



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0047540
(43) 공개일자 2020년05월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/454 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/454 (2013.01)
A61P 13/12 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2020-7005594
(22) 출원일자(국제) 2018년08월30일
심사청구일자 2020년04월14일
(85) 번역문제출일자 2020년02월26일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2018/056618
(87) 국제공개번호 WO 2019/043609
국제공개일자 2019년03월07일
(30) 우선권주장
17188870.4 2017년08월31일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 4002 바젤
(72) 발명자
에더, 외르크
스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 인스티
튜츠 포 바이오메드. 리서치 노파르티스 파마 아
게
해리슨, 리차드 알렉산더
영국 에스와이6 6제이이 슈롭셔 처치 스트레튼 카
딩 밀 밸리 브룩우드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 피페리딘-인돌 유도체의 신규 용도

(57) 요약

본 발명은 신장 질환 또는 장애를 겪는 환자의 치료를 위한, 특히 C3G(C3 사구체병증) 및 IgAN(IgA 신병증) 환자
의 치료를 위한 특정 피페리딘-인돌 유도체의 신규 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

하랄트손, 뵤레

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아
게

슈바르트, 아나 스펠야

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 인스티튜
츠 포 바이오메드. 리서치 노파르티스 파마 아게

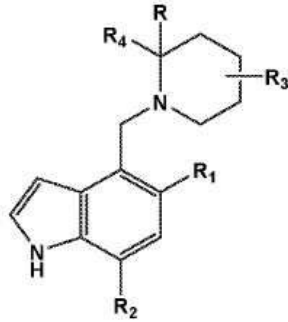
명세서

청구범위

청구항 1

C3G(C3 사구체병증), IgAN(IgA 신병증), 및 MN(막성신증) 그리고 HUS(E.coli 유도 용혈성 요독성 증후군) 등의 사구체 C3 침적의 징후가 있는 기타 신병증의 치료에 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[화학식 I]



(식 중,

R은 수소, C₁-C₄알킬, 또는 C₁-C₆알콕시이고;

R¹은 C₁-C₆알콕시이고;

R²는 C₁-C₆알킬이고;

R³은 C₁-C₆알콕시, C₁-C₆알킬, 또는 하이드록실이고;

R⁴는 -C(O)R⁸로 선택적으로 치환되는 페닐이고,

R⁸은 하이드록시, C₁-C₄알콕시, 또는 아미노임)

청구항 2

제1항에 따른 사용을 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로서,

R은 수소, 또는 C₁-C₂알킬이고;

R¹은 C₁-C₆알콕시이고;

R²는 C₁-C₆알킬이고;

R³은 C₁-C₆알콕시 또는 C₁-C₆알킬이고;

R⁴는 -C(O)R⁸로 선택적으로 치환되는 페닐이고, R⁸은 하이드록실 또는 C₁-C₄알콕시인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 따른 사용을 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로서,

R은 수소이고;

R¹은 C₁-C₂알콕시이고;

R²는 C₁-C₂알킬이고;

R³은 C₁-C₂알콕시이고;

R⁴는 -C(O)R⁸로 선택적으로 치환되는 페닐이고, R⁸은 하이드록시인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 따른 사용을 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로서, 상기 화합물은

4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤조산;

4-(4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;

4-(4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;

4-(5-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;

4-(5-하이드록시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;

4-에틸-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일-벤조산;

4-(에틸-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;

에틸 4-((2S,4R)-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤조산염; 및

에틸 4-((2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산염으로 이루어진 군에서 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항에 따른 사용을 위한 화합물로서, 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 4-((2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, C3G(C3 사구체병증)의 치료에 사용되는 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, IgAN(IgA 신병증)의 치료에 사용되는 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, MN(막성신증)의 치료에 사용되는 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, HUS(E.coli 유도 용혈성 요독성 증후군)의 치료에 사용되는 화합물.

청구항 10

C3G(C3 사구체병증), IgAN(면역글로불린 A 신병증), 또는 MN(막성신증) 및 HUS(E.coli 유도 용혈성 요독성 증후군) 등의 사구체 C3 침적의 징후가 있는 기타 신병증에 걸린 환자에서 이러한 질병을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 제1항, 제2항, 제3항, 제4항 또는 제5항 중 어느 한 항의 정의에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계로 이루어진 방법.

청구항 11

C3G(C3 사구체병증), IgAN(IgA 신병증), 그리고 MN(막성신증) 및 HUS(E.coli 유도 용혈성 요독성 증후군) 등의 사구체 C3 침적의 징후가 있는 기타 신병증에서 선택되는 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물로서, 제1항 내지 제5항의 정의에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신장병 등의 보체 대체 경로 활성화와 관련된 병태 및 질환 환자의 치료를 위한, 특히 C3G(C3 사구체병증) 및 IgAN(면역글로불린 A 신병증) 환자의 치료를 위한 특정 피페리딘-인돌 유도체의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 보체계는 선천 면역체계의 중요 구성요소이며 보통 비활성 상태로 존재하는 단백질 분해효소의 캐스케이드로 이루어져 있다. 이러한 단백질 분해효소는 세 가지 활성 경로로 조직화되는데, 즉 전형적 경로, 렉틴 경로 및 대체 경로로 조직화되며, 이들 경로 모두는 C3와 C5 절단 및 공통 말단 경로로 모인다(V. M. Holers, In Clinical Immunology: Principles and Practice, ed. R.R. Rich, Mosby Press; 1996, 363-391). 미생물, 항체 또는 세포 구성요소들의 분자들은 이 경로들을 활성화 할 수 있으며, 그 결과 C3-전환효소 및 C5-전환효소로 알려진 단백질 분해효소 복합체가 형성된다. 상기 전형적 경로는 칼슘/마그네슘 의존성 캐스케이드이며, 일반적으로 항원-항체 복합체 형성에 의해 활성화된다. 이 전형적 경로는 또한 리간드와 복합체를 이룬 C-반응 단백질의 결합 및 그람-음성 박테리아를 포함한 많은 병원균에 의해 항체-의존성 방식으로 활성화 될 수 있다. 상기 렉틴 경로 또한 칼슘 및 마그네슘 의존성이며 일반적으로 렉틴에 의해 자극된다. 상기 대체 경로는 특정 민감한 표면(예: 효모 및 박테리아의 세포벽다당, 특정 생물고분자 물질)에서의 C3의 침적 및 활성화에 의해 활성화되는 마그네슘 의존성 캐스케이드이다. 대체 경로 특이 자극에 더해, 상기 대체 경로는 또한 기타 보체 경로의 증폭 루프 역할을 한다.

[0003] 인자 B는 상기 대체 경로의 주요 단백질 분해효소이며, 상기 대체 경로 억제와 기타 보체 경로의 증폭에 적합한 표적이 되기도 한다. 인간에서 이의 혈장 농도는 전형적으로 약 300 $\mu\text{g/mL}$ (혹은 약 3 μM)이며, 대체 보체 경로의 활성을 위한 중대 효소로 밝혀졌다(P.H. Lesavre and H.J. Muller-Eberhard. J. Exp. Med., 1978; 148: 1498-1510; J.E. Volanakis et al., New Eng. J. Med., 1985; 312:395-401).

[0004] W02017/109208은 보체 활성을 억제하기 위한 특정 폴리펩타이드와 비정형 용혈성 요독증후군(aHUS), C3G 및 IgA 신병증과 같은 장애에서의 이의 사용법을 개시한다. 이는 자연적으로 발생하는 보체 조절자(보체 인자 H (FH) 및 보체 FH 연관 단백질 1 (FHR1))의 여러 활성 도메인이 결합하여 단일 분자를 이루는 융합 구조체를 설명한다. 분자의 FH 부분은 AP의 C3 전환효소와 관련이 없으며 동시에 보체 인자 I의 공동인자 역할을 함에 따라 C3b를 더 작은 비활성 조각으로 절단한다. 이뿐만 아니라 융합 구조체 또한 C5에 결합하고 (AP) C5 전환효소를 억제한다. 마지막으로, 구조체의 FHR1 부분은 전형적인 경로 활성 위스랩(Wieslab) 분석에 나타난 것처럼 전형적 보체 경로(CP)를 억제한다. 따라서 이 결과 전형적 경로 및 대체 경로/증폭 루프의 이중 억제가 야기될 것이다.

[0005] W02015/009616은 피페리딘-인돌 유도체의 합성 및 일부 활용법을 설명한다. 상기 화합물은 강력한 인자 B 억제제이며 초기 활성화 메커니즘(예를 들면 전형적 경로, 렉틴 경로 혹은 대체 경로의 활성화 등 포함)에 관계없이 C3 활성화에 의한 보체계 증폭을 억제한다. W02015/009616은 신장병 비정형 용혈성 요독증후군(aHUS) 및 막 증식성 사구체신염을 포함한 사구체신염 등의 폭넓은 적응증을 개시한다. W02015/009616은 상기와는 확연히 다른 발명을 보이는 별개의 병태인 기타 신장병에서의 피페리딘-인돌 유도체의 사용, 특히 전형적인 HUS(E.coli 유도 용혈성 요독성 증후군)와 막성신증에서의 사용은 논의하지 않는다. W02017/109208에 따른 폴리펩티드 구조체와는 반대로 W02015/009616에 개시된 분자량이 낮은 화합물은 AP의 C3와 C5 절단에 관여하는 단백질 분해효소 보체 인자 B를 특히 억제한다. 그렇게 함으로써 전형적 경로를 통한 C3a, C5a 및 C5b-9의 직접적인 생산이 발생하지 않는다. 2017년 코나와 드래노프(Konar M and Granoff DM 2017. Eculizumab treatment and impaired opsonophagocytic killing of meningococci by whole blood from immunized adults. Blood. 130(7):891-899)는 FB를 활성화하는 단백질 분해효소인 인자 D의 선택적 억제가 예방접종을 한 집단에서 수막염균에 대한 보호성 면역반응을 손상시키지 않는 반면 C5 수준에서의 억제는 손상을 일으킨다는 것을 명확하게 보여주었다.

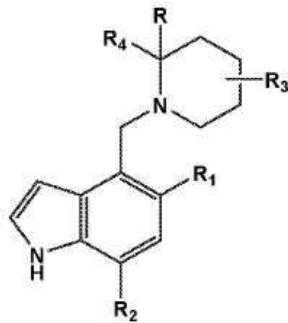
발명의 내용

[0006] 놀랍게도, 본 발명은 보체 유발 신장병 C3G(C3 사구체병증), IgAN(면역글로불린 A 신병증), 및 MN(막성신증) 그리고 HUS(E.coli 유도 용혈성 요독성 증후군) 등의 사구체 C3 침적의 징후가 있는 기타 신병증에서 선택되는 신장 질환 또는 장애를 겪는 환자에게 화학식 I의 화합물을 투여하는 단계로 이루어진, 인자 B 매개 질병의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0007] 제1 구현예에서 본 발명은 보체 유발 신장병 C3G(C3 사구체병증), IgAN(면역글로불린 A 신병증) 및 MN(막성신증) 그리고 HUS(E.coli 유도 용혈성 요독성 증후군) 등의 사구체 C3 침적의 징후가 있는 기타 신병증의 치료에 사용되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 하기 구조로 나타낸다.

[0008] [화학식 I]



[0009]

[0010] 식 중,

[0011] R은 수소, C₁-C₄알킬, 또는 C₁-C₆알콕시이고;

[0012] R¹은 C₁-C₆알콕시이고;

[0013] R²는 C₁-C₆알킬이고;

[0014] R³은 C₁-C₆알콕시, C₁-C₆알킬, 또는 하이드록실이고;

[0015] R⁴는 -C(O)R⁸로 선택적으로 치환되는 페닐이고,

[0016] R⁸은 하이드록시, C₁-C₄알콕시, 또는 아미노이다.

[0017] 제2 구현예에서 본 발명은 제1 구현예에 따른 사용을 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 식 중,

[0018] R은 수소, 또는 C₁-C₂알킬이고;

[0019] R¹은 C₁-C₆알콕시이고;

[0020] R²는 C₁-C₆알킬이고;

[0021] R³은 C₁-C₆알콕시 또는 C₁-C₆알킬이며;

[0022] R⁴는 -C(O)R⁸로 선택적으로 치환되는 페닐이고, R⁸은 하이드록실, 또는 C₁-C₄알콕시이다.

[0023] 제3 구현예에서 본 발명은 제1 구현예에 따른 사용을 위한 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 식 중,

- [0024] R은 수소이고;
- [0025] R¹은 C₁-C₂알콕시이고;
- [0026] R²는 C₁-C₂알킬이고;
- [0027] R³은 C₁-C₂알콕시이고;
- [0028] R⁴는 -C(O)R⁸로 선택적으로 치환되는 페닐이고, R⁸은 하이드록시이다.
- [0029] 제4 구현예에서 본 발명은 제1 구현예에 따른 사용을 위한 화합물을 제공하고, 여기서 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은
- [0030] 4-(1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤조산;
- [0031] 4-(4-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0032] 4-(4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0033] 4-(5-메톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0034] 4-(5-하이드록시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0035] 4-에틸-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일-벤조산;
- [0036] 4-(에틸-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산;
- [0037] 에틸 4-((2S,4R)-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-2-일)벤조산염; 및
- [0038] 에틸 4-((2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산염으로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0039] 제5 구현예에서 본 발명은 제1 구현예에 따른 사용을 위한 화합물을 제공하고, 여기서 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 4-((2S,4S)-4-에톡시-1-((5-메톡시-7-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페리딘-2-일)벤조산이다.
- [0040] 제6 구현예에서 본 발명은 C3G(C3 사구체병증), IgAn(면역글로불린 A 신병증), 또는 MN(막성신증) 그리고 HUS(E.coli 유도 용혈성 요독성 증후군) 등의 사구체 C3 침적의 징후가 있는 기타 신병증에 걸린 환자에서 이러한 질병을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 제1 구현예, 제2 구현예, 제3 구현예, 제4 구현예 또는 제5 구현예 중 어느 한 구현예의 정의에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 상기 환자에게 투여하는 단계로 이루어진 방법에 관한 것이다.
- [0041] 다른 구현예에서 본 발명은 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따라 C3G(C3 사구체병증)의 치료에 사용되는 화합물을 제공한다.
- [0042] 다른 구현예에서 본 발명은 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따라 IgAn(면역글로불린 A 신병증)의 치료에 사용되는 화합물을 제공한다.
- [0043] 다른 구현예에서 본 발명은 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따라 MN(막성신증)의 치료에 사용되는 화합물을 제공한다.
- [0044] 다른 구현예에서 본 발명은 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따라 HUS(E.coli 유도 용혈성 요독성 증후군)의 치료에 사용되는 화합물을 제공한다.
- [0045] 다른 구현예에서 본 발명은 C3G(C3 사구체병증), IgAn(면역글로불린 A 신병증), 또는 MN(막성신증) 그리고 HUS(E.coli 유도 용혈성 요독성 증후군) 등의 사구체 C3 침적의 징후가 있는 기타 신병증에서 선택되는 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 제1 구현예의 정의에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 치료적 유효량, 그리고 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0046] 본 명세서를 설명하려는 목적을 위해, 하기의 정의가 적용될 것이고, 적절한 경우에는 언제라도 단수형으로 사용된 용어는 복수형 또한 포함할 것이며, 그 반대의 경우도 마찬가지이다.

- [0047] 본 문서에서 사용되는 용어 "알킬"은 최대 20개의 탄소 원자를 갖는 완전 포화된 분지형 또는 비분지형 탄화수소 잔기를 지칭한다. 별도로 명시되지 않는 한 알킬은 1 내지 16개, 1 내지 10개, 1 내지 7개 혹은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소 잔기를 지칭한다. 알킬의 대표적인 예로는 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*/소-프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *i*/소-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, *n*-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, *n*-헵틸, *n*-옥틸, *n*-노닐, *n*-데실 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0048] 본 문서에서 사용되는 용어 "알콕시"는 알킬-O-를 의미하고, 여기에서 알킬은 본 문서 위에서 정의된다. 알콕시의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 2-프로톡시, 부톡시, *tert*-부톡시, 펜톡시, 헥실통시, 사이클로프로필톡시-, 사이클로헥실통시- 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 전형적으로, 알콕시기는 약 1 내지 7개, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 4개 탄소 원자를 갖는다.
- [0049] 약학적으로 허용되는 산 부가염은 무기산 및 유기산으로 형성될 수 있다.
- [0050] 약학적으로 허용되는 염기 부가 염은 무기 염기 및 유기 염기로 형성될 수 있다.
- [0051] 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용되는 염의 대표적인 예는 W02015/009616에서 이미 설명되었으며, 본 발명에도 마찬가지로 적합하다.
- [0052] 본 문서에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 담체"는, 당업자에게 알려져 있는 바와 같이, 일체의 용매, 분산 매질, 코팅제, 계면활성제, 산화방지제, 보존제(예: 항균제, 항진균제), 등장제, 흡수 지연제, 염, 보존제, 약물, 약물 안정제, 결합제, 부형제, 붕해제, 활택제, 감미제, 착향제, 염료 등 및 이들의 조합을 포함한다(예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329] 참조). 임의의 통상적인 담체가 활성 성분과 상용성이지 않다면, 치료 조성물 또는 약학 조성물에서의 사용이 고려된다.
- [0053] 본 발명의 화합물의 "치료적 유효량"이란 용어는 대상체의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 증상 개선, 병태 완화, 질환의 진행 속도 둔화 또는 지연, 또는 질환 예방 등을 유도하는 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 하나의 비-제한적 구현예에서, 용어 "치료적 유효량"은, 대상체에 투여될 때, (1) (i) 인자 B 에 의해 매개되는, 또는 (ii) 인자 B 활성과 관련된, 또는 (iii) 보체 대체 경로의 활성(정상 혹은 비정상)으로 특징지어진, 병태, 장애, 질환 또는 생물학적 과정을 적어도 부분적으로 경감, 억제, 예방 및/또는 개선하거나; 또는 (2) 인자 B 의 활성을 감소 또는 억제하거나; 또는 (3) 인자 B 의 발현을 감소 또는 억제하거나; 또는 (4) 보체계의 활성을 감소 또는 억제하며, 특히 C3a, iC3b, C5a의 생성 또는 보체 대체 경로 활성으로 발생한 막공격 복합체의 감소 혹은 제거에 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 또 다른 비-제한적인 구현예에서, 용어 "치료적 유효량"은, 세포, 또는 조직, 또는 비-세포 생물학적 물질 또는 배지에 투여될 때, 인자 B 및/또는 보체 대체 경로; 혹은 인자 B 및/또는 보체 대체 경로의 발현을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제하는 데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 인자 B 및/또는 보체 대체 경로의 상기 구현예에 나타나 있는 것과 같은 용어 "치료적 유효량"의 의미.
- [0054] 본 문서에서 사용되는 용어 "대상체"는 동물을 지칭한다. 전형적으로 동물은 포유류이다. 대상체는 또한, 예를 들어, 영장류(예: 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 랫트, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭한다. 특정 구현예에서, 대상체는 영장류이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 인간이다.
- [0055] 본 문서에서 사용된 용어 "억제하다", "억제" 또는 "억제하는"은 주어진 병태, 증상, 또는 장애, 또는 질환의 감소 또는 억제, 또는 생물학적 활성 또는 과정의 기저 활성의 유의미한 감소를 지칭한다.
- [0056] 본 문서에서 사용되는 용어 임의의 질병 또는 장애를 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 일 구현예에서 질병 또는 장애의 완화(즉, 질병 또는 이의 임상 증상 중 적어도 하나의 발생을 늦추거나 저지하거나 감소시킴)를 나타낸다. 또 다른 구현예에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 환자에 의해 식별되지 않을 수 있는 것들을 포함하는 적어도 하나의 신체적 파라미터의 경감 또는 완화를 나타낸다. 또 다른 구현예에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 물리적으로(예: 식별 가능한 증상의 안정화), 생리적으로(예를 들어, 물리적 파라미터의 안정화) 또는 둘 모두로 질환 또는 장애를 조절하는 것을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병 또는 발달 또는 진행을 예방 또는 지연시키는 것을 지칭한다.
- [0057] 본 문서에서 사용된 바와 같이, 대상체가 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에 있어서 치료로부터 이익을 얻는 경우, 대상체는 이러한 치료를 "필요로 한다".

- [0058] 본 문서에서 사용되는 바와 같이, 본 발명의 내용에서(특히 청구항의 문맥에서) 사용된 단수 형태 및 유사한 용어는 본 문서에 달리 명시되지 않거나 또는 문맥에 의해 명백히 모순되지 않는 한, 단수 및 복수를 모두 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0059] 본 문서에 기재된 모든 방법은 본 문서에 달리 명시되지 않거나 또는 문맥에 의해 달리 명백하게 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본 문서에 제공된 모든 예, 또는 예시적인 언어(예를 들어, "~와 같은")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 설명하고자 하는 것으로, 달리 청구되지 않은 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.
- [0060] 본 발명의 화합물(들)의 임의의 비대칭 원자(예: 탄소 등)는 라세미체로, 또는 거울상이성질체가 풍부함 상태로, 예를 들어 (R)-, (S)- 또는 (R,S)- 배열로 존재할 수 있다. 특정 구현예에서, 각각의 비대칭 원자는 (R)- 또는 (S)- 배열에서 적어도 50% 거울상이성질체 과잉, 적어도 60% 거울상이성질체 과잉, 적어도 70% 거울상이성질체 과잉, 적어도 80% 거울상이성질체 과잉, 적어도 90% 거울상이성질체 과잉, 적어도 95% 거울상이성질체 과잉, 또는 적어도 99% 거울상이성질체 과잉을 갖는다. 불포화 결합을 갖는 원자에서 치환기는, 가능한 경우, 시스- (Z)- 또는 트랜스- (E)- 형태로 존재할 수 있다.
- [0061] 따라서, 본 문서에 사용된 바와 같이, 본 발명의 화합물의 사용은 회전 이성질체, 회전장애 이성질체, 호변 이성질체, 또는 이들의 혼합물과 같은 가능한 이성질체 중 하나의 형태로, 예를 들어 실질적으로 순수한 기하(시스 또는 트랜스) 이성질체, 부분입체 이성질체, 광학 이성질체(거울상체), 라세미체, 또는 이들의 혼합물로서 이루어질 수 있다. 명확히 하자면, 위치 이성질체는 상기에 포함되지 않는다.
- [0062] 이성질체의 임의의 생성 혼합물은 구성성분의 물리화학적 차이에 기초하여, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해 순수한 또는 실질적으로 순수한 기하 또는 광학 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미체로 분리될 수 있다.
- [0063] 최종 생성물 또는 중간체의 임의의 생성 라세미체는 알려진 방법에 의해, 예를 들어 광학활성 산 또는 염기를 사용하여 수득된 이들의 부분입체 이성질체 염을 분리하고 광학활성 산성 또는 염기성 화합물을 유리시킴으로써, 광학 대장체로 분해될 수 있다. 따라서, 염기성 잔기는 특히, 광학활성 산, 예를 들면 타르타르산, 디벤조일 타르타르산, 디아세틸 타르타르산, 디-*O*,*O'*-*p*-톨루오일 타르타르산, 만델산, 말산 또는 캄포-10-술폰산으로 형성된 염의 분별 결정화 등에 의해, 본 발명의 화합물을 이들의 거울상체로 분해하기 위해 이용될 수 있다. 라세미 생성물은 또한, 키랄 크로마토그래피, 예를 들어, 키랄 흡착제를 사용하는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 혹은 초임계 유체 크로마토그래피(SFC)에 의해 분해될 수 있다.
- [0064] **예방적 및 치료적 용도**
- [0065] 다른 구현예에서 본 발명은 제1 구현예 내지 제5 구현예 중 어느 하나의 구현예의 정의에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 신장 질환 또는 장애의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법을 제공하며, 여기서 이러한 질병 또는 장애는 C3G, IgAN 및 사구체 C3 침적의 징후가 있는 기타 신병증에서 선택된다.
- [0066] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 50 내지 70 kg의 대상체의 경우, 약 0.1~1000 mg의 활성 성분(들), 또는 약 0.1~500 mg, 또는 약 0.1~250 mg, 또는 0.1~150 mg, 또는 0.5~100 mg, 또는 약 0.5~50 mg의 활성 성분의 단위 투여량으로 투여될 수 있다. 이의 치료적 유효량은 대상체의 중, 체중, 연령, 및 개체 상태, 장애 또는 질환, 또는 이의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 통상의 기술을 갖는 의사, 임상의 또는 수의사가 장애 또는 질환의 진행을 예방, 치료, 또는 억제하는 데 필요한 각각의 활성 성분의 유효량을 용이하게 결정할 수 있다.
- [0067] 구현예 1에 따른 화합물의 유효성은 하기 방식에 의해 평가될 수 있다.
- [0068] 1. IgAN에 대한 보체 유발 신장병 임상시험
- [0069] 환자는 다음 기준에 따라 모집된다.
- [0070] · 2년 이내 진단을 받은 성인 IgAN 환자
- [0071] · 고혈압 및/또는 혈압강하제 복용 및 1g/d 초과 단백뇨 등 급속 진행의 위험이 높다는 측면에서의 진단 기준 충족

- [0072] · 신생검 = IgAN(혈관염이 있는 IgAN 포함)
- [0073] · eGFR(사구체 여과율)이 $40 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 을 초과하고 $100 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 미만
- [0074] · 임상 시험 중 보조 치료(이노제, ACE(안지오텐신 전환 효소) 억제제, ARB(안지오텐신 레닌 차단제), 스타틴) 유지
- [0075] · 기저 기간(run-in period) 후 무작위 배정
- [0076] 페렴사슬알균, 수막염균, 및 헤모필루스 인플루엔자를 포함한 피막화된 유기체에 의한 감염 위험을 제거하기 위하여 임상시험 참가 환자는 백신 접종을 맞는다. 백신 접종은 예를 들어 23가 피막다당질(PS) 백신 또는 7가 다당질 단백결합(PCV-7) 백신으로 이뤄질 수 있다.
- [0077] 백신 접종에 따라, 환자는 하루에 두 번(BID) 특정한 때에 화학식 I의 화합물의 일일 투여량 25, 50, 100, 및 200 mg으로 치료받는다. 혈압은 표준 관행에 따라 모니터링되며, 단백뇨는 알부민 및 글로불린과 같은 소변 내 저분자 단백질을 규칙적으로 측정함으로써 결정된다.
- [0078] 화학식 I의 화합물을 사용한 치료 기간은 적어도 3개월이며, 효과적인 치료에 대한 1차 평가변수는 소변 단백질 크레아티닌 비율(UPCR)이 25% 이상 감소했을 때 얻어진다.
- [0079] 2차 평가변수로서 선택된 환자들에 대해 신장 조직학이 연구되며, 여기서 보체 활성화 감소, 염증 감소, 사구체간질 확장 감소가 조직학 점수에서 목표 대상이 된다.
- [0080] 2. C3G에 대한 보체 유발 신장병 임상 시험
- [0081] 환자는 다음 기준에 따라 모집된다.
- [0082] · C3G를 진단받은 성인 환자
- [0083] · C3G를 증명하는 신생검(3개월 이내의 확정 결과)
- [0084] · 저혈청 C3(전환효소) 혹은 낮은 FB(인자 B) 수준 및 임의의 GFR 수준(사구체 여과율)을 갖는 환자
- [0085] · $\text{GFR} \geq 40 \text{ ml/min/1.73m}^2$
- [0086] · 임상 시험 중 보조 치료(이노제, ACE 억제제, ARB, 스타틴) 유지
- [0087] · 기저 기간(run-in period) 후 무작위 배정
- [0088] 페렴사슬알균, 수막염균, 및 헤모필루스 인플루엔자를 포함한 피막화된 유기체에 의한 감염 위험을 제거하기 위하여 임상시험 참가 환자는 백신 접종을 맞는다. 백신 접종은 예를 들어 23가 피막다당질(PS) 백신 또는 7가 다당질 단백결합(PCV-7) 백신으로 이뤄질 수 있다.
- [0089] 백신 접종에 따라, 환자는 하루에 두 번(BID) 특정한 때에 화학식 I의 화합물의 일일 투여량 25, 50, 100, 및 200 mg으로 치료받는다.
- [0090] 화학식 I의 화합물을 사용한 치료 기간은 적어도 2개월이다.
- [0091] 단백뇨가 25% 보다 높게 감소하는 경우, 효과적인 치료에 대한 1차 평가변수가 얻어진다.
- [0092] 효과적인 치료에 대한 2차 평가변수는 신생검에서의 eGFR 향상 및 조직학 향상, 3개월 치료 후(가능하다면 6개월간 치료 후) 조직에서의 목표 효과 달성이다.
- [0093] 제1 구현에 내지 제5 구현예에서 개시된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 인자 B의 강력한 억제제이며 상기에 명시된 임상 시험(1)과 시험(2)에서 검사된다.
- [0094] **실험 파트:**
- [0095] 1. 보체 조절장애 억제제는 면역고정전기영동으로 측정되었다(Zhang et al., Clin J Am Soc Nephrology 7, pp265-274 (2012)).
- [0096] 본 실험은 환자 혈청 내 안정된 C3 전환효소를 기반으로 한다. 환자 혈청을 정상 혈청과 1:1로 섞어 37°C에서 30분간 배양한다. 환자의 C3 수준이 매우 낮을 수 있기 때문에 정상 혈청은 C3의 공급원 역할을 한다. 결과는

절단된 C3와 절단되지 않은 C3의 비율이다. 최대 절단은 Mg^{2+} EGTA-PBS에 혈청을 배양함으로써 결정되었으며, 배경 절단(background cleavage)은 EDTA-PBS에 혈청을 배양함으로써 결정되었다. 실험 화합물에 의한 억제에는 다음 공식에 따라 계산하였다.

(실험 화합물의 존재 하에 절단 - 배경 절단) / (최대 절단 - 배경 절단)

본 실험은 다음과 같은 원인의 대체 경로(AP) 조절장애를 갖는 9 명의 C3G 환자를 표본으로 진행되었다.

· 3명의 환자는 C3Nef(자기항체 안정화 C3 전환효소)

· 2명의 환자는 FH(인자 H)에 대항하는 자기항체

· 2명의 환자는 원인 불명

· 2명의 환자는 FB(인자 B)에 대항하는 자기항체. C3G(C3 사구체신염) 및 DDD(고밀도침착병) 모두를 앓는 환자들의 표본도 포함되었다.

본 실험에서 제4 구현예의 화합물이 테스트되었다. 예를 들어, 제5 구현예의 화합물은 3.3 마이크로몰의 농도에서 97% 넘게 C3 절단을 억제하였으며 1.1 마이크로몰의 농도에서는 63%만큼 억제하였다.

2. C3Nefs 또는 FB 자기항체에 의해 안정화되는 기존에 형성된 C3 전환효소의 억제

기존에 형성되고 안정화된 C3 전환효소의 억제는 C3 전환효소 안정화 실험(C3CSA)에 의해 측정되었다(Zhang et al., Clin J Am Soc Nephrology 7, pp265-274 (2012)). 본 실험에서 C3 전환효소는 양의 적혈구 표면에 인공적으로 만들어진다. C3 전환효소는 일반적으로 37°C에서 90초의 반감기를 갖고, 환자에 의해 정화된 IgG가 추가됨으로써 부패가 지연된다. 전환효소 안정화/전환효소 활성의 억제 그리고 이의 부패 진행을 위해 환자가 IgG를 만들어냄에 따라 화합물도 동시에 추가되었다. IgG (및 화합물) 투여 후, 전환효소가 30°C에서 15분 동안 부패되도록 한다. 안정화된 C3 전환효소가 말단 보체 경로를 활성화하고 적혈구를 용해하도록 EDTA의 랫트(rat) 혈청이 37°C에서 30분간 추가되었다. 적혈구 용해는 헤모글로빈 방출과 관련이 있고, 따라서 415 nm의 상청액에서 흡수를 통해 수량화된다. 최대 용혈 작용은 시간이 0일 때 용해에 의해 결정되며 배경으로서 EDTA 버퍼의 용혈 작용(모든 보체 경로의 완전 억제)이 측정되었다.

안정화된 C3 전환효소 억제는 C3G를 겪는 15명의 환자에서 얻은 IgG를 사용함으로써 측정되었고, 이 때 7명의 환자는 DDD를 8명의 환자는 C3GN을 겪었다. 4명의 환자는 FB에 대항하는 항체를 갖고 있으며 11명의 환자는 예를 들면 C3 전환효소에 대항하는 항체와 같은 C3 신장염 인자를 갖고 있었다. 0.15 마이크로몰 농도의 화합물에서 EDTA가 존재할 때(보체 활성 없음) 관찰된 수준과 비교할 때, 제5 구현예의 화합물은 C3 전환효소를 갖는 적혈구의 용혈 작용을 99% 보다 높게 억제하였다.

3. 쉬가(shiga) 독소 생성 E.coli 유도 용혈성 요독성 증후군(STEC-HUS 혹은 전형적인 HUS) 환자의 혈청으로 자극된 인간 미세혈관 내피세포에서의 C3 침적 억제

모리기 등(2011)(Morigi M, Galbusera M, Gastoldi S, Locatelli, M, Buelli, S, Pezzotta A, Pagani C, Noris M, Gobbi M, Stravalaci M, Rottoli D, Tedesco F, Remuzzi G and Joja C: 2011. Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis. J Immunol, 187(1):172-80)에 기술된 것과 같이, 피부기원의 인간 미세혈관 내피세포(HMEC-1, ATCC CRL-3243)를 유리 슬라이드에 분주하고, 밀집되었을 때 사용되었다. 세포는 10분 동안 10 μ M의 ADP로 활성화된 후, 제5 구현예의 CFB 억제제를 2가지의 다른 농도(1 및 10 마이크로몰)로 넣거나 넣지 않은 상태에서 테스트 배지(0.5% BSA가 있는 HBSS)와 1:2로 희석된 혈청(질병이 급성 상태일 동안 3명의 STEC-HUS 환자에서 얻은 혈청 또는 건강한 대조군으로부터 얻은 혈청)으로 4시간 동안 배양되었다. 배양 맨 마지막 단계에서, HMEC-1은 형광색소와 결합된 항-인간 C3c로 처리되었다. 각 실험에서, 건강한 대조군에서 얻은 혈청 모음(pool)은 환자 혈청과 함께 테스트되었다. 공초점 도립 레이저 현미경은 내피세포 표면의 형광 염색을 위해 사용되었다.

표본 당 15개의 영역이 얻어졌으며 형광으로 염색된 부분은 소프트웨어 Image J에 있는 특정 기능을 사용한 자동엿지 검출에 의해 평가되었으며 분석된 영역 당 픽셀 2로 표현되었다. 최대 및 최소값은 버리고 나머지 13개의 영역에 대해 중앙값 $\pm$ SE이 계산되었다.

결과: 급성 STEC-HUS 환자의 혈청은 건강한 대조군의 혈청에 대해 ADP 활성 내피세포에서 거대 C3 침적을 유도하였다($P < 0.0001$). STEC-HUS 환자의 혈청에서 구현예 5의 CFB 억제제의 존재는 ADP 활성 HMEC-1에서의 C3 침적

의 용량-반응 감소를 유도하였다(1 마이크로몰에서 73% 감소하고 10 마이크로몰에서 89% 감소, 양쪽 모두 $p<0.0001$ 임). 특히, 제5 구현예의 CFB 억제제가 10 마이크로몰의 농도로 추가된 STEC-HUS 혈청에 노출된 내피세포에서 C3 침적량은 대조군 혈청에 노출된 세포에서 관찰된 C3 침적량과 크게 다르지 않았다.

[0111] 4. FB 억제제는 랫트에서 수동형 헤이만(Heymann) 신염의 발병과 진행을 억제함

[0112] 랫트의 수동형 헤이만 신염은 막성신증의 가장 일반적인 동물 모형이다([Jefferson JA, Pippin JW and Shankland SJ 2010. Experimental Models of membranous nephropathy. Drug Discov Today Dis Models. 7(1-2):27-33] 참고). 이는 랫트 메갈린(megalin)을 접종한 토끼에서 유도된 다클론 혈청의 전이에 의해 유도되며, 인간 질병과 매우 닮은 신장의 염증 변화로 나타난다. 유의미한 단백뇨는 항체 전이 후 4일 후에 관찰되며, 전이 후 2주 동안 증가한다.

[0113] 제5 구현예의 인자 B 억제제를 통한 예방 치료(하루에 2번 강제 경구 투여, 20 혹은 60 mg/kg/일)는 전이 후 14째에 82% 혹은 75%만큼 단백뇨를 상당히 감소시켰으며($p<0.0001$), 그리고 병태조직학적 변화를 상당히 감소시켰다(합산 점수는 매개체와 제5 구현예의 FB 억제제 각각 20 및 60 mg/kg에 대해서 2.2, 0.3, 0.4임. $p<0.005$). 또한, 다른 실험에서, 단백뇨가 나타나기 시작한 후(혈청 이전 후 6일째) 제5 구현예의 FB 억제제 60 mg/kg(하루에 2번 강제 경구 투여)을 사용한 치료적 처치는 질병의 추가 진행을 막았다. 단백뇨는 대조군에서 6일째 0.79에서 14일째 1.93으로 증가하였으나 구현예 5의 FB 억제제 치료군에서는 큰 변화가 없었다(6일째와 14일째에 각각 0.74와 0.81이었음. 합산된 병태조직학적 점수는 매개체 치료군에서 2.7이었고 FB 인자에 의한 치료군에서 1.1로 감소하였음. $p<0.005$).