



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0122754
(43) 공개일자 2017년11월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/4178 (2006.01) *A61K 31/401* (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/4178 (2013.01)
A61K 31/401 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7023949

(22) 출원일자(국제) 2016년03월02일

심사청구일자 **없음**

(85) 번역문제출일자 2017년08월25일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2016/050552

(87) 국제공개번호 WO 2016/139475

국제공개일자 2016년09월09일

(30) 우선권주장

62/126,880 2015년03월02일 미국(US)

(71) 출원인

바이코어 파마 아베

스웨덴 웰른달 에스이-431 83 페파레드슬레덴 1
아스트라 제네카내

(72) 발명자

달뢰프, 본

스웨덴, 란드베테르 에스이-43833, 그뢴콜라보겐
16

옹그렌, 안데르스

스웨덴, 웰른달 에스이-43163, 링스피나레가탄 5

(74) 대리인

특허법인씨엔에스

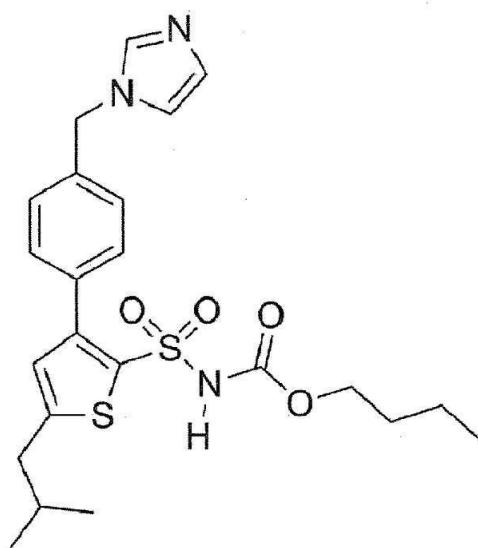
전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 폐섬유증을 치료하기 위한 안지오텐신 II 수용체 작용제

(57) 요 약

본 발명은 폐섬유증, 특히 특발성 폐섬유증의 치료를 위한, 안지오텐신 II(Ang II) 수용체 작용제, 더 구체적으로는 Ang II 2형 수용체(AT2 수용체)의 작용제, 및 특히 AT2 수용체에 선택적으로 결합하는 작용제인 화합물의 신규한 용도에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/41 (2013.01)

A61K 31/4184 (2013.01)

A61K 31/4412 (2013.01)

A61K 31/496 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

폐섬유증의 치료가 필요한 대상체에서 폐섬유증을 치료하는 방법으로서,

상기 대상체에게 안지오텐신 II 수용체 작용제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는 치료적 유효량의 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 폐섬유증을 치료하는 방법.

청구항 2

안지오텐신 II 수용체 작용제, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 포함하는, 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 안지오텐신 II 수용체 작용제는 안지오텐신 II 2형(AT2) 수용체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그의 선택적 작용제인, 폐섬유증을 치료하는 방법 또는 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 안지오텐신 II 2형(AT2) 수용체의 선택적 작용제는 비-펩타이드 선택적 작용제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그인, 폐섬유증을 치료하는 방법 또는 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안지오텐신 II 수용체 작용제는 N-뷰틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-아이소-뷰틸티오펜-2-설폰아마이드(C21) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 선택적으로 HCl 염, 용매화물 또는 프로드러그인, 폐섬유증을 치료하는 방법 또는 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폐섬유증은 특발성 폐섬유증인, 폐섬유증을 치료하는 방법 또는 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여하는 단계는 상기 조성물을 상기 대상체에게 비강으로, 경구로, 비경구로 또는 흡입에 의해 도입하는 것을 포함하는, 폐섬유증을 치료하는 방법 또는 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 하나 초과의 투여 경로에 의해 별개로, 순차적으로 그리고/또는 동시에 투여되는, 폐섬유증을 치료하는 방법 또는 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 투여 경로의 조합은 흡입과 경구인, 폐섬유증을 치료하는 방법 또는 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 대상체에게 약 0.3 내지 약 100mg 범위의 1일 용량으로 투여되는, 폐섬유증을 치료하는 방법 또는 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 AT1 수용체 길항제와 병용하여 투여되는, 폐섬유증을 치료하는 방법 또는 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 AT1 수용체 길항제는 로사르탄, 아질사르탄, 칸데사르탄, 에프로사르탄, 피마사르탄, 이르베사르탄, 밀파사르탄, 올메사르탄, 포미사르탄, 프라토사르탄, 리피아사르탄, 사프리사르탄, 타소사르탄, 텔미사르탄, 발사르탄 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된, 폐섬유증을 치료하는 방법 또는 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 조성물 및 상기 AT1 수용체 길항제는 별개로, 순차적으로 그리고/또는 동시에 투여되는, 폐섬유증을 치료하는 방법 또는 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 AT1 수용체 길항제는 상기 안지오텐신 II 수용체 작용제를 포함하는 상기 조성물과 동일한 조성물 중에 또는 별개인 조성물 중에 제공되는, 폐섬유증을 치료하는 방법 또는 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 안지오텐신 전환효소(ACE)의 저해제와 병용하여 투여되는, 폐섬유증을 치료하는 방법 또는 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제는 캄토프릴, 조페노프릴, 에날라프릴, 라미프릴, 퀴나프릴, 페린도프릴, 리시노프릴, 베나제프릴, 이미다프릴, 트란돌라프릴, 포시노프릴, 모엑시프릴, 실라자프릴, 스피라프릴, 테모카프릴, 알라세프릴, 세로나프릴, 텔레프릴, 모벨티프릴 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된, 폐섬유증을 치료하는 방법 또는 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 상기 조성물 및 상기 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제는 별개로, 순차적으로 그리고/또는 동시에 투여되는, 폐섬유증을 치료하는 방법 또는 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 안지오텐신 전환효소(ACE)의 저해제는 상기 안지오텐신 II 수용체 작용제를 포함하는 상기 조성물과 동일한 조성물 중에 또는 별개의 조성물 중에 제공되는, 폐섬유증을 치료하는 방법 또는 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 AT1 수용체 길항제 및 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제와 병용하여 투여되는, 폐섬유증을 치료하는 방법 또는 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 조성물, 상기 AT1 수용체 길항제 및 상기 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제는 서로 별개로, 순차적으로 그리고/또는 동시에 투여되는, 폐섬유증을 치료하는 방법 또는 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 AT1 수용체 길항제 및 상기 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제는 상기 안지오텐신 II 수용체 작용제를 포함하는 상기 조성물과 동일한 조성물 중에 제공되는, 폐섬유증을 치료하는 방법 또는 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 AT1 수용체 길항제 및 상기 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제는 서로 별개의 조성물로 그리고/또는 상기 안지오텐신 II 수용체 작용제를 포함하는 상기 조성물로부터 제공되는, 폐섬유증을 치료하는 방법 또는 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 갈렉틴-3(Galectin-3) 저해제 또는 IPF(idiopathic pulmonary fibrosis) 또는 섬유증 관련 질환에 대한 하나 이상의 확립된 요법과 병용하여 투여되되, 선택적으로 상기 하나 이상의 확립된 요법은 피르페니돈 및 닌테다닙으로 이루어진 군으로부터 선택된 의약을 포함하는, 폐섬유증을 치료하는 방법 또는 폐섬유증을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 폐섬유증, 특히 특발성 폐섬유증의 치료를 위한, 안지오텐신 II(Ang II) 수용체 작용제, 더 구체적으로는 Ang II 2형 수용체(본 명세서에서 이후에 AT2 수용체)의 선택적 작용제, 및 특히 해당 수용체에 선택적으로 결합하는 작용제인 화합물의 신규한 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)은 드문 사례로 폐 이식을 제외하고는 근치적 치료 선택권이 없어서, 폐 기능의 만성, 비가역적, 진행성 악화를 초래하고, 대부분의 사례에서 2 내지 5년 내에(중위 생존 2.5 내지 3.5년) 사망에 이르는, 원인이 알려지지 않은 폐질환이다. IPF에서의 전반적인 예후는 불량하지만, 개개 환자에서의 진행률을 예측하는 것은 어렵다. IPF에 대한 위험 인자는 연령, 남성, 유전적 소인 및 흡연 이력을 포함한다. 연간 발생률은 100,000명의 개인 당 5 내지 16건이며, 유병률은 100,000명의 사람 당 13 내지 20건이고, 연령에 따라 극적으로 증가된다(King Jr TE et al. *Lancet* 2011; 378:1949-1961, Noble PW et al. *J Clin Invest* 2012; 122:2756-2762). IPF는 폐로 제한되며, 이를 전신 질환과 관련된 폐섬유증과 구별하는 면역계를 표적화하는 요법으로는 다루기 어렵다(Noble PW et al. 2012)

[0003]

IPF가 있는 환자는 보통 만성 및 진행성 운동성 호흡곤란 및 기침에 기인하는 의학적 보조를 추구한다. 폐의 영상화는 고전적으로 기관지 확장증, 비후된 엽간 중격 및 늑막하 별집 모양(honeycombing)을 나타낸다. 3가지 증상이 모두 존재하고, 전신 결합 조직 질환 또는 환경적 노출의 증거가 없을 때, IPF의 진단 가능성은 매우 크다. 확정 진단은 보통 폐 생검에 의해 이루어지고, 간질성 폐 질환에 경험이 있는 흉부외과 전문의, 방사선 전문의 및 병리학자를 포함하는 전문 다학제적 팀이 필요하다(King Jr TE et al. 2011).

[0004]

IPF는 경증, 중등증 및 중증으로 정해지는 상이한 예후를 지니는 상이한 표현형을 보여준다. 경증 사례는 안정하거나 또는 느린 진행성 경로를 따르는데, 환자는 의학적 권고를 추구하는데 때때로 몇 년이 걸린다. 가속화된 IPF는 단축된 생존과 함께 훨씬 더 빠른 진행을 가져서, 환자의 하위 그룹, 보통 흡연 남성에 영향을 미친다. IPF의 급성 악화는 질환의 빠른 악화로서 정의되며, 이 하위 집단의 환자는 짧은 실행에서 높은 사망률과 함께 매우 불량한 결과를 가진다(King Jr TE et al. 2011). IPF의 원인은 알려져 있지 않지만, 정상 수복보다는 섬유아세포로 유발되는 꾸준한 조직 리모델링; 염증으로 유발되기보다는 주로 섬유증으로 유발된 발병을 초래하는, 환경적 및 유전적 인자의 상호 작용으로부터 생길 가능성이 있는 장애인 것으로 나타난다(Noble PW et al. 2012). 많은 증거는 질환이 폐포상피세포 미세 상처 및 세포자멸사를 통해 개시되어, 이웃하는 상피세포를 활성화시키고, 종양 유사 경로에서 섬유아세포 및 근섬유아세포 집단의 확장을 초래하는 인자를 생성하는 줄기 또는 전구 세포를 끌어들인다는 것을 시사한다. 섬유아세포 병소는 폐 실질을 파괴하고, 궁극적으로는 폐 기능 상실을 야기하는 엄청난 양의 세포외 기질을 분비한다(King Jr TE et al. 2011).

- [0005] 폐 기능의 평균 연간 가동률 감소는 0.13 내지 0.21 리터의 범위 내이다. 증상은 진단에 1 내지 2년만큼 앞서며, 방사선 칭후는 증상에 앞설 수 있다(Ley B et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:431-440).
- [0006] 수많은 치료 접근은 전임상 모델 및 임상 시험, 예컨대 항-염증, 면역조절, 세포독성, 일반적 항-섬유증, 항-산화제, 항-응고제, 항-케모킨, 항-혈관형성 약물뿐만 아니라 레닌-안지오텐신 시스템(RAS)-차단제, 엔도텔린 길항제, 실데나필 및 탈리도마이드에서 시험되었고, 기본적으로 제한된 이점을 제공하거나 또는 이점을 제한하지 않는 것으로 나타났다(Rafii R et al. *J Thorac Dis* 2013; 5, 48-73).
- [0007] 후기 임상 단계에서, 닌테다닙은 폐 기능 감소에 대해 유망한 결과를 갖지만, 사망률 및 제한된 부작용, 예컨대 빈번한 설사에 대한 효과는 없다(Richeldi L et al *NEJM* 2014, online May 18). 전세계적으로 IPF를 치료하는데 임상적 용도에 대해 승인된 유일한 약물은 피르페니돈이다. 피르페니돈은 항-염증 및 항산화제인데, 이는 항-섬유화제로서도 작용한다. 이는 IPF의 더 경증의 형태에서 폐활량 및 운동 부하에 대해 상당한 효과를 가지며, 일부 관련된 부작용과 함께 사망률에 대한 일부 효과를 가진다(King Jr TE et al *NEJM* 2014, online May 18).
- [0008] 일반적으로, 중등증 내지 중증의 기능성 폐 손상 및 관련된 동반질환(예를 들어, 폐 고혈압)을 지니는 IPF 환자는 경증 내지 중등증으로 진단된 IPF 환자에 대해 주로 수행된 임상 시험으로부터 제외하였다.
- [0009] 폐포상피를 회복하는 것은 IPF에서의 치료 효과로서 매우 바람직하며, 따라서 줄기 세포 요법이 또한 시험되었다. 일부 전임상 연구는 폐 상피 및 내피 세포로 분화함으로써, 폐 손상 및 섬유증을 회복할 수 있는 다능성 줄기 세포의 사용에서 유망함을 나타내었다.
- [0010] 현재, 폐 이식률은 IPF 환자에서 생존을 실질적으로 개선시키는 유일한 개입이지만: 그러나, 감염 및 이식 거부와 같은 합병증이 드물지 않다(King Jr TE et al. 2011).
- [0011] 따라서, IPF에 대한 새로운 치료 전략의 개발이 중요하다. 따라서, 장래에 대한 근본적인 도전은 질환 진행을 반전시키거나 또는 중단시킬 적절한 치료적 접근을 개발하는 것이다.

발명의 내용

- [0012] 본 발명의 화합물은 Ang II 수용체의 작용제이고, 더 구체적으로는, AT2 수용체의 작용제이며, 특히, 해당 하위-수용체의 선택적 작용제, 특히 비-펩타이드 선택적 작용제이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 AT2 수용체를 자극할 수 있는 것이다.
- [0013] 따라서 본 발명의 화합물은 폐섬유증, 특히 IPF의 치료를 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 N-뷰틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-아이소-뷰틸티오펜-2-설폰아마이드(화합물 21 또는 줄여서 C21)일 수 있다. C21의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및 프로드러그는 폐섬유증, 특히 IPF의 치료에 유용하다.
- [0014] 본 발명의 일 실시형태에서, 폐섬유증, 특히 IPF의 치료 방법이 제공되며, 이 방법은 폐섬유증, 특히 특발성 폐섬유증(IPF)으로 고통 받는 사람에 대한 치료적 유효량의 본 발명의 화합물(또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그)의 투여를 포함한다.
- [0015] 본 발명의 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물(예를 들어, AT2 수용체 작용제 또는 AT2 수용체를 자극하는 화합물, 특히 비-펩타이드 작용제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그는 또한 특발성 폐섬유증의 치료를 위한 의약의 제조에서 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 화합물은 N-뷰틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-아이소-뷰틸티오펜-2-설폰아마이드(C21)뿐만 아니라 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그일 수 있는데, 이는 특발성 폐섬유증의 치료를 위한 의약의 제조에서 사용될 수 있다.
- [0016] 본 발명의 추가 실시형태에 따르면, 폐섬유증, 특히 특발성 폐섬유증의 치료 방법이 제공되며, 이 방법은 이러한 치료가 필요한 환자에게 본 발명의 화합물(예를 들어, AT2 수용체 작용제 또는 AT2 수용체를 자극하는 화합물, 특히 비-펩타이드 작용제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 폐섬유증, 특히 특발성 폐섬유증을 치료하는 방법은 이러한 치료가 필요한 환자에게 화합물 N-뷰틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-아이소-뷰틸티오펜-2-설폰아마이드(C21), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0017] 일부 실시형태에서, 이러한 치료가 필요한 환자에 대해 유효량 또는 투약량을 달성하기 위해, 투여 경로의 조합을 통해, 별개로, 순차적으로 또는 동일한 시간에 병행하여(예를 들어, 동시에), 바람직하게는 흡입 및 경구를

통해 치료적 유효량의 본 발명의 화합물(예를 들어, AT2 수용체 작용제 또는 AT2 수용체를 자극하는 다른 화합물, 특히 비-펩타이드 작용제), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함하는, 폐섬유증, 특히 특발성 폐섬유증의 치료 방법이 제공된다.

[0018] 일부 실시형태에서, 이러한 치료가 필요한 환자에게 유효한 투약량을 달성하기 위해, 투여 경로의 조합을 통해, 별개로, 순차적으로 또는 동일한 시간에 병행하여(예를 들어, 동시에), 바람직하게는 흡입 및 경구를 통해 치료적 유효량의 화합물 N-뷰틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-아이소-뷰틸티오펜-2-설폰아마이드(C21), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함하는, 폐섬유증, 특히 특발성 폐섬유증의 치료 방법이 제공된다.

[0019] 다른 실시형태 및 이점은 다음의 개시내용으로부터 더 완전하게 분명하게 될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0020] 다음의 도면은 본 발명의 개념의 다양한 양상을 예시하기 위해 제공되며, 본 명세서에서 달리 구체화되지 않는 한 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

도 1은 화합물 21 또는 줄여서 C21인 N-뷰틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-아이소-뷰틸티오펜-2-설폰아마이드의 구조를 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 본 발명의 앞의 언급 및 다른 양상은 이제 본 명세서에 제공된 설명 및 방법에 관해 더욱 상세하게 기재될 것이다. 본 발명은 상이한 형태로 구현될 수 있고, 본 명세서에 제시된 실시형태로 제한되는 것으로 해석되어서는 안 된다는 것이 인식되어야 한다. 오히려, 이들 실시형태는 본 개시내용이 철저하고 완전할 것이며, 당업자에 대해 본 발명의 범주를 완전히 전하도록 제공된다.

[0022] 본 명세서의 설명에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시형태를 기재하는 목적을 위한 것이며, 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0023] 본 발명의 실시형태의 설명에서 사용되는 바와 같은 단수 형태는 문맥에서 달리 명확하게 표시되지 않는 한, 복수의 형태도 포함하는 것으로 의도된다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "및/또는"은 관련된 열거 항목 중 하나 이상의 임의의 및 모든 가능한 조합을 지칭하고 포함한다.

[0024] 더 나아가, 본 명세서에서 사용되는 용어 "약"은 화합물의 양, 시간, 온도 등과 같은 측정 가능한 값을 지칭할 때, 구체화된 양의 20%, 10%, 5%, 1%, 0.5% 또는 심지어 0.1%의 변화를 지칭한다.

[0025] 범위가 사용될 때(예를 들어, x 내지 y의 범위), 이는 측정 가능한 값이 약 x 내지 약 y의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위, 예컨대 약 x₁ 내지 약 y₁ 등의 범위라는 것을 의미한다.

[0026] 본 명세서에서 사용되는 용어 "포함하다" 및/또는 "포함하는"은 언급된 특징, 정수, 단계, 조작, 요소 및/또는 성분의 존재를 구체화하지만, 하나 이상의 다른 특징, 정수, 단계, 조작, 요소, 성분 및/또는 이들의 그룹의 존재 또는 부가를 제외하지 않는다는 것이 추가로 이해될 것이다.

[0027] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 기술적 및 과학적 용어를 포함하는 모든 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.

[0028] 본 명세서에서 사용되는 "유효량" 또는 투약량은 치료적 및/또는 유리한 효과일 수 있는 목적으로 하는 효과를 제공하기에 충분한 본 발명의 화합물, 조성물 및/또는 제형의 양을 지칭한다. 유효량 또는 투약량은 대상체의 연령, 일반적 병태, 치료 중인 병태의 중증도, 투여되는 특정 제제, 치료의 지속기간, 임의의 동시 치료의 특성, 사용되는 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 당업자의 지식 및 경험 내에서의 유사한 인자에 따라 다를 것이다. 적절하다면, 임의의 개개 사례에서 "유효량" 또는 투약량은 적절한 교재 및 문헌을 참고로 하여 그리고 /또는 일상적인 실험을 이용함으로써 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0029] 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "의 치료"(및 이들의 문법적 변형)는 대상체 병태의 중증도가 감소되거나, 적어도 부분적으로 개선되거나 또는 좋아지고/지거나 적어도 하나의 임상 증상에서의 일부 경감, 완화 또는 감소가 달성되고/되거나 질환 또는 장애 진행의 지연이 있다는 것을 의미한다.

[0030] 본 명세서에 나타낸 바와 같은 "치료적 유효량"은 (본 명세서에 나타내는 바와 같이) 대상체를 치료하는 데 충

분한 양이다. 당업자는 일부 이점이 대상체에게 제공된다면, 치료적 효과가 완전하거나 또는 근치적일 필요가 없다는 것을 인식할 것이다.

[0031] 본 발명의 방법이 "필요한 대상체"는 폐섬유증을 갖거나 또는 갖는 것으로 의심되는 대상체일 수 있다.

[0032] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 본 발명의 화합물과 함께 화합물, 치료제 또는 알려진 약물의 "동시 투여" 또는 "병용 투여"라는 용어는 알려진 의약 또는 약물 및, 추가로 알려진 약물과 화합물이 둘 다 치료적 효과를 갖는 때에 하나 이상의 본 발명의 화합물의 투여를 의미한다. 일부 경우에, 이 치료적 효과는 상승적일 것이다. 이러한 동시 투여는 본 발명의 화합물의 투여에 대해 알려진 약물의 동시(즉, 동일한 시간에, 동일한 시간에 병행하여), 사전 또는 후속 투여(예를 들어, 순차적)를 수반할 수 있다. 이러한 동시 또는 병용 투여는 또한 유효량 또는 투약량을 달성하기 위해 상이한 투여 경로를 통해 별개로(예를 들어, 적어도 약 2시간 이상의 간격), 순차적으로(예를 들어, 약 2시간 내에, 예를 들어, 약 15초, 30초, 45초, 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 6분, 7분, 8분, 9분, 10분, 11분, 12분, 13분, 14분, 15분, 16분, 17분, 18분, 19분, 20분, 21분, 22분, 23분, 24분, 25분, 26분, 27분, 28분, 29분, 30분, 35분, 40분, 45분, 50분, 55분, 60분, 65분, 70분, 75분, 80분, 85분, 90분, 95분, 100분, 105분, 110분, 115분 등 및 그 안의 임의의 범위 또는 값) 및/또는 동일한 시간에 병행하여(예를 들어, 동시에) 본 발명의 화합물의 투여를 지칭할 수 있다. 당업자는 본 발명의 특정 약물 및 화합물에 대한 적절한 투여 시간, 순서 및 투약량을 결정하는 것이 어렵지 않을 것이다.

[0033] 추가로, 일부 실시형태에서, 폐섬유증의 치료를 제공하는 목적을 위한, 특히 특발성 폐섬유증의 치료를 위한 의약의 제조를 위해, 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 서로 병용하여 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 1종 이상의 다른 치료적 의약, 또는 그들이 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그와 병용하여 사용될 것이다.

[0034] 본 명세서에 지칭되는 모든 특히, 특히 출원 및 간행물은 그들의 전문이 참고로 포함된다. 용어가 상충되는 경우에, 본 명세서로 제어한다. 추가로, 본 발명의 일 양상에서 기재된 실시형태는 기재된 양상으로 제한되지 않는다. 본 발명의 이를 양상이 그들의 의도된 목적에 대해 작용하는 것을 실시형태가 막지 않는 한, 실시형태는 또한 본 발명의 상이한 양상에 적용될 수 있다.

[0035] RAS는 혈압 항상성의 중요한 조절자이다. 레닌, 프로테아제는 그의 유일한 알려진 기질(안지오텐시노겐)을 절단하여 안지오텐신 I을 형성하는데, 이는 결국 안지오텐신 전환효소(ACE)에 대한 기질로서 작용하여 Ang II를 형성한다. 내인성 호르몬 Ang II는 선형 옥타펩타이드($\text{Asp}^1\text{-Arg}^2\text{-Val}^3\text{-Tyr}^4\text{-Ile}^5\text{-His}^6\text{-Pro}^7\text{-Phe}^8$)이며, RAS의 활성성분이다. 레닌과 Ang II는 둘 다 IPF 발병에 연루되었다. Ang II는 강력한 혈관작용성 호르몬인데, 이의 다면 발현 효과는 IPF 폐에서 고도로 발현된 두 수용체(AT1 및 AT2)에 의해 매개된다. Ang II는 세포외 기질 성분의 비정상적 침착을 야기하는 폐포상피세포 및 폐동맥 내피 세포의 세포자멸사 및 섬유아세포의 증식, 활성화 및 이동을 포함한다.

[0036] AT1 수용체는 대부분의 기관에서 발현되고, Ang II의 대다수의 병리학적 효과를 초래하는 것으로 여겨진다. 로사르탄(AT1-수용체 저해제)의 안전성 및 효능은 현재 IPF의 II상 개방 표지 임상 시험에서 연구 중에 있다 (www.clinicaltrials.gov identifier NCT00879879).

[0037] 성인 개인에서의 몇몇 연구는 Ang II 자극 후 반응의 조절에서, AT2 수용체의 활성화가 AT1 수용체에 의해 매개되는 것과 반대의 효과를 가진다는 것을 입증하는 것으로 나타난다.

[0038] AT2 수용체는 또한 세포자멸사 및 세포 증식의 저해에 연루되는 것으로 나타났다(de Gasparo M et al. *Pharmacol Rev* 2000; 52:415-472).

[0039] 더 최근에는, AT2 수용체 작용제는 소화관 장애, 예컨대 소화불량 및 과민성 대장 증후군뿐만 아니라 복합 장기 부전의 치료 및/또는 예방에서 잠재적 효용을 갖는 것으로 나타났다(국제 특허 출원 WO 99/43339 참조).

[0040] AT2 수용체 작용의 예상된 약학적 효과는 일반적으로 문헌[de Gasparo M et al., 2000]에 기재되어 있다. AT2 수용체의 작용이 IPF를 치료하기 위해 사용될 수 있다는 것은 언급하지 않는다.

[0041] 최근의 연구는 Ang II가 폐섬유증 진행에 기여할 수 있다는 것을 나타낸다. 세포 성장, 염증 및 세포외 기질 합성에 대한 Ang II의 효과는 AT1에 주로 결합되는 반면, AT2의 기능은 심하게 연구되었고, 새로운 연구는 이것이 손상된 조직에서 더 우세하다며, 회복 특성을 발휘한다는 것을 나타낸다. AT-수용체의 발현 수준은 폐 섬유증 발생 동안 AT2 수용체에 유리하게 변화된다(Parra ER, et al. *Clinics* 2014; 69: 47-54.). AT1 및 AT2 수용체와 림프관의 균형은 전신 경화증 및 IPF에서 폐 리모델링 및 섬유증을 조절함으로써, Ang II에 대한 세포 반응

을 변화시킨다.

- [0042] AT2 수용체 작용제는, 예를 들어 국제 특허 출원 WO 2002/096883에서 선형 기술에 기재되었다. 그러나, IPF의 치료에서 해당 화합물의 용도는 언급되지 않고 있다.
- [0043] 본 명세서에서 분명하게 사전 공개된 문헌의 열거 또는 논의는 문헌이 기술 상태의 부분이거나 또는 통상적인 일반적 지식이라는 용인으로서 반드시 취해져야 하는 것은 아니다.
- [0044] 본 발명의 제1 양상에 따르면, 폐섬유증, 특히 IPF의 치료에서 사용하기 위한 AT2 수용체 작용제, 또는 AT2 수용체를 자극하는 화합물, 또는 비-펩타이드 AT2 수용체 작용제, 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염(바람직하게는 본 발명의 화합물의 HCl 염), 이의 용매화물 또는 프로드러그가 제공된다. 이러한 AT2 수용체 작용제 및/또는 AT2 수용체를 자극하는 화합물은 본 명세서에서 "본 발명의 화합물"로서 지칭될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 N-뷰틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-아이소-뷰틸티오펜-2-설폰아마이드(C21)일 수 있다.
- [0045] 따라서, 본 발명의 화합물은 AT2 수용체를 완전히 그리고 부분적으로 활성화시키는 AT2 수용체 작용제 및 AT2 수용체를 자극하거나 또는 활성화시킬 수 있는 해당 화합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, AT2 수용체 작용제는 AT2 수용체를 자극하거나 또는 활성화시킬 수 있는 임의의 화합물을 포함하는 것으로 정의될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 AT2 수용체 특이적 작용제이며, AT2 수용체에 선택적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 AT2 수용체에 선택적으로 결합하는 비-펩타이드 AT2 수용체 특이적 작용제이다.
- [0046] 본 발명의 화합물의 비제한적 예는 N-뷰틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-아이소-뷰틸티오펜-2-설폰아마이드(C21)를 포함한다.
- [0047] AT2 수용체에 선택적으로 결합하는 본 발명의 화합물의 비제한적 예는 N-뷰틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-아이소-뷰틸티오펜-2-설폰아마이드(C21)를 포함한다.
- [0048] 본 발명의 제2 양상에 따르면, 폐섬유증, 특히 IPF의 치료를 위한 본 발명의 화합물, 특히 화합물 N-뷰틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-아이소-뷰틸티오펜-2-설폰아마이드(C21) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(바람직하게는 본 발명의 화합물의 HCl 염), 용매화물 또는 프로드러그의 용도가 제공된다.
- [0049] 본 발명의 다른 양상에서, 본 발명의 화합물(예를 들어, AT2 수용체 작용제, 및 AT2 수용체를 자극하는 다른 화합물), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 본 발명의 화합물의 HCl 염), 용매화물 또는 프로드러그는 또한 폐섬유증, 특히 IPF의 치료를 위한 의약의 제조에서 사용될 수 있다.
- [0050] 본 발명의 제3 양상에 따르면, 폐섬유증, 특히 특발성 폐섬유증을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 이러한 치료가 필요한 환자에게 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 N-뷰틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-아이소-뷰틸티오펜-2-설폰아마이드(C21), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(바람직하게는 본 발명의 화합물의 HCl 염), 용매화물 또는 프로드러그일 수 있다.
- [0051] 약제학적으로 허용 가능한 염은 산 부가염 및 염기 부가염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 이러한 염은 통상적인 수단에 의해, 예를 들어 선택적으로 용매 중에서 또는 염이 불용성인 매질 중에서 본 발명의 화합물의 유리 산 또는 유리 염기와 1당량 이상의 적절한 산 또는 염기의 반응에 의해 다음, 표준 기법(예를 들어 진공으로 또는 냉동 건조에 의해) 상기 용매 또는 상기 매질을 제거함으로써 형성될 수 있다. 염은 또한, 예를 들어 적합한 이온 교환 수지를 이용하여 염의 형태로 본 발명의 화합물의 반대 이온을 다른 반대 이온으로 교환함으로써 제조될 수 있다. 의심을 피하기 위해, 본 발명의 화합물의 다른 약제학적으로 허용 가능한 유도체가 본 발명의 범주 내에 포함된다(예를 들어 용매화물, 프로드러그 등).
- [0052] 본 명세서에 사용되는 바와 같은, "프로드러그"는 대상체에게 투여될 때 생체내 변형을 겪는 조성물이되, 생체내 변형의 생성물은 치료적으로 유효한 화합물이다. 화합물의 프로드러그는, 예를 들어 제공된 화합물을 에스터로서 제조함으로써 제조될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 상기 화합물의 에스터화된 형태는 대상체에게 투여될 수 있고, 생체내에서 탈에스터화됨으로써, 치료적으로 유효한 화합물을 방출할 수 있다. 대안적으로, 일부 화합물은 짧은 폴리펩타이드(예를 들어, 1 내지 6개의 아미노산)를 화합물에 첨가함으로써 프로드러그로서 제조될 수 있다. 이러한 프로드러그는 대상체에게 투여될 때 (예를 들어, 트립신 또는 다른 펩티다제/프로테아제에 의해) 절단될 수 있고, 이에 의해 치료적으로 유효한 화합물을 방출할 수 있다. 프로드러그의 형성은 본 명세서에

기재된 구체적 실시예에 의해 제한되지 않는다. 치료적으로 유효한 화합물을 프로드러그로서 제조하기 위한 다른 방법은 공지되어 있다.

[0053] 본 발명의 화합물은 호변 이성질체화를 나타낼 수 있다. 모든 호변 이성질체 형태 및 이의 혼합물은 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0054] 본 발명의 화합물은 또한 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유하고, 따라서 광학 및/또는 부분입체 이성질체를 나타낼 수 있다. 부분입체 이성질체는 통상적인 기법, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정을 이용하여 분리될 수 있다. 다양한 입체 이성질체는 통상적인, 예를 들어 분별 결정 또는 HPLC 기법을 이용하여 화합물의 라세미체 또는 다른 혼합물의 분리에 의해 단리될 수 있다. 대안적으로 목적으로 하는 광학 이성질체는 라세미화 또는 에피머화를 야기하지 않을 조건 하에서 적절한 광학적으로 활성인 출발 물질의 반응에 의해 또는 예를 들어 거울 이성질체 적으로 순수한 산을 이용하는 유도체화 다음에 통상적인 수단(예를 들어 HPLC, 실리카 상의 크로마토그래피)에 의한 부분 입체이성질체 유도체의 분리에 의해 생성될 수 있다. 모든 입체 이성질체는 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0055] 도 1에 제공된 구조를 갖는 화합물 N-뷰틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-아이소-뷰틸티오펜-2-설폰 아마이드(C21)는, 예를 들어 전문이 모두 본 명세서에 참고로 포함된 국제 특허 출원 WO 2002/096883에 기재된 바와 같은 당업자에게 잘 공지된 기법에 따라 생성될 수 있다.

[0056] 본 발명의 화합물은 그들이 약학적 활성을 갖기 때문에 유용하다. 특히, 본 발명의 화합물은 Ang II 수용체의 작용제이며, 더 구체적으로는, 그들은 AT2 수용체의 작용제이고, 특히, 해당 하위-수용체의 선택적 작용제이다. 본 발명의 화합물은 그들이 AT2 수용체에 선택적으로 결합하고 작용제 활성을 나타낸다는 이점을 가진다. AT2 수용체에 "선택적으로 결합하는" 화합물에 의해, 본 발명자들은 적절한 화합물에 대한 친화도 비(AT2:AT1)가 적어도 100:1, 바람직하게는 적어도 1000:1, 더 바람직하게는 적어도 10000:1, 및 훨씬 더 바람직하게는 적어도 25000:1이라는 것을 포함한다.

[0057] 이제 본 발명의 화합물(예를 들어, AT2 수용체 작용제)은 폐섬유증, 특히 IPF의 치료에서 유용하다는 것을 발견하였다. 본 발명의 추가 양상에 따르면, 폐섬유증, 특히 IPF의 치료 방법이 제공되며, 이 방법은 이러한 병태로 고통받고 있는 사람에 대한 치료적 유효량의 본 발명의 화합물(또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염)의 투여를 포함한다.

[0058] 본 발명의 화합물은 경구로, 정맥내로, 피하로, 협측으로, 직장으로, 진피로, 비강으로, 기관지로, 임의의 다른 비경구 경로에 의해 또는 흡입 또는 폐 경로를 통해 또는 이들의 임의의 조합에 의해, 약제학적으로 허용 가능한 투약 형태로, 용액 중에서, 나노현탁액을 포함하는 현탁액 중에서, 또는 리포좀 제형으로 정상적으로 투여될 것이다. 추가적인 투여 방법은 동맥내, 근육내, 복강내, 문맥내, 진피내, 경막외, 경막내 투여, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0059] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 상이한 투여 경로를 이용하여, 단독으로(예를 들어, 별개로), 및/또는 순차적으로, 및/또는 동일한 시간에 병행하여(예를 들어, 동시에) 투여될 수 있지만, 바람직하게는 경구 투여를 위한 정제, 캡슐 또는 엘리시르, 직장 투여를 위한 좌약, 비경구 또는 근육내 투여를 위한 멸균 용액 또는 현탁액, 또는 흡입 등을 통하는 것을 포함하는 공지된 약제학적 제형에 의해 투여된다. 흡입을 통한 투여는 바람직하게는 네뷸라이저를 이용함으로써 행해지며, 따라서, 본 발명의 화합물(예를 들어, AT2 수용체 작용제 또는 AT2 수용체를 자극하는 다른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그)을, 바람직하게는 치료되는 대상체에서 자극 또는 기침을 야기하는 일 없이, 폐포 및 기관지를 포함하는 작은 폐 조직에 전달한다.

[0060] 바람직하게는, 치료적 유효량의 본 발명의 화합물(또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그)의 투여는 투여 경로의 조합에 의해, 별개로(예를 들어, 서로 약 2시간 이상), 순차적으로(예를 들어, 서로 약 2시간 내에), 또는 동일한 시간에 병행하여(예를 들어, 동시에), 흡입 및 경구를 통하는 것을 포함하여 수행되어 유효한 투약량을 달성한다.

[0061] 일부 실시형태에서, 이러한 치료가 필요한 환자에 대해 유효량 또는 투약량을 달성하기 위해, 투여 경로의 조합을 통해, 별개로, 순차적으로, 또는 동일한 시간에 병행하여, 바람직하게는 흡입 및 경구를 통해, 치료적 유효량의 본 발명의 화합물(예를 들어, AT2 수용체 작용제 또는 AT2 수용체를 자극하는 다른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그)을 투여하는 단계를 포함하는 폐섬유증, 특히 특발성 폐섬유증의 치료 방법이 제공된다.

- [0062] 일부 실시형태에서, 이러한 치료가 필요한 환자에 대해 유효한 투약량을 달성하기 위해, 투여 경로의 조합을 통해, 별개로, 순차적으로, 또는 동일한 시간에 병행하여, 바람직하게는 흡입 및 경구를 통해, 치료적 유효량의 화합물 N-뷰틸옥시카보닐-3-(4-이미다졸-1-일메틸페닐)-5-아이소-뷰틸티오펜-2-설폰아마이드(C21), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그를 투여하는 단계를 포함하는, 폐섬유증, 특히 특발성 폐섬유증을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0063] 투여 경로, 바람직하게는 흡입 및 경구를 통한 투여 경로의 이러한 조합은 각각의 투여 경로에 대해 최적화된 본 발명의 화합물의 별개의 제형으로서 제공될 수 있다.
- [0064] 이러한 제형은 표준 및/또는 허용되는 약제학적 실행에 따라 제조될 수 있다.
- [0065] 본 발명의 추가 양상에 따르면, 따라서 특발성 폐섬유증의 치료에서 사용하기 위해 약제학적으로 허용 가능한 애주번트, 희석제 또는 담체와 혼합하여 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 제형이 제공된다.
- [0066] 본 발명의 화합물은 또한 당업자에게 공지된 다른 AT2 작용제와 병용하여서 뿐만 아니라 당업계에 공지된 AT1 수용체 길항제와 병용하여 및/또는 안지오텐신 전환효소(ACE)의 저해제와 병용하여 투여될 수 있다. 실시형태에 따라 사용될 수 있는 AT₁ 수용체 길항제의 비제한적이지만 예시적인 예는 아질사르탄, 칸데사르탄, 에프로사르탄, 피마사르탄, 이르베사르탄, 로사르탄, 밀파사르탄, 올메사르탄, 포미사르탄, 프라토사르탄, 리파아사르탄, 사프리사르탄, 타소사르탄, 텔미사르탄, 발사르탄 및/또는 이들의 조합물을 포함한다. 실시형태에 따라 사용될 수 있는 ACE 저해제의 비제한적이지만 예시적인 예는 캡토프릴, 조페노프릴, 에날라프릴, 라미프릴, 퀴나프릴, 페린도프릴, 리시노프릴, 베나제프릴, 이미다프릴, 트란돌라프릴, 포시노프릴, 모엑시프릴, 실라자프릴, 스피라프릴, 테모카프릴, 알라세프릴, 세로나프릴, 텔레프릴, 모벨티프릴, 및/또는 이들의 조합물을 포함한다.
- [0067] 본 발명의 화합물은 또한 피르페니돈 및/또는 닌테다닙을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 당업계에 공지된 IPF 또는 섬유증 관련 질환에 대해 갈렉틴-3(Galectin-3) 저해제 또는 확립된 요법과 병용하여 투여될 수 있다.
- [0068] 따라서 이러한 병용은 폐섬유증, 특히 IPF의 치료에서 유용할 수 있다.
- [0069] 본 발명의 추가적인 양상에 따르면, 하기 (A) 및 (B)를 포함하는 조합 생성물이 제공되며:
- [0070] • (A) AT2 수용체 작용제 및/또는 AT2 수용체를 자극하는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그, 및
- [0071] • (B) AT1 수용체 길항제, 및/또는 ACE 저해제,
- [0072] 각각의 성분 (A) 및 (B)는 폐섬유증, 특히 IPF의 치료에서 사용하기 위해 약제학적으로-허용 가능한 애주번트, 희석제 또는 담체와 혼합하여 제형화된다.
- [0073] 이러한 조합 생성물은 AT1 수용체 길항제 및/또는 ACE 저해제와 함께 AT2 수용체 작용제 및/또는 (본 명세서에 나타낸 바와 같이) AT2 수용체를 자극하는 화합물의 투여를 제공하고, 따라서 별개의 제형으로서 제공될 수 있으며, 해당 제형 중 적어도 하나는 AT2 수용체 작용제 또는 AT2 수용체를 자극하는 화합물(본 명세서에 나타내는 바와 같이, 예를 들어, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그)을 포함하고, 적어도 하나의 제형은 AT1 수용체 길항제 및/또는 ACE 저해제를 포함하거나, 또는 조합된(즉, AT1 수용체 길항제 또는 ACE 저해제 중 하나, 또는 AT1 수용체 길항제와 ACE 저해제 둘 다와 함께 AT2 수용체 작용제 및/또는 AT2 수용체를 자극하는 화합물을 포함하는 단일 제형으로서 제공되는) 제제로서 제공될 수 있다(즉, 제형화될 수 있다).
- [0074] 따라서, 하기 (1) 및 (2)가 추가로 제공되며:
- [0075] (1) 폐섬유증, 특히 특발성 폐섬유증의 치료에서 사용하기 위해, 약제학적으로-허용 가능한 애주번트, 희석제 및/또는 담체와 혼합하여 AT2 수용체 작용제 및/또는 AT2 수용체를 자극하는 화합물(예를 들어, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 프로드러그) 및 AT1 수용체 길항제 및/또는 ACE 저해제를 포함하는 약제학적 제형; 및
- [0076] (2) 하기 성분 (a) 및 (b)를 포함하는 부분의 키트:
- [0077] • (a) 약제학적으로-허용 가능한 애주번트, 희석제 및/또는 담체와 혼합하여, AT2 수용체 작용제 및/또는 AT2

수용체를 자극할 수 있는 화합물(예를 들어, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매 화물 또는 프로드러그)을 포함하는 약제학적 제형; 및

* (b) 약제학적으로-허용 가능한 아주번트, 희석제 및/또는 담체와 혼합하여, AT1 수용체 길항제, 및/또는 ACE 저해제를 포함하는 약제학적 제형,

성분 (a) 및 (b)는 각각 폐섬유증, 특히 특발성 폐섬유증의 치료를 위하 다른 것과 함께 투여하는 데 적합한 형태로 제공된다.

치료될 환자 및 투여 경로에 따라서, 본 발명의 화합물은 용량을 달리하여 투여될 수 있다. 용량은 환자에 따라 다를 것이지만, 적합한 1일 용량은 환자 당 약 0.1 내지 약 1000mg의 범위(예를 들어, 0.1, 0.5, 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000mg 등의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위 또는 값)이며, 단일 또는 다회 용량으로 투여된다. 가장 바람직한 1일 용량은 환자 당 약 0.1 내지 약 250mg(예를 들어, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100mg 등의 범위, 또는 그 안의 임의의 범위 또는 값)이다. 특히 바람직한 1일 용량은 환자 당 약 0.3 내지 약 100mg의 범위이다.

본 발명의 화합물의 개개 용량은 0.1 내지 100mg의 범위(예를 들어, 0.3, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100mg 등, 또는 그 안의 임의의 범위 또는 값)일 수 있다.

임의의 사건에서, 의사 또는 당업자는 개개 환자에 대해 가장 적합하고, 치료될 병태뿐만 아니라 치료될 특정 환자의 연령, 체중, 성별 및 반응에 따라 다를 가능성이 있는 실제 투약량을 결정할 수 있을 것이다. 상기 언급한 투약량은 평균 사례의 예시이며; 물론 더 높은 또는 더 낮은 투약량 범위가 가치있고, 이것이 본 발명의 범주 내인 경우의 개개의 예가 있을 수 있다.

바람직하게는 투여 경로의 조합을 통한, 별개로 그리고/또는 순차적으로, 및/또는 동일한 시간에 병행하여, 본 발명의 화합물을 이용하는 것의 이점은 부작용을 방지하고/하거나 감소시킬 가능성과 함께 요법이 필요한 환자에 대한 맞춤 치료를 생성하는 것이며, 또한 치료적 유효량의 본 발명의 화합물의 정확한 투약량 수준을 조율하는 것이다.

본 발명의 화합물은 또한 선행 기술에서 공지된 화합물보다 더 효능이 있고/있거나 덜 독성이고/이거나 더 장시간 작용성이고/이거나, 더 강력하고/하거나 부작용을 거의 생성하지 않고/않거나, 더 용이하게 흡수되고/되거나 더 양호한 약동학적 프로파일(예를 들어, 더 높은 경구 생체 이용가능성 및/또는 더 낮은 클리어런스)을 갖고/있거나 다른 유용한 약학적, 물리적 또는 화학적 특성을 가진다는 이점을 가질 수 있다. 이러한 효과는 건강관리 전문가, 치료 대상체 또는 관찰자에 의해 임상적으로, 객관적으로 그리고/또는 주관적으로 평가될 수 있다.

본 발명의 제형을 이용하여 치료하기에 적합한 대상체는 포유류 대상체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 인간 대상체일 수 있다.

폐섬유증, 특히 IPF의 치료를 위한 본 발명의 화합물의 유통성은 다음의 양상으로부터 근거를 발견한다:

본 발명의 화합물은 섬유증의 감소 및 세포와 기질의 추가적인 침착의 방지와 함께 항-섬유증 효과를 가진다. 본 발명의 화합물은 적절한 방법으로 상처 치유에 영향을 미치고, 또한 항-세포자멸사 효과를 가짐으로써, 폐섬유증 발생에 대한 개시 인자인 폐포의 내피 세포에 대한 세포자멸사를 방지한다. 본 발명의 화합물은 또한 항증식 효과를 가지며, 따라서 폐섬유증에서 섬유아세포 및 근섬유아세포의 암 유사 증식을 감소시킨다. 본 발명의 화합물은 또한 폐섬유증에서 혈관 리모델링을 개선시킴으로써, 2차 폐고혈압을 감소시킨다. 최종적으로, 본 발명의 화합물은 항-염증 및 항-사이토카인 효과를 입증한다.

실시예

실시예 1

환자는 특발성 폐섬유증, IPF로 진단되고, 일반적으로 60세 초파이며, 종종 협심증, 당뇨병 등과 같은 동반질환이 있다. 환자는 현재 확립된 약물, 예를 들어 피르페니돈 및/또는 닌테다닙을 이용하여 IPF에 대해 치료되거나 또는 치료 경험이 없을 수 있다. 각각의 환자는 1일 1회 또는 수회로 투여되는 본 발명의 화합물인 C21을 매일

0.3mg 내지 100mg 범위의 용량으로 받는다. 대조군에 위약 또는 1회 이상의 현재 확립된 요법, 예를 들어, 피르페니돈 및/또는 닌테다닙을 투여한다. 화합물(C21)은 경구로, 흡입을 통해, 정맥내로 또는 IPF의 치료를 위한 하나 초과의 투여 경로의 조합으로서 투여될 수 있는 제형 중에 있다. 개선된 폐활량/심장 기능의 객관적 측정 및 주관적 증상 및 삶의 질(병원에 방문 시 그리고 환자의 집 또는 직장 환경 둘 다에서)과 같은 효능 변수를 통해 치료를 평가한다. 유리한 효과를 기록하고, 이후에 화합물인 C21 대 위약 또는 현재 확립된 요법(들), 예를 들어 피르페니돈 및/또는 닌테다닙을 이용한 1 내지 수개월 치료를 따른다.

[0091] 실시예 2

[0092] 환자는 특발성 폐섬유증(IPF)으로 진단되고, 실시예 1에 따라 치료한다. 유리한 효과를 나타내는 객관적 측정은, 예를 들어 폐활량 측정을 이용하는 폐기능 검사(예컨대 노력성폐활량(Forced Vital Capacity, FVC))의 개선을 포함하거나, 또는 적절한 바이오마커, 예를 들어, 선택된 사이토카인, 선택된 혈청 단백질, 선택된 네오-에피토프, 선택된 혈액 세포, 게놈 마커, 텔로미어 길이 및 기능성 마커의 개선에 의해 입증한다. 더 나아가, 심기능 검사, 예를 들어 에코(echo) 또는 MRI는 개선된 심장 성능을 초래하는 잠재적 폐질환의 개선을 나타낼 수 있다. 또한 FVC 및/또는 운동 능력의 사전에 정해진 현저한 감소를 제공한 환자 수와 함께 사망의 수를 분석한 경우, 무진행 생존의 개선으로서 유익성을 알 수 있다. 유익성은 자기 보고 또는 객관적 보고일 수 있다.

[0093] 증상의 개선은 더 적은 호흡장애, 더 적은 기침, 더 적은 피로, 증가된 운동 능력 및 개선된 삶의 질을 포함할 수 있다. 치료 경험이 없는 환자에서뿐만 아니라 IPF에 대해 확립된 요법을 이용하는 치료 중에 있는 환자에서의 개선을 알 수 있다.

[0094] 본 발명의 화합물인 C21을 이용하여 IPF를 지니는 환자에서 치료를 시작하고 몇 주 후에, 혈액 검사는 질환의 진행에 적절한 바이오마커에서의 개선을 나타낸다. 환자는 운동 능력의 임의의 악화 없이 호흡장애 및 기침의 약간의 개선을 보고한다. C21을 이용하는 장기간의 치료는 폐기능의 객관적 측정뿐만 아니라 심장 매개변수의 객관적 측정에서의 개선을 제공하는 데, 이는 잠재적 진행성 질환의 개선을 나타낸다.

도면

도면1

