



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0025444
(43) 공개일자 2023년02월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/455 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4439 (2013.01)
A61K 31/455 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7001508
(22) 출원일자(국제) 2021년06월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년01월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/037377
(87) 국제공개번호 WO 2021/257532
국제공개일자 2021년12월23일
(30) 우선권주장
63/152,516 2021년02월23일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
인사이트 코퍼레이션
미국 델라웨어주 19803 윌밍톤 어거스틴 컷-오프 1801
(72) 발명자
셰기 프란시스
스위스 1003 로잔 아브뉴 생테-뤼세 12
아사티아니 에카테리네
스위스 1297 푸넥스 슈밍 데 폰테 13
천 야오위
미국 델라웨어주 19711 뉴어크 윌로우 크릭 레인 9
(74) 대리인
장훈

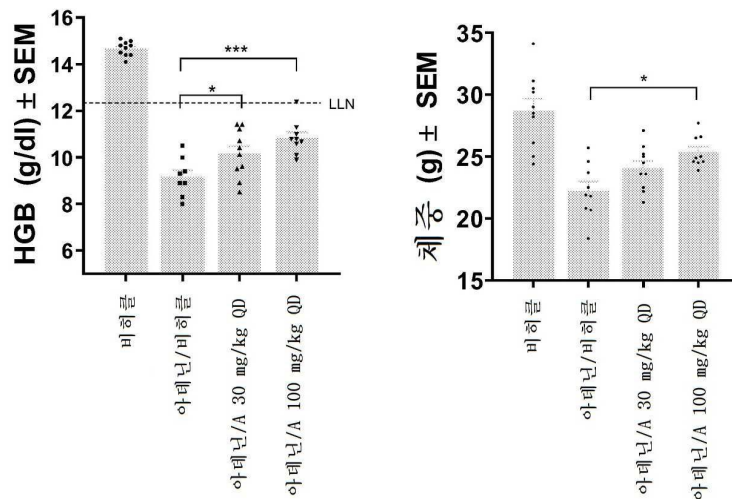
전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 **빈혈 치료를 위한 ALK2 저해제**

(57) 요약

본 명세서에서는 치료학적 유효량의 ALK2 저해제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 빈혈 치료를 필요로 하는 대상체에서 빈혈을 치료하는 방법이 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 7/06 (2018.01)

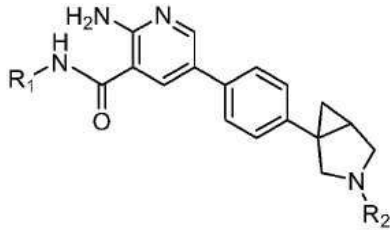
(30) 우선권주장
63/039,742 2020년06월16일 미국(US)
63/056,761 2020년07월27일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

빈혈의 치료를 필요로 하는 대상체에서 빈혈의 치료에 사용하기 위한, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(I)

식 중,

R₁은 하이드록실 또는 C₁-C₃ 알콕시로 1, 2 또는 3개 선택적으로 치환된 브리징된 5원 내지 10원 사이클로알킬이고;

R₂는 C₁-C₃ 알킬, C₂-C₄ 알켄일, C₂-C₄ 알킬일, C₁-C₃ 알콕시, 3원 내지 6원 사이클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 모두는 R³으로 선택적으로 치환되고;

R³은 하이드록시, 할로, 사이아노, 나이트로, SO₂-C₁-C₃ 알킬 및 SO₃H로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R₁이 하이드록시로 치환된 브리징된 C₆-사이클로알킬인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R₂가 테트라하이드로피란인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome; MDS)을 앓고 있는, 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 골수이형성 증후군(MDS)이 다계통 이형성을 갖는 MDS(MDS-MLD), 단일 계통 이형성을 갖는 MDS(MDS-SLD), 과잉 모세포를 갖는 MDS(MDS-EB), 단리된 del(5q)을 갖는 MDS, 및 분류되지 않는 MDS(MDS-U)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 다발성 골수종(multiple myeloma: MM)을 앓고 있는, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 골수섬유증(myelofibrosis: MF)을 앓고 있는, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 빈혈이 철-불응성 철 결핍 빈혈(iron-refractory iron deficiency anemia: IRIDA)인, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 수혈-의존성인, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 수혈-의존성이 아닌, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 경구 투여되는, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 빈혈 치료를 위한 단일요법으로서 투여되는, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 약 5mg 내지 약 500mg의 용량으로 1일 1회(QD) 투여되는, 화합물.

청구항 17

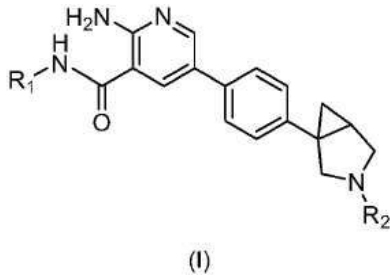
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 약 50mg의 용량으로 1일 1회(QD) 투여되는, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 5mg, 25mg 또는 50mg의 정제, 또는 이들의 조합으로서 투여되는, 화합물.

청구항 19

헵시딘 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 헵시딘 수준을 감소시키는 데 사용하기 위한, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



식 중,

R₁은 하이드록실 또는 C₁-C₃ 알콕시로 1, 2 또는 3개 선택적으로 치환된 브리징된 5원 내지 10원 사이클로알킬이고;

R₂는 C₁-C₃ 알킬, C₂-C₄ 알켄일, C₂-C₄ 알킨일, C₁-C₃ 알콕시, 3원 내지 6원 사이클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 모두는 R³으로 선택적으로 치환되고;

R³은 하이드록시, 할로, 사이아노, 나이트로, SO₂-C₁-C₃ 알킬 및 SO₃H로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 20

제19항에 있어서, R₁이 하이드록시로 치환된 브리징된 C₈-사이클로알킬인, 화합물.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, R₂가 테트라하이드로피란인, 화합물.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

청구항 24

제22항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

청구항 25

제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 빈혈을 앓고 있는, 화합물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 빈혈이 철-불응성 철 결핍 빈혈(IRIDA)인, 화합물.

청구항 27

제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 수혈-의존성인, 화합물.

청구항 28

제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 수혈-의존성이 아닌, 화합물.

청구항 29

제19항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 골수이형성 증후군(MDS)을 앓고 있는, 화합물.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 골수이형성 증후군(MDS)이 다계통 이형성을 갖는 MDS(MDS-MLD), 단일 계통 이형성을 갖는 MDS(MDS-SLD), 과잉 모세포를 갖는 MDS(MDS-EB), 단리된 del(5q)을 갖는 MDS, 및 분류되지 않는 MDS(MDS-U)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 31

제19항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 다발성 골수종(MM)을 앓고 있는, 화합물.

청구항 32

제19항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 골수섬유증(MF)을 앓고 있는, 화합물.

청구항 33

제19항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 경구 투여되는, 화합물.

청구항 34

제19항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 헵시딘 수준을 감소시키기 위한 단일요법으로서 투여되는, 화합물.

청구항 35

제19항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 약 5mg 내지 약 500mg의 용량으로 1일 1회(QD) 투여되는, 화합물.

청구항 36

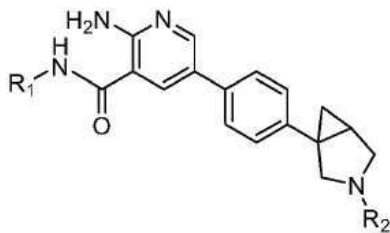
제19항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 약 50mg의 용량으로 1일 1회(QD) 투여되는, 화합물.

청구항 37

제19항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 5mg, 25mg 또는 50mg의 정제, 또는 이들의 조합으로서 투여되는, 화합물.

청구항 38

만성 신장 질환(chronic kidney disease: CKD)-유발 빈혈의 치료를 필요로 하는 대상체에서 만성 신장 질환(CKD)-유발 빈혈을 치료하는 데 사용하기 위한, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(I)

식 중,

R₁은 하이드록실 또는 C₁-C₃ 알콕시로 1, 2 또는 3개 선택적으로 치환된 브리징된 5원 내지 10원 사이클로알킬이 고;

R₂는 C₁-C₃ 알킬, C₂-C₄ 알켄일, C₂-C₄ 알킨일, C₁-C₃ 알콕시, 3원 내지 6원 사이클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 모두는 R³으로 선택적으로 치환되고;

R³은 하이드록시, 할로, 사이아노, 나이트로, SO₂-C₁-C₃ 알킬 및 SO₃H로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 39

제38항에 있어서, R₁이 하이드록시로 치환된 브리징된 C₈-사이클로알킬인, 화합물.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, R₂가 테트라하이드로피란인, 화합물.

청구항 41

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로 [2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴 아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로-[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로-[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

청구항 43

제41항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

청구항 44

제38항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 경구 투여되는, 화합물.

청구항 45

제38항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 만성 신장 질환(CKD)-유발 빈혈을 치료 하기 위한 단일요법으로서 투여되는, 화합물.

청구항 46

제38항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 약 5mg 내지 약 500mg의 용량으로 1일 1회(QD) 투여되는, 화합물.

청구항 47

제38항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 약 50mg의 용량으로 1일 1회(QD) 투여 되는, 화합물.

청구항 48

제38항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물이 5mg, 25mg 또는 50mg의 정제, 또는 이 들의 조합으로서 투여되는, 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2021년 2월 23일자로 출원된 미국 가출원 제63/152,516호, 2020년 7월 27일자로 출원된 미국 가출원 제63/056,761호, 및 2020년 6월 16일자로 출원된 미국 가출원 제63/039,742호를 우선권으로 주장하며, 이들의 내용은 전문이 본 명세서에 원용된다.

배경 기술

[0003] 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome: MDS)은 비효과적인 조혈, 형태학적 이형성, 말초 혈액 혈구감소증, 및 급성 골수성 백혈병으로의 높은 진행 위험을 특징으로 하는 클론 줄기 장애(clonal stem disorder)이다. 대부분의 환자는 국제 예후 점수 시스템 기준(International Prognostic Scoring System criteria)에 의해 정의된 바와 같이, 저-위험 또는 중간-위험 MDS를 갖는다. 빈혈은 이러한 MDS 환자에서 주요 치료적 난제(therapeutic challenge)이고, 이들 중 85%에서 존재한다. MDS에서 빈혈의 병태생리는 특히 초기 단계(즉, 저-위험) MDS에서, 염증성 빈혈의 병태생리와 겹칠 수 있다. 많은 MDS 환자에서, 예를 들어, IL-6에서 전염증성 사이토카인의 수준은 염증 동안 헵시딘의 합성을 유도하는 것으로 나타났다. 이러한 환자의 경우, 치료 표준(standard of care)은 주로 이들의 증상에 대한 지지 치료(supportive care): 빈혈 환자에 대한 RBC 수혈 및 ESA 및 출혈 및 감염의 위험 관리를 포함한다. 만성 빈혈 및 RBC 수혈은 생존에 영향을 미치는 독립적인 위험 인자이고, 철 과잉증(iron overload), 피로, 삶의 질 손상, 및 심혈관 위험 증가와 관련이 있다. ESA는 MDS를 갖는 일부 환자에게 임상적 이점을 제공할 수 있다. 그러나, ESA로 치료된 환자의 대략 30%만이 개선을 달성한다. 이점은 대개 기준선에서 낮은 에리트로포이에틴 수준을 갖는 소수의 환자로 제한된다. 대부분의 환자는 상승된 혈청 에리트로포이에틴 농도를 가지며, 이는 MDS에서 빈혈이 종종 외인성 ESA 투여에 의해 교정될 수 없는 비효율적인 적혈구 생성(erythropoiesis)에 기인함을 나타낸다. 빈혈의 치료 및 수혈 부담의 감소는 저-위험 또는 중간-위험 MDS를 갖는 환자의 주요 치료 목표이다. 특히 ESA의 실패 후, 이러한 환자에 대한 치료 옵션은 거의 없다.

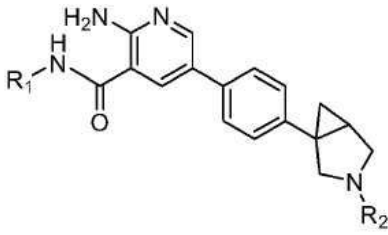
[0004] 빈혈은 또한 다발성 골수종(multiple myeloma: MM)을 앓고 있는 사람들에게 영향을 미친다: MM을 갖는 거의 모든 환자는 이들의 질환 과정 동안 빈혈에 의해 영향을 받을 것이다. 다발성 골수종은 골수에서 형질 세포(plasmatic cell)의 클론 증식, 및 모노클로날 감마병증(monoclonal gammopathy)을 특징으로 하는 악성 형질 세포 이형성증(plasma cell dyscrasia)이다. 증상이 있는 환자 및 이들의 치료 필요성은 CRAB 기준에 따라 고칼슘혈증(C), 신부전(R), 빈혈(A), 및/또는 골 병변(B)의 존재에 의해 정의된다(Kyle, RA; Rajkumar, S.V. *Leukemia* **2009**; 23:3-9). 미국에서 1,027명의 MM 환자에 대한 후향적 연구(retrospective study)에서는 빈혈(헤모글로빈 농도 < 120 g/l)이 진단시 환자의 73%에서 존재함을 입증하였다(Kyle et al 2003, *Mayo Clin Proc.* **2003**;78:21-33). MM 환자 720명을 대상으로 한 유럽 전역의 설문 조사에 따르면, 진단 시점에 환자의 29.7%가 ≤ 9.9 g/dl의 헤모글로빈 수준을 나타내었으며, 설문 조사 동안 임의의 시간에 이러한 환자의 85.3%가 빈혈을 가짐을 나타내었다(Birgegard G, et al. *Eur J Haematol.* **2006**;77:378-386). MM 환자 중 대략 10%는 8 g/dl 미만의 헤모글로빈 값을 갖는다(VanderWall K, et al. *Crit. Rev. Oncog.* **2013**;18:449-461). 무반응자 및 재발성 골수종 환자는 종종 계속해서 빈혈을 앓고 있다.

[0005] 빈혈은 또한 골수섬유증(MF)을 갖는 환자의 관리에서 난제를 나타낸다: MF를 갖는 환자의 35 내지 54%는 10 g/dl 미만의 헤모글로빈 수준을 갖는 것으로 보고되며, 이들 환자의 대략 25%는 진단시에 적혈구(RBC) 수혈에 의존한다. 상승된 혈청 헵시딘 수준은 MF 환자에서 감소된 헤모글로빈, RBC 수혈에 대한 요구사항 증가, 및 감소된 전체 생존과 관련이 있는 것으로 나타났다. 빈혈은 또한 만성 신장 질환(CKD)의 흔한 합병증이다. CKD에서 빈혈이 있는 환자의 현재 관리는 논란의 여지가 있으며, 최근 임상 시험은 적혈구 생성 자극제와 관련된 증가된 이환율 및 사망률을 입증하였다.

[0006] 빈혈, 특히 MDS, MM, CKD 또는 MF와 관련된 빈혈의 새로운 치료가 요구되고 있다.

발명의 내용

[0007] 본 명세서에서는, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 빈혈 치료를 필요로 하는 대상체에서 빈혈을 치료하는 방법이 제공된다:



(I)

- [0008]
- [0009] 식 중, 변수들은 본 명세서에 정의된다.
- [0010] 본 명세서에서 제공되는 방법에서, 화학식 I의 화합물의 R₁은 하이드록시로 치환된 브리징된 C₈-사이클로알킬일 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물의 R₂는 테트라하이드로피란일 수 있다.
- [0011] 화학식 I의 화합물은 화합물 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염일 수 있다.
- [0012] 화학식 I의 화합물은 또한 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염일 수 있다.
- [0013] 화학식 I의 화합물은 또한 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염일 수 있다.
- [0014] 화학식 I의 화합물은 또한 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 푸마레이트 이수화물일 수 있다.
- [0015] 본 명세서에서 제공되는 빈혈을 치료하는 방법에서, 대상체는 골수이형성 증후군(MDS)을 앓을 수 있다. 골수이형성 증후군(MDS)은 다계통 이형성을 갖는 MDS(MDS-MLD), 단일 계통 이형성을 갖는 MDS(MDS-SLD), 과잉 모세포를 갖는 MDS(MDS-EB), 단리된 del(5q)을 갖는 MDS, 및 분류되지 않는 MDS(MDS-U)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0016] 또한, 본 명세서에서 제공되는 빈혈을 치료하는 방법에서, 대상체는 다발성 골수종(MM)을 앓을 수 있다. 대상체는 또한 수혈-의존적이거나 수혈-의존적이지 않을 수 있다.
- [0017] 빈혈을 치료하는 방법에서 대상체는 또한 골수이형성 증후군 및 골수증식성 신생물(MDS/MPN) 중첩 증후군, 예컨대, 만성 골수단구성 백혈병(CMML) 및 분류되지 않는 MDS/MPN 중첩 증후군을 앓을 수 있다.
- [0018] 본 명세서에서 제공되는 방법의 빈혈은 철-불응성 철 결핍 빈혈(IRIDA)일 수 있다.
- [0019] 본 명세서에서 제공되는 빈혈을 치료하는 방법에서, 대상체는 골수섬유증(MF)을 앓을 수 있다. MF를 앓고 있는 대상체는 수혈-의존적이거나 수혈-의존적이지 않을 수 있다.
- [0020] 화학식 I의 화합물은 경구 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 또한 빈혈의 치료를 위한 단일요법으로서 투여될 수 있다. 이러한 화합물은 약 5mg 내지 약 500mg의 용량으로 1일 1회(QD)투여되거나, 보다 특히, 약 50mg의 용량으로 1일 1회(QD) 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 5mg, 25mg 또는 50mg 정제, 또는 이들의 조합으로서 투여될 수 있다.
- [0021] 또한 본 명세서에서는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 헵시딘 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 헵시딘 수준을 감소시키는 방법이 제공된다.
- [0022] 헵시딘 수준을 감소시키는 방법의 대상체는 빈혈을 앓을 수 있다. 빈혈은 철-불응성 철 결핍 빈혈(IRIDA)일 수 있다. 대상체는 수혈-의존적이거나 수혈-의존적이지 않을 수 있다.
- [0023] 또한 본 명세서에서는 골수이형성 증후군(MDS)을 앓고 있는 대상체에서 헵시딘 수준을 감소시키는 방법이 제공된다. 골수이형성 증후군(MDS)은 다계통 이형성을 갖는 MDS(MDS-MLD), 단일 계통 이형성을 갖는 MDS(MDS-SLD),

과잉 모세포를 갖는 MDS(MDS-EB), 단리된 del(5q)을 갖는 MDS, 및 분류되지 않는 MDS(MDS-U)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0024] 헵시딘 수준을 감소시키는 방법의 대상체는 다발성 골수종(MM)을 앓을 수 있다. 헵시딘 수준을 감소시키는 방법의 대상체는 골수섬유증(MF)을 앓을 수 있다. 헵시딘 수준을 감소시키는 방법의 대상체는 골수증식성 신생물(MPN)을 앓을 수 있다. 헵시딘 수준을 감소시키는 방법의 대상체는 만성 신장 질환(CKD)을 앓을 수 있다.

[0025] 헵시딘 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 헵시딘 수준을 감소시킬 때, 화학식 I의 화합물은 경구 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 또한 빈혈의 치료를 위한 단일요법으로서 투여될 수 있다. 이러한 화합물은 약 5 mg 내지 약 500mg의 용량으로 1일 1회(QD) 투여되거나, 보다 특히 약 50mg의 용량으로 1일 1회(QD) 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물은 5mg, 25mg 또는 50mg 정제, 또는 이들의 임의의 조합으로서 투여될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0026] **도 1**은 마우스 아테닌-유도된 만성 신장 질환 모델의 결과를 도시한 것이다: 여기서, * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001 Tukey의 다중 비교 시험에 의한 일원 ANOVA, LLN = 정상 하한.

도 2는 신장 질환-빈혈 모델의 좌측 패널에서의 예방적 투여 및 우측 패널에서의 동시 투여의 결과를 도시한 것이다: 여기서, ** p < 0.01; *** p < 0.001 Tukey의 다중 비교 시험에 의한 일원 ANOVA, LLN = 정상 하한.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 본 명세서에서는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 빈혈 치료를 필요로 하는 대상체에서 빈혈을 치료하는 방법이 제공된다. 빈혈은 적혈구 수의 감소, 또는 혈액 내의 정상 헤모글로빈 양보다 적은 양인 것을 특징으로 한다. 빈혈은 또한 헤모글로빈의 산소-결합 능력 감소에 의해 야기될 수 있다.

[0028] 또한, 본 명세서에서는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 헵시딘 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 헵시딘 수준을 감소시키는 방법이 제공된다. 헵시딘은 간세포에서 주로 합성되는 작은 펩타이드 호르몬으로, 이는 철 외부수송체 페로포르틴에 결합하고 이의 내재화 및 분해를 유도함으로써 단핵구 및 대식세포로부터 십이지장 철 흡수 및 철 외부수송 둘 다를 감소시킨다(Nemeth E, et al. *Science*. **2004**;306:2090-2093; Theurl I, et al. *Haematologica*. **2011**; 96:1761-1769, Zhao N, Zhang AS, et al. *J Clin Invest*. **2013**;123(6):2337-2343). 상승된 혈청 헵시딘 수준은 세망내피 시스템 내에 철의 저장을 향상시키고, 감소된 철 이용가능성 및 철 제한 적혈구 생성을 초래한다. 부적절하게 증가된 헵시딘 발현은 인간에서 중증 기능성 철 결핍성 빈혈을 유발하고 만성 질환의 빈혈의 병태생리학의 중심이다(Weiss G, Goodnough LT. *N Engl J Med* **2005**;352:1011-1023).

[0029] 헵시딘의 업스트림 조절자인, 액티빈 수용체-유사 키나제-2(ALK2)의 억제제는 순환 철 수준을 증가시키고 빈혈을 개선시킬 것이다. 본 명세서에서 제공되는 화합물은 ALK2 키나제에 대해 강력한 활성을 가지고, 골 형태형성 단백질(bone morphogenetic protein; BMP)-유도된 헵시딘 생산을 억제한다.

[0030] 철에 의한 헵시딘의 항상성 조절은 대부분의 MDS 서브타입에서 파괴되고 과잉 모세포를 갖는 불응성 빈혈과 같은 두드러진 골수형성이상(prominent dysmyelopoiesis)을 갖는 병태 및 만성 골수단구성 백혈병(CMML)에서 거의 완전히 상실되는 것으로 관찰되었다(Santini V, et al. *PLoS ONE*. **2011**;6:e23109).

[0031] MM 환자에서 빈혈의 원인은 다인성(multifactorial)일 것이다: 골수종 자체에 의한 BM 침윤은 적혈구 전구체의 수 감소, (신장 손상 환자에서의) 에리트로포이에틴 결핍, 에리트로포이에틴에 대한 전-적혈모세포 및 CFU-E 세포의 반응성 감소, 만성 염증으로 인한 헵시딘의 생산 증가에 기인한 철 이용 장애, 및 과라단백질-유도된 혈장 부피의 증가를 초래한다(König et al, *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. **2013**;13:671-680).

[0032] 혈청 헵시딘은 건강한 개인 및 연령-일치 대조군과 비교하여 MM 환자에서 유의하게 더 높은 것으로 나타났다(Ibricevic-Balic et al, *Med Arch*. **2016** Dec;70: 429-432; Victor et al, *Clin Lab*. **2017**;63:1273-1277; 및 Maes et al, *Blood*. **2010**;116:3635-3644). 진단 시 III기 MM을 갖는 환자는 정상 대조군보다 더 높은 소변 헵시딘 수준을 가졌다. 헵시딘 혈청 수준은 MM 환자에서(Katodritou et al, *Am J Hematol*. **2008**;83:697-701), 및 MM 빈혈의 발병에 대한 증가된 헵시딘의 가능한 기여를 나타내는 정상 신장 기능을 갖는 MM 환자에서(Maes et al, 2010) 헤모글로빈 농도와 반비례한다. 또한, 정상 신장 기능을 갖는 골수종 환자에서, 소변 헵시딘은 진단

시 헤모글로빈 수준과 반비례 관계에 있는데, 이는 상향-조절된 헵시딘 발현과 빈혈 사이의 인과 관계를 강력하게 시사한다. 소변 헵시딘은 또한 혈청 페리틴 및 C-반응성 단백질과 유의하게 상관관계가 있다(Sharma et al, *Clin Cancer Res.* 2008;14: 3262-3267).

[0033] 철-불응성 철 결핍성 빈혈(IRIDA)은 드문 유전 형태의 철 결핍성 빈혈이다. 철 결핍성 빈혈은 철 부족으로 인해 적혈구 수가 낮을 때 발병한다. 철 결핍성 빈혈은 일반적으로 사람의 식이에서의 불충분한 철 또는 만성 혈액 손실로 인한 후천성 질환인 반면, IRIDA는 철 결핍을 유발하는, TMPRSS6 유전자의 돌연변이로부터 발생하는 상염색체 열성 병태이다(Bhatia, P, et al. *Pediatr. Hematol. Oncol. J.* 2017;2;48-53). 일반적인 형태의 후천성 철 결핍성 빈혈은 일반적으로 경구 철 보충물 또는 정맥내(IV) 철 주입으로 치료되지만, IRIDA 환자는 이러한 치료에 완전히 반응하지 않을 것이다.

[0034] 골수섬유증(MF)을 갖는 환자는 (골수의 조혈로 인한) 비장종대, (염증성 사이토카인의 과발현으로 인한) 과잉이화 증상(hypercatabolic symptom), 및 (골수 부전 및 비장 격리로 인한) 빈혈이 발생할 수 있다. MF는 주로 동종이계 조혈 줄기 세포 이식(ASCT)으로 치료 가능하며, 이는 소수의 MF 환자가 받는 것이 적합한 것으로 간주되는 요법이다. 따라서, 치료의 목표는 종종 완화적이다. JAK 저해제는 MF를 갖는 환자에게 요법을 제공할 수 있지만; 요법-관련 빈혈은 종종 이 치료의 단점이다. 따라서, 빈혈은 MF의 관리에서 난제로 남아 있고, 주요 충족되지 않은 요구를 나타낸다. 난치성 빈혈은 삶의 질을 저하시키고, 나쁜 결과를 예고하고, 일부 환자에서 완화 JAK 억제에 대한 접근을 제한하는 작용을 할 수 있다. MF-관련 빈혈에 대한 요법이 존재하지만, 이러한 요법은 이의 효능, 내구성 및 내약성에 있어서 제한적이다.

[0035] CKD의 빈혈은 통상적으로 정상적혈구(normocytic), 정상변색성(normochromic), 및 저증식성(hypoproliferative)이다. 빈혈 관리는 재조합 인간 EPO의 도입으로 1980년대 후반에 혁명을 일으켰다. 이러한 및 관련 적혈구형성 자극제(ESA)는 환자의 쇠약해지는 증상을 개선하고, 이의 관련 합병증(2차 철 과잉, 감염, 및 이식을 방해하는 감각)을 갖는 수혈 의존으로부터 환자를 해방시킴으로써 환자에게 큰 이점을 제공하였다. 그러나, 초기 연구에서도, ESA를 투여받은 환자에서 고혈압, 발작, 및 투석 통로 응고(dialysis access clotting)의 악화를 포함하는 부작용이 언급되었다. 또한, ESA는 전향적 무작위 대조 시험에서 사망률, 비치명적 심혈관 이벤트, 좌심실 비대, 입원, 및 신장 질환의 진행과 같은, 빈혈과 관련된 부작용을 감소시키지 않는다.

[0036] 현재 개발 중인 요법은 빈혈-특이적 결과를 개선시킬 것이지만, 규제 승인 및 정식 임상 사용에 대한 경로는 아직 초기 단계에 있다.

[0037] 정의

[0038] 하기에 본 명세서에서 사용된 다양한 용어의 정의가 열거되어 있다. 이러한 정의는 특정 예에서 개별적으로 또는 더 큰 그룹의 일부로서 달리 제한되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 사용되는 용어에 적용된다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 개시내용의 화합물은 표준 명명법을 사용하여 기술된다.

[0039] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 일반적으로 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 일반적으로, 본 명세서에서 사용되는 명명법 및 세포 배양, 분자 유전학, 유기 화학, 및 펩타이드 화학에서의 실험실 절차는 당 분야에 널리 공지되고 통상적으로 사용되는 것들이다.

[0040] 본 명세서에서 사용되는 단수 용어는 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)의 문법적 대상을 지칭한다. 예로서, "요소(an element)"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다. 또한, 용어 "포함하는(including)"뿐만 아니라 "포함하다(include, includes)" 및 "포함된(included)"과 같은 다른 형태의 사용은 제한적이지 않다.

[0041] 본 명세서에서 사용되는 "약제학적 조합물" 또는 "조합물"은 조합 사용 또는 조합 제품에 대한 지침서가 있거나 없는 별도의 화합물의 제형을 지칭한다. 따라서, 조합 화합물은 완전히 별개의 약제학적 투여 형태 또는 또한 서로 독립적으로 판매되는 약제학적 조성물일 수 있으며, 여기서, 단지 이들의 조합 사용에 대한 지침서가 패키지 장비, 예를 들어, 전단(leaflet) 등에, 또는 다른 정보에 제공되고, 예를 들어, 공동으로 활동하기 위해 동시 또는 순차적 사용을 위해 의사 및 의료진에게 제공된다(예를 들어, 구두 의사소통, 서면 의사소통 등).

[0042] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 질환을 억제하는 것; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애

의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는(즉, 병리 및/또는 증상의 추가 발달을 저지하는) 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 억제하는 것, 또는 질병을 개선시키는 것; 예를 들어, 질환의 중증도를 감소시키는 것과 같은 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는(즉, 병리 및/또는 증상을 역전시키는) 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 개선시키는 것을 지칭한다.

- [0043] 본 명세서에서 사용되는 용어 "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"은 예방되는 상태, 질환 또는 장애와 관련되거나 이에 의해 야기되는 적어도 하나의 증상의 예방을 포함한다.
- [0044] 본 명세서에서 사용되는 용어 "환자", "개인" 또는 "대상체"는 인간 또는 비-인간 포유동물을 지칭한다. 비-인간 포유동물은, 예를 들어, 가축 및 애완동물, 예컨대, 양, 소, 돼지, 개과, 고양이과 및 해양 포유동물을 포함한다. 바람직하게는, 환자, 대상체 또는 개인은 인간이다.
- [0045] 본 명세서에서 사용되는 어구 "수혈 의존적"은 대상체가 지속적으로 낮은 혈소판 및/또는 RBC 수로 인해 8주보다 더 빈번하게 규칙적인 혈소판 및/또는 적혈구(RBC) 수혈을 받는 것을 의미한다.
- [0046] 본 명세서에서 사용되는 어구 "수혈 독립적"은 대상체가 적어도 연속 8주 동안 혈소판 및/또는 적혈구(RBC) 수혈을 받지 않음을 의미한다.
- [0047] 본 명세서에서 사용되는 용어 "단일요법"은 치료가 질환 또는 병태를 치료하기 위해 단일 활성 약제학적 성분을 사용하는 것을 의미한다. 단일요법은 여전히 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 사용한 치료를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 방법의 실시형태에서, 단일 활성 약제학적 성분은 화학식 I의 화합물이다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 야누스 키나제 저해제와 함께가 아닌 단일요법으로서 투여된다.
- [0048] 본 명세서에서 사용되는 용어 "유효량", "약제학적 유효량" 및 "치료학적 유효량"은 무독성이지만 원하는 생물학적 결과를 제공하기에 충분한 제제의 양을 지칭한다. 그 결과는 질환의 징후, 증상, 또는 원인의 감소 또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 요망되는 변경일 수 있다. 임의의 개인의 경우에 적절한 치료량은 일상적인 실험을 사용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다.
- [0049] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 폐기하지 않고 비교적 비독성인 물질, 예컨대, 담체 또는 희석제를 지칭하며, 즉, 물질은 요망되지 않는 생물학적 효과를 야기하지 않거나 성분들이 함유된 조성물의 성분들 중 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않는 개인에게 투여될 수 있다.
- [0050] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 기존의 산 또는 염기 모이어티를 이의 염 형태로 전환시킴으로써 모 화합물이 개질된 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는 염기성 잔기의 무기산 또는 유기산 염, 예컨대, 아민; 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염, 예컨대, 카복실산, 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 본 명세서에 기재된 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 무독성 무기산 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 무독성 염을 포함한다. 본 명세서에서 논의되는 약제학적으로 허용 가능한 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 유리 산 또는 염기 형태의 이러한 화합물을 물 또는 유기 용매, 또는 둘의 혼합물에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 아이소프로판올, 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 사용된다. 어구 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 모노, 또는 1:1, 염으로 제한되지 않는다. 예를 들어, "약제학적으로 허용 가능한 염"은 또한 비스-염, 예컨대, 비스-하이드로클로라이드 염을 포함한다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p.1418 및 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)]에서 확인되며, 이들 문헌 각각은 그 전문이 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.
- [0051] 본 명세서에서 사용되는 용어 "조성물" 또는 "약제학적 조성물"은 적어도 하나의 화합물과 약제학적으로 허용 가능한 담체의 혼합물을 지칭한다. 약제학적 조성물은 환자 또는 대상체에 대한 조성물의 투여를 용이하게 한다. 화합물을 투여하는 다수의 기술은 정맥내, 경구, 에어로졸, 비경구, 안과, 패 및 국소 투여를 포함하지만 이로 제한되지는 않는다.
- [0052] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 의도된 기능을 수행할 수 있도록, 환자에게 유용한 화합물을 운반 또는 수송하는 것과 연관된, 약제학적으로 허용 가능한 물질, 조성물 또는 담체, 예를 들어, 액체 또는 고체 충전제, 안정화제, 분산제, 현탁화제, 희석제, 부형제, 증점제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 통상적으로, 이러한 작제물은 신체의 한 기관 또는 일부로부터 신체의 다른 장기 또는 일부로 운반되

거나 수송된다. 각각의 담체는 본 명세서에 개시된 화합물을 포함하는 제형의 다른 성분과 상용성이고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용"되어야 한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체로서 역할할 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: 당, 예컨대, 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대, 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스, 및 이의 유도체, 예컨대, 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말 트래거캔스; 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예컨대, 코코아 버터 및 좌약 왁스; 오일, 예컨대, 땅콩 오일, 면실유, 잇꽃 오일, 참기름, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; 글리콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예컨대, 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스터, 예컨대, 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대, 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드; 표면 활성제; 알긴산; 발열원-무함유 수; 등장 식염수; 링거액; 에틸 알코올; 포스페이트 완충 용액; 및 약제학적 제형에 사용되는 다른 무독성 상용성 물질.

[0053] 본 명세서에서 사용되는 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 또한 본 명세서에 개시된 화합물의 활성과 상용 가능하고 환자에게 생리학적으로 허용되는 임의의 및 모든 코팅, 향균제 및 항진균제, 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 보충적인 활성 화합물이 또한 조성물에 혼입될 수 있다. "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 본 명세서에 개시된 화합물(들)의 약제학적으로 허용 가능한 염을 추가로 포함할 수 있다. 약제학적 조성물에 포함될 수 있는 다른 추가 성분은 당 분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA)]에 기재되어 있으며, 이러한 문헌은 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

[0054] 본 명세서에서 사용되는 용어 "ALK2" 또는 "ALK-2"는 ACVRLK2로도 공지된 액티빈 A 수용체, 유형 I(ACVRI); SKR1; ACVR1A; 액티빈 수용체 타입 I; 액티빈 수용체-유사 키나제 2; 세린/트레오닌-단백질 키나제 수용체 R1; TGF-B 슈퍼패밀리 수용체 타입 I; ACTRI; TSRI; 액티빈 A 수용체, 유형 II-유사 키나제 2; 액티빈 수용체 타입-1; 하이드록시알킬-단백질 키나제; ACTR-I; TSR-I을 지칭한다. 따라서, 본 명세서에서 사용되는 "ALK2 저해제"는 ALK2의 활성을 조절하는 화합물을 지칭한다.

[0055] 본 명세서에서 사용되는 용어 "단일 제형"은 유효량의 둘 다의 치료제를 환자에게 전달하도록 제형화된 단일 담체 또는 비히클을 지칭한다. 단일 비히클은 임의의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 함께 유효량의 작용제들 각각을 전달하도록 설계된다. 일부 실시형태에서, 비히클은 정제, 캡슐, 환제, 또는 패치이다. 다른 실시형태에서, 비히클은 용액 또는 현탁액이다.

[0056] 용어 "단위 용량"은 본 명세서에서 치료되는 환자에게 둘 다의 작용제를 하나의 투여 형태로 함께 동시 투여하는 것을 의미하기 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, 단위 용량은 단일 제형이다. 특정 실시형태에서, 단위 용량은 각각의 비히클이 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제와 함께 유효량의 작용제들 중 적어도 하나를 포함하도록 하나 이상의 비히클을 포함한다. 일부 실시형태에서, 단위 용량은 환자에게 동시에 투여되는 하나 이상의 정제, 캡슐, 환제 또는 패치이다.

[0057] "경구 투여 형태"는 경구 투여를 위해 처방되거나 의도된 단위 투여 형태를 포함한다.

[0058] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬"은 그 자체로 또는 또 다른 치환체의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미하고(즉, C₁-C₆-알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 의미함), 직쇄 및 분지쇄를 포함한다. 일 실시형태에서, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₆ 알킬기가 본 명세서에서 제공된다. 예는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 네오펜틸 및 헥실을 포함한다.

[0059] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알켄일"은 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 2 내지 4, 2 내지 6, 또는 2 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 탄화수소 모이어티로부터 유래된 1가 기를 지칭한다. 알켄일기는 또 다른 기에 대한 부착 지점일 수 있거나 아닐 수 있다. 용어 "알켄일"은 에틸일, 1-프로페닐, 1-부틸일, 헵틸일, 옥틸일 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0060] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킨일"은 특정 실시형태에서, 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 2 내지 4, 2 내지 6, 또는 2 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 탄화수소 모이어티로부터 유래된 1가 기를 지칭한다. 알킨일기는 또 다른 기에 대한 부착 지점일 수 있거나 아닐 수 있다. 용어 "알킨일"은 에틸일, 1-프로핀일, 1-부틸일, 헵틸일, 옥틸일 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0061] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알콕시"는 -O-알킬기를 지칭하며, 여기서 알킬은 본 명세서에 정의된 바와 같다.

알콕시는, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소프로폭시, n-부톡시, sec-부톡시, t-부톡시 등을 포함한다. 일 실시형태에서, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₆ 알콕시기가 본 명세서에서 제공된다.

[0062] 본 명세서에서 사용되는 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 단독으로 또는 또 다른 치환체의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 플루오린, 염소, 브로민 또는 요오드 원자를 의미한다.

[0063] 본 명세서에서 사용되는 용어 "하이드록실"은 -OH기를 지칭하며, 여기서, 산소 원자는 치환체 및 수소 원자에 단독으로 결합된다.

[0064] 본 명세서에서 사용되는 용어 "사이아노"는 탄소 원자와 치환체 사이에 단일 결합 및 탄소 원자와 질소 원자 사이에 삼중 결합을 갖는 -CN기를 지칭한다.

[0065] 본 명세서에서 사용되는 용어 "사이클로알킬"은 1, 2 또는 3개의 고리를 갖는 부분적으로 또는 완전히 포화된 비-방향족 탄소환계를 의미하며, 여기서 이러한 고리는 융합될 수 있다. 용어 "융합된"은 제1 고리와 공통(즉, 공유)된 2개의 인접한 원자를 가짐으로써 제2 고리가 존재하는(즉, 부착되거나 형성되는) 것을 의미한다. 사이클로알킬은 또한 자연에서 3 내지 10, 3 내지 8, 3 내지 7, 3 내지 6, 및 5 내지 10개의 원자로 다양한 바이사이클 내의 각각의 개별 고리와 브리지되거나 스피로사이클릭일 수 있는 이환식 구조를 포함한다. 용어 "사이클로알킬"은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 바이사이클로[3.1.0]헥실, 스피로[3.3]헵탄일, 바이사이클로[2.2.2]옥탄일 및 바이사이클로[1.1.1]펜틸을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 3원 내지 10원 사이클로알킬기가 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 실시형태에서, C₈ 사이클로알킬기가 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 실시형태에서, 바이사이클로-C₈ 사이클로알킬기가 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 실시형태에서, 브리징된-C₈ 사이클로알킬기가 본 명세서에서 제공된다.

[0066] 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로사이클로알킬"은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하고 1, 2 또는 3개의 고리를 갖는 비-방향족 탄소환계를 의미하며, 여기서 이러한 고리는 융합될 수 있으며, 융합된 것은 상기에 정의된다. 헤테로사이클로알킬은 또한 3 내지 8, 5 내지 10, 4 내지 6, 또는 3 내지 10개의 원자로 다양하고, 0, 1, 또는 2개의 N, O, 또는 S 원자를 함유하는 이환식 내의 각각의 개별 고리와 자연에서 브리징되거나 스피로사이클릭일 수 있는 이환식 구조를 포함한다. 용어 "헤테로사이클로알킬"은 사이클릭 에스터(즉, 락톤) 및 사이클릭 아마이드(즉, 락탐)를 포함하고, 또한 특히, 에폭시딜, 옥세탄일, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐(즉, 옥사닐), 피라닐, 다이옥산일, 아지리딘일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 2,5-다이하이드로-1H-피롤릴, 옥사졸리딘일, 티아졸리딘일, 피페리딘일, 모르폴리닐, 피페라지닐, 티오 모르폴리닐, 1,3-옥사지나닐, 1,3-티아지나닐, 2-아자-바이사이클로[2.1.1]헥산일, 5-아자바이사이클로[2.1.1]헥산일, 6-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 2-아자바이사이클로-[2.2.1]헵탄일, 3-아자-바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 2-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 3-아자바이사이클로-[3.1.0]헥산일, 2-아자-바이사이클로[3.1.0]헥산일, 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄일, 8-아자바이사이클로[3.2.1]-옥탄일, 3-옥사-7-아자-바이사이클로[3.3.1]노난일, 3-옥사-9-아자바이사이클로[3.3.1]노난일, 2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 6-옥사-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄일, 2-아자스피로[3.3]헵탄일, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄일, 2-옥사스피로[3.3]헵탄일, 2-옥사스피로[3.5]노난일, 3-옥사스피로[5.3]-노난일, 및 8-옥사바이사이클로-[3.2.1]옥탄일을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 3원 내지 10원 헤테로사이클로알킬기가 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 실시형태에서, 5원 내지 10원 헤테로사이클로알킬기가 본 명세서에서 제공된다. 또 다른 실시형태에서, 4원 내지 6원 헤테로사이클로알킬기가 본 명세서에서 제공된다.

[0067] 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 모이어티가 상이한 고리 원자를 통해 지정된 모이어티에 결합되거나 달리 부착될 수 있는 경우(즉, 특정 부착 지점의 표시 없이 도시되거나 기재됨), 탄소 원자 또는, 예를 들어, 3가 질소 원자를 통하든지 간에, 모든 가능한 지점이 의도되는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 용어 "피리딘일"은 2-, 3- 또는 4-피리딘일을 의미하며, 용어 "티엔일"은 2- 또는 3-티오엔일 등을 의미한다.

[0068] 본 명세서에서 사용되는 용어 "나이트로"는 -NO₂기를 지칭하며, 여기서 질소 원자는 치환체에 단일 결합되고, 제1 산소 원자에 이중 결합되고, 제2 산소 원자에 단일 결합된다. 따라서, 질소 원자는 양으로 하전되며, 제2 산소 원자는 음으로 하전된다.

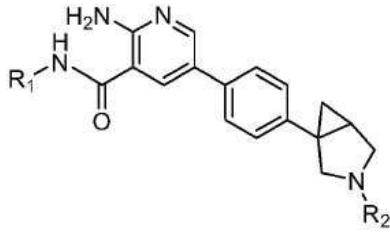
[0069] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치환된"은 원자 또는 원자 그룹이 다른 그룹에 부착된 치환체로서 수소를 대체함을 의미한다.

[0070] 본 명세서에서 제공되는 화합물, 이의 합성, 및 ALK2에 대한 이의 생물학적 활성은 그 전체가 참조로서 포함되

는 PCT/CN2017/093385호(WO2018014829호)에서 확인될 수 있다.

[0071] 치료 방법

[0072] 일 양상에서, 본 명세서에서는 대상체에게 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 빈혈 치료를 필요로 하는 대상체에서 빈혈을 치료하는 방법이 제공된다:



(I)

[0073] 식 중,
[0074]

[0075] R₁은 하이드록실 또는 C₁-C₃ 알콕시로 1, 2 또는 3개 선택적으로 치환된 브리징된 5원 내지 10원 사이클로알킬이고;

[0076] R₂는 C₁-C₃ 알킬, C₂-C₄ 알켄일, C₂-C₄ 알킨일, C₁-C₃ 알콕시, 3원 내지 6원 사이클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 모두는 R³으로 선택적으로 치환되고;

[0077] R³은 하이드록시, 할로, 사이아노, 나이트로, SO₂-C₁-C₃ 알킬 및 SO₃H로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0078] 일 실시형태에서, R₁은 하이드록시로 치환된 브리징된 C₈-사이클로알킬이다.

[0079] 또 다른 실시형태에서, R₂는 테트라하이드로피란이다.

[0080] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 2-아미노-N-(4-하이드록시-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0081] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 2-아미노-N-(4-하이드록시-바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0082] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0083] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 푸마레이트 이수화물이다.

[0084] 또 다른 실시형태에서, 대상체는 골수이형성 증후군(MDS)을 앓고 있다.

[0085] 또 다른 실시형태에서, 골수이형성 증후군(MDS)은 다계통 이형성을 갖는 MDS(MDS-MLD), 단일 계통 이형성을 갖는 MDS(MDS-SLD), 과잉 모세포를 갖는 MDS(MDS-EB), 단리된 del(5q)을 갖는 MDS, 및 분류되지 않는 MDS(MDS-U)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

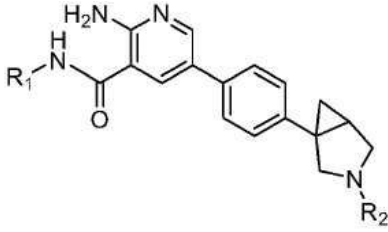
[0086] 또 다른 실시형태에서, 골수이형성 증후군(MDS)은 다계통 이형성을 갖는 MDS(MDS-MLD)이다. 일 실시형태에서, 골수이형성 증후군(MDS)은 단일 계통 이형성증을 갖는 MDS(MDS-SLD)이다. 또 다른 실시형태에서, 골수이형성 증후군(MDS)은 과잉 모세포를 갖는 MDS(MDS-EB)이다. 또 다른 실시형태에서, 골수이형성 증후군(MDS)은 단리된 del(5q)을 갖는 MDS이다. 또 다른 실시형태에서, 골수이형성 증후군(MDS)은 분류되지 않는 MDS(MDS-U)이다.

[0087] 일 실시형태에서, 대상체는 다발성 골수종(MM)을 앓고 있다.

[0088] 또 다른 실시형태에서, 대상체는 골수이형성 증후군 및 골수증식성 신생물(MDS/MPN) 중첩 증후군을 앓고 있다.

또 다른 실시형태에서, MDS/MPN 중첩 증후군은 만성 골수단구성 백혈병(CMML) 또는 분류되지 않는 MDS/MPN 중첩 증후군이다.

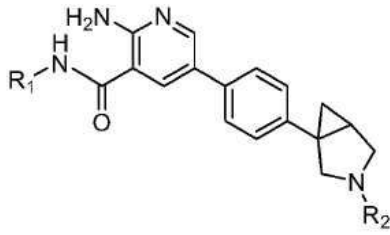
- [0089] 또 다른 실시형태에서, 대상체는 골수섬유증(MF)을 앓고 있다. 또 다른 실시형태에서, 빈혈은 MF-유발 빈혈을 특징으로 한다.
- [0090] 또 다른 실시형태에서, 빈혈은 철-불응성 철 결핍 빈혈(IRIDA)이다.
- [0091] 또 다른 실시형태에서, 대상체는 수혈-의존적이다. 또 다른 실시형태에서, 대상체는 수혈-의존적이지 않다.
- [0092] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 경구 투여된다.
- [0093] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 빈혈 치료를 위한 단일요법으로서 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 야누스 키나제 저해제와 함께가 아닌 단일요법으로서 투여된다.
- [0094] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 약 5mg 내지 약 500mg의 용량으로 1일 1회(QD) 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 약 50mg의 용량으로 1일 1회(QD) 투여된다.
- [0095] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 175mg, 200mg, 225mg, 250mg, 275mg, 300mg, 325mg, 350mg, 375mg, 400mg, 425mg, 450mg, 475mg 및 500mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 용량으로 투여된다.
- [0096] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 5mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 10mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 15mg의 용량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 20mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 25mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 50mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 75mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 100mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 125mg의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 150mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 175mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 200mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 225mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 250mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 275mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 300mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 325mg의 용량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 350mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 375mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 400mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 425mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 450mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 475mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 500mg의 용량으로 투여된다.
- [0097] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 정제로서 경구 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 5mg, 25mg 또는 50mg의 정제, 또는 이들의 임의의 조합으로서 투여된다.
- [0098] 또 다른 양상에서, 본 명세서에서는 대상체에게 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 푸마레이트 이수화물을 투여하는 단계를 포함하는, 빈혈 치료를 필요로 하는 대상체에서 빈혈을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0099] 또 다른 양상에서, 본 명세서에서는 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 헵시딘 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 헵시딘 수준을 감소시키는 방법이 제공된다:



(I)

- [0100]
- [0101] 식 중,
- [0102] R₁은 하이드록실 또는 C₁-C₃ 알콕시로 1, 2 또는 3개 선택적으로 치환된 브리징된 5원 내지 10원 사이클로알킬이 고;
- [0103] R₂는 C₁-C₃ 알킬, C₂-C₄ 알켄일, C₂-C₄ 알킨일, C₁-C₃ 알콕시, 3원 내지 6원 사이클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 모두는 R³으로 선택적으로 치환되고;
- [0104] R³은 하이드록시, 할로, 사이아노, 나이트로, SO₂-C₁-C₃ 알킬 및 SO₃H로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0105] 일 실시형태에서, R₁은 하이드록시로 치환된 브리징된 C₈-사이클로알킬이다.
- [0106] 또 다른 실시형태에서, R₂는 테트라하이드로피란이다.
- [0107] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0108] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0109] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0110] 또 다른 실시형태에서, 대상체는 빈혈을 앓고 있다. 또 다른 실시형태에서, 빈혈은 철-불응성 철 결핍 빈혈(IRIDA)이다.
- [0111] 한 실시형태에서, 대상체는 수혈-의존적이다. 또 다른 실시형태에서, 대상체는 수혈-의존적이지 않다.
- [0112] 또 다른 실시형태에서, 대상체는 골수이형성 증후군(MDS)을 앓고 있다.
- [0113] 또 다른 실시형태에서, 골수이형성 증후군(MDS)은 다계통 이형성을 갖는 MDS(MDS-MLD), 단일 계통 이형성을 갖는 MDS(MDS-SLD), 과잉 모세포를 갖는 MDS(MDS-EB), 단리된 del(5q)을 갖는 MDS, 및 분류되지 않는 MDS(MDS-U)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0114] 또 다른 실시형태에서, 골수이형성 증후군(MDS)은 다계통 이형성을 갖는 MDS(MDS-MLD)이다. 일 실시형태에서, 골수이형성 증후군(MDS)은 단일 계통 이형성증을 갖는 MDS(MDS-SLD)이다. 또 다른 실시형태에서, 골수이형성 증후군(MDS)은 과잉 모세포를 갖는 MDS(MDS-EB)이다. 또 다른 실시형태에서, 골수이형성 증후군(MDS)은 단리된 del(5q)을 갖는 MDS이다. 또 다른 실시형태에서, 골수이형성 증후군(MDS)은 분류되지 않는 MDS(MDS-U)이다.
- [0115] 일 실시형태에서, 대상체는 다발성 골수종(MM)을 앓고 있다.
- [0116] 또 다른 실시형태에서, 대상체는 골수이형성 증후군 및 골수증식성 신생물(MDS/MPN) 중첩 증후군을 앓고 있다. 또 다른 실시형태에서, MDS/MPN 중첩 증후군은 만성 골수단구성 백혈병(CMML) 또는 분류되지 않는 MDS/MPN 중첩 증후군이다.
- [0117] 또 다른 실시형태에서, 대상체는 골수섬유증(MF)을 앓고 있다. 또 다른 실시형태에서, 빈혈은 MF-유발 빈혈을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, MF-유발 빈혈은 철-불응성 철 결핍 빈혈(IRIDA)이다.

- [0133] 식 중,
- [0134] R₁은 하이드록실 또는 C₁-C₃ 알콕시로 1, 2 또는 3개 선택적으로 치환된 브리징된 5원 내지 10원 사이클로알킬이고;
- [0135] R₂는 C₁-C₃ 알킬, C₂-C₄ 알켄일, C₂-C₄ 알킨일, C₁-C₃ 알콕시, 3원 내지 6원 사이클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 모두는 R³으로 선택적으로 치환되고;
- [0136] R³은 하이드록시, 할로, 사이아노, 니트로, SO₂-C₁-C₃ 알킬 및 SO₃H로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0137] 여기서, 대상체는 골수섬유증(MF)을 앓고 있고, 이전에 JAK 저해제로 치료받았거나 JAK 저해제 치료를 받을 자격이 없다.
- [0138] 일 실시형태에서, 대상체는 이전에 JAK 저해제로 치료되었다. 또 다른 실시형태에서, 대상체는 JAK 저해제 치료를 받을 자격이 없다. 또 다른 실시형태에서, 대상체가 JAK 저해제 치료에 대해 불내성이기 때문에, 대상체는 JAK 저해제 치료를 받을 자격이 없다.
- [0139] 일 실시형태에서, R₁은 하이드록시로 치환된 브리징된 C₈-사이클로알킬이다.
- [0140] 또 다른 실시형태에서, R₂는 테트라하이드로피란이다.
- [0141] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0142] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0143] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0144] 방법의 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 약 5mg 내지 약 500mg의 용량으로 1일 1회(QD) 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 약 50mg의 용량으로 1일 1회(QD) 투여된다.
- [0145] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg, 50mg, 75mg, 100mg, 125mg, 150mg, 175mg, 200mg, 225mg, 250mg, 275mg, 300mg, 325mg, 350mg, 375mg, 400mg, 425mg, 450mg, 475mg, 및 500mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 용량으로 투여된다.
- [0146] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 5mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 10mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 15mg의 용량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 20mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 25mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 50mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 75mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 100mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 125mg의 용량으로 투여된다. 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 150mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 175mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 200mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 225mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 250mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 275mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 300mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 325mg의 용량으로 투여된다. 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 350mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 375mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 400mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 425mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 450mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 475mg의 용량으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 500mg의 용량으로 투여된다.



(I)

- [0160]
- [0161] 식 중,
- [0162] R₁은 하이드록실 또는 C₁-C₃ 알콕시로 1, 2 또는 3개 선택적으로 치환된 브리징된 5원 내지 10원 사이클로알킬이고;
- [0163] R₂는 C₁-C₃ 알킬, C₂-C₄ 알켄일, C₂-C₄ 알킨일, C₁-C₃ 알콕시, 3원 내지 6원 사이클로알킬 및 3원 내지 6원 헤테로 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 모두는 R³으로 선택적으로 치환되고;
- [0164] R³은 하이드록시, 할로, 사이아노, 나이트로, SO₂-C₁-C₃ 알킬 및 SO₃H로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0165] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-(3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0166] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0167] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1S,5R)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0168] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드 푸마레이트 이수화물이다.
- [0169] 방법의 또 다른 실시형태에서, 대상체는 인간이다.
- [0170] 일부 실시형태에서, 본 방법 또는 치료는 기준선에 비해 또는 건강한 개체의 수준과 비교하여 환자에서 헵시딘 혈청 수준을 감소시킨다. 헵시딘 혈청 수준은 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 약 100% 초과만큼 감소될 수 있다. 일부 실시형태에서, 헵시딘 혈청 수준은 기준선에 비해 약 50% 이상만큼 감소한다. 일부 실시형태에서, 헵시딘 혈청 수준은 약 150 ng/ml, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60 또는 약 50 ng/ml 미만으로 감소된다. 헵시딘 수준은 방사선면역검정, ELISA, 리간드 결합 검정 또는 질량 분광분석을 포함하는, 표준 기술에 의해 시험될 수 있다.
- [0171] 일부 실시형태에서, 본 방법 또는 치료는 기준선에 비해 또는 건강한 개체의 수준과 비교하여 환자에서 혈청 철 농도를 증가시킨다. 혈청 철 농도는 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 약 100% 초과만큼 증가될 수 있다. 혈청 철 농도는 표준 기술에 의해 시험될 수 있다.
- [0172] 일부 실시형태에서, 본 방법 또는 치료는 기준선에 비해 또는 건강한 개체의 수준과 비교하여 환자에서 헤모글로빈 혈청 수준을 증가시킨다. 헤모글로빈 혈청 수준은 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25% 또는 약 30% 초과만큼 증가될 수 있다. 헤모글로빈 수준은 표준 기술에 의해 시험될 수 있다.
- [0173] 일부 실시형태에서, 본 방법 또는 치료는 기준선에 비해 또는 건강한 개체의 수준과 비교하여 환자에서 트랜스페린 포화도(TSAT)를 증가시킨다. TSAT는 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25% 또는 약 30% 초과만큼 증가될 수 있다. TSAT는 표준 기술에 의해 시험될 수 있다.
- [0174] 일부 실시형태에서, 본 방법 또는 치료는 기준선에 비해 또는 건강한 개체의 수준과 비교하여 환자에서 페리틴 혈액 수준을 감소시킨다. 페리틴 혈액 수준은 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 약

100% 초과만큼 감소될 수 있다. 페리틴 혈액 수준은 표준 기술에 의해 시험될 수 있다.

- [0175] 투여/투여량/제형
- [0176] 또 다른 양상에서, 본 명세서에서는 본 명세서에 개시된 화합물을 약제학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물 또는 약제학적 조합물이 제공된다.
- [0177] 조합물의 투여는 단일 제형 또는 단위 투여 형태로 조합물의 투여, 조합물의 개별 작용제의 동시 그러나 별도 투여, 또는 임의의 적합한 경로에 의한 조합물의 개별 작용제의 순차적 투여를 포함한다. 조합물의 개별 작용제의 투여량은 조합물의 다른 작용제(들)와 비교하여 작용제(들) 중 하나의 더 빈번한 투여를 필요로 할 수 있다. 따라서, 적절한 투여를 가능하게 하기 위해, 패키징된 약제학적 제품은 작용제들의 조합물을 함유하는 하나 이상의 투여 형태, 및 작용제들의 조합물 중 하나를 함유하지만 조합물 중 다른 작용제(들)를 함유하지 않는 하나 이상의 투여 형태를 함유할 수 있다.
- [0178] 약제학적 조성물에서 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에 대한 독성 없이, 특정 환자, 조성물, 및 투여 방식에 대한 원하는 치료 반응을 달성하기에 효과적인 활성 성분의 양을 수득하기 위해 달라질 수 있다.
- [0179] 특히, 선택된 투여량 수준은 사용된 특정 화합물의 활성, 투여 시간, 화합물의 배설 속도, 치료 지속기간, 화합물과 조합하여 사용되는 다른 약물, 화합물 또는 물질, 치료받는 환자의 연령, 성별, 체중, 병태, 일반적인 건강 및 이전 병력, 및 의학 분야에 널리 공지된 유사 인자를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0180] 당 분야의 일반적인 기술을 갖는, 의사, 예를 들어, 내과 의사 또는 수의사는 필요한 약제학적 조성물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 내과 의사 또는 수의사는 요망되는 치료 효과를 달성하고 요망되는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시키기 위해 필요한 것보다 낮은 수준으로 개시된 화합물을 투여하도록 약제학적 조성물의 투여를 시작할 수 있다.
- [0181] 특정 실시형태에서, 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 화합물을 투여 단위 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에서 사용되는 투여량 단위 형태는 치료될 환자에 대한 단일 투여량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며; 각 단위는 요구되는 약제학적 비히클과 관련하여 요망되는 치료 효과를 생성하도록 계산된 사전결정된 양의 개시된 화합물을 함유한다. 투여 단위 형태는 (a) 개시된 화합물의 독특한 특징 및 달성될 특정 치료 효과, 및 (b) 환자의 통증, 우울 장애, 또는 약물 중독의 치료를 위한 이러한 개시된 화합물을 배합/제형화하는 분야에서 내재된 한계에 의해 지시되고, 이에 직접적으로 의존적이다.
- [0182] 일 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 사용하여 제형화된다. 일 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물은 치료학적 유효량의 개시된 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.
- [0183] 본 명세서에 논의된 조성물들 중 임의의 조성물의 투여 경로는 경구, 비강, 직장, 질내, 비경구, 협측, 설하 또는 국소를 포함한다. 화합물은 경구 또는 비경구, 예를 들어, 경피, 경점막(예를 들어, 설하, 설측, (경)협측, (경)요도, 질(예를 들어, 경- 및 질주위), (내)비강 및 (경)직장), 방광내, 폐내, 십이지장내, 위내, 척추강내, 피하, 근육내, 피내, 동맥내, 정맥내, 기관지내, 흡입 및 국소 투여를 위한 것과 같은, 임의의 적합한 경로에 의해 투여하도록 제형화될 수 있다. 일 실시형태에서, 바람직한 투여 경로는 경구이다.
- [0184] 적합한 조성물 및 투여 형태는, 예를 들어, 정제, 캡슐, 캐플릿, 환제, 겔 캡, 트로키, 분산액, 현탁액, 용액, 시럽, 과립, 비드, 경피 패치, 겔, 분말, 펠렛, 마그마, 로젠지, 크림, 페이스트, 플라스터, 로션, 디스크, 좌제, 비강 또는 경구 투여용 액체 스프레이, 흡입용 건조 분말 또는 에어로졸 제형, 방광내 투여용 조성물 및 제형 등을 포함한다. 제형 및 조성물은 본 명세서에 기재된 특정 제형 및 조성물로 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0185] 경구 적용을 위해, 정제, 당의정, 액체, 점적제, 좌약, 또는 캡슐, 캐플릿 및 겔 캡이 특히 적합하다. 경구 사용을 위해 의도된 조성물은 당 분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 정제의 제조에 적합한 불활성의 비독성 약제학적 부형제들로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 작용제를 함유할 수 있다. 이러한 부형제는, 예를 들어, 락토스와 같은 불활성 희석제; 옥수수 전분과 같은 과립화제 및 봉해제; 전분과 같은 결합제; 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제를 포함한다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 이러한 것은 적격성(elegance)을 위해 또는 활성 성분의 방출을 지연시키기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 경구용 제형은 또한 활성 성분이 불활성 희석제와 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서 제시될 수 있다.
- [0186] 비경구 투여를 위해, 개시된 화합물은 주사 또는 주입, 예를 들어, 정맥내, 근육내 또는 피하 주사 또는 주입을

위해, 또는 블루스 용량 또는 연속 주입으로 투여하기 위해 제형화될 수 있다. 현탁제, 안정화제 또는 분산제와 같은 다른 제형화제를 선택적으로 함유하는 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀션이 사용될 수 있다.

[0187] **키트**

[0188] 본 개시내용은 또한, 예를 들어, ALK2의 활성화와 관련된 질환 또는 장애, 예컨대, 빈혈의 치료 또는 예방에 유용한 약제학적 키트를 포함하며, 이는 치료학적 유효량의 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 이의 실시형태들 중 임의의 실시형태를 함유하는 하나 이상의 용기를 포함한다. 이러한 키트는 당업자에게 용이하게 명백한 바와 같이, 예를 들어, 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 갖는 용기, 추가의 용기 등과 같은 하나 이상의 다양한 통상적인 약제학적 키트 요소를 추가로 포함할 수 있다. 투여될 성분의 양을 나타내는 삽입물 또는 라벨로서, 투여를 위한 가이드라인, 및/또는 성분들을 혼합하기 위한 가이드라인으로서의 지침서가 또한 키트에 포함될 수 있다.

[0189] 당업자는 단지 일상적인 실험을 이용하여 본 명세서에 기재된 특정 절차, 실시형태, 청구범위, 및 실시예에 대한 다수의 등가물을 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 간주되었고 여기에 첨부된 청구범위에 의해 포함된다. 예를 들어, 당 분야에 인식된 대안을 가지고 일상적인 실험만을 사용하면서, 반응 시간, 반응 크기/부피, 및 실험 시약, 예컨대, 용매, 촉매, 압력, 대기 조건, 예를 들어, 질소 분위기, 및 환원/산화제를 포함하지만 이로 제한되지 않는 반응 조건의 변형이 본 출원의 범위 내에 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0190] 값 및 범위가 본 명세서에 제공될 때마다, 이러한 값 및 범위에 포함되는 모든 값 및 범위는 본 개시내용의 범위 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 이러한 범위 내에 속하는 모든 값뿐만 아니라 값 범위의 상한 또는 하한도 본 출원에 의해 고려된다.

[0191] 하기 실시예는 본 개시내용의 양상을 추가로 예시한다. 그러나, 이들은 기재된 바와 같은 본 개시내용의 교시를 결코 제한하지 않는다.

[0192] **실시예**

[0193] 본 명세서에 개시된 화합물 및 방법은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이는 추가로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 개시내용의 실시는, 달리 지시되지 않는 한, 당 분야의 기술 내에 있는, 유기 합성, 세포 생물학, 세포 배양, 및 분자 생물학의 통상적인 기술을 이용할 것이다.

[0194] 본 명세서에 개시된 화합물을 제조하는 공정은 적어도, WO 2018/014829호에서 확인될 수 있으며, 이러한 문헌의 내용은 그 전체가 본 명세서에 포함된다.

[0195] **실시예 1: 임상 프로토콜**

[0196] 건강한 성인 참여자들에게 단일 용량으로서 경구 투여할 때, 화합물 A의 안전성, 내약성, 및 약동학(PK)을 평가하기 위해 2-아미노-N-(4-하이드록시바이사이클로-[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(4-((1R,5S)-3-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)-3-아자바이사이클로-[3.1.0]헥산-1-일)페닐)니코틴아마이드("화합물 A")에 대해 1a상, 이중 맹검, 무작위, 위약-대조, 단일-용량, 용량-증량 및 식품-효과 연구를 수행하였다.

[0197] 화합물 A를 각각의 용량 수준에서 9명의 건강한 참가자에게 10mg, 25mg, 50mg, 100mg 및 175mg의 용량 수준으로 단일 용량으로 1회 투여하였다. 심각한 부작용(SAE)은 관찰되지 않았으며, 모든 부작용(AE)은 모든 용량 수준에 대해 경증이었고 자가-제한적이었다.

[0198] **1.1. 이익/위험 평가**

[0199] 연구 설계는 중요한 PK 정보가 수집되는 동안 참가자 안전성을 최대화할 것이다. 용량 증량은 연구가 진행됨에 따라 수집된 안전성 정보 및 PK 데이터에 따라 진행될 것이다. 모든 AE(혈액학, 혈액 화학, 및 간 기능 시험 이상을 포함함)는 임의의 안전성 신호의 발생을 확인하기 위해 모든 참가자에서 모니터링될 것이다.

[0200] 래트 및 개에서의 화합물 A의 28일 반복 용량 독성 연구에서, 둘 다의 종에서 관찰되지 않은 부작용 수준(NoAEL)에서의 발견은 간 기능 시험(LFT) 또는 간에서의 현미경 소견의 관련 증가 없이 간에서 철 염색의 약간의 증가로 제한되었다. 이러한 소견은 철 대사에서 ALK2-매개 변화에 기인하였다. 더 높은 용량에서, 혈청 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST)의 증가 및 간에서의 현미경 소견이 관찰되었으며, 이는 간 철 축적에 2차적인 것으로 간주되었다. 철 파라미터 및 간 기능 시험은 임상적으로 모니터

링될 것이다.

[0201] 더 높은 용량에서 ALK3의 억제와 관련된 것으로 간주되는 추가의 불리한 소견은 장간막 림프질의 관련 변화, 모낭의 성장기 단계 정지, 및 철 대사의 추가 변경과 함께 위장관에서의 점막 비대 및 과형성을 포함하였다. 또한, 더 높은 용량에서 개에서 증가된 심박수가 관찰되었다. 심박수, 피부/모발, 및 위장관의 잠재적인 증가도 임상적으로 모니터링될 것이다.

[0202] 비임상 독성 연구에서 모든 유해한 소견은 계획된 용량 범위에 걸쳐 참가자에서 예상되는 노출을 초과하는 노출과 관련이 있었다.

[0203] 1.2. 목적 및 종점의 세부사항

[0204] 표 1은 연구 목적 및 종점을 제시한다.

표 1

목적 및 종점

목적	종점
1 차	
MDS 및 MM 참가자에서 화합물 A의 안전성 및 내약성을 결정하기 위해	<ul style="list-style-type: none"> •활력 징후, ECG, 신체 검사 및 임상 혈액 및 소변 실험실 파라미터의 변화를 포함하는 AE 및 SAE의 빈도 및 중증도. •DLT, MTD 및 RDE의 확인.
2 차	
MDS 및 MM 참가자에서 화합물 A의 효능을 결정하기 위해	<p>MDS 및 MM 질환 그룹 둘 다의 경우:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 기준선에서 수혈 독립적(TI) 참가자의 경우: <ul style="list-style-type: none"> - 빈혈 반응은 치료의 처음 24 주 동안 임의의 8 주 기간 동안 기준선에 비해 적어도 1.5 g/dL의 Hgb 증가로 정의되었다(각 평가는 이러한 요건을 충족함). - 빈혈 반응의 지속기간은 빈혈 반응의 첫 번째 발병부터 적어도 4 주 동안 지속되는 빈혈 반응의 상실 또는 임의의 원인으로 인한 사망의 가장 이른 날짜까지의 간격으로 정의된다. - 기준선에서 수혈-의존성(TD) 참가자의 경우: <ul style="list-style-type: none"> - 적혈구-수혈 독립성(RBC-TI)은 치료의 처음 24 주 동안 적어도 연속 8 주 동안 임의의 RBC-수혈의 부재로 정의된다. - 치료의 처음 24 주 동안 적어도 연속 8 주 동안 RBC-TI를 달성한 참가자에 대한 RBC-TI 기간의 지속기간. - 치료 기간 동안 참가자-개월 당 평균 RBC 단위 수로서 정의된, 12 주 및 24 주를 통한 RBC 수혈의 비율. - 치료의 처음 24 주 동안 임의의 롤링 8-주 치료 기간에 걸쳐 평균 Hgb 값의 기준선으로부터의 가장 큰 증가. <p>단지 MDS 참가자의 경우:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 전체 반응은 적용 가능한 경우 MDS에 대한 Cheson et al 2006 정의 및 MDS/MPN 중첩 증후군에 대한 Savona et al 2015 정의에 따른 CR 또는 PR을 갖는 참가자의 비율로 정의되었다. - 무진행 생존(PFS)은 MDS에 대한 Cheson et al 2006 정의 및 MDS/MPN 중첩 증후군에 대한 Savona et al 2015 정의에 따라 연구 약물의 첫 번째 용량으로부터 처음으로 문서화된 진행 또는 사망까지의 간격으로 정의된다. - 연구 약물의 첫 번째 용량으로부터 처음으로 문서화된 백혈병 변형 또는 임의의 원인으로 인한 사망까지의 간격으로

[0205]

	<p>정의된 무백혈병 생존(LFS).</p> <p>단지 MM 참가자의 경우:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 전체 반응률은 문헌 [Kumar S, et al. <i>Lancet Oncol</i> 2016;17:e328-46]에 따라 엄격한 완전 반응, 완전 반응, 매우 양호한 부분 반응 및 부분 반응의 비율로서 정의된다. - 무진행 생존(PFS)은 문헌 [Kumar et al 2016]에 따라 연구 약물의 첫 번째 용량으로부터 처음으로 문서화된 진행 또는 사망까지의 간격으로 정의된다.
MDS 및 MM 참가자에서 화합물 A의 PK를 평가하기 위해	약동학 (PK) 파라미터: C_{max} , T_{max} 및 AUC _{0-t} .
MDS 및 MM 참가자에서 철 항상성 및 적혈구-형성에 대한 화합물 A의 효과를 평가하기 위해	<p>다음은 평가하기 위해 혈액 샘플을 채취할 것이다:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 헵시딘의 혈중 농도, - 철 항상성 파라미터, - 적혈구 생성 파라미터

ECG = 심전도; DLT = 용량-제한 독성; MTD = 최대 허용 용량; RDE = 확장을 위한 권장 용량; Hgb = 헤모글로빈; TI = 수혈 독립; CR = 완전한 반응; PR = 부분 반응

[0206]

[0207]

2. 연구 설계

[0208]

2.1. 전체 설계

[0209]

이러한 1/2상, 공개-라벨, 다기관, 용량-발견 연구는 수혈-의존적인 MDS 또는 MM을 갖거나 증상성 빈혈을 나타내는 참가자들에서 단일요법으로 투여되는 화합물 A의 안전성 및 내약성, PK, PD, 및 예비 효능을 평가하기 위해 의도된 것이다.

[0210]

2.2. 전체 연구 지속기간

[0211]

연구는 ICF로부터 첫 번째 참가자가 사전 동의서에 서명할 때 시작된다. 연구의 종료는 모든 참가자가 최대 6개월의 치료를 완료하거나 더 조기에 치료를 중단하고 적용 가능한 안전성 추적 관찰 평가를 완료하거나 후원자가 연구를 종료할 때 이루어질 것이다. 여전히 화합물 A를 받고 있고, 임상 이익을 얻고 있고 연구 종료 시점에 진행성 질환의 증거가 없는 참가자는 이러한 시험 또는 롤오버 프로토콜(roll-over protocol)에 따라 화합물 A로 치료를 계속 받을 수 있는 옵션을 가질 수 있다.

[0212]

참가자는 안전성 추적 관찰 방문을 포함하여 연구의 모든 단계를 완료한 경우 연구를 완료한 것으로 간주된다.

[0213]

각 참가자에 대해, 본 연구는 하기를 포함할 것이다:

[0214]

- 스크리닝을 위해 최대 28일.

[0215]

- 참가자가 연구 약물로부터 이익을 얻고 있고 연구 약물 중단에 대한 임의의 기준을 충족하지 않는 한, 6개월까지 연속 28-일 치료 사이클의 연속 연구 약물 치료.

[0216]

- 안전성 추적 관찰 기간 동안 추가 30일.

[0217]

- 6개월마다 치료 후 추적 관찰.

[0218]

2.3. 연구 종료

[0219]

연구자는 연구 계약에 명시된 항목에 따라 언제든지 연구 참여를 종료할 권리를 보유한다. 연구자는 연구의 완료 또는 조기 종료를 기관 검토 위원회/독립 윤리 위원회(IRB/IEC)에 통지하고, 통지의 사본을 후원자 또는 후원자의 피지명자에게 보내고, 현장 연구 규제 파일을 위해 1부를 보유한다.

[0220]

후원자는 규제 결정에 의해 요구되는 경우 또는 데이터 모니터링 위원회(DMC)의 조언에 따라 연구를 선택적으로 종료할 수 있다. 연구가 조기에 종료되는 경우, 후원자는 연구 종료에 대한 결정 및 이유를 조사자, IRB/IEC, 및 규제 기관에 통지할 것이다. DMC는 타당한 경우 연구의 종료를 권고할 수 있다.

[0221]

3. 연구 집단

- [0222] 적격성 기준으로부터의 편차는 연구의 과학적 무결성, 규제 허용성, 및/또는 참가자 안전성을 잠재적으로 위협에 빠뜨릴 수 있기 때문에 허용되지 않는다. 따라서, 프로토콜에 명시된 기준을 준수하는 것이 필수적이다. 프로토콜 면제 또는 면제로도 알려진, 모집 및 등록 기준에 대한 프로토콜 편차의 잠정적 승인은 허용되지 않는다.
- [0223] **3.1. 포함 기준**
- [0224] 참가자는 하기 기준 모두가 적용되는 경우에만 연구에 포함될 자격이 있다:
- [0225] 1. 연구에 대한 서면 동의서(ICF)를 이해하는 능력 및 서명할 의향.
- [0226] 2. ICF에 서명할 당시 18세 이상.
- [0227] 3. 하기의 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태 점수:
- [0228] a. 용량-중량 단계의 경우 0 또는 1.
- [0229] b. 용량-확장 단계의 경우 0, 1, 또는 2.
- [0230] 4. 기대 수명은 6개월을 초과함.
- [0231] 5. 하기 기준에 따라 임신 또는 자녀 양육을 피하기 위한 동의:
- [0232] a. 가임 가능성이 있는 남성 참가자는 마지막 연구 약물 투여 후 90일 동안 스크리닝에서 자녀 양육을 피하기 위해 적절한 예방 조치를 취하는 데 동의해야 하고, 이 기간 동안 정자 공여를 삼가해야 한다. 허용된 임신 예방 방법을 참가자에게 전달하고 이의 이해를 확인해야 한다.
- [0233] b. 가임 여성(WOCBP)인 여성 참가자는 첫 번째 투여 전(첫 번째 연구 약물 투여 3일 이내에) 스크리닝에서 음성 혈청 임신 시험을 받아야 하고, 스크리닝으로부터 안전성 추적 관찰 방문까지 임신을 피하기 위해 적절한 예방 조치를 취하는 데 동의해야 한다(표 2 참조). 허용된 임신 예방 방법은 참가자에게 전달되어야 하고 참가자의 이해가 확인되어야 한다.
- [0234] c. 가임기로 간주되지 않는 여성 참가자가 적격이다.

표 2

	Scr.	치료 기간								추적 관찰		
		주기 1				주기 2		≥ 주기 3		EOT	안전성	후기로
		1일	8일	15일	22일	1일	15일	1일	15일			
실험실 평가												
임신 테스트	X					X		X		X	X	
혈액학	X	X	X	X	X	X		X		X	X	
헤모글로빈만							X		X			
혈청 화학	X	X	X	X		X		X		X	X	
HbA1c, 비타민 B12 및 MMA	X							Q, 3 주기 (1일)		X		
혈청학 스크리닝	X											
지질 패널	X	X				X		X		X	X	
응고 패널	X	X				X		C3D1 단독		X	X	
소변검사	X									X		
PK 샘플링 스케줄												
혈액 PK 샘플		X		X								
PD 샘플링 스케줄												
혈장 PD		X		X		X		X				
철 대사, 적혈구 생성 파라미터 및 EPO	X	X	X	X		X		X		X	X	
혈장 상관물 (투여전)		X				X		C4DI 단독				
BM 도말*	X											
치료후 평가												
백혈병 진행/질환 진행/새로운 항암 치료												X

C3D1- 주기 3, 1일; C4DI - 주기 4, 1일; 여기서, 1 주기는 28일임.

[0235]

[0236] **질환 특징을 정의하는 포함 기준:**

[0237] 6. 수혈-의존적이거나 하기와 같이 정의되는 증상성 빈혈이 있는 참가자:

[0238] a. 빈혈: 스크리닝 동안 입증된 Hgb 값 < 10 g/dl는 측정들 사이에 적어도 7일을 갖는 3개의 개별 경우에서 기록되었다(주석: RBC 수혈은 스크리닝 동안 Hgb 측정 적어도 2주 전이어야 함).

[0239] b. 수혈-의존성: 참가자는 주기 1, 1일 직전까지 28일 동안 적어도 4 유닛의 RBC 수혈을 받았거나, 출혈 또는 치료유발 빈혈이 없고 8.5 g/dl 미만의 Hgb 수준의 경우, 주기 1, 1일 직전까지 8주 내에 적어도 4 유닛의 RBC 수혈을 받았다. 또한, 가장 최근의 수혈 에피소드는 주기 1, 1일 전 28일 내에 발생했어야 한다.

[0240] MDS 참가자의 경우:

[0241] 7. ESA 또는 레날리도마이드와 같은 빈혈에 대해 이용 가능한 요법을 받을 자격이 없거나 이에 반응하지 않음.

[0242] 8. 하이드록시우레아 이외의 세포환원 요법이 필요하지 않은 참가자.

[0243] 9. BM 및 말초 혈액 골수모세포 수 < 10%인 참가자.

[0244] 10. 하기의 조직학적으로 확인된 진단(2016 WHO 기준[Swerdlow et al 2017]에 따름):

[0245] a. MDS.

[0246] b. CMML.

[0247] c. 분류할 수 없는 MDS/MPN 중첩 증후군.

- [0248] **주석:** MDS-RS 또는 비정형 만성 골수성 백혈병, 소아 골수단구성 백혈병, 또는 고리 철모세포 및 혈소판 증가증을 갖는 MDS/MPN을 나타내는 참가자는 포함되지 않을 것이다.
- [0249] MM 참가자의 경우:
- [0250] 11. 다발성 골수종의 조직학적으로 확인된 진단(2016 WHO 기준[Swerdlow et al 2017]에 따름):
- [0251] 12. 이용 가능한 표준 치료의 실패 후; 표준 치료 옵션은 다음을 포함한다: 알킬화제, 글루코코르티코이드, 면역조절 약물 IMiD(레날리도마이드, 포말리도마이드 또는 탈리도마이드), 프로테아좀 저해제(보르테조밌 또는 카르필조밌), 및 다라투무맷.
- [0252] **3.2. 배제 기준**
- [0253] 하기 기준 중 어느 하나가 적용되는 경우 참가자는 연구에서 제외된다:
- [0254] 1. 임의의 이전 동종이형 줄기 세포 이식 또는 이러한 이식의 후보를 겪었다.
- [0255] 2. 연구 약물의 제1 투여 전 28일 이내에 임의의 대수술.
- [0256] 3. 연구 약물의 제1 투여 전 5 반감기 또는 28일(둘 중 더 짧은 것) 이내에, 참가자의 질환을 치료하기 위한 임의의 이전의 화학요법, 면역조절 약물 요법, 면역억제 요법, 생물학적 요법, 내분비 요법, 표적 요법, 항체 또는 저메틸화제.
- [0257] a. 글루코코르티코이드(참가자가 C1D1 직전 4주 동안 안정적인 용량을 갖고 치료로 인해 임의의 등급 2 이상의 독성을 나타내지 않는 경우, 스테로이드는 연구 동안 계속될 수 있음) 및 하이드록시우레아(용량 증량 코호트에서 사이클 2로부터 및 용량 확장에서 주기 1로부터 과증식성 질환을 치료하기 위해 청구될 수 있음)가 허용됨을 제외함.
- [0258] 4. 연구 약물의 제1 투여 전 28일 이내에 다른 연구용 약물로 치료를 받고 있거나 연구용 약물로 치료된 적이 있음. 주석: 참가자가 COVID-19 징후 또는 증상을 치료하기 위해 임의의 치료를 받아야 하는 경우 후원자의 의료 모니터에 연락해야 한다.
- [0259] 5. 연구 약물의 제1 투여 전 28일 이내에 임의의 시점에 ESA, G-CSF 또는 GM-CSF, 로미플로스틴, 또는 엘트롬보팍으로 치료를 받는 참가자.
- [0260] 6. 연구 약물의 제1 투여 전 28일 또는 5 반감기(둘 중 더 긴 것) 이내에 CYP3A4/5의 강력한/강한 저해제 또는 유도제로 치료를 받고 있거나, 연구 동안 이러한 치료를 받을 것으로 예상되는 경우.
- [0261] 7. 연구 약물의 제1 투여 전 28일 이내에 임의의 이전 방사선 요법. 단일 부위 또는 작은 필드(field)에 대한 완화적 방사선 요법은 연구 약물의 제1 투여 전에 적어도 1주 약효세척(washout)이 허용된다.
- [0262] 8. 해당되는 경우, MDS 또는 MM 이외의 임의의 혈액 악성종양의 존재.
- [0263] 9. 지난 5년 동안의 활성 침습성 악성종양. 예외는 초기 단계의 기저 세포 또는 편평 세포 피부암, 자궁경부의 완전히 절제된 상피내 암종, 또는 완전히 절제된 유두 갑상선 및 여포성 갑상선암을 갖는 참가자를 포함하며, 이들은 조사자의 재량에 따라 참여할 수 있다. 방사선 또는 수술로 치료된 전립선암과 같은 나태한 행동을 갖는 악성 종양을 갖는 참가자는 수용된 치료 양식으로 치유되었다는 합리적인 기대가 있는 한 등록될 수 있다.
- [0264] 10. CNS와 연관된 알려진 활성 질환.
- [0265] 11. 최근(지난 12개월 이내) 불안정 협심증 또는 급성 심근경색, 또는 뉴욕 심장 학회 클래스 III 또는 IV 울혈성 심부전, 또는 약물에 의해 조절되지 않는 임상적으로 유의한 부정맥을 포함하는, 임상적으로 유의하거나 조절되지 않는 심장 질환의 병력. 연구 약물의 제1 투여 전 적어도 1개월 동안 심박조율기 및 잘 제어된 리듬을 갖는 참가자가 허용될 것이다.
- [0266] 12. 조사자의 의견으로, 임상적으로 의미 있는 비정상적인 ECG의 병력 또는 존재. 스크리닝 QTc 간격 > 450 밀리초는 후원자의 의료 모니터에 의해 승인되지 않는 한 제외된다. 심실내 전도 지연(QRS 간격 120 밀리초)이 있는 참가자의 경우, 스폰서 승인 하에 QTc 대신에 JTc 간격이 사용될 수 있다. 좌방실다발갈래차단(left bundle branch block)이 있는 참가자는 제외된다. 심박조율기로 인한 QTc 연장을 갖는 참가자는 후원자의 의료 모니터의 사전 승인을 받아 등록할 수 있다.
- [0267] 13. 전신 항생제, 항진균제, 또는 항바이러스 치료를 필요로 하는 만성 또는 현재 활성 감염성 질환의 존재. 항

생제, 항진균제, 또는 항바이러스 치료를 필요로 하는 급성 감염을 갖는 참가자는 항생제, 항진균제 또는 항바이러스 요법의 과정이 완료되고 감염이 더 이상 활성화되지 않을 때까지 스크리닝/등록을 연기해야 한다.

- [0268] 14. 만성 간 질환(예를 들어, 만성 알코올성 간 질환, 자가면역 간염, 경화성 담관염, 원발성 담즙성 간경변증, 혈색소증, 비알코올성 지방간염)의 진단을 받은 참가자.
- [0269] 15. 알려진 활동성 A형 간염, HBV, 또는 HCV 감염이 있거나 HIV 양성인 것으로 알려진 참가자.
- [0270] 16. RBC 팽 및 혈소판 수혈을 포함하는 혈액 성분으로 수혈되기를 꺼린다.
- [0271] 17. 연구 약물의 투여 및 필요한 연구 방문 참석을 포함하여, 연구에서 완전한 참여를 방해할 연구자의 판단의 임의의 상태(예를 들어, 용량 스케줄 및 연구 평가를 준수할 수 없거나, 있을 것 같지 않거나, 준수하지 않으려는 경우); 참가자에게 상당한 위험을 초래하고; 또는 연구 데이터의 해석을 방해한다.
- [0272] 18. 연구 요건을 준수하는 능력을 방해할 활성 알코올 또는 약물 중독.
- [0273] 19. 연구 약물의 제1 투여 전 28일 이내에 약물에 의해 조절되지 않는 위식도 역류 질환(즉, 현재 식도염의 증상 또는 내시경적 증거).
- [0274] 20. 안정한 등급 2 말초 신경병증과 같이, 해결될 것으로 예상되지 않는 안정한 만성 독성(\leq 등급 2)을 제외하고 이전 요법으로부터 등급 2 이상의 해결되지 않은 독성(unresolved toxicity)을 갖는다.
- [0275] 21. 화합물 A를 포함하는 약제학적 조성물에서 임의의 활성 물질 또는 부형제의 사용에 대한 공지된 과민성, 중증 반응, 또는 임의의 공지된 금기.
- [0276] 22. 임신 중이거나 모유 수유 중인 여성.
- [0277] 23. 경구 약제를 삼키고 유지할 수 없음.
- [0278] 24. 금지된 약제의 현재 사용.
- [0279] 25. 표 3에 정의된 바와 같은 스크리닝 시 실험실 값을 갖는 참가자.

표 3

배제적 실험실 값

실험실 파라미터	배제 기준	
혈액학		
a	혈소판	성장 인자, 혈전형성 인자, 또는 혈소판 수혈의 도움 없이 $< 50 \times 10^9/\ell$
b	ANC	$< 0.75 \times 10^9/\ell$
간		
c	ALT	$\geq 2.5 \times \text{ULN}$
d	AST	$\geq 2.5 \times \text{ULN}$
e	총 빌리루빈	컨쥬게이션된(직접) 빌리루빈이 $\leq 1.5 \text{ ULN}$ 이 아닌 한, $\geq 2.0 \text{ ULN}$ (총 빌리루빈이 ULN을 초과하는 경우에만 직접 빌리루빈이 시험될 필요가 있음; 이러한 경우에 직접 빌리루빈이 시험되어야 하는, 공지된 길버트 증후군을 제외함). 기관 ULN이 없는 경우, 직접 빌리루빈은 총 빌리루빈의 $< 40\%$ 이어야 함.
f	ALP	$\geq 3 \times \text{ULN}$
신장		
g	크레아티닌 청소율	Cockcroft-Gault 공식에 따라 $< 30 \text{ mL/분}$
기타		
h	철 대사	혈청 페리틴 수준 $> 1000 \text{ ng/mL}$ 및 간 MRI 또는 생검에서 임상적으로 유의한 철 과잉을 기록함.

ANC = 절대 호중구 수; ALP = 알칼리성 포스파타제; ULN = 정상 상한

[0280]

[0281] **1차 분석 및 연구 종결**

[0282] 1차 분석은 모든 참가자가 적어도 6개월의 연구 약물 치료를 완료하고 사이클 6에서 모든 안전성 평가를 완료하거나 연구 약물을 더 조기에 중단한 후에 수행될 것이다. 여전히 화합물 A를 받고 있고, 임상 이익을 얻고 있고 연구 종료 시점에 진행성 질환의 증거가 없는 참가자는 화합물 A로 치료를 계속 받을 수 있는 옵션을 가질 수 있다. 연구의 종료는 모든 참가자가 치료를 중단하고 적용 가능한 안전성 추적 관찰 평가를 완료하거나 후원자가 연구를 종료할 때 이루어질 것이다.

[0283] **실시예 2: MF-유발된 빈혈에 대한 임상 프로토콜**

[0284] 이 연구는 수혈-의존적이거나 증상성 빈혈이 있는 MF 환자에서 화합물 A 단독(치료 그룹 A[TGA]) 또는 이와 특소리티닙의 조합(치료 그룹 B[TGB])을 평가하는 1/2상, 공개-라벨, 다기관, 용량-증량 및 확장 연구이다. TGA의 경우, 이전에 JAK 저해제로 치료를 받았거나(적어도 12주 동안 JAK 저해제에 대해 내성, 불응성 또는 반응 상실 임), 불내성이거나, JAK 저해제 치료를 받을 자격이 없어야 하고(예를 들어, 중증 빈혈로 인해 임의의 JAK 저해제 치료를 받지 않았고/거나 빈혈로 인한 증상을 제외한 임의의 증상이 없고, 비장종대가 없는 참가자), 동적 국제 예후 점수 시스템(DIPSS)에 따라 중간-2 또는 높음의 위험 범주를 가져야 하며; TGB의 경우, 환자는 연구 치료의 제1 투여 전에 12주 이상 동안 연속적으로 특소리티닙의 치료적이고 안정적인 요법을 받았어야 하고, 중간-1 또는 -2, 또는 높음의 DIPSS 위험 범주를 가져야 한다. 적격 환자는 18세 이상이어야 하고, 용량-증량 단계에 대해 0-1 또는 용량-확장 단계에 대해 0-2의 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행 상태를 갖고, 6개월 초과 기대 수명을 가져야 하고, 조직학적으로 확인된 원발성 또는 2차성(진성적혈구증가증 후, 본태성 혈소판증가증) MF를 갖는다.

[0285] 환자가 임의의 다른 혈액 악성종양을 갖는 경우 부적격이거나; 임의의 이전 동종이체 또는 자가 줄기 세포 이식을 받았거나; 연구 약물의 제1 투여의 28일 이내에 대수술을 받았거나; 연구 약물의 제1 투여의 5 반감기 또는 28일 이내에 이전에 화학요법, 면역조절 약물, 면역억제제, 생물학적, 내분비, 또는 표적화 요법, 또는 항체/저메틸화제를 받았다.

[0286] 연구의 파트 1(용량 증량)에서, 환자는 TGA 또는 TGB에 등록될 것이다. 화합물 A 단일요법은 TGA(28일 주기)에서 50mg/일의 출발 용량으로 경구 투여될 것이다. 용량-증량 단계는 치료-관련 독성 등급 ≥ 2 가 관찰될 때까지 용량 증가가 100%(2배수)를 초과하지 않는 최대 허용 용량(MTD)을 결정하기 위해 베이지안 최적 간격 설계를 사용할 것이다. TGB에서 용량 증량은 TGA에서 안전하고 허용 가능한 것으로 결정된 최대 평가 용량 미만의 2 용량 수준(권장 용량 확장[RDE])을 시작할 것이다; TGB의 환자는 특소리티닙과 조합된 화합물 A를 받을 것이다. 파트 1의 각 치료 그룹에서, 24명 초과 환자가 용량-증량 단계에서 치료될 것이다. 파트 2(용량 확장)에서, TGB의 RDE는 약 25명의 환자에서 특소리티닙과 조합하여 평가될 것이다. 환자는 최대 12개월 동안 치료를 받을 것이며, 환자가 임상 이익을 얻고 있고 진행성 질환의 증거가 없는 경우 치료를 계속할 수 있다.

[0287] 1차 연구 목적은 화합물 A 단일요법 또는 특소리티닙과의 조합의 안전성 및 내약성을 결정하는 것이다(부작용[AE]의 빈도 및 중증도, 신체 검사, 및 활력 징후 및 실험실 값 모니터링, 및 TGB에 대한 용량-제한 독성, MTD, 및 RDE의 확인). 2차 목적은 화합물 A 단독요법 또는 특소리티닙과의 조합의 효능을 결정하고(빈혈 반응, 빈혈 반응의 지속기간, 헤모글로빈의 기준선으로부터의 평균 변화, 및 24주 및 48주까지의 RBC 수혈 속도에 의해 평가됨), 화합물 A의 약동학을 평가하고, 헵시딘 수준, 철 항상성, 및 적혈구 생성에 대한 단일요법으로서 또는 특소리티닙과의 조합한 화합물 A의 효과를 평가하는 것이다.

[0288] **실시예 3: 마우스 아데닌-유발 만성 신장 질환 모델**

[0289] 만성 신장 질환과 관련된 빈혈은 간 호르몬 헵시딘과 관련이 있다(Akchurin et al., Am. J. Physiol. Renal Physiol., 2016). 따라서, ALK2의 억제를 통한 헵시딘 수준의 감소는 질환의 이러한 양상을 퇴치하기 위한 유용한 치료 전략일 것이다. 이 가설을 시험하기 위해, 또한 빈혈을 유발하는 만성 신장 질환의 무린 모델을 사용하였다. 경구 투여된 아데닌은 2,8-다이하이드록시아데닌으로 대사되고, 이는 신장의 세뇨관에서 결정화된다. 이 대사산물의 축적은 신장 손상(신병증), 염증, 및 후속하여 빈혈을 유발한다. 마우스(일반적으로 6 내지 10주령의 수컷 C57B/6 마우스)에 28일 동안 경구 위관영양법에 의해 아데닌(최대 용량 50 mg/kg QD)을 투여하였다. 이 시간 동안, 신장 기능 및 혈액학의 변화에 대해 마우스를 매주 모니터링한다. 빈혈 발병은 적혈구 수, 헤모글로빈 수준 및 헤마토크릿을 포함하는, 완전 혈구 수(CBC)를 측정하기 위해 채혈에 의해 추적된다. 이러한 혈액 파라미터의 하락은 빈혈을 나타낼 것이다. 빈혈 발병은 아데닌 투여 28일 후에 발생하는 것으로 확인되었으며, 경

구 아데닌 중단 후 몇 주 동안 지속된다(Rahman et al., *PLoS One*, 2018). 신장 기능의 변화는 아데닌 투여 10 일 이내에 검출 가능하고(Jia et al., *BMC Nephrology*, 2013; Rahman et al., *PLoS One*, 2018), 크레아티닌 및 혈액 요소 질소(BUN)의 혈장 수준 분석에 의해 모니터링된다(Rahman et al., *PLoS One*, 2018). 혈장 크레아티닌, 혈장 BUN 및 소변 단백질의 증가(> 2배수)는 신장 손상을 나타낸다. 체중은 또한 전반적인 건강 상태의 표시로서 매주 모니터링된다.

[0290] 내부 파일럿 연구는 신장 손상이 아데닌 투여 10일 이내에 발생하고, 헵시딘 수준이 아데닌 투여 3 내지 4주 이내에 증가하고, 헤모글로빈 및 헤마토크릿 수준이 다른 곳에서 기술된 바와 같이 아데닌 투여 4주 후에 감소함을 나타낸다(Rahman et al., *PLoS One*, 2018).

[0291] 연구는 수의사의 감독 하에 Incyte IACUC에 의해 확립되고 승인된 가이드라인 및 프로토콜에 따라 수행된다.

[0292] **결과**

[0293] ALK2 저해제가 신장 손상에 의해 초래된 빈혈을 완화시키는 능력을 조사하기 위해, 수컷 C57BL/6 마우스(Charles River Laboratories)에 28일 동안 경구 아데닌(45 mg/kg QD)을 투여하였다. 또한 비교를 위해 정상 혈액 수준 기준선을 유지하기 위해 마우스의 코호트에 비히클 용액을 투여하였다(n = 10). 마우스를 CBC에 의한 혈액 파라미터의 변화 및 체중 변화에 대해 매주 모니터링하였다. 아데닌의 제1 투여 후 14일에 시작하여, 아데닌을 수용한 마우스에 30 mg/kg QD(n = 8) 또는 100 mg/kg QD(n = 9) 화합물 A, 또는 비히클 대조군(n = 10)을 투여하였다. 마우스에게 아데닌 투여 중단 후 14일을 포함하는 21일 동안 투여하였다. 최종 분석을 아데닌 투여가 시작된 지 42일 후에 화합물 A의 마지막 투여 1주일 후에 수행하였다. 이 실험의 결과가 도 1에 도시되어 있다. 왼쪽 패널은 연구 42일째의 헤모글로빈 수준을 보여준다. 아데닌 및 비히클이 투여된 마우스는 감소된 헤모글로빈 수준에 의해 지시되는 바와 같이 빈혈의 징후를 나타낸 반면, 아데닌이 없는 비히클이 투여된 마우스는 정상 헤모글로빈 수준을 나타내었다. 이 모델에서 화합물 A는 용량-의존적으로 헤모글로빈(HGB) 수준을 개선시켰다. 아데닌이 투여된 마우스의 경우, 화합물 A 치료된 마우스에서 HGB 수준의 변화는 비히클 처리된 마우스와 비교할 때 유의하게 증가하였다. 또한, 화합물 A에 의한 빈혈의 감소는 도 1의 우측 패널에 도시된 바와 같이 체중에 의해 결정되는 바와 같이 전반적인 건강을 증가시켰다. 화합물 A가 투여된 마우스는 화합물 A 없이 아데닌이 투여된 마우스와 비교할 때 증가된 체중을 가졌다.

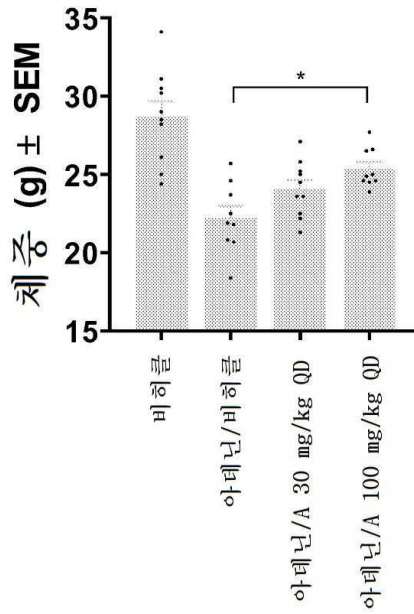
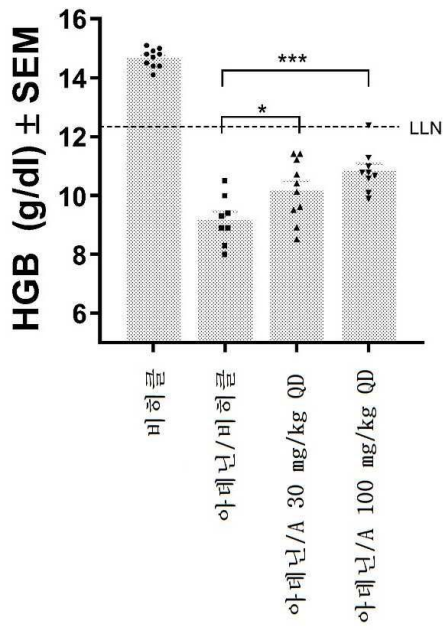
[0294] 대략 아데닌 투여 시점에서, 헵시딘 수준이 증가하는 시점에 신장 질환 진행에서 나중에 화합물 A의 투여를 시작하는 효과를 조사하기 위한 연구를 수행하였다. 수컷 C57BL/6 마우스에 28일 동안 경구 아데닌(45 mg/kg QD)을 투여하였다. 또한 비교를 위해 정상 혈액 수준 기준선을 유지하기 위해 마우스의 코호트에 비히클 용액을 투여하였다(n = 8). 마우스를 CBC에 의한 혈액 파라미터의 변화 및 체중 변화에 대해 매주 모니터링하였다. 아데닌을 수용한 마우스에 30 mg/kg QD(n = 8) 또는 100 mg/kg QD(n = 8) 화합물 A, 또는 비히클 대조군(n = 8)을 투여하였다. 화합물 A 투여는 아데닌 투여가 시작된 후 14일 또는 21일에 시작되고 21일 동안 계속된 후, 혈액 분석까지 1주일 더 지속되었다. 14일에 시작된 투여는 헵시딘의 증가가 일어나기 전에 시작되었기 때문에 "예방적"으로 명명되었다. 21일에 시작된 투여는 투여가 헵시딘 수준 증가와 일치함에 따라 "동시"로 명명되었다. 도 2는 좌측 패널에서 예방적 투여 및 우측 패널에서 동시 투여의 결과를 보여준다. 화합물 A의 예방적 투여는 이러한 동물에서 빈혈의 개선을 나타내는 헤모글로빈 수준의 용량 의존적 증가를 초래하였다. 화합물 A의 100 mg/kg QD 용량은 또한 C57BL/6 마우스에 대한 정상 범위 내에 있는 헤모글로빈 수준을 나타내었다. 마찬가지로, 화합물 A의 동시 투여는 또한 용량 의존적인 헤모글로빈 수준의 유의한 증가를 초래하였다. 전반적으로, 화합물 A는 이 모델에서 발생하는 빈혈을 개선할 수 있었다. 헤모글로빈 수준 개선은 모델에서 빈혈의 원인이 되는 헵시딘의 증가 전에 또는 이와 동시에 투여하는 동안 달성될 수 있다.

[0295] 개시된 주제는 본 명세서에 기재된 특정 실시형태 및 실시예에 의해 범위가 제한되지 않는다. 실제로, 기재된 것 이외에 본 개시내용의 다양한 변형이 전술한 설명 및 첨부 도면으로부터 당업자에게 명백해질 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구항의 범위에 속하는 것으로 의도된다.

[0296] 본 명세서에 인용된 모든 참고문헌(예를 들어, 간행물 또는 특허 또는 특허 출원)은 각각의 개별 참고문헌(예를 들어, 간행물 또는 특허 또는 특허 출원)이 구체적이고 개별적으로 표시된 것처럼 모든 목적을 위해 그 전체가 참조에 의해 본 명세서에 인용된다. 다른 실시형태는 하기 청구범위 내에 있다.

도면

도면1



도면2

