



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0019220
(43) 공개일자 2020년02월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/52 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/52 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7001656
- (22) 출원일자(국제) 2018년06월22일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년01월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/038893
- (87) 국제공개번호 WO 2018/237211
국제공개일자 2018년12월27일
- (30) 우선권주장
62/524,452 2017년06월23일 미국(US)
62/532,989 2017년07월14일 미국(US)

- (71) 출원인
사무스 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 01983 매사추세츠주 탑스필드 사우스 메인 스트리트 10
- (72) 발명자
월너, 바바라, 피.
미국 02025 매사추세츠주 코하셋 니콜스 로드 40 비
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 71 항

(54) 발명의 명칭 **외상성 뇌 손상 및 이의 후유증에 대한 에피사페롬 저해제 치료법**

(57) 요약

외상성 뇌 손상을 경험했거나 경험하고 있는 대상체를 치료하는 데 특정 Hsp90 저해제를 사용하는 방법이 제공되며, 이는 TBI의 단기 영향을 감소시키고/감소시키거나, 이러한 TBI의 영향 후 장기적 발생 위험 및/또는 중증도를 감소시키는 것을 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

외상성 뇌 손상(TBI)을 경험한 대상체를 치료하기 위한 방법으로서,
TBI 후 2주 이내에 유효량의 BBB-투과성 에피사페롬 저해제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, TBI는 경증 TBI인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, TBI는 중등도 TBI인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, TBI는 중증 TBI인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 TBI 후 5일 이내에 투여되는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 TBI 후 2시간 또는 4시간 이내에 투여되는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 반복적으로 투여되는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 1일 이상 동안 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 투여되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 경구 투여되는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 캡슐, 정제, 로젠지, 실하 제형, 용액 또는 현탁액으로서 제형화되는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 비경구 투여되는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 근육내 투여되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 자동 주입기를 사용하여 투여되는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 비강내로 또는 흡입에 의해 투여되는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 흡입기 또는 분무기를 사용하여 투여되는, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 화학식 I, 또는 화학식 II, 또는 화학식 III, 또는 화학식 IV, 또는 화학식 V, 또는 화학식 VIa 또는 화학식 VIb의 구조를 가지는 화합물인, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 화합물 1인, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 제2 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제 및 제2 치료제는 동시에 투여되는, 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제 및 제2 치료제는 교번 방식으로 투여되는, 방법.

청구항 21

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료제는 항염증제인, 방법.

청구항 22

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료제는 진통제인, 방법.

청구항 23

의상성 뇌 손상(TBI)의 후유증을 감소시키기 위한 방법으로서,
TBI를 경험한 대상체에게 유효량의 BBB-투과성 에피사페롬 저해제를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 후유증 감소는 후유증의 수 감소, 하나 이상의 후유증의 중증도 감소, 하나 이상의 후유증의 지속기간 감소, 및/또는 하나 이상의 후유증의 발생 지연을 포함하는, 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, TBI는 경증 TBI인, 방법.

청구항 26

제23항 또는 제24항에 있어서, TBI는 중등도 TBI인, 방법.

청구항 27

제23항 또는 제24항에 있어서, TBI는 중증 TBI인, 방법.

청구항 28

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 TBI 후 2주 또는 8일 이내에 투여되는, 방법.

청구항 29

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 TBI 후 2시간 또는 4시간 이내에 투여되는, 방법.

청구항 30

제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 반복적으로 투여되는, 방법.

청구항 31

제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 1일 이상 동안 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 투여되는, 방법.

청구항 32

제23항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 경구 투여되는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 캡슐, 정제, 로젠지, 설하 제형, 용액 또는 현탁액으로서 제형화되는, 방법.

청구항 34

제23항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 비경구 투여되는, 방법.

청구항 35

제23항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 근육내 투여되는, 방법.

청구항 36

제23항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 자동 주입기를 사용하여 투여되는, 방법.

청구항 37

제23항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 비강내로 또는 흡입에 의해 투여되는, 방법.

청구항 38

제23항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 흡입기 또는 분무기를 사용하여 투여되는, 방법.

청구항 39

제23항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 화학식 I, 또는 화학식 II, 또는 화학식 III, 또는 화학식 IV, 또는 화학식 V, 또는 화학식 VIa 또는 화학식 VIb의 구조를 가지는 화합물인, 방법.

청구항 40

제23항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 화합물 1인, 방법.

청구항 41

제23항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 제2 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제 및 제2 치료제는 동시에 투여되는, 방법.

청구항 43

제41항에 있어서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제 및 제2 치료제는 교번 방식으로 투여되는, 방법.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료제는 항염증제인, 방법.

청구항 45

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료제는 진통제인, 방법.

청구항 46

제24항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 후유증은 두통 또는 두부의 압박감, 일시적 의식 상실, 정신착란, TBI를 일으킨 외상성 사건 주위의 기억 상실, 현기증, 이명, 메스꺼움, 구토, 어눌한 말투, 응답 지연, 멍한 표정, 피로감, 동공 확장, 시력 저하 및 호흡 곤란으로부터 선택되는, 방법.

청구항 47

제24항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 후유증은 집중력 및 기억력 결핍, 이노성 및/또는 기타 성격 변화, 빛 및/또는 소리에 대한 민감성, 수면 패턴의 변화, 미각 및/또는 후각 능력의 변화, 및 심리적 조절 문제와 우울감으로부터 선택되는, 방법.

청구항 48

유효량의 BBB-투과성 에피사페롬 저해제를 포함하는 경구 제형, 및
외상성 뇌 손상을 치료하기 위한 사용 설명서
를 포함하는 키트.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 경구 제형은 고체 형태인, 키트.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 경구 제형은 캡슐, 정제, 로젠지 또는 설하 제형인, 키트.

청구항 51

제48항에 있어서, 상기 경구 제형은 액체 형태인, 키트.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 액체 형태는 경구 용액 또는 경구 현탁액인, 키트.

청구항 53

유효량의 BBB-투과성 에피사페롬 저해제를 포함하는 비강내 또는 흡입 제형, 및
외상성 뇌 손상을 치료하기 위한 사용 설명서
를 포함하는 키트.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 비강내 또는 흡입 제형은 비강내 제형인, 키트.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 비강내 제형은 스프레이인, 키트.

청구항 56

제53항에 있어서, 상기 비강내 또는 흡입 제형은 흡입 제형인, 키트.

청구항 57

제56항에 있어서, 흡입기를 추가로 포함하는, 키트.

청구항 58

제56항에 있어서, 분무기를 추가로 포함하는, 키트.

청구항 59

유효량의 BBB-투과성 에피사페롬 저해제를 포함하는 비경구 제형, 및
외상성 뇌 손상을 치료하기 위한 사용 설명서
를 포함하는 키트.

청구항 60

제59항에 있어서, 비경구 제형은 주사 가능한 제형인, 키트.

청구항 61

제60항에 있어서, 비경구 제형은 근육내 주사 가능한 제형인, 키트.

청구항 62

제60항 또는 제61항에 있어서, 비경구 제형은 시린지 내에 제공되는, 키트.

청구항 63

제61항에 있어서, 비경구 제형은 자동 주입 장치 또는 시스템 내에 제공되는, 키트.

청구항 64

제48항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 치료제를 추가로 포함하는, 키트.

청구항 65

제64항에 있어서, 제2 치료제는 항염증제인, 키트.

청구항 66

제64항에 있어서, 제2 치료제는 진통제인, 키트.

청구항 67

제64항에 있어서, 제2 치료제는 항염증제 및 진통제인, 키트.

청구항 68

제64항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 키트는 2개 이상의 BBB-투과성 에피사페롬 저해제를 포함하는, 키트.

청구항 69

제64항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 키트는 BBB-투과성 에피사페롬 저해제 및 BBB 불투과성 에피사페롬 저해제를 포함하는, 키트.

청구항 70

제64항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 키트는 다중 용량의 BBB-투과성 에피사페롬 저해제를 포함하는, 키트.

청구항 71

제70항에 있어서, 키트는 계수기를 포함하는, 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원들**

[0002] 본 출원은 2017년 6월 23일에 출원된 미국 가출원 일련번호 62/524,452와, 2017년 7월 14일에 출원된 미국 가출원 일련번호 62/532,989에 대해 35 U.S.C. § 119(e) 하에 우선권을 주장하며, 이들 각각의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] 열 충격 단백질인 Hsp90은, Hsp90, 코-샤페론(co-chaperone) 및 세포 단백질을 포함하는 샤페롬(chaperome)이라 불리는 정상 세포에서 복합체화되지 않거나 약하게 복합체화된 상태로 존재한다. 특정 질환에서, Hsp90은 비정상 단백질과 복합체화되어 다 성분 복합체, 및 에피사페롬(epichaperome)이라 불리는 네트워크를 형성한다. Hsp90은 이러한 복합체를 위한 핵 생성 부위로서 작용하는 것으로 여겨진다. 에피사페롬 성분은 물리적 및 기능적으로 통합되며, 에피사페롬 자체는 세포의 생존, 구체적으로 질환에서의 특정 세포의 생존을 향상시키기 위해 제안된다. 이러한 다양한 기능에 기초하여, 에피사페롬은 암 및 신경퇴행성 질환 치료법을 포함하는 특정 치료법에 대한 표적으로 확인되었다.

발명의 내용

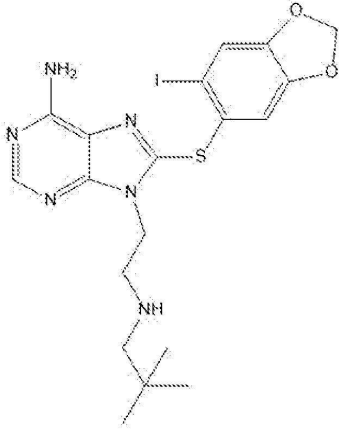
[0004] 본 개시 내용은, 혈액뇌 장벽(BBB)을 통과할 수 있는 Hsp90, Hsp90 동형단백질 및 Hsp90 동족체의 특정 저해제가 외상성 뇌 손상(TBI)의 치료, 및 TBI의 장기 후유증, 예컨대 만성 외상성 뇌병증(CTE)(이에 한정되지 않음)의 예방에 유용하다는 예상치 못한 발견에 부분적으로 근거한다. 이러한 저해제는 본 명세서에서 Hsp90 저해제 또는 에피사페롬 저해제로 지칭된다. 이들 저해제는, Hsp90 동형단백질 및 동족체를 포함하는 Hsp90이 에피사페롬 내에서 복합체화 될 경우 이들 단백질에 선택적으로 결합한다. 혈액-뇌 장벽(BBB)을 통과할 수 있는 Hsp90 저해제(또는 에피사페롬 저해제)는 혈액-뇌 장벽(BBB) 투과성 또는 BBB-투과성 Hsp90 저해제 또는 에피사페롬 저해제로 지칭된다. 본 개시 내용의 저해제는 한 번의 TBI 또는 반복된 TBI를 경험한 대상체에게 예방적 이점을 포함하는 치료적 이점을 제공한다. 일부 경우에, 이러한 저해제의 조기, 및 선택적으로 반복 사용은 급성 TBI의 중증도를 감소시킬 수 있고, 만성 외상성 뇌병증(CTE)(이에 한정되지 않음)과 같은 TBI 후유증의 발생 위험을 감소시키고, 발생을 지연시키고/지연시키거나, 중증도를 감소시킬 수 있다.

[0005] 따라서 일 양태에서, TBI의 발생 후 대략 1시간 내지 6개월에 유효량의 BBB-투과성 에피사페롬 저해제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 외상성 뇌 손상(TBI)을 경험한 대상체를 치료하기 위한 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0006] BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 TBI 후 5개월, 4개월, 3개월, 2개월 또는 1개월 이내에 투여될 수 있다. BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 TBI 후 4주일, 3주일, 2주일 또는 1주일 이내에 투여될 수 있다. BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 TBI 후 2주일 이내에 투여될 수 있다. BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 TBI 후 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2일 또는 1일 이내에 투여될 수 있다. BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 TBI 후 24시간, 20시간, 16시간, 12시간, 8시간, 4시간, 3시간, 2시간 또는 1시간 이내에 투여될 수 있다. BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 TBI 후 1시간 내지 5일 사이에 (그리고 1시간 내지 5일을 포함하여) 투여될 수 있다.

- [0007] BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 1회 또는 1회 이상(반복적으로) 투여될 수 있다. BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 수일 동안 1일 1회 이상 투여될 수 있거나, 수주 동안 1주 1회 이상 투여될 수 있다. 예를 들어 BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 1일 이상 동안 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 투여될 수 있다. 치료 계획의 빈도와 지속기간은 손상의 중증도 또는 증상이 나타날 때, 및/또는 대상체가 경험한 염증의 정도에 따라 달라질 수 있다.
- [0008] 대상체는 뇌진탕성 TBI를 경험했을 수 있다(즉, 대상체는 뇌진탕을 경험함).
- [0009] TBI를 경험한 대상체는, 통상적으로 두통 또는 두부의 압박감, 일시적 의식 상실, 정신착란, TBI를 일으킨 외상성 사건 주위의 기억 상실, 현기증, 이명, 메스꺼움, 구토, 어눌한 말투, 응답 지연(예를 들어, 질문에 대한 대답 지연), 멍한 표정, 피로감, 동공 확장, 시력 저하 및 호흡 곤란을 포함하나 이에 한정되지는 않는 증상들 중 하나 이상을 나타낼 것이다. 하나 이상의 증상이 외상성 사건 직후에 발생하거나, 외상성 사건 후 수 시간 이내 또는 심지어 수 일 이내에 발생할 수 있다. 지연된 증상에는 집중력 및 기억력 결핍, 이노성 및/또는 기타 성격 변화, 빛 및/또는 소리에 대한 민감성, 수면 패턴의 변화, 미각 및/또는 후각 능력의 변화, 및 심리적 조절 문제와 우울감이 포함될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 통상적으로, 치료시에 대상체는 TBI의 임의의 장기적 효과, 예컨대 만성 외상성 뇌병증과 관련된 증상을 나타내지 않는다. 대상체는 통상적으로 타우 엉킴(tau tangle)에 대한 PET 이미징 및/또는 타우병증과 관련된 증상의 수집과 같은 의학적 이미징에 의해 결정될 수 있는 바와 같은 타우병증을 갖지 않는다. 대상체는 또한 통상적으로 신경퇴행성 질환, 예컨대 알츠하이머병(이에 한정되지 않음)을 갖지 않는다. 의학 분야의 당업자는 뇌 질량 이상, 베타-아밀로이드 플라크의 존재 및/또는 축적 등을 포함하는 알츠하이머와 같은 신경퇴행성 질환의 증상 및 생리학적 징후를 알고 있다. 일부 경우에, 뇌진탕 자체는 상기 증상들 중 하나 이상의 존재에 의해 진단될 것이다. 뇌진탕은 경증(mild), 중등도(moderate) 또는 중증(severe)일 수 있다.
- [0010] TBI를 경험한 대상체는, 통상적으로 TBI를 일으킨 외상성 사건을 경험했다. 이러한 사고에는 추락, 고 위험 스포츠, 예컨대 풋볼, 하키, 축구, 럭비, 권투 또는 기타 접촉 스포츠에의 참여, 탑승자 또는 보행자(행인)로서 자동차 충돌에의 관여, 라이더 또는 보행자(행인)로서 자전거 충돌에의 관여, (예를 들어, 군인 또는 구경꾼으로서) 전투에의 참여, 폭탄 폭발과의 근접성을 포함하는 폭탄 폭발에의 노출, 및 신체적 학대, 예컨대 격렬한 머리 흔들림 또는 머리를 세계 얻어맞음을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0011] 일부 경우에, 대상체는 하나 이상의 이전 TBI를 경험했다.
- [0012] BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 경구 투여될 수 있다. 이는, 고체 형태, 예컨대 캡슐, 정제, 로젠지 또는 설하제형으로서, 또는 액체 형태, 예컨대 내복 용액, 현탁액 및 시럽 등으로서 제형화될 수 있다. 이는 고체이지만, 액체 형태로 용해될 수 있거나, 또는 섭취 후 입이나 위장관 안에서 용해 또는 분해되는 형태로서 제형화될 수 있다.
- [0013] BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 (예를 들어, 비강 스프레이로) 비강내, 또는 흡입(예를 들어, 흡입기 또는 분무기(nebulizer))에 의해 투여될 수 있다.
- [0014] 또 다른 구현예에서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 EpiPen과 유사한 자동 주입 장치 또는 시스템을 사용하여 정맥내 또는 근육내 투여될 수 있다.
- [0015] BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 화학식 I, 또는 화학식 II, 또는 화학식 III, 또는 화학식 IV, 또는 화학식 V, 또는 화학식 VIa 또는 화학식 VIb의 구조를 갖는 화합물일 수 있다.

[0016] BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 화합물 1의 구조를 가질 수 있다:



[0017] 식에서, I는 ¹²⁷I(즉, 안정하고, 비방과성인 요오드)이다.

[0018] 일부 구현예에서, 치료적으로 사용될 경우, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 예컨대 방사성동위원소 또는 형광 모이어티에 의해 검출 가능하게 표지되지 않는다.

[0019] BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 뇌 또는 CNS의 염증을 포함하는 대상체의 염증을 감소시키는 양으로 투여될 수 있다. 이러한 염증은 MRI와 같은 이미징 기술, 또는 면역 마커(예컨대 염증성 시토카인 또는 전염증성 시토카인)와 같은 분자 기술, 또는 면역 세포 검출 및 측정 등을 통해 측정될 수 있다. 또한 위에 기술한 바와 같은 TBI 연관 증상을 감소시키기 위해 투여될 수 있다.

[0020] 일부 경우에, 대상체에는 제2 치료제, 예컨대 항염증제(이에 한정되지 않음)가 투여될 수 있다. BBB-투과성 에피사페롬 저해제 및 제2 치료제의 투여는 예를 들어 교번 방식을 포함하여 동시에, 실질적으로 동시에, 또는 시간 간격을 두고 행해질 수 있다. 교번 방식은, 에피사페롬 저해제 투여가 제2 치료제의 투여에 선행하거나 뒤따르고, 이러한 투여는 1회 이상 반복될 수 있음을 의도한다.

[0021] 상기 구현예들은 본 명세서에 기재된 본 개시 내용의 다양한 양태에 동일하게 적용되며, 간결성을 위해 반복되지 않을 것이다.

[0022] 또 다른 양태에서, TBI를 경험한 대상체에게 유효량의 BBB-투과성 에피사페롬 저해제를 투여하는 것을 포함하는, 외상성 뇌 손상(TBI)의 후유증을 감소시키기 위한 방법이 본 명세서에 제공된다. 저해제는 일부 경우에 TBI 후 2주 이내에 투여될 수 있다. TBI의 후유증은 두통, 메스꺼움, 현기증 등과 같은 상기 제공된 증상을 포함하나 이에 한정되지 않는 TBI의 증상을 포함한다. 따라서 본 방법은 증상의 감소, 증상 지속기간의 감소, 예를 들어 혈액을 포함하는 대상체에서의 면역 이펙터 및/또는 면역 세포의 존재 및 양에 의해 측정되는 바와 같은 염증을 감소, TBI 또는 뇌진탕 스코어링 시스템, 예컨대 뇌진탕 표준 평가(Standard Assessment of Concussion)(이에 한정되지 않음)의 맥락에서의 개선(이에 관한 상세한 설명은 본 명세서에 참조로 포함됨)으로 이어질 수 있다.

[0023] 또 다른 양태에서, 본 명세서에 제시된 바와 같은 TBI를 치료하기 위해 사용 설명서와 함께 BBB-투과성 에피사페롬 저해제를 각각 포함하는 다수의 키트가 본 명세서에 제공된다. 특정 키트는 BBB-투과성 에피사페롬 저해제의 경구 제형을 포함한다. 이러한 경구 제형은 고체 형태, 예컨대 캡슐, 정제, 로젠지, 설하 제형 등일 수 있거나, 액체 제형, 예컨대 내복 용액, 시럽 등일 수 있다. 특정 키트는 BBB-투과성 에피사페롬 저해제의 비강내 또는 흡입 제형을 포함한다. 이러한 비강내 또는 흡입 제형은 비강 스프레이, 흡입기 또는 분무기로 투여하도록 의도된 제형 등일 수 있다. 특정 키트는 BBB-투과성 에피사페롬 저해제의 비경구 제형을 포함한다. 이러한 비경구 제형은 시린지, 또는 EpiPen과 유사한 자동 주입 장치 내에 수용될 수 있다. 키트는, (예를 들어 흡입기에서와 같은 카운터를 포함함으로써) 대상체에게 투여되는 용량을 측정하도록 선택적으로 설계될 수 있는 분배 장치 또는 시스템을 포함할 수 있다. 이러한 키트는 추가의 에피사페롬 저해제를 포함할 수 있으며, 이는 BBB-투과성 이거나 아닐 수 있다. 이러한 키트는 하나 이상의 제2 치료제, 예컨대 항염증제 및 진통제(이에 한정되지 않음)를 추가로 포함할 수 있다.

[0024] 일부 구현예에서, 치료적으로 사용될 경우, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 검출 가능하게 표지되지 않으며,

본 방법은 저해제 투여 후 대상체의 이미징을 포함하지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0026] 본 발명의 기타 다른 장점 및 신규의 특징은 본 발명의 각종 비제한적인 구현예의 하기 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 본 명세서 및 참고로 포함된 문헌이 상충 및/또는 부합하지 않는 개시 내용을 포함하는 경우, 본 명세서가 우선할 것이다. 참고로 포함된 둘 이상의 문헌이 서로에 대해 상충 및/또는 부합하지 않는 개시 내용을 포함한다면, 더 늦은 유효 일자를 갖는 문헌이 우선할 것이다.
- [0027] 본 개시 내용은, 외상성 뇌 손상(TBI) 후 조기 개입이 단일 또는 반복된 TBI의 단기 및/또는 장기 후유증의 발병 위험을 감소시키고, 발병을 지연시키고/지연시키거나, 중증도를 감소시킨다는 놀라운 발견을 전제로 한다. 더욱 구체적으로 이러한 조기 개입은, 에피사페롬 내에서 복합체화되기 때문에 Hsp90(즉, Hsp90 및/또는 Hsp90 동형단백질 및/또는 Hsp90 동족체, 예컨대 GRP94 및 TRAP1(이에 한정되지 않음))에 선택적으로 결합하는 제제의 사용을 포함하며, 따라서 에피사페롬의 구조, 및 궁극적으로는 기능을 방해할 수 있다. 이러한 에피사페롬 저해제는 또한 혈액뇌 장벽(BBB)을 통과하는 능력에 기초하여 선택되므로, 본 명세서에서 BBB-투과성 에피사페롬 저해제로도 지칭된다.
- [0028] 이러한 에피사페롬 저해제는 적어도 부분적으로 Hsp90 활성을 억제함으로써 기능하며, 이는 결과적으로 Hsp70 활성을 향상시키고, TBI 직후 발생하는 염증의 수준을 감소시킨다. TBI 직후 발생하는 염증을 감소시키는 것이, 더 중증인 병태, 예컨대 만성 외상성 뇌병증(CTE)이 나중에 발생할 가능성에 영향을 미칠 것이라는 것은 지금까지 인식되지 않았다. 대상체가 반복적인 TBI를 경험한 후 수 년 동안 CTE가 발생한다는 더 확실해지고 있는 증거물이 있다. CTE를 치료하기 위해 특정 제제가 제안되었지만, CTE에 대해 현재 승인된 치료법은 없다. 본 명세서에 제공된 방법의 하나의 이점은, 심지어 TBI 후 매우 초기에 투여될 경우에도 치료의 효력이 있다는 것이다. 대상체가 반복적인 뇌진탕과 같은 1회 또는 반복된 TBI를 경험한 후 대상체에서 CTE가 발생할 가능성을 감소시키는 접근법은 현재 없다. 그러나 본 개시 내용은 그러한 방법을 제공한다.
- [0029] 이러한 조기 개입은 TBI 후 수 시간 이내, 또는 수일, 수주 또는 수 개월 이내에 이루어질 수 있고, TBI 발생 또는 TBI와 관련된 비교적 단기적인(또는 조기) 증상의 발생과 관련하여 시간이 정해질 수 있다. 대상체는 대상체가 경험한 모든 TBI 후에 이러한 치료를 받을 수 있다. TBI 후 초기에 관찰된 단기 염증에 대한 치료의 효과를 결정하기 위해 대상체를 모니터링할 수 있다.
- [0030] 본 개시 내용은, Hsp90이 에피사페롬 내에서 복합체화될 경우 Hsp90에 결합하여 이에 의해 에피사페롬 구조, 및 궁극적으로는 그의 기능을 불안정하게 하는 제제를 사용하여, 외상성 뇌 손상(TBI)의 단기 및 장기 효과를 감소시키는 것을 포함하는 외상성 뇌 손상(TBI)의 치료 방법을 제공한다. 이러한 저해제는, 전염증 매개인자 수준의 감소 및/또는 소염 매개인자 수준의 증가에 의해 나타날 수 있는 바와 같은, TBI와 관련된 염증을 감소시킬 수 있다. 적합한 저해제는 혈액뇌 장벽(BBB)을 통과할 수 있고, 따라서 본 명세서에서 BBB-투과성으로 지칭된다. 본 개시 내용은 TBI 후 특정 BBB-투과성 에피사페롬 저해제의 투여를 포함하는 방법을 제공한다. 에피사페롬 저해제는 TBI 후 한 시간 이내를 포함하지만 이에 한정되지 않는 초기에 투여될 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 에피사페롬 저해제는 1~2주 이상 동안 1일 1회 이상(이에 한정되지 않음)을 포함하여 TBI 후 반복적으로 투여될 수 있다. 이러한 방식으로, 에피사페롬 저해제는 표적화될 수 있고, 따라서 에피사페롬의 형성을 방해할 수 있다. 에피사페롬은 TBI 후 스트레스 세포 조건의 결과로서 초기에 형성되기 시작할 수 있다. 에피사페롬 저해제 투여는 TBI의 염증 또는 기타 더 명백한 증상이 대상체에 존재하는 한 오래 계속될 수 있다.
- [0031] 본 명세서에 제공된 특정 방법 및 생성물은 BBB-투과성 에피사페롬 저해제의 전달을 위한 특정 제형에 관한 것이다. 이러한 제형은, 의식이 있든 의식이 없든, 어린이(예컨대 유아)이든 성인이든, 반응성이든 비반응성이든 대상체에게 용이하게 투여되는 제형이다.
- [0032] 이들 방법은, 이러한 TBI로부터 직접적으로 또는 간접적으로 발생하는 증상의 수, 중증도 및/또는 지속기간의 감소, 대상체의 염증 및 그의 임의의 후속 효과(downstream effect)의 감소를 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 방식 중 하나에서 TBI를 경험한 대상체에게 치료적 이점을 제공한다.
- [0033] **에피사페롬 저해제**
- [0034] 간결성을 위해, 용어 Hsp90은 본 명세서에서 Hsp90, 그의 동형단백질 및 그의 동족체, 예컨대 이에 제한되지는 않지만 GRP94 및 TRAP1을 총괄적으로 지칭하기 위해 사용될 것이다. 이에 따라, 본 개시 내용의 Hsp90 저해제는, Hsp90 및/또는 Hsp90 동형단백질 및/또는 Hsp90 동족체(GRP94 및 TRAP1)을 포함하지만 이에 제한되지는

않음)를 저해한다. 다시 간결성을 위해, Hsp90(세포질 내 Hsp90-알파 및 Hsp90-베타), Hsp90 동형단백질 및 Hsp90 동족체, 예컨대 이에 제한되지 않지만 GRP94(소포체 내에서 발견되는 Hsp90의 형태) 및 TRAP1(미토콘드리아 내에서 발견되는 Hsp90의 형태)의 저해제는 총괄적으로 본 명세서에서 Hsp90 저해제 또는 에피사페롬 저해제로서 지칭된다. 더욱 구체적으로, 혈액뇌 장벽(BBB)을 통과할 수 있는 Hsp90 저해제는 혈액뇌 장벽(BBB) 투과성 또는 BBB-투과성 Hsp90 저해제로 지칭된다.

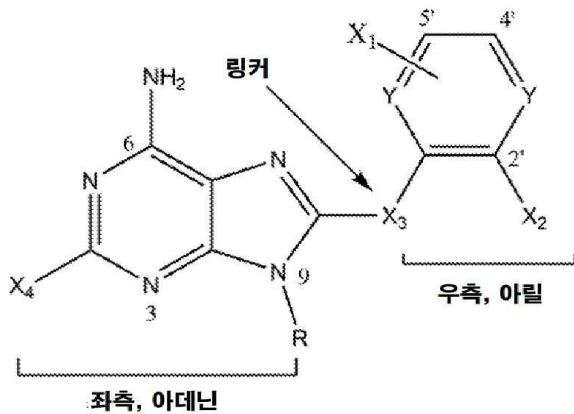
[0035] 본 개시 내용은 에피사페롬의 형성 또는 안정성, 및 따라서 궁극적으로 그의 기능 또는 활성을 방해하는 BBB-투과성 에피사페롬 저해제를 제공한다. TBI와 그의 후속 후유증의 조기 치료의 맥락에서 에피사페롬을 표적하는 능력은, 염증의 감소, 전염증성 및 염증성 시토카인 수준의 감소, 항염증성 시토카인 수준의 증가, Hsp70과 같은 보호 열 충격 단백질 수준의 증가, 뉴런의 보호, 타우 엉킴 및 신경세포섬유 엉킴 형성의 감소, 베타 아밀로이드 플라크 생성의 감소로 이어질 수 있다.

[0036] 따라서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는, Hsp90이 에피사페롬에서 복합체화될 경우 Hsp90에 선택적으로 결합할 수 있으며(그러나 복합체화되지 않은 형태에, 또는 사페롬에서 단지 약하게 결합함), 그에 의해 에피사페롬의 안정성, 및 궁극적으로는 기능을 방해하는 화합물로서 정의된다. 복합체화되지 않은 형태의 Hsp90에 비해 에피사페롬에서의 Hsp90에 선택적으로 결합하는 화합물의 능력은, Hsp90의 두 형태 모두에 대한 화합물의 결합 친화도가 측정되는 표준 결합 분석을 통해 결정될 수 있다. 적합한 선택적인 Hsp90 저해제는, 복합체화되지 않은 Hsp90보다 에피사페롬-복합체화된 Hsp90에 대해, 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 10배, 20배, 50배, 100배 또는 1000배 더 큰 결합 친화도를 가질 수 있다. 예를 들어 이러한 저해제는, 에피사페롬-복합체화된 Hsp90에 대해 나노몰 범위의 EC50, 및 (예를 들어 정상의 스트레스를 받지 않은 세포에 존재할 수 있는 바와 같이) 복합체화되지 않거나 사페롬-복합체화된 Hsp90에 대해 마이크로몰 범위의 EC50을 가질 수 있다.

[0037] 본 명세서에 제공된 방법에 사용된 특정 저해제는 또한 혈액뇌 장벽(BBB)을 통과할 수 있어야 한다. 화합물의 BBB-투과성을 결정하기 위한 분석은 당 분야에 알려져 있으며, 본 명세서에 논의되어 있다.

[0038] 본 명세서에 제공된 특정 에피사페롬 저해제는, 일반적으로 퓨린 스캐폴드 저해제로 지칭된다. 본 개시 내용의 에피사페롬 저해제의 한 부류는 하기 화학식 I의 일반 구조를 가지는 퓨린-스캐폴드 화합물이다:

[0039] [화학식 I]



[0040]

[0041] 식에서, 각각의 Y는 독립적으로 C, N 또는 O로서 선택되며, Y가 O인 경우, 이중 결합은 사라지거나 재배열되어 고리의 아릴 성질이 유지되고, 일부 경우에 선택적으로 2개의 Y 모두가 C 또는 N 또는 O인 경우,

[0042] R은 수소, 선택적으로 이중원자, 예컨대 N 또는 O를 포함하는 C1 내지 C10 알킬, 알케닐, 알킬닐 또는 알콕시알킬 기, 또는 링커를 통해 N9에 연결된 표적 모이어티이고;

[0043] X4는 수소 또는 할로젠, 예를 들어 F 또는 Cl 또는 Br이고;

[0044] X3은 CH2, CF2S, SO, SO2, O, NH 또는 NR2(여기서 R2는 알킬임)이고;

[0045] X2는 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로젠화 알콕시, 하이드록시알킬, 피롤릴, 선택적으로 치환된 아릴옥시, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카바밀, 아미도, 알킬아미도 디알킬아미도, 아실아미노, 알킬설포닐아미도, 트리할로메톡시, 트리할로카본, 티오알킬, SO2.알킬, COO-알킬, NH2, OH, CN, SO2X5, NO2, NO, C=SR2, NSO2X5, C=OR2이며, 여기서 X5는 F, NH2, 알킬 또는 H이고, R2는 알킬, NH2, NH-알킬 또는 O-알킬이고;

[0046] X1은 아릴기 상 4' 및 5' 위치에 배치된 동일하거나 상이할 수 있는 2개의 치환기를 나타내며, 여기서 X1은 할로젠, 알킬, 알콕시, 할로겐화 알콕시, 하이드록시알킬, 피롤릴, 선택적으로 치환된 아릴옥시, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카바밀, 아미도, 알킬아미도 디알킬아미도, 아실아미노, 알킬설포닐아미도, 트리할로메톡시, 트리할로카본, 티오알킬, SO₂-알킬, COO-알킬, NH₂, OH, CN, SO₂X₅, NO₂, NO, C=SR₂ NSO₂X₅, C=OR₂로부터 선택되며, 여기서 X₅는 F, NH₂, 알킬 또는 H이고, R₂는 알킬, NH₂, NH-알킬 또는 O-알킬, C1 내지 C6 알킬 또는 알콕시이거나; X1은 화학식 -O-(CH₂)_n-O-를 갖고, 식에서 n은 0 내지 2의 정수이고, 산소 중 하나는 아릴 고리의 5'-위치에서, 그리고 다른 하나는 4'-위치에서 결합된다.

[0047] 우측 아릴 기는 나타낸 바와 같이 페닐일 수 있거나, 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 우측 아릴 기는 피리미딘과 같이 질소-함유 방향족 헤테로사이클일 수 있다.

[0048] 본 발명의 조성물의 특정 바람직한 구현예에서, 우측 아릴 기 X1은 화학식 -O-(CH₂)_n-O-를 갖고, 식에서 n은 10 내지 2, 바람직하게는 1 또는 2의 정수이고, 산소 중 하나는 아릴 고리의 5'-위치에서 결합되고 다른 하나는 4'-위치에서 결합된다. 본 발명의 다른 특정 구현예에서, 치환기 X1은 아릴 고리의 4' 및 5'-위치에서 알콕시 치환기, 예를 들어 메톡시 또는 에톡시를 포함한다.

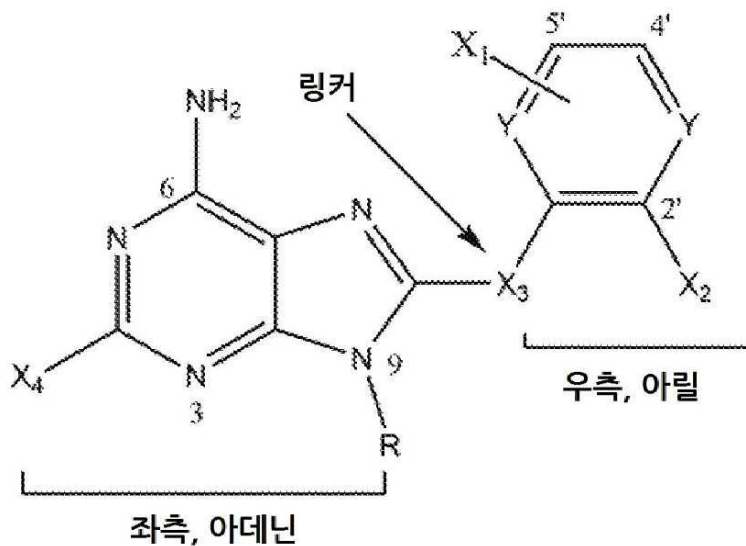
[0049] 본 발명의 특정 구현예에서, 치환기 X2는 할로젠이다.

[0050] 본 발명의 특정 구현예에서, 링커 X3은 S이다. 본 발명의 다른 특정 구현예에서, 링커 X3은 CH₂이다.

[0051] 본 발명의 특정 구현예에서, R은 펜트-4-이닐 치환기이다. 본 발명의 다른 특정 구현예에서, R은 헤테로원자, 예를 들어 질소를 함유한다. R이 H 또는 펜트-4-이닐인 다른 동일한 화합물에 비해 화합물의 용해도를 증가시키는 바람직한 R 기는 -(CH₂X_n-N-R10R11R12, 식에서 m은 2 또는 3이고, 식에서 R10,12는 수소, 메틸, 에틸, 에텐, 에틴, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, 에톡시, 시클로펜틸, N을 포함하는 3- 또는 6-원 고리를 형성하는 알킬 기, 또는 질소와 함께 6-원 고리를 형성하는 2차 또는 3차 아민으로부터 독립적으로 선택된다. 특정 예에서, R10 및 R11은 둘 모두 메틸이거나, R10 및 Rn 중 하나는 메틸이고 다른 하나는 에틴이다.

[0052] 본 개시 내용의 에피사피름 저해제의 또 다른 부류는 화학식 II의 일반 구조식을 갖는 퓨린 스캐폴드 화합물이다:

[0053] [화학식 II]



[0054]

[0055] 식에서 R은 수소, C1 내지 C10 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 알콕시알킬 기이며, 선택적으로 N 또는 O와 같은 헤테로원자를 포함하고, 선택적으로 2'-위치에 연결되어 8 내지 10원 고리를 형성하고;

[0056] 식에서 Y는 C, N, S 또는 O로서 독립적으로 선택되는 Y1 및 Y2로서 간주되며, 단 Y1 및/또는 Y2가 O인 경우는 고리의 아릴 성질을 유지하기 위해 이중 결합이 없거나 재배열되고;

[0057] X4는 수소, 할로젠, 예를 들어 F 또는 Cl, 또는 Br이고;

[0058] X3은 CH₂, CF₂, S, SO, SO₂, O, NH, 또는 NR₂(식에서, R₂는 알킬임)이고;

[0059] X2는 할로젠, 알킬, 할로젠화 알킬, 알콕시, 할로젠화 알콕시, 히드록시알킬, 피롤릴, 선택적으로 치환된 아릴 옥시, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카바밀, 아미도, 알킬아미도 디알킬아미도, 아실아미노, 알킬설폰닐아미도, 트리할로메톡시, 트리할로카본, 티오알킬, SO₂ 알킬, COO-알킬, NH₂ OH, 또는 CN 또는 R에 의해 형성된 고리의 일부이고;

[0060] X1은 아릴 기 상에서의 하나 초과와 치환기를 나타내고, 단 X1은 5'-위치에서의 적어도 하나의 치환기를 나타내고, 5'-위치에서의 상기 치환기는 X2와 동일한 선택지로부터 선택되는 C1 내지 C6 알킬 또는 알콕시이거나; 또는 X1은 화학식 -O-(CH₂)_n-O-을 갖고, 식에서 n은 1 또는 2이고, 산소 중 하나는 아릴 고리의 5'-위치에서 결합되고 다른 하나는 4'-위치에서 결합된다.

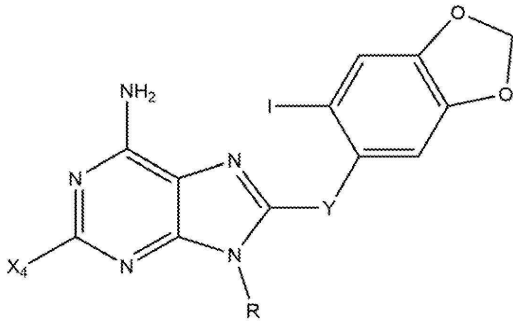
[0061] 우측 아릴 기는 페닐일 수 있거나, 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 우측 아릴 기는 질소-함유 방향족 헤테로사이클, 예컨대 피리미딘일 수 있다.

[0062] 본 발명의 조성물의 특정 구현예에서, 우측 아릴 기는 2' 및 5'-위치에서만 치환된다. 다른 구현예에서, 우측 아릴 기는 2', 4', 및 5'-위치에서 치환된다. 또 다른 구현예에서, 우측 아릴 기는 4' 및 5'-위치에서만 치환된다. 당업자가 이해할 바와 같이, 번호매김은 그려진 것과 같은 구조를 기초로 하며, 헤테로원자의 삽입과 같은 구조에서의 변화는 공식적인 명명법의 목적을 위한 번호매김을 변경시킨다.

[0063] 본 발명의 조성물의 다른 특정 구현예에서, 우측 아릴 기는 2'-위치에서 치환기를 갖고, X1은 화학식 -X-Y-Z-를 갖고, X 및 Z는 4' 및 5'-위치에서 우측 아릴 기에 연결되고, 여기서 X, Y 및 Z는 단일 또는 이중 결합에 의해 연결되고, 원자가를 충족시키는 데 적절한 수소, 알킬 또는 기타 다른 치환을 갖는, 독립적으로 C, N, S 또는 O이다. 일부 구현예에서, X, Y 및 Z 중 적어도 하나는 탄소 원자이다. 특정 일 구현예에서, X1은 -O-(CH₂)_n-O-이고, 식에서 n은 1 또는 2이고, 산소 원자 중 하나는 아릴 고리의 5'-위치에서 결합되고, 다른 하나는 4'-위치에서 결합된다.

[0064] 일부 구현예에서, 화합물은 **화학식 III**의 구조식을 가졌다:

[0065] [화학식 III]



[0066] 식에서,
[0067] Y는 -CH₂- 또는 S이고,

[0068] X₄는 수소 또는 할로젠이고,

[0069] R은 선택적으로 아미노 질소 상에서 알킬, 알케닐 및 알키닐 치환기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 하나 또는 두 개의 탄소 함유 치환기로 치환되는 아미노 알킬 모이어티이며, 여기서 아미노 알킬 모이어티에서 탄소의 총 수는 1 내지 9이고, 여기서 화합물은 선택적으로 산 부가 염 형태이다.

[0070] 일부 구현예에서, R은 -(CH₂)_m-N-R₁₀R₁₁이고, 식에서 m은 2 또는 3이고, R₁₀ 및 R₁₁은 수소, 메틸, 에틸, 에테닐, 에티닐, 프로필, 이소프로필, t-부틸 및 이소부틸로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, Y는 S이다.

[0071] 일부 구현예에서, R은 2-(메틸, t-부틸 아미노)에틸, 2-(메틸, 이소프로필 아미노)에틸, 2-(에틸, 이소프로필 아미노)에틸, 3-(이소프로필 아미노)프로필, 3-(t-부틸 아미노)프로필, 2-(이소프로필 아미노)에틸, 3-(에틸 아미노)프로필, 및 3-(에틸, 메틸 아미노)프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다.

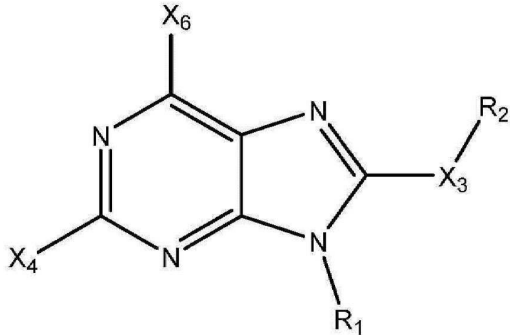
[0072] 일부 구현예에서, R은 2-(메틸, t-부틸 아미노)에틸, 2-(메틸, 이소프로필 아미노)에틸, 2-(에틸, 이소프로필 아미노)에틸, 3-(이소프로필 아미노)프로필, 3-(t-부틸 아미노)프로필, 2-(이소프로필 아미노)에틸, 3-(에틸 아미노)프로필, 및 3-(에틸, 메틸 아미노)프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0073] 일부 구현예에서, 화합물에서 I는 ¹²⁴I, ¹³¹I, 또는 ¹²³I이다.

[0074] 일부 구현예에서, 화합물에서 I는 ¹²⁷I(즉, 안정하고, 비-붕괴성인 요오드)이다.

[0075] 본 개시 내용의 에피사페롬 저해제의 또 다른 부류는 **화학식 IV**의 일반 구조식, 또는 이의 산 부가 염을 갖는다:

[0076] [화학식 IV]



[0077]

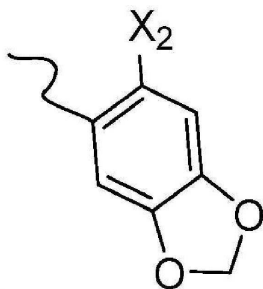
[0078] 식에서, X₄는 수소 또는 할로젠이고;

[0079] X₆은 아미노이고;

[0080] X₃는 원자가를 충족시키기 위해 필요에 따라 수소를 갖는 C, O, N, 또는 S, 또는 CF₂, SO, SO₂ 또는 NR₃(식에서, R₃은 알킬임)이고;

[0081] R₁은 3-((2-히드록시에틸)(이소프로필)아미노)프로필, 3-(메틸(프로프-2-이닐)아미노)프로필, 3-(알릴(메틸)아미노)프로필, 3-(시클로헥실(2-히드록시에틸아미노)프로필, 3-(4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일)프로필, 2-(이소프로필아미노)에틸, 2-(이소부틸아미노)에틸, 또는 2-(네오펜틸아미노)에틸, 2-(시클로프로필메틸아미노)에틸, 2-(에틸(메틸)아미노)에틸, 2-(이소부틸(메틸)아미노)에틸, 및 2-(메틸(프로프-2-이닐)아미노)에틸, 또는 이의 산 부가염으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0082] R₂는

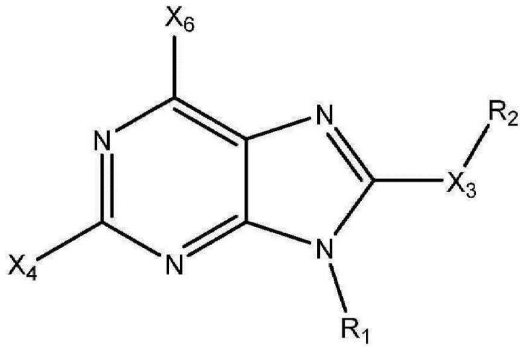


[0083]

[0084] 이고, 식에서 X₂는 할로젠이다.

[0085] 본 개시 내용의 에피사페롬 저해제의 또 다른 부류는 **화학식 V**의 일반 구조식, 또는 이의 산 부가염을 갖는다:

[0086] [화학식 V]



[0087]

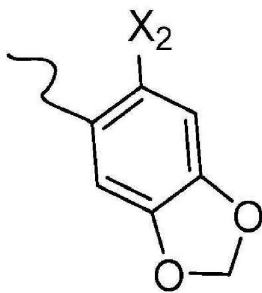
[0088] 식에서, X₄는 수소 또는 할로겐이고;

[0089] X₆은 아미노이고;

[0090] X₃은 원자가를 충족시키기 위해 필요에 따라 수소를 갖는, C, O, N, 또는 S, 또는 CF₂, SO, SO₂ 또는 NR₃(식에서, R₃은 알킬임)이고;

[0091] R₁은 2-(이소부틸아미노)에틸 또는 2-(네오펜틸아미노)에틸, 또는 이의 산 부가염이고;

[0092] R₂는



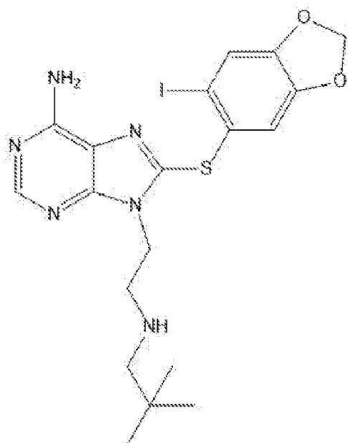
[0093]

[0094] 이고, 식에서 X₂는 할로젠이다.

[0095] 일부 구현예에서, R₁은 2-(네오펜틸아미노)에틸이다.

[0096] 일부 구현예에서, R₁은 2-(이소부틸아미노)에틸이다.

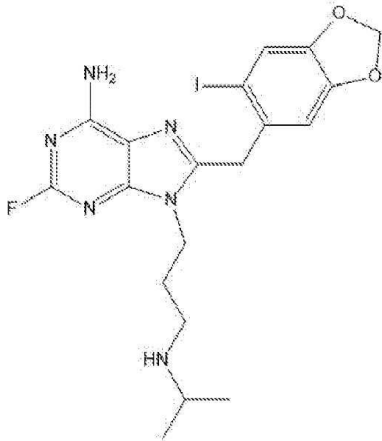
[0097] 일부 구현예에서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 하기 구조를 갖는다:



[0098]

[0099] 식에서, I는 ^{127}I (즉, 안정하고 비붕괴성인 요오드)이다(본 명세서에서 **화합물 1**로서 지칭됨).

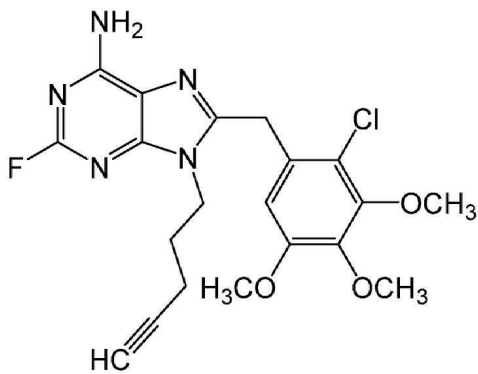
[0100] 일부 구현예에서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 하기 구조를 갖는다:



[0101]

[0102] 식에서, F는 안정하고, 비붕괴성인 플루오르이고, I는 ^{127}I (즉, 안정하고 비붕괴성인 요오드)이다(본 명세서에서 **화합물 2**로 지칭됨).

[0103] 일부 구현예에서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 하기 구조를 갖는다:

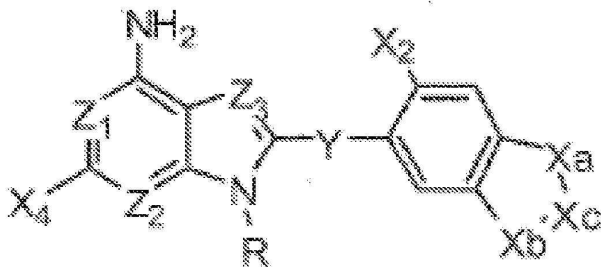


[0104]

[0105] 식에서, F는 안정하고, 비붕괴성인 플루오르임이다(본 명세서에서 **화합물 3**으로 지칭됨).

[0106] 본 개시 내용의 에피사페롬 저해제의 또 다른 부류는 **화학식 VI**의 일반 구조식을 갖는다:

[0107] [화학식 VI]



[0108]

[0109] 식에서,

[0110] (a) 각각의 Z1, Z2 및 Z3은, 원자가를 충족시키기 위해 필요에 따라 H 치환기를 갖는, 독립적으로 C 또는 N이고;

[0111] (b) Xa, Xb 및 Xc는 모두, 두 개의 단일 또는 하나의 단일 결합 및 하나의 이중 결합에 의해 연결된, 탄소(C)이고;

- [0112] (c) Y는 -CH₂- 또는 -S-이고;
- [0113] (d) X₄는 수소 또는 할로젠이고;
- [0114] (e) 조합된 X₂ 및 R은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

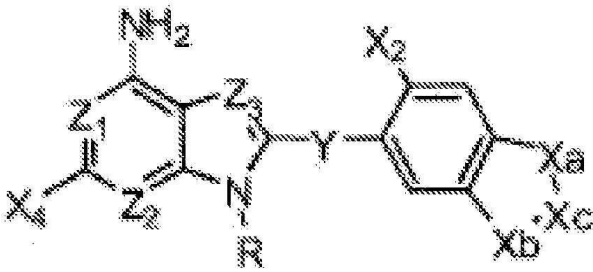
[0115] (i) X₂는 할로젠이고, R은 1차 아미노-알킬, 2차 또는 3차 알킬-아미노-알킬, 아릴-알킬, 또는 비방향족 헤테로 사이클-알킬이고, 여기서 아민의 질소 및 헤테로사이클의 헤테로원자는 원자를 충족시키기 위해 치환되며, 단, R은 피페리딘 모이어티가 아님; 및

[0116] (ii) X₂는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 포화 또는 불포화 헤테로사이클, 아릴, 아릴옥시, 알콕시, 할로젠화 알콕시, 알케닐옥시, 히드록시알킬, 아미노, 알킬아민, 디알킬아미노, 아실아미노, 카바밀, 아미도, 디알킬아미도, 알킬아미도, 알킬설포아미도, 설포아미도, 트리할로카본, -티오알킬, SO₂-알킬, -COO-알킬, OH 또는 알킬-CN, 또는 R에 의해 형성된 고리의 일부로 이루어진 군으로부터 선택됨; 및

[0117] R은 하기 표 A에서 열거된 바와 같은 기임.

[0118] 본 개시 내용의 에피사페름 저해제의 또 다른 부류는 **화학식 VIa**의 일반 구조식을 갖는다:

[0119] [화학식 VIa]



- [0120] 식에서,
- [0121] (a) 각각의 Z₁, Z₂ 및 Z₃은, 원자를 충족시키기 위해 필요에 따라 H 치환기를 갖는, 독립적으로 C 또는 N이고;
- [0122] (b) X_a, X_b 및 X_c는 모두, 두 개의 단일 또는 하나의 단일 결합 및 하나의 이중 결합에 의해 연결된, 탄소이고, 여기서
- [0123] (c) Y는 -CH₂- 또는 -S-이고;
- [0124] (d) X₄는 수소 또는 할로젠이고;
- [0125] (e) 조합된 X₂ 및 R은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:
- [0126] (i) X₂는 할로젠이고, R은 1차 아미노-알킬, 2차 또는 3차 알킬-아미노-알킬, 아릴-알킬, 또는 비방향족 헤테로 사이클-알킬이고, 여기서 아민의 질소 및 헤테로사이클의 헤테로원자는 원자를 충족시키기 위해 치환되며, 단 R은 피페리디노 모이어티가 아님; 및
- [0127] (ii) X₂는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 시클로알케닐, 포화 또는 불포화 헤테로사이클, 아릴, 아릴옥시, 알콕시, 할로젠화 알콕시, 알케닐옥시, 히드록시알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 카바밀, 아미도, 디알킬아미도, 알킬아미도, 알킬설포아미도, 설포아미도, 트리할로카본, -티오알킬, SO₂-알킬, -COO-알킬, OH 또는 알킬-CN, 또는 R에 의해 형성된 고리의 일부로 이루어진 군으로부터 선택됨, 및 R은 표 A에서 열거된 기임.
- [0128] 화학식 VIa의 일부 구현예에서, X₂는 할로젠이 아니다.
- [0129] 화학식 VIa의 일부 구현예에서, X₂는 알키닐이다.
- [0130] 화학식 VIa의 일부 구현예에서, 화학물은 8-((6-에티닐-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9-(3-(이소프로필아미노)프로필)-9H-푸린-6-아민; 1-(3-(2-(6-아미노-8-(6-에티닐-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일티오)-9H-푸린-

9-일)에틸)피페리딘-1-일)에타논; 1-(3-(3-(6-아미노-8-(6-에티닐-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일티오))-9H-푸린-9-일)프로필)피롤리딘-1-일)에타논; 8-((6-에티닐-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9-(2-(네오펜틸아미노)에틸)-9H-푸린-6-아민; 5-(6-아미노-8-(6-에티닐-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일티오))-9H-푸린-9-일)펜탄-1-설폰아미드; 1-(4-(3-(6-아미노-8-(6-에티닐-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일티오))-9H-푸린-9-일)프로필)피페리딘-1-일)에타논; 9-(3-(tert-부틸아미노)프로필)-8-(6-에티닐-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일티오)-9H-푸린-6-아민; 1-아세틸-3-(3-(6-아미노-8-(6-에티닐-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오))-9H-푸린-9-일)프로필)이미다졸리딘-2-온; 8-((6-에티닐-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9-(2-(1-메틸피페리딘-2-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; 8-((6-에티닐-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9-(2-(1-메틸피페리딘-3-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; 8-((6-에티닐-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9-(2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-3-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; 1-(3-(2-6-아미노-8-((6-에티닐-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-2-플루오로-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-일)에타논; 9-(3-(tert-부틸아미노)프로필)-8-((6-에티닐-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-2-플루오로-9H-푸린-6-아민; 6-(6-아미노-8-((6-에티닐-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-2-플루오로-9H-푸린-9-일)핵산아미드; 1-(3-(6-아미노-8-((6-에티닐-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-2-플루오로-9H-푸린-9-일)프로필)피롤리딘-3-온; 4-(6-아미노-8-((6-에티닐-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-2-플루오로-9H-푸린-9-일)부탄-1-설폰아미드; 8-((6-에티닐-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-2-피우오로-9-(3-(이소프로필아미노)프로필)-9H-푸린-6-아민; 8-((6-에티닐-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-2-플루오로-9-(2-(네오펜틸아미노)에틸)-9H-푸린-6-아민; 3-(2-(6-아미노-8-((6-에티닐-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-2-플루오로-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-설폰아미드; 8-((6-에티닐-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-2-플루오로-9-(2-(1-메틸피페리딘-2-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; 및 8-((6-에티닐-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-2-플루오로-9-(2-(1-메틸피페리딘-3-일)에틸)-9H-푸린-6-아민으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0132] 화학식 VIa의 일부 구현예에서, X2는 헤테로아릴이다.

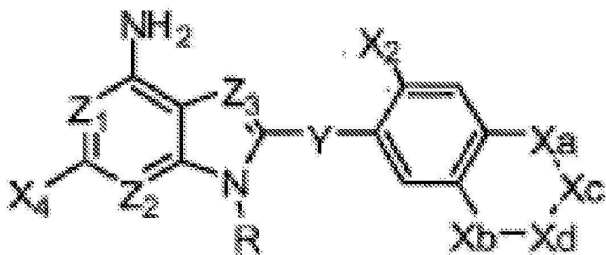
[0133] 화학식 VIa의 일부 구현예에서, 화합물은: 8-((6-(푸린-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9-(3-(이소프로필아미노)프로필)-9H-푸린-6-아민; 9-(3-(이소프로필아미노)프로필)-8-((6-(옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9H-푸린-6-아민; 1-(3-(2-(6-아미노-8-(6-(옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오))-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-일)에타논; 3-(2-(8-(6-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오))-6-아리모-9H-푸린-9-일)에틸)피페리카브알데히드; N-(2-((2-(6-아미노-8-((6-(옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오))-9H-푸린-9-일)에틸)아미노)에틸)설파미드; 3-(2-(6-아미노-8-(6-(옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오))-9H-푸린-9-일)에틸)아미노)-N-히드록시프로판아미드; 9-(3-(이소프로필아미노)프로필)-8-((6-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9H-푸린-6-아민; 8-((6-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9-(2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-3-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; 9-(3-아미노프로필)-8-((6-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9H-푸린-6-아민; 9-(3-(tert-부1일아미노)프로필)-8-(6-(4-메틸트몰(memyltm^o1)-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9H-푸린-6-아민; 8-((6-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9-(2-(네오펜틸아니노)에틸)-9H-푸린-6-아민; 1-(6-아미노-8-((6-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오))-9H-푸린-9-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-2-올; 1-(2-(4-(6-아미노-8-(6-(5-메틸푸린-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오))-9H-푸린-9-일)부틸)피롤리딘-1-일)에타논; 1-(3-(2-(6-아미노-8-(6-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오))-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-일)에타논; 6-(6-아미노-8-(6-(옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오))-9H-푸린-9-일)핵산아미드; 1-(3-(6-아미노-8-(6-(4-메틸옥사2올-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오))-9H-푸린-9-일)프로필)피롤리딘-3-온; 2-피우오로-9-(3-(1-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일)프로필)-8-((6-(옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-9H-푸린-6-아민; 1-(3-(2-(6-아미노-2-플루오로-8-((6-(4-메틸티아졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-일)에타논; 9-(3-(tert-부틸아미노)프로필)-2-플루오로-8-((6-(4-메틸티아졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-9H-푸린-6-아민; 8-((6-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-9-(3-(tert-부틸암노)프로필)-2-플루오로-9H-푸린-6-아르닌; 6-(6-아미노-2-플루오로-8-((6-(옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-9H-푸린-9-일)핵산아미드; 1-(3-(6-아미노-2-플루오로-8-((6-(옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-9H-푸린-9-일)프로필)피롤리딘-3-온; 5-(6-아미노-2-플루오로-8-((6-(옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-9H-푸린-9-일)펜탄-1-설폰아미드; 2-플루오로-9-(2-(1-메틸피페리딘-2-일)에틸)-8-((6-(옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-9H-푸린-6-아민; 및 2-피우오로-9-(2-(1-메틸피페리딘-3-일)에틸)-8-((6-(옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-9H-푸린-6-아민으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0134] 화학식 VIa의 일부 구현예에서, X₂는 요오드이다.

[0135] 일부 구현예에서, Hsp90 저해제는 1-(6-아미노-8-(6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일티오)-9H-푸린-9-일)-3-(tert-부틸아미노)프로판-2-올; 8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9-(2-(이소부틸아미노)에틸)-9H-푸린-6-아민; 1-(3-(6-아미노-8-(6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일티오)-9H-푸린-9-일)프로필)피롤리딘-3-온; 1-(3-(3-(6-아미노-8-(6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일티오)-9H-푸린-9-일)프로필)피롤리딘-1-일)에타논; 8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9-(2-(네오펜틸아미노)에틸)-9H-푸린-6-아민; 8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9-(3-(이소프로필아미노)프로필)-9H-푸린-6-아민; 9-(3-아미노프로필)-8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9H-푸린-6-아민; 9-(2-아미노에틸)-8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9H-푸린-6-아민; 9-(3-(tert-부틸아미노)프로필)-8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9H-푸린-6-아민; 5-(6-아미노-8-(6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일티오)-9H-푸린-9-일)-N-메틸펜탄-1-설폰아미드; 5-(6-아미노-8-(6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일티오)-9H-푸린-9-일)펜탄-1-설폰아미드; 1-(3-(6-아미노-8-(6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일티오)-9H-푸린-9-일)프로필)피롤리딘-3-올; 6-(6-아미노-8-(6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일티오)-9H-푸린-9-일)헥산아미드; 8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9-(2-(1-메틸피페리딘-2-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; 8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9-(2-(1-메틸피페리딘-3-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; 8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9-(2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-3-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; 3-(2-(6-아미노-8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)티오)-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-설폰아미드; 2-피우오로-8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-9-(2-(이소부틸아미노)에틸)-9H-푸린-6-아민; 2-플루오로-8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-9-(3-(이소프로필아미노)프로필)-9H-푸린-6-아민; 1-(3-(6-아미노-2-플루오로-8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-9H-푸린-9-일)프로필)피롤리딘-1-일)에타논; 1-(3-(3-(6-아미노-2-플루오로-8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-9H-푸린-9-일)프로필)피롤리딘-1-일)에타논; 9-(3-(tert-부틸아미노)프로필)-2-플루오로-8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-9H-푸린-6-아민; 5-(6-아미노-2-피우오로-8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-9H-푸린-9-일)-N-메틸펜탄-1-설폰아미드; 5-(6-아미노-2-플루오로-8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-9H-푸린-9-일)펜탄-1-설폰아미드; 2-플루오로-8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-9-(2-(1-메틸피페리딘-2-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; 2-플루오로-8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-9-(2-(1-메틸피페리딘-3-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; 2-플루오로-8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-9-(2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-3-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; 3-(2-(6-아미노-2-플루오로-8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-설폰아미드; 및 9-(3-(tert-부틸아미노)프로필)-2-플루오로-8-((6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일)메틸)-9H-푸린-6-아민으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0136] 본 개시 내용의 에피사페롬 저해제의 또 다른 부류는 화학식 VII의 일반 구조식을 갖는다:

[0137] [화학식 VII]



[0138] 식에서,
 [0139] 식에서,
 [0140] (a) 각각의 Z₁, Z₂ 및 Z₃은, 원자가를 충족시키기 위해 필요에 따라 H 치환기를 갖는, 독립적으로 C 또는 N이고;
 [0141] (b) X_a 및 X_b는 O이고, X_c 및 X_d는 CH₂이고;
 [0142] (c) Y는 -CH₂-, -O- 또는 -S-이고;

- [0143] (d) X₄는 수소 또는 할로젠이고;
- [0144] (e) X₂ 및 R은 하기로부터 선택되는 조합이다:
- [0145] (i) X₂는 할로젠 또는 시아노이고, R은 적합하게는 1차 아미노 알킬, 2차 또는 3차 알킬-아미노-알킬, 트리알킬 암모니오알킬 기, 아릴-알킬, 또는 비방향족 헤테로사이클-알킬이며, 단, R은 피페리디노 모이어티를 포함하지 않음; 및
- [0146] (ii) X₂는 아릴, 알킬닐, 시클로알킬 및 시클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택됨; 및
- [0147] R은 표 A에 열거된 기임.
- [0148] 화학식 VII의 일부 구현예에서, X₂는 할로젠이다.
- [0149] 화학식 VII의 일부 구현예에서, X₂는 요오드이다.
- [0150] 일부 구현예에서, Hsp90 저해제는 8-((7-요오도-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9-(3-(이소프로필아미노)프로필)-9H-푸린-6-아민; 8-((7-요오도-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9-(2-(이소부틸아미노)에틸)-9H-푸린-6-아민; 8-((7-요오도-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9-(2-(네오펜틸안노(ann^o))에틸)-9H-푸름-아민; 9-(3-(1H-이미다졸-1-일)프로필)-8-((7-요오도-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9H-푸린-6-아민; 9-(3-아미노프로필)-8-((7-요오도-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9H-푸린-6-아민; 9-(2-아미노에틸)-8-((7-요오도-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9H-푸린-6-아민; 9-(3-(tert-부틸암노)프로필)-8-((7-요오도-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9H-푸린-6-아민; 1-(6-아미노-8-((7-요오도-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9H-푸린-9-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-2-올; 5-(6-아미노-8-(7-요오도-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9H-푸린-9-일)펜탄-1-설펜아미드; 1-(3-(6-아미노-8-(7-요오도-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9H-푸린-9-일)프로필)피롤리딘-3-온; 6-(6-아미노-8-(7-요오도-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9H-푸린-9-일)헥산아미드; 1-(3-(4-(6-아미노-8-(7-요오도-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9H-푸린-9-일)부틸)피롤리딘-1-일)에타논; 및 8-(7-요오도-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9-(3-(이소부틸아미노)프로필)-9H-푸린-6-아민으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0151] 화학식 VII의 일부 구현예에서, X₂는 헤테로아릴이다. 화학식 VII의 일부 구현예에서, X₂는 피라졸이다.
- [0152] 일부 구현예에서, 에피사페롬 저해제는 8-((7-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9-(3-(이소프로필아미노)프로필)-9H-푸린-6-아민; 8-((7-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9-(2-(네오펜틸아미노)에틸)-9H-푸린-6-아민; 1-(4-(2-(8-((7-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-6-아미노-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-일)에타논; 8-(7-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9-(2-(1-(메틸설펜)피페리딘-3-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; N-(2-((2-(8-((7-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-6-아미노-9H-푸린-9-일)에틸)아미노)에틸)설펜아미드; 8-((7-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9-(3-아미노프로필)-9H-푸린-6-아민; 8-((7-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9-(3-(tert-부틸아미노)프로필)-9H-푸름-6-암(amm)⁹-3-(이소프로필아미노)프로필)-8-((7-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9H-푸린-6-아민; 8-((7-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9-(2-(네오펜틸아미노)에틸)-9H-푸린-6-아민; 1-(8-((7-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-6-아미노-9H-푸린-9-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-2-올; 5-(8-(7-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-6-아미노-9H-푸린-9-일)펜탄-1-설펜아미드; 6-(8-(7-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-6-아미노-9H-푸린-9-일)헥산아미드; 1-(3-(8-(7-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-6-아미노-9H-푸린-9-일)프로필)피롤리딘-3-온; 8-((7-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-2-플루오로-9-(2-(이소부틸암노)에틸)-9H-푸린-6-아민; 1-(4-(2-(8-((7-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-6-아미노-2-플루오로-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-일)에타논; 1-(3-(2-(8-((7-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-6-아미노-2-플루오로-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-일)에타논; 8-((7-

(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-2-플루오로-9-(2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-3-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; 1-(3-(8-((7-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-6-아미노-2-플루오로-9H-푸린-9-일)프로필)피롤리딘-3-온; 8-((7-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9-(3-(tert-부틸아미노)프로필)-2-플루오로-9H-푸린-6-아민; 1-(8-((7-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-6-아미노-2-플루오로-9H-푸린-9-일)-3-(tert-부틸아미노)프로판-2-올; 5-(8-((7-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-6-아미노-2-플루오로-9H-푸린-9-일)펜탄-1-설포아미드; 6-(8-((7-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-6-아미노-2-플루오로-9H-푸린-9-일)헥산아미드; 및 8-((7-(1H-피라졸-3-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9-(2-아미노에틸)-2-플루오로-9H-푸린-6-아민으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0153] 화학식 VII의 일부 구현예에서, X₂는 푸란이다.

[0154] 일부 구현예에서, 에피사페롬 저해제는 8-((7-(푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9-(3-(이소프로필아미노)프로필)-9H-푸린-6-아민; 9-(3-(이소프로필아미노)프로필)-8-((7-(5-메틸플루안-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9H-푸린-6-아민; 8-((7-(5-메틸푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9-(2-(네오헨틸아미노)에틸)-9H-푸린-6-아민; 8-((7-(5-(암모메틸)푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9-(2-(네오헨틸아미노)에틸)-9H-푸린-6-아민; 8-(7-(5-메틸푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9-(2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-3-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; 1-(3-(2-(6-암모-8-(7-(5-메틸푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-일)에타논; 1-(4-(2-(6-아미노-8-(7-(5-메틸푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-일)에타논; 1-(3-(2-(6-아미노-8-(7-(5-(아미노메틸)푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-일)에타논; 5-(6-아미노-8-(7-(5-메틸라란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9H-푸린-9-일)펜탄-1-설포아미드; 1-(3-(6-아미노-8-(7-(5-메틸푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9H-푸린-9-일)프로필)피롤리딘-3-온; 1-(6-아미노-8-(7-(5-메틸푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9H-푸린-9-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-2-올; 9-(3-아미노프로필)-8-(7-(5-메틸푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9H-푸린-6-아민; N-(2-((2-(6-아미노-8-(7-(푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)투(tWo))-9H-푸린-9-일)에틸)아미노)에틸)설페(sul)& 3-((2-(6-아미노-8-(7-(푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9H-푸린-9-일)에틸)아미노)-N-히드록시프로판아미드; 9-(3-(tert-부틸아미노)프로필)-8-(7-(5-메틸푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)티오)-9H-푸린-6-아민; 6-(6-아미노-2-플루오로-8-(7-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9H-푸린-9-일)헥산아미드; 2-플루오로-8-(7-(5-메틸푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9-(2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-3-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; 1-(3-(2-(6-아미노-2-플루오로-8-(7-(5-메틸푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-일)에타논; 1-(4-(2-(6-아미노-2-피우오-8-(7-(5-메틸푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-일)에타논; 1-(3-(2-(6-아미노-8-(7-(5-(아미노메틸)푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-2-플루오로-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-일)에타논; 2-플루오로-8-(7-(5-메틸푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9-(2-(이소부틸아미노)에틸)-9H-푸린-6-아민; 2-플루오로-9-(2-(이소부틸아미노)에틸)-8-(7-(5-메틸푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9H-푸린-6-아민 8-((7-(5-(아미노메틸)프티란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-2-플루오로-9-(2-(이소부틸아미노)에틸)-9H-푸린-6-아민; 1-(3-(6-아미노-2-플루오로-8-(7-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9H-푸린-9-일)프로필)피롤리딘-3-온; 2-클로로-8-(7-(5-메틸푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9-(메틸설포닐)피롤리딘-3-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; 9-(3-아미노프로필)-2-플루오로-8-(7-(5-메틸푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9H-푸린-6-아민; 5-(6-암모-2-플루오로-8-(7-(5-메틸푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9H-푸린-9-일)펜탄-1-설포아미드; 및 6-(6-아미노-2-플루오로-8-(7-(5-메틸푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9H-푸린-9-일)헥산아미드로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0155] 화학식 VII의 일부 구현예에서, X₂는 옥사졸이다.

[0156] 일부 구현예에서, 에피사페롬 저해제는 1-(3-(6-아미노-8-(7-(옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-

6-일티오)-9H-푸린-9-일)프로필)피롤리딘-3-온; 6-(6-아미노-8-(7-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-9-일)헥산아미드; 8-(7-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9-(2-(네오펜틸아미노)에틸)-9H-푸린-6-아민; 1-(3-(2-(6-아미노-8-(7-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-일)에타논; 1-(4-(2-(6-아미노-8-(7-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-일)에타논; 8-((7-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9-(2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-3-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; 5-(6-아미노-8-(7-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-9-일)펜탄-1-일)설포나미드; N-(3-(6-아미노-8-(7-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-9-일)프로필)메탄설포나미드; 1-(2-(4-(6-아미노-8-(7-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-9-일)부틸)피롤리딘-1-일)에타논; 1-(6-아미노-8-(7-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-9-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-2-올; 9-(3-(tert-부틸아미노)프로필)-8-((7-(옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-6-아민; 9-(3-아미노프로필)-8-((7-(옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-6-아민; 8-((7-(푸란-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9-(2-(이소부틸아미노)에틸)-9H-푸린-6-아민; 9-(3-(이소프로필아미노)프로필)-8-((7-(옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-6-아민; 1-(2-(4-(6-아미노-8-(7-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-9-일)부틸)피롤리딘-1-일)에타논; 1-(4-(2-(6-아미노-8-(7-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-일)에타논; 8-((7-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9-(2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-3-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; 2-플루오로-9-(3-(이소프로필아미노)프로필)-8-((7-(옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9H-푸린-6-아민; 2-플루오로-9-(3-(이소프로필아미노)프로필)-8-((7-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9H-푸린-6-아민; 9-(3-(tert-부틸아미노)프로필)-2-플루오로-8-((7-(옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9H-푸린-6-아민; 9-(3-(tert-부틸아미노)프로필)-2-플루오로-8-((7-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9H-푸린-6-아민; 6-(6-아미노-2-플루오로-8-((7-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9H-푸린-9-일)헥산아미드; 5-(6-아미노-2-플루오로-8-((7-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9H-푸린-9-일)펜탄-1-일)설포나미드; 1-(3-(6-아미노-2-플루오로-8-((7-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9H-푸린-9-일)프로필)피롤리딘-3-온; 1-(3-(6-아미노-2-플루오로-8-((7-(옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9H-푸린-9-일)프로필)피트롤리딘-3-온; 및 9-(3-아미노프로필)-2-플루오로-8-((7-(5-메틸옥사졸-2-일)-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-9H-푸린-6-아민으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

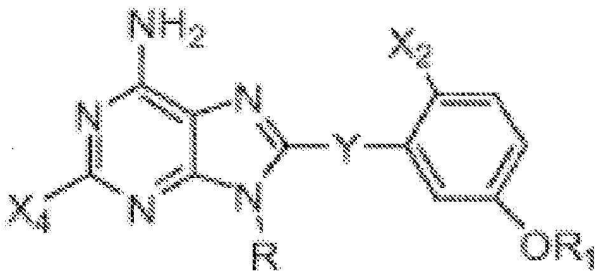
[0157] 화학식 VII의 일부 구현예에서, X₂는 알킬닐이다.

[0158] 일부 구현예에서, 에피사페롬 저해제는 8-((7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9-(3-(이소프로필아미노)프로필)-9H-푸린-6-아민; 3-(3-(6-아미노-8-(7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-9-일)프로필)피롤리딘-1-카브알데히드; 8-((7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9-(2-(네오펜틸아미노)에틸)-9H-푸린-6-아민; 9-(2-아미노에틸)-8-((7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-6-아민; 1-(3-(2-(6-아미노-8-(7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-일)에타논; 8-(7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9-(2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-3-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; N-(2-((2-(6-아미노-8-(7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-9-일)에틸)아미노)에틸)설포나미드; 9-(3-아미노프로필)-8-((7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-6-아민; 6-(6-아미노-8-(7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-9-일)헥산아미드; 5-(6-아미노-8-(7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-9-일)펜탄-1-일)설포나미드; 1-(6-아미노-8-(7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-9-일)-3-(이소프로필아미노)프로판-2-올; 9-(3-(tert-부틸아미노)프로필)-8-(7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-6-아민; 8-(7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9-(2-(1-메틸피페리딘-2-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; 8-(7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9-(2-(1-메틸피페리딘-3-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; 9-(2-아미노에틸)-8-(7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일티오)-9H-푸린-6-아민; 8-((7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-2-플루오로-9-(2-(이소부틸아미노)에틸)-9H-푸린-6-아민; 8-((7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-2-플루오로-9-(2-(1-(메틸설포닐)피페리딘-3-

일)에틸)-9H-푸린-6-아민; 1-(3-(2-(6-아미노-8-((7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-2-플루오로-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-일)에타논; 3-(2-(6-아미노-8-((7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-2-플루오로-9H-푸린-9-일)에틸)피페리딘-1-카브알드카이드; 1-(3-(6-아미노-8-((7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-2-플루오로-9H-푸린-9-일)프로필)피롤리딘-3-온; 6-(6-아미노-8-((7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-2-플루오로-9H-푸린-9-일)헥산아미드; 1-(6-아미노-8-((7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-2-플루오로-9H-푸린-9-일)-3-(tert-부틸아미노)프로판-2-올; 5-(6-아미노-8-((7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-2-플루오로-9H-푸린-9-일)펜탄-1-설포아미드; 8-((7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-2-플루오로-9H-푸린-6-아민; 9-(3-(tert-부틸아미노)프로필)-8-((7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-2-플루오로-9H-푸린-6-아민; 9-(3-아미노프로필)-8-((7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-2-플루오로-9H-푸린-6-아민; 8-((7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-2-플루오로-9-(2-(1-메틸피페리딘-2-일)에틸)-9H-푸린-6-아민; 및 8-((7-에티닐-2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)메틸)-2-플루오로-9-(2-(1-메틸피페리딘-3-일)에틸)-9H-푸린-6-아민으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0159] 본 개시 내용의 에피사페롬 저해제의 또 다른 부류는 **화학식 VIII**의 일반 구조식을 갖는다:

[0160] [화학식 VIII]



[0161]

식에서,

[0162]

(a) R₁은 알킬이고;

[0163]

(b) Y는 S 또는 CH₂이고,

[0164]

(c) X₄는 H 또는 할로젠이고,

[0165]

(d) X₂는 포화 또는 불포화 비방향족 카보사이클 또는 헤테로사이클, 아릴, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬닐 또는 R에 의해 형성된 고리의 일부이고;

[0166]

(e) R은 수소, 8 내지 10원 고리를 형성하기 위하여 2'-위치에 선택적으로 연결된, N, S 또는 O와 같은 헤테로 원자를 포함하는 선형, 분지형 또는 시클릭 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이다.

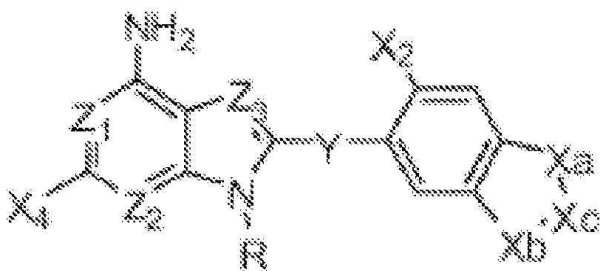
[0167]

본 개시 내용의 에피사페롬 저해제의 기타 다른 부류는 **화학식 IX, X 또는 XI**의 일반 구조식을 갖는다:

[0168]

[0169] [화학식 IX]

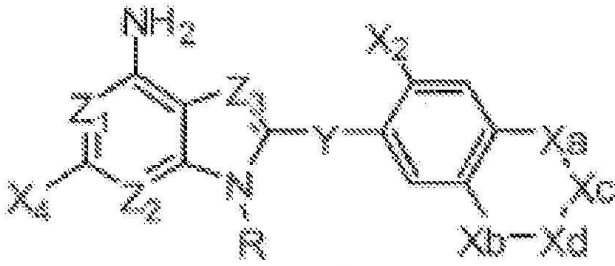
[0169]



[0170]

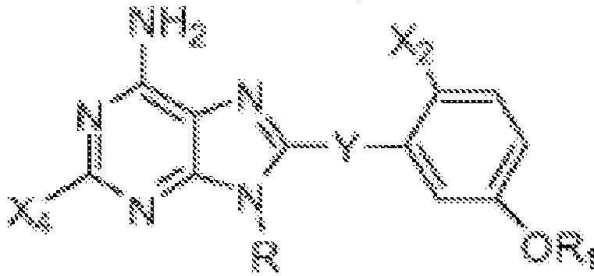
[0171] [화학식 X]

[0171]



[0172] , 또는

[0173] [화학식 XI]



[0174]

[0175] 식에서,

[0176] (a) Y는 CH₂, S, O, C=O, C=S, 또는 N이고;

[0177] (b) Xd는 H 또는 할로젠이고;

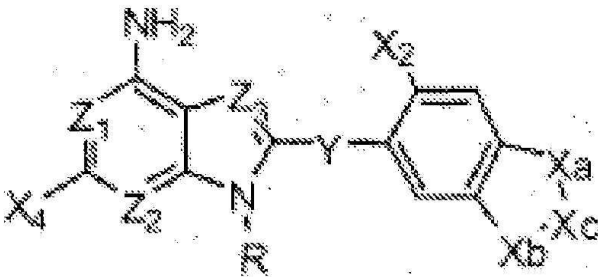
[0178] (c) Xa, Xb, Xc 및 Xd는, 원자를 충족시키기 위해 필요에 따라 H를 이용하여 단일 또는 이중 결합에 의해 연결되는, C, O, N, S, 카보닐, 및 티오닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0179] (d) X₂는 알킬닐 기이고,

[0180] (e) R은 표 A에 열거된 기이다.

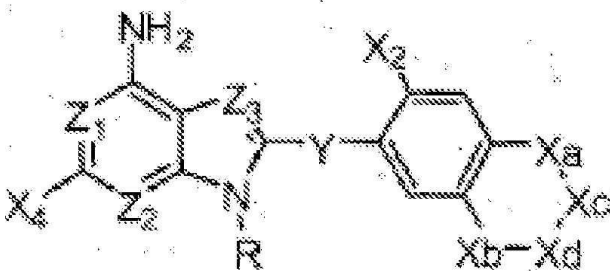
[0181] 본 개시 내용의 에피사페롬 저해제의 기타 다른 부류는 화학식 XII, XIII 또는 XIV의 일반 구조식을 갖는다:

[0182] [화학식 XII]



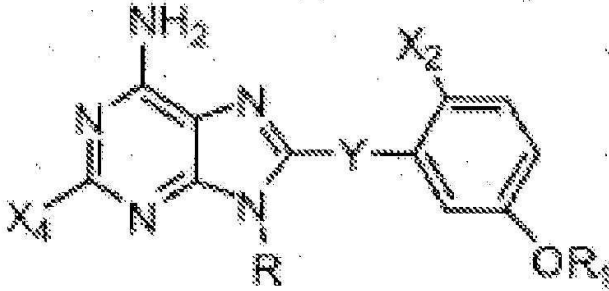
[0183]

[0184] [화학식 XIII]



[0185] , 또는

[0186] [화학식 XIV]



[0187]

[0188] 식에서,

[0189] (a) Y는 CH₂, S, O, C=O, OS, 또는 N이고; (b) X₄는 H 또는 할로젠이고;

[0190] (c) X_a, X_b, X_c 및 X_d는, 원자가를 충족시키기 위해 필요에 따라 H를 이용하여 단일 또는 이중 결합에 의해 연결된, C, O, N, S, 카르보닐 및 티오닐로부터 독립적으로 선택되고,

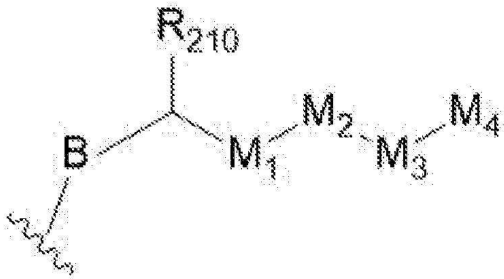
[0191] (d) X₂는 푸란, 티오펜, 피라졸, 옥사졸 또는 티아졸이고, 및

[0192] (e) R은 표 A에 열거된 기이다.

[0193] **표 A: 화학식 VI 내지 XIV에 대한 R 기**

[0194] 1. R은 수소, C₁ 내지 C₁₀ 알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 알콕시알킬 기이고, 선택적으로 N 또는 O와 같은 헤테로원자, 또는 링커를 통해 N9에 연결된 표적 모이어티를 포함한다,

[0195] 2. R은 수소, 직선형 또는 분지형의, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐로, 여기서 하나 이상의 메틸렌은 다음에 의해 개재되거나 종료될 수 있다: O, S, S(O), SO₂, N(R₂₁₈), C(O), 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭; 치환 또는 비치환된 시클로알킬; 또는



[0196]

[0197] 이되, 식에서

[0198] B는 링커이고;

[0199] R₂₁₀은 수소, N(R₂)COR₄, N(R₂)CON(R₃)R₄, N(R₂)COOR₄, M(R₂S(O)_n)R₃, N(R₂)S(O)_nN(R₃)R₄로 이루어진 군으로부터 선택되고; 식에서 R₂ 및 R₃은 수소, 지방족 또는 치환된 지방족으로부터 독립적으로 선택되고; R₄는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릭, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 및 치환 또는 비치환된 -C₁-C₆ 알킬, -C₂-C₆ 알케닐, 또는 -C₂-C₆ 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각은 O, S 또는 N으로부터 선택되는 0, 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고; n은 1 또는 2이고;

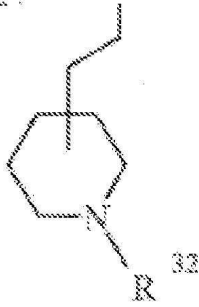
[0200] M₁은 부재하거나 치환 또는 비치환된 -C₁-C₆ 알킬, -C₂-C₆ 알케닐, 또는 -C₂-C₆ 알키닐, 아릴, 치환된 아릴 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0201] M₂는 부재하거나, O, S, SO, SO₂, N(R₂) 또는 CO이고;

[0202] M3은 부재하거나, O, S, SO, SO₂, N(R₂), CO, Ci-C6 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;

[0203] M4는 수소, NR₅R₆, CF₃, OR₄, 할로젠, 치환 또는 비치환된 -C₁-C₆ 알킬, -C₂-C₆ 알케닐, 또는 -C₂-C₆ 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이고; 여기서 R₅ 및 R₆은 수소, 지방족, 치환된 지방족, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릭, 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 단 -R 및 -Mi-M₂-M₃-M₄ 둘 모두가 수소일 수는 없다.

[0204] 3. R은



[0205] 이고,
[0206]

[0207] 식에서, R³²는 다음과 같다:

[0208] (a) 하이드로;

[0209] (b) 할로, 히드록실, 아미노, 시아노, 및 -C(=O)R³¹(식에서, R³¹은 아미노임)의 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3, 4, 또는 5개로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬;

[0210] (c) -C(=Q)R³³(식에서, R³³은 하기로 이루어지는 군으로부터 선택됨):

[0211] (1) 하이드로,

[0212] (2) (A) 할로, (B) 히드록실, (C) 티올, (D) 시아노, (E) C₁-C₆ 할로알킬(예를 들어, 트리플루오로메틸), (F) C₁-C₆ 알콕시(예를 들어, 메톡시)로 선택적으로 치환된, C₁-C₆ 알콕시(예를 들어, 메톡시), (G) C-아미도, (H) N-아미도, (I) 설포닐, (J) -N(R²²)(R²³)(식에서, R²² 및 R²³은 독립적으로 하이드로, C₁-C₆ 알킬, 설포닐, 및 C-카르복시임)의 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3, 4, 또는 5개로 선택적으로 치환된 C₁C₁₀(예를 들어, C₁-C₆) 알킬, 및

[0213] (3) 할로, 히드록실, 아미노, 시아노, 및 C₁-C₆ 할로알킬(예를 들어, 트리플루오로메틸)의 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3, 4, 또는 5개로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 시클로알킬, 및

[0214] (4) 할로, 히드록실, 아미노, 시아노, 및 C₁-C₆ 할로알킬(예를 들어, 트리플루오로메틸)로부터 각각 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3, 4, 또는 5개로 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알콕시),

[0215] (f) 할로, 히드록실, 아미노, 시아노, 트리할로메틸, 및 할로, 히드록실, 아미노, 시아노, C₁-C₆ 할로알킬(예를 들어, 트리플루오로메틸)로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3, 또는 4개로 선택적으로 치환된 C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 치환기 1, 2, 3, 4, 또는 5개로 선택적으로 치환된 헤테로사이클 또는 헤테로시클릭 알킬(예를 들어, 1, 2, 3, 또는 4개의 C₁-C₄ 알킬로 선택적으로 치환된 테트라졸-5-일);

[0216] (g) 설포닐; 및

- [0217] (h) 선택적으로 치환된 헤테로아릴.
- [0218] 4. R 은 $-R^{54}-R^{55}$ 이고, 식에서,
- [0219] R^{54} 는 $-(CH_2)_n-$ (식에서, $n = 0$ 내지 3임), $-C(O)$, $-C(S)$, $-SO_2-$, 또는 $-SO_2N-$ 이고;
- [0220] R^{55} 는 알킬, 방향족, 헤테로방향족, 지환족, 또는 헤테로시클릭으로, 이들은 각각 선택적으로 비- 또는 트리-시클릭이고, H, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 아릴, 저급 지환족, 아랄알킬, 아릴옥시알킬, 알콕시알킬, 퍼할로알킬, 퍼할로알킬옥시, 퍼할로아실, $-N_3$, $-SR^{58}$, $-OR^{58}$, $-CN$, $-CO_2R^{59}$, $-NO_2$, 또는 $-NR^{58}R^{510}$ 으로 선택적으로 치환되며,
- [0221] R^{58} 은 수소, 저급 알킬, 저급 아릴, 또는 $-C(O)R^{510}$ 이고;
- [0222] R^{59} 는 저급 알킬, 저급 아릴, 저급 헤테로아릴, $-NR^{510}R^{510}$ 또는 $-OR^{511}$ 이고;
- [0223] R^{510} 은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고; 및
- [0224] R^{511} 은 _____이다.
- [0225] 5. R은 H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 지환족, 선택적으로 치환된 아랄알킬, 선택적으로 치환된 아릴옥시알킬, 선택적으로 치환된 알콕시알킬, 알킬아미노알킬, 알킬카르보닐아미노알킬, 알킬카르보닐옥시알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릭, 히드록시알킬, 할로알킬, 퍼할로알킬, $C(O)R^{62}$, $S(O)R^{62}$, $C(O)NHR^{62}$, 및 $C(O)OR^{62}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 R^{62} 는 _____이다.
- [0226] 6. R은 H, SR_{71} , SOR_{71} , SO_2R_{71} , OR_{71} , $COOR_{71}$, $CONR_{71}R_{72}$, $--CN$, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $--R_7AOR_7B$, $--R_7AR_7B$, $-R_7ANR_71R_7B$, $-R_7ASR_7B$, $--R_7ASOR_7B$ 또는 $-R_7ASO_2R_7B$, 시클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 알킬헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $NR_{71}R_{72}$, $--OSO_2N(R_7C_2)$, $--N(R_7C)SO_2OH$, $--N(R_7C)SO_2R_7C$, $-R_7AOSO_2N(R_7C)_2$, 또는 $-R_7AN(R_7C)OSO_2R_7C$ 이고;
- [0227] R_{71} 및 R_{72} 는 H, $COOR_7B$, $CON(R_7C)_2C_{1-6}$ 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, $--R_7AOR_7B$, $--R_7ANR_7B$, $-R_7ANR_{71}R_7B$, $--R_7ASR_7B$, $--R_7ASOR_7B$ 또는 $-R_7ASO_2R_7B$ 시클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 알킬헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0228] 각각의 R_7A 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 시클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 알킬헤테로아릴, 알킬헤테로아릴알킬, 또는 헤테로아릴알킬이고;
- [0229] 각각의 R_7B 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 시클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 알킬헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $--SO_2OH--SO_2N(R_7A)_2$, $--SO_2NHR_7A$ 또는 $--SO_2NH_2$ 이고;
- [0230] 각각의 R.sub.C는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 시클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 알킬헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알킬이다;
- [0231] 7A. R은 수소, 직선형 또는 분지형의, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐(여기서, 하나 이상의 메틸렌은 O, S, S(O), SO_2 , $N(R_{88})$, C(O), 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릭에 의해 개재 또는 종료될 수 있음); 치환 또는 비치환된 시클로알킬이고; 식에서 R_{88} 은 수소, 아실, 지방족 또는 치환된 지방족이다,
- [0232] 7B. R은 $-M1-M2-M3-M4$ 이고, 식에서

- [0233] M₁은 부재하거나, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0234] M₂는 부재하거나, O, S, SO, SO₂, N(R₈₈), 또는 C=O이고;
- [0235] M₃은 부재하거나, C=O, O, S, SO, SO₂ 또는 N(R₈₈)이고;
- [0236] M₄는 수소, 할로젠, CN, N₃, 히드록시, 치환된 히드록시, 아미노, 치환된 아미노, CF₃, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, C₂-C₆ 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴이다.
- [0237] "알킬"(또는 알킬 기)는 선형, 시클릭 또는 분지형 포화 탄화수소, 예를 들어 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소를 지칭하며, 여기서 중심 구조에 직접 부착된 원자는 탄소 원자이다. 그러한 알킬 기는 수소 외의 치환기를 포함할 수 있고, 예를 들어, 이에 제한되지는 않지만 히드록실 및 알콕시를 포함하는 산소-함유 기; 할로젠 기; 이에 제한되지는 않지만 아미노, 아미도 및 알킬아미노를 포함하는 질소-함유 기; 아릴 기; 이에 제한되지는 않지만 티오알킬을 포함하는 황-함유 기; 및/또는 헤테로사이클 및 카보사이클을 포함하는 비방향족 시클릭 기를 포함할 수 있다. 이들 치환기에서 탄소 원자는 본 개시 내용의 기술 사상에서 벗어나지 않으면서 알킬 기 내 탄소 원자의 총 수를 10 초과로 증가시킬 수 있다. 본 명세서 및 이의 청구범위에서 알킬 기에 대한 모든 언급은, 문맥이 명확하게 반대인 것을 나타내지 않는 한, 치환 및 비치환된 알킬 기 모두를 포괄한다.
- [0238] "알케닐"(또는 알케닐 기)은 선형, 시클릭 또는 분지형 탄화수소, 예를 들어 1 내지 10개의 탄소 원자, 및 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 탄화수소로, 여기서 중심 구조에 직접 부착된 원자는 탄소 원자이다. 알케닐 기는 알킬 기에 대해 상기 언급된 임의의 치환기를 포함할 수 있다. 명세서 및 이의 청구범위에서 알케닐 기에 대한 모든 언급은, 문맥이 명확하게 반대인 것을 나타내지 않는 한, 치환 및 비치환된 알케닐 기 모두를 포괄한다.
- [0239] "알키닐"(또는 알키닐 기)은 선형, 시클릭 또는 분지형 탄화수소, 예를 들어 1 내지 10개의 탄소 원자, 및 적어도 하나의 3중 결합을 갖는 탄화수소를 지칭하며, 여기서 중심 구조에 직접 부착된 원자는 탄소 원자이다. 알키닐 기는 알킬 기에 대해 상기 언급된 임의의 치환기를 포함할 수 있다. 본 명세서 및 이의 청구범위에서 알키닐 기에 대한 모든 언급은 문맥이 명확하게 반대인 것을 나타내지 않는 한, 치환 및 비치환된 알키닐 기 모두를 포괄한다.
- [0240] "아릴"(또는 아릴 기)은 단순 방향족 고리로부터 유도된 임의의 기를 지칭한다. 아릴 기는 헤테로아릴을 포함한다. 아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. X₂, X₄ 및 R은 아릴 기로서 식별되며(특히, 화학식 VI 내지 XIV에 대해), 아릴 고리의 원자는 중심 구조의 원자에 직접 결합된다. 아릴옥시 치환기는 산소 원자를 통하여 중심 구조에 연결된 아릴 기이다. 아릴 기는 알킬 기에 대해 상기 언급된 임의의 치환기를 포함할 수 있고, 추가적으로 아릴 기는 알킬, 알케닐 또는 알키닐 기를 포함할 수 있다. 본 명세서 및 이의 청구범위에서 아릴 기에 대한 모든 언급은 문맥이 명확하게 반대인 것을 나타내지 않는 한, 치환 및 비치환된 아릴 기 모두를 포괄한다.
- [0241] "아미노"(또는 아미노 기)는 탄소 또는 수소 원자에 단일 결합에 의해 부착된 질소로 이루어진 임의의 기를 지칭한다. 특정 경우에, 아미노 기의 질소는 중심 구조에 직접 결합된다. 다른 경우에서, 아미노 기는 하나 이상의 개재 원자를 통해 중심 구조에 부착되는 아미노 기의 질소를 갖는, 기 상에서 또는 기 안의 치환기일 수 있다. 아미노 기의 예는 NH₂, 알킬아미노, 알케닐아미노 기 및 N-함유 비방향족 헤테로시클릭 모이어티(즉, 시클릭 아민)를 포함한다. 아미노 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 본 명세서 및 이의 청구범위에서 아미노 기에 대한 모든 언급은 문맥이 명확하게 반대인 것을 나타내지 않는 한, 치환 및 비치환된 아미노 기 모두를 포괄한다.
- [0242] "할로젠"(또는 할로젠 기)은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 지칭한다.
- [0243] "헤테로시클릭"(또는 헤테로시클릭 기)은 적어도 하나의 탄소 원자, 및 황, 산소 또는 질소와 같은 탄소 외의 적어도 하나의 원소의 원자를 고리 구조 내에 함유하는 모이어티를 지칭한다. 이들 헤테로시클릭 기는 방향족 기 또는 치환 및 비치환된 비방향족 기 중 어느 하나일 수 있다. 헤테로시클릭 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 본 명세서 및 이의 청구범위에서 헤테로시클릭 기에 대한 모든 언급은 문맥이 명확하게 반대인 것을 나타내지 않는 한, 치환 및 비치환된 헤테로시클릭 기 모두를 포괄한다.
- [0244] 본 명세서에서 제공된 화합물에서, 모든 원자는 원자가를 충족시키는 데 충분한 수소 또는 수소가 아닌 치환기를 갖거나, 화합물은 약학적으로 허용가능한 반대이온, 예를 들어 4차 아민인 경우를 포함한다.
- [0245] 이들 유형의 화합물의 추가 예는 미국 출원 공보 US 2009/0298857 A1 및 미국 특허 7834181에 의해 제공되며,

이들이 그러한 Hsp90 저해제 및 이들의 부류에 관련됨에 따라, 이들의 전체 개시 내용은 본 명세서에 참고로서 포함된다.

- [0246] Hsp90 저해제로서 사용될 수 있고, 본 개시 내용의 일부로서 고려되는 추가의 화합물에 대하여, PCT 공보 WO2011/044394호(출원 번호 PCT/US2010/051872)가 또한 언급될 수 있다. 그러한 참조의 교시는 특히 화학식 VI 내지 XIV(본 명세서에서 명명된 바와 같음) 중 임의의 하나의 화합물의 개시와 관련되어, 본 명세서에 참고문헌으로 포함된다.
- [0247] 본 명세서에 제공된 방법과 생성물은 단일 BBB-투과성 에피사페롬 저해제를 이용하거나 포함할 수 있다. 대안적으로, 본 명세서에 제공된 방법과 생성물은 하나 이상의 에피사페롬 저해제를 포함할 수 있으며, 적어도 하나의 BBB-투과성 에피사페롬 저해제가 제공된다. 일부 구현예에서, BBB-투과성 Hsp90 저해제는 화합물 1이다.
- [0248] 에피사페롬 저해제는 약학적으로 허용가능한 염으로서 제공될 수 있다. 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 본 명세서에서 제공된 "자유" 화합물의 생물학적 효과 및 특성을 유지하는 그러한 염을 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 염은 본 명세서에서 제공된 활성 화합물의 자유 염기의, 무기산, 예를 들어 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등, 또는 유기산, 예를 들어 설펡산, 카르복실산, 유기인산, 메탄설펡산, 에탄설펡산, p-톨루엔설펡산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 석신산, 벤조산, 살리실산, 락트산, 타르타르산(예를 들어, (+)-타르타르산 또는 (-)-타르타르산 또는 이들의 혼합물), 등과의 반응으로부터 획득될 수 있다.
- [0249] 본 명세서에서 제공된 특성의 활성 화합물은 산성 치환기를 갖고, 약학적으로 허용가능한 염기와 함께 약학적으로 허용가능한 염으로서 존재할 수 있다. 본 개시 내용은 그러한 염을 포함한다. 그러한 염의 예는 나트륨, 칼륨, 리튬, 마그네슘, 칼슘, 철, 구리, 아연, 은, 또는 알루미늄 염과 같은 금속 반대이온 염, 및 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, n-프로필아민, 2-프로필아민, 또는 디메틸이소프로필아민 염 등과 같은 유기 아민 염을 포함한다.
- [0250] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 단일 염 및 그 안에 복수의 염, 예를 들어 2-염 및/또는 3-염이 존재하는 화합물을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염은 당업계에서 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0251] 일부 경우에, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는 이미징 방식, 예컨대 MRI, PET 또는 SPECT를 사용하여 검출될 수 있는 모이어티로 표지된다. 이의 바람직한 구현예에서, 이러한 모이어티에 의한 BBB-투과성 에피사페롬 저해제의 표지는 BBB를 관통하는 능력 또는 뇌내 체류 시간에 현저한 영향을 미치지 않는다.
- [0252] 자기공명영상(MRI)용 조영제는 Gd(DOTA), 산화철 또는 금 나노입자를 포함하고; 핵의학용 조영제는 201Tl, 감마 방출 방사성핵종 99 mTc를 포함하고; 양전자 방출 단층촬영(PET)용 조영제는 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ¹³¹I 또는 ¹²⁴I, (18)F-플루오로데옥시글루코스((18)FDG), (18)F-플루오르화물, 구리-64, 가도아미드, 및 Pb(II)의 방사성동위원소, 예컨대 203Pb 및 111In을 포함한다.
- [0253] 일부 구현예에서, 에피사페롬 저해제는 검출 가능하게 표지되지 않는다. 예를 들어 이는 방사성동위원소로 표지되지 않을 수 있다.
- [0254] **BBB-투과성**
- [0255] 상기 에피사페롬 저해제의 목록은 당업계에 알려진 기술을 사용하여 BBB-투과성에 대해 시험될 수 있다. 예를 들어 이러한 제제는 검출 가능한 마커, 예컨대 방사성 동위원소(이에 한정되지 않음)로 표지될 수 있고, (제제의 뇌내 흡수에 의해 확인되는 바와 같이) 제제가 BBB를 통과하는 능력은 MRI, SPECT 및 PET 등을 포함하나 이에 한정되지 않는 표준 이미징 기술에 의해 결정될 수 있다. 제제는 방사성으로 표지될 수 있으며, 자기방사법은 제제의 위치와 흡수를 결정하는 데 사용될 수 있다. 통상적으로 제제는 정맥내, 근육내 등을 포함하여 뇌로부터 원격으로 투여될 것이다. 이미징 방식은, 통상적으로 검출 가능한 마커(또는 검출 가능한 표지, 이 용어들은 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용됨)의 성질을 좌우할 것이라는 것을 당업자는 이해할 것이다. 실험 동물에서 행해지는 경우, 이러한 동물의 뇌는 그 안에 존재하는 제제의 양을 결정하기 위해 생검될 수 있다. 제제의 BBB-투과성은 또한 새로 단리된 1차 또는 세포주일 수 있는 뇌 미세소관 및 내피 세포 등의 배양과 같은 시험관 내 기술을 사용하여 결정될 수 있다. 문헌[Bickel, NeuroRx, 2005, 2(1):15-26]을 참조할 수 있다. 또한 공개된 PCT 출원 WO2008/005937을 참조할 수 있다.
- [0256] 추정 에피사페롬 저해제는 또한 뇌로부터 제제를 밀어내는 기능을 하는 수송 단백질에 대한 기질로서 작용하는 능력에 대해 스크리닝될 수 있다. 이러한 수송 단백질 중 하나는 P-당단백질이다. 따라서, 모든 경우는 아니지

만 일부 경우에, BBB-투과성 저해제는 또한 P-당단백질 또는 기타 수송 단백질에 대한 기질이 아닌 것으로 특징지어질 수 있다.

[0257] 뇌 흡수는 에피사페롤 저해제의 Hsp90, 바람직하게는 뇌 Hsp90에의 결합에 대한 지표가 될 수 있다. 이러한 결합 분석은 공개된 PCT 출원 W02008/005937에 기재된 바와 같이 수행될 수 있다.

[0258] 본 명세서에 제공된 방법에 사용되는 BBB-투과성 에피사페롤 저해제는 Hsp90, 예컨대 뇌 Hsp90과의 결합에 대한 EC50에 의해 추가로 특징지어질 수 있다. (이와 관련하여 EC50은, Hsp90, 예컨대 뇌 Hsp90에 대한 저해제의 최대 결합의 절반을 산출하는 저해제의 농도를 지칭하거나, 대안적으로 측정이 경쟁 분석에서 수행되는 경우, Hsp90에 대한 결합이 절반으로 감소할 때의 저해제의 농도를 지칭한다.) 특정 저해제는 EC50이 100 nM 이하, 예컨대 약 90 nM, 약 80 nM, 약 85 nM, 약 70 nM, 약 60 nM, 약 50 nM, 약 40 nM, 약 30 nM, 약 20 nM, 약 10 nM, 약 9 nM, 약 8 nM, 약 7 nM, 약 6 nM, 약 5 nM, 약 4 nM, 약 3 nM, 약 2 nM 또는 약 1 nM일 수 있다. EC50은 0.1 nM 내지 10 nM, 0.1 nM 내지 9 nM, 0.1 nM 내지 8 nM, 0.1 nM 내지 7 nM, 0.1 nM 내지 6 nM, 또는 0.1 nM 내지 5 nM의 범위일 수 있다. EC50은 0.1 nM 내지 20 nM, 0.1 nM 내지 18 nM, 0.1 nM 내지 15 nM, 0.1 nM 내지 12 nM, 또는 0.1 nM 내지 10 nM의 범위일 수 있다. 일부 경우에, 특정 저해제는 EC50이 약 5 nM 내지 약 7 nM이다. 예를 들어 화합물 1은 EC50이 6.9 nM이다. 다른 경우, 특정 저해제는 EC50이 약 80 nM 내지 약 90 nM이다. 화합물 2는, 공개된 미국 특허출원 제2014/0378452호에 보고된 바와 같이, EC50이 85.3 nM 및 40.1 nM이다.

[0259] **외상성 뇌 손상(TBI)**

[0260] 본 명세서에 사용된 바와 같은 외상성 뇌 손상(TBI)은, 뇌기능 장애를 유발하는, 뇌에 가해지는 외부의 기계적 힘으로 인한 손상을 지칭한다. 외부의 기계적 힘은 본 명세서에서 외상성 사건으로 지칭될 수 있다. 외상성 사건은, 통상적으로 역시 뇌기능 장애를 초래하는, 머리 또는 몸에 대한 격렬한 가격 또는 충격이다. 이러한 뇌기능 장애는 외상성 사건 직후에 뚜렷할 수 있거나 외상성 사건 후 수 시간 또는 수 일 내에 뚜렷할 수 있다.

[0261] 외상성 사건은 추락, 고 위험 스포츠, 예컨대 풋볼, 하키, 축구, 럭비, 권투 또는 기타 접촉 스포츠에의 참여, 탑승자 또는 보행자(행인)로서 자동차 충돌에의 관여, 라이더 또는 보행자(행인)로서 자전거 충돌에의 관여, (예를 들어, 군인 또는 구경꾼으로서) 전투에의 참여, 폭탄 폭발과의 근접성을 포함하는 폭탄 폭발에의 노출, 신체적 학대, 예컨대 격렬한 머리 흔들림 또는 머리를 세계 얻어맞음, 물체, 예컨대 총알 또는 파편 또는 부서진 두개골의 두개골 침투 등의 결과로서 발생할 수 있다.

[0262] TBI는 통상적으로 외상성 사건이 발생한 후 하나 이상의 TBI 관련 증상의 발현 및/또는 뇌 이미징에 의해 진단될 수 있다. 이러한 증상은 외상성 사건후 1주일 내지 수 주일 또는 수 개월 내에 처음 발생할 수 있다. 마찬가지로, 이러한 증상은 외상성 사건 후 수일, 수 주일 또는 수 개월 동안 지속될 수 있다.

[0263] TBI 관련 증상은 두통 또는 두부의 압박감, 일시적 의식 상실, 정신착란, TBI를 일으킨 외상성 사건 주위의 기억 상실, 현기증, 이명, 메스꺼움, 구토, 어눌한 말투, 응답 지연(예를 들어, 질문에 대한 대답 지연), 멍한 표정, 피로감, 동공 확장, 시력 저하 및 호흡 곤란을 포함한다. 하나 이상의 증상이 외상성 사건 직후에 발생하거나, 외상성 사건후 수 시간 이내 또는 심지어 수 일 이내에 발생할 수 있다. 지연된 증상에는 집중력 및 기억력 결핍, 이노성 및/또는 기타 성격 변화, 빛 및/또는 소리에 대한 민감성, 수면 패턴의 변화, 미각 및/또는 후각 능력의 변화, 및 심리적 조절 문제와 우울감이 포함될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0264] TBI는 증상의 수, 중증도 및 지속기간에 따라서 경증, 중증도 또는 중증일 수 있다. 경증 TBI는 통상적으로 일시적인 뇌기능 장애와 관련이 있다. 중증 TBI는 타박상, 조직 열상, 출혈 및 뇌에 대한 기타 물리적 손상과 관련이 있을 수 있다. 특정 TBI는 뇌진탕과 관련이 있을 수 있다. 뇌진탕은, 통상적으로 비 구조적, 통상적으로 비출혈성 뇌 손상을 지칭한다. 대부분의 뇌진탕은 신경영상 검사, 예컨대 CT 또는 MRI를 사용하여 진단되지 않는다.

[0265] 본 명세서에 제공된 방법은 TBI를 경험한 대상체에게 치료적 이점을 제공하기 위한 것이다. 이러한 치료적 이점은 TBI의 단기 후유증에 영향을 미칠 수 있고/있거나, TBI의 장기 후유증에 영향을 미칠 수 있다. TBI의 장기 후유증의 예는 만성 외상성 뇌병증(CTE)인 것으로 여겨진다. CTE는 진행성 뇌 악화를 특징으로 하며, 1회 및 통상적으로 반복되는 TBI에 의해 야기되는 병태를 지칭한다. CTE의 예는 권투선수 치매(DP)로 지칭되는 또 다른 병태이며, 이는 권투 이력이 있는 사람들에서 진단되는 경향이 있다. 일부는 이를 타우병증으로 간주한다. CTE와 관련된 특징적 증상은, 일반적으로 TBI 발생 후 수 년 후에 나타난다. 이러한 증상에는 주의력 저하뿐만 아니라 방향감각상실, 현기증 및 두통이 포함된다. 병태가 진행됨에 따라 기억 상실, 사회적 불안정, 이상 행동

및 판단력 저하도 뚜렷하다. 이 병태의 후기 단계는 진행성 치매, 근육 운동성 저하, 언어 장애, 불수의적 떨림, 현기증, 난청 및 자살 경향을 포함한다. TBI 이후 조기 개입을 목표로 본 명세서에 제공된 방법은 단기적으로뿐만 아니라 장기적으로 TBI 대상체에게 이점을 제공할 것으로 예상되며, 이는 CTE 발생의 위험을 감소시키고, CTE의 발현을 지연시키고/지연시키거나, CTE가 발생한 경우 및 발생한 때 CTE의 중증도를 감소시키는 것을 포함한다. 어떤 의미에서 단기 판독, 예컨대 TBI와 관련된 단기 증상은 그러한 대상체에서의 CTE 진행에 영향을 미치는 능력에 대한 대리자로서의 역할을 할 수 있다.

[0266] **추가 치료법**

[0267] 본 명세서에 제공된 방법은 BBB-투과성 Hsp90 저해제로, 선택적으로 하나 이상의 다른 치료법과 함께, TBI를 경험한 대상체를 치료하는 것을 고려한다. 이러한 제2 치료법은 화학요법, 예컨대 제2 치료제(예를 들어, 항염증제 및/또는 진통제)를 투여하는 것일 수 있거나, 비 화학요법일 수 있다. 비 화학요법 유형의 치료법의 예는, 예를 들어 침대 휴식을 통해 달성될 수 있는 바와 같은, 대상체의 일반적인 고정화를 포함한다. Hsp90 저해제 및 제2 치료제는 대상체에 대하여 추가적인 치료 효과 또는 상승적(즉, 추가적인 치료 효과보다 더 큰) 치료 효과를 가질 수 있다.

[0268] 항염증제는 대상체에서 염증을 감소시키는 제제이다. 특정 항염증제는 또한 진통제(즉, 통증 감소제)로서 작용한다. 이러한 제제는 본 명세서에서 이중 작용제(dual-acting agent)로 지칭될 수 있다. 일부가 이중 작용제인 항염증제의 예는, 예컨대 비스테로이드성 항염증제(NSAID, 예컨대 아스피린, 이부프로펜 또는 나프록센); 글루코코르티코이드(예를 들어, 코르티솔, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손, 트리암시놀론 및 베클로메타손)을 포함하는 코르티코스테로이드; 메토티렉세이트; 설파살라진; 레플루노미드; 항 TNF 의약품; 사이클로포스파미드; 진해성 약물(pro-resolving drug); 마이코페놀레이트; 또는 아편제(예를 들어, 엔도르핀, 엔케팔린 및 다이노르핀), 스테로이드, 진통제, 바르비투레이트, 옥시코돈, 모르핀, 리도카인, 인도메타신, COX1/COX2 저해제, 항 TNF 알파 화합물, 인플릭시맙, 에타네르셉트, 아달리무맙 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0269] 일부 구현예에서, 항염증제는 스테로이드(예를 들어, 코르티코스테로이드 또는 글루코코르티코이드); 칼시뉴린 저해제(예를 들어, 사이클로스포린, 타클로리무스, 피메크롤리무스 또는 FK506); mTOR 저해제(예를 들어, 에버롤리무스, 템시롤리무스, 라파마이신, 데포롤리무스, TOP216, OSI-027, TAF93, 납-라파마이신, 타크롤리무스, 바이올리무스, CI-779, ABT-578, AP-23675, BEZ-235, QLT-0447, ABI-009, BC-210, 살리라십, AP-23841, AP-23573, KU-0059475, 32-테옥소라파마이신, 16-펜트-2-이닐옥시-32-테옥소라파마이신, 16-펜트-2-이닐옥시-32(S 또는 R)-디하이드로-라파마이신, 16-펜트-2-이닐옥시-32(S 또는 R)-디하이드로-40-0-(2-하이드록시에틸)-라파마이신, 40-0-(2-하이드록시에틸)-라파마이신, 32-테옥소라파마이신; 16-펜트-2-이닐옥시-32(S)-디하이드로라파마이신; 소칼레드라팔로그; AP23464; PI-103, PP242, PP30, 토리놀(Torin1); 및 이들의 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라, 예를 들어 미국 특허 공보 2011/0178070; 2011/0021515; 2007/0112005; 2011/0054013; 국제 특허 공보 W098/02441; W001/14387; W099/15530; W007/135411; W003/64383; W096/41807; W095/16691; W094/09010; 유럽 특허 EP1880723; 및 미국 특허 8,163,775; 6,329,386; 6,200,985; 6,117,863; 6,015,815; 6,015,809; 6,004,973; 5,985,890; 5,955,457; 5,922,730; 5,912,253; 5,780,462; 5,665,772; 5,637,590; 5,567,709; 5,563,145; 5,559,122; 5,559,120; 5,559,119; 5,559,112; 5,550,133; 5,541,192; 5,541,191; 5,532,355; 5,530,121; 5,530,007; 5,525,610; 5,521,194; 5,519,031; 5,516,780; 5,508,399; 5,508,290; 5,508,286; 5,508,285; 5,504,291; 5,504,204; 5,491,231; 5,489,680; 5,489,595; 5,488,054; 5,486,524; 5,486,523; 5,486,522; 5,484,791; 5,484,790; 5,480,989; 5,480,988; 5,463,048; 5,446,048; 5,434,260; 5,411,967; 5,391,730; 5,389,639; 5,385,910; 5,385,909; 5,385,908; 5,378,836; 5,378,696; 5,373,014; 5,362,718; 5,358,944; 5,346,893; 5,344,833; 5,302,584; 5,262,424; 5,262,423; 5,260,300; 5,260,299; 5,233,036; 5,221,740; 5,221,670; 5,202,332; 5,194,447; 5,177,203; 5,169,851; 5,164,399; 5,162,333; 5,151,413; 5,138,051; 5,130,307; 5,120,842; 5,120,727; 5,120,726; 5,120,725; 5,118,678; 5,118,677; 5,100,883; 5,023,264; 5,023,263; 및 5,023,262; 이들은 전문이 본 명세서에 참조로 포함됨)에 기재된 화합물; 라파마이신(시롤리무스) 또는 이의 유사체(예를 들어, 에버롤리무스, 템시롤리무스, 리다포롤리무스, 데포롤리무스); 또는 항증식제(예를 들어, 마이코페놀레이트 모에피틸, 아자티오프린)일 수 있다. 일부 구현예에서, mTOR 저해제는 라파마이신 또는 이의 유사체, 예를 들어 에버롤리무스, 템시롤리무스, 리다포롤리무스 또는 데포롤리무스일 수 있다. 항증식제는, 비제한적 예로서 알킬화제(예를 들어, 사이클로포스파미드, 백금 화합물 및 니트로소우레아), 항대사물질(예를 들어, 메토티렉세이트, 아자티오프린, 메르캅토프린, 플루오로우라실 등) 및 세포독성 항생제(예를 들어, 닥티노마이신, 안트라사이클린, 미토마이신 C, 블레오마이신 및 미트

라마이신)을 포함할 수 있다.

- [0270] 제2 치료제의 예는 혈관신생 저해제, 전구세포사멸제, 세포 주기 정지제, 키나아제 저해제, AKT 저해제, BTK 저해제, Bcl2 저해제, SYK 저해제, CD40 저해제, CD28 경로 저해제, MHC 클래스 II 저해제, PI3K 저해제, mTOR 저해제, JAK 저해제, IKK 저해제, Raf 저해제, SRC 저해제, 포스포디에스테라제 저해제, ERK-MAPK 경로 저해제 등을 포함한다.
- [0271] AKT 저해제의 예는 PF-04691502, 트리스리빈 포스페이트(NSC-280594), A-674563, CCT128930, AT7867, PHT-427, GSK690693, MK-2206 디하이드로클로라이드를 포함한다.
- [0272] BTK 저해제의 예는 PCI-32765를 포함한다.
- [0273] Bcl2 저해제의 예는 ABT-737, 오바토클락스(Obatoclax)(GX15-070), ABT-263을 포함한다.
- [0274] TW-37 SYK 저해제의 예는 R-406, R406, R935788(포스타마티닙 2나트륨)을 포함한다.
- [0275] CD40 저해제의 예는 SGN-40(항-huCD40 mAb)을 포함한다.
- [0276] CD28 경로의 저해제의 예는 아바타셉트, 벨라타셉트, 블리나투모맵, 무로모넵-CD3, 비실리주맵을 포함한다.
- [0277] 주요 조직적합성 복합체, 클래스 II의 저해제의 예는 아폴리주맵을 포함한다.
- [0278] PI3K 저해제의 예는 2-(1H-인다졸-4-일)-6-(4-메탄설폰닐피페라진-1-일메틸)-4-모르폴린-4-일티에노(3,2-d)피리미딘, BKM120, NVP-BEZ235, PX-866, SF 1126, XL147을 포함한다.
- [0279] mTOR 저해제의 예는 데포롤리무스, 에버롤리무스, NVP-BEZ235, OSI-027, 타크롤리무스, 템시롤리무스, KU-0063794, WYE-354, PP242, OSI-027, GSK2126458, WAY-600, WYE-125132를 포함한다.
- [0280] JAK 저해제의 예는 토파시티닙 시트레이트(CP-690550), AT9283, AG-490, INCBO 18424(룩소리티닙(Ruxolitinib)), AZD1480, LY2784544, NVP-BSK805, TGI 01209, TG-101348을 포함한다.
- [0281] Ikk 저해제의 예는 SC-514, PF 184를 포함한다.
- [0282] Raf의 저해제의 예는 소라페닙, 베무라페닙, GDC-0879, PLX-4720, PLX4032(베무라/에닙(Vemura/enib)), NVP-BHG712, SB590885, AZ628, ZM 336372를 포함한다.
- [0283] SRC 저해제의 예는 AZM-475271, 다사티닙, 사라카티닙을 포함한다.
- [0284] 포스포디에스테라제의 저해제의 예는 아미노필린, 아나그렐리드, 아로필린, 카페인, 실로밀라스트, 디피리다몰, 다이필린, L 869298, L-826,141, 밀리논, 니트로글리세린, 펜톡시필린, 로플루밀라스트, 롤리프람, 테토밀라스트, 테오필린, 톨부타미드, 암리논, 아나그렐리드, 아로필린, 카페인, 실로밀라스트, L 869298, L-826,141, 밀리논, 펜톡시필린, 로플루밀라스트, 롤리프람, 테토밀라스트를 포함한다.
- [0285] 본 개시 내용의 Hsp90 저해제와 조합되어 사용될 수 있는 기타 다른 제2 치료제는 AQ4N, 베카테카린, BN 80927, CPI-0004Na, 다우노루비신, 텍스라족산, 독소루비신, 엘사미트루신, 에피루비신, 에토포시드, 가티플록사신, 제미플록사신, 미토잔트론, 날리딕산, 네모루비신, 노르플록사신, 노보비오신, 펙산트론, 타플루포시드, 타라과자민, 발루비신, XK469, BI2536을 포함한다.
- [0286] 또 다른 기타의 제2 치료제는 뉴클레오시드 유사체이다. 예는 (1) 디다노신(ddI) 및 비다라빈과 같은 데옥시아데노신 유사체; (2) BCX4430과 같은 아데노신 유사체; (3) 시타라빈, 쯤시타빈, 엠트리시타빈(FTC), 라미부딘(3TC), 및 잘시타빈(ddC)과 같은 데옥시시티딘 유사체; (4) 아바카비르, 아시클로비르, 및 엔테카비르와 같은 구아니신 및 데옥시구아노신 유사체; (5) 스타부딘(d4T), 텔비부딘, 지도부딘(아지도티미딘, 또는 AZT)과 같은 티미딘 및 데옥시티미딘 유사체; 및 (6) 이독수리딘 및 트리플루리딘과 같은 데옥시우리딘 유사체를 포함한다.
- [0287] 기타 다른 제2 치료제는 파클리탁셀, 디세탁셀, 카바지탁셀과 같은 탁산을 포함한다. 기타 다른 제2 치료제는 Hsp70, Hsp60, 및 Hsp26과 같은 기타 다른 열충격 단백질의 저해제를 포함한다.
- [0288] 본 개시 내용의 에피사페롤 저해제와 조합되어 사용될 수 있는 또 다른 기타의 제2 치료제가 공개된 PCT 출원 WO2012/149493에 개시되어 있으며, 그러한 제2 치료제 및 그의 부류에 관한 이의 전체 개시 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0289] 에피사페롤 저해제 및 제2 치료제는 공동-투여될 수 있다. 공동-투여되는 것은 실질적으로 동시에, 수반하여,

순차적으로 또는 부수적으로 투여하는 것을 포함한다. 에피사페롬 저해제 및 제2 치료제는 상이한 시간에 그리고 상이한 경로를 통해 투여될 수 있다. 예를 들어, BBB-투과성 에피사페롬 저해제는, 제2 치료제 한시간 전 이상, 1일 전 이상, 또는 1주 전 이상을 포함하여, 제2 치료제 전 또는 후에 투여될 수 있다. 하나 이상의 제2 치료제가 사용될 수 있다. 각각의 치료제는 그의 예정된 최적 빈도 및 용량으로 투여될 수 있다. 일부 경우에서, BBB-투과성 에피사페롬 저해제 및 제2 치료제는 치료 유효량으로 조합되어 투여된다.

[0290] **일반 제형**

[0291] Hsp90 저해제, 및 중요하게는 BBB-투과성 에피사페롬 저해제를 포함하는 본 명세서에 기재된 제제는 경구 전달, 비강내 전달, 흡입에 의한 전달, 비경구 전달 등을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 투여 경로를 위해 제형화될 수 있다. 바람직하게는, 투여 경로는 치료되는 대상체의 상태에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 대상체가 의식이 없거나 삼키는데 어려움이 있는 경우, 비강내 제형(예를 들어, 코에 투여되는 스프레이) 또는 흡입기나 분무기로 투여될 수 있는 흡입 제형, 또는 예를 들어 근육내 주사될 수 있는 비경구 제형일 수 있지만, 입 안에서(예를 들어, 뺨 영역의 혀 아래에서) 용해되는 제형이 바람직할 수 있다.

[0292] **일반 경구 제형**

[0293] 경구 제형은 다양한 고체, 반고체 또는 액체의 형태 중 어느 하나를 취할 수 있다. 고체 형태의 예는 코팅 또는 미코팅 캡슐 또는 정제, 서방형 및 지연 방출형 캡슐 또는 정제를 포함하는 즉시 방출형 또는 변경 방출형 캡슐 또는 정제뿐만 아니라, 제어 방출형 캡슐 또는 정제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이러한 경구 제형은 하나 이상의 부형제, 예컨대 접착방지제, 결합제, 충전제, 윤활제, 활택제, 붕해제, 분산제, 가용화제, 감미료 또는 향료, 계면활성제(이에 한정되지 않음)를 추가로 포함할 수 있다. 액체 형태는 용액, 현탁액, 에멀전 및 시럽 등일 수 있다. 경구 액체에 사용될 수 있는 부형제는 완충 제제(즉, 완충제), 착색제, 향료, 감미료, 보존제, 향산화제 및 현탁제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0294] 적합한 경구 제형의 한 예는 붕해성 정제 제형이다. 붕해성 정제는 종래의 정제 또는 캡슐의 대안이다. 붕해성 정제의 하나의 이점은, 특히 일반적으로 정제나 캡슐을 삼키기 어려운 환자에서 환자 순응도가 개선된다는 것이다. 붕해성 정제는 구강(입) 안에서 붕해되는 정제이다. 이러한 정제는 충전제/희석제, 결합제, 윤활제, 활택제, 붕해제, 감미료 또는 향료 및/또는 분산제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상, 예컨대 2가지, 3가지, 4가지, 5가지 또는 그 이상의 카테고리의 부형제를 포함할 수 있다.

[0295] 일부 예시적 제형에서, 경구 붕해성 정제는 정제 당 10 mg 및 50 mg의 API로 제형화된다. 각각의 정제에는 6개의 부형제가 있다. 각각의 투여 강도 경구 붕해성 정제 조성의 예가 하기에 제공된다.

[0296] **경구 붕해성 정제의 조성**

성분	투여 강도당 양	
	10 mg	50 mg
화합물 1(에피사페롬 저해제)	10 mg	50 mg
F-멜트	200 mg	200 mg
크로스포비돈 (폴리비닐폴리피롤리돈(폴리비닐 폴리피롤리돈, PVPP)으로도 알려진 붕해제	8.0 mg	8.0 mg
수크랄로스 (감미료)	3.0 mg	3.0 mg
스테아틸푸마르산나트륨 (윤활제)	3.0 mg	3.0 mg
딸기 향료	0.7 mg	0.7 mg
마스킹 향료 (향료 및 맛 마스킹제)	0.3 mg	0.3 mg
목표 정제 중량(mg)	225 mg	265 mg

[0297]

[0298] **대상체**

[0299] 치료될 대상체 및 그를 위한 본 명세서에 제공된 방법 및 생성물은 포유류, 예컨대 인간 및 동물, 예컨대 인간 이외의 영장류, 가축(예를 들어, 소, 돼지, 양, 염소, 말, 토끼 등), 반려 동물(예를 들어, 개, 고양이 등) 및

설치류(예를 들어, 래트, 마우스 등)를 포함하도록 의도된다. 바람직한 대상체는 인간 대상체이다. 대상체는 일부 경우에 본 명세서에서 환자로 지칭될 수 있다.

[0300] 일부 구현예에서, 대상체는 신경퇴행성 질환, 예컨대 알츠하이머병 및 타우병증(이에 한정되지 않음)을 갖지 않거나, 대상체는 CTE를 갖지 않는다. 따라서, 일부 경우에, 대상체는 뇌진탕과 관련된 증상을 나타낼 수 있으며, 이러한 증상은 오직 TBI 후에 나타날 수 있다.

[0301] 대상체는, 통상적으로 75세 미만, 더욱 통상적으로는 60세 미만, 더욱더 통상적으로는 50세 미만이다. 대상체는 45세 미만, 40세 미만, 35세 미만, 30세 미만, 25세 미만, 20세 미만, 15세 미만 또는 10세 미만일 수 있다. 인간은 통상적으로 나이가 들수록 신경퇴행성 질환을 나타내므로, 본 개시 내용에 따라 치료될 대상체의 나이는 통상적으로 신경퇴행성 질환의 통상적인 발병 연령보다 젊다.

[0302] **키트**

[0303] 본 개시 내용은 TBI를 경험했거나 경험하고 있는 대상체의 치료에 사용하기 위한 설명서와 함께 BBB-투과성 Hsp90 저해제를 포함하는 키트를 추가로 제공한다.

[0304] 키트는 경구 제형, 흡입 제형, 비강내 제형 및 비경구 제형, 예컨대 주사 제형을 포함하는 본 명세서에 논의된 제형 중 어느 하나를 포함할 수 있다. 경구 제형, 예컨대 정제 또는 캡슐은 유체, 예컨대 섭취를 위한 물, 빨대, 컵, 병 등과 함께 패키징(또는 하우스)될 수 있다. 이러한 제형 중 임의의 것은, 투여된 제형을 희석하는 것에 대한 설명서와 함께 농축된 형태로 제공될 수 있다. 비강내 제형은 스프레이용 병과 같은 병과 함께 또는 병 내에 제공될 수 있다. 흡입 제형은 분무기가 있거나 없는 앰플 내에 제공될 수 있다. 주사 제형은 시린지(예를 들어, 미리 충전된 시린지)와 함께 또는 시린지 내에, 또는 (통상적으로 근육내 주사를 위한) 자동 주사 장치와 함께 또는 자동 주사 장치 내에 제공될 수 있다.

[0305] **기타 구현예 및 균등물**

[0306] 본 발명의 몇몇 구현예가 본 명세서에서 기재 및 예시되었지만, 당업자는 기능의 수행 및/또는 본 명세서에 기재된 결과 및/또는 하나 이상의 장점의 수득을 위한 각종 기타 다른 수단 및/또는 구조를 쉽게 구상할 것이며, 그러한 각각의 변경 및/또는 변형은 본 명세서에 기재된 본 발명의 구현예의 범주 내에 속하는 것으로 여겨진다. 더 일반적으로, 당업자는 본 명세서에 기재된 모든 파라미터, 크기, 재료 및 구성이 예시적인 것을 의미하고, 실질적인 파라미터, 크기, 재료 및/또는 구성은 본 발명의 교시가 사용되는 특정 적용 또는 적용분야에 따라 달라질 것임을 쉽게 이해할 것이다. 당업자는 본 명세서에 기재된 본 발명의 특정 구현예에 대한 많은 균등물을 인지할 것이며, 단지 일상적 실험을 사용하여 확인할 수 있을 것이다. 따라서, 상기 구현예는, 첨부된 청구범위 및 그에 대한 균등물의 범주 내에서, 단지 예시로서 제공됨을 이해하여야 하며, 본 발명의 구현예는 구체적으로 기재 및 청구된 것 외에 다르게 실시될 수 있다. 본 개시 내용의 발명의 구현예는 본 명세서에 기재된 각각의 개별적인 특징, 시스템, 용품, 재료, 키트, 및/또는 방법에 관한 것이다. 추가적으로, 그러한 특징, 시스템, 용품, 재료, 키트, 및/또는 방법의 둘 이상의 임의의 조합은, 그러한 특징, 시스템, 용품, 재료, 키트 및/또는 방법이 서로 모순되지 않는다면, 본 개시 내용의 발명의 범주 내에 포함된다.

[0307] 본 명세서에 정의되고 사용된 바와 같은 모든 정의는, 사전적 정의, 참고로 포함된 문헌에서의 정의, 및/또는 정의된 용어의 일반 의미를 통제하는 것으로 이해되어야 한다.

[0308] 본 명세서에 개시된 모든 참고문헌, 특허 및 특허 출원은 각각 언급된 주제에 관련하여 참고로 포함되고, 이는 일부 경우들에서 그 문헌의 전체를 포괄할 수 있다.

[0309] 본 명세서 및 청구범위에서 사용된 바와 같은, 부정관사 "a" 및 "an"은 명확하게 반대로 표시되지 않는 한 "적어도 하나"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0310] 본 명세서 및 청구범위에서 사용된 바와 같은, 어구 "및/또는"은 그렇게 연합된 요소, 즉 일부 경우들에서 결합하여 존재하고 다른 경우들에서 구분되어 존재하는 요소의 "어느 하나 또는 둘 모두"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. "및/또는"과 함께 열거된 다수의 요소는 동일한 방식으로, 즉 그렇게 연합된 요소의 "하나 이상"으로 해석되어야 한다. 구체적으로 확인된 요소들과 관련되거나 관련되지 않음에 관계없이, "및/또는" 절에 의해 구체적으로 확인된 요소 외에 기타 다른 요소가 존재할 수 있다. 따라서, 비제한적 예로서, "포함하는"과 같은 열린 문장과 연결되어 사용된 경우, "A 및/또는 B"에 대한 언급은, 일 구현예에서, A만(선택적으로 B와의 요소 포함); 또 다른 구현예에서, B만(선택적으로 A와의 요소 포함); 또 다른 구현예에서, A 및 B 모두(선택적으로 기타 다른 요소 포함); 등을 지칭할 수 있다.

- [0311] 본 명세서 및 청구범위에서 사용된 바와 같은, "또는"은 상기 정의된 것과 같은 "및/또는"과 동일한 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어 목록에서 항목을 분류시, "또는" 또는 "및/또는"은, 포괄적인 것으로서 해석될 것이며, 즉 많은 또는 요소의 목록, 및 선택적으로 추가의 열거되지 않은 항목 중, 적어도 하나뿐만 아니라 하나 초과를 포함하는 것으로 해석될 것이다. "단지 하나" 또는 "정확히 하나"와 같이, 또는 청구범위에서 사용된 경우 "~로 이루어지는"과 같이 반대인 것을 명확하게 나타내는 용어만 요소의 수 또는 목록 중 정확히 하나의 요소만을 포함함을 지칭할 것이다. 일반적으로, 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "또는"은 "어느 하나", "~ 중 하나", "~ 중 단지 하나", 또는 "~ 중 정확히 하나"와 같은 독점적 용어가 선행된 경우에만, 배타적인 대안(즉, "하나 또는 다른 하나이지만 둘 모두는 아님")으로서 해석될 것이다. 청구범위에서 사용된 경우, "본질적으로 ~로 이루어지는"은 특허법 분야에서 사용되는 바와 같은 그의 일반적인 의미를 가질 것이다.
- [0312] 본 명세서 및 청구범위에서 사용된 바와 같이, 하나 이상의 요소의 목록을 참조하여, "적어도 하나"라는 어구는 요소의 목록에서 임의의 하나 이상의 요소로부터 선택되는 적어도 하나의 요소를 의미하는 것으로 이해되어야 하지만, 요소의 목록 내에서 구체적으로 열거된 각각의 및 모든 요소 중 적어도 하나를 반드시 포함하고, 요소들의 목록에 있는 요소들의 임의의 조합은 배제하는 것은 아니다. 이러한 정의는 또한, 구체적으로 나타낸 그러한 요소들과 관련되거나 관련되지 않음에 관계없이, "적어도 하나"라는 어구가 지칭하는 요소들의 목록 내에서 구체적으로 나타낸 요소들 외에 요소들이 선택적으로 존재할 수 있음을 허용한다. 따라서, 비제한적인 예로서, "A 및 B 중 적어도 하나"(또는, 균등하게, "A 또는 B 중 적어도 하나" 또는 균등하게, "A 및/또는 B 중 적어도 하나")는, 일 구현예에서, B는 없이, 선택적으로 하나 초과를 포함하여, 적어도 하나의 A(및 선택적으로 B 외의 다른 요소를 포함); 또 다른 구현예에서, A는 없이, 선택적으로 하나 초과의 B를 포함하여, 적어도 하나의 B(및 선택적으로 A 외의 다른 요소를 포함); 또 다른 구현예에서, 선택적으로 하나 초과의 A를 포함하여, 적어도 하나의 A, 및 선택적으로 하나 초과의 B를 포함하여, 적어도 하나의 B(및 선택적으로 기타 다른 요소들을 포함); 등을 지칭할 수 있다.
- [0313] 명확히 반대인 것으로 나타내지 않은 경우, 하나 초과의 단계 또는 작용을 포함하는 본 명세서에서 청구된 임의의 방법에서, 방법 중 단계 또는 작용의 순서는 방법의 단계 또는 작용이 언급되는 순서에 제한될 필요는 없음이 또한 이해되어야 한다.
- [0314] 상기 명세서뿐만 아니라 청구범위에서, "포함하는(comprising)", "포괄하는(including)", "수반하는(carrying)", "갖는(having)", "함유하는(containing)", "연루하는(involving)", "보유하는(holding)", "~로 구성된(composed of)", 등과 같은 모든 연결 어구는 개방형, 즉 포함하지만 그에 제한되지는 않음을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 단지, "~로 이루어지는", 및 "본질적으로 ~로 이루어지는"이라는 연결어구만, 각각 폐쇄형 또는 반-폐쇄형 연결 어구이며, 이는 미국 특허청 특허 심사 절차 오피스 매뉴얼, 2111.03 섹션에서 설명된 바와 같다.