(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0026881
(43) 공개일자 2025년02월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/472 (2006.01) *A61K 31/18* (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01) *A61K 31/4725* (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) *A61K 31/496* (2024.01)
A61K 31/517 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/472 (2013.01)
A61K 31/18 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7004627(분할)
(22) 출원일자(국제) 2014년04월10일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2023-7030094
원출원일자(국제) 2014년04월10일
심사청구일자 2023년10월04일
(85) 번역문제출일자 2025년02월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/033603
(87) 국제공개번호 WO 2014/169094
국제공개일자 2014년10월16일
(30) 우선권주장
61/811,613 2013년04월12일 미국(US)
61/888,879 2013년10월09일 미국(US)

(71) 출원인
알데릭스, 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 94555 프리몬트 34175 아덴우드 블러바드
(72) 발명자
카레라스, 크리스토퍼
미국, 캘리포니아 94555, 프리몬트, 34175 아덴우드 블러바드, 알데릭스, 인코포레이티드
차모트, 도미니크
미국, 캘리포니아 94555, 프리몬트, 34175 아덴우드 블러바드, 알데릭스, 인코포레이티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

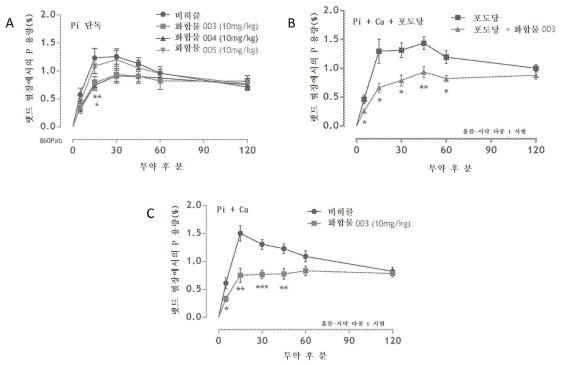
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **NHE3-결합 화합물 및 포스페이트 수송을 저해하는 방법**

(57) 요 약

위장관 및 신장에서의 포스페이트 수송의 저해제를 포함하는 포스페이트 수송 저해제로서의 활성을 갖는 NHE3-결합 및/또는 NHE3 조절 물질, 및 치료제 또는 예방제로서의 이의 사용을 위한 방법이 제공된다. 본 발명의 실시형태는 포스페이트 저하를 필요로 하는 환자의 위장관 또는 신장에서 포스페이트 흡수를 저해하는 방법을 포함하고, 상기 방법은 상기 포스페이트 저하를 필요로 하는 환자에게 투여 시 위장관 또는 신장에서의 포스페이트 이온(Pi)의 수송을 저해하도록 NHE3에 결합하고 위장관 또는 신장에서 실질적으로 활성인 화합물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/4453 (2013.01)
A61K 31/4725 (2013.01)
A61K 31/495 (2013.01)
A61K 31/496 (2024.01)
A61K 31/517 (2013.01)
A61P 13/12 (2018.01)
A61P 7/00 (2018.01)
(72) 발명자
제이콥스, 제프리, 더블유.
미국, 캘리포니아 94555, 프리몬트, 34175 아덴우드 블러바드, 알데릭스, 인코포레이티드
라본테, 에릭
미국, 캘리포니아 94555, 프리몬트, 34175 아덴우드 블러바드, 알데릭스, 인코포레이티드
루이스, 제이슨, 지.
미국, 캘리포니아 94555, 프리몬트, 34175 아덴우드 블러바드, 알데릭스, 인코포레이티드

명 세 서

청구범위

청구항 1

고인산혈증을 치료하기 위한, NHE3 저해제 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2013년 10월 9자로 출원된 미국 가특허 출원 제61/888,879호 및 2013년 4월 12일자로 출원된 미국 가특허 출원 제81/811,613호에 대한 우선권의 이익을 주장한다. 상기 출원의 전체 내용은 본 명세서에 명확히 참조문헌으로 포함된다.

[0003] *기술분야*

[0004] 본 발명은 위장관 및 신장에서의 포스페이트 수송의 저해제를 포함하는 포스페이트 수송 저해제로서의 활성을 갖는 NHE3-결합 및/또는 NHE3 조절 물질, 및 치료제 또는 예방제로서 이를 사용하기 위한 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 부적절한 신장 기능, 부갑상선 기능 저하증, 또는 소정의 다른 의학 병증(예컨대, 유전성 고인산혈증, 올브라이트(Albright) 유전성 골이영양증, 아밀로이드증 등)을 갖는 환자는 대개 고인산혈증 또는 혈청 포스페이트 수치 증가(여기서, 수치는 예를 들어 약 6㎎/㎗ 초과임)를 갖는다. 특히 고인산혈증이 연장된 기간에 걸쳐 존재하는 경우, 이것은 대개 이차성 부갑상선 기능 항진증, 골 질환 및 심혈관계, 관절, 폐, 눈 및 다른 연조직에서의 이소성 석회화의 소견을 보이는, 심각한 칼슘 및 인 대사의 비정상을 발생시킨다. 더 높은 혈청 인 수치는 말기 신장 질환(end-stage renal disease: ESRD) 환자에서의 신부전, 심혈관 석회화 및 사망률의 진행과 강하게 연관된다. 높은 정상 혈청 인 수치는 만성 신장 질환(chronic kidney disease: CKD)을 갖는 개인들 중에서 및 정상 신장 기능을 갖는 개인들 중에서 심혈관 사건 및 사망률과 연관된다(예를 들어, 문헌[Joy et al., *J. Manag. Care Pharm.*, 13(5):397-411(2007)] 참조). 포스페이트 보유를 감소시킴으로써 신장 질환의 진행이 느려질 수 있다. 따라서, 고인산혈증인 신부전 환자 및 정상 범위 내이거나 오직 약간만 증가한 혈청 포스페이트 수치를 갖는 만성 신장 질환 환자의 경우, 포스페이트 보유를 감소시키는 치료가 유리하다.

[0006] 고인산혈증을 경험한 환자의 경우, 칼슘염은 장 포스페이트에 결합하고 이의 흡수를 방지하도록 광범위하게 사용된다. 상이한 유형의 칼슘염, 예컨대 탄산칼슘, 아세트산칼슘, 시트르산칼슘, 알긴산칼슘 및 케토산염은 포스페이트 결합에 이용된다. 그러나, 이 치료는 많은 양의 섭취된 칼슘의 흡수로부터 생긴 병증인 고칼슘혈증을 대개 초래한다. 고칼슘혈증은 심부정맥, 신부전, 및 피부 및 혈관 석회화와 같은 심각한 부작용을 초래한다. 칼슘 기반 포스페이트 결합제에 의한 치료 동안 혈청 칼슘 수치의 빈번한 모니터링이 필요하다. 다른 칼슘 및 알루미늄 비함유 포스페이트 결합제, 예컨대 세벨라머(sevelamer), 가교결합 폴리아민 중합체는 치료학적으로 활성이도록 필요한 투약의 양 및 빈도를 포함하는 단점을 갖는다. *생체내* 이 약물의 비교적 보통의 포스페이트 결합 능력은 환자가 부득이하게 용량을 증가시키도록 한다(1일 7그램 이상까지). 이러한 분량은 위장관 불편감, 예컨대 소화불량, 복부 통증 및 몇몇 극심한 경우에는 장 천공을 생성하는 것으로 밝혀졌다.

[0007] 포스페이트 혈청 수치가 증가한 환자에서의 장으로부터의 포스페이트 흡수의 방지에 대한 대안적인 접근법은 장에서의 포스페이트 흡수를 매개하는 장 수송 시스템의 저해를 통한다. 상부 장에서의 포스페이트 흡수가 포스페이트의 흡수를 나트륨의 흡수에 커플링시키는 운반체 매개 기전(carrier mediated mechanism)에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 것으로 이해된다. 장 포스페이트 수송의 저해는 체내 인 과다축적(overload)을 감소시킬 것이다. 진행된 신장 질환(예를 들어, 4 병기 및 5 병기)을 갖는 환자에서, 체내 인 과다축적은 이 자체가 정상 수준을 초과하는 혈청 포스페이트 농도, 즉 고인산혈증의 소견을 보인다. 고인산혈증은 사망률 및 이환율과 직접 관련된다. 장 포스페이트 수송의 저해는 혈청 포스페이트 농도를 감소시키고, 따라서 이 환자에서의 결과를

개선할 것이다. 2 병기 또는 3 병기의 만성 신장 질환 환자에서, 체내 인 과다축적이 반드시 고인산혈증을 발생시키는 것은 아니고, 즉 몇몇 환자는 정상인산염으로 있지만, 연관 골 및 혈관 장애를 피하고 궁극적으로는 사망률을 개선하기 위해 심지어 이 초기 병기에서 체내 인 과다축적을 감소시키거나 방지할 필요가 있다. 유사하게, 장 포스페이트 수송의 저해는 장으로부터 포스페이트의 흡수를 저해함으로써 치료될 수 있는 질환을 갖는 환자에서 특히 유리할 것이다. 신장 내의 사구체 여과액으로부터의 포스페이트 흡수의 저해는 만성 신부전을 치료하는 데 또한 유리할 것이다. 더욱이, 포스페이트 수송의 저해는 신부전의 진행을 느리게 하고, 심혈관 사건의 위험을 감소시킬 수 있다.

[0008] 이 분야에서 진보가 이루어지고 있지만, 포스페이트 수송 저해제의 개선의 수요가 당해 분야에서 여전하다. 본 발명은 이 수요를 충족시키고, 추가의 관련 이점을 제공한다.

발명의 내용

[0009] 본 발명은 일반적으로, 예를 들어 위장관 및 신장에서의 포스페이트 수송의 저해제를 포함하는, 포스페이트 수송 저해제로서의 활성을 갖는 NHE3-결합 및/또는 NHE 조절 화합물(이의 입체이성질체, 약학적으로 허용가능한 염 및 프로드럭을 포함), 및 포스페이트 흡수를 저해하고 이로써 포스페이트 흡수의 조절이 치료학적 이점을 제공하는 임의의 다양한 병증 또는 질환을 치료하기 위한 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0010] 본 발명의 실시형태는 포스페이트 저하를 필요로 하는 환자의 위장관 또는 신장에서 포스페이트 흡수를 저해하는 방법을 포함하고, 상기 방법은 상기 포스페이트 저하를 필요로 하는 환자에게 투여 시 NHE3에 결합하고 포스페이트 이온(Pi)의 수송을 저해하도록 위장관 또는 신장에서 실질적으로 활성인 화합물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0011] 소정의 실시형태는 포스페이트 저하를 필요로 하는 환자의 위장관에서 포스페이트 흡수를 저해하는 방법을 포함하고, 상기 방법은 상기 포스페이트 저하를 필요로 하는 환자에게 투여 시 NHE3에 결합하고 포스페이트 이온(Pi)의 수송을 저해하도록 위장관에서 실질적으로 활성인 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 (a) 고인산혈증, 임의로 식후 고인산혈증의 치료 방법; (b) 신장 질환의 치료 방법, 임의로 만성 신장 질환(CKD) 또는 말기 신장 질환(ESRD); (c) 혈청 크레아티닌 수치의 감소 방법; (d) 단백뇨의 치료 방법; (e) 신장 대체 요법(renal replacement therapy: RRT), 임의로 투석에 대한 시간의 지연 방법; (f) FGF23 수치의 감소 방법; (g) 활성 비타민 D의 고인산혈증 효과의 감소 방법; (h) 부갑상선 기능 항진증, 임의로 이차성 부갑상선 기능 항진증의 약화 방법; (i) 혈청 부갑상선 호르몬(parathyroid hormone: PTH)의 감소 방법; (j) 투석간 체중 증가(inderdialytic weight gain: IDWG)의 감소 방법; (k) 임의로 식후 혈청 포스페이트에 의해 유도된 내피 기능이상의 개선 방법; (l) 혈관 석회화, 임의로 내막 국소적 혈관 석회화의 감소 방법; (m) 소변 중 인의 감소 방법; (n) 혈청 인 수치의 정상화 방법; (o) 노인 환자에서의 포스페이트 부담(burden)의 감소 방법; (p) 식이 포스페이트 흡수의 감소 방법; (q) 신장 비대의 감소 방법; (r) 심장 비대의 감소 방법; 및 (s) 폐쇄성 수면 무호흡증의 치료 방법 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0012] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 위장관에서의 Pi의 수송을 저해하도록 위장관의 상피의 정단(apical) 측에서 실질적으로 활성이다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 위장관의 상피에 실질적으로 불투과성이다.

[0013] 소정의 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자에 대한 화합물의 투여 시, 상기 화합물은 화합물의 Pi 수송 저해 농도(IC_{50})보다 낮은, C_{max}로 정의된, 혈청에서 검출된 최대 농도를 나타낸다.

[0014] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물에 대한 전신 노출은, 약 80% 초과, 약 90% 초과, 또는 약 95% 초과의 분변 회수(fecal recovery)로, PD 용량에서 10% 미만의 pIC_{50}이다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 소장에서의 Pi의 수송을 저해하도록 소장에서 실질적으로 활성이다.

[0015] 소정의 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자에 대한 투여는 (a) 혈청 포스페이트 농도 또는 수치를 정상 혈청 포스페이트 수치의 약 150% 이하로 감소시키고/시키거나, (b) 식이 인의 섭취를 비치료 상태에 비해 적어도 약 10% 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자에 대한 투여는 뇨 포스페이트 농도 또는 수치를 비치료 상태에 비해 적어도 약 10% 감소시킨다. 소정의 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자에 대한 투여는 분변 배설에서의 포스페이트 수치를 비치료 상태에 비해 적어도 약 10% 증가시킨다.

[0016] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송의 지속적 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 이를 필요로 하는 환자에 대한 투여 시 위장관에서의 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매

개 역수송을 저해시키기에 위장관에서 실질적으로 활성이다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 나트륨 이온 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해시키기에 위장관의 상피의 정단 측에서 실질적으로 활성이다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 이를 필요로 하는 환자에 대한 투여 시 대장에서의 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해시키기에 대장에서 실질적으로 활성이다.

[0017] 소정의 실시형태에서, 지속적 저해는 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송의 *실험실내* 저해 검정에서 화합물의 시간 의존적 저해 활성을 특징으로 하고, 즉각적 조건 하의 화합물의 pIC_{50}($pIC_{50즉각적}$)은 지속적 조건 하의 화합물의 pIC_{50}($pIC_{50지속적}$)에 실질적으로 필적한다. 몇몇 실시형태에서, 지속적 저해는 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송의 *실험실내* 저해 검정에서 화합물의 시간 의존적 저해 활성을 특징으로 하고, 즉각적 조건 하의 화합물의 pIC_{50}($pIC_{50즉각적}$) 및 지속적 조건 하의 화합물의 pIC_{50}($pIC_{50지속적}$)은 약 7.0 또는 대략 이것 초과이다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 포스페이트 이온의 분변 배설을 증가시키기 위한 EC_{50}($EC_{50}P_f$) 및, 식 $EC_{50}P_f$ = (r)EC_{50}Na(식 중, r은 약 0.7 내지 약 1.3임)로 정의된, 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해하기 위한 EC_{50}(EC_{50}Na)을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 포스페이트 이온의 뇨 배설을 감소시키기 위한 EC_{50}($EC_{50}P_u$) 및, 식 $EC_{50}P_u$ = (r)EC_{50}Na(식 중, r은 약 0.7 내지 약 1.3임)로 정의된, 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해하기 위한 EC_{50}(EC_{50}Na)을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 포스페이트 이온의 수송을 저해하기 위한 EC_{50}(EC_{50}P) 및, 식 EC_{50}P = (r)EC_{50}Na(식 중, r은 약 0.7 내지 약 1.3임)로 정의된, 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해하기 위한 EC_{50}(EC_{50}Na)을 갖는다.

[0018] 몇몇 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자에 대한 투여는 환자의 나트륨 및/또는 유체의 매일의 분변 배설을 증가시킨다. 소정의 실시형태에서, 분변 물 함량을 적어도 약 10% 증가시키는 용량에서의 투여 시, 상기 화합물은 NHE3에 대한 IC_{50}보다 작거나, IC_{50}의 약 10배보다 작거나, IC_{50}의 약 100배보다 작은 $C_{최대}$를 갖는다.

[0019] 소정의 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자는 ESRD를 갖고, 환자에 대한 투여는 (a) 혈청 포스페이트 농도 또는 수치를 정상 혈청 포스페이트 수치의 약 150% 이하로 감소시키고, (b) 투석간 체중 증가(IDWG)를 비치료 상태에 비해 적어도 약 10% 감소시킨다.

[0020] 몇몇 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자는 CKD를 갖고, 환자에 대한 투여는 (a) FGF23 수치 및 혈청 온전 부갑상선 호르몬(intact parathyroid hormone: iPTH) 수치를 비치료 상태에 비해 적어도 약 10% 감소시키고, (b) 혈압 및 단백뇨를 비치료 상태에 비해 적어도 약 10% 감소시킨다.

[0021] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 NHE3의 비지속적 리간드이다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 약 50% 미만, 약 20% 미만, 또는 약 10% 미만의 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송의 최대 저해를 갖고, 최대 저해는 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송의 *실험실내* 저해 검정에서의 화합물의 저해 활성을 특징으로 하고, 나트륨 비함유 조건에 대비된 것이다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 이를 필요로 하는 환자에게 투여 시 위장관에서의 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해시키기에 위장관에서 실질적으로 불활성이다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 대장에서의 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해시키기에 대장에서 실질적으로 불활성이다.

[0022] 소정의 실시형태에서, 비지속성은 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송의 *실험실내* 저해 검정에서의 화합물의 시간 의존적 저해 활성을 특징으로 하고, 즉각적 조건 하의 화합물의 pIC_{50}($pIC_{50즉각적}$)은 지속적 조건 하의 화합물의 pIC_{50}($pIC_{50지속적}$)보다 (실질적으로) 크다. 몇몇 실시형태에서, 비지속성은 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송의 *실험실내* 저해 검정에서의 화합물의 시간 의존적 저해 활성을 특징으로 하고, 즉각적 조건 하의 화합물의 pIC_{50}($pIC_{50즉각적}$)은 약 7.0 또는 대략 이것 초과이고, 지속적 조건 하의 화합물의 pIC_{50}($pIC_{50지속적}$)은 약 6.0 또는 대략 이것 미만이다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 포스페이트 이온의 분변 배설을 증가시키기 위한 EC_{50}($EC_{50}P_f$) 및, 식 $EC_{50}P_f$ = (r)EC_{50}Na(식 중, r은 약 0.1 내지 약 0.5임)로 정의된, 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해하기 위한 EC_{50}(EC_{50}Na)을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 포스페이트 이온의 뇨 배설을 감소시키기 위한 EC_{50}($EC_{50}P_u$) 및, 식 $EC_{50}P_u$ = (r)EC_{50}Na(식 중, r은 약 0.1 내지 약 0.5임)로 정의된, 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해하기 위한 EC_{50}(EC_{50}Na)을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 포스페이트 이온의 수송을 저해하기 위한 EC_{50}(EC_{50}P) 및, 식 EC_{50}P = (r)EC_{50}Na(식 중, r은 약 0.1

내지 약 0.5)로 정의된, 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해하기 위한 EC_{50}($EC_{50}Na$)을 갖는다.

[0023] 소정의 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자에 대한 투여는 분변 배설에서의 포스페이트/나트륨의 비율을 비치료 상태에 비해 적어도 약 10% 증가시킨다. 몇몇 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자에 대한 투여는 분변의 물 함량 또는 대변 형태를 실질적으로 바꾸지 않으면서 포스페이트의 매일 분변 배설을 증가시킨다. 소정의 실시형태에서, 설치류에 대한 투여는 소장($Na_{소장}$)/맹장($Na_{맹장}$)에서의 나트륨의 비율을 비치료 상태에 비해 적어도 약 10% 증가시킨다.

[0024] 인산뇨증(phosphaturia)의 증가를 필요로 하는 환자에서 인산뇨증을 증가시키는 방법이 또한 포함되고, 상기 방법은 장내 투여를 배제한 경로를 통해 (a) 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 화합물, 또는 (b) 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하고; 상기 화합물은 이를 필요로 하는 환자에 대한 투여 시 NHE3에 결합하고, 신장에서의 포스페이트 이온(Pi)의 수송을 저해하도록 신장에서 실질적으로 활성이다. 몇몇 실시형태에서, 상기 방법은 (a) 고인산혈증, 임의로 식후 고인산혈증의 치료 방법; (b) 신장 질환의 치료 방법, 임의로 만성 신장 질환(CKD) 또는 말기 신장 질환(ESRD); (c) 혈청 크레아티닌 수치의 감소 방법; (d) 단백뇨의 치료 방법; (e) 신장 대체 요법(RRT), 임의로 투석에 대한 시간의 지연 방법; (f) FGF23 수치의 감소 방법; (g) 활성 비타민 D의 고인산혈증 효과의 감소 방법; (h) 부갑상선 기능 항진증, 임의로 이차성 부갑상선 기능 항진증의 약화 방법; (i) 혈청 부갑상선 호르몬(PTH)의 감소 방법; (j) 투석간 체중 증가(IDWG)의 감소 방법; (k) 임의로 식후 혈청 포스페이트에 의해 유도된 내피 기능이상의 개선 방법; (l) 혈관 석회화, 임의로 내막 국소적 혈관 석회화의 감소 방법; (m) 소변 중 인의 감소 방법; (n) 혈청 인 수치의 정상화 방법; (o) 노인 환자에서의 포스페이트 부담의 감소 방법; (p) 식이 포스페이트 흡수의 감소 방법; (q) 신장 비대의 감소 방법; (r) 심장 비대의 감소 방법; 및 (s) 폐쇄성 수면 무호흡증의 치료 방법 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0025] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 위장관의 상피에 실질적으로 투과성이다. 소정의 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자에 대한 투여는 혈청 포스페이트 농도 또는 수치를 정상 혈청 포스페이트 수치의 약 150% 이하로 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, 이를 필요로 하는 환자에 대한 투여는 뇨 포스페이트 농도 또는 수치를 비치료 상태에 비해 적어도 약 10% 증가시킨다.

[0026] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 (i) 비염 형태의 적어도 약 200Å^{2}의 tPSA 및 적어도 약 710달톤의 분자량, 또는 (ii) 적어도 약 270Å^{2}의 tPSA를 갖는다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 적어도 약 250Å^{2}의 tPSA, 또는 적어도 약 270Å^{2}의 tPSA, 또는 적어도 약 300Å^{2}의 tPSA, 또는 적어도 약 350Å^{2}의 tPSA, 또는 적어도 약 400Å^{2}의 tPSA, 또는 적어도 약 500Å^{2}의 tPSA를 갖는다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 적어도 약 500Da의 분자량, 또는 적어도 약 1000Da의 분자량, 또는 적어도 약 2500Da의 분자량, 또는 적어도 약 5000Da의 분자량을 갖는다.

[0027] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 (i) 약 5 초과의 NH 및/또는 OH 및/또는 다른 잠재적 수소 결합 도너 모이어티의 전체 수; (ii) 약 10 초과의 O 원자 및/또는 N 원자 및/또는 다른 잠재적 수소 결합 억셉터의 전체 수; 및/또는 (iii) 약 10^5 초과 또는 약 10 미만의 모리구치(Moriguchi) 분배 계수를 갖는다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 약 $100x10^{-6}$cm/초 미만, 또는 약 $10x10^{-6}$cm/초 미만, 또는 약 $1x10^{-6}$cm/초 미만, 또는 약 $0.1x10^{-6}$cm/초 미만의 투과 계수(P_{app})를 갖는다.

[0028] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 (I) 또는 (IX)의 구조를 갖는다:



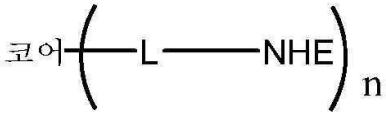
(I) (IX)

[0029]

[0030] 식 중, NHE는 (i) 이종원자 함유 모이어티, 및 (ii) 직접적으로 또는 간접적으로 이 모이어티에 결합된 환식 또는 복소환식 스캐폴드 또는 지지 모이어티를 포함하는 NHE-결합 소분자이고, 이종원자 함유 모이어티는, 스캐폴드 또는 지지 모이어티와 임의로 융합되어 융합 이환식 구조를 형성할 수 있는, 치환된 구아니디닐 모이어티 및 치환 복소환식 모이어티로부터 선택되며; Z는 NHE-결합 소분자에 대한 부착을 위한 적어도 하나의 부위를 갖는 모이어티이고, 생성된 NHE-Z 분자는 이것이 실질적으로 불투과성이거나 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능

하게 하는 전체 물리화학 특성을 보유하며; E는 1 이상의 값을 갖는 정수이다.

[0031] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 올리고머, 덴드리머 또는 중합체이고, 추가로 Z는, 직접적으로 또는 연결 모이어티(L)를 통해 간접적으로, 다수의 NHE-결합 소분자에 대한 부착을 위한 2개 이상의 부위를 갖는 코어 모이어티이며, 상기 화합물은 하기 화학식 (X)의 구조를 갖거나 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



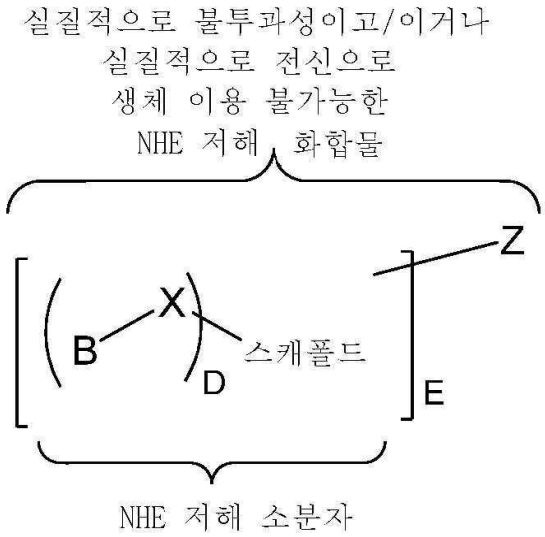
(X)

[0032]

[0033] 식 중, L은 코어를 NHE-결합 소분자에 연결하는 결합 또는 연결기이고, n은 2 이상의 정수이며, 추가로 각각의 NHE-결합 소분자는 다른 것들과 동일하거나 상이할 수 있다.

[0034] 소정의 실시형태에서, NHE-Z 분자에서 자유롭게 회전 가능한 결합의 전체 수는 적어도 약 10개이다. 소정의 실시형태에서, NHE-Z 분자에서의 수소 결합 도너의 전체 수는 적어도 약 5개이다. 몇몇 실시형태에서, NHE-Z 분자에서의 수소 결합 억셉터의 전체 수는 적어도 약 10개이다. 소정의 실시형태에서, NHE-Z 분자에서의 수소 결합 도너 및 수소 결합 억셉터의 전체 수는 적어도 약 10개이다. 몇몇 실시형태에서, NHE-Z 결합 화합물의 Log P는 적어도 약 5이다. 소정의 실시형태에서, NHE-Z 결합 화합물의 Log P는 약 1 미만, 또는 약 0 미만이다. 소정의 실시형태에서, 스캐폴드는 5원 또는 6원 환식 또는 복소환식 모이어티이다. 소정의 실시형태에서, 스캐폴드는 방향족이다.

[0035] 몇몇 실시형태에서, NHE-결합 소분자의 스캐폴드는 모이어티(Z)에 결합되고, 상기 화합물은 하기 화학식 (II)의 구조를 갖는다:

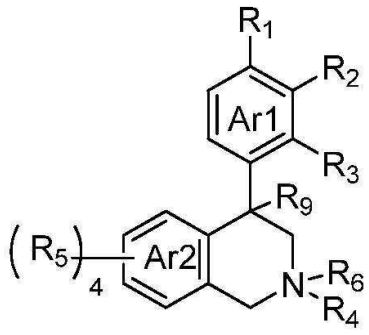


(II)

[0036]

[0037] 식 중, Z는 하나 이상의 NHE-결합 소분자에 대한 부착을 위한 하나 이상의 부위를 갖는 모이어티이고, 생성된 NHE-Z 분자는 이것이 실질적으로 불투과성이거나 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게 하는 전체 물리화학 특성을 보유하며; B는 NHE-결합 소분자의 이종원자 함유 모이어티이고, 스캐폴드 모이어티와 임의로 융합되어 융합 이환식 구조를 형성할 수 있는, 치환된 구아니디닐 모이어티 및 치환 복소환식 모이어티로부터 선택되며; 스캐폴드는 이종원자 함유 모이어티(B)에 직접적으로 또는 간접적으로 결합되고, 하나 이상의 추가의 하이드로카빌 또는 헤테로하이드로카빌 모이어티로 임의로 치환된, NHE-결합 소분자의 환식 또는 복소환식 스캐폴드 또는 지지 모이어티이고; X는 치환 또는 비치환 하이드로카빌 또는 헤테로하이드로카빌 모이어티, 특히 치환 또는 비치환 C_{1-7} 하이드로카빌 또는 헤테로하이드로카빌, 및 B 및 스캐폴드를 연결하는 치환 또는 비치환, 포화 또는 불포화, 환식 또는 복소환식 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택된 결합 또는 스페이서 모이어티이며; D 및 E는 각각 독립적으로 1 이상의 값을 갖는 정수이다.

[0038] 몇몇 실시형태에서, NHE-결합 소분자는 하기 화학식 (IV)의 구조를 갖거나 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약학적으로 허용가능한 염이다:

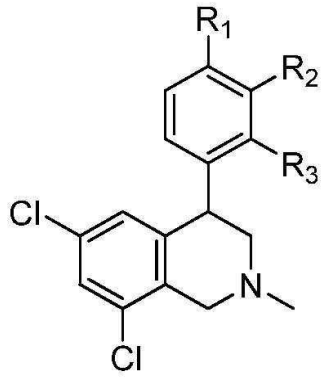


(IV)

[0039]

[0040] 식 중, R_1 R_2, R_3, R_5 및 R_9는 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ 및 $-NR_7SO_2NR_8$로부터 선택되고, R_7 및 R_8은 H 또는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 독립적으로 선택되되, 적어도 하나는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합이며; R_4는 H, C_1-C_7 알킬 또는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 선택되고; R_6은 부재하거나, H 및 C_1-C_7 알킬로부터 선택되며; Ar1 및 Ar2는 독립적으로 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리를 나타낸다.

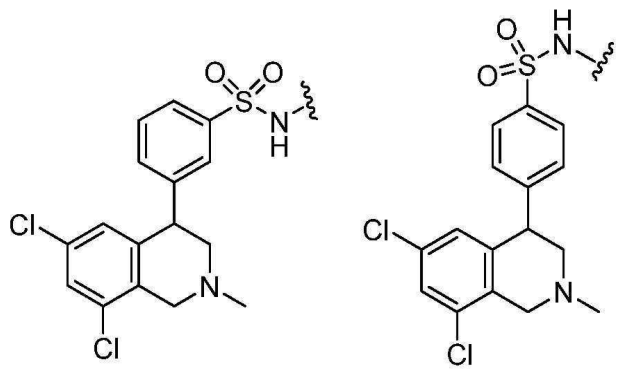
[0041] 소정의 실시형태에서, NHE-결합 소분자는 하기 구조를 갖거나 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0042]

[0043] 식 중, R_1, R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ 및 $-NR_7SO_2NR_8$로부터 선택되고, R_7 및 R_8은 H 또는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 독립적으로 선택되되, 적어도 하나는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합이다.

[0044] 몇몇 실시형태에서 NHE-결합 소분자는 하기 구조 중 하나를 갖거나 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약학적으로 허용가능한 염이다:

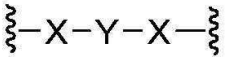


또는

[0045]

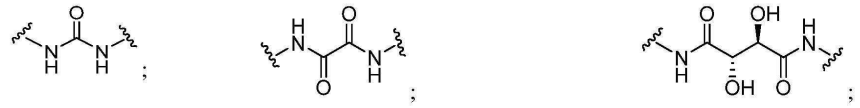
[0046] 소정의 실시형태에서, L은 폴리알킬렌 글라이콜 연결기이다. 소정의 실시형태에서, L은 폴리에틸렌 글라이콜 연결기이다. 몇몇 실시형태에서, n은 2이다.

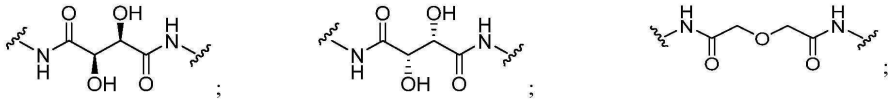
[0047] 소정의 실시형태에서, 코어는 하기 구조를 갖거나 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

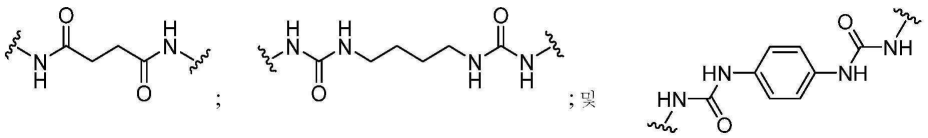
[0048] 

[0049] 식 중, X는 결합, -O-, -NH-, -S-, C_{1-6}알킬렌, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, $-SO_2NH-$ 및 $-NHSO_2-$로 이루어진 군으로부터 선택되고; Y는 결합, 임의로 치환된 C_{1-8}알킬렌, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 폴리에틸렌 글라이콜 연결기, $-(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-6}-$ 및 $-(CH_2)_{1-6}NY_1(CH_2)_{1-6}-$으로 이루어진 군으로부터 선택되며; Y_1은 수소, 임의로 치환된 C_{1-8}알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

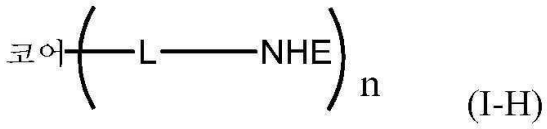
[0050] 몇몇 실시형태에서, 코어는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0051] 

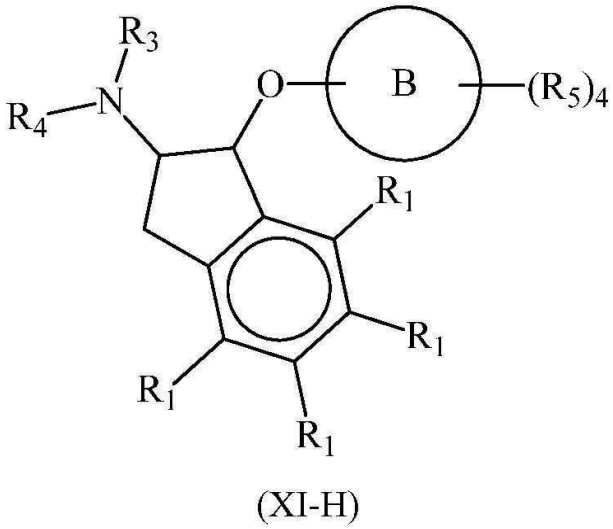
[0052] 

[0053] 

[0054] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 (I-H)의 구조를 갖거나 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약학적으로 허용가능한 염이다:

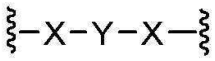
[0055] 

[0056] 식 중, (a) n은 2 이상의 정수이고; (b) 코어는 2개 이상의 NHE-결합 소분자 모이어티에 대한 부착을 위한 2개 이상의 부위를 갖는 코어 모이어티이며; (c) L은 코어 모이어티를 2개 이상의 NHE-결합 소분자 모이어티에 연결하는 결합 또는 연결기이고; (d) NHE는 하기 화학식 (XI-H)의 구조를 갖는 NHE-결합 소분자 모이어티이다:

[0057] 

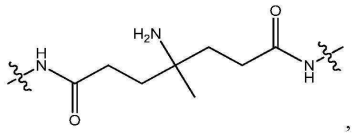
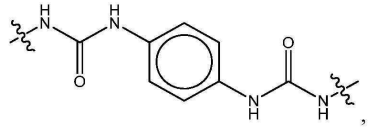
[0058] 식 중, B는 아릴 및 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_5는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 임의로 치환된 C_{1-4}알킬, 임의로 치환된 C_{1-4}알콕시, 임의로 치환된 C_{1-4}티오알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 하이드록실, 옥소, 사이아노, 나이트로, $-NR_7R_8$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7C(=O)OR_8$, $-NR_7C(=O)NR_8R_9$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7S(O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)R_7$, $-C(=O)NR_7R_8$, $-S(O)_{1-2}R_7$ 및 $-SO_2NR_7R_8$로 이루어진 군으로부터 선택되며, R_7, R_8 및 R_9는 수소, C_{1-4}알킬 또는 NHE-결합 소분자 모이어티를 L에 연결하는 결합으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되되, 적어도 하나는 NHE-결합 소분자 모이어티를 L에 연결하는 결합이고; R_3 및 R_4는 수소, 임의로 치환된 C_{1-4}알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; R_3 및 R_4는, 이들이 결합된 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릴을 형성하며; R_1은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 임의로 치환된 C_{1-6}알킬 및 임의로 치환된 C_{1-6}알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, n은 2이다. 소정의 실시형태에서, L은 폴리알킬렌 글라이콜 연결기이다. 소정의 실시형태에서, L은 폴리에틸렌 글라이콜 연결기이다.

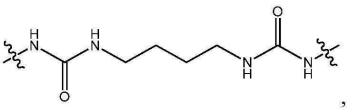
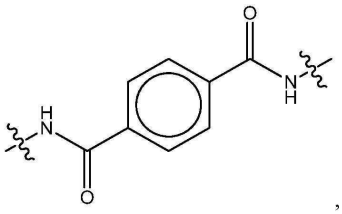
[0059] 소정의 실시형태에서, 코어는 하기 구조를 갖거나 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:

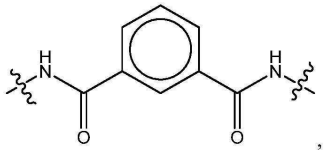
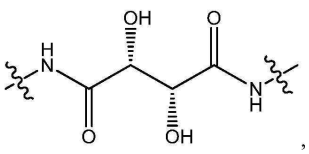
[0060] 

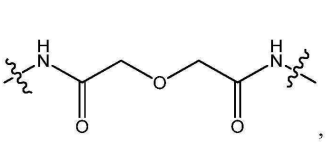
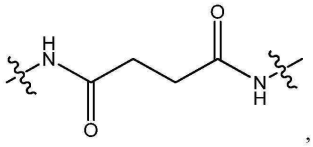
[0061] 식 중, X는 결합, -O-, -NH-, -S-, C_{1-6}알킬렌, -NHC(=O)-, -C(=O)NH- -NHC(=O)NH-, $-SO_2NH-$ 및 $-NHSO_2-$로 이루어진 군으로부터 선택되고; Y는 결합, 임의로 치환된 C_{1-8}알킬렌, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 폴리에틸렌 글라이콜 연결기, $-(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-6}-$ 및 $-(CH_2)_{1-6}NY_1(CH_2)_{1-6}-$으로 이루어진 군으로부터 선택되며; Y_1은 수소, 임의로 치환된 C_{1-8}알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

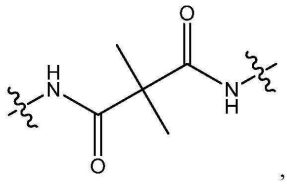
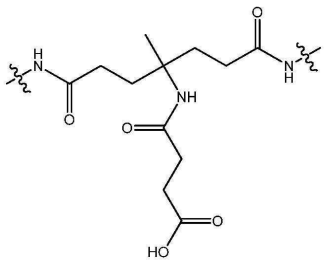
[0062] 몇몇 실시형태에서, 코어는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0063] 


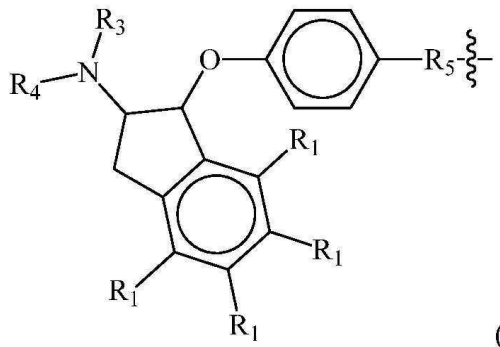
[0064] 


[0065] 


[0066] 


[0067]  , 및  .

[0068] 소정의 실시형태에서, NHE-결합 소분자 모이어티는 하기 화학식 (XII-H)의 구조를 갖는다:

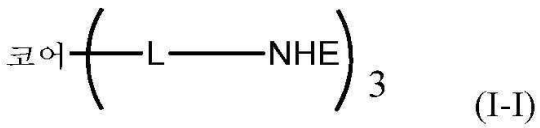
[0069] 

(XII-H)

[0070] 식 중, R_3 및 R_4는 각각 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-4}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R_3 및 R_4는, 이들이 결합된 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릴을 형성하고; R_1은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_{1-6}알킬 및 C_{1-6}할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; R_5는 $-SO_2-NR_7-$ 및 $-NHC(=O)NH-$로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_7은 수소 또는 C_{1-4}알킬이다.

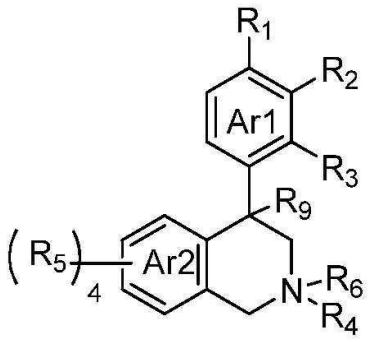
[0071] 몇몇 실시형태에서, R_3 및 R_4는, 이들이 결합된 질소와 함께, 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴을 형성한다. 소정의 실시형태에서, 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴은 피롤리디닐 또는 피페리디닐이다. 소정의 실시형태에서, 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로사이클릴은 피롤리디닐 또는 피페리디닐이고, 이들은 각각 적어도 하나의 아미노 또는 하이드록실로 치환된다. 몇몇 실시형태에서, R_3 및 R_4는 독립적으로 C_{1-4}알킬이다. 소정의 실시형태에서, R_3 및 R_4는 메틸이다. 몇몇 실시형태에서, R_1은 각각 독립적으로 수소 또는 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, R_1은 각각 독립적으로 수소, F 및 Cl로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0072] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 (I-I)의 구조를 갖거나 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0073] 

(I-I)

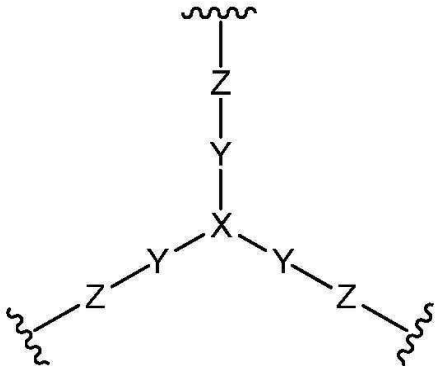
[0074] 식 중, (a) NHE는 하기 화학식 (A-I)의 구조를 갖는 NHE-결합 소분자 모이어티이고:



(A-I)

[0075]

[0076] (식 중, R_1 R_2, R_3, R_5 및 R_9는 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ 및 $-NR_7SO_2NR_8$로부터 선택되고, R_7 및 R_8은 H, C_{1-6}알킬, $-C_{1-6}$알킬-OH 또는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 독립적으로 선택되되, 적어도 하나는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합이며; R_4는 H, C_1-C_7 알킬 또는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 선택되고; R_6은 부재하거나, H 및 C_1-C_7 알킬로부터 선택되며; Ar1 및 Ar2는 독립적으로 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리를 나타냄); (b) 코어는 하기 화학식 (B-I)의 구조를 갖는 코어 모이어티이며:

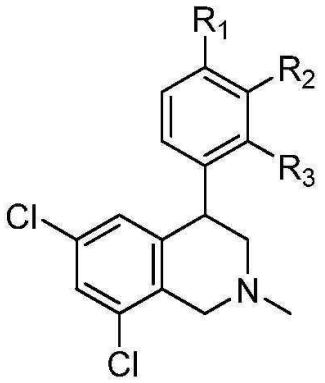


(B-I)

[0077]

[0078] (식 중, X는 $C(X_1)$, N 및 $N(C_{1-6}$알킬)로부터 선택되고; X_1은 수소, 임의로 치환된 알킬, $-NX_aX_b$, $-NO_2$, $-NX_c-C(=O)-NX_c-X_a$, $-C(=O)NX_c-X_a$, $-NX_c-C(=O)-X_a$, $-NX_c-SO_2-X_a$, $-C(=O)-X_a$ 및 $-OX_a$로부터 선택되며, X_a 및 X_b는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로부터 선택되고; Y는 C_{1-6}알킬렌이며; Z는 X가 CX_1일 때 $-NZ_a-C(=O)-NZ_a-$, $-C(=O)NZ_a-$, $-NZ_a-C(=O)-$ 및 헤테로아릴로부터 선택되고; Z는 X가 N 또는 $N(C_{1-6}$알킬)일 때 $-NZ_a-C(=O)-NZ_a-$, $-NZ_a-C(=O)-$ 및 헤테로아릴로부터 선택되며; X_c 및 Z_a는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-6}알킬로부터 선택됨); 그리고 (c) L은 코어 모이어티를 NHE-결합 소분자 모이어티에 연결하는 결합 또는 연결기이다.

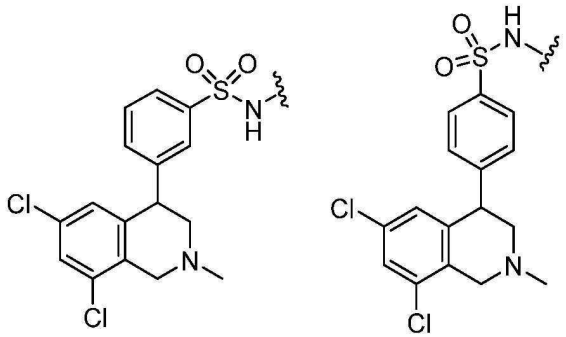
[0079] 몇몇 실시형태에서, NHE-결합 소분자 모이어티는 하기 구조를 갖는다:



[0080]

[0081] 식 중, R_1, R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ 및 $-NR_7SO_2NR_8$로부터 선택되고, R_7 및 R_8은 H, C_{1-6}알킬, $-C_{1-6}$알킬-OH 또는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 독립적으로 선택되되, 적어도 하나는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합이다.

[0082] 몇몇 실시형태에서, NHE-결합 소분자 모이어티는 하기 구조 중 하나를 갖는다:

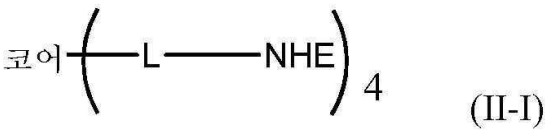


또는

[0083] .

[0084] 몇몇 실시형태에서, L은 폴리알킬렌 글라이콜 연결기이다. 소정의 실시형태에서, L은 폴리에틸렌 글라이콜 연결기이다. 몇몇 실시형태에서, X는 $C(X_1)$이다. 몇몇 실시형태에서, X_c는 각각 수소이다. 소정의 실시형태에서, X는 N이다. 소정의 실시형태에서, Z_a는 각각 수소이다.

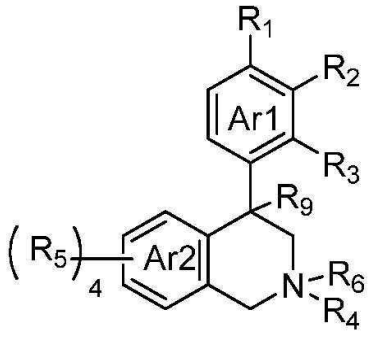
[0085] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 (II-I)의 구조를 갖거나 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약학적으로 허용가능한 염이다:



(II-I)

[0086]

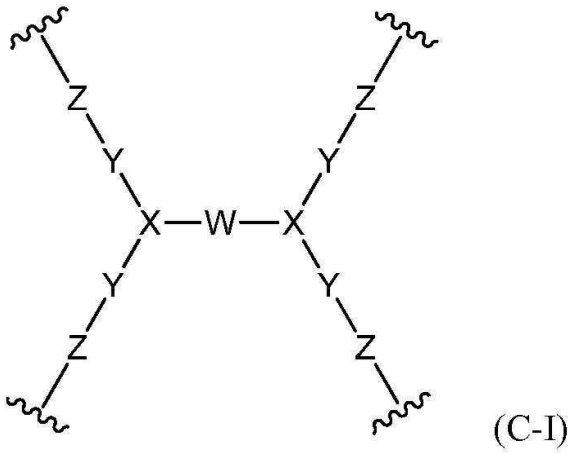
[0087] 식 중, (a) NHE는 하기 화학식 (A-I)의 구조를 갖는 NHE-결합 소분자 모이어티이고:



(A-1)

[0088]

[0089] (식 중, R_1 R_2, R_3, R_5 및 R_9는 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ 및 $-NR_7SO_2NR_8$로부터 독립적으로 선택되고, R_7 및 R_8은 H, C_{1-6}알킬, $-C_{1-6}$알킬-OH 또는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 독립적으로 선택되되, 적어도 하나는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합이며; R_4는 H, C_1-C_7 알킬 또는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 선택되고; R_6은 부재하거나, H 및 C_1-C_7 알킬로부터 선택되며; Ar1 및 Ar2는 독립적으로 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리를 나타냄); (b) 코어는 하기 화학식 (C-I)의 구조를 갖는 코어 모이어티이며:

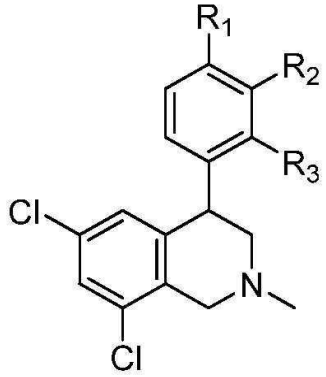


(C-I)

[0090]

[0091] (식 중, W는 알킬렌, 폴리알킬렌 글라이콜, $-C(=O)-NH-$(알킬렌)$-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$(폴리알킬렌 글라이콜)$-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-$(알킬렌)$-C(=O)-$, $-C(=O)-$(폴리알킬렌 글라이콜)$-C(=O)-$ 및 사이클로알킬로부터 선택되고; X는 N이며; Y는 C_{1-6}알킬렌이고; Z는 $-NZ_a-C(=O)-NZ_a-$, $-C(=O)NZ_a-$, $-NZ_a-C(=O)-$ 및 헤테로아릴로부터 선택되며; Z_a는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-6}알킬로부터 선택됨); 그리고 (c) L은 코어 모이어티를 NHE-결합 소분자에 연결하는 결합 또는 연결기이다.

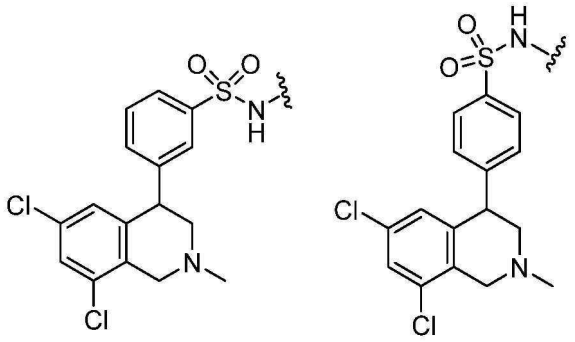
[0092] 소정의 실시형태에서, NHE-결합 소분자 모이어티는 하기 구조를 갖는다:



[0093]

[0094] 식 중, R_1, R_2 및 R_3은 각각 H, 할로겐, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ 및 $-NR_7SO_2NR_8$로부터 독립적으로 선택되고, R_7 및 R_8은 H, C_{1-6}알킬, $-C_{1-6}$알킬-OH 또는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 독립적으로 선택되되, 적어도 하나는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합이다.

[0095] 소정의 실시형태에서, NHE-결합 소분자 모이어티는 하기 구조 중 하나를 갖는다:

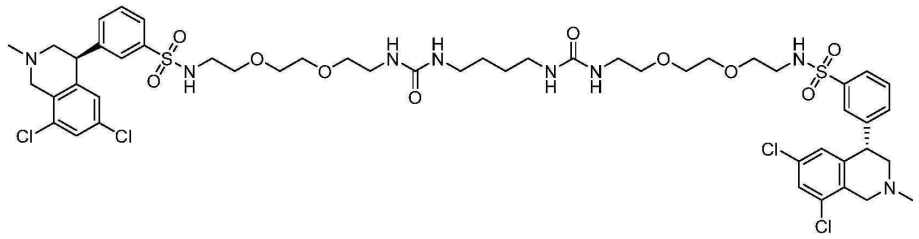


또는

[0096] .

[0097] 구체적인 실시형태에서, 상기 화합물은 **표 E3** 또는 **표 E4**의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택된다.

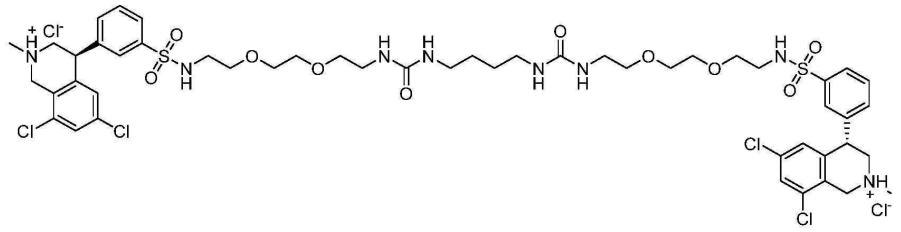
[0098] 특정한 실시형태에서, 상기 화합물은



[0099]

[0100] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0101] 특정한 실시형태에서, 상기 화합물은



[0102]

[0103] 이다.

[0104] 소정의 방법은 추가로 하나 이상의 추가의 생물학적 활성 물질을 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물 및 하나 이상의 추가의 생물학적 활성 물질은 단일 약제학적 조성물의 일부로서 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물 및 하나 이상의 추가의 생물학적 활성 물질은 개별적 약제학적 조성물로서 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 개별적 약제학적 조성물은 연속하여 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 개별적 약제학적 조성물은 동시적으로 투여된다.

[0105] 소정의 실시형태에서, 추가의 생물학적 활성 물질은 비타민 D2(에르고칼시페롤), 비타민 D_3(콜레칼시페롤), 활성 비타민 D(칼시트리올) 및 활성 비타민 D 유사체(예를 들어, 독세르칼시페롤, 파리칼시톨)로부터 선택된다.

[0106] 몇몇 실시형태에서, 추가의 생물학적 활성 물질은 포스페이트 결합제이다. 소정의 실시형태에서, 포스페이트 결합제는 세벨라머(예를 들어, 렌벨라(Renvela)(등록상표)(세벨라머 카보네이트), 레나겔(Renagel)(등록상표)(세

벨라머 하이드로클로라이드)), 탄산란타늄(예를 들어, 포스레놀(Fosrenol)(등록상표)), 탄산칼슘(예를 들어, 칼시츄(Calcichew)(등록상표), 티트랄락(Titralac)(등록상표)), 아세트산칼슘(예를 들어, 포스로(PhosLo)(등록상표), 포섹스(Phosex)(등록상표)), 아세트산칼슘/탄산마그네슘(예를 들어, 레네포(Renepho)(등록상표), 오스바렌(OsvaRen)(등록상표)), MCI-196, 시트르산철(예를 들어, 제레넥스(Zerenex)(상표명)), 마그네슘 철 하이드록시카보네이트(예를 들어, 페르마게이트(Fermagate)(상표명)), 수산화알루미늄(예를 들어, 알루캅스(Alucaps)(등록상표), 바살옐(Basaljel)(등록상표)), APS1585, SBR-759 및 PA-21로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0107] 몇몇 실시형태에서, 추가의 생물학적 활성 물질은 NaPi2b 저해제이다. 소정의 실시형태에서, 추가의 생물학적 활성 물질은 니아신 또는 니코틴아마이드이다.

[0108] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물 또는 조성물은 경구로 투여된다. 소정의 실시형태에서, 상기 화합물 또는 조성물은 1일 1회 경구로 투여된다.

[0109] 본 발명의 이들 양상 및 다른 양상은 하기 상세한 설명을 참조하여 명확할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0110] **도 1A 내지 도 1B**는 정상 기능 랫트에서의 포스페이트 흡수를 감소시키는 것에 대한 시험 화합물의 효과를 보여준다(실시예 3 참조). **도 1A**는 비지속적 NHE3 저해제인 화합물 004가 Pi 흡수를 감소시키는 데 있어서 화합물 003과 같은 지속적 저해제만큼 강력하다는 것을 보여준다. **도 1B 내지 도 1C**는 화합물 003이 포도당/Ca(**도 1B**) 및 Ca(**도 1C**)의 존재 하에 Pi 흡수를 상당히 감소시킨다는 것을 보여준다.

도 2는 요독증 연관 혈관 석회화의 랫트 모델에서 화합물의 활성을 시험하기 위한 연구 설계를 보여준다.

도 3A 내지 도 3F는 요독증 연관 혈관 석회화의 랫트 모델에서 기준치 체중(**도 3A**) 및 혈청 매개변수(혈청 인(**도 3B**); 혈청 칼슘(**도 3C**); 혈청 크레아티닌(**도 3D**); 혈액 요소 질소(**도 3E 내지 도 3F**))를 보여준다.

도 4A 내지 도 4F는 요독증 연관 혈관 석회화의 랫트 모델에서 혈청 매개변수(혈장 크레아티닌(**도 4A**); 혈액 요소 질소(**도 4B**); 혈장 알부민(**도 4C**); 혈장 인(**도 4D**); 혈장 칼슘(**도 4E**); 및 혈장 FGF23(**도 4F**))에 대한 시험 화합물의 효과를 보여준다. 이 결과는 시험 화합물이 혈장 크레아티닌, 혈장 인 및 혈장 FGF23을 상당히 감소시킨다는 것을 보여준다. 시험 화합물은 또한 혈장 알부민을 상당히 증가시키고, 혈장 칼슘을 약간 증가시킨다.

도 5는 요독증 연관 혈관 석회화의 랫트 모델에서 종말 심장 및 신장 남은 중량에 대한 시험 화합물의 효과를 보여준다. 시험 화합물의 투여는 심장 및 신장의 장기 중량/체중 값을 상당히 감소시킨다.

도 6A 내지 도 6B는 요독증 연관 혈관 석회화의 랫트 모델에서 종말 크레아티닌 청소율(C_{Cr}) 및 혈장 알도스테론 수치에 대한 시험 화합물의 효과를 보여준다. 시험 화합물의 투여는 비히클 단독에 비해 크레아티닌 청소율을 유지시키고, 또한 혈장 알도스테론을 상당히 증가시킨다.

도 7A 내지 도 7B는 요독증 연관 혈관 석회화의 랫트 모델에서 종말 혈관 및 연조직 석회화에 대한 시험 화합물의 효과를 보여준다. 시험 화합물의 투여는 인 및 칼슘의 위 및 대동맥 무기질 함량을 상당히 감소시킨다.

도 8A는 아데닌 유발 요독성 랫트 모델에서 화합물의 활성을 시험하기 위한 연구 설계를 보여준다. **도 8B 내지 도 8C**는 시험 화합물이 급성 신장 손상의 이 모델에서 초기 시점에 혈청 인 및 혈청 크레아티닌을 상당히 감소시킨다는 것을 보여준다.

도 9A 내지 도 9B는 아데닌 유발 요독성 랫트 모델의 3주로부터의 장기 중량 수집 데이터를 보여준다. 시험 화합물의 투여는 심장 및 신장 개형을 감소시키는 경향을 나타낸다.

도 10A 내지 도 10B는 아데닌 유발 요독성 랫트 모델의 3주로부터의 조직 무기질화 데이터를 보여준다. 시험 화합물의 투여는 최고 용량(5mpk)에서 심장 및 신장 석회화를 감소시킨다.

도 11A는 만성 신장 질환(CKD)의 식이 염 유발, 부분 신장 절제 모델에서 화합물의 활성을 시험하기 위한 연구 설계를 보여준다. **도 11B**는 인의 뇨 배설에 대한 시험 화합물의 효과를 보여준다.

도 12는 랫트에서의 포스페이트 및 칼슘의 뇨 배설에 대한 시험 화합물의 활성을 시험하기 위한 연구 설계를 보여준다.

도 13A 내지 도 13D는 시험 화합물의 투여가 비히클 단독 대조군에 비해 소변 중 인 질량 및 요중 칼슘 질량 둘 다를 감소시킨다는 것을 보여준다. 시험 화합물의 투약량의 증가는 또한 48㎎/㎏의 렌벨라(등록상표)에 비해 소

변 중 인 질량을 상당히 감소시킨다.

도 14A 내지 도 14B는 Na(14A; ±SE) 및 인(14B; ±)의 중간 평균 매일 분변 배설을 보여준다. 배설 데이터는 7일 치료 기간(1일 내지 7일)에 걸쳐 평균이 되고, mEq/일로서 보고된다(실시예 8 참조). 일방향 ANOVA에 의해 통계 분석을 수행한다; (*); p<0.05, (**); p<0.01, (***); p<0.001.

도 15A 내지 도 15C는 인의 중간 평균 매일 분변 배설(15A; ±SE) 및 나트륨(15B; ±SE) 및 인(15C; ±)의 중간 평균 매일 뇨 배설을 보여준다(실시예 9). 일방향 ANOVA에 의해 통계 분석을 수행한다; (*); p<0.05, (**); p<0.01, (***); p<0.001.

도 16A 내지 도 16B는 나트륨의 중간 평균 매일 분변 배설(16A; ±SE) 및 인의 중간 평균 매일 분변 배설(16B; ±SE)을 보여준다(실시예 10 참조). 일방향 ANOVA, 이어서 터키(Tukey) 다중 비교 시험에 의해 통계 분석을 수행한다; 투약 전에 대해 (*); p<0.05, (**); p<0.01, (***); p<0.001.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0111] 하기 설명에서, 소정의 구체적인 설명은 본 발명의 다양한 실시형태의 완전한 이해를 제공하도록 기재되어 있다. 그러나, 당업자는 이 상세 설명 없이 본 발명이 실행될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0112] 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에 걸쳐, 단어 "포함한다" 및 이의 변형어, 예컨대 "함유한다" 및 "포함하는"은 개방의 포괄 의미로, 즉 "포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다"로서 해석되어야 한다.

[0113] 본 명세서에 걸쳐 "일 실시형태" 또는 "실시형태"에 대한 언급은 실시형태와 관련하여 기재된 특정한 피처(feature), 구조 또는 특징이 본 발명의 적어도 하나의 실시형태에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서 걸쳐 다양한 장소에서의 구문 "일 실시형태에서" 또는 "실시형태에서"의 출현은 반드시 모두 동일한 실시형태를 의미하는 것은 아니다. 더욱이, 특정한 피처, 구조 또는 특징은 하나 이상의 실시형태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.

[0114] 소정의 실시형태는, 장에서 포스페이트 흡수를 매개하는 장 수송 시스템을 저해하는 NHE3-결합 및/또는 NHE3 조절 물질의 사용을 통해, 포스페이트 혈청 수치가 증가한 대상체에서 장으로부터의 포스페이트 흡수가 제한될 수 있고, 바람직하게는 실질적으로 방지될 수 있다는 예상치 못한 발견에 관한 것이다. 이러한 NHE3-결합 및/또는 NHE3 조절 물질이 신장에서 포스페이트 흡수를 매개하는 신장 수송 시스템을 저해할 수 있는 것이 또한 예상치 못하게 발견되었다.

[0115] 몇몇 양상에서, 아주 적은 화합물이 혈류로 흡수되거나, 실질적으로 이 화합물이 흡수되지 않도록 유리하게 설계될 수 있는(즉, 이것은 비전신이거나 실질적으로 비전신이도록 설계됨), 소정의 화합물 및/또는 이를 포함하는 약제학적 조성물의 투여에 의해 위장관에서의 포스페이트 흡수의 저해가 성취될 수 있다. 이와 관련하여, 상기 화합물은 경구 투여를 포함하는 장내 투여 시 아주 적은 전신 이용성을 발생시키거나 실질적으로 발생시키지 않는 특징을 갖는다. 요컨대, 상기 화합물은 의미 있는 수준으로 혈류로 흡수되지 않고, 따라서 여기서 활성을 갖지 않지만, 대신에 실질적으로 GI 관 내에 국부적인 이의 활성을 갖는다.

[0116] 따라서, 본 명세서에 추가로 기재된 소정의 예시적인 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 일반적으로 GI 관에서의 이의 활성 및/또는 이의 실질적인 비전신적 생체이용성과 관련되거나 이에 기여하는 구조적 및/또는 기능적 특징의 조합을 요한다. 이러한 특징은 예를 들어 (i) 특정 tPSA 및/또는 MW 값(예를 들어, 각각 적어도 약 190 $Å^2$ 및/또는 적어도 약 736달톤), (ii) 투여 후 화합물 및/또는 이의 대사물질의 특정 수준의 분변 회수(예를 들어, 72시간에서 50% 초과); (iii) NH 및/또는 OH 및/또는 잠재적으로 수소 결합 도너 모이어티의 특정한 수(예를 들어, 약 5 초과); (iv) 회전 가능한 결합의 특정한 수(예를 들어, 약 5 초과); (iv) 특정한 투과성 특징(예를 들어, 약 $100x10^{-6}$ cm/초 미만의 P_{app}); 및/또는 본 명세서에 기재된 임의의 다수의 다른 특성 및 특징 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0117] 본 명세서에 기재된 실질적으로 비전신적인 화합물은 GI 관 및 다른 장애의 치료에서 많은 이점을 제공한다. 예를 들면, 상기 화합물은 장에서 정단에 위치한 포스페이트 수송체에 대해 활성이고, 본질적으로 다른 조직 및 장기에서 발현된 다른 포스페이트 수송체에 도달하지 않는다. NHE3이 많은 전신 조직 또는 장기의 세포에서 발현되므로, NHE3-결합 또는 조절제의 사용은, 표적에 있든 또는 표적에 있지 않든, 전신 효과에 대한 우려를 키울 수 있다. 이 특정한 화합물은 이의 제한된 전신 이용성으로 인해 이러한 우려를 생성하지 않는다.

[0118] 상기 기재된 바대로, 소정의 실시형태는, 신장에서 포스페이트 흡수를 매개하는 신장 세관 수송 시스템의 저해를 통해, 포스페이트 혈청 수치가 상승한 환자의 신장 내의 사구체 여과액으로부터의 포스페이트 흡수가 제한될 수 있고, 바람직하게는 실질적으로 방지될 수 있다는 발견에 관한 것이다. 몇몇 양상에서, 신장에서의 포스페이트 흡수의 저해는 경장 또는 장내 투여를 임의로 배제한 경로에 의해, 즉 위장관을 통한 투여를 임의로 배제한 경로에 의해 본 명세서에 기재된 달리 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물의 투여에 의해 성취될 수 있다. 비제한적인 예는 본 명세서에 기재되고 당해 분야에 공지된 것들 중에서 장관외 투여, 예컨대 정맥내, 동맥내, 근육내 및 피하 투여를 포함한다.

[0119] 몇몇 양상에서, 대부분의 화합물이 혈류로 흡수되도록 유리하게 설계될 수 있는(즉, 이것은 전신이거나 실질적으로 전신이도록 설계됨), 소정의 화합물 및/또는 이를 포함하는 약제학적 조성물의 투여에 의해 신장에서의 포스페이트 흡수의 저해가 성취될 수 있다. 이와 관련하여, 상기 화합물은 경구 이용성을 포함하는 전신 이용성을 발생시키는 특징을 갖는다. 요컨대, 상기 화합물은 의미 있는 수준으로 혈류로 흡수되고, 따라서 실질적으로 GI 관 내에 국부적인 이의 활성을 갖는 것에 비해 전신으로, 예를 들어 신장과 같은 장기 내에, 비록 모두는 아니지만 이의 활성의 대부분을 갖는다. 따라서, 소정의 실시형태에서, 특히 경구 또는 장내 투여의 다른 형태를 통한 전신 조직을 표적화하기 위해, 본 명세서에 기재된 화합물은 이의 실질적인 전신 생체이용성과 관련되거나 이에 기여하는 구조적 및/또는 기능적 특징의 조합을 가질 수 있다. 기능적 특징은 예를 들어 상기 화합물이 입, 식도, 위, 상부 장, 하부 장 등을 포함하는 위장관의 상피에 실질적으로 투과성이라는 것을 포함한다.

[0120] 하기 추가로 기재된 바대로, 상부 장에서의 포스페이트 흡수는 적어도 부분적으로 포스페이트의 흡수를 나트륨의 흡수에 커플링시키는 운반체 매개 기전에 의해 매개된다. 신장 포스페이트 수송은 적어도 부분적으로 근위 세관의 정단 융모막(apical brush border membrane) 내에 존재하는 Npt2a, Npt2c 및 PiT-2인 나트륨 의존적 산염 수송체의 활성에 의해 매개된다. 따라서, 장 또는 신장 포스페이트 수송의 저해는 체내 인 과다축적을 감소시킬 것이다.

[0121] 진행된 신장 질환(예를 들어, 4 병기 및 5 병기)을 갖는 환자에서, 체내 인 과다축적은 이 자체가 정상 수준을 초과하는 혈청 포스페이트 농도, 즉 고인산혈증의 소견을 보인다. 고인산혈증은 사망률 및 이환율과 직접 관련된다. 장 또는 신장 포스페이트 수송의 저해는 혈청 포스페이트 농도를 감소시키고, 따라서 이 환자에서의 결과를 개선할 것이다. 2 병기 또는 3 병기의 만성 신장 질환 환자에서, 체내 인 과다축적이 반드시 고인산혈증을 발생시키는 것은 아니고, 즉 환자는 정상인산염으로 있지만, 연관 골 및 혈관 장애를 피하고 궁극적으로는 사망률을 개선하기 위해 심지어 이 초기 병기에서 체내 인 과다축적을 감소시킬 필요가 있다.

[0122] 장 포스페이트 수송의 저해는 장으로부터 포스페이트의 흡수를 저해함으로써 치료될 수 있는 질환을 갖는 환자에서 특히 유리할 것이다. 마찬가지로, 신장 내의 사구체 여과액으로부터의 포스페이트 흡수의 저해는 만성 신부전 및 다른 신장 질환 병증을 치료하거나 예방하는 데 또한 유리할 것이다. 더욱이, 포스페이트 수송의 저해는 포스페이트 저하의 필요와 연관된 다른 질환 또는 병증 중에서 신부전의 진행을 느리게 하고, 심혈관 사건의 위험을 감소시킬 수 있다.

[0123] **I. 포스페이트 수송을 저해하는 화합물**

[0124] 본 발명의 실시형태는 일반적으로 NHE3-결합 및/또는 NHE3 조절 화합물이 위장관 및/또는 신장과 같은 조직에서의 포스페이트 이온(Pi)의 수송 또는 흡수를 저해한다는 발견에 관한 것이다. 소정의 조직에서의 화합물의 Pi 수송 저해 활성은 일반적으로 예를 들어 화합물의 전신 생체이용성 또는 전신 생체 불이용성, 투여 경로 또는 임의의 이들의 조합에 따라 달라질 것이다.

[0125] 따라서, 본 발명의 실시형태는 NHE3에 결합하고/하거나 이를 조절하고(예를 들어, NHE 저해제), 예를 들면 인간 대상체, 동물 모델 및/또는 세포 기반 또는 생화학 검정에서 Pi의 수송 또는 흡수를 저해하도록 실질적으로 활성인 화합물을 포함한다.

[0126] 몇몇 실시형태에서, 화합물은 NHE3에 결합한다. 이것 및 관련 실시형태에서, 화합물이 단백질과 검출 가능한 수준으로 반응하고, 유사한 조건 하에 비관련 단백질과 통계학적으로 유의적인 방식으로 임의로 검출 가능하게 반응하지 않는 경우 NHE3 단백질에 "결합한다" 또는 "특이적으로 결합한다"고 말해진다. 소정의 예시적인 실시형태에서, 화합물은 NHE3 단백질에 대해 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000nM 또는 대략 이것 미만의 (예를 들어, 분해 상수, 또는 K_d로 측정되는 바와 같은) 결합 "친화도"를 가질 수 있다.

[0127] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 1종 이상의 화합물은, 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 약학적 활성 화합물 또는 물질과 조합되어 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되거나, 동물 모델 또는 세포 기반 검정에서 측정될 때, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000nM 또는 대략 이것 미만의 Pi 수송 또는 흡수를 저해하기 위한 IC_{50}을 가질 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 1종 이상의 화합물은, 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 약학적 활성 화합물 또는 물질과 조합되어 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되거나, 동물 모델 또는 세포 기반 검정에서 측정될 때, 약 6.0, 6.05, 6.1, 6.15, 6.2, 6.25, 6.3, 6.35, 6.4, 6.45, 6.5, 6.55, 6.6, 6.65, 6.7, 6.75, 6.8, 6.85, 6.9, 6.95, 7.0, 7.05, 7.1, 7.15, 7.2, 7.25, 7.3, 7.35, 7.4, 7.45, 7.5, 7.55, 7.6, 7.65. 7.7, 7.75, 7.8, 7.85, 7.9, 7.95, 8.0, 8.05, 8.1, 8.15, 8.2, 8.25, 8.3, 8.35, 8.4, 8.45, 8.5, 8.55, 8.6, 8.65, 8.7, 8.75, 8.8, 8.85, 8.9, 8.95, 또는 9.0 또는 대략 이것 초과의 Pi 수송 또는 흡수를 저해하기 위한 IC_{50}을 가질 수 있다.

[0128] 본 명세서에 사용된 바대로, IC_{50}은, 예를 들어 인간 대상체, 동물 모델 및/또는 세포 기반 또는 생화학 검정에서 이의 최대 저해 효과의 50%가 관찰되는 화합물의 농도를 나타내는 정량적 측정치로서 정의된다. pIC_{50}은 IC_{50}의 역 대수(또는 $pIC_{50} = -\log(IC_{50})$)를 의미한다(문헌[Selvaraj et al., *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*. 5: 1104-1109, 2011] 참조). 포스페이트 수송 또는 흡수의 저해제의 활성을 측정하기 위한 검정이 동반된 실시예에 기재되어 있다.

[0129] 포스페이트 저하를 필요로 하는 대상체에서 위장관에서의 Pi의 수송 또는 흡수를 저해하고, 관련 병증의 치료를 위해, 본 발명의 실시형태는 일반적으로 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물을 이용할 것이다. 이러한 화합물은 바람직하게는 경구 투여를 포함하는 장내 투여에 적합하거나 이를 위해 제형화된다. 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물의 예 및 이들의 관련 특징은 본 명세서의 다른 곳에 제공된다. 이것 및 관련 실시형태에서, 이를 필요로 하는 대상체에 대한 화합물의 투여는 혈청 포스페이트 농도 또는 수치, 식이 인 및/또는 뇨 포스페이트 농도 또는 수치 중 임의의 하나 이상을 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, 고인산혈증 대상체에서의 혈청 포스페이트 농도 또는 수치는 (인간 성인의 경우 2.5 내지 4.5㎎/㎗ 또는 0.81 내지 1.45㎜ol/ℓ와 같은 건강한 대상체의) 정상 혈청 포스페이트 수치의 약 150%, 145%, 140%, 135%, 130%, 125%, 120%, 115%, 110%, 105%, 또는 100%(정상화) 또는 대략 이것 미만으로 감소한다. 몇몇 실시형태에서, 식이 인의 흡수는 비치료 상태에 비해 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 이상 감소한다. 몇몇 실시형태에서, 뇨 포스페이트 농도 또는 수치는 비치료 상태에 비해 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 이상, 바람직하게는 약 20%, 30%, 40%, 50%, 또는 60% 감소한다. 몇몇 실시형태에서, 이를 필요로 하는 대상체에 대한 화합물의 투여는 분변 배설에서의 포스페이트 수치를 비치료 상태에 비해 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200% 이상 증가시킨다.

[0130] 포스페이트 저하를 필요로 하는 대상체에서 신장에서의 Pi의 수송 또는 흡수를 저해하고, 관련 병증의 치료를 위해, 본 발명의 실시형태는 일반적으로, 임의로 임의의 투여 경로에 의한, 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 화합물, 또는, 바람직하게는 장내 투여를 배제한 투여 경로에 의한, 본 명세서에 기재된 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물을 이용할 것이다. 이것 및 관련 실시형태에서, 화합물의 투여는 고인산혈증 대상체에서의 혈청 포스페이트 농도 또는 수치를 (인간 성인의 경우 2.5 내지 4.5㎎/㎗ 또는 0.81 내지 1.45㎜ol/ℓ와 같은 건강한 대상체의) 정상 혈청 포스페이트 수치의 약 150%, 145%, 140%, 135%, 130%, 125%, 120%, 115%, 110%, 105%, 또는 100%(정상화) 또는 대략 이것 미만으로 감소시킨다. 몇몇 실시형태에서, 이를 필요로 하는 대상체에 대한 화합물의 투여는 뇨 포스페이트 농도 또는 수치를 비치료 상태에 비해 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 이상 증가시킨다.

[0131] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 NHE3-결합 화합물은 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송에 대한 이의 활성을 추가로 특징으로 한다. 예를 들면, 소정의 화합물은 나트륨 이온 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해시키기에 실질적으로 활성이다. 이러한 "이중 활성" 화합물은 따라서 위장관 및/또는 신장에서의 포스페이트 및 나트륨 수송 또는 흡수 둘 다를 저해하도록 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, 상기 화합물은 나트륨 이온 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해시키기에 실질적으로 불활성이다. 이러한 "단일 활성" 화합물은 이들 조직 또는 다른 조직에서 나트륨 수송 또는 흡수를 상당히 조절하지 않으면서 위장관 및/또는 신장에서 포스페이트 흡수를 저해하도록 사용될 수 있다.

[0132] 임의의 이론에 구속되고자 함이 없이, "지속적" NHE3 저해제 화합물(예를 들어, "즉각적" 조건 및 "지속적" 조

건 둘 다 하에 NHE3에 결합하고 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해하는 화합물)이 Pi의 수송 및 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송 둘 다를 저해시키기에 조직에서 실질적으로 활성인 것으로 생각된다. 반대로, 비지속적 NHE3 리간드(예를 들어, "즉각적" 조건 하에 NHE3에 결합하거나, 그렇지 않으면 이것과 상호작용하고, 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해하지만, "지속적" 조건 하에 동일물을 실질적으로 저해하지 않는 화합물)가 Pi의 수송을 저해시키기에 조직에서 활성이지만, 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해시키기에 조직에서 실질적으로 활성이 아닌 것으로 생각된다. 이들 화합물의 소정의 특징이 하기 기재되어 있다.

[0133] **A. 이중 활성 화합물**

[0134] 소정의 실시형태는 포스페이트 이온(Pi)의 수송 및 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송 둘 다를 저해하는 NHE3-결합 및/또는 NHE3 조절 화합물에 관한 것이다. 이들 및 관련 실시형태는, 예를 들어 이를 필요로 하는 대상체에 대한 투여 시 위장관 및/또는 신장에서의 Pi 수송 및 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해시키기에 실질적으로 활성인 화합물을 포함한다. 특정한 실시형태에서, 상기 화합물은 (예를 들어, 장내 투여 시) 위장관의 상피의 정단 측에서 나트륨 이온 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해시키기에 실질적으로 활성이다. 이를 필요로 하는 대상체에 대한 투여 시 대장에서의 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해시키기에 대장(예를 들어, 맹장, 상행 결장, 횡행 결장, 하행 결장, S상 결장)에서 실질적으로 활성인 화합물이 또한 포함된다.

[0135] 몇몇 양상에서, 이중 활성 화합물은 NHE3에 결합하고 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해하는 것에 대한 이의 "지속성", 즉 나트륨 및 수소 이온의 NHE 매개 역수송의 이의 "지속적 저해"를 특징으로 한다. 특정한 양상에서, 지속적 저해는 임의로 "즉각적" 조건에 비해, 예를 들면 "지속적" 조건 하에 측정될 때, 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송의 *실험실내* 저해 검정에서의 화합물의 시간 의존적 저해 활성을 특징으로 한다(예를 들어, 문헌[*PNAS USA*. (1984) 81(23): 7436-7440]; 및 실시예 1-2 참조).

[0136] 지속적 조건은 예를 들면 시험 화합물이 예를 들어 약 10분, 20분, 30분, 40분, 50분, 60분, 80분, 100분, 120분 이상 동안 세포와 예비 항온처리되고, 세포내 pH의 감소 및 중성 세포내 pH의 NHE3-매개 회복에 대한 시험 전에 워시아웃되는 경우를 포함한다. 항온처리 후 워시아웃은, 세포내 pH를 감소시키고, 중성 세포내 pH의 NHE3-매개 회복에 대해 시험하기 전에, 예를 들어 약 10분, 20분, 30분, 40분, 50분, 60분, 80분, 100분, 120분 이상 수행될 수 있다. 몇몇 지속적 조건에서, 시험 화합물은 원하는 시간 동안 세포와 예비 항온처리되고, 이후 세포 배지에서 워시아웃되고, 완충제가 첨가되어 세포내 pH를 낮추고(예를 들어, 약 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 또는 60분 이상 동안 항온처리됨), 중성 세포내 pH의 NHE3-매개 회복이 임의의 시험 화합물 없이 적절한 완충제의 첨가에 의해 개시된다.

[0137] 즉각적 조건은, 예를 들어 시험 화합물이 중성 세포내 pH의 NHE3-매개 회복에 대한 시험 동안 세포와 항온처리되는, 즉 상기 화합물이 세포내 pH의 회복을 개시하기 전에 또는 개시하는 동안에 워시아웃되지 않는 경우를 포함한다. 소정의 즉각적 조건 하에, 완충제가 첨가되어 세포내 pH를 낮추고(예를 들어, 약 10분, 20분, 30분, 40분, 50분 또는 60분 이상 동안 항온처리됨), 중성 세포내 pH의 NHE3-매개 회복이 시험 화합물을 함유하는 적절한 완충제의 첨가에 의해 개시된다. 하나의 예시적인 세포 기반 검정에서, 세포내 pH의 회복은 예를 들면 마커의 pH 비민감 형광으로 정상화된 마커의 형광의 pH 민감 변화를 모니터링함으로써 측정될 수 있다. 예시적인 마커는 비스(아세톡시메틸) 3,3'-(3',6'-비스(아세톡시메톡시)-5-((아세톡시메톡시)카보닐)-3-옥소-3H-스피로[아이소벤조퓨란-1,9'-잔텐]-2',7'-다이일)다이프로파노에이트(BCECF)를 포함한다.

[0138] 소정의 양상에서, 이중 활성 화합물은 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송의 *실험실내* 저해 검정에서의 화합물의 시간 의존적 저해 활성을 특징으로 하고, 즉각적 조건 하의 화합물의 pIC_{50}($pIC_{50즉각적}$)은 지속적 조건 하의 화합물의 pIC_{50}($pIC_{50지속적}$)에 실질적으로 필적한다. 실질적으로 필적한다는 것은, 예를 들어 $pIC_{50즉각적}$ 및 $pIC_{50지속적}$ 값이 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 또는 10% 내인 경우를 포함한다. 특정한 양상에서, $pIC_{50즉각적}$ 및 $pIC_{50지속적}$은, 약 또는 적어도 약 6.5, 6.55. 6.6, 6.65, 6.7. 6.75, 6.8, 6.85, 6.9, 6.95, 7.0, 7.05, 7.1, 7.15, 7.2, 7.25, 7.3, 7.35, 7.4, 7.45, 7.5, 7.55, 7.6, 7.65. 7.7, 7.75, 7.8, 7.85, 7.9, 7.95, 8.0, 8.05, 8.1, 8.15, 8.2, 8.25, 8.3, 8.35, 8.4, 8.45, 8.5, 8.55, 8.6, 8.65, 8.7, 8.75, 8.8, 8.85, 8.9, 8.95, 또는 9.0를 포함하여, 약 또는 적어도 약 7.0이다. 몇몇 양상에서, 즉각적 조건 하의 화합물의 IC_{50}($IC_{50즉각적}$)은 지속적 조건 하의 화합물의 IC_{50}($IC_{50지속적}$)에 실질적으로 필적한다. 실질적으로 필적한다는 것은, 예를 들어 $IC_{50즉각적}$ 및 $IC_{50지속적}$ 값이 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 또는 10% 내인 경우를 포

함한다. 특정한 양상에서, $IC_{50즉각적}$ 및 $IC_{50지속적}$은 약 0.3 또는 대략 이것 미만, 0.2, 0.1, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, 0.01, 0.009, 0.008, 0.007, 0.006, 0.005, 0.004, 0.003, 0.002, 또는 0.001 μM, 또는 약 0.001 내지 0.3, 0.001 내지 0.2, 0.001 내지 0.1, 0.001 내지 0.05, 0.001 내지 0.01, 0.001 내지 0.005μM의 범위, 또는 약 0.005 내지 0.3, 0.005 내지 0.2, 0.005 내지 0.1, 0.005 내지 0.05, 0.005 내지 0.01μM의 범위, 또는 약 0.01 내지 0.3, 0.01 내지 0.2, 0.01 내지 0.1, 또는 0.01 내지 0.05μM의 범위, 또는 약 0.1 내지 0.3 또는 0.1 내지 0.2μM의 범위이다.

[0139] 몇몇 양상에서, 이중 활성 화합물은 포스페이트 수송을 저해하고 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해하는 것에 대한 이의 상대 활성을 특징으로 한다. 예를 들면, 포스페이트 저하를 필요로 하는 대상체에 대한 장내 투여 시, 소정의 화합물은 포스페이트 이온의 분변 배설을 증가시키기 위한 $EC_{50}(EC_{50}P_f)$ 및, 식 $EC_{50}P_f$ = (r)$EC_{50}Na$(여기서, r은 약 0.6 내지 약 1.5, 바람직하게는 약 0.7 내지 약 1.3, 또는 약 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 또는 1.5(사이의 모든 범위 포함)임)로 정의된, 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해하기 위한 $EC_{50}(EC_{50}Na)$을 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 예를 들어 포스페이트 저하를 필요로 하는 대상체에 대한 장내 투여 시, 소정의 화합물은 포스페이트 이온의 뇨 배설을 감소시키기 위한 $EC_{50}(EC_{50}P_u)$ 및, 식 $EC_{50}P_u$ = (r)$EC_{50}Na$(여기서, r은 약 0.6 내지 약 1.5, 바람직하게는 약 0.7 내지 약 1.3, 또는 약 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 또는 1.5(사이의 모든 범위 포함)임)로 정의된, 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해하기 위한 $EC_{50}(EC_{50}Na)$을 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 예를 들면, 전신 이용성을 성취하는(예를 들어, 신장에서 활성을 발생시키는) 투여 시, 소정의 화합물은 포스페이트 이온의 뇨 배설을 증가시키기 위한 $EC_{50}(EC_{50}P_u)$ 및, 식 $EC_{50}P_u$ = (r)$EC_{50}Na$(여기서, r은 약 0.6 내지 약 1.5, 바람직하게는 약 0.7 내지 약 1.3, 또는 약 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 또는 1.5(사이의 모든 범위 포함)임)로 정의된, 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해하기 위한 $EC_{50}(EC_{50}Na)$을 가질 수 있다. 특정한 실시형태에서, 예를 들어 포스페이트 저하를 필요로 하는 대상체에 대한 투여 시 또는 세포 기반 검정에서, 소정의 화합물은 포스페이트 이온의 수송을 저해하기 위한 $EC_{50}(EC_{50}P)$ 및, 식 $EC_{50}P$ = (r)$EC_{50}Na$(여기서, r은 약 0.6 내지 약 1.5, 바람직하게는 약 0.7 내지 약 1.3, 또는 약 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4 또는 1.5(사이의 모든 범위 포함)임)로 정의된, 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해하기 위한 $EC_{50}(EC_{50}Na)$을 가질 수 있다.

[0140] 몇몇 실시형태에서, Pi 수치에 대한 이의 효과에 추가로, (예를 들어, 장내 투여를 통한) 이를 필요로 하는 대상체에 대한 이중 활성 화합물의 (또는 이중 활성을 허용하는 용량의) 투여는 대상체의 나트륨 및/또는 유체의 매일 분변 매일 배설을 증가시킨다. 소정의 경우에, 나트륨의 분변 배설은 비치료 상태에 비해 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000%, 1100%, 1200%, 1300%, 1400%, 1500%, 1600%, 1700%, 1800%, 1900%, 또는 2000% 이상 증가한다. 몇몇 경우에, 유체 또는 분변 물 함량의 배설은 비치료 상태에 비해 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000%, 1100%, 1200%, 1300%, 1400%, 1500%, 1600%, 1700%, 1800%, 1900% 또는 2000% 이상 증가한다.

[0141] **B. 단일 활성 화합물**

[0142] 소정의 실시형태는 포스페이트 이온(Pi)의 수송을 저해하지만, 예를 들면 소정의 용량에서 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 실질적으로 저해하지 않는 NHE3-결합 화합물에 관한 것이다. 이들 및 관련 실시형태는 이를 필요로 하는 대상체에 대한 투여 시 Pi 수송을 저해시키기에 실질적으로 활성이지만, 위장관 및/또는 신장에서의 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해시키기에 위장관 및/또는 신장에서 실질적으로 불활성인, 예를 들어 NHE3의 비지속적 리간드를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, NHE3의 비지속적 리간드는 (예를 들어, 장내 투여 시) 대장에서의 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해시키기에 대장에서 실질적으로 불활성이다.

[0143] 몇몇 양상에서, 비지속적 NHE3 리간드는 예를 들면 세포 기반 검정 또는 다른 *실험실내* 검정에서 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송에 대한 이의 최대 저해 활성을 특징으로 한다. 일 예에서, 비지속적 NHE3 리간드는 약 50%, 40%, 30%, 35%, 20%, 15%, 10%, 또는 5% 또는 대략 이것 미만의 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송의 최대 저해를 갖고, 최대 저해는 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송의 *실험실내* 저해 검정에서의

화합물의 저해 활성을 특징으로 하고, 나트륨 비함유 조건에 대비된 것이다. 이것 및 관련 실시형태에서, 나트륨 비함유 조건은 본질적으로 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송에 대한 0의 활성을 나타내고, 따라서 100% 또는 최대 저해에 대한 값을 설정하도록 사용될 수 있다.

[0144] 몇몇 양상에서, 비지속적 NHE3 리간드는 NHE3에 결합하고 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해하는 것에 대한 이의 "비지속성", 즉 나트륨 및 수소 이온의 이의 상대 결여 또는 이들 이온의 NHE 매개 역수송의 "지속적 저해"의 감소를 특징으로 한다. 특정한 양상에서, 지속적 저해는, 임의로 "즉각적" 조건에 비해, 예를 들면 "지속적" 조건 하에 측정될 때, 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송의 *실험실내* 저해 검정에서의 화합물의 시간 의존적 저해 활성을 특징으로 한다(예를 들어, 문헌[*PNAS USA*. (1984) 81(23): 7436-7440]; 및 실시예 1-2 참조). 지속적 조건 및 즉각적 조건의 예는 상기 기재되어 있다.

[0145] 소정의 양상에서, 비지속적 NHE3 리간드는 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송의 *실험실내* 저해 검정에서의 화합물의 시간 의존적 저해 활성을 특징으로 하고, 즉각적 조건 하의 화합물의 pIC_{50}($pIC_{50즉각적}$)은 지속적 조건 하의 화합물의 pIC_{50}($pIC_{50지속적}$)보다 크거나 실질적으로 크다. 실질적으로 크다는, 예를 들어 $pIC_{50즉각적}$이 $pIC_{50지속적}$보다 약 또는 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200% 이상 큰 경우를 포함한다. 특정한 양상에서, $pIC_{50즉각적}$은, 약 또는 적어도 약 6.5, 6.55. 6.6, 6.65, 6.7. 6.75, 6.8, 6.85, 6.9, 6.95, 7.0, 7.05, 7.1, 7.15, 7.2, 7.25, 7.3, 7.35, 7.4, 7.45, 7.5, 7.55, 7.6, 7.65. 7.7, 7.75, 7.8, 7.85, 7.9, 7.95, 8.0, 8.05, 8.1, 8.15, 8.2, 8.25, 8.3, 8.35, 8.4, 8.45, 8.5, 8.55, 8.6, 8.65, 8.7, 8.75, 8.8, 8.85, 8.9, 8.95 또는 9.0을 포함하여, 약 또는 적어도 약 7.0이고, $pIC_{50지속적}$은, 약 6.4 또는 대략 이것 미만, 6.35, 6.3, 6.25, 6.2, 6.15, 6.1, 6.05, 6.0, 5.95, 5.9, 5.85, 5.7, 5.75, 5.6, 5.65, 5.5, 5.45, 5.4, 5.35, 5.3, 5.25, 5.2, 5.15, 5.1, 5.05, 5.0, 4.95, 4.9, 4.85, 4.8, 4.75, 4.7, 4.65, 4.6, 4.55, 4.5, 4.45, 4.4, 4.35, 4.3, 4.25, 4.2, 4.15, 4.1, 4.05, 4.0, 3.9, 3.8, 3.7, 3.6, 3.5, 3.4, 3.3, 3.2, 3.1 또는 3.0을 포함하여, 약 6.0 또는 대략 이것 미만이다.

[0146] 몇몇 양상에서, 즉각적 조건 하의 비지속적 NHE3 리간드의 IC_{50}($IC_{50즉각적}$)은 지속적 조건 하의 화합물의 IC_{50}($IC_{50지속적}$)보다 실질적으로 작다. 실질적으로 작다는, 예를 들어 $IC_{50즉각적}$이 $IC50_{지속적}$보다 약 또는 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 또는 1000% 작은 경우를 포함한다. 예를 들면, 몇몇 양상에서, $IC_{50즉각적}$은 약 0.3 또는 대략 이것 미만, 0.2, 0.1, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, 0.01, 0.009, 0.008, 0.007, 0.006, 0.005, 0.004, 0.003, 0.002, 또는 0.001μM, 또는 약 0.001 내지 0.3, 0.001 내지 0.2, 0.001 내지 0.1, 0.001 내지 0.05, 0.001 내지 0.01, 0.001 내지 0.005μM의 범위, 또는 약 0.005 내지 0.3, 0.005 내지 0.2, 0.005 내지 0.1, 0.005 내지 0.05, 0.005 내지 0.01μM의 범위, 또는 약 0.01 내지 0.3, 0.01 내지 0.2, 0.01 내지 0.1, 또는 0.01 내지 0.05μM의 범위, 또는 약 0.1 내지 0.3 또는 0.1 내지 0.2μM의 범위이고, $IC_{50지속적}$은 약 1 또는 대략 이것 초과, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 또는 1000μM 이상, 또는 약 1 내지 10, 1 내지 20, 1 내지 30, 1 내지 40, 1 내지 50, 1 내지 100, 1 내지 500, 1 내지 1000μM의 범위, 또는 약 2 내지 10, 2 내지 20, 2 내지 30, 2 내지 40, 2 내지 50, 2 내지 100, 2 내지 500, 2 내지 1000μM의 범위, 또는 약 5 내지 10, 5 내지 20, 5 내지 30, 5 내지 40, 5 내지 50, 5 내지 100, 5 내지 500, 5 내지 1000μM의 범위, 또는 약 10 내지 20, 10 내지 30, 10 내지 40, 10 내지 50, 10 내지 100, 10 내지 500, 10 내지 1000μM의 범위, 또는 약 20 내지 30, 20 내지 40, 20 내지 50, 20 내지 100, 20 내지 500, 20 내지 1000μM의 범위, 또는 약 50 내지 100, 50 내지 500, 50 내지 1000μM의 범위, 또는 약 100 내지 500 또는 100 내지 1000μM의 범위이다.

[0147] 몇몇 양상에서, 비지속적 NHE3 리간드는 포스페이트 수송을 저해하고 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해하는 것에 대한 이의 상대 활성을 특징으로 한다. 예를 들면, 포스페이트 저하를 필요로 하는 대상체에 대한 장내 투여 시, 소정의 화합물은 포스페이트 이온의 분변 배설을 증가시키기 위한 EC_{50}($EC_{50}P_f$) 및, 식 $EC_{50}P_f$ = (r)$EC_{50}Na$(식 중, r은 약 0.1 내지 약 0.5, 또는 약 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 또는 0.55(사이의 모든 범위 포함)임)로 정의된, 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해하기 위한 EC_{50}($EC_{50}Na$)을 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 예를 들어 포스페이트 저하를 필요로 하는 대상체에 대한 장내 투여 시, 소정의 화합물은 포스페이트 이온의 뇨 배설을 감소시키기 위한 EC_{50}($EC_{50}P_u$) 및, 식 $EC_{50}P_u$ =

(r)EC_{50}Na(식 중, r은 약 0.1 내지 약 0.5, 또는 약 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 또는 0.55(사이의 모든 범위 포함)임)로 정의된, 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해하기 위한 EC_{50}(EC_{50}Na)을 가질 수 있다. 특정한 실시형태에서, 예를 들어 포스페이트 저하를 필요로 하는 대상체에 대한 장내 투여 시 또는 세포 기반 검정에서, 소정의 화합물은 포스페이트 이온의 수송을 저해하기 위한 EC_{50}(EC_{50}P) 및, 식 EC_{50}P = (r)EC_{50}Na(식 중, r은 약 0.05 또는 0.1 내지 약 0.5 또는 0.55 등, 또는 약 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 또는 0.55(사이의 모든 범위 포함)임)로 정의된, 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해하기 위한 EC_{50}(EC_{50}Na)을 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 예를 들면, 전신 이용성을 성취하는(예를 들어, 신장에서의 상당한 활성을 발생시키는) 투여 시, 소정의 비지속적 NHE3 리간드 화합물은 포스페이트 이온의 뇨 배설을 증가시키기 위한 EC_{50}($EC_{50}P_u$) 및, 식 $EC_{50}P_u$ = (r)EC_{50}Na(식 중, r은 약 0.1 내지 약 0.5, 또는 약 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 또는 0.55(사이의 모든 범위 포함)임)로 정의된, 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송을 저해하기 위한 EC_{50}(EC_{50}Na)을 가질 수 있다.

[0148] 소정의 실시형태에서, (예를 들어, 장내 투여를 통한) 이를 필요로 하는 대상체에 대한 비지속적 NHE3 리간드의 투여는 분변 배설에서 포스페이트/나트륨의 비율을 비치료 상태에 비해 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200% 이상 증가시킨다. 몇몇 실시형태에서, (예를 들어, 장내 투여를 통한) 이를 필요로 하는 대상체에 대한 투여는 분변의 물 함량 또는 대변 형태를 실질적으로 바꾸지 않으면서 포스페이트의 매일 분변 배설을 증가시킨다. 예를 들면, 이것 및 관련 실시형태에서, 분변의 대변 형태는 비치료 상태에 비해 분변의 대변 형태의 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 또는 20% 또는 대략 이들 내일 수 있다. 몇몇 양상에서, 브리스톨 대변 척도(Bristol stool scale)(1형, 2형, 3형, 4형, 5형, 6형 및 7형; 1형은 딱딱하고, 7형은 물이 많음) 하의 분변 형태는 동일하거나 비치료 상태에 비해 약 1 내지 2 단위 내일 수 있다(예를 들어, 문헌[Rao et al., *Neurogastroenterol Motil.* 23:8-23, 2011; 및 Lewis and Heaton, *Scand. J. Gastroenterol.* 32:920-4, 1997] 참조). 구체적인 양상에서, 브리스톨 척도 하의 분변 형태는 3형 또는 4형이다. 몇몇 실시형태에서, 설치류(예를 들어, 랫트, 마우스)에 대한 투여는 소장($Na_{소장}$)/맹장($Na_{맹장}$)에서의 나트륨의 비율을 비치료 상태에 비해 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200% 이상 증가시킨다.

[0149] **II. 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물**

[0150] **A. GI 관에 국부 가능한 화합물의 물리적 및 성능 특성**

[0151] 본 명세서에 기재된 소정의 화합물은 인간 또는 동물 대상체의 위장관 내강에서 실질적으로 활성이거나 국부적이도록 설계된다. 용어 "위장관 내강"은 대상체의 GI 상피 세포의 정단 막에 의해 범위가 정해진, 위장관(GI 관(또한 소화관이라 칭해질 수 있음)) 내의 공간 또는 동공을 의미하는 것으로, 본 명세서에서 용어 "내강"과 상호 교환되어 사용된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 GI 관의 상피 세포의 층(또한 GI 상피로 공지됨)을 통해 흡수되지 않는다. "위장관 점막"은 신체의 나머지로부터 위장관 내강을 분리시키는 세포의 층(들)을 의미하고, 위 및 장 점막, 예컨대 소장의 점막을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 "위장관 상피 세포" 또는 "소화관 상피 세포"는 예를 들어 위의 상피 세포, 장 상피 세포, 결장 상피 세포 등을 포함하는 위장관의 내강을 향하는 위장관 점막의 표면 위의 임의의 상피 세포를 의미한다.

[0152] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한" 및/또는 "실질적으로 불투과성"(및 이의 변형어)은 일반적으로 통계학적으로 유의적인 양의, 및 몇몇 실시형태에서는 본질적으로 모든 화합물이 위장관 내강에 있는 상황을 의미한다. 예를 들어, 본 개시내용의 하나 이상의 실시형태에 따라, 바람직하게는 적어도 약 60%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 심지어 약 99.5%의 화합물이 위장관 내강에 있다. 이러한 경우에, 위장관 내강에 대한 국부화는 예를 들어 세포간 수송 및 세포간극 수송 둘 다에 의한, 및 능동 수송 및/또는 수동 수송에 의한 상피 세포의 위장관 층에 걸친 화합물의 순 이동을 감소시키는 것을 의미한다. 상기 화합물은 이러한 실시형태에서, 예를 들어 소장의 상피 세포의 정단 막을 통한, 세포간 수송에서의 위장관 상피 세포의 층의 순 투과가 방해된다. 상기 화합물은 이러한 실시형태에서 내강에 늘어선 위장관 상피 세포 사이의 세포간극 수송에서의 "밀접한 연접"을 통한 순 투과가 또한 방해된다.

[0153] 이와 관련하여, 특정한 일 실시형태에서, 상기 화합물이 GI 관 또는 위장관 내강에 의해 본질적으로 결코 흡수되지 않는다는 것에 유의해야 한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은, 용어 "실질적으로 불투과성" 또는 "실질

적으로 전신으로 생체 이용 불가능한"은 일반적으로, 당해 분야에 공지된 수단을 이용하여, 화합물의 흡수 또는 투과 또는 전신 노출의 검출 가능한 양이 검출되지 않는 실시형태를 포함한다.

[0154] 그러나, 이와 관련하여, 대안적인 실시형태에서 "실질적으로 불투과성" 또는 "실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한"은 GI 관, 더욱 특히 소화관 상피에서의 약간 제한된 흡수를 제공하거나 이것이 발생하도록 한다는 것(예를 들어, 약간의 검출 가능한 양의 흡수, 예를 들어 적어도 약 0.1%, 0.5%, 1% 이상 및 약 30% 미만, 20%, 10%, 5% 등, 흡수의 범위는 예를 들어 약 1% 내지 30%, 또는 5% 내지 20% 등임)에 추가로 유의해야 하고; 또 달리 말하면, "실질적으로 불투과성" 또는 "실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한"은 투여된 화합물의 약 20% 미만(예를 들어, 약 15% 미만, 약 10%, 또는 심지어 약 5%, 4%, 3%, 또는 2%, 및 예를 들어 약 0.5% 초과, 또는 1%)의 GI 관에서의 세포의 상피 층에 대한 약간 검출 가능한 투과성을 나타내지만, 이후 간(즉, 간 추출) 및/또는 신장(즉, 신장 배설)에 의해 청소되는 화합물을 의미할 수 있다.

[0155] 이와 관련하여, 소정의 실시형태에서, 본 발명의 화합물의 실질적인 불투과성 및/또는 실질적인 전신 생체 불이용성으로 인해, 이를 필요로 하는 대상체에 대한 투여 이후, 예를 들어 24시간, 36시간, 48시간, 60시간, 72시간, 84시간, 또는 96시간 기간에 걸쳐 본 발명의 화합물의 50% 초과, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%가 분변으로부터 회수 가능하다는 것에 추가로 유의해야 한다. 이와 관련하여, 회수된 화합물이 모 화합물과, 예를 들어 가수분해, 접합, 환원, 산화, N-알킬화, 글루크론산화, 아세틸화, 메틸화, 황산화, 인산화, 또는 모 화합물에 원자를 첨가하거나 모 화합물로부터 원자를 제거하는 임의의 다른 변형에 의해 모 화합물로부터 유래한 이의 대사물질의 합을 포함할 수 있는 것으로 이해되고, 대사물질은 임의의 효소의 작용 또는 pH, 온도, 압력, 또는 식품이 소화 환경에 존재하면서 식품과의 상호작용을 포함하는 임의의 생리학적 환경에 대한 노출을 통해 생성된다.

[0156] 화합물 및 대사물질의 분변 회수의 측정은 표준 방법론을 이용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 적합한 용량(예를 들어, 10㎎/㎏)으로 경구로 투여될 수 있고, 분변은 이후 투약 후 소정의 시간(예를 들어, 24시간, 36시간, 48시간, 60시간, 72시간, 96시간)에 수집된다. 모 화합물 및 대사물질은 유기 용매에 의해 추출되고, 질량 분광법을 이용하여 정량적으로 분석될 수 있다. 모 화합물 및 대사물질의 질량 균형 분석(모 화합물 = M, 대사물질 1 [M+16], 및 대사물질 2 [M+32] 포함)은 분변에서의 회수율(%)을 결정하도록 사용될 수 있다.

[0157] *(i) 투과성*

[0158] 이와 관련하여, 다양한 실시형태에서, 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물의 능력이 화합물 전하, 크기 및/또는 다른 물리화학적 매개변수(예를 들어, 극성 표면적, 이것 내의 수소 결합 도너 및/또는 억셉터의 수, 자유롭게 회전 가능한 결합의 수 등)에 기초한다는 것에 유의해야 한다. 더 구체적으로, 약동학의 원칙을 적용함으로써, 예를 들어 리핀스키(Lipinski) 규칙(또한 "5의 규칙"으로 공지됨)을 적용함으로써 화합물의 흡수 성질이 선택될 수 있다는 것에 유의해야 한다. 규칙이 아니라, 오히려 일련의 가이드라인이지만, 리핀스키는 (i) 분자량, (ii) 다수의 수소 결합 도너, (iii) 다수의 수소 결합 억셉터 및/또는 (iv) 소정의 임계값을 초과하는 물/옥탄올 분배 계수(모리구치 Log P)를 갖는 소분자 약물이 일반적으로 상당한 전신 농도를 나타내지 않는다(즉, 일반적으로 임의의 상당한 정도로 흡수되지 않음)고 밝혔다. (예를 들어, 문헌[Lipinski *et al.*, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46:3-26, 2001](본 명세서에 참조문헌으로 포함됨) 참조). 따라서, 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물은 리핀스키의 임계값의 하나 이상을 초과하는 분자 구조를 갖도록 설계될 수 있다. (또한 문헌[Lipinski *et al.*, *Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings*, Adv. Drug Delivery Reviews, 46:3-26 (2001); 및 Lipinski, *Drug-like Properties and the Causes of Poor Solubility and Poor Permeability*, J. Pharm. & Toxicol. Methods, 44:235-249 (2000)(본 명세서에 참조문헌으로 포함됨) 참조).

[0159] 몇몇 실시형태에서, 예를 들어 본 개시내용의 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물은 하기 특징 중 하나 이상을 특징으로 하도록 구성될 수 있다: (i) (화합물의 비염 형태의) 약 500Da 초과, 약 600Da, 약 700Da, 약 800Da, 약 900Da, 약 1000Da, 약 1200Da, 약 1300Da, 약 1400Da, 약 1500Da, 약 1600Da, 약 1800Da, 약 2000Da, 약 2500Da, 약 3000Da, 약 4000Da, 약 5000Da, 약 7500Da, 약 10,000Da 이상의 MW; (ii) 약 5 초과, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 20 이상의 NH 및/또는 OH 및/또는 다른 잠재적 수소 결합 도너의 전체 수; (iii) 약 5 초과, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 약 20 이상의 O 원자 및/또는 N 원자 및/또는 다른 잠재적 수소 결합 억셉터의 전체 수; (iv) 약 10^5 초과(즉, 약 5 초과, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10 등의 Log P), 또는 대안적

으로 약 10 미만(즉, 1 미만, 또는 심지어 0의 Log P)의 모리구치 분배 계수; 및/또는 (v) 약 5 초과, 약 10 또는 약 15 이상의 회전 가능한 결합의 전체 수. 구체적인 실시형태에서, 상기 화합물은 14가 아니거나 약 14 미만인 Log P, 예를 들면 약 6 내지 7, 6 내지 8, 6 내지 9, 6 내지 10, 6 내지 11, 6 내지 12, 6 내지 13, 7 내지 8, 7 내지 9, 7 내지 10, 7 내지 11, 7 내지 12, 7 내지 13, 8 내지 9, 8 내지 10, 8 내지 11, 8 내지 12, 8 내지 13, 9 내지 10, 9 내지 11, 9 내지 12, 9 내지 13, 10 내지 11, 10 내지 12, 10 내지 13, 11 내지 12, 11 내지 13, 또는 12 내지 13의 범위인 Log P를 갖는다.

[0160] 상기 기재된 매개변수 이외에, 극성 원자에 속하는 표면을 특징으로 할 수 있는, 분자 극성 표면적(즉, "polar surface area: PSA")은 막을 따른 수동 수송과 우수하게 상관되는 것으로 또한 나타난 기술자(descriptor)이고, 따라서 약물의 수송 특성의 예견을 허용한다. 이것은 장 흡수 및 Caco2 세포 단층 침투의 예견에 성공적으로 적용된다. 예시적인 Caco2 세포 단층 침투 시험 상세내용을 위해, 예를 들어 미국 특허 제6,737,423호(참조문헌으로 포함됨)에 제공된 Caco2 모델의 설명, 특히, 예를 들어 본 발명의 화합물의 평가 또는 시험에 적용될 수 있는 Caco2 모델을 설명하는 본문을 참조한다. PSA는 $Å^2$(제곱 옹스트롬)로 표시되고, 3차원 분자 표시로부터 산출된다. 데스크탑 컴퓨터 및 상업적으로 구입 가능한 화학적 그래프 도구 패키지, 예컨대 켐드로우(ChemDraw)를 이용하여 신속한 계산 방법이 또한 이용 가능하다(예를 들어, 문헌[Ertl *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 43, 3714-3717](이의 전체 내용은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨) 참조). 용어 "위상학적 PSA"(tPSA)는 이 신속한 계산 방법에 대해 만들어진다. tPSA는 일반 약물에 의한 인간 흡수 데이터와 우수하게 상관된다(문헌[Ertl *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2000, 43:3714-3717]로부터의 표 1 참조).

표 1

명칭	% FA[a]	TPSA[b]
메토프롤롤	102	50.7
노르디아제팜	99	41.5
디아제팜	97	32.7
옥스프레놀롤	97	50.7
페나존	97	26.9
옥사제팜	97	61.7
알프레놀롤	96	41.9
프락톨롤	95	70.6
핀돌롤	92	57.3
시프로플록사신	69	74.6
메톨라존	64	92.5
트라넥삼산	55	63.3
아테놀롤	54	84.6
설피라이드	36	101.7
만니톨	26	121.4
포스카르네트	17	94.8
설파살라진	12	141.3
울살라진	2.3	139.8
락톨로스	0.6	197.4
라피노스	0.3	268.7

[0161]

[0162] 따라서, 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 약 100$Å^2$ 초과, 약 116$Å^2$, 약 120$Å^2$, 약 130$Å^2$, 또는 약 140$Å^2$, 및 몇몇 경우에 약 150$Å^2$, 약 160$Å^2$, 약 170$Å^2$, 약 180$Å^2$, 약 190$Å^2$, 약 200$Å^2$, 약 225$Å^2$, 약 250$Å^2$, 약 270$Å^2$, 약 300$Å^2$, 약 350$Å^2$, 약 400$Å^2$, 약 450$Å^2$, 약 500$Å^2$, 약 750$Å^2$, 또는 심지어 약 1000Å

^{2}, 또는 약 100 내지 120Å^2, 100 내지 130Å^2, 100 내지 140Å^2, 100 내지 150Å^2, 100 내지 160Å^2, 100 내지 170Å^2, 100 내지 170Å^2, 100 내지 190Å^2, 100 내지 200Å^2, 100 내지 225Å^2, 100 내지 250Å^2, 100 내지 300Å^2, 100 내지 400Å^2, 100 내지 500Å^2, 100 내지 750Å^2, 100 내지 1000Å^2, 116 내지 120Å^2, 116 내지 130Å^2, 116 내지 140Å^2, 116 내지 150Å^2, 116 내지 160Å^2, 116 내지 170Å^2, 116 내지 170Å^2, 116 내지 190Å^2, 116 내지 200Å^2, 116 내지 225Å^2, 116 내지 250Å^2, 116 내지 300Å^2, 116 내지 400Å^2, 116 내지 500Å^2, 116 내지 750Å^2, 116 내지 1000Å^2, 120 내지 130Å^2, 120 내지 140Å^2, 120 내지 150Å^2, 120 내지 160Å^2, 120 내지 170Å^2, 120 내지 170Å^2, 120 내지 190Å^2, 120 내지 200Å^2, 120 내지 225Å^2, 120 내지 250Å^2, 120 내지 300Å^2, 120 내지 400Å^2, 120 내지 500Å^2, 120 내지 750Å^2, 120 내지 1000Å^2, 130 내지 140Å^2, 130 내지 150Å^2, 130 내지 160Å^2, 130 내지 170Å^2, 130 내지 170Å^2, 130 내지 190Å^2, 130 내지 200Å^2, 130 내지 225Å^2, 130 내지 250Å^2, 130 내지 300Å^2, 130 내지 400Å^2, 130 내지 500Å^2, 130 내지 750Å^2, 130 내지 1000Å^2, 140 내지 150Å^2, 140 내지 160Å^2, 140 내지 170Å^2, 140 내지 170Å^2, 140 내지 190Å^2, 140 내지 200Å^2, 140 내지 225Å^2, 140 내지 250Å^2, 140 내지 300Å^2, 140 내지 400Å^2, 140 내지 500Å^2, 140 내지 750Å^2, 140 내지 1000Å^2, 150 내지 160Å^2, 150 내지 170Å^2, 150 내지 170Å^2, 150 내지 190Å^2, 150 내지 200Å^2, 150 내지 225Å^2, 또는 150 내지 250Å^2, 150 내지 300Å^2, 150 내지 400Å^2, 150 내지 500Å^2, 150 내지 750Å^2, 150 내지 1000Å^2, 200 내지 250Å^2, 200 내지 300Å^2, 200 내지 400Å^2, 200 내지 500Å^2, 200 내지 750Å^2, 200 내지 1000Å^2, 250 내지 250Å^2, 250 내지 300Å^2, 250 내지 400Å^2, 20 내지 500Å^2, 250 내지 750Å^2, 또는 250 내지 1000Å^{2}의 범위의 tPSA 값을 나타내도록 구성될 수 있어서, 상기 화합물은 (본 명세서의 다른 곳에 정의된 바대로) 실질적으로 불투과성(예를 들어, 세포 불투과성) 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하다.

[0163] 리핀스키의 "규칙" 또는 tPSA 모델에 대한 예외가 있으므로, 본 개시내용의 화합물의 투과성 특성은 실험적으로 스크리닝될 수 있다. 투과 계수는, 예를 들어 Caco-2 세포 투과성 검정에 의한 것 및/또는 위장관 상피 세포의 모델로서 인공 막을 사용하는 것을 포함하는 당업자에게 공지된 방법에 의해 결정될 수 있다. 위장관 점막의 순 투과성 특징을 모방하는, 예를 들어 레시틴 및/또는 도데칸에 의해 함침된 합성 막은 위장관 점막의 모델로서 이용될 수 있다. 막은 투과의 속도가 모니터링되는 구획으로부터 본 개시내용의 화합물을 함유하는 구획을 분리시키도록 사용될 수 있다. 또한, 평행 인공 막 투과성 검정(parallel artificial membrane permeability assay: PAMPA)을 수행할 수 있다. 이러한 *실험실내* 측정은 합당하게 *생체내* 실제 투과성을 표시할 수 있다(문헌 [Wohnsland *et al.*, *J. Med. Chem.* 44:923-930, 2001; Schmidt *et al.*, Millipore Corp. Application Note, 2002, n AN 1725EN00, 및 n AN 1728EN00](본 명세서에 참조문헌으로 포함됨) 참조).

[0164] 따라서, 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용의 방법에 이용된 화합물은, 당해 분야에 공지된 수단(예를 들어, 상기 Wohnsland 등의 문헌(2001)에 기재된 투과성 실험 등)을 이용하여 측정될 때, 약 100x10^{-6}cm/초 미만, 또는 약 10x10^{-6}cm/초 미만, 또는 약 1x10^{-6}cm/초 미만, 또는 약 0.1x10^{-6}cm/초 미만의 투과 계수(P_{app})를 가질 수 있다.

[0165] 상기 기재된 바대로, 본 개시내용에 따라, 화합물은 소화관 상피 세포의 층을 통한 이의 순 흡수를 방해하도록 변형될 수 있어서, 이것이 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게 한다. 몇몇 특정한 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은, 전체 화합물이 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 하는, 올리고머 모이어티, 중합체 모이어티, 소수성 모이어티, 친수성 모이어티 및/또는 하전 모이어티일 수 있는, 비흡수성 모이어티에 연결되거나, 커플링되거나, 그렇지 않으면 부착된 화합물을 포함한다. 몇몇 바람직한 실시형태에서, 상기 화합물은 다합체 또는 중합체 부분 또는 모이어티에 커플링되어서, 생성된 분자는 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하다. 다합체 또는 중합체 부분 또는 모이어티는 분자량이 약 500달톤(Da) 초과, 약 1000Da, 약 2500Da, 약 5000Da, 약 10,000Da 이상일 수 있고, 특히 약 1000 달톤(Da) 내지 약 500,000Da의 범위, 바람직하게는 약 5000 내지 약 200,000Da의 범위의 분자량을 가질 수 있고, 더 바람직하게는 화합물의 소화관 상피 세포의 층을 통한 임의의 순 흡수가 본질적으로 불가능하게 하도록 충분히 높은 분자량을 가질 수 있다. 이것 또는 다른 특정한 실시형태에서, 상기 화합물은 소화관 상피 세포의 층을 통한 이의 순 흡수를 실질적으로 방해하도록 변형된다.

[0166] *(ii) $C_{최대}$ 및 IC_{50} 또는 EC_{50}*

[0167] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물은, 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 약학적 활성 화합물 또는 물질과 조합되어 이를 필요로 하는 대상체에게 (예를 들어, 장내로) 투여될 때, 화합물의 포스페이트 이온(Pi) 수송 또는 흡수 저해 농도(IC_{50})와 대략 동일하거나 이보다 적은, $C_{최대}$로 정의된, 혈청에서 검출된 최대 농도를 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, 예를 들면, $C_{최대}$는 Pi 수송 또는 흡수를 저해하기 위한 IC_{50}보다 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 적다. 몇몇 실시형태에서, $C_{최대}$는 Pi 수송 또는 흡수를 저해하기 위한 IC_{50}의 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9X(0.9배)이다.

[0168] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물 중 하나 이상은, 이를 필요로 하는 대상체에게 (예를 들어, 장내로) 투여될 때, (Pi 수송 또는 흡수를 저해하기 위한) $C_{최대}$:IC_{50}의 비율을 가질 수 있고, $C_{최대}$ 및 IC_{50}은 약 0.01, 또는 대략 이것 미만, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 또는 1.0, 또는 약 0.01 내지 1.0, 0.01 내지 0.9, 0.01 내지 0.8, 0.01 내지 0.7, 0.01 내지 0.6, 0.01 내지 0.5, 0.01 내지 0.4, 0.01 내지 0.3, 0.01 내지 0.2, 또는 0.01 내지 0.1의 범위, 또는 약 0.1 내지 1.0, 0.1 내지 0.9, 0.1 내지 0.8, 0.1 내지 0.7, 0.1 내지 0.6, 0.1 내지 0.5, 0.1 내지 0.4, 0.1 내지 0.3, 또는 0.1 내지 0.2의 범위의 동일한 단위의 면으로 표시된다.

[0169] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물은, 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 약학적 활성 화합물 또는 물질과 조합되어 이를 필요로 하는 대상체에게 (예를 들어, 장내로) 투여될 때, 포스페이트의 분변 배설을 증가시키기 위한 화합물의 EC_{50}과 대략 동일하거나 이보다 적은, $C_{최대}$로 정의된, 혈청에서 검출된 최대 농도를 나타내고, 분변 배설은 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%로 증가한다. 몇몇 실시형태에서, 예를 들면, $C_{최대}$는 포스페이트의 분변 배설을 증가시키기 위한 EC_{50}보다 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 적다. 몇몇 실시형태에서, $C_{최대}$는 포스페이트의 분변 배설을 증가시키기 위한 EC_{50}의 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9X(0.9배)이다.

[0170] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물 중 하나 이상은, 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 약학적 활성 화합물 또는 물질과 조합되어 이를 필요로 하는 대상체에게 (예를 들어, 장내로) 투여되거나, 동물 모델 또는 세포 기반 검정에서 측정될 때, 약 10μM 또는 대략 이것 미만, 9μM, 8μM, 7μM, 7.5μM, 6μM, 5μM, 4μM, 3μM, 2.5μM, 2μM, 1μM, 0.5μM, 0.1μM, 0.05μM, 또는 0.01μM 이하의 포스페이트의 분변 배설을 증가시키기 위한 EC_{50}을 가질 수 있고, IC_{50}은 예를 들어 약 0.01μM 내지 약 10μM, 또는 약 0.01μM 내지 약 7.5μM, 또는 약 0.01μM 내지 약 5μM, 또는 약 0.01μM 내지 약 2.5μM, 또는 약 0.01μM 내지 약 1.0μM, 또는 약 0.1μM 내지 약 10μM, 또는 약 0.1μM 내지 약 7.5μM, 또는 약 0.1μM 내지 약 5μM, 또는 약 0.1μM 내지 약 2.5μM, 또는 약 0.1μM 내지 약 1.0μM, 또는 약 0.5μM 내지 약 10μM, 또는 약 0.5μM 내지 약 7.5μM, 또는 약 0.5μM 내지 약 5μM, 또는 약 0.5μM 내지 약 2.5μM, 또는 약 0.5μM 내지 약 1.0μM의 범위 내이다.

[0171] 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물은, 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 약학적 활성 화합물 또는 물질과 조합되어 이를 필요로 하는 대상체에게 (예를 들어, 장내로) 투여될 때, 포스페이트의 뇨 배설을 증가시키기 위한 화합물의 EC_{50}과 대략 동일하거나 이보다 적은, $C_{최대}$로 정의된, 혈청에서 검출된 최대 농도를 나타내고, 뇨 배설은 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%로 감소한다. 몇몇 실시형태에서, 예를 들면, $C_{최대}$는 포스페이트의 뇨 배설을 감소시키기 위한 EC_{50}보다 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100% 적다. 몇몇 실시형태에서, $C_{최대}$는 포스페이트의 뇨 배설을 감소시키기 위한 EC_{50}의 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9X(0.9배)이다.

[0172] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물 중 하나 이상은, 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 약학적 활성 화합물 또는 물질과 조합되어 이를 필요로 하는 대상체에게 (예를 들

어, 장내로) 투여되거나, 동물 모델 또는 세포 기반 검정에서 측정될 때, 약 10μM 또는 대략 이것 미만, 9μM, 8μM, 7μM, 7.5μM, 6μM, 5μM, 4μM, 3μM, 2.5μM, 2μM, 1μM, 0.5μM, 0.1μM, 0.05μM, 또는 0.01μM 이하의 포스페이트의 뇨 배설을 감소시키기 위한 EC_{50}을 가질 수 있고, IC_{50}은 예를 들어 약 0.01μM 내지 약 10μM, 또는 약 0.01μM 내지 약 7.5μM, 또는 약 0.01μM 내지 약 5μM, 또는 약 0.01μM 내지 약 2.5μM, 또는 약 0.01μM 내지 약 1.0μM, 또는 약 0.1μM 내지 약 10μM, 또는 약 0.1μM 내지 약 7.5μM, 또는 약 0.1μM 내지 약 5μM, 또는 약 0.1μM 내지 약 2.5μM, 또는 약 0.1μM 내지 약 1.0μM, 또는 약 0.5μM 내지 약 10μM, 또는 약 0.5μM 내지 약 7.5μM, 또는 약 0.5μM 내지 약 5μM, 또는 약 0.5μM 내지 약 2.5μM, 또는 약 0.5μM 내지 약 1.0μM의 범위 내이다.

[0173] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물 중 하나 이상은, 이를 필요로 하는 대상체에게 (예를 들어, 장내로) 투여될 때, (예를 들어, 포스페이트의 분변 배설을 증가시키기 위한, 포스페이트의 뇨 배설을 감소시키기 위한) $C_{최대}$:EC_{50}의 비율을 가질 수 있고, $C_{최대}$ 및 EC_{50}은 약 0.01, 또는 대략 이것 미만, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 또는 1.0, 또는 약 0.01 내지 1.0, 0.01 내지 0.9, 0.01 내지 0.8, 0.01 내지 0.7, 0.01 내지 0.6, 0.01 내지 0.5, 0.01 내지 0.4, 0.01 내지 0.3, 0.01 내지 0.2, 또는 0.01 내지 0.1의 범위, 또는 약 0.1 내지 1.0, 0.1 내지 0.9, 0.1 내지 0.8, 0.1 내지 0.7, 0.1 내지 0.6, 0.1 내지 0.5, 0.1 내지 0.4, 0.1 내지 0.3, 또는 0.1 내지 0.2의 범위의 동일한 단위의 면으로 표시된다.

[0174] 추가로, 또는 대안적으로, 본 명세서에 기재된 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물 중 하나 이상은, 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 약학적 활성 화합물 또는 물질과 조합되어 이를 필요로 하는 대상체에게 (예를 들어, 장내로) 투여될 때, 약 10ng/mℓ 또는 대략 이것 미만, 약 7.5ng/mℓ, 약 5ng/mℓ, 약 2.5ng/mℓ, 약 1ng/mℓ, 또는 약 0.5ng/mℓ의 $C_{최대}$를 가질 수 있고, $C_{최대}$는 예를 들어 약 1ng/mℓ 내지 약 10ng/mℓ, 또는 약 2.5ng/mℓ 내지 약 7.5ng/mℓ의 범위 내이다.

[0175] **B. 예시적인 구조**

[0176] 일반적으로 말해서, 본 개시내용은 본질적으로, 전체 화합물이 GI 관에서 실질적으로 활성이도록 물리화학 특성을 변경하도록 본 개시내용에 따라 변형되거나 작용기화될 수 있는, 공지된 NHE-결합 화합물을 포함하는, 위장관에서 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 소분자를 포함하는, NHE3에 결합하고/하거나 조절하고, 포스페이트 수송 저해제로서의 활성을 갖는 단가 또는 다가일 수 있는 임의의 소분자를 포함한다.

[0177] 따라서, 본 개시내용의 화합물은 일반적으로 하기 화학식 (I)로 표시될 수 있다:

[0178] NHE—Z (I)

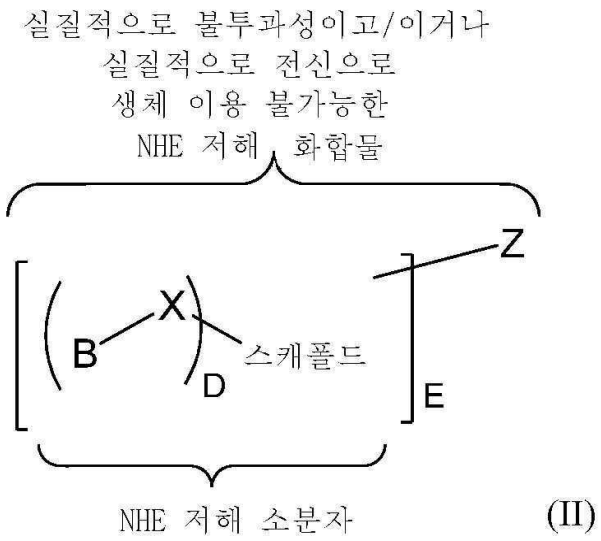
[0179] 식 중, (i) NHE는 NHE-결합 소분자를 나타내고, (ii) Z는 NHE-결합 소분자에 대한 부착을 위한 적어도 하나의 부위를 갖는 모이어티를 나타내고, 생성된 NHE-Z 분자는 이것이 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게 하는 전체 물리화학 특성을 보유한다. NHE-결합 소분자는 일반적으로 이종원자 함유 모이어티 및 직접적으로 또는 간접적으로 이 모이어티에 결합된 환식 또는 복소환식 스캐폴드 또는 지지 모이어티를 포함한다. 특히, NHE-결합제 또는 저해제인 것으로 현재까지 보고된 소분자의 구조의 실험은, 본 명세서에서 하기 추가로 예시된 바대로, 대부분이 치환된 구아니디닐 모이어티 및 치환 복소환식 모이어티(예를 들어, 질소 함유 복소환식 모이어티)로부터 통상적으로 선택된, 나트륨 원자 또는 나트륨 이온 모방체로서 작용할 수 있는, 이종원자 함유 모이어티에 직접적으로 또는 (예를 들어, 아실 모이어티 또는 하이드로카빌 또는 헤테로하이드로카빌 모이어티, 예컨대 알킬, 알케닐, 헤테로알킬 또는 헤테로알케닐 모이어티에 의해) 간접적으로 결합된 환식 또는 복소환식 지지체 또는 스캐폴드를 포함한다고 제시한다. 임의로, 이종원자 함유 모이어티는 융합 이환식 구조를 형성하도록 스캐폴드 또는 지지 모이어티와 융합될 수 있고/있거나, 이것은 생리학적 pH에서 양전하를 형성할 수 있다.

[0180] 이와 관련하여, 나트륨 원자 또는 이온 모방체로서 작용할 수 있는 이종원자 함유 모이어티가 임의로 양전하를 형성할 수 있지만, 전체 화합물이 이것 내에 순 양전하, 또는 오직 단일 양성 하전 모이어티를 갖는 것을 필요로 하는 것으로 이것이 이해되거나 해석되지 않아야 한다는 것에 유의해야 한다. 오히려, 다양한 실시형태에서, 상기 화합물은 하전 모이어티를 갖지 않을 수 있거나, 이것은 이것 내에 다수의 하전 모이어티(양전하, 음전하,

또는 이들의 조합을 가질 수 있음, 상기 화합물은 예를 들어 양쪽성이온임)를 가질 수 있다. 추가로, 전체 화합물이 순 중성 전하, 순 양전하(예를 들어, +1, +2, +3 등), 또는 순 음전하(예를 들어, -1, -2, -3 등)를 가질 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0181] Z 모이어티는 NHE 소분자 상의 또는 내의 본질적으로 임의의 위치에 결합될 수 있고, 특히 (i) 스캐폴드 또는 지지 모이어티에 결합하고/하거나, (ii) 이종원자 함유 모이어티 상의 또는 내의 위치에 결합하고/하거나, (iii) 스캐폴드를 이종원자 함유 모이어티에 연결하는 스페이서 모이어티 상의 또는 내의 위치에 결합할 수 있되, Z 모이어티의 설치는 NHE-결합 활성에 상당히 부정적으로 영향을 미치지 않는다. 특정한 일 실시형태에서, Z는 NHE 소분자에 결합된(예를 들어, 스캐폴드 또는 스페이서 모이어티에 예를 들어 결합된) 올리고머, 덴드리머 또는 중합체의 형태일 수 있거나, 대안적으로 Z는 다수의 NHE 소분자를 함께 연결하고, 따라서 (i) NHE-Z 분자의 전체 분자량 및/또는 극성 표면적; 및/또는 (ii) NHE-Z 분자에서의 자유롭게 회전 가능한 결합의 수; 및/또는 (iii) NHE-Z 분자에서의 수소-결합 도너 및/또는 억셉터의 수; 및/또는 (iv) NHE-Z 분자의 Log P 값을 적어도 약 5(또는 대안적으로 1 미만, 또는 심지어 약 0)의 값(모두 본 명세서에 기재됨)으로 증가시키도록 작용하는 연결기의 형태일 수 있고; 그래서 전체 NHE-결합 화합물(즉, NHE-Z 화합물)이 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하다.

[0182] 본 개시내용은 더욱 특히 이러한 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한, NHE-결합 화합물, 또는 이의 약제학적 염에 관한 것이고, 상기 화합물은 하기 화학식 (II)의 구조를 갖는다:



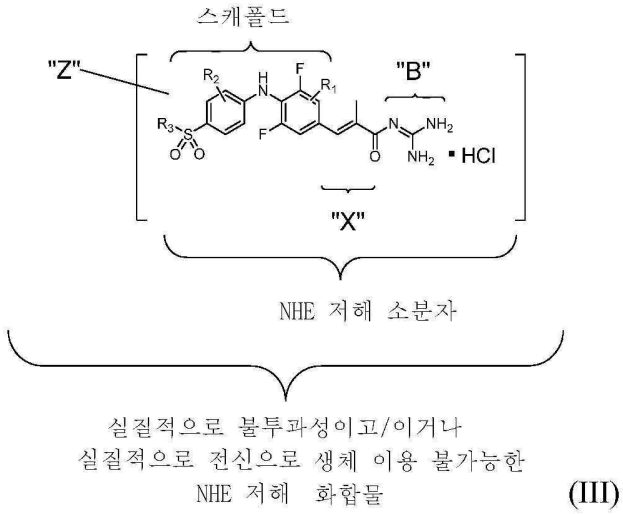
(II)

[0183]

[0184] 식 중, (i) Z는, 이전에 상기 정의된 바대로, NHE-결합 소분자에 결합되거나 혼입된 모이어티이어서, 생성된 NHE-Z 분자는 이것이 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게 하는 전체 물리화학 특성을 보유하고; (ii) B는 NHE-결합 소분자의 이종원자 함유 모이어티이고, 특정한 일 실시형태에서 융합 이환식 구조를 형성하도록 스캐폴드 모이어티와 임의로 융합될 수 있는 치환된 구아니디닐 모이어티 및 치환 복소환식 모이어티로부터 선택되고; (iii) 스캐폴드는 이종원자 함유 모이어티(예를 들어, 치환된 구아니디닐 모이어티 또는 치환 복소환식 모이어티)(B)에 직접적으로 또는 간접적으로 결합되고, 하나 이상의 추가의 하이드로카빌 또는 헤테로하이드로카빌 모이어티에 의해 임의로 치환된, 환식 또는 복소환식 모이어티이고; (iv) X는, B 및 스캐폴드를 연결하는, 치환 또는 비치환 하이드로카빌 또는 헤테로하이드로카빌 모이어티, 특히 치환 또는 비치환 C_1-C_7 하이드로카빌 또는 헤테로하이드로카빌(예를 들어, C_1-C_7 알킬, 알케닐, 헤테로알킬 또는 헤테로알케닐), 및 치환 또는 비치환, 포화 또는 불포화, 환식 또는 복소환식 모이어티(예를 들어, C_4-C_7 환식 또는 복소환식 모이어티)로 이루어진 군으로부터 선택된 결합 또는 스페이서 모이어티이고; (v) D 및 E는 각각 독립적으로 1, 2 이상의 값을 갖는 정수이다.

[0185] 하나 이상의 특정한 실시형태에서, 본 명세서에서 하기 추가로 예시된 바대로, B는 구아니디닐 모이어티, 또는 치환 사이클로뷰텐다이온, 치환 이미다졸, 치환 티아졸, 치환 옥사다이아졸, 치환 피라졸 또는 치환 아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 구아니디닐 등배전자체인 모이어티로부터 선택될 수 있다. 더욱 특히, B는 구아니디닐, 아실구아니디닐, 설포닐구아니디닐, 또는 구아니딘 등배전자체, 예컨대 사이클로뷰텐다이온, 치환 또는 비치환 5원 또는 6원 헤테로사이클, 예컨대 치환 또는 비치환 이미다졸, 아미노이미다졸, 알킬이미디졸,

티아졸, 옥사다이아졸, 피라졸, 알킬티오이미다졸, 또는 임의로 양성 하전되거나 생리학적 pH에서 아민(예를 들어, 3차 아민), 알킬아민 등을 포함하는 나트륨 모방체로서 작용할 수 있는 다른 작용기로부터 선택될 수 있다. 특히 바람직한 일 실시형태에서, B는 치환된 구아니디닐 모이어티 또는 치환 복소환식 모이어티이고, 이것은 나트륨 모방체로서 작용하도록 임의로 생리학적 pH에서 양성 하전될 수 있다. 예시적인 일 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물(또는 더욱 특히 예시된 바와 같은 이의 약학적으로 허용가능한 HC1 염)은 하기 화학식 (III)의 구조를 가질 수 있다:



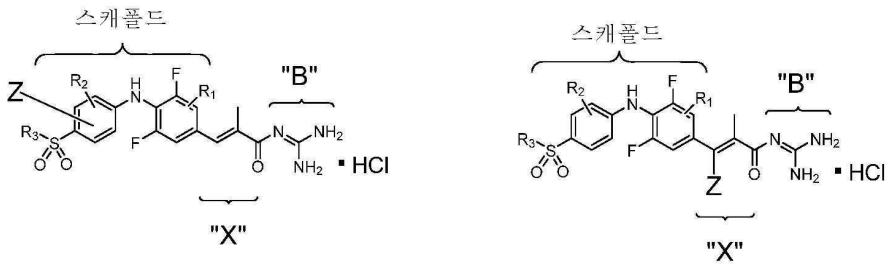
(III)

[0186]

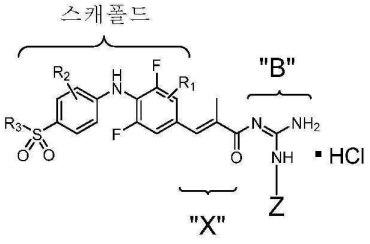
[0187] 식 중, Z는 NHE-결합 소분자에서의 다수의 부위 중 임의의 하나에 임의로 부착될 수 있고, 추가로 방향족 고리 상의 R_1, R_2 및 R_3 치환기는 본 명세서의 다른 곳에 및/또는 미국 특허 제6,399,824호(이의 전체 내용은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨)에 기재된 바와 같다.

[0188] 그러나, 이와 관련하여, 본 개시내용의 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 NHE-결합 화합물이 본 개시내용의 범위를 벗어남이 없이 상기 예시된 것 이외의 구조를 가질 수 있다는 것에 유의해야 한다. 예를 들어, 다양한 대안적인 실시형태에서, 구아니딘 모이어티에서의 말단 질소 원자 중 하나 또는 둘 다는 하나 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있고/있거나, 변형 또는 작용기화 모이어티 Z는, 일반적으로 하기 제공된 구조에서 추가로 예시된 것처럼, (i) 스캐폴드, (ii) 스페이서 X, 또는 (iii) 이종원자 함유 모이어티(B)에 의해 NHE-결합 화합물에 부착될 수 있다:

[0189]



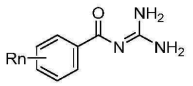
[0190]

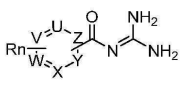


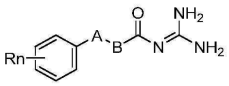
[0191] 이와 관련하여, 본 명세서에 사용된 바대로, "등배전자체"가 일반적으로 구아니딘 모이어티와 유사한 물리적 및

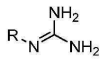
화학적 특성을 갖는 모이어티를 의미하고, 이것은 결국 이 경우에 다시 구아니딘 모이어티와 유사한 이 소정의 모이어티에 생물학적 특성을 부여한다는 것에 추가로 유의해야 한다. (예를 들어, 문헌[Ahmad, S. et al., Aminoimidazoles as Bioisosteres of Acylguanidines: Novel, Potent, Selective and Orally Bioavailable Inhibitors of the Sodium Hydrogen Exchanger Isoform-1, *Boorganic & Med. Chem. Lett.*, pp. 177-180 (2004)(이의 전체 내용은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨) 참조.)

[0192] 하기 추가로 기재된 바대로, (소분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게 하고/하거나, 약제학적 제제에서 사용되도록 하기 위한, 변형 또는 작용기화를 위한) 적합한 출발 물질로서 작용할 수 있는, 공지된 NHE-결합 소분자 또는 화학형은 일반적으로 예를 들어 하기와 같은 다수의 부분집합으로 조직화될 수 있다:

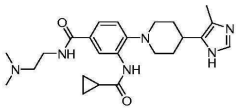

벤조일구아니딘


헤테로아로일구아니딘


"스페이서 신장된" 아로일구아니딘


비아실 구아니딘

[0193]


비구아니딘 NHE 저해제

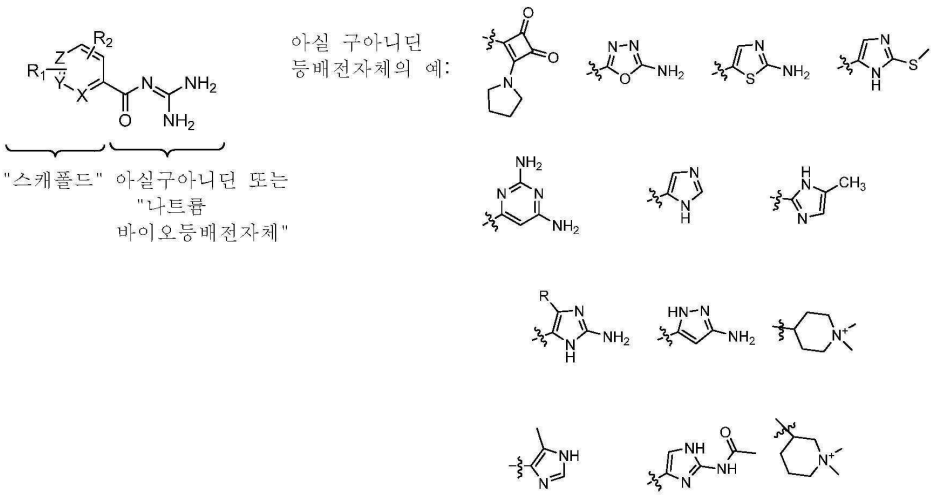
[0194]

[0195] 식 중, 말단 고리(또는 비아실 구아니딘의 경우에, "R")는 스캐폴드 또는 지지 모이어티를 나타내고; 구아니딘 모이어티(또는 비구아니딘 저해제의 경우에, 치환 헤테로사이클, 더 구체적으로 피페리딘 고리)는 B를 나타내고; X는 아실 모이어티, 또는 -A-B-아실-모이어티(또는 비아실 구아니딘 및 비구아니딘 저해제의 경우에 결합)이다. (예를 들어, 문헌[Lang, H. J., "*Chemistry of NHE Inhibitors*" in The Sodium-Hydrogen Exchanger, Harmazyn, M., Avkiran, M. and Fliegel, L., Eds., Kluwer Academic Publishers 2003] 참조). 또한 문헌[B. Masereel et al., An Overview of Inhibitors of Na+ / H+ Exchanger, *European J. of Med. Chem.*, 38, pp. 547-554(2003)(이의 전체 내용은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨)을 참조한다. 임의의 특정한 이론에 구속되고자 함이 없이, 구아니딘기, 또는 아실구아니딘기, 또는 하전 구아니딘 또는 아실구아니딘기(또는 비구아니딘 저해제의 경우에, 헤테로사이클 또는 피페리딘 고리에서 양성자화 질소 원자(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 구아니디닐 작용기의 분자 상호작용을 모사할 수 있는 다른 작용기)가 생리학적 pH에서 교환기 또는 역수송체의 결합 부위에서 나트륨 이온을 모방할 수 있는 것으로 제안될 수 있다(예를 들어, 문헌[Vigne et al., *J. Biol. Chem.* 1982, 257, 9394] 참조).

[0196] 이종원자 함유 모이어티가 양전하를 형성할 수 있지만, 전체 화합물이 이것 내에 순 양전하, 또는 오직 단일 양성 하전 모이어티를 갖는 것 또는 심지어 이것 내의 이종원자 함유 모이어티가 모든 경우에 양전하를 형성할 수 있는 것을 필요로 하는 것으로 이것이 이해되거나 해석되지 않아야 한다. 오히려, 다양한 대안적인 실시형태에서, 상기 화합물은 이것 내에 하전 모이어티를 갖지 않을 수 있거나, 이것은 이것 내에 다수의 하전 모이어티(양전하, 음전하, 또는 이들의 조합을 가질 수 있음)를 가질 수 있다. 추가로, 전체 화합물이 순 중성 전하, 순 양전하, 또는 순 음전하를 가질 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0197] 이와 관련하여, 상기 또는 본 명세서의 다른 곳에 인용된 미국 특허 및 미국 공개 출원이 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다는 것에 유의해야 한다.

[0198] 상기 예시된 구조 이외에, 본 명세서의 다른 곳에서, 구아니딘 또는 아실구아니딘에 대한 등배전자 대체가 또한 사용될 수 있다는 것에 유의해야 한다. 현재까지 확인된 가능하게 실행 가능한 등배전자 "구아니딘 대체"는 구아니딘 또는 아실구아니딘의 것과 유사한 pKa 파트너 및 도너/억셉터를 갖는 5원 또는 6원 복소환식 고리를 갖고(예를 들어, 문헌[Ahmad, S. et al., Aminoimidazoles as Bioisosteres of Acylguanidines: Novel, Potent, Selective and Orally Bioavailable Inhibitors of the Sodium Hydrogen Exchanger Isoform-1, *Boorganic & Med. Chem. Lett.*, pp. 177-180 (2004)(이의 전체 내용은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨) 참조), 하기 예시된 것을 포함한다:



[0199]

[0200] 상기 등배전자 실시형태(즉, 상기 구조의 기)는 화학식 (II)의 구조에서 "B"에 상응하고, 이것 내의 파괴 결합은 "X"(예를 들어, 아실 모이어티, 또는 대안적으로 등배전자체를 스캐폴드에 연결하는 결합)에 부착되고, 화학식 (III)에서 Z에 대한 결합은 본 명세서에 도시되어 있지 않다.

[0201] 본 명세서에 예시된 많은 구조에서, 모든 다양한 연결 또는 결합이 모든 경우에 도시되지는 않을 것이라는 것에 유의해야 한다. 예를 들어, 상기 예시된 구조 중 하나 이상에서, NHE-결합 소분자와 변형 또는 작용기화 모이어티(Z) 사이의 결합 또는 연결이 항상 도시되지는 않는다. 그러나, 이것은 제한 의미로 검토되어서는 안 된다. 오히려, NHE-결합 소분자가 몇몇 방식으로(예를 들어, 몇몇 종류의 결합 또는 연결기에 의해) Z에 결합되거나 연결되어서, 생성된 NHE-Z 분자가 사용에 적합한(즉, GI 관에서 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한) 것으로 이해되어야 한다. 대안적으로, Z는 예를 들어 이것을 구아니딘 모이어티와 스캐폴드 사이에 위치시킴으로써 NHE-결합 소분자에 혼입될 수 있다.

[0202] 다수의 구조가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 NHE-결합 화합물 및/또는 NHE-결합 소분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게 하기 위한, 본 개시내용에 따른 변형 또는 작용기화에 적합한 NHE-결합 소분자에 대해 본 명세서에 제공된다는 것에 추가로 유의해야 한다. 많은 수의 구조로 인해, 다양한 식별자(예를 들어, 사슬 또는 고리에서의 원자 식별자, 고리 또는 사슬 상의 치환기에 대한 식별자 등)가 1회 초과 사용될 수 있다. 따라서, 하나의 구조에서의 식별자가, 구체적으로 달리 언급되지 않은 한, 상이한 구조에서 동일한 의미를 갖는 것으로 추정되지 않아야 한다(예를 들어, 하나의 구조에서의 "R_1"은 또 다른 구조에서의 "R_1"과 동일하거나 동일하지 않을 수 있음). 추가로, 본 명세서에서 하기 추가로 예시된 구조 중 하나 이상에서, 내부에 하나 이상의 식별자를 포함하는 구조의 구체적인 상세내용이 인용된 문헌(이의 내용은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 구체적으로 참조문헌으로 포함됨)에서 제공될 수 있다는 것에 유의해야 한다.

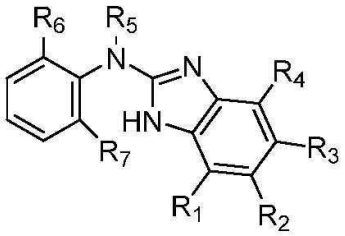
[0203] **C. 예시적인 소분자 실시형태**

[0204] 본 개시내용의 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 NHE3-결합 화합물은 일반적으로, NHE3 활성에 결합하고/하거나, 이를 조절하지만, 불투과성이 결여된(즉, 실질적으로 불투과성이 아님) 것으로 이미 보고되거나 확인된 소분자를 포함하는, 본질적으로 NHE3에 결합하고/하거나 이를 조절하는 능력을 보유하는 임의의 소분자로부터 유도되거나 제조될 수 있다. 특히 바람직한 일 실시형태에서, 본 개시내용의 다양한 방법에서 사용된 화합물은 NHE3, -2 및/또는 -8 동형에 결합하는 소분자로부터 유도되거나 제조된다. 본 개시내용이 일반적으로 NHE3-결합 화합물에 관한 것이지만, NHE-2 및/또는 -8 결합 또는 저해를 나타내는 화합물이 또한 중요하다. 그러나, 적절한 출발점이 공지된 NHE3, -2 및/또는 -8 결합 또는 저해 소분자의 변형일 수 있는 것으로 고안되지만, NHE-1을 포함하는 다른 NHE 아형의 결합 또는 저해에 대해 확인된 소분자가 또한 중요할 수 있고, NHE3 아형 역수송체에 대한 선택도 및 결합에 최적화될 수 있다.

[0205] 사용에 적합한(즉, 실질적으로 생체 이용 가능한 화합물로서 사용하기에 적합한, 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물을 생성시키는 변형 또는 작용기화에 적합한) 소분자는 하기 예시된 것을 포함한다. 이와 관련하여, Z에 대한 결합 또는 연결(즉, 소분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게 하는 변형 또는 작용기화)이 구체적으로 도시되지 않는다는 것에 유의해야 한다. 기재된 바대로, Z 모이

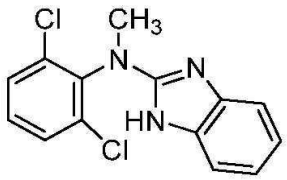
어티는, 관심 있는 NHE 역수송을 효과적으로 결합시키는 생성된 화합물의 능력을 방해하지(예를 들어, 입체적으로 방해하지) 않는, 본질적으로 임의의 부위 또는 위치에서 소분자에 부착되거나 이것 내에 포함될 수 있다. 더욱 특히, Z는 NHE-결합 소분자에서의 본질적으로 임의의 부위에 부착될 수 있고, Z는 예를 들어 초기에 또는 원래 이것에 존재하는, 하기 예시된 바와 같은, 치환기의 전부 또는 일부를 대체하되, Z 모이어티의 설치의 부위는 이의 NHE-결합 활성에 대해 실질적으로 부정적으로 영향을 미치지 않는다. 그러나, 특정한 일 실시형태에서, 결합 또는 연결은 Z로부터 소분자 위의 부위로 연장되고, 이것은 나트륨 이온 모방체로서 효과적으로 작용하는 생성된 화합물에 존재하는 원자 또는 원자들(예를 들어, 생리학적 pH 조건 하에 양이온을 형성할 수 있는 원자 또는 원자들)로부터 (예를 들어, 개재 원자 또는 결합의 수에 기초하여) 멀리 부착점을 효과적으로 위치시킨다. 바람직한 실시형태에서, 결합 또는 연결은 Z로부터 스캐폴드로서 작용하는, 소분자 내에, 고리, 더 바람직하게는 방향족 고리에서의 부위로 연장될 것이다.

[0206] 상기의 관점에서, 특정한 일 실시형태에서, 미국 특허 출원 제2005/0054705호(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 1-2 페이지의 본문)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.



[0207]

[0208] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다. 특히 바람직한 일 실시형태에서, R_6 및 R_7은 할로겐(예를 들어, Cl)이고, R_5은 저급 알킬(예를 들어, CH_3)이고, R_1-R_4는 H이고, 상기 화합물은 예를 들어 하기 구조를 갖는다:



[0209]

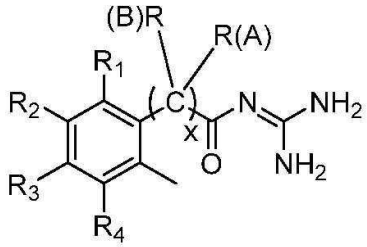
[0210] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 1-2 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.



[0211]

[0212] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

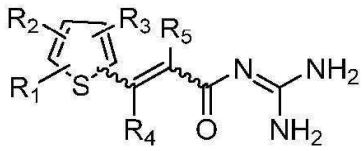
[0213] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 49 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.



[0214]

[0215] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

[0216] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 118-120 페이지 및 175-177 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.



[0217]

[0218] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

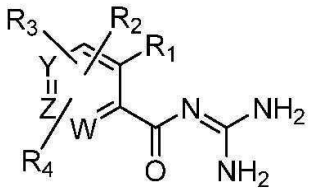
[0219] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 129-131 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.



[0220]

[0221] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다. (이와 관련하여, 상기 예시된 구조 내의 치환기 Z가 생성된 "NHE-Z" 분자가 실질적으로 불투과성이게 효과적으로 하도록 본 개시내용에 따라 NHE-결합 소분자에 부착된 모이어티 Z와 혼동되지 않는다는 것에 유의해야 한다.)

[0222] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이 문헌의 127-129 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.

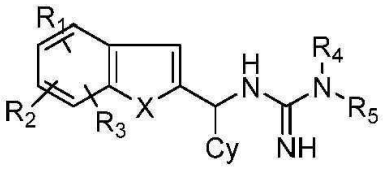


[0223]

[0224] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

(이와 관련하여, 상기 예시된 구조의 고리 내의 Z가 생성된 "NHE-Z" 분자가 실질적으로 불투과성이게 효과적으로 하도록 본 개시내용에 따라 NHE-결합 소분자에 부착된 모이어티 Z와 혼동되지 않는다는 것에 유의해야 한다.)

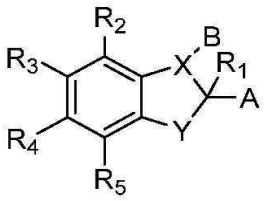
[0225] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 134-137 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.



[0226]

[0227] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

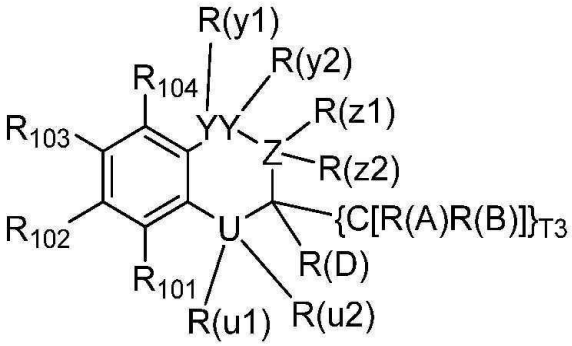
[0228] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 31-32 페이지 및 137-139 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.



[0229]

[0230] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

[0231] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 37-45 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.

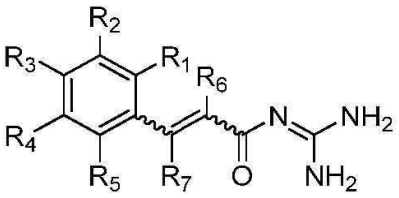


[0232]

[0233] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다. (이와 관련하여, 상기 예시된 고리 구조 내의 Z가 생성된 "NHE-Z" 분자가 실질적으로 불투과성이게 효과적으로 하도록 본 개시내용에 따라 NHE-결합 소분자에 부착된 모이어티 Z와 혼동되지 않는다는 것에 유의해야 한다.)

[0234] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이

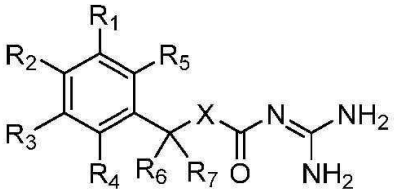
의 전체 내용(및 특히 이것 내의 100-102 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.



[0235]

[0236] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다(여기서, 특히, 물결 결합은 이것 내의 다양한 길이, 또는 원자의 다양한 수를 나타낸다).

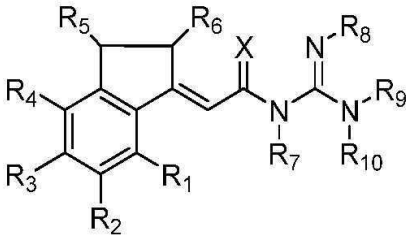
[0237] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 90-91 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.



[0238]

[0239] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

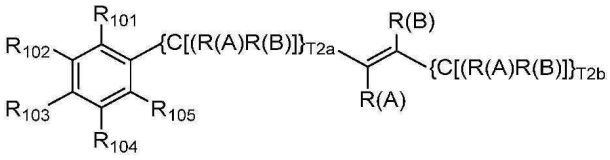
[0240] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 미국 특허 제5,900,436호(또는 EP 제0822182호 B1)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 1열, 10-55줄)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.



[0241]

[0242] 구조에서의 변수는 인용된 특허에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

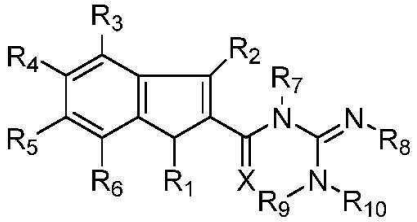
[0243] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 35-47 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.



[0244]

[0245] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

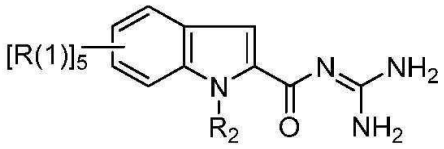
[0246] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 154-155 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.



[0247]

[0248] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

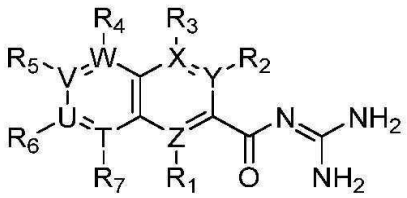
[0249] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 132-133 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.



[0250]

[0251] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

[0252] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 58-65 페이지 및 141-148 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.

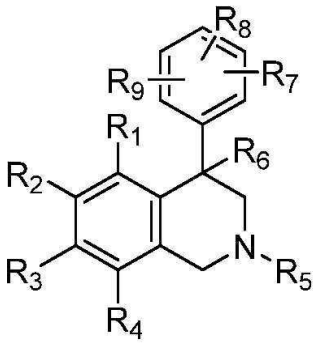


[0253]

[0254] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다. (이와 관련하여, 상기 예시된 고리 구조 내의 Z가 생성된 "NHE-Z" 분자가 실질적으로 불투과성이게 효과적으로 하도록 본 개시내용에 따라 NHE-결합 소분자에 부착된 모이어티 Z와 혼동되지 않는다는 것에 유의해야 한다.)

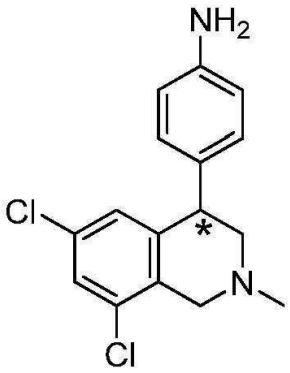
[0255] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 미국 특허 제6,911,453호 및 제6,703,405호(이의 전체 내용(및 특히 제6,911,453호의 1-7열 및 46열 및 제6,703,405호의 14-15열의 본문)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명

세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.



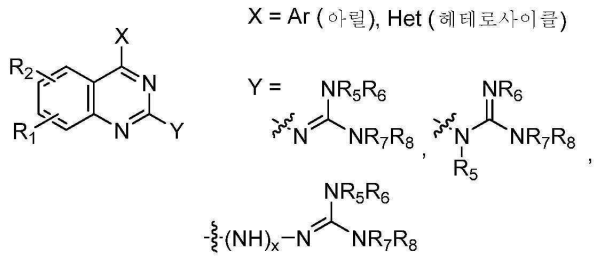
[0256]

[0257] 구조에서의 변수는 인용된 특허에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다. 상기 언급된 구조 내에 해당하는 특히 바람직한 소분자는 하기 추가로 예시되어 있다(예를 들어, 제6,911,453호 특허(이의 전체 내용은 구체적으로 참조문헌으로 포함됨)의 실시예 1 참조):



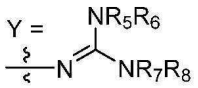
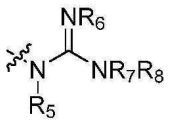
[0258]

[0259] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 미국 특허 공보 제2004/0039001호, 제2004/0224965호, 제2005/0113396호 및 제2005/0020612호(이의 전체 내용은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.

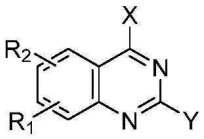


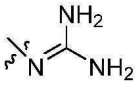
[0260]

[0261] 구조에서의 변수는 상기에 및/또는 인용된 특허 출원(이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨) 중 하나 이상에 및/또는 상기 예시된 바대로 정의되어 있다(여기서, 파괴 결합은 Y 모이어티에 대한 융합 복소환식 고리에 대한 부착점을 나타낸다). 특히, 다양한 실시형태에서, X 및 Y의 조합은 하기와 같을 수 있다:

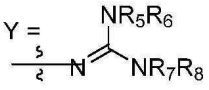
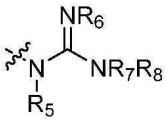
X = Ar 및 Y =  또는 

(예를 들어, US 2004/0039001 , 여기서 p.1 참조)

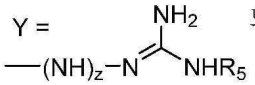
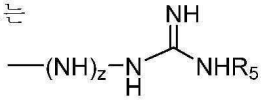


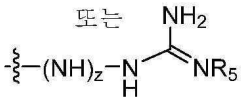
X = Ar 및 Y = 

(예를 들어, US 2004/0224965 , 여기서 p.1 참조)

X = Het 및 Y =  또는 

(예를 들어, US 2005/0113396 , 여기서 p.1 참조)

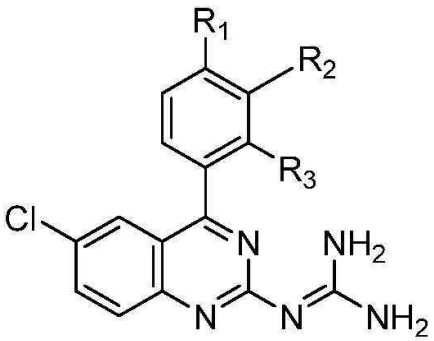
X = Het 및 Y =  또는 

또는 

(예를 들어, US 2005/00020612 , 여기서 p.1 참조)

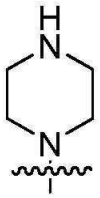
[0262]

[0263] 상기 언급된 구조의 특히 바람직한 실시형태에서, 소분자는 하기 일반 구조를 갖는다:



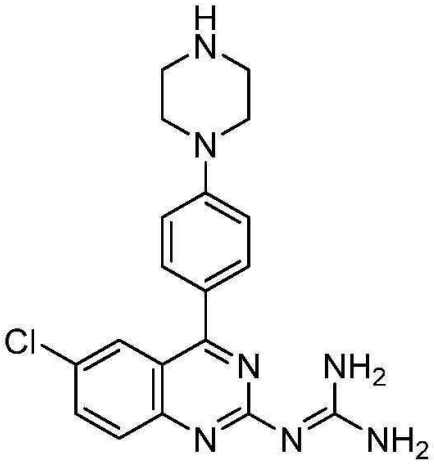
[0264]

[0265] 식 중, R_1, R_2 및 R_3은 동일하거나 상이할 수 있지만, 바람직하게는 상이하고, H, NR'R"(여기서, R' 및 R"는 H 및 하이드로카빌, 예컨대 저급 알킬(본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같음)로부터 독립적으로 선택됨) 및 하기 구조로부터 독립적으로 선택된다:



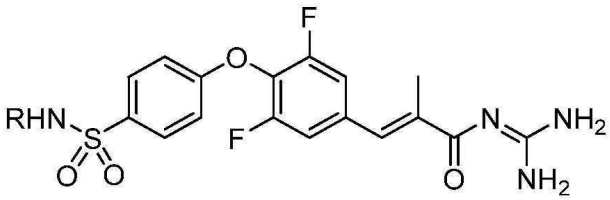
[0266]

[0267] 상기 구조의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 상기 언급된 구조 내에 해당하는 소분자는 하기 추가로 예시되어 있다(예를 들어, 제2005/0020612호 특허 출원(이의 전체 내용은 본 명세서에 구체적으로 참조문헌으로 포함됨)의 5 페이지에서의 화합물 II 참조):



[0268]

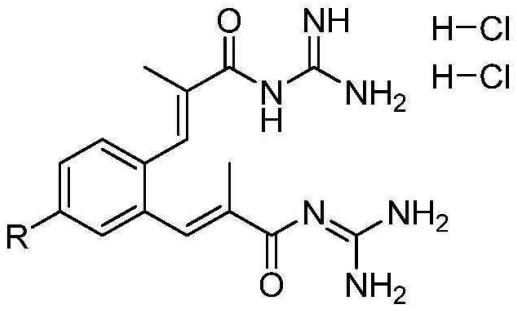
[0269] 또 다른 특히 바람직한 실시형태에서, 미국 특허 제6,399,824호(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 실시예 1의 본문)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.



[0270]

[0271] 구조에서, R은 바람직하게는 H 및 $(CH_3)_2NCH_2CH_2$-로부터 선택될 수 있고, H가 다양한 실시형태에서 특히 바람직하다.

[0272] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 미국 특허 제6,005,010호(및 특히 이것 내의 1-3열) 및/또는 미국 특허 제6,166,002호(및 특히 이것 내의 1-3열)(이의 전체 내용은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.

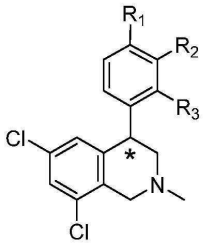


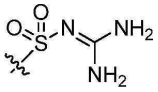
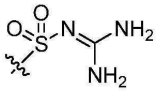
[0273]

[0274] 구조에서의 변수("R")는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

[0275] 훨씬 또 다른 특히 바람직한 실시형태에서, 미국 특허 출원 제2008/0194621호(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 실시예 1의 본문)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.

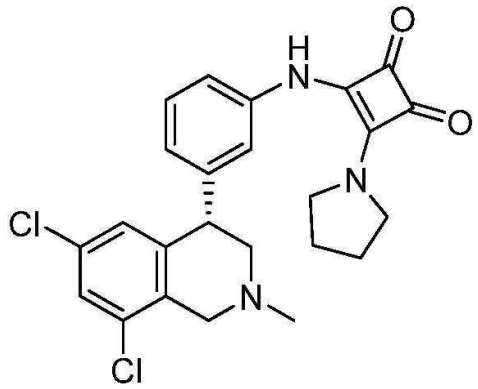
[0276]



R_1	R_2	R_3
	-H	-H
-NH2	-H	-H
-H		-H
-H	-NH2	-H
-H	-H	-NH2

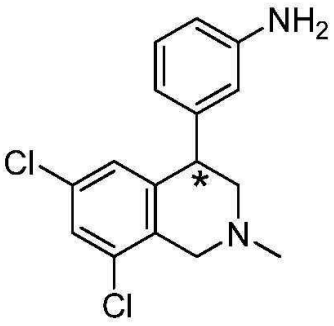
[0277] 구조에서의 변수("R_1", "R_2" 및 "R_3")는 상기 정의된 바와 같고/같거나, 인용된 특허 출원(이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨)에 정의된 바와 같다.

[0278] 훨씬 또 다른 특히 바람직한 실시형태에서, 미국 특허 출원 제2007/0225323호(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 실시예 36의 본문)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.



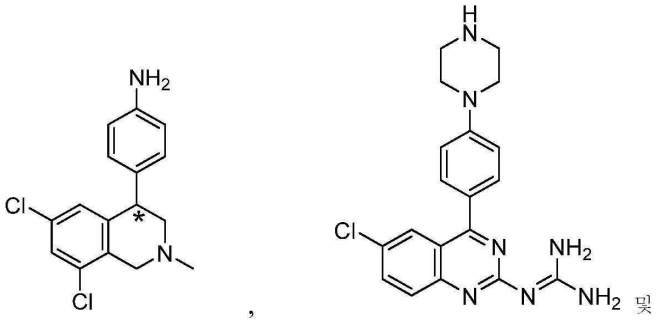
[0279]

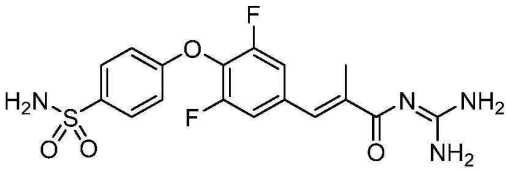
[0280] 훨씬 또 다른 특히 바람직한 실시형태에서, 미국 특허 제6,911,453호(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 실시예 35의 본문)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 본 개시내용에 따른 사용 또는 변형(예를 들어, 생성된 NHE-Z 분자가 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하도록 Z에 결합하거나 이것을 포함하도록 변형됨)에 적합할 수 있다.



[0281]

[0282] 본 개시내용의 특히 바람직한 일 실시형태에서, 소분자는 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

[0283] 

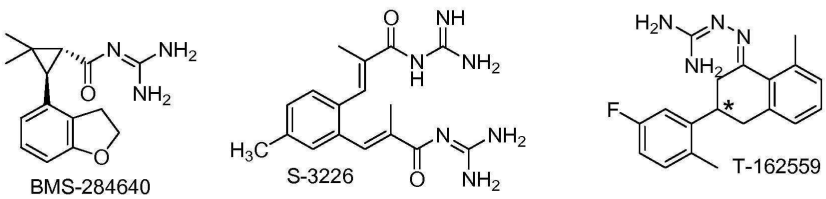
[0284] 

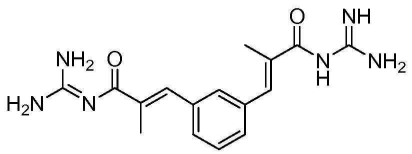
[0285] 이들 구조에서, 결합 또는 연결(비도시)은 예를 들어 코어와 아민 치환 방향족 고리(제1 구조), 복소환식 고리 또는 (이것이 결합된) 방향족 고리, 또는 대안적으로 클로로 치환 방향족 고리(제2 구조), 또는 다이플루오로 치환 방향족 고리 또는 설폰아마이드 치환 방향족 고리(제3 구조) 사이에 연장될 수 있다.

[0286] **D. 예시적인 소분자 선택도**

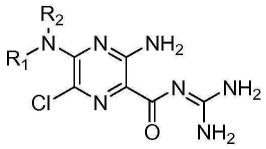
[0287] 다양한 NHE-결합 소분자 및 NHE-1, -2 및 -3 동형에 걸친 이들의 선택도의 예가 하기 기재되어 있다. (예를 들어, 문헌[B. Masereel et al., An Overview of Inhibitors of Na+ / H+ Exchanger, *European J. of Med. Chem.*, 38, pp. 547-554 (2003)(이의 전체 내용은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨) 참조). 이들 소분자의 대부분은 NHE-1 저해제로서 최적화되고, 이는 이것에 대한 이들의 선택도에서 반영된다(아형-1에 대한 IC_{50}은 아형-3보다 상당히 더 강력함(숫자가 더 낮음)). 그러나, 표 2에서의 데이터는 NHE3-결합 활성이 상이한 동형에 대해 원래 최적화된 화합물 시리즈로 조작될 수 있다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 아밀로라이드는 불량한 NHE3-결합제/저해제이고, 시험된 최고 농도에서 이 역수송체에 대해 불활성이지만 (IC_{50} > 100 μM); 이 화합물의 유사체, 예컨대 DMA 및 EIPA는 각각 14 및 2.4 μM의 NHE3 IC_{50}을 갖는다. 신나모일구아니딘 S-2120은 NHE3보다 NHE-1에 대해 500배 초과로 더 활성이지만; 이 선택도는 위치이성질체 S-3226에서 반전된다. 따라서, 또 다른 역수송체 동형에 대한 역가에 최적화된 화학 시리즈로 NHE3-결합 선택도를 조작할 수 있고; 즉, 당해 분야에 예시된 저해제 종류는 NHE3(또는 대안적으로 NHE-2 및/또는 NHE-8)에 대한 활성 및 선택도에 대해 적합하게 변형될 수 있을 뿐만 아니라, 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체이용 불가능하게 되도록 임의로 변형된다.

[0288] 

[0289] 



S-2120



	R_1	R_2
아밀로라이드	-H	-H
DMA	$-CH_3$	$-CH_3$
EIPA	$-C_2H_5$	$-CH(CH_3)_2$
HMA	$-(CH_2)_6-$	

[0290]

표 2

약물 [a]	IC_{50} 또는 K_i (μM) [b]			
	NHE-1	NHE-2	NHE-3	NHE-5
아밀로라이드	*1-1.6**	*1.0***	*>100**	*21*
EIPA	*0.01*-0.02***	*0.08*-0.5***	*2.4**	*0.42*
HMA	*0.013**	--	*2.4**	*0.37*
DMA	*0.023**	*0.25**	*14**	--
카리포라이드	0.03-3.4	4.3-62	1->100	>30
에니포라이드	0.005-0.38	2-17	100-460	>30
조니포라이드	0.059	12	>500*	--
BMS-284640	0.009	1800	>30	3.36
T-162559 (S)	0.001	0.43	11	--
T-162559 (R)	35	0.31	>30	--
S-3226	3.6	80**	0.02	
S-2120	0.002	0.07	1.32	

* =랫트로부터, ** = 토끼로부터. NA = 비활성

[a] 문헌[Masereel, B. et al., *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2003, 38, 547-54] 으로부터 개조된 표

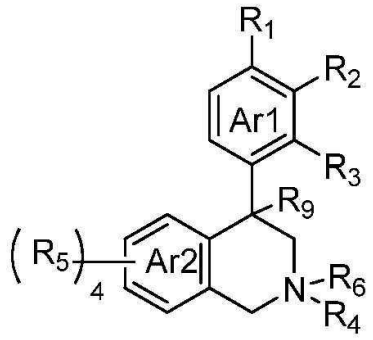
[b] K_i 값은 이펠릭체이다

[0291]

[0292] 이전에 상기 기재된 바대로, 상기 기재된 것을 포함하는, 본 명세서에 개시된 NHE-결합 소분자는 이것이 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게 되도록 유리하게 변형될 수 있다. 따라서, 본 명세서에 기재된 화합물은 위장관 또는 내강, 및 특정한 일 실시형태에서 결장에 효과적으로 국부적이 된다. 다양한 NHE 동형이 많은 상이한 내부 장기(예를 들어, 뇌, 심장, 간 등)에서 발견될 수 있으므로, 장 내강에서의 NHE-결합 화합물의 국부는 전신 효과를 최소화하거나 제거하기 위해(즉, 이 화합물에 대한 이러한 장기의 노출을 방지하거나 상당히 제한하기 위해) 바람직할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 GI 관에서 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한, 더 구체적으로, 본 명세서에 추가로 기재된 바대로, 소화관 상피에 실질적으로 전신으로 불투과성인, NHE-결합 화합물, 특히 NHE3, -2 및/또는 -8 저해제를 제공한다.

[0293] **E. 예시적인 실시형태**

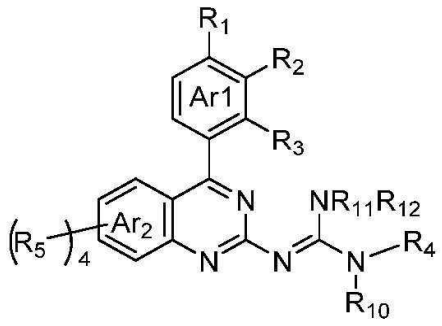
[0294] 본 개시내용의 하나 이상의 특히 바람직한 실시형태에서, "NHE-Z" 분자는 단가이고; 즉, 상기 분자는 NHE3에 효과적으로 결합하고/하거나 이를 조절하고, 또한 GI 관 또는 신장에서의 포스페이트 수송을 저해하는 하나의 모이어티를 함유한다. 이러한 실시형태에서, NHE-Z 분자는 예를 들어 하기 화학식 (IV), (V), (VI) 또는 (VII)의 구조 중 하나로부터 선택될 수 있다:



(IV)

[0295]

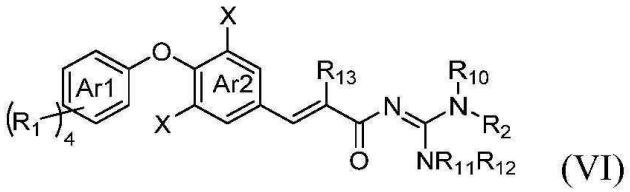
[0296] 식 중, R_1, R_2, R_3, R_5 및 R_9는 각각 독립적으로 H, 할로겐(예를 들어, Cl), $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ 및 $-NR_7SO_2NR_8$로부터 선택되고, R_7 및 R_8은 H 또는 Z로부터 독립적으로 선택되며, Z는 치환 또는 비치환 하이드로카빌, 헤테로하이드로카빌, 폴리알킬렌 글라이콜 및 폴리올로부터 선택되고, 이것에서의 치환기는 하이드록실, 아민, 아미딘, 카복실레이트, 포스포네이트, 설포네이트 및 구아니딘으로부터 선택되며; R_4는 H, C_1-C_7 알킬 또는 Z로부터 선택되고, Z는 치환 또는 비치환 하이드로카빌, 헤테로하이드로카빌, 폴리알킬렌 글라이콜 및 폴리올로부터 선택되며, 이것에서의 치환기는 하이드록실, 아민, 아미딘, 카복실레이트, 포스포네이트, 설포네이트 및 구아니딘으로부터 선택되고; R_6은 부재하거나, H 및 C_1-C_7 알킬로부터 선택되며; Ar1 및 Ar2는 독립적으로 방향족 고리, 또는 대안적으로 헤테로방향족 고리(이것에서의 탄소 원자 중 하나 이상은 N, O 또는 S 원자로 대체됨)를 나타내고;

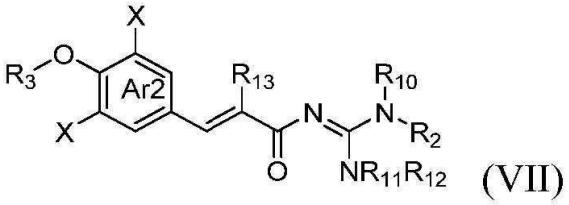


(V)

[0297]

[0298] 식 중, R_1, R_2, R_3 및 R_5는 각각 독립적으로 H, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ 및 $-NR_7SO_2NR_8$로부터 선택되고, R_7 및 R_8은 H 또는 Z로부터 독립적으로 선택되며, Z는 치환 또는 비치환 하이드로카빌, 헤테로하이드로카빌, 폴리알킬렌 글라이콜 및 폴리올로부터 선택되고, 이것에서의 치환기는, 헤테로사이클릭 연결기에 의해 고리 Ar1에 임의로 연결된, 하이드록실, 아민, 아미딘, 카복실레이트, 포스포네이트, 설포네이트 및 구아니딘으로부터 선택되며; R_4 및 R_{12}는 H 및 R_7로부터 독립적으로 선택되고, R_7은 상기 정의된 바와 같으며; R_{10} 및 R_{11}은, 존재할 때, H 및 C_1-C_7 알킬로부터 독립적으로 선택되고; Ar1 및 Ar2는 독립적으로 방향족 고리, 또는 대안적으로 헤테로방향족 고리(이것에서의 탄소 원자 중 하나 이상은 N, O 또는 S 원자로 대체됨)를 나타내며;

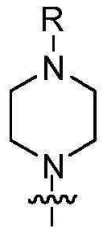
[0299]  (VI) 또는

 (VII)

[0300]

[0301] 식 중, X는 각각 동일하거나 상이할 수 있는 할로겐 원자이고; R_1은 $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ 및 $-NR_7SO_2NR_8$로부터 선택되며, R_7 및 R_8은 H 또는 Z로부터 독립적으로 선택되고, Z는 치환 또는 비치환 하이드로카빌, 헤테로하이드로카빌, 폴리알킬렌 글라이콜 및 폴리올로부터 선택되며, 이것에서의 치환기는 하이드록실, 아민, 아미딘, 카복실레이트, 포스포네이트, 설포네이트 및 구아니딘으로부터 선택되고; R_3은 H 또는 R_7로부터 선택되며, R_7은 상기 기재된 바와 같고; R_{13}은 치환 또는 비치환 C_1-C_8 알킬로부터 선택되며; R_2 및 R_{12}는 H 또는 R_7로부터 독립적으로 선택되고, R_7은 상기 기재된 바와 같으며; R_{10} 및 R_{11}은, 존재할 때, H 및 C_1-C_7 알킬로부터 독립적으로 선택되고; Ar1은 방향족 고리, 또는 대안적으로 헤테로방향족 고리(이것에서의 탄소 원자 중 하나 이상은 N, O 또는 S 원자로 대체됨)를 나타내며; Ar2는 방향족 고리, 또는 대안적으로 헤테로방향족 고리(이것에서의 탄소 원자 중 하나 이상은 N, O 또는 S 원자로 대체됨)를 나타낸다.

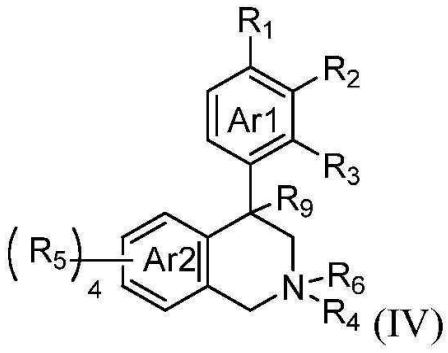
[0302] 화학식 (V)의 구조에 대한 특정한 일 실시형태에서, 하기 구조를 갖는 헤테로사이클릭 연결기에 의해 R_1, R_2 및 R_3 중 하나는 고리 Ar1에 연결되고/되거나, R_5는 고리 Ar2에 연결된다:



[0303]

[0304] 식 중, R은 이에 결합된 R_1, R_2, R_3 또는 R_5를 나타낸다.

[0305] 또 다른 특정한 실시형태에서, 본 개시내용의 NHE-Z 분자는 하기 화학식 (IV)의 구조를 가질 수 있다:

 (IV)

[0306]

[0307] 식 중, R_1, R_2, R_3, R_5 및 R_9는 각각 독립적으로 H, 할로겐, $NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$,

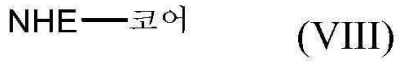
$-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ 및 $-NR_7SO_2NR_8$로부터 선택되고, R_7 및 R_8은 H 또는 Z로부터 독립적으로 선택되며, Z는 치환 하이드로카빌, 헤테로하이드로카빌, 또는 폴리올 및/또는 치환 또는 비치환 폴리알킬렌 글라이콜로부터 선택되고, 이것에서의 치환기는 포스피네이트, 포스포네이트, 포스폰아미데이트, 포스페이트, 포스폰티오에이트 및 포스포노다이티오에이트로 이루어진 군으로부터 선택되며; R_4는 H 또는 Z로부터 선택되고, Z는 치환 또는 비치환 하이드로카빌, 헤테로하이드로카빌, 폴리알킬렌 글라이콜 및 폴리올이며, 이것에서의 치환기는 하이드록실, 아민, 아미딘, 카복실레이트, 포스포네이트, 설포네이트 및 구아니딘으로부터 선택되고; R_6은 -H 및 C_1-C_7 알킬로부터 선택되며; Ar1 및 Ar2는 독립적으로 방향족 고리, 또는 대안적으로 헤테로방향족 고리(이것에서의 탄소 원자 중 하나 이상은 N, O 또는 S 원자로 대체됨)를 나타낸다.

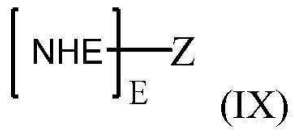
[0308] 추가로, 또는 대안적으로, 상기 예시된 화합물의 하나 이상의 실시형태에서, 상기 화합물은 임의로 적어도 약 100Å^2, 약 150Å^2, 약 200Å^2, 약 250Å^2, 약 270Å^2 이상의 tPSA 및/또는 적어도 약 710Da의 분자량을 가질 수 있다.

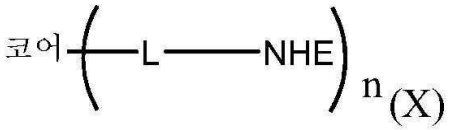
[0309] **F. 다가 구조: 거대분자 및 올리고머**

[0310] *(i). 일반 구조*

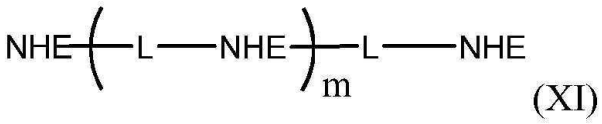
[0311] 상기 기재된 바대로, 소정의 실시형태는, (모이어티 Z의 부착 또는 포함에 의해) 물리화학 특성, 더 구체적으로 NHE-Z 분자의 물리화학 특성을 변경시켜, 이것이 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게 하도록 구조적으로 변형되거나 작용기화된, NHE-결합 소분자에 관한 것이다. 특정한 일 실시형태에서, 본 명세서의 다른 곳에 추가로 기재된 바대로, NHE-Z 화합물은 다가(즉, 올리고머, 덴드리머 또는 중합체 모이어티)일 수 있고, Z는 이 실시형태에서 일반적으로 "코어" 모이어티라 칭해질 수 있고, NHE-결합 소분자는 여기에 직접적으로 또는 (연결 모이어티에 의해) 간접적으로 결합될 수 있고, 다가 화합물은 예를 들어 하기 화학식 (VIII), (IX) 및 (X)의 일반 구조 중 하나를 갖는다:

[0312] 

[0313] 

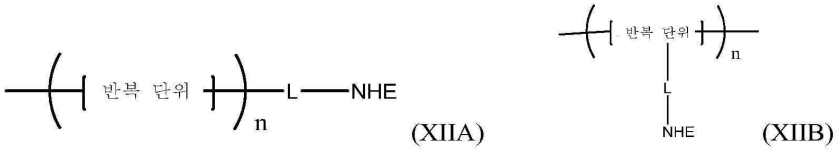
[0314] 

[0315] 식 중, 코어(또는 Z) 및 NHE는 상기 정의된 바와 같고; L은 하기 본 명세서의 다른 곳에 추가로 정의된 바대로 결합 또는 연결기이며, E 및 n은 둘 다 2 이상의 정수이다. 그러나, 다양한 대안적인 실시형태에서, NHE-결합 소분자는 일련의 연결기(L)(동일하거나 상이할 수 있음)에 의해 연결되거나 결합된, 다수의 NHE-결합 소분자(또한 동일하거나 상이할 수 있음)로부터 중합체 구조를 형성함으로써 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게 될 수 있고, 상기 화합물은 예를 들어 하기 화학식 (XI)의 구조를 갖는다:

[0316] 

[0317] 식 중, 코어(또는 Z) 및 NHE는 상기 정의된 바와 같고; L은 하기 본 명세서의 다른 곳에 추가로 정의된 바대로 결합 또는 연결기이며, m은 0 또는 1 이상의 정수이다. 이 실시형태에서, NHE-결합 소분자의 물리화학 특성, 특히 분자량 또는 극성 표면적은, 이것이 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게

하도록, 함께 연결된 일련의 NHE-결합 소분자를 가짐으로써 변형된다(예를 들어, 증가한다). 이들 또는 다른 추가의 대안적인 실시형태에서, 다가 화합물은 이합체, 올리고머 또는 중합체 형태일 수 있고, 예를 들어 Z 또는 코어는 (예를 들어, 연결기에 의해) 다수의 NHE-결합 소분자에 결합된 골격이다. 이러한 화합물은 예를 들어 하기 화학식 (XIIA) 또는 (XIIB)의 구조를 가질 수 있다:



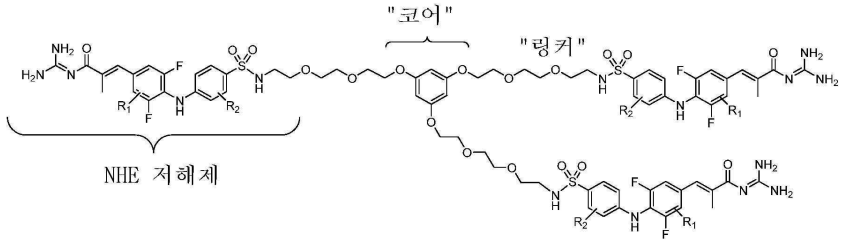
[0318]

[0319] 식 중, L은 연결 모이어티이고; NHE는 NHE-결합 소분자이며, NHE는 각각 상기 기재되고 하기 추가로 기재된 바와 같고; n은 0이 아닌 정수(즉, 1 이상의 정수)이다.

[0320] 코어 모이어티는 NHE-결합 소분자가, 결합 또는 연결기(L)를 통해 결합된, 바람직하게는 공유 결합된, 하나 이상의 부착 부위를 갖는다. 코어 모이어티는 일반적으로 전체 화합물이 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게 하도록 작용하는 어떤 것(예를 들어, 원자, 소분자 등)일 수 있지만, 하나 이상의 바람직한 실시형태에서, 각각의 경우에 L에 대한(및 이에 따라 NHE-결합 소분자에 대한) 하나 초과의 부착 부위를 갖는, 올리고머, 덴드리머 또는 중합체 모이어티이다. 코어 및 NHE-결합 소분자(즉, "NHE-Z" 분자)의 조합은 전체 화합물이 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게 하는 물리화학 특성을 가질 수 있다.

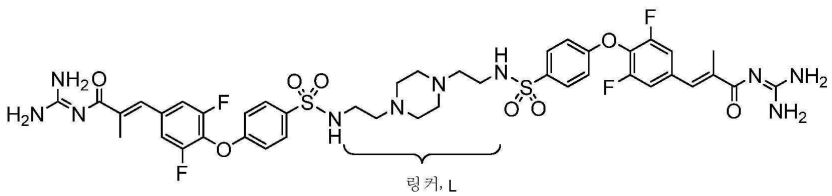
[0321] 이와 관련하여, 화학식 (XIIA) 및 (XIIB)에서의 반복 단위가, 본 명세서에 언급된 방법에 의해 임의로 생성될 수 있는, 다양한 중합체 실시형태의 반복 단위를 일반적으로 포함한다는 것에 유의해야 한다. 각각의 중합체, 또는 더 일반적인 다가 실시형태에서, 각각의 반복 단위가 동일하거나 상이할 수 있고, 연결기에 의해 NHE-결합 소분자에 연결되거나 연결되지 않을 수 있고, 결국 존재할 때 동일하거나 상이할 수 있다는 것에 유의해야 한다. 이와 관련하여, 본 명세서에 사용된 바대로, "다가"가 이것 내의 다수(예를 들어, 2개, 4개, 6개, 8개, 10개 이상)의 NHE-결합 모이어티를 갖는 분자를 의미한다는 것에 유의해야 한다.

[0322] 상기 기재된 실시형태는 본 명세서에서 하기 추가로 예시되어 있다. 예를 들어, 화학식 (X)의 구조에 상응하는 화합물의 다양한 부분이 확인된, 예시적인 올리고머 화합물의 하기 제1 표시는 본 명세서에 제공된 본 개시내용에 대한 광범위한 상황을 제공하는 것으로 의도된다. 하기 구조에서의 각각의 "NHE" 모이어티(즉, NHE 소분자)가 동일하지만, 각각 독립적으로 선택되고, 동일하거나 상이할 수 있다는 것이 본 개시내용의 범위 내에 있다는 것에 유의해야 한다. 하기 예시에서, 연결기 모이어티는 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 모티프이다. PEG 유도체가 부분적으로 소수성 붕괴(소수성 분자가 수성 환경에 노출될 때 발생할 수 있는 소수성 모티프의 분자내 상호작용)를 피하는 것을 도울 수 있는 수성 용해도로 인해 유리하다(예를 들어, 문헌[Wiley, R. A.; Rich, D. H. Medical Research Reviews 1993, 13(3), 327-384] 참조). 하기 예시된 코어 모이어티가 코어-$(L\text{-}NHE)_n$ 분자에 약간의 경질성을 제공하여, 회전 자유도를 최소로 증가시키면서 NHE-결합 화합물 사이의 거리의 증가를 허용하므로 또한 유리하다.

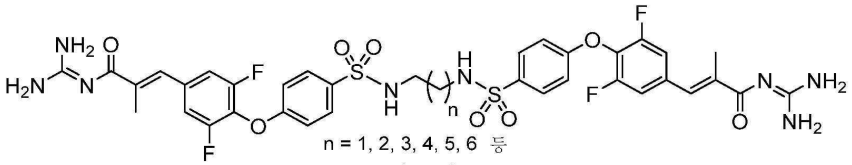


[0323]

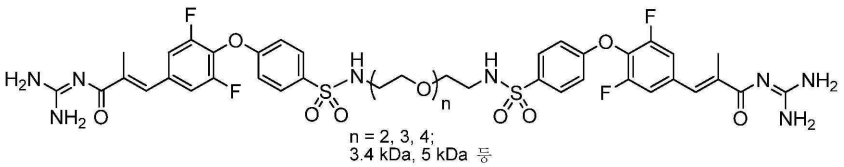
[0324] 대안적인 실시형태(예를 들어, 화학식 (XI), 식 중, m = 0임)에서, 구조는 예를 들어 하기일 수 있다:



[0325] 또는

[0326] 

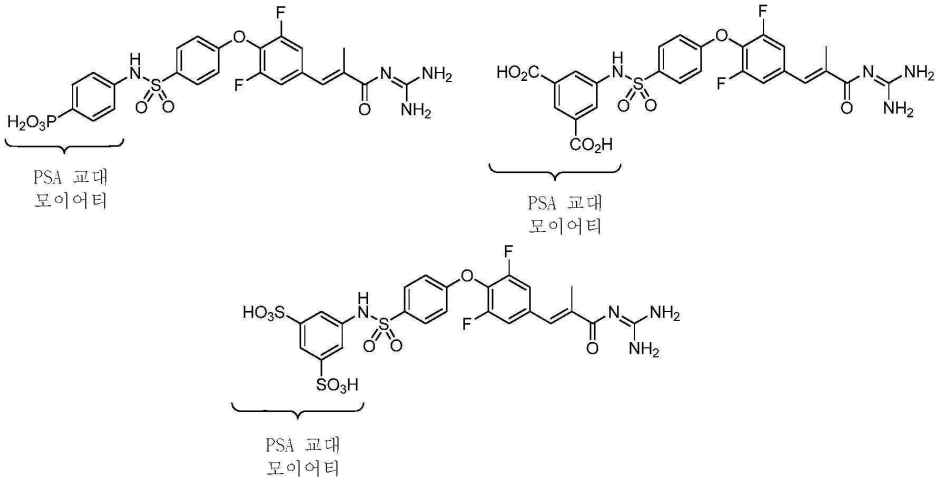
또는



[0327] .

[0328] 본 개시내용에 따른 치료에 이용되는 다가 화합물 내에, n 및 m(m이 0이 아닐 때)은 약 1 내지 약 10, 더 바람직하게는 약 1 내지 약 5, 심지어 더 바람직하게는 약 1 내지 약 2의 범위로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 그러나, 대안적인 실시형태에서, n 및 m은 약 1 내지 약 500, 바람직하게는 약 1 내지 약 300, 더 바람직하게는 약 1 내지 약 100, 가장 바람직하게는 약 1 내지 약 50의 범위로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 이것 또는 다른 특정한 실시형태에서, n 및 m은 둘 다 약 1 내지 약 50, 또는 약 1 내지 약 20의 범위 내에 있을 수 있다.

[0329] 상기 제공된 구조는, NHE-결합 소분자의 분자량의 증가에 의해 흡수가 제한된(즉, 상기 화합물이 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게 됨), 투여에 이용된 화합물의 일 실시형태의 예시이다. 본 명세서의 다른 곳에 기재된 대안적인 접근법에서, NHE-결합 소분자는, 하기 구조에 의해 추가로 예시된 바대로(여기서, 치환된 방향족 고리는 NHE-결합 소분자의 "스캐폴드"에 결합됨), 위상학적 극성 표면적의 변경, 더 구체적으로 증가에 의해 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게 될 수 있다. 이온성 기, 예컨대 포스포네이트, 설포네이트, 구아니딘 등의 선택이 세포간극 투과성을 방지한다는 점에서 특히 유리할 수 있다. 탄수화물은 또한 유리하고, 하전되지 않지만, 분자량을 최소로 증가시키면서 tPSA를 상당히 증가시킨다.



[0330]

[0331] 본 명세서에 예시된 다양한 실시형태 중 하나 이상 내에서, 사용에 적합한(즉, 실질적으로 생체 이용 가능한 화합물로서 사용하기에 적합한, 이것이 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게 되도록 변형 또는 작용기화에 적합한) NHE-결합 소분자가 특히, 상기 및 하기 추가로 자세히 기재된, 벤조일구안딘, 헤테로아로일구안딘, "스페이서 신장된" 아로일구안딘, 비아실 구아니딘 및 아실구아니딘 등배전자체로서 기재된 소분자 중 하나 이상 및/또는 예를 들어: US 5866610; US 6399824; US 6911453; US 6703405; US 6005010; US 6887870; US 6737423; US 7326705; US 55824691(WO 94/026709); US 6399824(WO 02/024637); US 2004/0339001(WO 02/020496); US 2005/0020612(WO 03/055490); WO 01/072742; CA 2387529(WO 01021582); CA 02241531(WO 97/024113); US 2005/0113396(WO 03/051866); US 2005/0020612; US 2005/0054705; US 2008/0194621; US 2007/0225323; US 2004/0039001; US 2004/0224965; US 2005/0113396; US 2007/0135383; US

2007/0135385; US 2005/0244367; US 2007/0270414; 및 CA 2177007(EP 0744397)(이들의 전체 내용은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨)에 기재된 소분자로부터 독립적으로 선택될 수 있다는 것에 유의해야 한다. 다시, NHE-결합 소분자가 독립적으로 선택된다고 말해질 때, 예를 들어 상기 화학식 (X) 및 (XI)에 표시된 올리고머 구조가 동일한 올리고머 또는 중합체 내에 NHE 소분자의 상이한 구조를 포함할 수 있는 것으로 의도된다는 것에 유의해야 한다. 요컨대, 소정의 다가 실시형태 내의 각각의 "NHE"는 동일한 다가 실시형태 내에 다른 "NHE" 모이어티와 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0332] 본 개시내용에 기재된 치료에 이용될 수 있는 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 NHE-결합 화합물을 설계하고 만드는 것에 있어서, 몇몇 경우에 소분자 NHE-결합 화합물 상의 그럴듯한 부착점을 우선 결정하는 것이 유리할 수 있고, 여기서 코어 또는 연결기는 일련의 후보 단원자가 또는 다가 화합물을 만들기 전에 설치되거나 부착될 수 있다. 작용기, 또는 원하는 코어 또는 연결기의 단편을 나타내는 작용기를 NHE-결합 소분자의 다양한 위치로 조직적으로 설치하고, 이후 변형된 화합물이 원하는 생물학적 특성(예를 들어, NHE3-결합 및/또는 조절, 포스페이트 수송의 저해)을 여전히 보유하는지를 결정하기 위해 이 부가물을 시험함으로써 이는 공지된 방법을 통해 당업자에 의해 수행될 수 있다. 상기 화합물의 SAR의 이해는 또한 생성된 화합물의 활성에 긍정적으로 기여하는 코어 및/또는 연결기의 설계를 허용한다. 예를 들어, NHE-결합 화합물 시리즈의 SAR은 N-알킬레이트화 피페라진의 설치가 생화학적 활성(역가의 증가) 또는 약제학적 특성(용해도의 증가)에 긍정적으로 기여하고; 피페라진 모이어티가 이후 N-알킬화를 통해 원하는 코어 또는 연결기에 대한 부착점으로서 이용될 수 있다는 것을 보여줄 수 있다. 이러한 방식으로, 생성된 화합물은 그렇게 함으로써 모 소분자의 양호한 생화학적 또는 약제학적 특성을 보유한다. 또 다른 예에서, NHE-결합 화합물 시리즈의 SAR은 활성 또는 선택도에 수소 결합 도너가 중요하다는 것을 나타낼 수 있다. 코어 또는 연결기 모이어티는 이후 이 H-결합 도너가 보유된다는 것을 보장하도록 설계될 수 있다. 이 코어 및/또는 연결기는 H-결합 도너의 pKa를 약화시키거나 강화시켜서, 역가 및 선택도의 개선을 잠재적으로 허용하도록 추가로 설계될 수 있다. 또 다른 시나리오에서, 화합물에서의 방향족 고리는 pi 적층 효과 또는 pi 양이온 상호작용을 통해 생물학적 표적과 상호작용하는 중요한 약리단일 수 있다. 연결기 및 코어 모티프는 등배전자이거나 그렇지 않으면 소분자의 방향족 특징과 상승작용하도록 유사하게 설계될 수 있다. 따라서, 분자 시리즈 내의 구조-활성 관계가 이해되면, 관심 있는 분자는 필수 분자 인식 요소로서 작용하는 중요한 약리단으로 분해될 수 있다. 코어 또는 연결기 모티프의 설치를 고려할 때, 상기 모티프는 이 SAR을 조사하도록 설계될 수 있고, 이 모티프와 등배전자 및 등전자이도록 설계될 수 있어서, 생물학적 활성을 보유하지만 투과성이 상당히 감소한 화합물을 생성시킨다.

[0333] 화합물 시리즈의 SAR이 코어 또는 연결기 그룹의 설치에서 조사될 수 있는 또 다른 방식은 분자의 구역이 구조 변화에 민감하지 않다는 것을 이해하는 것이다. 예를 들어, 단백질 결합 화합물의 X선 공결정 구조는 용매 노출되고 표적과의 생산적인 상호작용에 관여하지 않는 화합물의 이 부분을 밝힐 수 있다. 이러한 구역은 이 구역에서의 화학적 변형이 "편평한 SAR"(즉, 생화학적 활성에 대해 최소 기여를 갖는 것으로 보이는 변형)을 생성시킬 때 경험적으로 또한 확인될 수 있다. 당업자는, 예를 들어 용해도를 개선하거나 ADME 특성을 강화시킬 수 있는 모티프를 설치함으로써, 화합물로 약제학적 특성에서 조작하기 위해 이러한 구역을 빈번히 조사하였다. 동일한 방식으로, 이러한 구역은 본 개시내용에 기재된 화합물을 생성하기 위해 코어 또는 연결기 그룹을 설치하기 위한 유리한 위치인 것으로 예상된다. 이 구역은 tPSA를 크게 증가시키기 위해, 예를 들어 매우 극성인 작용기, 예컨대 카복실산, 포스폰산, 설폰산 등을 첨가하기 위한 부위인 것으로 또한 예상된다.

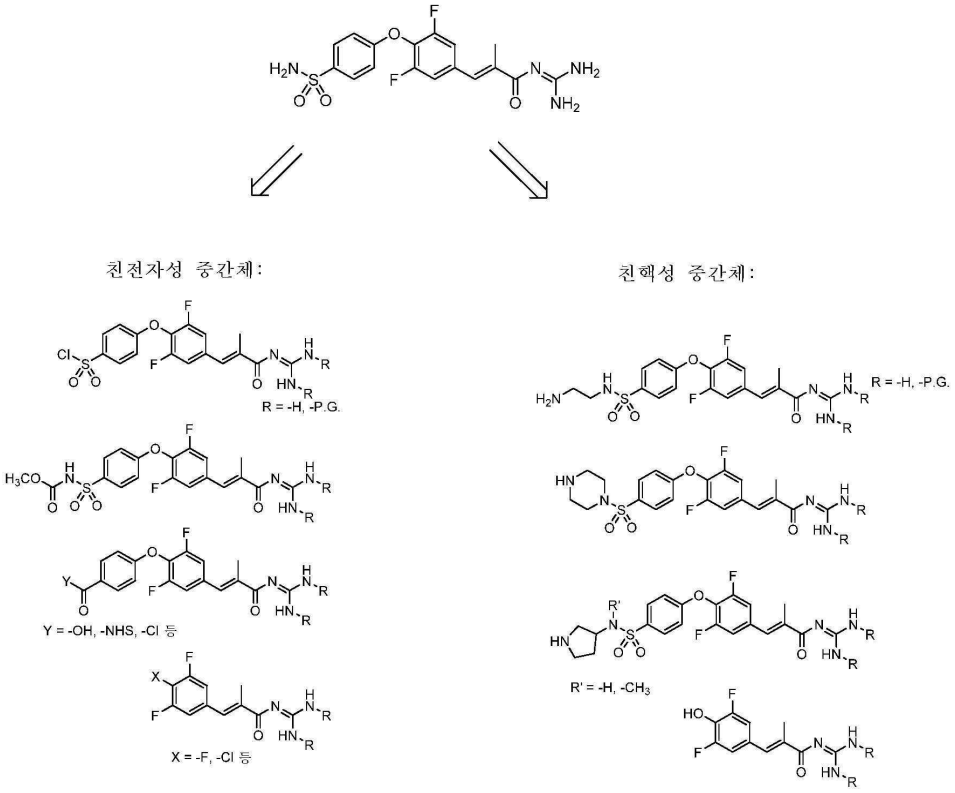
[0334] NHE-결합 활성을 나타내는 코어 및 연결기의 설계에서 고려해야 하는 또 다른 양상은 소수성 붕괴의 제한 또는 방지이다. 연장된 탄화수소 작용기를 갖는 화합물은 분자내 방식으로 이 자체의 공으로 붕괴하여, 원하는 생물학적 표적과의 상호작용을 위한 엔탈피 장벽을 증가시킬 수 있다. 따라서, 코어 및 연결기를 설계할 때, 이것은 바람직하게는 소수성 붕괴에 저항하도록 설계된다. 예를 들어, 입체배좌 구속, 예컨대 딱딱한 단환식, 이환식 또는 다환식 고리는 구조의 경질성을 증가시키기 위해 코어 또는 연결기에서 설치될 수 있다. 불포화 결합, 예컨대 알켄 및 알킨이 또한 또는 대안적으로 설치될 수 있다. 이러한 변형은 NHE-결합 화합물이 이의 표적과의 생산적인 결합에 접근 가능하다는 것을 보장할 수 있다. 더욱이, 연결기의 친수화도는 수소 결합 도너 또는 억셉터 모티프, 또는 이온성 모티프, 예컨대 GI 내에서 양성자화된 아민, 또는 탈양성자화된 산을 첨가함으로써 개선될 수 있다. 이러한 변형은 코어 또는 연결기의 친수화도를 증가시키고, 소수성 붕괴를 방지하는 것을 도울 것이다. 더욱이, 이러한 변형은 tPSA를 증가시킴으로써 생성된 화합물의 불투과성에 또한 기여할 것이다.

[0335] 상기 기재된 원칙에 일치하게 변형된 NHE-결합 소분자의 구체적인 예가 하기 예시되어 있다. 이 모이어티는 "Z"에 대한 이의 부착을 수월하게 하는 작용기(예를 들어, 코어 그룹, 코어, 또는 이탈기(L))를 나타낸다. 이 작용기는 친핵성 코어 또는 연결기와 반응할 수 있는 친전자체, 및 친전자성 코어 또는 연결기와 반응할 수 있는

친핵체를 포함할 수 있다. 소분자 NHE-결합 화합물은 예를 들어 보론산 기에 의해 유사하게 유도체화될 수 있고, 이것은 이후 팔라듐 매개 가교결합 반응을 통해 적절한 코어 또는 연결기와 반응할 수 있다. NHE-결합 화합물은 올레핀(이것은 이후 올레핀 복분해 화학을 통해 적절한 코어 또는 연결기와 반응할 수 있음), 또는 알킨 또는 아자이드(이것은 이후 [2 + 3] 중부가를 통해 적절한 코어 또는 연결기와 반응할 수 있음)를 또한 함유할 수 있다. 당업자는 원하는 코어 또는 연결기에 대한 NHE-결합 소분자의 손쉽고 특정한 부착을 허용하는 다양한 작용기를 고려할 수 있다. NHE의 예시적인 작용기화 유도체는 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다:

[0336] 반응식 1

[0337] 코어 및 연결기와의 반응을 수월하게 하는 친전자성 또는 친핵성 그룹을 나타내도록 작용기화된 신나모일구아니딘 NHE-결합 모이어티

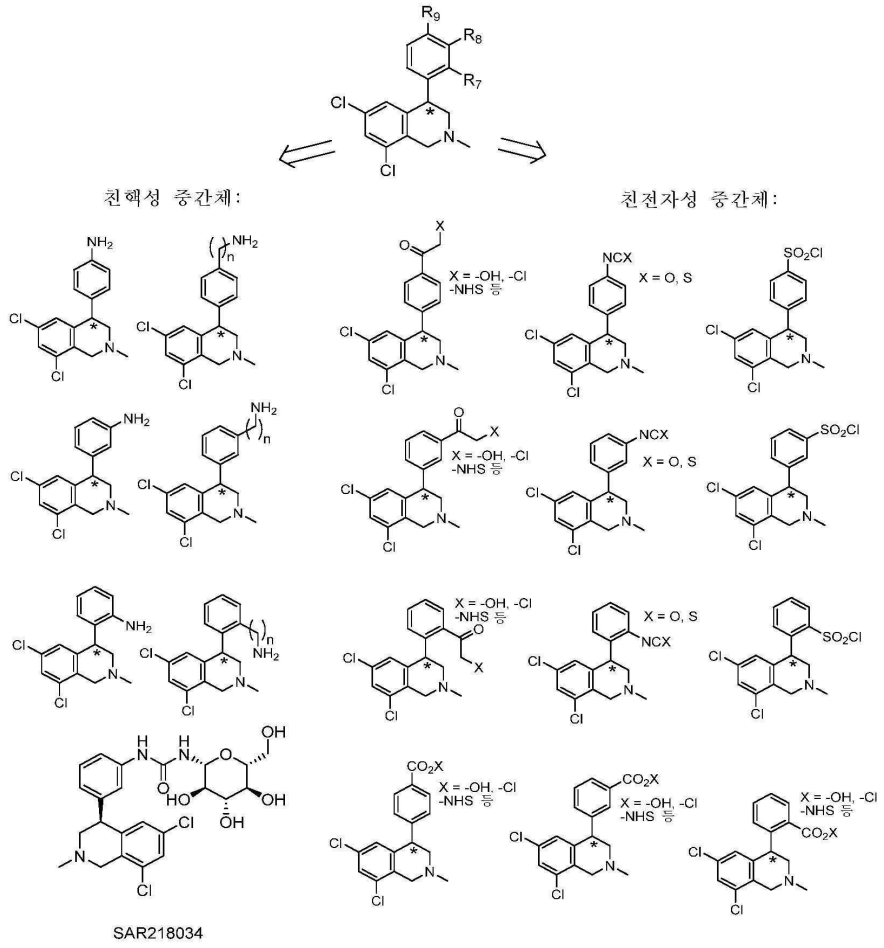


[0338]

[0339] 여기서, 상기 언급된 구조 내의 변수(예를 들어, R 등)는 미국 특허 제6,399,824호(이의 전체 내용은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨)에 정의되어 있다.

[0340] 반응식 2

[0341] 코어 및 연결기와의 반응을 수월하게 하는 친전자성 또는 친핵성 그룹을 나타내도록 작용기화된 테트라하이드로아이소퀴놀린 NHE-결합 모이어티



[0342]

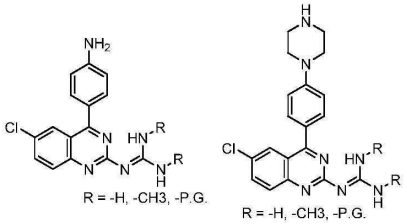
[0343] 여기서, 상기 언급된 구조 내의 변수(예를 들어, R_{7-9} 등)는 미국 특허 제6,911,453호(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 1-4열의 본문)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨)에 정의되어 있다. 또한 문헌[Linz et al., *Hypertension*. 60: 1560-7, 2012]을 참조한다.

[0344] 반응식 3

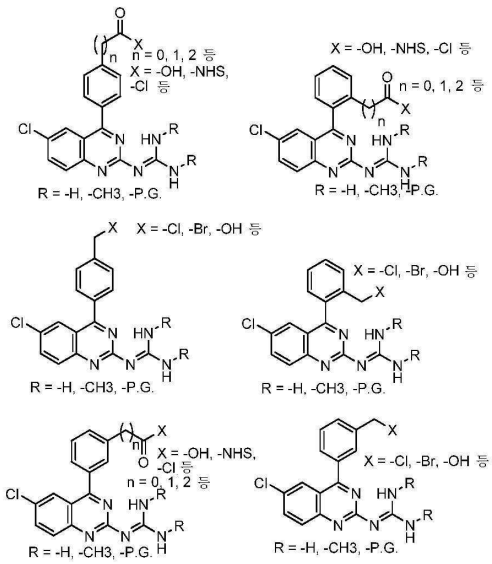
[0345] 코어 및 연결기와의 반응을 수월하게 하는 친전자성 또는 친핵성 그룹을 나타내도록 작용기화된 퀴나졸린 NHE-결합 모이어티



친핵성 중간체:



친전자성 중간체:



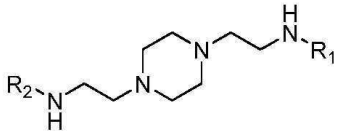
[0346]

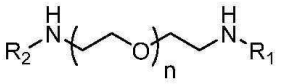
[0347] 여기서, 상기 언급된 구조 내의 변수(예를 들어, R_{7-9} 등)는 미국 특허 출원 제2005/0020612호 및 미국 특허 제6,911,453호(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 1-4열의 본문)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨)에 정의되어 있다.

[0348] 당업자가 적절한 친전자체 또는 친핵체에 의해 작용기화될 수 있는 다수의 코어 또는 연결기 모이어티를 고안할 수 있다는 것에 유의해야 한다. 용해도, 입체 효과 및 선호 구조-활성 관계와 일치되거나 이를 부여하는 이의 능력을 포함하는 몇몇 설계 고려에 기초하여 선택된 일련의 이러한 화합물이 하기 도시되어 있다. 그러나, 이와 관련하여, 하기 및 상기 제공된 구조가 오직 예시 목적이고, 따라서 제한 의미로 검토되지 않아야 한다는 것에 추가로 유의해야 한다.

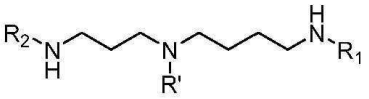
[0349] 예시적인 친전자성 및 친핵성 연결기 모이어티는 하기 예시된 연결기 모이어티를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다:

[0350] (친전자성 NHE-저해 유도체와 사용하기 위한) 친핵성 연결기

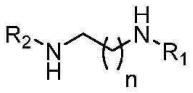




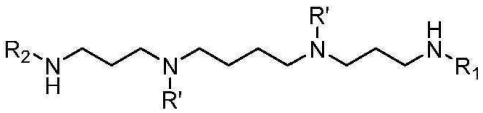
n = 2, 3, 4 등 ;
3.4 kDa, 5 kDa 등



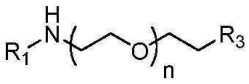
(-H, -CH3 등)



n = 2, 3, 4, 5, 6 등



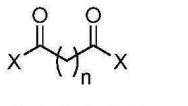
(R' = -H, -CH3 등)



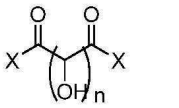
n = 2, 3, 4 등 ;
R3 = $-N_3$, $-CO_2H$, -CHO, -OH, -SH,
$-C=CH_2$, $-C\equiv CH$ 등
3.4 kDa, 5 kDa 등

[0351]

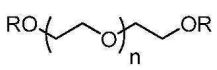
[0352] (친핵성 NHE-저해 유도체와 사용하기 위한) 친전자성 연결기



n = 0, 1, 2, 3, 4 등
X = -OH, -Cl, -NHS 등



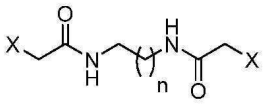
n = 1, 2, 3, 4 등
X = -OH, -Cl, -NHS 등



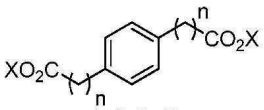
n = 2, 3, 4 등;
3.4 kDa, 5 kDa 등
R = 토실, 메실 등



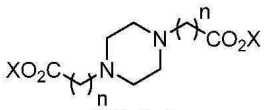
n = 2, 3, 4 등;
3.4 kDa, 5 kDa 등
R = 토실, 메실 등



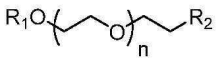
n = 2, 3, 4, 5, 6 등
X = -Cl, -Br, -OTs 등



n = 1, 2, 3 등
X = -Cl, -NHS, OH 등



n = 1, 2, 3 등
X = -Cl, -NHS, OH 등



n = 2, 3, 4 등;
3.4 kDa, 5 kDa 등
R_1 = 토실, 메실 등
R_2 = $-N_3$, $-CO_2H$, -CHO, -OH, -SH,
$-C=CH_2$, $-C\equiv CH$ 등

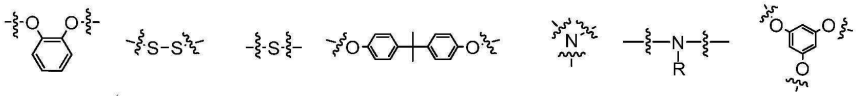
[0353]

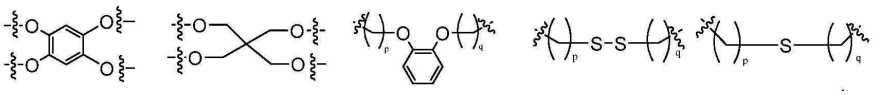
[0354] 각각의 기재된 실시형태(NHE-결합 소분자가 코어, 예컨대 원자, 또 다른 소분자, 중합체 모이어티, 올리고머 모이어티, 또는 비반복 모이어티에 연결된 실시형태를 포함) 내의 연결 모이어티(L)는 예를 들어 친수성 및/또는 소수성일 수 있는 약 1개 내지 약 200개의 원자, 또는 약 1개 내지 약 100개의 원자, 또는 약 1개 내지 약 50개의 원자를 포함하는 화학적 연결기, 예컨대 결합 또는 다른 모이어티일 수 있다. 일 실시형태에서, 연결 모이어티는 예를 들어 당해 분야에 공지된 리빙 자유 라디칼 중합 접근법을 이용하여 중합체 골격에 그래프팅된 중합체 모이어티일 수 있다. 바람직한 L 구조 또는 모이어티는 예를 들어 올리고에틸렌 글라이콜, 올리고펩타이드, 올리고에틸렌이민, 올리고테트라메틸렌 글라이콜 및 올리고카프로락톤으로부터 또한 선택될 수 있다.

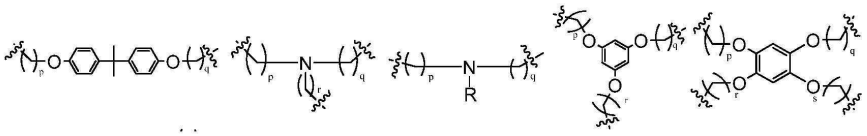
[0355] 기재된 바대로, 코어 모이어티는 각각의 경우에 L에 대한 하나 이상의 부착 부위를 갖는 원자, 소분자, 올리고머, 덴드리머 또는 중합체 모이어티일 수 있다. 예를 들어, 코어 모이어티는 예를 들어 알킬, 페닐, 아릴, 알케닐, 알키닐, 헤테로사이클릭, 아민, 에터, 설파이드, 다이설파이드, 하이드라진으로 이루어진 군으로부터 선택된 비반복 모이어티(화합물에 대한 연결 점을 포함하는 전체로서 생각됨), 및 산소, 황, 설포닐, 포스포닐, 하이드록실, 알콕실, 아민, 티올, 에터, 카보닐, 카복실, 에스터, 아마이드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로

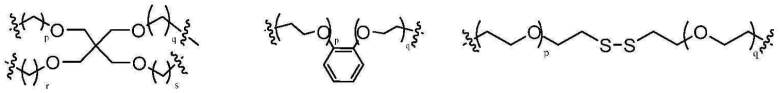
사이클릭에 의해 치환된 임의의 상기, 및 (각각의 순열의) 이들의 조합을 포함하는 모이어티일 수 있다. 비반복 모이어티는, (예를 들어, 중합체 또는 올리고머의 의미에서) 전체로서 모이어티를 구성하는 별개의 반복 단위를 갖지 않으면서, 이의 부분 또는 분절 내에(예를 들어, 알킬 분절 내에) 반복 단위(예를 들어, 메틸렌)를 포함할 수 있다.

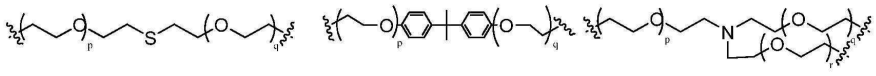
[0356] 예시적인 코어 모이어티는 실시예에 예시된 코어 모이어티 및 예를 들어 하기와 같은 에터 모이어티, 에스터 모이어티, 설파이드 모이어티, 다이설파이드 모이어티, 아민 모이어티, 아릴 모이어티, 알콕시 모이어티 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다:

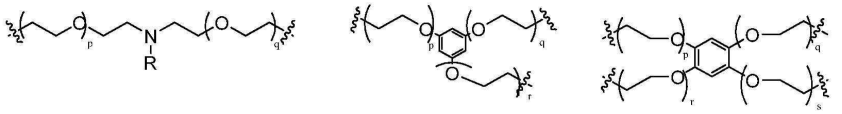
[0357] 

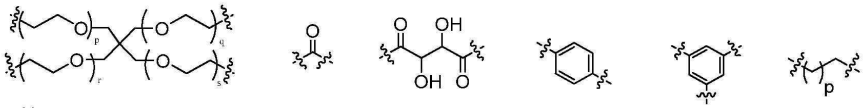
[0358] 

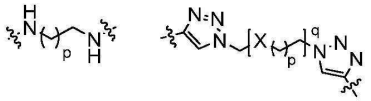
[0359] 

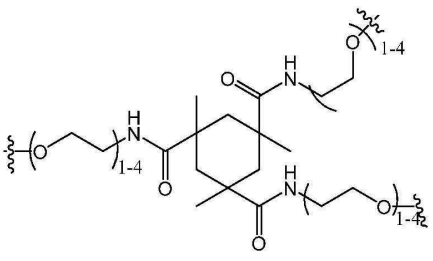
[0360] 

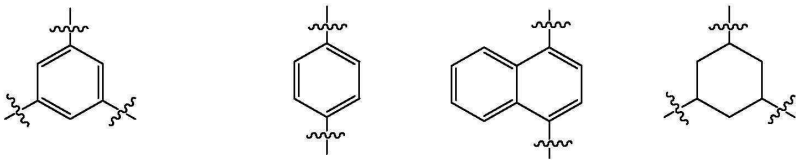
[0361] 

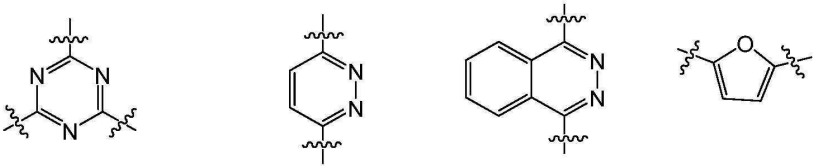
[0362] 

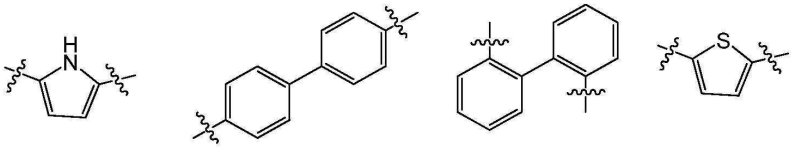
[0363] 

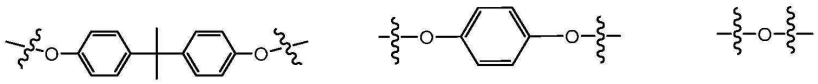
[0364] 

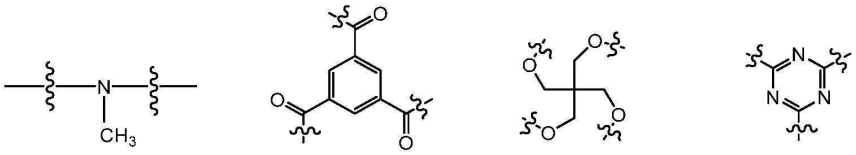
[0365] 

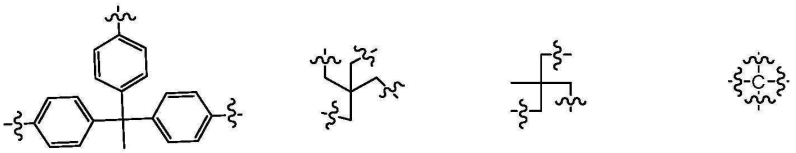
[0366] 

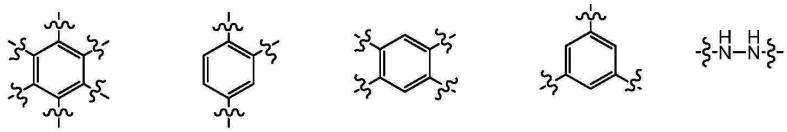
[0367] 

[0368] 

[0369] 

[0370] 

[0371] 

[0372] 

[0373] 여기서, 파괴 결합(즉, 이에 걸쳐 물결 결합( )을 갖는 것)은 NHE-결합 화합물을 나타내는 NHE-결합 화합물 또는 연결기 모이어티에 대한 연결 점이고, 상기 연결 점은 약제 화학의 분야에 공지된 화학물질 및 작용기를 사용하여 만들어질 수 있고; 추가로 p, q, r 및 s는 각각 약 0 내지 약 48, 바람직하게는 약 0 내지 약 36, 또는 약 0 내지 약 24, 또는 약 0 내지 약 16의 범위의 독립적으로 선택된 정수이다. 몇몇 경우에, p, q, r 및 s는 각각 약 0 내지 12의 범위의 독립적으로 선택된 정수일 수 있다. 추가로, R은 할라이드, 하이드록실, 아민, 티올, 에터, 카보닐, 카복실, 에스터, 아마이드, 카보사이클릭, 헤테로사이클릭, 및 이들의 조합을 포함하는 모이어티로부터 일반적으로 선택된 치환기 모이어티일 수 있다.

[0374] 또 다른 접근법에서, 코어 모이어티는 반복적으로 분지된 분자로서 정의되고(예를 들어, 문헌[J. M. J. Frechet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Ltd. NY, NY, 2001] 참조), 도 17에 표시된 덴드리머이다.

[0375] 이 접근법에서, NHE-결합 소분자는 L을 통해 덴드리머의 말초에 위치한 하나의, 몇 개의 또는 임의로 모든 말단에 부착된다. 또 다른 접근법에서, 덴드론(dendron)이라 칭하고 상기 예시된 덴드리머 빌딩 블록은 코어로서 사용되고, 여기서 NHE 빌딩 그룹은 덴드론의 말초에 위치한 하나의, 몇 개의 또는 임의로 모든 말단에 부착된다.

본 명세서에서 세대의 수는 통상적으로 약 0 내지 약 6, 바람직하게는 약 0 내지 약 3이다. (세대는 예를 들어 문헌[J. M. J. Frechet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Ltd. NY, NY]에 정의되어 있다.) 덴드리머 및/또는 덴드론 구조는 당해 분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 (i) 문헌[J. M. J. Frechet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Ltd. NY, NY]; (ii) 문헌[George R Newkome, Charles N. Moorefield and Fritz Vogtle, *Dendrimers and Dendrons: Concepts, Syntheses, Applications*, VCH Verlagsgesellschaft Mbh]; 및 (iii) 문헌[Boas, U., Christensen, J.B., Heegaard, P.M.H., *Dendrimers in Medicine and Biotechnology: New Molecular Tools*, Springer, 2006]에 표시되거나 이에 의해 예시된 것을 포함한다.

[0376] 훨씬 또 다른 접근법에서, 코어 모이어티는 중합체 모이어티 또는 올리고머 모이어티일 수 있다. 중합체 또는 올리고머는 각각의 경우에 독립적으로 생각될 수 있고, 알킬(예를 들어, $-CH_2-$), 치환 알킬(예를 들어, $-CH_R-$(여기서, 예를 들어 R은 하이드록시임), 알케닐, 치환 알케닐, 알키닐, 치환 알키닐, 페닐, 아릴, 헤테로사이클릭, 아민, 에터, 설파이드, 다이설파이드, 하이드라진으로부터 선택된 반복 모이어티, 및 산소, 황, 설포닐, 포스포닐, 하이드록실, 알콕실, 아민, 티올, 에터, 카보닐, 카복실, 에스터, 아마이드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로사이클릭에 의해 치환된 임의의 상기, 및 이들의 조합을 포함하는 모이어티로 이루어진 반복 단위를 포함한다. 훨씬 또 다른 접근법에서, 코어 모이어티는 에틸렌 단량체(예를 들어, 하기 본 명세서의 다른 곳에 기재된 에틸렌 단량체 등)의 중합으로부터 생긴 반복 단위를 포함한다.

[0377] 본 명세서에 개시된 다양한 치료 방법에서 사용하기 위한 다원자가인 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 NHE-결합 화합물을 구성하는 데 있어서 유용한 중합체 모이어티에 바람직한 중합체는 임의의 적합한 기법, 예컨대 자유 라디칼 중합, 융합 중합, 부가 중합, 개환 중합에 의해 제조될 수 있고/있거나, 천연 발생 중합체, 예컨대 사카라이드 중합체로부터 유도될 수 있다. 추가로, 몇몇 실시형태에서, 임의의 이들 중합체 모이어티는 작용기화될 수 있다.

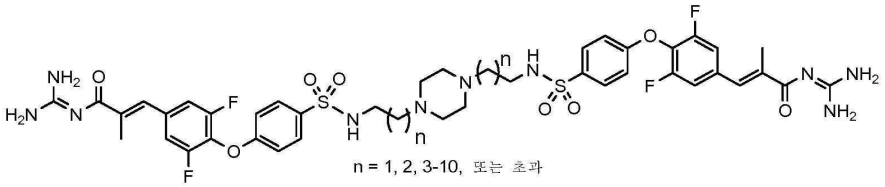
[0378] 이러한 화합물의 제조에 유용한 폴리사카라이드의 예는 셀룰로스 물질, 헤미셀룰로스, 알킬 셀룰로스, 하이드록시알킬 셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 설포에틸셀룰로스, 전분, 자일란, 아밀로펙틴, 콘드로이친, 히알우로네이트, 헤파린, 구아, 잔탄, 만난, 갈락토만난, 키틴 및/또는 키토산을 포함하는 식물성 또는 동물성 기원으로부터의 물질을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 적어도 몇몇 경우에 GI 관의 생리학적 조건 하에 분해되지 않거나 상당히 분해되지 않는 중합체 모이어티(예컨대, 예를 들어 카복시메틸셀룰로스, 키토산 및 설포에틸셀룰로스)가 더 바람직하다.

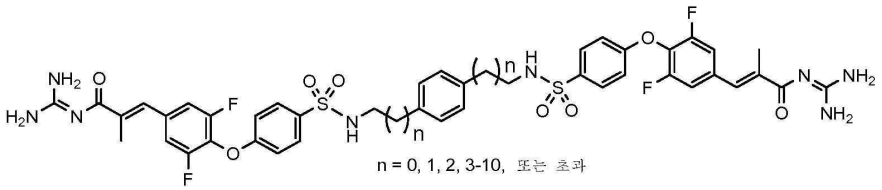
[0379] 자유 라디칼 중합이 사용될 때, 중합체 모이어티는 예를 들어 아크릴, 메타크릴, 스타이렌, 비닐 및 다이엔을 포함하는 다양한 종류의 단량체로부터 제조될 수 있고, 이의 통상적인 예는 하기 제공된다: 스타이렌, 치환 스타이렌, 알킬 아크릴레이트, 치환 알킬 아크릴레이트, 알킬 메타크릴레이트, 치환 알킬 메타크릴레이트, 아크릴로나이트릴, 메타크릴로나이트릴, 아크릴아마이드, 메타크릴아마이드, N-알킬아크릴아마이드, N-알킬메타크릴아마이드, N,N-다이알킬아크릴아마이드, N,N-다이알킬메타크릴아마이드, 아이소프렌, 뷰타다이엔, 에틸렌, 비닐 아세테이트, 및 이들의 조합. 이들 단량체의 작용기화 버전이 또한 사용될 수 있고, 임의의 이들 단량체는 공단량체로서 다른 단량체와 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용에서 사용될 수 있는 구체적인 단량체 또는 공단량체는 메틸 메타크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트, 프로필 메타크릴레이트(모든 이성질체), 뷰틸 메타크릴레이트(모든 이성질체), 2-에틸헥실 메타크릴레이트, 아이소보밀 메타크릴레이트, 메타크릴산, 벤질 메타크릴레이트, 페닐 메타크릴레이트, 메타크릴로나이트릴, α-메틸스타이렌, 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 프로필 아크릴레이트(모든 이성질체), 뷰틸 아크릴레이트(모든 이성질체), 2-에틸헥실 아크릴레이트, 아이소보밀 아크릴레이트, 아크릴산, 벤질 아크릴레이트, 페닐 아크릴레이트, 아크릴로나이트릴, 스타이렌, 글라이시딜 메타크릴레이트, 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트, 하이드록시프로필 메타크릴레이트(모든 이성질체), 하이드록시뷰틸 메타크릴레이트(모든 이성질체), N,N-다이메틸아미노에틸 메타크릴레이트, N,N-다이에틸아미노에틸 메타크릴레이트, 트라이에틸렌글라이콜 메타크릴레이트, 이타콘산 무수물, 이타콘산, 글라이시딜 아크릴레이트, 2-하이드록시에틸 아크릴레이트, 하이드록시프로필 아크릴레이트(모든 이성질체), 하이드록시뷰틸 아크릴레이트(모든 이성질체), N,N-다이메틸아미노에틸 아크릴레이트, N,N-다이에틸아미노에틸 아크릴레이트, 트라이에틸렌글라이콜 아크릴레이트, 메타크릴아마이드, N-메틸아크릴아마이드, N,N-다이메틸아크릴아마이드, N-tert-뷰틸메타크릴아마이드, N-n-뷰틸메타크릴아마이드, N-메틸올메타크릴아마이드, N-에틸올메타크릴아마이드, N-tert-뷰틸아크릴아마이드, N-N-뷰틸아크릴아마이드, N-메틸올아크릴아마이드, N-에틸올아크릴아마이드, 4-아크릴로일몰폴린, 비닐 벤조산(모든 이성질체), 다이에틸아미노스타이렌(모든 이성질체), a-메틸비닐 벤조산(모든 이성질체), 다이에틸아미노 α-메틸스타이렌(모든 이성질체), p-비닐벤젠 설폰산, p-비닐

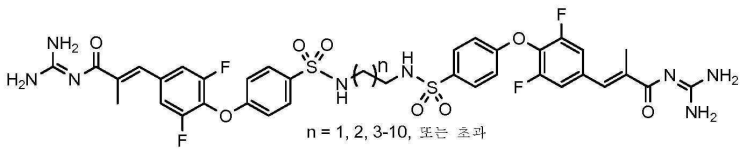
벤젠 설포닉 나트륨염, 알콕시 및 알킬 실란 작용기 단량체, 말레산 무수물, N-페닐말레이미드, N-뷰틸말레이미드, 뷰타다이엔, 아이소프렌, 클로로프렌, 에틸렌, 비닐 아세테이트, 비닐폼아마이드, 알릴아민, 비닐피리딘(모든 이성질체), 불화 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 및 이들의 조합을 포함한다. 폴리에틸렌이민 및 폴리에터, 예컨대 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리프로필렌 옥사이드, 및 이들의 공중합체를 포함하는 주요 사슬 이종원자 중합체 모이어티가 또한 사용될 수 있다.

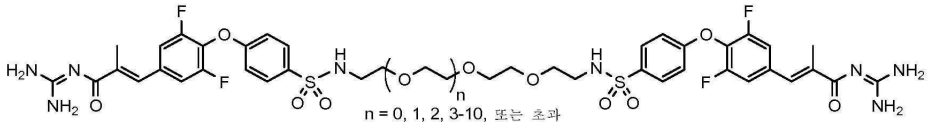
[0380] 특정한 일 실시형태에서, NHE-결합 소분자, NHE가 부착되거나 달리 일부인 중합체는 폴리올(예를 들어, 예를 들어 하이드록실 치환 알킬, 예컨대 -CH(OH)-의 반복 단위를 갖는 중합체)이다. 폴리올, 예컨대 모노- 및 다이사카라이드는, 이것 위의 환원 또는 환원성 말단 기와 함께 또는 이것 없이, 예를 들어 상기 화합물을 실질적으로 불투과성으로 만드는 추가의 작용기를 형성하기 위한 우수한 후보일 수 있다.

[0381] 특정한 일 실시형태에서, NHE-결합 소분자, NHE는 중합체 사슬의 말단 중 하나 또는 둘 다에서 부착된다. 더 구체적으로, 본 개시내용의 다가 실시형태에 대한 훨씬 또 다른 대안적인 접근법에서, 하기 예시적인 구조 중 하나를 갖는 거대분자(예를 들어, 중합체 또는 올리고머)는 본 명세서에 기재된 바대로 설계되고 구성될 수 있다:

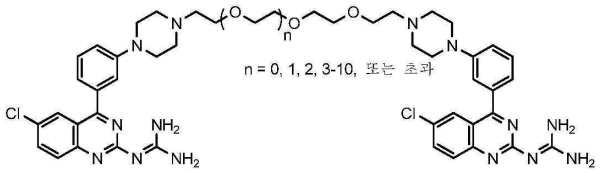
[0382] 

[0383] 

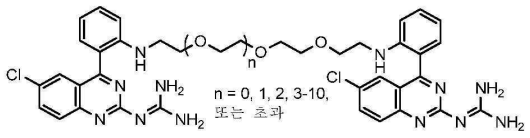
[0384] 

[0385] 

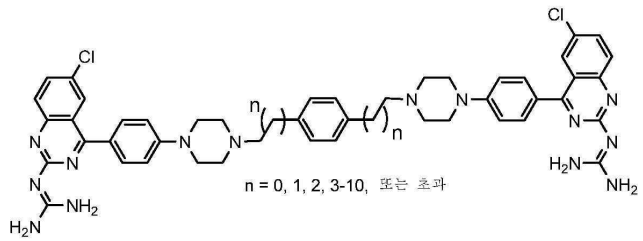
[0386] 

[0387] 

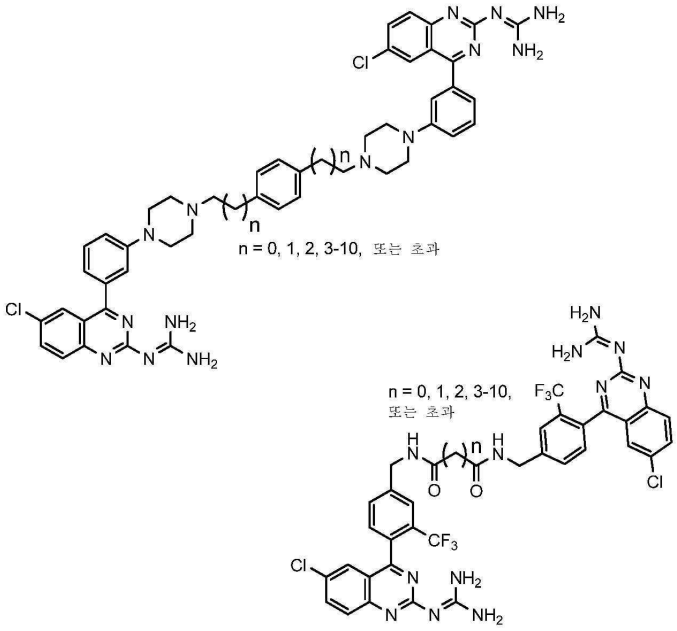
[0388]



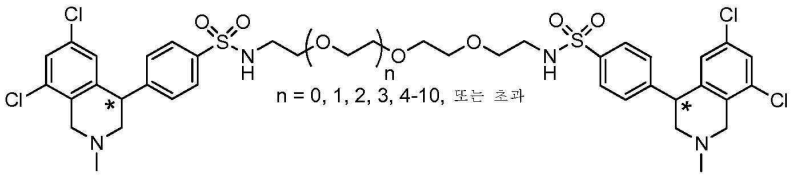
[0389]



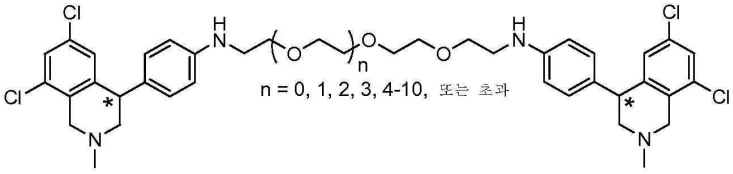
[0390]

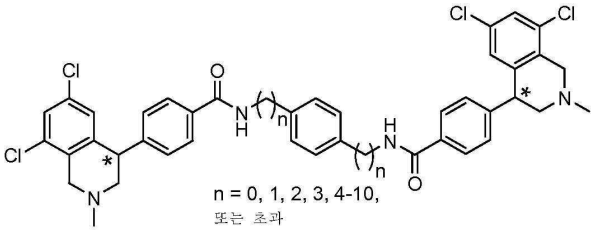


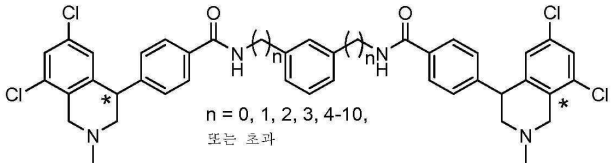
[0391]

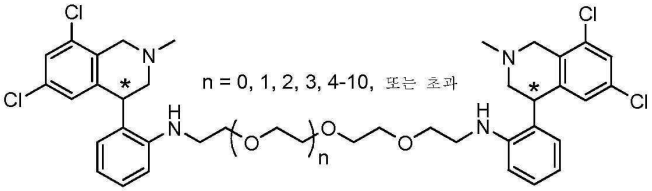


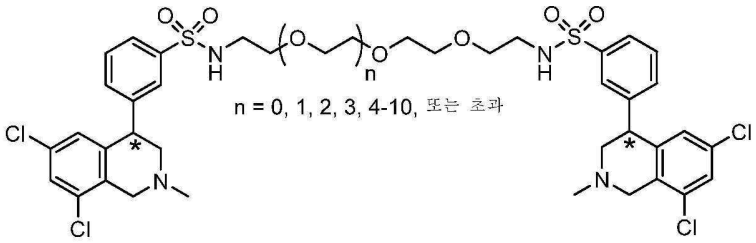
[0392]

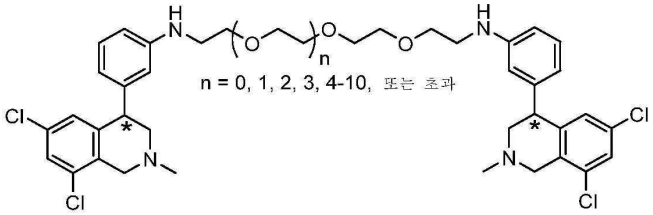


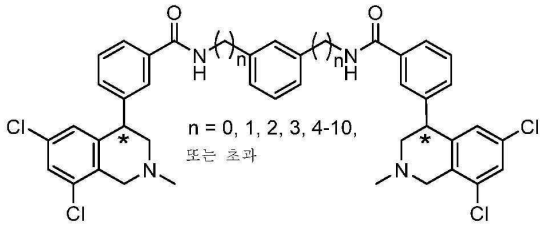
[0393] 

[0394] 

[0395] 

[0396] 

[0397] 

[0398] 

[0399] 

[0400] 화학식 (XIIA) 또는 (XIIB) 내의 반복 모이어티가 본 명세서에서 상기 언급된 방법에 의해 제조된 중합체 및 공

중합체의 반복 단위를 일반적으로 포함한다는 것에 추가로 유의해야 한다.

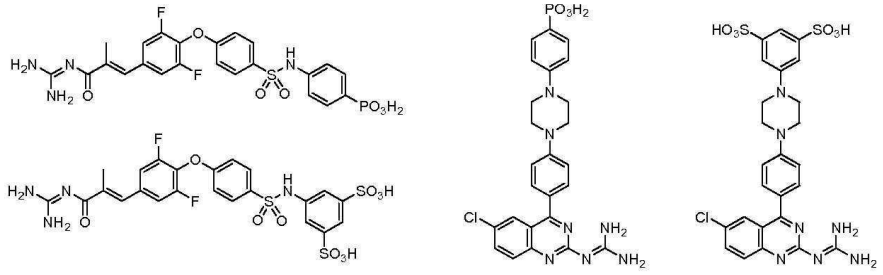
[0401] 본 명세서에서 상기 개시된 코어 모이어티를 형성하는 올리고머 및 중합체의 다양한 특성이 일반적으로 당해 분야에 공지된 실험 수단 및 원칙을 이용하여 소정의 사용 또는 적용을 위해 최적화될 수 있다는 것에 유의해야 한다. 예를 들어, 본 명세서에서 상기 제시된 화합물 또는 구조의 전체 분자량은 비흡수성, 저해 지속 및/또는 역가를 성취하도록 선택될 수 있다.

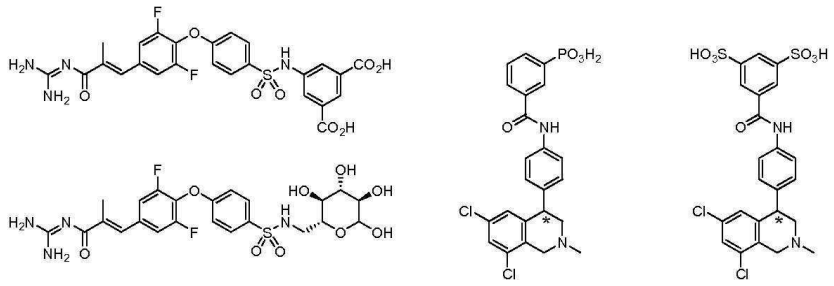
[0402] 추가로, 본 명세서에서 화학식 (I)의 구조로 일반적으로 표시된 화합물 및/또는 예를 들어 본 명세서에 인용된 많은 특허 및 특허 출원(예를 들어, US 5866610; US 6399824; US 6911453; US 6703405; US 6005010; US 6887870; US 6737423; US 7326705; US 55824691(WO 94/026709); US 6399824(WO 02/024637); US 2004/0339001(WO 02/020496); US 2005/0020612(WO 03/055490); WO 01/072742; CA 2387529(WO 01021582); CA 02241531(WO 97/024113); US 2005/0113396(WO 03/051866); US 2005/0020612; US 2005/0054705; US 2008/0194621; US 2007/0225323; US 2004/0039001; US 2004/0224965; US 2005/0113396; US 2007/0135383; US 2007/0135385; US 2005/0244367; US 2007/0270414; 및 CA 2177007(EP 0744397)(이의 전체 내용은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨) 참조)에 개시된 것, 예컨대 이 화합물 또는 구조가 중합체 골격 또는 사슬로부터 펜던트된 것을 포괄하거나 포함하는 중합체 실시형태와 관련하여, 중합체 골격 또는 사슬의 조성, 및 중합체의 전체 크기 또는 분자량 및/또는 이것 위에 존재하는 펜던트 분자의 수는 의도되는 적용 또는 사용의 관점에서 당해 분야에 공지된 다양한 원칙에 따라 선택될 수 있다.

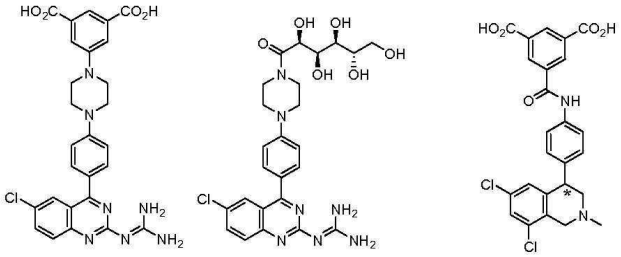
[0403] NHE-결합 화합물의 중합체 조성과 관련하여, 예를 들어 합성 및/또는 천연 발생 지방족, 지환족 및/또는 방향족 중합체를 포함하는 다수의 중합체가 사용될 수 있다는 것에 유의해야 한다. 바람직한 실시형태에서, 중합체 모이어티는 GI 관의 생리학적 조건 하에 안정하다. "안정한"이란, 중합체 모이어티가 분해하지 않거나, 상당히 분해하지 않거나, 본질적으로 GI 관의 생리학적 조건 하에 분해하지 않는다는 것을 의미한다. 예를 들면, 중합체 모이어티 중 적어도 약 90%, 바람직하게는 적어도 약 95%, 더 바람직하게는 적어도 약 98%, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 약 99%가 위장관에서의 적어도 약 5시간, 적어도 약 12시간, 적어도 약 18시간, 적어도 약 24시간, 또는 적어도 약 48시간의 체류 후에도 분해되지 않거나 온전하게 있는다. 위장관에서의 안정성은 위장관 모방체, 예를 들어 위 모방체 또는 소장의 장 모방체(대략 이것에서의 하나 이상의 위치에서 생리학적 조건을 모델로 함)를 사용하여 평가될 수 있다.

[0404] 코어 모이어티로서 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 중합체 모이어티는 소수성, 친수성, 양친매성, 비하전 또는 비이온성, 음성 하전 또는 양성 하전, 또는 이들의 조합일 수 있다. 추가로, 중합체 모이어티의 중합체 구성은 바람직하게는 상기 기재된 바와 같은 원하는 용해도 및/또는 안정성 특징을 생성하도록 선택된 선형, 그래프트형, 빗형(comb), 블록형(block), 별형(star) 및/또는 덴드리머형일 수 있다.

[0405] 추가로 또는 대안적으로, tPSA를 증가시켜서, 생성된 화합물의 불투과성에 기여하는 NHE-결합 소분자에 변형이 이루어질 수 있다. 이러한 변형은 바람직하게는 이중 음이온, 예컨대 포스포네이트, 말로네이트, 설포네이트 등, 및 폴리올, 예컨대 탄수화물 등의 첨가를 포함한다. tPSA가 증가된 NHE의 예시적인 유도체는 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다:

[0406] 

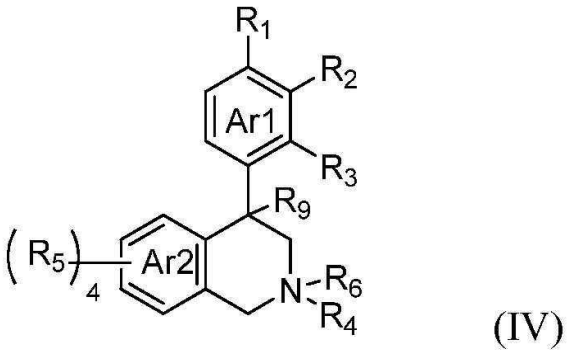
[0407] 



[0408]

[0409] *(ii). 예시적인 실시형태*

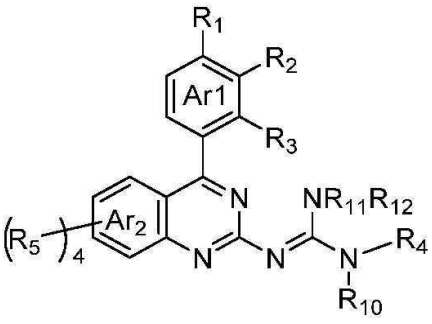
[0410] 본 개시내용의 하나 이상의 특히 바람직한 실시형태에서, "NHE-Z" 분자는 다가; 즉 NHE3에 결합하고/하거나 이를 조절하고 GI 관 또는 신장에서 포스페이트 수송을 또한 저해하도록 효과적으로 작용하는 2개 이상의 모이어티를 함유하는 분자이다. 이러한 실시형태에서, NHE-Z 분자는 예를 들어 하기 화학식 (IV), (V), (VI) 또는 (VII) 중 하나로부터 선택될 수 있다:



(IV)

[0411]

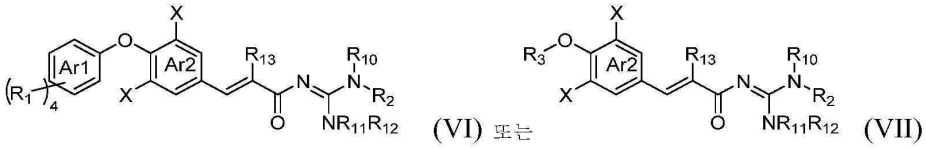
[0412] 식 중, R_1, R_2, R_3, R_5 및 R_9는 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR7R8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ 및 $-NR_7SO_2NR_8$로부터 선택되고, R_7 및 R_8은 H 또는 L로부터 독립적으로 선택되되, 적어도 하나는 L이며, L은 치환 또는 비치환 하이드로카빌, 헤테로하이드로카빌, 폴리알킬렌 글라이콜 및 폴리올로 이루어진 군으로부터 선택되고, 추가로 L은 반복 단위를 적어도 하나의 다른 반복 단위 및/또는 다가 화합물의 치환 또는 비치환 하이드로카빌, 헤테로하이드로카빌, 폴리알킬렌 글라이콜, 폴리올, 폴리아민, 또는 폴리아크릴아마이드로부터 독립적으로 선택된 적어도 하나의 다른 코어 모이어티에 연결하며; R_4는 H, C_1-C_7 알킬 또는 L로부터 선택되고, L은 상기 기재된 바와 같으며; R_6은 부재하거나, H 및 C_1-C_7 알킬로부터 선택되고; Ar1 및 Ar2는 독립적으로 방향족 고리, 또는 대안적으로 헤테로방향족 고리(이것에서의 탄소 원자 중 하나 이상은 N, O 또는 S 원자로 대체됨)를 나타낸다;



(V)

[0413]

[0414] 식 중, R_1, R_2 및 R_3은 각각 헤테로사이클릭 연결기에 의해 고리 Ar1에 임의로 연결되고, 추가로 H, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ 및 $-NR_7SO_2NR_8$로부터 독립적으로 선택되며, R_7 및 R_8은 H 또는 L로부터 독립적으로 선택되되, 적어도 하나는 L이고, L은 치환 또는 비치환 하이드로카빌, 헤테로하이드로카빌, 폴리알킬렌 글라이콜 및 폴리올로 이루어진 군으로부터 선택되며, 추가로 L은 반복 단위를 적어도 하나의 다른 반복 단위 및/또는 다가 화합물의 치환 또는 비치환 하이드로카빌, 헤테로하이드로카빌, 폴리알킬렌 글라이콜, 폴리올, 폴리아민, 또는 폴리아크릴아마이드로부터 독립적으로 선택된 적어도 하나의 다른 코어 모이어티에 연결하고; R_4 및 R_{12}는 H 또는 L로부터 독립적으로 선택되며, L은 상기 정의된 바와 같고; R_{10} 및 R_{11}은, 존재할 때, H 및 C_1-C_7 알킬로부터 독립적으로 선택되며; Ar1 및 Ar2는 독립적으로 방향족 고리, 또는 대안적으로 헤테로방향족 고리(이것에서의 탄소 원자 중 하나 이상은 N, O 또는 S 원자로 대체됨)를 나타낸다;

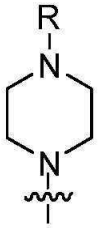


(VI) 또는 (VII)

[0415]

[0416] 식 중, X는 각각 동일하거나 상이할 수 있는 할로겐 원자이고; R_1은 $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ 및 $-NR_7SO_2NR_8$로부터 선택되며, R_7 및 R_8은 H 또는 L로부터 독립적으로 선택되되, 적어도 하나는 L이고, L은 치환 또는 비치환 하이드로카빌, 헤테로하이드로카빌, 폴리알킬렌 글라이콜 및 폴리올로 이루어진 군으로부터 선택되며, 추가로 L은 반복 단위를 적어도 하나의 다른 반복 단위 및/또는 다가 화합물의 치환 또는 비치환 하이드로카빌, 헤테로하이드로카빌, 폴리알킬렌 글라이콜, 폴리올, 폴리아민, 또는 폴리아크릴아마이드로부터 독립적으로 선택된 적어도 하나의 다른 코어 모이어티에 연결하고; R_3은 H 또는 L로부터 선택되며, L은 상기 기재된 바와 같고; R_{13}은 치환 또는 비치환 C_1-C_8 알킬로부터 선택되며; R_2 및 R_{12}는 H 또는 L로부터 독립적으로 선택되고, L은 상기 기재된 바와 같으며; R_{10} 및 R_{11}은, 존재할 때, H 및 C_1-C_7 알킬로부터 독립적으로 선택되고; Ar1은 방향족 고리, 또는 대안적으로 헤테로방향족 고리(이것에서의 탄소 원자 중 하나 이상은 N, O 또는 S 원자로 대체됨)를 나타내며; Ar2는 방향족 고리, 또는 대안적으로 헤테로방향족 고리(이것에서의 탄소 원자 중 하나 이상은 N, O 또는 S 원자로 대체됨)를 나타낸다.

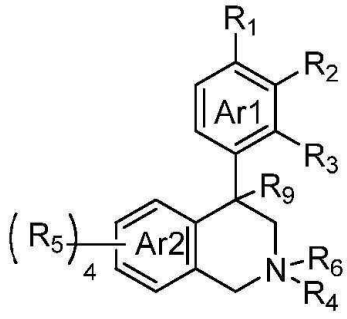
[0417] 화학식 (V)의 구조를 위한 특정한 일 실시형태에서, R_1, R_2 및 R_3 중 하나는 고리 Ar1에 연결되고/되거나, R_5는 하기 구조를 갖는 헤테로사이클릭 연결기에 의해 고리 Ar2에 연결된다:



[0418]

[0419] 식 중, R은 이에 결합된 R_1, R_2, R_3 또는 R_5를 나타낸다.

[0420] 특정한 일 실시형태에서, NHE-결합 소분자는 하기 화학식 (IV)의 구조를 갖거나 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약학적으로 허용가능한 염이다:

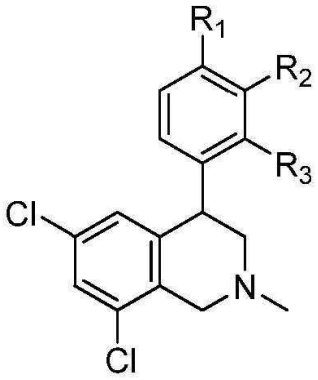


(IV)

[0421]

[0422] 식 중, R_1, R_2, R_3, R_5 및 R_9는 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ 및 $-NR_7SO_2NR_8$로부터 선택되고, R_7 및 R_8은 H 또는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 독립적으로 선택되되, 적어도 하나는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합이며; R_4는 H, C_1-C_7 알킬 또는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 선택되고; R_6은 부재하거나, H 및 C_1-C_7 알킬로부터 선택되며; Ar1 및 Ar2는 독립적으로 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리를 나타낸다.

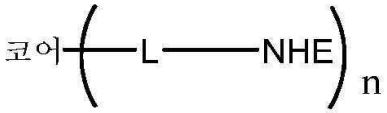
[0423] 상기 실시형태의 추가의 특정한 실시형태에서, NHE-결합 소분자는 하기 구조를 갖거나 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0424]

[0425] 식 중, R_1, R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ 및 $-NR_7SO_2NR_8$로부터 선택되고, R_7 및 R_8은 H 또는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 독립적으로 선택되되, 적어도 하나는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합이다.

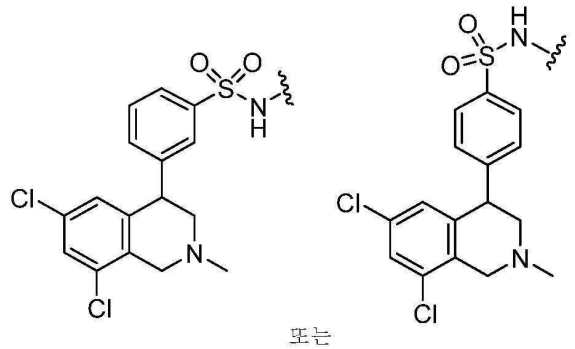
[0426] 일 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 (X)의 구조를 갖는다:



(X)

[0427]

[0428] 상기 실시형태의 추가의 특정한 실시형태에서, NHE-결합 소분자는 하기 구조 중 하나를 갖거나 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약학적으로 허용가능한 염이다:



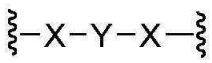
또는

[0429] .

[0430] 상기 실시형태의 추가의 특정한 실시형태에서, L은 폴리알킬렌 글라이콜 연결기, 예컨대 폴리에틸렌 글라이콜 연결기이다.

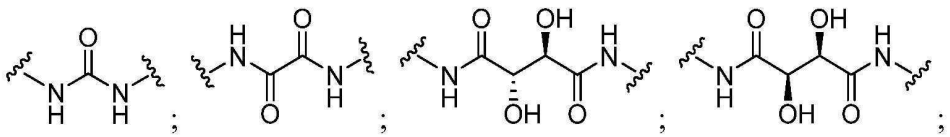
[0431] 상기 실시형태의 추가의 특정한 실시형태에서, n은 2이다.

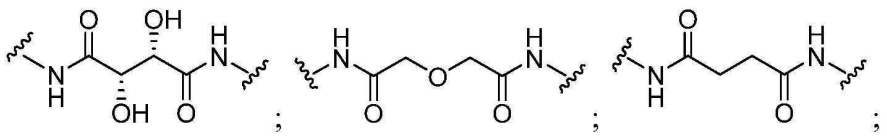
[0432] 상기 실시형태의 추가의 특정한 실시형태에서, 코어는 하기 구조를 갖는다:

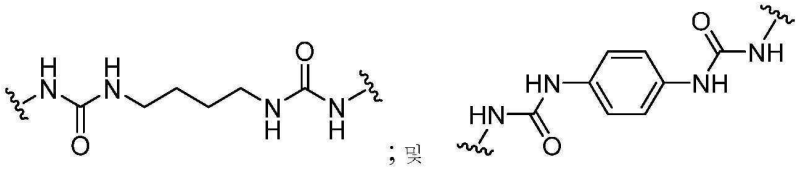
[0433] 

[0434] 식 중, X는 결합, -O-, -NH-, -S-, C_{1-6}알킬렌, -NHC(=O)-, -C(=O)NH- -NHC(=O)NH-, $-SO_2NH-$ 및 $-NHSO_2-$로 이루어진 군으로부터 선택되고; Y는 결합, 임의로 치환된 C_{1-8}알킬렌, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 폴리에틸렌 글라이콜 연결기, $-(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-6}-$ 및 $-(CH_2)_{1-6}NY_1(CH_2)_{1-6}-$으로 이루어진 군으로부터 선택되며; Y_1은 수소, 임의로 치환된 C_{1-8}알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0435] 상기 실시형태의 추가의 특정한 실시형태에서, 코어는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0436] 

[0437] 

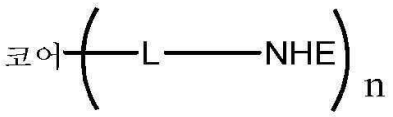
[0438] 

; 및

.

[0439] **H. 추가의 예시적인 화합물의 일반 구조**

[0440] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 하기 화학식 (I-H)로 일반적으로 표시될 수 있거나 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약학적으로 허용가능한 염이다:



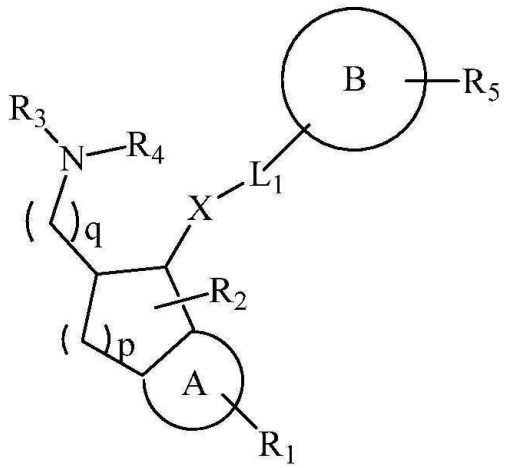
(I-H)

[0441]

[0442] 식 중, (i) NHE는 하기 기재된 NHE-결합 및/또는 조절 소분자 모이어티를 나타내고, (ii) n은 2 이상의 정수이며, (iii) 코어는 2개 이상의 NHE-결합 소분자 모이어티에 대한 부착을 위한 2개 이상의 부위를 갖는 모이어티이고, (iv) L은 코어 모이어티를 2개 이상의 NHE-결합 소분자 모이어티에 연결하는 결합 또는 연결기이며, 생성된 NHE-결합 화합물(즉, 화학식 (I)의 화합물)은 이것이 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게 하는 전체 물리화학 특성을 보유한다. 코어 모이어티는 NHE-결합 소분자 모이어티 위의 또는 내의 본질적으로 임의의 위치에 결합될 수 있되, 이의 설치는 NHE-결합 활성에 상당히 불리하게 영향을 미치지 않는다.

[0443] 본 명세서에 예시된 많은 구조에서, 모든 다양한 연결 또는 결합이 모든 경우에 도시되지는 않을 것이라는 것에 유의해야 한다. 예를 들어, 상기 예시된 구조 중 하나 이상에서, NHE-결합 소분자 모이어티와 코어 모이어티 사이의 결합 또는 연결이 항상 도시되지는 않는다. 그러나, 이것은 제한 의미로 검토되어서는 안 된다. 오히려, NHE-결합 소분자 모이어티가 몇몇 방식으로(예를 들어, 몇몇 종류의 결합 또는 연결기에 의해) 코어 모이어티에 결합되거나 연결되어서, 생성된 NHE-결합 화합물이 사용에 적합한(즉, GI 관에서 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한) 것으로 이해되어야 한다.

[0444] 본 개시내용의 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 NHE-결합 화합물의 제조에서 사용에 적합한(즉, 본 개시내용에 따른 변형 또는 작용기화에 적합한) NHE-결합 소분자 모이어티는 WO 제2010/025856호(이의 전체 내용은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨)에 개시되어 있고, 하기 화학식 (X-H)의 구조를 갖는다:

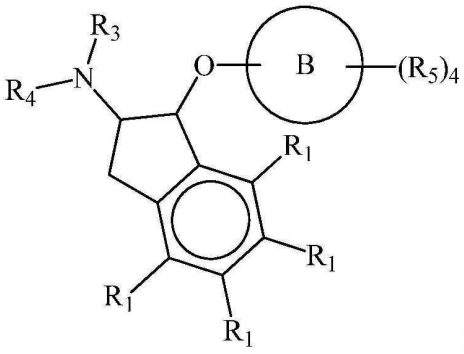


(X-H)

[0445]

[0446] 구조에서의 변수는 WO 제2010/025856호에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

[0447] 더 구체적인 실시형태에서, NHE-결합 소분자 모이어티는 하기 화학식 (XI-H)의 구조를 갖는다.

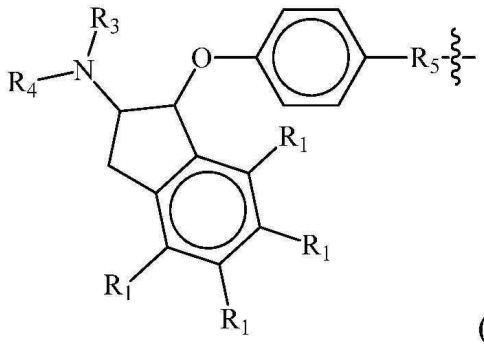


(XI-H)

[0448]

[0449] 식 중, B는 아릴 및 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_5는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 임의로 치환된 C_{1-4}알킬, 임의로 치환된 C_{1-4}알콕시, 임의로 치환된 C_{1-4}티오알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 하이드록실, 옥소, 사이아노, 나이트로, $-NR_7R_8$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7C(=O)OR_8$, $-NR_7C(=O)NR_8R_9$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7S(O)_2NR_8R9$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)R_7$, $-C(=O)NR_7R_8$, $-S(O)_{1-2}R_7$ 및 -SO2NR_7R_8로 이루어진 군으로부터 선택되며, R_7, R_8 및 R_9는 수소, C_{1-4}알킬 또는 NHE-결합 소분자 모이어티를 L에 연결하는 결합으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되되, 적어도 하나는 NHE-결합 소분자 모이어티를 L에 연결하는 결합이고; R_3 및 R_4는 수소, 임의로 치환된 C_{1-4}알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; R_3 및 R_4는, 이들이 결합된 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릴을 형성하며; R_1은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 임의로 치환된 C_{1-6}알킬 및 임의로 치환된 C_{1-6}알콕시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0450] 훨씬 추가의 더 구체적인 실시형태에서, NHE-결합 소분자 모이어티는 하기 화학식 (XII-H)의 구조를 갖는다:

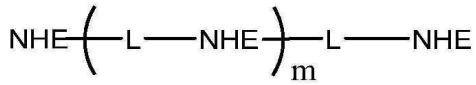


(XII-H)

[0451]

[0452] 식 중, R_3 및 R_4는 각각 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-4}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R_3 및 R_4는, 이들이 결합된 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릴을 형성하며; R_1은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_{1-6}알킬 및 C_{1-6}할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_5는 $-SO_2-NR_7-$ 및 -NHC(=O)NH-로 이루어진 군으로부터 선택되며, R_7은 수소 또는 C_{1-4}알킬이다.

[0453] 다양한 대안적인 실시형태에서, NHE-결합 소분자 모이어티는 일련의 연결기(L)(동일하거나 상이할 수 있음)에 연결되거나 결합된, 다수의 NHE-결합 소분자 모이어티(또한 동일하거나 상이할 수 있음)로부터 중합체 구조를 형성함으로써 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게 될 수 있고, 상기 화합물은 예를 들어 하기 화학식 (II-H)의 구조를 갖는다:

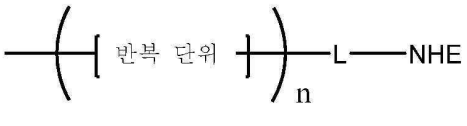


(II-H)

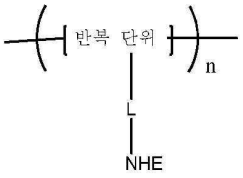
[0454]

[0455] 식 중, NHE는 상기 정의된 바와 같고; L은 본 명세서의 다른 곳에 추가로 정의된 바대로 결합 또는 연결기이며; m은 0 또는 1 이상의 정수이다. 이 실시형태에서, NHE-결합 소분자 모이어티의 물리화학 특성, 특히 분자량 또는 극성 표면적은, 이것이 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게 하도록, 함께 연결된 일련의 NHE-결합 소분자 모이어티를 가짐으로써 변형된다(예를 들어, 증가한다).

[0456] 훨씬 추가의 대안적인 실시형태에서, 다가 NHE-결합 화합물은 올리고머 또는 중합체 형태일 수 있고, 골격은 (예를 들어, 연결기에 의해) 다수의 NHE-결합 소분자 모이어티에 결합된다. 이러한 화합물은 예를 들어 하기 화학식 (IIIA-H) 또는 (IIIB-H)의 구조를 가질 수 있다:



(IIIA-H)

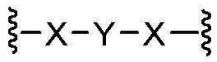


(IIIB-H)

[0457]

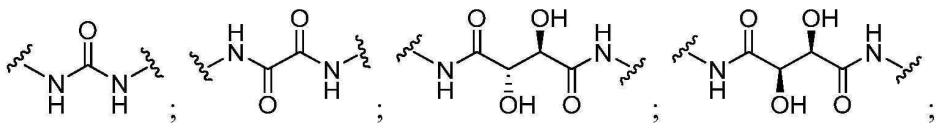
[0458] 식 중, NHE는 상기 정의된 바와 같고; L은 본 명세서의 다른 곳에 추가로 정의된 바대로 결합 또는 연결기이며; n은 0이 아닌 정수(즉, 1 이상의 정수)이다. 화학식 (IIIA-H) 및 (IIIB-H) 내의 반복 단위가 일반적으로 본 명세서에 언급된 방법에 의해 임의로 제조될 수 있는 선형, 분지형 및 덴드리머형 구조를 포함하는 다양한 중합체 실시형태의 반복 단위를 포함한다는 것에 유의해야 한다. 각각의 중합체, 또는 더 일반적인 다가 실시형태에서, 각각의 반복 단위가 동일하거나 상이할 수 있고, 연결기에 의해 NHE-결합 소분자 모이어티에 연결되거나 연결되지 않을 수 있고, 결국 존재할 때 동일하거나 상이할 수 있다는 것에 유의해야 한다. 이와 관련하여, 본 명세서에 사용된 바대로, "다가"가 이것 내에 다수(예를 들어, 2개, 4개, 6개, 8개, 10개 이상)의 NHE-결합 소분자 모이어티를 갖는 분자를 의미한다는 것에 유의해야 한다.

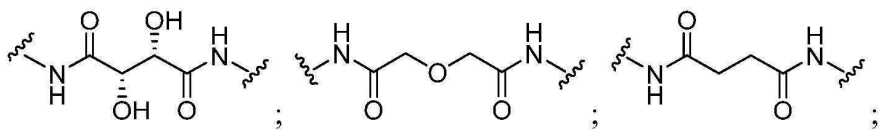
[0459] 상기 다가 실시형태에서, L은 폴리알킬렌 글라이콜 연결기, 예컨대 폴리에틸렌 글라이콜 연결기일 수 있고/있거나; 코어는 하기 구조를 가질 수 있다:

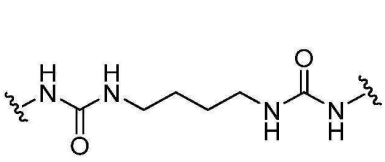
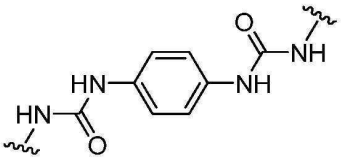


[0460]

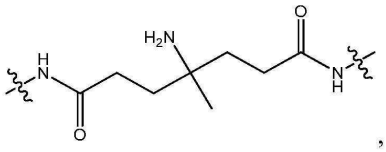
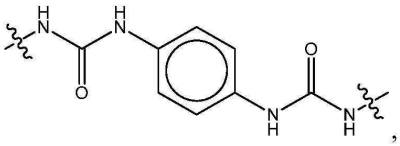
[0461] 식 중, X는 결합, -O-, -NH-, -S-, C_{1-6}알킬렌, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, $-SO_2NH-$ 및 $-NHSO_2-$로 이루어진 군으로부터 선택되고; Y는 결합, 임의로 치환된 C_{1-8}알킬렌, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 폴리에틸렌 글라이콜 연결기, $-(CH_2)_{1-6}O(CH_2)_{1-6}-$ 및 $-(CH_2)_{1-6}NY_1(CH_2)_{1-6}-$으로 이루어진 군으로부터 선택되며; Y_1은 수소, 임의로 치환된 C_{1-8}알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다. 예를 들어, 더 구체적인 실시형태에서, 코어는 예를 들어 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

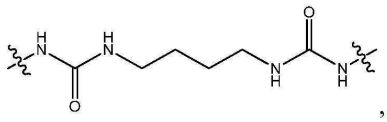
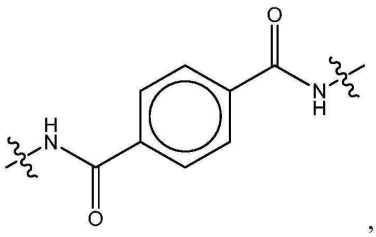
[0462] 

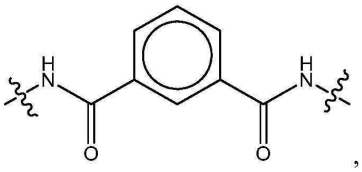
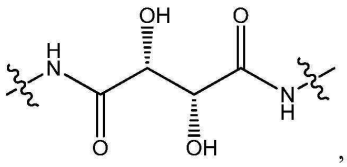
[0463] 

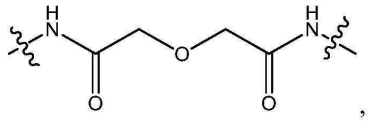
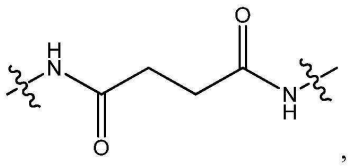
[0464]  ; 및 .

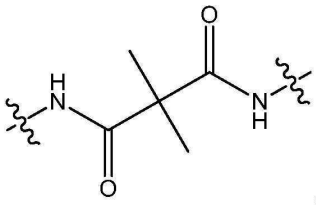
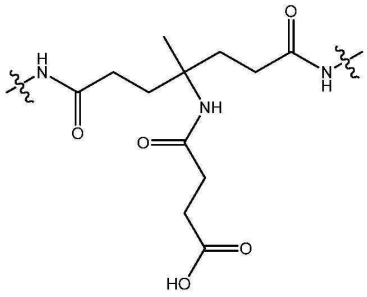
[0465] 다른 더 구체적인 실시형태에서, 코어는 예를 들어 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:

[0466] , ,

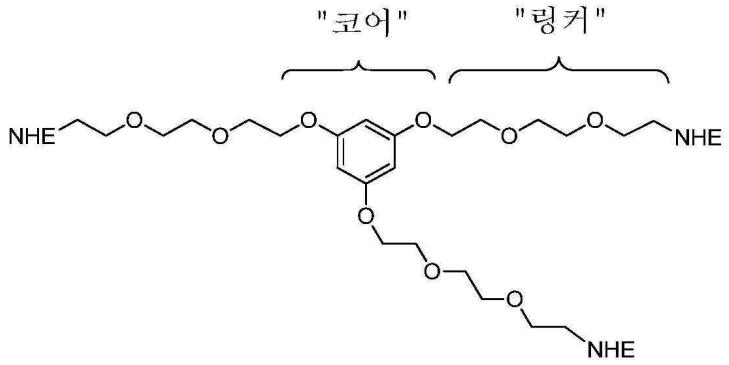
[0467] , ,

[0468] , ,

[0469] , ,

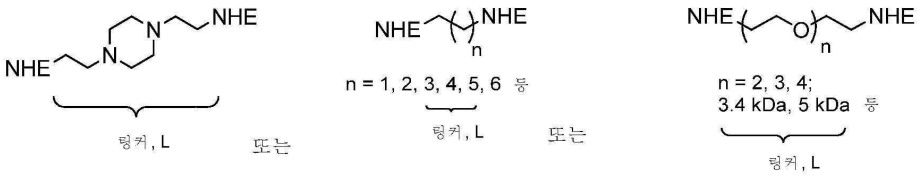
[0470] , 및 .

[0471] 상기 기재된 실시형태는 본 명세서에서 하기 추가로 예시되어 있다. 예를 들어, 상기 화합물의 다양한 부분이 확인된, 예시적인 올리고머 화합물의 하기 제1 표시는 본 명세서에 제공된 본 개시내용에 대한 광범위한 상황을 제공하는 것으로 의도된다. 하기 구조에서의 각각의 NHE-결합 소분자 모이어티가 동일하지만, 각각 독립적으로 선택되고, 동일하거나 상이할 수 있다는 것이 본 개시내용의 범위 내에 있다는 것에 유의해야 한다. 하기 예시에서, 연결기 모이어티는 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 모티프이다. PEG 유도체가 부분적으로 소수성 붕괴(소수성 분자가 수성 환경에 노출될 때 발생할 수 있는 소수성 모티프의 분자내 상호작용)를 피하는 것을 도울 수 있는 수성 용해도로 인해 유리하다(예를 들어, 문헌[Wiley, R. A.; Rich, D. H. Medical Research Reviews 1993, 13(3), 327-384] 참조). 하기 예시된 코어 모이어티가 분자에 약간의 경질성을 제공하여, 회전 자유도를 최소로 증가시키면서 NHE-결합 소분자 모이어티 사이의 거리의 증가를 허용하므로 또한 유리하다.



[0472]

[0473] 대안적인 실시형태(여기서, m = 0임)에서, 구조는 예를 들어 하기일 수 있다:



[0474]

[0475] 본 개시내용에 따른 치료에 사용되는 다가 화합물 내에서, n 및 m은 (m이 0이 아닐 때) 약 1 내지 약 10, 더 바람직하게는 약 1 내지 약 5, 훨씬 더 바람직하게는 약 1 내지 약 2의 범위로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 그러나, 대안적인 실시형태에서, n 및 m은 약 1 내지 약 500, 바람직하게는 약 1 내지 약 300, 더 바람직하게는 약 1 내지 약 100, 가장 바람직하게는 약 1 내지 약 50의 범위로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 이것 또는 다른 특정한 실시형태에서, E, n 및 m은 약 1 내지 약 50, 또는 약 1 내지 약 20의 범위 내일 수 있다.

[0476] 본 개시내용에 기재된 치료에 이용될 수 있는 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 NHE-결합 화합물을 설계하고 만드는 것에 있어서, 몇몇 경우에 NHE-결합 소분자 모이어티 상의 그럴듯한 부착점을 우선 결정하는 것이 유리할 수 있고, 여기서 코어 또는 연결기는 일련의 후보 다원자가 또는 다가 화합물을 만들기 전에 설치되거나 부착될 수 있다. 작용기, 또는 원하는 코어 또는 연결기의 분절을 나타내는 작용기를 NHE-결합 소분자 모이어티의 다양한 위치로 조직적으로 설치하고 이후 변형된 화합물이 원하는 생물학적 특성(예를 들어, NHE-결합 활성)을 여전히 보유하는지를 결정하기 위해 이 부가물을 시험함으로써 이는 공지된 방법을 통해 당업자에 의해 수행될 수 있다. 상기 화합물의 SAR의 이해는 또한 생성된 화합물의 활성에 긍정적으로 기여하는 코어 및/또는 연결기의 설계를 허용한다.

[0477] 코어 및 연결기의 설계에서 고려해야 하는 또 다른 양상은 소수성 붕괴의 제한 또는 방지이다. 연장된 탄화수소 작용기를 갖는 화합물은 분자내 방식으로 이 자체의 공으로 붕괴하여, 원하는 생물학적 표적과의 상호작용을 위한 엔탈피 장벽을 증가시킬 수 있다. 따라서, 코어 및 연결기를 설계할 때, 이것은 바람직하게는 소수성 붕괴에 저항하도록 설계된다. 예를 들어, 입체배좌 구속, 예컨대 딱딱한 단환식, 이환식 또는 다환식 고리는 구조의 경질성을 증가시키기 위해 코어 또는 연결기에서 설치될 수 있다. 불포화 결합, 예컨대 알켄 및 알킨이 또한 또는 대안적으로 설치될 수 있다. 이러한 변형은 NHE-결합 화합물이 이의 표적과의 생산적인 결합에 접근 가능하다는 것을 보장할 수 있다. 더욱이, 연결기의 친수화도는 수소 결합 도너 또는 억셉터 모티프, 또는 이온성 모티프, 예컨대 GI 내에서 양성자화된 아민, 또는 탈양성자화된 산을 첨가함으로써 개선될 수 있다. 이러한 변형은 코어 또는 연결기의 친수화도를 증가시키고, 소수성 붕괴를 방지하는 것을 도울 것이다. 더욱이, 이러한 변형은 tPSA를 증가시킴으로써 생성된 화합물의 불투과성에 또한 기여할 것이다.

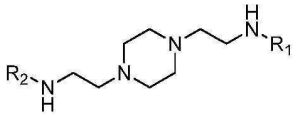
[0478] 당업자는 코어 또는 연결기에 대한 NHE-결합 소분자 모이어티의 손쉽고 특정한 부착을 허용하는 다양한 작용기를 고려할 수 있다. 이 작용기는 친핵성 코어 또는 연결기와 상호작용할 수 있는 친전자체, 및 친전자성 코어 또는 연결기와 상호작용할 수 있는 친핵체를 포함할 수 있다. NHE-결합 소분자 모이어티는 예를 들어 보론산 기에 의해 유사하게 유도체화될 수 있고, 이것은 이후 팔라듐 매개 가교결합 반응을 통해 적절한 코어 또는 연결기와 반응할 수 있다. NHE-결합 소분자 모이어티는 올레핀(이것은 이후 올레핀 복분해 화학을 통해 적절한 코어 또는 연결기와 반응할 수 있음), 또는 알킨 또는 아자이드(이것은 이후 [2 + 3] 중부가를 통해 적절한 코어 또는 연결기와 반응할 수 있음)를 또한 함유할 수 있다.

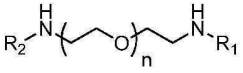
[0479] 당업자가 적절한 친전자체 또는 친핵체에 의해 작용기화될 수 있는 다수의 코어 또는 연결기 모이어티를 고안할

수 있다는 것에 유의해야 한다. 용해도, 입체 효과 및 선호 구조-활성 관계와 일치되거나 이를 부여하는 이의 능력을 포함하는 몇몇 설계 고려에 기초하여 선택된 일련의 이러한 화합물이 하기 도시되어 있다. 그러나, 이와 관련하여, 하기 및 상기 제공된 구조가 오직 예시 목적이고, 따라서 제한 의미로 검토되지 않아야 한다는 것에 추가로 유의해야 한다.

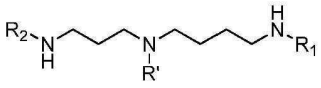
[0480] 예시적인 친전자성 및 친핵성 연결기 모이어티는 하기 예시된 연결기 모이어티를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다:

[0481] **(친전자성 NHE와 사용하기 위한) 친핵성 연결기**

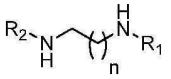




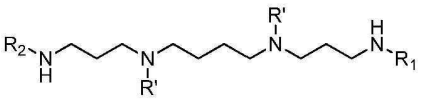
n = 2, 3, 4 등 ;
3.4 kDa, 5 kDa 등



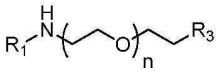
(-H, -CH3 등)



n = 2, 3, 4, 5, 6 등



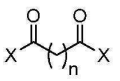
(R' = -H, -CH3 등)



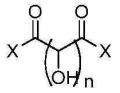
n = 2, 3, 4 등 ;
R3 = $-N_3$, $-CO_2H$, -CHO, -OH, -SH,
$-C=CH_2$, $-C\equiv CH$ 등
3.4 kDa, 5 kDa 등

[0482]

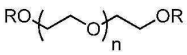
[0483] **(친핵성 NHE와 사용하기 위한) 친전자성 연결기**



n = 0, 1, 2, 3, 4 등
X = -OH, -Cl, -NHS 등



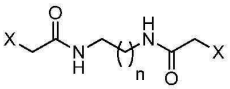
n = 1, 2, 3, 4 등
X = -OH, -Cl, -NHS 등



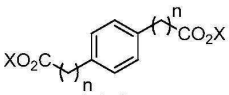
n = 2, 3, 4 등;
3.4 kDa, 5 kDa 등
R = 토실, 메실 등



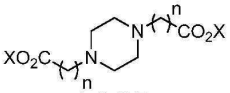
n = 2, 3, 4 등;
3.4 kDa, 5 kDa 등
R = 토실, 메실 등



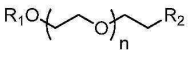
n = 2, 3, 4, 5, 6 등
X = -Cl, -Br, -OTs 등



n = 1, 2, 3 등
X = -Cl, -NHS, OH 등



n = 1, 2, 3 등
X = -Cl, -NHS, OH 등



n = 2, 3, 4 등;
3.4 kDa, 5 kDa 등
R_1 = 토실, 메실 등
R_2 = $-N_3$, $-CO_2H$, -CHO, -OH, -SH,
$-C=CH_2$, $-C\equiv CH$ 등

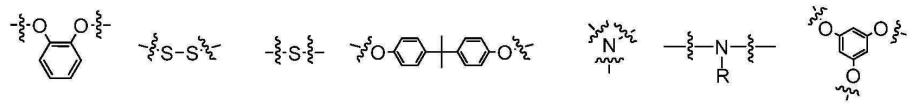
[0484]

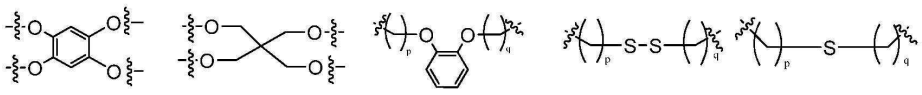
[0485] 각각의 기재된 실시형태(NHE-결합 소분자 모이어티가 코어, 예컨대 원자, 또 다른 소분자, 중합체 모이어티, 올리고머 모이어티, 또는 비반복 모이어티에 연결된 실시형태를 포함) 내의 연결 모이어티(L)는 예를 들어 친수성 및/또는 소수성일 수 있는 약 1개 내지 약 200개의 원자, 또는 약 1개 내지 약 100개의 원자, 또는 약 1개 내지 약 50개의 원자를 포함하는 화학적 연결기, 예컨대 결합 또는 다른 모이어티일 수 있다. 일 실시형태에서, 연결 모이어티는 예를 들어 당해 분야에 공지된 리빙 자유 라디칼 중합 접근법을 이용하여 중합체 골격에 그래프팅된 중합체 모이어티일 수 있다. 바람직한 L 구조 또는 모이어티는 예를 들어 올리고에틸렌 글라이콜, 올리고펩타이드, 올리고에틸렌이민, 올리고테트라메틸렌 글라이콜 및 올리고카프로락톤으로부터 또한 선택될 수 있다.

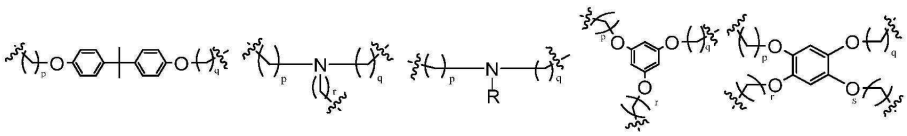
[0486] 기재된 바대로, 코어 모이어티는 각각의 경우에 L에 대한 하나 이상의 부착 부위를 갖는 원자, 소분자, 올리고머, 덴드리머 또는 중합체 모이어티일 수 있다. 예를 들어, 코어 모이어티는 예를 들어 알킬, 페닐, 아릴, 알케닐, 알키닐, 헤테로사이클릭, 아민, 에터, 설파이드, 다이설파이드, 하이드라진으로 이루어진 군으로부터 선택

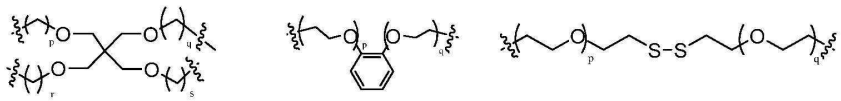
된 비반복 모이어티(NHE-결합 소분자 모이어티에 대한 연결 점을 포함하는 전체로서 생각됨), 및 산소, 황, 설포닐, 포스포닐, 하이드록실, 알콕실, 아민, 티올, 에터, 카보닐, 카복실, 에스터, 아마이드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로사이클릭에 의해 치환된 임의의 상기, 및 (각각의 순열의) 이들의 조합을 포함하는 모이어티일 수 있다. 비반복 모이어티는, (예를 들어, 중합체 또는 올리고머의 의미에서) 전체로서 모이어티를 구성하는 별개의 반복 단위를 갖지 않으면서, 이의 부분 또는 분절 내에(예를 들어, 알킬 분절 내에) 반복 단위(예를 들어, 메틸렌)를 포함할 수 있다.

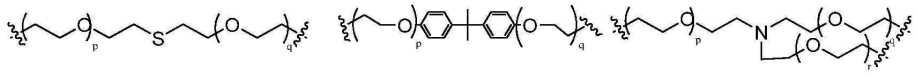
[0487] 예시적인 코어 모이어티는 실시예에 예시된 코어 모이어티 및 예를 들어 하기와 같은 에터 모이어티, 에스터 모이어티, 설파이드 모이어티, 다이설파이드 모이어티, 아민 모이어티, 아릴 모이어티, 알콕실 모이어티 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다:

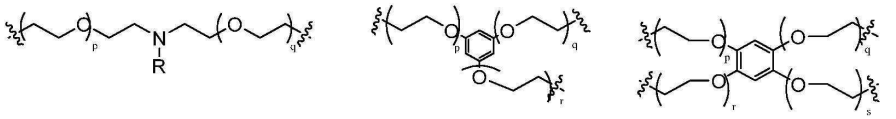
[0488] 

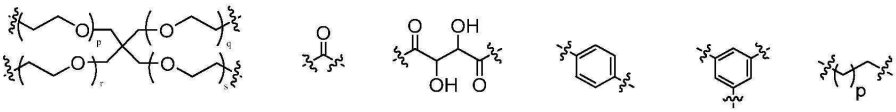
[0489] 

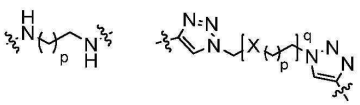
[0490] 

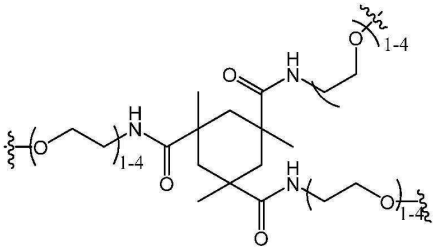
[0491] 

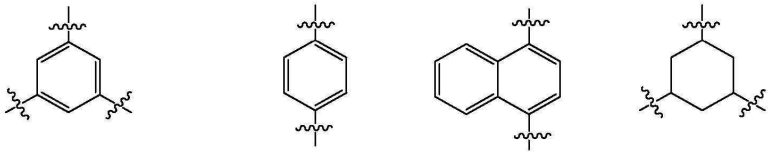
[0492] 

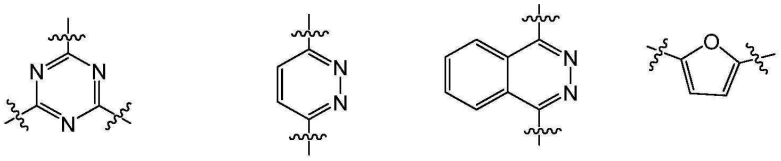
[0493] 

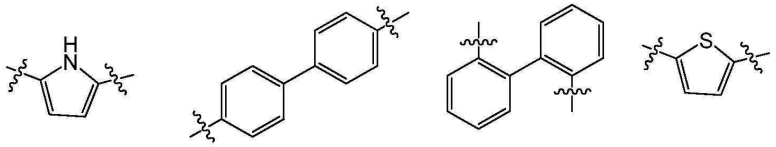
[0494] 

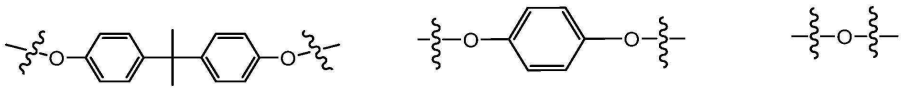
[0495] 

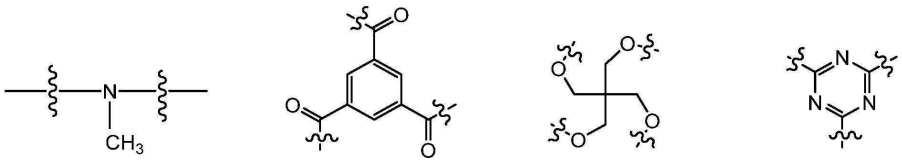
[0496] 

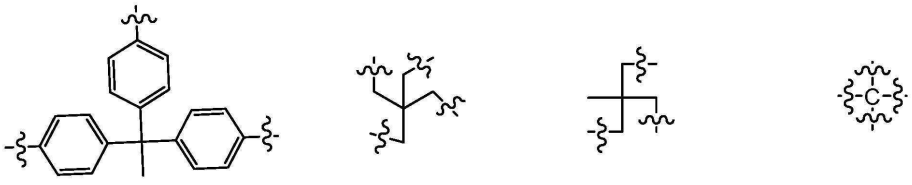
[0497] 

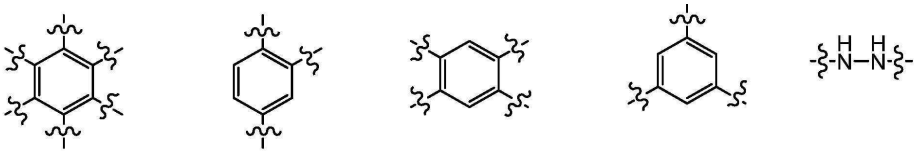
[0498] 

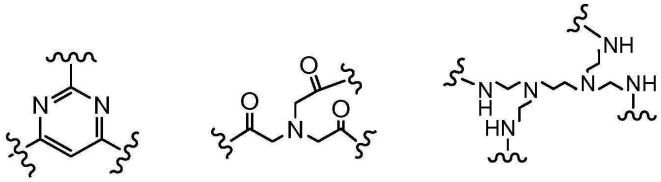
[0499] 

[0500] 

[0501] 

[0502] 

[0503] 

[0504] 

[0505] 여기서, 파괴 결합(즉, 이에 걸쳐 물결 결합( )을 갖는 것)은 NHE-결합 소분자 모이어티를 나타내는 NHE-결합 소분자 모이어티 또는 연결기 모이어티에 대한 연결 점이고, 상기 연결 점은 약제 화학의 분야에 공지된 화학물질 및 작용기를 사용하여 만들어질 수 있고; 추가로 p, q, r 및 s는 각각 약 0 내지 약 48, 바람직하게는 약 0 내지 약 36, 또는 약 0 내지 약 24, 또는 약 0 내지 약 16의 범위의 독립적으로 선택된 정수이다. 몇몇 경우에, p, q, r 및 s는 각각 약 0 내지 12의 범위의 독립적으로 선택된 정수일 수 있다. 추가로, R은 할라이드, 하이드록실, 아민, 티올, 에터, 카보닐, 카복실, 에스터, 아마이드, 카보사이클릭, 헤테로사이클릭, 및 이들의 조합을 포함하는 모이어티로부터 일반적으로 선택된 치환기 모이어티일 수 있다.

[0506] 또 다른 접근법에서, 코어 모이어티는 반복적으로 분지된 분자로서 정의되고(예를 들어, 문헌[J. M. J. Frechet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Ltd. NY, NY, 2001] 참조), 도 17에 표시된 덴드리머이다.

[0507] 이 접근법에서, NHE-결합 소분자 모이어티는 L을 통해 덴드리머의 말초에 위치한 하나의, 몇 개의 또는 임의로 모든 말단에 부착된다. 또 다른 접근법에서, 덴드론이라 칭하고 상기 예시된 덴드리머 빌딩 블록은 코어로서 사용되고, 여기서 NHE-결합 소분자 모이어티는 덴드론의 말초에 위치한 하나의, 몇 개의 또는 임의로 모든 말단에 부착된다. 본 명세서에서 세대의 수는 통상적으로 약 0 내지 약 6, 바람직하게는 약 0 내지 약 3이다. (세대는 예를 들어 문헌[J. M. J. Frechet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Ltd. NY, NY]에 정의되어 있다.) 덴드리머 및/또는 덴드론 구조는 당해 분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 (i) 문헌[J. M. J. Frechet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Ltd. NY, NY]; (ii) 문헌[George R Newkome, Charles N. Moorefield and Fritz Vogtle, *Dendrimers and Dendrons: Concepts, Syntheses, Applications*, VCH Verlagsgesellschaft Mbh]; 및 (iii) 문헌[Boas, U., Christensen, J.B., Heegaard, P.M.H., *Dendrimers in Medicine and Biotechnology: New Molecular Tools*, Springer, 2006]에 도시되거나 이에 의해 예시된 것을 포함한다.

[0508] 훨씬 또 다른 접근법에서, 코어 모이어티는 중합체 모이어티 또는 올리고머 모이어티일 수 있다. 중합체 또는 올리고머는 각각의 경우에 독립적으로 생각될 수 있고, 알킬(예를 들어, $-CH_2-$), 치환 알킬(예를 들어, $-CH_R-$(여기서, 예를 들어 R은 하이드록시임), 알케닐, 치환 알케닐, 알키닐, 치환 알키닐, 페닐, 아릴, 헤테로사이클릭, 아민, 에터, 설파이드, 다이설파이드, 하이드라진으로부터 선택된 반복 모이어티, 및 산소, 황, 설포닐, 포스포닐, 하이드록실, 알콕실, 아민, 티올, 에터, 카보닐, 카복실, 에스터, 아마이드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로사이클릭에 의해 치환된 임의의 상기, 및 이들의 조합을 포함하는 모이어티로 이루어진 반복 단위를 포함한다. 훨씬 또 다른 접근법에서, 코어 모이어티는 에틸렌 단량체(예를 들어, 하기 본 명세서의 다른 곳에 기재된 에틸렌 단량체 등)의 중합으로부터 생긴 반복 단위를 포함한다.

[0509] 본 명세서에 개시된 다양한 치료 방법에서 사용하기 위한 다원자가인 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 NHE-결합 화합물을 구성하는 데 있어서 유용한 중합체 모이어티에 바람직한 중합체는 임의의 적합한 기법, 예컨대 자유 라디칼 중합, 융합 중합, 부가 중합, 개환 중합에 의해 제조될 수 있고/있거나, 천연 발생 중합체, 예컨대 사카라이드 중합체로부터 유도될 수 있다. 추가로, 몇몇 실시형태에서, 임의의 이들 중합체 모이어티는 작용기화될 수 있다.

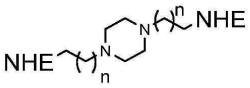
[0510] 이러한 화합물의 제조에 유용한 폴리사카라이드의 예는 셀룰로스 물질, 헤미셀룰로스, 알킬 셀룰로스, 하이드록시알킬 셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 설포에틸셀룰로스, 전분, 자일란, 아밀로펙틴, 콘드로이친, 히알우로네이트, 헤파린, 구아, 잔탄, 만난, 갈락토만난, 키틴 및/또는 키토산을 포함하는 식물성 또는 동물성 기원으로부터의 물질을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 적어도 몇몇 경우에 GI 관의 생리학적 조건 하에 분해되지 않거나 상당히 분해되지 않는 중합체 모이어티(예컨대, 예를 들어 카복시메틸셀룰로스, 키토산 및 설포에틸셀룰로스)가 더 바람직하다.

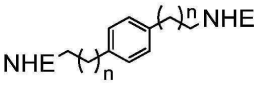
[0511] 자유 라디칼 중합이 사용될 때, 중합체 모이어티는 예를 들어 아크릴, 메타크릴, 스타이렌, 비닐 및 다이엔을 포함하는 다양한 종류의 단량체로부터 제조될 수 있고, 이의 통상적인 예는 하기 제공된다: 스타이렌, 치환 스타이렌, 알킬 아크릴레이트, 치환 알킬 아크릴레이트, 알킬 메타크릴레이트, 치환 알킬 메타크릴레이트, 아크릴로나이트릴, 메타크릴로나이트릴, 아크릴아마이드, 메타크릴아마이드, N-알킬아크릴아마이드, N-알킬메타크릴아마이드, N,N-다이알킬아크릴아마이드, N,N-다이알킬메타크릴아마이드, 아이소프렌, 뷰타다이엔, 에틸렌, 비닐 아세테이트, 및 이들의 조합. 이들 단량체의 작용기화 버전이 또한 사용될 수 있고, 임의의 이들 단량체는 공단량체로서 다른 단량체와 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용에서 사용될 수 있는 구체적인 단량체 또

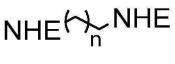
는 공단량체는 메틸 메타크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트, 프로필 메타크릴레이트(모든 이성질체), 뷰틸 메타크릴레이트(모든 이성질체), 2-에틸헥실 메타크릴레이트, 아이소보밀 메타크릴레이트, 메타크릴산, 벤질 메타크릴레이트, 페닐 메타크릴레이트, 메타크릴로나이트릴, α-메틸스타이렌, 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 프로필 아크릴레이트(모든 이성질체), 뷰틸 아크릴레이트(모든 이성질체), 2-에틸헥실 아크릴레이트, 아이소보밀 아크릴레이트, 아크릴산, 벤질 아크릴레이트, 페닐 아크릴레이트, 아크릴로나이트릴, 스타이렌, 글라이시딜 메타크릴레이트, 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트, 하이드록시프로필 메타크릴레이트(모든 이성질체), 하이드록시뷰틸 메타크릴레이트(모든 이성질체), N,N-다이메틸아미노에틸 메타크릴레이트, N,N-다이에틸아미노에틸 메타크릴레이트, 트라이에틸렌글라이콜 메타크릴레이트, 이타콘산 무수물, 이타콘산, 글라이시딜 아크릴레이트, 2-하이드록시에틸 아크릴레이트, 하이드록시프로필 아크릴레이트(모든 이성질체), 하이드록시뷰틸 아크릴레이트(모든 이성질체), N,N-다이메틸아미노에틸 아크릴레이트, N,N-다이에틸아미노에틸 아크릴레이트, 트라이에틸렌글라이콜 아크릴레이트, 메타크릴아마이드, N-메틸아크릴아마이드, N,N-다이메틸아크릴아마이드, N-tert-뷰틸메타크릴아마이드, N-n-뷰틸메타크릴아마이드, N-메틸올메타크릴아마이드, N-에틸올메타크릴아마이드, N-tert-뷰틸아크릴아마이드, N-N-뷰틸아크릴아마이드, N-메틸올아크릴아마이드, N-에틸올아크릴아마이드, 4-아크릴로일몰폴린, 비닐 벤조산(모든 이성질체), 다이에틸아미노스타이렌(모든 이성질체), a-메틸비닐 벤조산(모든 이성질체), 다이에틸아미노 α-메틸스타이렌(모든 이성질체), p-비닐벤젠 설폰산, p-비닐벤젠 설포닉 나트륨염, 알콕시 및 알킬 실란 작용기 단량체, 말레산 무수물, N-페닐말레이미드, N-뷰틸말레이미드, 뷰타다이엔, 아이소프렌, 클로로프렌, 에틸렌, 비닐 아세테이트, 비닐폼아마이드, 알릴아민, 비닐피리딘(모든 이성질체), 불화 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 및 이들의 조합을 포함한다. 폴리에틸렌이민 및 폴리에터, 예컨대 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리프로필렌 옥사이드, 및 이들의 공중합체를 포함하는 주요 사슬 이종원자 중합체 모이어티가 또한 사용될 수 있다.

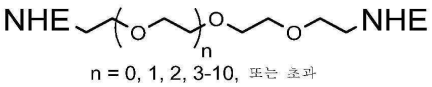
[0512] 특정한 일 실시형태에서, NHE-결합 소분자 모이어티가 부착되거나 달리 일부인 중합체는 폴리올(예를 들어, 예를 들어 하이드록실 치환 알킬, 예컨대 -CH(OH)-의 반복 단위를 갖는 중합체)이다. 폴리올, 예컨대 모노- 및 다이사카라이드는, 이것 위의 환원 또는 환원성 말단 기와 함께 또는 이것 없이, 예를 들어 상기 화합물을 실질적으로 불투과성으로 만드는 추가의 작용기를 설치하기 위한 우수한 후보일 수 있다.

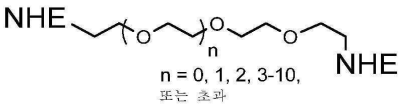
[0513] 특정한 일 실시형태에서, NHE-결합 소분자 모이어티는 중합체 사슬의 말단 중 하나 또는 둘 다에서 부착된다. 더 구체적으로, 본 개시내용의 다가 실시형태에 대한 훨씬 또 다른 대안적인 접근법에서, 하기 예시적인 구조 중 하나를 갖는 거대분자(예를 들어, 중합체 또는 올리고머)는 본 명세서에 기재된 바대로 설계되고 구성될 수 있다:

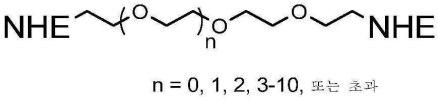
[0514] 

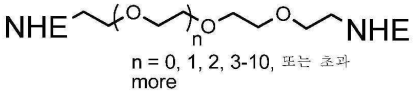


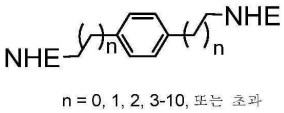
[0515] 

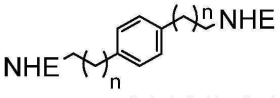


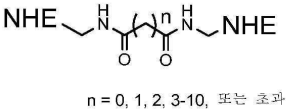
[0516] 

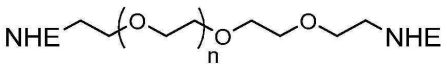


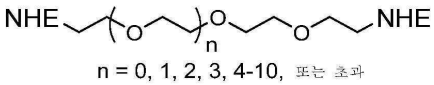
[0517] 

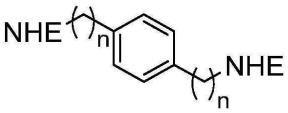


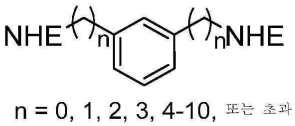
[0518] 

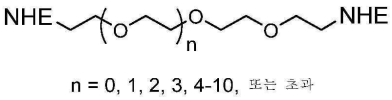


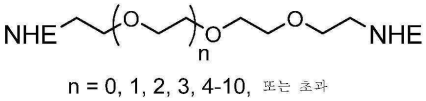
[0519] 

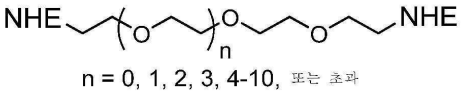


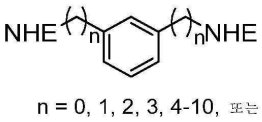
[0520] 

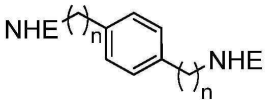


[0521] 



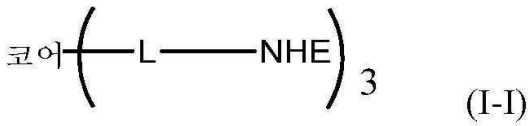
[0522] 



[0523] 

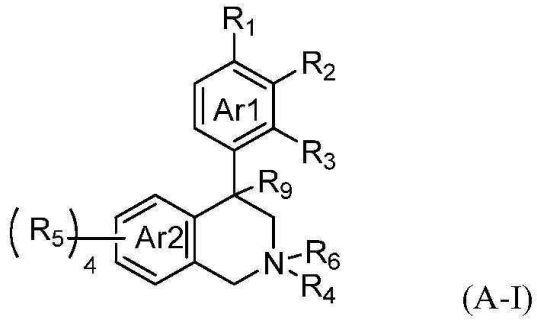
[0524] **I. 추가의 예시적인 화합물의 일반 구조**

[0525] 일 실시형태에서, 하기 화학식 (I-I)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:

[0526] 

(I-I)

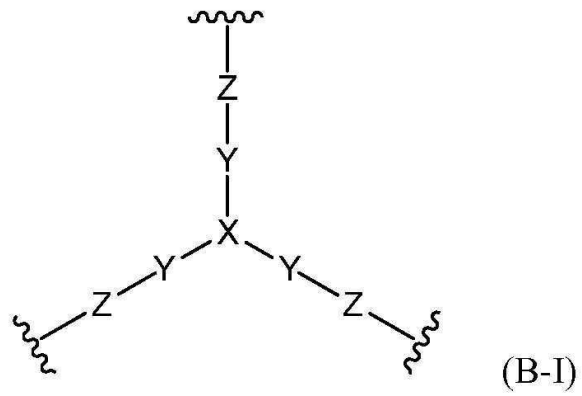
[0527] 식 중, (a) NHE는 하기 화학식 (A-I)의 구조를 갖는 NHE-결합 소분자 모이어티이다:

[0528] 

(A-I)

[0529] 식 중, R_1, R_2, R_3, R_5 및 R_9는 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ 및 $-NR_7SO_2NR_8$로부터 선택되고, R_7 및 R_8은 H, C_{1-6}알킬, $-C_{1-6}$알킬-OH 또는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 독립적으로 선택되되, 적어도 하나는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합이며; R_4는 H, C_1-C_7 알킬 또는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 선택되고; R_6은 부재하거나, H 및 C_1-C_7 알킬로부터 선택되며; Ar1 및 Ar2는 독립적으로 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리를

나타내고; (b) 코어는 하기 화학식 (B-I)의 구조를 갖는 코어 모이어티이다:

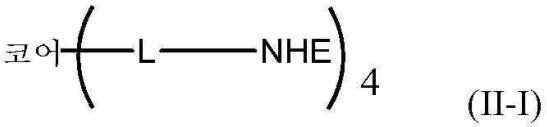


(B-I)

[0530]

[0531] 식 중, X는 C(X_1), N 및 N(C_{1-6}알킬)로부터 선택되고; X_1은 수소, 임의로 치환된 알킬, $-NX_aX_b$, $-NO_2$, $-NX_c-C(=O)-NX_c-X_a$, $-C(=O)NX_c-X_a$, $-NX_c-C(=O)-X_a$, $-NX_c-SO_2-X_a$, $-C(=O)-X_a$ 및 $-OX_a$로부터 선택되며, X_a 및 X_b는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로부터 선택되고; Y는 C_{1-6}알킬렌이며; Z는 X가 CX_1일 때 $-NZ_a-C(=O)-NZ_a-$, $-C(=O)NZ_a-$, $-NZ_a-C(=O)-$ 및 헤테로아릴로부터 선택되며; Z는 X가 N 또는 N(C_{1-6}알킬)일 때 $-NZ_a-C(=O)-NZ_a-$, $-NZ_a-C(=O)-$ 및 헤테로아릴로부터 선택되고; X_c 및 Z_a는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-6}알킬로부터 선택되며; (c) L은 코어 모이어티를 NHE-결합 소분자 모이어티에 연결하는 결합 또는 연결기이고, 생성된 NHE-결합 화합물(즉, 화학식 (I)의 화합물)은 이것이 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게 하는 전체 물리화학 특성을 보유한다. 코어 모이어티는 NHE-결합 소분자 모이어티 위의 또는 내의 본질적으로 임의의 위치에 결합될 수 있되, 이의 설치는 활성에 상당히 불리하게 영향을 미치지 않는다.

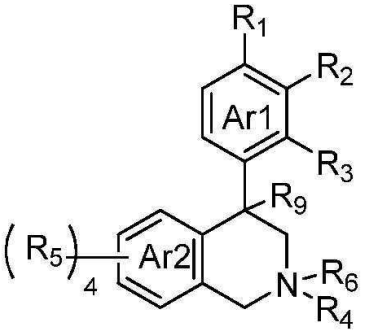
[0532] 또 다른 실시형태에서, 하기 화학식 (II-I)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다:



(II-I)

[0533]

[0534] 식 중, (a) NHE는 하기 화학식 (A-I)의 구조를 갖는 NHE-결합 소분자 모이어티이다:

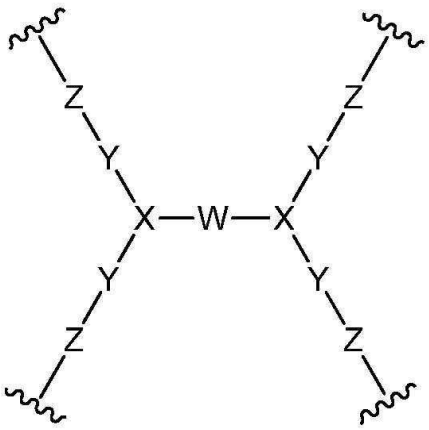


(A-I)

[0535]

[0536] 식 중, R_1, R_2, R_3, R_5 및 R_9는 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ 및 $-NR_7SO_2NR_8R_8$로부터 선택되고, R_7 및 R_8은 H, C_{1-6}알킬, $-C_{1-6}$알킬-

OH 또는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 독립적으로 선택되되, 적어도 하나는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합이며; R_4는 H, C_1-C_7 알킬 또는 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 선택되고; R_6은 부재하거나, H 및 C_1-C_7 알킬로부터 선택되며; Ar1 및 Ar2는 독립적으로 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리를 나타내고; (b) 코어는 하기 화학식 (C-I)의 구조를 갖는 코어 모이어티이다:



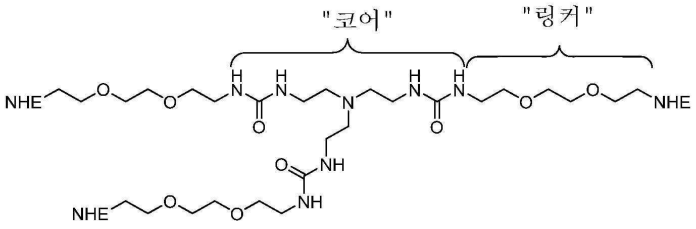
(C-I)

[0537]

[0538] 식 중, W는 알킬렌, 폴리알킬렌 글라이콜, -C(=O)-NH-(알킬렌)-NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-(폴리알킬렌 글라이콜)-NH-C(=O)-, -C(=O)-(알킬렌)-C(=O)-, -C(=O)-(폴리알킬렌 글라이콜)-C(=O)- 및 사이클로알킬로부터 선택되고; X는 N이며; Y는 C_{1-6}알킬렌이고; Z는 $-NZ_a-C(=O)-NZ_a-$, $-C(=O)NZ_a-$, $-NZ_a-C(=O)-$ 및 헤테로아릴로부터 선택되며; Z_a는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-6}알킬로부터 선택되고; (c) L은 코어 모이어티를 NHE-결합 소분자에 연결하는 결합 또는 연결기이며, 생성된 NHE-결합 화합물(즉, 화학식 (II-I)의 화합물)은 이것이 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게 하는 전체 물리화학 특성을 보유한다. 코어 모이어티는 NHE-결합 소분자 모이어티 위의 또는 내의 본질적으로 임의의 위치에 결합될 수 있되, 이의 설치는 활성에 상당히 불리하게 영향을 미치지 않는다.

[0539] 본 명세서에 예시된 구조에서, 모든 다양한 연결 또는 결합이 모든 경우에 도시되지는 않을 것이라는 것에 유의해야 한다. 예를 들어, 상기 예시된 구조 중 하나 이상에서, NHE-결합 소분자 모이어티와 코어 모이어티 사이의 결합 또는 연결이 항상 도시되지는 않는다. 그러나, 이것은 제한 의미로 검토되어서는 안 된다. 오히려, NHE-결합 소분자 모이어티가 몇몇 방식으로 (예를 들어, 몇몇 종류의 결합 또는 연결기에 의해) 코어 모이어티에 결합되거나 연결되어서, 생성된 NHE-결합 화합물이 사용에 적합한(즉, GI 관에서 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한) 것으로 이해되어야 한다.

[0540] 상기 기재된 실시형태는 본 명세서에서 하기 추가로 예시되어 있다. 예를 들어, 상기 화합물의 다양한 부분이 확인된, 예시적인 올리고머 화합물의 하기 제1 표시는 본 명세서에 제공된 본 개시내용에 대한 광범위한 상황을 제공하는 것으로 의도된다. 하기 구조에서의 각각의 NHE-결합 소분자 모이어티가 동일하지만, 각각 독립적으로 선택되고, 동일하거나 상이할 수 있다는 것이 본 개시내용의 범위 내에 있다는 것에 유의해야 한다. 하기 예시에서, 연결기 모이어티는 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 모티프이다. PEG 유도체가 부분적으로 소수성 붕괴(소수성 분자가 수성 환경에 노출될 때 발생할 수 있는 소수성 모티프의 분자내 상호작용)를 피하는 것을 도울 수 있는 수성 용해도로 인해 유리하다(예를 들어, 문헌[Wiley, R. A.; Rich, D. H. Medical Research Reviews 1993, 13(3), 327-384] 참조). 하기 예시된 코어 모이어티가 분자에 약간의 경질성을 제공하여, 회전 자유도를 최소로 증가시키면서 NHE-결합 소분자 모이어티 사이의 거리의 증가를 허용하므로 또한 유리하다.



[0541]

[0542] 본 개시내용에 기재된 치료에 이용될 수 있는 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 NHE-결합 화합물을 설계하고 만드는 것에 있어서, 몇몇 경우에 NHE-결합 소분자 모이어티 상의 그럴듯한 부착점을 우선 결정하는 것이 유리할 수 있고, 여기서 코어 또는 연결기는 일련의 후보 다원자가 또는 다가 화합물을 만들기 전에 설치되거나 부착될 수 있다. 작용기, 또는 원하는 코어 또는 연결기의 분절을 나타내는 작용기를 NHE-결합 소분자 모이어티의 다양한 위치로 조직적으로 설치하고 이후 변형된 화합물이 원하는 생물학적 특성(예를 들어, 포스페이트 수송의 저해)을 여전히 보유하는지를 결정하기 위해 이 부가물을 시험함으로써 이는 공지된 방법을 통해 당업자에 의해 수행될 수 있다. 상기 화합물의 SAR의 이해는 또한 생성된 화합물의 활성에 긍정적으로 기여하는 코어 및/또는 연결기의 설계를 허용한다.

[0543] 코어 및 연결기의 설계에서 고려해야 하는 또 다른 양상은 소수성 붕괴의 제한 또는 방지이다. 연장된 탄화수소 작용기를 갖는 화합물은 분자내 방식으로 이 자체의 공으로 붕괴하여, 원하는 생물학적 표적과의 상호작용을 위한 엔탈피 장벽을 증가시킬 수 있다. 따라서, 코어 및 연결기를 설계할 때, 이것은 바람직하게는 소수성 붕괴에 저항하도록 설계된다. 예를 들어, 입체배좌 구속, 예컨대 딱딱한 단환식, 이환식 또는 다환식 고리는 구조의 경질성을 증가시키기 위해 코어 또는 연결기에서 설치될 수 있다. 불포화 결합, 예컨대 알켄 및 알킨이 또한 또는 대안적으로 설치될 수 있다. 이러한 변형은 NHE-결합 화합물이 이의 표적과의 생산적인 결합에 접근 가능하다는 것을 보장할 수 있다. 더욱이, 연결기의 친수화도는 수소 결합 도너 또는 억셉터 모티프, 또는 이온성 모티프, 예컨대 GI 내에서 양성자화된 아민, 또는 탈양성자화된 산을 첨가함으로써 개선될 수 있다. 이러한 변형은 코어 또는 연결기의 친수화도를 증가시키고, 소수성 붕괴를 방지하는 것을 도울 것이다. 더욱이, 이러한 변형은 tPSA를 증가시킴으로써 생성된 화합물의 불투과성에 또한 기여할 것이다.

[0544] 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물의 임의의 실시형태, 및 상기 기재된 바와 같은 이러한 화합물에서의 본 명세서에 기재된 임의의 특정한 치환기가 다른 실시형태 및/또는 이러한 화합물의 치환기와 독립적으로 조합되어, 상기 구체적으로 기재되지 않은 본 발명의 실시형태를 형성할 수 있다고 이해된다. 또한, 치환기의 목록이 특정한 실시형태 및/또는 청구범위에서의 임의의 특정한 치환기에 대해 기록된 경우에, 각각의 개별 치환기가 특정한 실시형태 및/또는 청구범위로부터 삭제될 수 있고, 치환기의 남은 목록이 본 발명의 범위 내인 것으로 생각된다고 이해된다. 더욱이, 본 명세서에서, 이러한 기여가 안정한 화합물을 생성시키는 경우에만 도시된 화학식의 치환기 및/또는 변수의 조합이 허용 가능하다고 이해된다.

[0545] **III. 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 화합물**

[0546] **A. 화합물의 물리적 및 성능 특성**

[0547] 본 명세서에 기재된 소정의 화합물은, 장내 투여를 포함하는 임의의 경로를 통한 투여 시, 신장의 조직을 포함하는 전신 조직에서 실질적으로 활성이도록 설계된다. 경구 전달을 포함하는 장내 투여를 위해, 소정의 이 화합물은 구강, 식도, 위, 소장 및/또는 대장의 상피를 포함하는 위장관의 상피에 실질적으로 투과성이다. 용어 "위장관 내강"은 대상체의 GI 상피 세포의 정단 막에 의해 범위가 정해진, 위장관(GI 관(또한 소화관이라 칭해질 수 있음)) 내의 공간 또는 동공을 의미하는 것으로 본 명세서에서 용어 "내강"과 상호 교환되어 사용된다. 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 GI 관의 상피 세포의 층(또한 GI 상피로 공지됨)을 통해 실질적으로 흡수된다. "위장관 점막"은 신체의 나머지로부터 위장관 내강을 분리시키는 세포의 층(들)을 의미하고, 위 및 장 점막, 예컨대 소장의 점막을 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 "위장관 상피 세포" 또는 "소화관 상피 세포"는 예를 들어 위의 상피 세포, 장 상피 세포, 결장 상피 세포 등을 포함하는 위장관의 내강을 향하는 위장관 점막의 표면 위의 임의의 상피 세포를 의미한다.

[0548] 본 명세서에 사용된 바와 같은 "실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한" 및/또는 "실질적으로 투과성"(및 이의 변형어)은 일반적으로 통계학적으로 유의적인 양의, 및 몇몇 실시형태에서는 본질적으로 본 개시내용의 모든 화합물이 위장관 내강을 통해 혈류 또는 전신 조직으로 들어가는 상황을 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 하나 이상의 실시형태에 따라, 바람직하게는 적어도 약 60%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%,

약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 심지어 약 99.5%의 화합물이 위장관 내강을 통해 혈류 또는 전신 조직으로 들어간다. 이러한 경우에, 혈류 또는 전신 조직에 대한 국부화는 예를 들어 세포간 수송 및 세포간극 수송 둘 다에 의한, 및 능동 수송 및/또는 수동 수송에 의한 상피 세포의 위장관 층에 걸친 화합물의 순 이동을 증가시키는 것을 의미한다. 상기 화합물은 이러한 실시형태에서, 예를 들어 소장의 상피 세포의 정단 막을 통한, 세포간 수송에서의 위장관 상피 세포의 층을 투과한다. 상기 화합물은 이러한 실시형태에서 내강에 늘어선 위장관 상피 세포 사이의 세포간극 수송에서의 "밀접한 연접"을 통해 또한 투과할 수 있다.

[0549] 그러나, 이와 관련하여, 대안적인 실시형태에서 "실질적으로 투과성" 또는 "실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한"은 GI 관에서의 약간 제한된 보유를 제공하거나 이것이 발생하도록 한다는 것(예를 들어, 약간의 검출 가능한 양의 흡수, 예를 들어 약 0.1% 미만, 0.5%, 1% 또는 약 30% 미만, 20%, 10%, 5% 등, 보유의 범위는 예를 들어 약 1% 내지 30%, 또는 5% 내지 20% 등임)에 추가로 유의해야 한다.

[0550] 이와 관련하여, 소정의 실시형태에서, 본 발명의 화합물의 실질적인 투과성 및/또는 실질적인 전신 생체이용성으로 인해, 본 발명의 화합물 중 약 50% 초과, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%가 이를 필요로 하는 대상체에 대한 (예를 들어, 경장) 투여 이후, 예를 들어 24시간, 36시간, 48시간, 60시간, 72시간, 84시간, 또는 96시간 기간에 걸쳐 분변으로부터 회수 가능하지 않는다는 것에 추가로 유의해야 한다. 몇몇 실시형태에서, 투여된 화합물의 양 중 약 40% 미만, 30%, 20%, 또는 약 10% 미만, 또는 약 5% 미만이 대상체의 분변에 존재하거나 회수 가능하다. 이와 관련하여, 회수된 화합물이 모 화합물과, 예를 들어 가수분해, 접합, 환원, 산화, N-알킬화, 글루크론산화, 아세틸화, 메틸화, 황산화, 인산화, 또는 모 화합물에 원자를 첨가하거나 모 화합물로부터 원자를 제거하는 임의의 다른 변형에 의해 모 화합물로부터 유래한 이의 대사물질의 합을 포함할 수 있는 것으로 이해되고, 대사물질은 임의의 효소의 작용 또는 pH, 온도, 압력, 또는 식품이 소화 환경에 존재하면서 식품과의 상호작용을 포함하는 임의의 생리학적 환경에 대한 노출을 통해 생성된다.

[0551] 화합물 및 대사물질의 분변 회수의 측정은 표준 방법론을 이용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 적합한 용량(예를 들어, 10㎎/㎏)으로 장내로(예를 들어, 경구로) 투여될 수 있고, 분변은 이후 투약 후 소정의 시간(예를 들어, 24시간, 36시간, 48시간, 60시간, 72시간, 96시간)에 수집된다. 모 화합물 및 대사물질은 유기 용매에 의해 추출되고, 질량 분광법을 이용하여 정량적으로 분석될 수 있다. 모 화합물 및 대사물질의 질량 균형 분석(모 = M, 대사물질 1 [M+16], 및 대사물질 2 [M+32] 포함)은 분변에서의 회수율(%)을 결정하도록 사용될 수 있다.

[0552] *(i) $C_{초과}$ 및 IC_{50}*

[0553] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 화합물은, 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 약학적 활성 화합물 또는 물질과 조합되어 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 때, 화합물의 포스페이트 이온(Pi) 수송 또는 흡수 저해 농도(IC_{50})와 대략 같거나 큰, $C_{최대}$로 정의된, 혈청에서 검출된 최대 농도를 나타낸다. 몇몇 실시형태에서, 예를 들면, $C_{최대}$는 Pi 수송 또는 흡수를 저해하기 위한 IC_{50}보다 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500% 이상 크다. 몇몇 실시형태에서, $C_{최대}$는 Pi 수송 또는 흡수를 저해하기 위한 IC_{50}의 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100X(100배)이다.

[0554] 추가로, 또는 대안적으로, 본 개시내용의 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 1종 이상의 화합물이, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 때, (Pi 수송 또는 흡수를 저해하기 위한) $C_{최대}$:IC_{50}의 비율을 가질 수 있다는 것에 또한 유의해야 하고, $C_{최대}$ 및 IC_{50}은 약 또는 적어도 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100, 또는 약 1 내지 100, 1 내지 50, 또는 1 내지 10 사이의 범위의 동일한 단위의 면으로 표시된다

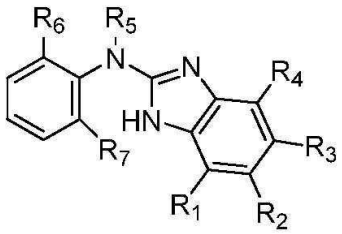
[0555] 추가로, 또는 대안적으로, 본 개시내용의 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 1종 이상의 화합물은, 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 약학적 활성 화합물 또는 물질과 조합되어 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 때, 약 10ng/㎖ 또는 대략 이것 초과, 약 12.5ng/㎖, 약 15ng/㎖, 약 17.5ng/㎖, 약 20ng/㎖, 약 30ng/㎖, 약 40ng/㎖, 약 50ng/㎖, 약 60ng/㎖, 약 70ng/㎖, 약 80ng/㎖, 약 90ng/㎖, 약 100ng/㎖ 또는 약 200ng/㎖의 $C_{최대}$를 가질 수 있고, $C_{최대}$는 예를 들어 약 10ng/㎖ 내지 약 200ng/㎖, 10ng/㎖ 내지 약 100ng/㎖ 또는 약 10ng/㎖ 내지 약 50ng/㎖의 범위 내인 것에 또한 유의해야 한다.

[0556] **B. 예시적인 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 화합물**

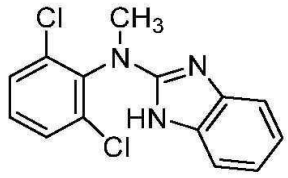
[0557] 일반적으로, 본 개시내용은 본질적으로 위장관 또는 다른 경로를 통한 투여 시 실질적으로 투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 소분자를 포함하고, 공지된 NHE-결합 및 NHE-저해제 화합물을 포함하는, NHE3에 결합하고/하거나, 이것과 상호작용하고/하거나 조절하고, 포스페이트 수송 저해제로서 활성을 갖는 단가 또는 다가일 수 있는 임의의 소분자를 포함한다. 따라서, 소정의 실시형태는 본 명세서의 다른 곳(예를 들어, 상기)에 기재된 일반적으로 "NHE" 모이어티(여기서, NHE는 NHE-결합 소분자임)로 표시된 화합물을 포함한다.

[0558] 사용에 적합한(즉, 실질적으로 생체 이용 가능한 화합물로서 사용하기에 적합한) 소분자는 하기 예시된 것을 포함한다.

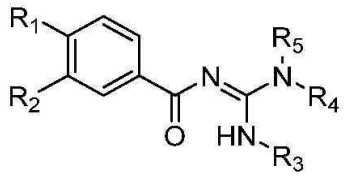
[0559] 상기의 관점에서, 특정한 일 실시형태에서, 미국 특허 출원 제2005/0054705호(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 1-2 페이지의 본문)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.

[0560] 

[0561] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다. 특히 바람직한 일 실시형태에서, R_6 및 R_7은 할로겐(예를 들어, Cl)이고, R_5는 저급 알킬(예를 들어, CH_3)이고, R_1-R_4는 H이고, 상기 화합물은 예를 들어 하기 구조를 갖는다:

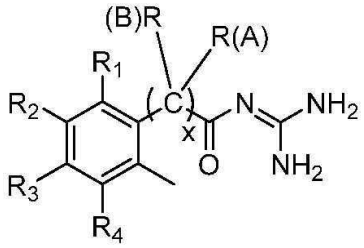
[0562] 

[0563] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 1-2 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.

[0564] 

[0565] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

[0566] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 49 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.



[0568]

[0569] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

[0570] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 118-120 페이지 및 175-177 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.



[0571]

[0572] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

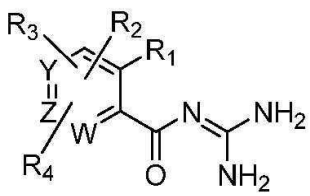
[0573] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 129-131 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.



[0574]

[0575] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다. (이와 관련하여, 상기 예시된 구조 내의 치환기 Z가 생성된 "NHE-Z" 분자가 실질적으로 불투과성이게 효과적으로 하도록 본 개시내용에 따라 NHE-결합 소분자에 부착될 수 있는 모이어티 Z와 혼동되지 않는다는 것에 유의해야 한다.)

[0576] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이 문헌의 127-129 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.

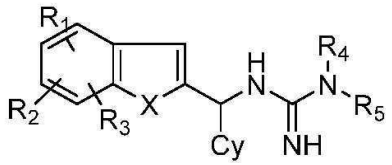


[0577]

[0578] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다. (이와 관련하여, 상기 예시된 구조의 고리 내의 Z가 생성된 "NHE-Z" 분자가 실질적으로 불투과성이게 효과적으로 하도록 본 개시내용에 따라 NHE-결합 소분자에 부착될 수 있는 모이어티 Z와 혼동되지 않는다는 것에 유의해

야 한다.)

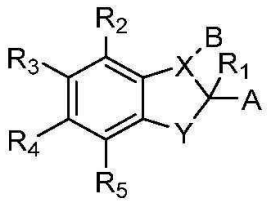
[0579] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 134-137 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.



[0580]

[0581] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

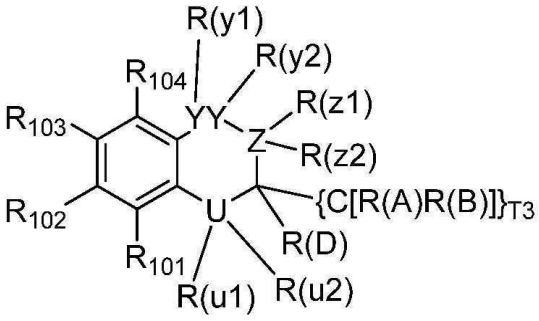
[0582] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 31-32 페이지 및 137-139 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.



[0583]

[0584] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

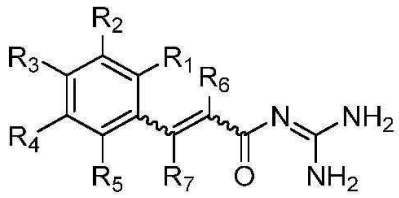
[0585] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 37-45 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.



[0586]

[0587] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다. (이와 관련하여, 상기 예시된 고리 구조 내의 Z가 생성된 "NHE-Z" 분자가 실질적으로 불투과성이게 효과적으로 하도록 본 개시내용에 따라 NHE-결합 소분자에 부착될 수 있는 모이어티 Z와 혼동되지 않는다는 것에 유의해야 한다.)

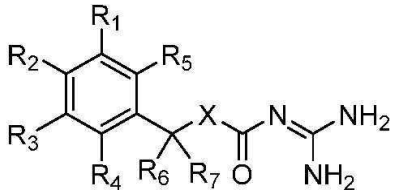
[0588] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 100-102 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.



[0589]

[0590] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원(이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨)에 정의되어 있고, 여기서, 특히, 물결 결합은 이것 내의 다양한 길이, 또는 원자의 다양한 수를 나타낸다.

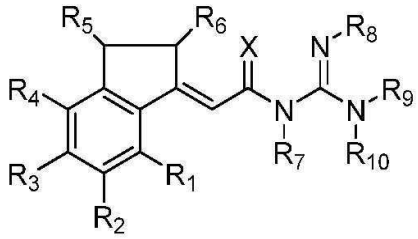
[0591] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 90-91 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.



[0592]

[0593] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

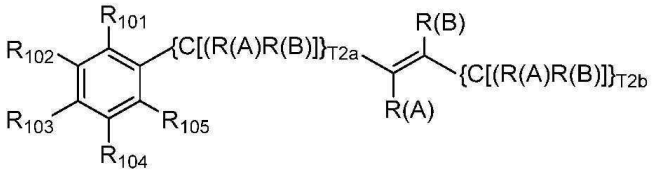
[0594] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 미국 특허 제5,900,436호(또는 EP 제0822182호 B1)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 1열, 10-55줄)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.



[0595]

[0596] 구조에서의 변수는 인용된 특허에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

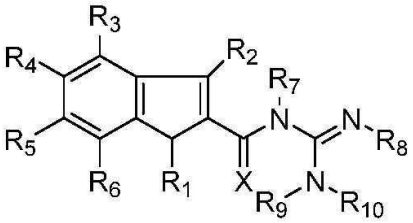
[0597] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 35-47 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.



[0598]

[0599] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

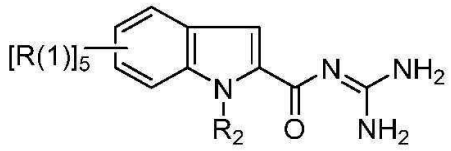
[0600] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 154-155 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.



[0601]

[0602] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

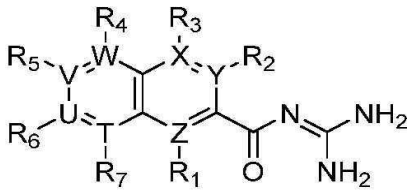
[0603] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 132-133 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.



[0604]

[0605] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

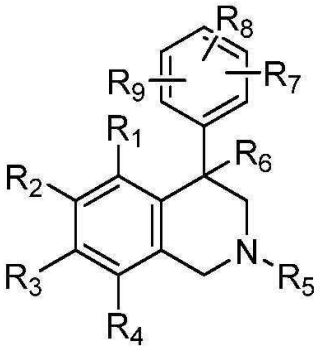
[0606] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 캐나다 특허 출원 제2,241,531호(또는 국제 특허 공보 WO 제97/24113호)(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 58-65 페이지 및 141-148 페이지)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.



[0607]

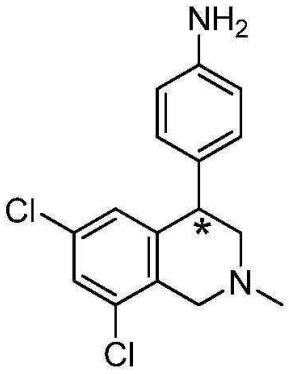
[0608] 구조에서의 변수는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다. (이와 관련하여, 상기 예시된 고리 구조 내의 Z가 생성된 "NHE-Z" 분자가 실질적으로 불투과성이게 효과적으로 하도록 본 개시내용에 따라 NHE-결합 소분자에 부착될 수 있는 모이어티 Z와 혼동되지 않는다는 것에 유의해야 한다.)

[0609] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 미국 특허 제6,911,453호 및 제6,703,405호(이의 전체 내용(및 특히 제6,911,453호의 1-7열 및 46열 및 제6,703,405호의 14-15열의 본문)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.



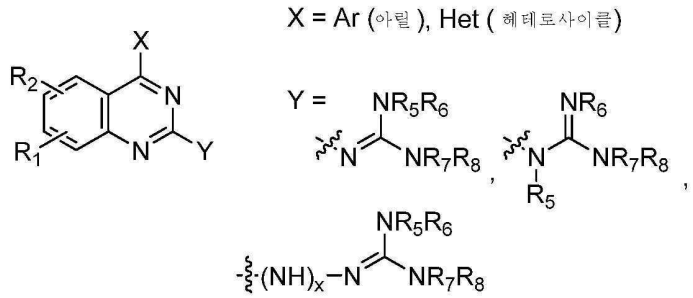
[0610]

[0611] 구조에서의 변수는 인용된 특허에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다. 상기 언급된 구조 내에 해당하는 특히 바람직한 소분자는 하기 추가로 예시되어 있다(예를 들어, 제6,911,453호 특허(이의 전체 내용은 구체적으로 참조문헌으로 포함됨)의 실시예 1 참조):



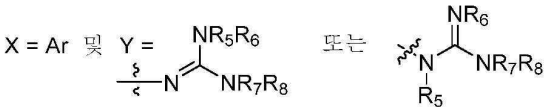
[0612]

[0613] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 미국 특허 공보 제2004/0039001호, 제2004/0224965호, 제2005/0113396호 및 제2005/0020612호(이의 전체 내용은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.

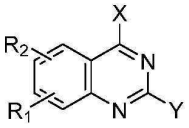


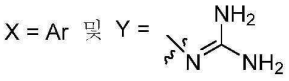
[0614]

[0615] 구조에서의 변수는 상기에 및/또는 인용된 특허 출원(이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨) 중 하나 이상에 및/또는 상기 예시된 바대로 정의되어 있다(여기서, 파괴 결합은 Y 모이어티에 대한 융합 복소환식 고리에 대한 부착점을 나타낸다). 특히, 다양한 실시형태에서, X 및 Y의 조합은 하기와 같을 수 있다:

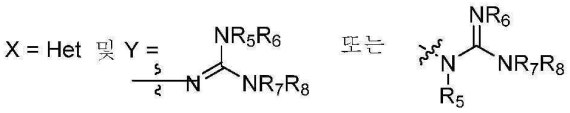


(예를 들어, US 2004/0039001 , 여기서 p.1 참조)

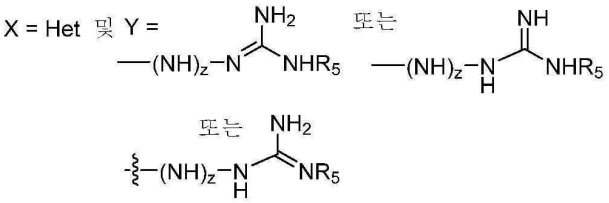




(예를 들어, US 2004/0224965 , 여기서 p.1 참조)



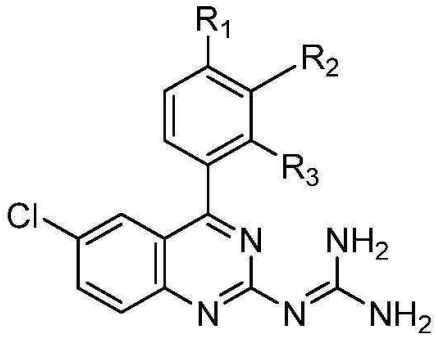
(예를 들어, US 2005/0113396 , 여기서 p.1 참조)



(예를 들어, US 2005/00020612 , 여기서 p.1 참조)

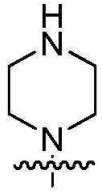
[0616]

[0617] 상기 언급된 구조의 특히 바람직한 실시형태에서, 소분자는 하기 일반 구조를 갖는다:



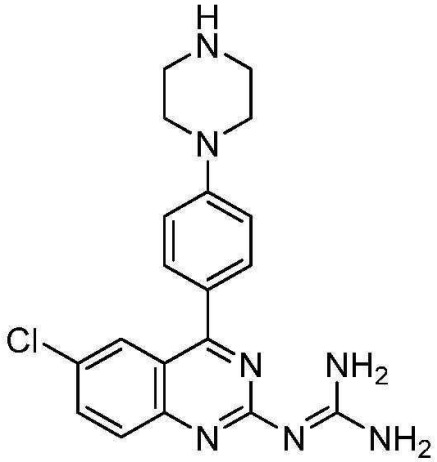
[0618]

[0619] 식 중, R_1, R_2 및 R_3은 동일하거나 상이할 수 있지만, 바람직하게는 상이하고, H, NR'R"(여기서, R' 및 R"는 H 및 하이드로카빌, 예컨대 저급 알킬(본 명세서의 다른 곳에 정의된 바와 같음)로부터 독립적으로 선택됨) 및 하기 구조로부터 독립적으로 선택된다:

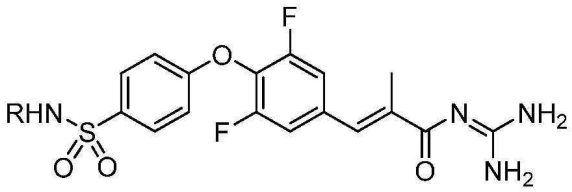


[0620]

[0621] 상기 구조의 더욱 특히 바람직한 실시형태에서, 상기 언급된 구조 내에 해당하는 소분자는 하기 추가로 예시되어 있다(예를 들어, 제2005/0020612호 특허 출원(이의 전체 내용은 본 명세서에 구체적으로 참조문헌으로 포함됨)의 5 페이지에서의 화합물 II 참조):

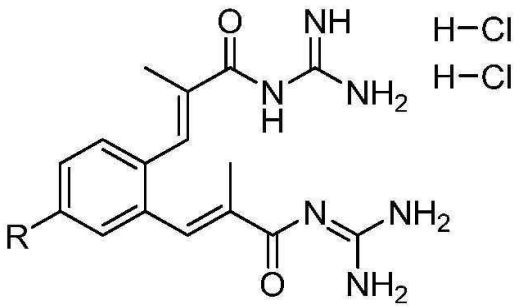
[0622] 

[0623] 또 다른 특히 바람직한 실시형태에서, 미국 특허 제6,399,824호(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 실시예 1의 본문)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.

[0624] 

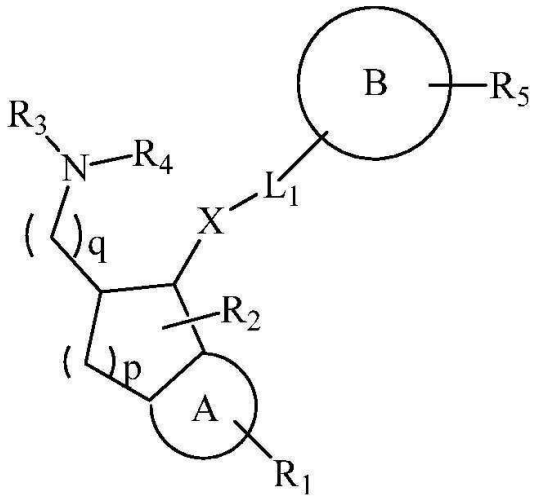
[0625] 구조에서, R은 바람직하게는 H 및 $(CH_3)_2NCH_2CH_2$-로부터 선택될 수 있고, H가 다양한 실시형태에서 특히 바람직하다.

[0626] 훨씬 또 다른 특정한 실시형태에서, 미국 특허 제6,005,010호(및 특히 이것 내의 1-3열) 및/또는 미국 특허 제6,166,002호(및 특히 이것 내의 1-3열)(이의 전체 내용은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.

[0627] 

[0628] 구조에서의 변수("R")는 인용된 특허 출원에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

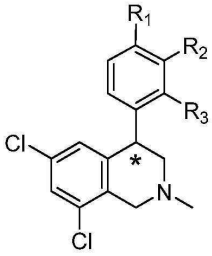
[0629] 또 다른 실시형태에서, 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 화합물로서 사용하기에 적합한 NHE-결합 소분자는 WO 제2010/025856호(이의 전체 내용은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시되어 있고, 하기 구조를 갖는다.

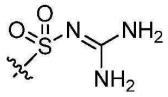
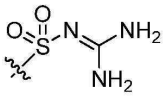


[0630]

[0631] 구조에서의 변수는 WO 제2010/025856호에 정의되어 있고, 이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함된다.

[0632] 훨씬 또 다른 특히 바람직한 실시형태에서, 미국 특허 출원 제2008/0194621호(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 실시예 1의 본문)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.

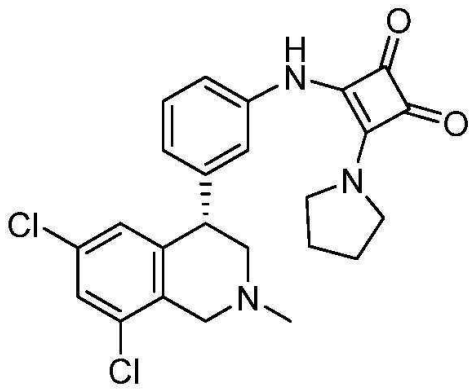


R_1	R_2	R_3
	-H	-H
-NH2	-H	-H
-H		-H
-H	-NH2	-H
-H	-H	-NH2

[0633]

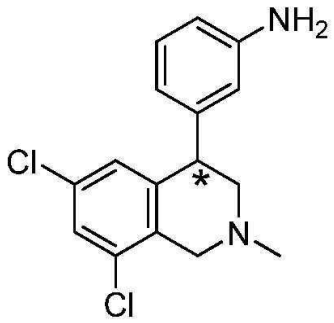
[0634] 구조에서의 변수("R_1", "R_2" 및 "R_3")는 상기 정의된 바와 같고/같거나, 인용된 특허 출원(이의 상세내용은 본 명세서에 참조문헌으로 포함됨)에 정의된 바와 같다.

[0635] 훨씬 또 다른 특히 바람직한 실시형태에서, 미국 특허 출원 제2007/0225323호(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 실시예 36의 본문)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.



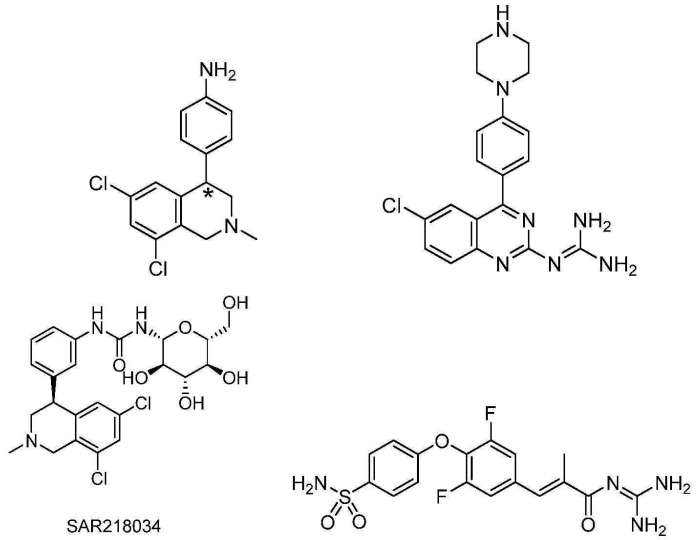
[0636]

[0637] 훨씬 또 다른 특히 바람직한 실시형태에서, 미국 특허 제6,911,453호(이의 전체 내용(및 특히 이것 내의 실시예 35의 본문)은 모든 관련되고 일관된 목적을 위해 본 명세서에 포함됨)에 개시된 하기 소분자는 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 화합물로서 사용하기에 적합할 수 있다.



[0638]

[0639] 본 개시내용의 특히 바람직한 일 실시형태에서, 소분자는 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:



[0640]

[0641] 몇몇 실시형태에서, 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 NHE-결합 및/또는 조절 화합물은 하기 중 하나 이상으로부터 선택된다:

[0642]



카리포라이드

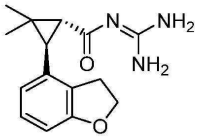


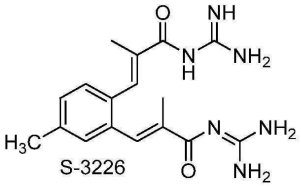
에니포라이드



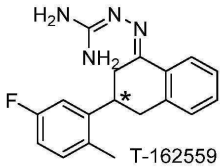
조니포라이드

[0643]



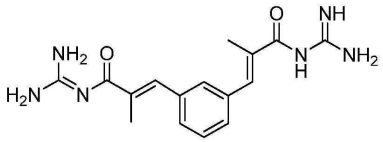


S-3226

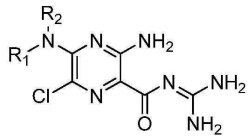


T-162559

[0644]



S-2120



	R_1	R_2
아밀로라이드	-H	-H
DMA	$-CH_3$	$-CH_3$
EIPA	$-C_2H_5$	$-CH(CH_3)_2$
HMA	$-(CH_2)_6-$	

[0645] **IV. 약제학적 조성물 및 치료 방법**

[0646] 투여의 목적을 위해, 본 발명의 화합물은 원료 화학물질로서 환자 또는 대상체에게 투여될 수 있거나, 약제학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 일반적으로 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함한다. 상기 화합물은, 본 명세서에 기재된 바대로, 바람직하게는 대상체에 대한 허용가능한 독성으로, 관심 있는 특정한 질환 또는 병증을 치료하는 데 효과적인 양으로 조성물에 존재한다. 화합물(들)의 활성은 예를 들어 하기 실시예에 기재된 바대로 당업자에 의해 결정될 수 있다. 적절한 농도 및 투약량은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0647] 본 발명의 화합물 또는 조성물은 위장관 및/또는 신장에서의 포스페이트 흡수 저해로부터 이익을 받는 대상체에서의 임의의 질환 또는 다른 병증을 근본적으로 치료하는 방법에서 사용될 수 있다.

[0648] 예를 들어 제한이 아니라, 설명의 방식으로, 신장 손상은 신장 1-알파 하이드록실라제의 생성 및 활성을 감소시켜서, 1,25-다이하이드록시 비타민 D가 더 적어진다. 비타민 D 수치의 감소는 위장관 칼슘 흡수를 제한하여서, 혈청 칼슘 수치를 감소시킨다. 더 낮은 1,25-다이하이드록시 비타민 D 및 더 낮은 혈청 칼슘 수치의 조합은 부갑상선 조직을 상승적으로 자극하여 PTH를 생성하고 분비한다. 네프론의 소실은 또한 Pi 배설을 손상시키지만, 혈청 P 수치는 PTH 및 FGF-23의 작용, 및 더 높은 혈청 P 수치(이는 요중 PO_4 배설을 상당히 증대시킴)에 의해 적극적으로 방어된다. 그러나, PTH 및 FGF-23의 세관 작용은 끊임없는 네프론 소실에 직면하여 혈청 P 수치를 유지할 수 없다. 신장 기능부전이 신장 기능의 약 40% 내지 50%의 소실로 진행하면, 기능하는 신장 조직의 양의 감소는 항상성을 유지하는 데 필요한 섭취된 포스페이트의 전체 양의 배설을 허용하지 않는다. 그 결과, 고인산혈증이 발생한다. 또한, 혈청 P 수치의 상승은 신장 1-알파 하이드록실라제 활성을 지연시키고, 이것은 추가로 활성화 비타민 D 수치를 억제하고, 추가로 PTH를 자극하여서, 이차성 부갑상선 기능 항진증(sHPTH)을 발생시킨다.

[0649] 그러나, 인 불균형은 고인산혈증과 반드시 동일시되지 않는다. 오히려, 아직 투석을 받지 않는 매우 대부분의 CKD 환자는 정상인산염이지만, 과도한 인은 이소성 석회화, 예를 들어 내막 국소적 혈관 석회화의 형태로 맥관 구조에 있으면서 이들의 인 균형은 긍정적이다. 임상적으로, CKD를 갖는 환자는 신장 기능의 악화 및 칼시트리올 수치의 감소와 상당히 연관된 상승한 FGF-23의 수치의 갖고, 신부전에 이어 체내에서의 과도한 P의 존재에 의해 FGF-23의 합성이 유도된다고 가정된다.

[0650] 더욱이, 심혈관 질환에 대한 의식되지 못한 효과는 식후 인산염혈증, 즉 식사 섭취에 부수적인 혈청 P 이동이다. 더욱 추가로, 연구는 실험실내 및 생체내 내피 기능에 대한 인 로딩의 급성 효과를 조사하였다. 인

로드에 대한 소 대동맥 내피 세포의 노출은 반응성 산소 종의 생성을 증가시키고, 공지된 혈관확장제인 일산화질소를 감소시킨다. 상기 기재된 건강한 지원자에서의 급성 P 로딩 연구에서, 흐름 매개 확장이 식후 혈청 P와 역으로 상관되는 것으로 밝혀졌다(Shuto et al., 2009b, *J. Am. Soc. Nephrol.*, v. 20, no. 7, p. 1504-1512).

[0651] 따라서, 소정의 실시형태에서, 본 발명의 화합물 또는 조성물은 하기 중 하나 이상으로부터 선택된 방법에서 사용될 수 있다: 고인산혈증, 임의로 식후 고인산혈증의 치료 방법; 신장 질환(예를 들어, 만성 신장 질환(CKD), 말기 신장 질환(ESRD))의 치료 방법; 혈청 크레아티닌 수치의 감소 방법; 단백뇨의 치료 방법; 신장 대체 요법(RRT), 예컨대 투석에 대한 시간의 지연 방법; FGF23 수치의 감소 방법; 활성 비타민 D의 고인산혈증 효과의 감소 방법; 부갑상선 기능 항진증, 예컨대 이차성 부갑상선 기능 항진증의 약화 방법; 혈청 부갑상선 호르몬(PTH 또는 iPTH)의 감소 방법; 투석간 체중 증가(IDWG)의 감소 방법; 임의로 식후 혈청 포스페이트에 의해 유도된 내피 기능이상의 개선 방법; 혈관 석회화의 감소 방법 또는 내막 국소적 혈관 석회화의 약화 방법; 소변 중 인의 감소 방법(예를 들어, GI 작용, 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물의 장내 투여); 소변 중 인의 증가 방법(예를 들어, 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 화합물의 투여, 장내 투여 이외의 경로를 통한 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물의 투여); 혈청 인 수치의 정상화 방법; 노인 환자에서의 포스페이트 부담의 감소 방법; 식이 포스페이트 흡수의 감소 방법; 식후 칼슘 흡수의 감소 방법; 신장 비대의 감소 방법; 심장 비대의 감소 방법; 및 폐쇄성 수면 무호흡증의 치료 방법.

[0652] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 고인산혈증, 임의로 식후 고인산혈증의 치료; 신장 질환(예를 들어, 만성 신장 질환(CKD), 말기 신장 질환(ESRD))의 치료; 혈청 크레아티닌 수치의 감소; 단백뇨의 치료; 신장 대체 요법(RRT), 예컨대 투석에 대한 시간의 지연; FGF23 수치의 감소; 활성 비타민 D의 고인산혈증 효과의 감소; 부갑상선 기능 항진증, 예컨대 이차성 부갑상선 기능 항진증의 약화; 혈청 부갑상선 호르몬(PTH 또는 iPTH)의 감소; 투석간 체중 증가(IDWG)의 감소; 임의로 식후 혈청 포스페이트에 의해 유도된 내피 기능이상의 개선; 혈관 석회화의 감소 또는 내막 국소적 혈관 석회화의 약화; 소변 중 인의 감소(예를 들어, GI 작용, 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물의 장내 투여); 소변 중 인의 증가(예를 들어, 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 화합물의 투여, 장내 투여 이외의 경로를 통한 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물의 투여); 혈청 인 수치의 정상화; 노인 환자에서의 포스페이트 부담의 감소; 식이 포스페이트 흡수의 감소; 식후 칼슘 흡수의 감소; 신장 비대의 감소; 심장 비대의 감소; 및 폐쇄성 수면 무호흡증의 치료를 위한 화합물 또는 조성물의 용도를 제공한다.

[0653] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 고인산혈증, 임의로 식후 고인산혈증의 치료; 신장 질환(예를 들어, 만성 신장 질환(CKD), 말기 신장 질환(ESRD))의 치료; 혈청 크레아티닌 수치의 감소; 단백뇨의 치료; 신장 대체 요법(RRT), 예컨대 투석에 대한 시간의 지연; FGF23 수치의 감소; 활성 비타민 D의 고인산혈증 효과의 감소; 부갑상선 기능 항진증, 예컨대 이차성 부갑상선 기능 항진증의 약화; 혈청 부갑상선 호르몬(PTH 또는 iPTH)의 감소; 투석간 체중 증가(IDWG)의 감소; 임의로 식후 혈청 포스페이트에 의해 유도된 내피 기능이상의 개선; 혈관 석회화의 감소 또는 내막 국소적 혈관 석회화의 약화; 소변 중 인의 감소(예를 들어, GI 작용, 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물의 장내 투여); 소변 중 인의 증가(예를 들어, 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 화합물의 투여, 장내 투여 이외의 경로를 통한 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물의 투여); 혈청 인 수치의 정상화; 노인 환자에서의 포스페이트 부담의 감소; 식이 포스페이트 흡수의 감소; 식후 칼슘 흡수의 감소; 신장 비대의 감소; 심장 비대의 감소; 및 폐쇄성 수면 무호흡증의 치료를 위한 약제의 제조에서의 화합물 또는 조성물의 용도를 제공한다.

[0654] 몇몇 실시형태에서, 본 발명은 고인산혈증, 임의로 식후 고인산혈증의 치료; 신장 질환(예를 들어, 만성 신장 질환(CKD), 말기 신장 질환(ESRD))의 치료; 혈청 크레아티닌 수치의 감소; 단백뇨의 치료; 신장 대체 요법(RRT), 예컨대 투석에 대한 시간의 지연; FGF23 수치의 감소; 활성 비타민 D의 고인산혈증 효과의 감소; 부갑상선 기능 항진증, 예컨대 이차성 부갑상선 기능 항진증의 약화; 혈청 부갑상선 호르몬(PTH 또는 iPTH)의 감소; 투석간 체중 증가(IDWG)의 감소; 임의로 식후 혈청 포스페이트에 의해 유도된 내피 기능이상의 개선; 혈관 석회화의 감소 또는 내막 국소적 혈관 석회화의 약화; 소변 중 인의 감소(예를 들어, GI 작용, 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물의 장내 투여); 소변 중 인의 증가(예를 들어, 실질적으로 전신으로 생체 이용 가능한 화합물의 투여, 장내 투여 이외의 경로를 통한 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물의 투여); 혈청 인 수치의 정상화; 노인 환자에서의 포스페이트 부담의 감소; 식이 포스페이트 흡수의 감소; 식후 칼슘 흡수의 감소; 신장 비대의 감소; 심장 비대의 감소; 및 폐쇄성 수면 무호흡증의 치료를 위한 화합물 또는 조성물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0655] 고인산혈증은 혈액 중의 포스페이트의 수치가 상승한 병증을 의미한다. 인간 성인에서의 평균 혈청 인 질량은

통상적으로 약 2.5 내지 4.5㎎/㎗(약 0.81 내지 1.45㎜ol/ℓ)의 범위이다. 수치는 성장 호르몬 효과로 인해 대개 유아에서는 약 50% 초과이고, 어린이에서는 약 30% 초과이다. 그러므로, 소정의 방법은 고인산혈증을 갖는 성인 인간 환자를 치료하는 방법을 포함하고, 환자는 혈청 인 질량이 약 또는 적어도 약 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4 또는 5.5㎎/㎗이다. 몇몇 양상에서, 치료는 고인산혈증 대상체에서의 혈청 포스페이트 농도 또는 수치를 정상 혈청 포스페이트 수치(예를 들어, 성인의 경우 2.5 내지 4.5㎎/㎗ 또는 0.81 내지 1.45㎜ol/ℓ)의 약 150%, 145%, 140%, 135%, 130%, 125%, 120%, 115%, 110%, 105% 또는 100%(정상화)로 감소시킨다. 몇몇 양상에서, 치료 섭생은 포스페이트 수치가 약 2.5 내지 4.5㎎/㎗(약 0.81 내지 1.45㎜ol/ℓ)의 범위 내에 있도록 이 수치를 발생시키고/시키거나 이 수치를 모니터링하는 것을 포함한다. 어린이 또는 청소년 인간 환자를 치료하는 방법이 또한 포함되고, 환자는 혈청 인 질량이 약 또는 적어도 약 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9 또는 8.0㎎/㎗이다. 본 명세서에 기재된 바대로, 이것 및 관련 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물의 투여는 대상체에서의 혈청 인 질량을 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200% 이상 감소시킬 수 있다.

[0656] 소정의 실시형태는 신장 기능의 점진적 소실을 특징으로 하는 병증인 만성 신장 질환(CKD)의 치료 방법에 관한 것이다. CKD의 흔한 원인은 진성 당뇨병, 고혈압 및 사구체신염을 포함한다. 그러므로, 소정의 방법은 CKD를 갖는 대상체를 치료하는 것을 포함하고, 대상체는 임의로 하기 병증 중 하나 이상을 또한 갖는다.

[0657] 몇몇 양상에서, 대상체가 또한 신장 손상을 제시하던 제시하지 않던, 대상체가 약 3개월 동안 60㎖/분/1.73㎡ 미만의 사구체 여과율(GFR)을 갖는 경우 CKD를 앓는 것으로 분류된다. 따라서, 소정의 방법은 약 60 또는 대략 이것 미만, 55, 50, 45, 40, 30, 35, 20, 25, 20, 15, 또는 10㎖/분/1.73㎡ 등의 GFR(예를 들어, 치료 전의 초기 GFR)을 갖는 대상체를 치료하는 것을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물의 투여는 GFR을 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200% 이상 증가시킬 수 있다.

[0658] CKD는 가장 대개는 1 병기, 2 병기, 3 병기, 4 병기 및 5 병기의 질환의 병기에 따라 분류된다. 1 병기 CKD는 신장 손상을 갖는 대상체 및 약 90㎖/분/1.73㎡ 또는 대략 이것 초과의 정상 또는 비교적 높은 GFR을 포함한다. 2 병기 CKD는 신장 손상을 갖는 대상체 및 약 60 내지 89㎖/분/1.73㎡의 GFR을 포함한다. 3 병기 CKD은 신장 손상을 갖는 대상체 및 약 30 내지 59㎖/분/1.73㎡의 GFR을 포함한다. 4 병기 CKD는 신장 손상을 갖는 대상체 및 약 15 내지 29㎖/분/1.73㎡의 GFR을 포함한다. 5 병기 CKD는 불치의 신부전을 갖는 대상체 및 약 15㎖/분/1.73㎡ 미만의 GFR을 포함한다. 5 병기 CKD는 또한 말기 신장 질환(ESRD)이라 언급된다. 따라서, 소정의 방법에서, 대상체는 1 병기, 2 병기, 3 병기, 4 병기 또는 5 병기의 CKD 및 이의 연관 임상 특징(예를 들어, 한정된 GFR, 신장 손상) 중 하나 이상을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 ESRD 및 본 명세서에 기재되고 당해 분야에 공지된 바와 같은 이의 연관 임상 특징 중 임의의 하나 이상을 갖는다.

[0659] CKD는 신장의 이환 부분에 따라 분류될 수 있다. 예를 들면, 소정의 양상에서, CKD는 대혈관 질환, 예컨대 양측 신동맥 협착증, 및 소혈관 질환, 예컨대 허혈성 신장병증, 용혈성-요독성 증후군 및 혈관염을 포함하는 혈관 연관 CKD를 포함한다. 소정의 양상에서, CKD는 일차성 사구체 질환, 예컨대 국소 분절 사구체경화증 및 IgA 신염, 및 이차성 사구체 질환, 예컨대 당뇨병성 신장병증 및 루푸스 신염을 포함하는 사구체 연관 CKD을 포함한다. 다낭성 신장 질환, 약물 및 독소 유발 만성 세뇨관간질성 신염 및 역류 신장병증을 포함하는 세뇨관간질성 연관 CKD가 또한 포함된다. CKD에 대해 치료되는 소정의 대상체는 따라서 하나 이상의 전술한 CKD 연관 특징을 가질 수 있다.

[0660] 소정의 양상은 신장 손상 또는 신장 손상의 하나 이상의 증상/임상 징후를 갖는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 신장 손상(예를 들어, CKD 연관 신장 손상) 및 이의 관련 증상의 예는, 혈액 시험(예를 들어, 크레아티닌, 크레아티닌 청소율의 높은 혈액 또는 혈청 수치), 뇨 시험(예를 들어, 단백뇨) 및/또는 영상화 연구에서 확인된 비정상을 포함하는, 병리학적 비정상 및 손상의 마커를 포함한다.

[0661] 크레아티닌은 근육에서의 크레아틴 포스페이트의 분해 생성물이고, 신장 건강의 용이하게 측정되고 유용한 표시자를 제공한다. 혈액 또는 혈청 크레아티닌에 대한 정상 인간 기준 범위는 여성의 경우 약 0.5 내지 1.0㎎/㎗(약 45 내지 90㎛ol/ℓ) 및 남성의 경우 약 0.7 내지 1.2㎎/㎗(약 60 내지 110㎛ol/ℓ)의 범위이다. 그러므로, (예를 들어, 초기에, 치료 전의) 본 명세서에 기재된 방법에 따른 치료를 위한 소정의 대상체는 약 1.0 또는 대략 이것 초과, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0㎎/㎗인 혈액 또는 혈청 크레아틴 수치를 가질 수 있다. 이것 및 관련 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물의 투여는 대상체

에서의 전체 혈액 또는 혈청 크레아티닌 수치를 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 또는 200% 이상 감소시킬 수 있다.

[0662] 크레아티닌 청소율(C_{Cr} 또는 CrCl)은 단위 시간마다 크레아티닌이 청소되는 혈액 혈장의 용적을 의미하고; 이것은 일정 기간(예를 들어, 24시간)에 걸쳐 뇨에 대해 혈액에서의 크레아티닌의 수치를 비교함으로써 측정된다. 크레아틴 청소는 대개 밀리리터/분(㎖/분)으로서 또는 체질량(㎖/분/kg)의 함수로서 측정된다. 수행된 시험에 따라, 정상 값은 남성의 경우 약 97 내지 137㎖/분 및 여성의 약 88 내지 128㎖/분의 범위이다. 크레아티닌 청소율의 감소는 신장 손상의 유용한 표시를 제공한다. 그러므로, (예를 들어, 초기에, 치료 전에) 본 명세서에 기재된 방법에 따른 치료를 위한 소정의 남성 대상체는 약 97 또는 대략 이것 미만, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 89, 88, 87, 86, 85, 84, 83, 82, 81, 80, 79, 78, 77, 76, 75, 74, 73, 72, 71, 70, 69, 68, 67, 66, 65, 64, 63, 62, 61, 60, 59, 58, 57, 56, 55, 54, 53, 52, 51, 50 이하의 C_{Cr}을 가질 수 있다. (예를 들어, 초기에, 치료 전에) 본 명세서에 기재된 방법에 따른 치료를 위한 소정의 여성 대상체는 약 88 또는 대략 이것 미만, 87, 86, 85, 84, 83, 82, 81, 80, 79, 78, 77, 76, 75, 74, 73, 72, 71, 70, 69, 68, 67, 66, 65, 64, 63, 62, 61, 60, 59, 58, 57, 56, 55, 54, 53, 52, 51, 50, 49, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40 이하의 C_{Cr}을 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물의 투여는 대상체에서의 C_{Cr}을 유지시키거나 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 또는 200% 이상 증가시킬 수 있다.

[0663] 단백뇨는 뇨에서의 과도한 단백질의 병증을 의미한다. 이것은 신장 손상을 포함하는 다양한 질환 병증과 연관된다. 단백뇨는 대개 약 45㎎/mmol 초과의 뇨 단백질/크레아티닌 비, 또는 구체적인 시험에서 약 30㎎/mmol 초과의 알부민/크레아틴 비를 특징으로 한다. 약 45 또는 대략 이것 초과, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115 또는 120㎎/mmol의 뇨 단백질/크레아티닌 비 및/또는 약 30 또는 대략 이것 초과, 35, 40, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115 또는 120㎎/mmol의 뇨 알부민/크레아티닌 비를 갖는 대상체를 포함하는, (예를 들어, 치료 전에) 본 명세서에 제공된 방법에 따른 치료를 위한 소정의 대상체는, 단독으로 또는 CKD 또는 다른 신장 손상과 조합하여, 단백뇨를 갖는다. 이것 및 관련 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물의 투여는 예를 들면 뇨 단백질/크레아티닌 비 및/또는 뇨 알부민/크레아티닌 비를 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 또는 200% 이상 감소시킴으로써 단백뇨를 치료할 수 있다.

[0664] CKD는 다양한 임상 증상과 연관된다. 예는 높은 혈압(고혈압), 유레아 축적, 고칼륨혈증, 빈혈, 고인산혈증, 저칼슘혈증 대사성 산증 및 죽상동맥경화증을 포함한다. 따라서, 소정의 방법에서, CKD를 갖는 대상체는 또한 전술한 임상 증상 중 하나 이상을 가질 수 있거나, 이의 위험에 있을 수 있다. 구체적인 양상에서, CKD를 갖는 대상체는 본 명세서에 기재된 바대로 고인산혈증을 갖거나, 이의 위험에 있다.

[0665] 신장 대체 요법(RRT)은 ESRD 및 CKD의 후기 병기에서 개시되는 것을 포함하여 신부전에 대한 다양한 삶을 지원하는 치료를 의미한다. RRT의 예는 투석, 혈액투석, 혈액여과 및 신장 이식을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법에 따른 치료를 위한 대상체는 하나 이상의 유형의 RRT를 겪으려 하거나, 겪고 있거나, 겪었다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 아직 RRT를 겪고 있지 않고, 본 명세서에 기재된 화합물의 투여는 (예를 들어, 비치료 상태에 비해) RRT를 개시하는 시간을 약 또는 적어도 약 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주, 12주, 또는 약 또는 적어도 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 또는 약 또는 적어도 약 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년, 11년, 12년 이상 지연시킨다.

[0666] 섬유아세포 성장 인자 23(FGF23)은 인 및 비타민 D 대사를 조절한다. 이것은 또한 인산뇨증을 촉진하고 칼시트리올의 생성을 감소시킨다. FGF23 수치의 증가는 사망률, 좌심실 비대(또는 좌심실 비대 지수), 심근 성능, 내피 기능이상 및 CKD의 진행과 연관된다. 실제로, FGF23 수치는 아마도 정상 혈청 포스페이트 수치 또는 정상 인 균형을 유지시키기 위한 생리학적 순응으로서 초기 CKD에서 점진적으로 증가한다. FGF23 수치는 심장, 혈관 및 신장에서의 조직 손상에 직접적으로 또한 기여할 것이다. 따라서, 소정의 실시형태는 CKD를 갖는 대상체 및 투석/혈액투석을 겪는 대상체를 포함하여 혈액 또는 혈청에서의 FGF23 수치가 증가한 대상체(예를 들어, 문헌 [Kirkpantur et al., *Nephrol Dial Transplant*. 26: 1346-54, 2011] 참조)의 치료에 관한 것이다. 몇몇 양상에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물의 투여는 혈액 또는 혈청에서의 FGF23 수치의 로그를 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 또는 200% 이상 감소시킨다.

[0667] 비타민 D는 소장에서의 포스페이트 이온의 흡수를 특히 자극한다. 그러므로, 비타민 D의 과도한 수치 또는 활성은 포스페이트 수치의 증가 및 고인산혈증을 발생시킬 수 있다. 따라서, 소정의 실시형태는 예를 들면 비타민 D의 수치 또는 활성이 상승한 대상체에서 활성 비타민 D의 고인산혈증 효과를 감소시키는 방법에 관한 것이다. 몇몇 양상에서, 대상체는 비타민 D의 과다섭취로 인해 비타민 D 독성을 갖는다.

[0668] 부갑상선 기능 항진증은 부갑상선 샘이 너무 많은 부갑상선 호르몬(PTH)을 생성하는 장애이다. 이차성 부갑상선 기능 항진증은 저칼슘혈증에 반응한 PTH의 과도한 분비 및 관련된 부갑상선 샘의 비대를 특징으로 한다. CKD는 일반적으로 신장이 충분한 비타민 D를 이의 활성 형태로 전환하고 충분한 포스페이트를 배설하지 못하므로 이차성 부갑상선 기능 항진증의 가장 흔한 원인이다. 불용성 인산칼슘은 신체에서 형성되고, 따라서 순환으로부터 칼슘을 제거하여 저칼슘혈증을 발생시킨다. 부갑상선 샘은 이후 추가로 혈청 칼슘 수치를 증가시키려는 시도로 PTH의 분비를 증가시킨다. 본 명세서에 제공된 방법에 따른 치료를 위한 소정의 대상체는 따라서 (예를 들어, 초기에, 치료 전) 임의로 CKD, 고인산혈증, 저칼슘혈증 또는 본 명세서에 기재된 다른 병증 또는 증상과 조합되어 부갑상선 기능 항진증 및/또는 PTH 수준의 증가를 제시할 수 있다. 몇몇 양상에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물의 투여는 이를 필요로 하는 대상체에서 이차성 부갑상선 기능 항진증을 포함하여 부갑상선 기능 항진증을 감소시킬 수 있다. 몇몇 양상에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물의 투여는, 예를 들면, 혈청 포스페이트 수치 및 관련된 불용성 인산칼슘의 형성을 감소시키고, 이용 가능한 칼슘을 증가시키고, 이로써 PTH의 저칼슘혈증 유도 생성을 감소시킴으로써, PTH 수치를 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 또는 200% 이상 감소시킬 수 있다.

[0669] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들면 Pi의 수송 및 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송 둘 다를 저해하는 이중 활성 화합물의 투여는 CKD를 갖는 대상체에게 다수의 치료학적 효과를 제공할 수 있다. 몇몇 경우에, 이중 활성 화합물의 투여는 FGF23 수치 및 혈청 부갑상선 호르몬(PTH) 수치의 로그를 비치료 상태에 비해 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 또는 200% 이상 감소시키고, 혈압을 감소시키고, 단백뇨를 비치료 상태에 비해 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 또는 200% 이상 감소시킨다.

[0670] 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들면 Pi의 수송 및 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송 둘 다를 저해하는 이중 활성 화합물의 투여는 ESRD(또는 5 병기 CKD)를 갖는 대상체에게 다수의 치료학적 효과를 제공할 수 있다. 구체적인 경우에, 이중 활성 화합물의 투여는 혈청 포스페이트 농도 또는 수치를 비치료 상태에 비해 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 또는 200% 이상 감소시키고, 투석간 체중 증가(IDWG)를 비치료 상태에 비해 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 또는 200% 이상 감소시킨다. IDWG는 투석 전에, 동안에 또는 후에 일상적으로 평가되는 쉽게 측정 가능한 매개변수이다(문헌[Sarkar et al., *Semin Dial*. 19:429-33, 2006] 참조).

[0671] 고인산혈증은 건강한 대상체 및 혈관 석회화와 독립적으로 신장 질환을 갖는 대상체 둘 다에서 내피 기능이상을 발생시킬 수 있다(예를 들어, 문헌[Di Marco et al., *Kidney International*. 83:213-222, 2013] 참조). 식사 포스페이트 제한 또는 포스페이트 결합제에 의한 혈청 포스페이트 수치의 관리는 이러한 대상체가 심혈관 질환을 발생시키는 것을 예방할 수 있다. 연구는 식사 포스페이트 제한이 내피 일산화질소 신타제 및 Akt의 활성 인산화를 증가시킴으로써 (예를 들어, 고인산혈증을 갖는 CKD에서) 대동맥 내피 기능이상을 개선할 수 있다(예를 들어, 문헌[Van et al., *J Clin Biochem Nutr*. 51:27-32, 2012] 참조)는 것을 또한 보여준다. 본 명세서에 제공된 방법에 따른 치료를 위한 소정의 대상체는 임의로 고인산혈증, 신장 질환, 또는 본 명세서에 기재된 임의의 다른 병증과 조합된 내피 기능이상을 갖거나 이의 위험에 있을 수 있다. 단독으로 또는 식사 포스페이트 제한과 조합하여, 식후 또는 식이 포스페이트 흡수를 감소시킴으로써, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물의 투여는 내피 기능이상을 발생시킬 위험을 감소시킬 수 있거나, 식후 혈청 포스페이트에 의해 유도된 내피 기능이상을 포함하여 이미 존재하는 내피 기능이상을 개선할 수 있다.

[0672] 고인산혈증은 혈관 석회화의 일차성 유도자이다(문헌[Giachelli, *Kidney Int*. 75:890-897, 2009] 참조). 대부분 인회석 형태의 인산칼슘 침착은 혈관 석회화의 특징이고, 혈관, 심근 및 심장 판막에서 생길 수 있다. 골격외 조직에서의 인산칼슘의 수동 침착과 함께, 무기 포스페이트는 직접적으로 맥관구조에서의 중막(tunica media)의 "골화"를 통해 동맥 석회화를 또한 유도할 수 있다. 더구나, 혈관 평활근 세포는 골연골종 표현형 변화를 겪고 나트륨 의존적 포스페이트 공동수송체를 요하는 기전을 통해 이의 세포외 매트릭스를 광화시킴으로써 포스페이트 수치의 증가에 반응한다.

[0673] 내막 석회화는 보통 죽상동맥경화 병변에서 발견된다. 중막 석회화는 보통 연령 관련 죽상동맥경화증 및 당뇨병

에서 관찰되고, ESRD에서 관찰된 석회화의 주요 형태이다. 실제로, 동맥 벽 및 연조직의 광범위한 석회화는 ESRD를 갖는 환자를 포함하여 CKD를 갖는 환자의 흔한 특징이다. 판막에서, 석회화는 대동맥 판막 협착증의 분명한 특징이고, 주로 염증 및 기계적 응력의 부위에서 판소엽(leaflet) 및 링(ring) 둘 다에서 발생하다. 이 기계적 변화는 동맥 맥파 속도 및 맥압의 증가와 연관되고, 동맥 팽창성을 손상시키고, 후부하 선호 좌심실 비대를 증가시키고, 관상동맥 관류를 손상시킨다(문헌[Guerin et al., *Circulation*. 103:987-992, 2001] 참조). 내막 및 중막 석회화 둘 다는 따라서 심혈관 질환과 연관된 이환율 및 사망률에 기여할 수 있고, CKD 및 ESRD 환자에서 관찰된 심혈관 사망률 위험의 상당한 증가에 대한 주요 기여자일 것이다. 혈청 포스페이트의 조절은 칼슘/포스페이트 생성물의 형성을 감소시키고 이로써 혈관 석회화를 감소시킬 수 있다. 따라서, 본 명세서에 제공된 방법에 따른 치료를 위한 소정의 대상체는, 임의로 임의의 고인산혈증, CKD 및 ESRD와 조합된, 내막 및/또는 중막 석회화를 포함하는 혈관 석회화를 갖거나 이의 위험에 있을 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물의 투여는 이를 필요로 하는 대상체에서 혈관 석회화의 형성 또는 수준을 감소시키거나 이를 발생시킬 위험을 감소시킨다. 특정한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물의 투여는 혈관 석회화를 비치료 상태에 비해 예를 들어 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 또는 200% 이상 감소시킬 수 있다.

[0674] 노인 환자는 포스페이트의 증가에 특히 취약할 수 있다. 예를 들면, 식이요법 및 유전자 조작 연구는 포스페이트 독성이 노화 과정을 촉진한다는 *생체내* 증거를 제공하고, 포유동물 노화에서의 포스페이트에 대한 새로운 역할을 제시한다(예를 들어, 문헌[Ohnishi and Razzaque, *FASEB J*. 24:3562-71, 2010] 참조). 이 연구는 과도한 포스페이트가 척추후만증, 둔한 행동, 생식기능저하증, 불임, 골격근 소모, 폐기종 및 골감소증, 및 피부, 장, 흉선 및 비장의 일반적 비대를 포함하는 조로의 많은 징후와 연관된다는 것을 보여준다. 따라서, 소정의 실시형태는, 본 명세서에 기재된 화합물을 노인 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 예를 들면 조로의 임의의 하나 이상의 징후를 감소시키기 위해, 노인 환자의 포스페이트 부담을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 몇몇 경우에, 노인 환자는 약 또는 적어도 약 60세, 61세, 62세, 63세, 64세, 65세, 66세, 67세, 68세, 69세, 70세, 71세, 72세, 73세, 74세, 75세, 76세, 77세, 78세, 79세, 80세, 81세, 82세, 83세, 84세, 85세, 86세, 87세, 88세, 89세, 90세, 91세, 92세, 93세, 94세, 95세, 96세, 97세, 98세, 99세, 100세 이상이다.

[0675] 비대는 구성성분 세포의 확장으로 인한 장기 또는 조직의 용적의 증가를 의미한다. 고인산혈증은 좌심실 비대를 포함하는 심근 비대(문헌[Neves et al., *Kidney Int*. 66:2237-44, 2004; 및 Achinger and Ayus, *Am Soc Nephrol*. 17 (12 부록 3):S255-61, 2006] 참조) 및 사구체 비대를 포함하는 보상성 신장 비대와 연관되고, 후자는 CKD에서 대개 관찰된다. 본 명세서에 제공된 방법에 따른 치료를 위한 소정의 대상체는 (예를 들어, 초기에, 치료 전), 단독의 또는 CKD 또는 신장 손상과 조합된, 심근 비대, 신장 비대, 또는 둘 다를 가질 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물의 투여는 심근 비대 및/또는 신장 비대를 비치료 상태에 비해 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200% 이상 감소시킬 수 있다.

[0676] 수면 무호흡증은 수면 동안 비정상적인 호흡 중단 또는 비정상적으로 느린 호흡을 특징으로 하는 수면 장애이다. 호흡 중단은 무호흡이라 불리고, 느린 호흡 사건은 저호흡이라 불린다. 이 사건은 초로부터 분으로 지속할 수 있고, 1시간에 수회(예를 들어, 1시간에 30회 초과) 발생할 수 있다. 무호흡-저호흡 지수(apnea-hypoapnea index: AHI)는 무호흡 또는 저호흡의 전체 수를 수면의 시간으로 나눠서 계산된다. 경증, 중등도 및 중증 수면 무호흡증은 각각 시간당 AHI 5 내지 14, 15 내지 29 및 30 이상의 사건으로 정의된다. 폐쇄성 수면 무호흡증(obstructive sleep apnea: OSA)은 수면 무호흡증의 대부분의 흔한 유형이다. OSA에서, 호흡은 기도에서의 연조직의 벽의 붕괴 시 방해되고, 이는 수면 동안 신체의 근 긴장이 보통 이완되면서 발생한다. 만성 중증 OSA는 저산소증(낮은 혈중 산소), 단면(sleep deprivation) 및 심혈관 합병증을 포함하는 다른 합병증을 발생시킬 수 있다. 더구나, CKD의 높은 유병률은 고혈압 또는 당뇨병이 없는 환자를 비롯하여 중증 OSA 환자에서 존재한다. OSA의 중증도와 신장 기능 손상 사이에 상당히 양의 상관관계가 또한 발견된다(문헌[Chou et al., *Nephrol. Dial. Transplant.* 0: 1-6, 2011] 참조). 더구나, 급성 저산소증은 단백뇨, 신장 손상의 징후 또는 기능이상과 연관된다(문헌[Luks et al., *J Am Soc Nephrol.* 19:2262-2271, 2008] 참조). OSA 및 저산소증은 따라서 신장 기능이상과 연관되고, OSA는 CKD에 대한 단독 위험 인자로 생각된다(상기 쵸우(Chou) 등의 문헌). 따라서, 본 명세서에 제공된 방법에 따른 치료를 위한 소정의 대상체는, 단독의 또는 CKD 또는 신장 손상의 다른 증상과 조합된, OSA를 가질 수 있다. OSA를 갖는 대상체에 대한 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물의 투여는 AHI를 약 또는 적어도 약 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 이상 감소시킬 수 있다.

[0677] 순수한 형태의 또는 적절한 약제학적 조성물 중의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 유사한 이용성을 제공하는 물질의 임의의 허용된 투여 방식을 통해 수행될 수 있다. 본 발명의 약제학적

조성물은 본 발명의 화합물을 적절한 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 배합함으로써 제조될 수 있고, 고체, 반고체, 액체 또는 가스 형태의 제제, 예컨대 정제, 캡슐, 산제, 과립제, 연고, 용액, 좌제, 주사, 흡입제, 겔, 마이크로구 및 에어로졸로 제형화될 수 있다. 이러한 약제학적 조성물을 투여하기 위한 통상적인 경로는, 제한 없이, 경구, 국소, 경피, 흡입, 장관외, 설하, 협측, 직장, 질 및 비강내를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 장관외는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사 또는 점적주사 기법을 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 환자에 대한 조성물의 투여 시 내부에 함유된 활성 성분이 생체 이용 가능하도록 제형화된다. 대상체 또는 환자에게 투여되는 조성물은 하나 이상의 투약량 단위의 형태를 취하고, 여기서 예를 들어 정제는 단일 투약량 단위일 수 있고, 에어로졸 형태의 본 발명의 화합물의 용기는 복수의 투약량 단위를 보유할 수 있다. 이러한 투약량 형태를 제조하기 위한 실제 방법은 당업자에게 공지되어 있거나, 명확할 것이다;, 예를 들어 문헌[*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)]을 참조한다. 투여하고자 하는 조성물은, 임의의 경우에, 본 발명의 교시내용에 따라 관심 있는 질환 또는 병증의 치료를 위해 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유할 것이다.

[0678] 본 발명의 약제학적 조성물은 고체 또는 액체의 형태일 수 있다. 일 양상에서, 담체(들)가 미립자이어서, 상기 조성물은 예를 들어 정제 또는 분말 형태이다. 담체(들)는 액체일 수 있고, 상기 조성물은 예를 들어 경구 시럽, 주사용 액체 또는 예를 들어 흡입 투여에서 유용한 에어로졸이다.

[0679] 경구 투여에 의도될 때, 약제학적 조성물은 바람직하게는 고체 또는 액체 형태이고, 반고체, 반액체, 현탁액 및 겔 형태는 본 명세서에서 고체 또는 액체로 고려되는 형태 내에 포함된다.

[0680] 경구 투여를 위한 고체 조성물로서, 약제학적 조성물은 산제, 과립제, 압축 정제, 환제, 캡슐, 츄잉 검, 웨이퍼 또는 유사 형태로 제형화될 수 있다. 이러한 고체 조성물은 통상적으로 하나 이상의 불활성 희석제 또는 먹을 수 있는 담체를 함유할 것이다. 또한, 하기 중 하나 이상이 존재할 수 있다: 결합제, 예컨대 카복시메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 미결정질 셀룰로스, 트래거컨스 검 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분, 락토스 또는 텍스트린, 붕괴제, 예컨대 알긴산, 알긴산나트륨, 프리모겔(Primogel), 옥수수 전분 등; 활택제, 예컨대 스테아르산마그네슘 또는 스테로텍스(Sterotex); 유동화제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미료, 예컨대 수크로스 또는 사카린; 향료, 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향료; 및 착색제.

[0681] 약제학적 조성물이 캡슐, 예를 들어 젤라틴 캡슐의 형태일 때, 이것은 상기 유형의 재료 이외에 액체 담체, 예컨대 폴리에틸렌 글라이콜 또는 오일을 함유할 수 있다.

[0682] 약제학적 조성물은 액체, 예를 들어 엘리시르, 시럽, 용액, 에멀션 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 액체는 2의 예로서 경구 투여 또는 주사에 의한 전달을 위한 것일 수 있다. 경구 투여에 의도될 때, 바람직한 조성물은 본 화합물 이외에 감미료, 보존제, 염료/착색제 및 향미 증진제 중 하나 이상을 함유한다. 주사에 의해 투여하고자 의도되는 조성물에서, 계면활성제, 보존제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 완충제, 안정화제 및 등장화제 중 하나 이상이 포함될 수 있다.

[0683] 본 발명의 약제학적 액체 조성물은, 용액, 현탁액 또는 다른 유사 형태이든, 하기 부형제 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 무균 희석제, 예컨대 주사용수, 식염수 용액, 바람직하게는 생리학적 식염수, 링거액, 등장성 염화나트륨, 고정유, 예컨대 합성 모노 또는 다이글라이세라이드(용매 또는 현탁 매질로서 제공될 수 있음), 폴리에틸렌 글라이콜, 글라이세린, 프로필렌 글라이콜 또는 다른 용매; 항박테리아제, 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨; 킬레이트화제, 예컨대 에틸렌다이아미네테트라아세트산; 완충제, 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 긴장성을 조정하기 위한 물질, 예컨대 염화나트륨 또는 덱스트로스. 장관외 제제는 앰플, 일회용 주사기 또는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 다수의 용량 바이알에 밀폐될 수 있다. 생리학적 식염수는 바람직한 부형제이다. 주사용 약제학적 조성물은 바람직하게는 무균이다.

[0684] 장관외 또는 경구 투여에 의도되는 본 발명의 액체 약제학적 조성물은 적합한 투약량이 얻어지도록 본 발명의 화합물의 양을 함유해야 한다.

[0685] 본 발명의 약제학적 조성물은 국소 투여에 의도될 수 있고, 이러한 경우에 담체는 용액, 에멀션, 연고 또는 겔 기제를 적합하게 포함할 수 있다. 기제는 예를 들어 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 석유, 라놀린, 폴리에틸렌 글라이콜, 비즈왁스, 미네랄 오일, 희석제, 예컨대 물 및 알콜, 및 유화제 및 안정화제. 증점제가 국소 투여를 위해 약제학적 조성물 중에 존재할 수 있다. 경피 투여에 의도되는 경우, 상기 조성물은 경피 패치 또는

이온도입 장치를 포함할 수 있다.

[0686] 본 발명의 약제학적 조성물은 예를 들어 직장에서 용융되어 약물을 방출하는 좌제의 형태로 직장 투여에 의도될 수 있다. 직장 투여를 위한 조성물은 적합한 비자극 부형제로서 유질 기제를 함유할 수 있다. 이러한 기제는, 제한 없이, 라놀린, 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글라이콜을 포함한다.

[0687] 본 발명의 약제학적 조성물은 고체 또는 액체 투약량 단위의 물리적 형태를 변형시키는 다양한 재료를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 활성 성분 주위에 코팅 쉘(shell)을 형성하는 재료를 포함할 수 있다. 코팅 쉘을 형성하는 재료는 통상적으로 불활성이고, 예를 들어 당, 쉘락(shellac) 및 다른 장내 코팅제로부터 선택될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 젤라틴 캡슐에 둘러싸일 수 있다.

[0688] 고체 또는 액체 형태의 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물에 결합하고 이로써 화합물의 전달을 보조하는 물질을 포함할 수 있다. 이의 능력에서 작용할 수 있는 적합한 물질은 단일클론 또는 다중클론 항체, 단백질 또는 리포솜을 포함한다.

[0689] 본 발명의 약제학적 조성물은 에어로졸로서 투여될 수 있는 투약량 단위로 이루어질 수 있다. 용어 에어로졸은 콜로이드 성질의 시스템으로부터 가압 패키지로 이루어진 시스템의 범위의 다양한 시스템을 나타내도록 사용된다. 전달은 액화 또는 압축 가스 또는 활성 성분을 분배하는 적합한 펌프 시스템에 의할 수 있다. 본 발명의 화합물의 에어로졸은 활성 성분(들)을 전달하기 위해 단일 상, 이중 상 또는 삼중 상 시스템으로 전달될 수 있다. 에어로졸의 전달은 함께 키트를 형성할 수 있는 필요한 용기, 활성제, 밸브, 하위용기 등을 포함한다. 당업자는 부당한 실험 없이 바람직한 에어로졸을 결정할 수 있다.

[0690] 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적 분야에 널리 공지된 방법론에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사에 의해 투여되도록 의도되는 약제학적 조성물은 용액을 형성하도록 본 발명의 화합물을 무균 증류수와 배합함으로써 제조될 수 있다. 계면활성제는 균일한 용액 또는 현탁액의 형성을 수월하게 하도록 첨가될 수 있다. 계면활성제는 수성 전달 시스템에서 화합물의 용해 또는 균일한 현탁을 수월하게 하도록 본 발명의 화합물과 비공유로 상호작용하는 화합물이다.

[0691] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 치료학적 유효량으로 투여되고, 이는 사용된 특정한 화합물의 활성; 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간; 환자의 연령, 체중, 일반 건강, 성별 및 식이; 투여의 방식 및 시간; 배설 속도; 약물 조합; 특정한 장애 또는 병증의 중증도; 및 치료를 겪는 대상체를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0692] 소정의 실시형태에서, 실질적으로 불투과성 또는 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한, 화합물의 통상적인 투약량은 1일 약 0.2㎎ 내지 약 2g, 또는 1일 약 1㎎ 내지 약 1g, 또는 1일 약 5㎎ 내지 약 500㎎, 또는 1일 약 10㎎ 내지 약 250㎎일 수 있고, 이는 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.

[0693] 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물의 투여의 빈도는 1일 1회(QD) 내지 1일 2회(BID) 또는 1일 3회(TID) 등으로 변할 수 있고, 투여의 정확한 빈도는 예를 들어 환자의 병증, 용량 등에 따라 변한다.

[0694] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체는 1종 이상의 다른 치료학적 또는 생물학적 활성 물질, 식이 보충제, 또는 임의의 이들의 조합의 투여와 동시적으로, 이것 이전에 또는 후에 또한 투여될 수 있다. 이러한 병용 치료는 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 추가의 활성 물질을 함유하는 단일 약제학적 투약량 제형의 투여, 및 이의 자체의 별개의 약제학적 투약량 제형 중의 본 발명의 화합물 및 각각의 활성 물질의 투여를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 다른 활성 물질은 단일 경구 투약량 조성물, 예컨대 정제 또는 캡슐로 함께 환자에게 투여되거나, 각각의 물질은 별개의 경구 투약량 제제로 투여될 수 있다. 별개의 투약량 제형이 사용될 때, 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 추가의 활성 물질은 본질적으로 동시에, 즉 동시적으로 또는 별도로 시차를 둔 시간으로, 즉 연속하여 투여될 수 있고; 병용 치료는 모든 이들 섭생을 포함하는 것으로 이해된다.

[0695] 예를 들어, 소정의 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물(또는 방법)에 포함된 추가의 생물학적 활성 물질은 예를 들어 비타민 D2(에르고칼시페롤), 비타민 D3(콜레칼시페롤), 활성 비타민 D(칼시트리올) 및 활성 비타민 D 유사체(예를 들어, 독세르칼시페롤, 파리칼시톨)로부터 선택된다.

[0696] 다른 구체적인 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물(또는 방법)에 포함된 추가의 생물학적 활성 물질은 포스페이트 결합제, 예컨대 세벨라머(예를 들어, 렌벨라(등록상표)(세벨라머 탄산염), 레나겔(등록상표)(세벨라머 염산염)), 탄산란타늄(예를 들어, 포스레놀(등록상표)), 탄산칼슘(예를 들어, 칼시츄(등록상표), 티트랄락(등록

상표)), 아세트산칼슘(예를 들어, 포스로(등록상표), 포섹스(등록상표)), 아세트산칼슘/탄산마그네슘(예를 들어, 레네포(등록상표), 오스바렌(등록상표)), MCI-196, 시트르산철(예를 들어, 제레넥스(상표명)), 마그네슘 철 하이드록시카보네이트(예를 들어, 페르마게이트(상표명)), 수산화알루미늄(예를 들어, 알루캅스(등록상표), 바살옐(등록상표)), APS1585, SBR-759, PA-21 등이다.

[0697] 몇몇 양상에서, 상기 화합물은 수송 저해제와 단독 투여된 포스페이트 결합제의 효능의 합보다 더 높은 효능을 제공함으로써 포스페이트 결합제와 상승적으로 작용할 수 있다. 이론에 구속되고자 함이 없이, 상승효과가 포스페이트 수송 저해제 및 포스페이트 결합제의 작용의 명확한 기전으로부터 생긴다고 생각된다. 더 구체적으로, 포스페이트 수송 저해제는 포스페이트 이온의 상피 내부 수송을 차단하지만, 포스페이트 결합제는 장의 내강에서 자유 포스페이트 이온을 봉쇄한다.

[0698] *생체내* 결합 능력(결합제의 그램당 결합된 포스페이트 이온의 몰)으로 측정된, 포스페이트 결합제의 효능은 본질적으로 i) 결합 부위(즉, 렌벨라(등록상표)(세벨라머), 중합체 아민 재료에서의 아민기; 또는 포스로(등록상표)(아세트산칼슘) 또는 포스레놀(탄산란타늄)에서의 다가 양이온, 예컨대 칼슘 또는 란타늄)의 밀도; 및 ii) 포스페이트 이온에 대한 상기 결합 부위의 친화도로 기술된다. 특히, 오직 적은 분획의 결합 부위가 다른 양이온, 예컨대 담즙산 및 지방산으로서 *생체내* 포스페이트 결합에 이용가능하고, 결합 부위와 경쟁하고, 따라서 효능을 낮춘다. 결합된 포스페이트 이온은 장 내강에서 유리 포스페이트와 평형이고, 이들 자체가 상피에 늘어서 있는 포스페이트 수송 단백질로부터 강하게 펌프질된다. 실험은 포스페이트 장 흡수의 효능이 현저히 높아서, 95%를 초과하는 포스페이트가 상피에 제시된다는 것을 보여준다. 포스페이트의 능동 수송이 내강 자유 포스페이트 농도를 낮추고, 따라서 포스페이트 결합제의 결합 평형을 추진하여 결합 능력을 낮추도록 기여한다고 생각된다. 포스페이트 수송 저해제를 사용하여 포스페이트 장 수송을 감소시킴으로써, 포스페이트 봉쇄 물질의 더 높은 *생체내* 결합 능력을 회복시킨다고 또한 생각된다. 예를 들어, 비타민 D 치료, NaPi2b 발현을 촉진하는 물질의 결과로서 활성 포스페이트 수송의 기여가 증가할 때, 상승 효과가 훨씬 더 뚜렷한 것으로 생각된다.

[0699] 몇몇 실시형태에서, 추가의 생물학적 활성 물질은 장 나트륨 의존적 포스페이트 수송체의 저해제(NaPi2b 저해제)이다. NaPi2b 저해제의 예는 예를 들면 국제 출원 제PCT/US2011/043267호; 제PCT/US2011/043261호; 제PCT/US2011/043232호; 제PCT/US2011/043266호; 및 제PCT/US2011/043263호; 및 미국 특허 제8,134,015호(이들 각각은 이의 전문이 참조문헌으로 포함됨)에서 발견될 수 있다.

[0700] 소정의 실시형태에서, 추가의 생물학적 활성 물질은 니아신 또는 니코틴아마이드이다.

[0701] 이러한 기여가 안정한 또는 합당하게 안정한 화합물을 발생시키는 경우에만 도시된 화학식의 치환기 및/또는 변수의 조합이 허용 가능한 것으로 본 명세서에서 이해된다.

[0702] 본 명세서에 기재된 방법에서 중간 화합물의 작용기가 적합한 보호기에 의해 보호될 필요가 있을 수 있는 것으로 당업자에 의해 또한 이해될 것이다. 이러한 작용기는 하이드록시, 아미노, 머캅토 및 카복실산을 포함한다. 하이드록시에 적합한 보호기는 트라이알킬실릴 또는 다이아릴알킬실릴(예를 들어, *t*-뷰틸다이메틸실릴, *t*-뷰틸다이페닐실릴 또는 트라이메틸실릴), 테트라하이드로피피라닐, 벤질 등을 포함한다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노에 적합한 보호기는 *t*-뷰톡시카보닐, 벤질옥시카보닐 등을 포함한다. 머캅토에 적합한 보호기는 -C(O)-R"(여기서, R"는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬임), *p*-메톡시벤질, 트리틸 등을 포함한다. 카복실산에 적합한 보호기는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬 에스터를 포함한다. 보호기는 당업자에게 공지되고 본 명세서에 기재된 바대로 표준 기법에 따라 첨가되거나 제거될 수 있다. 보호기의 사용은 문헌[Green, T.W. and P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley]에 자세히 기재되어 있다. 당업자가 이해하는 것처럼, 보호기는 또한 중합체 수지, 예컨대 왕(Wang) 수지, 린크(Rink) 수지 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지일 수 있다.

[0703] 본 발명의 화합물의 이러한 보호 유도체가 그러한 약물학적 활성을 보유할 수 없더라도, 이들이 포유동물에게 투여되고 이후 신체에서 대사되어 약물학적으로 활성인 본 발명의 화합물을 형성할 수 있는 것으로 당업자에 의해 또한 이해될 것이다. 이러한 유도체는 따라서 "프로드럭"으로 기재될 수 있다. 본 발명의 화합물의 프로드럭은 모두 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0704] 더욱이, 유리 염기 또는 산 형태로 존재하는 본 발명의 화합물은 모두 당업자에게 공지된 방법에 의해 적절한 무기 또는 유기 염기 또는 산에 의한 처리 시 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있다. 본 발명의 화합물의 염은 표준 기법에 의해 이의 유리 염기 또는 산으로 전환될 수 있다.

[0705] ***정의 및 전문용어***

[0706] "아미노"는 $-NH_2$ 라디칼을 의미한다.

[0707] "아미노카보닐"은 $-C(=O)NH_2$ 라디칼을 의미한다.

[0708] "카복시"는 $-CO_2H$ 라디칼을 의미한다. "카복실레이트"는 이의 염 또는 에스터를 의미한다.

[0709] "사이아노"는 -CN 라디칼을 의미한다.

[0710] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 라디칼을 의미한다.

[0711] "이미노"는 =NH 라디칼을 의미한다.

[0712] "나이트로"는 $-NO_2$ 라디칼을 의미한다.

[0713] "옥소" 또는 "카보닐"은 =O 라디칼을 의미한다.

[0714] "티옥소"는 =S 라디칼을 의미한다.

[0715] "구아니디닐"(또는 "구아니딘")은 $-NHC(=NH)NH_2$ 라디칼을 의미한다.

[0716] "아미디닐"(또는 "아미딘")은 $-C(=NH)NH_2$ 라디칼을 의미한다.

[0717] "포스페이트"는 $-OP(=O)(OH)_2$ 라디칼을 의미한다.

[0718] "포스포네이트"는 $-P(=O)(OH)_2$ 라디칼을 의미한다.

[0719] "포스피네이트"는 -PH(=O)OH 라디칼(여기서, R^a는 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬기임)을 의미한다.

[0720] "설페이트"는 $-OS(=O)_2OH$ 라디칼을 의미한다.

[0721] "설포네이트" 또는 "하이드록시설포닐"은 $-S(=O)_2OH$ 라디칼을 의미한다.

[0722] "설피네이트"는 -S(=O)OH 라디칼을 의미한다.

[0723] "설포닐"은 $-SO_2-$ 기를 함유한 모이어티를 의미한다. 예를 들어, "알킬설포닐" 또는 "알킬설폰"은 $-SO_2-R^a$ 기(여기서, R^a는 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬기임)을 의미한다.

[0724] "알킬"은 1개 내지 12개의 탄소 원자(C_1-C_{12} 알킬), 바람직하게는 1개 내지 8개의 탄소 원자(C_1-C_8 알킬) 또는 1개 내지 6개의 탄소 원자(C_1-C_6 알킬)를 갖는 포화 또는 불포화(즉, 1개 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 함유함)이고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된, 오로지 탄소 및 수소 원자로 이루어진 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬 라디칼, 예를 들어 메틸, 에틸, *n*-프로필, 1-메틸에틸(아이소-프로필), *n*-뷰틸, *n*-펜틸, 1,1-다이메틸에틸(*t*-뷰틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실, 에테닐, 프로프-1-엔일, 뷰트-1-엔일, 펜트-1-엔일, 펜타-1,4-다이엔일, 에티닐, 프로피닐, 뷰티닐, 펜티닐, 헥시닐 등을 의미한다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

[0725] "알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬"은 1개 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화(즉, 1개 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 함유함)인, 오로지 탄소 및 수소로 이루어진, 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하는 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 사슬, 예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, *n*-뷰틸렌, 에테닐렌, 프로페닐렌, *n*-뷰테닐렌, 프로피닐렌, *n*-뷰티닐렌 등을 의미한다. 알킬렌 사슬은 단일 또는 이중 결합을 통해 분자의 나머지에 부착되고, 단일 또는 이중 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 분자의 나머지 및 라디칼 기에 대한 알킬렌 사슬의 부착점은 사슬 내의 1개의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통해서일 수 있다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 알킬렌 사슬은 임의로 치환될 수 있다.

[0726] "알콕시"는 화학식 $-OR_a$(여기서, R_a는 1개 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼임)의 라디칼을 의미한다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 알콕시기는 임의로 치환될 수 있다.

[0727] "알킬아미노"는 화학식 $-NHR_a$ 또는 $-NR_aR_a$(여기서, R_a는 각각 독립적으로 1개 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는

상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼임)의 라디칼을 의미한다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 알킬아미노기는 임의로 치환될 수 있다.

[0728] "티오알킬"은 화학식 $-SR_a$(여기서, R_a는 1개 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼임)의 라디칼을 의미한다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 티오알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

[0729] "아릴"은 수소, 6개 내지 18개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리 시스템 라디칼을 의미한다. 본 발명의 목적을 위해, 아릴 라디칼은 융합된 또는 브릿징된 고리 시스템을 포함할 수 있는 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리 시스템일 수 있다. 아릴 라디칼은 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란텐, 플루오렌, *as*-인다센, *s*-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아덴, 피렌 및 트라이페닐렌으로부터 유도된 아릴 라디칼을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 용어 "아릴" 또는 (예컨대, "아르알킬"에서) 접두사 "아르-"는 임의로 치환된 아릴 라디칼을 포함하도록 의도된다.

[0730] "아르알킬"은 화학식 $-R_b-R_c$(여기서, R_b는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이고, R_c는 상기 정의된 바와 같은 1개 이상의 아릴 라디칼임)의 라디칼, 예를 들어 벤질, 다이페닐메틸 등을 의미한다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 아르알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

[0731] "사이클로알킬" 또는 "카보사이클릭 고리"는 3개 내지 15개의 탄소 원자, 바람직하게는 3개 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 융합된 또는 브릿징된 고리 시스템을 포함할 수 있고, 포화 또는 불포화이고 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된 오로지 탄소 및 수소 원자로 이루어진 안정한 비방향족 단환식 또는 다환식 탄화수소 라디칼을 의미한다. 단환식 라디칼은 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 다환식 라디칼은 예를 들어 아다만틸, 노르보닐, 데칼리닐, 7,7-다이메틸-바이사이클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 사이클로알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

[0732] "사이클로알킬알킬"은 화학식 $-R_bR_d$(여기서, R_d는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이고, R_g는 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬 라디칼임)의 라디칼을 의미한다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 사이클로알킬알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

[0733] "융합된"은 본 발명의 화합물 내의 기존의 고리 구조에 융합된 본 명세서에 기재된 임의의 고리 구조를 의미한다. 융합된 고리가 헤테로사이클릴 고리 또는 헤테로아릴 고리일 때, 융합된 헤테로사이클릴 고리 또는 융합된 헤테로아릴 고리의 일부가 되는 기존의 고리 구조 상의 임의의 탄소 원자는 질소 원자로 대체될 수 있다.

[0734] "할로" 또는 "할로겐"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도를 의미한다.

[0735] "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼, 예를 들어 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이클로로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 1,2-다이플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-다이브로모에틸 등을 의미한다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 할로알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

[0736] "헤테로사이클릴" 또는 "복소환식 고리"는 2개 내지 12개의 탄소 원자 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 내지 6개의 이종원자로 이루어진 안정한 3원 내지 18원 비방향족 고리 라디칼을 의미한다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 헤테로사이클릴 라디칼은 융합된 또는 브릿징된 고리 시스템을 포함할 수 있는 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리 시스템일 수 있고; 헤테로사이클릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있고; 헤테로사이클릴 라디칼은 부분 또는 완전 포화될 수 있다. 이러한 헤테로사이클릴 라디칼의 예는 다이옥솔라닐, 티에닐[1,3]다이티아닐, 데카하이드로아이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 아이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 몰폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로아이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로퓨릴, 트라이티아닐, 테트라하이드로피피라닐, 티오몰폴리닐, 티아몰폴리닐, 1-옥소-티오몰폴리닐 및 1,1-다이옥소-티오몰폴리닐을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 헤테로사이클릴기는 임의로 치환될 수 있다.

[0737] "*N*-헤테로사이클릴"은 적어도 1개의 질소를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼을

의미하고, 여기서 분자의 나머지에 대한 헤테로사이클릴 라디칼의 부착점은 헤테로사이클릴 라디칼 내의 질소 원자를 통해서이다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, *N*-헤테로사이클릴기는 임의로 치환될 수 있다.

[0738] "헤테로사이클릴알킬"은 화학식 $-R_bR_e$(여기서, R_b는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이고, R_e는 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼임)의 라디칼을 의미하고, 헤테로사이클릴이 질소 함유 헤테로사이클릴인 경우, 헤테로사이클릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 부착될 수 있다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 헤테로사이클릴알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

[0739] "헤테로아릴"은 수소 원자, 1개 내지 13개의 탄소 원자, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 내지 6개의 이종원자, 및 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 5원 내지 14원 고리 시스템 라디칼을 의미한다. 본 발명의 목적을 위해, 헤테로아릴 라디칼은 융합된 또는 브릿징된 고리 시스템을 포함할 수 있는 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리 시스템일 수 있고; 헤테로아릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 예는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조다이옥솔릴, 벤조퓨피라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아다이아졸릴, 벤조[b][1,4]다이옥세피닐, 1,4-벤조다이옥사닐, 벤조나프토퓨피라닐, 벤족사졸릴, 벤조다이옥솔릴, 벤조다이옥시닐, 벤조피피라닐, 벤조피라노닐, 벤조퓨피라닐, 벤조퓨라노닐, 벤조티에닐(벤조티오페닐), 벤조트라이아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 다이벤조퓨피라닐, 다이벤조티오페닐, 퓨피라닐, 퓨라노닐, 아이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 아이소인돌릴, 인돌리닐, 아이소인돌리닐, 아이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사다이아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 아이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아다이아졸릴, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 트라이아지닐, 및 티오페닐(즉, 티에닐)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 헤테로아릴기는 임의로 치환될 수 있다.

[0740] "*N*-헤테로아릴"은 적어도 1개의 질소를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 의미하고, 여기서 분자의 나머지에 대한 헤테로아릴 라디칼의 부착점은 헤테로아릴 라디칼 내의 질소 원자를 통해서이다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, *N*-헤테로아릴기는 임의로 치환될 수 있다.

[0741] "헤테로아릴알킬"은 화학식 $-R_bR_f$(여기서, R_b는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이고, R_f는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼임)의 라디칼을 의미한다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 헤테로아릴알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

[0742] 본 명세서에 사용된 용어 "치환된"은 임의의 상기 기(즉, 알킬, 알킬렌, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, N-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬)를 의미하고, 여기서 적어도 1개의 수소 원자는 비수소 원자, 예컨대 할로겐 원자, 예컨대 F, Cl, Br 및 I; 기 내의 산소 원자, 예컨대 하이드록실기, 카복실기, 포스페이트기, 설페이트기, 알콕시기 및 에스터기; 기 내의 황 원자, 예컨대 티올기, 티오알킬기, 설피네이트기, 설폰기, 설포닐기 및 설폭사이드기; 기 내의 인 원자, 예컨대 포스피네이트기 및 포스포네이트기; 기 내의 질소 원자, 예컨대 구아니딘기, 아민, 아마이드, 알킬아민, 다이알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 다이아릴아민, N-옥사이드, 이미드 및 엔아민; 기 내의 규소 원자, 예컨대 트라이알킬실릴기, 다이알킬아릴실릴기, 알킬다이아릴실릴기 및 트라이아릴실릴기; 및 다양한 다른 기 내의 다른 이종원자(이들로 제한되지는 않음)에 대한 결합에 의해 대체된다. "치환된"은 또한 1개 이상의 수소 원자가 더 고차의 결합(예를 들어, 이중 또는 삼중 결합)에 의해 이종원자(예컨대 옥소, 카보닐, 카복실 및 에스터기 내의 산소; 및 이민, 옥심, 하이드라존 및 나이트릴과 같은 기 내의 질소)로 대체된 임의의 상기 기를 의미한다. 예를 들어, "치환된"은 1개 이상의 수소 원자가 $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$ 및 $-SO_2NR_gR_h$로 대체된 임의의 상기 기를 포함한다. "치환된"은 또한 1개 이상의 수소 원자가 $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$, $-(CH_2CH_2O)_{1-10}R_g$, $-(CH_2CH_2O)_{2-10}R_g$, $-(OCH_2CH_2)_{1-10}R_g$ 및 $-(OCH_2CH_2)_{2-10}R_g$로 대체된 임의의 상기 기를 포함한다. 상기에서, R_g 및 R_h는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬,

사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, *N*-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬이다. "치환된"은 추가로 1개 이상의 수소 원자가 결합에 의해 아미노, 사이아노, 하이드록실, 이미노, 나이트로, 옥소, 티옥소, 할로, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, *N*-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬기로 대체된 임의의 상기 기를 의미한다. 상기 비수소기는 일반적으로 본 명세서에 "치환기" 또는 "비수소 치환기"라 칭해진다. 또한, 각각의 상기 치환기는 1개 이상의 상기 치환기에 의해 또한 임의로 치환될 수 있다.

[0743] 관사 "**일**" 및 "**하나**"는 관사의 문법상 목적어의 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)를 의미하도록 본 명세서에 사용된다. 예의 방식으로, "원소"는 하나의 원소 또는 하나 초과의 원소를 의미한다.

[0744] "**약**"이란 기준 분량, 수준, 값, 수, 빈도, 백분율, 치수, 크기, 양, 중량, 길이 또는 본 명세서에 기재된 다른 단위에 대한 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1%만큼 변하는 분량, 수준, 값, 수, 빈도, 백분율, 치수, 크기, 양, 중량 또는 길이를 의미한다.

[0745] 용어 "**활성화한다**"는 이온, 분자, 또는 다른 물질의 통과를 허용하는 방식으로 수용체(예를 들어, 기공 수용체)가 구조적으로 변하는 물리적, 화학적 또는 생화학적 조건, 물질 또는 과정의 적용을 의미한다.

[0746] 용어 "**활성 상태**"는 비휴식 조건에서의 수용체의 상태 또는 조건을 의미한다.

[0747] "**유출**"은 세포내 공간으로부터 세포외 공간으로의 이온, 분자, 또는 다른 물질의 이동 또는 흐름을 의미한다.

[0748] "**경장**" 또는 "**장**" 투여는 경구, 설하, 입술 밑, 협측 및 직장 투여를 포함하는 위장관을 통한 투여를 의미하고, 위 또는 십이지장 공급관을 통한 투여를 포함한다.

[0749] 용어 "**비활성 상태**"는 원래의 내인성 상태, 즉 휴식 상태의 수용체의 상태를 의미한다.

[0750] 용어 "**조절하는**"은 통상적으로 대조군과 비교하여 통계학적으로 유의적이거나 생리학적으로 유의적인 양으로 "증가시키는" 또는 "증대시키는" 및 "감소시키는" 또는 "줄이는"을 포함한다. "**증가한**" 또는 "**증대된**" 양은 통상적으로 "통계학적으로 유의적인" 양이고, 대조군에 의해 생성된 양(예를 들어, 화합물, 상이한 화합물 또는 치료의 부재 또는 더 적은 양), 또는 이른 시점의 양(예를 들어, 화합물에 의한 치료 전)의, 약 1.1배, 1.2배, 1.3배, 1.4배, 1.5배, 1.6배, 1.7배, 1.8배, 1.9배, 2.0배, 2.1배, 2.2배, 2.3배, 2.4배, 2.5배, 2.6배, 2.7배, 2.8배, 2.9배, 3.0배, 3.2배, 3.4배, 3.6배, 3.8배, 4.0배, 4.2배, 4.3배, 4.4배, 4.6배, 4.8배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배, 30배, 40배, 50배 이상(예를 들어, 100배, 200배, 500배, 1000배)(모든 정수 및 소수점 및 이들 사이의 범위 및 1 초과, 예를 들어 5.5, 5.6, 5.7. 5.8 등을 포함)인 증가를 포함할 수 있다. "**감소한**" 또는 "**줄은**" 양은 통상적으로 "통계학적으로 유의적인" 양이고, 대조군에 의해 생성된 양 또는 활성(예를 들어, 화합물, 상이한 화합물 또는 치료의 부재 또는 더 적은 양), 또는 이른 시점의 양(예를 들어, 화합물에 의한 치료 전)의 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%, 또는 100% 감소(모든 정수 및 소수점 및 이들 사이의 범위를 포함)를 포함할 수 있다.

[0751] "**프로드럭**"은 생리학적 조건 하에 또는 가용매분해에 의해 본 발명의 생물학적 활성 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 의미하도록 의도된다. 따라서, 용어 "프로드럭"은 약학적으로 허용가능한 본 발명의 화합물의 대사 전구체를 의미한다. 프로드럭은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 때 비활성일 수 있지만, 본 발명의 활성 화합물로 *생체내* 전환된다. 프로드럭은 통상적으로 신속히 *생체내* 변환되어, 예를 들어 혈액에서의 가수분해에 의해 본 발명의 모 화합물을 생성한다. 프로드럭 화합물은 대개 용해도, 조직 적합성 또는 포유동물 유기체에서의 방출의 지연의 이점을 제공한다(문헌[Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24(Elsevier, Amsterdam)] 참조). 프로드럭의 토의는 문헌[Higuchi, T., *et al.*, A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공된다.

[0752] 용어 "**프로드럭**"은, 이러한 프로드럭이 포유동물 대상체에게 투여될 때, *생체내* 본 발명의 활성 화합물을 방출하는, 임의의 공유 결합된 담체를 포함하는 것으로 또한 의도된다. 본 발명의 모 화합물에 대한 변형이 일상적 조작으로 또는 *생체내* 개열되는 방식으로 본 발명의 화합물에 존재하는 작용기를 변형시킴으로써 본 발명의 화합물의 프로드럭은 제조될 수 있다. 프로드럭은, 본 발명의 화합물의 프로드럭이 포유동물 대상체에게 투여될 때, 유리 하이드록시, 유리 아미노 또는 유리 머캅토기를 각각 형성하도록 개열되는 임의의 기에 하이드록시, 아미노 또는 머캅토기가 결합된 본 발명의 화합물을 포함한다. 프로드럭의 예는 본 발명의 화합물에서 알콜의

아세테이트, 폼메이트 및 벤조에이트 유도체 또는 아민 작용기의 아마이드 유도체 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0753] 본 명세서에 개시된 본 발명은 개시된 화합물의 *생체내* 대사 생성물을 포함하는 것으로 또한 의도된다. 이러한 생성물은 주로 효소 과정으로 인해, 예를 들어 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아마이드화, 에스터화 등으로부터 생길 수 있다. 따라서, 본 발명은 대사 생성물을 생성하기에 충분한 기간 동안 본 발명의 화합물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 의해 생성된 화합물을 포함한다. 이러한 생성물은 동물, 예컨대 랫트, 마우스, 기니아 피그, 원숭이 또는 인간에게 검출 가능한 용량으로 본 발명의 방사성 표지 화합물을 투여하고, 대사가 일어나기에 충분한 시간을 허용하고, 뇨, 혈액 또는 다른 생물학적 샘플로부터 이의 전환 생성물을 단리하는 것에 의해 통상적으로 확인된다.

[0754] "**포유동물**"은 인간 및 가축 동물, 예컨대 실험실 동물 및 가정용 애완동물(예를 들어, 고양이, 개, 돼지, 소, 양, 염소, 말, 토끼), 및 비가축 동물, 예컨대 야생동물 등 둘 다를 포함한다.

[0755] "**임의의**" 또는 "**임의로**"는 후속하여 기재된 사건 또는 상황이 일어나거나 일어나지 않을 수 있고, 그 설명은 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 일어나지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 아릴"은 아릴 라디칼이 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 그 설명은 치환된 아릴 라디칼 및 치환을 갖지 않는 아릴 라디칼 둘 다를 포함한다는 것을 의미한다.

[0756] "**약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제**"는 제한 없이 인간 또는 가축 동물에서의 사용에 허용가능한 것으로서 미국 식품 의약청이 승인한, 임의의 부형제, 담체, 부형제, 유동화제, 감미료, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 향미 증진제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 안정화제, 등장화제, 용매, 또는 유화제를 포함한다.

[0757] "**약학적으로 허용가능한 염**"은 산 및 염기 부가염 둘 다를 포함한다.

[0758] "**약학적으로 허용가능한 산 부가염**"은 유리 염기의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고, 생물학적으로 또는 달리 바람직하며, 무기산, 예컨대 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등(이들로 제한되지는 않음), 및 유기산, 예컨대 아세트산, 2,2-다이클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 캄퍼산, 캄퍼-10-설폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 탄산, 신남산, 시트르산, 시클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-다이설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 폼산, 퓨마르산, 갈락타르산, 겐티진산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글라이세로인산, 글라이콜산, 히푸르산, 아이소뷰트르산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 나프탈렌-1,5-다이설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산, 타르타르산, 티오시안산, *p*-톨루엔설폰산, 트라이플루오로아세트산, 운데실렌산 등(이들로 제한되지는 않음)에 의해 형성된 염을 의미한다.

[0759] "**약학적으로 허용가능한 염기 부가염**"은 유리 산의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고, 생물학적으로 또는 달리 바람직한 염을 의미한다. 이 염은 유리 산에 대한 무기 염기 또는 유기 염기의 첨가로부터 제조된다. 무기 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 바람직한 무기 염은 암모늄염, 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염 및 마그네슘염이다. 유기 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차 및 3차 아민, 치환 아민, 예컨대 천연 발생 치환된 아민, 환식 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 암모니아, 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 다이에탄올아민, 에탄올아민, 데아놀, 2-다이메틸아미노에탄올, 2-다이에틸아미노에탄올, 다이사이클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 베네타민, 벤자틴, 에틸렌다이아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 트라이에탄올아민, 트로메타민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, *N*-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 특히 바람직한 유기 염기는 아이소프로필아민, 다이에틸아민, 에탄올아민, 트라이메틸아민, 다이사이클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.

[0760] 대개 결정화는 본 발명의 화합물의 용매화물을 생성한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은, 용어 "용매화물"은 용매의 1개 이상의 분자와 함께 본 발명의 화합물의 1개 이상의 분자를 포함하는 응집체를 의미한다. 용매는 물일 수 있고, 이런 경우에 용매화물은 수화물일 수 있다. 대안적으로, 용매는 유기 용매일 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 1수화물, 2수화물, 반수화물, 세스퀴수화물, 3수화물, 4수화물 등, 및 상응하는 용매화 형태를

포함하는 수화물로서 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 진정한 용매화물일 수 있고, 다른 경우에, 본 발명의 화합물은 단순히 우연한 물을 보유하거나 물과 약간의 우연한 용매의 혼합물일 수 있다.

[0761] "**약제학적 조성물**"은 본 발명의 화합물 및 포유동물, 예를 들어 인간에 대한 생물학적 활성 화합물의 전달을 위해 당해 분야에서 일반적으로 인정되는 매질의 제제를 의미한다. 이러한 매질은 이에 대한 모든 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.

[0762] 본 발명의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 (*R*)- 또는 (*S*)-로서 또는 아미노산의 경우 (D)- 또는 (L)-로서 절대 입체화학의 면에서 정의될 수 있는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 다른 입체이성질체 형태를 생성시킬 수 있다. 본 발명은 모든 이러한 가능한 이성질체, 및 이의 라세미 형태 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하도록 의도된다. 광학적으로 활성인 (+) 및 (-), (*R*)- 및 (*S*), 또는 (D)- 및 (L)- 이성질체는 키랄 신톤(synthon) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 관습적인 기법, 예를 들어 크로마토그래피 및 분별 결정화를 이용하여 분할될 수 있다. 개별적 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 관습적인 기법은 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분할을 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 기하학적 비대칭의 다른 중심을 함유할 때, 달리 기재되지 않은 한, 상기 화합물이 E 및 Z 기하학적 이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태가 포함되도록 또한 의도된다.

[0763] "**안정한 화합물**" 및 "**안정한 구조**"는 반응 혼합물로부터의 유용한 정도의 순도로의 단리 및 효과적인 치료제로의 제제화에 생존하도록 충분히 단단한 화합물을 나타내도록 의도된다.

[0764] "**통계학적으로 유의적인**"이란, 결과가 우연히 발생할 것 같지 않다는 것으로 의도된다. 통계 유의성은 당해 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 결정될 수 있다. 유의성의 흔히 사용되는 측정치는, 영가설이 사실인 경우, 관찰된 사건이 발생하는 빈도 또는 확률인 p-값을 포함한다. 얻은 p-값이 유의성 수준보다 낮은 경우, 영가설은 거부된다. 단순한 경우에, 유의성 수준은 0.05 이하의 p-값으로 정의된다.

[0765] "**실질적으로**" 또는 "**본질적으로**"는, 몇몇 소정의 분량의, 거의 전부 또는 완전히, 예를 들면, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상을 포함한다.

[0766] 용어 "**이차성**"은 또 다른 질환 상태, 병증, 또는 치료와 함께 발생할 수 있거나, 또 다른 질환 상태, 병증, 또는 치료로부터 후행할 수 있거나, 또 다른 질환 상태, 병증 또는 치료로부터 생길 수 있는 병증 또는 상태를 의미한다. 상기 용어는 질환 상태, 병증, 또는 치료가 환자의 최종 이환 상태, 증상 또는 병증에서의 반응 또는 증상을 생성하는 데 있어서 오직 적은 역할을 할 수 있는 상황을 또한 의미한다.

[0767] 본 개시내용의 화합물의 치료를 필요로 하는 "**대상체**" 또는 "**환자**"(상기 용어는 본 명세서에 상호 교환되어 사용됨)는 예를 들면 "포스페이트 저하를 필요로 하는" 대상체를 포함한다. 본 명세서에 기재된 질환 및/또는 병증, 특히 유리한 치료학적 및/또는 예방학적 결과를 성취하기 위해 다른 활성 물질과 함께 또는 이것 없이 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 질환 및/또는 병증을 갖는 포유동물이 포함된다. 유리한 결과는 증상의 중증도의 감소 또는 증상의 발병의 지연, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 적응증의 조절(예를 들어, 고인산혈증을 갖거나 이의 위험이 있는 환자의 혈청 또는 혈액에서의 포스페이트 이온 수준의 감소, 고인산혈증을 갖거나 이의 위험이 있는 환자에서의 포스페이트 이온의 분변 배설의 증가), 수명 증가 및/또는 질환 또는 병증의 더 신속하거나 더 완전한 해결을 포함한다.

[0768] "**입체이성질체**"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 이루어지지만 상호변경 가능하지 않은 상이한 3차원 구조를 갖는 화합물을 의미한다. 본 발명은 다양한 입체이성질체 및 이들의 혼합물을 고려하고, 분자가 서로의 중첩 불가능한 거울상인 2개의 입체이성질체를 의미하는 "거울상이성질체"를 포함한다.

[0769] "호변이성질체"는 분자의 하나의 원자로부터 또 동일한 분자의 다른 원자로의 양성자 이동을 의미한다. 본 발명은 임의의 상기 화합물의 호변이성질체를 포함한다.

[0770] "**치료학적 유효량**" 또는 "**유효량**"은, 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여될 때, 포유동물, 바람직하게는 인간에서 위장관 내강으로부터의 포스페이트 이온의 수송을 저해하거나 그렇지 않으면 감소시키고/시키거나, 포스페이트 이온의 분변 배설을 증가시키고/시키거나, 포스페이트 이온의 혈청 수치를 감소시키고/시키거나, 고인산혈증을 치료하고/하거나, 본 명세서에 기재된 임의의 하나 이상의 다른 병증을 치료하기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 포함한다. "치료학적 유효량"을 구성하는 본 발명의 화합물의 양은 화합물, 병증 및 이의 중증도, 투여 방식, 및 치료되는 포유동물의 연령에 따라 변할 수 있지만, 당업자 자체의 지식 및 본 개시내용과 관련하

여 당해 분야의 당업자에 의해 통상적으로 결정될 수 있다.

[0771] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "**치료하는**" 또는 "**치료**"는 관심 있는 질환 또는 병증을 갖는 포유동물, 바람직하게는 인간에서의 관심 있는 질환 또는 병증의 치료를 포함하고, 하기를 포함한다:

[0772] (i) 특히 포유동물이 병증에 대한 소인이 있지만, 이를 갖는 것으로 아직 진단되지 않았을 때, 포유동물에서의 질환 또는 병증의 발생의 예방;

[0773] (ii) 질환 또는 병증의 저해, 즉 이의 발생의 정지;

[0774] (iii) 질환 또는 병증의 경감, 즉 질환 또는 병증의 회귀; 또는

[0775] (iv) 질환 또는 병증으로부터 생긴 증상의 경감, 즉 기초하는 질환 또는 병증을 해결함이 없이 통증의 경감. 본 명세서에 사용되는 바와 같은, 용어 "질환" 및 "병증"은 상호 교환되어 사용될 수 있거나, 특정한 병폐 또는 병증이 공지된 원인 물질을 갖지 않을 수 있다(그래서 병인이 아직 해결되지 않음)는 점에서 다를 수 있고, 이것은 따라서 아직 질환으로서 인식되지 않고 단지 바람직하지 않은 병증 또는 증후군(여기서, 다소 구체적인 일련의 증상이 임상의에 의해 확인됨)으로서 인식된다.

[0776] **실시예**

[0777] 제한이 아니라 예시의 목적을 위해 제공된 하기 실시예는 본 발명의 화합물을 제조하는 다양한 방법을 예시한다. 당업자가 유사한 방법에 의해 또는 당업자에게 공지된 다른 방법을 조합함으로써 이 화합물을 제조할 수 있는 것으로 이해된다. 당업자가 적절한 출발 성분을 사용하고 필요한 바대로 합성의 매개변수를 변경시킴으로써 하기 구체적으로 예시되지 않은 본 발명의 다른 화합물을, 하기 기재된 유사한 방식으로, 제조할 수 있는 것으로 또한 이해된다. 일반적으로, 출발 성분은 시그마 알드리치(Sigma Aldrich), 란캐스터 신써시스, 인크.(Lancaster Synthesis, Inc.), 메이브라이드(Maybridge), 매트릭스 사이언티픽, 티씨아이(Matrix Scientific, TCI), 및 플루오로켐 유에스에이(Fluorochem USA) 등과 같은 공급업체로부터 얻어지거나, 당업자에게 공지된 소스에 따라 합성되거나(예를 들어, 문헌[Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition(Wiley, December 2000)] 참조), 본 명세서에 기재된 바대로 제조될 수 있다.

[0778] 본 명세서에 기재된 공정에서 중간 화합물의 작용기가 적합한 보호기에 의해 보호될 수 있는 것으로 당업자에 의해 또한 이해될 것이다. 이러한 작용기는 하이드록시, 아미노, 머캅토 및 카복실산을 포함한다. 하이드록시에 적합한 보호기는 트라이알킬실릴 또는 다이아릴알킬실릴(예를 들어, *t*-뷰틸다이메틸실릴, *t*-뷰틸다이페닐실릴 또는 트라이메틸실릴), 테트라하이드로피피라닐, 벤질 등을 포함한다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노에 적합한 보호기는 *t*-뷰톡시카보닐, 벤질옥시카보닐 등을 포함한다. 머캅토에 적합한 보호기는 -C(O)-R"(여기서, R"는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬임), *p*-메톡시벤질, 트리틸 등을 포함한다. 카복실산에 적합한 보호기는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬 에스터를 포함한다. 보호기는 당업자에게 공지되고 본 명세서에 기재된 표준 기법에 따라 첨가되거나 제거될 수 있다. 보호기의 사용은 문헌[Green, T.W. and P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley]에 자세히 기재되어 있다. 당업자가 이해하는 것처럼, 보호기는 또한 중합체 수지, 예컨대 왕 수지, 린크 수지 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지일 수 있다.

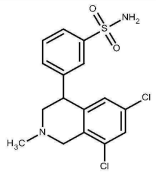
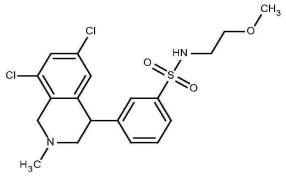
[0779] 더욱이, 유리 염기 또는 산 형태로 존재하는 본 발명의 모든 화합물은 당업자에게 공지된 방법에 의해 적절한 무기 또는 유기 염기 또는 산에 의한 처리에 의해 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있다. 본 발명의 화합물의 염은 표준 기법에 의해 이의 유리 염기 또는 산 형태로 전환될 수 있다.

[0780] **실시예 1**

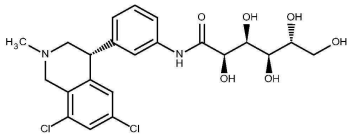
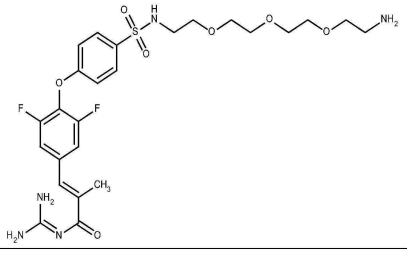
[0781] **NHE3 저해 및 나트륨 및 포스페이트 흡수의 장의 저해의 세포 기반 활성**

[0782] 하기 표 E1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 즉각적 조건 하의 NHE3 저해(즉각적 저해)의 세포 기반 검정에서 시험하였다. 랫트의 장 내강에서의 나트륨 및 포스페이트 흡수를 저해하는 능력에 대해 이들 화합물을 또한 시험하였다.

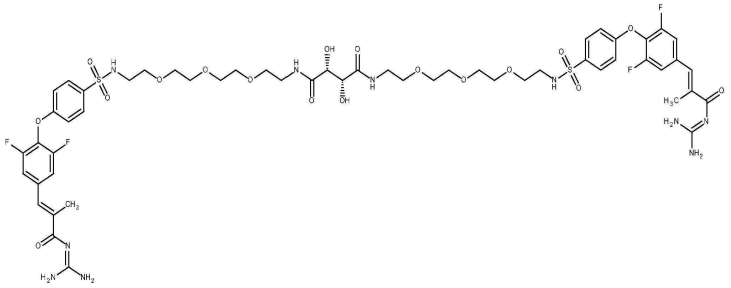
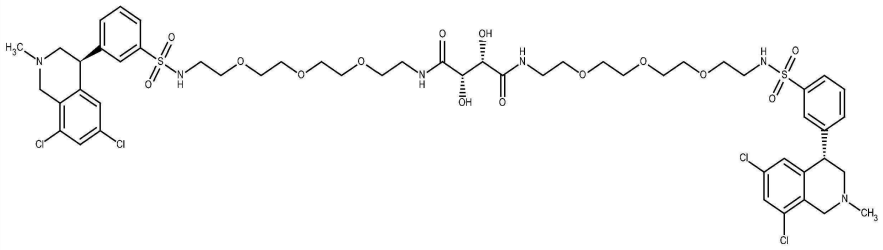
표 E1

화합물 번호	구조
1	
2	

[0783]

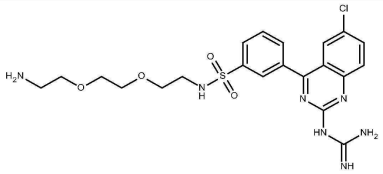
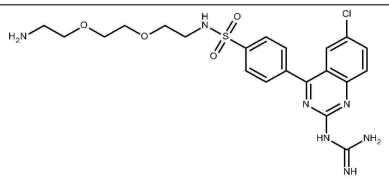
3	
4	

[0784]

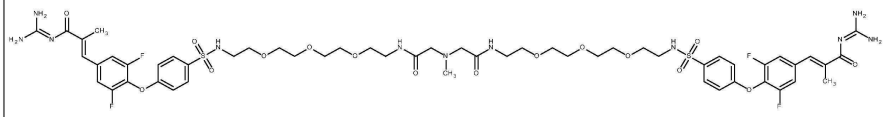
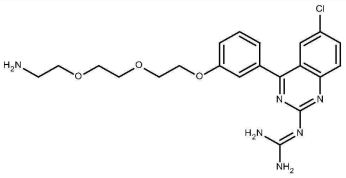
5	
6	

[0785]

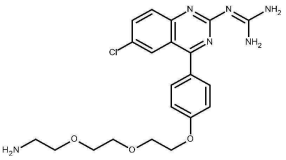
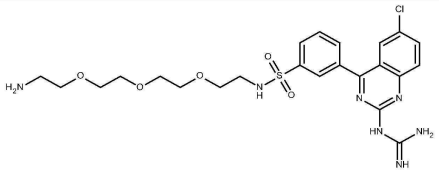
[0786]

7	
8	

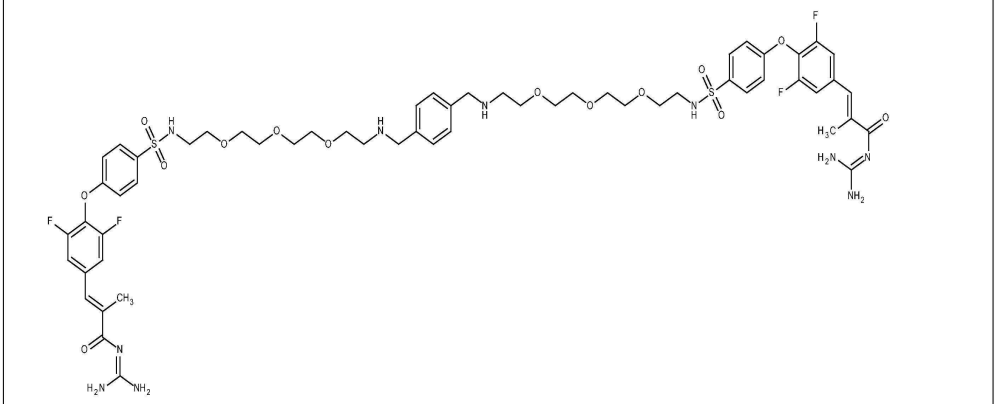
[0787]

9	
10	

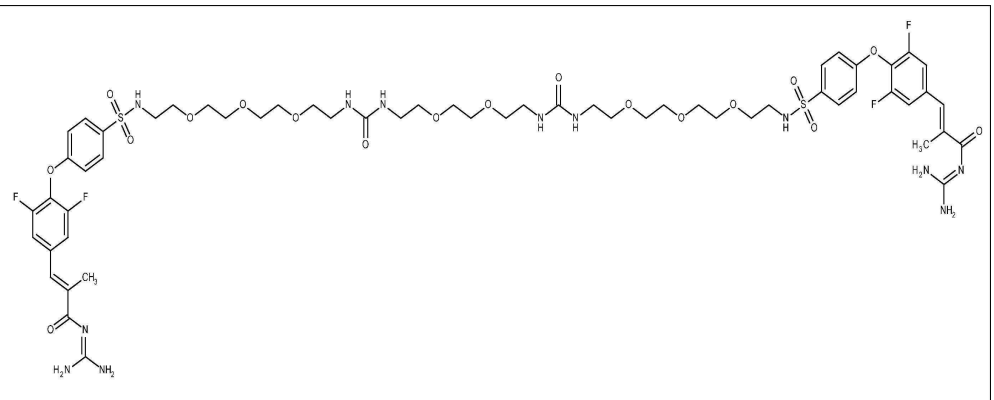
[0788]

11	
12	

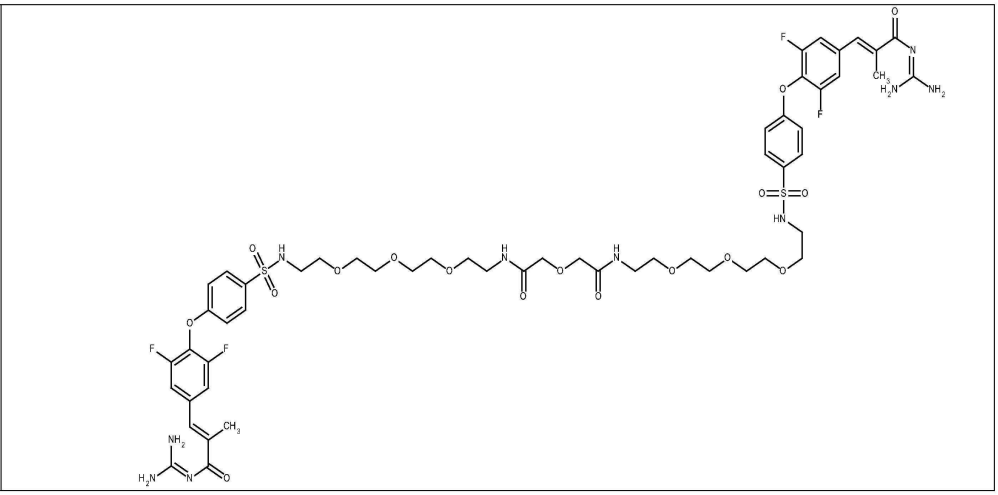
[0789]

13	

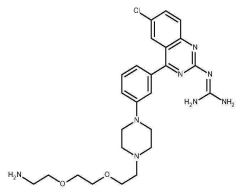
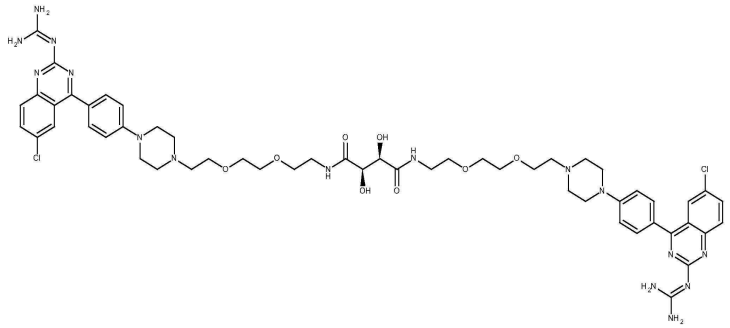
[0790]

14	

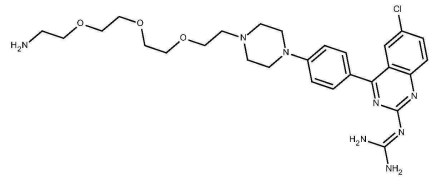
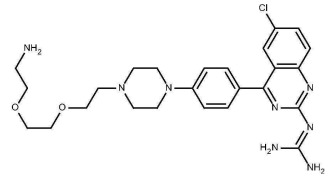
[0791]

15	

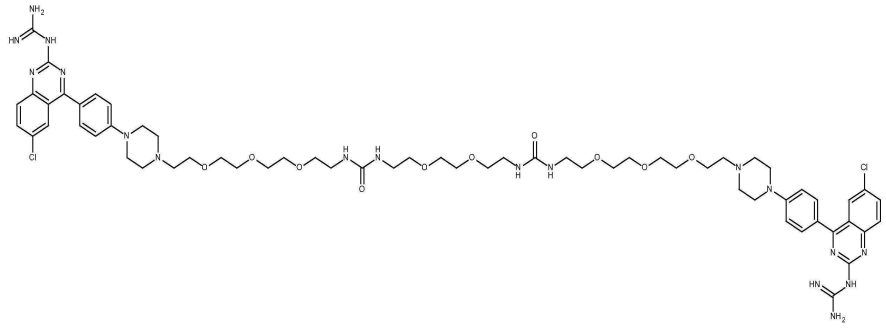
[0792]

16	
17	

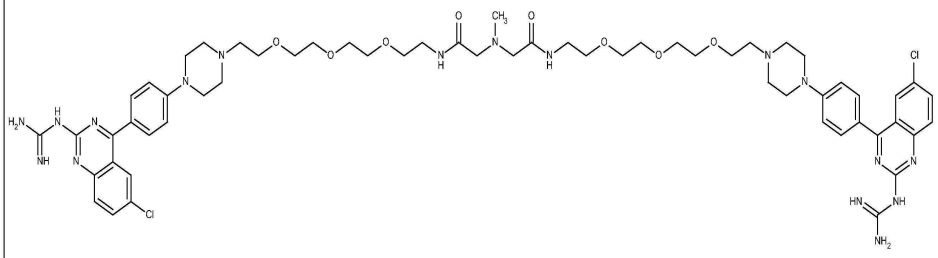
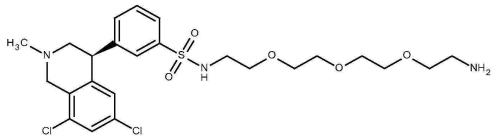
[0793]

18	
19	

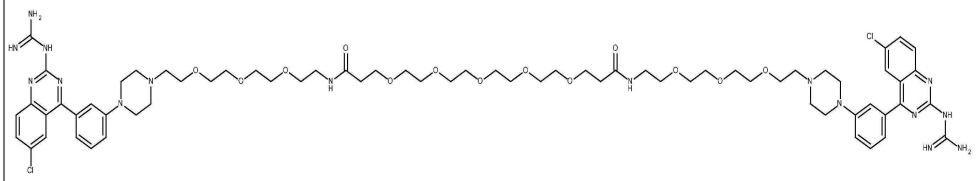
[0794]

20	

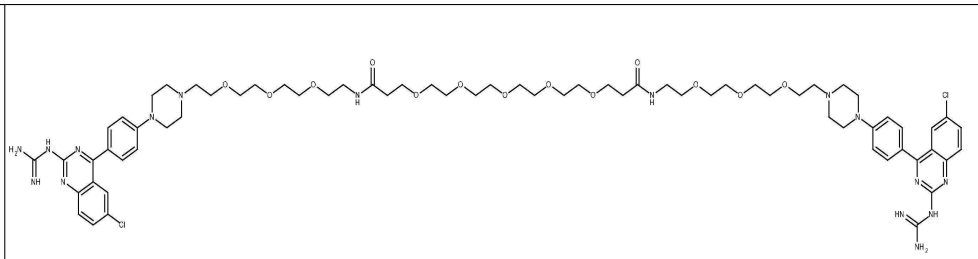
[0795]

21	
22	

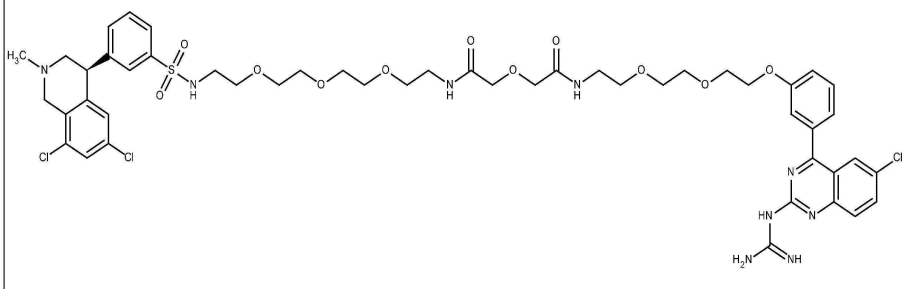
[0796]

23	

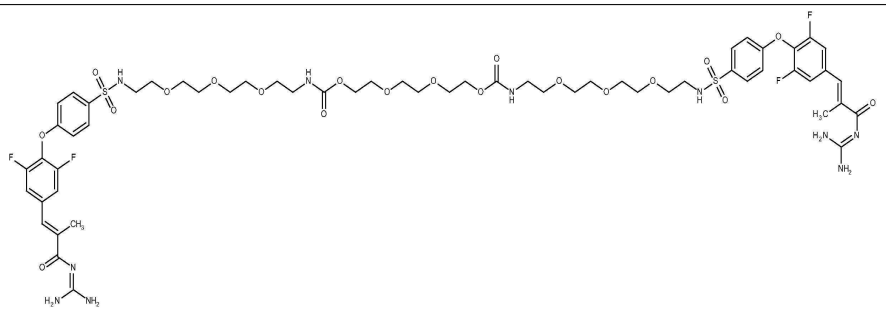
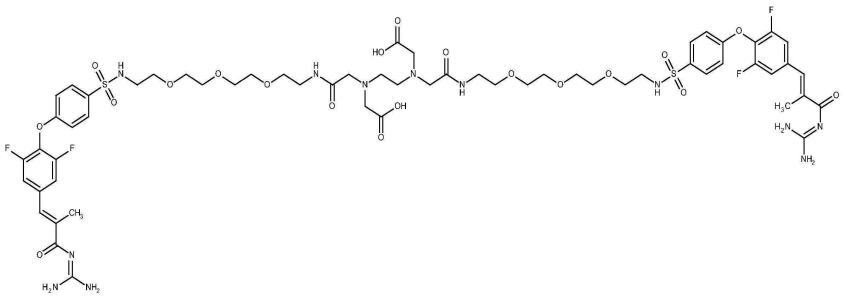
[0797]

24	

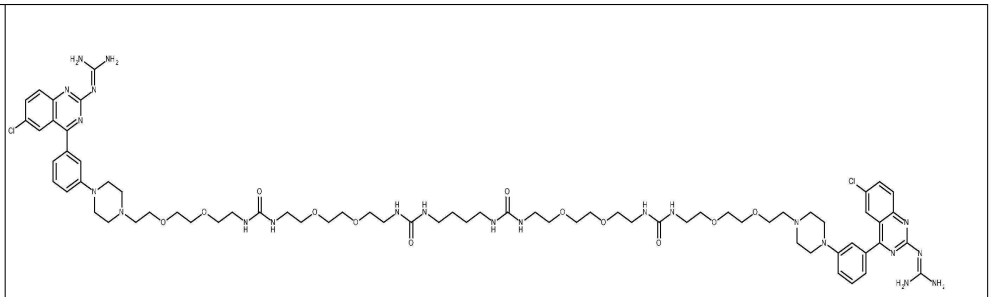
[0798]

25	

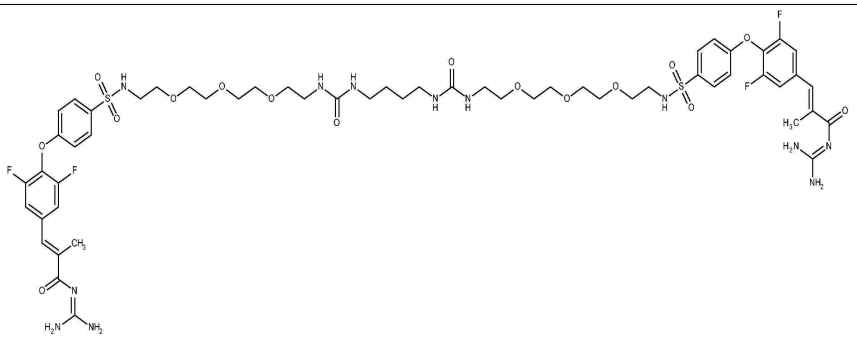
[0799]

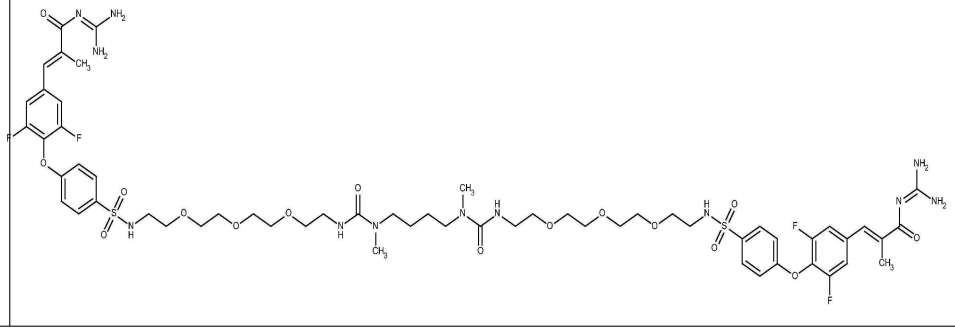
26	
27	

[0800]

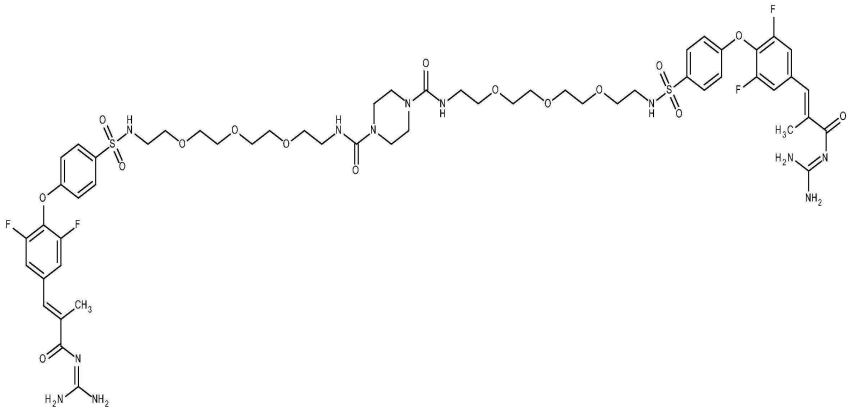
28	

[0801]

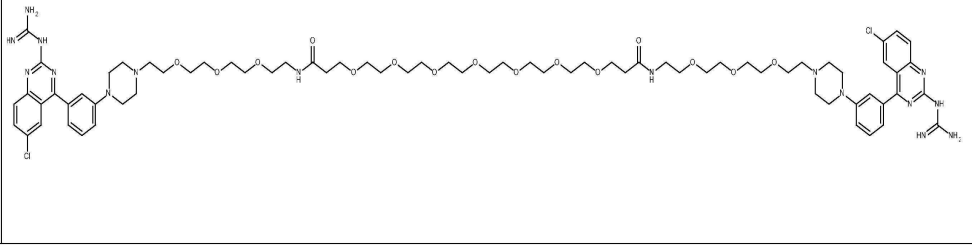
29	

30	

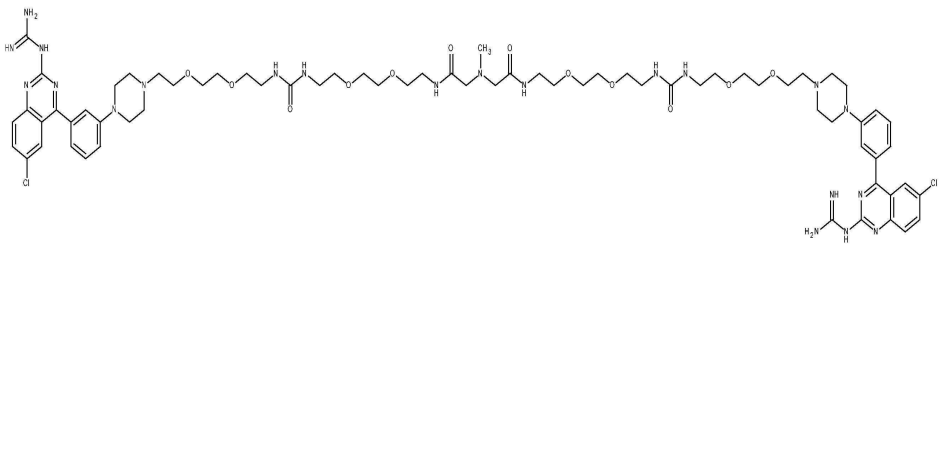
[0802]

31	

[0803]

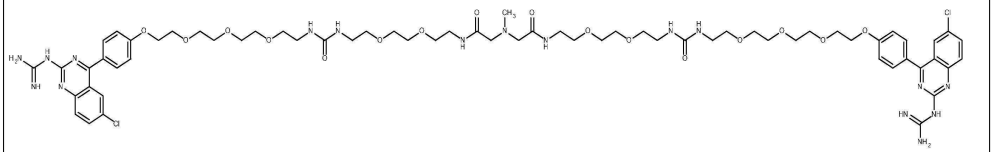
32	

[0804]

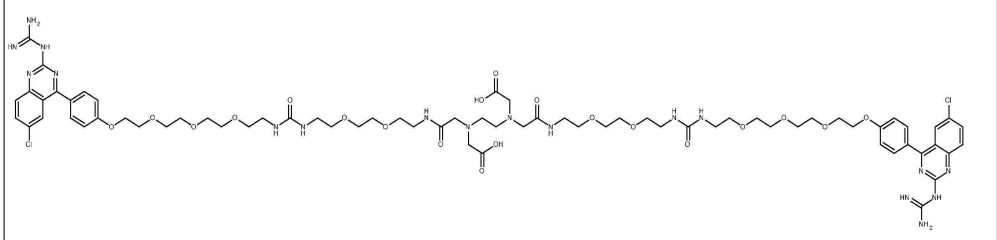
33	

[0805]

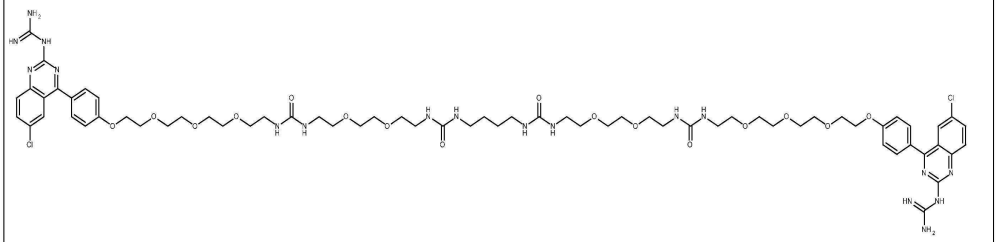
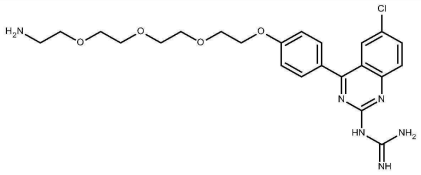
[0806]

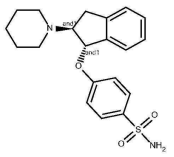
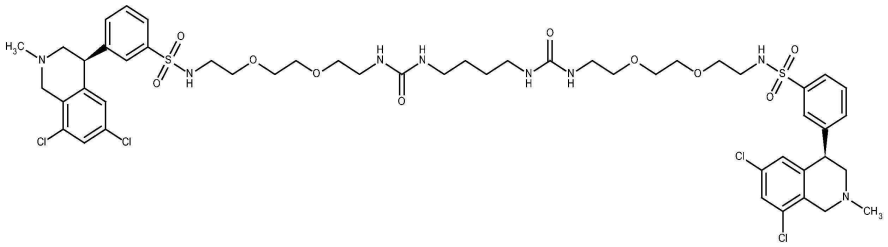
34	

[0807]

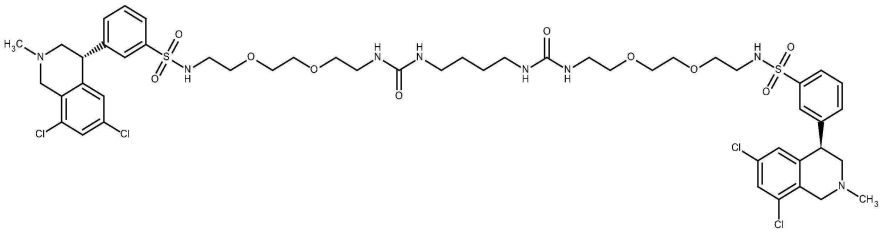
35	

[0808]

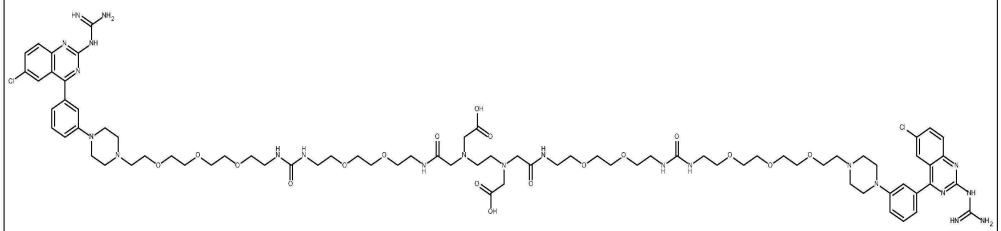
36	
37	

38	
39	

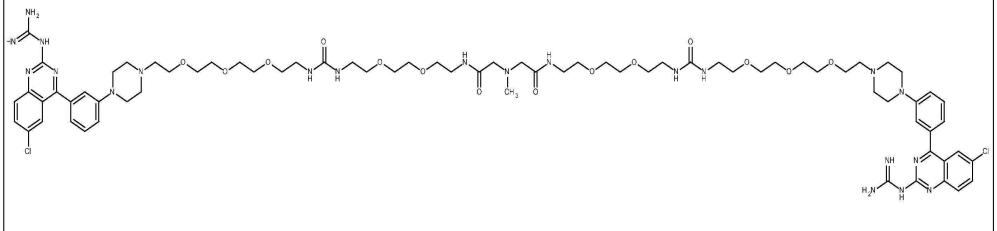
[0809]

40	

[0810]

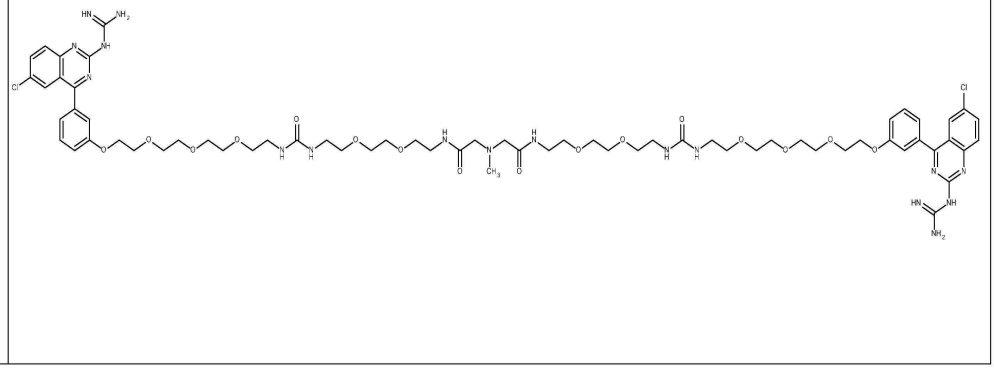
41	

[0811]

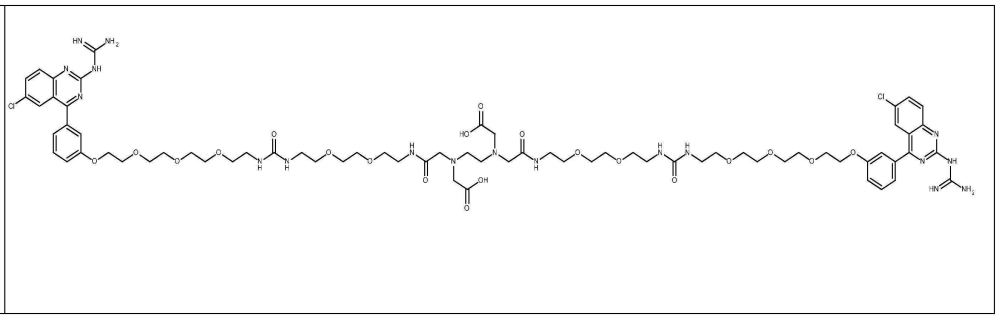
42	

[0812]

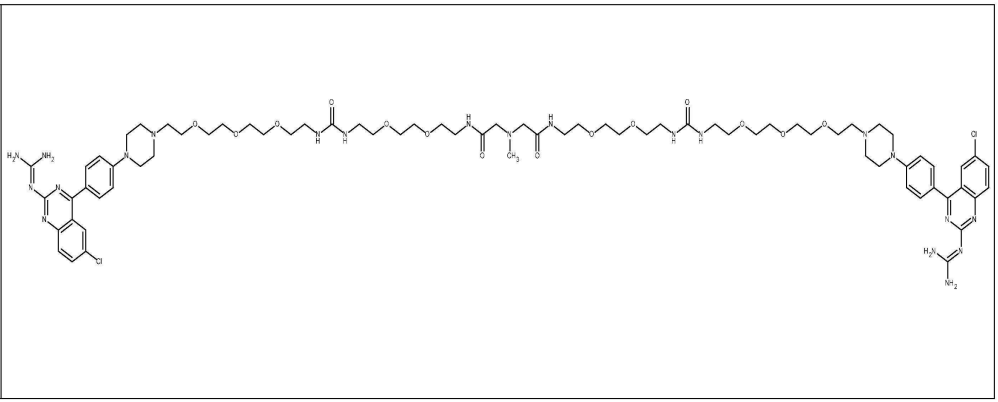
[0813]

43	

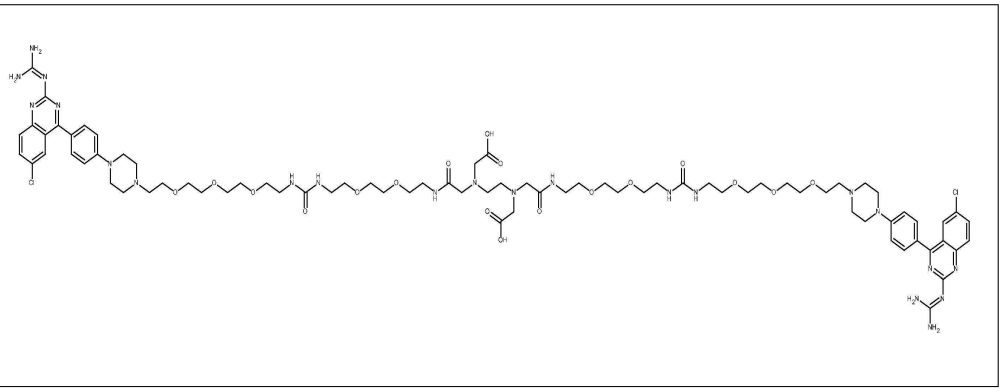
[0814]

44	

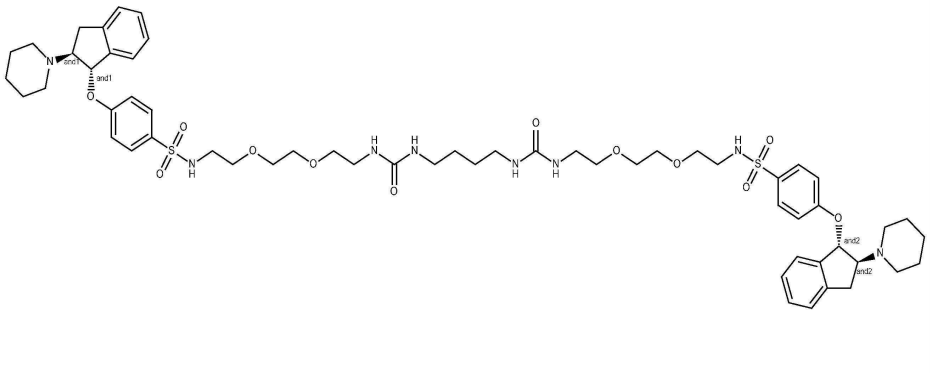
[0815]

45	

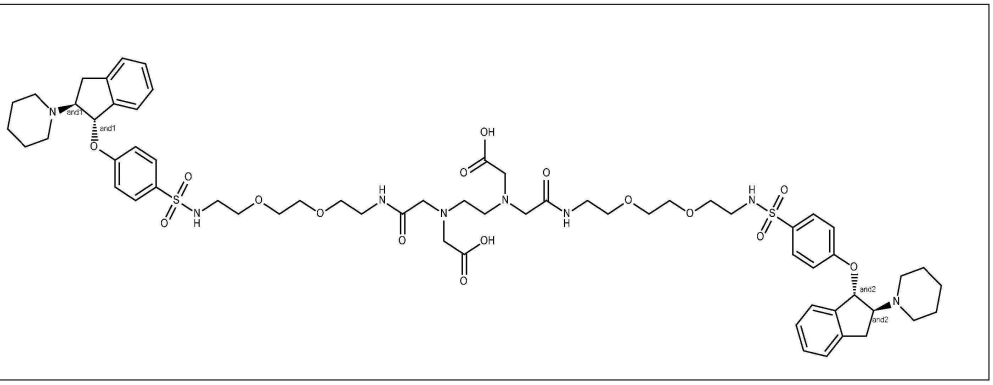
[0816]

46	

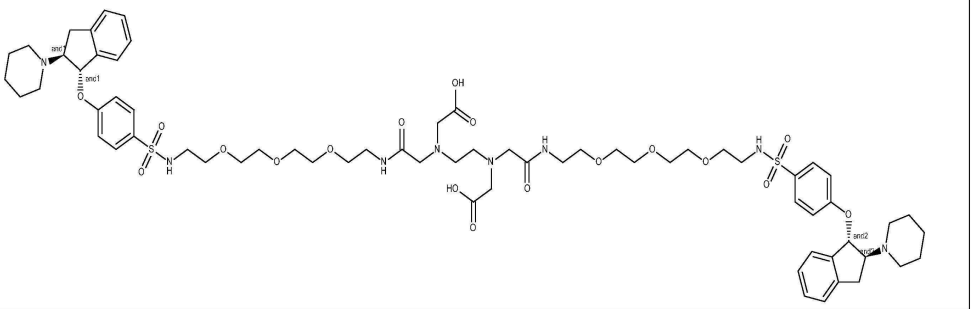
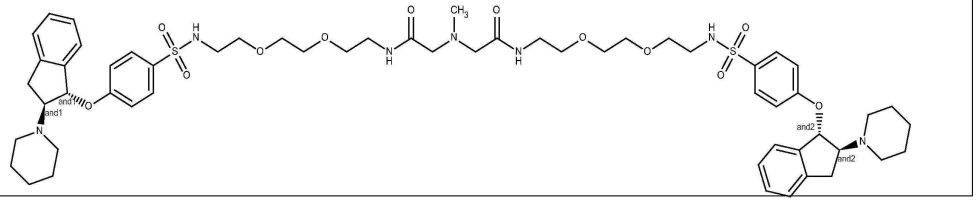
[0817]

47	

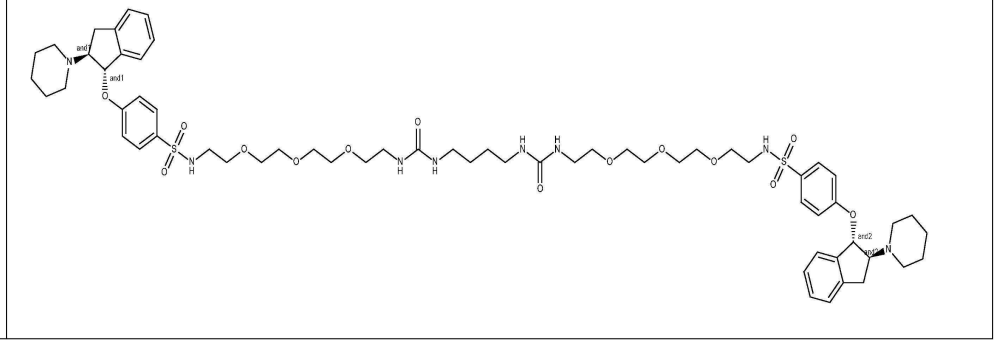
[0818]

48	

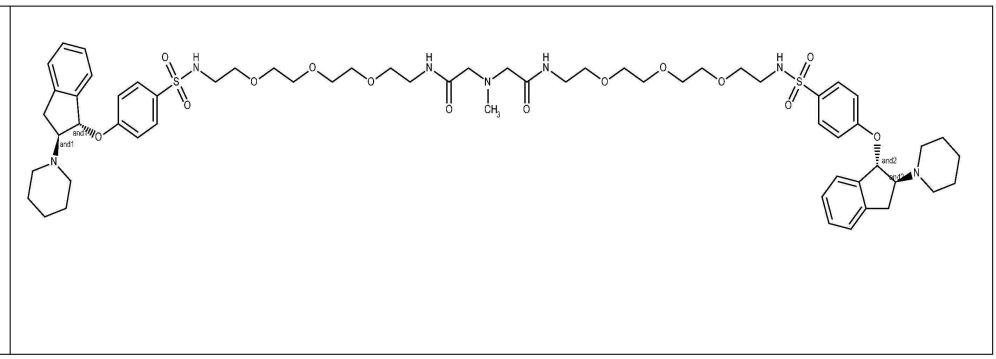
[0819]

49	
50	

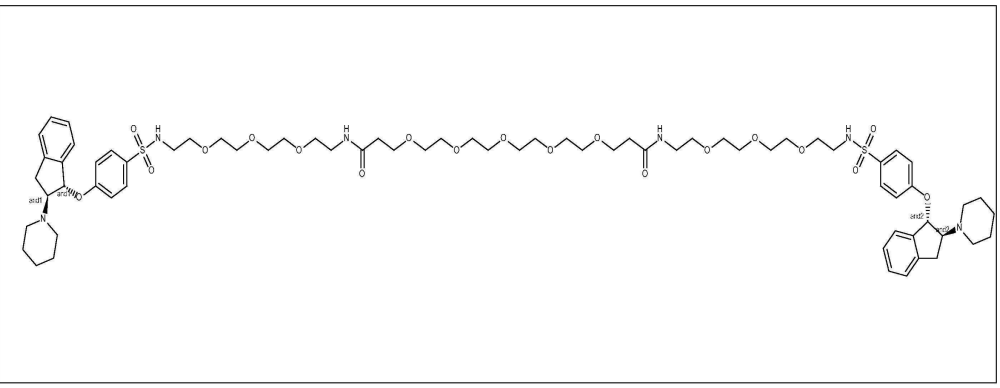
[0820]

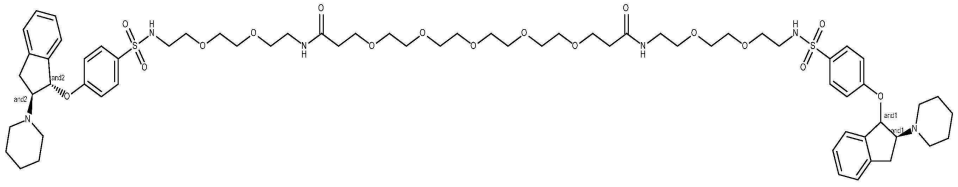
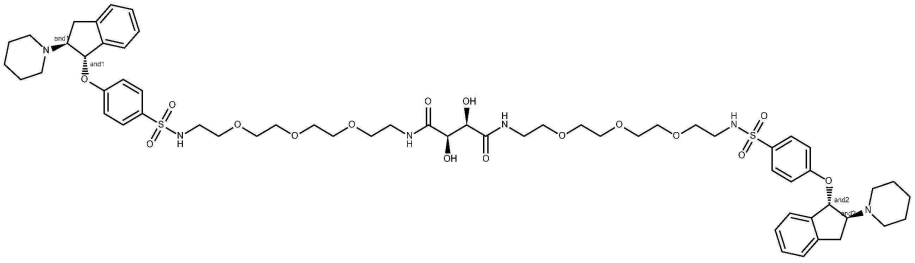
51	

[0821]

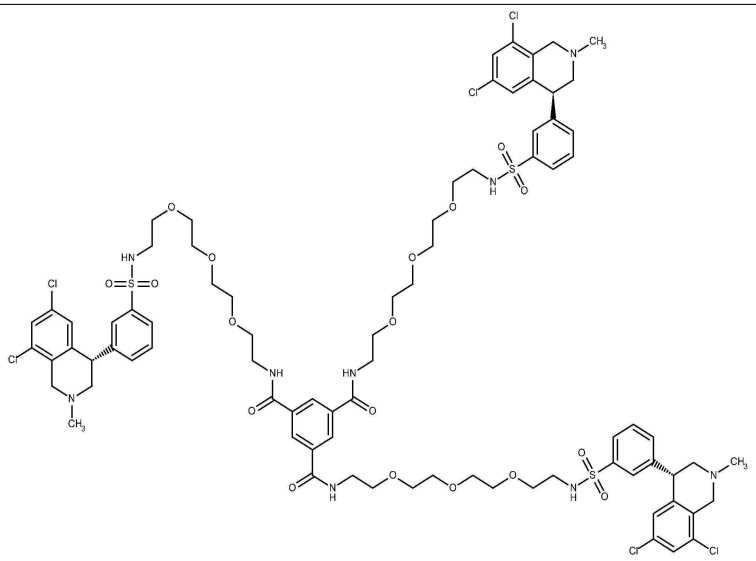
52	

[0822]

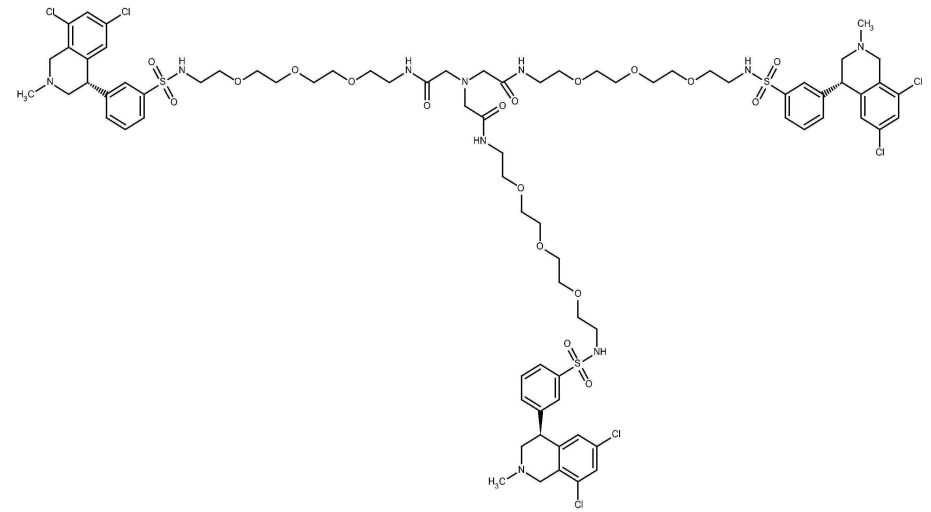
53	

54	
55	

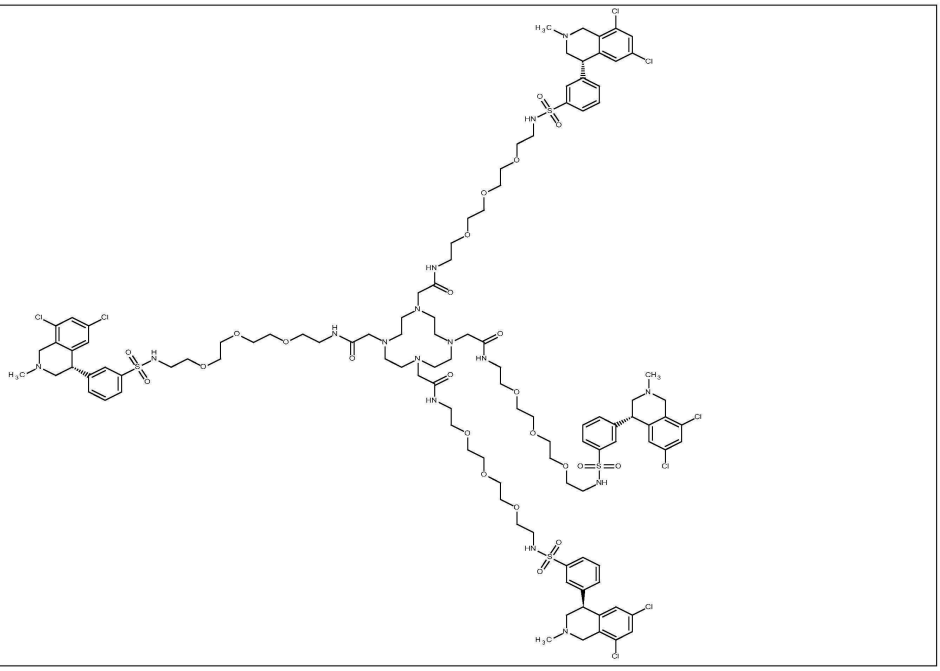
[0823]

56	

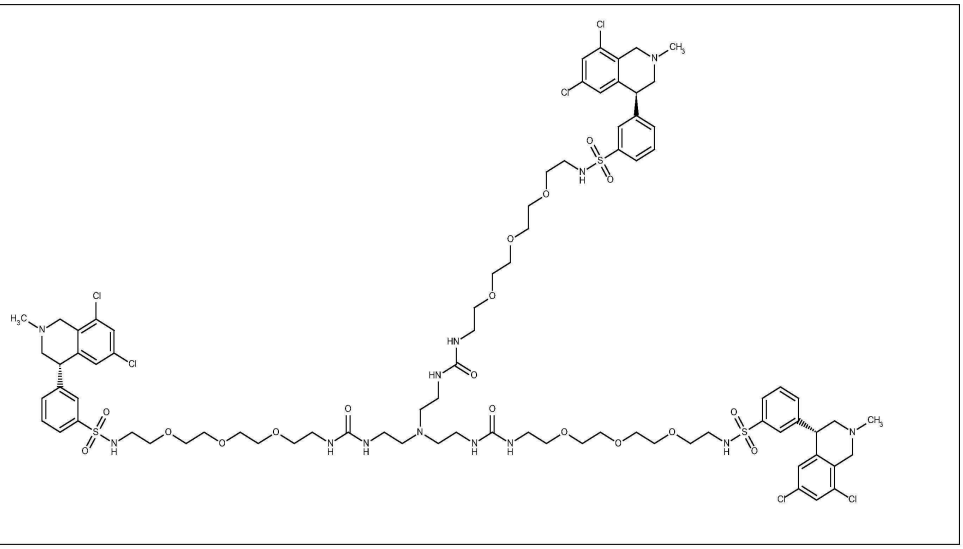
[0824]

57	

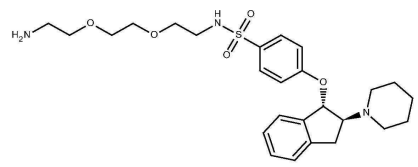
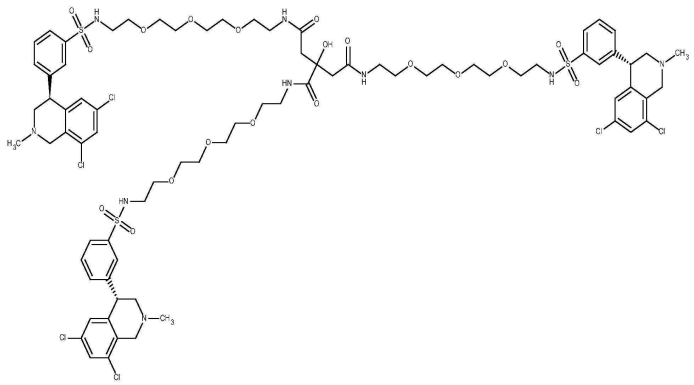
[0825]

58	

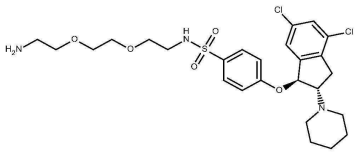
[0826]

59	

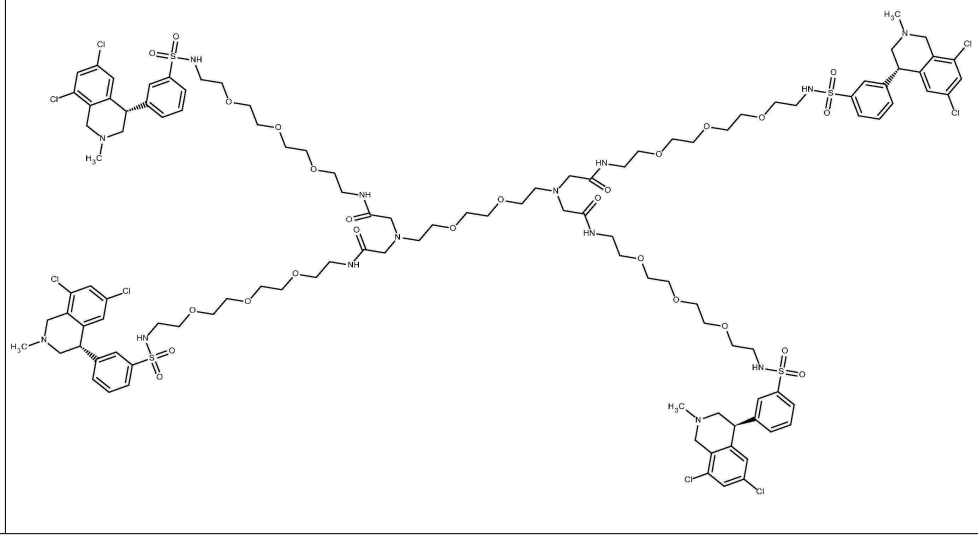
[0827]

60	
61	

[0828]

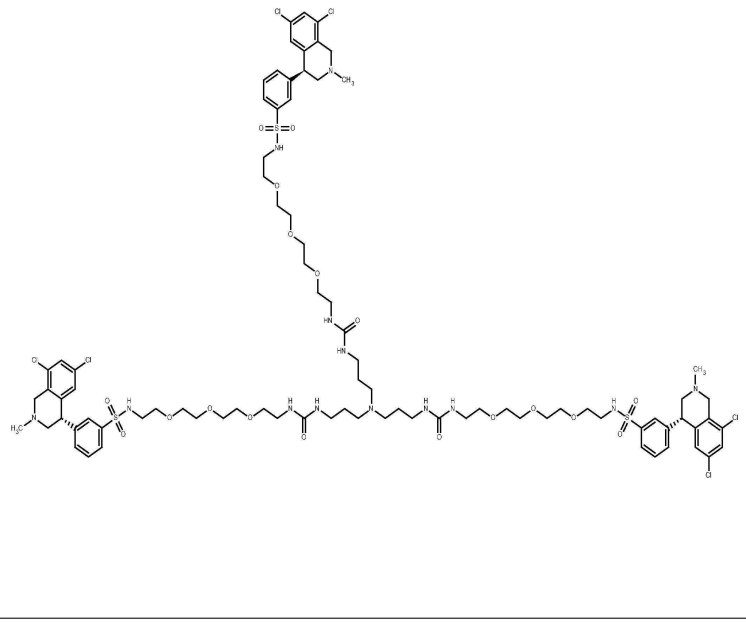
62	

[0829]

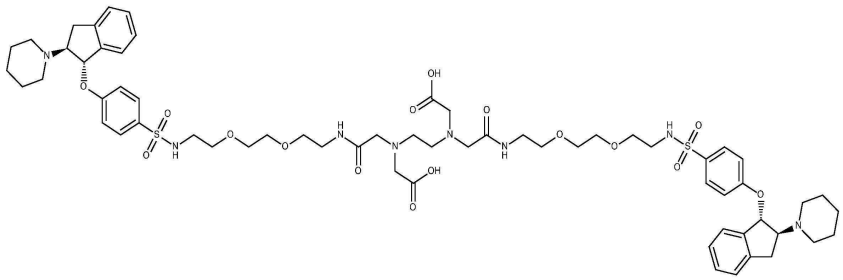
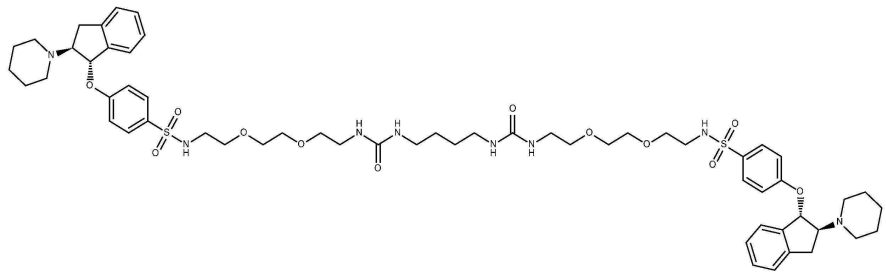
63	

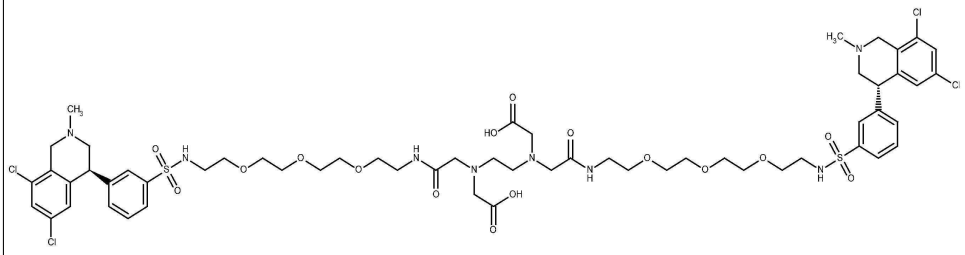
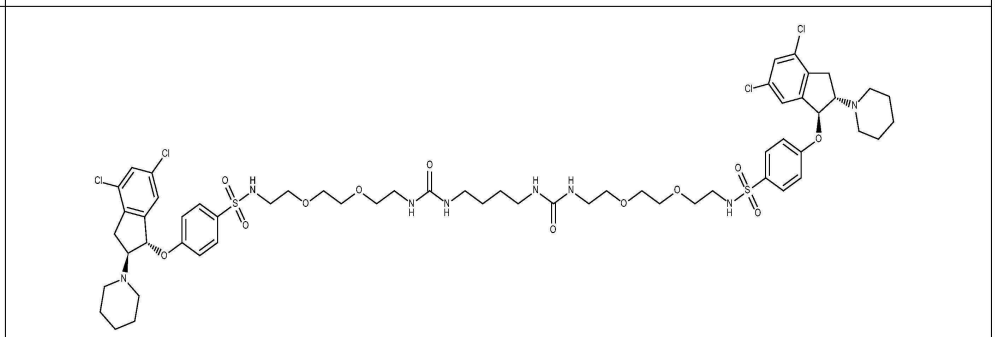
[0830]

[0831]

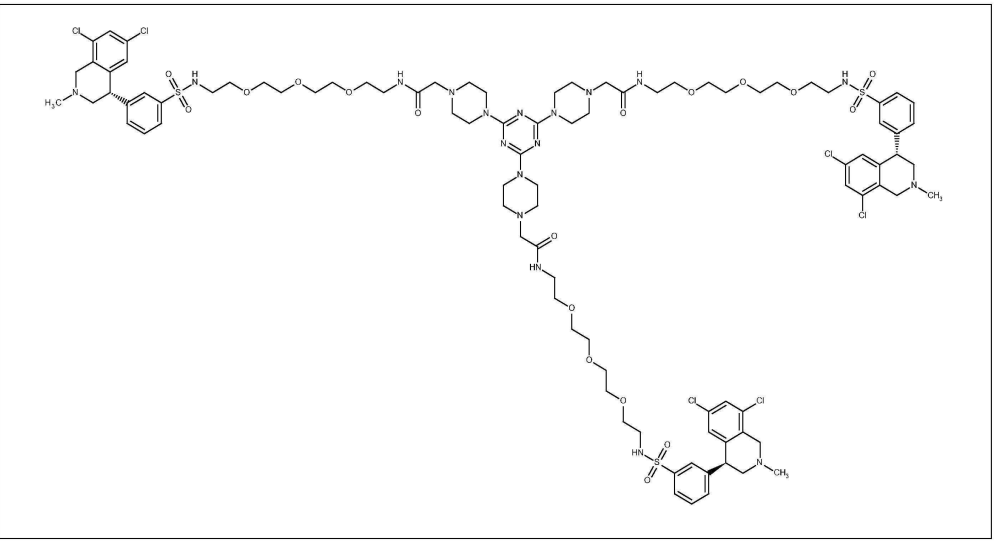
64	

[0832]

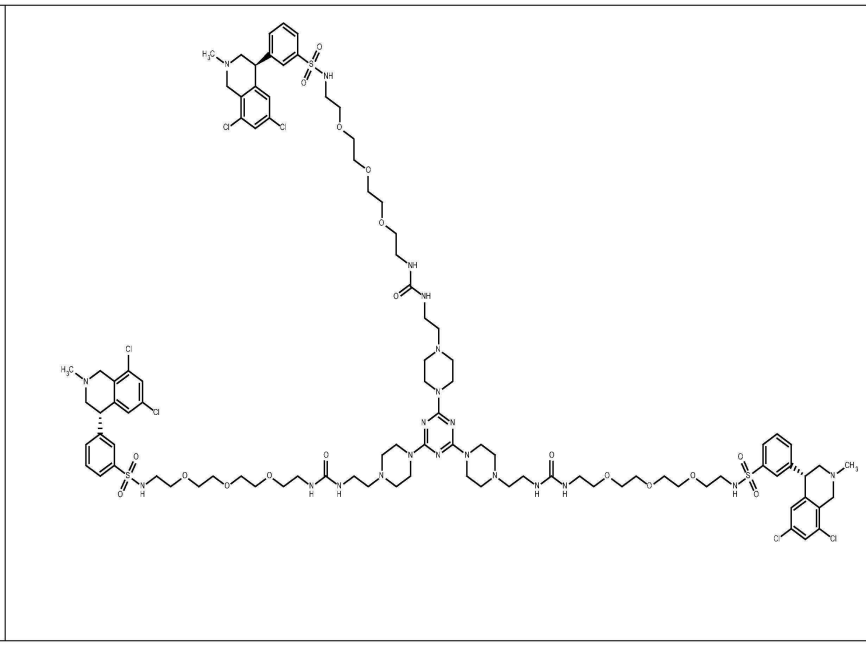
65	
66	

67	
68	

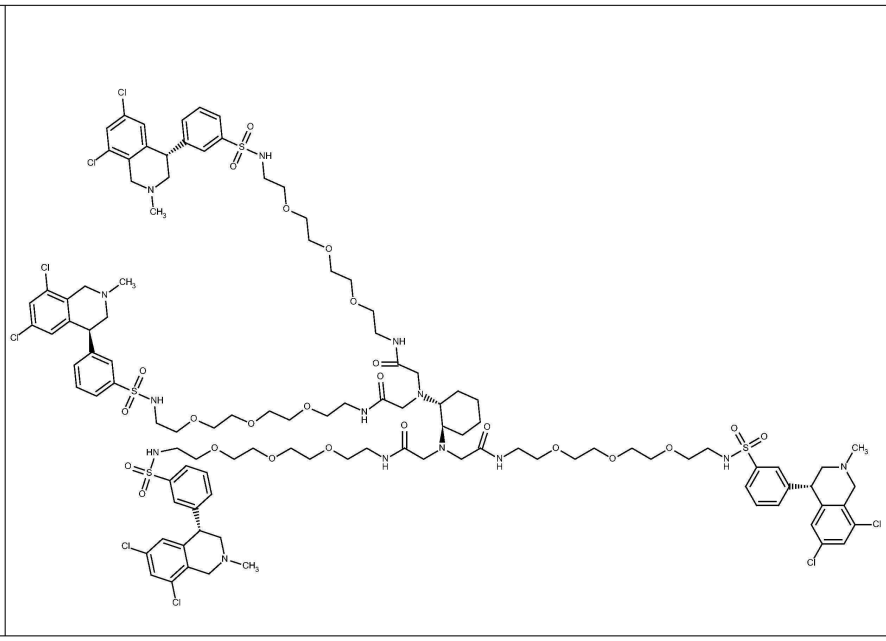
[0833]

69	

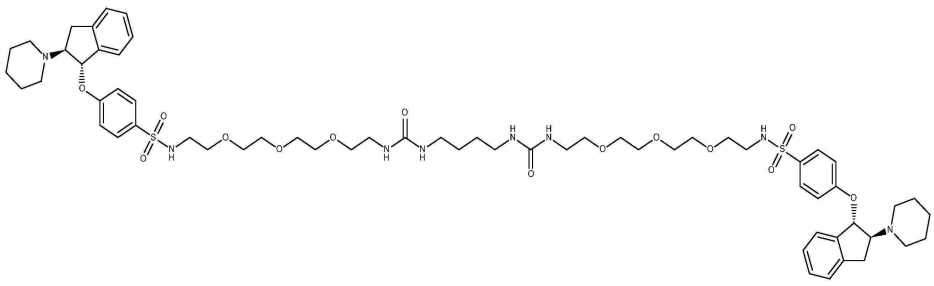
[0834]

70	

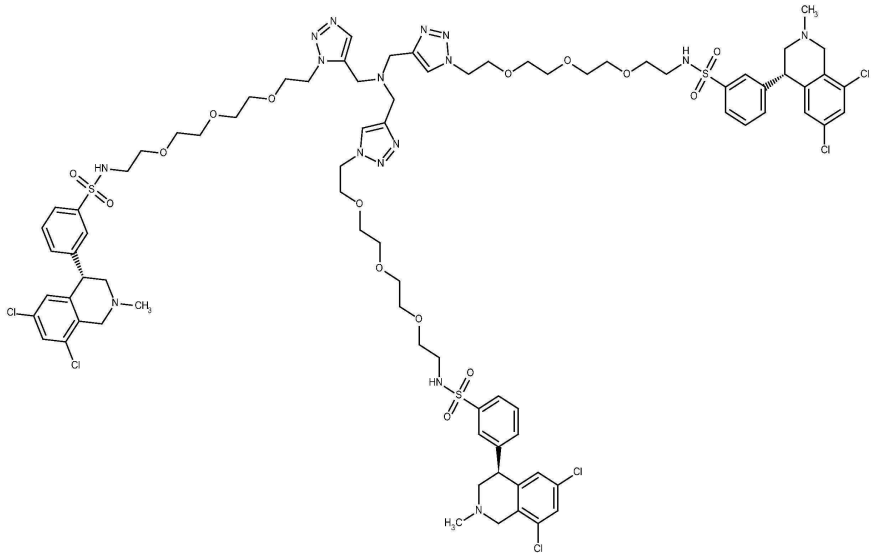
[0835]

71	

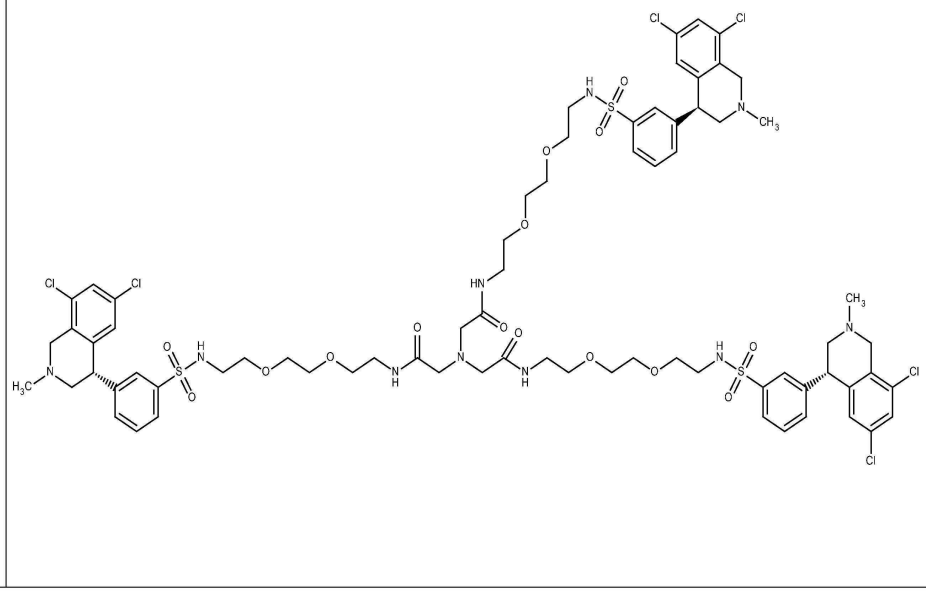
[0836]

72	

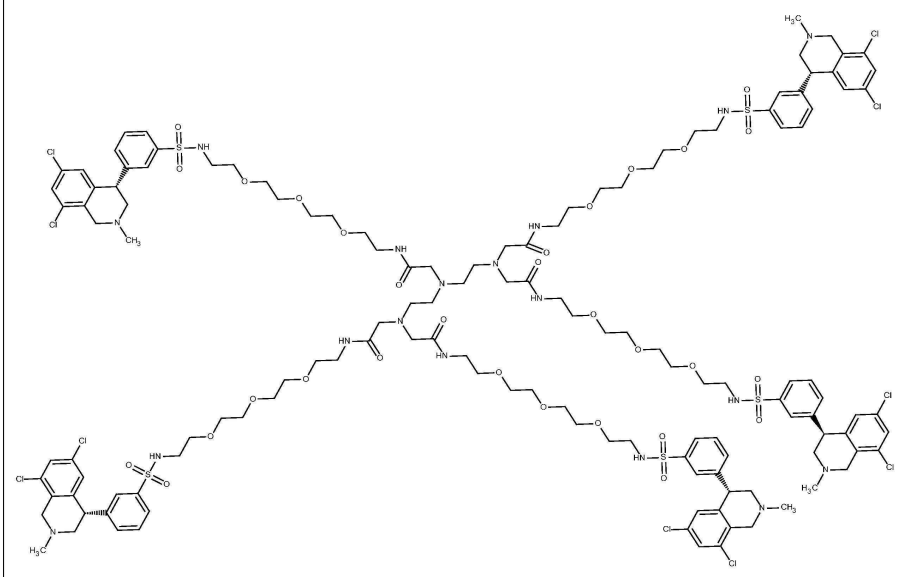
[0837]

73	

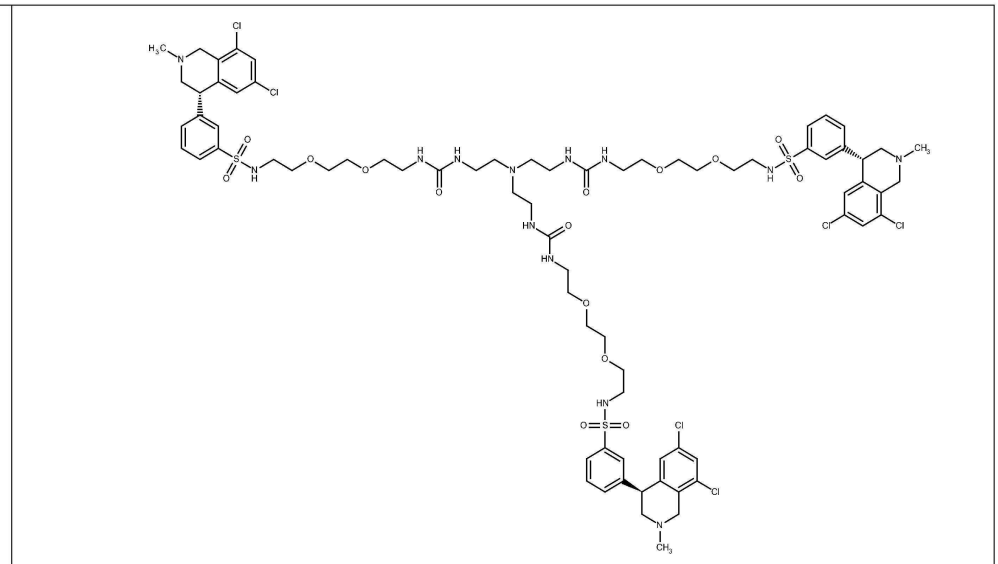
[0838]

74	

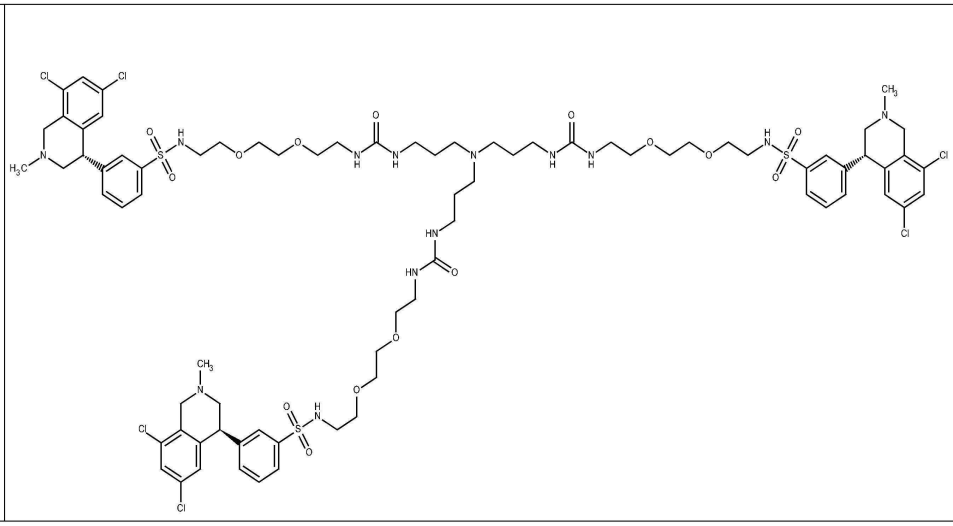
[0839]

75	

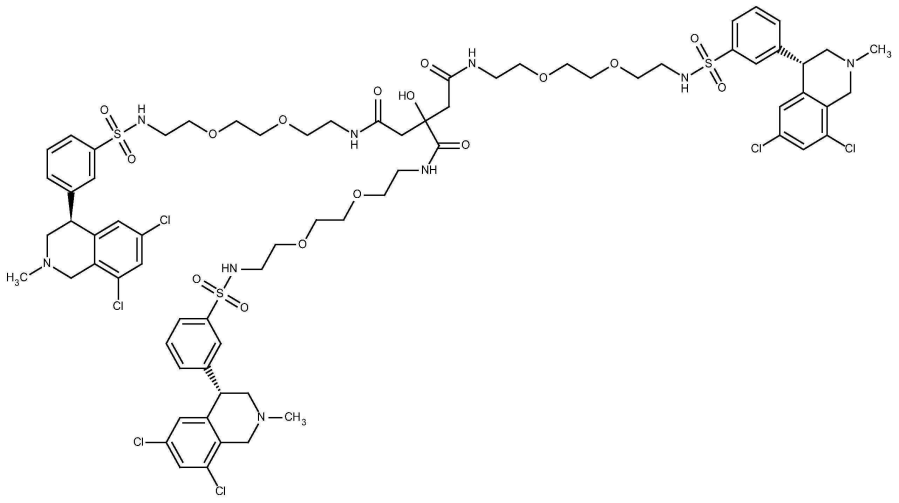
[0840]

76	

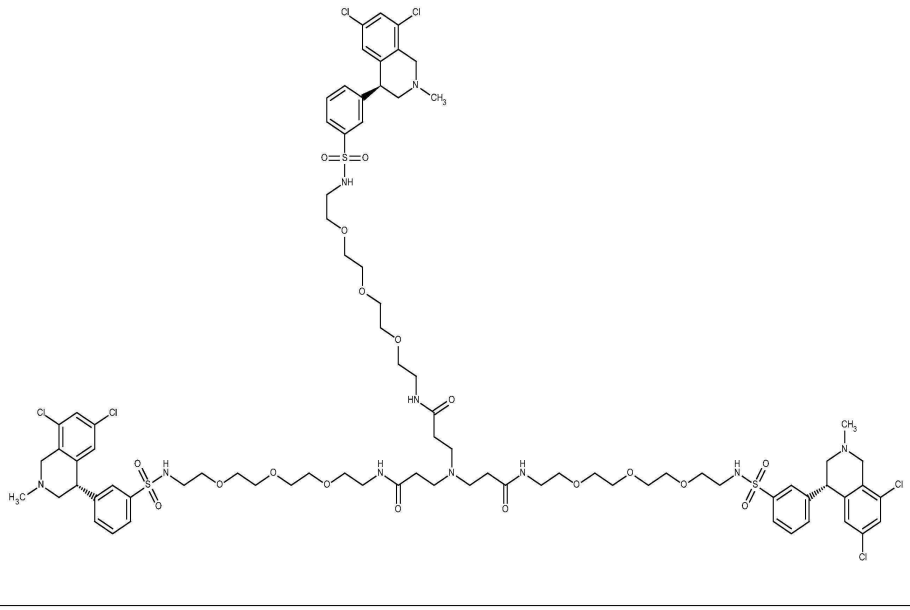
[0841]

77	

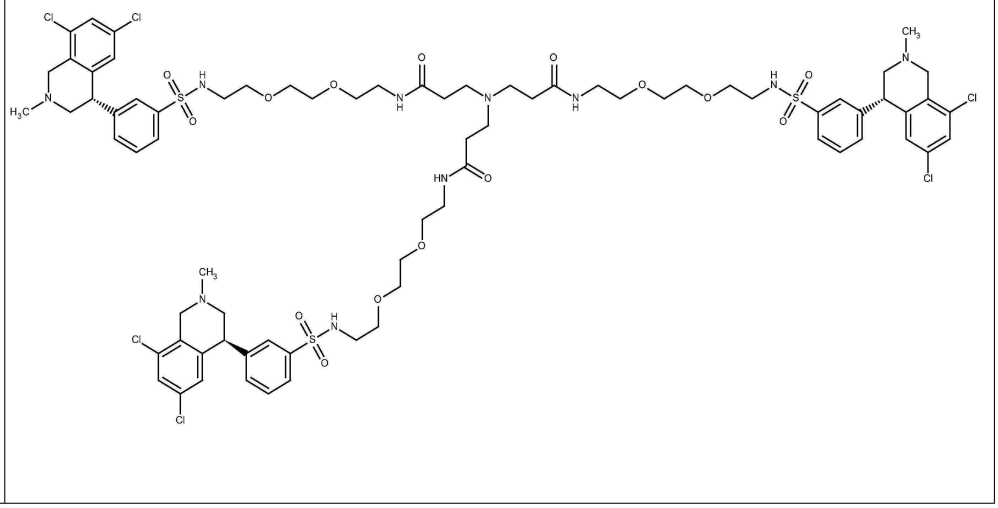
[0842]

78	

[0843]

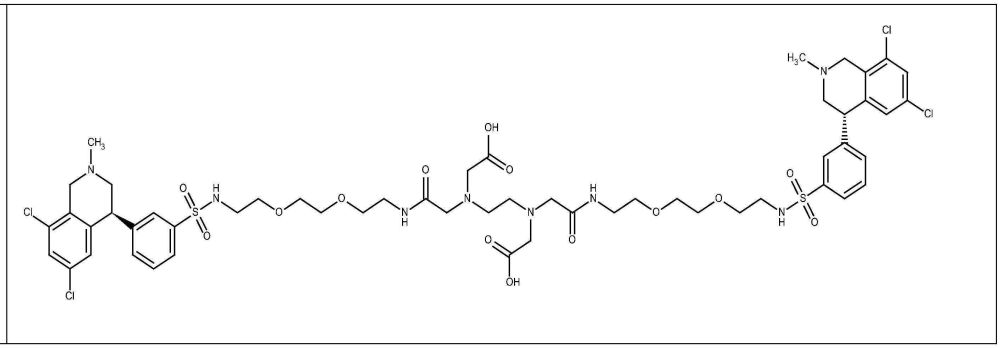
79	

[0844]

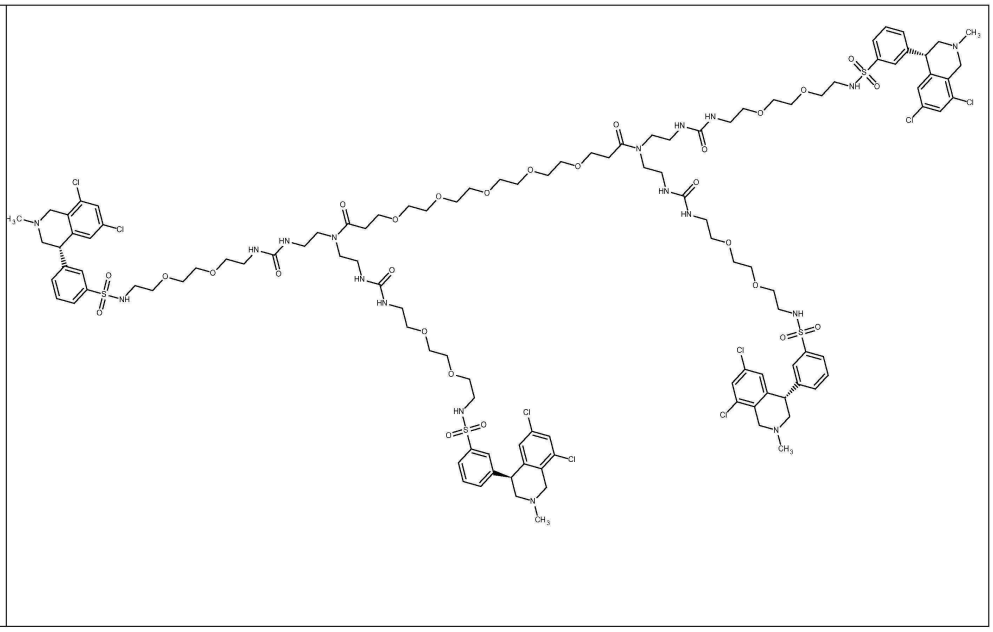
80	

[0845]

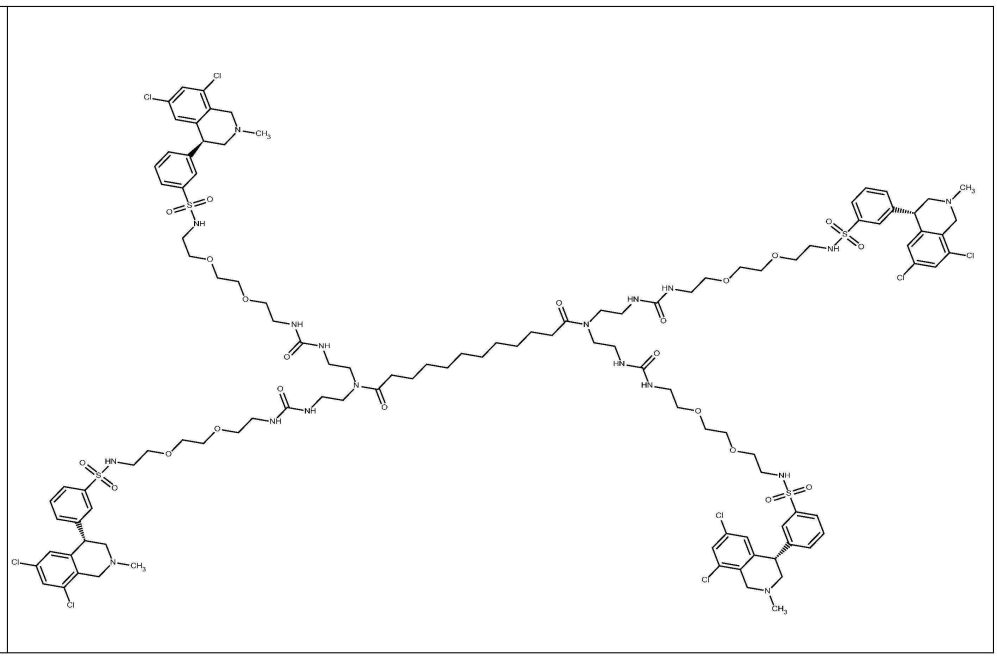
[0846]

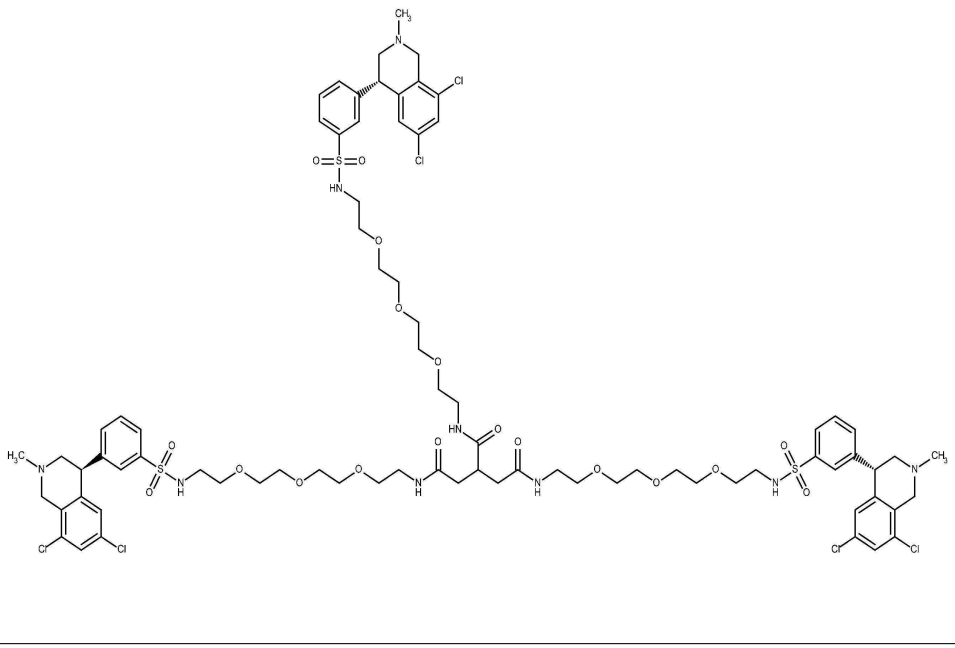
81	

[0847]

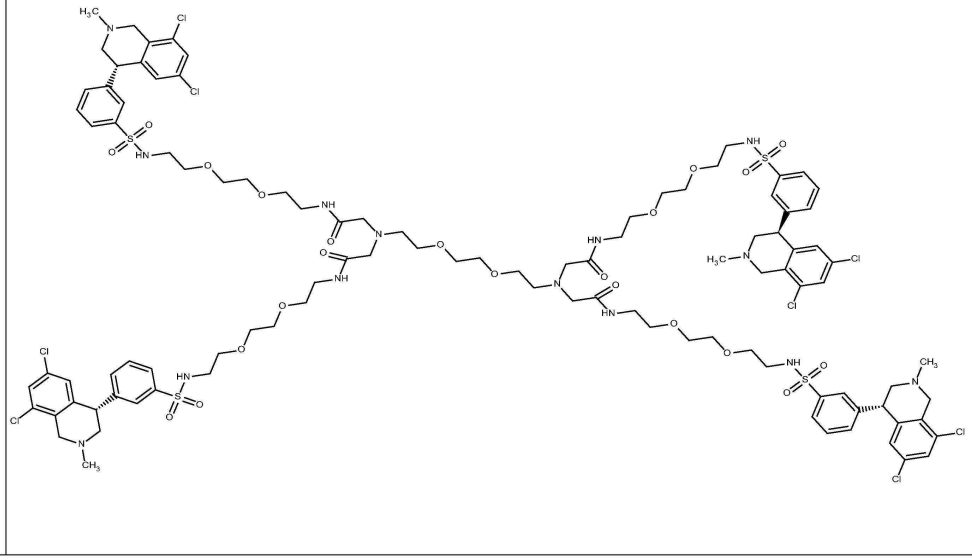
82	

[0848]

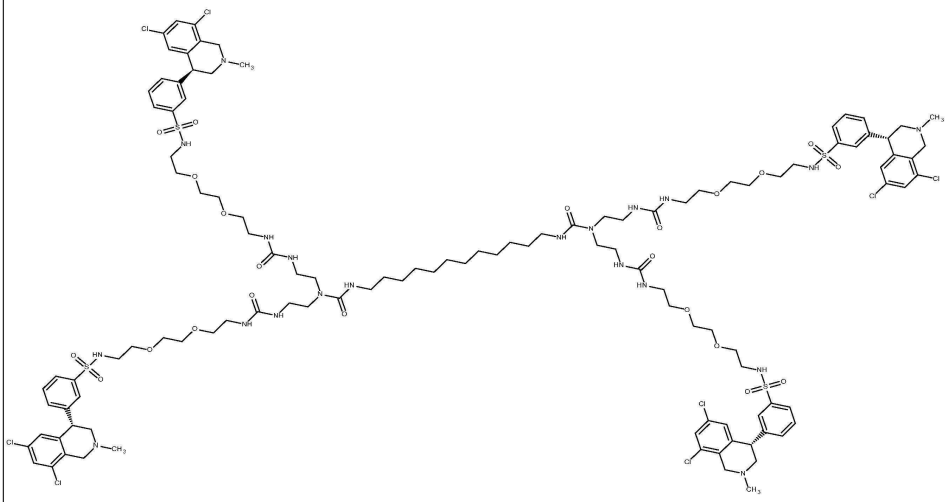
83	

84	

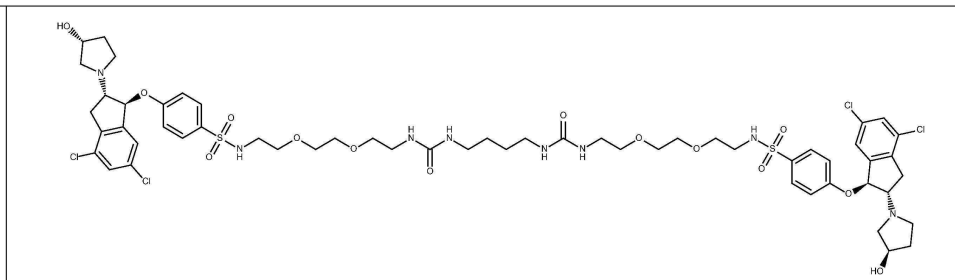
[0849]

85	

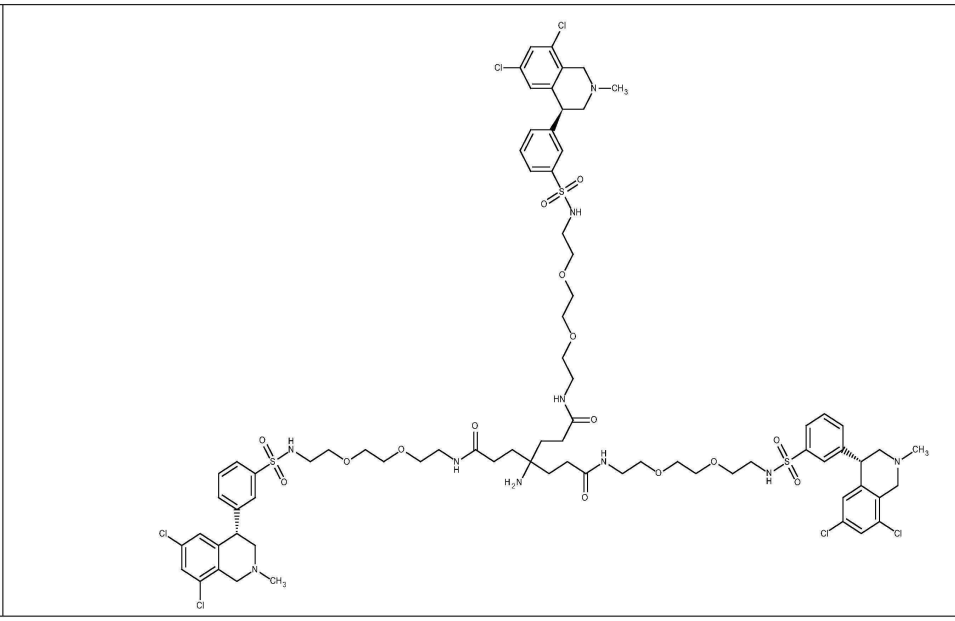
[0850]

86	

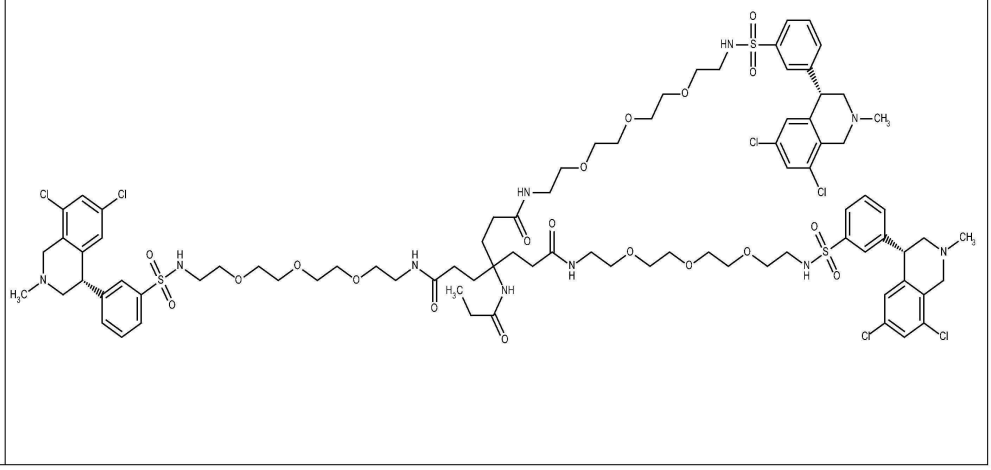
[0851]

87	

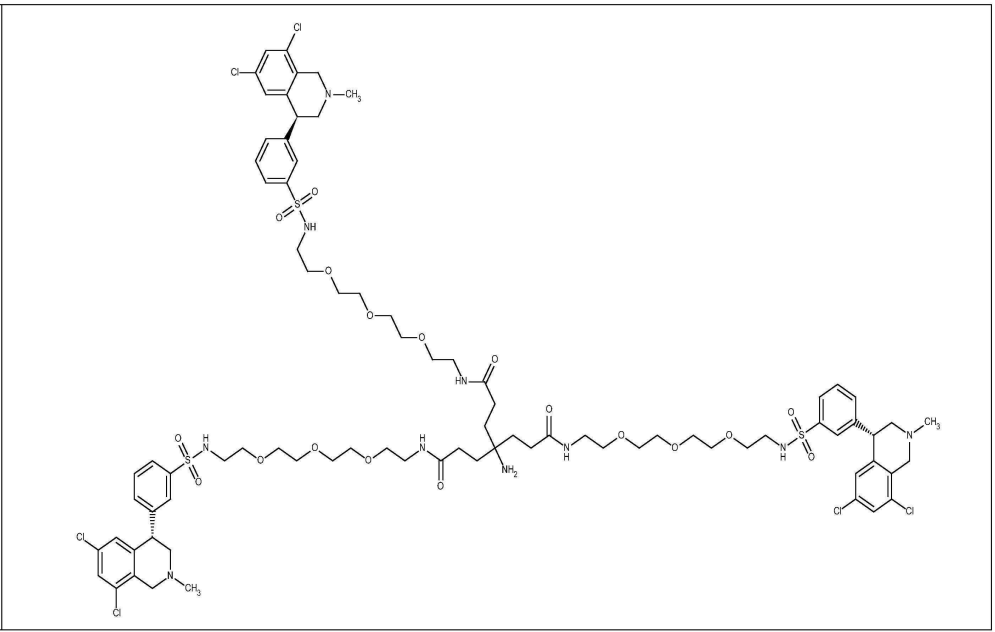
[0852]

88	

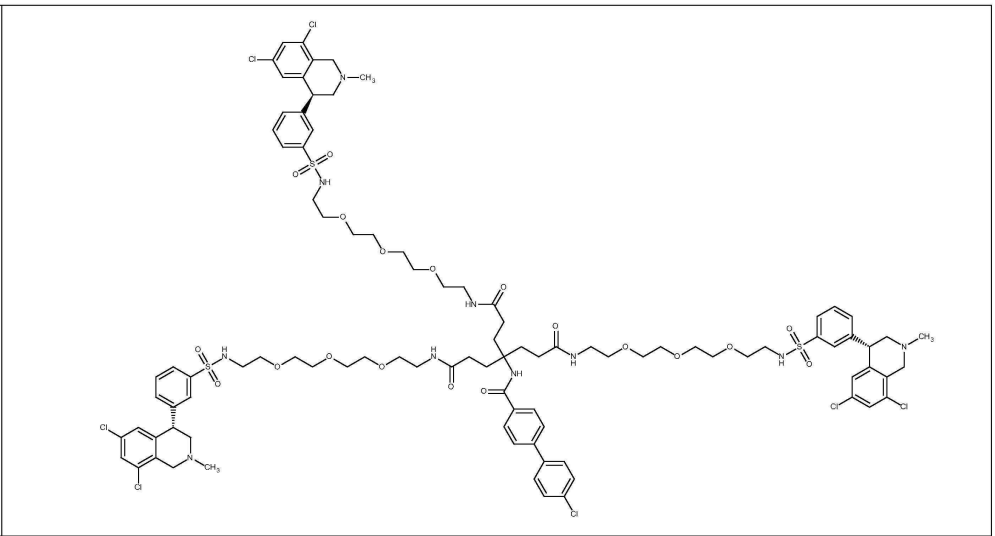
[0853]

89	

[0854]

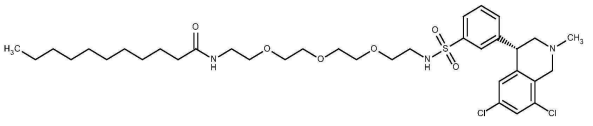
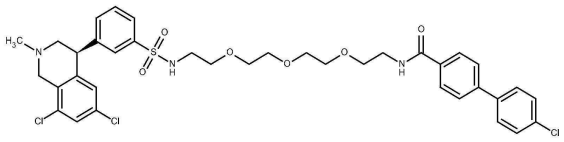
90	

[0855]

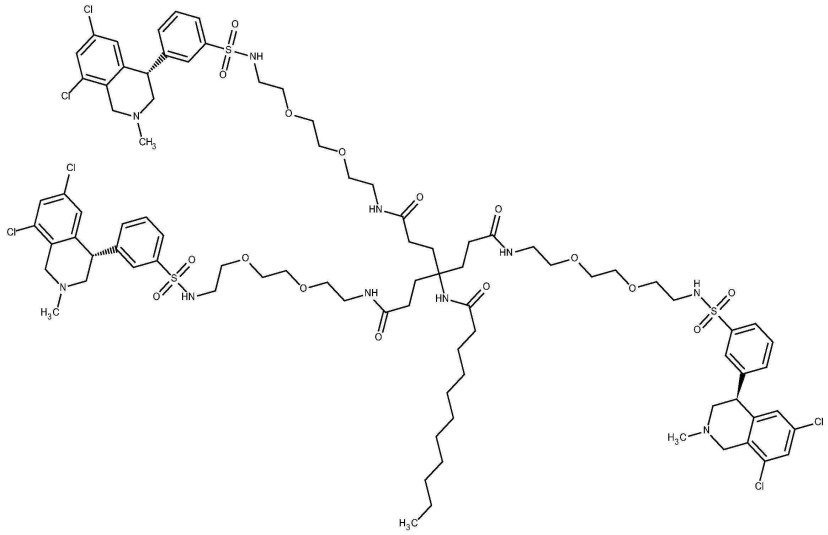
91	

[0856]

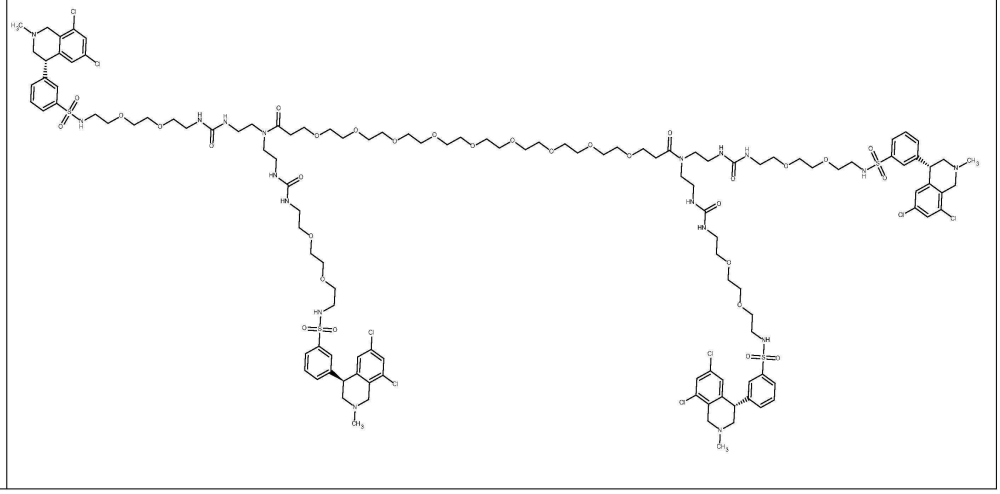
[0857]

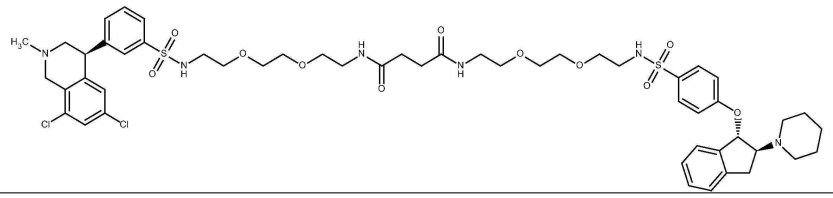
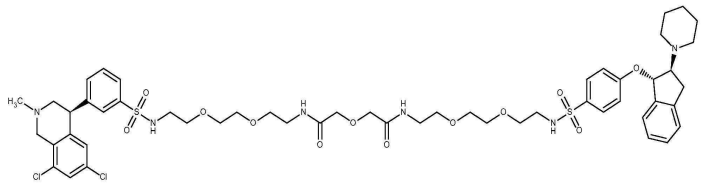
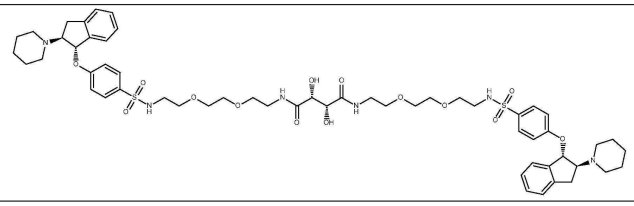
92	
93	

[0858]

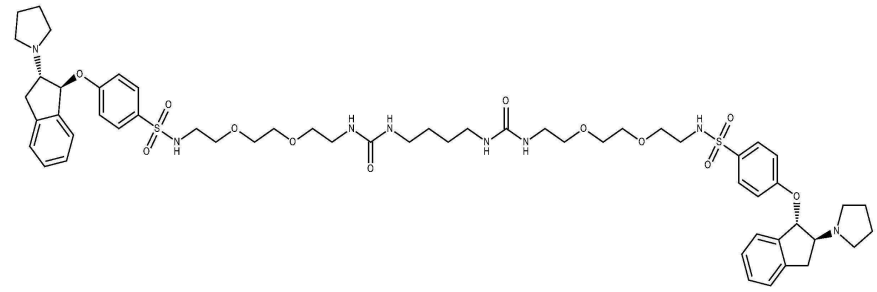
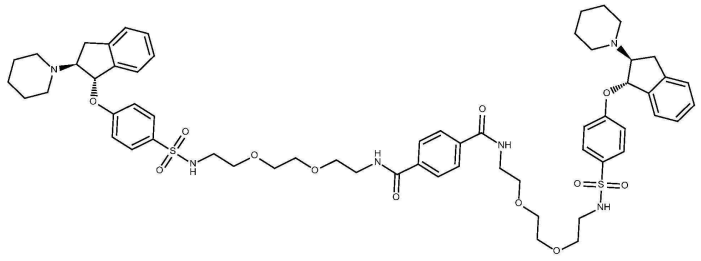
94	

[0859]

95	

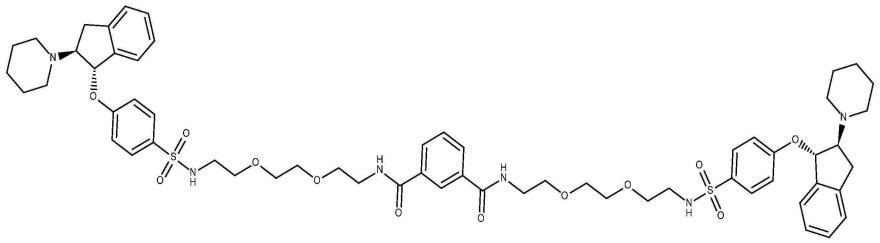
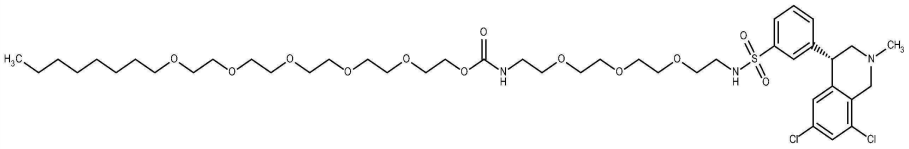
96	
97	
98	

[0860]

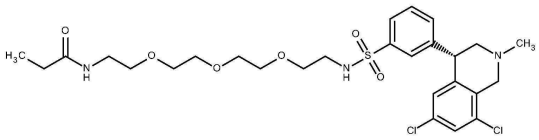
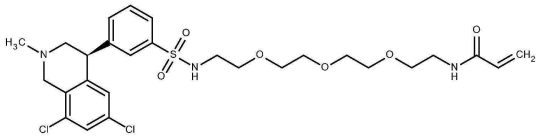
99	
100	

[0861]

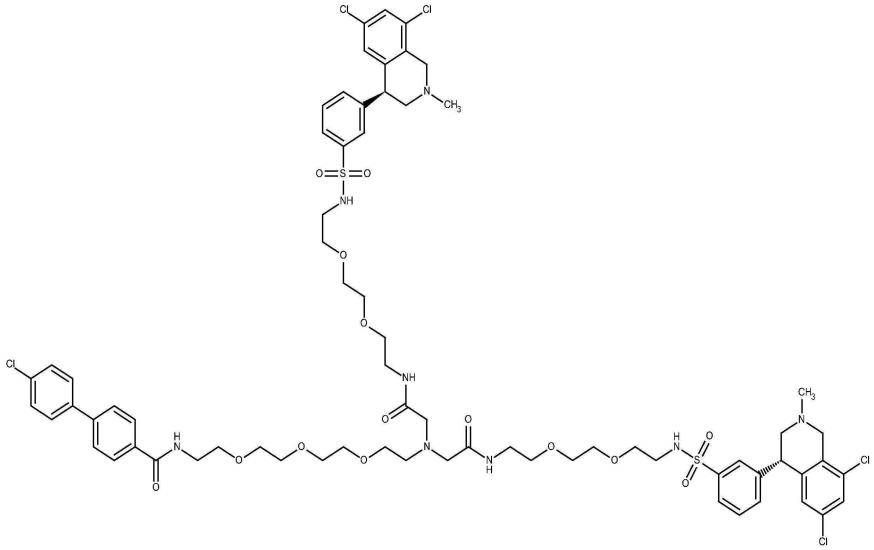
[0862]

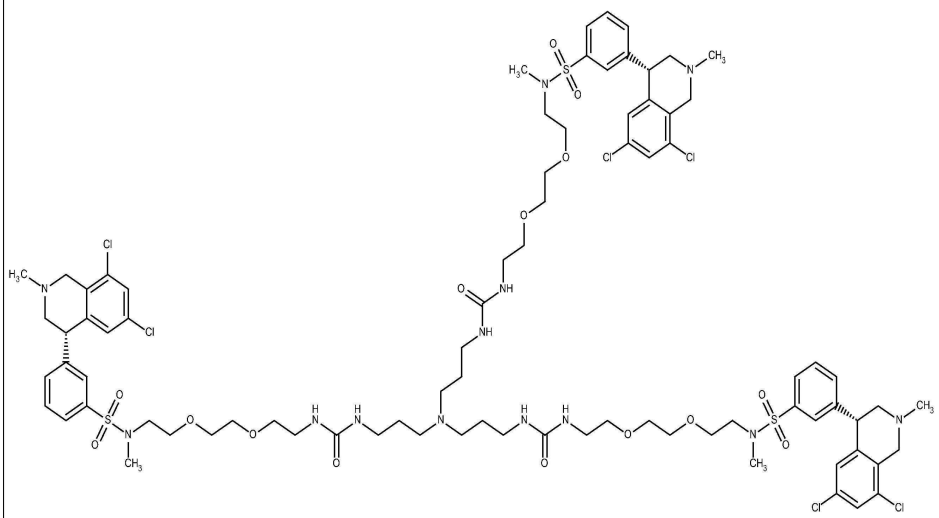
101	
102	

[0863]

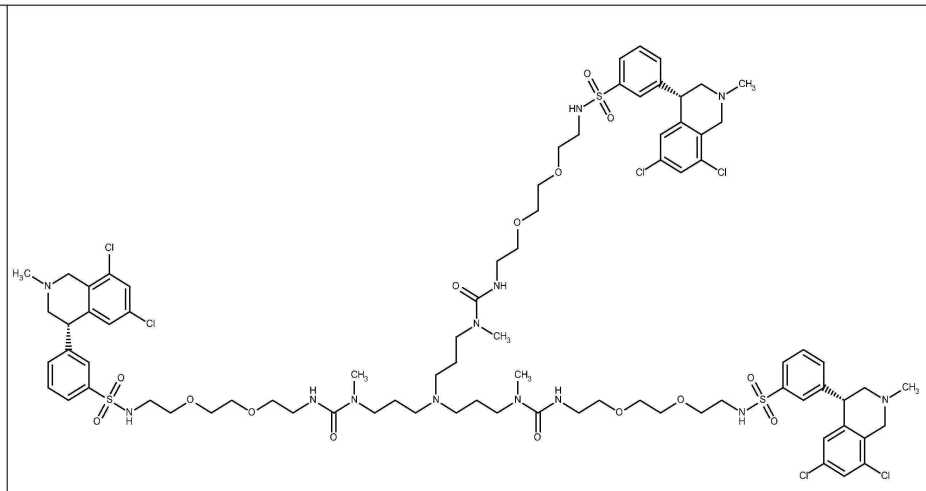
103	
104	

[0864]

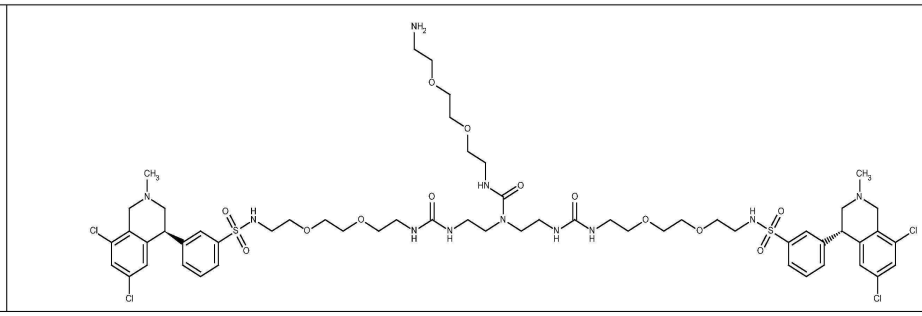
105	

106	

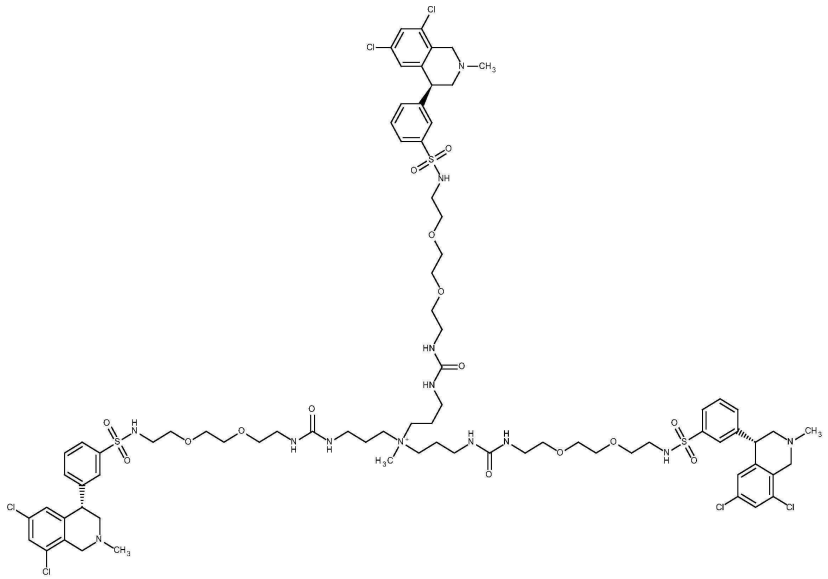
[0865]

107	

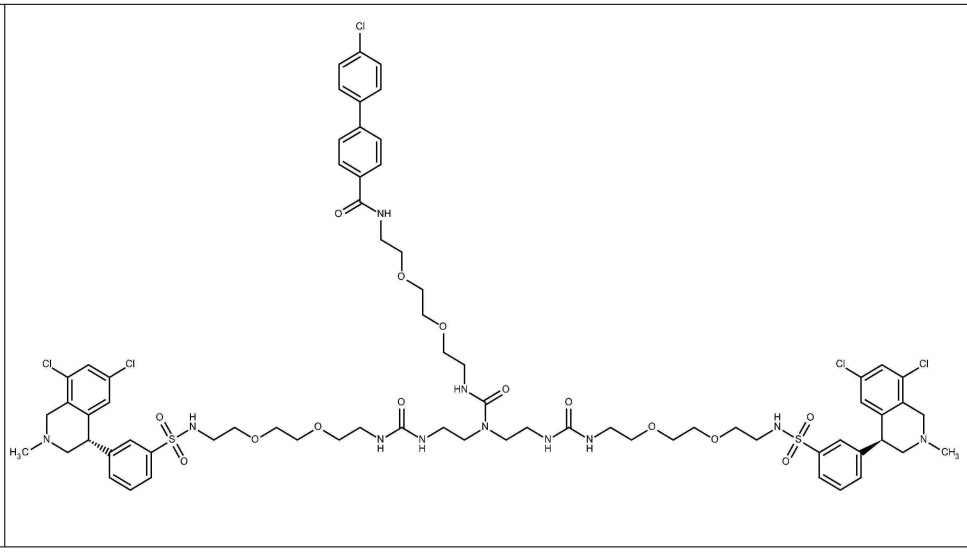
[0866]

108	

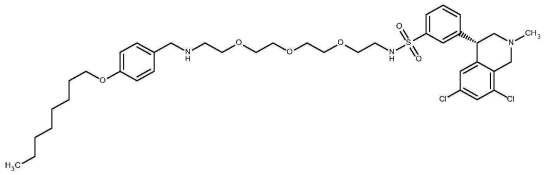
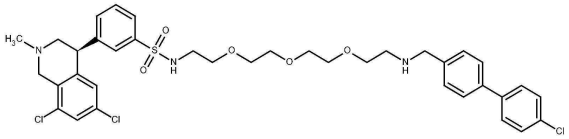
[0867]

109	

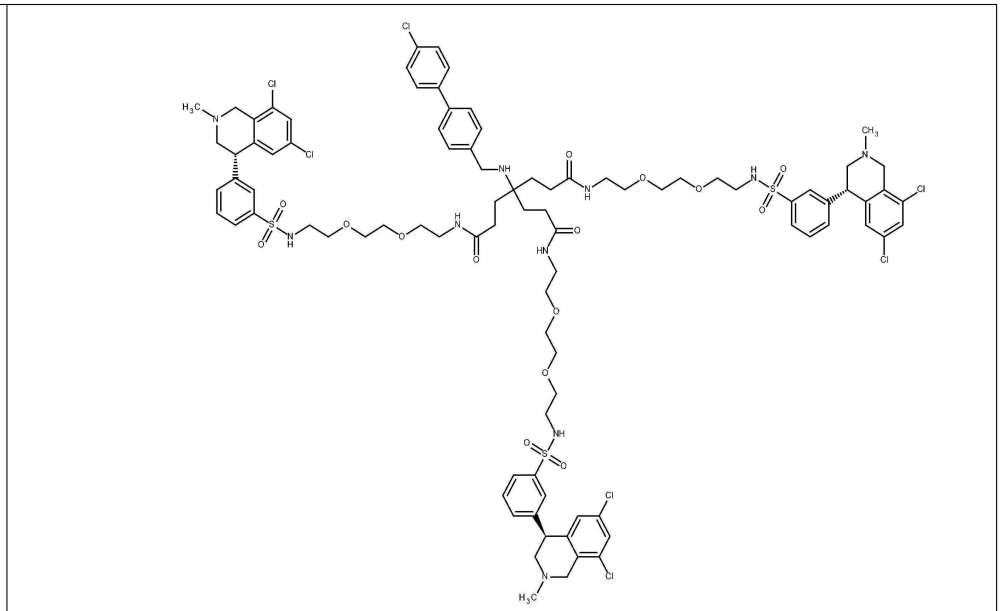
[0868]

110	

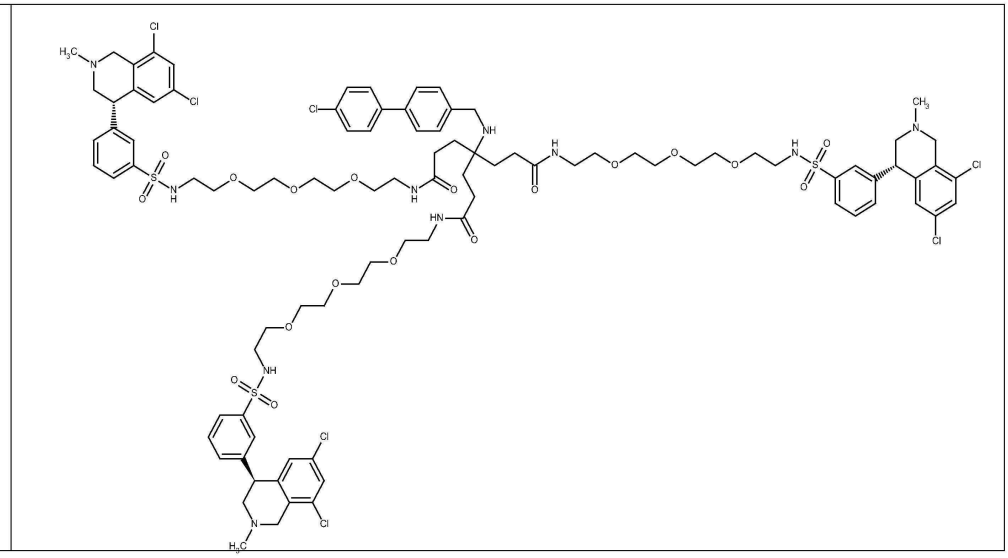
[0869]

111	
112	

[0870]

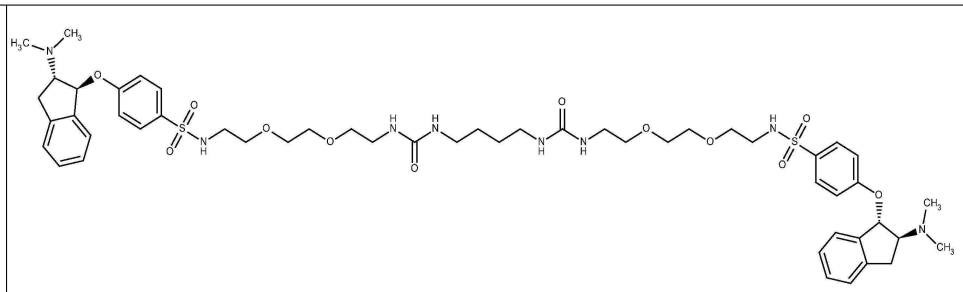
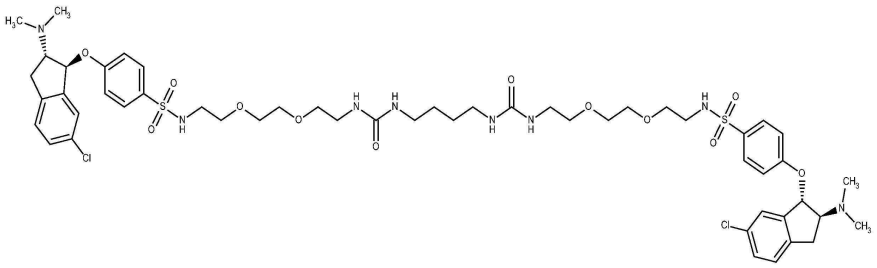
113	

[0871]

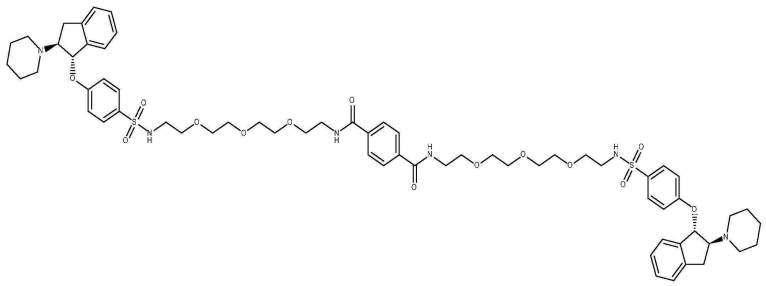
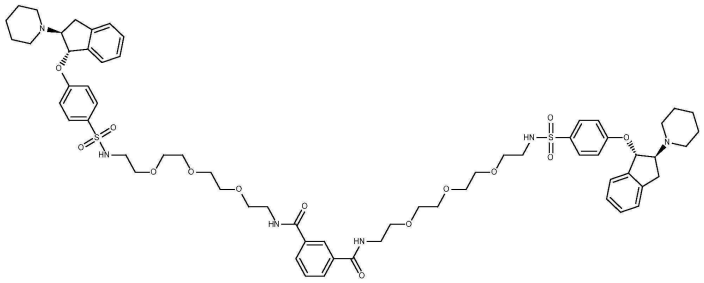
114	

[0872]

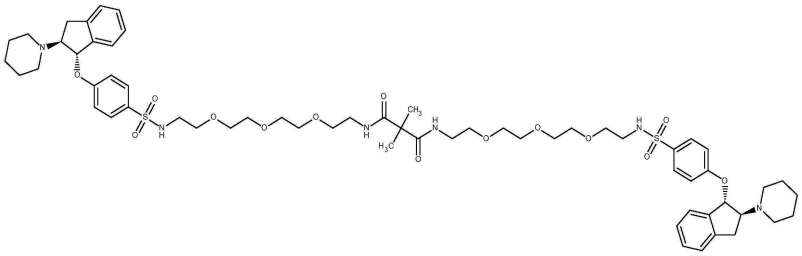
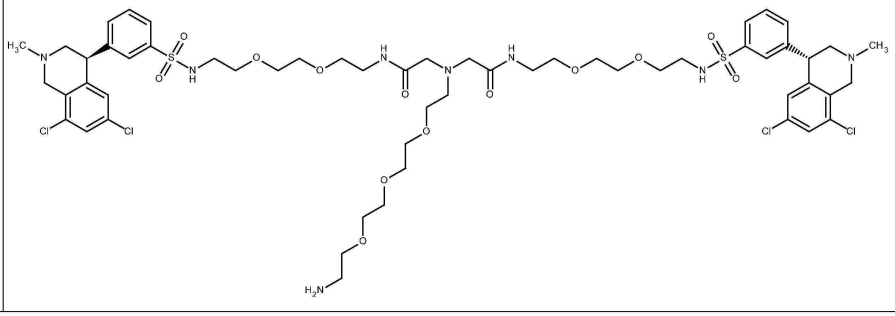
[0873]

115	
116	

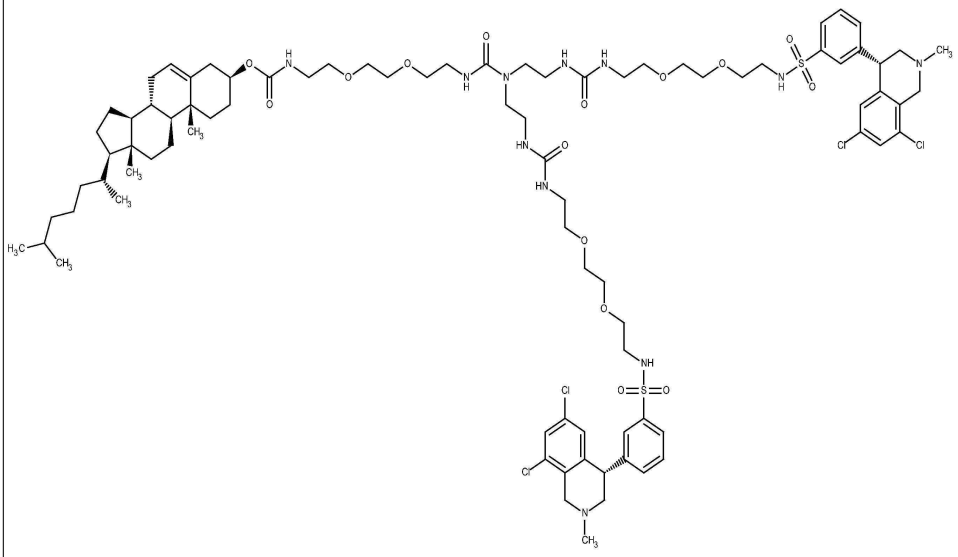
[0874]

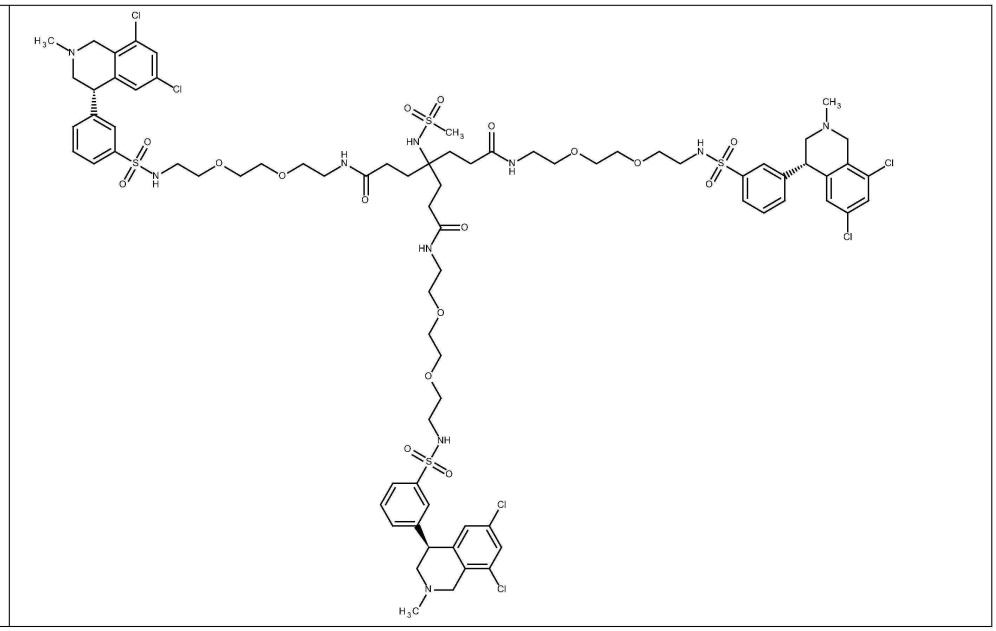
117	
118	

[0875]

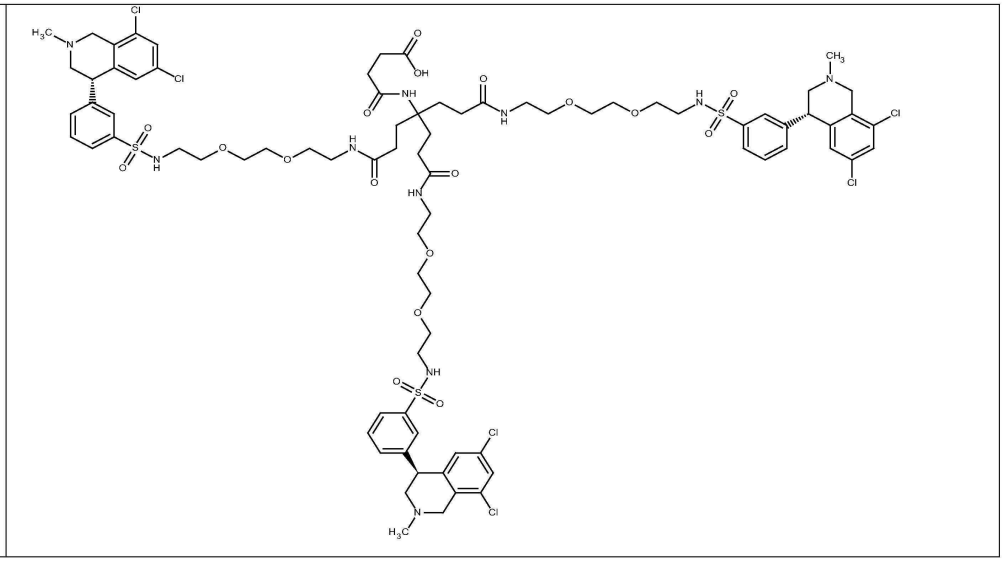
119	
120	

[0876]

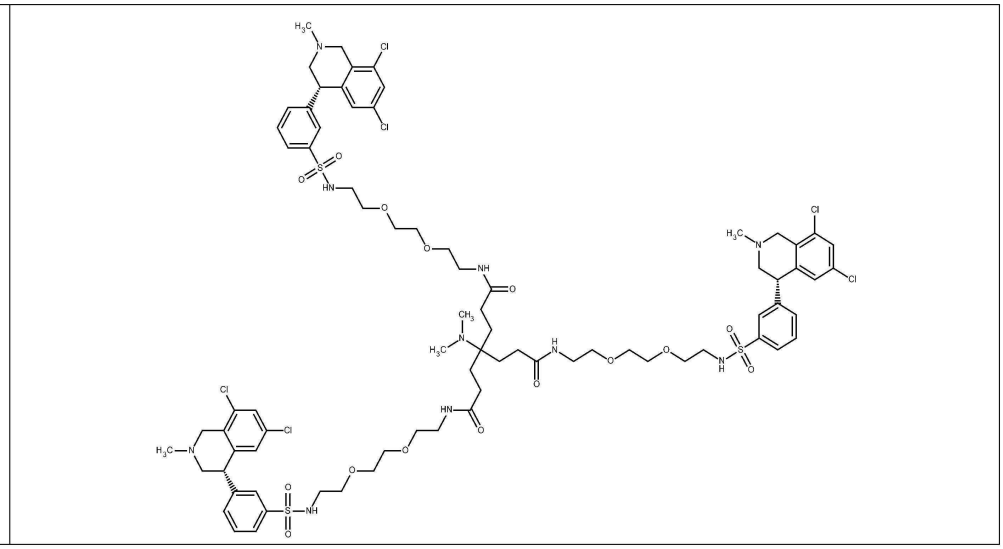
121	

122	

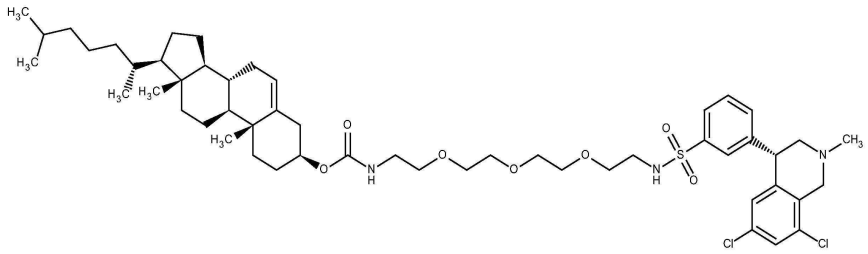
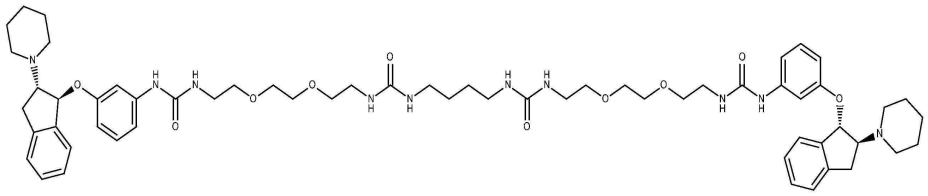
[0877]

123	

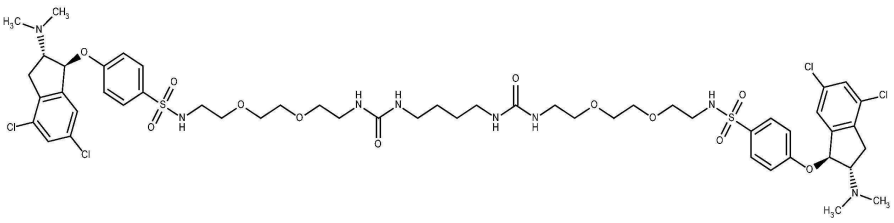
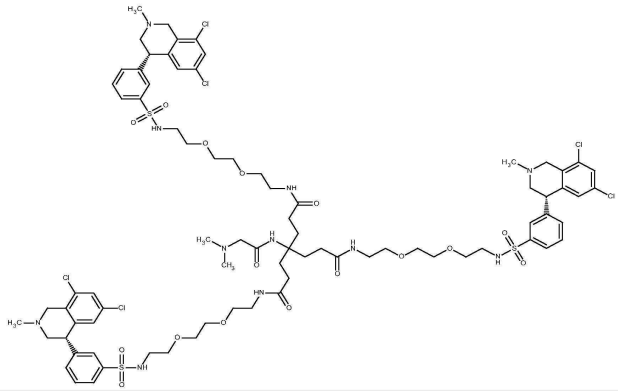
[0878]

124	

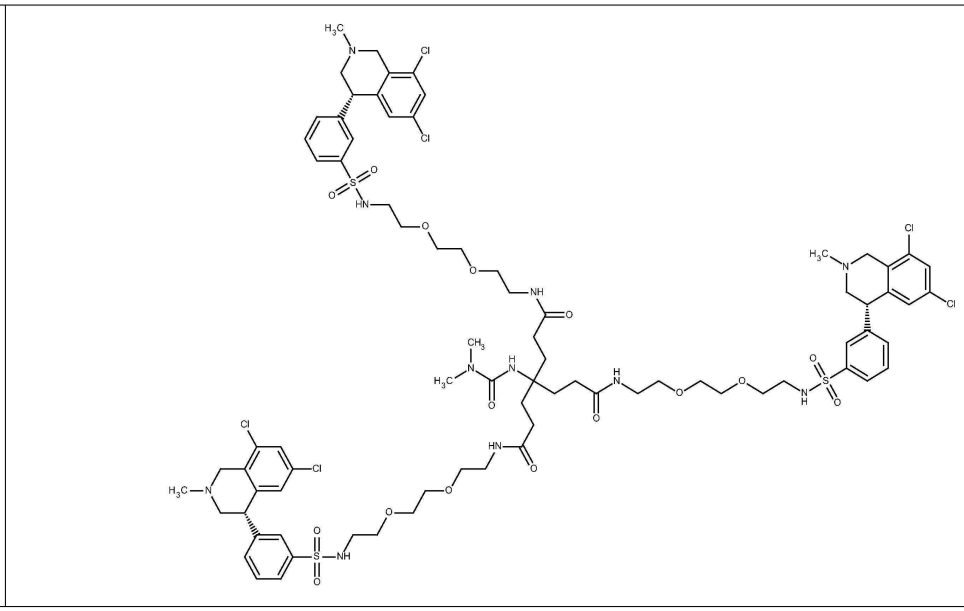
[0879]

125	
126	

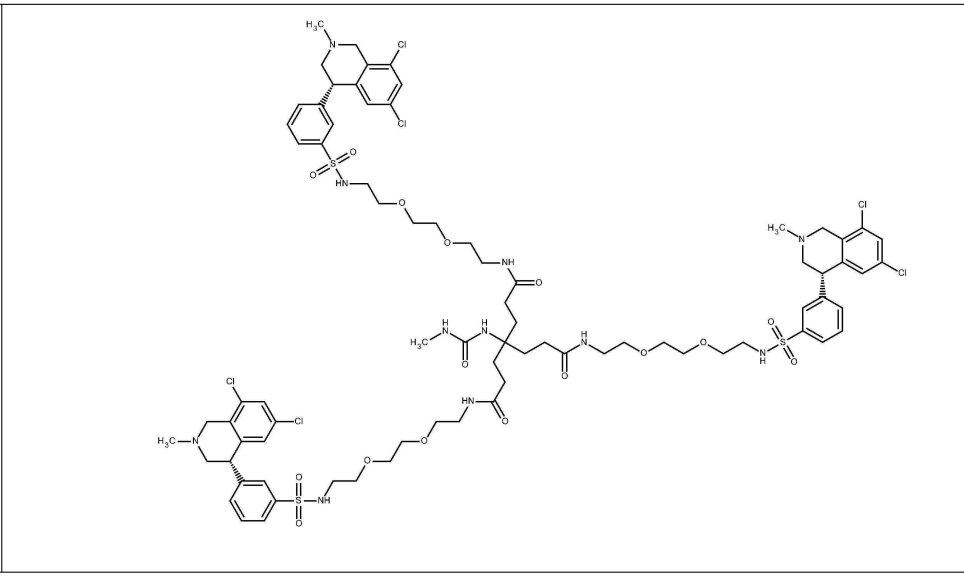
[0880]

127	
128	

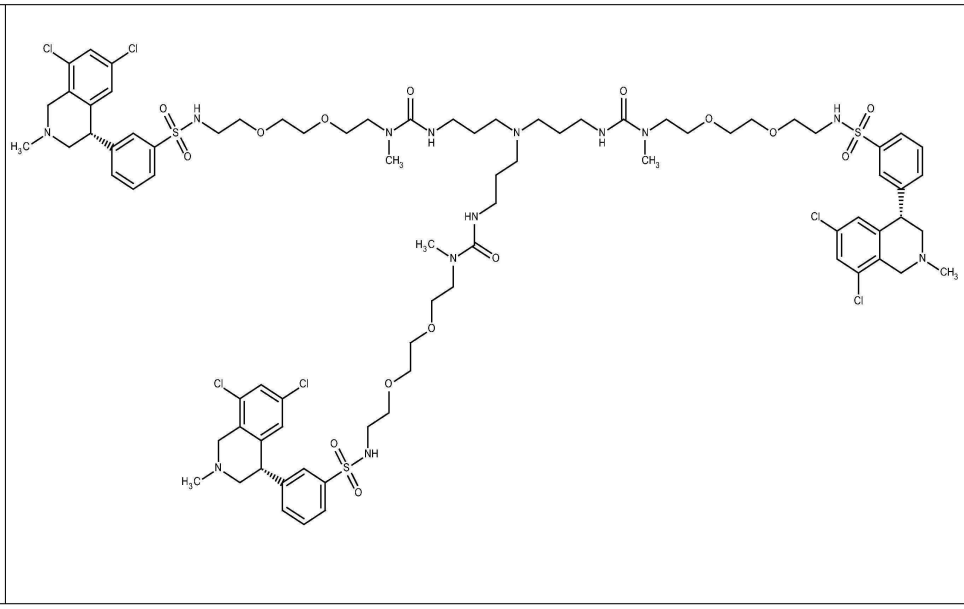
[0881]

129	

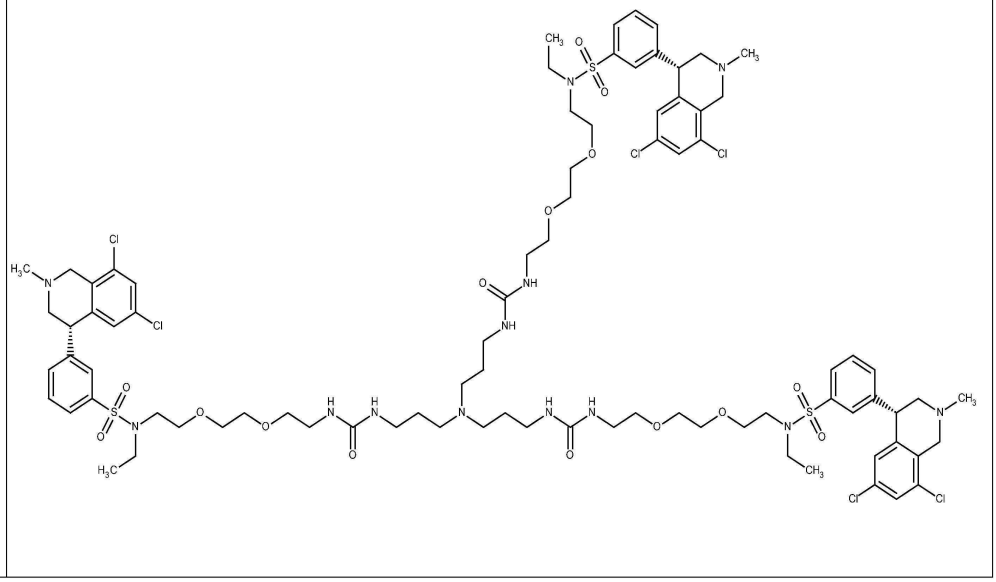
[0882]

130	

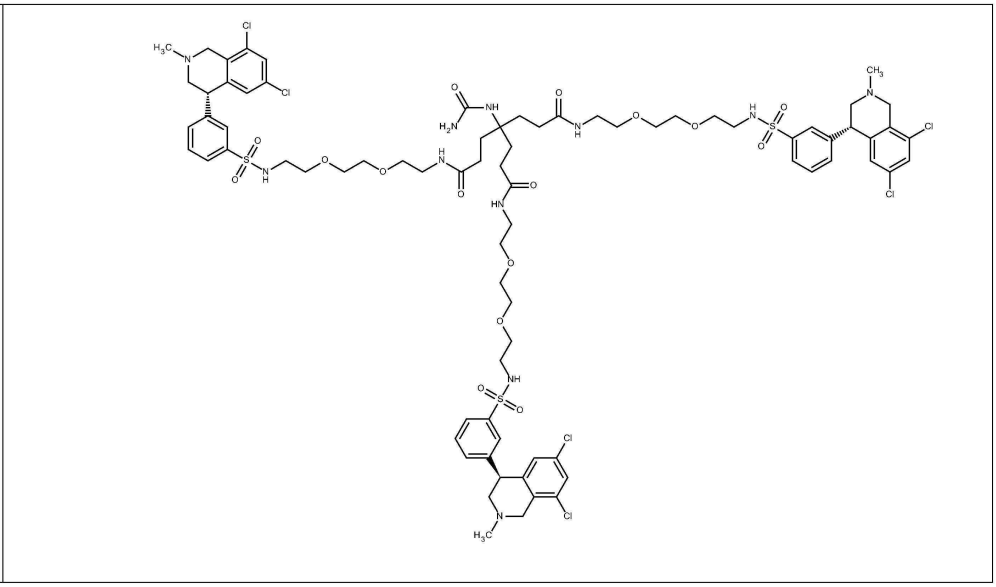
[0883]

131	

[0884]

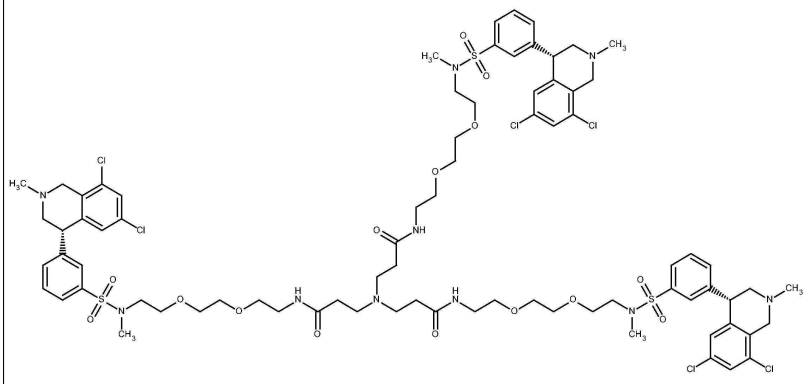
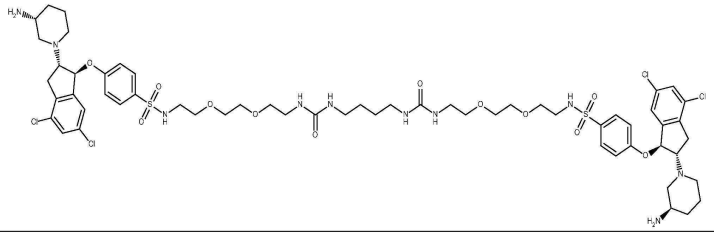
132	

[0885]

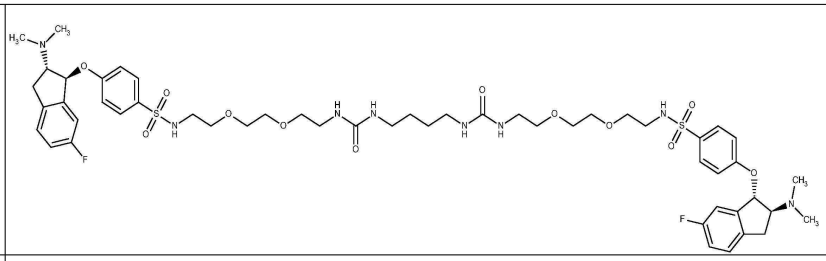
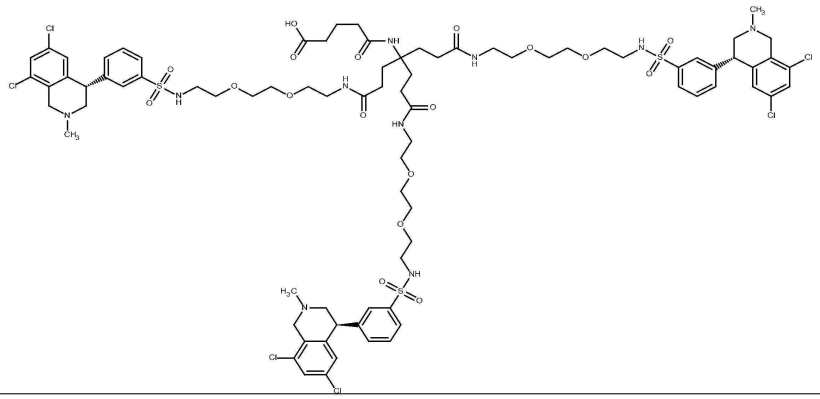
133	

[0886]

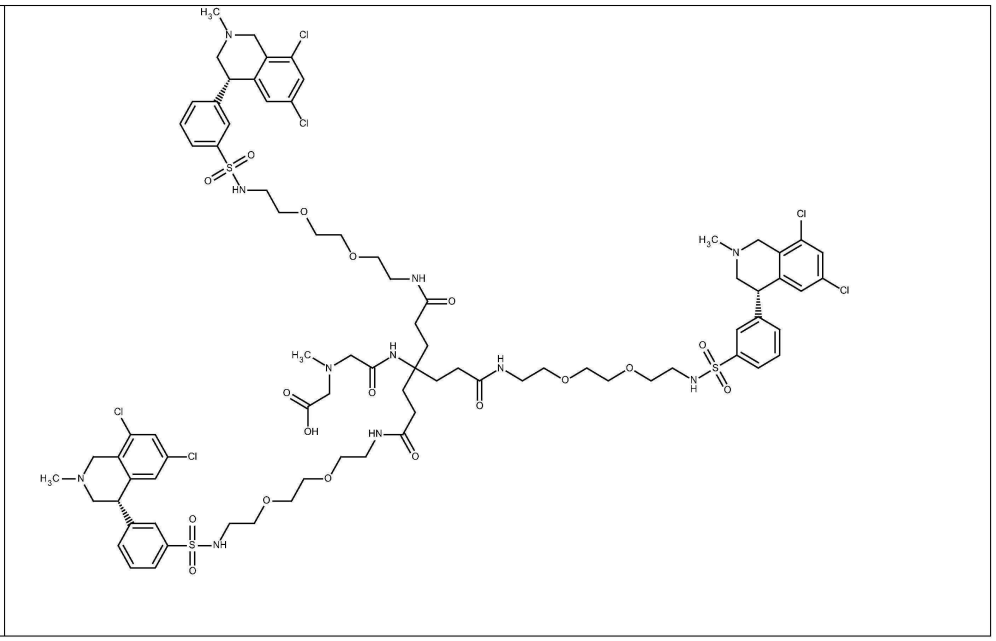
[0887]

134	
135	

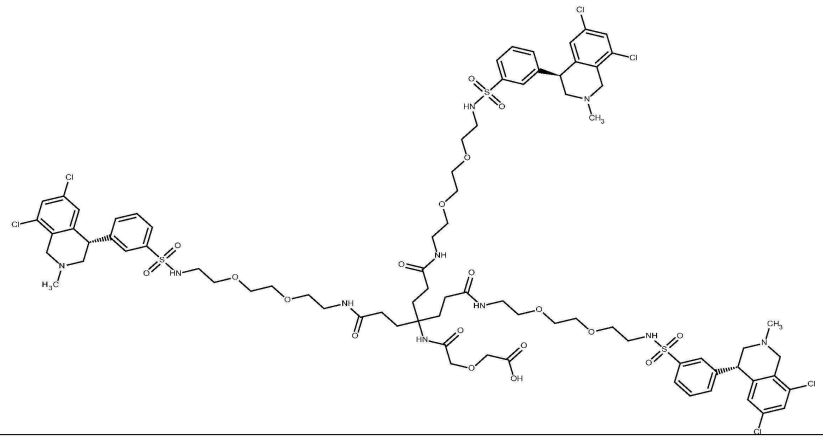
[0888]

136	
137	

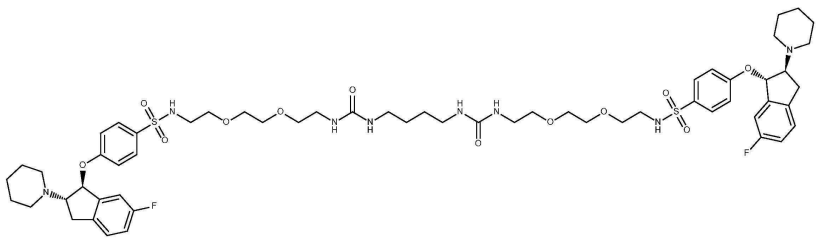
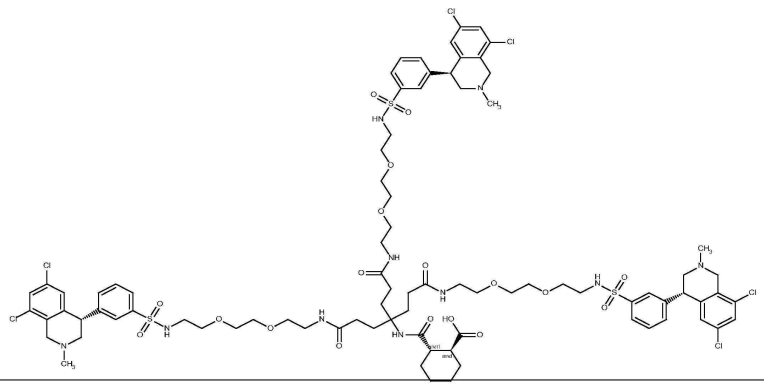
[0889]

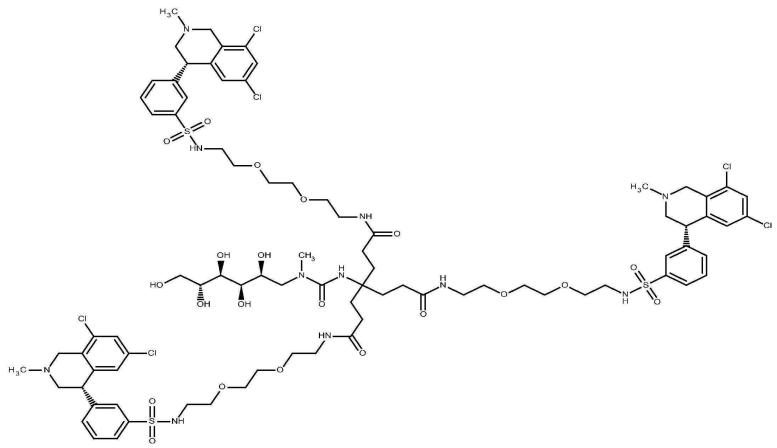
138	

[0890]

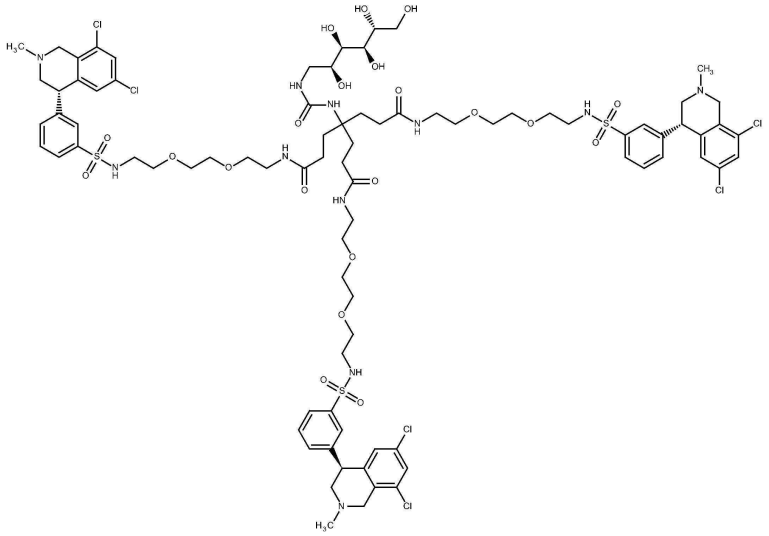
139	

[0891]

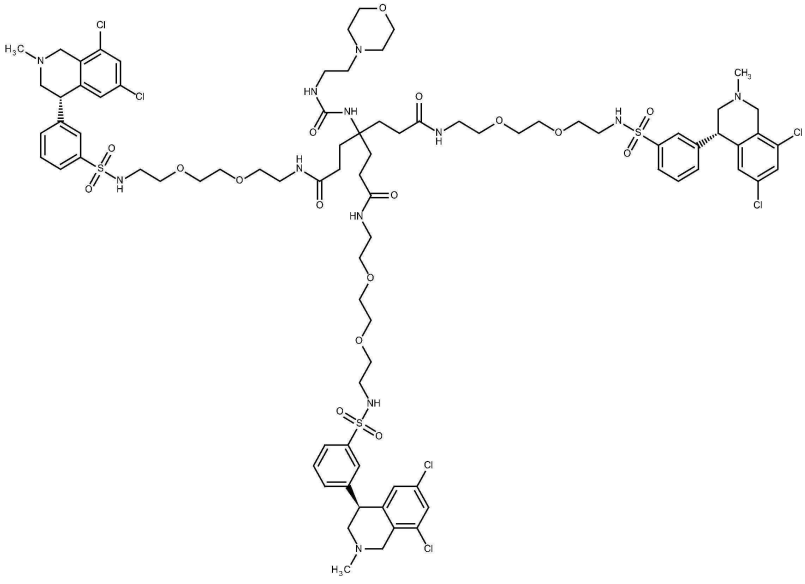
140	
141	

142	

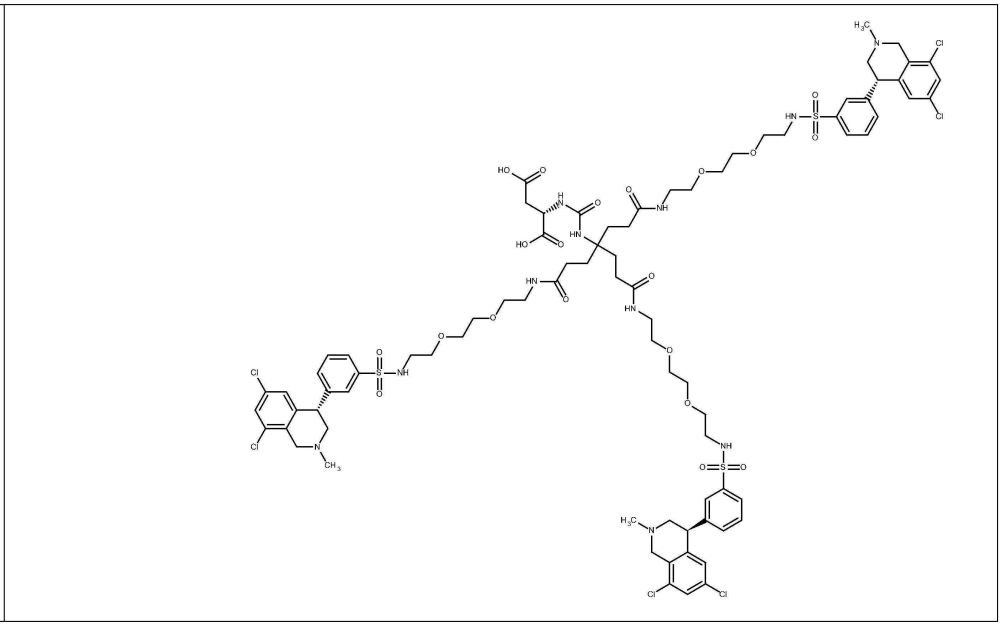
[0892]

143	

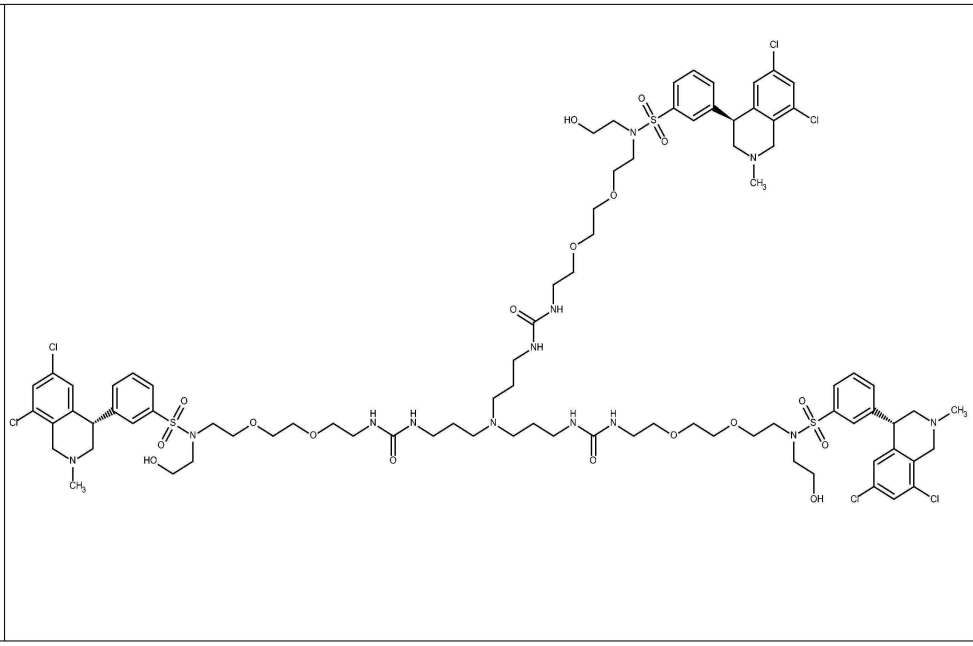
[0893]

144	

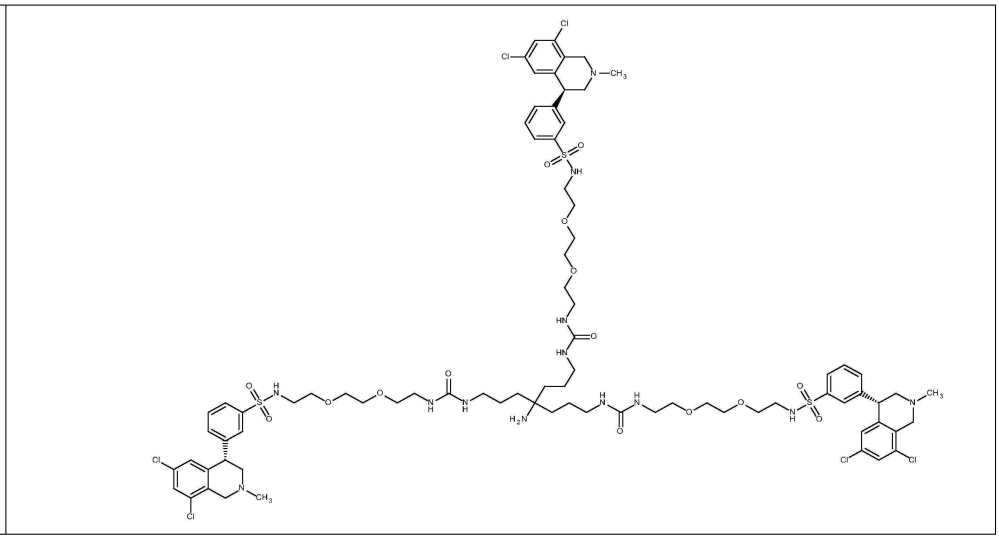
[0894]

145	

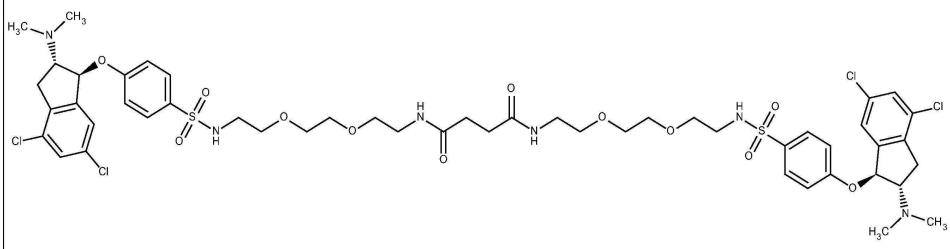
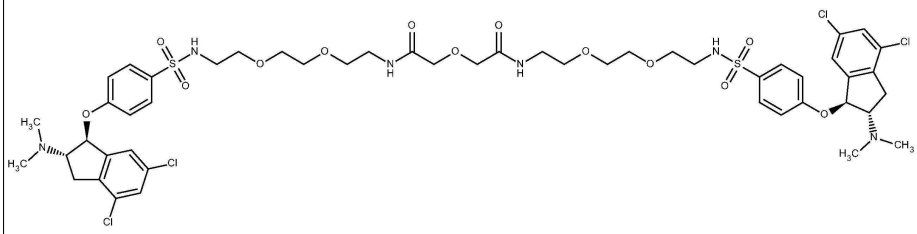
[0895]

146	

[0896]

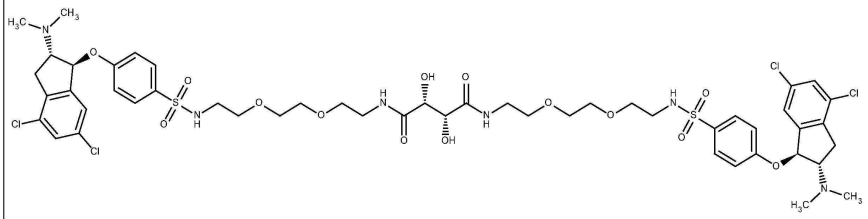
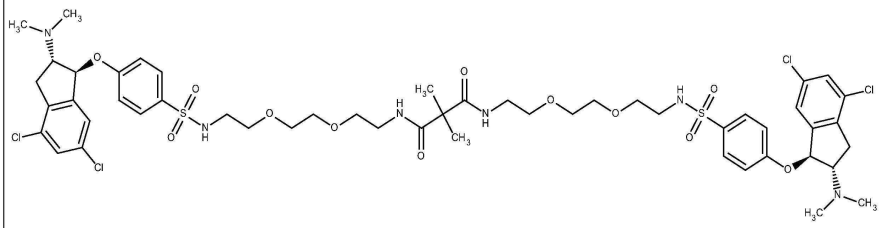
147	

[0897]

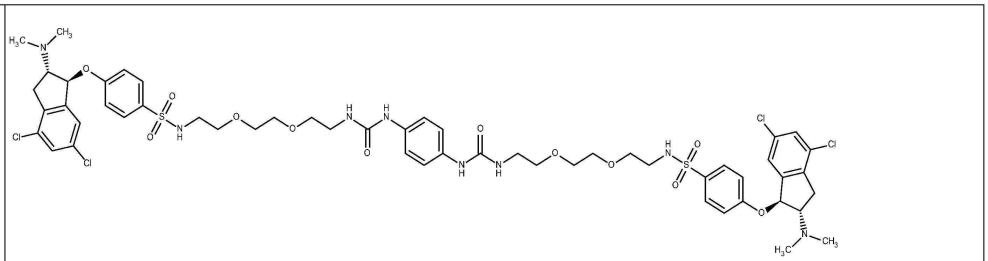
148	
149	

[0898]

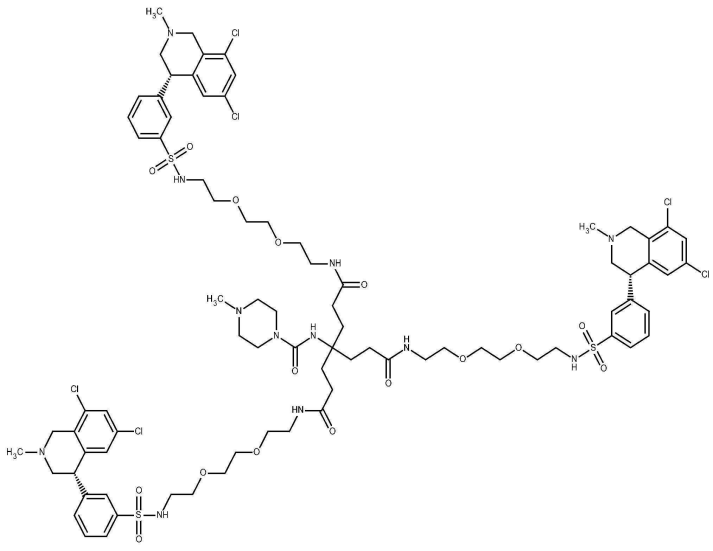
[0899]

150	
151	

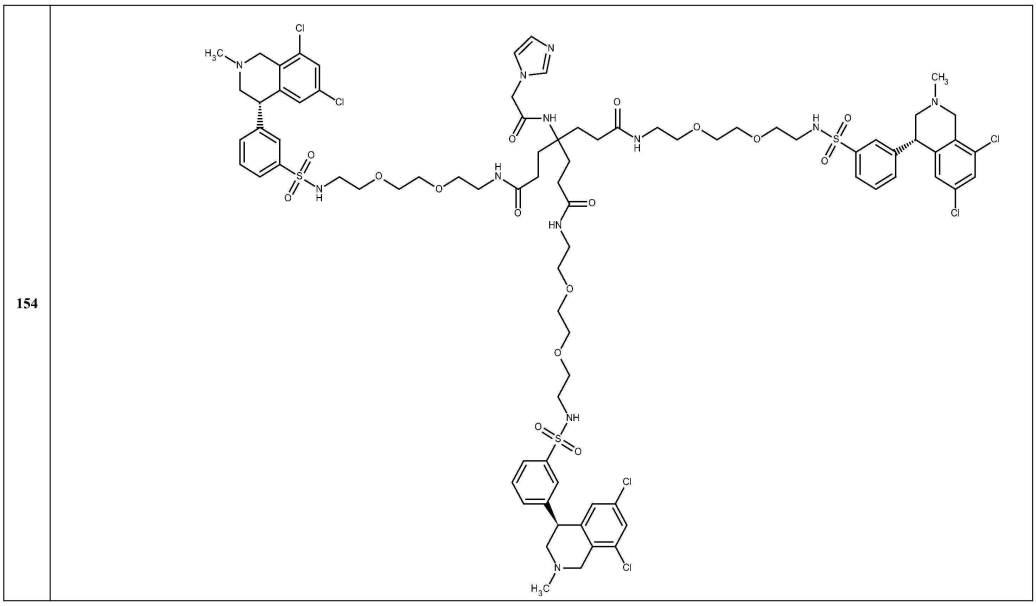
[0900]

152	

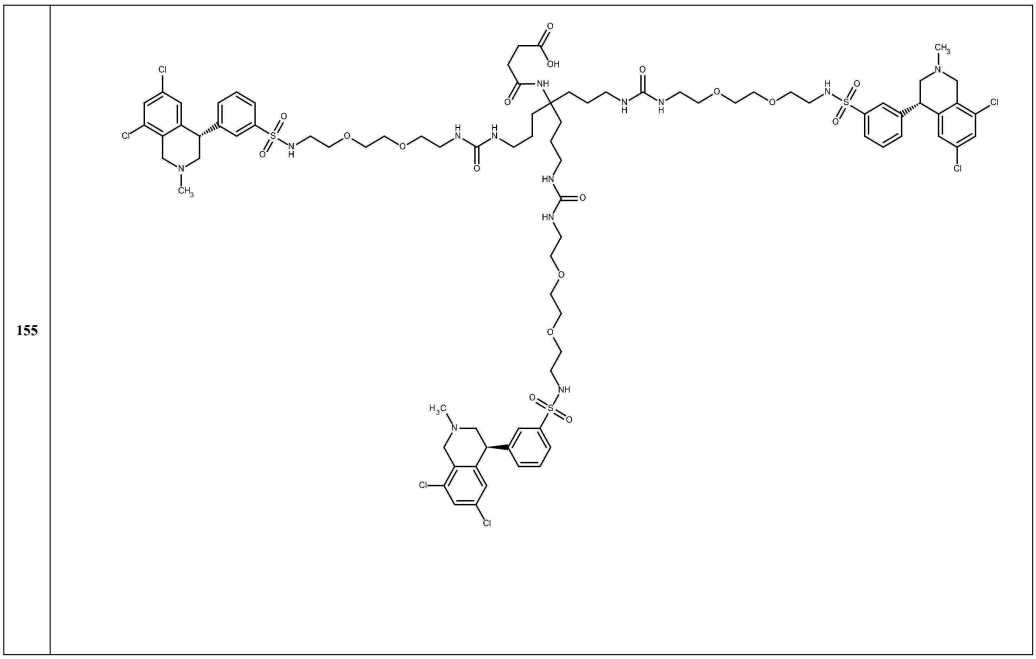
[0901]

153	

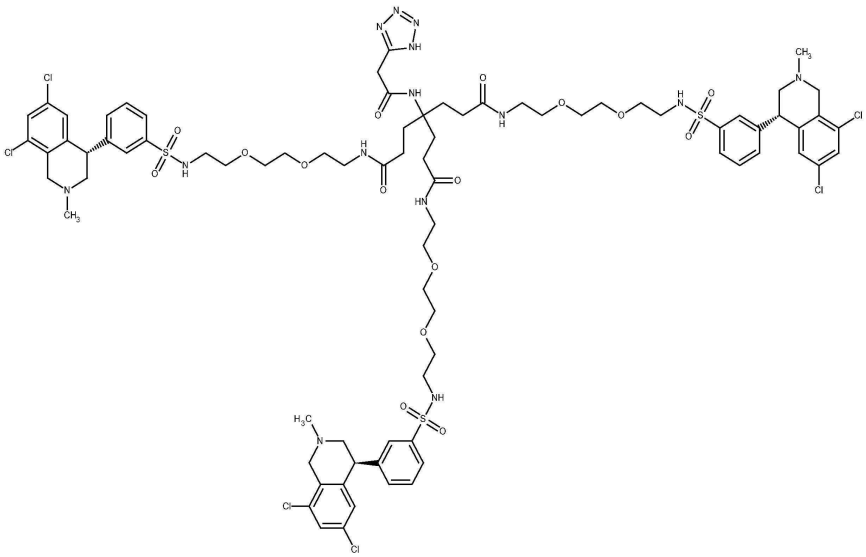
[0902]

154	

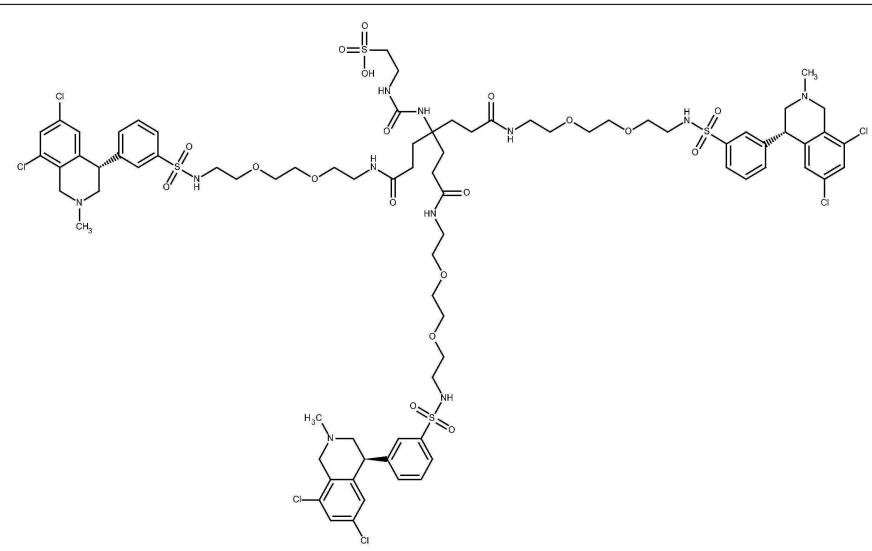
[0903]

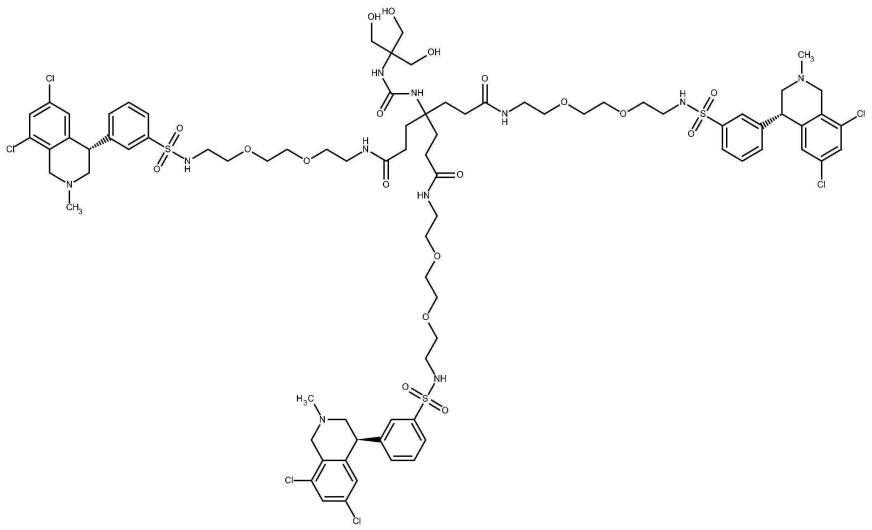
155	

[0904]

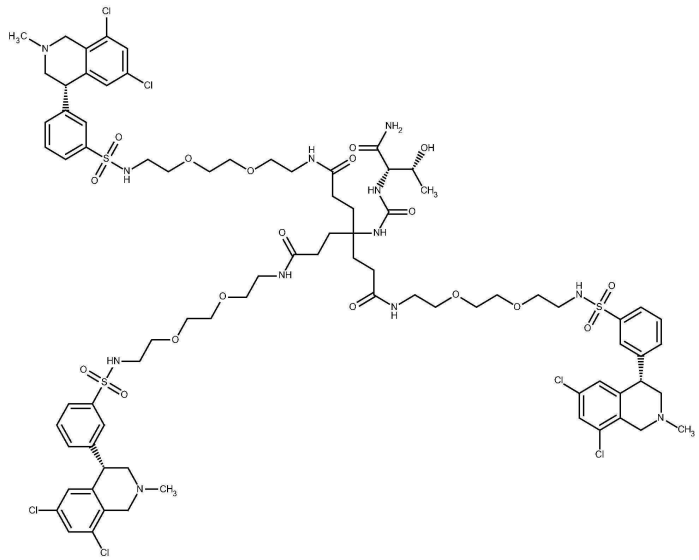
156	

[0905]

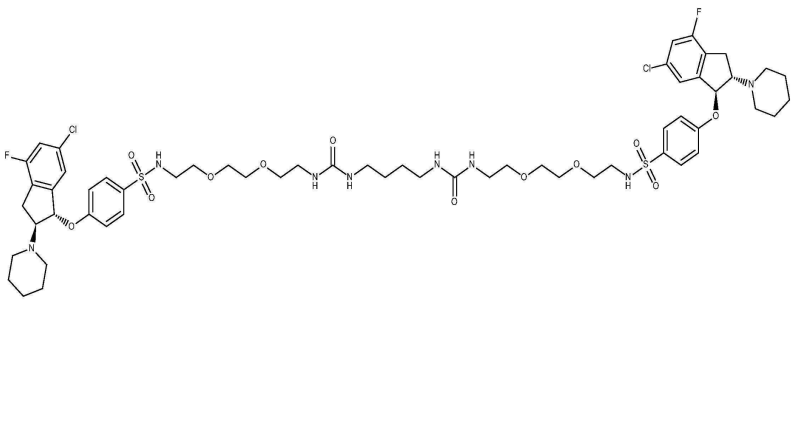
157	

158	

[0906]

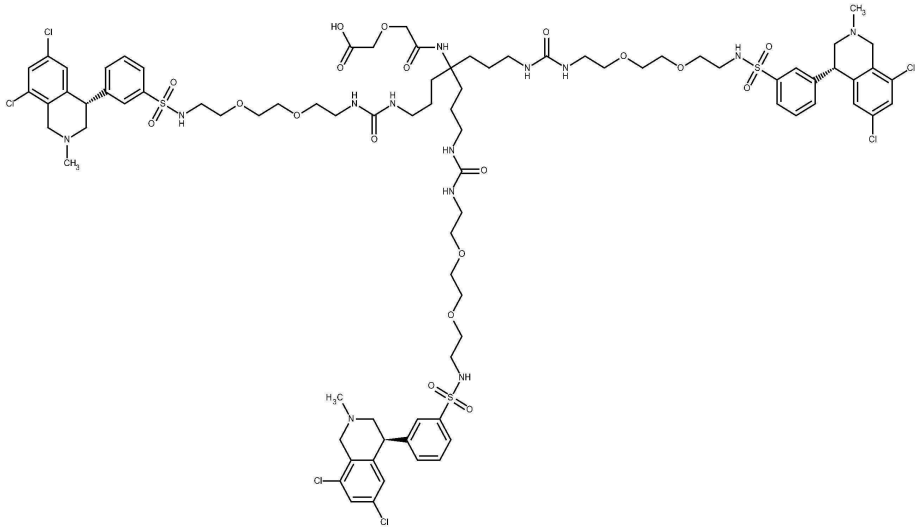
159	

[0907]

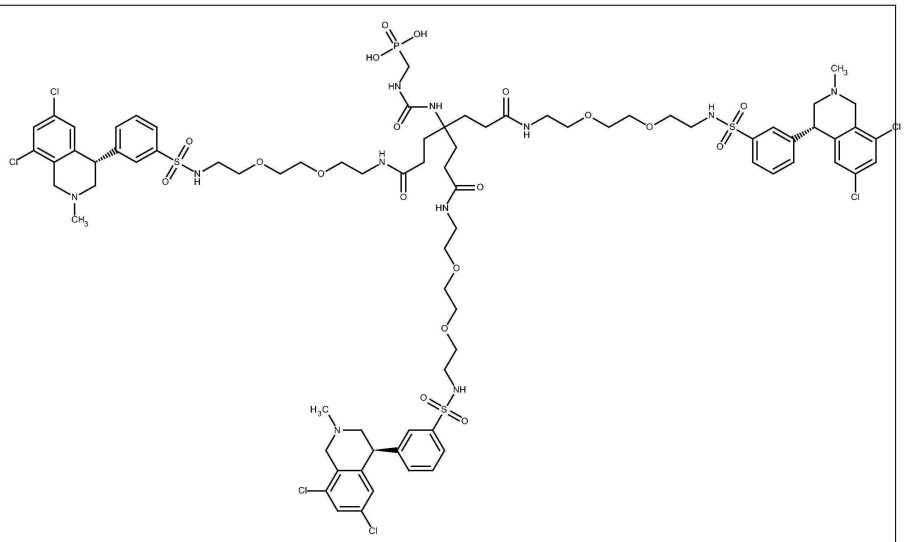
160	

[0908]

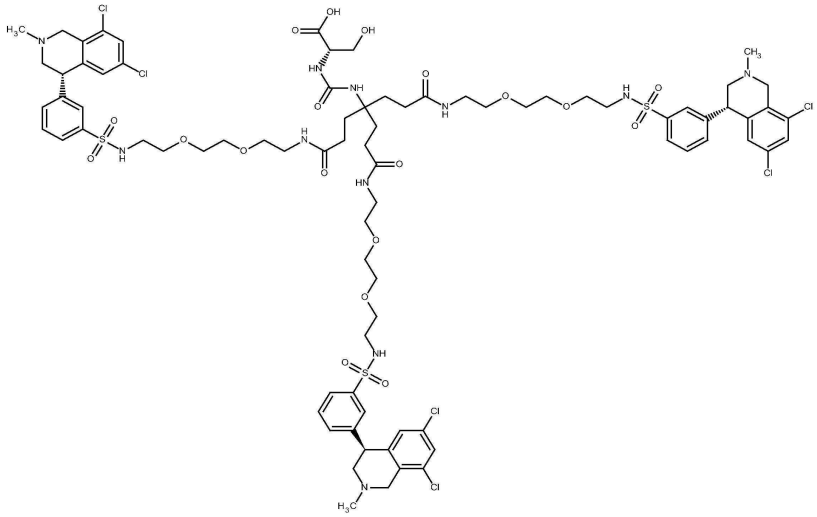
[0909]

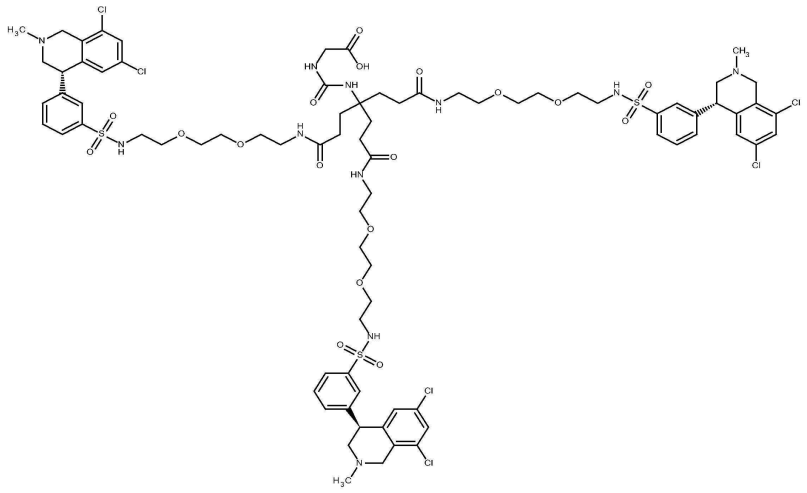
161	

[0910]

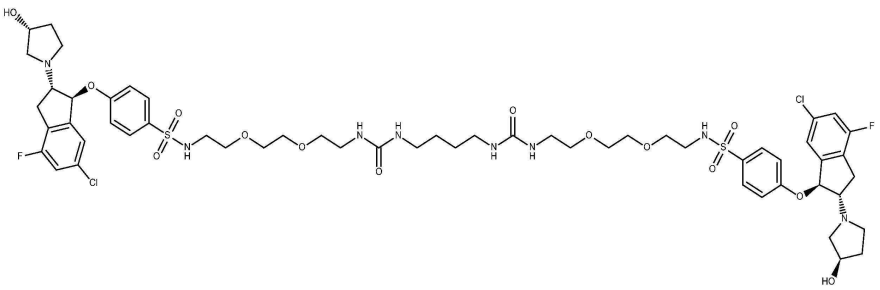
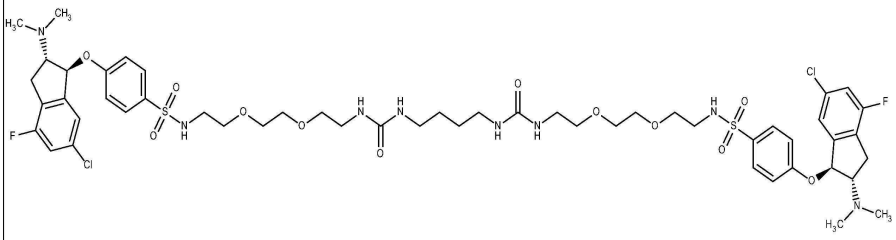
162	

[0911]

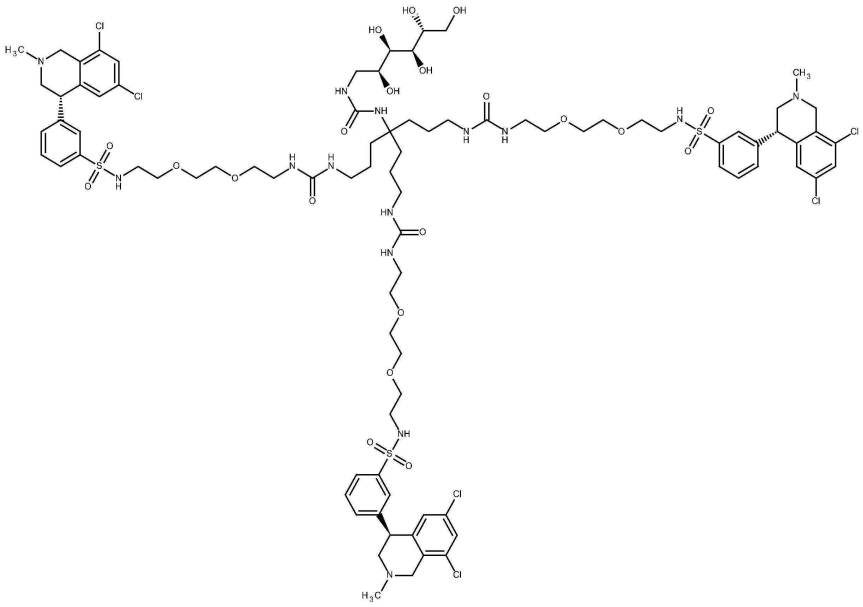
163	

164	

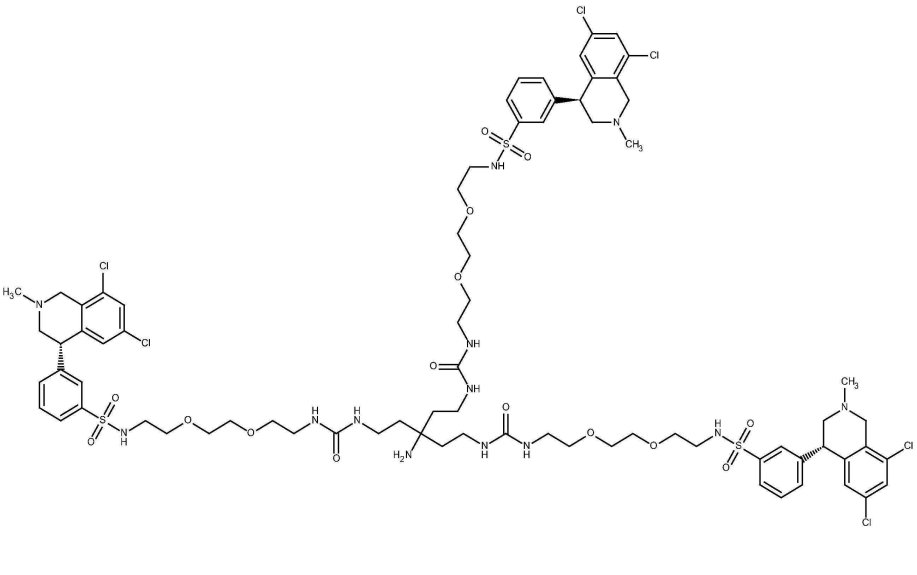
[0912]

165	
166	

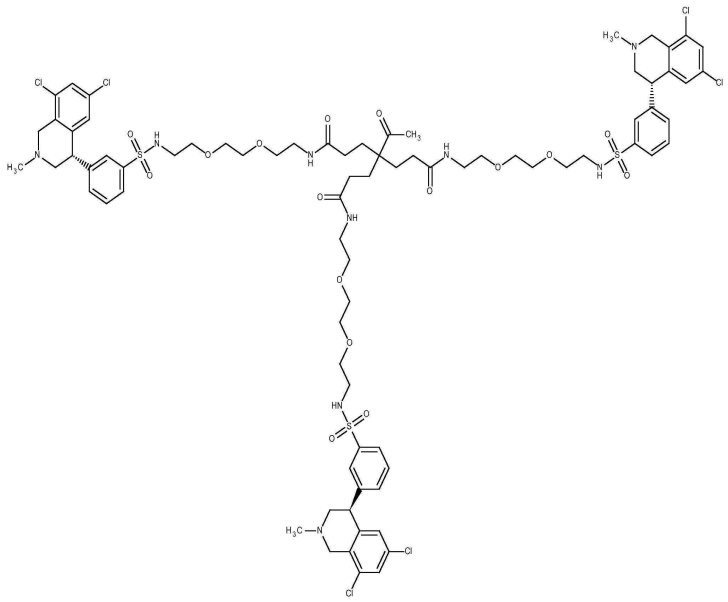
[0913]

167	

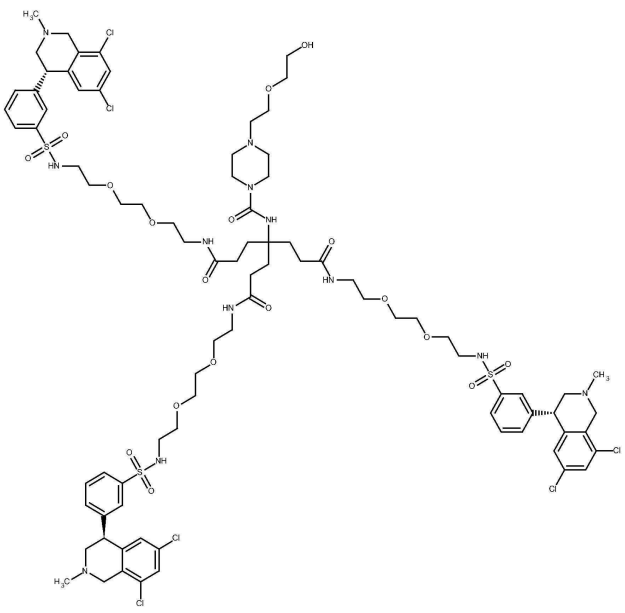
[0914]

168	

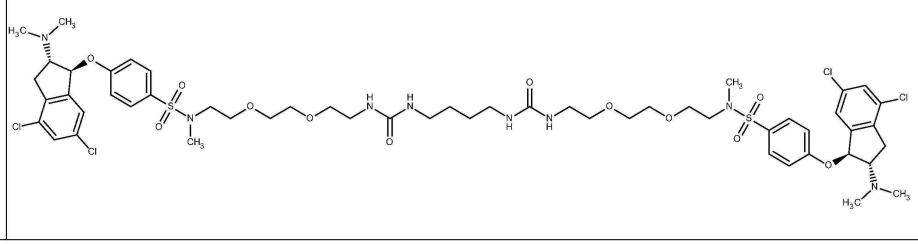
[0915]

169	

[0916]

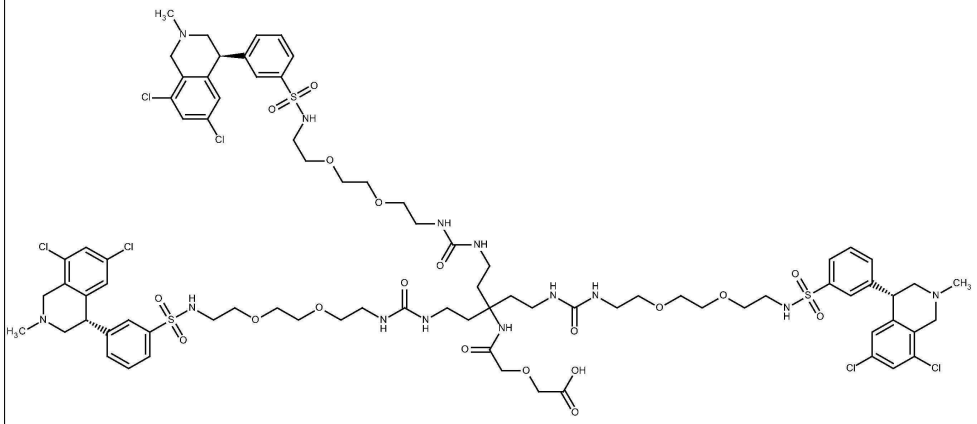
170	

[0917]

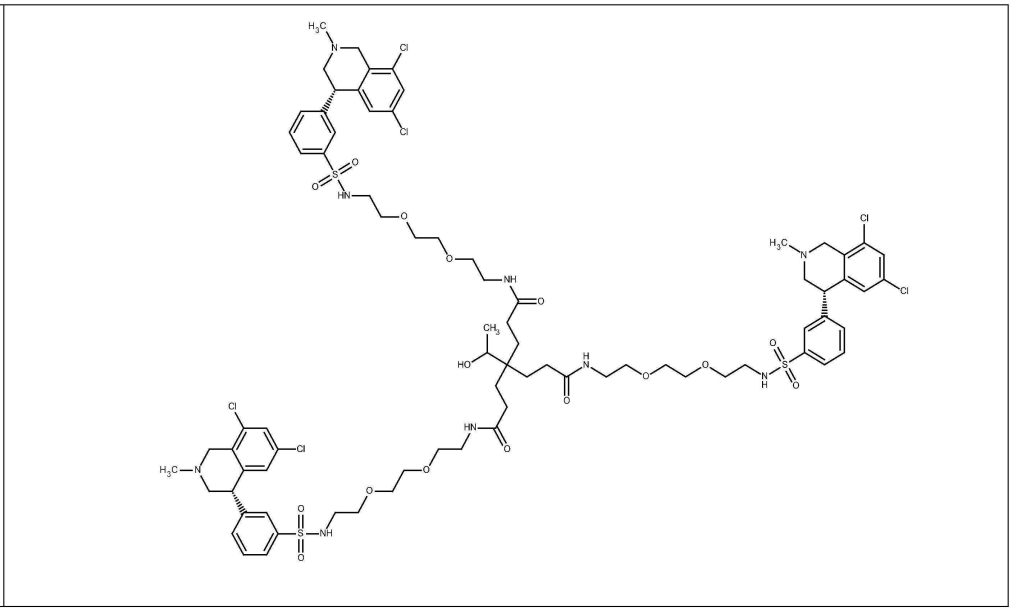
171	

[0918]

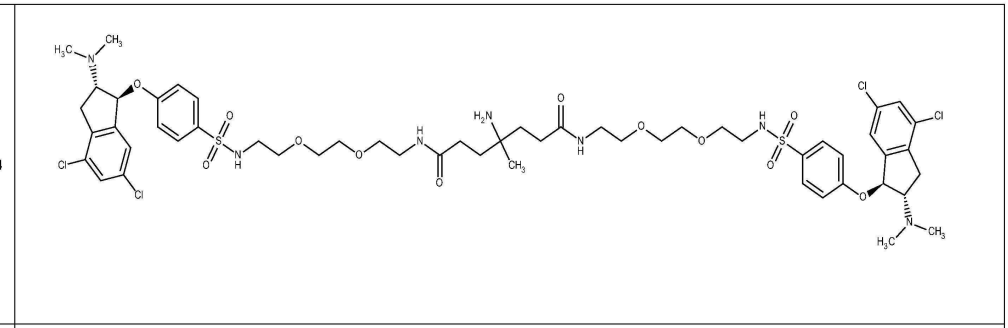
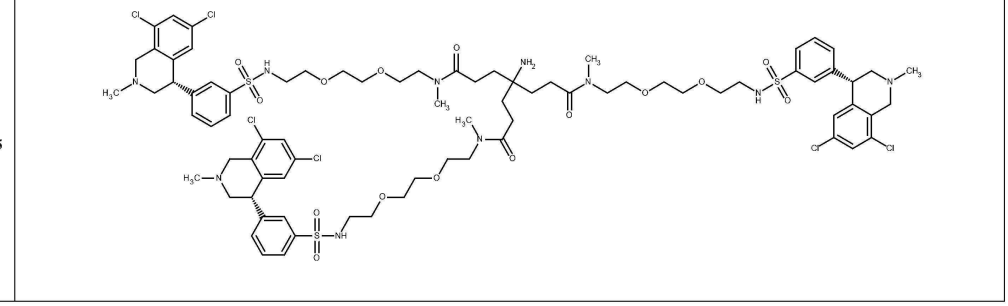
[0919]

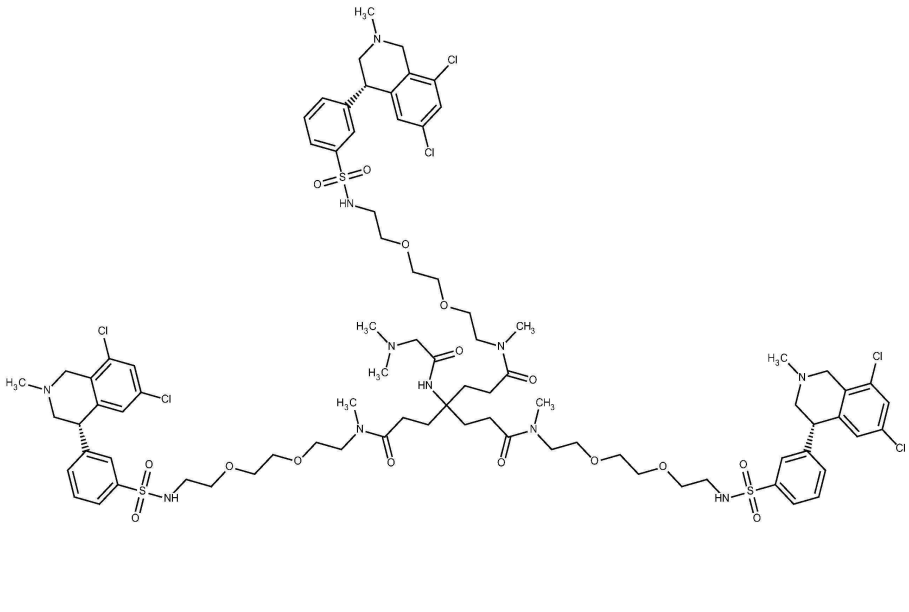
172	

[0920]

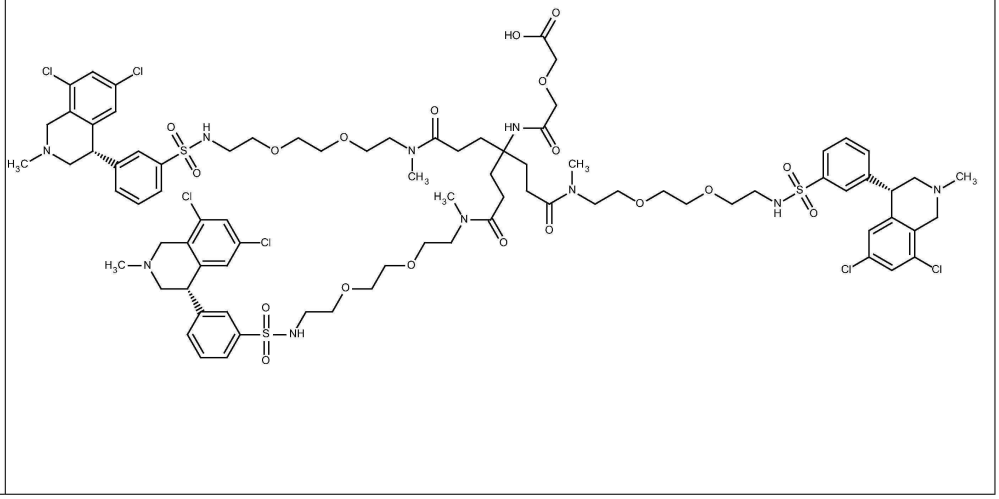
173	

[0921]

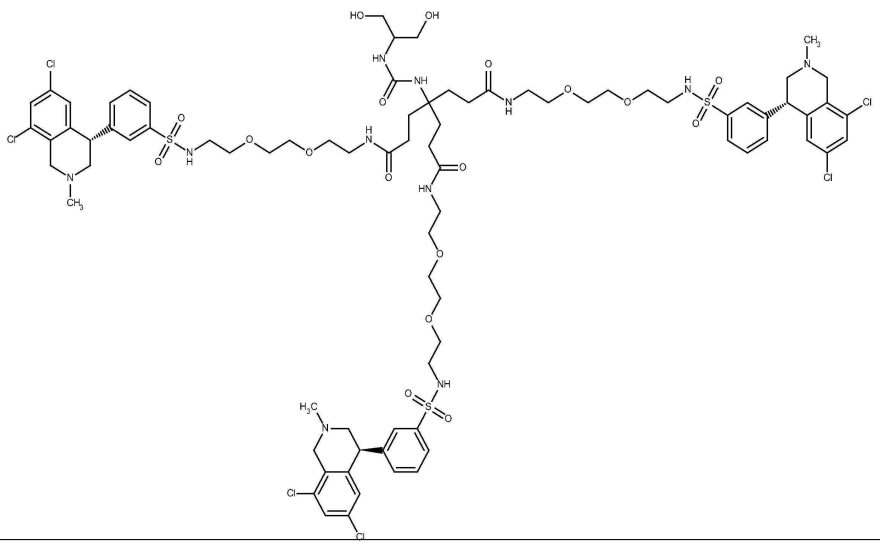
174	
175	

176	

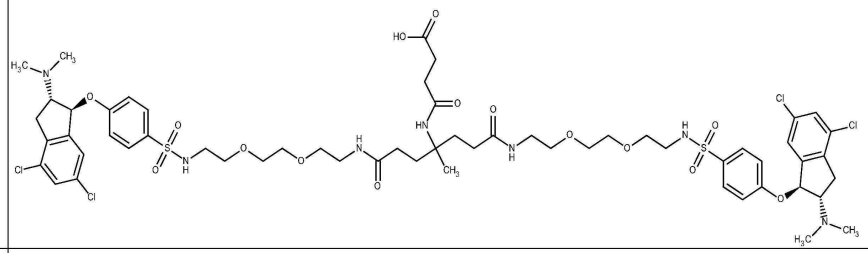
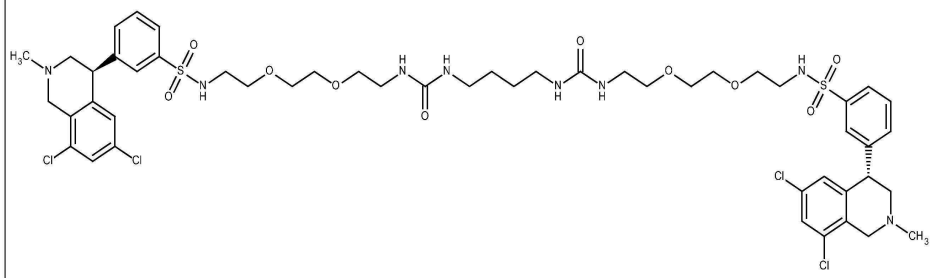
[0922]

177	

[0923]

178	

[0924]

179	
180	

[0925]

[0926] **즉각적 조건 하의 세포 기반 활성.** 파라디소(Paradiso)(*PNAS USA.* 81:7436-7440, 1984)가 원래 보고한 pH 민감 염료 방법의 변형을 이용하여 랫트 또는 인간 NHE3-매개 Na^+ 의존적 H^+ 역수송을 측정하였다. 주머니쥐 신장(opossum kidney: OK) 세포를 ATCC로부터 얻었고, 이의 지시에 따라 증식시켰다. 랫트 NHE3 유전자(진뱅크(GenBank) M85300) 또는 인간 NHE3 유전자(진뱅크 NM_004174.1)를 전기천공을 통해 OK 세포로 도입하고, 세포를 96웰 플레이트에 시딩하고 밤새 성장시켰다. 배지를 웰로부터 흡입시키고, 세포를 NaCl-HEPES 완충제(100mM NaCl, 50mM HEPES, 10mM 포도당, 5mM KCl, 2mM $CaCl_2$, 1mM $MgCl_2$, pH 7.4)로 2회 세척하고, 이후 5μM 비스(아세톡시메틸) 3,3'-(3',6'-비스(아세톡시메톡시)-5-((아세톡시메톡시)카보닐)-3-옥소-3H-스피로[아이소벤조퓨란-1,9'-잔텐]-2',7'-다이일)다이프로파노에이트(BCECF-AM)를 함유하는 NH_4Cl-HEPES 완충제(20mM NH_4Cl, 80mM NaCl, 50mM HEPES, 5mM KCl, 2mM $CaCl_2$, 1mM $MgCl_2$, pH 7.4)와 실온에서 30분 동안 항온처리하였다.

[0927] 세포를 암모늄 비함유, Na^+ 비함유 HEPES(100mM 콜린, 50mM HEPES, 10mM 포도당, 5mM KCl, 2mM $CaCl_2$, 1mM $MgCl_2$, pH 7.4)로 2회 세척하고, 실온에서 10분 동안 동일한 완충제 중에 항온처리하여 세포내 pH를 낮췄다. 0.4μM 에틸 아이소프로필 아밀로라이드(EIPA, NHE3을 저해하지 않는 NHE-1 활성의 선택적 길항제) 및 0 내지 30μM 시험 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 Na-HEPES 완충제를 첨가하고, pH 비민감 BCECF 형광(λ_{ex} 439nm, λ_{em} 538nm)으로 정규화된 BCECF 형광(λ_{ex} 505nm, λ_{em} 538nm)에서의 pH 민감 변화를 모니터링함으로써 중성 세포내 pH의 NHE3-매개 회복은 개시되었다. 초기 속도를 평균 2 이상의 복제물로서 작도하고, pIC_{50} 값은 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)을 이용하여 예상되었다. 결과는 하기 **표 E3**에 요약되어 있다.

[0928] **장 나트륨 및 포스페이트 흡수의 저해.** 장 내강으로부터 나트륨의 흡수를 저해하는 선택된 실시예 화합물의 능력을 평가하기 위해 요중 나트륨 농도 및 분변 형태를 측정하였다. 8주령 스프라그-다울리(Sprague-Dawley) 랫트를 찰스 리버 래보러토리즈(Charles River Laboratories)(캘리포니아주 홀리스터)로부터 구입하고, 우리마다 2마리를 감금하고, 연구 개시 전에 적어도 3일 동안 순응시켰다. 동물이 연구에 걸쳐 할란 테크라드 글로벌(Harlan Teklad Global) 2018 설치류 먹이(인디애나주 인디애나폴리스) 및 물을 자유식으로(*ad libitum*) 먹게 하고, 오전 6시 내지 오후 6시의 표준 광/암소 사이클에서 유지시켰다. 연구일에, 오후 4시 내지 오후 5시에, 랫트의 그룹(n=6)에 10㎖/kg의 용적으로 시험 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 비히클(물)을 위관 영양을 통해 투약하였다.

[0929] 용량 투여 후, 동물을 개별 대사 우리에 위치시키고, 여기서 이들은 또한 식사 형태의 동일한 먹이를 먹고 물을 자유식으로 마셨다. 투약 후 16시간에, 뇨 샘플을 수집하고 분변 형태를 2의 독립 관찰에 의해 평가하였다. 우리의 수집 깔때기에서 가장 젖은 관찰물로의 분변 물의 증가와 연관된 일반 척도에 따라 분변 형태를 점수 매긴다(1, 정상 펠렛; 2, 수분으로 인해 수집 깔때기의 측면에 붙은 펠렛; 3, 정상 펠렛 형상의 소실; 4, 블로팅

(blotting) 패턴을 갖는 형상의 완전한 소실; 5, 분명한 액체 분변 스트림). 그룹(n=6) 내의 모든 랫트에 대해 관찰 점수 둘 다를 평균함으로써 랫트의 분변 형태 점수(fecal form score: FFS)를 결정하였다. 비히클 그룹 평균은 1이었다.

[0930] 뇨 샘플의 경우, 용적을 중량측정법으로 결정하고, 3,600 x g에서 원심분리하였다. 상청액을 탈이온된 밀리큐(Milli-Q) 물 중에 100배 희석시키고, 이후 이온 크로마토그래피에 의한 분석 전에 0.2㎛ GHP Pall AcroPrep 필터 플레이트(Pall Life Sciences, 미시간주 앤 아버)를 통해 여과시켰다. 10마이크로리터의 각각의 여과된 추출물을 디오넥스(Dionex) ICS-3000 이온 크로마토그래프 시스템(디오넥스, 캘리포니아주 서니베일)에 주입하였다. IonPac CS12A 2㎜ i.d. x 250㎜, 8㎛ 입자 크기 양이온 교환 컬럼(디오넥스)에서 용리제로서 25㎜M 메탄설폰산을 사용하여 등용매 방법에 의해 양이온을 분리시켰다. Li^+, Na^+, NH_4^+, K^+, Mg^{2+} 및 Ca^{2+}(디오넥스)를 함유하는 양이온 표준 혼합물로부터 제조된 표준품을 사용하여 나트륨을 정량화하였다. 대략 21㎎의 나트륨을 소변 배출하는 비히클 그룹에 의해 16시간 기간에 매 그룹에 대해 소변 배출된 나트륨의 평균 질량을 결정하였다. 시험 그룹에서의 랫트에 대한 뇨 Na(uNa)는 비히클 평균의 백분율로서 표시되고, 듀넷(Dunnett) 사후 시험과 커플링된 변량의 일방향 분석을 이용함으로써 비히클 그룹과 비교되었다. 결과는 하기 **표 E3**에 기재되어 있다.

표 3

[0931]

화합물 번호	즉각적 랫트 NHE3 pIC_{50}	즉각적 인간 NHE3 pIC_{50}	용량 mg/kg	대조군의 뇨 Na(%)	대조군의 뇨 P(%)	분변 형태 점수 평균	평균된 시험의 수
1	6.60		10	87%	52%	1	
2	6.70	6.50	10	115%	80%	1	
3	7.40	7.60	1	41%	57%	1	
4	6.90	6.80	10	84%	106%	1	
5	6.90	7.85	10	51%	65%	1	
			30	23%	105%	2	
6	8.35	8.30	1	21%	46%	2	
7	6.30	7.20	10	76%	90%	1	
8	6.90	6.40	10	73%	101%	1	
			30	31%	114%	2	
9	6.50	7.10	10	56%	77%	1	
10	6.65	7.50	10	76%	80%	1	
11	6.95	6.80	10	60%	64%	1	
			30	29%	96%	2	
12	6.10	7.00	10	82%	94%	1	
13	6.70	7.40	10	74%	56%	1	
14	7.00	7.60	10	51%	59%	1	
15	7.30	7.90	10	77%	65%	1	
16	6.70	7.80	30	87%	123%	1	
17	7.10	6.60	30	86%	120%	1	

[0932]

화합물 번호	즉각적 랫트 NHE3 pIC_{50}	즉각적 인간 NHE3 pIC_{50}	용량 mg/kg	대조군의 뇨 Na(%)	대조군의 뇨 P(%)	분변 형태 점수 평균	평균된 시험의 수
18	7.25	7.35	10	74%	142%	1	
18	6.90	6.90	30	41%	109%	1	
19	7.00	7.40	10	72%	119%	1	
20	7.30	7.20	10	86%	81%	1	
21	6.10	7.00	10	66%	101%	1	
22	7.34	6.95	1	91%	64%	1	
			10	19%	40%	2	2
23	6.87	8.55	10	73%	95%	1	2
24	7.68	8.58	10	100%	80%	1	
			30	27%	70%	3	
25	6.85	6.60	10	87%	150%	1	
26	7.50	7.70	10	78%	77%	1	
27	7.50	8.40	10	51%	91%	1	2
28	7.60	8.10	10	83%	129%	1	
29	7.50	8.10	10	92%	102%	1	
30	7.80	8.40	10	100%	104%	1	
31	7.70	7.70	10	96%	81%	1	
32	7.30	8.40	10	128%	122%	1	
33	7.40	7.90	10	98%	117%	1	
34	7.90	8.20	10	76%	72%	1	
35	8.00	8.30	10	65%	57%	1	
36	7.60	8.00	10	85%	86%	1	
37	7.50	7.50	10	63%	101%	1	
38	5.50	5.60	10	101%	120%	1	
39	7.30		1	71%	166%	1	
			10	68%	130%	1	
40	<5.00	<5.00	1	80%	149%	1	
			10	90%	128%	1	
41	7.90	8.20	10	104%	133%	1	
42	7.70	8.20	10	94%	94%	1	
43	7.50	7.70	10	70%	101%	1	
44	7.70	7.90	10	88%	102%	1	
45	7.50	7.90	10	97%	109%	1	
46	7.80	7.90	10	58%	112%	1	
47	7.30	7.80	10	73%	51%	1	

[0933]

화합물 번호	즉각적 랫트 NHE3 pIC_{50}	즉각적 인간 NHE3 pIC_{50}	용량 mg/kg	대조군의 뇨 Na(%)	대조군의 뇨 P(%)	분변 형태 점수 평균	평균된 시험의 수
48	7.55	7.10	10	68%	55%	1	
49	7.65	7.40	10	38%	77%	1	
50	7.45	7.60	10	82%	50%	1	
51	7.40	7.90	10	79%	52%	1	
52	7.35	7.40	10	68%	71%	1	
53	7.45	7.40	10	100%	59%	1	
54	7.30	7.50	10	75%	72%	1	
55	7.70	7.90	10	85%	45%	1	
56	6.90	7.00	10	15%	50%	2	
57	7.10	7.50	10	25%	75%	3	
58	6.30	7.30	10	82%	68%	1	
59	6.90	7.30	10	18%	45%	2	
60	6.35	7.10	10	67%	92%	1	
61	7.00	7.80	1	93%	96%	1	
			3	50%	70%	1	
			10	21%	67%	3	
62	<5.00	7.25	10	121%	77%	1	
63	7.20	8.00	10	51%	95%	1	
64	7.40	8.20	10	34%	66%	1	
65	8.85	8.00	10	93%	85%	1	
66	8.35	8.35	10	35%	30%	1	
67	8.00	8.70	10	4%	67%	2	
68	<5.00	<5.00	10	70%	97%	1	
69	6.60	6.70	10	82%	78%	1	
70	6.70	7.20	10	96%	83%	1	
71	6.50	7.00	10	80%	40%	1	
72	8.30	8.25	1	82%	99%	1	
			3	74%	115%	2	
			10	33%	43%	1	
73	5.30	6.30	10	74%	49%	2	
74	6.30	6.80	10	30%	44%	3	
75	6.30	6.90	10	81%	55%	1	
76	5.60	6.40	1	58%	96%	1	
			3	40%	89%	2	
			10	12%	61%	3	

화합물 번호	즉각적 랫트 NHE3 pIC_{50}	즉각적 인간 NHE3 pIC_{50}	용량 mg/kg	대조군의 뇨 Na(%)	대조군의 뇨 P(%)	분변 형태 점수 평균	평균된 시험의 수
77	6.25	7.35	1	80%	82%	2	
			3	36%	79%	2	2
			10	17%	41%	4	
78	6.00	6.50	10	53%	39%	2	
79	6.50	7.20	1	65%	109%	1	
			3	44%	81%	2	
			10	17%	33%	3	
80	5.50	6.93	1	66%	70%	1	
			3	55%	39%	2	2
			10	9%	21%	3	
81	7.90	7.90	10	11%	42%	2	
82	6.80	7.10	10	47%	69%	1	
83	<5.00	<5.00	10	82%	59%	1	
84	7.50	7.70	8	7%	47%	3	
85	5.80	6.10	10	92%	85%	1	
86	5.80	5.90	10	87%	89%	1	
87	<5.00	8.20	3	54%	29%	1	
88	7.07	7.93	1	84%	77%	1	2
			3	22%	75%	3	3
			10	21%	69%	5	
89	7.10	7.90	2.5	55%	50%	2	
			10	49%	117%	3	
90	7.20	7.85	1	76%	65%	1	
			3	30%	58%	1	
			10	38%	20%	5	
91	5.30	<5.00	10	77%	56%	1	
92	<5.00		10	62%	70%	1	
93	<5.00		10	78%	75%	1	
94	<5.00	5.60	10	67%	66%	1	
95	6.60	7.00	10	38%	111%	2	
96	7.50	8.30	10	33%	94%	1	
97	7.60	8.50	10	64%	78%	1	
98	8.40	8.10	10	83%	88%	1	
99	8.60	5.00	10	41%	52%	1	

[0934]

[0935]

화합물 번호	즉각적 랫트 NHE3 pIC_{50}	즉각적 인간 NHE3 pIC_{50}	용량 mg/kg	대조군의 뇨 Na(%)	대조군의 뇨 P(%)	분변 형태 점수 평균	평균된 시험의 수
100	8.10	8.30	10	57%	68%	1	
101	<5.00	8.10	10	64%	81%	1	
102	6.60		10	86%	92%	1	
103	6.70		10	40%	71%	1	
104	6.70		10	56%	62%	2	
105	5.90		3	119%	154%	1	
106	7.00	7.90	1	98%	124%	1	
			3	76%	39%	2	
			10	20%	64%	4	
107	6.90	8.10	1	88%	106%	1	
			3	55%	66%	1	
			10	28%	59%	4	
108	8.40		3	13%	51%	4	
109	7.40	8.10	1	64%	65%	1	
			3	52%	51%	2	
			10	28%	52%	4	
110	5.80		3	63%	68%	1	
111	<5.00		10	60%	69%	2	
112	<5.00		10	73%	67%	1	
113	<5.00	<5.00	10	64%	61%	1	
114	<5.00	<5.00	10	45%	100%	3	
115	<5.00	8.55	10	69%	60%	1	
116	<5.00	8.30	10	84%	130%	1	
117	7.50	8.20	10	77%	98%	1	
118	7.40	8.10	10	83%	131%	1	
119	8.70	7.80	10	43%	52%	1	
120	7.80		3	71%	71%	1	
121	<5.00		3	92%	151%	1	
122	6.20	6.80	3	30%	87%	2	
123	7.50	7.80	1	49%	124%	1	2
			3	12%	88%	3	3
124	7.17	7.50	1	69%	154%	1	
			3	22%	61%	2	2
125	<5.00		10	81%	278%	1	
126	<5.00	6.55	10	93%	94%	1	

화합물 번호	즉각적 랫트 NHE3 pIC_{50}	즉각적 인간 NHE3 pIC_{50}	용량 mg/kg	대조군의 뇨 Na(%)	대조군의 뇨 P(%)	분변 형태 점수 평균	평균된 시험의 수
127	8.20	8.30	1	55%	159%	1	2
			3	39%	62%	1	4
			10	9%	53%	1	
128	7.10	8.00	1	46%	90%	1	2
			3	35%	58%	2	4
129	5.60	6.90	3	16%	48%	2	
130	6.10	7.20	3	18%	70%	2	
131	6.10	7.20	3	38%	68%	2	
132	6.00	7.70	3	65%	88%	1	
133	6.50	7.30	3	23%	67%	2	
134	6.50	6.50	3	64%	72%	1	
135	7.40	8.45	1	100%	92%	1	
			3	94%	44%	1	
			10	58%	85%	2	
136	<5.00	7.70	10	104%	93%	1	
137	7.30	7.30	1	39%	137%	1	
			3	28%	139%	3	2
138	7.30	7.30	3	37%	78%	2	
139	7.60	7.80	1	80%	63%	1	
			3	27%	45%	3	2
140	8.90	7.70	10	110%	121%	1	
141	6.90	7.40	3	63%	24%	2	
142	8.10	7.10	3	45%	38%	2	
143	7.25	7.27	1	68%	73%	1	
			3	34%	93%	3	3
144	7.20	7.77	3	32%	47%	2	2
145	7.60	7.70	3	41%	51%	3	
146	7.80	8.35	3	70%	58%	2	
147	7.00	7.67	3	40%	32%	2	3
148	8.40	7.80	3	49%	146%	1	
149	8.10	8.00	1	54%	122%	1	
			2	53%	69%	2	
			3	46%	115%	1	2

[0936]

화합물 번호	즉각적 랫트 NHE3 pIC_{50}	즉각적 인간 NHE3 pIC_{50}	용량 mg/kg	대조군의 뇨 Na(%)	대조군의 뇨 P(%)	분변 형태 점수 평균	평균된 시험의 수
150	8.60	8.00	3	73%	74%	1	
			10	12%	159%	1	
151	8.30	7.50	3	78%	52%	1	
			10	42%	121%	2	
152	<5.00	8.70	10	26%	74%	1	
153	6.90	7.50	3	28%	84%	3	
154	6.80	6.80	3	112%	65%	1	
155	7.70	7.90	3	40%	44%	2	
156	6.70	7.20	3	13%	67%	3	
157	7.70	7.77	3	26%	50%	3	3
158	<5.00	6.90	3	32%	64%	2	
159	7.20	7.30	3	27%	55%	2	
160		7.70	10	108%	77%	1	
161	9.20	7.60	3	82%	60%	2	
162	7.30	6.60	2	130%	50%	2	
163	7.90	7.60	3	27%	48%	2	
164	7.53	8.13	3	18%	63%	3	2
165	<5.00	8.20	10	104%	68%	1	
166	<5.00	8.40	10	111%	43%	1	
167	5.80	8.37	3	36%	99%	2	
168	7.35	8.13	3	56%	50%	1	
169	6.50	6.20	3	42%	64%	2	
170	7.10	7.20	3	31%	34%	2	
171		8.20	10	49%	49%	1	
172	8.20	7.10	3	26%	42%	2	
173	7.60	8.10	2.5	64%	69%	2	
174	8.60	8.53	3	37%	55%	1	
			10	49%	61%	1	
175	7.80	7.40	3	102%	48%	1	
176	7.50	7.40	3	73%	92%	1	
177	7.70	7.80	3	52%	45%	2	
178	7.10	7.33	3	18%	46%	3	
179	8.00	7.77	3	40%	66%	1	
180	8.03	8.30	0.03	67%	80%	1	
			0.1	45%	82%	1	
			0.3	33%	75%	3	
			1	15%	69%	3	38
			3	53%	38%	4	

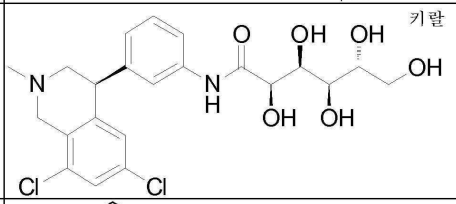
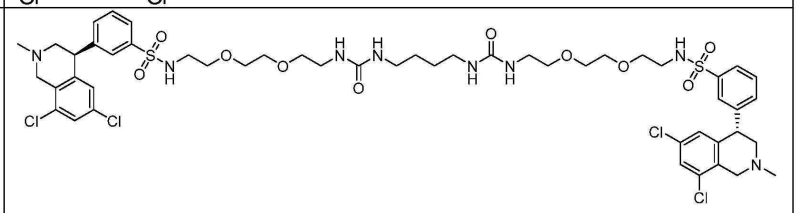
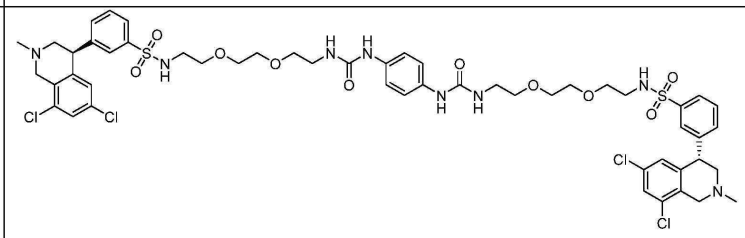
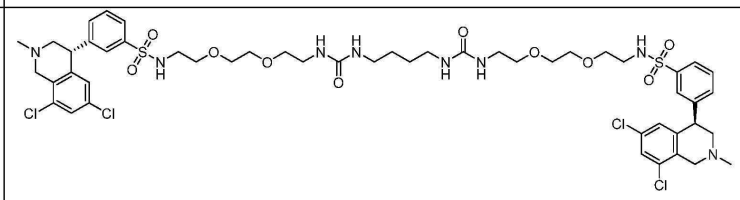
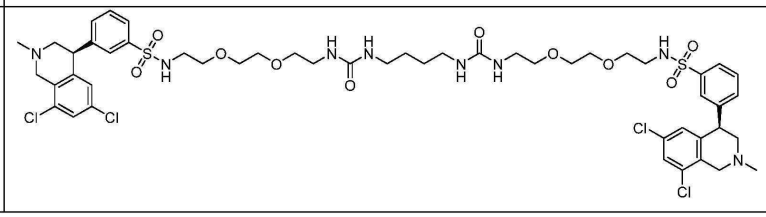
[0937]

[0938] **실시예 2**

[0939] **즉각적 및 지속적 조건 하의 NHE3 활성의 세포 기반 검정**

[0940] 하기 **표 E4**의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 즉각적 조건 하의 NHE3 저해(즉각적 저해) 및 지속적 조건 하의 NHE3 저해(지속적 저해)의 세포 기반 검정에서 시험하였다. 이들 화합물을 NaP2b 활성의 세포 기반 검정에서 또한 시험하였다.

표 E4

화합물	구조
화합물 001 (표 E3에서의 #3과 동일)	
화합물 002 (표 E3에서의 #180과 동일)	
화합물 003	
화합물 004 (표 E3에서의 #40과 동일)	
화합물 005 (표 E3에서의 #39와 동일)	

[0941]

[0942] **'즉각적' 조건 하의 NHE3 활성의 세포 기반 활성.** 이 검정을 실시예 1(상기)에 기재된 바대로 수행하였다.

[0943] **'지속적' 조건 하의 NHE3 활성의 세포 기반 활성.** 적용 및 워시아웃 후에 랫트 NHE3-매개 Na^+ 의존적 H^+ 역수송을 저해하는 화합물의 능력을 상기 기재된 pH 민감 염료 방법의 변형을 이용하여 측정하였다. 주머니쥐 신장(OK) 세포를 ATCC로부터 얻었고, 이의 지시에 따라 증식시켰다. 랫트 NHE3 유전자를 전기천공을 통해 OK 세포로 도입하고, 세포를 96웰 플레이트에 시딩하고 밤새 성장시켰다. 배지를 웰로부터 흡입시키고, 세포를 NaCl-HEPES 완충제(100mM NaCl, 50mM HEPES, 10mM 포도당, 5mM KCl, 2mM $CaCl_2$, 1mM $MgCl_2$, pH 7.4)로 2회 세척하고, 이후 0 내지 30 μM 시험 화합물을 함유하는 NaCl-HEPES 완충제와 오버레잉하였다.

[0944] 60분 항온처리 후, 완충제를 함유하는 시험 약물을 세포로부터 흡입시키고, 세포를 약물이 없는 NaCl-HEPES 완충제로 2회 세척하고, 이후 5 μM BCECF-AM을 함유하는 NH_4Cl-HEPES 완충제(20mM NH_4Cl, 80mM NaCl, 50mM HEPES, 5mM KCl, 2mM $CaCl_2$, 1mM $MgCl_2$, pH 7.4)와 실온에서 30분 동안 항온처리하였다. 세포를 암모늄 비함유, Na^+ 비함유 HEPES(100mM 콜린, 50mM HEPES, 10mM 포도당, 5mM KCl, 2mM $CaCl_2$, 1mM $MgCl_2$, pH 7.4)로 2회 세척하고, 실온에서 10분 동안 동일한 완충제 중에 항온처리하여 세포내 pH를 낮췄다. 0.4 μM 에틸 아이소프로필 아밀로라이드(EIPA, NHE3을 저해하지 않는 NHE-1 활성의 선택적 길항제)를 함유하는 Na-HEPES 완충제를 첨가하고, pH 비민감 BCECF 형광(λ_{ex} 439nm, λ_{em} 538nm)으로 정규화된 BCECF 형광(λ_{ex} 505nm, λ_{em} 538nm)에서의 pH 민감 변화를 모니터링함으로써 중성 세포내 pH의 NHE3-매개 회복은 개시되었다(화합물 워시아웃 후 40분). 초기 속도를 평균 2 이상의 복제물로서 작도하고, pIC_{50} 값은 그래프패드 프리즘을 이용하여 예상되었다.

[0945] **NaP2b 활성의 세포 기반 검정.** 세포로의 포스페이트(Pi) 흡수의 속도를 문헌 방법(문헌[Mohrmann et al. *Am. J.*

Phys. 250 (3 pt 1):G323-30, 1986] 참조)의 변형을 이용하여 측정하였다. 간단히 말하면, HEK293 세포를 랫트 또는 인간 NaP2b를 코딩하는 발현 클론에 의해 일시적으로 형질감염시켰다. 다음날, 형질감염된 세포를 내인성 PiT 매개 포스페이트 수송 활성을 최소화하는 약물학적 물질로 처리하여서, 오직 남은 나트륨 의존적 포스페이트 수송 활성은 NaP2b 유전자의 도입에 의해 수여된 것이다. 세포를 다양한 농도의 시험 화합물의 존재 또는 부재 하에 방사성 무기 포스페이트와 항온처리하였다. 짧은 시간 후, 세포를 세척하고 수확하고, 세포에 흡수된 뜨거운 포스페이트의 양을 액체 섬광 계수에 의해 결정하였다.

[0946] HEK293 세포를 미국 배양 수집 협회(American Type Culture collection)로부터 얻었고, 이의 지시에 따라 증식시켰다. 랫트 및 인간 NaP2b에 대한 발현 클론(SLC34A2)을 오픈 바이오시스템즈(Open Biosystems)(각각 카탈로그 MRN1768-9510282호 및 MHS1010-99823026호)로부터 얻었다. 동형 a 및 동형 b로 지정된, 인간 NaP2b의 2개의 추정적 스플라이스 변이체가 존재한다(NCBI 기준 서열: 각각 NP_006415.2 및 NP_001171470.1). MHS1010-99823026에서의 오픈 리딩 프레임의 서열은 동형 b에 상응하고; 이 작제물에 의한 형질감염은 오직 매우 낮은 수준의 비내인성 Pi 수송 활성을 부여하는 것으로 밝혀졌다. 따라서, cDNA를 동형 a에 상응하도록 돌연변이시켰고; 이 서열에 의한 형질감염은 배경에 의해 상당히 Pi 수송을 부여하였다. 따라서, 인간 NaP2b의 저해의 연구는 배타적으로 동형 a를 사용하였다.

[0947] 세포를 25,000개 세포/웰로 96웰 플레이트에 시딩하고 밤새 배양하였다. 리포펙타민(Lipofectamine) 2000(인비트로겐(Invitrogen))을 사용하여 NaP2b cDNA를 도입하고, 세포가 제2 밤샘 항온처리 동안 포화상태(confluence)에 접근하도록 허용하였다. 배지를 배양물로부터 흡인시키고, 세포를 콜린 흡수 완충제(14mM 트리스(Tris), 137mM 염화콜린, 5.4mM KCl, 2.8mM $CaCl_2$, 1.2mM $MgSO_4$, 100 μM KH_2PO_4, 1mg/mℓ 소 혈청 알부민, pH 7.4)로 1회 세척하였다. 세포를 이후 6 내지 9uCi/mℓ ^{33}P 오르토인산(퍼킨 엘머(Perkin Elmer)) 및 시험 화합물을 함유하는 콜린 흡수 완충제 또는 나트륨 흡수 완충제(14mM 트리스, 137mM 염화나트륨, 5.4mM KCl, 2.8mM $CaCl_2$, 1.2mM $MgSO_4$, 100 μM KH_2PO_4, PiT 사일런싱제, 1mg/mℓ 양 혈청 알부민, pH 7.4)에 의해 오버레잉하였다. 각각의 화합물을 0.1nM 내지 30 μM의 범위의 12 농도에서 시험하였다. 검정을 2회 수행하고, 관심 있는 화합물을 수회 시험하였다. 실온에서 23분 동안 항온처리한 후, 검정 혼합물을 제거하고, 세포를 얼음 냉각 중지 용액(137mM 염화나트륨, 14mM 트리스, pH 7.4)으로 2회 세척하였다. 세포를 20㎕의 0.1% 트윈(Tween) 80, 이어서 100㎕의 섬광 유체를 첨가하여 용해시키고, 탑카운트(TopCount)(퍼킨 엘머)를 사용하여 계수하였다. 그래프패드 프리즘을 이용하여 시험 화합물의 pIC_{50}(IC_{50}의 음의 로그) 값을 계산하였다. 예비 연구는, 이 조건 하에, 나트륨 의존적 Pi 흡수가 적어도 30분 동안 선형이고 해로운 효과 없이 0.6%(v/v) DMSO를 용인한다는 것을 보여준다. 결과가 하기 **표 E5**에 요약되어 있다.

표 E5

	랫트 **NHE3**		인간 **NHE3**		
화합물	**pIC_{50}** 즉각적	**pIC_{50}** 지속적	**pIC_{50}** 즉각적	**pIC_{50}** 지속적	**pIC_{50}** 인간 **Nap2B**
001[a]	7.6	검출 안됨	7.4	검출 안됨	검출 안됨
002[b]	8	8.4	8	8.2	<4.5
003[b]	8.6	검출 안됨	8	8.1	검출 안됨
004[b]	7.3	5.6	7.3	5.6	검출 안됨
005[b]	<5.0	nd	<5.0	검출 안됨	검출 안됨

[0948] [a]자유 염기로서 시험된 화합물 001. [b]화합물 002, 003, 004 및 005는 이염산염으로서 시험되었다.

[0949] 상기 기재된 지속적 조건 및 즉각적 조건 하에 화합물을 시험하고, 랫트에서의 나트륨의 뇨 배설에 대한 이의 효과를 시험하기 위해 추가의 실험을 수행하였다. 랫트에서 화합물을 경구로 투약하고(단일 용량), (비히클의 %로서) 뇨 Na 배설을 측정함으로써 후자를 수행하였다. 결과가 요중 나트륨의 백분율(UNa(%))로서 표시되고; 낮은 값은 비교적 활성인 화합물을 나타낸다. 결과가 하기 **표 E6**에 요약되어 있다.

표 E6			
화합물	pIC_{50} 즉각적	pIC_{50} 지속적	UNa (%)
001[a]	7.4	검출 안됨	41 @ 1 mg/kg
002[b]	8	8.2	11 @ 1 mg/kg
003[b]	8	8.1	22 @ 1 mg/kg
004[b]	7.3	5.6	68 @ 10 mg/kg
005[b]	<5.0	nd	90 @ 10 mg/kg

[a]자유 염기로서 시험된 화합물 001. [b]화합물 002, 003, 004 및 005는 이염산염으로서 시험되었다.

[0950]

[0951] 이 결과는 NHE3-매개 Na^+ 의존적 H^+ 역수송의 지속적 저해제로서의 화합물 002 및 003, 및 NHE3-매개 Na^+ 의존적 H^+ 역수송의 비지속적 저해제로서의 화합물 004를 확인하였다. 화합물 005는 비활성인 것으로 생각되었다.

[0952] **실시예 3**

[0953] **정상 기능 랫트에서의 ^{33}P 경구 시험감염에 의한 약물학적 연구**

[0954] (**표 E4**로부터의, 이의 이염산염으로서) 화합물 003, 004 및 005로 확인된 화합물을 랫트에서의 장 포스페이트 흡수를 차단하는 능력에 대해 시험하였다. 랫트를 ^{33}P를 갖는 5㎖/kg(약 1.3㎖)의 8mM Pi 및 ±10mg/kg의 시험 화합물로 이루어진 투약 용액에 의해 경구로 시험감염시켰다. (i) 75mM 포도당 + 4mM Ca 또는 (ii) 4mM Ca로 추가로 이루어진 투약 용액이 또한 포함되었다.

[0955] 결과는 **도 1A 내지 도 1C**에 도시되어 있다. **도 1A**는 비지속적 NHE3 저해제(즉, 뇨 Na 및 분변 형태에 대해 상당한 효과를 갖지 않음)인 화합물 004가 Pi 흡수를 감소시키는 데 있어서 화합물 003(즉, UNa의 상당한 감소, 및 분변 형태의 변화를 유도함)과 같은 지속적 저해제만큼 강력하다는 것을 보여준다. 화합물 005는 이 검정에서 비활성이었다. **도 1B 내지 도 1C**는 화합물 003이 포도당/Ca(**도 1B**) 및 Ca(**도 1C**)의 존재 하에 Pi 흡수를 상당히 감소시킨다는 것을 보여준다.

[0956] **실시예 4**

[0957] **요독증 연관 혈관 석회화의 랫트 모델에서의 효과**

[0958] 만성 신장 질환(CKD)은 다수의 병원성 기전을 갖고, 진행된 CKD는 미네랄 대사 기능이상(예를 들어, 고인산혈증, 고칼슘혈증) 및 혈관 석회화를 대개 특징으로 한다. 따라서, 혈관 석회화를 특징으로 하는 CKD의 요독성 랫트 모델에서 (**표 E4**로부터의, 이염산염으로서) 화합물 002의 이염산염의 유효성을 시험하기 위해 연구를 수행하였다. 이 모델은 고인산혈증 및 혈관 석회화를 촉진하는 정기적 활성 비타민 D3 투여 및 신장 기능부전을 특징으로 한다(문헌[Lopez et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* 17:795-804, 2006] 참조). 연구는 하기와 같이 치료된 스프라그-다울리 랫트를 이용하였고: 절제에 의한 5/6번째 신장절제술; 정기적 칼시트리올 투여(활성 비타민 D3) 80ng/kg i.p. 3/주; 정제된 0.9% P 식이(무기 인)를 먹였다.

[0959] 랫트를 0.8 내지 1.5㎎/㎗의 혈청 크레아티닌 수치 및 체중에 의해 2개의 실험 그룹으로 계층화하고, 분말화 비히클 식이를 갖는 먹이 내 약물(drug-in-chow) 또는 화합물 002(0.065㎎/g 먹이) 혼합식을 갖는 동일한 식이를 먹였고, 주마다의 체중 및 선택된 혈청 매개변수, 매일의 임상 관찰, 및 종점 석회화에 대해 모니터링하였다. 연구 설계는 **도 2**에 예시되어 있다.

[0960] 선택된 실험 그룹에 등록 시(0일) 비히클(n=12) 또는 화합물 002(n=12)를 먹였다. **도 3A 내지 도 3F**에 도시된 바대로, 초기 체중 및 선택된 혈청 매개변수, 예컨대 혈청 인, 혈청 칼슘, 혈청 크레아티닌, 및 혈액 요소 질소는 그룹 둘 다에 대해 필적하였다.

[0961] 27일로부터 선택된 종점 혈장 매개변수가 **도 4A- 내지 4F**에 도시되어 있다. 이 데이터는 혈장 크레아티닌의 감소, 혈장 인의 감소 및 혈장 FGF-23의 감소를 나타낸다.

[0962] 종점 심장 및 신장 남은 중량이 **도 5**에 도시되어 있다. 이 데이터는 심장 및 신장 나머지의 비대가 화합물 002 치료된 랫트에서 줄어든다는 것을 보여준다. 혈장 크레아티닌의 감소를 고려하면, 이 결과는 화합물 002 치료된 랫트에서 남은 신장이 더 적은 질량으로 더 기능성이라는 것을 제시준다.

[0963] 종점 크레아티닌 청소율(C_{Cr}) 및 혈장 알도스테론 수치가 **도 6A 내지 도 6B**에 도시되어 있다. 이 결과는 화합물 002에 의한 치료가 신장 기능의 소실에 대해 보호한다는 것을 제시하고, 알도스테론 증가는 더 낮은 Na 흡수와

일치하는 약간의 용적 고갈을 제시한다.

[0964] 종점 혈관 및 연조직 석회화가 **도 7A 내지 도 7B**에 도시되어 있다. 이 데이터는 화합물 002에 의한 치료가 특히 석회화에 민감한 위에서의 칼슘 및 인을 감소시키고, 대동맥 무기질 함량에 의해 측정된 혈관 석회화를 또한 감소시킨다는 것을 보여준다.

[0965] 종합적으로, 화합물 002는 신장 기능을 개선하고, 심장 비대 및 신장 비대 둘 다를 감소시키고, 항고인산혈증 효과를 나타내고, 연관 혈관 석회화를 감소시키는 것으로 나타났다. 이 효과 및 빈사상태의 감소가 개선된 사망률 결과에 대한 경향을 갖는 치료 그룹에서 관찰되었다. 화합물 002에 의한 치료로부터의 이점이 유체 과다축적 및 혈액동력학에 대한 이의 효과로부터 부분적으로 생길 수 있지만, 이 모델에서의 혈관 석회화가 식사 포스페이트에 매우 민감하므로, 이소성 석회화의 감소는 포스페이트 흡수의 감소를 시사한다.

[0966] **실시예 5**

[0967] **아데닌 유발 요독성 랫트 모델에서의 효과**

[0968] (**표 E4**로부터의, 이염산염으로서) 화합물 002의 효과를 아데닌 유발 요독성 랫트 모델에서 시험하였다. 랫트에 신염 유도 단계 동안 0.75%의 아데닌 및 1.2%의 인을 함유하는 식이를 먹였다. 치료 단계 동안의 기본 식이는 2주 동안 0.3%의 아데닌 및 0.6%의 인을 함유하는 정상 먹이였다. 랫트에 처음 5일(1 그룹 및 2 그룹 내지 3 그룹, 4일 간격) 대조 식이(pair-fed)로 먹게 하고, 이후 자유식으로 먹게 하였다. 치료 그룹은 하기와 같다: 비히클, n = 10; 화합물 002, 2㎎/㎏/일 먹이 내 약물, n=10; 및 화합물 002, 5㎎/㎏/일 먹이 내 약물, n=12. 혈청 마커 및 신장 기능에 대해 주마다 측정하였다. 연구 설계가 **도 8A**에 예시되어 있다.

[0969] **도 8B 내지 도 8C**에 도시된 바대로, 화합물 002는 초기 시점에 혈청 인 및 혈청 크레아티닌을 감소시켰다. 여기서, 이 아데닌 유발 모델은 신장 기능의 점진적 회복을 특징으로 하는 급성 신장 손상이 고려된다. 그러므로, 초기 시점에서의 효과는 상당하다.

[0970] 3주로부터의 장기 중량 수집 데이터가 **도 9A 내지 도 9B**에 도시되어 있고, 3주로부터의 조직 무기질화 데이터가 **도 10A 내지 도 10B**에 도시되어 있다. 이 데이터는 이 모델에서 화합물 002에 의한 치료가 더 적은 심장 및 신장 개형에 대한 경향, 및 최고 용량에서의 심장 및 신장 석회화의 감소의 경향을 나타낸다는 것을 보여준다.

[0971] **실시예 6**

[0972] **신장절제된 랫트에서의 고염 사료에 의한 신장 기능부전의 효과**

[0973] (**표 E4**로부터의, 이염산염으로서) 화합물 002의 효과를 CKD의 식이 염 유발, 부분 신장 절제 모델에서 시험하였다. 연구 설계가 **도 11A**에 예시되어 있다(그룹마다 12마리의 랫트). **도 11B**는 인의 뇨 배설에 대한 화합물 002의 효과를 보여준다. 이 연구에서, 화합물 002는 혈압, 유체 과다축적, 단백뇨, 및 심장 및 신장 비대를 개선하고, 인 뇨 배설을 또한 상당히 감소시켰다. 이 데이터는 신장 및 혈관 기능의 개선에 대한 화합물 002의 인 감소 효과에 대한 상가적 기여를 제시한다.

[0974] **실시예 7**

[0975] **랫트에서의 포스페이트 및 칼슘의 뇨 배설에 대한 효과**

[0976] (**표 E4**로부터의, 이염산염으로서) 화합물 002의 활성을 랫트의 뇨에서 인 및 칼슘 수치에 대한 이의 효과에 대해 시험하였다. 랫트에 **표 E7**의 스케줄에 따라 투약하였다.

[0977]

표 E7

929uP 그룹	용량 **#1**	용량 **#2** 10분 후
1	물	물
2	렌벨라®(세벨라머), 48 mg/kg	물
3	물	화합물 002, 0.1 mg/kg
4	물	화합물 002, 0.3 mg/kg
5	물	화합물 002, 1.0 mg/kg
6	물	화합물 002, 3.0 mg/kg

[0978] 랫트를 개별 대사 우리에서 16시간 동안 밤새(암소에서, 통상적인 섭식 기간) 유지시키고, 포스페이트 및 칼슘

수치의 분석을 위해 아침 후에 뇨를 수집하였다. 연구 설계가 **도 12**에 도시되어 있다. 결과가 **도 13A 내지 도 13D**에 도시되어 있다. 이 결과는 화합물 002가 비히클 단독 대조군에 비해 소변 중 인 질량 및 요중 칼슘 질량 둘 다를 감소시킨다는 것을 보여준다. 화합물 002의 용량의 증가는 48mg/kg의 렌벨라(등록상표)에 비해 소변 중 인 질량을 또한 상당히 감소시켰다.

[0979] **실시예 8**

[0980] **건강한 지원자에서 7일 반복 용량 연구에서의 15, 30 및 60㎎ BID 용량에서의 식이 인의 감소에서의 활성의 평가**

[0981] 건강한 남성 및 여성 대상체에서 이염산염으로서의 화합물 002(표 E4 참조)의 상이한 투약 섭생의 나트륨 및 인 배설에 대한 안전성, 관용성, 및 약물적 활성(PD)을 평가하도록 1상, 단일 기관, 무작위, 이중 맹검, 위약 제어 연구를 설계하였다.

[0982] 대상체를 등록 전에 3주 내에 스크리닝하고, 스크리닝 평가를 완료하는 이들의 순서로 코호트로 연속하여 배정하였다. 15명의 대상체의 각각의 코호트는 -5일에 저녁 전에 임상 약리학 기관(clinical pharmacology unit: CPU)에 투숙하였다. 대상체는 CPU에 감금되고, Na^+ 정규 식사(약 1500mg/식사)가 제공되었다.

[0983] 각각의 코호트에서, 12명의 대상체가 화합물 002를 받고, 3명의 대상체가 위약을 받도록 무작위화하였다. 대상체는 (1일 2회[bid, 아침, 저녁]에 따라 적절한 식사 바로 전에) 1일 내지 7일에 대략 240㎖의 비탄산수와 함께 화합물 002의 용량을 받았다. 대상체는 투약 후 10분 내에 정규 식사가 제공되었다.

[0984] **연구 집단의 선택 - 포함 기준.** 대상체는 하기 기준 모두를 만족시키는 경우 연구의 포함에 적격이었다:

[0985] 1. 19세 내지 65세의 건강한 남성 또는 여성.

[0986] 2. 18 내지 29.9kg/㎡의 체질량 지수(BMI).

[0987] 3. 스크리닝 시 의학 병력, 신체 검사 또는 임상 실험실 평가에서의 임상적으로 유의적인 비정상이 없음.

[0988] 4. 프로토콜을 이해하고 준수할 수 있음.

[0989] 5. 사전 동의서에 서명하고자 하고 할 수 있음.

[0990] 6. 여성은 임신 중이 아니고, 수유 중이 아니며, 여포 자극 호르몬(follicle-stimulating hormone: FSH) 시험에 의해 확인된 바대로 적어도 12개월 동안 폐경이거나, 적어도 90일 동안 수술로 불임(예를 들어, 적절한 서류에 의한 난관 결찰, 자궁절제술, 양쪽 난소절제술)이거나, 사전 동의서에 서명하는 때부터 연구 1의 종료 후 45일까지 하기 형태의 피임의 사용에 동의한다: 살정제를 갖는 자궁내 장치, 살정제를 갖는 여성용 콘돔, 살정제를 갖는 피임용 스펀지, 살정제를 갖는 격막, 살정제를 갖는 경부 캡, 살정제를 갖는 남성용 콘돔을 사용할 것에 동의한 남성 성교 파트너, 불임인 성교 파트너, 금욕, 살정제를 갖는 질내 시스템(예를 들어, 누바링(NuvaRing)(등록상표)), 또는 살정제를 갖는 경구, 이식형, 경피, 또는 주사용 피임제.

[0991] 7. 남성은 불임이거나, 금욕하거나, 투숙으로부터 최종 연구 방문으로부터 45일까지 하기 피임 인정 방법 중 1을 사용할 것에 동의한다: 살정제를 갖는 남성용 콘돔; 불임인 성교 파트너; 여성 성교 파트너의 살정제를 갖는 자궁내 장치, 살정제를 갖는 여성용 콘돔, 살정제를 갖는 피임용 스펀지, 질내 시스템(예를 들어, 누바링), 살정제를 갖는 격막, 살정제를 갖는 경부 캡, 또는 경구, 이식형, 경피, 또는 주사용 피임제의 사용.

[0992] **연구 집단의 선택 - 배제 기준.** 대상체는 임의의 하기 기준을 만족시키는 경우 연구로부터 배제되었다:

[0993] 1. 위장관 시스템의 임의의 임상적으로 대증적인 생화학적 또는 구조적 비정상의 진단 또는 치료.

[0994] 2. 충수절제술 또는 담낭절제술을 배제한 소장 또는 결장에서의 임의의 수술.

[0995] 3. 중대한 심혈관, 호흡기, 신장, 간, 위장관, 혈액, 대사, 내분비, 신경, 정신 질환, 또는 대상체가 실험을 성공적으로 마치는 것을 방해할 수 있는 임의의 병증의 임상 증거.

[0996] 4. 과거 7일에 2일 이상의 대변 배설(6 또는 7의 BSFS).

[0997] 5. 정상의 상한[ULN])의 1.5배 초과의 간 기능이상(알라닌 아미노트랜스아미나제[ALT] 또는 아스파르테이트 아미노트랜스아미나제[AST]) 또는 신장 손상(ULN 초과의 혈청 크레아티닌).

[0998] 6. 조사자에 의해 결정된 스크리닝 시 임상적으로 유의적인 실험실 결과.

[0999] 7. 피부의 비흑색종 악성종양을 배제한 악성종양의 임의의 증거 또는 치료.

[1000] 8. 조사자의 의견상, 대상체가 프로토콜의 요건을 충족시킬 수 없거나 그러기를 꺼리거나, 결과가 해석될 수 없게 만드는 병증을 갖는 경우.

[1001] 9. 조사자의 의견상 연구의 결과에 영향을 미칠 수 있는 식이.

[1002] 10. CPU 투숙(-5일)으로부터 CPU 퇴실(9일)에 이뇨제 약제; 섬유 보충제(연구에 의해 필요하지 않는 한), 지사제, 하제, 제산제, 아편제, 마약, 위장운동촉진 약물, 관장제, 항생제, 생균 약제 또는 보충제를 포함하는 대변 점조도 및/또는 위장관 운동성에 영향을 미치는 것으로 공지된 약제; 또는 Na+, 칼륨, 염소, 또는 중탄산염 제제를 함유하는 염 또는 전해질 보충제의 사용.

[1003] 11. -5일 전 30일 내의 조사 물질의 사용.

[1004] 12. 스크리닝 동안 양성의 바이러스학(활성 B형 간염 감염[HBsAg], C형 간염 감염[HCV], 또는 인간 면역결핍 바이러스[HIV]), 알콜, 또는 남용 시험의 약물.

[1005] 13. CPU에 대한 입회 전 7일 내의 임의의 처방 약제의 사용, 또는 폐경 여성에 대한 호르몬 대체 요법(HRT) 및 호르몬 피임제를 제외한, 임의의 처방 또는 비처방 약제의 만성 사용을 요함.

[1006] 14. 연구 등록의 12개월 내의 담배 사용, 알콜 남용, 불법 약물 사용, 중대한 정신병, 임의의 아편제에 대한 신체 의존도의 병력, 또는 약물 남용 또는 중독의 임의의 병력.

[1007] 15. 연구 참가 전 8주 내에 상당한 혈액 소실(450㎖ 초과)을 겪거나 1 이상의 단위의 혈액 또는 혈장을 헌혈함.

[1008] **치료 또는 평가로부터의 대상체의 탈퇴.** 대상체는 임의의 시간에, 임의의 이유로, 추가의 치료에 대한 악영향 없이 연구를 자유로이 중단하였다. 조사자는, 조사자의 판단상, 참가의 계속이 대상체 또는 연구 데이터의 통합성에 허용되지 않는 위험을 부여하는 경우 대상체를 탈퇴시켰다. 초기에 중단한 대상체는 후원자와의 토의를 보류한 채 대체된다.

[1009] **효능 평가 - 인구학적 및 다른 기준치 특징.** 연구에 등록한 모든 대상체는 연구 치료를 받고, 모두 기준치 PD 평가 후 적어도 1을 가졌다.

[1010] 연구 전체에 등록한 대상체 및 코호트의 인구학적 특징의 개요가 하기 **표 E8**에 제공되어 있다. (특히 성별 및 인종의 면에서) 코호트에 걸쳐 약간의 변동성이 관찰되었지만; 대부분의 코호트의 기준치 특징은 전체 집단을 반영하였다.

[1011] 스크리닝 시 수행된 신체 검사 동안 임의의 대상체에 대해 임상적으로 유의적인 비정상 발견이 보고되지 않았다.

표 E8
인구학적 특성 및 기준치 특성

매개변수	코호트 1 **30 mg bid** **(n=12)**	코호트 3 **60 mg bid** **(n=12)**	코호트 4 **15 mg bid** **(n=12)**
평균 (SD)	38.8 (16.49)	37.8 (11.78)	38.7 (12.91)
중앙	31.0	33.5	36.5
최소, 최대	20, 63	22, 61	20, 60
암컷	3 (25.0)	3 (25.0)	2 (16.7)
수컷	9 (75.0)	9 (75.0)	10 (83.3)
평균 (SD)	73.7 (11.39)	79.3 (9.98)	78.7 (12.99)
중앙	71.7	75.7	79.7
최소, 최대	58, 91	67, 103	60, 101
평균 (SD)	24.6 (2.69)	26.1 (2.46)	25.7 (2.87)
중앙	24.3	26.2	25.9
최소, 최대	19, 29	22, 29	20, 30
아시아인	1 (8.3)	1 (8.3)	0
흑인	2 (16.7)	6 (50.0)	4 (33.3)
백인	7 (58.3)	5 (41.7)	6 (50.0)
기타	2 (16.7)	0	1 (8.3)
누락	0	0	1 (8.3)

[1012]

[1013] 스크리닝 및 치료 기간에 대한 사건의 스케줄은 하기 **표 E9**에 제공되어 있다.

표 E9

	스크리닝 및 기준치 일						이중 맹검 치료 기간 일								추적 관찰
절차	**-26 to -5**	**-5[a]**	**-4**	**-3**	**-2**	**-1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9[a]**	**23 ± 2**
사전 동의	X															
포함/배제	X	X[b]														
의학 병력	X	X[b]														
신체 검사	X														X	
활력 징후	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ECG 평가	X														X	
안정성 실험실 평가	X		X												X	
알콜/ 약물 스크린	X	X														
FSH 시험	X															
임신 시험	X	X													X	
무작위화							X									
용량 투여							X	X	X	X	X	X	X			
24시간 뇨/대변 수집			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
대변 형태/ 시기			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
약동학적 실험실 평가			X			X			X			X			X	
AE 평가							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

[1014]

[1015] **연구 약물.** 화합물 002 캡슐 또는 상응하는 위약 캡슐은 다수의 15㎎ 또는 위약으로 대략 240㎖의 비탄산수와 함께 투여되었다. 화합물 002는 무정형의 미백색 분말이고, 백색의 0호 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC) 캡

슐로서 제공되었다. 각각의 캡슐은 15㎎의 화합물 002를 함유하였다. 캡슐은 불투명한 백색의 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 병(10개/병)에 포장되었다. 약물 생성물은 부형제 없이 제형화되었다.

[1016] 위약은 메틸 셀룰로스로 충전된 백색의 0호 HPMC 캡슐로 제공되었다. 캡슐은 불투명한 백색의 HDPE 병(10개/병)으로 포장되었다.

[1017] **대상체를 치료 그룹으로 배정하는 방법.** 임상 조사 기관 통계학자는 이의 표준 운영 규정(standard operating procedure: SOP) 및 GCP 표준을 반영하는 무작위 방침에 따라 무작위 계획을 준비하였다.

[1018] 사전 동의서를 얻은 후, 대상체를 스크리닝 평가를 완료하는 이들의 순서로 코호트에 연속하여 배정하였다.

[1019] 각각의 코호트 내에, 컴퓨터 생성 무작위 스케줄을 이용하여 4:1 비율로 활성 화합물 002 또는 위약으로 대상체를 무작위로 배정하였다.

[1020] 대상체가 무작위화에 적격인 것으로 생각되면, 다음에 이용 가능한 무작위 번호를 연속하여 배정하고, 대상체는 무작위 스케줄에 표시된 치료를 받았다. 초기에 중단한 대상체는 후원자와의 토의를 보류한 채 대체된다. 대체 대상체는 원래 대상체와 동일한 맹검 치료를 받았다.

[1021] **각각의 대상체에 대한 용량의 선택 및 시기.** 대상체는 각각 스크리닝 평가를 완료하는 이들의 순서로 15명의 대상체로 이루어진 코호트로 연속하여 배정되고, 무작위 배정에 기초하여 002 또는 위약을 받았다. **표 E10**은 각각의 코호트에 대한 실제 투약 섭생을 제공한다. 이는 적응 설계 프로토콜이므로, 각각의 코호트의 투약 섭생은 이전의 코호트로부터의 맹검 결과에 기초한다.

[1022]

표 E10
각각의 코호트에 대한 투약 섭생

코호트 번호	대상체 [a]	용량/투여	섭생	전체 용량/일
1	15	30 mg	bid	60 mg
3	15	60 mg	bid	120 mg
4	15	15 mg	bid	30 mg

[a] 각각의 코호트는 화합물 002가 투여된 12명의 대상체 및 위약이 투여된 3명의 대상체로 이루어진다.

[1023] 아침 및 저녁 직전에 투약이 투여되었다. 대상체는 이전 2시간까지의 물을 제외하고 아침에 투약 전 8시간으로부터 어떤 것도 먹거나 마시는 것이 허용되지 않는다. 대상체는 투약 대략 10분 후에 정규 식사를 먹었다.

[1024] 정규 식이는 각각의 식사에 대해 대략 1500㎎의 Na+ 함량을 포함하였다. 식이 인은 측정되지도 않았고 소정의 값으로 설정되지도 않았다. 이것은 통상적인 값 내, 즉 750㎎ 내지 1250㎎의 범위인 것으로 예상되었다.

[1025] 대상체는 식사에 첨가하도록 이용 가능한 소금을 갖지 않았다. 유체 섭취는 약물 투여 전에 규정된 바를 제외하고는 자유식이다(그리고 기록되었다). 대상체는 연구 참가 동안 격렬한 신체 활동(예를 들어, 접촉 스포츠)이 제한되어야 한다.

[1026] **맹검.** 치료는 이중 맹검 방식으로 투여되었다. 생성물의 조제를 책임지는 기관 약사 및 현장 화합물 002의 생분석의 수행을 책임지는 생분석 실험실 테크니션만이 배정된 치료의 지식을 갖는다.

[1027] 연구는 코호트 간의 안전성 검토를 위해 비맹검이 아니다.

[1028] 제3자는 공인되지 않은 접근을 방지하기 위해 적절한 제어로 안전한 위치에서 무작위 스케줄을 유지시켰다.

[1029] 일 세트의 비맹검 봉투(개별 대상체 치료 배정을 함유하는 밀봉 봉투)는 CPU에 저장되었다.

[1030] 최종 코호트로부터의 모든 데이터가 수집되고 데이터베이스가 잠기면 연구가 비맹검되었다.

[1031] **선행 및 병행 치료.** 이는 건강한 대상체에서의 연구이다. 배제 기준에 규정된 선행 치료를 갖는 대상체는 연구의 참가에 적격이 아니다.

[1032] 폐경 여성을 위한 HRT 및 호르몬 피임제를 제외하고, 병행 약제의 사용은, AE를 치료하는 것이 필요하지 않는 한, 연구 동안 금지되었다.

[1033] 시작 및 중단 날짜, 투여의 용량 및 경로, 빈도 및 적응증을 포함한, 과거 30일에 참가자가 섭취한 모든 선행 약제(처방 및 비처방), 비타민 및 미네랄 보충제 및 생약은 CRF에 기록되었다. 절차에 섭취된 약제가 또한 포함되었다.

[1034] **치료 순응도.** 연구 약물의 모든 용량은 임상 직원의 관리 하에 주어지고, 시간 및 투여된 용량이 CRF에 기록된다. 임상 직원은 캡슐(들)을 삼켰다는 것을 보장하기 위해 약물 투여 후 대상체의 구강 및 손을 조사하였다.

[1035] **효능 변수.** 연구는 안전성 및 PD 평가를 위한 2일의 추적관찰과 함께 3주 스크리닝 기간, 이어서 5일 기준치 평가, 7일 이중 맹검 치료 기간으로 이루어졌다. 치료 기간 14일 후에 대상체는 안전성 추적관찰을 위해 전화로 접촉되었다.

[1036] 대상체는 연구 약물의 제1 투약의 투여 5일 전에 CPU에 입회하였고, 치료 기간 동안 기관에 감금되고, 9일에 석방되었다.

[1037] 안전성 평가는 -5일에 시작하여 수행되고, 신체 검사를 포함하였다; 활력 징후; 12 유도 ECG; 일상적 혈청화학, 혈액학 및 소변검사; 및 AE 보고. 약물학적 평가는 매일 -4일 내지 9일에 수행되고, 뇨 및 대변 Na+ 배설, 처음의 장 이동의 시간, 및 대변 매개변수(점조도, 중량, 및 빈도)를 포함하였다. 약물학적 실험실 평가(혈장 레닌, 알도스테론, 및 NT-프로 BNP)가 -4일, -1일, 3일, 6일 및 9일에 수집되었다.

[1038] **실험실 평가.** (포함/배제 기준을 만족시키기 위한) 스크리닝 동안 및 -4일 및 9일 기상한 후 아침 전에 임상 실험실 시험(혈액학, 화학, 소변검사)을 위해 혈액 및 뇨 샘플을 수집하였다.

[1039] 또한, 알콜/약물 스크리닝, FSH 시험(폐경 여성 단독), 및 임신 시험(모든 여성)을 위해 스크리닝 및 -5일에 혈액을 수집하였다. HBsAg, HCV 및 HIV에 대한 바이러스학 스크리닝을 스크리닝 시 수행하였다.

[1040] **약물학적 변수.** 하기 PD 매개변수는 잠재적 약물 활성의 신호로서 모니터링되었다:

[1041] · 대변 Na+ 배설

[1042] · 대변 인 배설

[1043] **장 운동.** 연구 참가자는 장 운동을 갖기 직전에 연구원에게 통보하라고 지시받았다. 연구원은 매일의 장 운동의 시간을 기록하고 대변 매개변수(예를 들어, 점조도, 중량)를 평가하였다. 욕실을 떠나기 전 생긴 장 운동은 1장 운동으로 고려되었다. 모든 장 운동을 수집하고, 질량을 재고, 전체 Na+ 및 P 분석을 위해 CPU에 의해 저장되었다; 수집은 24시간 간격이었다.

[1044] **약물학적 분석 - 대변 나트륨 및 인 분석 방법.** 인간 분변 샘플을 질산으로 처리하여 나트륨 및 인 함량의 실험실 결정 전에 예비분해 샘플("예비분해")을 제공하였다. 예비분해물은 추가로 100℃에서의 질산, 이어서 100℃에서의 염산 중에 분해되고, 탈염수로 희석되었다. 이트륨을 내부 표준품으로서 분해물에 첨가하였다. 보정 표준품 및 품질 관리 샘플을 동일한 절차로 분해하였다. 나트륨 및 인 농도를 유도 결합 혈장 광학 방출 분광(ICP-OES) 방법에 의해 결정하였다. 분석물질 및 이트륨의 광 강도를 SCD(어레이) 검출기에 의해 측정하였다. 분석물질-대-이트륨 강도 비율을 기구 소프트웨어를 통해 용액 농도로 변환하였다. 예비분해 과정 동안 얻은 샘플 용적을 이용하여 각각의 샘플에서의 전체 나트륨 및 인 함량을 계산하고, 농도를 측정하였다.

[1045] **결과.** 데이터의 비맹검 시, 분변 및 요중 P 및 Na의 약물학적 측정은 각각 위약 그룹(각각의 코호트에 포함된 3명의 대상체 x 3개의 코호트 = 9명의 대상체) 및 3개의 치료 그룹으로 배정되었다. 데이터가 **도 14A 내지 도 14B**에 도시되어 있다. **도 14A**는 Na의 중간 평균 매일 분변 배설(±SE)을 보여주고, 7일 치료 기간(1일 내지 7일)에 걸쳐 평균되고, mEq/일로 기록되었다. **도 14B**는 인의 중간 평균 매일 분변 배설(±)을 보여주고, 7일 치료 기간(1일 내지 7일)에 걸쳐 평균되고, mEq/일로 기록되었다. 일방향 ANOVA에 의해 통계 분석을 수행한다; (*); $p<0.05$, (**); $p<0.01$, (***); $p<0.001$.

[1046] **실시예 9**

[1047] **건강한 지원자에서의 7일 반복 용량 교차 연구에서의 15㎎ BID 용량에서의 식이 인의 감소에서의 활성의 평가**

[1048] 3방향 교차 설계를 이용하는 양성자 펌프 저해제(오메프라졸)를 받는 건강한 남성 및 여성 대상체에서 4일 동안 1일 2회 PO 투여된 3개의 상이한 제형의 화합물 002에 대한 화합물 002의 약물학을 평가하기 위해 1상, 단일 기관, 무작위, 3방향 교차, 오픈 라벨 연구를 설계하였다. 많은 잠재적 환자는 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux disease: GERD)의 치료를 위해 PPI 또는 H2 길항제를 받았다. 그러나, 화합물 002 제형의 실험실내 용해 프로필은 높은 pH에 의해 영향을 받을 수 있고, 여기서 더 느리고/느리거나 불완전한 용해가 가끔 관찰되었다. 위액 pH의 증가의 상황에서 약물의 약물학적 활성을 평가하기 위해, 이 연구에서의 대상체는 치료 기간에 걸쳐 오메프라졸을 -5일에 시작할 것이 요구된다.

[1049] 대상체를 등록의 3주 내에 스크리닝하였다. 각각의 대상체는 -5일에 시작하여 오메프라졸 20㎎ 1일 2회를 받았다. 대상체는 -2일에 저녁 전에 임상 약리학 기관(CPU)에 투숙하였다. 각각의 대상체는 CPU에 있으면서 Na+ 함량에 대한 정규 식이를 받았다. 대상체는 1일 내지 4일, 7일 내지 10일, 및 13일 내지 16일에 대략 240㎖의 비탄산수와 함께 화합물 002 BID의 3개 중 1개의 제형을 받았다(매회 상이한 제형). 대상체는 투약 후 대략 5분 내에 아침 및/또는 저녁을 먹었다. 각각의 치료 기간 사이에 워시아웃은 2일이었다.

[1050] CPU에 감금된 채, Na+ 정규 식사는 CPU 절차에 따라 제공되었다. 약물학적 평가는 24시간 요중 나트륨 및 인 및 분변 나트륨 및 인 측정을 포함하였다.

[1051] 적어도 18명의 건강한 남성 및 여성 대상체가 이 연구에서 무작위화되었다.

[1052] **대상체 선택 기준 - 포함 기준.**

[1053] 1. 19세 내지 65세의 건강한 남성 또는 여성.

[1054] 2. 18 내지 29.9kg/㎡의 체질량 지수.

[1055] 3. 스크리닝 시 의학 병력, 신체 검사 또는 임상 실험실 평가에서의 임상적으로 유의적인 비정상이 없음.

[1056] 4. 프로토콜을 이해하고 준수할 수 있음.

[1057] 5. 사전 동의서에 서명하고자 하고 할 수 있음; 임의의 연구 규정 절차 전에 서면 사전 동의서에 서명하고 날짜를 기입한다.

[1058] 6. 임신 가능성의 여성은 스크리닝 시 및 기관에 입회 시 부정적인 임신 시험을 가져야 하고, 수유 중이 아니어야 한다.

[1059] 7. 연구에 포함된 임신 가능성의 여성은 임신을 피하는 2가지 효과적인 방법을 사용해야 한다(경구, 경피 또는 이식 피임제, 자궁내 장치, 살정제를 갖는 여성용 콘돔, 살정제를 갖는 격막, 경부 캡, 또는 스크리닝으로부터 추적관찰 방문까지 성교 파트너의 살정제를 갖는 콘돔의 사용을 포함).

[1060] 8. 스크리닝 시 확인된, 비임신 가능성의 여성은 하기 기준 중 하나를 충족해야 한다:

[1061] a. 적어도 12개월 이상 동안 무월경으로 규정된 폐경; 모든 외인성 호르몬 치료의 중단 이후 및 폐경 범위의 LH 및 FSH 수치; 또는

[1062] b. 난관 결찰이 아닌 자궁절제술, 양쪽 난소절제술 또는 양쪽 난관절제술에 의한 비가역적 수술 불임의 서류.

[1063] 9. 남성은 불임이거나, 금욕하거나, 투숙으로부터 최종 연구 방문으로부터 45일까지 하기 피임 인정 방법 중 1을 사용할 것에 동의한다: 살정제를 갖는 남성용 콘돔; 불임인 성교 파트너; 여성 성교 파트너의 살정제를 갖는 IUD, 살정제를 갖는 여성용 콘돔, 살정제를 갖는 피임용 스펀지, 질내 시스템(예를 들어, 누바링(등록상표)), 살정제를 갖는 격막, 살정제를 갖는 경부 캡, 또는 경구, 이식형, 경피, 또는 주사용 피임제의 사용.

[1064] 10. 임의의 유전자 조사에서의 포함을 위해, 환자는 상기 기재된 포함 기준을 모두 충족하고, 유전자 샘플링 및 분석을 위해 사전 동의서를 제공해야 한다.

[1065] **배제 기준.** 대상체는 임의의 하기 기준을 만족시키는 경우 연구로부터 배제되었다:

[1066] 1. 위장(GI) 관의 임의의 임상적으로 대증적 생화학적 또는 구조적 비정상의 진단 또는 치료.

[1067] 2. 충수절제술 또는 담낭절제술을 배제한 소장 또는 결장에서의 임의의 수술 또는 약물의 흡수, 분포, 대사 또는 배설을 방해하는 것으로 공지된 임의의 다른 병증.

[1068] 3. 중대한 심혈관, 호흡기, 신장, 간, 위장관, 혈액, 대사, 내분비, 신경, 정신 질환, 또는 대상체가 실험을 성공적으로 마치는 것을 방해할 수 있거나 대상체에게 안전성 위험을 제시하는 임의의 병증의 임상 증거.

[1069] 4. 중증의 알레르기/과민증의 병력 또는 조사자에 의해 판단된 진행 중인 알레르기/과민증 또는 화합물 002와 유사한 화학 구조 또는 종류를 갖는 약물에 대한 과민증의 병력.

[1070] 5. 과거 7일에 2일 이상의 대변 배설(6 또는 7의 브리스톨 대변 형태 점수).

[1071] 6. 정상의 상한[ULN])의 1.5배 초과의 간 기능이상(알라닌 아미노트랜스아미나제[ALT] 또는 아스파르테이트 아미노트랜스아미나제[AST]) 또는 신장 손상(ULN 초과의 혈청 크레아티닌).

[1072] 7. 조사자에 의해 결정된 스크리닝 시 임상적으로 유의적인 실험실 결과.

[1073] 8. 피부의 비흑색종 악성종양을 배제한 악성종양의 임의의 증거 또는 치료.

[1074] 9. 조사자의 의견상, 대상체가 프로토콜의 요건을 충족시킬 수 없거나 그러기를 꺼리거나, 결과가 해석될 수 없게 만드는 병증을 갖는 경우.

[1075] 10. CPU 투숙(-2일)으로부터 CPU 퇴실(17일)에 이뇨제 약제; 섬유 보충제(연구에 의해 필요하지 않는 한), 지사제, 하제, 제산제, 아편제, 마약, 위장운동촉진 약물, 관장제, 항생제, 생균 약제 또는 보충제를 포함하는 대변 점조도 및/또는 GI 운동성에 영향을 미치는 것으로 공지된 약제; 또는 나트륨, 칼륨, 염소, 또는 중탄산염 제제를 함유하는 염 또는 전해질 보충제의 사용.

[1076] 11. -2일 전 30일 내의 조사 물질의 사용.

[1077] 12. 스크리닝 동안 양성의 바이러스학(활성 B형 간염 감염, C형 간염 감염, 또는 인간 면역결핍 바이러스), 알콜, 또는 남용 시험의 약물.

[1078] 13. CPU에 대한 입회 전 7일 내의 임의의 처방 약제의 사용, 또는 폐경 여성에 대한 호르몬 대체 요법 및 호르몬 피임제를 제외한, 임의의 처방 또는 비처방 약제의 만성 사용을 요함.

[1079] 14. 연구 등록의 12개월 내의 담배 사용, 알콜 남용, 불법 약물 사용, 중대한 정신병, 임의의 아편제에 대한 신체 의존도의 병력, 또는 약물 남용 또는 중독의 임의의 병력.

[1080] 15. 연구 참가 전 8주 내에 상당한 혈액 소실(450㎖ 초과)을 겪거나 1 이상의 단위의 혈액 또는 혈장을 헌혈함.

[1081] **연구 약물.** 화합물 002 비스-HCl(예를 들어, 화합물 002의 이염산염) 캡슐, 화합물 002 비스-HCl 정제 및 화합물 002 유리 염기 정제. 화합물 002 비스-HCl 염은 무정형의 미백색 분말이다. 화합물 002 유리 염기는 백색의 결정질 고체이다. 화합물 002는 백색의 0호 HPMC(하이드록시프로필메틸셀룰로스) 캡슐 또는 원형의 백색의 정제로서 제시된다. 화합물 002 유리 염기의 14㎎에 해당하는, 화합물 002 다이하이드로클로라이드 화학량의 기준으로 15㎎의 용량 농도로 캡슐을 제조하였다. 이 연구에 걸쳐 필적하는 용량 농도를 보장하기 위해, 유리 염기의 기준으로 14㎎을 반영하는 용량 농도로 이염산염 및 유리 염기 둘 다의 정제를 제조하였다. 캡슐 및 정제를 백색의 HDPE(고밀도 폴리에틸렌) 병에 포장하였다. 화합물 002의 캡슐 및 정제를 사용까지 원래의 포장에서 냉동(2 내지 8℃) 저장하였다. 정제의 성분은 하기 **표 E11**에 기재되어 있다.

표 E11

	유리 염기		이염산염	
성분	형태(%)	중량/정제 (mg)	형태(%)	중량/정제 (mg)
화합물 002	5.9	14.7[a]	6.4	15.9[a]
프로솔브 HD90	86.1	215.3	85.6	214.1
폴리플라스돈 XL	5.00	12.5	5.00	12.5
스테아르산마그네슘	2.00	5.0	2.00	5.0
카보실	1.00	2.5	1.00	2.5
전체	100.00	250.0	100.00	250.0

a. 순도, 잔류 용매, 함수량 및 무기물 함량에 대해 보정됨.

[1082]

[1083] **용량 및 투여 경로.** 화합물 002 캡슐 또는 정제, 15㎎(14㎎ 유리 염기 당량)은, 치료 사이의 2일 워시아웃 기간으로, 치료 기간마다 연속 4일 동안 아침 및 저녁 전에 대략 240㎖의 비탄산수 1일 2회 PO로 투여되었다. 오메프라졸 20㎎ BID를 투여하여 -5일에 시작하여 대상체를 스크리닝하였다. 모든 대상체는 16일에 연구 약물의 이들의 마지막 용량까지 매일 화합물 002의 섭취 1시간 전에 오메프라졸 20㎎ 1일 2회를 받았다. 하기 **표 E12**를 참조한다.

표 E12

치료	대상체 [a]	용량/투여 [b]	섭생	제형
1	18	15 mg	BID	화합물 002 비스-HCl 캡슐
2	18	15 mg	BID	화합물 002 비스-HCl 캡슐
3	18	15 mg	BID	화합물 002 정제

a. 모든 대상체는 모든 3가지 치료를 받았다; 6명의 대상체/치료 기간. 각각의 치료 기간 사이의 워시아웃은 2일이었다.
b. 용량은 화합물 002 유리 염기의 당량이다(분자량 1145.049).

[1084]

[1085] 대상체가 무작위화에 적격인 것으로 생각되면, 다음에 이용 가능한 무작위 번호를 연속하여 배정하고, 대상체는 무작위 스케줄에 표시된 치료의 순서를 받았다. 연구 약물의 모든 용량은 임상 직원의 관리 하에 주어지고, 시간 및 투여된 용량이 증례기록지(case report form: CRF)에 기록된다. 임상 직원은 캡슐을 삼켰다는 것을 보장하기 위해 약물 투여 후 대상체의 구강 및 손을 조사하였다.

[1086] **유체 및 식품 섭취.** 연구에 참가한 대상체는 근사한 나트륨 함량(각각의 식사에 대해 대략 1500mg)을 갖는 정규 식이가 제공되었다. 식이 인은 측정되지도 않았고 소정의 값으로 설정되지도 않았다. 이것은 통상적인 값 내, 즉 750mg 내지 1250mg의 범위인 것으로 예상되었다. 대상체는 식사에 첨가하도록 이용 가능한 소금 또는 임의의 다른 나트륨 함유 향신료 또는 소스를 갖지 않았다.

[1087] 유체 섭취는 약물 투여 전에 규정된 바를 제외하고는 자유식이다. 매일의 메뉴(식품 및 유체)는 각각의 치료 기간 동안 유사하였다.

[1088] **약물학적 변수.** 하기 매개변수는 잠재적 약물 활성의 신호로서 모니터링되었다.

[1089] · 요중 나트륨 배설(매일)

[1090] · 분변 나트륨 배설(매일)

[1091] 이전에(실시예 8) 기재된 바대로 장 운동 및 뇨 수집을 수행하였다; 3가지 투약량 형태의 약물학적 활성을 하기와 같이 평가하였다. 제1 워시아웃 기간, 즉 6일 및 7일 동안 기준치가 확립된 1명의 대상체를 제외하고, -1일 내지 0일 동안 인 또는 나트륨의 평균 매일 분변 배설로서 인 또는 나트륨의 기준치 분변 배설을 확립하였다. 4일 치료 기간에 걸쳐 분변 인 또는 나트륨 배설을 평균함으로써 치료 시 인 또는 나트륨의 매일 분변 배설을 측정하였다. 소변에 대해 동일한 방법을 이용하였다.

[1092] **결과.** 결과는 **도 15A 내지 도 15C**에 도시되어 있다. 일방향 ANOVA에 의해 통계 분석을 수행한다; (*); $p<0.05$, (**); $p<0.01$, (***); $p<0.001$.

[1093] **도 15A**는 인의 중간 평균 매일 배설(±SE)을 보여준다. 제1 워시아웃 기간, 즉 6일 및 7일 동안("투약 전"이라 칭함) 기준치가 확립된 1명의 대상체를 제외하고, -1일 내지 0일 동안 인 또는 나트륨의 평균 매일 분변 배설로서 인 또는 나트륨의 기준치 분변 배설을 확립하였다. 4일 치료 기간에 걸쳐 분변 인 또는 나트륨 배설을 평균함으로써 15mg BID HCl 정제에 의한 치료 시 인의 매일 분변 배설을 측정하였다.

[1094] **도 15B**는 나트륨의 평균 매일 뇨 배설(±SE)을 보여준다. 제1 워시아웃 기간, 즉 6일 및 7일 동안("투약 전"이라 칭함) 기준치가 확립된 1명의 대상체를 제외하고, -1일 내지 0일 동안 나트륨의 평균 매일 뇨 배설로서 나트륨의 기준치 분변 배설을 확립하였다. 4일 치료 기간에 걸쳐 요중 나트륨 배설을 평균함으로써 3가지 형태의 약물 생성물에 의한 치료 시 나트륨의 매일 뇨 배설을 측정하였다.

[1095] **도 15C**는 인의 평균 매일 뇨 배설(±)을 보여준다. 제1 워시아웃 기간, 즉 6일 및 7일 동안("투약 전"이라 칭함) 기준치가 확립된 1명의 대상체를 제외하고, -1일 내지 0일 동안 인의 평균 매일 뇨 배설로서 인의 기준치 분변 배설을 확립하였다. 4일 치료 기간에 걸쳐 요중 나트륨 배설을 평균함으로써 3가지 형태의 약물 생성물에 의한 치료 시 인의 매일 뇨 배설을 측정하였다.

[1096] **실시예 10**

[1097] **화합물 002의 약물학에 대한 렌벨라(등록상표)의 효과**

[1098] 건강한 남성 및 여성 대상체에서 4일 동안 1일 2회 PO 투여된 이염산염(표 E4 참조)으로서 화합물 002의 약물학

적 활성에 대한 렌벨라(등록상표)의 효과를 평가하기 위해 1상, 단일 기관, 무작위, 오픈 라벨 연구를 설계하였다.

[1099] 대상체를 등록의 3주 내에 스크리닝하였다. 18명의 대상체는 -2일에 저녁 전에 CPU에 투숙하였다. 각각의 대상체는 CPU에 있으면서 Na+ 함량에 대한 정규 식이를 받았다. 대상체는 1일 내지 4일, 및 7일 내지 10일에 15㎎의 화합물 002 BID를 받았다. 대상체는 투약 후 대략 5분 내에 아침 및/또는 저녁을 먹었다. 2 중 1의 치료 기간(무작위 배정) 동안, 대상체는 아침, 점심 및 저녁(1일 내지 4일 또는 7일 내지 10일)과 함께 1개의 렌벨라(등록상표) 800㎎의 정제를 받았다. 각각의 치료 기간 사이에 워시아웃 기간은 2일이었다. CPU에 감금된 채, Na+ 정규 식사는 CPU 절차에 따라 제공되었다. 약물학적 평가는 24시간 분변 나트륨 및 인 측정을 포함하였다.

[1100] 대상체 선택 기준 및 연구 약물의 설명은 실시예 9(상기)에 기재된 바와 동일하다. 평가 및 절차의 스케줄은 하기 **표 E13**에 기재되어 있다.

표 E13

연구 절차	스크리닝	1 적응		치료 기간 1				워시아웃/적응		치료 기간 2			
일	-21 내지 -3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
렌벨라® 투여				X	X	X	X			X	X	X	X
화합물 002 투여				X	X	X	X			X	X	X	X
24시간 뇨/대변 수집			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
대변 평가		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK 혈액 샘플링							X						X

[1101]

[1102] **약물학적 변수.** -1일 내지 0일 동안 인 또는 나트륨의 평균 매일 분변 배설로서 인 또는 나트륨의 기준치 분변 배설을 확립하였다. 4일 치료 기간에 걸쳐 분변 인 또는 나트륨 배설을 평균함으로써 치료 시 인 또는 나트륨의 매일 분변 배설을 측정하였다. 실시예 8(상기)에 기재된 바대로 나트륨 및 인 분석 방법을 수행하였다.

[1103] **결과.** 데이터는 **도 16A 내지 도 16B**에 도시되어 있다. 일방향 ANOVA, 이어서 터키 다중 비교 시험에 의해 통계 분석을 수행한다; 투약 전에 대해 (*); $p<0.05$, (**); $p<0.01$, (***); $p<0.001$.

[1104] 나트륨의 중간 평균 매일 분변 배설(±SE)이 **도 16A**에 도시되어 있다. 여기서, -1일 내지 0일 동안("투약 전"이라 칭함) 인 또는 나트륨의 평균 매일 분변 배설로서 나트륨의 기준치 분변 배설을 확립하였다. 4일 치료 기간에 걸쳐 분변 나트륨 배설을 평균함으로써 15mg BID 비스-HCl 정제에 의한 치료 시 나트륨의 매일 분변 배설을 측정하였다.

[1105] 인의 중간 평균 매일 분변 배설(±SE)은 **도 16B**에 도시되어 있다. -1일 내지 0일 동안("투약 전"이라 칭함) 인의 평균 매일 분변 배설로서 인의 기준치 분변 배설을 확립하였다. 4일 치료 기간에 걸쳐 분변 인 배설을 평균함으로써 15mg BID 비스-HCl 정제에 의한 치료 시 인의 매일 분변 배설을 측정하였다.

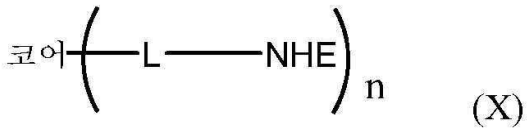
[1106] 본 발명은 다음을 포함할 수 있다.

[1107] [1]

[1108] 포스페이트 저하를 필요로 하는 환자의 위장관에서 포스페이트 흡수를 저해하는 방법으로서, 상기 포스페이트 저하를 필요로 하는 환자에게 투여 시 위장관에서의 포스페이트 이온(Pi)의 수송을 저해하도록 NHE3에 결합하고 위장관에서 실질적으로 활성인 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능한 화합물을 상기 환자에게 장내로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

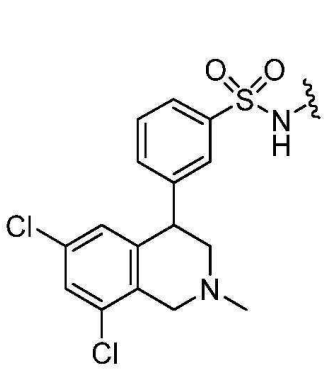
[1109] [2]

[1110] 제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (X)의 구조를 갖거나 이의 약학적으로 허용되는 염인 방법:

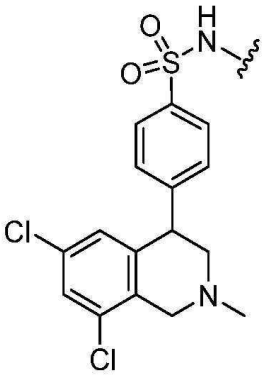
[1111] 

[1112] 식 중,

[1113] NHE는



또는

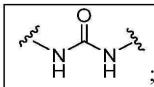
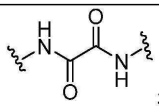
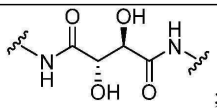
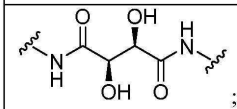
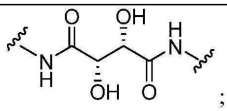
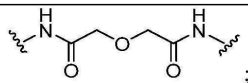
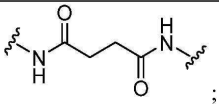
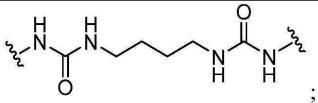
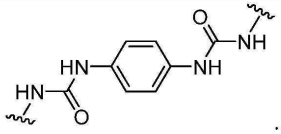


[1114] 이고;

[1115] L은 폴리알킬렌 글라이콜 링커이며;

[1116] n은 2이고;

[1117] 코어는 하기로부터 선택된다:

 ;	 ;	 ;
 ;	 ;	 ;
 ;	 ; 및	 .

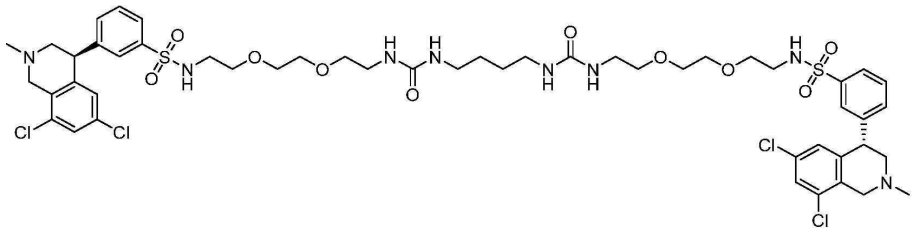
[1118]

[1119] [3]

[1120] 제2항에 있어서, 상기 폴리알킬렌 글라이콜 링커는 폴리에틸렌 글라이콜인 방법.

[1121] [4]

[1122] 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은

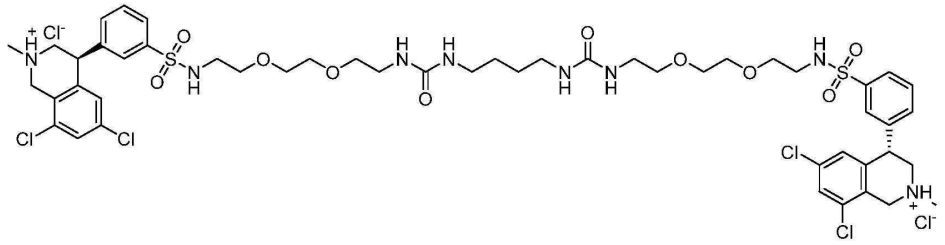


[1123]

[1124] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 방법.

[1125] [5]

[1126] 제4항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염은



[1127]

[1128] 인 방법.

[1129] [6]

[1130] 제1항에 있어서, 상기 화합물은 표 E3 또는 표 E4의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 방법.

[1131] [7]

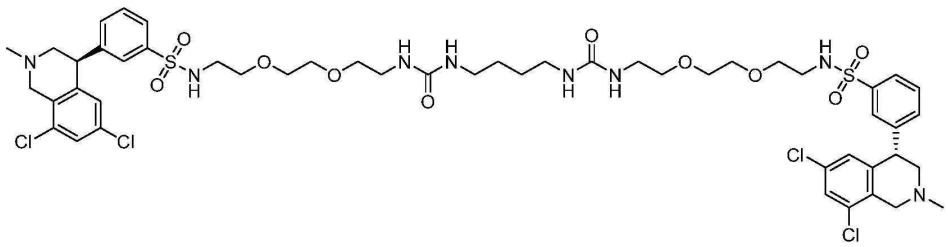
[1132] 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송의 지속적 저해제인 방법.

[1133] [8]

[1134] 제7항에 있어서, 상기 지속적 저해는 나트륨 및 수소 이온의 NHE3-매개 역수송의 *실험실내* 저해 검정에서의 상기 화합물의 시간 의존적 저해 활성을 특징으로 하고, 즉각적 조건 하의 상기 화합물의 pIC_{50}($pIC_{50즉각적}$)은 지속적 조건 하의 상기 화합물의 pIC_{50}($pIC_{50지속적}$)에 실질적으로 필적하는 방법.

[1135] [9]

[1136] 고인산혈증의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 고인산혈증을 치료하는 방법으로서, 유효량의

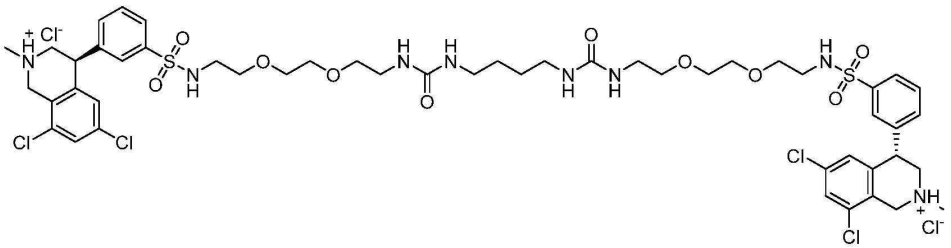


[1137]

[1138] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1139] [10]

[1140] 제9항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염은



[1141]

[1142] 인 방법.

[1143] [11]

[1144] 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 고인산혈증, 임의로 식후 고인산혈증의 치료 방법; 신장 질환, 임의로 만성 신장 질환(chronic kidney disease: CKD) 또는 말기 신장 질환(end-stage renal disease: ESRD)의 치료 방법; 혈청 크레아티닌 수치의 감소 방법; 단백뇨의 치료 방법; 신장 대체 요법(renal replacement therapy: RRT), 임의로 투석에 대한 시간의 지연 방법; FGF23 수치의 감소 방법; 활성 비타민 D의 고인산혈증 효과의 감소 방법; 부갑상선 기능 항진증, 임의로 이차성 부갑상선 기능 항진증의 약화 방법; 혈청 부갑상선 호르몬(parathyroid hormone: PTH)의 감소 방법; 투석간 체중 증가(inderdialytic weight gain: IDWG)의 감소 방법; 임의로 식후 혈청 포스페이트에 의해 유도된 내피 기능이상의 개선 방법; 혈관 석회화, 임의로 내막 국소적 혈관 석회화의 감소 방법; 소변 중 인의 감소 방법; 혈청 인 수치의 정상화 방법; 노인 환자에서의 포스페이트 부담(burden)의 감소 방법; 식이 포스페이트 흡수의 감소 방법; 신장 비대의 감소 방법; 심장 비대의 감소 방법; 및 폐쇄성 수면 무호흡증의 치료 방법으로부터 선택되는 방법.

[1145] [12]

[1146] 제1항, 제7항, 제8항 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (I) 또는 (IX)의 구조를 갖는 방법:



[1147]

[1148] 식 중,

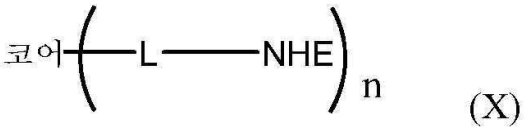
[1149] NHE는 (i) 이종원자 함유 모이어티, 및 (ii) 직접적으로 또는 간접적으로 이 모이어티에 결합된 환식 또는 복소환식 스캐폴드 또는 지지 모이어티를 포함하는 NHE-결합 소분자이고, 상기 이종원자 함유 모이어티는, 상기 스캐폴드 또는 지지 모이어티와 임의로 축합되어 축합 이환식 구조를 형성할 수 있는, 치환 구아니디닐 모이어티 및 치환 복소환식 모이어티로부터 선택되며;

[1150] Z는 상기 NHE-결합 소분자에 대한 부착을 위한 적어도 하나의 부위를 갖는 모이어티이고, 상기 생성된 NHE-Z 분자는 실질적으로 불투과성이거나 실질적으로 전신으로 생체 이용 불가능하게 하는 전체 물리화학 특성을 보유하며; 그리고

[1151] E는 1 이상의 값을 갖는 정수이다.

[1152] [13]

[1153] 제12항에 있어서, 상기 화합물은 올리고머, 덴드리머 또는 중합체이고, 추가로 Z는, 직접적으로 또는 연결 모이어티(L)를 통해 간접적으로, 다수의 NHE-결합 소분자에 대한 부착을 위한 2개 이상의 부위를 갖는 코어 모이어티이며, 상기 화합물은 하기 화학식 (X)의 구조를 갖는 방법:

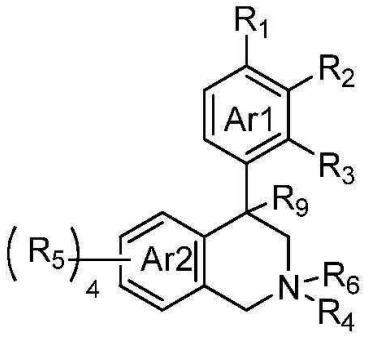


[1154]

[1155] 식 중, L은 상기 코어를 상기 NHE-결합 소분자에 연결하는 결합 또는 링커이고, n은 2 이상의 정수이며, 추가로 각각의 NHE-결합 소분자는 다른 것들과 동일하거나 상이할 수 있다.

[1156] [14]

[1157] 제13항에 있어서, 상기 NHE-결합 소분자는 하기 화학식 (IV)의 구조를 갖거나 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약학적으로 허용되는 염인 방법:



(IV)

[1158]

[1159] 식 중,

[1160] R_1 R_2, R_3, R_5 및 R_9는 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ 및 $-NR_7SO_2NR_8$로부터 선택되고, R_7 및 R_8은 H 또는 상기 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 독립적으로 선택되되, 적어도 하나는 상기 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합이며;

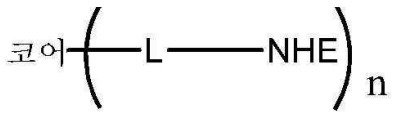
[1161] R_4는 H, C_1-C_7 알킬 또는 상기 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 선택되고;

[1162] R_6은 부재(absent)하거나, H 및 C_1-C_7 알킬로부터 선택되며; 그리고

[1163] Ar1 및 Ar2는 독립적으로 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리를 나타낸다.

[1164] [15]

[1165] 제1항, 제7항, 제8항 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (I-H)의 구조를 갖거나 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약학적으로 허용되는 염인 방법:



(I-H)

[1166]

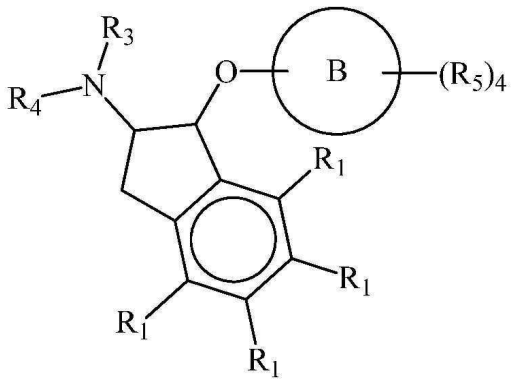
[1167] 식 중,

[1168] (a) n은 2 이상의 정수이고;

[1169] (b) 코어는 2개 이상의 NHE-결합 소분자 모이어티에 대한 부착을 위한 2개 이상의 부위를 갖는 코어 모이어티이며;

[1170] (c) L은 상기 코어 모이어티를 상기 2개 이상의 NHE-결합 소분자 모이어티에 연결하는 결합 또는 링커이고; 그리고

[1171] (d) NHE는 하기 화학식 (XI-H)의 구조를 갖는 NHE-결합 소분자 모이어티이다:



(XI-H)

[1172]

[1173] (식 중,

[1174] B는 아릴 및 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1175] R_5는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 임의로 치환된 C_{1-4}알킬, 임의로 치환된 C_{1-4}알콕시, 임의로 치환된 C_{1-4}티오알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 하이드록실, 옥소, 사이아노, 나이트로, $-NR_7R_8$, $-NR_7C(=O)R_8$, $-NR_7C(=O)OR_8$, $-NR_7C(=O)NR_8R_9$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7S(O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)OR_7$, $-C(=O)R_7$, $-C(=O)NR_7R_8$, $-S(O)_{1-2}R_7$ 및 $-SO_2NR_7R_8$로 이루어진 군으로부터 선택되며, R_7, R_8 및 R_9는 수소, C_{1-4}알킬 또는 상기 NHE-결합 소분자 모이어티를 L에 연결하는 결합으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되되, 적어도 하나는 상기 NHE-결합 소분자 모이어티를 L에 연결하는 결합이고;

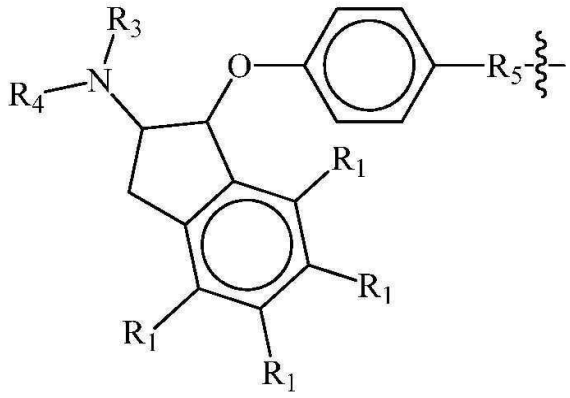
[1176] R_3 및 R_4는 수소, 임의로 치환된 C_{1-4}알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[1177] R_3 및 R_4는, 이들이 결합된 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릴을 형성하며; 그리고

[1178] R_1은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 임의로 치환된 C_{1-6}알킬 및 임의로 치환된 C_{1-6}알콕시로 이루어진 군으로부터 선택됨).

[1179] [16]

[1180] 제15항에 있어서, 상기 NHE-결합 소분자 모이어티는 하기 화학식 (XII-H)의 구조를 갖는 방법:



(XII-H)

[1181]

[1182] 식 중,

[1183] R_3 및 R_4는 각각 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-4}알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R_3 및 R_4는, 이

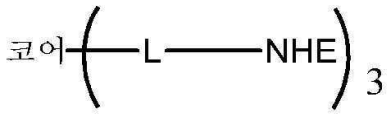
들이 결합된 질소와 함께, 임의로 치환된 4원 내지 8원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[1184] R_1은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_{1-6}알킬 및 C_{1-6}할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; 그리고

[1185] R_5는 $-SO_2-NR_7-$ 및 -NHC(=O)NH-로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_7은 수소 또는 C_{1-4}알킬이다.

[1186] [17]

[1187] 제1항, 제7항, 제8항 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (I-I)의 구조를 갖거나 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약학적으로 허용되는 염인 방법:

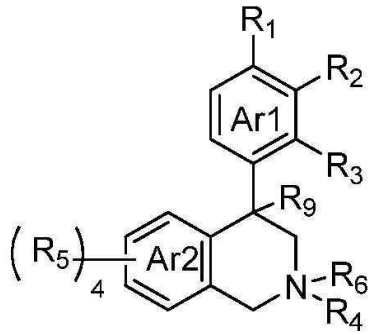


(I-I)

[1188]

[1189] 식 중,

[1190] (a) NHE는 하기 화학식 (A-I)의 구조를 갖는 NHE-결합 소분자 모이어티이고:



(A-I)

[1191]

[1192] (식 중,

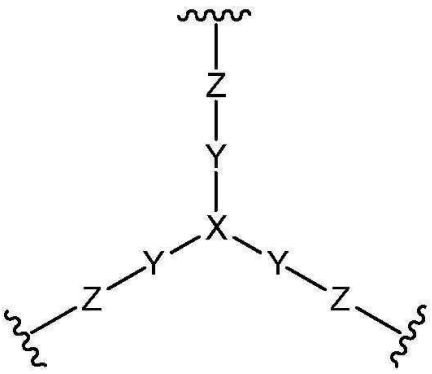
[1193] R_1 R_2, R_3, R_5 및 R_9는 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ 및 $-NR_7SO_2NR_8$로부터 선택되고, R_7 및 R_8은 H, C_{1-6}알킬, $-C_{1-6}$알킬-OH 또는 상기 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 독립적으로 선택되되, 적어도 하나는 상기 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합이며;

[1194] R_4는 H, C_1-C_7 알킬 또는 상기 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 선택되고;

[1195] R_6은 부재하거나, H 및 C_1-C_7 알킬로부터 선택되며; 그리고

[1196] Ar1 및 Ar2는 독립적으로 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리를 나타냄);

[1197] (b) 코어는 하기 화학식 (B-I)의 구조를 갖는 코어 모이어티이며:



(B-I)

[1198]

[1199] (식 중,

[1200] X는 C(X_1), N 및 N(C_{1-6}알킬)로부터 선택되고;

[1201] X_1은 수소, 임의로 치환된 알킬, $-NX_aX_b$, $-NO_2$, $-NX_c-C(=O)-NX_c-X_a$, $-C(=O)NX_c-X_a$, $-NX_c-C(=O)-X_a$, $-NX_c-SO_2-X_a$, $-C(=O)-X_a$ 및 $-OX_a$로부터 선택되며,

[1202] X_a 및 X_b는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴알킬로부터 선택되고;

[1203] Y는 C_{1-6}알킬렌이며;

[1204] Z는 X가 CX_1일 때 $-NZ_a-C(=O)-NZ_a-$, $-C(=O)NZ_a-$, $-NZ_a-C(=O)-$ 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

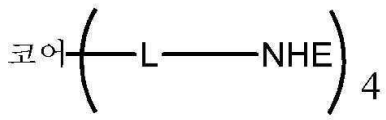
[1205] Z는 X가 N 또는 N(C_{1-6}알킬)일 때 $-NZ_a-C(=O)-NZ_a-$, $-NZ_a-C(=O)-$ 및 헤테로아릴로부터 선택되며; 그리고

[1206] X_c 및 Z_a는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-6}알킬로부터 선택됨); 그리고

[1207] (c) L은 상기 코어 모이어티를 상기 NHE-결합 소분자 모이어티에 연결하는 결합 또는 링커이다.

[1208] [18]

[1209] 제1항, 제7항, 제8항 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (II)의 구조를 갖거나 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약학적으로 허용되는 염인 방법:

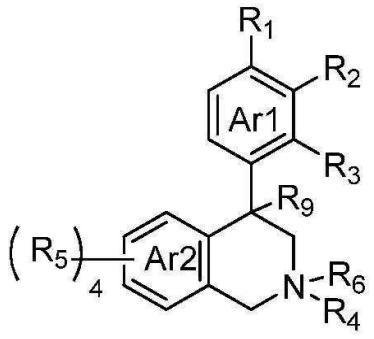


(II-I)

[1210]

[1211] 식 중,

[1212] (a) NHE는 하기 화학식 (A-I)의 구조를 갖는 NHE-결합 소분자 모이어티이고:



(A)

[1213]

[1214] (식 중,

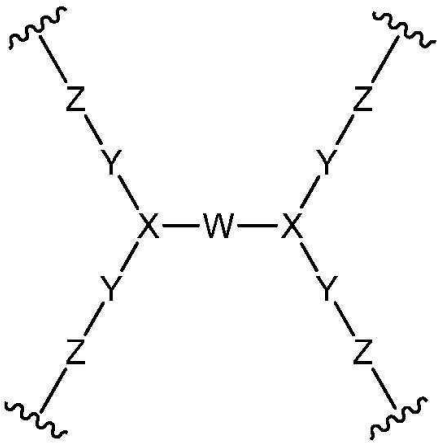
[1215] R_1 R_2, R_3, R_5 및 R_9는 각각 독립적으로 H, 할로겐, $-NR_7(CO)R_8$, $-(CO)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NR_7SO_2R_8$, $-NR_7R_8$, $-OR_7$, $-SR_7$, $-O(CO)NR_7R_8$, $-NR_7(CO)OR_8$ 및 $-NR_7SO_2NR_8$로부터 선택되고, R_7 및 R_8은 H, C_{1-6}알킬, $-C_{1-6}$알킬-OH 또는 상기 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 독립적으로 선택되되, 적어도 하나는 상기 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합이며;

[1216] R_4는 H, C_1-C_7 알킬 또는 상기 NHE-결합 소분자를 L에 연결하는 결합으로부터 선택되고;

[1217] R_6은 부재하거나, H 및 C_1-C_7 알킬로부터 선택되며; 그리고

[1218] Ar1 및 Ar2는 독립적으로 방향족 고리 또는 헤테로방향족 고리를 나타냄);

[1219] (b) 코어는 하기 화학식 (C-I)의 구조를 갖는 코어 모이어티이며:



(C-I)

[1220]

[1221] (식 중,

[1222] W는 알킬렌, 폴리알킬렌 글라이콜, $-C(=O)-NH-$(알킬렌)$-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$(폴리알킬렌 글라이콜)$-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-$(알킬렌)$-C(=O)-$, $-C(=O)-$(폴리알킬렌 글라이콜)$-C(=O)-$ 및 사이클로알킬로부터 선택되고,

[1223] X는 N이며;

[1224] Y는 C_{1-6}알킬렌이고;

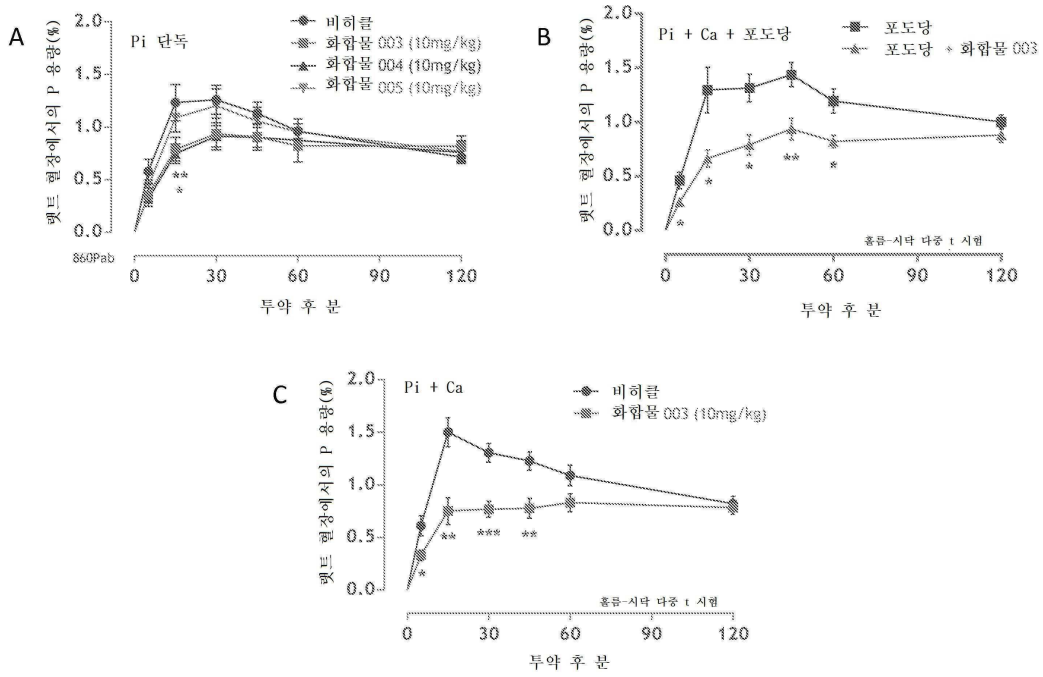
[1225] Z는 $-NZ_a-C(=O)-NZ_a-$, $-C(=O)NZ_a-$, $-NZ_a-C(=O)-$ 및 헤테로아릴로부터 선택되며; 그리고

[1226] Z_a는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-6}알킬로부터 선택됨); 그리고

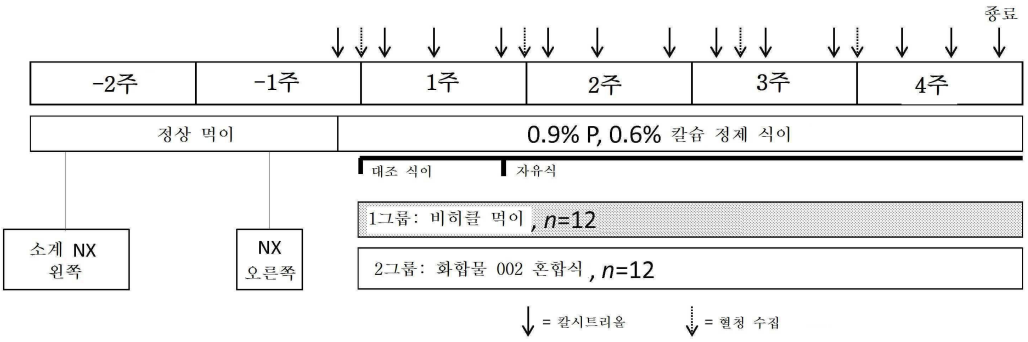
[1227] (c) L은 상기 코어 모이어티를 상기 NHE-결합 소분자에 연결하는 결합 또는 링커이다.

도면

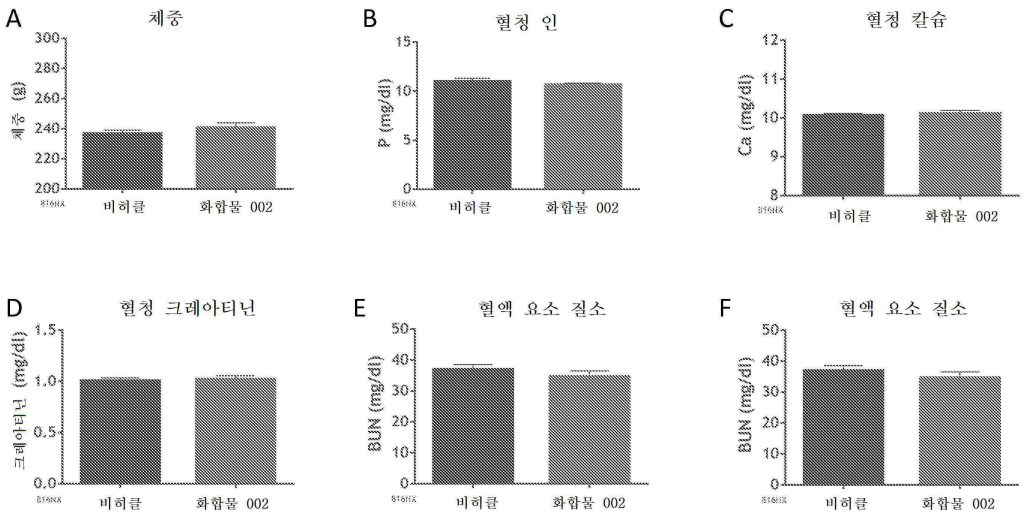
도면1


A
Pi 단독
비히클
화합물 003 (10mg/kg)
화합물 004 (10mg/kg)
화합물 005 (10mg/kg)
혈장에서의 P 용량(%)
860Pab
투약 후 분
B
Pi + Ca + 포도당
포도당
포도당 + 화합물 003
홀름-시닥 다중 t 시험
C
Pi + Ca
비히클
화합물 003 (10mg/kg)

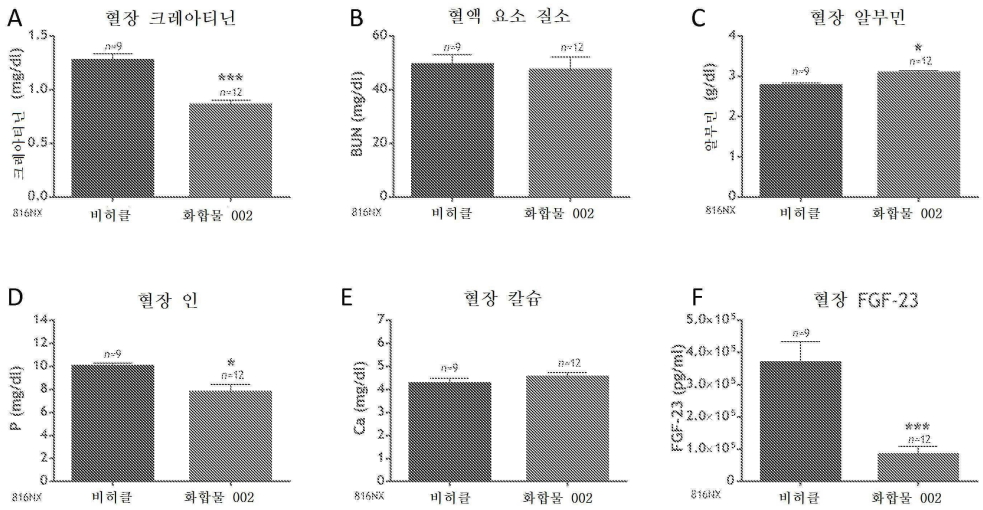
도면2


종료
-2주
-1주
1주
2주
3주
4주
정상 먹이
0.9% P, 0.6% 칼슘 정제 식이
대조 식이
자유식
1그룹: 비히클 먹이, n=12
2그룹: 화합물 002 혼합식, n=12
소계 NX
왼쪽
NX
오른쪽
= 칼시트리올
= 혈청 수집

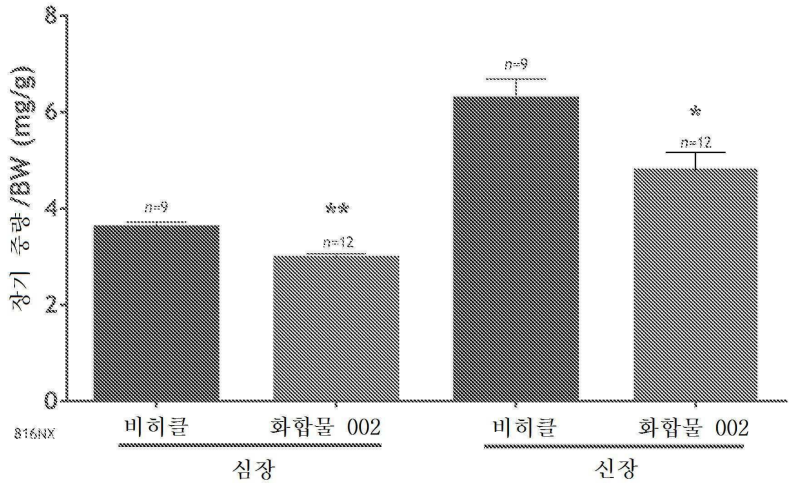
도면3


A
체중
체중 (g)
300
280
260
240
220
200
816NX
비히클
화합물 002
B
혈청 인
P (mg/dl)
15
10
5
0
816NX
비히클
화합물 002
C
혈청 칼슘
Ca (mg/dl)
12
11
10
9
8
816NX
비히클
화합물 002
D
혈청 크레아티닌
크레아티닌 (mg/dl)
1.5
1.0
0.5
0.0
816NX
비히클
화합물 002
E
혈액 요소 질소
BUN (mg/dl)
50
40
30
20
10
0
816NX
비히클
화합물 002
F
혈액 요소 질소
BUN (mg/dl)
50
40
30
20
10
0
816NX
비히클
화합물 002

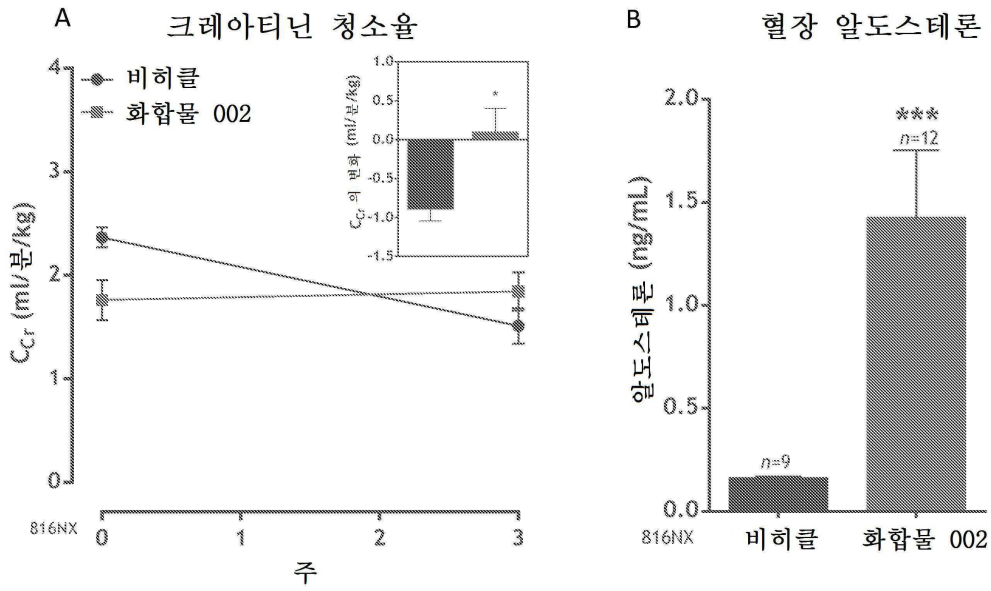
도면4


A
혈장 크레아티닌
크레아티닌 (mg/dl)
n=9
n=12
***
816NX
비히클
화합물 002
B
혈액 요소 질소
BUN (mg/dl)
n=9
n=12
816NX
비히클
화합물 002
C
혈장 알부민
알부민 (g/dl)
n=9
n=12
*
816NX
비히클
화합물 002
D
혈장 인
P (mg/dl)
n=9
n=12
*
816NX
비히클
화합물 002
E
혈장 칼슘
Ca (mg/dl)
n=9
n=12
816NX
비히클
화합물 002
F
혈장 FGF-23
FGF-23 (pg/ml)
n=9
n=12
***
816NX
비히클
화합물 002

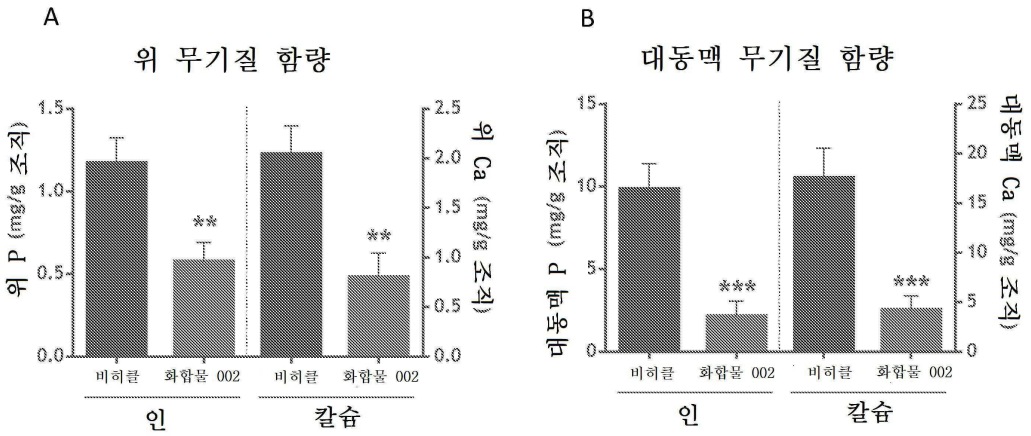
도면5


장기 중량/BW (mg/g)
n=9
**
n=12
n=9
*
n=12
816NX
비히클
화합물 002
비히클
화합물 002
심장
신장

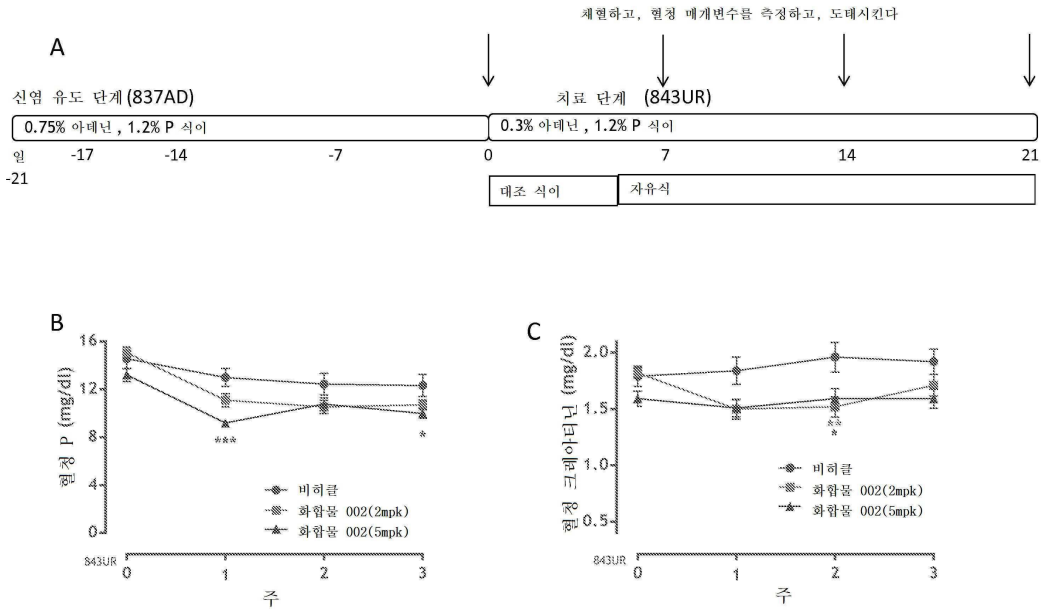
도면6


A
크레아티닌 청소율
비히클
화합물 002
C_{Cr} (ml/분/kg)
C_{Cr} 의 변화 (ml/분/kg)
816NX
주
B
혈장 알도스테론
알도스테론 (ng/mL)
***
n=12
n=9
816NX
비히클
화합물 002

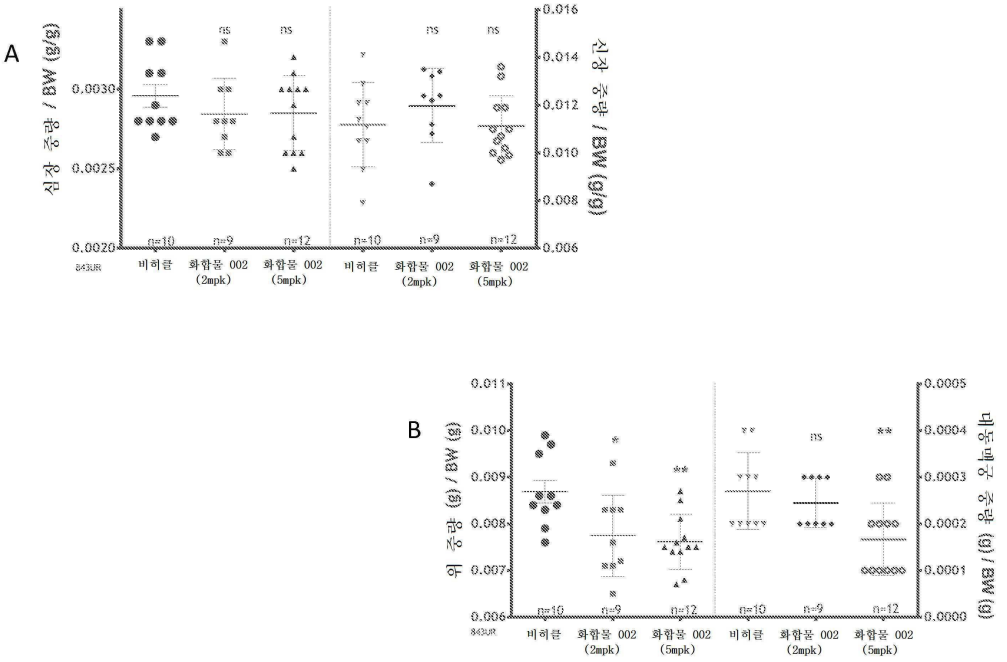
도면7


A
위 무기질 함량
위 P (mg/g 조직)
위 Ca (mg/g 조직)
비히클
화합물 002
비히클
화합물 002
인
칼슘
B
대동맥 무기질 함량
대동맥 P (mg/g 조직)
대동맥 Ca (mg/g 조직)
비히클
화합물 002
비히클
화합물 002
인
칼슘

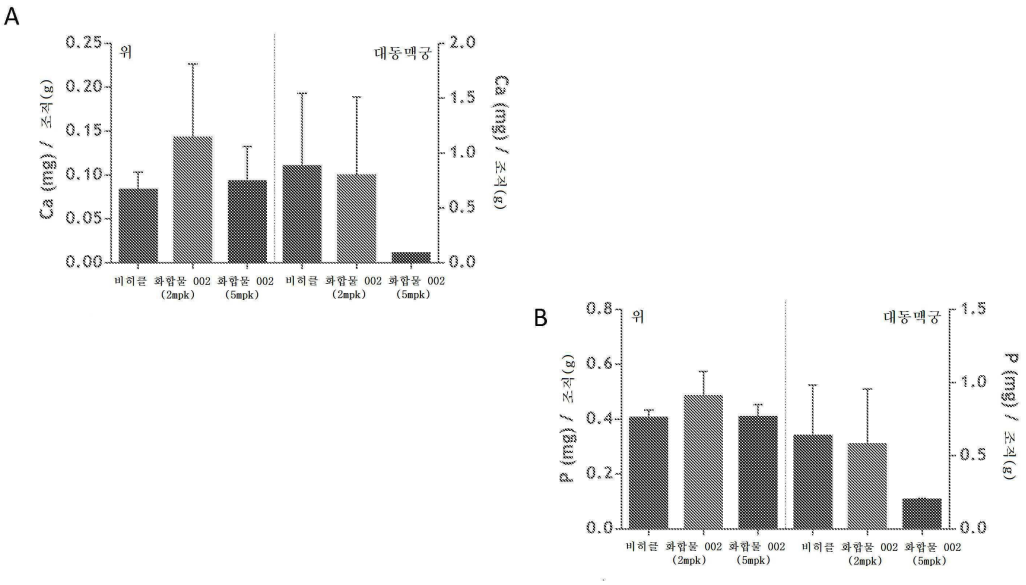
도면8


A
채혈하고, 혈청 매개변수를 측정하고, 도태시킨다
신염 유도 단계 (837AD)
치료 단계 (843UR)
0.75% 아데닌 , 1.2% P 식이
0.3% 아데닌 , 1.2% P 식이
일
-21
-17
-14
-7
0
7
14
21
대조 식이
자유식
B
혈청 P (mg/dl)
비히클
화합물 002(2mpk)
화합물 002(5mpk)
843UR
주
C
혈청 크레아티닌 (mg/dl)
비히클
화합물 002(2mpk)
화합물 002(5mpk)
843UR
주

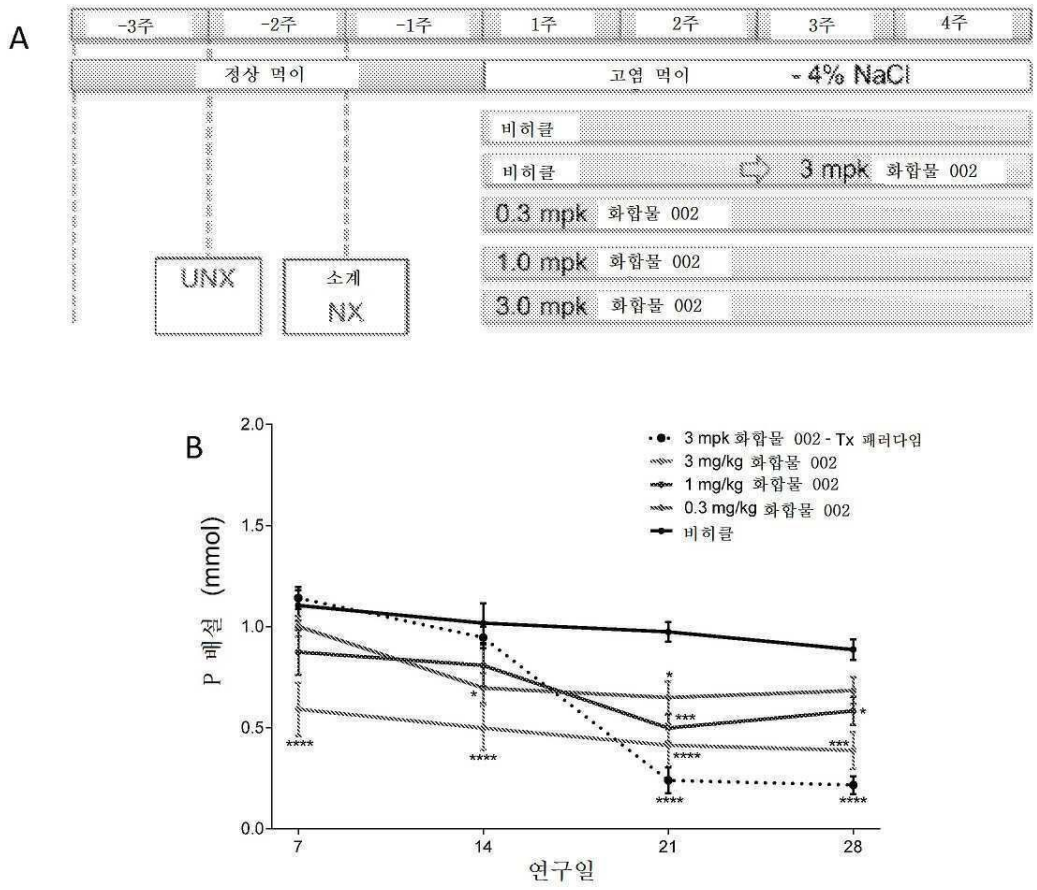
도면9


A
심장 중량 / BW (g/g)
건강 음식 / BW (g/g)
0.0020
0.0025
0.0030
0.006
0.008
0.010
0.012
0.014
0.016
ns
n=10
n=9
n=12
843UR
비히클
화합물 002 (2mpk)
화합물 002 (5mpk)
B
위 중량 (g) / BW (g)
마늘 오일 음식 / BW (g)
0.006
0.007
0.008
0.009
0.010
0.011
0.0000
0.0001
0.0002
0.0003
0.0004
0.0005
*
**

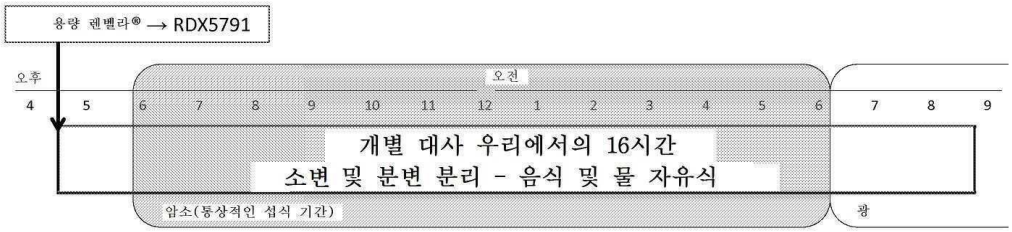
도면10


A
위
대동맥궁
Ca (mg) / 조직(g)
Ca (mg) / 조직(g)
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
비히클
화합물 002 (2mpk)
화합물 002 (5mpk)
B
P (mg) / 조직(g)
P (mg) / 조직(g)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
0.5
1.0
1.5

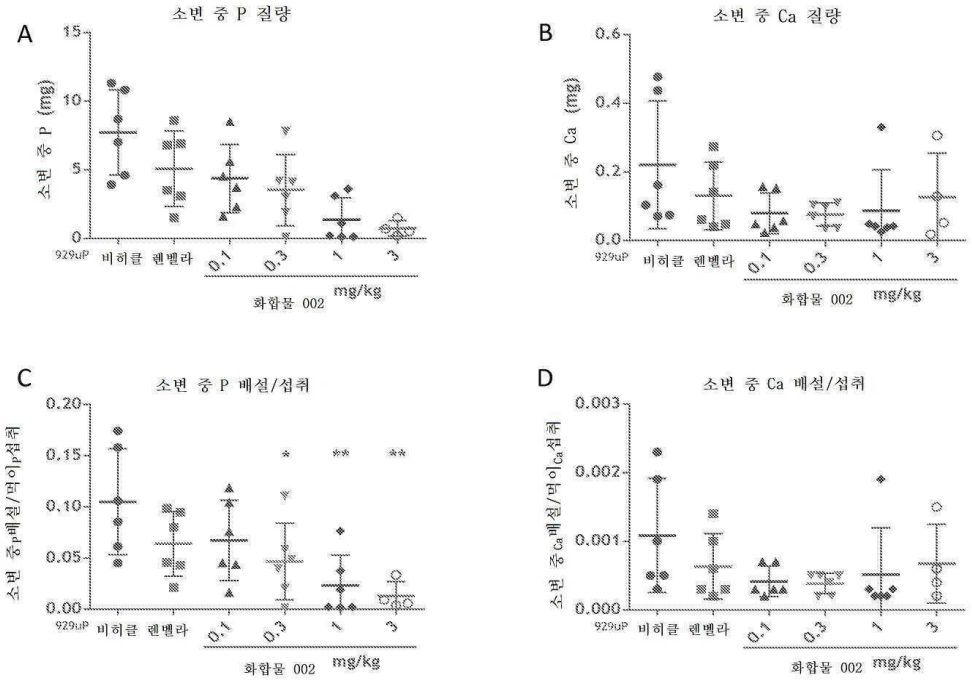
도면11


A
-3주
-2주
-1주
1주
2주
3주
4주
정상 먹이
고염 먹이 - 4% NaCl
비히클
비히클
3 mpk 화합물 002
0.3 mpk 화합물 002
1.0 mpk 화합물 002
3.0 mpk 화합물 002
UNX
소계
NX
B
3 mpk 화합물 002 - Tx 패러다임
3 mg/kg 화합물 002
1 mg/kg 화합물 002
0.3 mg/kg 화합물 002
비히클
P 배설 (mmol)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
7
14
21
28
연구일

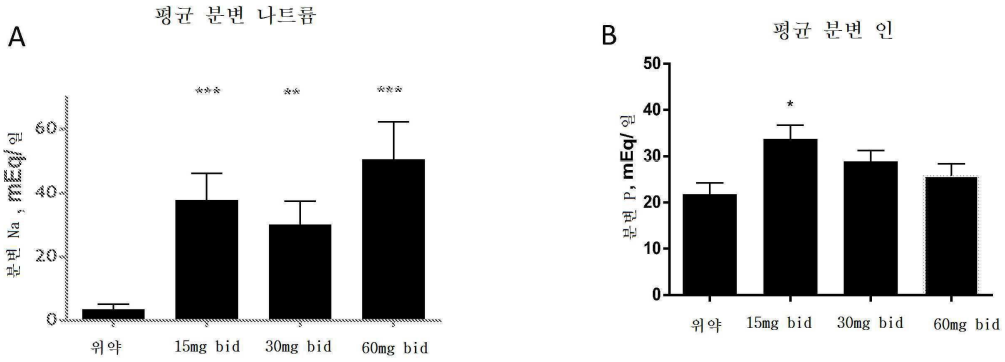
도면12


용량 렌벨라® → RDX5791
오후
오전
4
5
6
7
8
9
10
11
12
1
2
3
4
5
6
7
8
9
개별 대사 우리에서의 16시간
소변 및 분변 분리 - 음식 및 물 자유식
암소(통상적인 섭식 기간)
광

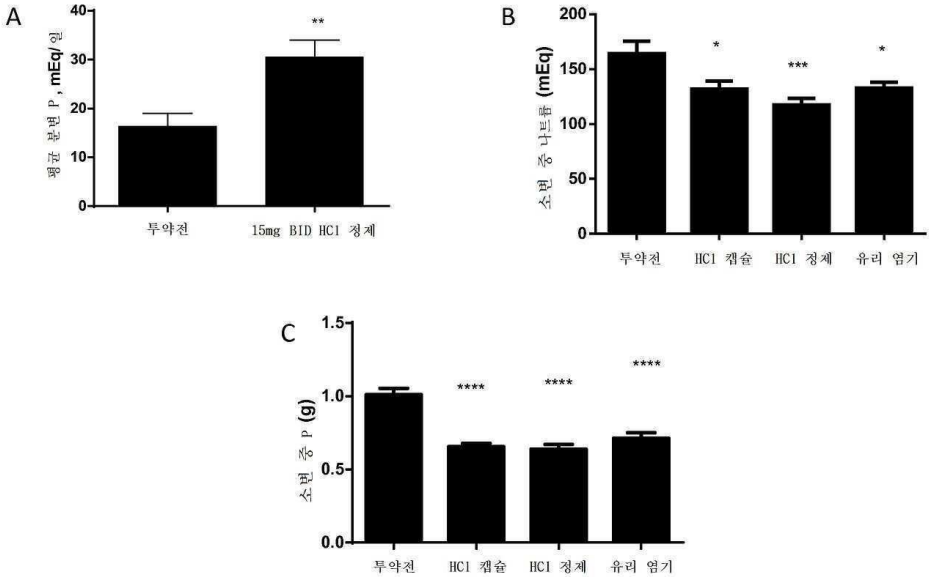
도면13


A
소변 중 P 질량
소변 중 P (mg)
929uP
비히클
렌벨라
0.1
0.3
1
3
화합물 002
mg/kg
B
소변 중 Ca 질량
소변 중 Ca (mg)
C
소변 중 P 배설/섭취
소변 중P배설/먹이P섭취
D
소변 중 Ca 배설/섭취
소변 중Ca배설/먹이Ca섭취

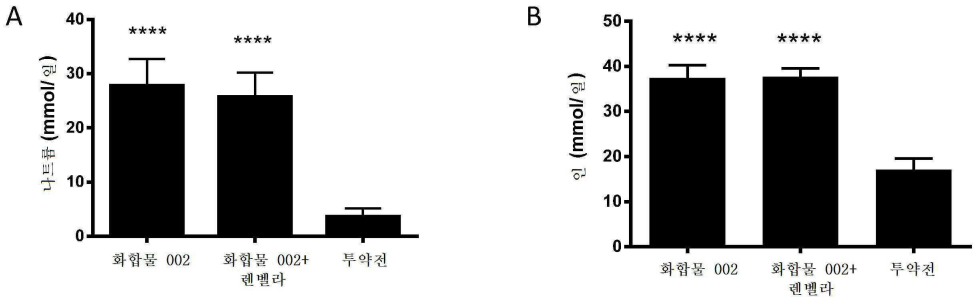
도면14


A
평균 분변 나트륨
분변 Na , mEq/일
위약
15mg bid
30mg bid
60mg bid
B
평균 분변 인
분변 P, mEq/일

도면15


A
평균 분변 P , mEq/일
투약전
15mg BID HCl 정제
B
소변 중 나트륨 (mEq)
투약전
HCl 캡슐
HCl 정제
유리 염기
C
소변 중 P (g)
투약전
HCl 캡슐
HCl 정제
유리 염기

도면16


A
나트륨 (mmol/일)
화합물 002
화합물 002+ 렌벨라
투약전
B
인 (mmol/일)
화합물 002
화합물 002+ 렌벨라
투약전