 단, Y 및 Y'는 동시에 -C(O)-는 아님.
- [0142] 일부 구현예에서, TRPC5 억제제는 구조식(X)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



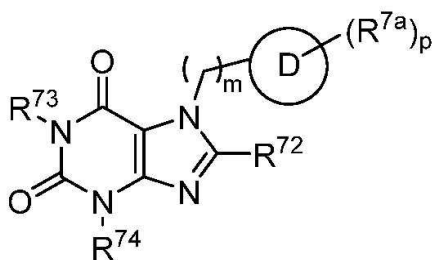
- [0143] .
- [0144] 상기 식에서,
- [0145] "----"는 단일 결합 또는 이중 결합이고;
- [0146] X¹은 CH 또는 N이고;
- [0147] "----"이 이중 결합인 경우, X²는 CH 또는 N이고;

- [0164] 상기 식에서,
- [0165] R^{51} 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알키닐이고, 이들 각각은 1-4개의 R^{55} 로 임의로 치환되고;
- [0166] R^{52} 는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 할로, C_1-C_6 할로알콕시, 하이드록실, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_7 사이클로알킬옥시, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴옥시, C_7-C_{16} 아릴알콕시, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, C_2-C_{12} 디알킬아미노, $-S-$, $-S-C_1-C_6$ 알킬, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 설폰아미딜, 아미도, 우레아, 설폰닐우레아, 아실, 니트로, 시아노이고,
- [0167] 여기서, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 하이드록실, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_7 사이클로알킬옥시, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴옥시, C_7-C_{16} 아릴알콕시, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, C_2-C_{12} 디알킬아미노, $-S-$, $-S-C_1-C_6$ 알킬, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 설폰아미딜, 아미도, 우레아, 설폰닐우레아, 아실은 각각 1-3개의 R^{56} 으로 임의로 치환되고;
- [0168] R^{53} 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 하이드록시알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고, 이들 각각은 1-4개의 R^{57} 로 임의로 치환되고;
- [0169] R^{54} 는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알키닐이고, 이들 각각은 1-4개의 R^{58} 로 임의로 치환되고;
- [0170] R^{55} , R^{56} , R^{57} , 및 R^{58} 은 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 하이드록실, C_1-C_6 알콕시, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, C_2-C_{12} 디알킬아미노, 시아노, 니트로, 아미도, C_1-C_6 알킬아미도, C_2-C_{12} 디알킬아미도, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로아릴이고,
- [0171] 여기서, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 하이드록실, C_1-C_6 알콕시, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, C_2-C_{12} 디알킬아미노, 아미도, C_1-C_6 알킬아미도, C_2-C_{12} 디알킬아미도, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로아릴은 각각 1-3개의 R^{59} 로 임의로 치환되고;
- [0172] 각각의 R^{59} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 헤테로아릴, C_4-C_{10} 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, C_7-C_{16} 아릴알킬, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬, 할로, 하이드록실, C_1-C_6 알콕시, C_6-C_{10} 아릴옥시, C_7-C_{16} 아릴알콕시, C_2-C_8 알콕시알콕실, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, C_2-C_{12} 디알킬아미노, C_1-C_6 알킬-아미노- C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-아미노- C_2-C_{12} 디알킬, $-S-$, $-S-C_1-C_6$ 알킬, $-S(O)_2-C_1-C_6$ 알킬, 설폰아미딜, 아미도, 우레아, 설폰닐우레아, 아실, $-C(O)-C_6-C_{10}$ 아릴, $-NHC(O)-C_6-C_{10}$ 아릴, $-C(O)NH-C_6-C_{10}$ 아릴, $-C(O)OH$, $-C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, $-C(O)-C_1-C_6$ 알킬 아실, 니트로, 또는 시아노이다.
- [0173] 일부 구현예에서, TRPC5 억제제는 화학식(H-Ia)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



[0174]

- [0175] 상기 식에서,
- [0176] R^{61} 은 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알키닐이고, 이들 각각은 1-4개의 R^{65} 로 임의로 치환되고;
- [0177] R^{62} 는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 할로, C_1-C_6 할로알콕시, 하이드록실, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_7 사이클로알킬옥시, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴옥시, C_7-C_{16} 아릴알콕시, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, C_2-C_{12} 디알킬아미노, $-S-$, $-S-C_1-C_6$ 알킬, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 설폰아미딜, 아미도, 우레아, 설폰닐우레아, 아실, 니트로, 시아노이고,
- [0178] 여기서, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 하이드록실, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_7 사이클로알킬옥시, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴옥시, C_7-C_{16} 아릴알콕시, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, C_2-C_{12} 디알킬아미노, $-S-$, $-S-C_1-C_6$ 알킬, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 설폰아미딜, 아미도, 우레아, 설폰닐우레아, 아실은 각각 1-3개의 R^{66} 으로 임의로 치환되고;
- [0179] R^{63} 은 C_2-C_6 하이드록시알킬 또는 C_1-C_6 헤테로알킬이고;
- [0180] R^{64} 는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알키닐이고, 이들은 각각 1-4개의 R^{68} 로 임의로 치환되고;
- [0181] R^{65} , R^{66} , 및 R^{68} 은 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 하이드록실, C_1-C_6 알콕시, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, C_2-C_{12} 디알킬아미노, 시아노, 니트로, 아미도, C_1-C_6 알킬아미도, C_2-C_{12} 디알킬아미도, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로아릴이고,
- [0182] C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 하이드록실, C_1-C_6 알콕시, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, C_2-C_{12} 디알킬아미노, 아미도, C_1-C_6 알킬아미도, C_2-C_{12} 디알킬아미도, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로아릴은 각각 1-3개의 R^{69} 로 임의로 치환되고;
- [0183] 각각의 R^{69} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 헤테로아릴, C_4-C_{10} 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, C_7-C_{16} 아릴알킬, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬, 할로, 하이드록실, C_1-C_6 알콕시, C_6-C_{10} 아릴옥시, C_7-C_{16} 아릴알콕시, C_2-C_8 알콕시알콕실, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, C_2-C_{12} 디알킬아미노, C_1-C_6 알킬-아미노- C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-아미노- C_2-C_{12} 디알킬, $-S-$, $-S-C_1-C_6$ 알킬, $-S(O)_2-C_1-C_6$ 알킬, 설폰아미딜, 아미도, 우레아, 설폰닐우레아, 아실, $-C(O)-C_6-C_{10}$ 아릴, $-NHC(O)-C_6-C_{10}$ 아릴, $-C(O)NH-C_6-C_{10}$ 아릴, $-C(O)OH$, $-C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, $-C(O)-C_1-C_6$ 알킬 아실, 니트로, 또는 시아노이다.
- [0184] 일부 구현예에서, TRPC5 억제제는 화학식(H-II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:

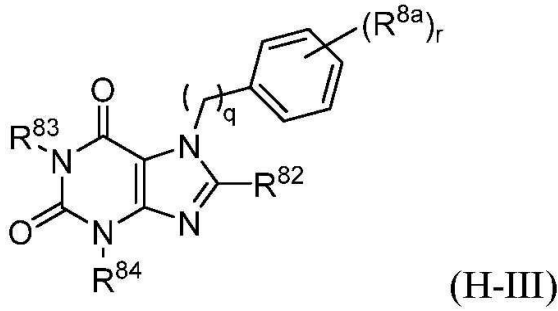


(H-II)

[0185]

- [0186] 상기 식에서,
- [0187] 고리 D는 페닐, 피리딜, 티아졸릴, 피리미디닐, 또는 옥사졸릴이고;
- [0188] R^{72} 는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, 할로, C_1-C_6 할로알콕시, 하이드록실, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_7 사이클로알킬옥시, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴옥시, C_7-C_{16} 아릴알콕시, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, C_2-C_{12} 디알킬아미노, $-S-$, $-S-C_1-C_6$ 알킬, $-S(O)-$, $S(O)_2-$, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 설펜아미딜, 아미도, 우레아, 설펜일우레아, 아실, 니트로, 시아노이고,
- [0189] 여기서, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 하이드록실, C_1-C_6 알콕시, C_3-C_7 사이클로알킬옥시, C_6-C_{10} 아릴, C_6-C_{10} 아릴옥시, C_7-C_{16} 아릴알콕시, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, C_2-C_{12} 디알킬아미노, $-S-$, $-S-C_1-C_6$ 알킬, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 설펜아미딜, 아미도, 우레아, 설펜일우레아, 아실은 각각 1-3개의 R^{76} 으로 임의로 치환되고;
- [0190] R^{73} 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_2-C_6 하이드록시알킬, 또는 C_1-C_6 알콕시이고, 이들은 각각 1-4개의 R^{77} 로 임의로 치환되고;
- [0191] R^{74} 는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알키닐이고, 이들은 각각 1-4개의 R^{78} 로 임의로 치환되고;
- [0192] R^{76} , R^{77} , 및 R^{78} 은 각각 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, 할로, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 하이드록실, C_1-C_6 알콕시, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, C_2-C_{12} 디알킬아미노, 시아노, 니트로, 아미도, C_1-C_6 알킬아미도, C_2-C_{12} 디알킬아미도, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로아릴이고,
- [0193] 여기서, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 하이드록실, C_1-C_6 알콕시, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, C_2-C_{12} 디알킬아미노, 아미도, C_1-C_6 알킬아미도, C_2-C_{12} 디알킬아미도, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 헤테로사이클로알킬, 또는 헤테로아릴은 각각 1-3개의 R^{79} 로 임의로 치환되고;
- [0194] 각각의 R^{79} 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 헤테로알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 헤테로사이클로알킬, C_6-C_{10} 아릴, 헤테로아릴, C_4-C_{10} 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬 C_1-C_6 알킬, C_7-C_{16} 아릴알킬, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬, 할로, 하이드록실, C_1-C_6 알콕시, C_6-C_{10} 아릴옥시, C_7-C_{16} 아릴알콕시, C_2-C_8 알콕시알콕실, 아미노, C_1-C_6 알킬아미노, C_2-C_{12} 디알킬아미노, C_1-C_6 알킬-아미노- C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬-아미노- C_2-C_{12} 디알킬, $-S-$, $-S-C_1-C_6$ 알킬, $-S(O)_2-C_1-C_6$ 알킬, 설펜아미딜, 아미도, 우레아, 설펜일우레아, 아실, $-C(O)-C_6-C_{10}$ 아릴, $-NHC(O)-C_6-C_{10}$ 아릴, $-C(O)NH-C_6-C_{10}$ 아릴, $-C(O)OH$, $-C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, $-C(O)-C_1-C_6$ 알킬 아실, 니트로, 또는 시아노이고;
- [0195] 각각의 R^{78} 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 할로이고;
- [0196] p는 1 또는 2이고;
- [0197] m은 1, 2, 또는 3이다.

[0198] 일부 구현예에서, TRPC5 억제제는 화학식(H-III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:



[0199]

[0200] 상기 식에서,

[0201] R^{82} 는 1-3개의 R^{86} 으로 치환된 C_1-C_6 알콕시 또는 C_6-C_{10} 아릴옥시이고;

[0202] R^{83} 은 C_1-C_6 헤테로알킬 또는 C_2-C_6 하이드록시알킬이고;

[0203] R^{84} 는 C_1-C_6 알킬이고;

[0204] R^{86} 은 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 할로, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 또는 C_1-C_6 알콕시이고;

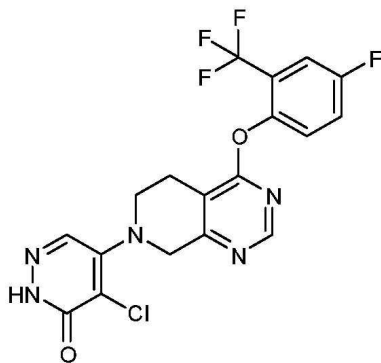
[0205] 각각의 R^{8a} 는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 할로이고;

[0206] r 은 1 또는 2이고;

[0207] q 는 1, 2, 또는 3이다.

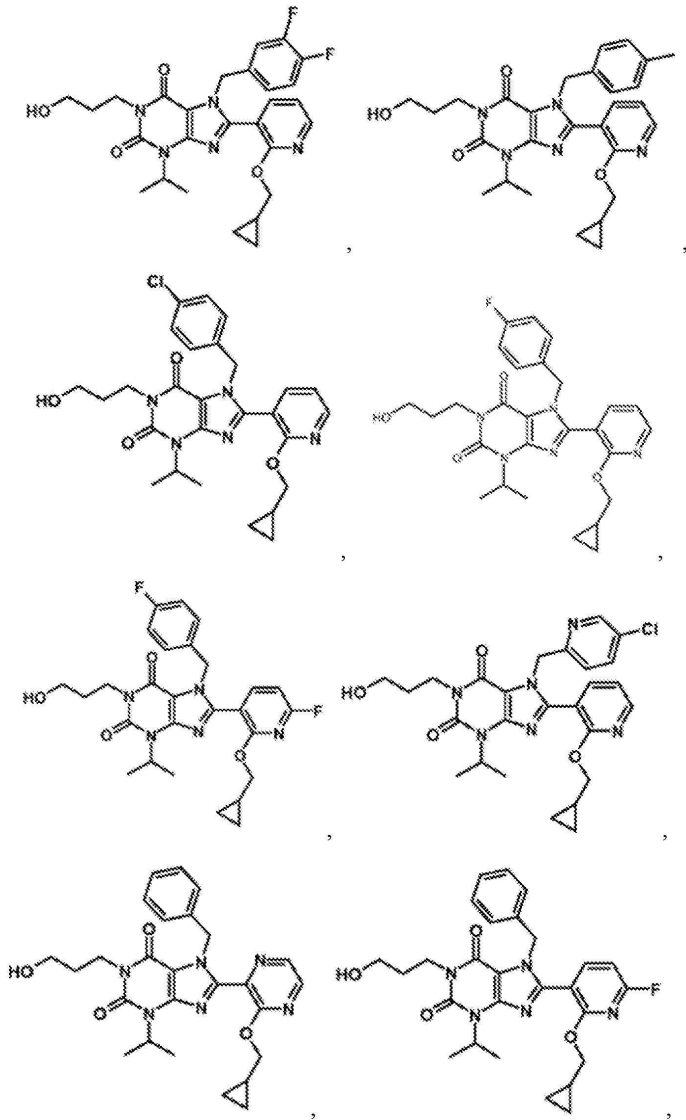
[0208] 화학식(H-I), (H-Ia), (H-II), 및 (H-III)의 화합물은 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2014/143799에 개시된 방법을 사용하여 합성할 수 있으며, 이의 전체 내용은 본원에 인용에 의해 포함된다.

[0209] 일부 구현예에서, TRPC5 억제제는

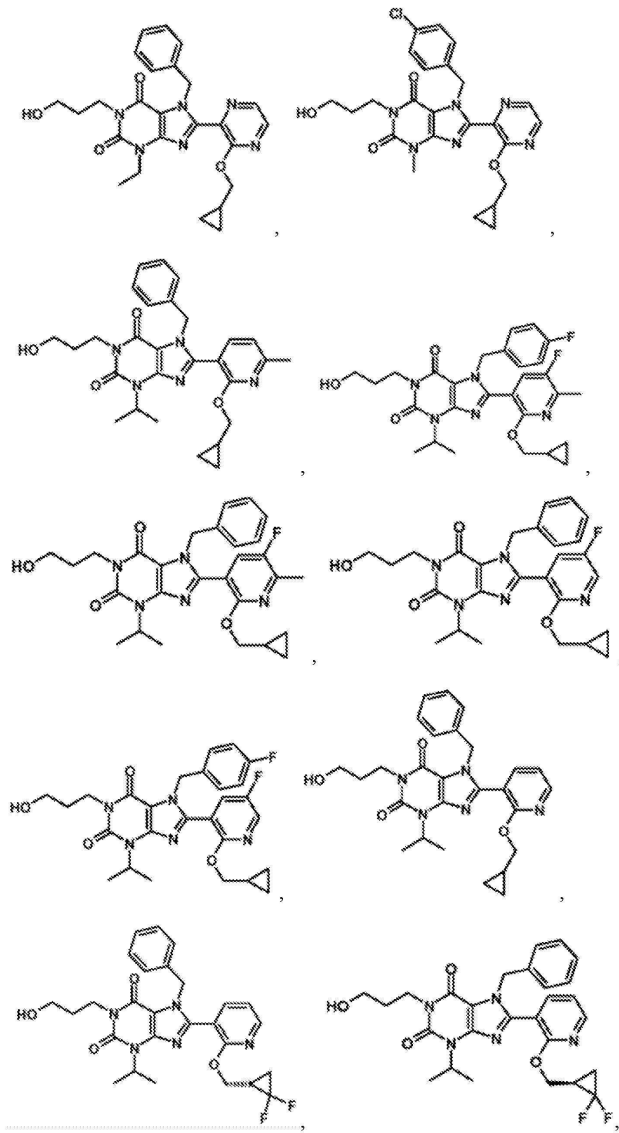


[0210]

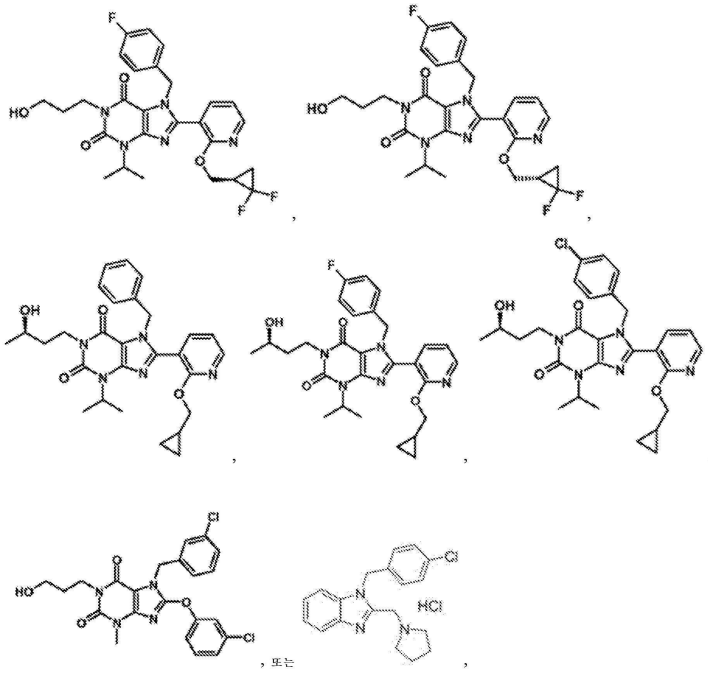
또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.



[0213]



[0214]



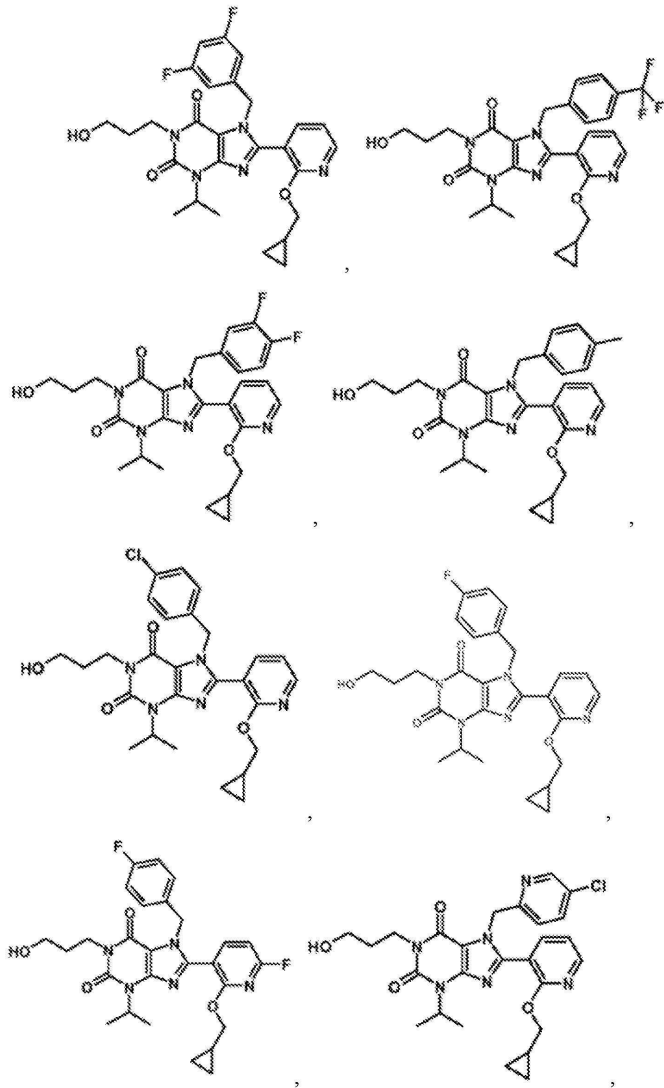
[0215]

[0216]

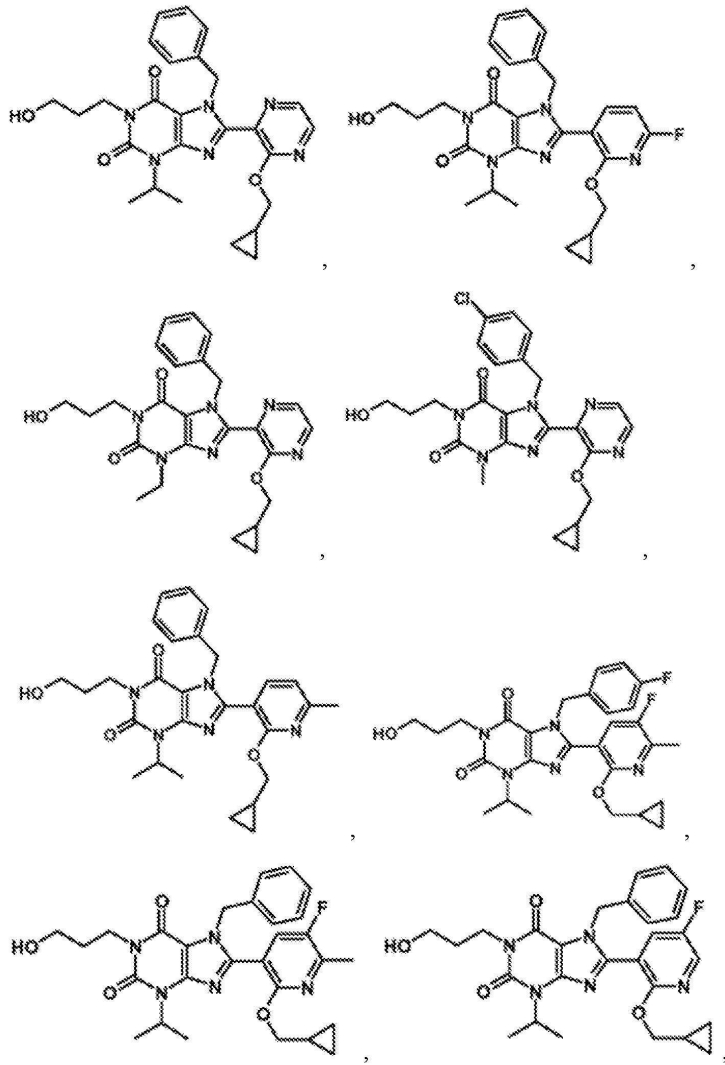
또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0217]

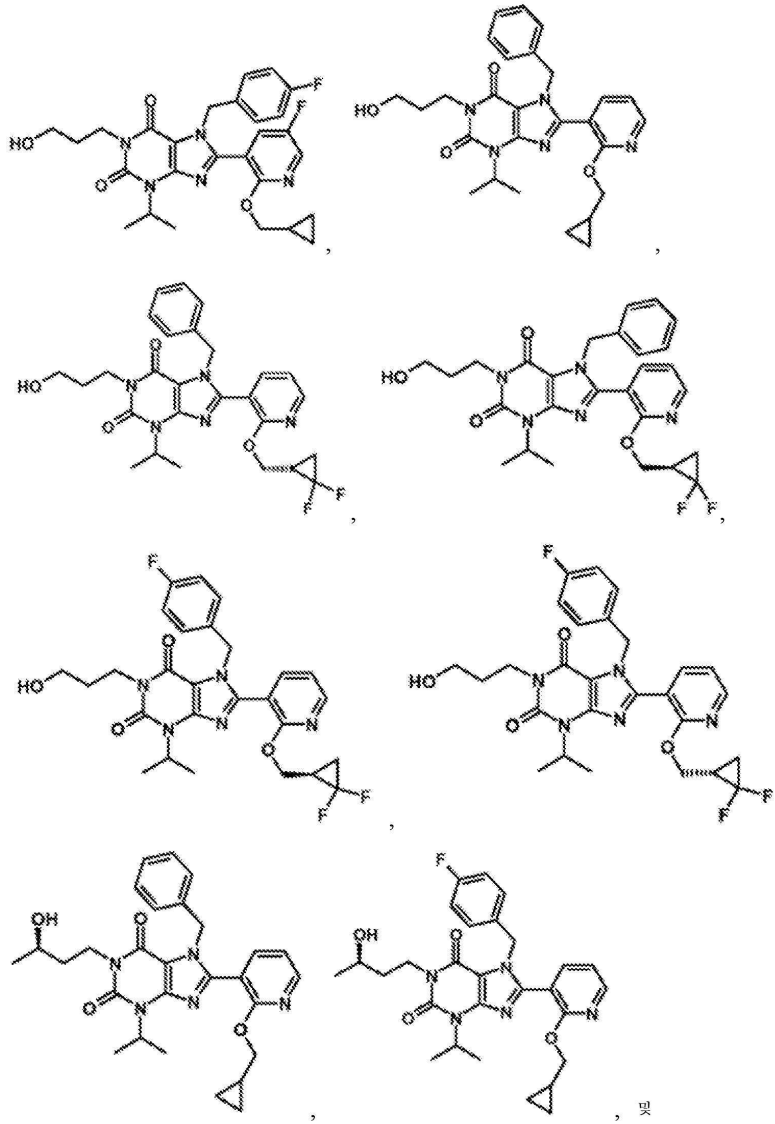
이들 화합물은 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2019/011802(인용에 의해 포함됨)(Rubaiy et al., Br. J. Pharmacol. (2019) 176:832-846, and Miller et al., J. Biol. Chem. (2011) 286(38):33436-33446)에 개시된 방법을 사용하여 합성할 수 있다.



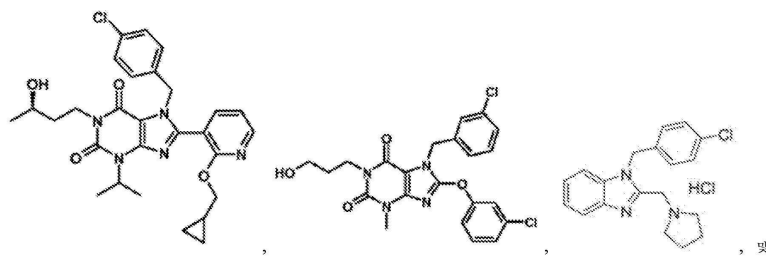
[0218]



[0219]

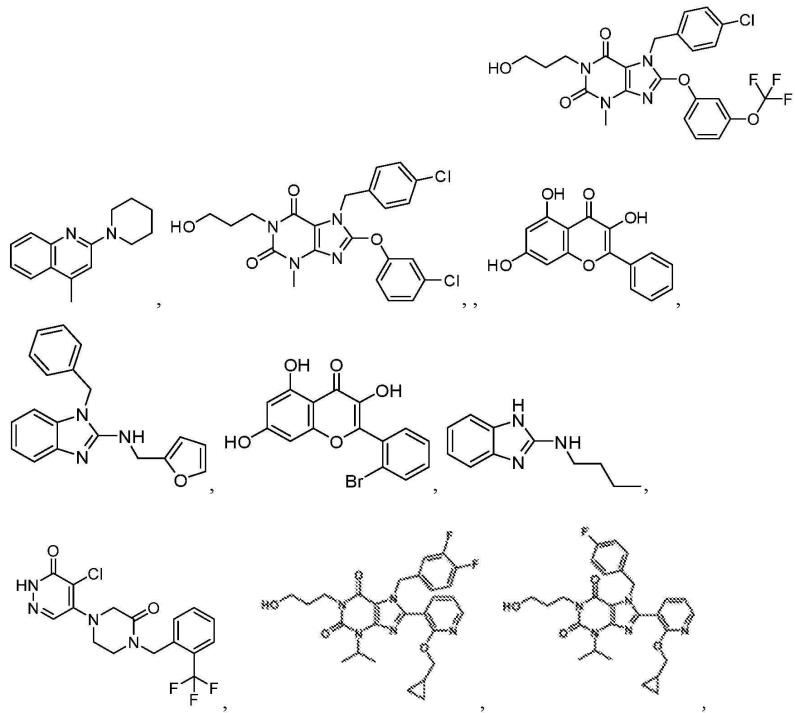


[0220]

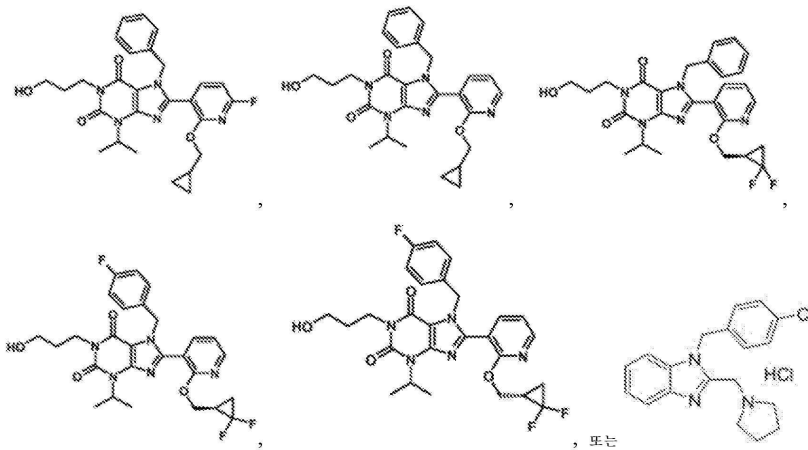


[0221]

[0222] 일부 구현예에서, TRPC5 억제제는



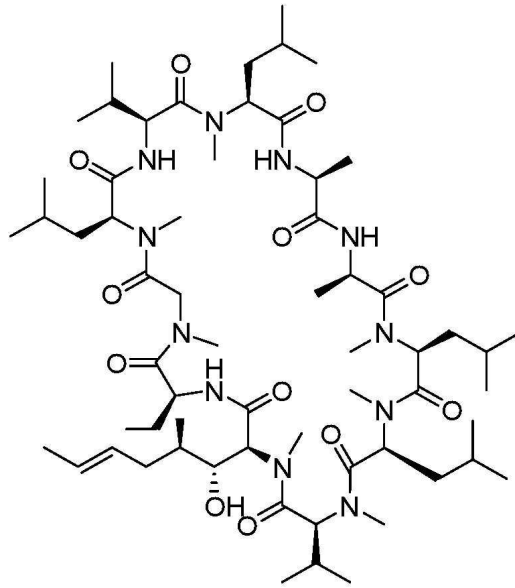
[0223]



[0224]

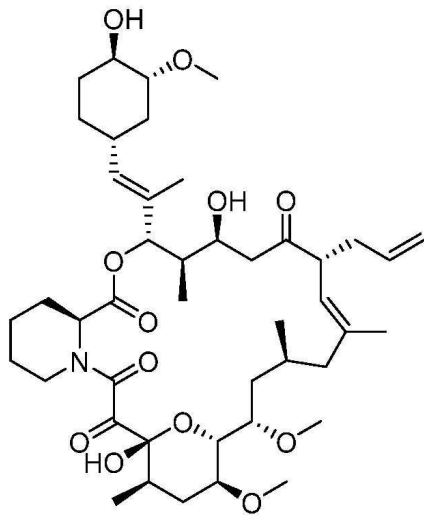
[0225] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0226] 일부 구현예에서, 칼시뉴린 억제제는 칼시뉴린의 소분자 억제제이다. 특정 구현예에서, 칼시뉴린 억제제는 사이클로스포린 A, 타칼로리무스 또는 보클로스포린, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 사이클로스포린 A는



다음 구조식을 갖는다:

타칼로리무스는 다음 구조식을



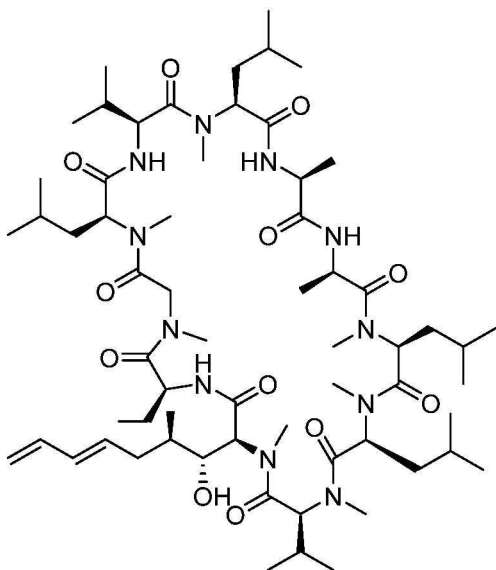
갖는다:

보클로스포린은

다음

구조식을

갖는다:



[0227]

특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 라세미체일 수 있다. 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물에는 하나의 거울상이성질체가 풍부할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 30% ee, 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee, 또는 심지어 95% 이상의 ee를 가질 수 있다.

- [0228] 본 발명의 화합물은 하나 초과와 입체중심을 갖는다. 따라서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 부분입체이성질체가 풍부할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 30% de, 40% de, 50% de, 60% de, 70% de, 80% de, 90% de, 또는 심지어 95% 이상의 de를 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 입체중심에서 실질적으로 하나의 이성질체 배열을 갖고, 나머지 입체중심에서 다중 이성질체 배열을 갖는다.
- [0229] 특정 구현예에서, 입체중심의 거울상이성질체 과량은 적어도 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee, 92% ee, 94% ee, 95% ee, 96% ee, 98% ee 이상의 ee이다.
- [0230] 본원에 사용된 바와 같이, 입체화학 없이 그려진 단일 결합은 화합물의 입체화학을 나타내지 않는다.
- [0231] 본원에 사용된 바와 같이, 해시(hash) 또는 굵은 비췌기형(bolded wedge) 결합은 상대적 입체화학 배열을 나타내지만 절대적인 것은 아니다(예를 들어, 주어진 부분입체이성질체의 거울상이성질체를 구별하지 않음).
- [0232] 본원에 사용된 바와 같이, 해시 또는 굵은 췌기형 결합은 절대적 입체화학 배열을 나타낸다.
- [0233] 일부 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물의 치료 제제 또는 약학적 조성물은 주로 화합물의 하나의 거울상이성질체를 제공하도록 농축될 수 있다. 거울상이성질체적으로 풍부한 혼합물은, 예를 들어, 적어도 60mol%의 하나의 거울상이성질체를 포함할 수 있거나, 더욱 바람직하게는 적어도 75, 90, 95 또는 심지어 99mol%를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 하나의 거울상이성질체가 풍부한 화합물은 다른 거울상이성질체가 실질적으로 없고, 실질적으로 없다는 것은 해당 물질이, 예를 들어, 조성물 또는 화합물 혼합물에서 다른 거울상이성질체의 양에 비해 10% 미만, 또는 5% 미만, 또는 4% 미만, 또는 3% 미만, 또는 2% 미만, 또는 1% 미만을 구성함을 의미한다. 예를 들어, 조성물 또는 화합물 혼합물이 98그램의 제1 거울상이성질체 및 2그램의 제2 거울상이성질체를 함유하는 경우, 98mol%의 제1 거울상이성질체 및 단지 2%의 제2 거울상이성질체를 함유한다고 말할 수 있다.
- [0234] 특정 구현예에서, 치료 제제 또는 약학적 조성물은 본 발명의 화합물의 주로 하나의 부분입체이성질체를 제공하도록 농축될 수 있다. 부분입체이성질체적으로 풍부한 혼합물은, 예를 들어, 적어도 60mol%의 하나의 부분입체이성질체를 포함할 수 있거나, 더욱 바람직하게는 적어도 75, 90, 95, 또는 심지어 99mol%를 포함할 수 있다.
- [0235] *약학적 조성물*
- [0236] 본 발명의 조성물 및 방법은 이것이 필요한 대상체를 치료하는 데 활용될 수 있다. 특정 구현예에서, 대상체는 포유동물, 예컨대 인간 또는 비-인간 포유류이다. 대상체, 예컨대 인간에게 투여되는 경우, 조성물 또는 화합물은, 바람직하게는, 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물로서 투여된다. 약학적으로 허용되는 담체가 당해 기술에 잘 알려져 있는데, 여기에는 예를 들어, 물이나 생리학적으로 완충된 식염수와 같은 수용액 또는 다른 용매 또는, 글리콜, 글리세롤, 올리브유 등의 오일류와 같은 담체, 또는 주사용 유기 에스테르가 포함된다. 바람직한 구현예에서, 이와 같은 약학적 조성물이 인간 투여용인 경우, 특히 침습적 투여 경로(즉, 상피 장벽을 통한 이동 또는 확산을 피하는, 주사 또는 피하주입(implantation)과 같은 경로)용인 경우, 수용액은 발열원이 없거나, 또는 실질적으로 발열원이 없다. 부형제가, 예를 들어, 제제의 방출 지연을 초래하기 위해 또는 하나 이상의 세포, 조직 또는 장기를 선택적으로 표적화하기 위해, 선택될 수 있다. 약학적 조성물은 단위 투여형, 예컨대 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 과립, 재구성(reconstitution)용 냉동건조식, 분말, 용액, 시럽, 좌약, 주사용제 등으로 존재할 수 있다. 조성물은 또한 경피 전달 시스템, 예를 들어, 피부 패치로 존재할 수 있다. 조성물은 또한 국부 투여에 적합한 용액, 예컨대 점안액으로 존재할 수 있다.
- [0237] 약학적으로 허용되는 담체는, 예를 들어, 본 발명의 화합물과 같은 화합물을 안정화시키거나, 이것의 용해성을 높이거나 이것의 흡수를 증가시키도록 작용하는 생리학적으로 허용되는 제제를 함유할 수 있다. 이와 같은 생리학적으로 허용되는 제제에는, 예를 들어, 탄수화물, 예컨대 글루코오스, 수크로오스 또는 텍스트란, 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 글루타티온, 킬레이트 제제, 저분자량 단백질 또는 그 밖의 안정화제 또는 부형제가 포함된다. 생리학적으로 허용되는 제제를 비롯한 약학적으로 허용되는 담체의 선택은, 예를 들어, 조성물의 투여 경로에 따라 달라진다. 제제 또는 약학적 조성물은 자체유화(self-emulsifying) 약물 전달 시스템 또는 자체 미세유화 약물 전달 시스템일 수 있다. 약학적 조성물(제제)은 또한 약학적 조성물에 포함되었을 수 있는 리포솜 또는 다른 중합체 모체, 예를 들어, 본 발명의 화합물일 수 있다. 예를 들어, 인지질 또는 다른 지질을 포함하는 리포솜은 상대적으로 제조 및 투여가 간단한 무독성, 생리학적 허용가능 및 대사가능 담체이다.
- [0238] "약학적으로 허용되는"이란 어구는 본원에서 건전한 의로 판단의 범위 내에서, 합리적인 이득/위험 비율에 상응

하는, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 그 밖의 문제 또는 합병증 없이, 대상체의 조직과 접촉하도록 사용되는 데 적합한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여형을 가리키기 위해 활용된다.

[0239] "약학적으로 허용되는 염"은 본원에서 환자의 치료에 적합하거나 양립가능한 산 부가 염 또는 염기 부가 염을 가리키기 위해 사용된다.

[0240] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용되는 산 부가 염"은 개시된 화합물의 모든 무독성 유기 염 또는 무기 염을 의미한다. 적합한 염을 형성하는 예시적인 무기산에는 염산, 브롬산, 황산 및 인산 뿐만 아니라, 금속염, 예컨대 소듐 모노하이드로젠 오소포스페이트 및 포타슘 하이드로젠 설페이트가 포함된다. 적합한 염을 형성하는 예시적인 유기산에는 모노-, 디, 및 트리-카복실산, 예컨대 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 바이타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레인산, 벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산 및 설포살리실산 뿐만 아니라, 설펜산, 예컨대 p-톨루엔 설펜산 및 메탄설펜산이 포함된다. 모노 또는 디-산염 중 하나가 형성될 수 있고, 그와 같은 염은 수화된, 용매화된 또는 실질적으로 무수의 형태 중 하나로 존재할 수 있다. 일반적으로, 본원에 개시된 화합물의 산 부가 염이 물에 더 잘 용해될 수 있고, 다양한 친수성 유기 용매가 일반적으로 그것의 유리 염기 형태와 비교하여 더 높은 녹는점을 보여준다. 적절한 염의 선택이 당업자에게 알려져 있을 것이다. 다른 비-약학적으로 허용되는 염, 예를 들어, 옥살레이트가 실험실에서 사용하기 위해 또는, 약학적으로 허용되는 산 부가 염으로의 추후 전환을 위해, 본원에 개시된 화합물의 단리에 사용될 수 있다.

[0241] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용되는 염기 부가 염"은 본원에 개시된 모든 산 화합물의 모든 무독성 유기 또는 무기 염기 부가 염을 의미한다. 적합한 염을 형성하는 예시적인 무기 염기에는 수산화 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 또는 바륨이 포함된다. 적합한 염을 형성하는 예시적 유기 염기에는 지방족, 지방족고리, 또는 방향족 유기 아민 예컨대 메틸아민, 트리메틸아민 및 피롤린 또는 암모니아가 포함된다. 적절한 염의 선택은 당업자에게 알려져 있을 것이다.

[0242] 본원에 사용된 어구 "약학적으로 허용되는 담체"는 약학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 담체, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분들과 양립가능해야 된다는 의미에서 반드시 "허용가능"해야 하고, 대상체에 해롭지 않아야 한다. 약학적으로 허용되는 담체로 작용할 수 있는 물질의 일부 예에는 (1) 당, 예컨대 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로오스, 및 이것의 유도체, 예컨대 소듐 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; (4) 분말형 트래거캔스 고무; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌약 왁스; (9) 오일류, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 콩유; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; (13) 환천; (14) 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열원-없는 물; (17) 등장성 식염수; (18) 링거 용액; (19) 에틸 알코올; (20) 인산 완충 용액; (21) 약학적 제형에 활용된 그 밖의 무독성 양립가능한 (compatible) 물질이 포함된다.

[0243] 약학적 조성물(제제)은 수많은 투여 경로, 예를 들어, 경구(예를 들어, 수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액에서와 같은 당의정(drenches), 정제, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 볼루스, 분말, 과립, 혀에 도포하기 위한 페이스트(paste)); 구강 점막을 통한 흡수(예를 들어, 설하); 향문내, 직장내 또는 질내(예를 들어, 페서리, 크림 또는 거품으로서); 비경구(근육내, 정맥내, 피하 또는 척추 강내, 예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액 포함); 비강내; 복강내; 피하; 경피(예를 들어 피부에 적용되는 패치로서); 및 국소(예를 들어, 피부에 도포되는 크림, 연고 또는 분무로서, 또는 점안액으로) 중 임의에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 화합물은 또한 흡입용으로 제형화될 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 멸균수에 간단히 용해되거나 현탁될 수 있다. 적절한 투여 경로 및 이것에 적합한 조성물에 대한 상세한 내용은 예를 들어, 미국 특허 제6,110,973호, 제5,763,493호, 제5,731,000호, 제5,541,231호, 제5,427,798호, 제 5,358,970호 및 제 4,172,896호 뿐만 아니라, 이들에서 인용된 특허에서 찾아볼 수 있다.

[0244] 제형은 편리하게 단위 투여형으로 제시될 수 있고, 약제학의 기술에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투여형을 생산하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료 받을 대상체, 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 단일 투여형을 생산하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 가져오는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 100%를 기준으로, 이와 같은 양은 활성 성분의 약 1퍼센트 내지 약 99퍼센트, 바람직하게는 약 5퍼센트 내지 약 70 퍼센트, 가장 바람직하게는 약 10 퍼

센트 내지 약 30 퍼센트의 범위에 속할 것이다.

- [0245] 이와 같은 제형 또는 조성물의 제조 방법은 활성 화합물, 예컨대 본 발명의 화합물이 담체 및, 임의로, 하나 이상의 부속 성분과 결합하게 하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 일관되게 그리고 직접적으로 본 발명의 화합물이 액체 담체, 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 다와 결합하게 하고, 이어서, 필요한 경우, 제품의 모양을 만듦으로써 제조된다.
- [0246] 경구 투여용으로 적합한 본 발명의 제형은 캡슐(스프링클 캡슐, 및 젤라틴 캡슐 포함), 약포(cachets), 알약, 정제, 마름모꼴 정제(lozenges)(풍미 기반, 보통 수크로오스 및 아카시아 또는 트래저캔스 고무를 사용함), 냉동건조식, 분말, 과립의 형태로, 또는 수용성 또는 비-수용성 액체 중 용액 또는 현탁액으로서, 또는 수중 유형 또는 유중 수형 액체 에멀션으로, 또는 엘릭서(elixir) 또는 시럽으로서, 또는 당의정(불활성 염기, 예컨대 젤라틴과 글리세린, 또는 수크로오스 및 아카시아를 사용함)으로서, 및/또는 구강 세정액 등으로 존재할 수 있는데, 각각은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 사전에 결정된 양만큼 함유한다. 조성물 또는 화합물은 또한 볼루스, 연질약 또는 페이스트(paste)로서 투여될 수도 있다.
- [0247] 경구 투여용 고체 투여형(캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 정제, 알약, 당의정, 분말, 과립 등)을 제조하기 위해, 활성 성분이 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 예컨대 구연산나트륨 또는 인산 이칼슘 및/또는 하기 중 임의의 것과 혼합된다:(1) 충전제 또는 익스텐더, 예컨대 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및/또는 규산; (2) 결합제, 예컨대, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로오스 및/또는 아카시아; (3) 습윤제, 예컨대 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 전분 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이이트, 및 탄산나트륨; (5) 용액 지연제(retarding agents), 예컨대 파라핀; (6) 흡수 가속제, 예컨대 제4 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예컨대, 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대 탈크, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴황산 나트륨, 및 이들의 혼합물; (10) 착화제, 예컨대, 개질된 및 비개질된 사이클로덱스트린; 및 (11) 착색제. 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 정제 및 알약의 경우, 약학적 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토오스 또는 유당과 같은 부형제 뿐만 아니라, 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하는, 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로 활용될 수도 있다.
- [0248] 임의로 하나 이상의 부속 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 정제가 제조될 수 있다. 압축된 정제가 결합제(예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제(예를 들어, 소듐 전분 글리콜레이트 또는 교차결합된 소듐 카복시메틸 셀룰로오스), 표면활성 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형된 정제가 불활성 액체 희석제로 축축해진 분말형 혼합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.
- [0249] 약학적 조성물의 정제 및 그 밖의 고체 투여형, 예컨대 당의정, 캡슐(스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 알약 및 과립이 임의로 코팅 및 껍질, 예컨대 약학적 제형화 기술에 잘 알려진 장(enteric) 코팅 및 그 밖의 코팅으로 얻어지거나 제조될 수 있다. 이들은 또한 그 안의 활성 성분의 느린 또는 제어된 방출을 제공하기 위해, 예를 들어, 원하는 방출 프로파일을 제공하는 다양한 비율의 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 그 밖의 중합체 기질, 리포솜 및/또는 미소구체를 사용하여, 제형화될 수 있다. 이들은 예를 들어, 세균 고정 필터를 통한 여과에 의해 또는 멸균수에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태의 멸균제 또는 그 밖의 일부 멸균 주사용 매질을 사용 직전에 투입함으로써, 멸균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 임의로 불투명화제를 함유할 수도 있고, 활성 성분(들)만을, 또는 우선적으로 위장관의 특정 부분에서, 임의로 지연시키는 방식으로 방출하는 조성물로 이루어진 것일 수 있다. 사용될 수 있는 임베딩 조성물의 구현예에는 중합체 물질 및 왁스가 포함된다. 활성 성분은 또한 적절한 경우, 상기 부형제 중 하나 이상이 있는 미세 캡슐형으로 존재할 수 있다.
- [0250] 경구 투여용으로 유용한 액체 투여형에는 약학적으로 허용되는 에멀션, 재구성용 냉동건조식, 미세에멀션, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서가 포함된다. 활성 성분 이외에, 액체 투여형은 당해기술에 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어, 물 또는 그 밖의 용매, 사이클로덱스트린 및 이것의 유도체, 안정화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 아이소프로필 알코올, 탄산에틸, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일류(특히, 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 짭, 올리브유, 캐스터유 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로퓨릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0251] 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물에는 보조제, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 풍미제, 착색제,

착향제 및 보존제가 포함될 수 있다.

- [0252] 활성 화합물과 더불어, 현탁액은 현탁화제, 예를 들어, 에톡실레이트드 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미정질 셀룰로오스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 아가-아가 (agar-agar), 및 트래거캔스 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0253] 직장, 질 또는 요도 투여용 약학적 조성물의 투여형은 좌약으로 제공될 수 있는데, 이것은 하나 이상의 활성 화합물을 하나 이상의 적합한 비자극성 부형제 또는 담체, 예컨대 예를 들어, 코코아버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌약 왁스 또는 살리신산염과 혼합함으로써 제조될 수 있고, 실온에서는 고체이지만 체온에서는 액체이기 때문에, 직장강 또는 질강에서 녹아 활성 화합물을 방출할 것이다.
- [0254] 입에 투여하기 위한 약학적 조성물의 제형은 구강 세정제 또는 구강 분무, 또는 구강 연고로 제시될 수 있다.
- [0255] 대안적으로 또는 추가적으로, 조성물은 카테터, 스텐트, 와이어 또는 그 밖의 강내 장치를 통한 전달을 위해 제형화될 수 있다. 이와 같은 장치를 통한 전달은 특히 방광, 요도, 요관, 직장 또는 소장내 전달을 위해 유용할 것이다.
- [0256] 질 투여용으로 적합한 제형에는 당해기술에 적절하다고 알려진 그와 같은 담체를 함유한 페사리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 거품 또는 분무 제형이 포함된다.
- [0257] 국소 투여 또는 경피 투여용 투여형에는 분말, 분무, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 용액, 패치 및 흡입제가 포함된다. 활성 화합물은 멸균 조건 하에서 약학적으로 허용되는 담체와, 그리고 요구될 수 있는 입자의 보존제, 완충제 또는 추진약과 혼합된다.
- [0258] 연고, 페이스트, 크림 및 겔은 활성 화합물 이외에, 부형제, 예컨대 동물성 및 식물성 지방, 오일류, 왁스, 파라핀, 전분, 트래거캔스 고무, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 산화규산, 활석 및 아연, 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0259] 분말 및 스프레이는, 활성 화합물 이외에, 부형제 예컨대 락토오스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 칼슘 실리케이트 및 폴리알마이드 분말, 또는 이들 성분의 혼합물을 함유한다. 분무는 추가적으로 관력적인 추진제, 예컨대 클로로플루오로 탄화수소 및 휘발성 비치환 탄화수소, 예컨대 부탄 및 프로판을 함유할 수 있다.
- [0260] 경피 패치는 본 발명의 화합물을 제어하여 신체에 전달하는 추가된 이점을 갖는다. 이와 같은 투여형은 적절한 매질에 활성 화합물을 용해시키거나 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 증진제 또한 피부를 통해 화합물의 흐름을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이와 같은 흐름의 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 증합체 기질 또는 겔에 화합물을 분산시킴으로써 제어될 수 있다.
- [0261] 안과 제형, 안연고, 분말, 용액 등이 또한 본 발명의 범위 내에 존재하는 것으로 고려된다. 예시적 안과 제형이 미국 공보 제 2005/0080056호, 제 2005/0059744호, 제 2005/0031697호 및 제 2005/004074호 및 미국 특허 제 6,583,124호에 기술되었고, 이들의 내용이 본원에 인용에 의해 포함된다. 원하는 경우, 액체 안과 제형은 누액, 안구 수양액 또는 안구 유리액의 특성과 유사한 특성을 가지거나 그와 같은 액체와 양립가능하다. 바람직한 투여 경로는 국부 투여(예를 들어, 국소 투여, 예컨대 점안액, 또는 이식체를 통한 투여)이다.
- [0262] 본원에 사용된 어구 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여된"은, 일반적으로 주사에 의한, 장관 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 의미하고, 비제한적으로, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추 강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피부내, 복강내, 기관경유, 피하, 피부밑, 관절내, 안구내, 피막밑, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.
- [0263] 비경구 투여에 적합한 약학적 조성물은, 항산화제, 완충제, 정균제, 의도된 수혜자의 혈액과 등장성을 갖는 제형을 제조하는 용질, 또는 현탁화제 또는 점증제를 함유할 수 있는, 하나 이상의 약학적으로 허용되는 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀션, 또는 사용 직전에 멸균 주사용 용액 또는 분산액에 재구성될 수 있는 멸균 분말과 조합하여 하나 이상의 화합물을 포함한다.
- [0264] 본 발명의 약학적 조성물에 활용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예에는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일류, 예컨대 올리브유 및 주사용 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트가 포함된다. 적절한 유동성(fluidity)은 예를 들어, 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우 필요한 입도의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해, 유지될 수 있다.

- [0265] 이와 같은 조성물은 또한 보조제, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물의 작용의 방지가 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르비산 등의 포함에 의해 확보될 수 있다. 등장성 제제, 예컨대 당, 염화나트륨 등을 조성물에 포함시키는 것도 바람직할 수 있다. 게다가, 주사용 약학적 형태의 흡수 장기화는 흡수를 지연시키는 제제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 포함에 의해 초래될 수 있다.
- [0266] 일부 경우에, 약물의 효과를 장기화하기 위해, 피하 주사 또는 근육내 주사에서 약물의 흡수를 느리게 하는 것이 바람직하다. 이것은 물에서 용해도가 낮은 결정형 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 약물의 흡수 속도는 이어서 그것의 용해 속도에 따라 달라지고, 이어서 결정 크기 및 결정 형태에 따라 달라질 수 있다. 대안적으로, 비경구 투여되는 약물 형태의 흡수 지연은 오일 담체에 약물을 용해시키거나 현탁 화함으로써 실현된다.
- [0267] 주사형 저장(depot) 형태가 생물분해가능 중합체, 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드에서 개별 화합물의 미세캡슐형 기질을 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비율 및 활용된 특정 중합체의 속성에 따라, 약물 방출의 속도가 제어될 수 있다. 다른 생물분해가능 중합체의 예에는 폴리(오소에스테르) 및 폴리(무수화물)이 포함된다. 저장 주사형 제형은 또한 리포솜 또는, 체조직과 양립가능한 미세 에멀션 중에 약물을 가둠으로써 제조된다.
- [0268] 본 발명의 방법에 사용하기 위해, 활성 화합물은 약학적으로 허용되는 담체와 조합하여 그 자체로 또는, 예를 들어, 활성 성분의 약 0.1 내지 약 99.5%(좀 더 바람직하게는, 약 0.5 내지 약 90%)를 함유한 약학적 조성물로서 주어질 수 있다.
- [0269] 유입 방법이 또한 충전 가능 또는 생물분해가능 장비에 의해 제공될 수 있다. 다양한 서방형(slow release) 중합체 장치가 개발되어 왔고 약물의 제어 방출을 위해 최근 몇 년 간 체내 검사가 시행되어 왔는데, 여기에는 단백질생물(proteinaceous biopharmaceuticals)이 포함된다. 다양한 생체적합성 중합체(예컨대, 하이드로겔), 예컨대 생물분해가능 및 비분해형 중합체 모두 특정 표적 자리에서 화합물의 지속방출을 위해 이식체를 형성하는 데 사용될 수 있다.
- [0270] 본 약학적 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 수준은, 환자에게 독성이 없는 상태로 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 경우 원하는 치료 반응을 달성하는 데 효과적인 활성 성분의 양을 획득하기 위해서, 달라질 수 있다.
- [0271] 선택된 투여량 수준은 다양한 요인들, 예컨대 특정 화합물 또는 활용된 화합물들, 또는 이들의 에스테르, 염 또는 아마이드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 활용될 특정 화합물(들)의 분비속도, 치료 기간, 활용된 특정 화합물(들)과 조합하여 사용되는 그 밖의 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료 받을 대상체의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적인 건강상태 및 이전 의료기록 및 의료 기술에 잘 알려진 유사 요인들에 따라 달라질 것이다.
- [0272] 당해기술에 숙련된 내과 의사 또는 수의사는 필요한 약학적 조성물의 치료적 유효량을 쉽게 결정하여 처방할 수 있다. 예를 들어, 내과 의사 또는 수의사는 원하는 치료적 효과를 달성하기 위해, 그리고 원하는 효과가 달성될 때까지 점진적으로 투여량을 증가시키기 위해 필요한 것보다 더 낮은 수준에서 약학적 조성물 또는 화합물의 용량을 시작할 수 있다. "치료적 유효량"이란 원하는 치료적 효과를 일으키기에 충분한 화합물의 농도를 의미한다. 일반적으로, 화합물의 유효량이 대상체의 체중, 성별, 연령 및 의료 기록에 따라 달라질 것으로 여겨진다. 유효량에 영향을 미치는 다른 요인들에는, 비제한적으로, 대상체의 질환의 중증도, 치료대상 장애, 화합물의 안정성 및, 바람직한 경우, 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 또 다른 유형의 치료제가 포함된다. 더 큰 총 용량이 제제의 다중 투여에 의해 전달될 수 있다. 효능 및 투여량을 결정하기 위한 방법이 당업자에게 알려져 있다.(Isselbacher 등(1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882, 본원에 인용에 의해 포함됨).
- [0273] 일반적으로, 본 발명의 조성물 및 방법에 사용되는 활성 화합물의 적합한 하루 용량은 치료 효과를 가져오는 데 효과적인 최소한의 용량인 화합물의 양일 것이다. 이와 같은 효과적인 용량은 일반적으로 상기 기술된 요인들에 따라 달라진다.
- [0274] 원하는 경우, 활성 화합물의 효과적인 하루 용량이, 임의로, 단위 투여형으로, 하루 중 적절한 간격으로 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 이상의 하위 용량으로 별도로 투여되듯이 투여될 수 있다. 본 발명의 특정 구현예에서, 활성 화합물은 하루 2-3회 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 활성 화합물은 하루 1회 투여될 것이다.
- [0275] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 단독으로 사용되거나 또 다른 유형의 치료제와 함께 병용하여 투여될 수

있다. 본원에 사용된 어구 "병용 투여"는 앞서 투여된 치료 화합물이 체내에서 여전히 효과적인 동안 제2 화합물이 투여되도록 하는 둘 이상의 상이한 치료 화합물의 임의의 형태의 투여(예를 들어, 두 화합물이 대상체에 동시에 효과적이라서, 이것이 두 화합물의 상승적 효과를 포함할 수 있다)를 가리킨다. 예를 들어, 상이한 치료 화합물은 동일한 제형으로 또는 별도의 제형으로, 동시에 또는 차례로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 상이한 치료 화합물은 한 화합물 투여 후 1시간, 12시간, 24시간, 36시간, 48시간, 72시간 또는 일주일 내에 투여될 수 있다. 따라서, 그와 같은 치료를 받은 대상체는 상이한 치료 화합물들의 조합된 효과에서 이득을 볼 수 있다.

[0276] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물과 하나 이상의 추가적인 치료제(들)의 병용 투여는 본 발명의 화합물 또는 하나 이상의 추가적인 치료제(들)의 개별적인 투여에 비해 개선된 효능을 제공한다. 이와 같은 특정 구현예에서, 병용 투여는 첨가제 효과를 제공하는데, 여기서 첨가제 효과란 본 발명의 화합물과 하나 이상의 추가적인 치료제(들)의 개별적인 투여의 효과들 각각의 종합을 가리킨다.

[0277] 본 발명은 본 발명의 조성물 및 방법에서 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 고려되는 염은 알킬, 디알킬, 트리알킬 또는 테트라-알킬 암모늄 염을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 특정 구현예에서, 본 발명의 고려되는 염은 L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 베타인, 수산화칼슘, 콜린, 데놀, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-(디에틸아미노)에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 히드라바민, 1H-이미다졸, 리튬, L-리신, 마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)모폴린, 피페라진, 칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 나트륨, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 아연 염을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 특정 구현예에서, 본 발명의 고려되는 염은 Na, Ca, K, Mg, Zn 또는 그 밖의 금속 염을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0278] 약학적으로 허용되는 산 부가 염은 또한 물, 메탄올, 에탄올, 디메틸포름아미드 등과 같은 다양한 용매화물로서 존재할 수 있다. 이러한 용매화물의 혼합물도 제조할 수 있다. 이러한 용매화물의 공급원은 결정화 용매에서 유래하거나, 제조 또는 결정화 용매에 내재하거나, 이러한 용매에 대해 우발적일 수 있다.

[0279] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예컨대 라우릴황산 나트륨 및 스테아르산 마그네슘 뿐만 아니라, 착색제, 방출제, 코팅제, 감미제, 풍미제 및 착향제, 보존제 및 항산화제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.

[0280] 약학적으로 허용되는 항산화제의 예에는 (1) 수용성 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인염산, 중황산나트륨, 메타중황산 나트륨, 아황산나트륨 등; (2) 유용성 항산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸레이티드 하이드록시아니솔(BHA), 부틸레이티드 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속-킬레이트 제제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등이 포함된다.

[0281] 치료 방법

[0282] 비선택적 Ca^{2+} 투과성 일시적 수용체 전위(TRP) 채널은 액틴 리모델링 및 세포 이동을 포함한 다양한 세포 과정에서 세포 외 신호를 세포 내 환경으로 전달하는 센서 역할을 한다(Greka 등, Nat Neurosci 6, 837-845, 2003; Ramsey 등, Annu Rev Physiol 68, 619-647, 2006; Montell, Pflugers Arch 451, 19-28, 2005; Clapham, Nature 426, 517-524, 2003). 액틴 세포골격의 동적 재배열은 시공간적으로 조절된 Ca^{2+} 유입에 의존하고(Zheng 및 Poo, Annu Rev Cell Dev Biol 23, 375-404, 2007); Brandman 및 Meyer, Science 322, 390-395, 2008); Collins 및 Meyer, Dev Cell 16, 160-161, 2009) 소형 GTPases RhoA 및 Rac1은 이러한 변화의 주요 조절자 역할을 한다(Etienne-Manneville 및 Hall, Nature 420, 629-635, 2002); Raftopoulou 및 Hall, Dev Biol 265, 23-32, 2004). RhoA는 스트레스 섬유 및 국소 접착 형성을 유도하는 반면, Rac1은 라멜리포듐(lamellipodia) 형성을 매개한다(Etienne-Manneville 및 Hall, Nature 420, 629-635, 2002). 일시적 수용체 전위 양이온 채널, 서브패밀리 C, 멤버 5(TRPC5)는 TRPC6과 함께 작용하여 Ca^{2+} 유입, 액틴 리모델링, 및 신경 발세포 및 섬유아세포에서의 세포 운동성을 조절한다. TRPC5 매개 Ca^{2+} 유입은 Rac1 활성을 증가시키는 반면, TRPC6 매개 Ca^{2+} 유입은 RhoA 활성을 촉진한다. TRPC6 채널의 유전자 침묵(gene silencing)은 스트레스 섬유를 없애고 국소 접촉을 줄여 운동성이 있는 이동성 세포 표현형을 만든다. 대조적으로, TRPC5 채널의 유전자 침묵은 스트레스 섬유 형성을 억제하여 수축성 세포 표현형을 만든다. 본원에 설명된 결과는 TRPC5 및 TRPC6 채널이 Rac1 및 RhoA에 대한 차등 결합을 통해 세포골격 역학(cytoskeletal dynamics)의 엄격하게 조절된 균형을 제어하는 보존된 신호전달 메커니즘을 공개한다.

[0283] 액틴 세포 골격의 Ca^{2+} 의존적 리모델링은 세포 이동을 유도하는 동적 과정이다(Wei 등, Nature 457, 901-905, 2009). RhoA 및 Rac1은 이동하는 세포에서 세포골격 재배열을 담당하는 스위치 역할을 한다(Etienne-Manneville 및 Hall, Nature 420, 629-635, 2002); Raftopoulou 및 Hall, Dev Biol 265, 23-32, 2004). Rac1의 활성화는 운동성 세포 표현형을 매개하는 반면, RhoA 활성화는 수축성 표현형을 촉진한다(Etienne-Manneville 및 Hall, Nature 420, 629-635, 2002). Ca^{2+} 는 작은 GTPase 조절에서 중심 역할을 한다(Aspenstrom 등, Biochem J 377, 327-337, 2004). Ca^{2+} 의 공간적으로 및 시간상으로 제한된 플리커(flicker)는 이동하는 세포의 앞쪽 가장자리 근처에서 강화된다(Wei 등, Nature 457, 901-905, 2009). 따라서 Ca^{2+} 미세영역(microdomain)은 선두 가장자리에서 중요한 이벤트로서 Rac1 활성화의 국소 폭발에 합류한다(Gardiner 등, Curr Biol 12, 2029-2034, 2002; Machacek 등, Nature 461, 99-103, 2009). 현재까지 GTPase 조절을 담당하는 Ca^{2+} 유입의 출처는 거의 파악하기 어렵다. TRP(일시적 수용체 전위) 채널은 섬유아세포 및 뉴런 성장 원뿔체(neuronal growth cone)에서 세포 이동과 관련된 시간 및 공간 제한적인 Ca^{2+} 신호를 생성한다. 특히, TRPC5 채널은 뉴런 성장 원뿔체 유도의 조절자로 알려져 있으며, 뉴런에서의 활성화는 PI3K 및 Rac1 활성화에 의존한다(Bezzerides 등, Nat Cell Biol 6, 709-720, 2004).

[0284] 발세포는 신장 사구체의 후신 중간엽에서 유래하고 신장 여과 장치의 형성에 필수적인 신경 세포와 유사한 세포이다(Somlo 및 Mundel, Nat Genet. 24, 333-335, 2000; Fukasawa 등, J Am Soc Nephrol 20, 1491-1503, 2009). 발세포는 환경 단서(environmental cue)에 대한 세포골격 적응의 정교하게 정제된 레퍼토리를 가지고 있다(Somlo 및 Mundel, Nat Genet 24, 333-335, 2000; Garg 등, Mol Cell Biol 27, 8698-8712, 2007; Verma 등, J Clin Invest 116, 1346-1359, 2006; Verma 등, J Biol Chem 278, 20716-20723, 2003; Barletta 등, J Biol Chem 278, 19266-19271, 2003; Holzman 등, Kidney Int 56, 1481-1491, 1999; Ahola 등, Am J Pathol 155, 907-913, 1999; Tryggvason 및 Wartiovaara, N Engl J Med 354, 1387-1401, 2006; Schnabel 및 Farquhar, J Cell Biol 111, 1255-1263, 1990; Kurihara 등, Proc Natl Acad Sci USA 89, 7075-7079, 1992). 발세포 손상의 초기 이벤트는 액틴 세포골격의 조절장애(Faul 등, Trends Cell Biol 17, 428-437, 2007; Takeda 등, J Clin Invest 108, 289-301, 2001; Asanuma 등, Nat Cell Biol 8, 485-491, 2006) 및 Ca^{2+} 항상성을 특징으로 한다(Hunt 등, J Am Soc Nephrol 16, 1593-1602, 2005; Faul 등, Nat Med 14, 931-938, 2008). 이러한 변화는 단백뇨의 발생, 알부민이 요로의 손실, 및 궁극적으로 신부전과 관련이 있다(Tryggvason 및 Wartiovaara, N Engl J Med 354, 1387-1401, 2006). 혈관 활성화 호르몬인 안지오텐신 II는 발세포에 Ca^{2+} 유입을 유도하고, 장기 간 치료로 스트레스 섬유가 손실된다(Hsu 등, J Mol Med 86, 1379-1394, 2008). Ca^{2+} 유입과 세포골격 재구성 사이의 관련성이 인정되지만, 발세포가 세포 모양과 운동성을 조절하는 세포 외 단서를 감지하고 전달하는 메커니즘은 아직 파악하기 어렵다. TRPC6(TRP Canonical 6) 채널 돌연변이는 발세포 손상과 관련이 있으나(Winn 등, Science 308, 1801-1804, 2005; Reiser 등, Nat Genet 37, 739-744, 2005; Moller 등, J Am Soc Nephrol 18, 29-36, 2007; Hsu 등, Biochim Biophys Acta 1772, 928-936, 2007), 이 과정을 조절하는 특정 경로에 대해서는 알려진 바가 거의 없다. 또한, TRPC6는 TRPC 채널 패밀리의 다른 6개 멤버와 긴밀한 동질성을 공유한다(Ramsey 등, Annu Rev Physiol 68, 619-647, 2006; Clapham, Nature 426, 517-524, 2003). TRPC5 채널은 TRPC6 채널 활성을 길항하여 뚜렷한 작은 GTPase에 대한 차등 결합을 통해 세포골격 역학의 엄격하게 조절된 균형을 제어한다.

[0285] 단백뇨

[0286] 단백뇨는 단백질이 소변에 존재하는 병리학적 상태이다. 알부민뇨는 단백뇨의 한 유형이다. 미세알부민뇨는 신장에서 소량의 알부민이 소변으로 누출될 때 발생한다. 제대로 기능하는 신체에서는 알부민이 신장에 의해 혈류에 유지되기 때문에 보통은 소변에 존재하지 않는다. 미세알부민뇨는 24시간 소변 채취(20 내지 200 μ g/분)로 진단되거나, 더욱 일반적으로는 적어도 두 번의 농도 상승(30 내지 300mg/L)으로 진단된다. 미세알부민뇨는 당뇨병성 신장질환의 전조일 수 있다. 이들 값 이상의 알부민 수준을 거대알부민뇨라고 한다. 특정 병태, 예를 들어, 당뇨병성 신장질환이 있는 대상체는 미세단백뇨에서 거대단백뇨로 진행될 수 있으며 신장 질환이 진행 단계에 도달함에 따라 신증 범위(> 3.5g/24시간)에 도달할 수 있다.

[0287] 단백뇨의 원인

[0288] 단백뇨는 국소분절사구체경화증, IgA 신장병증, 당뇨병성 신장질환, 루푸스 신염, 막증식성 사구체신염, 진행성(반월형) 사구체신염 및 막성 사구체신염을 비롯한 여러 질환과 관련될 수 있다. 이들 상태 각각은 본원에 기술

된 환자 계층화 방법에 의해 치료될 수 있다.

[0289] 본원에 기술된 방법에 의해 치료될 수 있는 일부 신장 장애는 아래에서 자세히 설명된다.

[0290] A. 국소분절사구체경화증(FSGS)

[0291] 국소분절사구체경화증(FSGS)은 신장의 여과 시스템(사구체)을 공격하여 심각한 흉터를 초래하는 질병이다. FSGS는 신증후군으로 알려진 질병의 여러 원인들 중 하나로, 혈중 단백질이 소변에 누출될 경우(단백뇨) 발생한다. 원발성 FSGS는 기저 원인이 발견되지 않는 경우, 보통 신증후군으로 나타난다. 2차 FSGS는, 기저 원인이 확인되는 경우, 보통 신부전 및 단백뇨로 나타난다. FSGS는 유전성일 수 있고; 현재 FSGS의 선천적인 형태의 여러 유전적 원인이 알려져 있다.

[0292] FSGS를 앓는 환자에게 사용할 수 있는 치료법이 거의 없다. 여러 환자가 스테로이드 요법으로 치료받고 있는데, 이들 중 대부분은 매우 혹독한 부작용을 얻는다. 일부 환자가 소변 중 단백질 수준을 낮추는 것으로 나타난 혈압 약물 뿐만 아니라 면역억제 약물에 긍정적으로 반응하는 것으로 나타난 바 있다. 오늘날까지, 일반적으로 받아들여지는 효과적인 치료 또는 치유가 존재하지 않고, FSGS를 치료하기 위한 FDA 승인 약물도 나오지 않고 있다. 따라서, 단백뇨를 감소시키거나 억제하는 좀 더 효과적인 방법이 바람직할 수 있다.

[0293] B. 당뇨병성 신증

[0294] 킴멜스텔-윌슨 증후군(Kimmelstiel-Wilson syndrome) 및 모세혈관간 사구체신염으로도 알려진 당뇨병성 신증은 신장 사구체의 모세혈관 병증에 의해 발생하는 진행성 신장 질환이다. 신증후군과 미만성 사구체경화증이 특징이다. 이는 오랜 당뇨병으로 인한 것이며 투석의 주요 원인이다. 당뇨병성 신증 과정에서 가장 빨리 감지할 수 있는 변화는 사구체의 비후이다. 이 단계에서 신장은 소변에 정상보다 더 많은 혈청 알부민이 있도록 할 수 있다. 당뇨병성 신증이 진행됨에 따라, 결정성 사구체경화증에 의해 사구체 수가 증가하고 소변으로 배출되는 알부민의 양이 증가한다.

[0295] C. 막증식성 사구체신염 I/II/III

[0296] 막증식성 사구체신염은 신장 사구체 토리사이질에 침착물과 기저막 두꺼워짐에 의해 유발되는 사구체신염의 한 유형으로, 이것은 보체를 활성화하여 사구체를 손상시킨다. 세 가지 유형의 막증식성 사구체신염이 있다. 유형 I은 신장에 침착된 면역복합체에 의해 유발되고 전형적인 보체 경로와 연관된 것으로 여겨진다. 유형 II는 유형 I과 유사하지만, 대안적인 보체 경로와 연관된 것으로 여겨진다. 유형 III은 매우 흔치 않은 것으로, 상피하부 침착물들의 혼합물과 유형 I 질병의 전형적인 병리학적 결과물을 특징으로 한다.

[0297] MPGN에는 면역형광 현미경검사를 기반으로 한 주요한 2가지 유형이 존재한다: 면역 복합체-매개 및 보체 매개. 저보체혈증이 모든 유형의 MPGN에 일반적이다. 면역 복합체-매개 MPGN에서, 보체 활성화가 전형적인 경로를 통해 발생하고, 전형적으로 정상적인 또는 완만하게 감소되는 혈청 C3 농도와 낮은 혈청 C4 농도가 나타난다. 보체 매개 MPGN에서, 보통 교대 경로의 활성화로 인한 낮은 혈청 C3 및 정상적인 C4 수준이 나타난다. 하지만, 보체 매개 MPGN은 정상적인 혈청 C3 농도에 의해 제외되지 않으며, 고밀도 침착병(DDD) 또는 C3 사구체신염(C3GN)을 앓는 성인에게서 정상적인 C3 농도를 발견하는 것이 이례적인 일은 아니다.

[0298] C3 사구체신염(C3GN) 광 현미경 검사(LM), 밝은 C3 염색 및 C1q의 부재에서 사구체신염을, 면역형광 현미경 검사(IF)에서 C4와 면역글로불린(Ig)을, 그리고 전자현미경 검사(EM)에서 토리사이질 및/또는 내피하 전자 고밀도 침착물을 볼 수 있다. 막내 및 상피하부 침착물 또한 종종 존재한다. 용어 'C3 사구체병증'는 종종 C3GN 및 고밀도 침착병(DDD)을 포함하기 위해 사용되는데, 이들 모두 보체의 대안적 경로(AP)의 조절장애로 인한 것이다. C3GN 및 DDD는 LM 및 IF 연구에서 서로 구별하기가 어려울 수 있다. 하지만, EM은 C3GN에서 토리사이질 및/또는 내피하, 막내 및 상피하부 침착물을 보이는 반면, 고밀도 오스뮴친화성 침착물은 DDD에서 사구체 기저막(GBM)을 따라, 그리고 토리사이질에 존재한다. C3GN 및 DDD 모두 IF에서 면역글로불린 염색의 결핍에 의해 면역복합체 매개 사구체신염과 구별된다(Sethi 등, Kidney Int.(2012) 82(4):465-473).

[0299] D. 막성 사구체신염

[0300] 막성 사구체신염(MGN)은 대부분 30세 내지 50세의, 보통 코카시안 인종에 영향을 미치는 서행성 신장 질병이다. 이것은 신증후군으로 발전할 수 있다. MGN은 순환하는 면역복합체에 의해 유발된다. 현재 연구에 따르면, 면역복합체의 대다수가 사구체 기저막의 원 위치에 있는 항원에 항체를 결합시킴으로써 형성된다고 한다. 상기 항원은 기저막에 내재적일 수도 있고, 또는 전신 순환에서 침착되었을 수도 있다.

[0301] E. 알포트 증후군

[0302] 알포트 증후군은 소아 5,000-10,000명당 약 1명에게 영향을 미치는 유전적 장애로, 사구체신염, 말기 신장병 및 청력 상실을 특징으로 한다. 알포트 증후군은 또한 눈에도 영향을 미칠 수 있으나, 수정체에 변화가 말년에 발생한 경우가 아니라면, 이와 같은 변화가 보통 시력에 영향을 미치지 않는다. 소변 중에 혈액이 보편적이다. 단백뇨는 신장병이 진행될 때 하나의 특징이다.

[0303] F. 미세변화병

[0304] 미세변화병(MCD로도 알려짐, 미세변화 사구체병증 및 유별나게, 무증상 질환(nil disease))은 신장에 영향을 미쳐 신증후군을 유발하는 질병이다. 미세변화병의 임상적 징후는 단백뇨(단백질, 주로 알부민의 소변으로의 비정상적인 분비), 부종(수분 체류의 결과로 연조직의 붓기), 체중 증가 및 저알부민혈증(저 혈청 알부민)이다. 이와 같은 징후는 총체적으로 신증후군이라 일컫는다. 미세변화병의 첫 번째 임상적 징후는 보통 관련된 체중의 증가가 수반되는 부종이다. 붓기가 심하지 않을 수 있으나, 환자는 하반신 부종, 안와주위 부종, 음낭/음순 부위에서의 붓기 및, 더 심각한 경우에는, 전신부종이 나타날 수 있다. 더 나이가 많은 환자의 경우, 급성 신장 손상(병을 앓는 성인 중 20-25%)과 고혈압을 나타낼 수도 있다. 이와 같은 질병 과정으로 인해, 미세변화병을 앓는 환자는 또한 혈전과 감염의 위험에 처한다.

[0305] G. 막성 신증

[0306] 막성 신증은 사구체 기저막(GBM)의 두꺼워짐과 함께 GBM 상의 면역복합체의 침착을 가리킨다. 원인은 보통 알 수 없으나(특발성), 부차적 원인에는 약물, 감염, 자가면역 장애 및 암이 포함된다. 징후에는 양성 소변 침전물, 정상적인 신장 기능 및 정상적 또는 상승된 혈압과 함께 부종 및 심각한 단백뇨가 서서히 시작되는 것이 포함된다. 막성 신증은 신장 생검으로 진단된다. 자연 완화(Spontaneous remission)가 일반적이다. 진행의 고위험성을 갖는 환자의 치료는 보통 코르티코 스테로이드와 사이클로포스파마이드 또는 클로람부실로 이루어진다.

[0307] H. 감염후 사구체신염

[0308] 급성 증식성 사구체신염은 사구체의 장애(사구체신염), 또는 신장의 작은 혈관의 장애이다. 이것은 세균 감염, 특히 연쇄상구균 유형 12, 4 및 1(impetigo)에 의한, 연쇄상구균 인두염 후, 피부 감염의 일반적인 합병증이며, 이 때문에 감염후 또는 연쇄상구균 감염 후 사구체신염으로도 알려졌다. 향후 알부민뇨에 대한 위험요인일 수 있다. 성인의 경우, 감염의 징후 및 증상이 신장의 문제가 나타날 때 여전히 존재할 수 있어서, 감염-관련 사구체신염 또는 세균감염-관련 사구체신염 또한 사용된다. 급성 사구체신염이 전세계적으로 1990년에 24,000명의 사망자를, 2013년에는 19,000 명의 사망자를 초래하였다. 급성 증식성 사구체신염(연쇄상구균 감염 후 사구체신염)은 항체와 보체 단백질을 상승시키기 위해 필요한 시간을 고려할 때, 보통 인두 또는 피부의 감염 후 3주가 지나고, 연쇄상구균으로의 감염에 의해 유발된다. 감염은 신장에서 혈관에 염증 발생을 유발하고, 이것은 소변을 여과하는 신장의 능력을 방해한다. [Eison et al., "Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis," *Pediatr. Nephrol.* 2011, 26:165-180]. 급성 증식성 사구체신염이 소아에서 가장 일반적으로 발생한다. 또한, 사구체신염과 같은 사구체병증은 세균성 심내막염, C형 간염 감염, HIV 감염과도 관련이 있다.

[0309] I. 굿파스처 증후군(Goodpasture Syndrome)

[0310] 항사구체 기저막 질환으로도 알려진 굿파스처 증후군은 항체가 폐와 신장의 기저막을 공격하여 폐 출혈과 신부전을 유발하는 희귀 자가면역 질환이다. 이는 유형 IV 콜라겐의 알파-3 서브유닛을 공격하는 것으로 생각되며, 따라서 이는 굿파스처의 항원으로 지칭되었다. 굿파스처 증후군은 빠르게 영구적인 폐 및 신장 손상을 초래하여 종종 사망에 이를 수 있다.

[0311] J. IgA 신증

[0312] IgA 신증(IgA 신염, IgAN, 버거씨병 및 후두염동반성 사구체신염으로도 알려짐)은 사구체신염(신장의 사구체의 염증)의 형태이다. IgA 신증은 전세계적으로 가장 일반적인 사구체신염이다. 원발성 IgA 신증은 사구체에 IgA 항체의 침착을 특징으로 한다. 사구체 IgA 침착물과 연관된 다른 질병들이 존재하는데, 가장 일반적인 것은 헤노흐-쇤라인 자반병(HSP)이고, 이것은 많은 사람들에게 의해 IgA 신증의 전신 형태로 여겨진다. 헤노흐-쇤라인 자반병은 특징적인 자반병적 피부 발진, 관절염 및 복통을 나타내고, 좀 더 일반적으로 청장년층(16-35세)에서 발생한다. HSP는 IgA 신증보다 더 양성인 예후와 연관된다. IgA 신증의 경우, 20년의 기간 동안 사례의 25-30%에

서 만성 신부전으로의 느린 진행이 나타난다.

[0313] K. 루푸스 신염

[0314] 루푸스 신염은 전신 홍반 루푸스의 합병증인 신장 장애이다. 루푸스 신염은 항체와 보체가 신장에 쌓일 경우 발생하는데, 이것이 염증을 유발한다. 이것은 종종 단백뇨를 유발하고, 빠르게 신부전으로 진행될 수 있다. 폐질소 생성물이 혈류에 쌓인다. 전신 홍반 루푸스가 신장의 내부 구조의 다양한 장애를 유발하는데, 여기에는 간질성 신염이 포함된다. 루푸스 신염은 10,000명당 대략 3명에게 영향을 미친다.

[0315] L. 다낭성 신장 질환

[0316] 다낭성 신장 질환(PKD, 다낭성 신장 증후군이라고도 함)은 신장 세뇨관이 구조적으로 비정상적으로 되어 신장 내에서 다발성 낭종이 발생하고 성장하는 유전 질환이다. 이 낭종은 자궁 내, 유아기, 아동기 또는 성인기에 발병하기 시작할 수 있다. 낭종은 그 안으로 펴핑된 유체로 채워진 작동하지 않는 세뇨관이며, 크기는 미세한 것에서 거대한 것까지 다양하여, 인접한 정상 세뇨관을 부수고 결국에는 기능을 하지 못하게 한다. PKD는 특정 비정상 단백질을 생성하는 비정상 유전자에 의해 야기되며, 이 단백질은 세뇨관 발달에 부정적인 영향을 미친다. PKD는 상염색체 우성 다낭성 신장 질환(ADPKD) 및 상염색체 열성 다낭성 신장 질환(ARPKD)의 두 가지 유형에 대한 일반적인 용어이며, 각각은 고유의 병리학 및 유전적 원인을 갖는다. PKD는 미국에서 약 500,000명의 사람들에게 영향을 미친다.

[0317] 소변 단백질 수준 측정

[0318] 소변의 단백질 수준은 당업계에 알려진 방법을 사용하여 측정할 수 있다. 최근까지 정확한 단백질 측정에는 24시간 소변 수집이 필요하였다. 24시간 수집에서 환자는 화장실에 갈 때마다 냉장 보관된 용기에 소변을 보았다. 환자는 아침에 화장실에 처음 간 후 소변 수집을 시작하도록 지시받는다. 남은 하루 동안의 모든 소변을 용기에 모아야 한다. 다음날 아침 환자는 깨어난 후 첫 배뇨를 추가하고 수집이 완료된다.

[0319] 더욱 최근에, 연구자들은 단일 소변 샘플이 필요한 정보를 제공할 수 있음을 발견하였다. 새로운 기술에서는 소변 샘플의 알부민량을 정상적인 근육 파괴의 노폐물인 크레아티닌의 양과 비교한다. 이 측정을 소변 알부민 대 크레아티닌 비율(UACR)이라고 한다. 크레아티닌 1g당 30mg(30mg/g)보다 많은 알부민을 함유한 소변 검체는 문제가 있을 수 있다는 경고이다. 실험실 테스트가 30mg/g을 초과하면, 1 내지 2주 후에 다른 UACR 테스트를 수행해야 한다. 두 번째 검사에서도 높은 수준의 단백질이 나타나는 경우, 환자는 신장 기능 저하의 징후인 지속적인 단백뇨가 있는 것이므로, 신장 기능을 평가하기 위한 추가 검사를 받아야 한다.

[0320] 혈액 내 크레아티닌의 양을 측정하는 검사는 대상체의 신장이 노폐물을 효율적으로 제거하고 있는지도 보여준다. 혈액에 크레아티닌이 너무 많으면 신장 손상이 있다는 신호이다. 의사는 크레아티닌 측정값을 사용하여 신장이 혈액을 얼마나 효율적으로 여과하는지 추정할 수 있다. 이 계산을 추정 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate) 또는 eGFR이라고 한다. eGFR이 분당 60밀리리터(mL/분) 미만이면 만성 신장 질환이 존재한다.

[0321] TRPC5

[0322] TRPC는 동물에서 일시적인 수용체 전위 양이온 채널의 패밀리아. TRPC5는 포유동물 일시적 수용체 전위 이온 채널의 TRPC 패밀리의 하위 유형이다. TRPC5의 세 가지 예가 아래 표 1에 강조되어 있다.

[0323] 표 1

GenBank Ref Seg 수탁번호와 함께 세 가지 다른 종의 TRPC5 동원체			
종	핵산	아미노산	유전자 ID
호모 사피엔스	NM_012471.2	NP_036603.1	7224
무스 무스클루스	NM_009428.2	NP_033454.1	22067
라투스 노르베기쿠스	NM_080898.2	NP_543174.1	140933

[0324] 일시적 수용체 전위 채널 5(TRPC5)는 TRPC1 및 TRPC4 채널 서브유닛과 이중사랑체 복합체를 형성할 수 있는, 뇌에서 주로 발현되는 칼슘 투과성 비특이적 양이온 채널이다. TRPC5는 또한 신장, 보다 구체적으로 발세포 액틴

세포골격의 조절에 관여하는 발세포에서 발현된다.

- [0326] 따라서, 특정 구현예에서, 본 발명은 당뇨병성 신증, 국소분절사구체경화증, 미세변화병, 막증식성 사구체신염 (연쇄상 구균 후 사구체신염 및 세균성 심내막염 관련 사구체 신염 포함), 막성 신증, 그 밖의 C형 간염 바이러스 관련 사구체병증, HIV 관련 사구체병증, COVID-19 관련 급성 신장 손상, 알포트 증후군, 다낭성 신장 질환 (상염색체 우성 및 상염색체 열성 둘 모두), IgA 신증, 그 밖의 유전적 신증 또는 섬모병증(예를 들어, HNF1베타, 신염, 상염색체 우성 낭성/세관성 신장 질환), 루푸스 신염, 굿파스처 증후군(항-GBM 질환), 및 그 밖의 보체 또는 면역 매개 신장 질환으로부터 선택된 신장 질환을 앓고 있는 대상체를 치료하거나, 발병 위험을 감소시키는 방법을 제공하며, 여기서 대상체는 선결 역치를 초과하는 Rac1, Rac1-GTP, 포스포-LIM 키나제 1, 및 포스포-코필린으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 요증 수준을 가지며, 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물(예를 들어, 구조식 I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, 또는 XI의 화합물, 또는 칼시뉴린 억제제) 또는 상기 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 이들 구현예의 일부 양태에서, 신장 질환은 당뇨병성 신증, 국소분절사구체경화증, 미세변화병, 막증식성 사구체신염, 막성 신증, 그 밖의 C형 간염 바이러스 관련 사구체신증, 및 알포트 증후군으로부터 선택된다.
- [0327] 일부 구현예에서, 신장 질환은 당뇨병성 신증, 또는 국소분절사구체경화증이다.
- [0328] *치료될 대상체*
- [0329] 본 발명의 일 양태에서, 대상체는 선결 역치를 초과하는 Rac1, Rac1-GTP, 포스포-LIM 키나제 1, 및 포스포-코필린으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 요증 수준을 가지며; 신장 질환, 예컨대 당뇨병성 신증, 국소분절사구체경화증, 미세변화병, 막증식성 사구체신염(연쇄상 구균 후 사구체신염 및 세균성 심내막염 관련 사구체신염 포함), 막성 신증, 그 밖의 C형 간염 바이러스 관련 사구체병증, HIV 관련 사구체병증, COVID-19 관련 급성 신장 손상, 알포트 증후군, 다낭성 신장 질환(상염색체 우성 및 상염색체 열성 둘 모두), IgA 신증, 그 밖의 유전적 신증 또는 섬모병증(예를 들어, HNF1베타, 신염, 상염색체 우성 낭성/세관성 신장 질환), 루푸스 신염, 굿파스처 증후군(항-GBM 질환), 및 그 밖의 보체 또는 면역 매개 신장 질환으로부터 선택된 신장 질환이 있거나 발병할 위험이 있는 것에 기초하여 선택된다.
- [0330] 일부 특정 양태에서, 치료될 대상체는 당뇨병성 신증, 국소분절사구체경화증, 미세변화병, 막증식성 사구체신염, 막성 신증, 그 밖의 C형 간염 바이러스 관련 사구체병증, 또는 알포트 증후군이 있거나 발병할 위험이 있다. 단백뇨가 있거나 발병 위험이 있는 대상체는 당뇨병, 고혈압 또는 특정 가족 배경이 있는 대상체를 포함한다. 미국에서 당뇨병은 말기 신장 질환(ESRD)의 주요 원인이다. 1형 및 2형 당뇨병에서 소변의 알부민은 신장 기능 저하의 첫 징후 중 하나이다. 신장 기능이 저하되면 소변의 알부민량이 증가한다. 단백뇨 발생의 또 다른 위험 요소는 고혈압이다. 고혈압 환자의 단백뇨는 신장 기능 저하의 지표이다. 고혈압이 조절되지 않으면 환자는 완전한 신부전으로 진행될 수 있다. 아프리카계 미국인은 백인보다 혈압이 약간만 상승하더라도 고혈압으로 인해 신장 문제가 발생할 가능성이 크다. 단백뇨의 위험이 있는 다른 그룹은 아메리칸 인디언, 히스패닉/라틴계, 태평양 제도 미국인, 노인 및 과체중 대상체이다.
- [0331] 본 발명의 일 양태에서, 대상체는 선결 역치를 초과하는 Rac1, Rac1-GTP, 포스포-LIM 키나제 1, 및 포스포-코필린으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 요증 수준을 가지며; 단백뇨가 있거나 발병 위험이 있는 대상체에 기초하여 선택된다. 단백뇨가 있거나 발병 위험이 있는 대상체는 병태의 하나 이상의 증상을 갖는 대상체이다. 단백뇨의 증상은 당업자에게 공지되어 있고, 변기에서 거품처럼 보일 수 있는 소변 중 다량의 단백질이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 다량의 단백질 손실은 손, 발, 복부 또는 얼굴 팽창이 발생할 수 있는 부종을 초래할 수 있다. 이는 단백질이 많이 손실된 징후이며 신장 질환이 진행되었음을 나타낸다. 실험실 검사는 광범위한 신장 손상이 발생하기 전에 대상체의 소변에 단백질이 있는지 확인하는 유일한 방법이다.
- [0332] 본 방법은 포유동물, 예를 들어, 인간 및 그 밖의 동물, 예컨대 실험실 동물, 예를 들어, 마우스, 래트, 토끼 또는 원숭이, 또는 가축 및 농장 동물, 예를 들어, 고양이, 개, 염소, 양, 돼지, 소 또는 말을 포함한 다양한 대상체에 효과적이다. 일부 구현예에서, 대상체는 포유동물이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.
- [0333] 일 양태에서, 본 발명은 신장 질환을 앓고 있는 인간 대상체를 선택하고 치료하는 방법으로서,
- [0334] a. 대상체에서 Rac1, Rac1-GTP, 포스포-LIM 키나제 1, 및 포스포-코필린으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 요증 수준이 선결 역치를 초과하는 경우의 대상체를 선택하는 단계; 및
- [0335] b. TRPC5 억제제 또는 칼시뉴린 억제제; 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 선택된 대

상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

- [0336] 일 양태에서, 본 발명은 신장 질환을 앓고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법으로서,
- [0337] TRPC5 억제제 또는 칼시뉴린 억제제, 및
- [0338] 약학적으로 허용되는 담체
- [0339] 를 포함하는 약학적 조성물을, 대상체가 선결 역치를 초과하는 Rac1, Rac1-GTP, 포스포-LIM 키나제 1 및 포스포-코필린으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 치료 전 요중 수준을 갖는 것으로 결정된 경우에만 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0340] 이러한 양태에 따르면, Rac1, Rac1-GTP, 포스포-LIM 키나제 1 및 포스포-코필린으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 치료 전 요중 수준이 해당 바이오마커에 대해 선결 역치 미만인 대상체는 TRPC5 억제제 또는 칼시뉴린 억제제로 치료되지 않는다. 일부 특정 양태에서, Rac1의 치료 전 요중 수준이 선결 역치 미만인 대상체는 TRPC5 억제제 또는 칼시뉴린 억제제로 치료되지 않는다. 다른 특정 양태에서, Rac1-GTP의 치료 전 요중 수준이 선결 역치 미만인 대상체는 TRPC5 억제제 또는 칼시뉴린 억제제로 치료되지 않는다. 또 다른 특정 양태에서, 포스포-LIM 키나제 1의 치료 전 요중 수준이 선결 역치 미만인 대상체는 TRPC5 억제제 또는 칼시뉴린 억제제로 치료되지 않는다. 또 다른 특정 양태에서, 포스포-코필린의 치료 전 요중 수준이 선결 역치 미만인 대상체는 TRPC5 억제제 또는 칼시뉴린 억제제로 치료되지 않는다.
- [0341] *Rac1* 및 *Rac1-GTP*
- [0342] Ras 관련 C3 보툴리눔 독소 기질 1로도 알려진 Rac1은 인간 세포에서 발견되는 작은(~21kDa) 신호전달 G 단백질(더욱 구체적으로 GTPase)이며, GTPase의 Rho 패밀리의 Rac 서브패밀리의 구성원이다. 이 수퍼패밀리의 구성원은 글루코오스 흡수, 세포 성장, 세포골격 재구성, 항균성 세포독성 및 단백질 키나제의 활성화에 대한 GLUT4 전위의 제어를 포함하여 다양한 세포 이벤트를 조절하는 것으로 보인다. Rac1은 지방 조직 및 골격근과 같은 인슐린 민감 조직에서 상당한 양으로 발현된다. 여기에서 Rac1은 세포내 구획에서 원형질 막으로 GLUT4 소포를 수송하는 글루코오스의 전위를 조절하였다. 인슐린에 반응하여, 이것은 혈당이 세포로 들어가 혈당을 낮추게 한다. 비만 및 제2형 당뇨병의 상태에서, 골격근의 Rac1 신호전달은 기능장애이며, 이는 Rac1이 질병의 진행에 기여함을 시사한다. Rac1 단백질은 운동 및 근육 스트레칭에 의해 활성화된 골격근의 글루코오스 흡수에도 필요하다. RAC1에는 활성(RAC1-GTP) 및 비활성(RAC1-GDP)의 두 가지 형태가 있다. [*Laboratory Investigation* (2018) 98:989-998; *Cell Mol Life Sci.* (2009) 66:370-4].
- [0343] *포스포-LIM 키나제 1*
- [0344] LIM 키나제-1(LIMK1) 및 LIM 키나제-2(LIMK2)는 액틴 결합 및 필라멘트 절단 단백질의 ADF/코필린 패밀리의 구성원을 인산화하는 액틴 결합 키나제이다. ADF/코필린은 LIM 키나제에 대해 아직 확인된 유일한 기질이다. LIM 키나제는 코필린 패밀리의 구성원을 직접 인산화 및 비활성화하여 필라멘트(F)-액틴을 안정화시킨다. LIM 키나제는 Rho 패밀리의 작은 GTPase를 통한 신호전달에 의해 활성화된다. LIM 도메인은 2개의 징크 핑거(zinc finger)를 포함하는 고도로 보존된 시스테인이 풍부한 구조이다. 징크 핑거는 일반적으로 DNA 또는 RNA에 결합하여 기능하지만 LIM 모티프는 단백질-단백질 상호작용을 매개할 것이다. LIM 키나제-1 및 LIM 키나제-2는 2개의 N-말단 LIM 모티프와 C-말단 단백질 키나제 도메인의 독특한 조합을 갖는 작은 서브패밀리에 속한다.
- [0345] *포스포-코필린*
- [0346] 코필린 및 액틴-해중합 인자(actin-depolymerization factor: ADF)는 세포질 분열, 세포 내이입, 배아 발달, 스트레스 반응 및 조직 재생에서 중추적인 역할을 하는 필수 보존된 작은 액틴 결합 단백질 패밀리의 구성원이다(Carlier, M.F. et al.(1999) *J Biol Chem* 274, 33827-30). 자극에 대한 반응으로, 코필린은 기존 필라멘트를 절단함으로써 액틴 필라멘트의 재생을 촉진한다(Condeelis, J. (2001) *Trends Cell Biol* 11, 288-93). 코필린의 절단 활성화는 코필린의 Ser3에서 LIMK 또는 TESK 인산화에 의해 억제된다(Arber, S. et al.(1998) *Nature* 393, 805-9; Yang, N. et al.(1998) *Nature* 393, 809-12; Toshima, J. et al.(2001) *J Biol Chem* 276, 31449-58). Ser3에서의 인산화는 또한 핵에서 세포질로의 코필린 전위를 조절한다(Nebl, G. et al. (1996) *J Biol Chem* 271, 26276-80.). [<https://www.cellsignal.com/products/primary-antibodies/phospho-cofilin-ser3-77g2-rabbit-mab/3313>]
- [0347] *바이오마커의 요중 수준 측정*

- [0348] 소변 내 단백질 수준은 상기 기술된 바와 같이 당업계에 공지된 방법을 사용하여 측정될 수 있고, 바이오마커는 농축된 소변 샘플에서 측정될 수 있다. Rac1, Rac1-GTP, 포스포-LIM 키나제 1 및 포스포-코필린에 특이적인 항체는 상업적으로 이용 가능하다. 소변 샘플은 당업자에게 알려진 방법에 따라 이러한 항체 중 하나 이상으로 처리될 수 있다.
- [0349] 일부 구현예에서, 대상체는 선결 역치를 초과하는 Rac1의 요중 수준을 갖는 것에 기초하여 선택된다. 역치는 특정 신장 질환이 있는 대상체의 Rac1(또는 그 밖의 대사 산물) 수준(예를 들어, FSGS 대 막성 신증) 및/또는 임상 시험 결과를 기초하여 조정할 수 있다.
- [0350] 일부 구현예에서, 대상체의 요중 Rac1 수준은 세포의 소포를 포함하는 소변의 분획에서 측정된다. 활성 Rac1이 원형질 막에 국한되면, 미세소포는 원형질 막에서 갈라져 나와 형성되는 일종의 세포의 소포이다. 미세소포 방출은 FSGS 및 DN에서 발세포 손상에 핵심인 칼슘 증가 및 세포골격 파괴에 의해 증가된다. 특정 구현예에 따라 초원심분리를 사용하여 세포의 소포가 분획화되고 소변으로부터 분리될 수 있다.
- [0351] 일부 구현예에서, 선결 역치 수준은 건강한 인간 모집단에서 선택된 바이오마커의 요중 수준의 범위를 결정하고, 및 모집단의 75번째 백분위수 이상의 수준에서 선택된 바이오마커에 대해 선결 역치 수준을 확립함으로써 확립된다. 본원에 사용된 바와 같이, "n번째 백분위수"는 그 이하인 분포의 백분율을 나타내는 100 척도상의 값을 지칭한다. 예를 들어, 모집단에서 75번째 백분위수 위의 바이오마커 수준은 모집단의 하위 75%에서의 값보다 더 큰 농도로 존재하는 바이오마커의 수준을 나타낸다. 본원에 사용된 "모집단"은 대상체(예를 들어, 포유동물, 고양이, 개, 영장류 또는 인간)의 그룹 또는 코호트이고; 예를 들어, 일부 구현예에서, 선결 역치 수준은 건강한 인간의 집단(즉, 건강한 인간의 그룹 또는 코호트)에서 선택된 바이오마커의 요중 수준의 범위를 결정하고; 모집단의 75번째 백분위수 이상의 수준에서 선택된 바이오마커에 대해 선결 역치 수준을 확립함으로써 확립된다.
- [0352] 일부 구현예에서, 선결 역치 수준은 모집단에서 90번째 백분위수보다 높은 수준이다. 일부 구현예에서, 선결 역치 수준은 모집단에서 95번째 백분위수보다 높은 수준이다.
- [0353] 일부 구현예에서, 요 Rac1에 대한 선결 역치 수준은 100-500 pg/mL이다.
- [0354] 요법의 효능을 결정하는 방법
- [0355] 일 양태에서, 본 발명은 신장 질환을 앓고 있는 인간 대상체에서 TRPC5 억제제 요법의 효능을 결정하는 방법으로서, 요법을 시작하기 전에 대상체는 선결 역치를 초과하는 Rac1, Rac1-GTP, 포스포-LIM 키나제 1 및 포스포-코필린으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 치료 전 요중 수준을 갖는 것으로 결정되었고, 방법이
- [0356] a. TRPC5 요법 개시 후 인간 대상체에서 선택된 바이오마커의 요중 수준을 한번에 얻는 단계;
- [0357] b. 단계 a에서 선택된 바이오마커의 수준을 선택된 바이오마커의 치료 전 요중 수준과 비교하는 단계;
- [0358] c. 단계 a에서 선택된 바이오마커의 수준이 선택된 바이오마커의 치료 전 요중 수준보다 낮은 경우, TRPC5 억제제 요법이 효과적인지를 결정하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0359] 일 양태에서, 본 발명은 신장 질환을 앓고 있는 인간 대상체에서 TRPC5 억제제 요법의 효능을 결정하는 방법으로서, 요법을 시작하기 전에 대상체는 선결 역치를 초과하는 Rac1, Rac1-GTP, 포스포-LIM 키나제 1 및 포스포-코필린으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 치료 전 요중 수준을 갖는 것으로 결정되었고, 방법이
- [0360] a. TRPC5 요법 개시 후 인간 대상체에서 선택된 바이오마커의 요중 수준을 한번에 얻는 단계; 및
- [0361] b. 단계 a에서 선택된 바이오마커의 수준이 선택된 바이오마커의 선결 역치보다 낮은 경우, TRPC5 억제제 요법이 효과적인지를 결정하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0362] **실시예**
- [0363] 본 발명은 청구범위에 기재된 본 발명의 범위를 제한하지 않는 하기 실시예에서 추가로 기술된다.
- [0364] 실시예 1 TRPC5 활성 검정
- [0365] TRPC5를 발현하는 ICLN-1633 세포(HEK-TREx hTRPC5)는 다음과 같이 생성하였다. 시판되는 HekTrex-293 세포는 항생제를 함유하지 않는 2mL 세포 성장 배지(1× DMEM/고글루코오스(Hyclone #SH30022.02); 10% 태아 소 혈청(Sigma) 2mM 나트륨 피루베이트, 10mM HEPES)를 사용하여 트랜스펙션(transfection) 24시간 전에 1×6-웰 플레이트

이트에 0.7×10^6 세포/웰로 시딩하였다. 인간 TRPC5 코딩 서열(사일런트 T478C 돌연변이가 있는 NM_012471)은 저항 유전자로서 하이그로마이신 및 제조업체의 지침을 따라 T-Rex-293 세포(Invitrogen, 카탈로그 번호 R71007)를 사용하여 증식된 플라스미드(SEQ ID NO 2)를 사용하여 pcDNA5/TO(Invitrogen; 카탈로그 번호 V103320)로 클로닝하였다. 2일째에 Optimem(총 부피 200 μ l) 중 플라스미드 DNA 2 μ g과 Xtreme-GENE HP 시약 6 μ l를 준비하고 실온에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 이 플라스미드 용액을 각 웰에 부드럽게 적가하고 플레이트를 부드럽게 휘저어 대략 30초 동안 배지와 복합체를 혼합하였다. 트랜스펙션된 세포를 10% CO₂ 인큐베이터에서 24시간 동안 37°C에서 인큐베이션하였다. 트랜스펙션된 세포를 수확하고 37°C에서 항생제가 없는 세포 성장 배지를 함유하는 2×150mm 접시로 옮겼다.

[0366] 다음날 선택은 150 μ g/mL 하이그로마이신 및 5 μ g/mL 블라스티시딘을 함유하는 세포 성장 배지를 첨가하여 안정한 푸울을 생성하기 위해 개시되고 세포를 성장시켰다. 선택 제제가 있는 배지는 죽은 세포를 제거하기 위해 필요에 따라 1-2일마다 교체하였다. 7일 후, 하이그로마이신 농도는 75 μ g/mL로 감소하고 세포 성장이 계속되었다.

[0367] 단클론은 다음과 같이 선택하였다. 안정한 푸울을 10 세포/mL로 희석하고 24×96웰 플레이트(~1세포/웰)로 시딩(100 μ l/웰)하고 세포 성장 배지에서 7일 동안 성장하도록 하였다. 신선한 배지(100 μ l)를 첨가하고 세포를 1~2주 더 성장시킨 다음 냉동 보관하거나 즉시 사용하였다.

[0368] 화합물은 일반적으로 비히클로서 DMSO를 사용하여 10mM 스톱 용액으로 구성되거나 공급되었다. Echo-550 어쿠스틱 디스펜서를 사용하여 10점 용량 반응 곡선을 생성하였다. 화합물 스톱을 Echo 인증 LDV 플레이트로 DMSO 중 10mM, 1mM 및 0.1mM 용액으로 연속 희석하여 화합물 소스 플레이트를 만들었다. 이어서, Echo는 100% DMSO 스톱 용액을 소스 용량 반응 플레이트에 연속적으로 스팟하여 4배 희석 계획을 생성하였다. 100% DMSO를 스팟된 용량 반응 플레이트에 첨가하여 최종 부피를 5 μ l로 만들었다. 이어서, 300nL의 용량 반응 스톱 플레이트를 사전-인큐베이션 및 자극 분석 플레이트로 스팟하였다. 이어서, 50 μ l의 사전-인큐베이션 완충액과 100 μ l의 자극 완충액을 플레이트에 첨가하여 30 μ M 내지 0.0001 μ M의 최종 분석 테스트 농도 범위 및 최종 DMSO 농도 0.3%를 생성하였다.

[0369] 발현하는 인간 ICLN-1633 세포를 384웰, 검은색 PDL 코팅된 미세플레이트에 플레이팅하고 실험에 사용하기 전날 TRPC5 성장 배지에서 유지하였다. TRPC5 발현은 플레이팅시 1 μ g/mL 테트라사이클린을 적용하여 유도되었다. 배지를 플레이트에서 제거하고 EBSS 중 4 μ M의 Fluo-4 AM(동일 부피의 Pluronic F-127과 혼합됨) 10 μ l를 세포에 첨가하였다. 세포를 60-90분 동안 빛으로부터 보호한 채 실온에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션 기간 후, 염료를 제거하고 10 μ l의 EBSS로 교체하였다. 세포, 사전-배양 및 자극 플레이트를 FLIPR-II에 로딩하고 분석을 개시하였다. FLIPR은 10초 기준선을 측정한 다음 10 μ l의 2X 화합물(또는 대조군)을 첨가하였다. 형광 변화는 추가 5분 동안 모니터링하였다. 5분 사전-배양 후, 20 μ l의 2X 릴루졸(Riluzole)(1X 화합물 또는 대조군 포함)을 세포 플레이트에 첨가하였다. 분석에서 최종 릴루졸 자극 농도는 30 μ M이었다. 릴루졸 첨가 후, 형광 변화를 추가 5분 동안 모니터링하였다.

[0370] TRPC5 칼슘 반응의 화합물 조절은 다음과 같이 결정되었다. Englerin A 후 형광을 5분 동안 모니터링하였다. 최대 상대 형광 반응(TRPC5 칼슘 반응을 최대로 차단하는 것으로 알려진 내부 대조군 화합물 1 μ M의 대조군 반응 제외, 아래 식에서 "REF INHIB")이 캡처되고 FLIPR에서 익스포트되었다.

[0371] 화합물 효과는 다음 식을 사용하여 억제율(%)로 계산된다.

$$\text{억제율(\%)} = \frac{\text{RFU 테스트 제제} - \text{플레이트 평균 RFU REF INHIB}}{\text{플레이트 평균 RFU 대조군} - \text{플레이트 평균 RFU REF INHIB}} \times 100$$

[0372]

[0373] 여기서 "RFU"는 상대 형광 단위이다.

[0374] 이들 분석의 결과는 아래 표 2에 나타냈으며, 여기서 "A"는 50nM 이하의 IC₅₀을 나타내고; "B"는 50nM 초과 500nM 이하의 IC₅₀이고; "C"는 500nM 초과 1 μ M 미만의 IC₅₀이고; "D"는 1 μ M 이상의 IC₅₀이고; "NT"는 화합물이 테스트되지 않았음을 나타낸다.

[0375] 실시예 2 건강한 지원자, DN, FSGS, PKD 및 알포트 증후군 환자의 요증 Rac1 분석

[0376] 이 연구의 목적은 건강한 지원자 및 당뇨병성 신증("DN"), FSGS, 다낭성 신장 질환("PKD") 및 알포트 증후군 환

자의 소변에서 Rac1 단백질의 양을 측정하는 것이었다.

[0377] 소변 샘플은 건강한 지원자와 DN, FSGS, PKD 및 알포트 환자로부터 얻었다. 샘플을 10kDa MWCO(Cat# 88516, Thermo Scientific, USA)가 포함된 Pierce 단백질 농축기를 사용하여 농축시키고, AVANTI-JE 원심분리기((Beckman Coulter)의 로터 JA 14.50(Beckman Coulter, USA)을 사용하여 4°C에서 30분 동안 6000 x g로 회전시켰다. 모든 샘플에 대해 <1 mL의 부피를 달성하기 위해 >1mL인 부피로 농축된 샘플에 대해 4°C에서 30분 동안 6000 x g에서 두 번째 원심분리를 수행하였다. 농축된 소변을 수집하여 -80°C에서 보관하였다. 이후, 샘플을 제조업체의 지침에 따라 표준 절차에 따라 ELISA(Cat# abx253084, AbbeXa Ltd, UK)에 의해 요중 Rac1에 대해 분석하였다.

[0378] 도 1a에 도시된 바와 같이, 건강한 인간 피험자의 소변 내 Rac1 수준은 $56.4 \pm 15.7 \text{ pg/mL}$ 이고, DN 환자의 소변 내 Rac1 수준은 $6600.0 \pm 3677.1 \text{ pg/mL}$ 이고, FSGS 환자의 소변 내 Rac1 수준은 $19,610.4 \pm 30,070.6 \text{ pg/mL}$ 이고, 알포트 증후군 환자의 소변 내 Rac1 수준은 $20.6 \pm 71.4 \text{ pg/mL}$ 였다(모든 결과는 평균 \pm 표준편차임). 분석을 위한 정량 하한은 약 10 pg/mL 이며, 시작 소변 부피(농축 전)는 $>3 \text{ mL}$ 이었다. 알포트 환자 소변 샘플의 제한된 시작 부피를 사용할 수 있었고, 그 결과 약 100 pg/mL 의 정량 하한이 나타났고, 대부분의 샘플은 정량 하한(BLQ) 미만이었다. 입력 부피 조정 기반에서, 알포트 환자는 건강한 대상체와 유사한 Rac1 수준을 갖는다.

[0379] 추가의 건강한 DN 및 FSGS 환자 및 PKD 환자의 Rac1 수준을 분석에 포함시킨 경우, 건강한 인간 대상체의 소변 내 Rac1 수준은 $107.0 \pm 44.6 \text{ pg/mL}$ 로 결정되었으며, DN의 소변 내 Rac1 수준 환자는 $1,692.9 \pm 3,365.8 \text{ pg/mL}$ 이었고, FSGS 환자의 소변 내 Rac1 수준은 $24,525.9 \pm 39,369.2 \text{ pg/mL}$ 이었고, PKD 환자의 소변 내 Rac1 수준은 $2379.0 \pm 654.4 \text{ pg/mL}$ 이었다(도 1b 참조).

[0380] **실시예 3 화합물 1로 처리한 후 나이브 래트의 요중 Rac1 분석**

[0381] 이 연구의 목적은 화합물 1로 처리된 건강한 래트의 소변에서 Rac1 단백질의 양을 측정하는 것이었다.

[0382] 6 내지 7주령의 스프라그 돌리(Sprague Dawley) 래트를 소변 수집을 위해 대사 케이지 하우징에 두었다. 투여 전 소변 수집의 2번의 24시간 기간 후, 7일 동안 10 mg/kg 으로 경구 위관 영양법에 의해 투여된 화합물 1의 1일 1회 투여량을 받았다; 대조군 동물에게는 비히클을 투여하였다. 소변은 투여 개시일과 투여 3일 및 6일에 시작하여 24시간 동안 수집되었다. 화합물 1이 투여된 동물에서는 부작용이 관찰되지 않았다.

[0383] 소변 샘플을 다음과 같이 농축시켰다: 20mL의 소변을 $1500 \times g$ 에서 5분 동안 회전시켜 세포 과편을 제거하였다. 샘플을 10kDa MWCO(Cat# 88516, Thermo Scientific, USA)가 포함된 Pierce 단백질 농축기를 사용하여 농축시키고 AVANTI-JE 원심분리기(Beckman Coulter)의 로터 JA 14.50(Beckman Coulter, USA)을 사용하여 4°C에서 30분 동안 $6000 \times g$ 로 회전시켰다. 모든 샘플에 대해 <1mL의 부피를 달성하기 위해 >1mL인 부피로 농축된 샘플에 대해 4°C에서 30분 동안 $6000 \times g$ 에서 두 번째 원심분리를 수행하였다. 농축된 소변을 수집하여 -80°C에서 보관하였다. 이후, 샘플을 제조업체의 지침에 따라 표준 절차에 따라 ELISA(Cat# abx253084, AbbeXa Ltd, UK)에 의해 요중 Rac1에 대해, 그리고 ELISA (Cat# ab65340, Abcam, USA)에 의해 요중 크레아티닌에 대해 분석하였다. 소변에서 Rac1의 양을, 생성된 소변의 부피를 조절하기 위해 소변의 크레아티닌 양으로 정규화시켰다.

[0384] 도 2에 도시된 바와 같이, 화합물 1은 요중 Rac1 수준을 감소시켰고, 감소는 4일째에, 요중 Rac1의 투여 전 수준과 비교하여 유의성에 도달하였다(p 값 < 0.01).

[0385] **실시예 4 화합물 1로 처리한 후 DOCA-염 고혈압 래트의 요중 Rac1 분석**

[0386] 이 연구의 목적은 화합물 1로 처리된 DOCA-염 고혈압 래트의 소변에서 Rac1 단백질의 양을 측정하는 것이었다.

[0387] DOCA-염 고혈압 래트 모델은 요중 단백질 및 알부민 배설의 증가된 수준을 특징으로 하는 FSGS 표현형으로 이어지는 신장 기능 장애를 갖는 미네랄 코르티코이드 고혈압의 잘 정립된 모델이다.[Schenk et al., "The pathogenesis of DOCA-salt hypertension," *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* (May 1992) 27(3):161-170; Gomez-Sanchez et al., "Mineralocorticoids, salt and high blood pressure," *Steroids* (1996) 61:184-188.]

[0388] 6 내지 7주령의 스프라그 돌리 래트를 일반적으로 신장 절제하였다. 1주일 회복 후, 래트에게 DOCA 펠릿(45mg)을 이식하고 4주 처리 동안 0.9% NaCl과 0.2% KCl을 함유한 수돗물을 제공하였다(1일). 21일에, 래트는 7일 동안 10 mg/kg 의 경구 위관 영양법에 의해 투여된 화합물 1의 1일 1회 용량을 제공받았다. 연구 내내 체중을 매일 기록하였다. 화합물 1을 투여한 동물에서는 부작용이 관찰되지 않았다. 17일, 20일, 24일 및 27일에 시작하여 24시간 동안 소변을 수집하고, 표준 방법을 사용하여 소변 단백질 및 알부민을 측정하였다.

- [0389] Rac1 분석을 위해, 소변 샘플을 다음과 같이 농축시켰다: 20mL의 소변을 1500 x g에서 5분 동안 회전시켜 세포 파편을 제거하였다. 샘플을 10kDa MWCO(Cat# 88516, Thermo Scientific, USA)가 포함된 Pierce 단백질 농축기를 사용하여 농축시키고 AVANTI-JE 원심분리기(Beckman Coulter)의 로터 JA 14.50(Beckman Coulter, USA)을 사용하여 4°C에서 30분 동안 6000 x g로 회전시켰다. 모든 샘플에 대해 <1mL의 부피를 달성하기 위해 >1mL인 부피로 농축된 샘플에 대해 4°C에서 30분 동안 6000 x g에서 두 번째 원심분리를 수행하였다. 농축된 소변을 수집하여 -80°C에서 보관하였다. 이후, 샘플을 제조업체의 지침에 따라 표준 절차에 따라 ELISA(Cat# abx253084, Abbeva Ltd, UK)에 의해 요중 Rac1에 대해, 그리고 ELISA (Cat# ab65340, Abcam, USA)에 의해 요중 크레아티닌에 대해 분석하였다. 소변에서 Rac1의 양을, 생성된 소변의 부피를 조절하기 위해 소변의 크레아티닌 양으로 정규화시켰다.
- [0390] 도 3에 도시된 바와 같이, 21일째 투여 개시 후, 화합물 1은 요중 Rac1 수준을 감소시켰고, 감소는 25일째에, 요중 Rac1의 투여 전 수준과 비교하여 유의성에 도달하였다(p 값 <0.01).
- [0391] **실시예 5 화합물 1로 처리한 후 건강한 인간 대상체의 요중 Rac1 분석**
- [0392] 이 연구의 목적은 화합물 1로 처리된 건강한 인간 대상체의 소변에서 Rac1 단백질의 양을 측정하는 것이었다.
- [0393] 1상 임상 연구, "TRPC5 채널 억제제인 화합물 1의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 인간 최초, 1상, 플라시보 대조 연구, 건강한 대상 및 대상에서 신장 장애"(NCT03970122)에 등록된 건강한 인간 대상체에 플라시보 또는 20mg 화합물 1을 정제로 단일 경구 용량으로 투여하였다. 약물 투여 전에 소변 샘플을 수집한 다음, 투여 후 0-4시간, 4-8시간, 8-12시간, 12-24시간, 24-48시간 및 48-72시간에 소변 푸울을 수집하였다.
- [0394] Rac1 분석을 위해, 소변 샘플을 다음과 같이 농축시켰다: 20mL의 소변을 1500 x g에서 5분 동안 회전시켜 세포 파편을 제거하였다. 샘플을 10kDa MWCO(Cat# 88516, Thermo Scientific, USA)가 포함된 Pierce 단백질 농축기를 사용하여 농축시키고 AVANTI-JE 원심분리기(Beckman Coulter)의 로터 JA 14.50(Beckman Coulter, USA)을 사용하여 4°C에서 30분 동안 6000 x g로 회전시켰다. 모든 샘플에 대해 <1mL의 부피를 달성하기 위해 >1mL인 부피로 농축된 샘플에 대해 4°C에서 30분 동안 6000 x g에서 두 번째 원심분리를 수행하였다. 농축된 소변을 수집하여 -80°C에서 보관하였다. 이후, 샘플을 제조업체의 지침에 따라 표준 절차에 따라 ELISA(Cat# abx253084, Abbeva Ltd, UK)에 의해 요중 Rac1에 대해, 그리고 ELISA (Cat# ab65340, Abcam, USA)에 의해 요중 크레아티닌에 대해 분석하였다. 소변에서 Rac1의 양을, 생성된 소변의 부피를 조절하기 위해 소변의 크레아티닌 양으로 정규화시켰다.
- [0395] 도 4a에 도시된 바와 같이, 화합물 1은 요중 Rac1 수준을 감소시켰고, 감소는 요중 Rac1의 투여 전 수준과 비교하여 투여 후 8-12시간까지 유의성에 도달하였다(p 값 <0.05).
- [0396] 플라시보, 액체 현탁액으로서 5mg의 화합물 1 또는 정제로서 20, 40 또는 80mg의 화합물 1의 단일 경구 용량을 투여받은 인간 대상체로부터 추가 데이터를 얻었다. 약물 투여 전에 소변 샘플을 수집하고, 이후 소변 푸울을 투여 후 0-4시간, 4-8시간, 8-12시간, 12-24시간 및 2일 내지 7일까지 24시간마다 소변 푸울을 수집하였다. 각 용량 수준은 2명의 플라시보 및 8명의 치료 대상체를 포함하였다. 이러한 결과를 도 4b에 나타내었다.
- [0397] 도 4b에 도시된 바와 같이, 화합물 1은 요중 Rac1 수준을 감소시켰고, 감소는 요중 Rac1의 투여 전 수준과 비교하여 40mg 및 80mg 투여 후 8-12시간까지 유의성에 도달하였다(p 값 <0.05). 요중 Rac1 수준은 단일 40mg 용량으로 최대 4일 동안, 단일 80mg 용량으로 최소 7일 동안 감소된 상태를 유지했으며, 이는 약동학 분석을 기반으로 한 유지된 혈장 농도와 일치한다.
- [0398] **실시예 6 Rac1은 건강한 인간 대상체의 소변 내 세포의 소포에서 발견됨**
- [0399] 이 연구의 목적은 Rac1 단백질이 소변에서 용해성 단백질로 발견되는지 또는 세포의 소포에 포함되어 있는지 확인하는 것이었다.
- [0400] 세포의 소포는 세포간 소통에서 중요한 역할을 하는 세포 유래의 막 결합 입자이다[Stahl et al., "Exosomes and microvesicles in normal physiology, pathophysiology, and renal diseases," *Pediatr. Nephrol.* (2019) 34: 11-30].
- [0401] 1상 임상 연구, "TRPC5 채널 억제제인 화합물 1의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 인간 최초, 1상, 플라시보 대조 연구, 건강한 대상 및 대상에서 신장 장애"(NCT03970122)에 등록된 건강한 인간 대상체에 플라시보 또는 20mg 화합물 1을 정제로 단일 경구 용량으로 투여하였다. 약물 투여 전에 소변 샘플을 수집한 다음, 투

여 후 0-4시간, 4-8시간, 8-12시간, 12-24시간, 24-48시간 및 48-72시간에 소변 푸울을 수집하였다.

- [0402] Rac1 분석을 위해, 소변 샘플을 다음과 같이 농축시켰다: 20mL의 소변을 1500 x g에서 5분 동안 회전시켜 세포 파편을 제거하였다. 샘플을 10kDa MWC(Cat# 88516, Thermo Scientific, USA)가 포함된 Pierce 단백질 농축기를 사용하여 농축시키고 AVANTI-JE 원심분리기(Beckman Coulter)의 로터 JA 14.50(Beckman Coulter, USA)을 사용하여 4°C에서 30분 동안 6000 x g로 회전시켜 모든 샘플에 대해 <1-1.5mL의 부피를 달성하였다. 1mL의 농축된 소변을 4°C에서 16시간 동안 120,000 x g에서 원심분리를 수행하여(Sorvall mx120+ ultracentrifuge, Rotor Type S120-AT2, ThermoFisher, USA) 세포의 소포를 펠릿화하였다. 더 낮은 K 계수로 인해 더 우수한 펠릿화 효율성을 위해 고정각 로터가 선택되었다. 상청액 및 펠릿을 수집하고, 제조업체의 지침에 따라 표준 절차에 따라 ELISA(Cat# abx253084, Abbeva Ltd, UK)에 의해 Rac1에 대해 분석하였다.
- [0403] 도 5에 도시된 바와 같이, 요중 Rac1의 대부분이 세포의 소포 펠릿에서 발견되며, Rac1 수준은 상청액보다 유의하게 더 높다(p 값 <0.005).
- [0404] **실시예 7 인간 대상체의 요중 Rac1-GTP 분석**
- [0405] 이 연구의 목적은 건강한 인간 대상체 및 신장 질환이 있는 환자의 소변에서 활성 Rac1 단백질(Rac1-GTP)의 양을 측정하는 것이다.
- [0406] Rac1-GTP는 Rac1의 활성 형태이며, Rac1은 활성화 시 세포막에 국한된다[Garcia-Mata *et al.*, "The invisible hand: regulation of RHO GTPases by RHO GDI," *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* (2011) 12: 493-504]. Rac1의 막 위치는 세포의 소포에서 Rac1의 존재와 일치한다.
- [0407] 소변 샘플을 다음과 같이 농축시켰다: 20mL의 소변을 1500 x g에서 5분 동안 회전시켜 세포 파편을 제거하였다. 샘플을 10kDa MWC(Cat# 88516, Thermo Scientific, USA)가 포함된 Pierce 단백질 농축기를 사용하여 농축시키고 AVANTI-JE 원심분리기(Beckman Coulter)의 로터 JA 14.50(Beckman Coulter, USA)을 사용하여 4°C에서 30분 동안 6000 x g로 회전시켰다. 모든 샘플에 대해 <1mL의 부피를 달성하기 위해 >1mL인 부피로 농축된 샘플에 대해 4°C에서 30분 동안 6000 x g에서 두 번째 원심분리를 수행하였다. 농축된 소변을 수집하여 -80°C에서 보관하였다. 이후, 샘플을 제조업체의 지침에 따라 표준 절차에 따라 ELISA(Cat# BK128, Cytoskeleton, USA)에 의해 요중 Rac1-GTP에 대해, 그리고 ELISA (Cat# ab65340, Abcam, USA)에 의해 요중 크레아티닌에 대해 분석하였다. 소변에서 Rac1-GTP의 양을, 생성된 소변의 부피를 조절하기 위해 소변의 크레아티닌 양으로 정규화시켰다.
- [0408] **실시예 8 인간 대상체의 요중 포스포-LIMK1 분석**
- [0409] 이 연구의 목적은 건강한 인간 대상체 및 신장 질환이 있는 환자의 소변에서 포스포-LIMK1의 양을 측정하는 것이다.
- [0410] 소변 샘플을 다음과 같이 농축시켰다: 20mL의 소변을 1500 x g에서 5분 동안 회전시켜 세포 파편을 제거하였다. 샘플을 10kDa MWC(Cat# 88516, Thermo Scientific, USA)가 포함된 Pierce 단백질 농축기를 사용하여 농축시키고 AVANTI-JE 원심분리기(Beckman Coulter)의 로터 JA 14.50(Beckman Coulter, USA)을 사용하여 4°C에서 30분 동안 6000 x g로 회전시켰다. 모든 샘플에 대해 <1mL의 부피를 달성하기 위해 >1mL인 부피로 농축된 샘플에 대해 4°C에서 30분 동안 6000 x g에서 두 번째 원심분리를 수행하였다. 농축된 소변을 수집하여 -80°C에서 보관하였다. 이후, 샘플을 제조업체의 지침에 따라 표준 절차에 따라 ELISA(Cat# 3842S, Cell Signaling Technologies)에 의해 요중 포스포-LIMK1에 대해, 그리고 ELISA(Cat# ab65340, Abcam, USA)에 의해 요중 크레아티닌에 대해 분석하였다. 소변에서 포스포-LIMK1의 양을, 생성된 소변의 부피를 조절하기 위해 소변의 크레아티닌 양으로 정규화시켰다.
- [0411] 포스포-LIMK1을 또한 면역블롯팅에 의해 평가하였다. 농축된 소변을 프로테아제 억제제 콕테일(Cat# P8340, Sigma, USA)과 함께 1x RIPA 용해 완충액(Cat #20-188, EMD Millipore, USA)에 의해 용해시키고, SDS-폴리아크릴아미드 겔 상에 흐르게 하고, 폴리비닐리덴 디플루오라이드 막으로 옮기고, 표준 절차에 따라 포스포-LIMK1(Cat# 3842S, Cell Signaling Technologies)에 대한 1차 항체로 면역블롯팅하였다.
- [0412] **실시예 9 인간 대상체의 요중 포스포-콜린 분석**
- [0413] 이 연구의 목적은 건강한 인간 대상체 및 신장 질환이 있는 환자의 소변에서 포스포-콜린의 양을 측정하는 것이다.
- [0414] 소변 샘플을 다음과 같이 농축시켰다: 20mL의 소변을 1500 x g에서 5분 동안 회전시켜 세포 파편을 제거하였다.

샘플을 10kDa MWC(Cat# 88516, Thermo Scientific, USA)가 포함된 Pierce 단백질 농축기를 사용하여 농축시키고 AVANTI-JE 원심분리기(Beckman Coulter)의 로터 JA 14.50(Beckman Coulter, USA)을 사용하여 4°C에서 30분 동안 6000 x g로 회전시켰다. 모든 샘플에 대해 <1mL의 부피를 달성하기 위해 >1mL인 부피로 농축된 샘플에 대해 4°C에서 30분 동안 6000 x g에서 두 번째 원심분리를 수행하였다. 농축된 소변을 수집하여 -80°C에서 보관하였다. 이후, 샘플을 제조업체의 지침에 따라 표준 절차에 따라 ELISA(Cat# 3318S, Cell Signaling Technologies)에 의해 요중 포스포-콜린에 대해, 그리고 ELISA (Cat# ab65340, Abcam, USA)에 의해 요중 크레아티닌에 대해 분석하였다. 소변에서 포스포-콜린의 양을, 생성된 소변의 부피를 조절하기 위해 소변의 크레아티닌 양으로 정규화시켰다.

[0415] 포스포-콜린을 또한 면역블롯팅에 의해 평가하였다. 농축된 소변을 프로테아제 억제제 각테일(Cat# P8340, Sigma, USA)과 함께 1x RIPA 용해 완충액(Cat #20-188, EMD Millipore, USA)에 의해 용해시키고, SDS-폴리아크릴아미드 겔 상에 흐르게 하고, 폴리비닐리덴 디플루오라이드 막으로 옮기고, 표준 절차에 따라 포스포-콜린 (Cat# 3318S, Cell Signaling Technologies)에 대한 1차 항체로 면역블롯팅하였다.

[0416] **실시예 10 당뇨병성 신증의 ZSD 모델에서 화합물 1의 효과**

[0417] 이 연구의 목적은 당뇨병성 신증(DN)의 ZSD 모델에서 알부민뇨의 발병 및/또는 진행을 약화시키는 TRCP5 억제제, 화합물 1의 효과를 평가하는 것이었다.

[0418] ZSD 모델은 글루코오스 대사 장애, 신경병증, 망막병증 및 신증을 비롯한 당뇨병의 주요 특징을 요약하는 확립된 모델이다[Peterson *et al.*, "Characterization of the ZSD Rat: A Translational Model for the Study of Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes," *J. Diabetes. Res.* (2015), Article ID 487816, 10 pages; Peterson *et al.*, "The ZSD rat: a novel model of diabetic nephropathy," *Am. J. Transl. Res.* (2017) 9: 4236-4249].

[0419] 수컷 ZSD 래트(Crown Bioscience, Indianapolis, IN., n=79)는 이유기 내지 15주령의 표준 설치류 먹이 (Purina 5008)를 유지하였다. 고혈당 발병을 동기화하기 위해 당뇨병 유발 식단(연구 식이 D124668)을 시작하고 3주 동안 유지하였다. 당뇨병 유발 식단은 연구의 나머지 기간 동안 Purina 5008로 대체되었다. 동물을 케이지 당 2마리씩 수용하고 12시간 광 주기(0600-1800)를 유지하였다. 실온을 매일 모니터링하고 70-74°F로 유지하였다. 연구 기간 동안 음식과 물은 임의로 제공되었다.

[0420] 연구를 위해 고혈당 ZSD 래트를 선택하고, 체중을 기준으로 10개의 그룹으로 무작위화하고, 비히클 또는 화합물 1(3 또는 10mg/kg/d)을 투여받도록 할당하였다. 모든 화합물은 12주 동안 매일(오전 6-8시) 경구 위관 영양법으로 투여되었다. 용량 부피는 5mL/kg으로 유지되었다.

[0421] 체중을 매주 기록하였다. 음식 소비는 0주차에서 12주차까지 치료 단계 동안 매주 기록하였다. 혈액 샘플은 투여 후 3시간 후 꼬리 정맥에서, 6주차까지는 2주마다, 이후 8주차에서 11주차까지는 매주 채혈하였다. 전혈을 BUN, 크레아티닌, 알부민, 총단백질(AU480)의 측정을 위해 혈청으로 처리하였다.

[0422] 기준선에서 24시간 소변 샘플을 수집하고, 이후 6주차까지 2주마다 수집한 후, 이후에는 매주 수집하였다. 샘플은 첨가제 없이 실온에서 수집하였다. 음식과 물은 수집 기간 동안 임의로 제공하였다. 소변 총 단백질(AU480) 및 알부민(ICL 키트# E-25AL)을 분석하였다. 동물은 CO₂ 질식 및 경추 탈구를 사용하여 처리 12주 후에 죽었다.

[0423] 3mg/kg 및 10mg/kg의 화합물 1을 투여받은 동물은 연구의 마지막 2주 동안 비히클 군의 동물과 비교하여 체중 증가를 나타내었다.

[0424] 도 6에 도시된 바와 같이, 화합물 1은 비히클 대조군 래트와 비교하여 6주차에서 12주차까지 요중 알부민 배설을 약화시켰고, 감소는 10주차에서 12주차까지 유의성에 도달하였다(p 값 <0.001).

[0425] **실시예 11 DOCA-염 고혈압 래트의 화합물 1의 효과**

[0426] 이 연구의 목적은 데옥시코르티코스테론 아세테이트(DOCA)-염 고혈압 래트에서 알부민뇨의 발달 및/또는 진행을 약화시키는 TRCP5 억제제인, 화합물 1의 효과를 평가하는 것이었다.

[0427] DOCA-염 고혈압 래트 모델은 소변 단백질 및 알부민 배설의 증가된 수준을 특징으로 하는 FSGS 표현형으로 이어지는 신장 기능 장애를 갖는 미네랄 코르티코이드 고혈압의 잘 확립된 모델이다. [Schenk *et al.*, "The pathogenesis of DOCA-salt hypertension," *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* (May 1992) 27(3):161-170; Gomez-Sanchez *et al.*, "Mineralocorticoids, salt and high blood pressure," *Steroids* (1996) 61:184-188.]

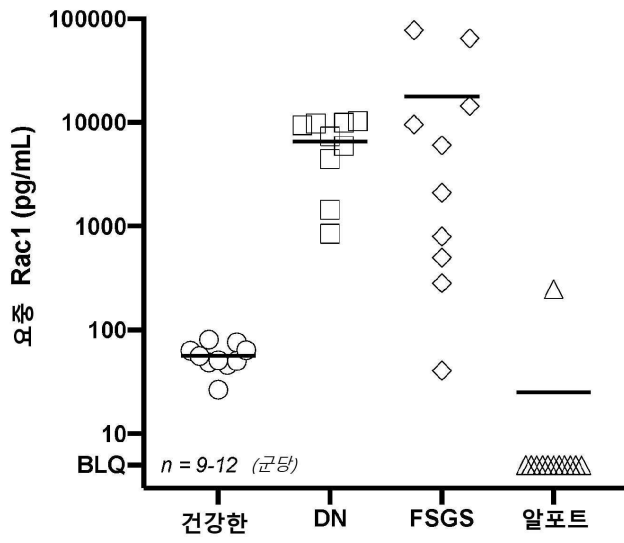
- [0428] 6 내지 7주령의 스프라그 돌리 래트를 일방적으로 신장 절제하고; 1주일 회복 후, 래트에게 DOCA 펠릿(45mg)을 이식하고 4주 처리 동안 0.9% NaCl과 0.2% KCl을 함유한 수돗물을 제공하였다(1일). 1일에, DOCA-염 래트는 4주 동안 3mg/kg 또는 10mg/kg의 경구 위관 영양법에 의해 투여된 화합물 1의 1일 1회 용량을 제공받았고, DOCA 처리를 위한 대조군 동물에는 비히클이 투여되었다. 실리콘-물 펠릿이 이식된 가짜 동물은 수돗물이 제공되었고, 비히클의 경구 투여를 제공받았다. 체중은 매일 기록하였고, 단백뇨, 알부민뇨 및 동맥 혈압은 매주 기록하였다.
- [0429] 화합물 1을 투여한 동물에서 부작용이 관찰되지 않았다. DOCA 또는 DOCA 및 화합물 1로 처리된 래트에서 체중 및 요중 크레아티닌 배설에 유의한 차이가 없었다. DOCA 또는 DOCA 및 화합물 1을 투여받은 동물은 가짜 동물과 비교하여, 1주차에서 4주차까지 평균 동맥 혈압(BP), 이완기 및 수축기 BP가 상승하였다.
- [0430] DOCA-염 처리 후 비히클 또는 화합물 1을 제공받은 동물에서 일당 생성된 소변 부피 및 물 섭취량이 또한 상승하였다.
- [0431] 도 7에 나타낸 바와 같이, 10mg/kg의 화합물 1은 2주차에서 4주차까지 요중 알부민 배설을 약화시켰고, 감소는 DOCA-비히클 대조군 래트와 비교하여 2주차에 유의성(p 값 <0.05), 3주차 및 4주차에 유의한 수준(p 값 <0.001)에 도달하였다. 3mg/kg의 화합물 1은 2주차에서 4주차까지 요중 알부민 배설을 약화시켰고, 감소는 DOCA-비히클 대조군 래트와 비교하여 3주차에 유의성이었다(p 값 <0.05).
- [0432] **실시예 12 COL4A4 녹아웃 마우스의 화합물 1의 효과**
- [0433] 이 연구의 목적은 COL4A3 녹아웃 마우스에서 알부민뇨의 발달 및/또는 진행을 약화시키는 TRCP5 억제제인, 화합물 1의 효과를 평가하는 것이었다.
- [0434] COL4A4 녹아웃 마우스 모델은 소변 단백질 및 알부민 배설의 증가된 수준을 특징으로 하는 알포트 질환의 잘 확립된 모델이다. [Korstanje et al., "A mouse *Col4a4* mutation causing Alport glomerulosclerosis with abnormal collagen $\alpha 3(\text{IV})$ trimers," *Kidney Int.* (2014) 85:1461-1468].
- [0435] 4주 내지 5주령 COL4A4 녹아웃 마우스는 4주 동안 3mg/kg 또는 10mg/kg의 경구 위관 영양법에 의해 투여된 화합물 1의 1일 1회 용량을 제공받았고; 대조군 동물에게는 비히클이 투여되었다. 체중은 매일 기록하고, 요중 단백질 및 크레아티닌은 매주 기록하고, 요중 단백질 대 크레아티닌의 비율(UPCR)을 계산하였다.
- [0436] 도 8에 도시된 바와 같이, 3mg/kg 또는 10mg/kg의 화합물 1은 요중 단백질 대 크레아티닌 비율에 영향을 미치지 않았다.
- [0437] **실시예 13 DOCA-염 고혈압 래트의 화합물 2의 효과**
- [0438] 이 연구의 목적은 테옥시코르티코스테론 아세테이트(DOCA)-염 고혈압 래트에서 알부민뇨의 발달 및/또는 진행을 약화시키는 TRCP5 억제제인, 화합물 2의 효과를 평가하는 것이었다.
- [0439] DOCA-염 고혈압 래트 모델은 소변 단백질 및 알부민 배설의 증가된 수준을 특징으로 하는 FSGS 표현형으로 이어지는 신장 기능 장애를 갖는 미네랄 코르티코이드 고혈압의 잘 확립된 모델이다. [Schenk et al., "The pathogenesis of DOCA-salt hypertension," *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* (May 1992) 27(3):161-170; Gomez-Sanchez et al., "Mineralocorticoids, salt and high blood pressure," *Steroids* (1996) 61:184-188.]
- [0440] 6 내지 7주령의 스프라그 돌리 래트를 일방적으로 신장 절제하고; 1주일 회복 후, 래트에게 DOCA 펠릿(45mg)을 이식하고 4주 처리 동안 0.9% NaCl과 0.2% KCl을 함유한 수돗물을 제공하였다(1일). 1일에, DOCA-염 래트는 4주 동안 10mg/kg 또는 1주 동안 60mg/kg 이어서 3주 동안 100mg/kg의 피하(SC) 주사에 의해 투여된 화합물 2의 1일 1회 용량을 제공받았고, DOCA 처리를 위한 대조군 동물에는 비히클이 투여되었다. 실리콘-물 펠릿이 이식된 가짜 동물은 수돗물이 제공되었고, 비히클의 SC 투여를 제공받았다. 체중은 매일 기록하였고, 단백뇨, 알부민뇨 및 동맥 혈압은 매주 기록하였다.
- [0441] 화합물 2를 투여한 동물에서 부작용이 관찰되지 않았다. DOCA 또는 DOCA 및 화합물 2로 처리된 래트에서 체중 및 요중 크레아티닌 배설에 유의한 차이가 없었다. DOCA 또는 DOCA 및 화합물 2을 투여받은 동물은 가짜 동물과 비교하여, 1주차에서 4주차까지 평균 동맥 혈압(BP), 이완기 및 수축기 BP가 상승하였다.
- [0442] DOCA-염 처리 후 비히클 또는 화합물 2을 제공받은 동물에서 일당 생성된 소변 부피 및 물 섭취량이 또한 상승하였다.

- [0443] 도 9에 나타난 바와 같이, 10mg/kg 및 60/100mg/kg의 화합물 2는 2주차에서 4주차까지 요중 알부민 배설을 약화시켰고, 감소는 DOCA-비히클 대조군 래트와 비교하여 4주차에 유의성에 도달하였다(p 값 <0.05).
- [0444] **실시예 14 DOCA-염 고혈압 래트의 화합물 3의 효과**
- [0445] 이 연구의 목적은 테옥시코르티코스테론 아세테이트(DOCA)-염 고혈압 래트에서 알부민뇨의 발달 및/또는 진행을 약화시키는 TRCP5 억제제인, 화합물 3의 효과를 평가하는 것이었다.
- [0446] DOCA-염 고혈압 래트 모델은 소변 단백질 및 알부민 배설의 증가된 수준을 특징으로 하는 FSGS 표현형으로 이어지는 신장 기능 장애를 갖는 미네랄 코르티코이드 고혈압의 잘 확립된 모델이다. [Schenk et al., "The pathogenesis of DOCA-salt hypertension," *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* (May 1992) 27(3):161-170; Gomez-Sanchez et al., "Mineralocorticoids, salt and high blood pressure," *Steroids* (1996) 61:184-188.]
- [0447] 6 내지 7주령의 스프라그 돌리 래트를 일방적으로 신장 절제하고; 1주일 회복 후, 래트에게 DOCA 펠릿(45mg)을 이식하고 4주 처리 동안 0.9% NaCl과 0.2% KCl을 함유한 수돗물을 제공하였다(1일). 1일에, DOCA-염 래트는 4주 동안 30mg/kg의 경구 위관 영양법에 의해 투여된 화합물 3의 1일 1회 용량을 제공받았고, DOCA 처리를 위한 대조군 동물에는 비히클 또는 미네랄코르티코이드 수용체 길항제(MCRA) 에플레레논이 1일 2회 50mg/kg의 경구 위관 영양법에 의해 투여되었다. 실리콘-물 펠릿이 이식된 가짜 동물은 수돗물이 제공되었고, 비히클의 SC 투여를 제공받았다. 체중은 매일 기록하였고, 단백질, 알부민뇨 및 동맥 혈압은 매주 기록하였다.
- [0448] 화합물 3을 투여한 동물에서 부작용이 관찰되지 않았다. DOCA 또는 DOCA 및 화합물 3 또는 에플레레논으로 처리된 래트에서 체중 및 요중 크레아티닌 배설에 유의한 차이가 없었다. DOCA 또는 DOCA 및 화합물 3, 또는 DOCA 및 에플레레논을 투여받은 동물은 가짜 동물과 비교하여, 1주차에서 4주차까지 평균 동맥 혈압(BP), 이완기 및 수축기 BP가 상승하였다. DOCA-염 처리 후 비히클, 화합물 3 또는 에플레레논을 제공받은 동물에서 일당 생성된 소변 부피 및 물 섭취량이 또한 상승하였다.
- [0449] 도 10에 나타난 바와 같이, 30mg/kg의 화합물 3은 DOCA-비히클 대조군 래트와 비교하여, 4주차에 요중 알부민 배설을 유의미하게 약화시켰다(p 값 <0.05). 에플레레논은 또한 DOCA-비히클 대조군 래트와 비교하여 4주차에 요중 알부민 배설을 유의미하게 약화시켰다(p 값 <0.05).
- [0450] **실시예 15 DOCA-염 고혈압 래트의 화합물 4의 효과**
- [0451] 이 연구의 목적은 테옥시코르티코스테론 아세테이트(DOCA)-염 고혈압 래트에서 알부민뇨의 발달 및/또는 진행을 약화시키는 TRCP5 억제제인, 화합물 4의 효과를 평가하는 것이었다.
- [0452] DOCA-염 고혈압 래트 모델은 소변 단백질 및 알부민 배설의 증가된 수준을 특징으로 하는 FSGS 표현형으로 이어지는 신장 기능 장애를 갖는 미네랄 코르티코이드 고혈압의 잘 확립된 모델이다. [Schenk et al., "The pathogenesis of DOCA-salt hypertension," *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* (May 1992) 27(3):161-170; Gomez-Sanchez et al., "Mineralocorticoids, salt and high blood pressure," *Steroids* (1996) 61:184-188.]
- [0453] 6 내지 7주령의 스프라그 돌리 래트를 일방적으로 신장 절제하고; 1주일 회복 후, 래트에게 DOCA 펠릿(45mg)을 이식하고 2주 처리 동안 0.9% NaCl과 0.2% KCl을 함유한 수돗물을 제공하였다(1일). 1일에, DOCA-염 래트는 2주 동안 20mg/kg, 50mg/kg 또는 100mg/kg의 경구 위관 영양법에 의해 투여된 화합물 4의 1일 1회 용량을 제공받았고, DOCA 처리를 위한 대조군 동물에는 비히클이 투여되었다. 실리콘-물 펠릿이 이식된 가짜 동물은 수돗물이 제공되었고, 비히클의 복강내(IP) 투여를 제공받았다. 체중은 매일 기록하였고, 단백질, 알부민뇨 및 동맥 혈압은 매주 기록하였다.
- [0454] 화합물 4을 투여한 동물에서 부작용이 관찰되지 않았다. DOCA 또는 DOCA 및 화합물 4로 처리된 래트에서 체중 및 요중 크레아티닌 배설에 유의한 차이가 없었다. DOCA 또는 DOCA 및 화합물 4을 투여받은 동물은 가짜 동물과 비교하여, 1주차에서 2주차까지 평균 동맥 혈압(BP), 이완기 및 수축기 BP가 상승하였다.
- [0455] 비히클 또는 화합물 4와 함께 DOCA-염 처리를 제공받은 동물에서 일당 생성된 소변 부피 및 물 섭취량이 또한 상승하였다.
- [0456] 도 11에 나타난 바와 같이, 20mg/kg, 50mg/kg, 및 100mg/kg의 화합물 4는 DOCA-비히클 대조군 래트와 비교하여, 2주차에 요중 단백질 배설을 유의미하게 약화시켰다(p 값 <0.05).
- [0457] **실시예 16 DOCA-염 고혈압 래트의 사이클로스포린 A 및 타클로리무스의 효과**

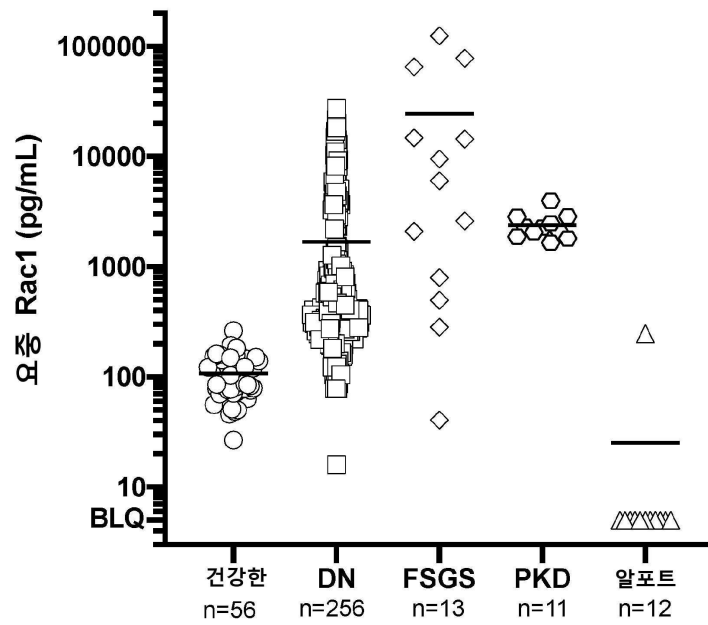
- [0458] 이 연구의 목적은 데옥시코르티코스테론 아세테이트(DOCA)-염 고혈압 래트에서 알부민뇨의 발달 및/또는 진행을 악화시키는 칼시뉴린 억제제인, 사이클로스포린 A 및 타클로리무스의 효과를 평가하는 것이었다.
- [0459] DOCA-염 고혈압 래트 모델은 소변 단백질 및 알부민 배설의 증가된 수준을 특징으로 하는 FSGS 표현형으로 이어지는 신장 기능 장애를 갖는 미네랄 코르티코이드 고혈압의 잘 확립된 모델이다. [Schenk et al., "The pathogenesis of DOCA-salt hypertension," *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* (May 1992) 27(3):161-170; Gomez-Sanchez et al., "Mineralocorticoids, salt and high blood pressure," *Steroids* (1996) 61:184-188.]
- [0460] 6 내지 7주령의 스프라그 돌리 래트를 일방적으로 신장 절제하고; 1주일 회복 후, 래트에게 DOCA 펠릿(45mg)을 이식하고 3주 처리 동안 0.9% NaCl과 0.2% KCl을 함유한 수돗물을 제공하였다(1일). 1일에, DOCA-염 래트는 3주 동안 3mg/kg의 경구 위관 영양법에 의해 1일 1회 용량의 사이클로스포린 A 또는 2주 동안 0.3mg/kg에 이어서 1주일 동안 0.1mg/kg의 위관 영양법에 의해 1일 1회 용량의 타클로리무스를 제공받았고, DOCA 처리를 위한 대조군 동물에는 비히클이 투여되었다. 실리콘-물 펠릿이 이식된 가짜 동물은 수돗물이 제공되었고, 비히클의 투여를 제공받았다. 단백질 및 알부민뇨는 매주 기록하고, 체중은 매일 기록하였다.
- [0461] DOCA 또는 DOCA 및 사이클로스포린 A를 투여한 동물에서 부작용이 관찰되지 않았다. DOCA 및 타클로리무스로 처리된 래트에서 유의한 체중 감소가 있었고, 타클로리무스의 용량은 투여 2주 후에 0.3 mg/kg에서 0.1 mg/kg으로 조정되어 체중 감소가 역전되었다.
- [0462] 비히클, 사이클로스포린 A 또는 타클로리무스와 함께 DOCA-염 처리를 제공받은 동물에서 일당 생성된 소변 부피 및 물 섭취량이 또한 상승하였다.
- [0463] 도 12에 나타낸 바와 같이, 3 mg/kg의 사이클로스포린 A는 DOCA 비히클 대조군 래트와 비교하여 3주차에 요중 알부민 배설을 유의하게 감소시켰고(p 값 <0.05), 0.3/0.1mg/mg의 타클로리무스는 DOCA 비히클 대조군 래트와 비교하여 2주차 및 3주차에 요중 알부민 배설을 유의하게 감소시켰다(p 값 <0.05).
- [0464] **실시예 17 급성 신장 손상이 있는 COVID-19 양성 환자의 요중 Rac1 분석**
- [0465] 이 연구의 목적은 PCR 검사에서 COVID-19에 대해 양성 반응을 보인 급성 신장 손상("AKI") 환자의 소변에서 Rac1 단백질의 양을 측정하는 것이었다.
- [0466] 양성 COVID-19 검사 후 활성 AKI가 있는 6명의 환자의 소변 샘플을 실시예 2에 기술된 바와 같이 얻고, 처리하고, 분석하였다. 6명의 환자에 대한 평균 Rac1 값은 $4221.13 \pm 5825.17 \text{ pg/ml}$ (정상 환자의 경우 $107.0 \pm 44.6 \text{ pg/mL}$ 에 비해)였다. 도 13은 6명의 환자 중 3명이 정상 환자의 ~300pg/ml 상한선보다 적어도 8배 상승된 Rac1 수준을 가짐을 보여준다. 이것은 AKI가 있는 COVID-19 환자의 서브세트가 본 발명의 방법으로 치료할 수 있을 만큼 충분히 높은 요중 Rac1 농도(예를 들어, 선결 역치 초과)를 가질 것임을 시사한다.
- [0467] 참조에 의한 통합
- [0468] 본원에 인용된 모든 미국 특허, 및 미국 및 PCT 공개 특허 출원은 본원에 인용에 의해 포함된다.
- [0469] 등가물
- [0470] 전술한 명세서는 당업자가 본 발명을 실시할 수 있기에 충분하다. 본 발명은 실시예가 본 발명의 일 양태의 단일 예시로서 의도되고 다른 기능적으로 동등한 구현예가 본 발명의 범위 내에 있기 때문에, 제공된 실시예에 의해 범위가 제한되지 않는다. 본원에 도시되고 기술된 것들에 더하여 본 발명의 다양한 수정은 전술한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이며 첨부된 청구범위의 범위에 속한다. 본 발명의 장점 및 목적은 본 발명의 각 구현예에 반드시 포함되는 것은 아니다.

도면

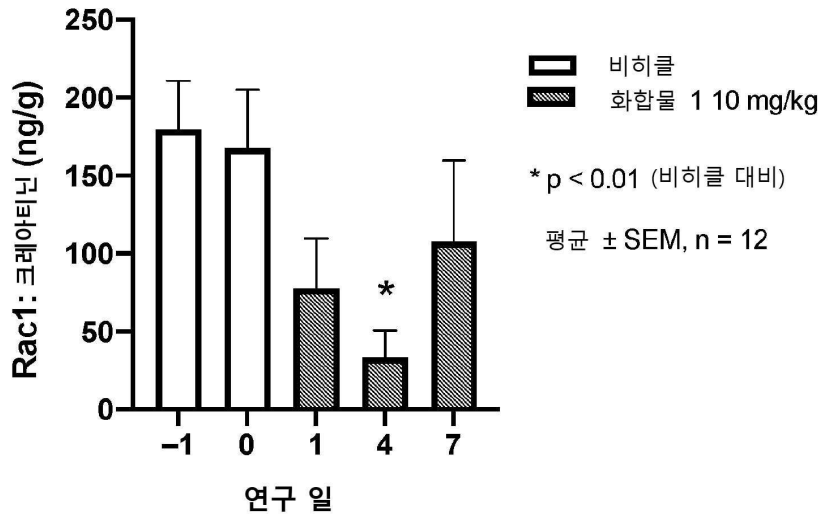
도면1a



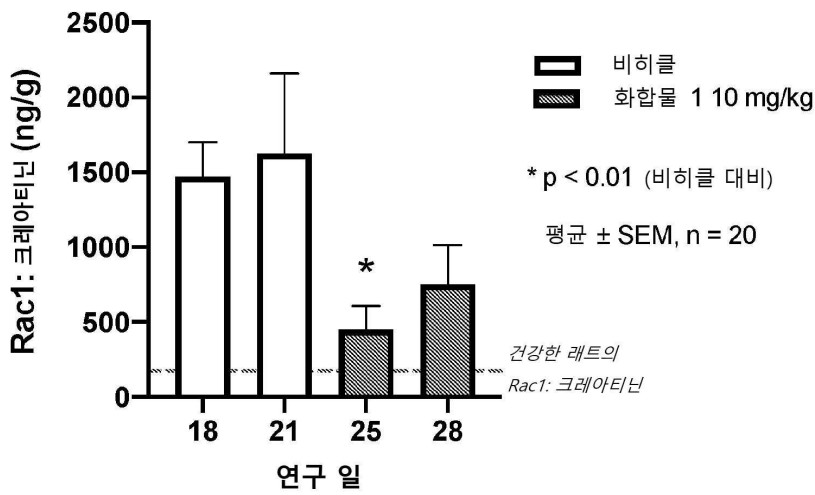
도면1b



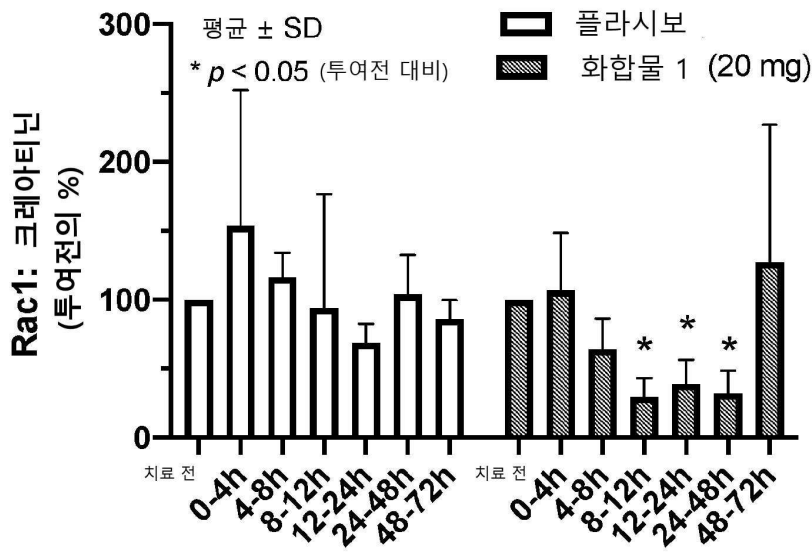
도면2



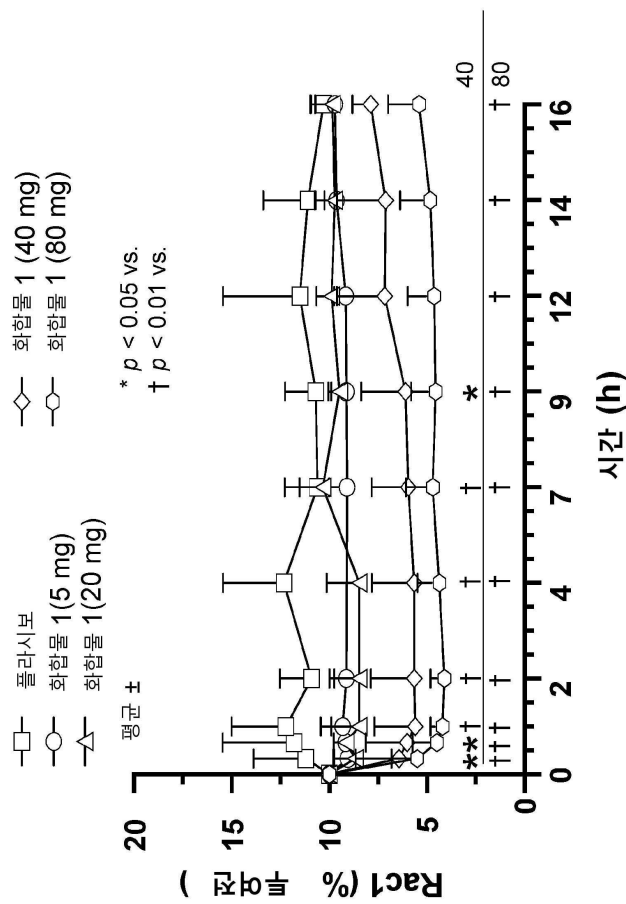
도면3



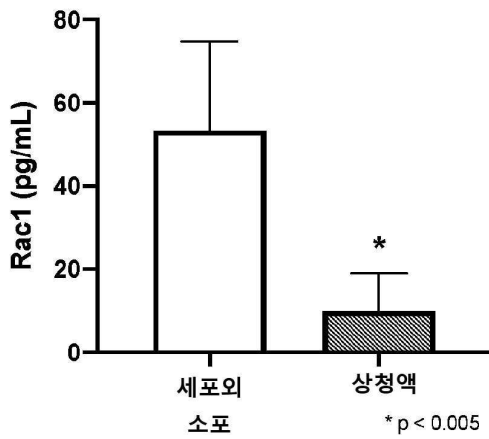
도면4a



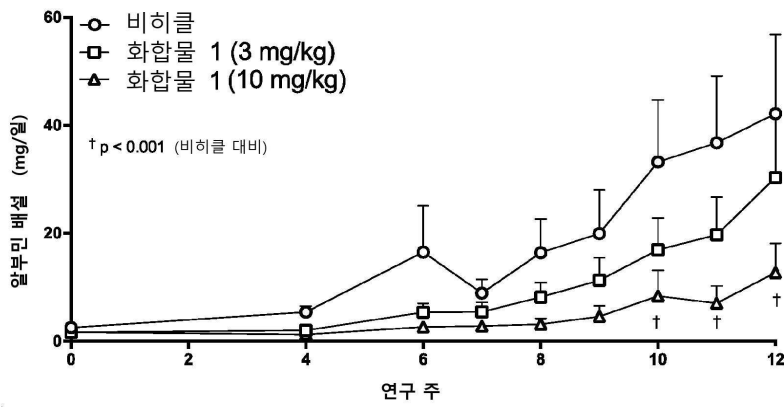
도면4b



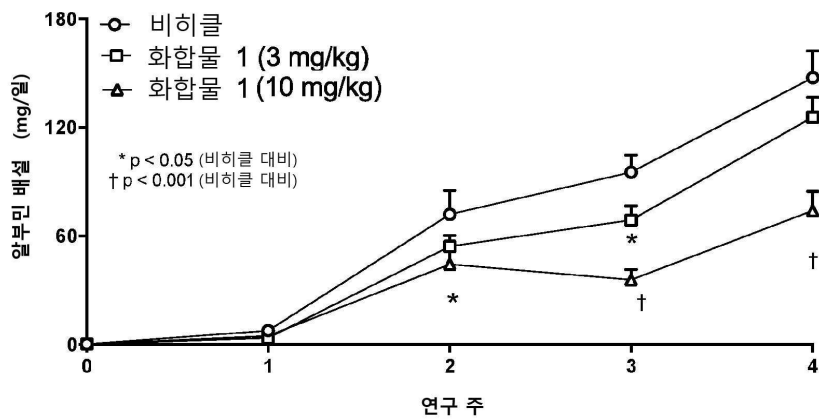
도면5



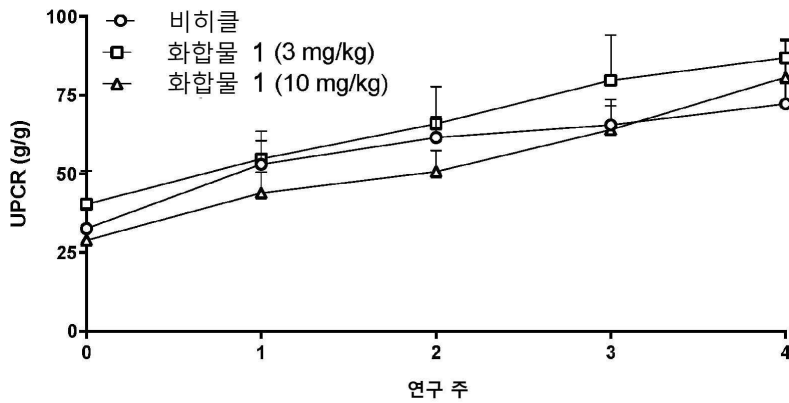
도면6



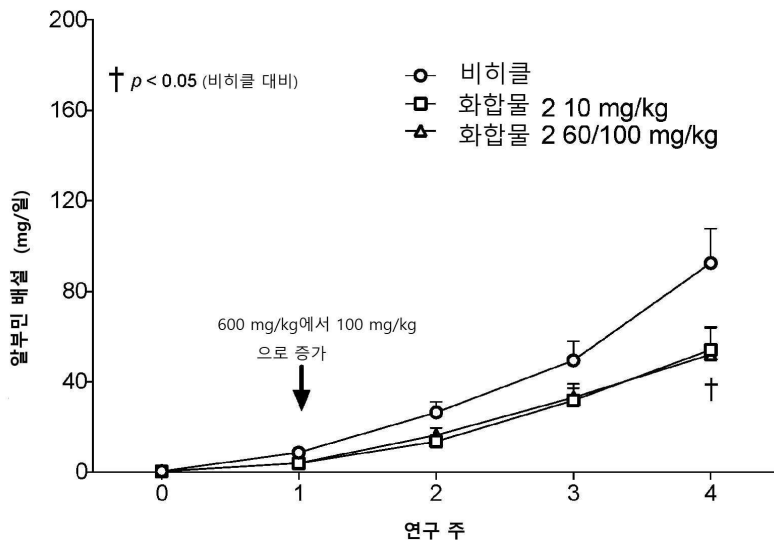
도면7



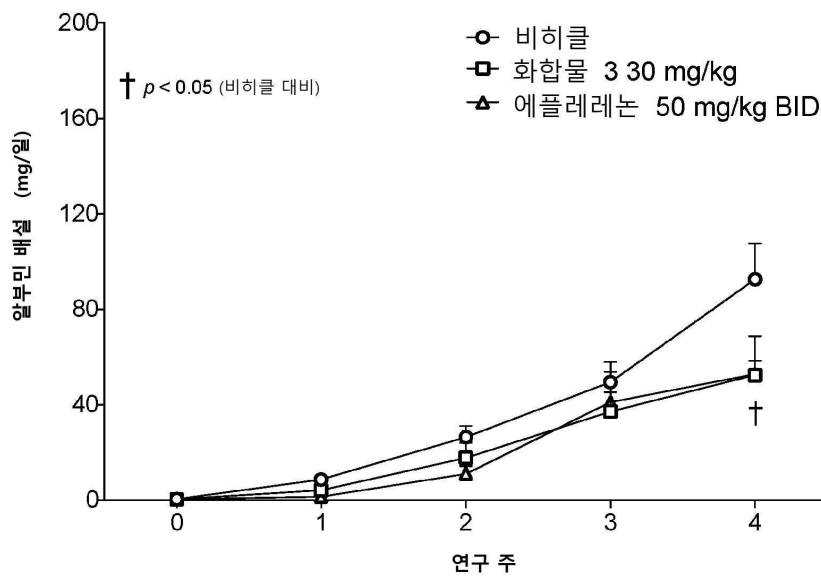
도면8



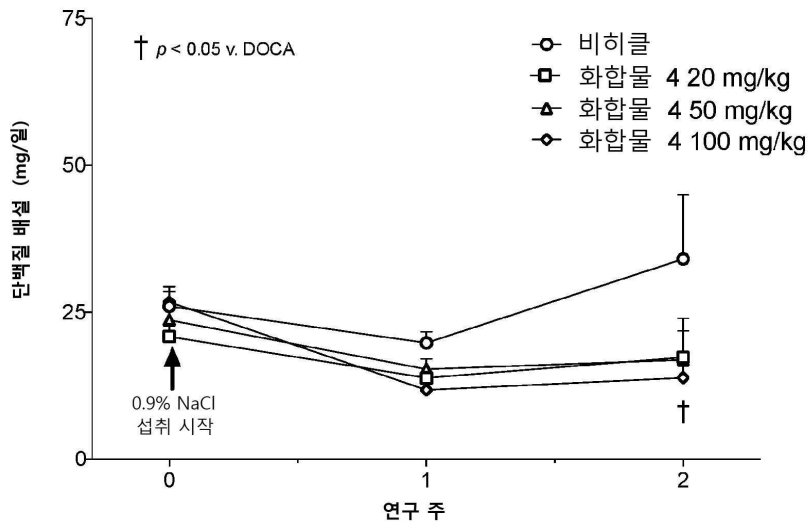
도면9



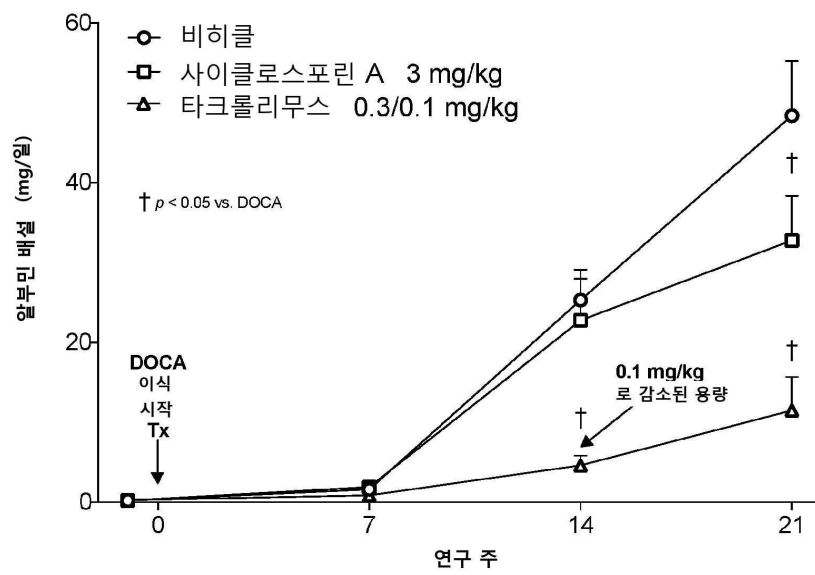
도면10



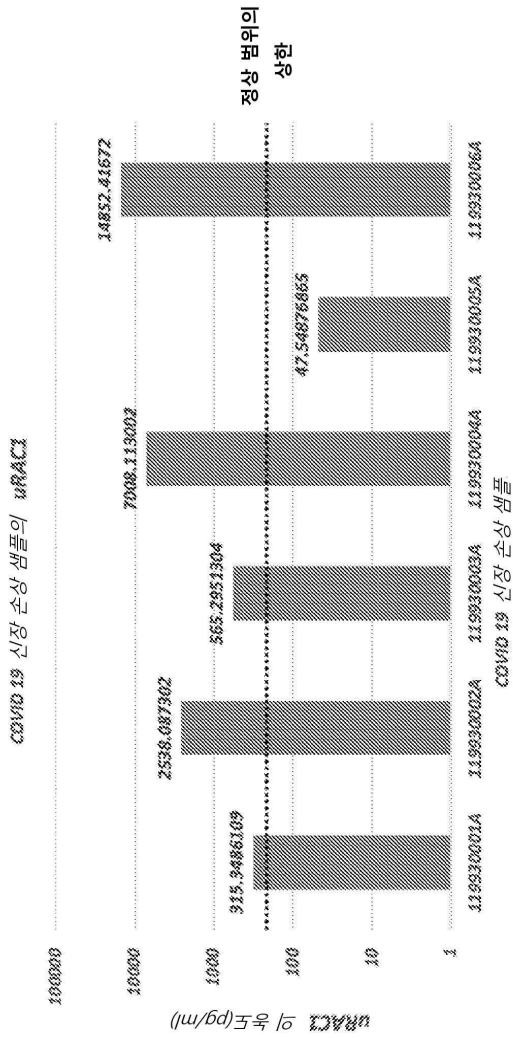
도면11



도면12



도면13a



도면 13b

