

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2015-0126924 (43) 공개일자 2015년11월13일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 31/336 (2006.01) A61K 31/713 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01) A61K 48/00 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)		(71) 출원인 자프젠 인크. 미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 에잇트 플로어 원 브로드웨이
(52) CPC특허분류 A61K 31/336 (2013.01) A61K 31/713 (2013.01)		(72) 발명자 휴즈, 토머스, 이. 미국 02114 매사추세츠주 보스턴 아파트먼트 415 커널 스트리트 101
(21) 출원번호 10-2015-7027851		바쓰, 제임스, 이. 미국 01940 매사추세츠주 린필드 그린 메도우 드 라이브 3
(22) 출원일자(국제) 2014년03월14일 심사청구일자 없음		(74) 대리인 양영준, 김영
(85) 번역문제출일자 2015년10월07일		
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/028022		
(87) 국제공개번호 WO 2014/152861 국제공개일자 2014년09월25일		
(30) 우선권주장 61/781,926 2013년03월14일 미국(US) 61/787,769 2013년03월15일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 신장 질환 및 기타 장애의 치료 방법

(57) 요약

본 발명은, 일반적으로 신장 장애 또는 낮은 수준의 sRAGE 및/또는 낮은 수준의 아디포넥틴(예컨대, 고분자량 아디포넥틴) 및/또는 높은 수준의 트롬보모듈린과 관련된 기타 장애로 고통받고 있는 환자를, 유효량의 MetAP-2 저해제를 이용해서 치료하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 39/395 (2013.01)

A61K 48/00 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/0029 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

신장 장애 또는 신장 손상의 치료 또는 개선을 필요로 하는 환자에서 상기 신장 장애 또는 신장 손상을 치료 또는 개선하는 방법으로서, 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 신장 장애는 만성 신장 질환 또는 급성 신부전증인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 환자는 신장 투석을 필요로 하는 방법.

청구항 4

신장에 대한 허혈성 신장 손상 및 허혈성-재관류 신장 손상으로 이루어진 군으로부터 선택된 신장 손상을 치료, 저감 또는 개선하는 방법으로서, 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 5

잠재적인 이식 또는 대치 환자에서 조직, 세포 또는 하나 이상의 장기 혹은 관절을 이식 또는 대치하는 이식 또는 대치 성과를 향상시키는 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 환자는 상기 조직, 세포, 장기의 잠재적인 수용자인 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 환자는 상기 조직, 세포, 또는 장기 혹은 관절의 잠재적인 공여자인 방법.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장기는 신장, 심장판막, 심장 및/또는 폐이고, 그리고 상기 관절은 무릎 관절 또는 고관절인 방법.

청구항 9

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포 또는 조직은 골수인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 이식 전에 체중 감량을 필요로 하는 방법.

청구항 11

이식을 받는 환자 내로의 조직 또는 복수의 세포 중 적어도 하나의 이식과 관련된 염증 및/또는 거부를 치료하는 방법으로서, 대상체에게 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 12

만성 염증 질환 또는 상처 치유 부전(impaired wound healing)으로 고통받고 있는 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 염증 질환은 자가면역과 관련된 방법.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 염증 질환은 염증성 잘 질환, 가와사키병, 쇼그렌 증후군, 전신홍반루푸스, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 만성 폐쇄성 폐질환 및 건선으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 15

신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 상기 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 환자에게 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병 또는 아밀로이드증인 방법.

청구항 17

수술을 필요로 하는 환자를 준비하는 방법으로서, 상기 환자는 증가된 BMI 및/또는 낮은 sRAGE 혈장 수준으로 인해 상기 수술을 받을 자격이 없으며, 상기 방법은, 상기 환자에게 유효량의 MetAP2 저해제를 투여함으로써, 상기 수술의 성과를 향상시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 수술은 대동맥 판막 수술, 장기 이식 수술 및/또는 관절 치환술인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 비만이고/이거나, 당뇨병이고/이거나, 신장 투석을 필요로 하고/하거나, 포도당 대사 장애를 가지는 방법.

청구항 20

당뇨성 신경병증의 치료를 필요로 하는 환자에서 상기 당뇨병성 신경병증을 치료하는 방법으로서, 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MetAP2 저해제의 투여 후, 상기 환자는 유의하게 높은 sRAGE의 혈장 수준을 가지는 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량은 혈관신생을 실질적으로 조절 또는 억제하지 않는 방법.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MetAP2 저해제는 실질적으로 비가역적 저해제인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MetAP2 저해제는 푸마길린, 푸마길롤 혹은 푸마길린 케톤 유도체, siRNA, shRNA, 항체 또는 안티센스 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MetAP2 저해제는 0-(4-다이메틸아미노에톡시신나모일)푸마길롤 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 방법.

청구항 26

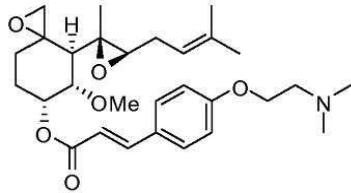
제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MetAP2 저해제는 실질적으로 가역적 저해제인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MetAP2 저해제는 비경구 또는 경구 투여되는 방법.

청구항 28

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MetAP-2 저해제는,



로 표시되거나, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염인 방법.

청구항 29

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 약제적 유효량의 0-(4-다이메틸아미노에톡시신나모일)푸마길롤 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 주 2 또는 3회 비경구 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 비경구 투여는 피하 투여인 방법.

청구항 31

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.001 내지 약 0.049 mg/kg의 0-(4-다이메틸아미노에톡시신나모일)푸마길롤 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 32

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.005 내지 약 0.9 mg/kg의 0-(4-다이메틸아미노에톡시신나모일)푸마길롤 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 33

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MetAP2 저해제의 투여 후, 상기 환자는 유의하게 높은 아디포넥틴의 혈장 수준을 가지는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 아디포넥틴은 고분자량 아디포넥틴인 방법.

청구항 35

제1항 내지 제21항, 제33항 및 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MetAP2 저해제의 투여 후, 상기 환자는 유의하게 낮은 트롬보모듈린의 혈장 수준을 가지는 방법.

청구항 36

신장 결석의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에서 상기 신장 결석을 예방 또는 치료하는 방법으로서, 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 37

아디포넥틴 혈장 수준의 증가를 필요로 하는 환자에서 상기 아디포넥틴 혈장 수준을 증가시키는 방법으로서, 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 아디포넥틴은 고분자량 아디포넥틴인 방법.

청구항 39

트롬보모듈린 혈장 수준의 저감을 필요로 하는 환자에서 상기 트롬보모듈린의 혈장 수준을 저감시키는 방법으로, 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 40

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 비만이고/이거나, 당뇨이고/이거나, 신장 투석을 필요로 하고/하거나, 포도당 대사 장애를 가진 방법.

청구항 41

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량은 혈관신생을 실질적으로 조절 또는 억제하지 않는 방법.

청구항 42

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MetAP2 저해제는 실질적으로 비가역적 저해제인 방법.

청구항 43

제36항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MetAP2 저해제는 O-(4-다이메틸아미노에톡시신나모일)푸마길롤 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 방법.

청구항 44

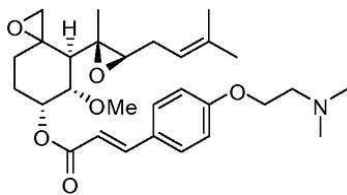
제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MetAP2 저해제는 실질적으로 가역적 저해제인 방법.

청구항 45

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MetAP2 저해제는 비경구 또는 경구 투여되는 방법.

청구항 46

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 MetAP-2 저해제는,



로 표시되거나 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염인 방법.

청구항 47

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자에게 약제학적 유효량의 O-(4-다이메틸아미노에톡시신나모일)푸마길롤 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 주 2 내지 3회 비경구 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 48

제48항에 있어서, 비경구 투여는 피하 투여인 방법.

청구항 49

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.001 내지 약 0.049 mg/kg의 O-(4-다이메틸아미노에톡시신나모일)푸마길롤 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 50

제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.005 내지 약 0.9 mg/kg의 O-(4-다이메틸아미노에톡시신나모

일)푸마길롤 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 미국 가출원 제61/781,926호(출원일: 2013년 3월 14일) 및 미국 가출원 제61/787,769호(출원일: 2013년 3월 15일)의 유익을 주장하며; 이들 선행 출원의 각각은 그들의 전문이 참고로 본 명세서 편입된다.

배경 기술

[0003] 최근, 최종 당화 산물(advanced glycation end product: AGE) 및 그들의 수용체(RAGE)의 형성이 전염증성 상태의 활성화에 중요한 역할을 하고 수많은 병적 상황에 연루되는 것에 주목해왔다.

[0004] AGE는 단백질 및 지질의 비효소적 당화 및 당산화에 기인한다. AGE의 형성 및 축적 증가가 당뇨병, 신부전, 노화 및 염증뿐만 아니라 알츠하이머병 등과 같은 이러한 병리생리학적 분야에서 보고된 바 있다. AGE의 생체 내 풀(pool)은, 그의 내인성 형성뿐만 아니라, AGE가 풍부한 식품의 소비를 포함하는 외인성 근원으로부터 그리고 흡연으로부터의 그의 축적도 반영한다. 과거 이십년 동안, AGE에 대한 수많은 수용체가 다수의 세포 유형, 즉, 내피 세포, 백혈구, 대식세포, 중피 세포 및 뉴런 세포에 대해 동정된 바 있다. 오늘날 가장 특성 규명된 AGE 수용체는 면역글로불린 슈퍼 패밀리의 일원인 RAGE이다.

[0005] RAGE의 재조합적으로 생산된 세포외 도메인[가용성 RAGE(sRAGE)]의 투여가 AGE/RAGE 상호작용을 차단할 수 있고, 예를 들어, 절제 상처에 대한 조기의 강력한 염증성 반응을 초래할 수 있어 더 양호한 파립화 조직을 촉진시키므로, 염증성 반응의 조기 둔화를 일으키는 것으로 입증되었다. 이러한 반응은, 예를 들어, 전반적으로, 더 양호한 상처 치유를 야기시킬 수 있다. 또한, 원칙적으로 데코이 수용체로서 작용하는 sRAGE는, 심근 경색 또는 허혈성 뇌졸중을 수반하는 허혈성 장기 손상을 저감시킬 수 있다. 인간 연구에서, 내인성 sRAGE의 순환은, 감소된 수준이 관상 동맥 질환(CAD), 고혈압, 혈관성 치매, 죽상혈관성 뇌졸중, 비알콜성 지방간염 및 당뇨 상태(제1형 및 제2형 당뇨병)를 비롯하여 혈관 건강 및 기능에 영향을 미치는 혈관 질환 상태에서 관명된 경우 잠재적인 바이오마커로서 확인되었다.

[0006] 최근의 연구는 또한 혈액투석(HD) 환자의 혈장, 피부 및 아밀로이드 피브릴 내 최종 당화 산물(AGE)의 수준의 현저한 증가를 입증하였으며, 이는 증가된 sRAGE가 치료상 유익하다고 하는 치료적 의미를 나타낸다. 중요하게는, sRAGE는 이러한 염증성 신장 및 기타 장애에 대한 바이오마커로서 사용될 수 있고, 이때 낮은 sRAGE는 불량한 성과를 예측할 수 있다. 이것은 장기 또는 기타 이식을 필요로 하는 후보자에 대해서 중요할 수 있고, 이러한 환자는, 예컨대, 이러한 이식 절차를 위한 자격이 되도록 상승된 수준의 sRAGE를 가질 것이 요구될 수 있다. 또한, 비만, 그리고 어느 정도까지, 과체중 환자는 이러한 염증성 및/또는 신장 질환의 보다 높은 위험에 있을 수 있고, 이러한 환자는 체중 감량뿐만 아니라 sRAGE를 증가시키는 것이 바람직할 수 있다. 게다가, 당뇨병이 일어나는 바와 같은 확립된 염증성 미세혈관 질환을 가진 환자는 상처 치유를 비롯하여 불량한 조직 복구의 증가된 위험에 있을 수 있고, 이러한 환자는 미세혈관 기능을 향상시키기 위하여 sRAGE를 증가시키는 것이 바람직할 수 있다.

[0007] 아디포넥틴은, 혈장에서 순환하고 다수의 기능을 가지는 것으로 밝혀진 지방세포-유도된 30 kDa 단백질이다(예컨대, 문헌[Idorn, et al, *Transplant Intl.* **2012**, 25, 1194] 참조). 낮은 아디포넥틴 혈장 수준과 신부전증의 위험 사이에 성공적인 신장 이식 가능성 및 신장 결석을 얻을 가능성이라는 상관 관계가 존재하는 것으로 여겨진다(예컨대, 문헌들[Idorn, et al, *Transplant Intl.* **2012**, 25, 1194; Lin et al, *Diabetes Care* **2007**, 30 239; 및 Fujii et al, *PLOS* **2013**, 8, e61343] 참조). 적절하게 접힌 고분자량 아디포넥틴은, 아디포넥틴 수용체에 대한 최고의 상대적 역가를 가질 것으로 여겨진다.

[0008] 트롬보모듈린은 트롬빈 응고 활성을 중화시키고 단백질 C의 트롬빈-촉매 활성을 가속시키는 표면 당단백질이다(예컨대, 문헌[Takano et al, *Blood* **1996**, 76, 2024] 참조). 트롬보모듈린 수준은 혈관 염증 및 만성 신장 질환과 연관된 것으로 여겨진다(예컨대, 문헌들[Takano et al, *Blood* **1996**, 76, 2024; Takahashi et al, *Am. J. Hematol.* 1992, 41, 32; 및 Califano et al., *Eur. Rev. Med. Pharm. Sci.* **2000**, 4, 59] 참조).

[0009] sRAGE를 증가시키고/시키거나 아디포넥틴 수준을 증가시키고/시키거나 트롬보모듈린 수준을 감소시키고 신장 질

환 등과 같은 적응증을 치료하는데 이용될 수 있는 제제에 대한 지속적인 요구가 있다.

발명의 내용

[0010]

본 발명은, 부분적으로, 본 명세서에 개시된 것들과 같은 MetAP2 저해제를 이용해서 소정의 단백질 및 마커를 조절하는 방법에 관한 것이다. 예컨대, 개시된 방법은, 이하의 것들, 즉, sRAGE, 아디포넥틴(예컨대, 고분자량 아디포넥틴) 및 트롬보모듈린 중 하나 이상의 수준을 조절할 수 있다. 예컨대, 본 명세서에 개시된 것들과 같은 MetAP2 저해제는, 대상체(예컨대, 비만 대상체)에게 투여 시 sRAGE의 수준을 증가시키고/시키거나 아디포넥틴(예컨대, 고분자량 아디포넥틴)의 수준을 감소시키고/시키거나 트롬보모듈린의 수준을 감소시킬 수 있는 것으로 판명되었다. 개시된 방법에서 이용하기 위하여 상정된 MetAP-2 저해제는 실질적으로 비가역적 저해제를 포함하며, 예컨대, MetAP-2 저해제는 푸마길린, 푸마길롤 혹은 푸마길린 케톤, siRNA, shRNA, 항체, 또는 안티센스 화합물, 또는 0-(4-다이메틸아미노에톡시신나모일)푸마길롤 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 가역적 저해제가 또한 상정된다.

[0011]

상정된 투여는 경구, 피하 투여 및/또는 정맥내 투여이다.

도면의 간단한 설명

[0012]

도 1은 개시된 화합물로 피하 치료된 환자에서의 sRAGE 혈장 수준의 변화를 도시한 도면;

도 2는 0, 0.6, 1.2 및 2.4mg의 용량으로 화합물 A를 이용한 피하 치료 12주(81일) 후의 혈장 아디포넥틴의 용량 비례적 증가를 나타낸 그래프;

도 3은 ALPCO 시스템(ELISA)을 이용해서 평가된 화합물 A 대 위약(총 아디포넥틴)에 의한 정맥내 치료 4주 후의 총 혈장 아디포넥틴의 증가를 도시한 그래프;

도 4는 1.9mg의 화합물 A 대 위약에 의한 정맥내 치료 4주 후의 아디포넥틴의 고분자량 형태의 증가를 나타낸 그래프;

도 5는 0.9 mg/m²의 화합물 A로 치료된 환자에 대해서 1(기준선), 5, 8, 15, 19, 22 및 26일 동안 화합물 A의 정맥내 투여 전에 수집된 혈장 샘플에서의 트롬보모듈린 농도의 평균 군 변화를 도시한 그래프.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013]

본 발명은, 부분적으로, 본 명세서에 개시된 것들과 같은 MetAP2 저해제를 이용해서 소정의 단백질 및 마커를 조절하는 방법에 관한 것이다. 예를 들어, 개시된 방법은, 이하의 것들, 즉, sRAGE, 아디포넥틴(예컨대, 고분자량 아디포넥틴) 및 트롬보모듈린 중 하나 이상의 수준을 조절할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 것들과 같은 MetAP2 저해제는, 대상체(예컨대, 비만 대상체)에게 투여 시 sRAGE의 수준을 증가시키고/시키거나 아디포넥틴(예컨대, 고분자량 아디포넥틴)의 수준을 감소시키고/시키거나 트롬보모듈린의 수준을 감소시킬 수 있는 것으로 판명되었다. 따라서, 이러한 개시된 화합물은 경이롭게도 이하의 것들, 즉, 최종 당화 산물, 감소된 수준의 아디포넥틴(예컨대, 고분자량 아디포넥틴), 증가된 수준의 트롬보모듈린, 및 일반화된 염증; 예컨대, 신장 장애 및 개시된 방법에 기재된 바와 같은 기타 적응증 중 하나 이상과 관련된 질환으로 고통받고 있는 환자를 치료하는데 유용할 수 있다.

[0014]

예를 들어, 본 명세서에서는, 신장 장애 또는 신장 손상(예컨대 만성 신장 질환 또는 급성 신부전증)의 치료 또는 개선을 필요로 하는 환자에서 해당 신장 장애 또는 신장 손상을 치료 또는 개선하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 신장 손상, 예컨대, 신장에 대한 허혈성 신장 손상 및 허혈성-재관류 신장 손상으로 이루어진 군으로부터 선택된 손상을 치료, 저감 또는 개선하는 방법이 또한 제공되되, 해당 방법은 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 예로서, 본 명세서에서는 신장 결석의 예방, 치료, 저감 또는 개선을 필요로 하는 환자에서 해당 신장 결석을 예방, 치료, 저감 또는 개선하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0015]

일 실시형태에 있어서, 조직, 세포 또는 하나 이상의 장기(예컨대, 신장, 심장판막(예컨대, 대동맥 심장판막 대치 혹은 복구) 또는 관절(예컨대 무릎 관절 또는 고관절 대치)을 이식, 대체 또는 복구하는 이식, 대치 혹은 수술적 성과를 향상시키는 방법이, 잠재적인 이식 또는 대치 환자에 있어서 제공되되, 상기 환자에게 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함하는 것이 제공된다.

[0016]

환자에게 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함하는, 만성 염증 질환 또는 상처 치유 부전(impaired

wound healing)으로 고통받고 있는 환자를 치료하는 방법이 또한 본 명세서에서 상정된다.

[0017] 방법

[0018] 본 명세서에서는 하기 중 하나 이상을 필요로 하는 환자에서 장애를 치료하는 방법이 개시된다: 증가된 수준의 sRAGE, 증가된 수준의 아디포넥틴(예컨대, 고분자량 아디포넥틴), 및 감소된 수준의 트롬보모듈린. 예를 들어, 본 명세서에서는 신장 장애 또는 신장 손상의 치료 또는 개선을 필요로 하는 환자에서 신장 장애 또는 신장 손상을 치료 또는 개선하는 방법이 개시되며, 해당 방법은 본 명세서에 개시된 것들과 같은 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 상정된 신장 장애는 만성 신장 질환 또는 급성 신부전증을 포함한다. 다른 예로서, 본 명세서에서는 신장 결석의 예방, 치료, 저감 또는 개선을 필요로 하는 환자에서 신장 결석을 예방, 치료, 저감 또는 개선하는 방법이 제공되며, 해당 방법은 유효량의 본 명세서에 개시된 것들과 같은 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0019] 몇몇 실시형태에 있어서, 신장 투석을 필요로 하는 환자를 치료하는 방법이 제공되며, 이때 예를 들어, 환자는 투석 치료 혹은 의존을 더 적게 혹은 없게 할 필요가 있다. 예컨대, 수술을 필요로 하는(예컨대, 이식된 장기, 세포 또는 조직을 받을) 환자는 그러한 수술이 덜 위험하도록 증가된 신장 기능을 가질 필요가 있을 수 있다. 이러한 방법은 본 명세서에 개시된 것들과 같은 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 유효량의 MetAP2 저해제(본 명세서에 개시된 것들)를 투여하는 단계를 포함하는, 신장에 대한 허혈성 신장 손상 및 허혈성-재관류 신장 손상으로 이루어진 군으로부터 선택된 신장 손상을 치료, 저감 또는 개선하는 방법이 또한 상정된다.

[0020] 예를 들어, 본 명세서에서는 잠재적인 이식 환자(예컨대 조직, 세포(들) 또는 장기(들) 이식의 잠재적인 수용자인 환자, 즉, 이러한 이식을 필요로 하는 환자)에서 조직, 세포 또는 하나 이상의 장기의 이식의 이식 성과를 향상시키는 방법이 제공되며, 해당 방법은 상기 환자에게 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 이러한 이식 환자는 조직, 세포(예컨대, 골수) 또는 장기(예컨대, 신장, 심장 및/또는 폐)의 잠재적인 공여자이다. 이러한 환자는 또한 이식 전 체중 감량을 필요로 할 수 있다. 상정된 방법은, 이식을 필요로 하고 또한 이러한 이식 전 혹은 후에 체중 감량을 필요로 하는 환자에서 이식 성과를 향상시키는 것을 포함할 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 이식을 받는 환자 내로의 조직 또는 복수의 세포 중 적어도 하나의 이식과 관련된 염증 및/또는 거부를 치료하는 방법이 제공되며, 해당 방법은 환자에게 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0021] 또 본 명세서에서는 심장 또는 기타 수술(예컨대 관절 치환술, 대동맥 판막 수술/대치, 심장, 폐, 및/또는 신장 이식 등과 같은 장기 이식)을 필요로 하는 환자에서 수술 성과를 향상시키는 방법이 제공되며, 해당 방법은 유효량의 MetAP2 저해제, 예를 들어, 개시된 MetAP2 저해제를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 이러한 투여는 이러한 환자에서 급성 폐 손상의 강도 혹은 위험 및/또는 수술주변(perisurgical) 허혈성 이벤트에 대한 역반응의 저감을 저하시키거나 개선시킬 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에서는 수술이 필요한 환자를 준비하는 방법이 제공되며, 여기서 환자는 증가된 BMI 및/또는 낮은 sRAGE 혈장 수준으로 인해 상기 수술을 받을 자격이 없으며, 상기 방법은 상기 환자에게 유효량의 MetAP2 저해제를 투여함으로써, 수술(예컨대, 대동맥 판막 수술, 장기 이식 수술, 및/또는 관절 치환술)의 성과를 향상시키는 단계를 포함한다.

[0022] 또한 본 명세서에서는, 후술하는 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 아밀로이드증, 알츠하이머병, 신부전증, 또는 자가면역, 관절염 혹은 상처와 연관된 염증, 염증성 잘 질환, 류마티스 관절염, 건선, 다발성 경화증, 저산소증, 패혈증, 장기 이식, 또는 상처 치유 부전 등과 같은 질환을 치료하는 방법이 제공되며, 해당 방법은 환자에게 본 명세서에 개시된 저해제 등과 같은 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 이식을 받는 환자 내로의 조직 또는 복수의 세포 중 적어도 하나의 이식과 관련된 염증 및/또는 거부를 치료하는 방법이 제공되며, 해당 방법은 환자에게 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0023] 예를 들어, 본 명세서에서는 만성 염증 질환 또는 상처 치유 부전으로 고통받고 있는 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 환자에게 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 염증 질환을 치료하는 상정된 방법은 자가면역과 관련된 염증 질환, 및/또는 염증성 잘 질환, 가와사키병, 쇼그렌 증후군, 전신홍반루푸스, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 만성 폐쇄성 폐질환, 소아 특발성 관절염 및 건선을 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는, 치료를 필요로 하는 환자의 죽상동맥경화증, 혈전성 뇌졸중, 말초 혈관 질환 및 과행증, 말초 허혈, 및/또는 우심실 부전을 치료하는 방법이 제공되며, 해당 방법은 환자에게 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함한다.

- [0024] 또한 본 명세서에서는 하기 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 망막병증, 신장병증, 신경병증(미세혈관), 허혈성 심장 질환 및 말초 혈관 질환을 비롯한 당뇨병 미세혈관 질환과 연관된 질환을 치료하는 방법이 제공되며, 해당 방법은 환자에게 유효량의 본 명세서에 개시된 것들과 같은 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 질환 발병 또는 진행의 치료 혹은 예방을 필요로 하는 환자에서 미세혈관 질환을 치료 및/또는 확립된 미세혈관 질환의 발병 또는 진행을 저감시키는 방법을 제공하며, 해당 방법은, 환자에게 유효량의 본 명세서에 개시된 것들과 같은 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0025] 또 본 명세서에서는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법이 제공되며, 해당 방법은, 환자에게 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에서는 이하에 열거되는 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 알츠하이머병 또는 아밀로이드증, 및/또는 예컨대 치매, 노인성 치매, 경도 인지 장애, 알츠하이머-관련 치매를 치료하는 방법이 제공되며, 해당 방법은 환자에게 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0026] 또한 본 명세서에서는 하기 열거하는 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 근위축성 측삭경화증, 상완신경총 손상, 다발성 경화증, 뇌졸중, 헌팅톤 무도병, 지연성 운동장애, 운동과다증, 조증, 모부스 파킨슨병(Morbus Parkinson), 스틸-리차드 증후군, 다운 증후군, 중증 근무력증, 신경 외상, 혈관 아밀로이드증, 아밀로이드증을 지닌 뇌출혈 I, 뇌 염증, 프레드리히 운동실조(Friedrich's ataxia), 급성 혼동 장애, 근위축성 측삭경화증, 녹내장, 당뇨병 신장병증, 당뇨병 망막병증, 신장병증, 혈관 합병증; 죽상경화증성 합병증 및 폐 섬유증 등과 같은 질환을 치료하는 방법이 상정되며, 해당 방법은 환자에게 유효량의 본 명세서에 개시된 것들과 같은 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0027] 예를 들어, 본 명세서에서는 당뇨병성 신경병증의 치료를 필요로 하는 환자에서 당뇨병성 신경병증을 치료하는 방법이 상정되며, 해당 방법은 환자에게 유효량의 본 명세서에 개시된 것들과 같은 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함한다. 상정된 치료하는 방법은 하기 열거된 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 말초신경병증 또는 단발신경병증 복합증, 당뇨병성 근위축증, 통증성의 다발성 신경병증, 자율 신경병증, 및 흉복부 신경병증을 치료하는 것을 포함하며, 이는 환자에게 유효량의 MetAP2 저해제를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0028] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서의 적응증을 위하여 치료 중인 환자는 비만, 당뇨(예컨대 제1형 또는 제2형 당뇨병으로 고통받고 있는) 환자이고/이거나, 포도당 대사 장애를 가진다. 상정되는 환자는 인간(예컨대, 성인 또는 18세 이하의 어린이), 또는 고양이 또는 개 등과 같은 반려동물일 수 있다.
- [0029] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 치료적 유효량의 화합물 6-O-(4-다이메틸아미노에톡시)신나모일 푸마길롤 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제형의 용량을 1일에(즉, 매일) 또는 1일 미만 기준으로 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 방법은 약 하루 걸러(예컨대, 격일로); 주 1회 혹은 2회; 주 1, 2 혹은 3회; 주 2 혹은 3회; 주 2회(예컨대, 매 3일마다, 매 4일마다, 매 4일마다, 매 5일마다, 매 6일마다 또는 예컨대 용량들 사이에 약 2 내지 약 3일의 간격을 두고 투여); 매 3 내지 4일마다; 주 1회; 1주 걸러; 월 2회; 월 1회 혹은 심지어 그 미만으로 자주 제형의 단일 용량을 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 덜 빈번한 기준에 의거 단일 용량을 투여하는 것을 포함하는 방법이, 몇몇 실시형태에 있어서, 병태를 개선하기 위한 방법인 것이 이해될 수 있다. 대안적으로, 치료적 유효량의 화합물 6-O-(4-다이메틸아미노에톡시)신나모일 푸마길롤 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제형의 용량이 제1의 시간 기간 동안 투여되고, 제2의 시간 기간 동안 보류되고, 재차 선택적으로 제3의 시간 기간 동안, 예컨대, 대안적인 투약 요법으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제1의 시간 기간 동안, 환자는 매일, 하루 걸러, 매3일마다, 4 혹은 5일, 격주로, 월 1회 또는 연 1회 개시된 제형을 투여받을 수 있고; 제2의 시간 기간(예컨대 1일, 1주, 2주, 1개월) 동안, 투약되지 않고; 그리고 예컨대, 제3의 시간 기간 동안, 환자는 제1의 시간 기간과 유사 혹은 상이한 방식으로, 예를 들어, 하루 걸러, 매 3일마다, 4 혹은 5일, 격주로, 월 1회 혹은 연 1회 투여받을 수 있다. 각 투여 혹은 시간 기간에, 투여 경로는 다른 시간 기간과 동일하거나 혹은 상이할 수 있다.
- [0030] 개시된 방법은, 예컨대, 목적으로 하는 sRAGE 혈장 수준 및/또는 목적으로 하는 아디포넥틴 수준 및/또는 목적으로 하는 트롬보모듈린 수준 및/또는 중량이 달성될 때까지 1일 기준 미만으로 개시된 화합물의 용량을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 개시된 방법은, 환자에게 MetAP2 저해제의 투여 후, 이러한 투여 전과 비교해서 유의하게 높은 sRAGE의 혈장 수준을 초래할 수 있으며, 예컨대 약 4.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이상, 또는 12.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이상의 sRAGE 혈장 수준을 초래할 수 있고, 예컨대 sRAGE 혈장 수준을 2-배, 3-배, 또는 심지어 5-배 이상 증가시킬 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 개시된 방법은, 환자에게 MetAP2 저해제의 투여 후, 이러한 투여 전에 비해서 유의하게 높은 아디포넥틴의 혈장 수준을 초래할 수 있고, 예컨대 약 5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이상, 6.0

$\mu\text{g/ml}$ 이상, 7.0 $\mu\text{g/ml}$ 이상, 8.0 $\mu\text{g/ml}$ 이상, 10.0 $\mu\text{g/ml}$ 이상, 또는 12.0 $\mu\text{g/ml}$ 이상의 아디포넥틴 혈장 수준을 초래할 수 있으며, 예컨대 아디포넥틴 혈장 수준을 2-배, 3-배 또는 심지어 5-배 이상 증가시킬 수 있다. 또 다른 실시형태에 있어서, 개시된 방법은, 환자에게 MetAP2 저해제의 투여 후, 이러한 투여 전에 비해서 유의하게 낮은 트롬보모듈린의 혈장 수준을 초래할 수 있고, 예컨대 4.0 $\mu\text{g/ml}$ 미만, 3.0 $\mu\text{g/ml}$ 미만, 또는 2.0 $\mu\text{g/ml}$ 미만의 트롬보모듈린 혈장 수준을 초래할 수 있다.

[0031]

상기한 것들과 같은 개시된 방법에서 투여되는 치료적 유효량이 또한, 심지어 초기 용량 후, 또는 2회 용량의 투여 후, 또는 제1의 시간 기간 후의 투여 후에, 환자에게 초기 환자 중량의 약 0.3% 내지 약 2%, 약 0.4% 내지 약 2%, 또는 약 0.5% 내지 약 2% 이상 또는 약 0.5kg 또는 약 2kg 이상의 체중 감량을 제공할 수 있으며, 예컨대, 이러한 방법은 단일 용량의 투여(예컨대, 비경구(예컨대 정맥내) 투여) 후 3 혹은 4일 이상 동안 체중 감량을 일으킬 수 있다. 예를 들어, 환자는, 제1 용량을 받은 후 및/또는 후속 용량을 받은 후, 개시된 화합물의 추가 투여 없이 3 혹은 4일 이상 동안 체중 감량이 지속될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 초기 제1 용량의 투여 또는 제1 및 제2 용량의 투여(예컨대, 동일한 주에 둘 다 투여됨)는, 약 0.3kg 내지 약 2kg 이상(예컨대, 약 0.5kg 내지 약 2kg 이상)의 체중 감량을 제공할 수 있다. 후속의 투여는 목표 환자 체중이 달성될 때까지 추가의 체중 감량을 초래할 수 있다.

[0032]

다른 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는, 혈관신생을 실질적으로 조절 또는 억제하지 않는 유효 투약량, 예컨대, MetAP2 저해제의 1일 용량이 제공된다. 예를 들어, 본 명세서에서는 개시된 치료 방법을 위하여 유효하지만 혈관신생을 조절 및/또는 억제할 필요가 있는 것보다 유의하게 더 적은 용량(전형적으로 약 12.5mg/kg 내지 약 50mg/kg 이상을 필요로 함)인 MetAP2 저해제의 용량을 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 방법에서의 MetAP2 저해제의 상정된 용량은 약 25 mg/일, 약 10 mg/일, 약 5 mg/일, 약 3 mg/일, 약 2 mg/일, 약 1 mg/일, 약 0.75 mg/일, 약 0.5 mg/일, 약 0.1 mg/일, 약 0.05 mg/일 또는 약 0.01 mg/일 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0033]

예를 들어, 환자에서 개시된 방법을 위한 약물의 유효량은 약 0.0001 mg/kg 내지 약 25 mg/체중 kg/일일 수 있다. 예를 들어, 상정된 용량은 약 0.001 내지 10 mg/체중 kg(예컨대 1일 또는 하루 걸러 당), 약 0.001 mg/kg 내지 1 mg/체중 kg, 약 0.001 mg/kg 내지 0.1 mg/체중 kg 또는 약 0.005 내지 약 0.04 mg/kg 또는 약 0.005 내지 약 0.049 mg/체중 kg, 약 0.01 내지 약 0.03 mg/체중 kg, 또는 약 0.005 내지 약 0.02 mg/kg일 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 개시된 것과 같은 MetAP2 저해제(예컨대 0-(4-다이메틸아미노에톡시신나모일)푸마길롤)는, 약 0.005 내지 약 0.04 mg/환자 kg 또는 본 명세서에 개시된 바와 같은 다른 용량(예컨대, 0.001 mg/kg)으로 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 위에서 기재된 것들을 비롯하여 본 명세서에 개시된 용량의 어느 것이라도 본 명세서에 기재된 바와 같은 1일 미만 기준(예컨대, 1주 당 1, 2 혹은 3회, 또는 1주 1 혹은 2회)으로 제공된다.

[0034]

1일 1회 미만 기준에 의거해서 투여되는 상정된 용량은, 고정된 용량, 예컨대, 약 0.3mg, 0.5mg, 0.6mg, 1mg, 2 mg, 1.5mg, 1.2mg, 1.8mg, 1.8mg, 2.4mg, 2.5mg, 3.0mg, 4mg, 5mg 또는 심지어 6mg, 예컨대 약 0.5mg 내지 약 3.0mg 또는 약 0.1mg 내지 약 2mg일 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 치료적 유효량은 과잉 체중(또는 과잉 지방 조직)에 기초하며, 예컨대, 적어도 약 20 μg 의 개시된 화합물/환자의 과잉 지방 조직(또는 과잉 체중)의 kg, 적어도 약 30 μg 의 개시된 화합물/환자의 과잉 지방 조직(또는 과잉 체중)의 kg, 또는 적어도 약 40 μg /환자의 과잉 지방 조직(또는 과잉 체중)의 kg 이상, 예컨대, 약 20 μg /과잉 지방 조직(또는 과잉 체중)의 kg 내지 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 20 μg /과잉 지방 조직(또는 과잉 체중)의 kg 내지 약 65 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 40 μg /과잉 지방 조직(또는 과잉 체중)의 kg 내지 약 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 30 μg /과잉 지방 조직(또는 과잉 체중)의 kg 내지 약 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 30 μg /과잉 지방 조직(또는 과잉 체중)의 kg 내지 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 50 μg /과잉 지방 조직(과잉 체중)의 kg이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 위에서 기재된 것들을 비롯하여 본 명세서에 개시된 용량의 어느 것이라도 본 명세서에 기재된 바와 같은 1일 미만 기준(예컨대, 1주 당 1, 2 혹은 3회, 또는 1주 1 혹은 2회)으로 제공된다.

[0035]

예를 들어, 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 환자에서 치료하는 방법, 즉, 개시된 방법이 제공되되, 해당 방법은, 상기 환자에게, 비경구(예컨대 정맥내 또는 피하) 또는 장관(경구)으로, 0-(4-다이메틸아미노에톡시신나모일)푸마길롤 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염(예컨대, 옥살레이트 염)으로부터 선택된 MetAP2 저해제를 약 0.005 내지 약 0.04 mg/kg 또는 약 0.01 내지 약 0.03 mg/kg, 또는 약 0.01 내지 약 0.1 mg/kg 투여하는 것을 포함한다. 이러한 방법은, 예컨대 약 3, 4, 5 또는 6 개월 이상 동안 매일 또는 주마다 상기 MetAP2 저해제의 투여 시, 환자의 원래 체중에 기초하여 적어도 10%, 20%, 30%, 또는 40% 이상의 체중 감량을 초래할 수 있다.

- [0036] 치료적 유효 용량은, 예를 들어, Mosteller(Mosteller RD, *N Engl J Med* 1987 Oct 22;317(17): 1098)가 기재한 것 등과 같은 식을 이용해서 결정될 수 있는 체표면적(BSA)에 기초하여 계산될 수 있으며, 이때 BSA는 $BSA(m^2) = ([\text{신장}(cm) \times \text{체중}(kg)]/3600)^{1/2}$ (예컨대 $BSA = \text{SQRT}((cm*kg)/3600)$)로서 SI 단위로, 또는 $BSA(m^2) = ([\text{신장}(\text{인치}) \times \text{체중}(\text{파운드})]/3131)^{1/2}$ 인 US 단위로 계산된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 개시된 방법을 이용해서 환자에게 (예컨대 정맥내) 투여되는 치료적 유효량은 개시된 화합물의 약 $0.5 \text{ mg}/m^2$ 내지 약 $3.0 \text{ mg}/m^2$, 약 $0.75 \text{ mg}/m^2$ 내지 약 $3.0 \text{ mg}/m^2$, 약 $0.5 \text{ mg}/m^2$ 내지 약 $1.5 \text{ mg}/m^2$, 약 $1.25 \text{ mg}/m^2$, 또는 약 $0.9 \text{ mg}/m^2$ (또는 대략 10 내지 $20 \text{ }\mu\text{g}/\text{총 체중의 킬로}$) 이상이다. 다른 실시형태에 있어서, 치료적 유효량은 과잉 체중(또는 과잉 지방 조직)에 기초하며, 예를 들어, 적어도 약 $20\mu\text{g}$ 의 개시된 화합물/환자의 과잉 지방 조직(또는 과잉 체중)의 kg, 적어도 약 $30\mu\text{g}$ 의 개시된 화합물/환자의 과잉 지방 조직(또는 과잉 체중)의 kg, 또는 적어도 약 $40 \text{ }\mu\text{g}/\text{환자의 과잉 지방 조직(또는 과잉 체중)의 kg}$ 이상, 예컨대, 약 $20 \text{ }\mu\text{g}/\text{과잉 지방 조직(또는 과잉 체중)의 kg}$ 내지 약 $80 \text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $20 \text{ }\mu\text{g}/\text{과잉 지방 조직(또는 과잉 체중)의 kg}$ 내지 약 $65 \text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $40 \text{ }\mu\text{g}/\text{과잉 지방 조직(또는 과잉 체중)의 kg}$ 내지 약 $80 \text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $30 \text{ }\mu\text{g}/\text{과잉 지방 조직(또는 과잉 체중)의 kg}$ 내지 약 $90 \text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $30 \text{ }\mu\text{g}/\text{과잉 지방 조직(또는 과잉 체중)의 kg}$ 내지 약 $60 \text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$, 약 $40 \text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $60 \text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$, 내지 약 $35 \text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $45 \text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$, 또는 약 $35 \text{ }\mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $50 \text{ }\mu\text{g}/\text{과잉 지방 조직(또는 과잉 체중)의 kg}$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 위에서 기재된 것들을 비롯하여 본 명세서에 개시된 용량의 어느 것이라도 본 명세서에 기재된 바와 같은 1일 미만 기준(예컨대, 1주 당 1, 2 혹은 3회, 또는 1주 1 혹은 2회)으로 제공된다.
- [0037] 개시된 또는 상정된 치료 요법은, 예컨대, 개시된 장애를 치료 또는 교정하기 위하여, sRAGE의 수준 증가를 제공하기에 충분한 MetAP2 저해제 용량이 투여되는 교정 상에 이어서, 개시된 장애의 재발을 방지하기에 충분한 보다 낮은 혹은 등가의 MetAP2 저해제가 투여될 수 있는 유지 상을 포함할 수 있다.
- [0038] 비만 및 과체중이란 내장실질량(lean body mass)에 비례하여 과잉의 지방을 지칭한다. 과잉 지방 축적은 지방 조직 세포의 수(과다형성)뿐만 아니라 크기(비대)의 증가와 연관된다. 비만은 절대 체중, 체중:신장 비, 과잉 체지방도, 피하 및/또는 내장 지방의 분포, 및 사회적 및 미용적 기준의 관점에서 다양하게 측정된다. 통상적인 체지방 척도는 체질량지수(Body Mass Index: BMI)이다. BMI란 신장의 제곱(미터 단위)에 대한 체중(킬로그램 단위)의 비를 지칭한다. 체질량 지수는 다음 식을 이용해서 정확하게 계산될 수 있다: SI 단위: $BMI = \text{체중}(kg)/(\text{신장}(m)^2)$, 또는 US 단위: $BMI = (\text{체중}(\text{파운드})/703)/(\text{신장}(\text{인치})^2)$.
- [0039] 미국 질병관리예방센터(CDC)에 따르면, 과체중 성인은 $25 \text{ kg}/m^2$ 내지 $29.9 \text{ kg}/m^2$ 의 BMI를 지니며, 비만 성인은 $30 \text{ kg}/m^2$ 이상의 BMI를 지닌다. $40 \text{ kg}/m^2$ 이상의 BMI는 병적 비만 또는 극도의 비만을 나타낸다. 어린이에 대해서, 과체중 및 비만의 정의는, 적절한 체지방량이 무엇인지에 관련되고 그리고 BMI 계산에 엄격하게 의존하지 않으므로, 연령, 키 및 성별을 고려한다. 소정의 환자(예컨대, 소정의 종족 그룹, 예컨대, 아시아인)에 대해서, 보다 낮은 BMI는 과체중 또는 비만을 고려할 수 있는 것이 이해될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 환자는 $25 \text{ kg}/m^2$ 내지 $29.9 \text{ kg}/m^2$ 의 BMI; $30 \text{ kg}/m^2$ 이상의 BMI; 또는 $27 \text{ kg}/m^2$ 의 BMI를 지니며, 체중 관련 동시이환으로 고통받는다.
- [0040] BMI는 과잉 지방이 신체의 상이한 부분들에서 선택적으로 발생할 수 있다는 사실을 고려하지 않고, 지방 조직의 발달은 신체의 다른 부분에서라기보다는 신체의 몇몇 부분에서 건강에 더욱 유해할 수 있다. 예를 들어, "사과형" 신체와 전형적으로 연관된 "중심형 비만"은, 뱃살 및 복강 또는 내장 지방을 비롯한 복부 영역에서 특히 과도한 지방과다증을 초래하며, 특히 엉덩이에 과도한 지방과다증을 초래하는 "배형" 신체와 전형적으로 연관된 "말초형 비만"보다 더 높은 동시이환 위험을 보유한다. 허리/엉덩이 둘레비(WHR)의 측정치는 중심형 비만의 표시자로서 이용될 수 있다. 중심성 비만을 나타내는 최소 WHR은 다양하게 설정되어 있고, 중심형 비만 성인은 전형적으로 여성의 경우 약 0.85 이상, 그리고 남성의 경우 약 0.9 이상의 WHR을 지닌다. 대상체가 과잉 지방 조직 대 내장실질량의 비를 고려하는 과체중인지 비만인지를 결정하는 방법은, 대상체의 체성분을 얻는 것을 포함할 수 있다. 체성분은, 신체 상의 다수의 개소, 예컨대, 복부 영역, 견갑골하 영역, 팔, 궁둥이 및 대퇴에서의 피하 지방의 두께를 측정함으로써 얻어질 수 있다. 이들 측정치는 이어서 대략 4 퍼센트 포인트의 오차 범위를 가진 총 체지방을 추정하는데 이용된다. 다른 방법은 생체전기저항분석법(bioelectrical impedance analysis: BIA)이며, 이는 신체를 통한 전기 흐름의 저항을 이용해서 체지방을 추정한다. 다른 방법은 대형 물탱크를 이용해서 신체 부력을 측정하는 것이다. 증가된 체지방은 보다 큰 부력을 초래할 것인 한편, 보다 큰 근육량은 가라앉는 경향을 초래할 것이다. 또 다른 방법은 팬-빔 듀얼 에너지 X-선 흡광분석법(fan-beam dual energy X-ray absorptiometry: DEXA)이다. DEXA는 체성분, 특히 총 체지방 및/또는 국부 지방량이 비침습적으로 결정될 수 있게 한다.

- [0041] 과잉 체중은, 예컨대, 치료를 필요로 하는 환자의 체중을 바람직한, 예컨대, 비-비만, BMI(예컨대 약 25 이하의 바람직한 BMI)를 달성할 동일 환자의 체중과 비교함으로써 평가될 수 있다. 예를 들어, 체중이 89.6kg(그리고 BMI가 35)이고 신장이 1.6m인 환자의 과잉 체중은 약 25의 BMI가 요구되는 체중(즉, 약 64kg)을 계산함으로써 확인될 수 있고; 이러한 환자의 초기 과잉 체중은 약 $89.6-64=25.6\text{kg}$ 이다.
- [0042] MetAP2 저해제
- [0043] MetAP2 저해제는, MetAP2의 활성, 예컨대, 단백질의 활성 형태를 생성하기 위하여 새롭게 합성된 단백질의 N-말단 메티오닌 잔기를 절단하는 MetAP2의 능력, 또는 인산화로부터 진행생물 개시 인자-2(eIF2)의 아단위를 보호함으로써 단백질 합성을 조절하는 MetAP2의 능력, 또는 키나제 또는 그의 조절물질을 인산화로부터 보호함으로써 세포의 조절된 키나제(ERK)의 활성을 감소시키는 MetAP2의 능력을 저해 또는 조절하는 분자의 부류를 지칭한다.
- [0044] 예시적인 MetAP2 저해제는 MetAP2에 공유 결합되는 비가역적 저해제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 이러한 비가역적 저해제는 푸마길린, 푸마길롤 및 푸마길린 케톤을 포함한다.
- [0045] 푸마길린의 유도체 및 유사체, 그리고 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 본 명세서에서 비가역적 MetAP2 저해제로서, 예컨대, 하기의 것들이 상정된다: 0-(4-다이메틸아미노에톡시신나모일)푸마길롤(또한 본 명세서에서 화합물 A라 지칭됨), 0-(3,4,5-트라이메톡시신나모일)푸마길롤, 0-(4-클로로신나모일)푸마길롤; 0-(4-아미노신나모일)푸마길롤; 0-(4-다이메틸아미노에톡시신나모일)푸마길롤; 0-(4-메톡시신나모일)푸마길롤; 0-(4-다이메틸아미노신나모일)푸마길롤; 0-(4-하이드록시신나모일)푸마길롤; 0-(3,4-다이메톡시신나모일)푸마길롤; 0-(3,4-메틸렌다이옥시신나모일)푸마길롤; 0-(3,4,5-트라이메톡시신나모일)푸마길롤; 0-(4-나이트로신나모일)푸마길롤; 0-(3,4-다이메톡시-6-아미노신나모일)푸마길롤; 0-(4-아세톡시-3,5-다이메톡시신나모일)푸마길롤; 0-(4-에틸아미노신나모일)푸마길롤; 0-(4-에틸아미노에톡시신나모일)푸마길롤; 0-(3-다이메틸아미노메틸-4-메톡시신나모일)푸마길롤; 0-(4-트라이플루오로메틸신나모일)푸마길롤; 0-(3,4-다이메톡시-6-나이트로신나모일)푸마길롤; 0-(4-아세톡시신나모일)푸마길롤; 0-(4-사이아노신나모일)푸마길롤; 4-(4-메톡시신나모일)옥시-2-(1,2-에폭시-1,5-다이메틸-4-헥세닐)-3-메톡시-1-클로로메틸-1-사이클로헥산올; 0-(3,4,5-트라이메톡시신나모일)푸마길롤; 0-(4-다이메틸아미노신나모일)푸마길롤; 0-(3,4,5-트라이메톡시신나모일)옥시-2-(1,2-에폭시-1,5-다이메틸-4-헥세닐)-3-메톡시-1-클로로메틸-1-사이클로헥산올; 0-(4-다이메틸아미노신나모일)옥시-2-(1,2-에폭시-1,5-다이메틸-4-헥세닐)-3-메톡시-1-클로로메틸-1-사이클로헥산올; 0-(3,5-다이메톡시-4-하이드록시신나모일)푸마길롤 또는 0-(클로로아세틸-카바모일) 푸마길롤(TNP-470), 및/또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염(예컨대 0-(4-다이메틸아미노에톡시신나모일)푸마길롤 옥살레이트, 예컨대, 화합물 A의 헤미-옥살레이트염).
- [0046] 푸마길린 유도체 및 유사체, 및 그들의 약제학적으로 허용가능한 염의 소정의 고체 형태가, 본 명세서에서 MetAP2 저해제, 예컨대, 미국 특허 제8,349,891호(이는 그의 전문이 참고로 본 명세서 편입됨)에 기재된, 약 13.3, 17.4, 및 19.9의 2θ도에 특징적인 피크를 가진 분말 X-선 회절 패턴을 특징으로 하는(예컨대, Cu Kα 방사선을 이용해서 얻어지는, 7.1, 13.3, 16.3, 17.4, 18.6, 19.4 및 19.9의 2θ도에 특징적인 피크를 가진 분말 X-선 회절 패턴, 또는 예컨대, 5.2, 7.1, 10.4, 13.3, 14.2, 16.3, 17.4, 18.6, 19.4 및 19.9의 2θ도에 특징적인 피크를 가진 분말 X-선 회절 패턴을 특징으로 하는) 화합물 A의 결정 형태, 유리 염기로서 상정된다.
- [0047] 푸마길린, 및 그의 몇몇 유도체는, 카복실산 모이어티를 갖고, 유리 산의 형태로 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 명세서에서는 푸마길린, 푸마길롤, 및 그의 유도체의 약제학적으로 허용가능한 염이 상정된다.
- [0048] 약제학적으로 허용가능한 염은 예시적으로 이하의 염들, 즉, 암모니아, L-아르기닌, 베네타민, 벤자텐, 베타인, 비스무트, 수산화칼슘, 콜린, 데아놀, 다이에탄올아민, 다이에틸아르닌, 2-(다이에틸아미노)에탄올, 에틸렌다이아민, N-메틸글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, 라이신, 수산화마그네슘, 4-(2-하이드록시에틸)몰폴린, 피페라진, 수산화칼륨, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 수산화나트륨, 트라이에탄올아민, 수산화아연, 다이사이클로헥실아민, 또는 임의의 다른 전자쌍 공여체(문헌[Handbook of Pharmaceutical Salts, Stan & Wermuth, VHC and Wiley, Uchsenfurt-Hohestadt Germany, 2002]에 기재된 것)를 이용해서 제조될 수 있는 것들을 포함한다. 상정되는 약제학적으로 허용가능한 염은 염산, 브로민산, 황산, 인산, 질산, 폼산, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 옥살산, 푸마르산, 타르타르산, 말레산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산 또는 파라-톨루엔설폰산을 포함할 수 있다.
- [0049] 본 발명의 에스터는 문헌(Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis)에 기재된 표준 에스터화 조건 하에 예컨대 푸마길린 또는 푸마길롤을 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 적절한 푸마길린 에

스터는 에틸 메타노에이트, 에틸 에타노에이트, 에틸 프로파노에이트, 프로필 메타노에이트, 프로필 에타노에이트 및 메틸 뷰타노에이트를 포함한다.

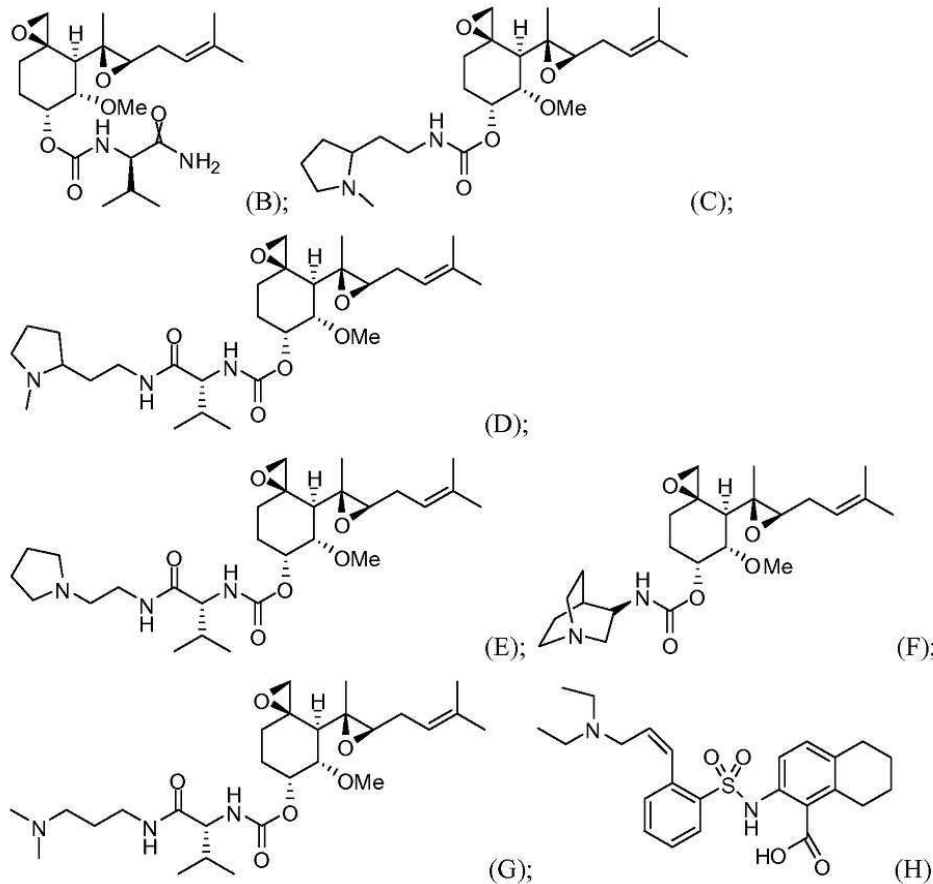
[0050]

다른 실시형태에 있어서, MetAP2의 상정된 비가역적 저해제는 MetAP2의 siRNA, shRNA, 항체 또는 안티센스 화합물을 포함할 수 있다.

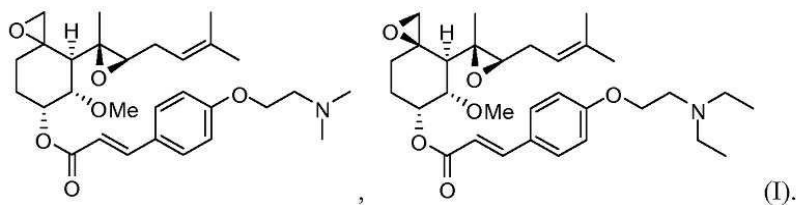
[0051]

가역적 및 비가역적 MetAP2 저해제의 추가의 예는 이하의 문헌에서 제공되며, 이들 문헌의 각각은 참고로 본 명세서에 편입된다: Olson et al.(US 7,084,108 및 WO 2002/042295), Olson et al.(US 6,548,477; US 7,037,890; US 7,084,108; US 7,268,111; 및 WO 2002/042295), Olson et al.(WO 2005/066197), Hong et al.(US 6,040,337), Hong et al.(US 6,063,812 및 WO 1999/059986), Lee et al.(WO 2006/080591), Kishimoto et al.(US 5,166,172; US 5,698,586; US 5,164,410; 및 5,180,738), Kishimoto et al.(US 5,180,735), Kishimoto et al.(US 5,288,722), Kishimoto et al.(US 5,204,345), Kishimoto et al.(US 5,422,363), Liu et al.(US 6,207,704; US 6,566,541; 및 WO 1998/056372), Craig et al.(WO 1999/057097), Craig et al.(US 6,242,494), BaMaung et al.(US 7,030,262), Comess et al.(WO 2004/033419), Comess et al.(US 2004/0157836), Comess et al.(US 2004/0167128), Henkin et al.(WO 2002/083065), Craig et al.(US 6,887,863), Craig et al.(US 2002/0002152), Sheppard et al.(2004, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14:865-868), Wang et al.(2003, Cancer Research 63:7861-7869), Wang et al.(2007, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17:2817-2822), Kawai et al.(2006, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 16:3574-3577), Henkin et al.(WO 2002/026782), Nan et al.(US 2005/0113420), Luo et al.(2003, J. Med. Chem., 46:2632-2640), Vedantham et al.(2008, J. Comb. Chem., 10:195-203), Wang et al.(2008, J. Med. Chem., 51 (19):6110-20), Ma et al.(2007, BMC Structural Biology, 7:84) 및 Huang et al.(2007, J. Med. Chem., 50:5735-5742), Evdokimov et al.(2007, PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics, 66:538-546), Garrabrant et al.(2004, Angiogenesis 7:91-96), Kim et al.(2004, Cancer Research, 64:2984-2987), Towbin et al.(2003, The Journal of Biological Chemistry, 278(52):52964-52971), Marino Jr.(미국 특허 제7,304,082호), Kallender et al.(미국 특허 출원 제 2004/0192914호), 및 Kallender et al.(미국 특허 출원 제2003/0220371호 및 제2005/0004116호). 본 명세서에서 상정되는 기타 MetAP2 저해제는 U.S. 8,349,891, U.S.S.N. 61/310,776; 61/293,318; 61/366,650, PCT/US10/52050, PCTUS11/055987, PCTUS11/044864, PCTUS12/028068, PCTUS12/022721, PCTUS12/36789, PCTUS12/36792, PCTUS12/36793(상기 문헌은 모두 그들의 전문이 참고로 본 명세서에 편입됨)에 개시되어 있다.

[0052] 예를 들어, 상정된 MetAP2 저해제는 이하의 것들 중 하나 이상을 포함할 수 있다:



[0053]



[0054]

[0055]

실시예

[0056]

이하의 실시예들은 결코 본 발명의 범위를 제한하도록 의도되지 않고, 개시된 방법의 양상들을 예시하기 위하여 제공된다. 본 발명의 많은 다른 실시형태가 당업자에게 명백해질 것이다.

[0057]

실시예 1: sRAGE 연구

[0058]

비만 환자는 화합물 A의 제형의 정맥내 투여를 이용해서 세 코호트로 치료되었다. 화합물은 코호트(위약 코호트를 제외한)의 각 환자에게 81일 동안 주 2회 정맥내 투여되었다. 3개의 비-위약 코호트의 각 환자는 투여 시 0.6 mg의 화합물 A(코호트 1); 1.2mg(코호트 2); 또는 2.4mg(코호트 3)의 화합물 용량을 받았다. 이 시험은 적절한 관리 및 의료적 감독 하에 수행되었다.

[0059]

도 1에 도시된 바와 같이, 6-O-(4-다이메틸아미노에톡시)신나모일 푸마길롤 옥살레이트의 투여는 환자의 혈청 내 sRAGE 수준의 증가를 유발한다.

[0060]

도 2 내지 도 5는 화합물 A의 제형의 정맥내 투여로 치료된 비만 환자에서 아디포넥틴 및 트롬보모듈린 수준에 대한 화합물 A의 효과를 나타낸다. 도 2에 도시된 바와 같이, 혈장 아디포넥틴의 용량 비례적 증가가 0(위약), 0.6, 1.2 및 2.4mg의 용량에서 화합물 A에 의한 12주(81일) 치료 후에 관찰되었다. 도 3에 도시된 바와 같이, 총 혈장 아디포넥틴의 증가가 화합물 A 대 위약의 4주 치료 후에 관찰된다. 도 4에 도시된 바와 같이, 아디포넥틴의 고분자량 형태의 증가가 화합물 A 대 위약의 1.9mg에 의한 4주 치료 후에 관찰된다. 도 5는 0.9 mg/m2의

화합물 A로 치료된 환자에 대해서 1(기준선), 5, 8, 15, 19, 22 및 26일 동안 화합물 A의 정맥내 투여 전에 수집된 혈장 샘플에서의 트롬보모듈린 농도의 평균 군 변화를 도시한다.

[0061]

참고문헌에 의한 내포

[0062]

특히, 특허 출원, 특허 공보, 저널, 서적, 논문, 웹 콘텐츠 등과 같은 기타 문헌에 대한 참조 및 인용은 본 개시내용 전체를 통해서 이루어져 있다. 이러한 모든 문헌은 모든 목적을 위하여 그들의 전문이 본 명세서에 참고로 편입된다.

[0063]

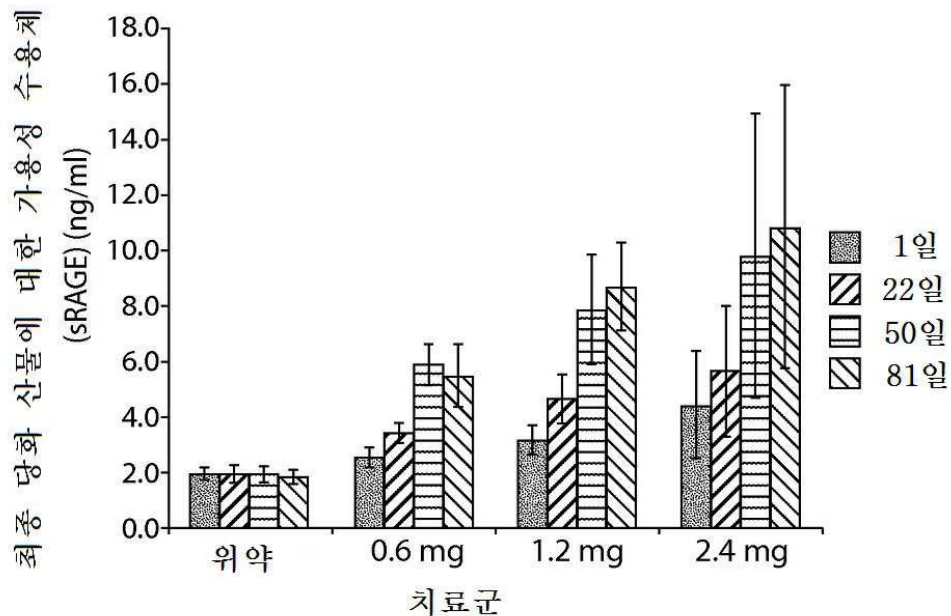
등가물

[0064]

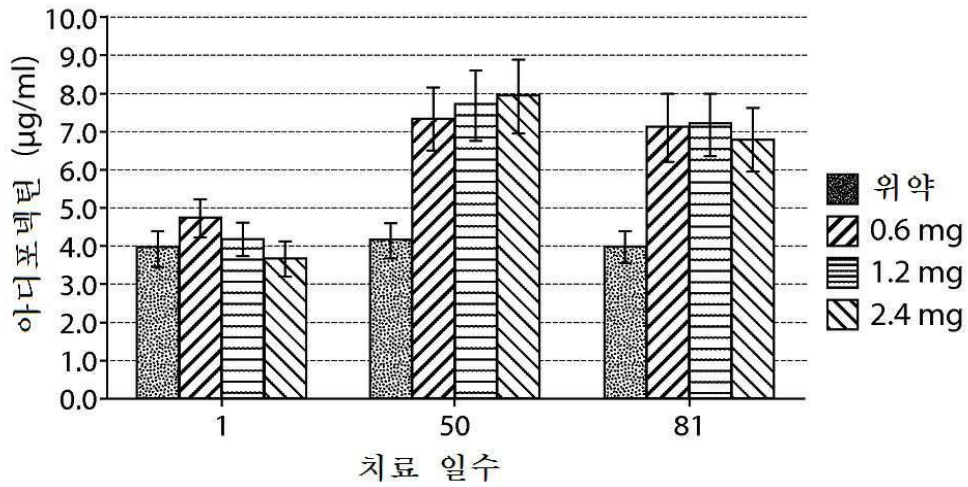
본 명세서에 표시되고 기술된 것들 이외에 본 발명의 각종 변형 및 그의 많은 추가의 실시형태는, 본 명세서에 인용된 과학적 및 특허 문헌에 대한 참고를 비롯하여 본 명세서의 전체적인 내용으로부터 당업자에게 명백해질 것이다. 본 명세서의 주제는 그의 각종 실시형태 및 그의 등가물에서 본 발명의 실시예에 적용될 수 있는 중요한 정보, 예시 및 가이드를 포함한다.

도면

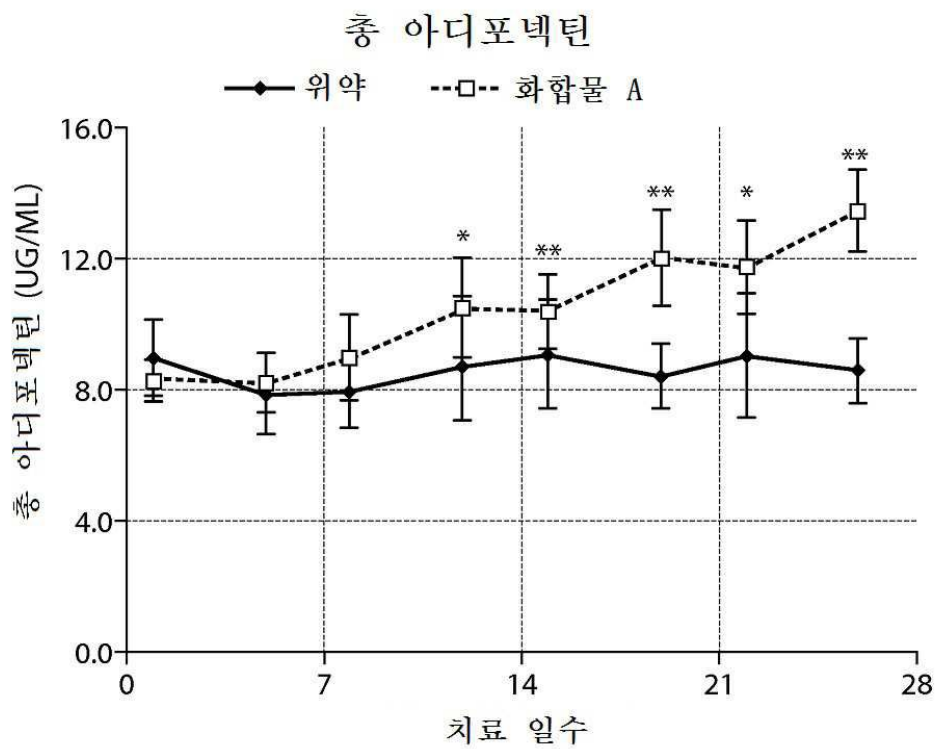
도면1



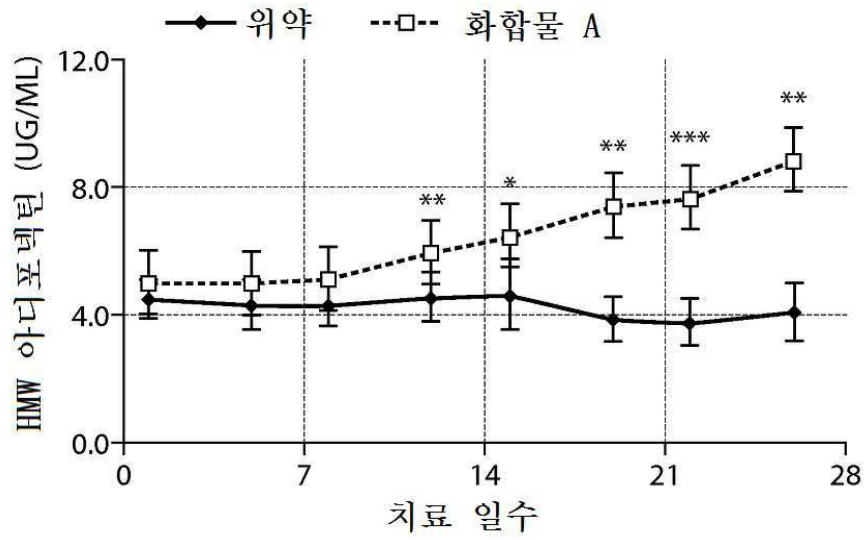
도면2



도면3



도면4



도면5

