



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0139721
(43) 공개일자 2020년12월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4709 (2006.01) *A61K 31/402* (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01) *A61K 31/4155* (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01) *A61K 31/433* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4709 (2013.01)
A61K 31/402 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7030882
- (22) 출원일자(국제) 2019년03월25일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년10월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/023917
- (87) 국제공개번호 WO 2019/190999
 국제공개일자 2019년10월03일
- (30) 우선권주장
 62/649,428 2018년03월28일 미국(US)
- (71) 출원인
블레이드 테라퓨틱스, 인크.
 미국 캘리포니아 주 94080 사우스샌프란시스코 스
 위트 이스트 리틀필드 에비뉴 442
- (72) 발명자
버크만 브레드 오언
 미국 캘리포니아주 94602 오클랜드 레이머트 볼러
 마드 2042
이브라힘 프라바
 미국 캘리포니아주 94040 마운틴 뷰, 루빅 드라이브
 브 3380
라자고파란 피티 라비
 미국 캘리포니아주 94582 샌라몬, 마블 캐년 플레
 이스 3121
- (74) 대리인
박중환

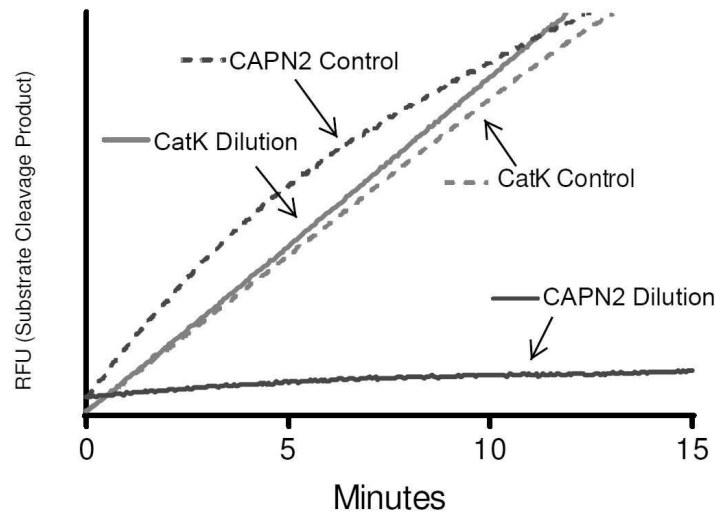
전체 청구항 수 : 총 64 항

(54) 발명의 명칭 **섬유성 질환을 치료하는 방법**

(57) 요약

CAPN1, CAPN2, 및/또는 CAPN9에 대하여 선택적인 화합물을 투여하여 부작용, 비경로 상호작용, 및/또는 독성이 최소화되도록 섬유성 장애를 치료하는 방법이 개시된다. 이러한 방법은 예를 들어 치료 중인 환자의 관련 조직 내에서 결합되지 않은 약물의 수준을 최소화하는 투여량 및 투여 형태를 제공함으로써 치료 화합물의 의도하지 않은 효과를 최소화할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/415 (2013.01)

A61K 31/4155 (2013.01)

A61K 31/421 (2013.01)

A61K 31/433 (2013.01)

A61K 31/4439 (2013.01)

A61K 31/506 (2013.01)

A61P 43/00 (2018.01)

C07D 401/04 (2013.01)

C07D 417/04 (2013.01)

명세서

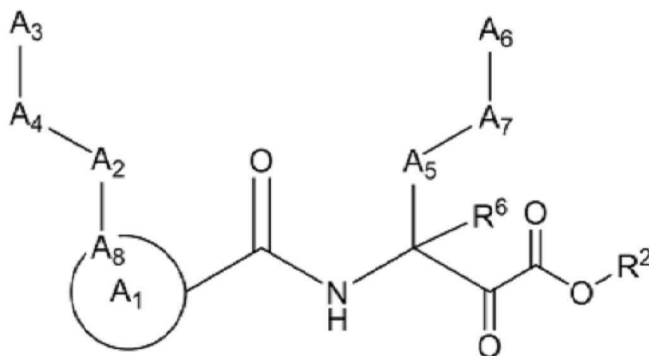
청구범위

청구항 1

질환 또는 병태를 치료하는 방법에 있어서, 다음 단계들을 순차적으로 포함하는 방법:

다음 화학식의 구조를 가지는 하나 이상의 화합물의, 또는 그의 조합 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의, 제1 일일 투여량을 필요한 대상에게 제1 일수 동안 투여하는 단계:

[화학식 1]



여기에서, A₁은 선택적으로 치환된 5원자(membered) 내지 10원자 헤테로시클릴(heterocyclyl), 선택적으로 치환된 5원자, 8원자, 또는 9원자 헤테로아릴(heteroaryl), 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴(carbocyclyl)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₂는 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, -CR₂-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -C≡C-, OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₃는 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬(alkyl), -(CR₂)_n-S-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-S(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-SO₂-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=S)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NR-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-CH=CH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-OC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)-(CR₂)_n-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₂ 및 A₄가 단일 결합인 경우, A₃은 A₈에 직접 결합되고;

A₃은 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 A₂가 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴로부터 선택되는 경우, A₃은 수소, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, -C≡CH, 및 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리 에틸렌 글리콜(polyethylene glycol)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₅는 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알킬, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₆은 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂₋₈ 알케닐(alkenyl), 선택적으로 치환된 -O-C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 -O-C₂₋₆ 알케닐, -OSO₂CF₃, 및 임의의 천연 또는 비-천연 아미노산 측쇄(amino acid side chain)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₇은 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알킬, -S-, S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₅ 및 A₇이 단일 결합인 경우, A₆은 R⁸이 결합된 탄소에 직접 결합되고;

A₈은 A₁의 고리 구성원(ring member)이고 C 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R은 -H, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알콕시알킬(alkoxyalkyl), 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴(C₁-C₆)알킬, 및 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

R²는 -H, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리에틸렌 글리콜, 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 및 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴(C₁-C₆)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R⁶은 -H 및 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

각 n은 정수 0 내지 3으로부터 독립적으로 선택됨;

제2 일수 동안 상기 화합물의 제2 일일 투여량을 투여하거나 상기 화합물의 투여를 중단하는 단계, 여기에서 상기 화합물의 상기 제2 일일 투여량은 상기 제1 일일 투여량보다 적음; 및

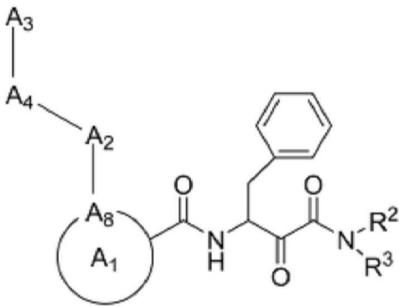
상기 대상에게 제3 일수 동안 상기 화합물의 제3 일일 투여량을 투여하는 단계.

청구항 2

질환 또는 병태를 치료하는 방법에 있어서, 다음 단계들을 순차적으로 포함하는 방법:

다음 화학식의 구조를 가지는 하나 이상의 화합물의, 또는 그의 조합 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의, 제1 일일 투여량을 필요한 대상에게 제1 일수 동안 투여하는 단계:

[화학식 2]



여기에서, A₁은 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴(단, 5-10원자 헤테로시클릴은 옥소(oxo)로 치환되지 않음), 선택적으로 치환된 5원자, 8원자, 또는 9원자 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₂는 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, -CR₂-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -C≡C-, OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₃는 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, -(CR₂)_n-S-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-S(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-SO₂-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=S)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NR-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-CH=CH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-OC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)-(CR₂)_n-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₂ 및 A₄가 단일 결합인 경우, A₃은 A₈에 직접 결합되고;

A₃은 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 A₂가 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴로부터 선택되는 경우, A₃은 수소, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, -C≡CH, 및 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₈은 A₁의 고리 구성원이고 C 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R은 -H, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리에틸렌 글리콜, 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴(C₁-C₆)알킬, 및 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

R² 및 R³은 -H, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리에틸렌 글리콜, 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴(C₁-C₆)알킬, 및 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

R⁶은 -H 및 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

각 n은 정수 0 내지 3으로부터 독립적으로 선택됨;

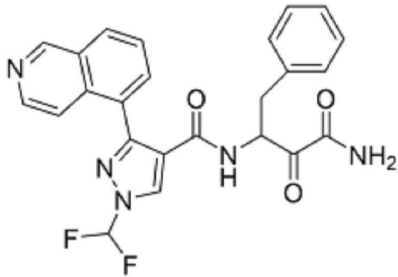
제2 일수 동안 상기 화합물의 제2 일일 투여량을 투여하거나 상기 화합물의 투여를 중단하는 단계, 여기에서 상기 화합물의 상기 제2 일일 투여량은 상기 제1 일일 투여량보다 적음; 및

상기 대상에게 제3 일수 동안 상기 화합물의 제3 일일 투여량을 투여하는 단계.

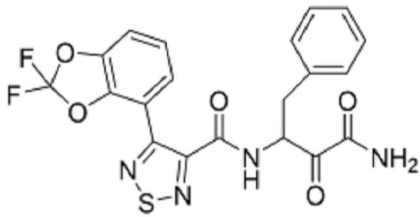
청구항 3

질환 또는 병태를 치료하는 방법에 있어서, 다음 단계들을 순차적으로 포함하는 방법:

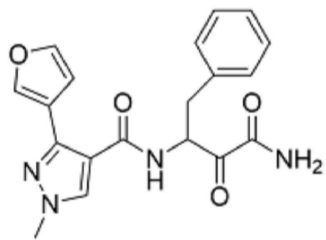
다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 가지는 화합물의, 또는 그의 조합 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의, 제1 일일 투여량을 필요한 대상에게 제1 일수 동안 투여하는 단계:



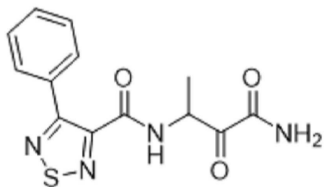
화합물1,



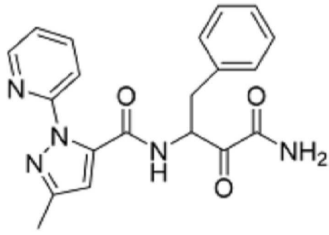
화합물2,



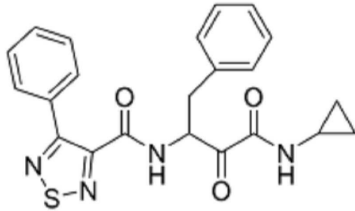
화합물3,



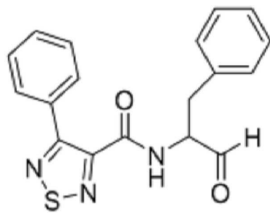
화합물4,



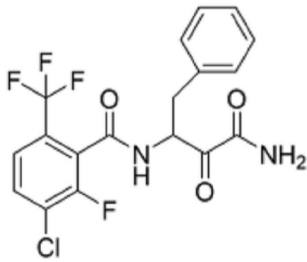
화합물5,



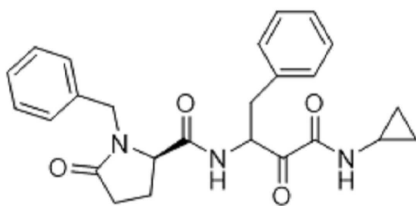
화합물6,



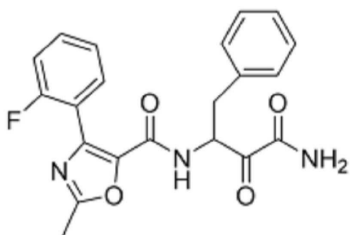
화합물7,



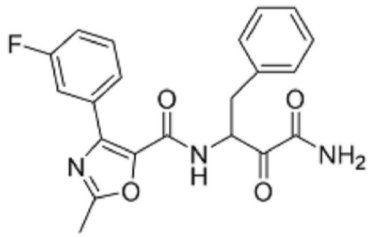
화합물8,



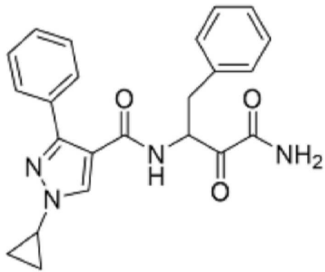
화합물9,



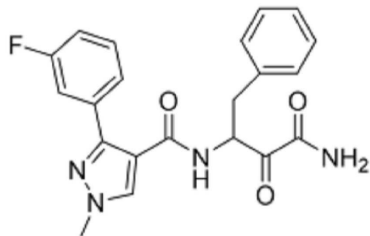
화합물10,



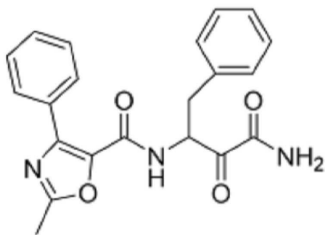
화합물11,



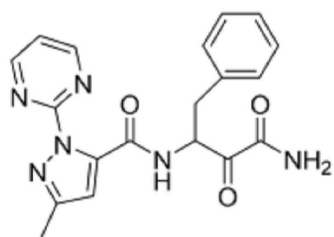
화합물12,



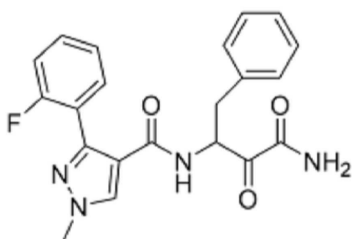
화합물13,



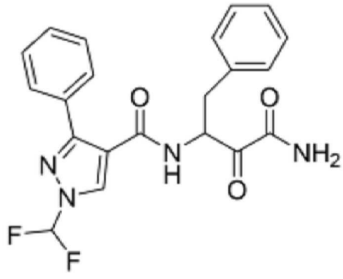
화합물14,



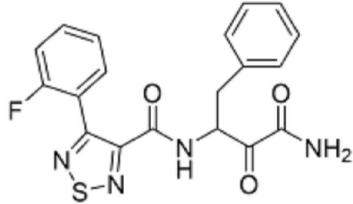
화합물15,



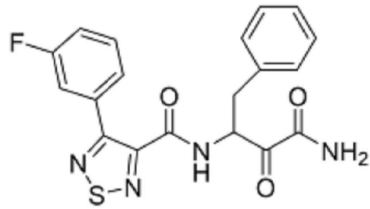
화합물16,



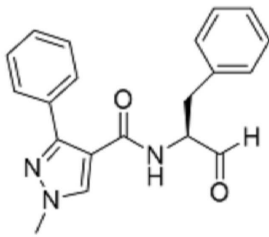
화합물17,



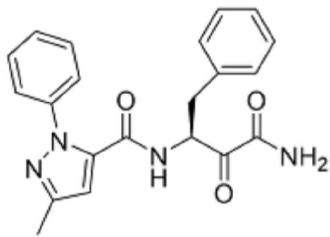
화합물18,



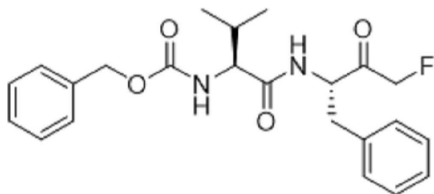
화합물19,



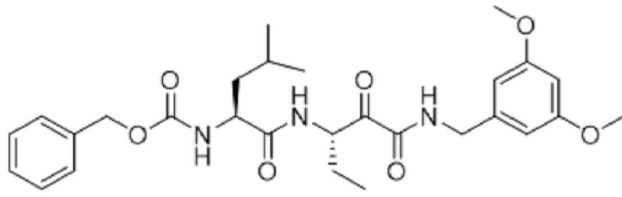
화합물20,



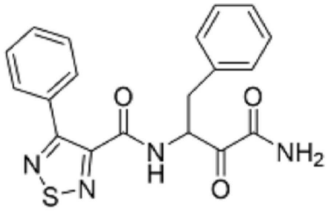
화합물21,



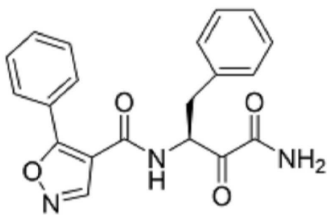
화합물22,



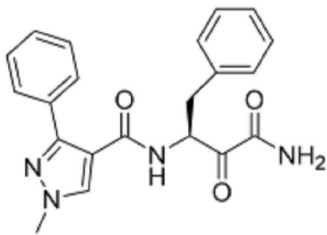
화합물23,



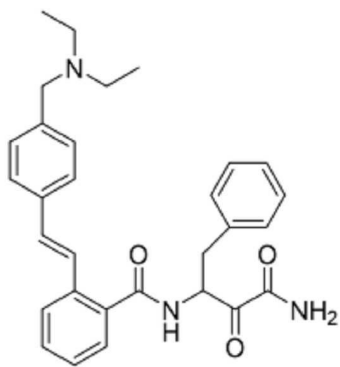
화합물24,



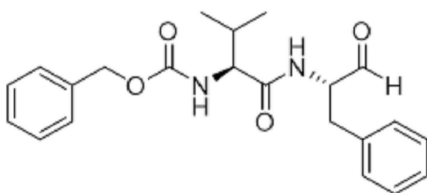
화합물25,



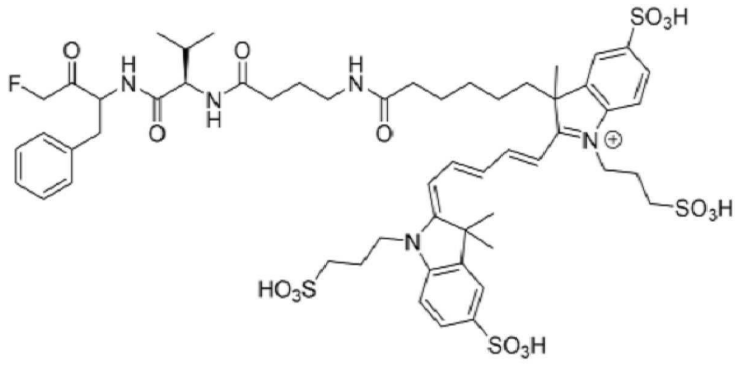
화합물26,



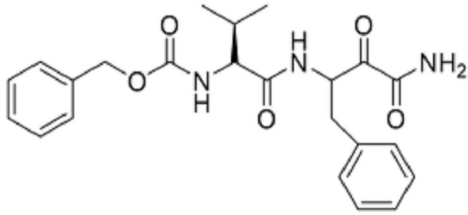
화합물27,



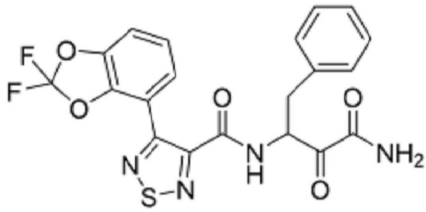
화합물28,



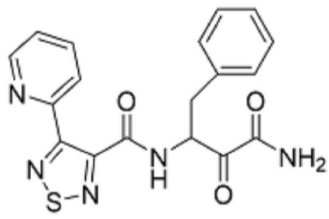
화합물29,



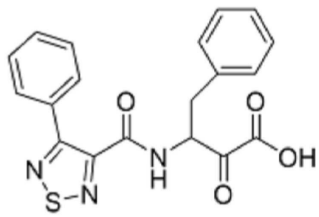
화합물30,



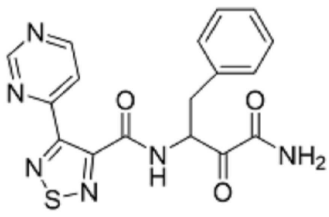
화합물31,



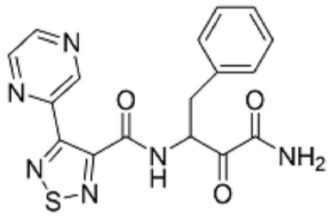
화합물32,



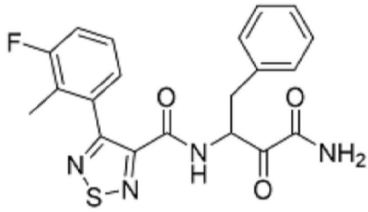
화합물33,



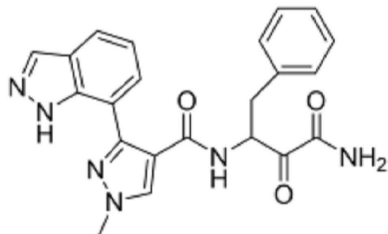
화합물34,



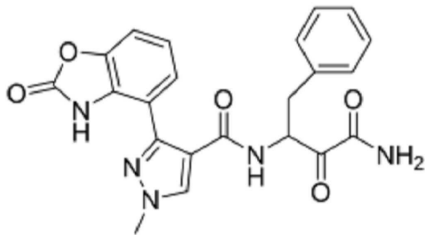
화합물35,



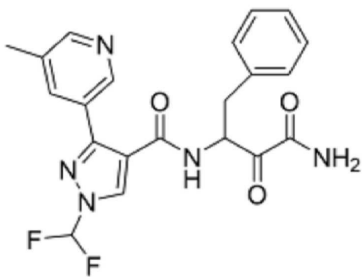
화합물36,



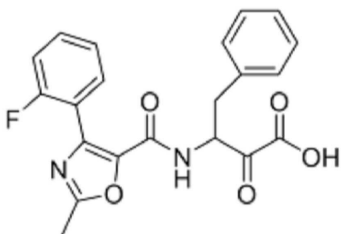
화합물37,



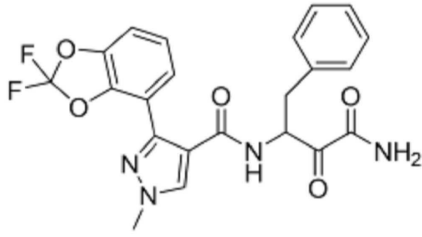
화합물38,



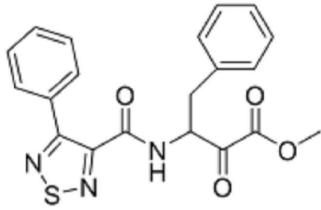
화합물39,



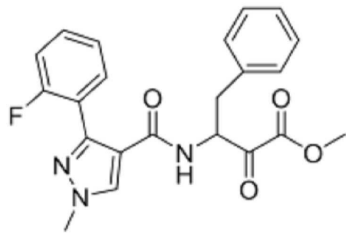
화합물40,



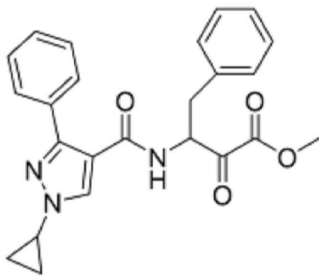
화합물41,



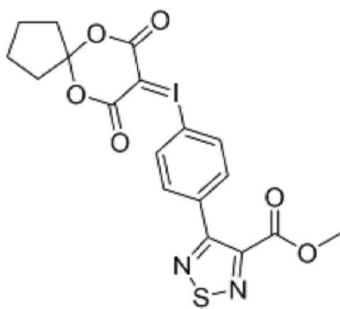
화합물42,



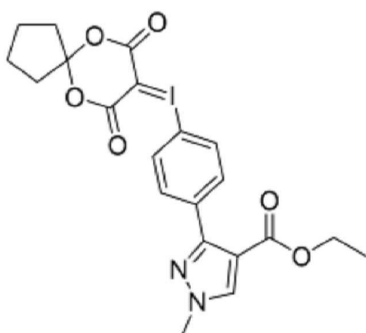
화합물43,



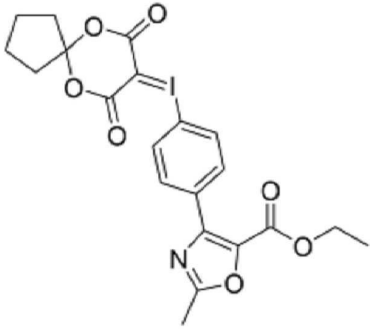
화합물44,



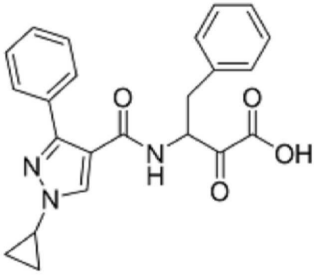
화합물45,



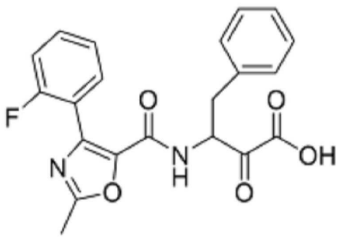
화합물46,



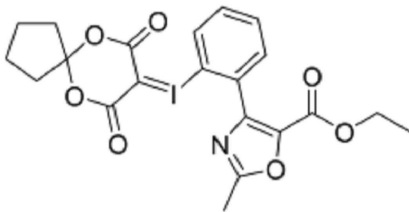
화합물47,



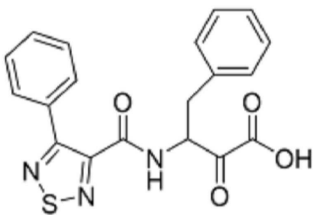
화합물48,



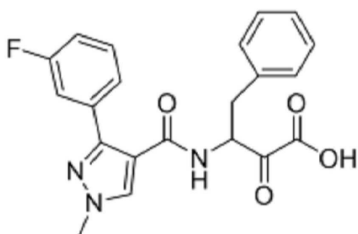
화합물49,



화합물50,



화합물51, 및



화합물52;

제2 일수 동안 상기 화합물의 제2 일일 투여량을 투여하거나 상기 화합물의 투여를 중단하는 단계, 여기에서 상

기 화합물의 상기 제2 일일 투여량은 상기 제1 일일 투여량보다 적음; 및
상기 대상에게 제3 일수 동안 상기 화합물의 제3 일일 투여량을 투여하는 단계.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 일일 투여량과 상기 제3 일일 투여량은 동일한 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제3 일일 투여량은 상기 제1 일일 투여량보다 적은 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 화합물은 주 1회 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 화합물은 주 1회, 주 2회, 주 3회, 또는 주 4회 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 화합물은 격일로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 화합물은 3일마다 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 화합물은 4일마다 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 화합물은 5일마다 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 화합물은 6일마다 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제2 일일 투여량과 상기 제3 일일 투여량은 동일한 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제3 일일 투여량은 상기 제2 일일 투여량보다 많은 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 일수와 상기 제3 일수는 동일한 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 일수, 상기 제2 일수, 및 상기 제3 일수는 동일한 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제3 일수는 상기 제1 일수보다 적은 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 일수, 상기 제2 일수, 및 상기 제3 일수는 1 내지 90으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 일수, 상기 제2 일수, 및 상기 제3 일수는 1 내지 30으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 일수, 상기 제2 일수, 및 상기 제3 일수는 1 내지 20으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 일수, 상기 제2 일수, 및 상기 제3 일수는 1 내지 10으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 일수, 상기 제2 일수, 및 상기 제3 일수는 1 내지 5로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

제1항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 일수 및 상기 제3 일수는 1이고 상기 제2 일수는 1인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

제1항 내지 제14항 또는 제18항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 일수 및 상기 제3 일수는 1이고 상기 제2 일수는 2인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제1항 내지 제14항 또는 제18항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 일수 및 상기 제3 일수는 3이고 상기 제2 일수는 4인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제1항 내지 제14항 또는 제18항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 일수 및 상기 제3 일수는 4이고 상기 제2 일수는 3인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27

제1항 내지 제14항 또는 제18항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 일수 및 상기 제3 일수는 4이고 상기 제2 일수는 4인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

제1항 내지 제14항 또는 제18항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 일수 및 상기 제3 일수는 5이고 상기 제2 일수는 4인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29

제1항 내지 제14항 또는 제18항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 일수 및 상기 제3 일수는 4이고 상기 제2 일수는 5인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

제1항 내지 제14항 또는 제18항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 일수 및 상기 제3 일수는 10이고 상기 제2 일수는 10인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제1항 내지 제14항 또는 제18항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 일수 및 상기 제3 일수는 30이고 상기 제2 일수는 30인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제1항 내지 제14항 또는 제18항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 일수 및 상기 제3 일수는 2이고 상기 제2 일수는 1인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 일수 및 상기 제3 일수 동안 상기 투여는 1일 1회인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 화합물의 투여를 상기 제2 일수 동안 중단하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 35

제1항 내지 제33항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 상기 제2 일일 투여량을 상기 제2 일수 동안 투여하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 대상에서의 상기 화합물들 중 어느 하나의 수준을 모니터링하고 상기 화합물 수준이 제1 임계치를 초과할 때 상기 화합물의 투여를 중단하거나 상기 화합물의 상기 제2 일일 투여량을 투여하는 단계, 및 상기 화합물 수준이 제2 임계치 미만일 때 상기 제1 일일 투여량으로 상기 화합물의 투여를 재개하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서,

상기 제1 임계치와 상기 제2 임계치는 동일한 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 일수 동안 상기 화합물의 총 주간 투여량은 40 내지 150 mg인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 39

제1항 내지 제37항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 일수 동안 상기 화합물의 총 주간 투여량은 50 내지 90 mg인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 40

제1항 내지 제37항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 일수 동안 상기 화합물의 총 주간 투여량은 60 내지 80 mg인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 41

제1항 내지 제37항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 제1 일수 동안 상기 화합물의 주간 투여량은 5 내지 250 mg인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 제3 일수 동안 상기 화합물의 최대 혈청 농도는 100 ng/mL 이하인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중의 어느 한 항에 있어서,

전체 치료 기간 동안 상기 화합물의 최대 혈청 농도는 100 ng/mL 이하인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 44

제1항에 있어서,

상기 제1 일수 및 상기 제3 일수는 30이고 상기 제2 일수는 30인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 45

제1항에 있어서,

제4 일수 동안 상기 화합물의 상기 제2 일일 투여량을 투여하거나 상기 화합물의 투여를 중단하는 단계;

상기 화합물의 상기 제3 일일 투여량을 제5 일수 동안 투여하는 단계; 및

상기 제4 일수 동안 상기 제2 일일 투여량을 투여하거나 투여를 중단하는 것을 반복하고, 상기 화합물의 상기 제3 일일 투여량을 제5 일수 동안 투여하는 단계;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중의 어느 한 항에 있어서,

상기 질환 또는 병태는 섬유성 병태(fibrotic condition)를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중의 어느 한 항에 있어서,

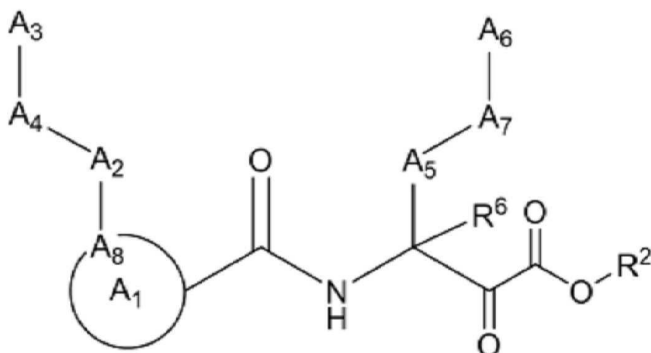
상기 질환 또는 병태는 간 섬유증(liver fibrosis), 신장 섬유증(renal fibrosis), 폐 섬유증(lung fibrosis), 과민성 폐렴(hypersensitivity pneumonitis), 간질 섬유증(interstitial fibrosis), 전신 경피증(systemic scleroderma), 황반 변성(macular degeneration), 췌장 섬유증(pancreatic fibrosis), 비장 섬유증(fibrosis of the spleen), 심장 섬유증(cardiac fibrosis), 종격동 섬유증(mediastinal fibrosis), 골수 섬유증(myelofibrosis), 내심근 섬유증(endomyocardial fibrosis), 후복막 섬유증(retroperitoneal fibrosis), 진행성 다발성 섬유증(progressive massive fibrosis), 신장성 전신 섬유증(nephrogenic systemic fibrosis), 섬유성 수술 합병증(fibrotic complications of surgery), 만성 동종 이식 혈관 병증 및/또는 이식 장기의 만성 거부(chronic allograft vasculopathy and/or chronic rejection in transplanted organs), 허혈-재관류 손상 관련 섬유증(ischemic-reperfusion injury associated fibrosis), 주입 섬유증(injection fibrosis), 간경변(cirrhosis), 확산 실질 폐 질환(diffuse parenchymal lung disease), 정관수술 후 통증 증후군(post-vasectomy pain syndrome), 및 류마티스성 관절염 질환 또는 장애(rheumatoid arthritis diseases or disorders) 또는 이의 증상 또는 후유증, 또는 이들의 조합 중의 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 48

질환 또는 병태를 치료하는 방법에 있어서, 다음 단계들을 순차적으로 포함하는 방법:

다음 화학식의 구조를 가지는 하나 이상의 화합물의, 또는 그의 조합 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의, 부하 용량(loading dose)을 필요한 대상에게 제1 기간 동안 투여하는 단계:

[화학식 1]



여기에서, A₁은 선택적으로 치환된 5원자(membered) 내지 10원자 헤테로시클릴(heterocyclyl), 선택적으로 치환된 5원자, 8원자, 또는 9원자 헤테로아릴(heteroaryl), 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴(carbocyclyl)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₂는 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원

자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, -CR₂-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -C≡C-, OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₁는 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬(alkyl), -(CR₂)_n-S-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-S(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-SO₂-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=S)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NR-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-CH=CH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-OC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)-(CR₂)_n-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₂ 및 A₄가 단일 결합인 경우, A₃은 A₈에 직접 결합되고;

A₃은 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 A₂가 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴로부터 선택되는 경우, A₃은 수소, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, -C≡CH, 및 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리 에틸렌 글리콜(polyethylene glycol)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₅는 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알킬, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₆은 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂₋₈ 알케닐(alkenyl), 선택적으로 치환된 -O-C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 -O-C₂₋₆ 알케닐, -OSO₂CF₃, 및 임의의 천연 또는 비-천연 아미노산 측쇄(amino acid side chain)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₇은 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알킬, -S-, S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₅ 및 A₇이 단일 결합인 경우, A₆은 R⁸이 결합된 탄소에 직접 결합되고;

A₈은 A₁의 고리 구성원(ring member)이고 C 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R은 -H, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알콕시알킬(alkoxyalkyl), 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리 에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴(C₁-C₆)알킬, 및 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

R²는 -H, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리 에틸렌 글리콜, 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴,

A₈은 A₁의 고리 구성원이고 C 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R은 -H, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리에틸렌 글리콜, 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴(C₁₋₆)알킬, 및 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

R² 및 R³은 -H, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리에틸렌 글리콜, 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴(C₁₋₆)알킬, 및 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

R⁶은 -H 및 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

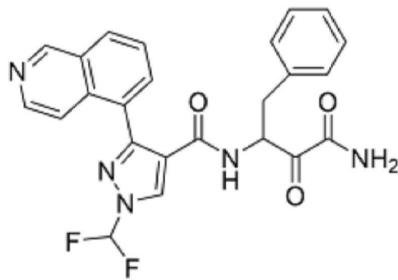
각 n은 정수 0 내지 3으로부터 독립적으로 선택됨; 및

상기 대상에게 상기 화합물의 유지 용량(maintenance dose)을 제2 기간 동안 투여하는 단계.

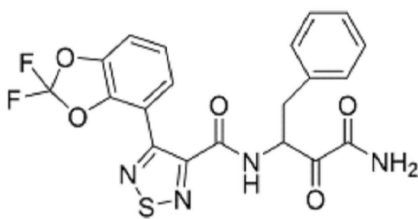
청구항 50

질환 또는 병태를 치료하는 방법에 있어서, 다음 단계들을 순차적으로 포함하는 방법:

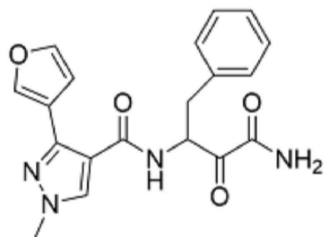
다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 가지는 화합물의, 또는 그의 조합 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의, 부하 용량(loading dose)을 필요한 대상에게 제1 기간 동안 투여하는 단계:



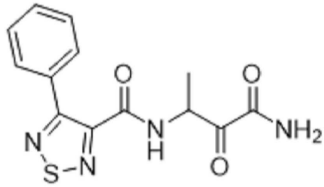
화합물1,



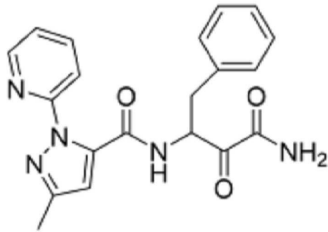
화합물2,



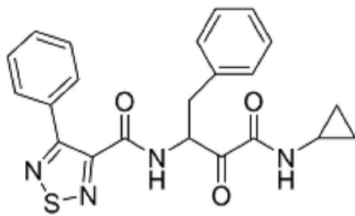
화합물3,



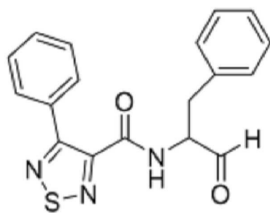
화합물4,



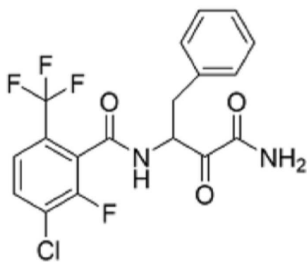
화합물5,



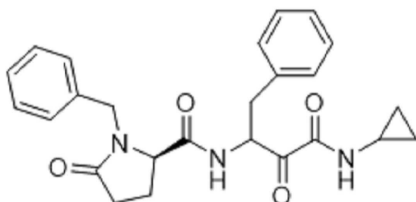
화합물6,



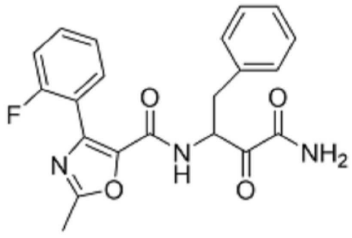
화합물7,



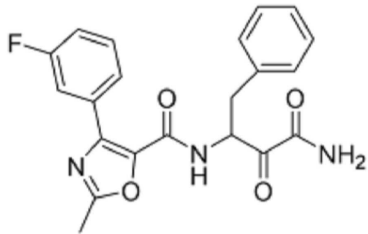
화합물8,



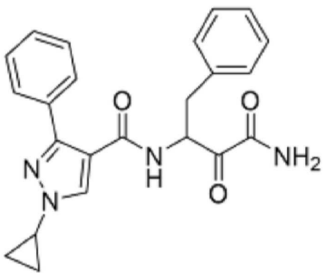
화합물9,



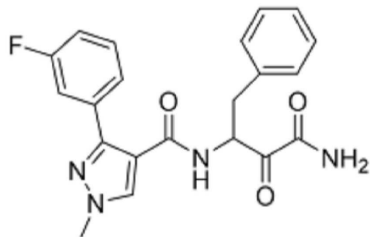
화합물 10,



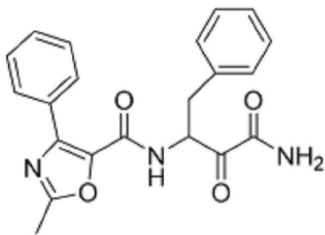
화합물 11,



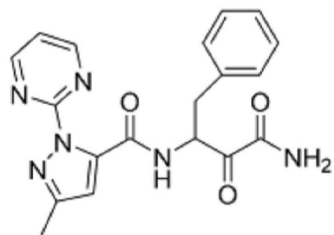
화합물 12,



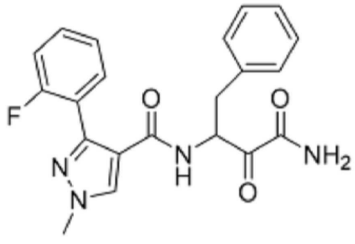
화합물 13,



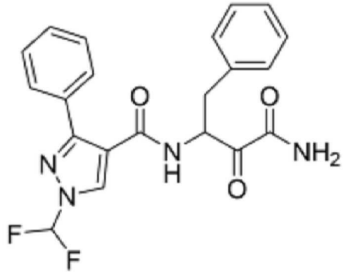
화합물 14,



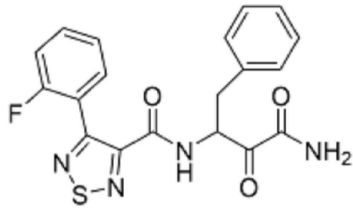
화합물 15,



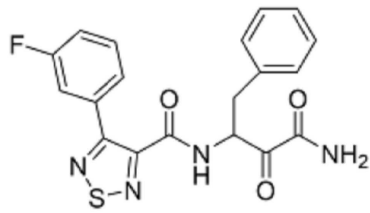
화합물16,



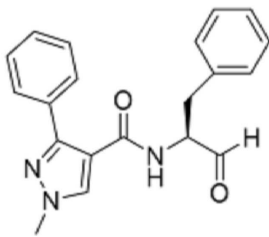
화합물17,



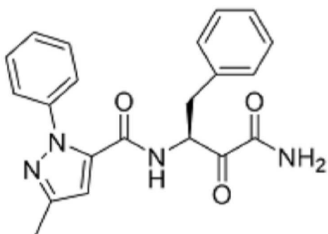
화합물18,



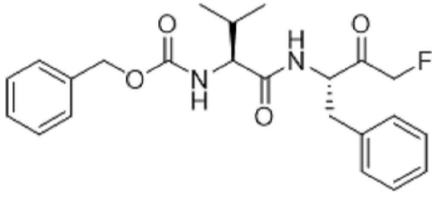
화합물19,



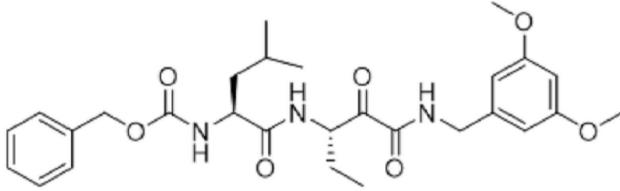
화합물20,



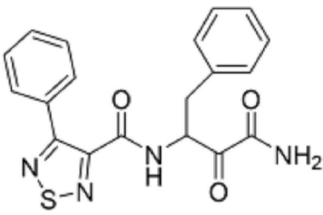
화합물21,



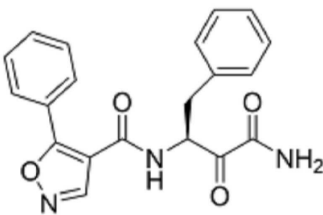
화합물 22,



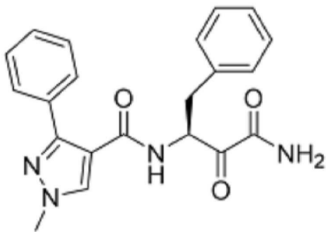
화합물 23,



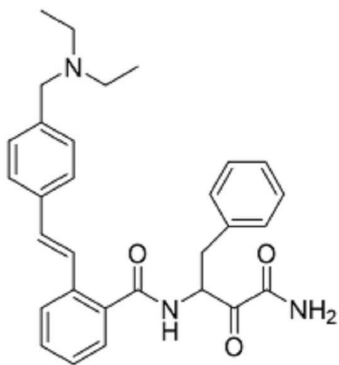
화합물 24,



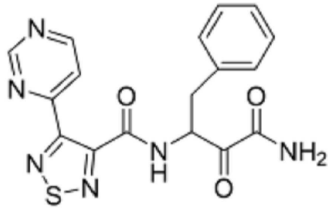
화합물 25,



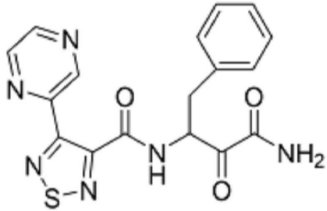
화합물 26,



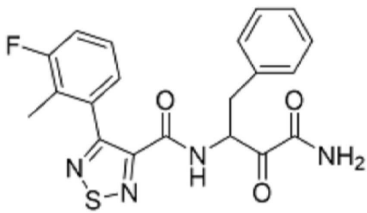
화합물 27,



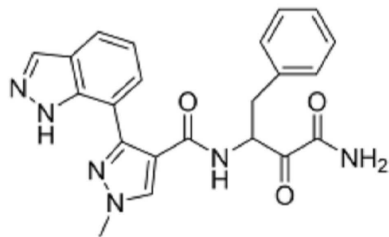
화합물34,



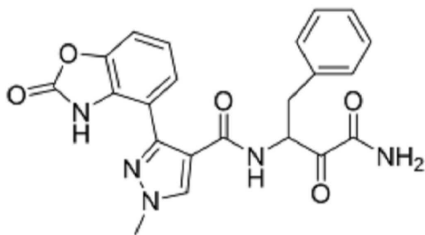
화합물35,



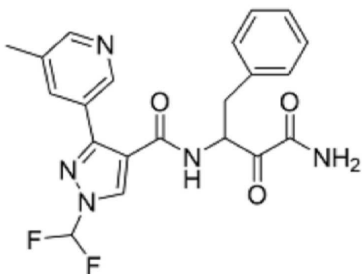
화합물36,



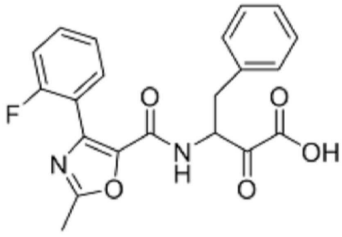
화합물37,



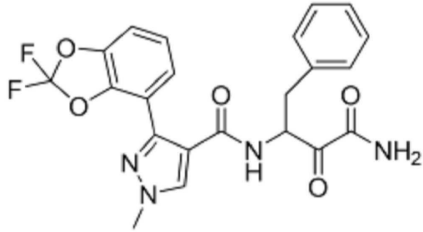
화합물38,



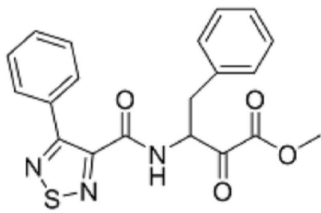
화합물39,



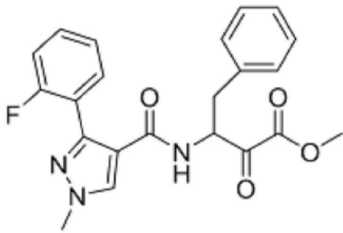
화합물40,



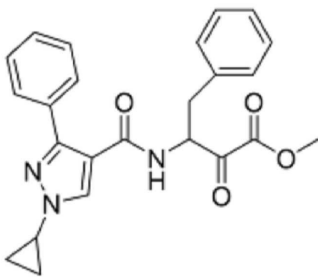
화합물41,



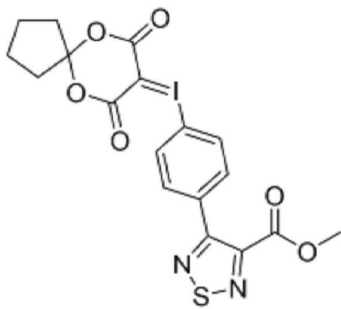
화합물42,



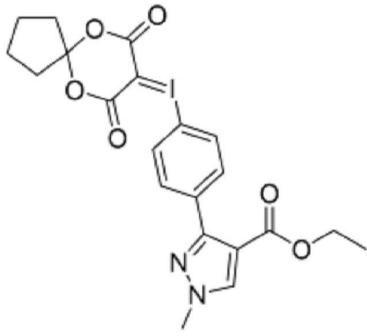
화합물43,



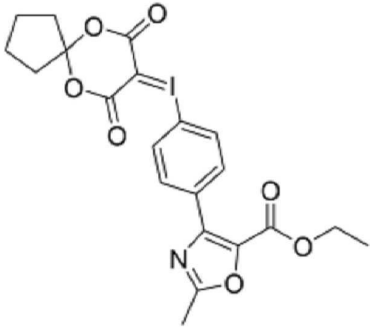
화합물44,



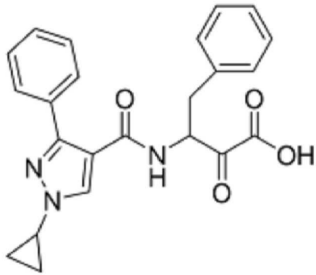
화합물45,



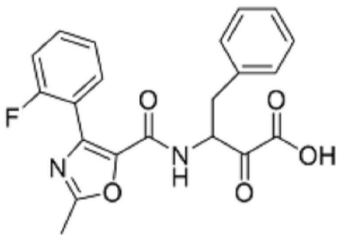
화합물46,



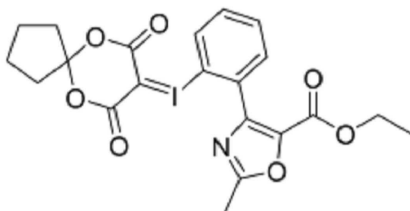
화합물47,



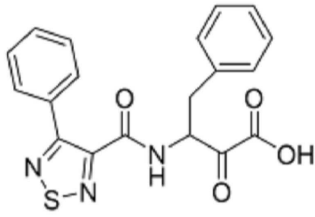
화합물48,



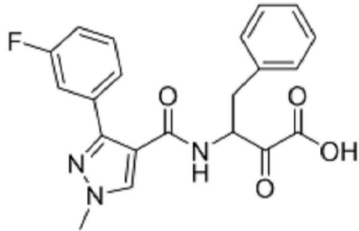
화합물49,



화합물50,



화합물51, 및



화합물52;

상기 대상에게 상기 화합물의 유지 용량(maintenance dose)을 제2 기간 동안 투여하는 단계.

청구항 51

제48항 내지 제50항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 기간은 1일 내지 7일인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 52

제48항 내지 제50항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제1 기간은 8일 내지 14일인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 53

제48항 내지 제52항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 제2 기간은 14일 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 54

제48항 내지 제53항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 부하 용량은 하루에 1회 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 55

제48항 내지 제53항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 부하 용량은 하루에 2회 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 56

제48항 내지 제55항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 유지 용량은 하루에 1회 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 57

제48항 내지 제55항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 유지 용량은 하루에 2회 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 58

제48항 내지 제55항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 유지 용량은 격일로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 59

제48항 내지 제55항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 유지 용량은 매주 1회 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 60

제48항 내지 제59항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 질환 또는 병태는 섬유성 병태(fibrotic condition)를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

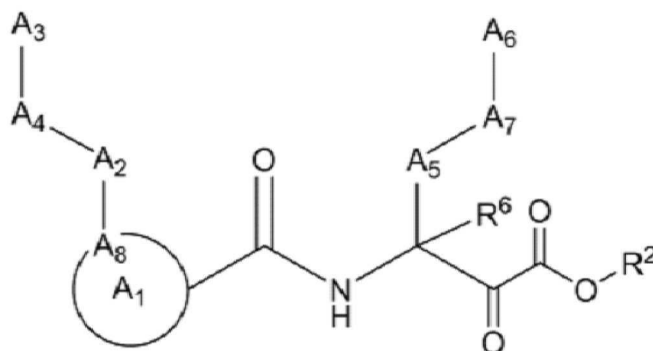
청구항 61

제48항 내지 제59항 중의 어느 한 항에 있어서,
상기 질환 또는 병태는 간 섬유증(liver fibrosis), 신장 섬유증(renal fibrosis), 폐 섬유증(lung fibrosis), 과민성 폐렴(hypersensitivity pneumonitis), 간질 섬유증(interstitial fibrosis), 전신 경피증(systemic scleroderma), 황반 변성(macular degeneration), 췌장 섬유증(pancreatic fibrosis), 비장 섬유증(fibrosis of the spleen), 심장 섬유증(cardiac fibrosis), 종격동 섬유증(mediastinal fibrosis), 골수 섬유증(myelofibrosis), 내심근 섬유증(endomyocardial fibrosis), 후복막 섬유증(retroperitoneal fibrosis), 진행성 다발성 섬유증(progressive massive fibrosis), 신장성 전신 섬유증(nephrogenic systemic fibrosis), 섬유성 수술 합병증(fibrotic complications of surgery), 만성 동종 이식 혈관 병증 및/또는 이식 장기의 만성 거부(chronic allograft vasculopathy and/or chronic rejection in transplanted organs), 허혈-재관류 손상 관련 섬유증(ischemic-reperfusion injury associated fibrosis), 주입 섬유증(injection fibrosis), 간경변(cirrhosis), 확산 실질 폐 질환(diffuse parenchymal lung disease), 정관수술 후 통증 증후군(post-vasectomy pain syndrome), 및 류마티스성 관절염 질환 또는 장애(rheumatoid arthritis diseases or disorders) 또는 이의 증상 또는 후유증, 또는 이들의 조합 중의 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 62

질환 또는 병태를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 다음 구조를 가지는 화학식 1의 화합물의, 또는 그의 조합 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의, 용도:

[화학식 1]



여기에서, A₁은 선택적으로 치환된 5원자(membered) 내지 10원자 헤테로시클릴(heterocycllyl), 선택적으로 치환된 5원자, 8원자, 또는 9원자 헤테로아릴(heteroaryl), 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴(carbocycllyl)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₂는 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원

자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, -CR₂-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -C≡C-, OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₁는 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬(alkyl), -(CR₂)_n-S-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-S(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-SO₂-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=S)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NR-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-CH=CH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-OC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)-(CR₂)_n-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₂ 및 A₄가 단일 결합인 경우, A₃은 A₈에 직접 결합되고;

A₃은 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 A₂가 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴로부터 선택되는 경우, A₃은 수소, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, -C≡CH, 및 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₅는 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알킬, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₆은 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂₋₈ 알케닐(alkenyl), 선택적으로 치환된 -O-C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 -O-C₂₋₆ 알케닐, -OSO₂CF₃, 및 임의의 천연 또는 비-천연 아미노산 측쇄(amino acid side chain)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₇은 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알킬, -S-, S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₅ 및 A₇이 단일 결합인 경우, A₆은 R⁸이 결합된 탄소에 직접 결합되고;

A₈은 A₁의 고리 구성원(ring member)이고 C 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R은 -H, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알콕시알킬(alkoxyalkyl), 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴(C₁-C₆)알킬, 및 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

R²는 -H, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리에틸렌 글리콜, 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴,

선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 및 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴(C₁-C₆)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R⁶은 -H 및 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

각 n은 정수 0 내지 3으로부터 독립적으로 선택됨;

여기에서 상기 약제는

(i) 상기 화합물의 제1 일일 투여량으로 제1 일수 동안 투여되고;

(ii) 제2 일수 동안 상기 화합물의 제2 일일 투여량으로 투여되거나 중단되고, 여기에서 상기 화합물의 상기 제2 일일 투여량은 상기 제1 일일 투여량보다 적음; 그리고

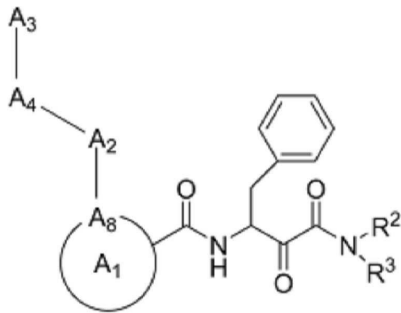
(iii) 제3 일수 동안 상기 화합물의 제3 일일 투여량으로 투여되도록

준비되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 63

질환 또는 병태를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 다음 구조를 가지는 화학식 2의 화합물의, 또는 그의 조합 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의, 용도:

[화학식 2]



여기에서, A₁은 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴(단, 5-10원자 헤테로시클릴은 옥소(oxo)로 치환되지 않음), 선택적으로 치환된 5원자, 8원자, 또는 9원자 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₂는 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, -CR₂-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -C≡C-, OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₄는 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, -(CR₂)_n-S-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-S(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-SO₂-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=S)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NR-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-CH=CH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-OC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)-(CR₂)_n-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₂ 및 A₄가 단일 결합인 경우, A₃은 A₈에 직접 결합되고;

A₃은 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 A₂가 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원

자 내지 10원자 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴로부터 선택되는 경우, A₃은 수소, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, -C≡CH, 및 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되고;

A₈은 A₁의 고리 구성원이고 C 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R은 -H, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리에틸렌 글리콜, 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴(C₁₋₆)알킬, 및 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

R² 및 R³은 -H, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리에틸렌 글리콜, 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴(C₁₋₆)알킬, 및 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

R⁶은 -H 및 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

각 n은 정수 0 내지 3으로부터 독립적으로 선택됨;

여기에서 상기 약제는

(i) 상기 화합물의 제1 일일 투여량으로 제1 일수 동안 투여되고;

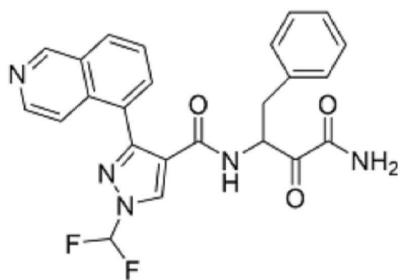
(ii) 제2 일수 동안 상기 화합물의 제2 일일 투여량으로 투여되거나 중단되고, 여기에서 상기 화합물의 상기 제2 일일 투여량은 상기 제1 일일 투여량보다 적음; 그리고

(iii) 제3 일수 동안 상기 화합물의 제3 일일 투여량으로 투여되도록

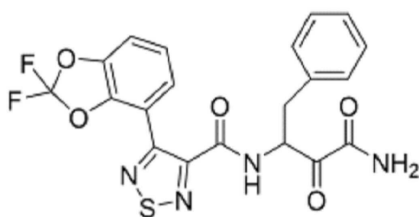
준비되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 64

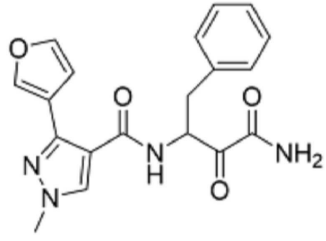
질환 또는 병태를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 가지는 화합물의, 또는 그의 조합 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의, 용도:



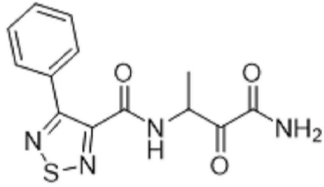
화합물1,



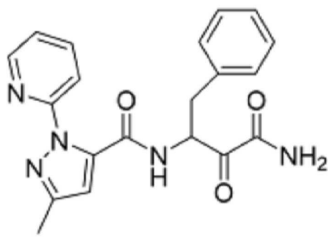
화합물2,



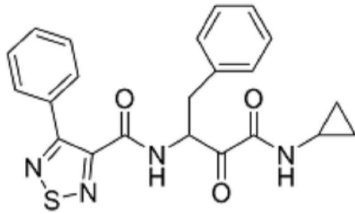
화합물3,



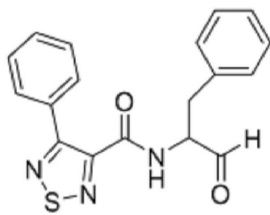
화합물4,



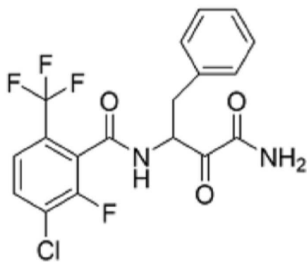
화합물5,



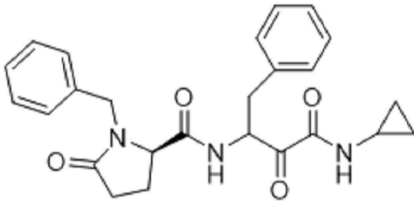
화합물6,



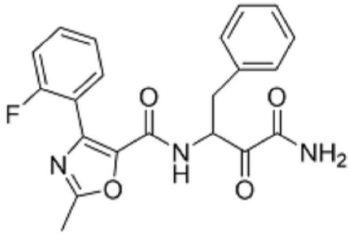
화합물7,



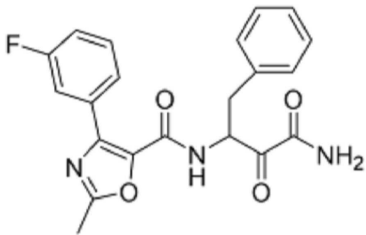
화합물8,



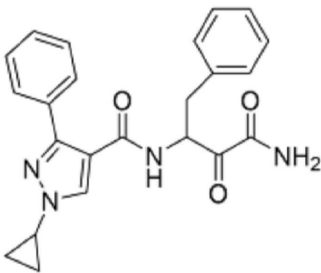
화합물9,



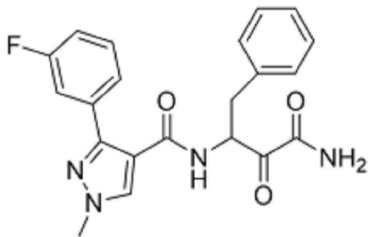
화합물10,



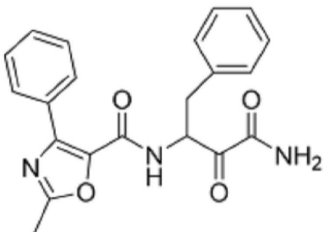
화합물11,



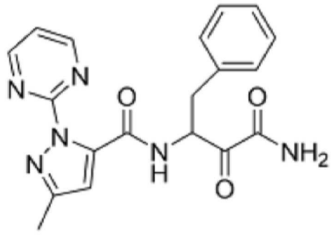
화합물12,



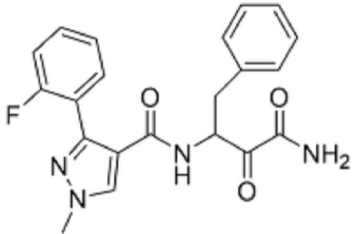
화합물13,



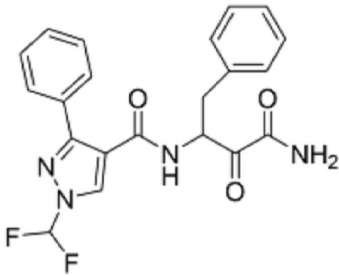
화합물14,



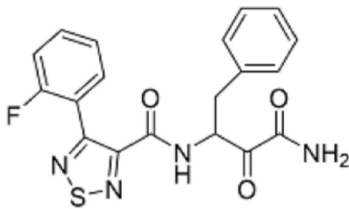
화합물15,



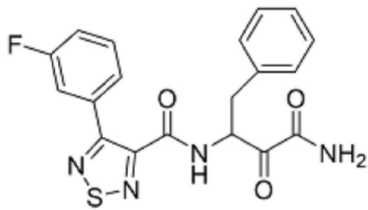
화합물16,



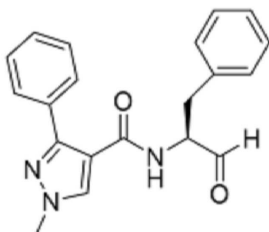
화합물17,



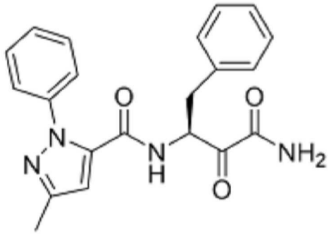
화합물18,



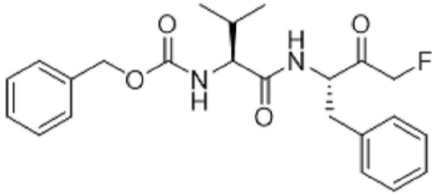
화합물19,



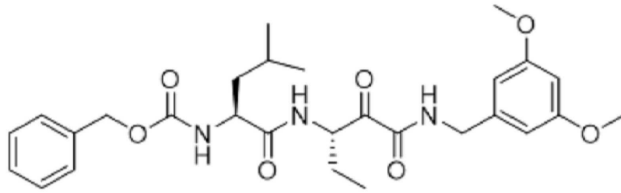
화합물20,



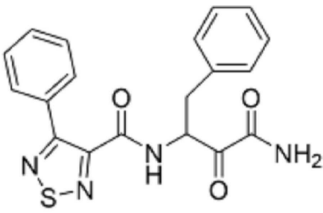
화합물21,



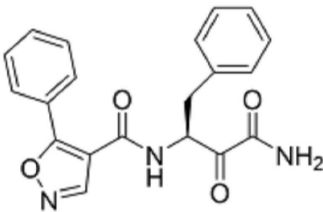
화합물22,



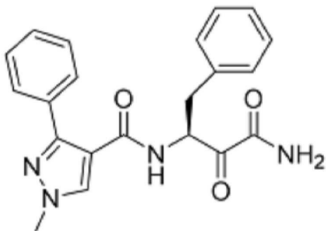
화합물23,



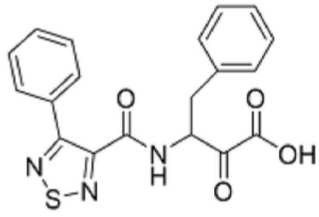
화합물24,



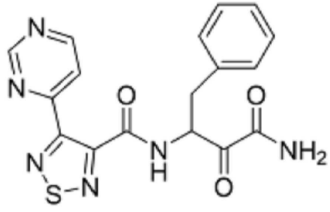
화합물25,



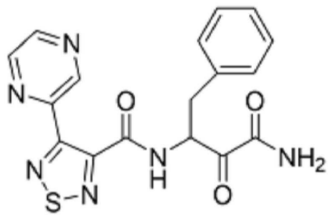
화합물26,



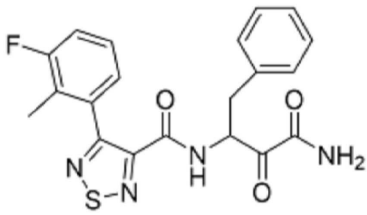
화합물33,



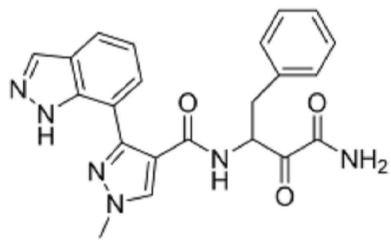
화합물34,



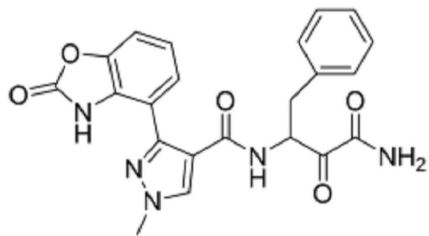
화합물35,



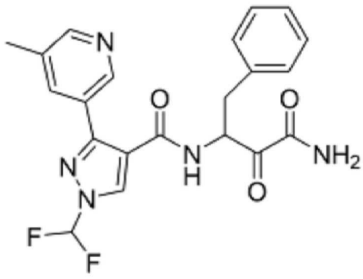
화합물36,



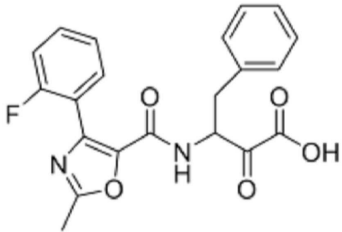
화합물37,



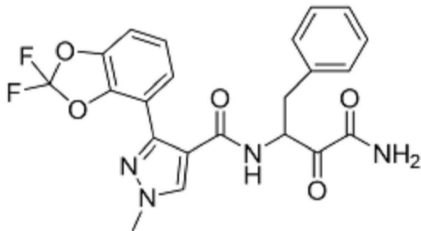
화합물38,



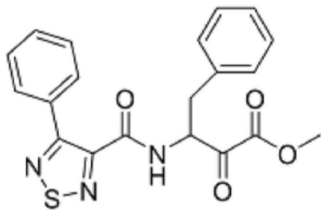
화합물39,



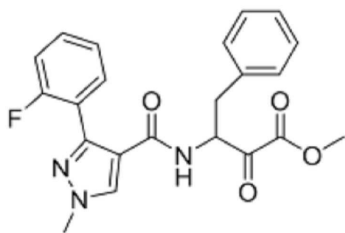
화합물40,



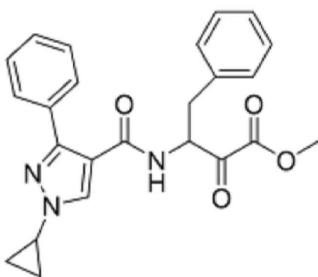
화합물41,



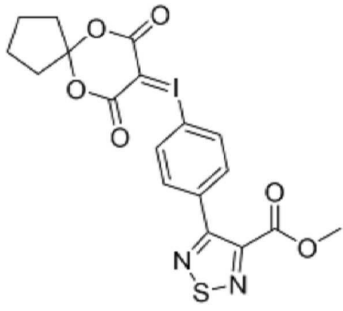
화합물42,



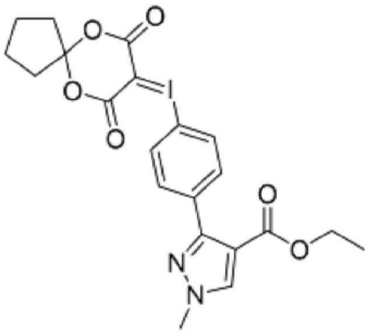
화합물43,



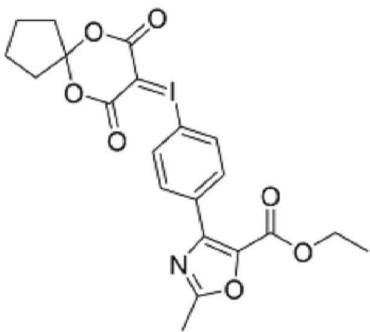
화합물44,



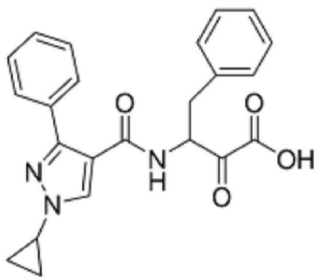
화합물45,



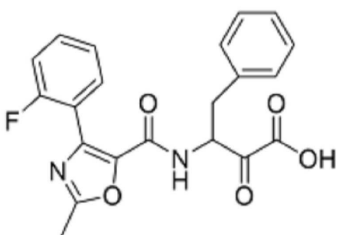
화합물46,



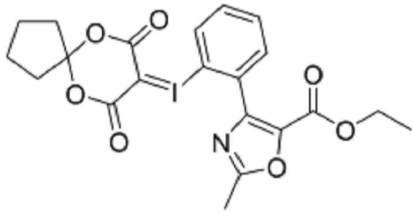
화합물47,



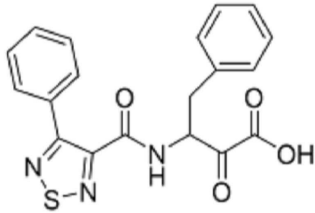
화합물48,



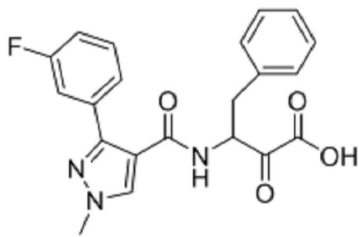
화합물49,



화합물50,



화합물51, 및



화합물52;

여기에서 상기 약제는

- (i) 상기 화합물의 제1 일일 투여량으로 제1 일수 동안 투여되고;
- (ii) 제2 일수 동안 상기 화합물의 제2 일일 투여량으로 투여되거나 중단되고, 여기에서 상기 화합물의 상기 제2 일일 투여량은 상기 제1 일일 투여량보다 적음; 그리고
- (iii) 제3 일수 동안 상기 화합물의 제3 일일 투여량으로 투여되도록 준비되는 것을 특징으로 하는 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시는 약물 전달 분야에 관한 것이다. 본 개시는 독성을 최소화하고, 부작용을 감소시키며, 환자 순응도를 개선하는 방식으로 칼페인 억제제(calpain inhibitors)와 같은 약제학적 관심의 특정 화합물을 환자에게 투여하는 방법을 고려한다.

배경 기술

[0002] 섬유성 질환(fibrotic disease)은 선진국에서 사망의 약 45%를 차지하지만 그러한 질병에 대한 치료법 개발은 아직 초기 단계에 있다. 특발성 폐 섬유증(idiopathic lung fibrosis), 신장 섬유증(renal fibrosis), 전신 경화증(systemic sclerosis), 및 간경변(liver cirrhosis)과 같은 섬유성 질환들에 대한 현재의 치료법은 근본 원인을 치료하지 못하고 단지 섬유증의 증상 일부만을 완화시킬 뿐이다.

[0003] 이러한 증상들을 초래한 다양한 병인들에 대한 현재의 제한적인 이해에도 불구하고, 섬유성 질환들에서 영향을 받는 장기의 표현형(phenotype)에서의 유사성은 공통적인 병원성 경로들(pathogenic pathways)의 존재를 강력히 뒷받침한다. 현재, 섬유성 질환의 주된 동인은 정상적으로 기능하는 세포들이 섬유화 촉진 세포들로 변이되는 것을 촉진시킬 수 있는 고변형 성장 인자-베타(고TGFβ: high transforming growth factor-beta) 신호전달 경로(signaling pathway)인 것으로 인식되고 있고, 이러한 세포들은 다량의 세포외 기질 단백질과 기질 분해 효소를 분비하여 흉터 조직을 형성하고 궁극적으로 장기 부전을 일으킨다. 이러한 세포 과정은 변형적이며 "근섬유아세포 분화(myofibroblast differentiation)"로 불리며, 상피-대-간엽 전환(Epithelial-to-Mesenchymal

Transition; EpMT) 및 그의 변형들인 내피-대-간엽 전환(Endothelial-to-Mesenchymal Transition; EnMT) 및 섬유아세포-대-근섬유아세포 전환(Fibroblast-to-Myofibroblast Transition; FMT)을 포함한다. 이러한 과정은 섬유성 질환들의 치료를 위한 주요 표적이다. 또한, 근섬유아세포 분화는 고TGFβ에 만성적으로 노출된 암세포들에서 발생하여 정지 상피 세포들이 운동성, 침습성, 및 전이성이 되는 것으로 밝혀졌다. 이에, 암의 맥락에서, 신호전달(signaling)은 약물 내성 획득, 면역계 회피, 및 줄기 세포 특성 개발과 연관되어 문서화되었다.

[0004] 불행히도, TGFβ는 TGFβ 신호전달의 전면적 억제가 심각한 부작용들과 관련되었던 생리 기능들을 가진 다발성 시토카인(pleiotropic cytokine)이다. 또한, 현재의 데이터는 이러한 근위 억제가 약물의 유용성을 제한하는 병리학적인 회피 전략(즉, 중복 또는 보상으로 인한)에 취약할 수 있음을 시사한다. 더욱 복잡한 문제는 암에서 TGFβ 신호전달이 초기에 항-종양성 성장 억제제로 작용하지만 이후에 종양 촉진으로 나타나는 점이고, 이는 신호전달의 병원성 요소들을 선택적으로 억제해야 하는 또 다른 이유이기도 하다. 이러한 본질적 한계들에 비추어 보면, 현재의 치료 전략은 TGFβ 신호전달에서 중요한 원위 사건(distal events)의 확인과 억제에 초점을 맞추고 있고, 이는 이론적으로 TGFβ 신호전달의 병리학적 기능을 우선적으로 목표로 하고 있지만, 생리학적 기능을 목표로 하지는 않고 있다.

[0005] 따라서 위험한 부작용이나 독성을 유발하지 않고 섬유성 질환에서 치료 효능을 달성하기 위해서는 TGFβ 신호전달의 병리학적 측면을 매우 정확한 방식으로 표적화하는 것이 필요하다. 약제학적 화합물의 효능은 종종 수용체, 신호전달 분자, 또는 효소와 같이 표적에 결합하는 친화성 및 특이성에 따라 달라진다고 알려져 있다. 낮은 친화성 결합은 표적으로부터의 해리를 초래할 수 있으며, 그에 따라 작용 부위로부터 결합되지 않은 화합물을 빨리 제거할 수 있다. 따라서 높은 친화성 결합이 종종 선호된다. 그러나, 고친화성 결합 시나리오에서도, 표적으로부터의 화합물의 해리 또는 화합물의 과도한 양의 존재는, 평형에서 최적의 수용체 결합을 제공하기 위해 필요한 만큼, 주변 매개체에서 상당한 양의 소정 화합물을 제공하며, 화합물이 의도된 표적, 또는 독성, 이외의 수용체 또는 부위에 결합할 때 발생하는 것과 같이, 비-경로(off-pathway) 효과에 참여할 수 있는 자유(결합되지 않은) 약물을 제공하고, 여기에서 자유(결합되지 않은) 약물은 비-표적 조직의 수용체와 유해하게 상호작용하거나 환자 자신의 효소에 의해 독성 부산물로 변형된다. 부작용이나 독성의 존재는 치료를 복잡하게 할 뿐만 아니라 환자가 약물을 계속 복용하려는 의지를 감소시킴으로써 환자가 투약 처방을 준수하지 못하게 할 수 있다. 따라서, 표적에 대한 결합이 증가하는 동시에 자유, 비-결합 화합물의 양이 최소화되도록 치료 화합물을 투여하기 위한 메커니즘을 제공하는 것이 바람직할 것이다.

[0006] 표적 수용체에 대한 화합물의 결합 친화성은 종종 평형 해리 상수 K_D 로 표현된다. 통상적으로 이해되는 바와 같이, 낮은 K_D 를 갖는 화합물은 표적 수용체에 대한 결합 수준이 높은 화합물을 나타내므로, 치료 적용을 위한 더 나은 후보로 간주된다. 가장 간단한 경우, K_D 는 자유 화합물과 그 표적의 연관성 비율(종종 "On Rate", $k_{[on]}$ 이라고 함) 및 결합 화합물과 그 표적의 해리 비율(종종 "Off Rate", $k_{[off]}$ 이라고 함)의 조합을 관계식 $K_D = k_{[off]}/k_{[on]}$ 에 따라 나타낸다. 따라서 결합 친화도의 증가는 화합물이 표적에 결합하는 속도의 증가($k_{[on]}$ 증가) 또는 화합물이 결합 해제되는 속도의 감소($k_{[off]}$ 증가)를 반영할 수 있다. 더 높은 "on rate"를 갖는 화합물은 향상된 평형 결합 친화성을 갖는 것으로 보이지만, 결합되지 않은 화합물의 존재로 인해, 평형을 유지하기에 충분한 수준의 화합물 투여 및 해리로 인해, 비-경로 결합 또는 비-표적 상호작용으로 인한 독성 효과 또는 부작용을 유발하는 충분한 양의 비-결합 화합물을 종종 유지할 것이다. 한편, 감소된 "off rate"를 갖는 화합물은 표적에 대한 결합 기간이 증가하기 때문에 시간이 지남에 따라 그 효과를 유지하면서 더 낮은 수준으로 투여 될 수 있다. 이 경우, 화합물을 더 낮은 수준으로 투여하거나, 화합물을 덜 자주 투여하거나, 결합되지 않은 화합물이 주변 매개체에서 "세척"되도록 화합물을 투여할 수 있어서, 환자에게 작용할 치료학적으로 관련된(표적 결합) 분자만을 체내에 남겨둔다.

[0007] 따라서, 환자의 순응도와 결과에 대한 유익한 영향뿐 아니라 부작용 및 독성의 수반되는 감소와 함께 투여 수준을 줄일 수 있도록, 치료 표적에 대하여 낮은 오프-율을 갖는 치료 화합물을 투여하는 방법이 필요하다. 섬유성 질환의 맥락에서, TGFβ 신호전달을 매우 특정한 방식으로 표적화하여 종양, 암 촉진, 면역 효과, 또는 TGFβ 신호전달의 전반적 조절의 기타 부작용을 제한하는 약물 투여 방법에 대한 필요성이 존재한다.

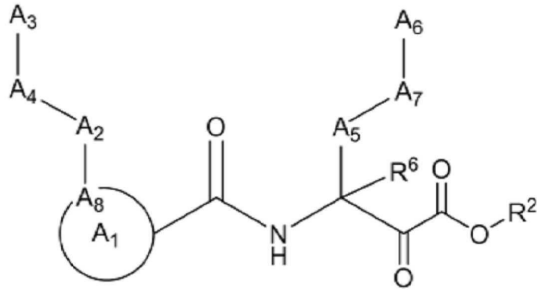
발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0008] 본 개시는 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 화학식의 구조를 가지는 하나 이상의 화합물(또는 그의 조합 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염)의 제1 일일 투여량을 필요한 대상에게 제1 일수 동안 투여하는 단계를 포함한다:

화학식 1



[0009] 여기에서, A₁은 선택적으로 치환된 5원자(membered) 내지 10원자 헤테로시클릴(heterocyclyl), 선택적으로 치환된 5원자, 8원자, 또는 9원자 헤테로아릴(heteroaryl), 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴(carbocyclyl)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0011] A₂는 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, -CR₂-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -C≡C-, OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0012] A₃는 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬(alkyl), -(CR₂)_n-S-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-S(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-SO₂-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=S)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NR-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-CH=CH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-OC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)-(CR₂)_n-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0013] A₂ 및 A₄가 단일 결합인 경우, A₃은 A₈에 직접 결합되고;

[0014] A₃은 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 A₂가 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴로부터 선택되는 경우, A₃은 수소, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, -C≡CH, 및 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리 에틸렌 글리콜(polyethylene glycol)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0015] A₅는 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알킬, -S-, -S(=O)-

, $-SO_2-$, $-O-$, $-C(=S)-$, $-C(=O)-$, $-NR-$, $-CH=CH-$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(S)O-$, $-NHC(S)-$, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0016] A_6 은 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-8} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{2-8} 알케닐(alkenyl), 선택적으로 치환된 $-O-C_{1-6}$ 알킬, 선택적으로 치환된 $-O-C_{2-6}$ 알케닐, $-OSO_2CF_3$, 및 임의의 천연 또는 비-천연 아미노산 측쇄(amino acid side chain)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0017] A_7 은 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-8} 알킬, $-S-$, $S(=O)-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-C(=S)-$, $-C(=O)-$, $-NR-$, $-CH=CH-$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(S)O-$, $-NHC(S)-$, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0018] A_5 및 A_7 이 단일 결합인 경우, A_6 은 R^8 이 결합된 탄소에 직접 결합되고;

[0019] A_8 은 A_1 의 고리 구성원(ring member)이고 C 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0020] R은 $-H$, 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-8} 알콕시알킬(alkoxyalkyl), 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 선택적으로 치환된 C_{3-7} 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴(C_1-C_6)알킬, 및 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0021] R^2 는 $-H$, 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-8} 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리에틸렌 글리콜, 선택적으로 치환된 C_{3-7} 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 및 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴(C_1-C_6)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

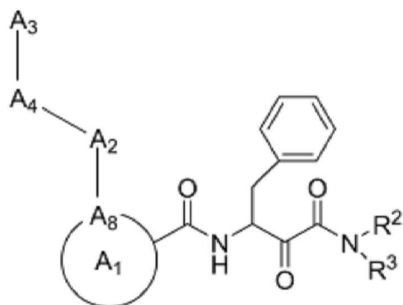
[0022] R^6 은 $-H$ 및 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

[0023] 각 n은 정수 0 내지 3으로부터 독립적으로 선택된다.

[0024] 이어서, 상기 방법은 제2 일수 동안 화합물의 제2 일일 투여량을 투여하거나 화합물의 투여를 중단하는 단계를 포함하며, 여기에서 화합물의 제2 일일 투여량은 제1 일일 투여량보다 적거나 많거나 또는 동일하다. 그리고 상기 방법은 대상에게 제3 일수 동안 화합물의 제3 일일 투여량을 투여하는 단계를 포함한다.

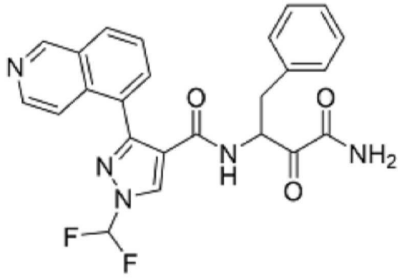
[0025] 또한, 본 개시는 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음 화학식의 구조를 가지는 하나 이상의 화합물(또는 그의 조합 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염)의 제1 일일 투여량을 필요한 대상에게 제1 일수 동안 투여하는 단계를 포함한다:

화학식 2

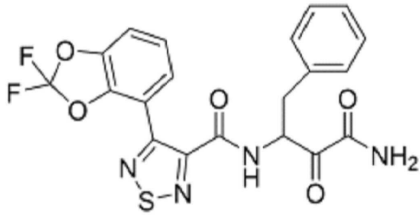


[0026]

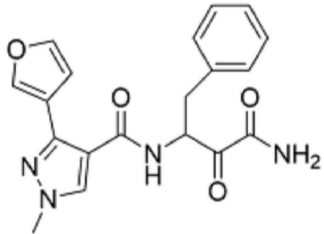
- [0027] 여기에서, A₁은 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴(단, 5-10원자 헤테로시클릴은 옥소(oxo)로 치환되지 않음), 선택적으로 치환된 5원자, 8원자, 또는 9원자 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0028] A₂는 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, -CR₂-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -C≡C-, OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0029] A₄는 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, -(CR₂)_n-S-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-S(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-SO₂-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=S)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NR-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-CH=CH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-OC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)-(CR₂)_n-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0030] A₂ 및 A₄가 단일 결합인 경우, A₃은 A₈에 직접 결합되고;
- [0031] A₃은 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 A₂가 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴로부터 선택되는 경우, A₃은 수소, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, -C≡CH, 및 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0032] A₈은 A₁의 고리 구성원이고 C 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0033] R은 -H, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리에틸렌 글리콜, 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴(C₁-C₆)알킬, 및 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0034] R² 및 R³은 -H, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리에틸렌 글리콜, 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴(C₁-C₆)알킬, 및 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0035] R⁶은 -H 및 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되며; 그리고
- [0036] 각 n은 정수 0 내지 3으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0037] 이어서, 상기 방법은 제2 일수 동안 화합물의 제2 일일 투여량을 투여하거나 화합물의 투여를 중단하는 단계를 포함하며, 여기에서 화합물의 제2 일일 투여량은 제1 일일 투여량보다 적거나 많거나 또는 동일하다. 그리고 상기 방법은 대상에게 제3 일수 동안 화합물의 제3 일일 투여량을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0038] 추가로, 본 개시는 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 가지는 화합물(또는 그의 조합 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염)의 제1 일일 투여량을 필요한 대상에게 제1 일수 동안 투여하는 단계를 포함한다:



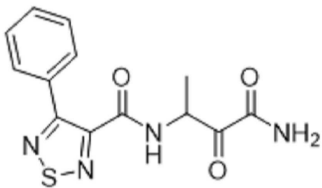
[0039] 화합물1,



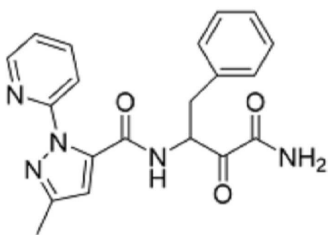
[0040] 화합물2,



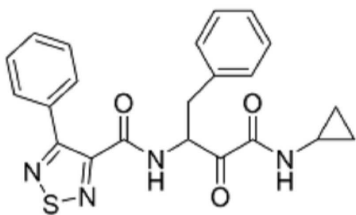
[0041] 화합물3,



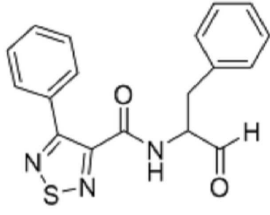
[0042] 화합물4,



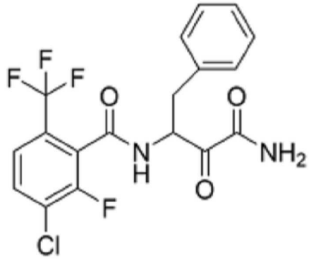
[0043] 화합물5,



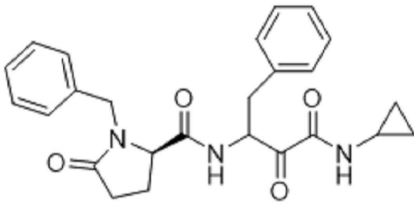
[0044] 화합물6,



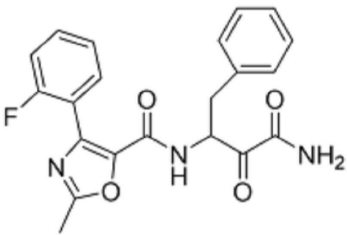
[0045] 화합물7,



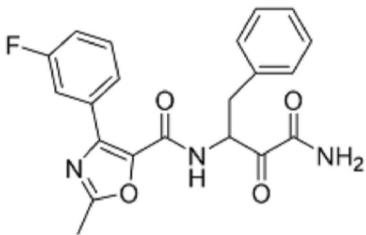
[0046] 화합물8,



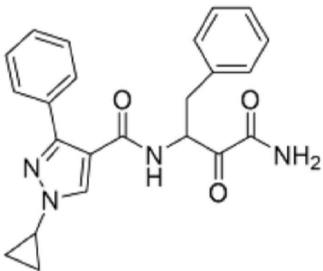
[0047] 화합물9,



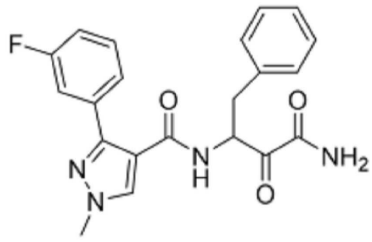
[0048] 화합물10,



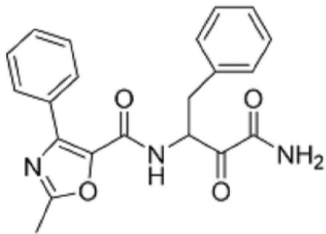
[0049] 화합물11,



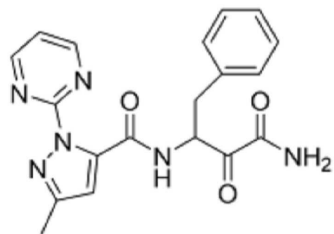
[0050] 화합물12,



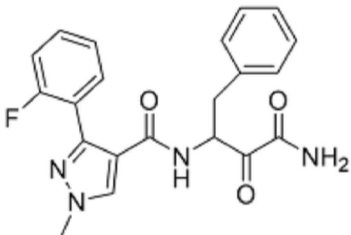
[0051] 화합물 13,



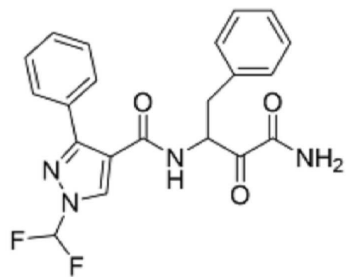
[0052] 화합물 14,



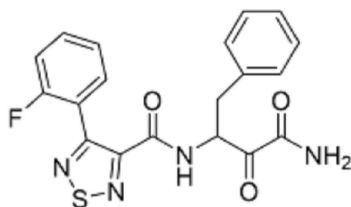
[0053] 화합물 15,



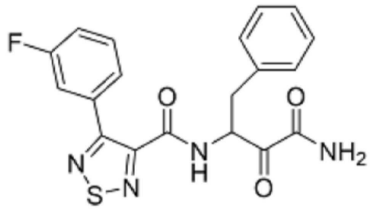
[0054] 화합물 16,



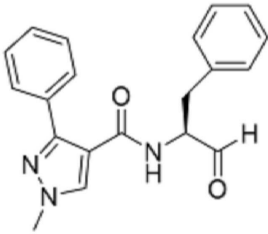
[0055] 화합물 17,



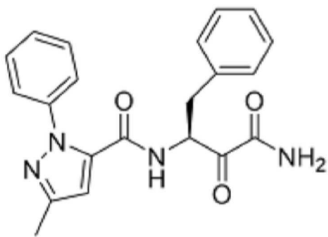
[0056] 화합물 18,



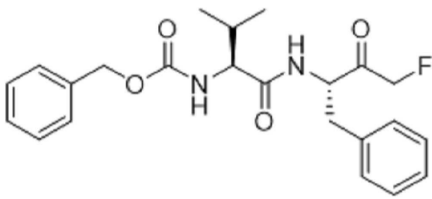
[0057] 화합물19,



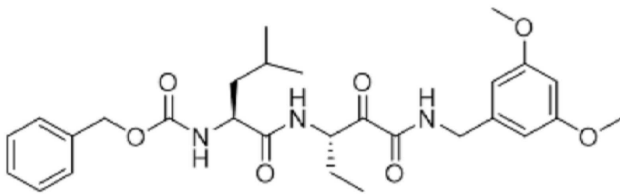
[0058] 화합물20,



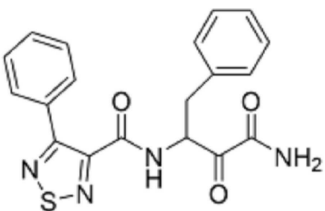
[0059] 화합물21,



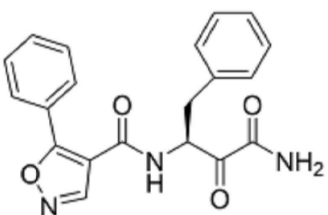
[0060] 화합물22,



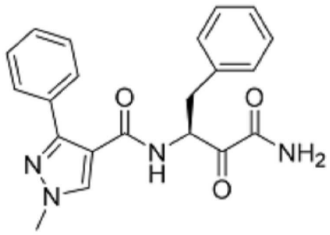
[0061] 화합물23,



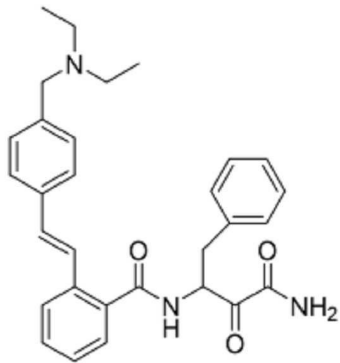
[0062] 화합물24,



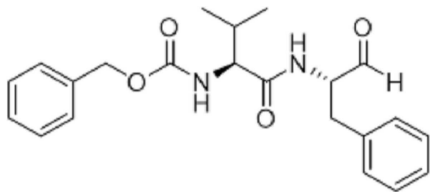
[0063] 화합물25,



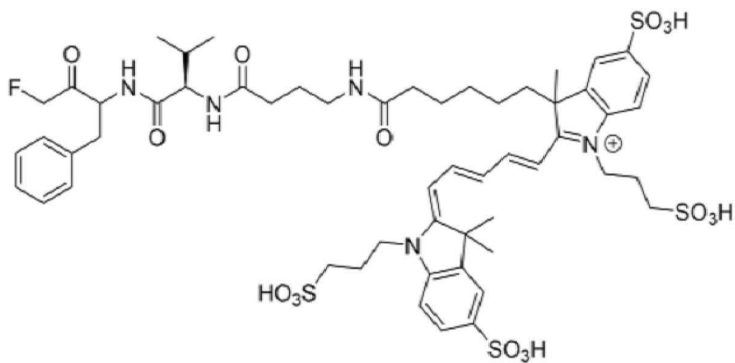
[0064] 화합물26,



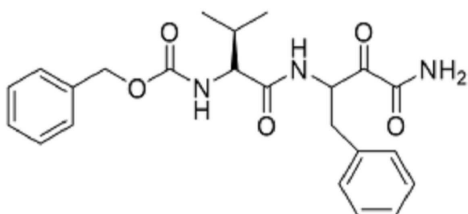
[0065] 화합물27,



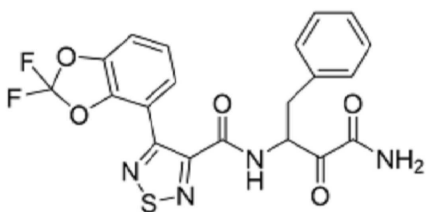
[0066] 화합물28,



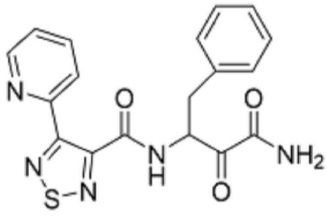
[0067] 화합물29,



[0068] 화합물30,

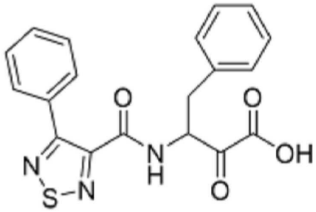


[0069] 화합물31,



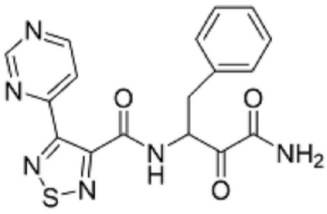
[0070]

화합물32,



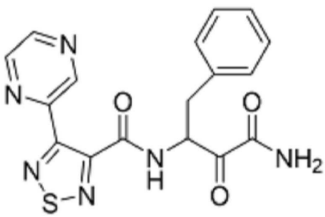
[0071]

화합물33,



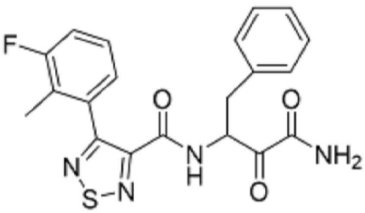
[0072]

화합물34,



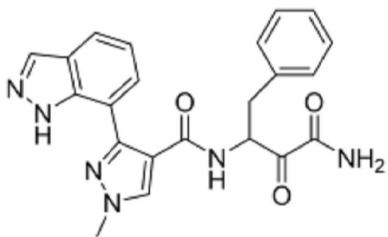
[0073]

화합물35,



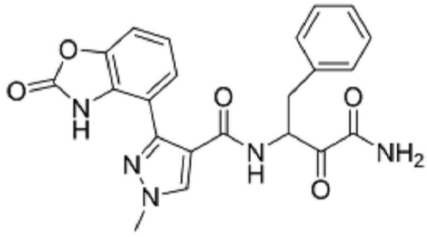
[0074]

화합물36,

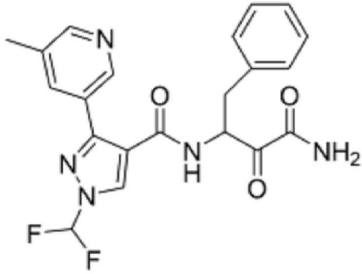


[0075]

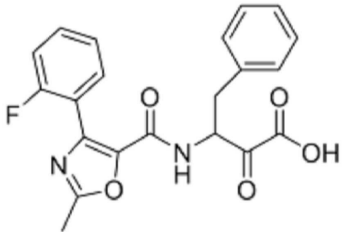
화합물37,



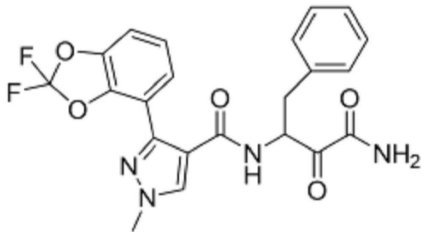
[0076] 화합물38,



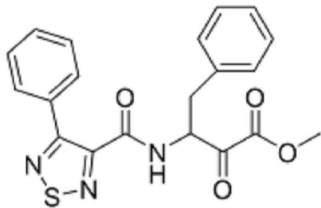
[0077] 화합물39,



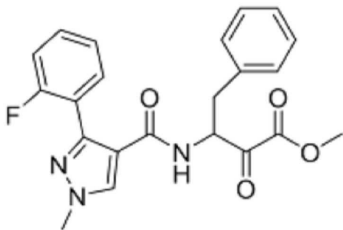
[0078] 화합물40,



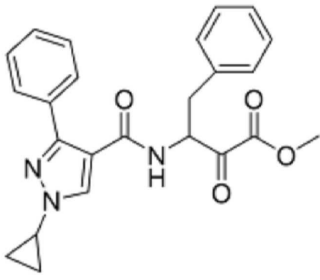
[0079] 화합물41,



[0080] 화합물42,

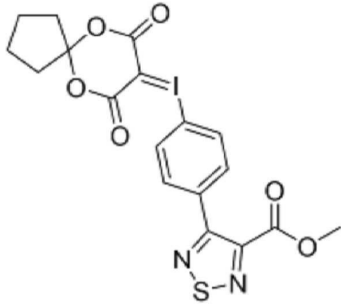


[0081] 화합물43,



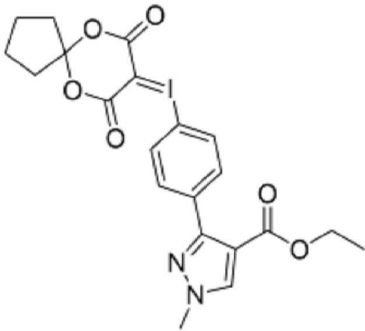
[0082]

화합물44,



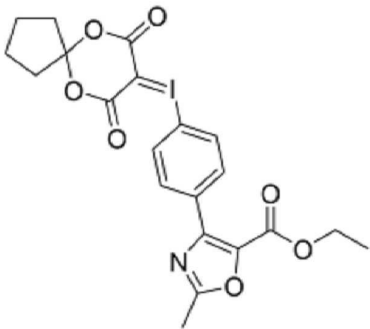
[0083]

화합물45,



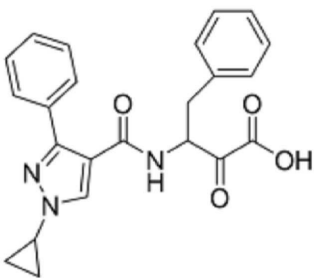
[0084]

화합물46,



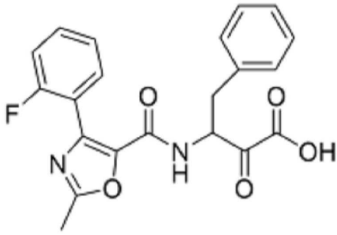
[0085]

화합물47,

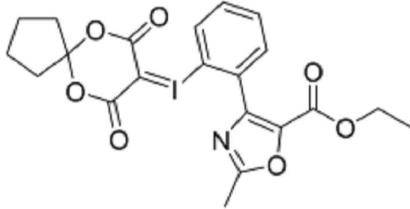


[0086]

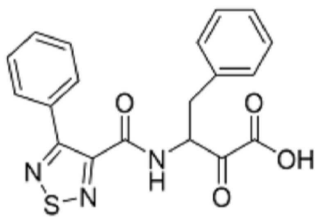
화합물48,



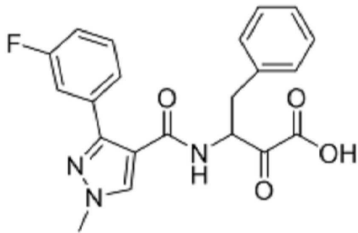
[0087] 화합물49,



[0088] 화합물50,



[0089] 화합물51, 및



[0090] 화합물52.

[0091] 이어서, 상기 방법은 제2 일수 동안 화합물의 제2 일일 투여량을 투여하거나 화합물의 투여를 중단하는 단계를 포함하며, 여기에서 화합물의 제2 일일 투여량은 제1 일일 투여량보다 적거나 많거나 또는 동일하다. 그리고 상기 방법은 대상에게 제3 일수 동안 화합물의 제3 일일 투여량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0092] 본 개시의 방법 및 조성물에 따른 일부 실시예에서, 제1 일일 투여량과 제3 일일 투여량은 동일하다. 일부 실시예에서, 제3 일일 투여량은 제1 일일 투여량보다 적다.

[0093] 일부 실시예에서, 화합물은 주 1회, 주 2회, 주 3회, 또는 주 4회 투여된다. 일부 실시예에서, 화합물은 격일, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 또는 6일마다 투여된다.

[0094] 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물에 따른 일부 실시예에서, 투여될 화합물 또는 화합물들의 제2 일일 투여량과 제3 일일 투여량은 동일하다. 일부 실시예에서, 제3 일일 투여량은 제2 일일 투여량보다 많다.

[0095] 본 명세서에 기재된 바와 같은 일부 실시예에서, 하나 이상의 화합물이 대상에게 투여되는 제1 일수와 제3 일수는 동일하다. 일부 실시예에서, 제1 일수, 제2 일수, 및 제3 일수는 동일하다. 일부 실시예에서, 제3 일수는 제1 일수보다 적다. 일부 실시예에서, 제1 일수, 제2 일수, 및 제3 일수는 1 내지 90, 1 내지 30, 1 내지 20, 1 내지 10, 또는 1 내지 5로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시예에서, 제1 일수 및 제3 일수는 1이고 제2 일수는 1이다. 일부 실시예에서, 제1 일수 및 제3 일수는 1이고 제2 일수는 2이다. 일부 실시예에서, 제1 일수 및 제3 일수는 3이고 제2 일수는 4이다. 일부 실시예에서, 제1 일수 및 제3 일수는 4이고 제2 일수는 3이다. 일부 실시예에서, 제1 일수 및 제3 일수는 4이고 제2 일수는 4이다. 일부 실시예에서, 제1 일수 및 제3 일수는 5이고 제2 일수는 4이다. 일부 실시예에서, 제1 일수 및 제3 일수는 4이고 제2 일수는 5이다. 일부 실시예에서, 제1 일수 및 제3 일수는 10이고 제2 일수는 10이다. 일부 실시예에서, 제1 일수 및 제3 일수는 30이고 제2 일수는 30이다. 일부 실시예에서, 제1 일수 및 제3 일수는 2이고 제2 일수는 1이다. 일부 실시예에서, 제1 일수 및 제3

일수는 30이고 제2 일수는 30이다.

- [0096] 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물에 따른 일부 실시예에서, 제1 일수 및 제3 일수 동안 대상에게 하나 이상의 화합물을 투여하는 빈도는 1일 1회이다. 일부 실시예에서, 화합물의 투여는 제2 일수 동안 중단된다. 일부 실시예에서, 화합물의 제2 일일 투여량은 제2 일수 동안 투여된다.
- [0097] 본 개시에 따른 일부 실시예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 대상에서의 화합물 수준을 모니터링하고 화합물 수준이 제1 임계치를 초과할 때 화합물의 투여를 중단하거나 화합물의 제2 일일 투여량을 투여하는 단계, 및 화합물 수준이 제2 임계치 미만일 때 제1 일일 투여량으로 화합물의 투여를 재개하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 제1 임계치와 제2 임계치는 동일하다.
- [0098] 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물에 따른 일부 실시예에서, 제1 일수 동안 화합물의 총 주간 투여량은 40 내지 150 mg이다. 일부 실시예에서, 제1 일수 동안 화합물의 총 주간 투여량은 50 내지 90 mg이다. 일부 실시예에서, 제1 일수 동안 화합물의 총 주간 투여량은 60 내지 80 mg이다. 일부 실시예에서, 제1 일수 동안 화합물의 주간 투여량은 5 내지 250 mg이다.
- [0099] 본 명세서에 기재된 일부 실시예에서, 제3 일수 동안 본 개시에 따른 화합물의 최대 혈청 농도는 100 ng/mL 이하이다. 일부 실시예에서, 전체 치료 기간 동안 화합물의 최대 혈청 농도는 100 ng/mL 이하이다.
- [0100] 일부 실시예에서, 본 개시의 방법은 제4 일수 동안 화합물의 제2 일일 투여량을 투여하거나 화합물의 투여를 중단한 다음, 화합물의 제3 일일 투여량을 제5 일수 동안 투여하는 단계; 및 제4 일수 동안 제2 일일 투여량을 투여하거나 투여를 중단하는 것을 반복하고, 화합물의 제3 일일 투여량을 제5 일수 동안 투여하는 단계를 포함한다.
- [0101] 일부 실시예에서, 치료될 질환 또는 병태는 섬유증 병태(fibrotic condition)를 포함하며, 이는 간 섬유증(liver fibrosis), 신장 섬유증(renal fibrosis), 폐 섬유증(lung fibrosis), 과민성 폐렴(hypersensitivity pneumonitis), 간질 섬유증(interstitial fibrosis), 전신 경피증(systemic scleroderma), 황반 변성(macular degeneration), 췌장 섬유증(pancreatic fibrosis), 비장 섬유증(fibrosis of the spleen), 심장 섬유증(cardiac fibrosis), 종격동 섬유증(mediastinal fibrosis), 골수 섬유증(myelofibrosis), 내심근 섬유증(endomyocardial fibrosis), 후복막 섬유증(retroperitoneal fibrosis), 진행성 다발성 섬유증(progressive massive fibrosis), 신장성 전신 섬유증(nephrogenic systemic fibrosis), 섬유성 수술 합병증(fibrotic complications of surgery), 만성 동종 이식 혈관 병증 및/또는 이식 장기의 만성 거부(chronic allograft vasculopathy and/or chronic rejection in transplanted organs), 허혈-재관류 손상 관련 섬유증(ischemic-reperfusion injury associated fibrosis), 주입 섬유증(injection fibrosis), 간경변(cirrhosis), 확산 실질 폐 질환(diffuse parenchymal lung disease), 정관수술 후 통증 증후군(post-vasectomy pain syndrome), 및 류마티스성 관절염 질환 또는 장애(rheumatoid arthritis diseases or disorders) 또는 이의 증상 또는 후유증, 또는 이들의 조합 중의 하나 이상일 수 있다.

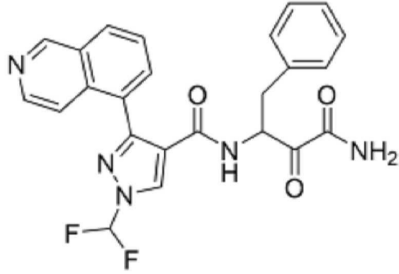
도면의 간단한 설명

[0102] 도 1: 칼페인 2(CAPN2)로부터 화합물 10의 해리. CatK 또는 CAPN2와 화합물 10의 복합체를 생성한 다음, 데이터 수집을 시작하기 위해 기질-함유 분석 웰로 희석하였다. 효소-억제제 복합체의 해리로 인한 표적 효소의 재활성화를 시간의 함수로 관찰하였다. CatK는 CatK-화합물 10 복합체의 희석 후 거의 즉각적인 재활성화를 보여주어 빠른 해리 및 활성 회복을 시사한다(위쪽 실선, 결합되지 않은 CatK 대조군과 비교, 아래쪽 점선). 결합되지 않은 CAPN2 대조군(위쪽 점선)에 비해 CAPN2 억제제가 유지된다(아래쪽 실선). 따라서, 화합물 10에 의한 CAPN2의 억제는 과량의 화합물 10이 없는 경우에도 유지된다. 또한, 이러한 효과는 선택적이며 CAPN2에 대한 화합물 10의 특정 작용에 대한 토대를 제공한다.

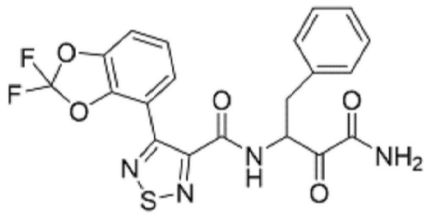
도 2: 칼페인 2(CAPN2)로부터 화합물 10의 해리. CAPN2와 화합물 10의 복합체를 생성한 다음, 과량의 화합물 29(결합되지 않은 CAPN2에 대한 프로브)로 희석하였다. 샘플들을 시점들마다(각각 0, 1, 2, 4, 7 및 24시간 동안 레인 1-6)에서 취하고 겔 전기영동법으로 분석하여 화합물 29 프로브 혼입의 양을 결정하였다. 레인 7과 8은 각각 프로브 라벨링에 대한 음성 및 양성 대조군을 나타낸다. 화합물 10-CAPN2 복합체에 대한 해리도 및 반감기를 계산하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

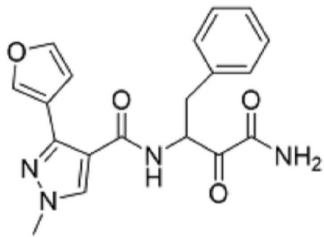
[0103] 본 개시는 본 명세서에 기재된 조성물의 치료학적 유효량을 대상에게 제공하는 방법을 제공한다. 또한, 이는 칼페인 1(CAPN1), 칼페인 2(CAPN2) 또는 칼페인 9(CAPN9)의 억제제를 포함하는 칼페인 억제제를 비롯하여, 상기 화합물과 표적과의 상호작용을 허용하는 투여 요법을 제공하면서, 대상의 순환, 조직, 기관, 세포, 체액, 또는 기타 신체 문제에서 결합되지 않은 약물의 과잉 존재와 관련될 수 있는 비-경로 영향, 독성, 및/또는 부작용을 최소화한다. 특히, 본 개시는 하나 이상의 다음 화합물들의 투여 방법을 제공한다:



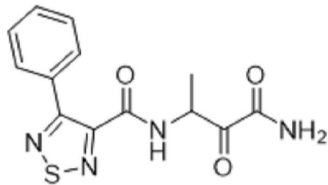
[0104] 화합물1,



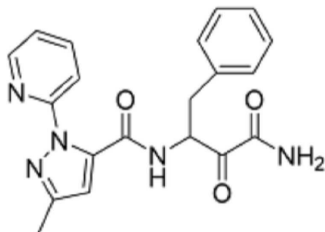
[0105] 화합물2,



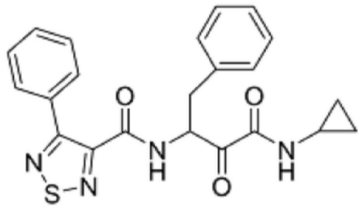
[0106] 화합물3,



[0107] 화합물4,

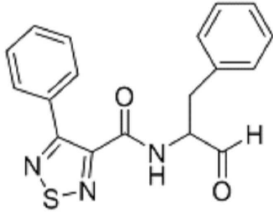


[0108] 화합물5,



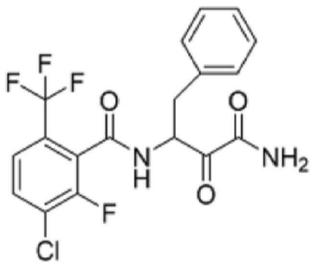
[0109]

화합물6,



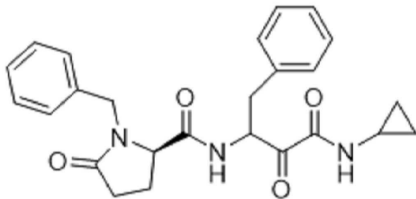
[0110]

화합물7,



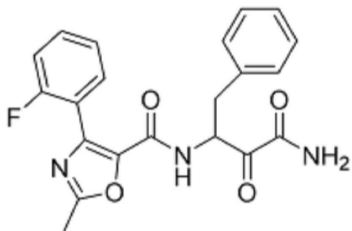
[0111]

화합물8,



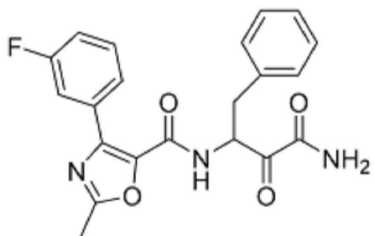
[0112]

화합물9,



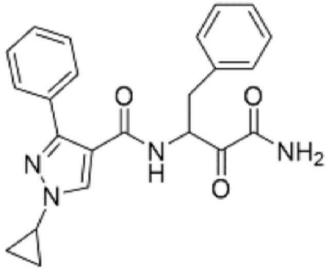
[0113]

화합물10,

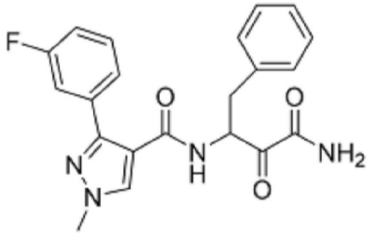


[0114]

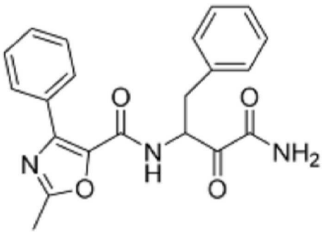
화합물11,



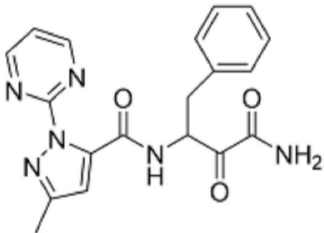
[0115] 화합물12,



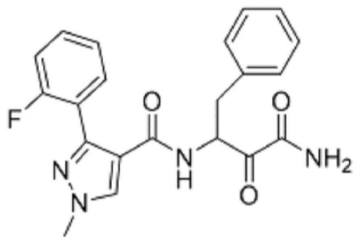
[0116] 화합물13,



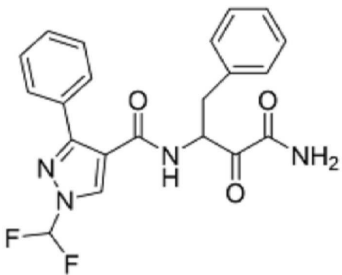
[0117] 화합물14,



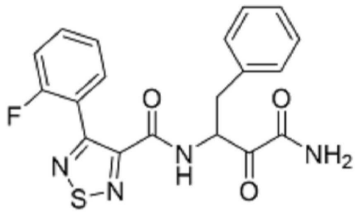
[0118] 화합물15,



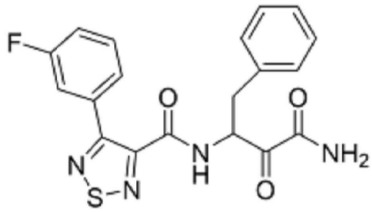
[0119] 화합물16,



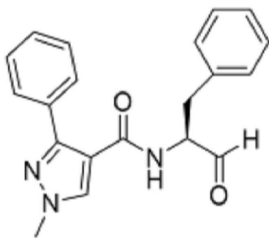
[0120] 화합물17,



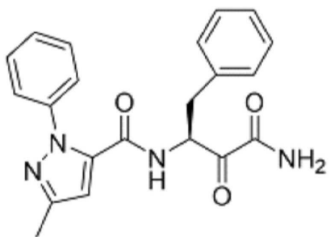
[0121] 화합물18,



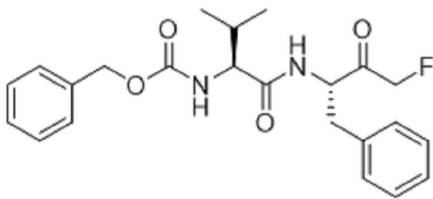
[0122] 화합물19,



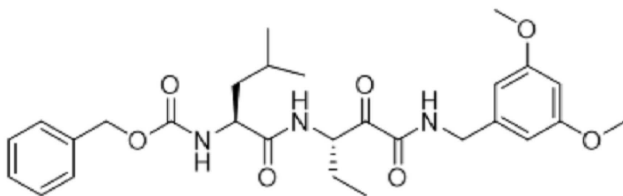
[0123] 화합물20,



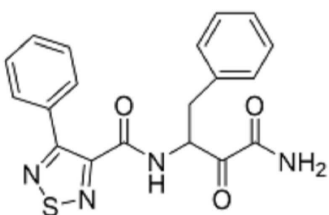
[0124] 화합물21,



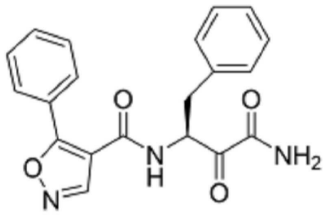
[0125] 화합물22,



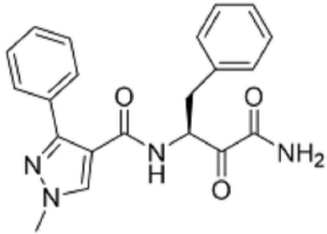
[0126] 화합물23,



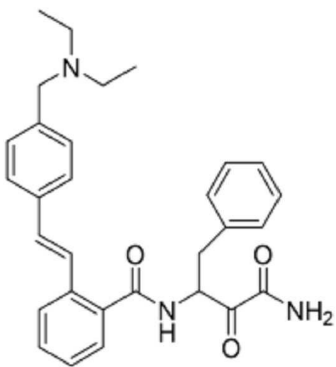
[0127] 화합물24,



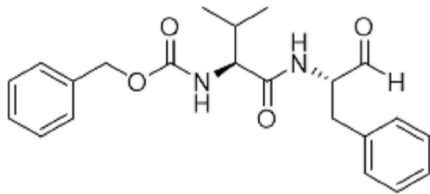
[0128] 화합물25,



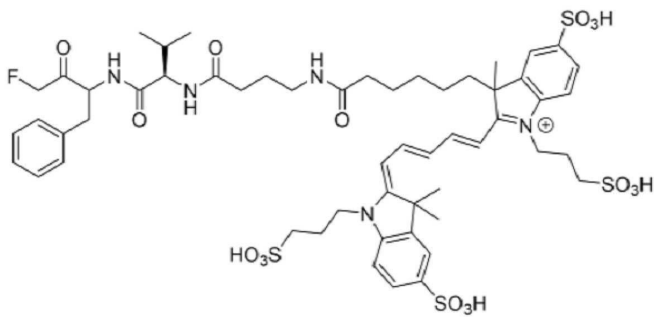
[0129] 화합물26,



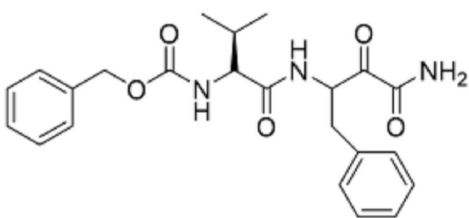
[0130] 화합물27,



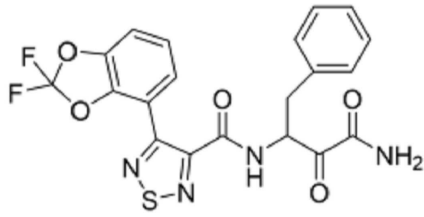
[0131] 화합물28,



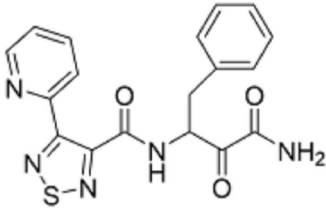
[0132] 화합물29,



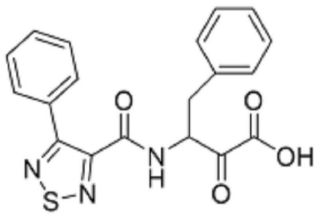
[0133] 화합물30,



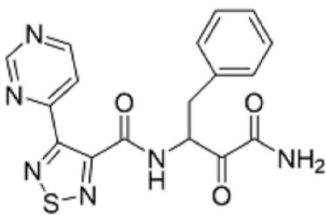
[0134] 화합물31,



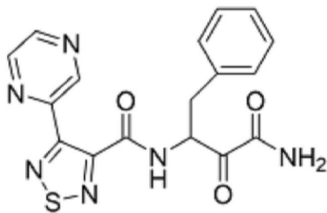
[0135] 화합물32,



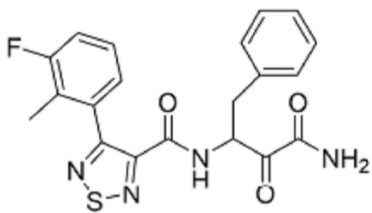
[0136] 화합물33,



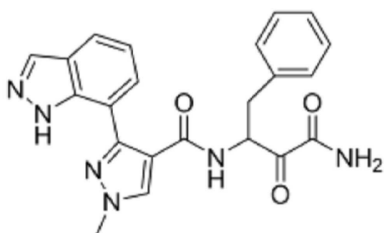
[0137] 화합물34,



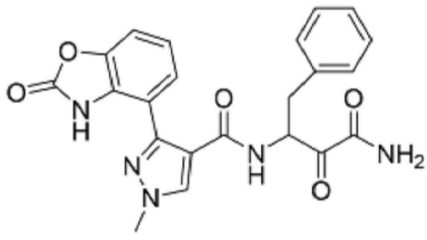
[0138] 화합물35,



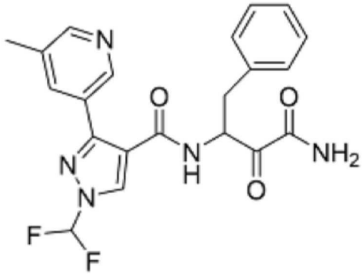
[0139] 화합물36,



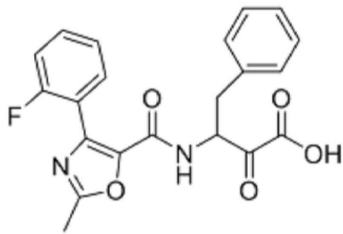
[0140] 화합물37,



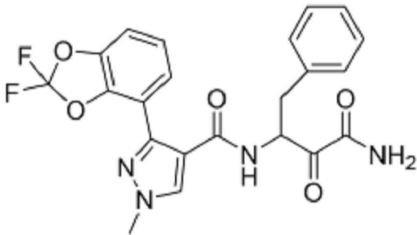
[0141] 화합물38,



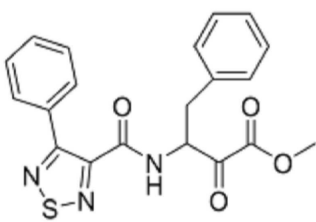
[0142] 화합물39,



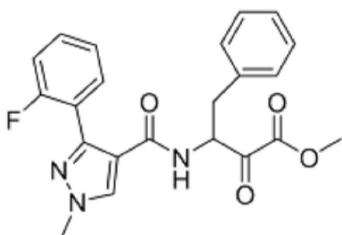
[0143] 화합물40,



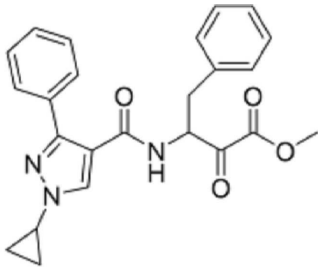
[0144] 화합물41,



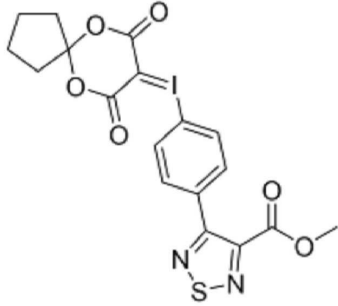
[0145] 화합물42,



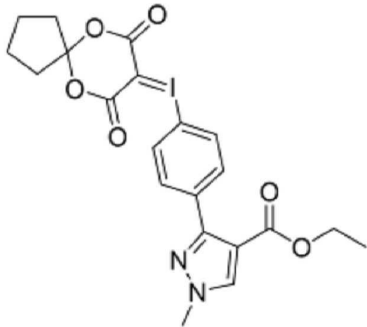
[0146] 화합물43,



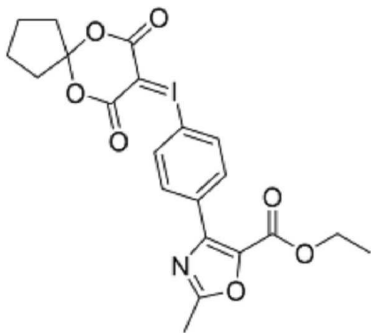
[0147] 화합물44,



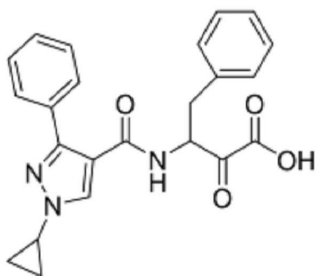
[0148] 화합물45,



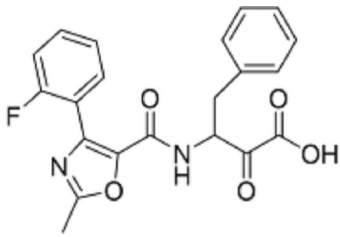
[0149] 화합물46,



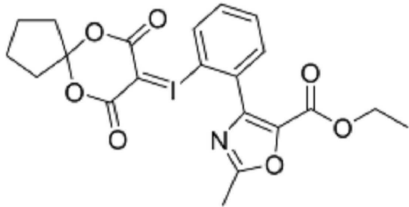
[0150] 화합물47,



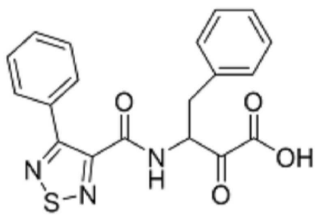
[0151] 화합물48,



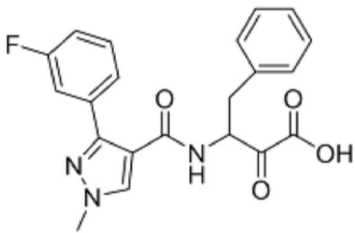
[0152] 화합물49,



[0153] 화합물50,



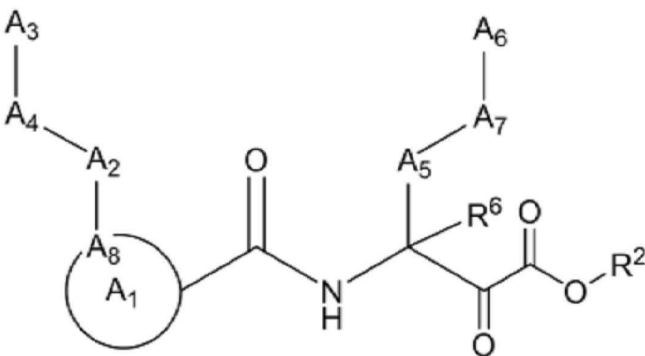
[0154] 화합물51, 및/또는



[0155] 화합물52.

[0156] 일부 실시예에서, 본 개시는 다음 화학식의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물(또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염)의 투여 방법을 제공한다:

[0157] [화학식 1]



[0158]

[0159] 여기에서, A₁은 선택적으로 치환된 5원자(membered) 내지 10원자 헤테로시클릴(heterocyclyl), 선택적으로 치환된 5원자, 8원자, 또는 9원자 헤테로아릴(heteroaryl), 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴(carbocyclyl)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0160] A₂는 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, -CR₂-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -C≡C-, OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-,

-NHC(S)-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0161] A₄는 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬(alkyl), -(CR₂)_n-S-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-S(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-SO₂-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=S)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-C(=O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NR-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-CH=CH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-OC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(O)-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)NH-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)O-(CR₂)_n-, -(CR₂)_n-NHC(S)-(CR₂)_n-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0162] A₂ 및 A₄가 단일 결합인 경우, A₃은 A₈에 직접 결합되고;

[0163] A₃은 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 A₂가 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴로부터 선택되는 경우, A₃은 수소, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, -C≡CH, 및 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리 에틸렌 글리콜(polyethylene glycol)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0164] A₅는 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알킬, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0165] A₆은 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알킬, 선택적으로 치환된 C₂₋₈ 알케닐(alkenyl), 선택적으로 치환된 -O-C₁₋₆ 알킬, 선택적으로 치환된 -O-C₂₋₆ 알케닐, -OSO₂CF₃, 및 임의의 천연 또는 비-천연 아미노산 측쇄(amino acid side chain)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0166] A₇은 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알킬, -S-, S(=O)-, -SO₂-, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -NR-, -CH=CH-, -OC(O)NH-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, -NHC(O)-, -NHC(S)NH-, -NHC(S)O-, -NHC(S)-, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0167] A₅ 및 A₇이 단일 결합인 경우, A₆은 R⁸이 결합된 탄소에 직접 결합되고;

[0168] A₈은 A₁의 고리 구성원(ring member)이고 C 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0169] R은 -H, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알콕시알킬(alkoxyalkyl), 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리 에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴(C₁-C₆)알킬, 및 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

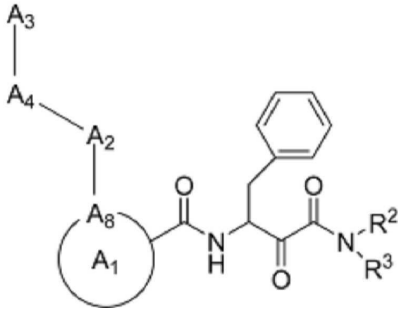
[0170] R²는 -H, 선택적으로 치환된 C₁₋₄ 알킬, 선택적으로 치환된 C₁₋₈ 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리 에틸렌 글리콜, 선택적으로 치환된 C₃₋₇ 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴, 및 선택적으로 치환된 C₆₋₁₀ 아릴(C₁-C₆)알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0171] R^6 은 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

[0172] 각 n 은 정수 0 내지 3으로부터 독립적으로 선택된다.

[0173] 일부 실시예에서, 본 개시는 다음 화학식의 구조를 갖는 하나 이상의 화합물(또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염)의 투여 방법을 제공한다:

[0174] [화학식 2]



[0175] 여기서, A_1 은 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴(단, 5-10원자 헤테로시클릴은 옥소(oxo)로 치환되지 않음), 선택적으로 치환된 5원자, 8원자, 또는 9원자 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 C_{3-10} 카르보시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0177] A_2 는 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 카르보시클릴, $-CR_2-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-O-$, $-C(=S)-$, $-C(=O)-$, $-NR-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $OC(O)NH-$, $-NHC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-NHC(O)-$, $-NHC(S)NH-$, $-NHC(S)O-$, $-NHC(S)-$, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0178] A_4 는 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, $-(CR_2)_n-S-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-S(=O)-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-SO_2-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-O-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-C(=S)-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-C(=O)-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-NR-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-CH=CH-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-OC(O)NH-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-NHC(O)NH-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-NHC(O)O-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-NHC(O)-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-NHC(S)NH-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-NHC(S)O-(CR_2)_n-$, $-(CR_2)_n-NHC(S)-(CR_2)_n-$, 및 단일 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0179] A_2 및 A_4 가 단일 결합인 경우, A_3 은 A_8 에 직접 결합되고;

[0180] A_3 은 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 및 선택적으로 치환된 C_{3-10} 카르보시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 A_2 가 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 C_{3-10} 카르보시클릴로부터 선택되는 경우, A_3 은 수소, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 3원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C_{3-10} 카르보시클릴, $-C\equiv CH$, 및 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리 에틸렌 글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0181] A_8 은 A_1 의 고리 구성원이고 C 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0182] R은 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-8} 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리에틸렌 글리콜, 선택적으로 치환된 C_{3-7} 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴(C_1-C_6)알킬, 및 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

- [0183] R^2 및 R^3 은 -H, 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬, 선택적으로 치환된 C_{1-8} 알콕시알킬, 선택적으로 치환된 2원자 내지 5원자 폴리에틸렌 글리콜, 선택적으로 치환된 C_{3-7} 카르보시클릴, 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로시클릴, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴, 선택적으로 치환된 C_{6-10} 아릴(C_1-C_6)알킬, 및 선택적으로 치환된 5원자 내지 10원자 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0184] R^6 은 -H 및 선택적으로 치환된 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되며; 그리고
- [0185] 각 n은 정수 0 내지 3으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0186] 화학식 2의 일부 실시예에서, A_1 은 5원자 헤테로아릴이다. 화학식 2의 일부 실시예에서, A_2 및 A_4 는 단일 결합이고 A_3 은 선택적으로 치환된 페닐 및 선택적으로 치환된 5-10원자 헤테로아릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 6원자 헤테로아릴)로부터 선택된다. 화학식 1과 II의 화합물들 및 화합물들 1-52는 PCT 출원 PCT/US2017/053629(공개 WO2018/064119) 및 PCT 출원 PCT/US2019/023457에 기재된 방법들에 따라 제조될 수 있으며, 그 개시들 전체는 본 출원에 참조로서 포함된다.
- [0187] 투여는 상기 화합물들의 초기 효능을 제공하기 위해 결정된 수준에 비해 감소되거나, 지연되거나, 또는 변경된 투여 수준일 수 있다. 또한, 투여는 순환 또는 주변 매개체(medium)에 상기 화합물들의 상당히 낮은 수준이 존재하는 조건 하에서도 상기 화합물들이 그들의 표적에 결합된 상태로 유지되도록 제공할 수 있다. 이러한 투여는 상기 화합물들이 표적 결합의 평형 모델에 의해 예측되는 수준보다 낮은 수준으로 순환 또는 주변 매개체에 존재하도록 제공할 수 있다. 또한, 이러한 투여는 임상적 효과 및/또는 임상적 효능을 제공하기에 충분한 표적 수용체에 결합된 화합물의 수준을 유지하면서도 상기 화합물들이 순환, 체액, 또는 주변 매개체에 부재하거나 실질적으로 부재하도록 제공할 수 있다.
- [0188] **정의**
- [0189] "포유류(mammal)"라는 용어는 일반적인 생물학적 의미로 사용된다. 즉, 포유류는 인간을 비롯하여 개, 고양이, 말, 당나귀, 노새, 소, 가축 물소, 낙타, 라마, 알파카, 들소, 야크, 염소, 양, 돼지, 엘크, 사슴, 가축 영양, 및 영장류와 같은 인간이 아닌 포유 동물들과 그 밖의 많은 종들을 포함한다.
- [0190] 본 명세서에서 사용된 "대상(subject)"은 치료 또는 처치를 위해 선택된 인간 또는 개, 고양이, 말, 당나귀, 노새, 소, 가축 물소, 낙타, 라마, 알파카, 들소, 야크, 염소, 양, 돼지, 엘크, 사슴, 가축 영양, 또는 영장류와 같은 인간이 아닌 포유 동물을 의미한다.
- [0191] "가진 것으로 의심되는 대상(Subject suspected of having)"은 질환 또는 병태에 대한 하나 이상의 임상 지표를 나타내는 대상을 의미한다. 일부 실시예에서, 질환 또는 병태는 섬유성 질환이거나 섬유성 병태를 의미한다. 일부 실시예에서, 질환 또는 병태는 간 섬유증(liver fibrosis), 신장 섬유증(renal fibrosis), 폐 섬유증(lung fibrosis), 과민성 폐렴(hypersensitivity pneumonitis), 간질 섬유증(interstitial fibrosis), 전신 경피증(systemic scleroderma), 황반 변성(macular degeneration), 췌장 섬유증(pancreatic fibrosis), 비장 섬유증(fibrosis of the spleen), 심장 섬유증(cardiac fibrosis), 종격동 섬유증(mediastinal fibrosis), 골수 섬유증(myelofibrosis), 내심근 섬유증(endomyocardial fibrosis), 후복막 섬유증(retroperitoneal fibrosis), 진행성 다발성 섬유증(progressive massive fibrosis), 신장성 전신 섬유증(nephrogenic systemic fibrosis), 섬유성 수술 합병증(fibrotic complications of surgery), 만성 동종 이식 혈관 병증 및/또는 이식 장기의 만성 거부(chronic allograft vasculopathy and/or chronic rejection in transplanted organs), 허혈-재관류 손상 관련 섬유증(ischemic-reperfusion injury associated fibrosis), 주입 섬유증(injection fibrosis), 간경변(cirrhosis), 확산 실질 폐 질환(diffuse parenchymal lung disease), 정관수술 후 통증 증후군(post-vasectomy pain syndrome), 및 류마티스성 관절염 질환 또는 장애(rheumatoid arthritis diseases or disorders) 또는 이의 증상 또는 후유증, 또는 이들의 조합 중의 하나 이상을 포함한다. 일부 실시예에서, 질환 또는 병태는 CAPN1, CAPN2 또는 CAPN9와 관련된다.
- [0192] "필요한 대상(subject in need thereof)"은 치료 또는 처치가 필요한 것으로 확인된 대상을 의미한다.
- [0193] 치료 또는 처치 효과는 질병 또는 장애의 증상들 중 하나 이상을 어느 정도 완화하고 질병 또는 장애를 치유하는 것을 포함한다. "치유(curing)"는 활동성 질병의 증상들이 제거되는 것을 의미한다. 그러나 치유된 후에도 질병의 장기적 또는 영구적인 특정 영향이 존재할 수 있다(예: 광범위한 조직 손상).

- [0194] 본 명세서에 사용된 "치료하다(treat)", "치료(treatment)", 또는 "치료함(treating)"은 예방 및/또는 치료 목적으로 약학 조성물을 투여하는 것을 지칭한다. "예방적 치료(prophylactic treatment)"라는 용어는 관련 질환이나 장애가 아직 없지만 특정 질환이나 장애에 취약하거나 위험에 처한 환자를 치료하여 질환이나 장애의 발생 가능성을 감소시키는 것을 의미한다.
- [0195] "예방함(preventing)" 또는 "예방(prevention)"은 몇 주, 몇 달, 또는 몇 년을 비롯한 일정 기간 동안 병태 또는 질환의 발병, 발달 또는 진행을 지연시키거나 미연에 방지하는 것을 의미한다.
- [0196] "개선(amelioration)"은 병증 또는 질환의 적어도 하나의 지표의 심각성 감소를 의미한다. 특정 실시예에서, 개선은 병태 또는 질환의 하나 이상의 지표들의 진행을 지연시키거나 늦추는 것을 포함한다. 지표의 심각성은 당업자에게 알려진 주관적 또는 객관적 측정에 의해 결정될 수 있다.
- [0197] "조절(modulation)"은 기능 또는 활성의 변화를 의미한다. 특정 실시예에서, 조절은 유전자 발현의 증가를 의미한다. 특정 실시예에서, 조절은 유전자 발현의 감소를 의미한다. 특정 실시예에서, 조절은 특정 단백질의 총 혈청 수준의 증가 또는 감소를 의미한다. 특정 실시예에서, 조절은 특정 단백질의 유리(free) 혈청 수준의 증가 또는 감소를 의미한다. 특정 실시예에서, 조절은 특정 비-단백질 인자의 총 혈청 수준의 증가 또는 감소를 의미한다. 특정 실시예에서, 조절은 특정 비-단백질 인자의 유리 혈청 수준의 증가 또는 감소를 의미한다. 특정 실시예에서, 조절은 특정 단백질의 총 생체이용률(bioavailability)의 증가 또는 감소를 의미한다. 특정 실시예에서, 조절은 특정 비-단백질 인자의 총 생체이용률의 증가 또는 감소를 의미한다.
- [0198] "투여(Administering)"는 약제 또는 조성물을 대상에게 제공하는 것을 의미하고, 의료 전문가에 의한 투여 및 자가 투여를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0199] 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여는 경구(orally) 투여, 피하(subcutaneously) 투여, 정맥내(intravenously) 투여, 비강내(intranasally) 투여, 국소(topically) 투여, 경피(transdermally) 투여, 복강내(intraperitoneally) 투여, 근육내(intramuscularly) 투여, 폐내(intrapulmonarily) 투여, 질(vaginally) 투여, 직장(rectally) 투여, 또는 안구내(intraocularly) 투여를 비롯한 임의의 투여 방식을 통해 이루어질 수 있다. 경구 및 비경구 투여는 바람직한 실시예들의 대상인 적응증을 치료하는데 통상적이다.
- [0200] "비경구 투여(parenteral administration)"는 주사 또는 주입을 통한 투여를 의미한다. 비경구 투여는 피하 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 동맥내(intraarterial) 투여, 및 두개내(intracranial) 투여를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0201] "피하 투여"는 피부 바로 아래 투여를 의미한다.
- [0202] "정맥내 투여"는 정맥 안으로의 투여를 의미한다.
- [0203] "동맥내 투여"는 동맥 안으로의 투여를 의미한다.
- [0204] 용어 "약제(agent)"는 임의의 물질, 분자, 요소, 화합물, 개체, 또는 이들의 조합을 포함한다. 이는 예를 들어 단백질, 폴리펩타이드, 펩타이드 또는 모방체, 유기 저분자, 다당류, 폴리뉴클레오티드 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 이는 천연 제품, 합성 화합물, 화합물, 또는 둘 이상의 물질의 조합 일 수 있다.
- [0205] "약제(pharmaceutical agent)"는 대상에게 투여될 때 치료 효과를 제공하는 물질을 의미한다.
- [0206] "약학적 조성물(pharmaceutical composition)"은 개체에게 투여하기에 적합한 약제를 포함하는 물질의 혼합물을 의미한다. 예를 들어, 약학적 조성물은 변형된 올리고뉴클레오티드(modified oligonucleotide) 및 멸균 수용액을 포함할 수 있다.
- [0207] "활성 약학적 성분(active pharmaceutical ingredient)"은 원하는 효과를 제공하는 약학적 조성물 내의 물질을 의미한다.
- [0208] "약학적으로 허용 가능한 염(pharmaceutically acceptable salt)"은 관련된 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 염들을 지칭하며, 이들은 생물학적이거나 그렇지 않거나 또는 그렇지 않으면 바람직하지 않다. 많은 경우에, 본 명세서의 화합물은 페놀 및/또는 포스포네이트기 또는 이와 유사한 기의 존재로 인해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다. 당업자는 이들 화합물 중 일부 또는 전부의 양성자화 상태가 주변 용액의 pH 및 이온 특성에 따라 변할 수 있다는 것을 인식할 것이며, 따라서 본 개시는 각 화합물의 다중 전하 상태를 고려한다. 약학적으로 허용되는 산 부가 염은 무기산 및 유기산으로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기산은 예를 들어 염

산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기산은 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 계피산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등을 들 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염 기 부가 염은 무기염기 및 유기염기로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기염기는 예를 들어 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등이고, 특히 바람직하게는 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염들이다. 염이 유도될 수 있는 유기염기는 예를 들어 1급, 2급 및 3급 아민들, 자연 발생 치환 아민을 포함하는 치환된 아민들, 환형 아민들, 염기성 이온 교환 수지들 등이고, 구체적으로는 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 및 에탄올아민이다. 1987년 9월 11일자로 공개된 Johnston 등의 WO 87/05297(본 명세서에 참고로 통합됨)에 기재된 바와 같이 수많은 염들이 해당 기술분야에 잘 알려져 있다.

[0209] "용매화물(solvate)"은 용매와 EPI, 대사물질, 또는 그의 염의 상호작용에 의해 형성된 화합물을 지칭한다. 적합한 용매화물은 수화물을 비롯한 약학 적으로 허용 가능한 용매화물이다.

[0210] 진술한 바와 같이 유용한 화합물들은 병태의 치료에 사용하기 위한 약학적 조성물로 제형화될 수 있다. Remington의 "The Science and Practice of Pharmacy", 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins(2005)에 개시된 바와 같은 표준 약학적 제형 기술이 사용되며, 이는 본 명세서에 참조로서 포함된다. 따라서, 일부 실시예들은 약학적 조성물들을 포함하며, 이들은 (a) 본 명세서에 기재된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 안전하고 치료적으로 유효한 양; 및 (b) 약학적으로 허용 가능한 담체(carrier), 희석제(diluent), 부형제(excipient) 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0211] 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체(pharmaceutically acceptable carrier)" 또는 "약학적으로 허용 가능한 부형제(pharmaceutically acceptable excipient)"는 임의의 및 모든 용매, 희석제, 유화제, 결합제, 완충제, 분산 매체, 코팅제, 항균 및 항진균제, 등장액 및 흡수 지연제, 또는 약학적 제형을 제조하는데 유용한 것으로 당업자에게 알려진 임의의 다른 화합물을 포함한다. 약학적 활성 물질을 위한 그러한 매질 및 약제의 사용은 해당 기술분야에 잘 알려져 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 약제가 활성 성분과 양립 불가능한 경우를 제외하고, 치료 조성물에서의 그의 사용이 고려된다. 보충 활성 성분도 조성물에 포함될 수 있다. 또한, 해당 기술분야에서 통상적으로 사용되는 다양한 보조제가 포함될 수 있다. 약학적 조성물에 다양한 성분을 포함시키는 것에 대한 고려 사항은 예를 들어 Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press에 기술되어 있으며, 이는 본 명세서에 참조로서 포함된다.

[0212] 약학적으로 허용되는 담체 또는 그 성분으로 작용할 수 있는 물질의 예들은 락토스, 포도당, 및 수크로스 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 및 메틸 셀룰로오스와 같은 셀룰로오스와 그 유도체; 가루 트래거캔스; 맥아; 젤라틴; 활석; 스테아르 산 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 고체 윤활제; 황산 칼슘; 팜콩유, 면실유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 테오브로마유와 같은 식물성 기름; 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; 알긴산; TWEENS와 같은 유화제; 라우릴 황산나트륨과 같은 습윤제; 착색제; 향료; 타정제, 안정제; 황산화제; 방부제; 발열원이 없는 물; 등장성 식염수; 및 인산염 완충 용액이다.

[0213] 대상 화합물과 함께 사용될 약학적으로 허용되는 담체의 선택은 화합물이 투여되는 방식에 의해 결정된다.

[0214] 본 명세서에 기재된 조성물은 바람직하게는 단위 투여 형태로 제공된다. 본 명세서에 사용된 "단위 투여 형태(unit dosage form)"는 우수한 의료 행위에 따라 단일 용량으로 대상에게 투여하기에 적합한 양의 화합물을 함유하는 조성물이다. 그러나 단일 또는 단위 투여 형태의 제조는 투여 형태가 1일 1회 또는 치료 과정당 1회 투여되는 것을 의미하지 않는다. 단위 투여 형태는 단일 일일 투여량 또는 단편적 하위 투여량을 포함할 수 있으며, 여기에서 일일 투여량을 완료하려면 여러 단위 투여 형태들이 하루 동안 투여되어야 한다. 본 개시에 따르면, 단위 투여 형태는 1일 1회보다 더 자주 또는 덜 자주 제공될 수 있고, 치료 과정 동안 1회 이상 투여될 수 있다. 이러한 투여 형태는 경구, 비경구를 비롯하여 이들의 제형과 일치하는 임의의 방식으로 투여될 수 있고, 일정 기간(예를 들어, 약 30분 내지 약 2-6시간)에 걸쳐 주입으로서 투여될 수 있다. 단일 투여가 구체적으로 설명되지만, 본 명세서에 기재된 방법들에 따라 투여되는 조성물은 연속 주입으로서 또는 이식 가능한 주입 펌프를 통해 투여될 수도 있다.

[0215] 본 명세서에 기재된 바와 같은 방법들은, 예를 들어 경구, 비강, 직장, 국소(경피 포함), 안구, 뇌내, 두개내, 척수강내, 동맥내, 정맥내, 근육내, 또는 그 밖의 비경구 투여 경로 등의 다양한 투여 경로들에 대하여 다양한 적합 형태를 이용할 수 있다. 당업자는 경구 및 비강 조성물이 흡입에 의해 투여되고 이용 가능한 방법을 사용

하여 제조된 조성물을 포함한다는 것을 인식할 것이다. 원하는 특정 투여 경로에 따라, 당 업계에 잘 알려진 다양한 약학적으로 허용되는 담체들이 사용될 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체들은 예를 들어 고체 또는 액체 충전제, 희석제, 하이드로트로피, 표면 활성제, 및 캡슐화 물질을 포함한다. 화합물의 활성을 실질적으로 방해하지 않는 임의의 약학적 활성 물질이 포함될 수 있다. 화합물과 함께 사용되는 담체의 양은 화합물의 단위 용량당 투여를 위한 실질적인 양의 물질을 제공하기에 충분하다. 본 명세서에 기재된 방법들에 유용한 투여 형태를 제조하기 위한 기술 및 조성물은 다음 참고 문헌들에 기술되어 있고, 이들은 모두 본 명세서에 참조로 포함된다: Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 및 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman 등, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); 및 Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004).

- [0216] 정제, 캡슐, 과립 및 벌크 분말과 같은 고체 형태를 비롯하여 다양한 경구 투여 형태가 사용될 수 있다. 정제는 적합한 결합제, 윤활제, 희석제, 붕해제, 착색제, 향료, 유동 유도제, 및 용융제를 함유하여 압축, 정제 분쇄, 장용 코팅, 당 코팅, 필름 코팅, 또는 다중 압축될 수 있다. 액체 경구 투여 형태는 수성 또는 비-수성 용액, 에멀전, 현탁액, 용액 및/또는 비-비등성 과립으로부터 재구성된 현탁액, 및 발포성 과립으로부터 재구성된 발포성 제제를 포함하며, 적합한 용매, 방부제, 유화제, 현탁제, 희석제, 감미료, 용융제, 착색제 및 향미제를 함유한다.
- [0217] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 활성 제약 성분의 고체 투여 형태 또는 "고체 형태"는 결정질 상태, 무정형 상태, 유리 상태, 또는 액체에 용해된 활성 제약 성분으로 구성되지 않는 임의의 형태, 또는 그들의 조합 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 바람직한 고체 투여 형태는 정제, 캡슐, 향주머니, 및/또는 좌약에 혼입하기에 적합한 것을 포함한다.
- [0218] 경구 투여용 단위 투여 형태의 제조에 적합한 약학적으로 허용되는 담체들은 당 업계에 잘 알려져 있다. 전형적으로 정제는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 만니톨, 락토스 및 셀룰로오스와 같은 불활성 희석제; 전분, 젤라틴 및 수크로스과 같은 결합제; 전분, 알긴산 및 크로스카멜로스와 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 미정질 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 활석과 같은 윤활제로서 통상적인 약학적으로 적합한 보조제를 포함한다. 또한, 정제는 가용화제 또는 유화제, 예컨대 폴록사머, 크레모포어/폴리포®/루트롤®, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 또는 당 업계에 공지된 그 밖의 것들을 포함할 수 있다. 이산화규소와 같은 활택제는 분말 혼합물의 유동 특성을 개선하기 위해 사용될 수 있다. 외관을 위해 FD&C 염료와 같은 착색제를 첨가할 수 있다. 아스파탐, 사카린, 멘톨, 페퍼민트, 및 과일 향과 같은 감미료 및 향료는 씹을 수 있는 정제에 유용한 보조제이다. 캡슐은 전형적으로 위에 개시된 하나 이상의 고체 희석제를 포함한다. 담체 성분의 선택은 맛, 비용, 및 보관 안정성과 같은 2차 고려 사항에 따라 달라지며, 이는 당업자에 의해 쉽게 이루어질 수 있다.
- [0219] Peroral (PO) 조성물은 또한 액체 용액, 에멀전, 현탁액 등을 포함한다. 이러한 조성물의 제조에 적합한 약학적으로 허용되는 담체들은 당 업계에 잘 알려져 있다. 시럽, 엘릭서, 에멀전 및 현탁액에 대한 담체들의 전형적인 성분들은 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 액상 수크로스, 소르비톨 및 물을 포함한다. 현탁액의 경우, 전형적인 현탁제는 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, AVICEL RC-591, 트라가칸트 및 나트륨 알긴산을 포함하고; 전형적인 습윤제는 레시틴 및 폴리소르베이트 80을 포함하고; 전형적인 방부제는 메틸 파라벤 및 나트륨 벤조에이트를 포함한다. 경구 액체 조성물은 또한 상기에 개시된 감미료, 향미제 및 착색제와 같은 하나 이상의 성분들을 함유할 수 있다.
- [0220] 또한, 이러한 조성물은 전형적으로 pH 또는 시간 의존적 코팅으로 통상적인 방법에 의해 코팅될 수 있어서, 대상 화합물이 원하는 국소 적용 부근의 위장관에서 또는 원하는 작용을 연장하기 위해 다양한 시간에 방출되도록 할 수 있다. 이러한 투여 형태는 전형적으로 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 에틸 셀룰로오스, 유드라짓 코팅, 왁스 및 셀락 중 하나 이상을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0221] 본 명세서에 기재된 조성물은 선택적으로 다른 약물 활성제를 포함할 수 있다.
- [0222] 대상 화합물의 전신 전달을 달성하는데 유용한 다른 조성물들은 설하, 흡착 및 비강 투여 형태를 포함한다. 이러한 조성물들은 전형적으로 수크로스, 소르비톨 및 만니톨과 같은 하나 이상의 가용성 충전제 물질; 및 아카시아, 미결정 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스와 같은 결합제를 포함한다. 또한, 전술한 활택제, 윤활제, 감미료, 착색제, 향산화제 및 향미제가 포함될 수 있다.

- [0223] 국소 안과용으로 제형화된 액체 조성물은 눈에 국소 투여될 수 있도록 제형화된다. 때로는 제형 고려사항(예: 약물 안정성)이 최적의 편안함보다 덜 필요할 수 있지만, 편안함은 최대한 극대화될 수 있다. 편안함을 극대화할 수 없는 경우, 액체는 국소 안과용으로 환자가 견딜 수 있도록 제형화될 수 있다. 또한, 안과적으로 허용되는 액체는 일회용으로 포장되거나 여러 번 사용시 오염을 방지하기 위해 방부제를 포함할 수 있다.
- [0224] 안과 적용을 위해, 용액 또는 약제는 종종 생리 식염수 용액을 주요 매개체로 사용하여 준비된다. 안과 용액은 바람직하게는 적절한 완충 시스템을 사용하여 편안한 pH로 유지될 수 있다. 제형은 또한 통상적인 약학적으로 허용되는 보존제, 안정화제 및 계면활성제를 함유할 수 있다.
- [0225] 본 명세서에 개시된 약학적 조성물들에 사용될 수 있는 방부제는 벤잘코늄 클로라이드, PHMB, 클로로부탄올, 티메로살, 페닐수은, 아세테이트 및 페닐수은 니트레이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 유용한 계면활성제는 예를 들어 Tween 80이다. 마찬가지로, 다양한 유용한 매개체들이 본 명세서에 개시된 안과 제제에 사용될 수 있다. 이러한 매개체는 폴리비닐 알코올, 포비돈, 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 폴록사머, 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스 및 정제수를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0226] 긴장성 조절기는 필요에 따라 또는 편의상 추가할 수 있다. 이들은 염, 특히 염화나트륨, 염화칼륨, 만니톨 및 글리세린, 또는 임의의 다른 적합한 안과적으로 허용되는 긴장성 조절제를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0227] 생성된 제제가 안과적으로 허용되는 한 다양한 완충액 및 pH 조절 수단을 사용할 수 있다. 많은 조성물의 경우 pH는 4 내지 9이다. 따라서 완충액에는 아세테이트 완충액, 구연산염 완충액, 인산염 완충액 및 보레이트 완충액이 포함된다. 산 또는 염기를 사용하여 필요에 따라 이러한 제제의 pH를 조정할 수 있다.
- [0228] 안과적으로 허용되는 항산화제는 메타중아황산나트륨, 티오황산나트륨, 아세틸시스테인, 부틸화 히드록시아니솔 및 부틸화 히드록시톨루엔을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0229] 안과용 제제에 포함될 수 있는 다른 부형제 성분은 킬레이트제이다. 유용한 킬레이트제는 에데테이트 디나트륨이지만, 다른 킬레이트제가 대신에 또는 함께 사용될 수 있다.
- [0230] 경피 투여를 비롯한 국소 사용을 위해, 본 명세서에 개시된 화합물을 함유하는 크림, 연고, 겔, 용액 또는 현탁액 등이 사용된다. 국소 제형은 일반적으로 약학적 담체, 보조 용매, 유화제, 침투 증강제, 보존제 시스템, 및 완화제로 구성될 수 있다.
- [0231] 정맥내 투여를 위해, 본 명세서에 기재된 화합물 및 조성물은 염수 또는 텍스트로스 용액과 같은 제약상 허용되는 희석제에 용해되거나 분산될 수 있다. NaOH, 탄산나트륨, 나트륨 아세테이트, HCl, 및 시트르산을 비롯하여 바람직한 pH를 달성하기 위해 적합한 부형제가 포함될 수 있지만 이에 제한되지는 않는다. 다양한 실시예에서, 최종 조성물의 pH는 2 내지 8, 또는 바람직하게는 4 내지 7 범위이다. 항산화 부형제는 중아황산나트륨, 아세톤 중아황산나트륨, 나트륨 포름알데히드, 설포실레이트, 티오우레아, 및 EDTA를 포함할 수 있다. 최종 정맥내 조성물에서 발견되는 적합한 부형제의 다른 비-제한적인 예는 인산나트륨 또는 인산칼륨, 시트르산, 타르타르산, 젤라틴, 및 텍스트로스, 만니톨, 및 텍스트란과 같은 탄수화물을 포함할 수 있다. 추가로 허용되는 부형제는 Powell, et al., Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, PDA J Pharm Sci and Tech 1998, 52238-311 and Nema et al., Excipients and their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J Pharm Sci and Tech 2011, 65 287-332에 설명되어 있으며, 둘 모두 본 명세서에 참조로서 포함된다. 페닐수은 니트레이트, 티메로살, 벤제토늄 클로라이드, 벤잘코늄 클로라이드, 페놀, 크레졸, 및 클로로부탄올을 비롯하여 정균 또는 진균 용액을 달성하기 위해 항균제가 포함될 수도 있지만, 이에 한정되는 않는다.
- [0232] 정맥내 투여용 조성물은 투여 직전에 멸균수, 식염수 또는 텍스트로스와 같은 적합한 희석제로 재구성되는 하나 이상의 고형물의 형태로 간병인에게 제공될 수 있다. 다른 실시예에서, 조성물은 비경구 투여할 준비가 된 용액으로 제공된다. 또 다른 실시예에서, 조성물은 투여 전에 추가로 희석되는 용액으로 제공된다. 본 명세서에 기재된 화합물과 다른 제제의 조합을 투여하는 것을 포함하는 실시예에서, 그러한 조합은 간병인에게 혼합물로서 제공될 수 있거나, 간병인은 투여 전에 두 제제를 혼합할 수 있거나, 두 제제를 별도로 투여할 수 있다.
- [0233] 본 명세서에 기재된 활성 화합물의 실제 단위 용량(actual unit dose)은 특정 화합물 및 치료할 상태에 따라 달라진다. 일부 실시예에서, 상기 용량은 체중의 약 0.01 mg/kg 내지 약 120 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 70 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 1.0 mg/kg 내지 약 10 mg/k, 약 5.0 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 10.0 mg/kg 내지 약 20.0 mg/kg의 범위일 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 용량은 체중의 100 mg/kg, 90

mg/kg, 80 mg/kg, 70 mg/kg, 60 mg/kg, 50 mg/kg, 40 mg/kg, 30 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 10 mg/kg, 8 mg/kg, 7.5 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2.5 mg/kg, 1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.05 mg/kg 또는 0.005 mg/kg 미만이거나, 또는 이들 값들 중 임의의 두 값 사이의 범위일 수 있다. 일부 실시예에서, 실제 단위 용량은 체중의 0.05, 0.07, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 5.0, 7.0, 10.0 또는 25.0 mg/kg이거나, 또는 이들 값들 중 임의의 두 값 사이의 범위이다. 따라서, 70 kg의 사람에게 투여하기 위한 투여량 범위는 약 0.1 mg 내지 70 mg, 약 1 mg 내지 약 50 mg, 약 0.5 mg 내지 약 10 mg, 약 1 mg 내지 약 10 mg, 약 2.5 mg 내지 약 30 mg, 약 35 mg 내지 약 700 mg, 약 7 mg 내지 약 600 mg, 약 10 mg 내지 약 500 mg, 약 20 mg 내지 약 300 mg, 약 600 mg 내지 약 1200 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 2000 mg일 것이다. 일부 실시예에서, 실제 단위 용량은 5 mg이다. 일부 실시예에서 실제 단위 용량은 10 mg이다. 일부 실시예에서, 실제 단위 용량은 25 mg이다. 일부 실시예에서, 실제 단위 용량은 1500 mg 이하이다. 일부 실시예에서, 실제 단위 용량은 1250 mg 이하이다. 일부 실시예에서, 실제 단위 용량은 1000 mg 이하이다. 일부 실시예에서, 실제 단위 용량은 750 mg 이하이다. 일부 실시예에서, 실제 단위 용량은 500 mg 이하이다. 일부 실시예에서, 실제 단위 용량은 250 mg 이하이다.

- [0234] 본 명세서에 사용된 "부하 용량(loading dose)"은 후속 용량보다 더 높은 화합물의 초기 용량을 지칭한다.
- [0235] 본 명세서에 사용된 "유지 용량(maintenance dose)"은 부하 용량 이후에 발생하는 후속 용량을 지칭하고 부하 용량보다 나중에 발생한다. 당업자는 유지 용량의 투여 형태 또는 투여 방식이 부하 용량에 사용되는 것과 다를 수 있음을 인식할 것이다. 본 명세서에 개시된 임의의 실시예에서, 유지 용량은 매달 또는 달마다 여러 번, 매 2 주 또는 2주마다 여러 번, 매주 또는 주마다 여러 번, 매일 또는 하루마다 여러 번을 비롯하여 본 명세서에서 고려되는 임의의 투여 일정에 따른 단위 투여 형태의 투여를 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다. 투여 휴일(dosing holidays)이 유지 용량의 투약 기간에 포함될 수 있다는 것이 본 개시에서 고려된다. 이러한 투여 휴일은 부하 용량의 투여 직후 또는 유지 용량의 투여 기간 동안 언제든지 발생할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 유지 용량의 투여 기간은 치료 기간의 "유지 단계"로 지칭될 수 있다.
- [0236] 본 명세서에 사용된 "투여 방식(mode of administration)"은 화합물이 대상에게 투여되는 수단을 지칭한다. 본 명세서에 사용된 "투여 방식"은 투여 형태(예를 들어, 정제, 분말, 용해된 액체, 현탁액, 에멀전, 에어로졸 등) 및 투여 형태가 대상에 적용되는 메커니즘(예를 들어, 피하, 근육내, 복강내, 정맥내, 또는 동맥내 주사 투여; 크림, 로션, 또는 패치와 같은 국소 투여; 알약, 용해된 액체, 경구 현탁액, 협착 필름, 또는 구강 세척과 같은 경구 투여; 비강 에어로졸, 분말, 또는 스프레이와 같은 비강 투여; 또는 점안액과 같은 안구 투여)을 포함한다. 본 명세서에 사용된 "투여 방식"은 또한 화합물이 대상에게 투여되는 용량, 투여량, 및 투여 일정을 포함한다.
- [0237] 일부 실시예에서, 투여 방식은 부하 용량에 이어 유지 용량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 부하 용량은 2500 mg 이하, 2250 mg 이하, 2000 mg 이하, 1750 mg 이하, 1500 mg 이하, 1250 mg 이하, 1000 mg 이하, 750 mg 이하, 500 mg 이하, 250 mg 이하, 200 mg 이하, 150 mg 이하, 또는 100 mg 이하, 또는 이들 값들 중 임의의 두 값 사이의 범위이다. 일부 실시예에서, 유지 용량은 300 mg 이하, 200 mg 이하, 100 mg 이하, 50 mg 이하, 25 mg 이하, 10 mg 이하, 5 mg 이하, 또는 1 mg 이하, 또는 이들 값들 중 임의의 두 값 사이의 범위이다.
- [0238] 일부 실시예에서 부하 용량은 1일의 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시예에서 부하 용량은 2일에 걸쳐 투여된다. 일부 실시예에서 부하 용량은 3일에 걸쳐 투여된다. 일부 실시예에서 부하 용량은 4일에 걸쳐 투여된다. 일부 실시예에서 부하 용량은 5, 6 또는 7일의 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시예에서, 부하 용량은 8-14일 이하의 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시예에서, 부하 용량은 14일의 기간에 걸쳐 투여된다.
- [0239] 본 명세서에 사용된 "치료 기간(duration of the treatment)"은 첫 번째 용량의 투여로 시작하여 최종 용량의 투여로 끝나는 시간을 의미하며, 이러한 시간 길이는 섬유성 질환 또는 병증 및 증상 및 이의 후유증, 및/또는 치료할 대상의 증상 및 건강과 관련하여 CAPN1, CAPN2 또는 CAPN9를 연루시키는 질환 또는 병증을 치료하는 분야의 숙련자에 의해 결정된다.
- [0240] 본 명세서에서 사용된 "투여 휴일(dosing holidays)"은 대상에게 용량이 투여되지 않거나 감소된 용량이 대상에게 투여되는 24시간 이상의 기간을 지칭한다. 본 명세서에 사용된 "감소된 용량(reduced dose)"은 대상에게 투여될 총 일일 용량보다 적은 용량을 지칭한다.
- [0241] 본 명세서에서 고려되는 바와 같이, 본 명세서에 기재된 조성물의 향상된 약동학 또는 향상된 전달은 표적 수용

체에 결합된 약물의 수준이 대상당 약 100 내지 약 400 mg/일, 약 300 내지 약 600 mg/일, 약 500 내지 약 1000 mg/일, 또는 약 750 내지 약 1500 mg/일의 일일 투여량에서 보이는 것과 실질적으로 동일한 치료 방법의 효과를 포함한다. 일부 실시예에서, 본 명세서에 기재된 조성물의 향상된 약동학 또는 향상된 전달은 표적 수용체에 결합된 약물의 수준이 개별 대상에 대하여 1500 mg/일, 1000 mg/일, 800 mg/일, 700 mg/일, 600 mg/일, 500 mg/일, 250 mg/일, 또는 100 mg/일의 일일 투여량에서 보이는 것과 실질적으로 동일한 치료 방법의 효과를 포함한다. 일부 실시예에서, 본 명세서에 기재된 조성물의 향상된 약동학 또는 향상된 전달은 표적 수용체에 결합된 약물의 수준이 개별 대상에 대하여 100-250 mg/일, 200-500 mg/일, 400-700 mg/일, 500 mg/일, 1000 mg/일, 또는 약 600 내지 1200 mg/일의 일일 투여량에서 보이는 것과 실질적으로 동일한 치료 방법의 효과를 포함한다.

- [0242] 본 명세서에 개시된 다른 실시예는 본 명세서에 개시된 화합물의 치료 유효량 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다.
- [0243] 일부 실시예에서, 본 개시의 조성물 및 방법은 CAPN1, CAPN2, 또는 CAPN9, 또는 이들의 조합의 생리적 효과에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 질환 및 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 필요로 하는 대상에게 본 명세서에 개시된 화합물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0244] 일부 실시예에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 CAPN1, CAPN2 또는 CAPN9 중 하나 이상, 또는 이들의 임의 조합의 특이적 및/또는 선택적 억제제이다.
- [0245] 일부 실시예에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 CAPN1 및 CAPN2, 또는 CAPN1 및 CAPN9, 또는 CAPN2 및 CAPN9의 선택적 억제제이다.
- [0246] 일부 실시예에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 CAPN1, CAPN2 및/또는 CAPN9의 효과적인 억제제이다.
- [0247] 일부 실시예에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 섬유증 또는 염증으로부터 발생하는 다수의 병태를, 구체적으로 근섬유 아세포 분화와 관련된 병태를 비롯하여, 치료하는 데에 광범위하게 효과적이다. 따라서, 본 명세서에 개시된 화합물은 간 섬유증, 신장 섬유증, 폐 섬유증, 과민성 폐렴, 간질 섬유증, 전신 경피증, 황반 변성, 췌장 섬유증, 비장 섬유증, 심장 섬유증, 종격동 섬유증, 골수 섬유증, 내심근 섬유증, 후복막 섬유증, 진행성 다발성 섬유증, 신장성 전신 섬유증, 섬유성 수술 합병증, 만성 동종 이식 혈관 병증 및/또는 이식 장기의 만성 거부, 허혈-재관류 손상 관련 섬유증, 주입 섬유증, 간경변, 확산 실질 폐 질환, 정관수술 후 통증 증후군, 및 류마티스 관절염 질환 또는 장애를 비롯한 (그러나 이에 제한되지 않는) 증상을 포함하거나 생성하는 다양한 질병 또는 장애에 대한 활성 치료제이다. 다른 실시예에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 대사 및 반응 운동 연구, 검출 및 영상화 기술 및 방사성 치료에 사용될 수 있다.
- [0248] 일부 실시예에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 간 섬유증, 신장 섬유증, 폐 섬유증, 과민성 폐렴, 간질 섬유증, 전신 경피증, 황반 변성, 췌장 섬유증, 비장 섬유증, 심장 섬유증, 종격동 섬유증, 골수 섬유증, 내심근 섬유증, 후복막 섬유증, 진행성 다발성 섬유증, 신장성 전신 섬유증, 섬유성 수술 합병증, 만성 동종 이식 혈관 병증 및/또는 이식 장기의 만성 거부, 허혈-재관류 손상 관련 섬유증, 주입 섬유증, 간경변, 확산 실질 폐 질환, 정관수술 후 통증 증후군, 및 류마티스 관절염 질환을 비롯한 (그러나 이에 제한되지 않는) 증상을 생성하는 질환 또는 병태를 치료하기 위해 사용된다.
- [0249] 특정 실시예에서, 칼페인 1(CAPN1), 칼페인 2(CAPN2), 및/또는 칼페인 9(CAPN9)의 효소 활성에 의해 적어도 부분적으로 영향을 받거나 적어도 부분적으로 매개되는 병태 또는 장애를 완화하거나 개선하기 위한 방법이 제공되며, 여기에서 상기 병태는 다음을 포함하는 증상을 포함하거나 생성한다: 간 섬유증, 신장 섬유증, 폐 섬유증, 과민성 폐렴, 간질 섬유증, 전신 경피증, 황반 변성, 췌장 섬유증, 비장 섬유증, 심장 섬유증, 종격동 섬유증, 골수 섬유증, 내심근 섬유증, 후복막 섬유증, 진행성 다발성 섬유증, 신장성 전신 섬유증, 섬유성 수술 합병증, 만성 동종 이식 혈관 병증 및/또는 이식 장기의 만성 거부, 허혈-재관류 손상 관련 섬유증, 주입 섬유증, 간경변, 확산 실질 폐 질환, 정관수술 후 통증 증후군, 및/또는 류마티스 관절염.
- [0250] 일부 실시예에서, 본 발명의 방법, 화합물, 및/또는 조성물은 예방 요법에 사용된다.
- [0251] 일부 실시예에서, CAPN1, CAPN2, 및/또는 CAPN9 억제 화합물은 인간 질병의 동물 모델에서 효능을 입증한다. 구체적으로, 본 명세서에 개시된 화합물로 생쥐, 토끼, 및 기타 포유 동물 대상의 생체내 치료를 하여 인간에서 CAPN1, CAPN2, 및/또는 CAPN9 활성을 조절하고 이에 따라 상응하는 의학적 병태를 개선하기 위한 치료제로서 이러한 화합물의 유용성을 확립한다.

- [0252] 일부 실시예는 근섬유 모세포 분화(myofibroblast differentiation)를 억제하기 위한 화합물, 제약 조성물, 및 사용 방법을 제공한다. 일부 실시예는 CAPN1, CAPN2, 및/또는 CAPN9, 또는 CAPN1 및 CAPN2, 또는 CAPN1 및 CAPN9, 또는 CAPN2 및 CAPN9와 같은 이들 효소 활성의 조합을 억제하기 위한 화합물, 제약 조성물, 및 사용 방법을 제공한다. 일부 실시예는 CAPN1, CAPN2, 및/또는 CAPN9 또는 이들 효소 활성의 조합을 억제함으로써 질환 및 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0253] 이전 시험에서, 이들 화합물의 투여는 CAPN1, CAPN2, 및/또는 CAPN9의 억제를 위한 동물 모델에서 효과적인 것으로 나타났다. 예를 들어, 본 명세서에 참조로 포함되는 국제 출원 번호 PCT/US2017/053629를 참조할 수 있다. 따라서, 본 개시의 목적은 CAPN1, CAPN2, 및/또는 CAPN9 활성의 조절제로서의 1차 효과를 유지하고 이에 의해 달성된 임상 증상의 완화를 유지하는 방식으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물을 투여하는 방법을 설명하는 것이다. 이는 투여 지침에 대한 환자 순응도를 향상시킬 뿐만 아니라, 순환 중이거나 또는 조직, 장기, 또는 대상의 신체 물질로 분할된 유리(결합되지 않은) 약물의 존재와 관련된 비-경로 효과, 독성, 및 부작용의 발생 감소를 제공할 수 있는 수 있는 감소된 투여량을 사용하는 것이다.
- [0254] 특정 이론에 얽매어려는 의도 없이, 본 개시의 화합물은, 환자의 순환, 세포, 조직, 또는 기타 신체 물질에 있는 유리 화합물의 양이 감소하는, 심지어 상기 유리 화합물이 환자에게서 효과적으로 "씻어 나가는" 지점까지 떨어지는, 투여량 사이의 더 긴 기간 및/또는 용량 요법 기회를 허용하면서, 낮은 오프-율로 표적 수용체에 특이적으로 결합하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 시나리오에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 표적 수용체에 결합된 상태를 유지하므로 유리 화합물의 양이 비-경로 효과, 부작용, 또는 독성이 유발될 수 있는 수준 이하로 감소되면서도 임상 효능을 유지한다. 일부 실시예에서, 표적 수용체는 CAPN1, CAPN2, 및/또는 CAPN9 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시예에서, 유지되는 임상적 또는 치료적 효능은 하나 이상의 섬유증 병태의 치료, 개선, 예방, 또는 치료를 초래한다. 일부 실시예에서, 상기 섬유증 병태는 간 섬유증, 신장 섬유증, 폐 섬유증, 과민성 폐렴, 간질 섬유증, 전신 경피증, 황반 변성, 췌장 섬유증, 비장 섬유증, 심장 섬유증, 종격동 섬유증, 골수 섬유증, 내심근 섬유증, 후복막 섬유증, 진행성 다발성 섬유증, 신장성 전신 섬유증, 섬유성 수술 합병증, 만성 동종 이식 혈관 병증 및/또는 이식 장기의 만성 거부, 허혈-재관류 손상 관련 섬유증, 주입 섬유증, 간경변, 확산 실질 폐 질환, 정관수술 후 통증 증후군, 및/또는 류마티스 관절염 질환 또는 장애 또는 이의 증상 또는 후유증, 또는 이들의 조합 중의 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0255] 일부 실시예에서, 본 개시의 화합물은 그의 표적에 비가역적으로 결합하며, 이는 오래 지속되고 매우 특이적인 상호작용에 기초하여 예기치 않게 높은 치료 효능을 제공할 수 있다. 일부 실시예에서, 본 개시의 화합물은 시험관내 반감기가 5-600분 범위인 생리학적 표적과 복합체를 형성한다. 일부 실시예에서, 본 개시의 화합물은 5-20분, 10-50분, 20-100분, 50-250분, 100-300분, 150-400분, 200-500 분, 300-60 분, 또는 상기 범위들 내의 임의의 값, 또는 본 명세서에 기재된 임의의 값을 포함하는 임의의 범위의 생리학적 표적과 복합체를 형성한다. 일부 실시예에서, 본 개시의 화합물은 생리학적 조건 하에서 비가역적 및/또는 비해리성인 생리학적 표적과 복합체를 형성한다. 본 개시의 화합물의 반감기는 도 1 및 도 2 및 예 1에 예시된 방법들에 따라 결정되었다.
- [0256] 본 명세서에 개시된 방법에 따르면, 상기 언급된 화합물의 투여와 관련된 부작용의 감소는 대상이 고정된 양의 시간 동안 주기적인 부분적 또는 전체적 투여 감소를 경험하도록 투여 일정을 조정함으로써 달성될 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 주기적인 부분적 또는 전체적 투여 감소에 이어서 부분적 또는 전체적인 투여 재개가 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 1일 내지 30일 동안 매일 투여되고, 이어서 1일 내지 30일 동안 지속되는 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여 휴일 동안에는 용량이 투여되지 않는다. 일부 추가 실시예에서, 화합물 및 그의 대사산물은 다음 용량의 투여 전에 대상의 신체로부터 완전히 제거되도록 허용된다. 일부 다른 실시예에서, 투여 휴일 동안, 통상적인 일일 용량보다 적은 용량이 투여된다. 일부 추가 실시예에서, 치료 유효량 미만의 투여된 화합물의 양은 투여 휴일 동안 대상 내에 남아 있도록 허용된다. 일부 추가 실시예에서, 영향을 받은 조직에서 치료 수준을 유지하기에 충분한 양의 투여된 화합물이 대상 내에 유지되도록 허용된다.
- [0257] 일부 실시예에서, 투여 일정 동안 화합물의 최대 혈청 농도(C_{max})는 20 ug/ml 미만, 15 ug/ml 미만, 13 ug/ml 미만, 10 ug/ml 미만, 5 ug/ml 미만, 3 ug/ml 미만, 1 ug/ml 미만, 800 ng/ml 미만, 500 ng/ml 미만, 120 ng/ml 미만, 100 ng/ml 미만, 90 ng 미만/ml, 80 ng/ml 미만, 70 ng/ml 미만, 60 ng/ml 미만, 또는 50ng/ml 미만, 또는 이들 값들 중 임의의 두 값 사이의 범위이다. 일부 실시예에서, 투여 일정 동안 최소 혈청 농도는 10 ng/ml 미만, 1 ng/ml 미만, 0.1 ng/ml 미만, 0.01 ng/ml 미만, 또는 0.001 ng/ml 미만이거나, 이들 값들 중 임의의 두 값 사이의 범위이다. 일부 실시예에서, 투여 일정 동안 투여되는 화합물의 수준은 투여 휴일의 일부 동안 검출되지 않을 수 있다.

- [0258] 일부 실시예에서, 투여 일정 동안 화합물의 최대 혈청 농도는 투여 초기 단계 동안 더 높고 후속 단계에서 더 낮다. 일부 실시예에서, 투여의 초기(부하) 단계 동안 화합물의 최대 혈청 농도는 20 ug/ml 미만, 15 ug/ml 미만, 13 ug/ml 미만, 10 ug/ml 미만, 5 ug/ml 미만, 3 ug/ml 미만, 1 ug/ml 미만, 800 ng/ml 미만, 500 ng/ml 미만, 400 ng/ml 미만, 300 ng/ml 미만, 200 ng/ml 미만, 150 ng/ml 미만, 120 ng/ml 미만, 100 ng/ml 미만, 90 ng/ml 미만, 80 ng/ml 미만, 70 ng/ml 미만, 60 ng/ml 미만, 또는 50 ng/ml 미만, 또는 이러한 값들 중 임의의 두 값 사이의 범위이다. 이러한 일부 실시예에서, 투여 초기 단계 동안 최대 혈청 농도는 5 ng/ml 내지 250 ng/ml이다. 이러한 일부 실시예에서, 투여 초기 단계 동안 최대 혈청 농도는 200 ng/ml 내지 2 ug/ml이다. 이러한 일부 실시예에서, 투여 초기 단계 동안 최대 혈청 농도는 1 ug/ml 내지 20 ug/ml이다. 일부 실시예에서, 후속(유지) 투여 단계 동안 화합물의 최대 혈청 농도는 20 ug/ml 미만, 15 ug/ml 미만, 13 ug/ml 미만, 10 ug/ml 미만, 5 ug/ml 미만, 3 ug/ml 미만, 1 ug/ml 미만, 800 ng/ml 미만, 500 ng/ml 미만, 350 ng/ml 미만, 200 ng/ml 미만, 120 ng/ml 미만, 100 ng/ml 미만, 90 ng/ml 미만, 80 ng/ml 미만, 70 ng/ml 미만, 60 ng/ml 미만, 50 ng/ml 미만, 40 ng/ml 미만, 35 ng/ml 미만, 10 ng/ml 미만, 또는 이러한 값들 중 임의의 두 값 사이의 범위이다. 당업자는 약제의 혈청 농도를 모니터링하기 위해 당 업계에 존재하는 방법 및 원하는 혈청 농도를 달성하기 위해 본 명세서에 개시된 화합물의 투여량을 조절하는 수단을 쉽게 인식할 것이다.
- [0259] 일부 실시예에서, 투여의 초기(부하) 단계 동안 본 개시의 화합물의 최대 혈청 농도는 20 ug/ml 이하, 15 ug/ml 이하, 13 ug/ml 이하, 10 ug/ml 이하, 5 ug/ml 이하, 3 ug/ml 이하, 1 ug/ml 이하, 800 ng/ml 이하, 500 ng/ml 이하, 450 ng/ml 이하, 400 ng/ml 이하, 350 ng/ml 이하, 300 ng/ml 이하, 250 ng/ml 이하, 또는 이러한 값들 중 임의의 두 값 사이의 범위이다. 일부 실시예에서, 후속(유지) 투여 단계 동안 본 명세서에 개시된 화합물의 최대 혈청 농도는 20 ug/ml 이하, 15 ug/ml 이하, 13 ug/ml 이하, 10 ug/ml 이하, 5 ug/ml 이하, 3 ug/ml 이하, 1 ug/ml 이하, 800 ng/ml 이하, 500 ng/ml 이하, 450 ng/ml 이하, 400 ng/ml 이하, 350 ng/ml 이하, 300 ng/ml 이하, 250 ng/ml 이하, 200 ng/ml 이하, 150 ng/ml 이하, 또는 120 ng/ml 이하, 또는 이러한 값들 중 임의의 두 값 사이의 범위이다.
- [0260] 본 개시에 따르면, 부작용, 독성, 또는 비-경로 효과를 제거하면서 원하는 치료 효과를 얻기 위해 투여 일정을 변경할 수 있다. 다음의 각각의 실시예에서, 기재된 바와 같은 투여 일정의 변화는 치료 기간 동안 반복될 수 있다. 다음의 각각의 실시예에서, 제1 투여량은 제1 투여량 이후의 투여량보다 높거나, 낮거나, 동일할 수 있다. 다음의 각각의 실시예에서, 부하 용량은 개시된 투약 요법보다 선행될 수 있고, 투여 휴일은 부하 용량의 투여를 따르거나 따르지 않을 수 있다.
- [0261] 일부 실시예에서, 투여량은 매일, 격일로, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 또는 6일마다 투여된다. 일부 실시예에서, 투여량은 매주 투여된다. 일부 실시예에서, 투여량은 주당 2회, 주당 3회, 주당 4회, 주당 5회, 또는 주당 6회와 같이 매주보다 더 자주 투여된다. 일부 실시예에서, 투여량은 매월, 또는 매월보다 더 자주, 예를 들어 매월 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30회 투여된다.
- [0262] 일부 실시예에서, 투여량은 치료 기간 동안 격일로 투여된다. 다른 실시예에서, 투여량은 치료 기간 동안 매3일 중 2일 투여된다. 또 다른 실시예에서, 투여량은 치료 기간 동안 매4일 중 2일 투여된다. 일부 실시예에서, 투여량은 1일 동안 매일 투여되고, 이어서 1일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 1일 동안 매일 투여되고, 이어서 2일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 1일 동안 매일 투여되고, 이어서 3일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 1일 동안 매일 투여되고, 이어서 4일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 1일 동안 매일 투여되고, 이어서 5일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 1일 동안 매일 투여되고, 이어서 6일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 1일 동안 매일 투여되고, 이어서 7일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 1일 동안 매일 투여되고, 이어서 8일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 1일 동안 매일 투여되고, 이어서 9일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 1일 동안 매일 투여되고, 이어서 10일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 1일 동안 매일 투여되고, 이어서 11일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 1일 동안 매일 투여되고, 이어서 12일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 1일 동안 매일 투여되고, 이어서 13일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 1일 동안 매일 투여되고, 이어서 14일의 투여 휴일이 뒤따른다.
- [0263] 일부 실시예에서, 투여량은 2일 동안 매일 투여되고, 이어서 1일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 2일 동안 매일 투여되고, 이어서 2일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 2일 동안 매일 투여되고, 이어서 3일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 2일 동안 매일 투여되고, 이어서

여량은 14일 동안 매일 투여되고, 이어서 8일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 14일 동안 매일 투여되고, 이어서 9일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 14일 동안 매일 투여되고, 이어서 10일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 14일 동안 매일 투여되고, 이어서 11일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 14일 동안 매일 투여되고, 이어서 12일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 14일 동안 매일 투여되고, 이어서 13일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 14일 동안 매일 투여되고, 이어서 14일의 투여 휴일이 뒤따른다.

[0276] 일부 실시예에서, 투여량은 30일 동안 매일 투여되고, 이어서 30일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 30일 동안 매일 투여되고, 이어서 25-30일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 30일 동안 매일 투여되고, 이어서 20-25일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 30일 동안 매일 투여되고, 이어서 15-20일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 30일 동안 매일 투여되고, 이어서 10-15일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 30일 동안 매일 투여되고, 이어서 5-10일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 30일 동안 매일 투여되고, 이어서 1-5일의 투여 휴일이 뒤따른다.

[0277] 일부 실시예에서, 투여량은 25-30일 동안 매일 투여되고, 이어서 30일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 25-30일 동안 매일 투여되고, 이어서 25-30일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 25-30일 동안 매일 투여되고, 이어서 20-25일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 25-30일 동안 매일 투여되고, 이어서 15-20일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 25-30일 동안 매일 투여되고, 이어서 10-15일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 25-30일 동안 매일 투여되고, 이어서 5-10일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 25-30일 동안 매일 투여되고, 이어서 1-5일의 투여 휴일이 뒤따른다.

[0278] 일부 실시예에서, 투여량은 20-25일 동안 매일 투여되고, 이어서 30일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 20-25일 동안 매일 투여되고, 이어서 25-30일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 20-25일 동안 매일 투여되고, 이어서 20-25일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 20-25일 동안 매일 투여되고, 이어서 15-20일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 20-25일 동안 매일 투여되고, 이어서 10-15일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 20-25일 동안 매일 투여되고, 이어서 5-10일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 20-25일 동안 매일 투여되고, 이어서 1-5일의 투여 휴일이 뒤따른다.

[0279] 일부 실시예에서, 투여량은 15-20일 동안 매일 투여되고, 이어서 30일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 15-20일 동안 매일 투여되고, 이어서 25-30일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 15-20일 동안 매일 투여되고, 이어서 20-25일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 15-20일 동안 매일 투여되고, 이어서 15-20일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 15-20일 동안 매일 투여되고, 이어서 10-15일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 15-20일 동안 매일 투여되고, 이어서 5-10일의 투여 휴일이 뒤따른다. 일부 실시예에서, 투여량은 15-20일 동안 매일 투여되고, 이어서 1-5일의 투여 휴일이 뒤따른다.

[0280] 전술한 실시예들 중 임의의 것에서, 일일 투여량은 한번 또는 1일에 투여되는 1회 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 1일에 여러 번 투여되는 2회 이상의 분할 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 화합물은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 또는 1일 4회 투여될 수 있다.

[0281] 본 개시의 방법 및 조성물의 일부 실시예들은 다음의 예에 의해 설명된다.

[0282] 예 1:

[0283] 형광 표지된 비가역적 활성 기반 프로브(ABP: activity based probe)를 사용하여 다음과 같이 CAPN2 억제제의 오프-율을 측정하였다. ABP 분자는 CAPN 효소의 활성 부위 시스테인 친핵체와 비가역적으로 반응하는 플루오로-메틸 케톤 탄두를 포함한다. ABP는 또한 CAPN2.ABP adduct의 민감한 정량을 허용하는 Alexa 647 형광단으로 표시된다.

[0284] 분석은 일반적으로 분석 버퍼(50mM Tris-HCl, 100mM NaCl, 2mM CaCl₂, 1mM DTT, 0.02% Brij-35, pH7.4)에서 30분 동안 10uM 테스트 억제제와 함께 2uM CAPN2를 사전 배양하여 수행된다. 이 배양 혼합물(CAPN2.억제제 복합체 함유)을 10uM ABP를 함유하는 동일한 분석 완충액으로 10배 희석한다. 이는 변성 SDS-PAGE 로딩 버퍼를 첨가하고 95°C에서 5분 동안 가열함으로써 분취물이 즉시 회수되고 급냉되는 영점 시간(time zero)이다. 추가 분취량은 일반적으로 0.5, 1, 2, 4, 7, 24시간의 시점들에서 회수되고 급냉된다. 급냉된 샘플들은 SDS-PAGE 분석까지

영하 80℃에서 냉동 보관된다.

[0285] 주어진 테스트 억제제에 대하여, 모든 시점들은 다음 두 개의 대조 샘플들을 사용하여 동일한 젤에서 실행된다. 분석 최소 대조군은 1시간 동안 분석 버퍼에서 2uM CAPN2를 사전 배양하여 준비된다. 배양 혼합물을 10uM ABP를 함유하는 동일한 분석 완충액에 10배 희석하고 30분 동안 반응시키고 급냉시켰다. 초기 1시간 배양 후, CAPN2 효소는 자가 분해되어 신호를 거의 또는 전혀 생성하지 않는다. 분석 완충액에서 0.2uM CAPN2에 10uM ABP를 첨가하고 30분 동안 배양하고 급냉하여 분석 최대 대조군을 준비한다.

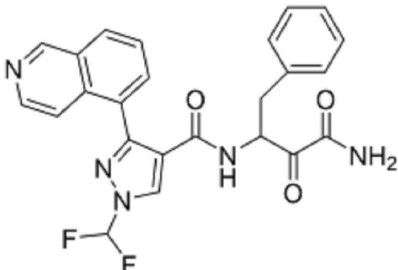
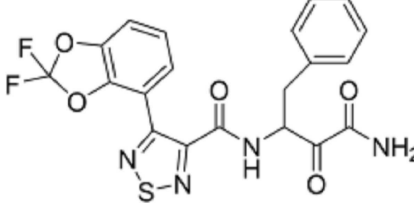
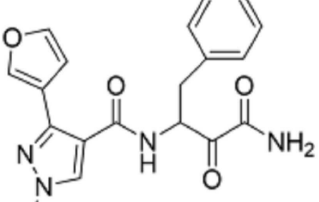
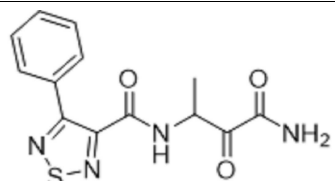
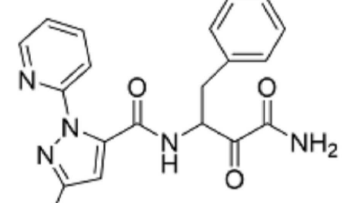
[0286] SDS-PAGE 후, 겔은 LAS4000 ImageQuant 플랫폼을 사용하여 스캔되어 ~75kDa(전체 길이 활성화된 CAPN2의 분자량)에서 Alexa 647 강도를 정량화한다. 각 겔의 최소 및 최대 대조군들은 각 시점에서 결합된 테스트 화합물의 백분율을 계산하는 데 사용된다. 이 데이터는 1차 감쇠 및 얻은 해리 속도 상수(오프-율)에 적합하다. 방정식 $t_{1/2} = 0.693/k$ 를 사용하면, 오프-율(k)이 변환되고 CAPN2 억제제 복합체 반감기($t_{1/2}$)로 보고된다.

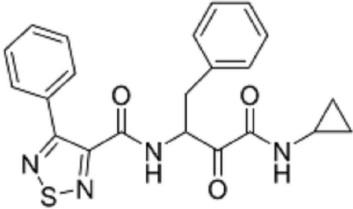
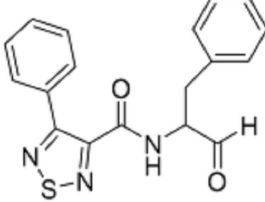
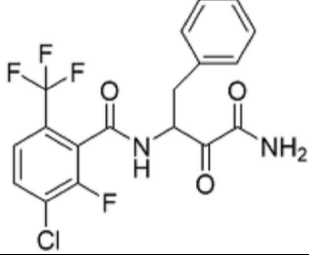
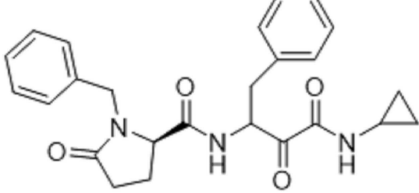
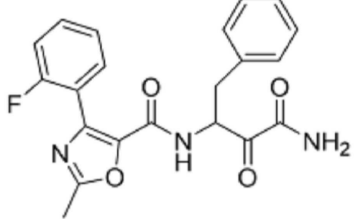
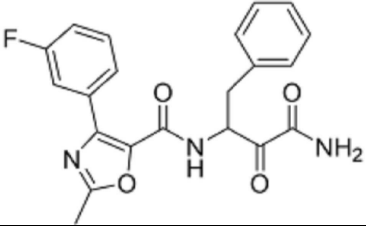
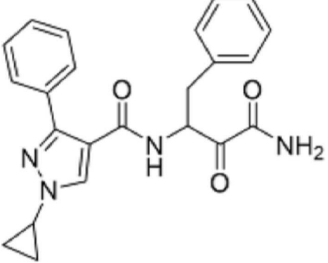
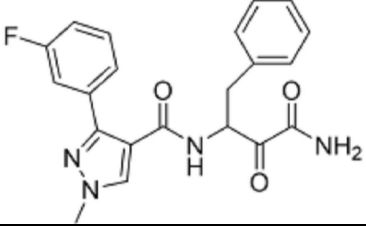
[0287] 본 개시의 화합물에 의해 형성된 표적 복합체의 대표적인 반감기들이 표 1에 주어진다.

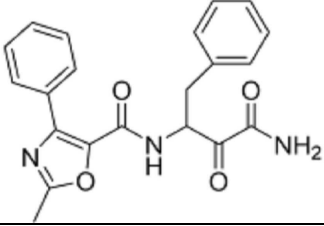
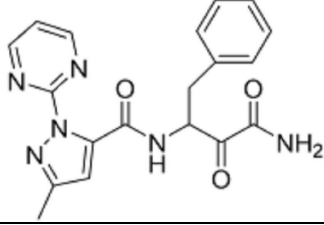
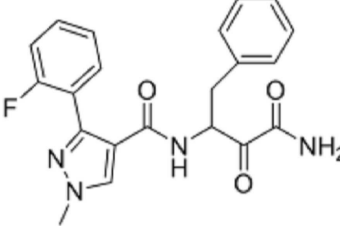
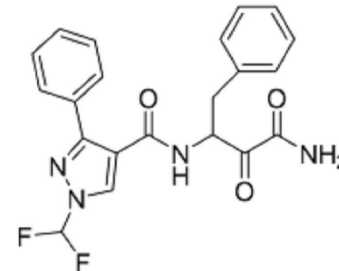
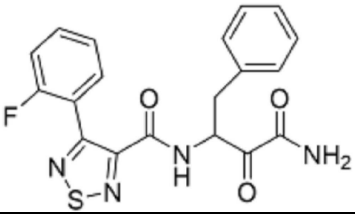
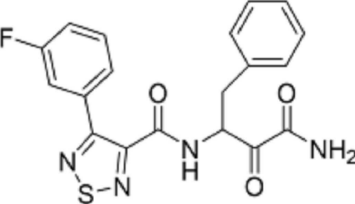
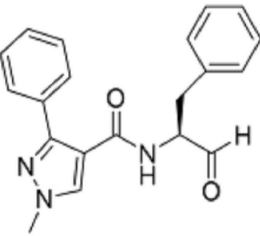
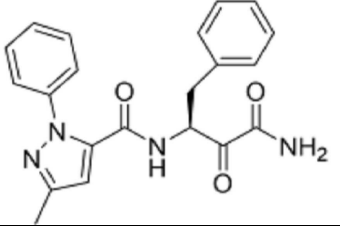
표 1

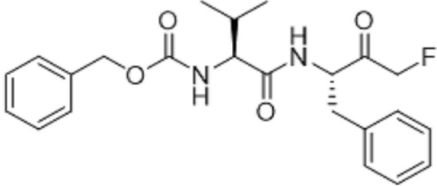
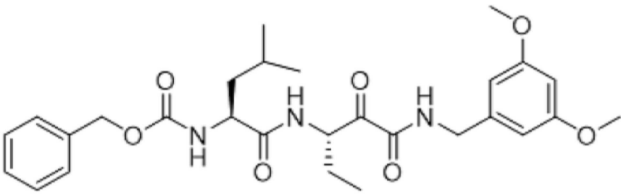
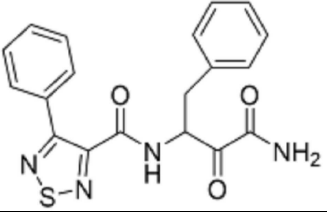
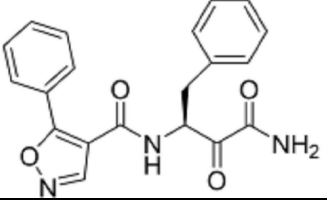
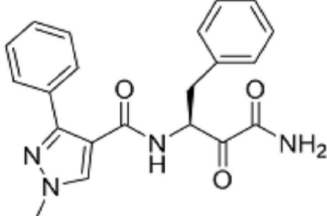
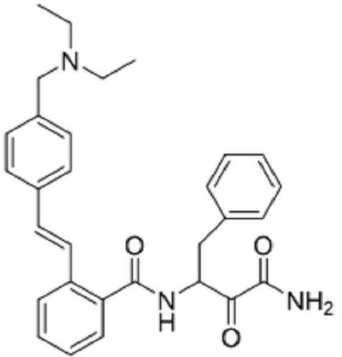
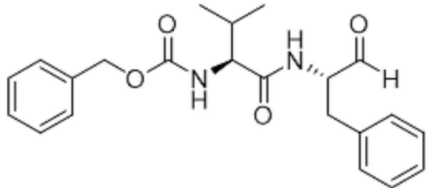
: 화합물-표적 복합체의 반감기

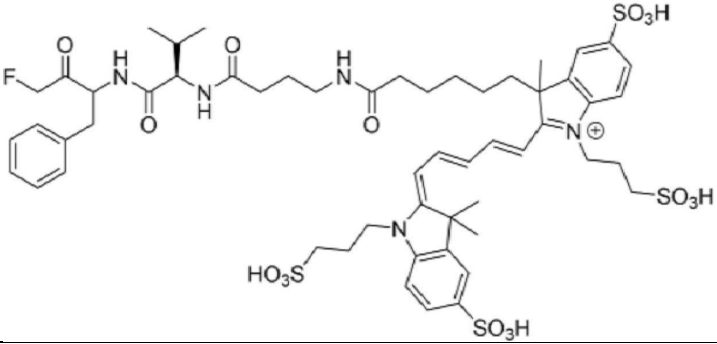
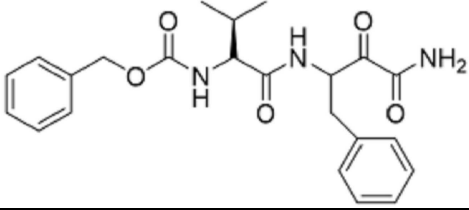
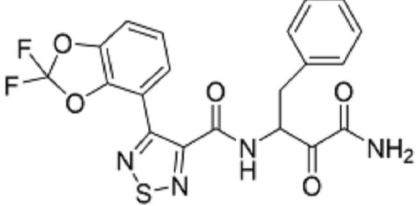
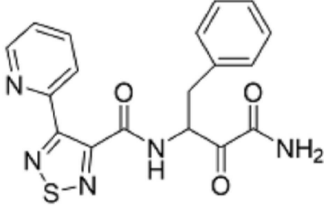
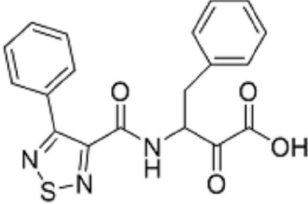
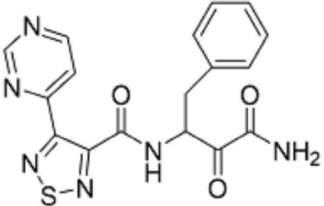
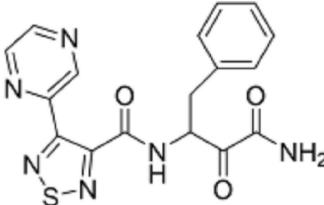
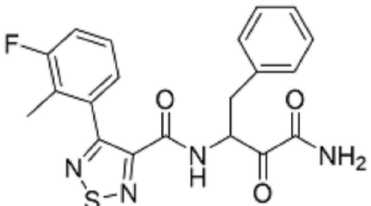
[0288]

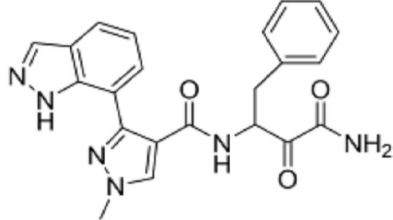
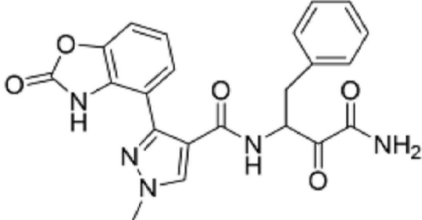
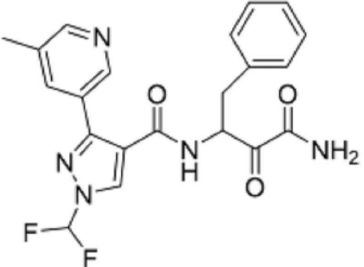
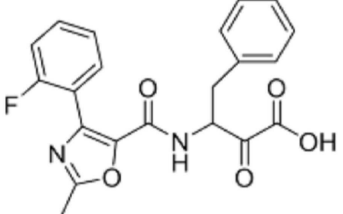
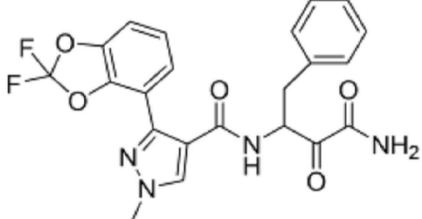
화합물 구조	화합물 번호	화합물-CAPN2 복합체의 반감기(분)
	1	168
	2	578
	3	fast
	4	fast
	5	28

	6	23
	7	63
	8	144
	9	5
	10	162
	11	212
	12	20
	13	38

	14	324
	15	fast
	16	52
	17	126
	18	330
	19	168
	20	fast
	21	162

	22	irreversible
	23	60
	24	396
	25	96
	26	29
	27	54
	28	180

	29	420
	30	1066
	31	292
	32	139
	33	112
	34	76
	35	62
	36	45

	37	39
	38	39
	39	32
	40	28
	41	27

[0289] 본 명세서에서 실질적으로 임의의 복수 및/또는 단수 용어의 사용에 대하여, 당업자는 문맥 및/또는 적용에 적절한 바대로 복수에서 단수로 및/또는 단수에서 복수로 번역할 수 있다. 명확성을 위해 다양한 단수/복수 순열이 본 명세서에서 명시적으로 기재될 수 있다.

[0290] 일반적으로 본 명세서에서, 특히 첨부된 청구범위(예를 들어, 첨부된 청구범위의 본문)에서 사용된 용어는 일반적으로 "개방된" 용어로 의도된다는 것을 당업자는 이해할 것이다(예를 들어, "포함하는"이라는 용어는 "포함하는, 그러나 이에 제한되지는 않는"으로 해석되어야 하고, "가지는"이라는 용어는 "적어도 가지는"으로 해석되어야 하며, "포함한다"라는 용어는 "포함한다, 그러나 이에 제한되지는 않는"으로 해석되어야 한다). 또한, 청구항 기재의 특정 수가 의도된 경우, 그러한 의도가 청구항에서 명시적으로 기재될 것이며, 그러한 기재가 없는 경우 그러한 의도가 존재하지 않는다는 것을 당업자라면 이해할 것이다. 예를 들어, 이해를 돕기 위해, 다음의 첨부된 청구범위는 청구항 기재에 "적어도 하나" 및 "하나 이상"이라는 문구들의 사용을 포함할 수 있다. 그러나, 이러한 문구들의 사용은 부정관사 "a" 또는 "an"에 의한 청구항 기재가 그러한 청구항 기재를 포함하는 특정 청구항을 그러한 기재를 하나만 포함하는 실시예들로 제한한다는 것을 의미하는 것으로 해석되어서는 안 되며, 이는 동일한 청구항에 "하나 이상" 또는 "적어도 하나"라는 문구와 "a" 또는 "an"과 같은 부정관사가 포함되는 경우에도 마찬가지이고(예를 들어, "a" 및/또는 "an"은 "적어도 하나" 또는 "하나 이상"을 의미하는 것으로 해석되어야 함); 청구항 기재에 정관사가 사용되는 경우에도 마찬가지이다. 또한, 청구항 기재에 특정 수가 명시적으로 기재되더라도, 당업자는 그러한 기재가 적어도 기재된 숫자의 의미하는 것으로 해석되어야 함을 인식할 것이다(예를 들어, 다른 수식어 없이 "두 기재들"이라고 기재된 경우, 이는 적어도 두 기재들 또는 둘 이

상의 기재들을 의미한다). 또한, "A, B, 및 C 중에서 적어도 하나 등"과 유사한 표현이 사용된 경우, 일반적으로 이러한 구성은 당업자가 표현을 이해할 것이라는 의미에서 의도된 것이다(예를 들어, "A, B, 및 C 중 적어도 하나를 가지는 시스템"은 A를 단독으로 가지는 시스템, B를 단독으로 가지는 시스템, C를 단독으로 가지는 시스템, A와 B를 함께 가지는 시스템, A와 C를 함께 가지는 시스템, B와 C를 함께 가지는 시스템, 및/또는 A, B, 및 C를 함께 가지는 시스템 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않음). "A, B, 또는 C 중에서 적어도 하나 등"과 유사한 표현이 사용된 경우, 일반적으로 이러한 구성은 당업자가 표현을 이해할 것이라는 의미에서 의도된 것이다(예를 들어, "A, B, 또는 C 중 적어도 하나를 가지는 시스템"은 A를 단독으로 가지는 시스템, B를 단독으로 가지는 시스템, C를 단독으로 가지는 시스템, A와 B를 함께 가지는 시스템, A와 C를 함께 가지는 시스템, B와 C를 함께 가지는 시스템, 및/또는 A, B, 및 C를 함께 가지는 시스템 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않음). 또한, 상세한 설명, 청구범위, 또는 도면 어디에서든, 둘 이상의 대체 용어들을 나타내는 사실상 분리성의 단어 및/또는 구는 그 용어들 중 하나를, 용어들 중 하나든 둘 모두이든, 포함할 가능성을 고려하는 것으로 이해되어야 한다는 것을 당업자는 이해할 것이다. 예를 들어, "A 또는 B"라는 문구는 "A" 또는 "B" 또는 "A 및 B"의 가능성을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

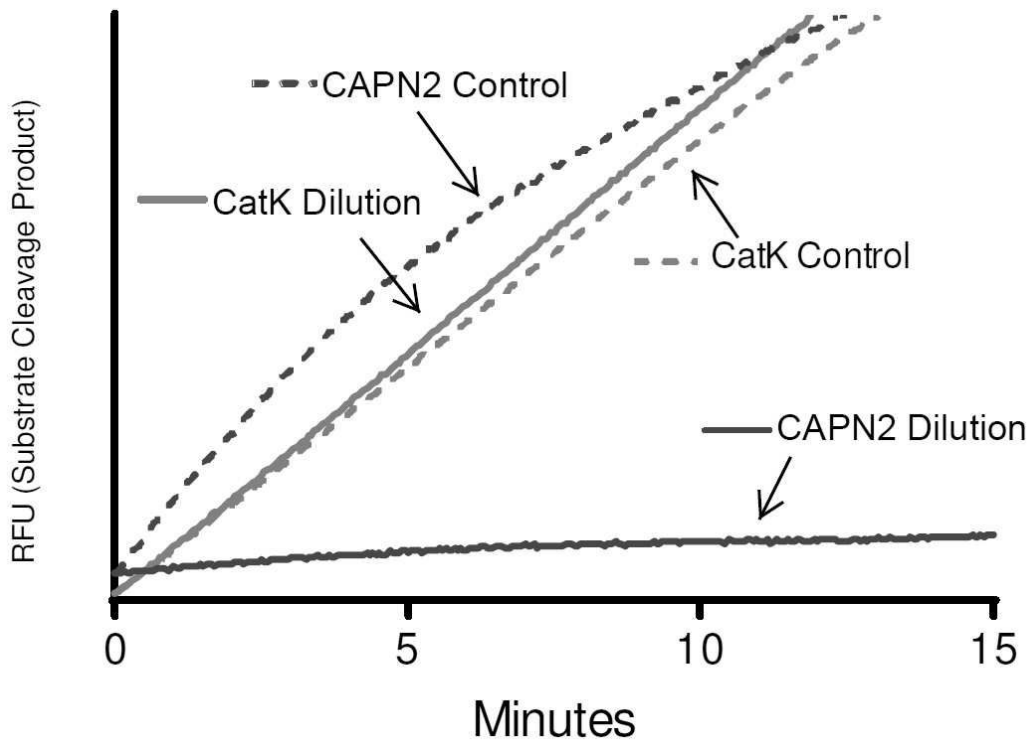
[0291] 또한, 본 개시의 특징들 또는 양태들이 마커시 그룹의 용어로 설명되는 경우, 당업자라면 그러한 개시가 마커시 그룹의 개별 요소 또는 요소들의 하위그룹의 측면에서 기재되었음을 인식할 것이다.

[0292] 또한, 당업자가 이해할 수 있듯이, 본 명세서에 개시된 모든 범위들은 임의의 및 모든 가능한 하위 범위들 및 그 하위 범위들의 조합들을 포함한다. 기재된 임의의 범위는 동일한 범위를 적어도 균등한 절반, 3분의 1, 4분의 1, 5분의 1, 10분의 1 등으로 나눌 수 있는 것으로 쉽게 인식될 수 있을 것이다. 비-제한적인 예로서, 본 명세서에서 논의된 각 범위는 하위 1/3, 중간 1/3 및 상위 1/3 등으로 쉽게 나눌 수 있다. 또한, 당업자가 이해할 수 있듯이, "까지", "적어도", "이상", "이하" 등의 문구는 언급된 숫자를 포함하면서 위에서 논의한 바와 같은 하위 범위들로 나눌 수 있는 범위들을 의미한다. 마지막으로, 당업자가 이해할 수 있듯이, 범위는 각각의 개별 구성원을 포함한다. 따라서, 예를 들어, 1-3개의 항목들을 가지는 그룹은 1개의 항목, 2개의 항목, 또는 3개의 항목을 가지는 그룹을 의미한다. 유사하게, 1-5개의 항목들을 가지는 그룹은 1개의 항목, 2개의 항목, 3개의 항목, 4개의 항목, 또는 5개의 항목을 가지는 그룹을 의미한다.

[0293] 다양한 측면들 및 실시예들이 본 명세서에 개시되었지만, 다른 측면들 및 실시예들도 당업자에게 명백할 것이다. 본 명세서에 개시된 다양한 측면들 및 실시예들은 예시를 위한 것일 뿐, 제한하려는 의도가 아니며, 그 진정한 범위는 다음의 청구범위에 의해 나타난다.

도면

도면1



도면2

