

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0162996

(43) 공개일자 2023년11월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01) A61P 27/16 (2006.01)

A61P 29/00 (2023.01) A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/4439 (2013.01)

A61K 31/519 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7039437(분할)

(22) 출원일자(국제) 2017년09월06일

심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2019-7009467

원출원일자(국제) 2017년09월06일

심사청구일자 2020년09월01일

(85) 번역문제출일자 2023년11월15일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/050331

(87) 국제공개번호 WO 2018/048942

국제공개일자 2018년03월15일

(30) 우선권주장

62/384,542 2016년09월07일 미국(US)

62/509,460 2017년05월22일 미국(US)

(71) 출원인

파마케아, 인크.

미국 92109 캘리포니아주 샌디에고 스위트 300 번
커 힐 스트리트 3030

(72) 발명자

바인 그레첸

미국 92130 캘리포니아주 샌 디에고 코르테 자르
단 델 마르 10522

에반스 질리안 프랜시스

미국 92128 캘리포니아주 샌 디에고 올메다 플레
이스 18778

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김진희, 김태홍

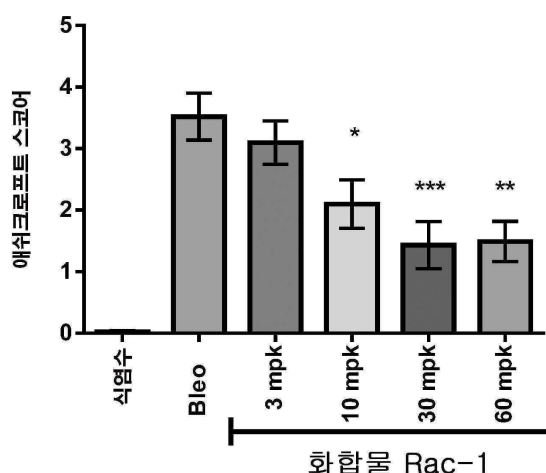
전체 청구항 수 : 총 131 항

(54) 발명의 명칭 리실 옥시다제 유사 2 억제제의 용도

(57) 요약

LOXL2 활성과 관련된 병태, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서의 LOXL2 억제제의 용도가 본원에 기재된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 13/12 (2018.01)
A61P 27/02 (2018.01)
A61P 27/16 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)

(72) 발명자

맥켄나 데이드레 에이

미국 92107 캘리포니아주 샌 디에고 알함브라 스트리트 4614

허친슨 존 하워드

미국 92103 캘리포니아주 샌 디에고 우파스 스트리트 1262

명세서

청구범위

청구항 1

LOXL2 활성의 억제 또는 감소로부터 이익을 얻을 수 있는 포유 동물의 질환 또는 병태의 치료 방법으로서, LOXL2 활성의 억제 또는 감소로부터 이익을 얻을 수 있는 포유 동물의 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 포유 동물에게 소분자 LOXL2 억제제를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 소분자 LOXL2 억제제는 LOX보다 LOXL2에 대한 억제 또는 결합에 적어도 10배 더 선택적인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 소분자 LOXL2 억제제가 LOX보다 LOXL2에 대하여 적어도 100배 더 선택적인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 질환 또는 병태가 폐 질환, 간 질환, 신장 질환, 심장의 섬유화, 눈의 섬유화, 귀 섬유화, 골수섬유화, 피부경화증, 암, 자가면역 질환 또는 병태, 염증성 질환 또는 병태, 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 소분자 LOXL2 억제제가 *trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 소분자 LOXL2 억제제가 (*R,R*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, (*S,S*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물인 방법.

청구항 6

제3항에 있어서, 소분자 LOXL2 억제제가 (*R,R*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, (*R,R*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온이, (*S,S*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 실질적으로 포함하지 않는 방법.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, (*R,R*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온의 약학적으로 허용되는 염이, (*R,R*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온과, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 메타인산, 1-히드록시-2-나프토산; 2,2-디클로로아세트산; 2-히드록시에탄술폰산; 2-옥소글루타르산; 4-아세트아미도벤조산; 4-아미노살리실산; 아세트산; 아디프산; 아스코르브산(L); 아스파르트산(L); 벤젠술폰산; 벤조산; 캄페산(+); 캄페-10-술폰산(+); 카프르산(데칸산); 카프로산(헥산산); 카프릴산(옥탄산); 탄산; 신남산; 시트르산; 시클람산; 도데실황산; 에탄-1,2-디술폰산; 에탄술폰산; 포름산; 푸마르산; 갈락타르산; 겐티스산; 글루코헵톤산(D); 글루콘산(D); 글루쿠론산(D); 글루탐산; 글루타르산; 글리세로인산; 글리콜산; 히푸르산; 이소부티르산; 락트산(DL); 락토비온산; 라우르산; 말레산; 말산(-L); 말론산; 만

델산(DL); 메탄술폰산; 모노메틸 푸마레이트, 나프탈렌-1,5-디술폰산; 나프탈렌-2-술폰산; 니코틴산; 올레산; 옥살산; 팔미트산; 팜산; 인산; 프로프리오산; 피로글루탐산(-L); 살리실산; 세박산; 스테아르산; 숙신산; 황산; 타르타르산(+L); 티오시안산; 톨루엔술폰산(*p*); 및 운데실렌산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 산으로부터 형성되는 방법.

청구항 9

제6항 또는 제7항에 있어서, (*R,R*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온이, 메실레이트 염, 염산염, 술페이트염, 말레레이트 염, 포스페이트염, L-타르트레이트 염, 푸마레이트 염, 숙시네이트 염, 시트레이트 염 또는 아세테이트 염으로서 포유 동물에게 투여되는 방법.

청구항 10

제6항 또는 제7항에 있어서, (*R,R*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온이 메실레이트 염으로서 포유 동물에게 투여되는 방법.

청구항 11

제5항에 있어서, 소분자 LOXL2 억제제가 (*S,S*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, (*S,S*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온이, (*R,R*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 실질적으로 포함하지 않는 방법.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, (*S,S*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온의 약학적으로 허용되는 염이, (*S,S*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온과, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 메타인산, 1-히드록시-2-나프토산; 2,2-디클로로아세트산; 2-히드록시에탄술폰산; 2-옥소글루타르산; 4-아세트아미도벤조산; 4-아미노살리실산; 아세트산; 아디프산; 아스코르브산(L); 아스파르트산(L); 벤젠술폰산; 벤조산; 캄페산(+); 캄페-10-술폰산(+); 카프르산(데칸산); 카프로산(헥산산); 카프릴산(옥탄산); 탄산; 신남산; 시트르산; 시클람산; 도데실황산; 에탄-1,2-디술폰산; 에탄술폰산; 포름산; 푸마르산; 갈락타르산; 젠티스산; 글루코헵톤산(D); 글루콘산(D); 글루쿠론산(D); 글루탐산; 글루타르산; 글리세로인산; 글리콜산; 히프르산; 이소부티르산; 락트산(DL); 락토비온산; 라우르산; 말레산; 말산(-L); 말론산; 만델산(DL); 메탄술폰산; 모노메틸 푸마레이트, 나프탈렌-1,5-디술폰산; 나프탈렌-2-술폰산; 니코틴산; 올레산; 옥살산; 팔미트산; 팜산; 인산; 프로프리오산; 피로글루탐산(-L); 살리실산; 세박산; 스테아르산; 숙신산; 황산; 타르타르산(+L); 티오시안산; 톨루엔술폰산(*p*); 및 운데실렌산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 산으로부터 형성되는 방법.

청구항 14

제11항 또는 제12항에 있어서, (*S,S*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온이, 메실레이트 염, 염산염, 술페이트염, 말레레이트 염, 포스페이트 염, L-타르트레이트 염, 푸마레이트 염, 숙시네이트 염, 시트레이트 염 또는 아세테이트 염으로서 포유 동물에게 투여되는 방법.

청구항 15

제11항 또는 제12항에 있어서, (*S,S*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온이 메실레이트 염으로서 포유 동물에게 투여되는 방법.

청구항 16

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 폐 질환이 폐 섬유화인 방법.

청구항 17

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 폐 질환이 간질성 폐 질환(ILD: interstitial lung disease)인 방법.

청구항 18

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 폐 질환이 특발성 간질성 폐렴, 결합 조직 질환 관련 간질성 폐 질환(CTD-ILD: connective tissue disease-associated interstitial lung disease), 사르코이드증, 과민성 폐장염(hypersensitivity pneumonitis), 의인성 폐장염/섬유화(약물 유발성 ILD, 방사선 손상), 호산구성 ILD(예컨대 호산구성 폐렴), 직업성 폐 질환, 가족성 폐 섬유화, 헤르만스키-푸들라크(Hermansky-Pudlak) 증후군, 또는 폐 랑게르한스 세포 조직구증인 방법.

청구항 19

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 폐 질환이 특발성 폐 섬유화(IPF), 비특이성 간질성 폐렴(NSIP: Non-specific interstitial pneumonia), 특발성 기질화 폐렴(COP: Cryptogenic organizing pneumonia), 호흡 세기관지염 간질성 폐 질환(RBILD: Respiratory bronchiolitis interstitial lung disease), 박리성 간질성 폐렴(DIP: Desquamative interstitial pneumonia), 급성 간질성 폐렴(AIP: acute interstitial pneumonia), 또는 림프구 간질성 폐렴(LIP: lymphoid interstitial pneumonia)인 방법.

청구항 20

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 폐 질환이 특발성 폐 섬유화(IPF)인 방법.

청구항 21

제3항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 포유 동물의 혈청 LOXL2(sLOXL2) 수준을 감소시키는 방법.

청구항 22

제3항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 폐 기능의 저하를 늦추거나, 폐 질환의 악화 빈도를 감소시키거나, 폐 질환이 있는 포유 동물의 생존을 개선시키거나, 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 23

제3항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1종의 추가의 치료제를 포유 동물에게 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 적어도 1종의 추가의 치료제가 폐렴에 대한 예방 접종(vaccination), 기침억제 약, 코르티코스테로이드, 면역억제제, N-아세틸 시스테인(NAC: N-acetyl cysteine), 항섬유화 치료제, 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 적어도 1종의 추가의 치료제가 N-아세틸 시스테인, 코르티코스테로이드, 면역억제제, 피르페니돈, 닌테다닙, 이마티닙, 티로신 키나아제 억제제, PBI-4050, 재조합 펜트라신-2/SAP(PRM-151), 에어로졸 IFN- γ , CTGF 활성의 억제제, LPA 수용체 길항제, 오토타신(autotaxin) 억제제, 갈락틴-3 억제제, 티펠루카스트(tipelukast), 인테그린 길항제, PI3K 억제제, JNK 억제제, ROCK 억제제, 항-IL-13 화합물, CCL2 길항제, CCR2 길항제, 항-CD20 화합물, 항응고제, 콜라겐 V 치료제, ASK1 억제제, 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 26

제3항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 포유 동물이 인간인 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 인간이 성인인 방법.

청구항 28

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 폐 질환이 폐포 단백증(PAP)인 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 전체 폐 세척, 적어도 1종의 추가의 치료제의 투여, 또는 이들의 조합을 더 포함하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 적어도 1종의 추가의 치료제가 코르티코스테로이드, 점액 용해제, 또는 단백분해효소 억제제인 방법.

청구항 31

제3항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 포유 동물에게 전신 투여되는 방법.

청구항 32

제3항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 포유 동물에게 경구로, 주사에 의해 또는 정맥내 투여되는 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 경구 용액, 경구 현탁액, 분말, 환제, 정제 또는 캡슐의 형태로 포유 동물에게 투여되는 방법.

청구항 34

제3항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 포유 동물의 폐에 직접 투여되는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 네블라이저, 정량 흡입기(metered-dose inhaler), 또는 건조 분말 흡입기의 사용으로 포유 동물의 폐에 직접 투여되는 방법.

청구항 36

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 간 질환이 섬유화 간 질환인 방법.

청구항 37

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 간 질환이 C형 간염 바이러스(HCV: hepatitis C virus), 비알코올성 지방간염(NASH: nonalcoholic steatohepatitis), 원발성 경화성 담관염(PSC: primary sclerosing cholangitis), 경화증(cirrhosis), 간 섬유화, 알파 1 항트립신 결핍 질환, 유전성 혈색소침착증, 윌슨병(Wilson's disease), B형 간염 바이러스(HBV: hepatitis B virus), 및 HIV 관련 지방간염 및 경화증, 및 만성 바이러스 간염, 비알코올성 지방 간 질환(NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease), 알코올성 지방간염(ASH: alcoholic steatohepatitis), 비알코올성 지방간염(NASH), 원발성 담관 경화증(PBC: primary biliary cirrhosis), 또는 담관 경화증과 같은 관련 병태에서 기인하는 섬유화 간 질환인 방법.

청구항 38

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 간 질환이 C형 간염 감염, 비알코올성 지방간염(NASH), 알코올성

지방간염(ASH), 윌슨병, 및 원발성 담관 경화증, 또는 경화성 담관염에서 기인하는 섬유화 간 질환인 방법.

청구항 39

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 간 질환이 비알코올성 지방 간 질환(NAFLD)에서 기인하는 섬유화 인간 간 질환인 방법.

청구항 40

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 간 질환이 바이러스 간염 질환 또는 병태에서 기인하는 섬유화 인간 간 질환인 방법.

청구항 41

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 간 질환이 간 섬유화이며, 포유 동물이 NASH로 진단받은 인간인 방법.

청구항 42

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 간 질환이 간 섬유화이며, 포유 동물이 원발성 경화성 담관염(PS C)으로 진단받은 인간인 방법.

청구항 43

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 간 질환이 NASH로 인한 경화증인 방법.

청구항 44

제36항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 포유 동물에게 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 적어도 1종의 추가의 치료제가 PPAR 작용제, 인크레틴, Glut2-I, FXR 작용제, 항산화제, GLP-1 조절제, SGLT-2 억제제, 담즙산, 카스파제 프로테아제 억제제, 합성 지방산/담즙산 켤레제이트, 이중 CCR2/CC5 길항제, 면역조절제, 시르투인 자극제, 지방산 억제제, DGAT1 억제제, ACC 억제제, CD3 항원, PDE-4 조절제, AMPK 자극제, ROCK2 억제제, ASBT 억제제, ASK1 억제제, TLR-4 길항제, THR 베타 작용제, 카텝신 B 억제제, 갈락틴-3 조절제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 46

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 신장 질환이 신장의 섬유화인 방법.

청구항 47

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 신장 질환이 만성 신장 질환인 방법.

청구항 48

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 신장 질환이 요세관간질 신장 섬유화, IgA 신장병증, 당뇨병 신장병증, 알포트(Alport) 증후군, HIV 관련 신장병증, 사구체 신장염, 국소 분절 사구체 경화증(focal segmental glomerulosclerosis), 막성 사구체신장염, 간질성 섬유화, 관상 위축(IFTA), 후성 급성 신장 손상(AKI)(post acute kidney injury), 급성 폐쇄성 신장병증 및 약물 유발성 섬유화인 방법.

청구항 49

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 신장 질환이 대사 증후군, 방광요관 역류, 또는 당뇨병과 관련되어 있는 방법.

청구항 50

제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 포유 동물에게 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 적어도 1종의 추가의 치료제가 ARB, ACE 억제제, 칼슘 채널 차단제를 포함하나 이에 한정되지 않는 항고혈압제, SGLT2 억제제, 글리플로진, 이노제, PKC 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 알로푸리놀, 스테로이드 미네랄코르티코이드 수용체 길항제, 항-AGE 치료제, JNK 억제제, DPP-4 억제제, GLP1-수용체 길항제, 및 항염증제로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 52

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 골수섬유화가 원발성 골수섬유화 또는 속발성 골수섬유화인 방법.

청구항 53

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 골수섬유화가 원발성, 후성 진성 적혈구증가증(post polycythemia vera) 또는 후성 본태성 혈소판증가증(post essential thrombocythemia) 골수섬유화인 방법.

청구항 54

제52항 또는 제53항에 있어서, 포유 동물에게 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 적어도 1종의 추가의 치료제가 록솔리티닙인 방법.

청구항 56

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 피부경화증이 제한성 전신 경화증 또는 미만성 전신 경화증인 방법.

청구항 57

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 눈의 섬유화가 유리체, 홍채, 모양체, 수정체, 맥락막, 망막 색소상피, 각막, 망막, 또는 이들의 조합의 섬유화를 포함하는 방법.

청구항 58

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 눈의 섬유화가 눈 수술의 결과인 방법.

청구항 59

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 포유 동물이 녹내장, 연령 관련 황반 변성(AMD: age related macular degeneration), 맥락막 혈관신생(CNV: choroidal neovascularization), 각막 변성, 건성안 증후군(dry eye syndrome), 각막염, 각막 궤양, 미숙아 망막병증(ROP: retinopathy of prematurity), 익상편(ptygia), 백내장, 망막 부종 및 혈관신생을 갖는 당뇨병 망막병증, 증식성 유리체망막병증(PVR: proliferative vitreoretinopathy), 망막 박리, 황반 부종으로 진단된 방법.

청구항 60

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 유방암, 결장암, 위암, 두경부암, 폐암, 흑색종, 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 61

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 결장암, 식도 종양, 구강 편평 세포 암종, 후두 편평 세포 암종, 및 두경부 편평 세포 암종인 방법.

청구항 62

제60항 또는 제61항에 있어서, 포유 동물에게 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 적어도 1종의 추가의 치료제가 항암제인 방법.

청구항 64

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 자가면역 질환 또는 병태가 류마티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 건선 관절염, 골관절염, 스틸병(Still's disease), 루푸스, 당뇨병, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 오드 갑상선염(Ord's thyroiditis), 그레이브스병 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 길랑-바레 증후군, 급성 파종 뇌척수염, 애디슨병(Addison's disease), 안구간대경련-근간대경련 증후군(opsoelonus-myoelonus syndrome), 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 재생불량성 빈혈, 자가면역 간염, 복강 질환(coeliac disease), 굿파스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 특발성 혈소판감소성 자반증, 시신경염, 피부경화증, 원발성 담관 경화증, 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 타카야스 동맥염(Takayasu's arteritis), 측두 동맥염, 온난 자가면역 용혈성 빈혈(warm autoimmune hemolytic anemia), 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 건선, 전신 탈모증, 베체트병, 만성 피로, 자율신경실조증(dysautonomia), 자궁 내막증, 간질성 방광염, 신경근육긴장증, 피부경화증, 또는 외음부 통증인 방법.

청구항 65

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 자가면역 질환 또는 병태가 류마티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 건선 관절염, 골관절염, 또는 강직성 척추염인 방법.

청구항 66

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 염증성 질환 또는 병태가 천식, 염증성 장 질환, 충수염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 윤행낭염, 자궁경부염, 담관염(cholangitis), 담낭염(cholecystitis), 결장염, 결막염, 방광염, 눈물샘염, 피부염, 피부근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장결장염, 상과염, 부고환염, 근막염(fasciitis), 섬유조직염, 위염, 위장염, 간염, 화농성 한선염(hidradenitis suppurativa), 후두염, 유선염, 수막염, 골수염, 심근염, 근염, 신장염, 난소염, 고환염, 골염, 중이염, 췌장염, 이하선염, 심낭염, 복막염, 인두염(pharyngitis), 늑막염, 정맥염, 폐장염, 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 부비동염, 구내염, 윤행막염, 건염, 편도선염, 포도막염, 질염, 혈관염, 또는 외음염인 방법.

청구항 67

제64항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 포유 동물에게 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 더 포함하는 방법.

청구항 68

제28항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 포유 동물이 인간인 방법.

청구항 69

제36항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 포유 동물에게 전신 투여되는 방법.

청구항 70

제36항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 경구로, 주사에 의해 또는 정맥내로 포유 동물에게 투여되는 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 경구 용액, 경구 현탁액, 분말, 환제, 정제 또는 캡슐의 형태로 포유 동물에게 투여되는 방법.

청구항 72

LOXL2 활성의 억제 또는 감소로부터 이익을 얻을 수 있는 포유 동물의 질환 또는 병태의 치료에서의, 소분자 LOXL2 억제제의 용도로서, 상기 소분자 LOXL2 억제제는 LOX보다 LOXL2에 대한 억제 또는 결합에 대하여 적어도 10배 더 선택적인 용도.

청구항 73

제72항에 있어서, 소분자 LOXL2 억제제가 LOX보다 LOXL2에 대해 적어도 100배 더 선택적인 용도.

청구항 74

제72항 또는 제73항에 있어서, 질환 또는 병태가 폐 질환, 간 질환, 신장 질환, 심장의 섬유화, 눈의 섬유화, 귀 섬유화, 골수섬유화, 피부경화증, 암, 자가면역 질환 또는 병태, 염증성 질환 또는 병태, 또는 이들의 조합인 용도.

청구항 75

제74항에 있어서, 소분자 LOXL2 억제제가 *trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 용도.

청구항 76

제74항에 있어서, 소분자 LOXL2 억제제가 (*R,R*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, (*S,S*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물인 용도.

청구항 77

제74항에 있어서, 소분자 LOXL2 억제제가 (*R,R*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 용도.

청구항 78

제77항에 있어서, (*R,R*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온이, (*S,S*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 실질적으로 포함하지 않는 용도.

청구항 79

제77항 또는 제78항에 있어서, (*R,R*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온의 약학적으로 허용되는 염이, (*R,R*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온과, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 메타인산, 1-히드록시-2-나프토산; 2,2-디클로로아세트산; 2-히드록시에탄술포산; 2-옥소글루타르산; 4-아세트아미도벤조산; 4-아미노살리실산; 아세트산; 아디프산; 아스코르브산(L); 아스파르트산(L); 벤젠술포산; 벤조산; 캄페산(+); 캄페-10-술포산(+); 카프르산(데칸산); 카프로산(헥산산); 카프릴산(옥탄산); 탄산; 신남산; 시트르산; 시클람산; 도데실황산; 에탄-1,2-디술포산; 에탄술포산; 포름산; 푸마르산; 갈락타르산; 젠티스산; 글루코헵톤산(D); 글루콘산(D); 글루쿠론산(D); 글루탐산; 글루타르산; 글리세로인산; 글리콜산; 히프루산; 이소부티르산; 락트산(DL); 락토비온산; 라우르산; 말레산; 말산(-L); 말론산; 만델산(DL); 메탄술포산; 모노메틸 푸마레이트, 나프탈렌-1,5-디술포산; 나프탈렌-2-디술포산; 니코틴산; 올레산; 옥살산; 팔미트산; 판산; 인산; 프로프리오산; 피로글루탐산(-L); 살리실산; 세박산; 스테아르산; 숙신산; 황산; 타르타르산(+L); 티오시안산; 툴루엔술포산(p); 및 운데실렌산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 산으로부터 형성되는 용도.

청구항 80

제77항 또는 제78항에 있어서, (*R,R*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페

닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온이, 메실레이트 염, 염산염, 술페이트염, 말레에이트 염, 포스페이트 염, L-타르트레이트 염, 푸마레이트 염, 숙시네이트 염, 시트레이트 염 또는 아세테이트 염으로서 포유동물에게 투여되는 용도.

청구항 81

제77항 또는 제78항에 있어서, (R,R)-trans-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온이 메실레이트 염으로서 포유 동물에게 투여되는 용도.

청구항 82

제74항에 있어서, 소분자 LOXL2 억제제가 (S,S)-trans-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물인 용도.

청구항 83

제82항에 있어서, (S,S)-trans-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온이, (R,R)-trans-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 실질적으로 포함하지 않는 용도.

청구항 84

제82항 또는 제83항에 있어서, (S,S)-trans-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온의 약학적으로 허용되는 염이, (S,S)-trans-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온과, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 메타인산, 1-히드록시-2-나프토산; 2,2-디클로로아세트산; 2-히드록시에탄술폰산; 2-옥소글루타르산; 4-아세트아미도벤조산; 4-아미노살리실산; 아세트산; 아디프산; 아스코르브산(L); 아스파르트산(L); 벤젠술폰산; 벤조산; 캄페산(+); 캄페-10-술폰산(+); 카프르산(데칸산); 카프로산(헥산산); 카프릴산(옥탄산); 탄산; 신남산; 시트르산; 시클람산; 도데실황산; 에탄-1,2-디술폰산; 에탄술폰산; 포름산; 푸마르산; 갈락타르산; 젠티스산; 글루코헵톤산(D); 글루콘산(D); 글루쿠론산(D); 글루탐산; 글루타르산; 글리세로인산; 글리콜산; 히푸르산; 이소부티르산; 락트산(DL); 락토비온산; 라우르산; 말레산; 말산(-L); 말론산; 만델산(DL); 메탄술폰산; 모노메틸 푸마레이트, 나프탈렌-1,5-디술폰산; 나프탈렌-2-술폰산; 니코틴산; 올레산; 옥살산; 팔미트산; 팜산; 인산; 프로프리온산; 피로글루탐산(-L); 살리실산; 세박산; 스테아르산; 숙신산; 황산; 타르타르산(+L); 티오시안산; 툴루엔술폰산(p); 및 운데실렌산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 산으로부터 형성되는 용도.

청구항 85

제82항 또는 제83항에 있어서, (S,S)-trans-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온이, 메실레이트 염, 염산염, 술페이트염, 말레에이트 염, 포스페이트 염, L-타르트레이트 염, 푸마레이트 염, 숙시네이트 염, 시트레이트 염 또는 아세테이트 염으로서 포유동물에게 투여되는 용도.

청구항 86

제82항 또는 제83항에 있어서, (S,S)-trans-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온이 메실레이트 염으로서 포유 동물에게 투여되는 용도.

청구항 87

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 폐 질환이 폐 섬유화인 용도.

청구항 88

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 폐 질환이 간질성 폐 질환인 용도.

청구항 89

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 폐 질환이 특발성 간질성 폐렴, 결합 조직 질환 관련 간질성 폐 질환, 사르코이드증, 과민성 폐장염, 의인성 폐장염/섬유화(약물 유발성 ILD, 방사선 손상), 호산구성 ILD, 직업성 폐 질환, 가족성 폐 섬유화, 헤르만스키-푸들라크 증후군, 또는 폐 랑게르한스 세포 조직구증인 용도.

청구항 90

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 폐 질환이 특발성 폐 섬유화(IPF), 비특이성 간질성 폐렴(NSIP), 특발성 기질화 폐렴(COP), 호흡 세기관지염 간질성 폐 질환(RBILD), 박리성 간질성 폐렴(DIP), 급성 간질성 폐렴(AIP), 또는 림프구 간질성 폐렴(LIP)인 용도.

청구항 91

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 폐 질환이 특발성 폐 섬유화(IPF)인 용도.

청구항 92

제72항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 포유 동물에서 혈청 LOXL2(sLOXL2) 수준을 감소시키는 용도.

청구항 93

제72항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 폐 기능의 저하를 늦추거나, 폐 질환의 악화 빈도를 감소시키거나, 폐 질환이 있는 포유 동물의 생존을 개선시키거나, 또는 이들의 조합인 용도.

청구항 94

제72항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 포유 동물에게 적어도 1종의 추가의 치료제와의 조합으로 사용되는 용도.

청구항 95

제94항에 있어서, 적어도 1종의 추가의 치료제가 폐렴에 대한 예방 접종, 기침 억제 약, 코르티코스테로이드, 면역억제제, N-아세틸 시스테인(NAC), 항섬유화 치료제, 또는 이들의 조합인 용도.

청구항 96

제94항에 있어서, 적어도 1종의 추가의 치료제가 N-아세틸 시스테인, 코르티코스테로이드, 면역억제제, 피르페니돈, 닌테다닙, 이마티닙, 티로신 키나아제 억제제, PBI-4050, 재조합 펜트라신-2/SAP(PRM-151), 에어로졸 IFN- γ , CTGF 활성의 억제제, LPA 수용체 길항제, 오토타신 억제제, 갈락틴-3 억제제, 티펠루카스트, 인테그린 길항제, PI3K 억제제, JNK 억제제, ROCK 억제제, 항-IL-13 화합물, CCL2 길항제, CCR2 길항제, 항-CD20 화합물, 항응고제, 콜라겐 V 치료제, ASK1 억제제, 또는 이들의 조합인 용도.

청구항 97

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 폐 질환이 폐포 단백증(PAP)인 용도.

청구항 98

제97항에 있어서, 전체 폐 세척과 조합하여, 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하거나, 또는 이들을 조합하는 용도.

청구항 99

제98항에 있어서, 적어도 1종의 추가의 치료제가 코르티코스테로이드, 점액 용해제, 또는 단백분해효소 억제제인 용도.

청구항 100

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 간 질환이 섬유화 간 질환인 용도.

청구항 101

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 간 질환이 C형 간염 바이러스(HCV), 비알코올성 지방간염(NASH), 원발성 경화성 담관염(PSC), 경화증, 간 섬유화, 알파 1 항트립신 결핍 질환, 유전성 혈색소침착증, 윌슨병, B형 간염 바이러스(HBV), 및 HIV 관련 지방간염 및 경화증, 및 만성 바이러스 간염, 비알코올성 지방 간 질환 (NAFLD), 알코올성 지방간염(ASH), 비알코올성 지방간염(NASH), 원발성 담관 경화증(PBC), 또는 담관 경화증과 같은 관련 병태에서 기인하는 섬유화 간 질환인 용도.

청구항 102

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 간 질환이 C형 간염 감염, 비알코올성 지방간염(NASH), 알코올성 지방간염(ASH), 윌슨병, 및 원발성 담관 경화증, 또는 경화성 담관염에서 기인하는 섬유화 간 질환인 용도.

청구항 103

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 간 질환이 비알코올성 지방 간 질환(NAFLD)에서 기인하는 섬유화 인간 간 질환인 용도.

청구항 104

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 간 질환이 바이러스 간염 질환 또는 병태에서 기인하는 섬유화 인간 간 질환인 용도.

청구항 105

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 간 질환이 간 섬유화이며, 포유 동물이 NASH로 진단받은 인간인 용도.

청구항 106

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 간 질환이 간 섬유화이며, 포유 동물이 원발성 경화성 담관염 (PSC)으로 진단받은 인간인 용도.

청구항 107

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 간 질환이 NASH로 인한 경화증인 용도.

청구항 108

제100항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 포유 동물에게 적어도 1종의 추가의 치료제와의 조합으로 사용되는 용도.

청구항 109

제108항에 있어서, 적어도 1종의 추가의 치료제가 PPAR 작용제, 인크레틴, Glut2-I, FXR 작용제, 항산화제, GLP-1 조절제, SGLT-2 억제제, 담즙산, 카스파제 프로테아제 억제제, 합성 지방산/담즙산 컨쥬게이트, 이중 CCR2/CC5 길항제, 면역조절제, 시르투인 자극제, 지방산 억제제, DGAT1 억제제, ACC 억제제, CD3 항원, PDE-4 조절제, AMPK 자극제, ROCK2 억제제, ASBT 억제제, ASK1 억제제, TLR-4 길항제, THR 베타 작용제, 카텅신 B 억제제, 갈락틴-3 조절제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용도.

청구항 110

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 신장 질환이 신장의 섬유화인 용도.

청구항 111

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 신장 질환이 만성 신장 질환인 용도.

청구항 112

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 신장 질환이 요세관간질 신장 섬유화, IgA 신장병증, 당뇨병 신장병증, 알포트 증후군, HIV 관련 신장병증, 사구체 신장염, 국소 분절 사구체 경화증, 막성 사구체신장염, 간질성 섬유화, 관상 위축(IFTA), 후성 급성 신장 손상(AKI), 급성 폐쇄성 신장병증 및 약물 유발성 섬유화인 용도.

청구항 113

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 신장 질환이 대사 증후군, 방광요관 역류, 또는 당뇨병과 관련되어 있는 용도.

청구항 114

제110항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 포유 동물에게 적어도 1종의 추가의 치료제와의 조합으로 사용되는 용도.

청구항 115

제114항에 있어서, 적어도 1종의 추가의 치료제가 ARB, ACE 억제제, 칼슘 채널 차단제를 포함하나 이에 한정되지 않는 항고혈압제, SGLT2 억제제, 글리플로진, 이노제, PKC 억제제, 엔도텔린 수용체 길항제, 알로푸리놀, 스테로이드 미네랄코르티코이드 수용체 길항제, 항-AGE 치료제, JNK 억제제, DPP-4 억제제, GLP1-수용체 길항제, 및 항염증제로 이루어진 군으로부터 선택되는 용도.

청구항 116

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 골수섬유화가 원발성 골수섬유화 또는 속발성 골수섬유화인 용도.

청구항 117

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 골수섬유화가 원발성, 후성 진성 적혈구증가증 또는 후성 본태성 혈소판증가증 골수섬유화인 용도.

청구항 118

제116항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 포유 동물에게 적어도 1종의 추가의 치료제와의 조합으로 사용되는 용도.

청구항 119

제118항에 있어서, 적어도 1종의 추가의 치료제가 토크솔리티닙인 용도.

청구항 120

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 피부경화증이 제한성 전신 경화증 또는 미만성 전신 경화증인 용도.

청구항 121

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 눈의 섬유화가 유리체, 홍채, 모양체, 수정체, 맥락막, 망막 색소상피, 각막, 망막, 또는 이들의 조합의 섬유화를 포함하는 용도.

청구항 122

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 눈의 섬유화가 눈 수술의 결과인 용도.

청구항 123

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 포유 동물이 녹내장, 연령 관련 황반 변성(AMD), 맥락막 혈관신생(CNV), 각막 변성, 건성안 증후군, 각막염, 각막 궤양, 미숙아 망막병증(ROP), 익상편, 백내장, 망막 부종 및 혈관신생을 갖는 당뇨병 망막병증, 증식성 유리체망막병증(PVR), 망막 박리, 황반 부종으로 진단된 용도.

청구항 124

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 유방암, 결장암, 위암, 두경부암, 폐암, 흑색종, 또는 이들의 조합인 용도.

청구항 125

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 결장암, 식도 종양, 구강 편평 세포 암종, 후두 편평 세포 암종, 및 두경부 편평 세포 암종인 용도.

청구항 126

제124항 또는 제125항에 있어서, 포유 동물에게 적어도 1종의 추가의 치료제와의 조합으로 사용되는 용도.

청구항 127

제126항에 있어서, 적어도 1종의 추가의 치료제가 항암제인 용도.

청구항 128

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 자가면역 질환 또는 병태가 류마티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 건선 관절염, 골관절염, 스틸병, 루푸스, 당뇨병, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 오토 갑상선염, 그레이브스병 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 길랑-바레 증후군, 급성 파종 뇌척수염, 에디슨병, 안구간대경련-근간대경련 증후군, 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 재생불량성 빈혈, 자가면역 간염, 복강 질환, 굿파스처 증후군, 특발성 혈소판감소성 자반증, 시신경염, 피부경화증, 원발성 담관 경화증, 라이터 증후군, 타카야스 동맥염, 측두 동맥염, 온난 자가면역 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증, 건선, 전신 탈모증, 베체트병, 만성 피로, 자율신경실조증, 자궁내막증, 간질성 방광염, 신경근육긴장증, 피부경화증, 또는 외음부 통증인 용도.

청구항 129

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 자가면역 질환 또는 병태가 류마티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 건선 관절염, 골관절염, 또는 강직성 척추염인 용도.

청구항 130

제72항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 염증성 질환 또는 병태가 천식, 염증성 장 질환, 충수염, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 유행낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 결장염, 결막염, 방광염, 눈물샘염, 피부염, 피부근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장결장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 섬유조직염, 위염, 위장염, 간염, 화농성 한선염, 후두염, 유선염, 수막염, 골수염, 심근염, 근염, 신장염, 난소염, 고환염, 골염, 중이염, 궤장염, 이하선염, 심낭염, 복막염, 인두염, 늑막염, 정맥염, 폐장염, 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 부비동염, 구내염, 유행막염, 건염, 편도선염, 포도막염, 질염, 혈관염, 또는 외음염인 용도.

청구항 131

제128항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, 포유 동물에게 적어도 1종의 추가의 치료제와의 조합으로 사용되는 용도.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원

본 출원은 2016년 9월 7일자로 출원된 발명의 명칭이 "USES OF A LYSYL OXIDASE-LIKE 2 INHIBITOR"인 미국 가 특허 출원 제62/384,542호 및 2017년 5월 22일자로 출원된 발명의 명칭이 "USES OF A LYSYL OXIDASE-LIKE 2 INHIBITOR"인 미국 가 특허 출원 제62/509,460호의 이익을 주장하며, 이들 각각은 그의 전체가 참고로 통합된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 리실 옥시다제 유사 2(LOXL2) 활성과 관련된 병태, 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서 LOXL2 억제제를 사용하는 방법이 본원에 기재된다.

배경 기술

[0005] 리실 옥시다제 유사 2(LOXL2)는 세포외 기질 단백질의 가교를 촉매작용하는 아민 옥시다제 효소이다. LOXL2는 또한 세포외 상피-간엽 전이를 매개하는 것과 같은 세포 내 과정에도 관여한다. LOXL2 신호전달은 예를 들어 섬유화 질환 및 암에 관여한다. 섬유화 질환 및 암 환자에게 이익을 제공할 수 있는 요법에 대한 충족되지 않은 의학적 요구가 있다.

발명의 내용

[0006] 발명의 요약

[0007] LOXL2 활성의 억제 또는 감소로부터 이익을 얻을 수 있는 포유 동물의 질환 또는 병태의 치료에서의 소분자 LOXL2 억제제의 용도가 본원에 기재되어 있으며, 여기에서 소분자 LOXL2 억제제는 LOX보다 LOXL2에 대한 억제 또는 결합에 대하여 더 선택적이다. 일부 실시양태에서, 소분자 LOXL2 억제제는 LOX보다 LOXL2에 대한 억제 또는 결합에 대하여 적어도 10배 더 선택적이다. 일부 실시양태에서, 소분자 LOXL2 억제제는 LOX보다 LOXL2에 대한 억제 또는 결합에 대하여 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 30배, 적어도 40배, 적어도 50배, 적어도 60배, 적어도 70배, 적어도 80배, 적어도 90배, 또는 100배 더 선택적이다. 일부 실시양태에서, 소분자 LOXL2 억제제는 LOX보다 LOXL2에 대한 억제 또는 결합에 대하여 적어도 100배 더 선택적이다. 일부 실시양태에서, 소분자 LOXL2 억제제는 LOX보다 LOXL2에 대해 적어도 100배, 적어도 120배, 적어도 140배, 적어도 160배, 적어도 180배, 적어도 200배, 적어도 250배, 적어도 300배, 적어도 350배, 또는 적어도 400배 더 선택적이다. 일부 실시양태에서, 소분자 LOXL2 억제제는 LOX보다 LOXL2에 대하여 적어도 400배 더 선택적이다.

[0008] 한 양상에서, 질환 또는 병태는 폐 질환, 간 질환, 신장 질환, 심장의 섬유화, 눈의 섬유화, 귀 섬유화, 골수 섬유화, 피부경화증, 암, 자가면역 질환 또는 병태, 염증성 질환 또는 병태, 또는 이들의 조합이다.

[0009] 한 양상에서, 소분자 LOXL2 억제제는 *trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0010] 일부 실시양태에서, 소분자 LOXL2 억제제는 *(R,R)*-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, *(S,S)*-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 소분자 LOXL2 억제제는 *(R,R)*-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, *(R,R)*-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온은 *(S,S)*-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, *(R,R)*-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온의 약학적으로 허용되는 염은 *(R,R)*-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온과, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 메타인산, 1-히드록시-2-나프토산; 2,2-디클로로아세트산; 2-히드록시에탄술폰산; 2-옥소글루타르산; 4-아세트아미도벤조산; 4-아미도살리실산; 아세트산; 아디프산; 아스코르브산(L); 아스파르트산(L); 벤젠술폰산; 벤조산; 캄퍼산(+); 캄퍼-10-술폰산(+); 카프르산(데칸산); 카프로산(헥산산); 카프릴산(옥탄산); 탄산; 신남산; 시트르산; 시클람산; 도데실황산; 에탄-1,2-디술폰산; 에탄술폰산; 포름산; 푸마르산; 갈락타르산; 겐티스산; 글루코헵톤산(D); 글루콘산(D); 글루쿠론산(D); 글루탐산; 글루타르산; 글리세로인산; 글리콜산; 히푸르산; 이소부티르산; 락트산(DL); 락토비온산; 라우르산; 말레산; 말산(-L); 말론산; 만델산(DL); 메탄술폰산; 모노메틸 푸마레이트, 나프탈렌-1,5-디술폰산; 나프탈렌-2-술폰산; 니코틴산; 올레인산; 옥살산; 팔미트산; 팜산; 인산; 프로프리오산; 피로글루탐산(-L); 살리실산; 세박산; 스테아르산; 숙신산; 황산; 타르타르산(+L); 티오시안산; 톨루엔술폰산(p); 및 운데실렌산으로 이루어진 군으로부터 선택된 산으로부터 형성된다. 일부 실시양태에서, *(R,R)*-*trans*-(3-((4-

(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온은 메실레이트 염, 염산염, 술페이트염, 말레에이트 염, 포스페이트 염, L-타르트레이트 염, 푸마레이트 염, 숙시네이트 염, 시트레이트 염 또는 아세테이트 염으로서 사용된다. 일부 실시양태에서, (R,R)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온은 메실레이트 염으로서 사용된다.

[0011] 일부 실시양태에서, 소분자 LOXL2 억제제는 (S,S)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, (S,S)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온은 (R,R)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, (S,S)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온의 약학적으로 허용되는 염은 (S,S)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온과, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 메타인산, 1-히드록시-2-나프토산; 2,2-디클로로아세트산; 2-히드록시에탄술폰산; 2-옥소글루타르산; 4-아세트아미도벤조산; 4-아미노살리실산; 아세트산; 아디프산; 아스코르브산(L); 아스파르트산(L); 벤젠술폰산; 벤조산; 캄퍼산(+); 캄퍼-10-술폰산(+); 카프산(데칸산); 카프로산(헥산산); 카프릴산(옥탄산); 탄산; 신남산; 시트르산; 시클람산; 도데실황산; 에탄-1,2-디술폰산; 에탄술폰산; 포름산; 푸마르산; 갈락타르산; 겐티스산; 글루코헵톤산(D); 글루콘산(D); 글루쿠론산(D); 글루탐산; 글루타르산; 글리세로인산; 글리콜산; 히푸르산; 이소부티르산; 락탄(DL); 락토비온산; 라우르산; 말레산; 말산(-L); 말론산; 만델산(DL); 메탄술폰산; 모노메틸 푸마레이트, 나프탈렌-1,5-디술폰산; 나프탈렌-2-술폰산; 니코틴산; 올레산; 옥살산; 팔미트산; 팜산; 인산; 프로프리오산; 피로글루탐산(-L); 살리실산; 세박산; 스테아르산; 숙신산; 황산; 타르타르산(+L); 티오시안산; 톨루엔술폰산(p); 및 운데실렌산으로 이루어진 군으로부터 선택된 산으로부터 형성된다. 일부 실시양태에서, (S,S)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온은 메실레이트 염, 염산염, 술페이트염, 말레에이트 염, 포스페이트 염, L-타르트레이트 염, 푸마레이트 염, 숙시네이트 염, 시트레이트 염 또는 아세테이트 염으로써 사용된다. 일부 실시양태에서, (S,S)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온은 메실레이트 염으로서 사용된다.

[0012] 본원에, 화합물 (R,R)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, (S,S)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물이 기재된다. 일부 실시양태에서, (R,R)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, (S,S)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물이 LOXL2 활성과 관련된 질환 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용된다. 일부 실시양태에서, (R,R)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, (S,S)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물이 본원에 기재된 질환 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용된다. 일부 실시양태에서, (R,R)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, (S,S)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물의 염산염이 사용된다. 일부 실시양태에서, (R,R)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, (S,S)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 이들의 혼합물의 메실레이트 염이 사용된다.

[0013] 본원에, 화합물 (R,R)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온(화합물 I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 기재된다. 일

부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 LOXL2 활성과 관련된 질환 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 본원에 기재된 질환 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I의 염산 염이 사용된다(즉, 화합물 1). 일부 실시양태에서, 화합물 I의 메실레이트 염이 사용된다(즉, 화합물 2).

[0014] 한 양상에서, 포유 동물에게 화합물 (*(R,R)-trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온(화합물 I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 포유 동물에서의 폐 질환의 치료 또는 예방 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (*(R,R)-trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온은 (*(S,S)-trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 (*(R,R)-trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온은 포유 동물에게 메실레이트 염(화합물 2), 또는 이의 용매화물로서 투여된다.

[0015] 일부 실시양태에서, 폐 질환은 폐 섬유화이다. 일부 실시양태에서, 폐 질환은 간질성 폐 질환(ILD)이다. 일부 실시양태에서, 폐 질환은 특발성 간질성 폐렴, 결합 조직 질환 관련 간질성 폐 질환(CTD-ILD: connective tissue disease-associated interstitial lung disease), 사르코이드증, 과민성 폐장염(hypersensitivity pneumonitis), 외인성 폐장염/섬유화(약물 유발성 ILD, 방사선 손상), 호산구성 ILD(예컨대 호산구성 폐렴), 직업성 폐 질환, 가족성 폐 섬유화, 헤르만스키-푸들라크(Hermansky-Pudlak) 증후군, 또는 폐 랑게르한스 세포 조직구증이다. 일부 실시양태에서, 폐 질환은 특발성 폐 섬유화(IPF), 비특이성 간질성 폐렴(NSIP: Non-specific interstitial pneumonia), 특발성 기질화 폐렴(COP: Cryptogenic organizing pneumonia), 호흡 세기관지염 간질성 폐 질환(RBILD: Respiratory bronchiolitis interstitial lung disease), 박리성 간질성 폐렴(DIP: Desquamative interstitial pneumonia), 급성 간질성 폐렴(AIP: acute interstitial pneumonia), 또는 림프구 간질성 폐렴(LIP: lymphoid interstitial pneumonia)이다. 일부 실시양태에서, 폐 질환은 특발성 폐 섬유화(IPF)이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 포유 동물에서 혈청 LOXL2(sLOXL2) 수준을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 화합물은 폐 기능의 저하를 늦추거나, 폐 질환의 악화 빈도를 감소시키거나, 폐 질환이 있는 포유 동물의 생존을 개선시키거나, 또는 이들의 조합이다.

[0016] 폐 질환의 치료 또는 예방의 일부 실시양태에서, 상기 방법은 포유 동물에게 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 치료제가 폐렴에 대한 예방 접종, 기침 억제 약, 코르티코스테로이드, 면역억제제, N-아세틸 시스테인(NAC: N-acetyl cysteine), 피르페니돈, 닌테디남, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 포유 동물은 인간이다. 일부 실시양태에서, 인간은 성인이다.

[0017] 일부 실시양태에서, 폐 질환은 폐포 단백증(PAP)이다. 폐 질환(예컨대 PAP)의 치료 또는 예방의 일부 실시양태에서, 상기 방법은 전체 폐 세척, 적어도 1종의 추가의 치료제의 투여, 또는 이들의 조합을 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 치료제는 코르티코스테로이드, 점액 용해제, 또는 단백분해효소 억제제이다.

[0018] 폐 질환의 치료 또는 예방의 일부 실시양태에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 포유 동물에게 전신 투여된다. 폐 질환의 치료 또는 예방의 일부 실시양태에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 포유 동물에게 경구로, 주사에 의해 또는 정맥내로 투여된다. 폐 질환의 치료 또는 예방의 일부 실시양태에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 경구 용액, 경구 현탁액, 분말, 환제, 정제 또는 캡슐의 형태로 포유 동물에게 투여된다. 폐 질환의 치료 또는 예방의 일부 실시양태에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 포유 동물의 폐에 직접 투여된다.

[0019] 폐 질환의 치료 또는 예방의 일부 실시양태에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 네블라이저, 정량 흡입기(metered-dose inhaler), 또는 건조 분말 흡입기의 사용으로 포유 동물의 폐에 직접 투여된다.

[0020] 한 양상에서, 포유 동물에게 화합물 (*(R,R)-trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온(화합물 I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 포유 동물에서의 간 질환의 치료 또는 예방을 위한 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (*(R,R)-trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플

루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온은 (S,S)-trans-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 (R,R)-trans-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온은 포유 동물에게 메실레이트 염(화합물 2), 또는 이의 용매화물로서 투여된다.

[0021] 일부 실시양태에서, 간 질환은 섬유화 간 질환이다. 일부 실시양태에서, 간 질환은 C형 간염 바이러스(HCV: hepatitis C virus), 비알코올성 지방간염(NASH; nonalcoholic steatohepatitis), 원발성 경화성 담관염(PSC: primary sclerosing cholangitis), 경화증(cirrhosis), 간 섬유화, 알파 1 항트립신 결핍 질환, 유전성 혈색소 침착증, 윌슨병(Wilson's disease), B형 간염 바이러스(HBV: hepatitis B virus), 및 HIV 관련 지방간염 및 경화증, 및 관련 병태, 예컨대 만성 바이러스 간염, 비알코올성 지방 간 질환(NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease), 알코올성 지방간염(ASH: alcoholic steatohepatitis), 비알코올성 지방간염(NASH), 원발성 담관 경화증(PBC: primary biliary cirrhosis), 또는 담관 경화증에서 기인하는 섬유화 간 질환이다. 일부 실시양태에서, 간 질환은 C형 간염 감염, 비알코올성 지방간염(NASH), 알코올성 지방간염(ASH), 윌슨병, 및 원발성 담관 경화증, 또는 경화성 담관염에서 기인하는 섬유화 간 질환이다. 일부 실시양태에서, 간 질환은 비알코올성 지방 간 질환(NAFLD)에서 기인하는 섬유화 인간 간 질환이다. 일부 실시양태에서, 간 질환은 바이러스 간염 질환 또는 병태에서 기인하는 섬유화 인간 간 질환이다. 일부 실시양태에서, 간 질환은 간 섬유화이고, 포유 동물은 NASH로 진단된 인간이다. 일부 실시양태에서, 간 질환은 간 섬유화이며, 포유 동물은 원발성 경화성 담관염(PSC)으로 진단된 인간이다. 일부 실시양태에서, 간 질환은 NASH로 인한 경화증이다.

[0022] 간 질환의 치료 또는 예방의 일부 실시양태에서, 상기 방법을 적어도 1종의 추가의 치료제를 포유 동물에게 투여하는 것을 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 치료제는 PPAR 작용제, 인크레틴, Glut2-I, FXR 작용제, 항산화제, GLP-1 조절제, SGLT-2 억제제, 담즙산, 카스파제 프로테아제 억제제, 합성 지방산/담즙산 컨쥬게이트, 이중 CCR2/CC5 길항제, 면역조절제, 시르투인 자극제, 지방산 억제제, DGAT1 억제제, CD3 항원, PDE-4 조절제, AMPK 자극제, ROCK2 억제제, ASBT 억제제, ASK1 억제제, TLR-4 길항제, THR 베타 작용제, 카텝신 B 억제제, 갈락틴-3 조절제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0023] 간 질환의 치료 또는 예방의 일부 실시양태에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 포유 동물에게 전신 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 포유 동물에게 경구로, 주사에 의해 또는 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 경구 용액, 경구 현탁액, 분말, 환제, 정제 또는 캡슐의 형태로 포유 동물에게 투여된다.

[0024] 한 양상에서, 포유 동물에게 화합물 (R,R)-trans-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온(화합물 1), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 포유 동물의 신장의 섬유화, 심장의 섬유화, 눈의 섬유화, 귀 섬유화, 골수섬유화, 또는 피부경화증의 치료 또는 예방을 위한 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (R,R)-trans-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온은 (S,S)-trans-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 (R,R)-trans-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온은 메실레이트 염(화합물 2), 또는 이의 용매화물로서 포유 동물에게 투여된다.

[0025] 일부 실시양태에서, 골수섬유화는 원발성 골수섬유화 또는 속발성 골수섬유화이다. 일부 실시양태에서, 골수섬유화는 원발성, 후성 진성 적혈구증가증(post polycythemia vera) 또는 후성 본태성 혈소판증가증 골수섬유화(post essential thrombocythemia myelofibrosis)이다. 골수섬유화의 치료 또는 예방의 일부 실시양태에서, 상기 방법은 포유 동물에게 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 치료제는 룩솔리티닙(ruxolitinib)이다.

[0026] 일부 실시양태에서, 피부경화증은 제한성 전신 경화증 또는 미만성 전신 경화증이다.

[0027] 일부 실시양태에서, 눈의 섬유화는 유리체, 홍채, 모양체, 수정체, 맥락막, 망막 색소 상피, 각막, 망막, 또는 이들의 조합의 섬유화를 포함한다.

- [0028] 일부 실시양태에서, 눈의 섬유화는 눈 수술의 결과이다.
- [0029] 일부 실시양태에서, 포유 동물은 녹내장, 연령 관련 황반 변성(AMD), 맥락막 혈관신생(CNV: choroidal neovascularization), 각막 변성, 건성안 증후군(dry eye syndrome), 각막염, 각막 궤양, 미숙아 망막병증(ROP: retinopathy of prematurity), 익상편(ptyerygia), 백내장, 망막 부종 및 혈관신생을 갖는 당뇨병 망막병증, 증식성 유리체망막병증(PVR), 망막 박리, 황반 부종으로 진단된다.
- [0030] 섬유화 질환의 치료 또는 예방의 일부 실시양태에서, 포유 동물에게 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여한다.
- [0031] 일부 실시양태에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 포유 동물에게 전신투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 경구로, 주사에 의해 또는 정맥내로 포유 동물에게 투여된다.
- [0032] 한 양상에서, 포유 동물에게 화합물 (*R,R*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온(화합물 1), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 포유 동물에서의 암의 치료 또는 예방을 위한 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (*R,R*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온은 (*S,S*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 (*R,R*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온은 포유 동물에게 메실레이트 염(화합물 2), 또는 이의 용매화물로서 투여된다.
- [0033] 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 결장암, 위암, 두경부암, 폐암, 흑색종, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 암은 결장암, 식도 종양, 구강 편평 세포 암종, 후두 편평 세포 암종, 및 두경부 편평 세포 암종이다.
- [0034] 암의 치료 또는 예방의 일부 실시양태에서, 상기 방법은 포유 동물에게 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 1종의 추가의 치료제는 항암제이다.
- [0035] 일부 실시양태에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 포유 동물에게 전신투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 포유 동물에게 경구로, 주사에 의해 또는 정맥내로 투여된다.
- [0036] 한 양상에서, 포유 동물에게 화합물 (*R,R*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온(화합물 1), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 포유 동물에서의 자가면역 질환 또는 병태 또는 염증성 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (*R,R*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온은 (*S,S*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 (*R,R*)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온은 포유 동물에게 메실레이트 염(화합물 2), 또는 이의 용매화물로서 투여된다.
- [0037] 일부 실시양태에서, 자가면역 질환 또는 병태는 류마티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 건선 관절염, 골관절염, 스틸병(Still's disease), 루푸스, 당뇨병, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis), 오드 갑상선염(Ord's thyroiditis), 그레이브스병 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 길랑-바레 증후군, 급성 파종 뇌척수염, 애디슨병(Addison's disease), 안구간대경련-근간대경련 증후군(opsoclonus-myoclonus syndrome), 강직성 척추염, 항인지질 항체 증후군, 재생불량성 빈혈, 자가면역 간염, 복강 질환(coeliac disease), 굿파스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 특발성 혈소판감소성 자반증, 시신경염, 피부경화증, 원발성 담관 경화증, 라이터 증후군(Reiter's syndrome), 타카야스 동맥염(Takayasu's arteritis), 측두 동맥염, 온난 자가면역 용혈성 빈혈(warm autoimmune hemolytic anemia), 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 건선, 전신 탈모증, 베체트병, 만성 피로, 자율신경실조증(dysautonomia), 자궁내막증, 간질성 방광염, 신경근육긴장증, 피부경화증, 또는 외음부 통증이다. 일부 실시양태에서, 자가면역 질환 또는 병태는 류마티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 건선 관절염, 골관절염, 또는 강직성 척추염이다.
- [0038] 일부 실시양태에서, 염증성 질환 또는 병태는 천식, 염증성 장 질환, 충수염, 안검염, 세기관지염, 기관지염,

윤활낭염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염(cholecystitis), 결장염, 결막염, 방광염, 눈물샘염, 피부염, 피부근염, 뇌염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 소장결장염, 상과염, 부고환염, 근막염(fasciitis), 섬유조직염, 위염, 위장염, 간염, 화농성 한선염(hidradenitis suppurativa), 후두염, 유선염, 수막염, 골수염, 심근염, 근염, 신장염, 난소염, 고환염, 골염, 중이염, 채장염, 이하선염, 심낭염, 복막염, 인두염(pharyngitis), 늑막염, 정맥염, 폐장염, 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 부비동염, 구내염, 윤활막염, 건염, 편도선염, 포도막염, 질염, 혈관염, 또는 외음염이다.

[0039] 자가면역 질환 또는 병태 또는 염증성 질환 또는 병태의 치료 또는 예방의 일부 실시양태에서, 상기 방법은 포유 동물에게 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 포유 동물은 인간이다.

[0040] 일부 실시양태에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 포유 동물에게 전신투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 포유 동물에게 경구로, 주사에 의해 또는 정맥내로 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 포유 동물에게 경구 용액, 경구 현탁액, 분말, 환제, 정제 또는 캡슐의 형태로 투여된다.

[0041] 한 양상에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 적어도 1종의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 포유 동물에게 정맥내 투여, 피하 투여, 경구 투여, 흡입, 코 투여, 경피 투여, 또는 눈 투여에 의해 투여하기 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 포유 동물에게 정맥내 투여, 피하 투여, 또는 경구 투여에 의해 투여하기 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 포유 동물에게 경구 투여에 의해 투여하기 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 정제, 환제, 캡슐, 액체, 현탁액, 겔, 분산액, 용액, 유화액, 연고, 또는 로션의 형태이다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 정제, 환제, 또는 캡슐의 형태이다.

[0042] 한 양상에서, 리실 옥시다제 유사 2(LOXL2) 활성의 억제 또는 감소로부터 이익을 얻을 수 있는 포유 동물의 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 병태는 섬유화 또는 암이다. 일부 실시양태에서, 섬유화는 폐 섬유화, 간 섬유화, 신장 섬유화, 심장 섬유화, 복막 섬유화, 눈 섬유화, 귀 섬유화 또는 피부 섬유화를 포함한다. 일부 실시양태에서, 섬유화는 골수섬유화이다.

[0043] 한 양상에서, 본원에 기재된 질환 또는 병태 중 어느 하나를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료적 유효량의 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 기재된다.

[0044] 한 양상에서, 포유 동물에서의 섬유화의 치료 또는 예방을 위한 방법으로서, 치료적 유효량의 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 이를 필요로 하는 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 기재된다. 다른 실시양태에서, 섬유화는 LOXL2 억제제로 치료할 수 있다. 일부 실시양태에서, 섬유화는 폐 섬유화이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물 이외에, 포유 동물에게 제2 치료제를 투여하는 것을 더 포함한다.

[0045] 상술한 양상 중 어느 하나에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량은: (a) 포유 동물에게 전신 투여; 및/또는 (b) 포유 동물에게 경구 투여; 및/또는 (c) 포유 동물에게 정맥내 투여; 및/또는 (d) 흡입으로 투여; 및/또는 (e) 코 투여로 투여; 또는 및/또는 (f) 포유 동물에게 주사로 투여; 및/또는 (g) 포유 동물에게 국소 투여; 및/또는 (h) 눈 투여로 투여; 및/또는 (i) 포유 동물에게 직장투여; 및/또는 (j) 포유 동물에게 비전신적으로 또는 국부로 투여되는 추가의 실시양태가 있다.

[0046] 상술한 양상 중 어느 하나에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 포유 동물에게 1일 1회 투여되거나, 또는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 포유 동물에게 1일 동안 여러 번 투여되는 추가의 실시양태를 포함하는, 유효량의 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 단일 투여를 포함하는 추가의 실시양태가 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 연속 투약 스케줄에 따라 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 연속 매일 투약 스케줄에 따라 투여된다.

[0047] 질환 또는 병태의 치료를 포함하는 상술한 양상 중 어느 하나에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 투여 이외에, 적어도 하나의 추가의 약제를 투여하는 것을 포함하는 추가의 실시양태가 있다. 다양한 실시양태에서, 각각의 약제는 동시를 포함하는 임의의 순서로 투여된다.

[0048] 본원에 개시된 임의의 실시양태에서, 포유 동물은 인간이다.

[0049] 일부 실시양태에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 인간에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 경구 투여는 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 정제의 사용에 의해 달성된다.

[0050] 포장재, 포장재 내의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 LOXL2의 활성을 억제하기 위해, 또는 LOXL2 활성의 억제 또는 감소로부터 이익을 얻을 수 있는 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선을 위해 사용되는 것임을 나타내는 라벨을 포함하는 제조 물품이 제공된다.

[0051] 본원에 기재된 화합물, 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 이점은 하기 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나 상세한 설명 및 특정 실시예는 특정 실시양태를 나타내고 있지만, 예시로만 제공되기 때문에 본 발명의 사상 및 범위 내의 다양한 변화 및 변형이 이러한 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백하게 될 것이라는 것을 이해하여야 한다.

도면의 간단한 설명

[0052] **도 1**은 트리크롬 염색된 폐 절편의 조직병리학적 분석으로부터 유래되며 마우스 블레오마이신 유발 폐 섬유화의 모델에서 **Rac-1**의 예방적 14일 용량 반응 연구에서 폐 섬유화를 반영하는 애쉬크로프트 스코어를 나타낸다(*p < 0.05; **p < 0.01; *** p < 0.001). 데이터는 **Rac-1**이 용량 관련된 방식으로 섬유화를 감소시키고 30mg/kg QD는 최대 항섬유화 효능을 달성하기 위한 최소 용량임을 나타낸다.

도 2는 마우스 블레오마이신 유발 폐 섬유화의 모델에서 트리크롬 염색된 폐 절편의 조직병리학적 분석으로부터 유래된 애쉬크로프트 스코어를 나타낸다. 화합물 **1**, **Rac-1**, 및 **Ent-1**은 예방적(Pro) 및 치료적(Ther) 모드 양자에서 60 mpk QD로 투약하였다(*p < 0.05, **p < 0.01, ****p < 0.0001).

도 3은 블레오마이신 투여 후 14 일차에서 시작하여 화합물 **1**을 60 mg/kg QD로 투여한 회복 28일 연구에서 폐 섬유화를 반영하는 조직병리학적 분석으로부터의 애쉬크로프트 스코어를 나타낸다.

도 4는 마우스 블레오마이신 유발 폐 섬유화의 모델에서 화합물 **Rac-1**의 60 mg/kg QD, 60 mg/kg Q2D 및 60 mg/kg Q3D 투약을 비교하는 예방적 14일 연구에서 폐 섬유화를 반영하는 조직병리학적 분석으로부터의 애쉬크로프트 스코어를 나타낸다(**p < 0.01; **** p < 0.0001).

도 5는 LOXL2에 대한 항체인 30 mg/kg rAB0023과 60 mg/kg QD 화합물 **1**을 비교하는 예방적 14일 연구에서 폐 섬유화를 반영하는 조직병리학적 분석으로부터의 애쉬크로프트 스코어를 나타낸다.

도 6a는 알포트(Alport) 증후군 및 만성 신장 질환의 Col4A3 결핍 마우스 모델에서 신장 섬유화를 반영하는 사구체 경화증(왼쪽) 및 간질성 섬유화(오른쪽) 스코어를 나타낸다. 2주령 또는 5주령에서 시작하여 30 mg/kg QD의 화합물 **1**의 경구 투여 후 7주령에서 샘플을 채취하였다(** p<0.01).

도 6b는 누드 마우스의 유방 지방체(mammary fat pads)에 이식된 MDA-MB-435-GFP 세포를 갖는 동소 인간 유방암 모델에서 종양 용적을 나타낸다. 종양 용적을 4주 연구 동안 매주 측정하였다(*** p<0.001, **** p<0.0001).

도 7은 피크로시리우스 레드 양성 간 염색의 퍼센트로 측정된 바의 Mdr2KO 마우스에서 콜라겐 면적 분율을 나타낸다. 마우스를 6주령에서 시작하여 30 또는 60 mg/kg QD의 화합물 **1**로 경구 치료하였다. 샘플은 12주령에서 채취하였다.

도 8은 마우스의 티오아세트이미드(TAA) 유발 간 섬유화 모델에서 콜라겐 면적 분율을 나타낸다. 마우스를 TAA 개시 후 3주 또는 6주 중 하나에서 시작하여 30 mg/kg QD의 화합물 **1**로 경구 치료하였다. 샘플을 TAA 개시 후 12주에 채취하였다.

도 9는 비오틴 태그된 LOXL2 억제제 및 등록상표 Erenna® 기반 어세이를 사용하여 측정된 건강한 남성 및 여성 대상 및 피부경화증 환자(각기 n=10)에서 측정된 혈장 LOXL2의 농도를 나타낸다(SSc(여성) 대 건강한 (여성)의 독립적인 t-시험(unpaired t-test) *p=0.04).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0053] 발명의 상세한 설명
- [0054] 리실 옥시다제 유사 2(LOXL2)는 Cu^{2+} 및 리신 티로실퀴논(LTQ) 의존 아민 옥시다제를 포함하는 리실 옥시다제 (LOX) 패밀리의 구성원이다. 패밀리는 5가지 유전자를 포함한다: *lox*(LOX), *lox11*(리실 옥시다제 유사 1, LOXL1), *lox12* (LOXL2), *lox13*(리실 옥시다제 유사 3, LOXL3), 및 *lox14*(리실 옥시다제 유사 4, LOXL4). LOX 패밀리는 콜라겐과 엘라스틴에서 리신 및 히드록실리신의 ϵ -아미노기의 산화적 탈아민화를 촉매작용하여 이들 분자의 가교를 촉진시키는 것으로 알려져 있다. 콜라겐 및 엘라스틴의 가교는 세포 외 기질의 인장 강도를 유지하기 위해 필수적이다.
- [0055] 병리학적 간질의 발생은 질환에서 중요한 역할을 한다. 병리학적 간질은 활성화된 간질 세포, 콜라겐성 기질, 성장 인자 및 혈관형성 구조로 구성된다. 섬유형성과 같은 병리학적 병태 동안, 섬유모세포가 동원 및 활성화되어 섬유화의 발생을 유도하는 세포 외 기질 단백질의 증가된 합성 및 침착을 촉진시키는 미세 환경의 생성을 초래한다.
- [0056] 섬유화 질환 및 암에서의 질환 관련 섬유모세포 활성화는 궁극적으로 콜라겐 I 및 III을 포함하는 세포 외 기질 단백질의 과도한 침착, 새로이 침착된 콜라겐의 증가된 가교 및 증강된 조직 경직을 유도하는 세포 외 기질의 리모델링을 초래한다. 또한, 활성화된 섬유모세포는 다수의 프로-혈관형성(pro-angiogenic), 프로-맥관형성(pro-vasculogenic), 및 프로-증식성 성장 인자 및 사이토카인 예컨대 성장 인자 베타(TGF- β), 결합 조직 성장 인자(CTGF), 간질 세포 유래 인자 1 (SDF-1), 및 혈관 내피 성장 인자(VEGF)를 전환하여, 질환 진행의 파라크린 신호전달에서 중요한 역할을 한다. 섬유모세포 활성화 및 동원 및/또는 이들의 신호전달 경로의 억제를 통한 이러한 병리학적 간질의 발병을 방해하는 것은 섬유화 질환에서의 새로운 치료 전략을 나타낸다.
- [0057] 유사한 촉매 활성에도 불구하고, 각각의 리실 옥시다제 효소는 특유의 발현 및 기능적 활성을 갖는 것으로 보고되어 있다. LOXL2는 병리학적 부위에 섬유모세포를 활성화 및 동원하여 섬유화 질환에서 병리학적 간질의 발병에 중심적인 역할을 한다.
- [0058] LOXL2는 세포 외 기질의 리모델링에서의 그의 역할 외에도 세포 내 기능을 갖는 것으로 입증되었다. LOXL2는 Snail1 안정성 및 기능 활성을 촉진시킴으로써 상피-간엽 전이(EMT: epithelial-to-mesenchymal transition) 트랜스듀서, Snail1을 적극적으로 조절한다. LOXL2는 국소 부착 키나아제(FAK: focal adhesion kinase) 신호 전달 경로의 활성화에 적극적으로 기여하고 국소 부착 복합체의 조직화에 관여한다. LOXL2 유전자의 침묵은 상피 세포 극성의 재획득을 유도하고 유방 세포주의 이동성 및 침습 능력을 감소시킨다. 세포 부착 및 세포 극성의 조절은 세포 내 LOXL2에 의해 매개되는 것으로 보고되었다. LOXL2는 Snail1 의존성 및 Snail1 독립성 메커니즘에 의해 E-카드헤린(cadherin) 뿐만아니라 밀착 연결(tight junction) 및 세포 극성 유전자를 전사 억제한다. LOXL2는 보다 최근에 크로마틴과 관련하여 기술되어 있으며, LOXL2 촉매 도메인에 의존하는 기능인 히스톤 H3 트리메틸 탈아미노화에 관여하는 것으로 보고되어 있다.
- [0059] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 방법은 세포 내 LOXL2를 억제하는 방법이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 방법은 세포 외 (분비된) LOXL2를 억제하는 방법이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 방법은 세포 외 및 세포 내 LOXL2를 억제하는 방법이다.
- [0060] 섬유화
- [0061] LOXL2는 섬유화 과정에 관여한다. 섬유화 과정은 콜라겐과 같은 세포 외 기질 성분의 과도한 침착을 포함하며, 이것은 결합이 있는 장기 기능 및 장기 부전을 유도하는 물리적, 생화학적 및 생물역학적 기질 성질을 변경한다. 조직 섬유화는 또한 세포의 형질 전환 및 전이를 직접 촉진시켜 암의 진행과도 관련된다. 종양은 전형적으로 정상 조직보다 더 단단하고 종양의 경도는 종양의 전이에 영향을준다.
- [0062] 과도한 LOXL2 효소 활성은 종양의 증가된 경직에 관여하고 있다. 상승된 LOXL2는 또한 윌슨병, 원발성 담관 경화증 및 NASH로 고통받는 환자의 간으로부터의 섬유화 병변과 관련이 있다. 부가적으로, LOXL2 특이적 단일클론 항체 AB0023의 투여는 섬유화 모델에서 질환 감소에 효과적이었다. AB0023은 성장 인자 및 가교된 콜라겐성 기질의 생성 및 TGF- 베타 신호 전달의 생성을 억제하는 것으로 나타났다.
- [0063] LOXL2는 I형 콜라겐 가교를 촉진하고 다양한 병인 및 다양한 장기의 섬유 형성의 핵심 조절인자이다. 순환하는 LOXL2의 수준은 섬유화 단계와 관련되어 있다. LOXL2는 섬유화 질환의 핵심 경로 표적이다. 문헌(Mehal *et al.* "Expressway to the core of fibrosis," *Nat Med.* 2011. 17: 552-553).
- [0064] 건강한 성인 조직에서 LOXL2의 발현은 거의 없고, 정상(예컨대, 비 질환) 상태하에서, 순환하는 LOXL2의 양은

적다. 특정 질환 상태하에, 순환하는 LOXL2는 상승한다. 예를 들어, LOXL2는 만성 C형 간염 환자에서와 같이, 폐 섬유화 및 만성 간 질환 환자의 혈청에서 증가될 수 있으며 더 진행된 섬유화 환자에서 더 높은 수준 일 수 있다. 순환하는 LOXL2의 검출은 개체가 상승된 순환하는 LOXL2 수준을 초래하는 질환을 갖는 지의 여부를 결정하는데 유용하다. 이러한 질환에는 섬유화 및 암이 포함된다.

[0065] 순환하는 LOXL2의 수준은 섬유화의 단계와 관련이 있는 것으로 밝혀졌다. 또한, 순환하는 LOXL2의 수준은 섬유화를 가진 개체가 섬유화 치료에 적합한지 여부에 대한 지표를 제공할 수 있고, 질환에 대한 다른 예후 및 예측 정보, 예컨대 특정 종료점의 가능성, 성과 또는 사례, 예컨대 질환의 결과 또는 치료에 대한 반응을 제공할 수 있다는 것이 밝혀졌다.

[0066] 일부 실시양태에서, 포유 동물의 섬유화의 치료 또는 예방에서의 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에서 개시된다.

[0067] 본원에서 사용된 바의 "섬유화"는 외상, 염증, 조직 복구, 면역 반응, 세포 증식증, 및 신생물 후에 일어나는 세포 외 기질 구성 성분의 축적을 의미한다.

[0068] 일부 실시양태에서, 섬유화를 감소 또는 억제하기에 충분한 양으로, 본원에 개시된 화합물과 섬유화 세포 또는 조직을 접촉시키는 것을 포함하는, 조직에서의 섬유화를 감소시키는 방법이 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 섬유화는 섬유화 상태를 포함한다.

[0069] 일부 실시양태에서, 섬유화는 폐 섬유화, 간 섬유화, 신장 섬유화, 심장 섬유화, 복막 섬유화, 눈 섬유화 또는 피부 섬유화를 포함한다. 일부 실시양태에서, 섬유화는 폐 섬유화를 포함한다. 일부 실시양태에서, 섬유화는 간 섬유화를 포함한다. 일부 실시양태에서, 섬유화는 신장 섬유화를 포함한다. 일부 실시양태에서, 섬유화는 심장 섬유화를 포함한다. 일부 실시양태에서, 섬유화는 복막 섬유화를 포함한다. 일부 실시양태에서, 섬유화는 눈 섬유화를 포함한다. 일부 실시양태에서, 섬유화는 피부 섬유화를 포함한다.

[0070] 일부 실시양태에서, 섬유화 감소, 또는 섬유화 병태의 치료는 하나 이상의 하기를 감소 또는 억제하는 것을 포함한다: 세포 외 기질 단백질의 형성 또는 침착화; 프로-섬유화 세포 유형의 수(예컨대, 섬유모세포 또는 면역 세포 수); 섬유화 병변 내의 세포 콜라겐 또는 히드록시프롤린 함량; 섬유형성 단백질의 발현 또는 활성; 또는 염증 반응과 관련된 섬유화 감소.

[0071] 일부 실시양태에서, 섬유화 상태는 폐의 섬유화 상태이다.

[0072] 일부 실시양태에서, 섬유화 상태는 간의 섬유화 상태이다.

[0073] 일부 실시양태에서, 섬유화 상태는 심장의 섬유화 상태이다.

[0074] 일부 실시양태에서, 섬유화 상태는 신장의 섬유화 상태이다.

[0075] 일부 실시양태에서, 섬유화 상태는 피부의 섬유화 상태이다.

[0076] 일부 실시양태에서, 섬유화 상태는 눈의 섬유화 상태이다.

[0077] 일부 실시양태에서, 섬유화 상태는 위장관의 섬유화 상태이다.

[0078] 일부 실시양태에서, 섬유화 상태는 골수의 섬유화 상태이다.

[0079] 일부 실시양태에서, 섬유화 상태는 귀의 섬유화 상태이다.

[0080] 일부 실시양태에서, 섬유화 상태는 특발성이다. 일부 실시양태에서, 섬유화 상태는 (예컨대, 2차성) 질환(예컨대, 감염 질환, 염증성 질환, 자가면역 질환, 악성 또는 암 질환, 및/또는 결합 질환); 독소; 손상(예컨대, 환경 재해(예컨대, 식면, 석탄 분진, 폴리시클릭 방향족 탄화수소), 담배 흡연, 상처); 의학적 치료(예컨대, 수술 절개, 화학요법 또는 방사선), 또는 이들의 조합과 관련된다.

[0081] 일부 실시양태에서, 포유 동물에서의 섬유화의 치료 또는 예방을 위한 방법으로서, 본원에 기재된 LOXL2 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 개시된다.

[0082] 일부 실시양태에서, 포유 동물에서의 폐 기능의 개선 방법으로서, 본원에 기재된 LOXL2 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 포유 동물은 폐 섬유화를 갖는 것으로 진단받았다.

- [0083] 일부 실시양태에서, 포유 동물에서의 특발성 폐 섬유화의 치료 방법으로서, 본원에 기재된 LOXL2 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 개시된다.
- [0084] 일부 실시양태에서, 포유 동물의 조직에서 세포, 피브로넥틴, 콜라겐 또는 증가된 섬유모세포 동원의 비정상적인 축적 또는 활성화를 제어하는 방법으로서, 본원에 기재된 LOXL2 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 조직에서 세포, 피브로넥틴, 콜라겐 또는 증가된 섬유모세포 동원의 비정상적인 축적 또는 활성화는 섬유화를 초래한다.
- [0085] 일부 실시양태에서, 포유 동물에서의 피부경화증의 치료 또는 예방을 위한 방법으로서, 본원에 기재된 LOXL2 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 개시된다.
- [0086] 일부 실시양태에서, 포유 동물에서의 원하지 않는 또는 비정상적인 진피 비후를 감소시키기 위한 방법으로서, 본원에 기재된 LOXL2 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 진피 비후는 피부경화증과 관련된다.
- [0087] 일부 실시양태에서, 포유 동물의 조직에서 세포, 피브로넥틴, 콜라겐 또는 증가된 섬유모세포 동원의 비정상적인 축적 또는 활성화를 제어 방법으로서, 본원에 기재된 LOXL2 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 진피 조직에서 세포, 피브로넥틴, 콜라겐 또는 증가된 섬유모세포 동원의 비정상적인 축적 또는 활성화는 섬유화를 초래한다. 일부 실시양태에서, 섬유화가 있는 포유 동물의 조직에서 히드록시프롤린 함량을 감소시키는 방법으로서, 본원에 기재된 LOXL2 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 기재된다.
- [0088] 일부 실시양태에서, 포유 동물에서의 섬유화 또는 섬유화 질환 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에서 개시된다. 일부 경우, 질환 또는 병태는 결합조직증식증(desmoplasia)과 관련된다. 섬유화는 예를 들어 신체 손상, 염증, 감염, 독소에 대한 노출 및 다른 원인을 초래할 수 있는 손상된 조직에서 예컨대 상처 치유 과정의 일부로서 발생할 수 있는 섬유 조직의 비정상적인 축적을 포함할 수 있다. 섬유화의 예는 진피 흉터 형성, 켈로이드, 간 섬유화, 폐 섬유화, 신장 섬유화, 사구체 경화증, 요세관간질성 섬유화 및 피부경화증을 포함한다.
- [0089] 한 양상에서, LOXL2 활성과 관련된 병태, 질환 또는 장애의 예방 및/또는 치료를 위한 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 사용하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 방법은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 본원에 기재된 질환, 병태 또는 장애를 갖는 대상에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 방법은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 본원에 기재된 질환, 병태 또는 장애를 갖거나 발병할 것으로 의심되는 대상에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0090] 한 양상에서, 본원에 기재된 질환, 병태 또는 장애에 기인하는 대상에서의 하나 이상의 징후, 증상 또는 합병증의 치료 또는 예방을 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 대상에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0091] 한 양상에서, LOXL2 활성과 관련된 병태, 질환 또는 장애의 예방을 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 또 다른 예방 요법과의 조합으로 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0092] 한 양상에서, LOXL2 활성과 관련된 병태, 질환 또는 장애의 치료를 위한 방법이 본원에서 제공되며, 상기 방법은 또 다른 치료와의 조합으로 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0093] 한 양상에서, LOXL2 활성과 관련된 병태, 질환 또는 장애의 징후, 증상 또는 합병증의 감쇠, 역전 및/또는 억제를 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0094] 한 양상에서, LOXL2 활성과 관련된 병태, 질환 또는 장애의 징후, 증상 또는 합병증의 감쇠, 역전 및/또는 정지

를 위한 방법이 제공되며, 상기 방법은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 하나 이상의 추가의 요법과 조합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0095] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 투여, 또는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약학 조성물의 투여는 치료적 유효량으로 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료적 유효 용량은 약 0.01 mg 내지 5000 mg이다. 예를 들어, 치료 용량은 약 1 mg 내지 약 5000 mg, 약 50 mg 내지 약 4000 mg, 약 50 mg 내지 약 4000 mg, 약 150 mg 내지 약 4000 mg, 약 250 mg 내지 약 2000 mg, 약 50 mg 내지 약 1000 mg, 또는 상술한 값들 사이의 임의의 정수이다. 일부 실시양태에서, 치료적 유효 용량은 연속적으로 투여된다. 일부 구현에서, 치료적 유효 용량은 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 1주 6회, 1주 5회, 1주 4회, 1주 3회, 1주 2회, 1주 1회, 또는 덜 자주 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 본원에 기재된 방법 중 임의의 방법에서 치료적 유효량의 시간 동안 투여된다. 일부 예에서, 치료적 유효량의 시간은 본원에 기재된 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 징후 또는 증상을 감소시키거나 제거하는데 걸리는 시간이다. 예를 들어, 치료적 유효량의 시간은 1일 내지 1년이다. 상술한 치료 복용량의 예는 제한적이지 않다. 추가의 치료 계획은 본원의 다른 곳에서 더 기재된다

[0096] 폐 섬유화

[0097] 특발성 폐 섬유화(IPF)은 폐에 한정되는 원인 불명의 만성, 진행성, 섬유화 간질성 폐렴의 특정 형태이다. 간질성 폐 질환(ILD)의 100가지 이상의 상이한 형태가 잘 기술되어 있다. 이러한 미만성 침윤성 폐 장애는 전형적으로 염증 및 변경된 폐 간질의 존재를 특징으로 한다. ILD 환자의 폐에서 조직병리학적 변화는 사르코이드증 환자의 실질 섬유화가 없는 육아종 염증에서부터 특발성 폐 섬유화(IPF) 환자의 폐의 구조적 왜곡이 있는 광범위한 폐 섬유화까지의 범위일 수 있다. ILD의 일부 형태는 특정 유전적 기형(예컨대 헤르만스키-푸들라크 증후군, 가족성 폐 섬유화)과 관련되어 있으며, IPF, 사르코이드증, 또는 만성 베릴륨 질환(CBD)과 같은 ILD 장애를 발병하는 증가된 위험과 관련이 있다.

[0098] 간질성 폐 질환은 또한 결합 조직 장애(CTD)를 복잡하게 할 수 있으며, 폐의 조직병리학적 변화는 CTD 관련 ILD에서 통상의 간질성 폐렴(UIP) 또는 비특이성 간 질성 폐렴(NSIP) 패턴의 특징을 가질 수 있다.

[0099] 일부 실시양태에서, 간질성 폐 질환(ILD)은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 특발성 간질성 폐렴, 피부경화증 관련 ILD, 결합 조직 질환 관련 간질성 폐 질환(CTD-ILD), 사르코이드증, 과민성 폐장염, 의인성 폐장염/섬유화(약물 유발성 ILD, 방사선 손상), 호산구성 ILD(예컨대 호산구성 폐렴), 직업성 폐 질환, 유전된 장애(예컨대 가족성 폐 섬유화, 헤르만스키-푸들라크 증후군), 및 원발성 장애(예컨대 폐 랑게르한스 세포 조직구증)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 특발성 간질성 폐렴은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 특발성 폐 섬유화(IPF), 비 특이성 간질성 폐렴(NSIP), 특발성 기질화 폐렴(COP), 호흡 세기관지염 간질성 폐 질환(RBILD), 박리성 간질성 폐렴(DIP), 급성 간질성 폐렴(AIP), 림프구 간질성 폐렴(LIP)을 포함한다.

[0100] 특발성 폐 섬유화(IPF)은 기도 상피 세포 손상, 섬유모세포 활성화 및 증식, 및 콜라겐 및 기타 세포 외 기질(ECM) 성분의 과도한 침착을 포함하는 진행성 및 궁극적으로 치명적인 폐질환이다. ECM 조성 및 조직의 이러한 변형은 폐 실질의 생체 역학적 성질을 변경시키고 IPF 질환 병인에 있어서 중요한 국부 긴장을 증가시킨다.

[0101] 기질 긴장의 하나의 중요한 추진 요인은 원섬유 콜라겐을 포함하는 ECM 분자의 공유 가교를 촉매작용하는 효소인 리실 옥시다제 유사 2(LOXL2)이다. LOXL2 단백질 발현은 건강한 폐 조직에서 상대적으로 작은 발현과 함께 병든 IPF 폐 조직의 섬유모세포 병소 및 콜라겐성 부위에서 관찰된다[문헌(Barry-Hamilton *et al.* *Nat Med* 2010; 16: 1009-1017)]. LOXL2는 또한 간 섬유화에서 활성 질환 계면에 국한되어 있으며, 섬유화에서 핵심 추진 요인으로 간주된다[문헌(Mehal *et al.*, *Nat Med* 2011; 17: 552-553)]. LOXL2는 병든 조직에서의 활성인 섬유형성의 영역과 관련된다.

[0102] IPF는 원인 불명의 만성, 진행성, 섬유화 간질성 폐렴의 특정 형태이며, 폐로 제한되고 UIP의 조직병리학적 및/또는 방사선학적 패턴과 관련되는 고령 성인에서 주로 발생한다. 이것은 임상적으로는 호흡 곤란 및 폐 기능의 점진적인 악화를 특징으로 하며, 병리학적으로 알려진 유발이 없는 폐 내부의 흉터 조직 형성을 특징으로하는 질환이다. 환자는 일반적으로 40세에서 70세 사이의 IPF 증상을 나타내며, 발표를 위한 중간 나이는 66세이다.

[0103] IPF는 시간 경과에 따른 폐 기능의 저하를 특징으로 한다. IPF의 가장 두드러진 증상은 운동 유발성 호흡곤란 및 만성 마른 기침이며, 이것은 환자의 일상 활동을 방해한다. 폐 기능의 제한적인 결함과는 별도로, IPF의 다른 빈번한 임상적 특징은 양측 폐 하부의 흡기 수포음(bibasilar inspiratory crackle) 및 저산소혈증 유발 클

러빙(clubbing)을 포함한다. 후향 연구는 증상이 6개월에서 2년의 기간으로 IPF 진단에 선행하는 것을 시사한다. 증상의 발병은 느리지만, 수개월에서 수년에 걸쳐 증상이 악화되고 폐 기능이 서서히 저하하여, 저산소증으로 이어져 결국에는 호흡 부전으로 사망에 이르게 한다. IPF에는 3가지 잠재적인 임상 코스가 있다: a) 가장 일반적인 호흡 곤란 증증도의 악화와 함께 느린 생리학적 악화; b) 급속한 악화 및 죽음으로의 진행; 또는 c) 호흡 부전에 대한 입원에 의해 때때로 나타나는 급성 호흡 저하의 기간 사이의 상대적인 안정 기간. IPF의 중앙 생존 기간은 진단시부터 2 내지 5 년으로 추정된다.

[0104] IPF는 정의상으로는 병인을 알 수 없는 장애로 간주되지만, 다수의 잠재적 인 위험 인자가 확인되고 있다. 담배 흡연은 IPF와 밀접하게 관련되어 있다. 또한 급속 분진, 목재 분진, 농업, 머리관리(hairdressing), 석재 절단/연마, 가축 및 식물 분진/동물 분진에 대한 기타 다양한 환경 및 직업적 노출은 IPF 발병의 위험 증가와 관련이 있다.

[0105] 통상의 간질성 폐렴은 IPF와 관련된 조직학적/방사선학적 패턴이다. UIP의 조직학적 패턴은 정상적인 폐와 조밀한 섬유화의 패치가 교대로 구성된다.

[0106] 햄만-리치 증후군(Hamman-Rich syndrome)은 또한 급성 간질성 폐렴, 또는 AIP로도 알려져 있으며, 급속한 임상 코스(수일 내지 수 주일), 높은 사망률 및 생검에서 특유의 조직병리학적 외관을 가지며; 주요 조직병리학적 특징은 미만성 폐포 손상(DAD: diffuse alveolar damage)이다. 공표된 경우의 AIP의 중앙 연령은 50세이다. 면역억제 치료의 사용은 일반적으로 고 용량 정맥내 코르티코스테로이드의 형태로 AIP/DAD 환자의 관리에서 종종 이루어진다. 대조적으로, 면역억제 요법은 IPF의 유지 요법으로 효과가 없는 것으로 알려져 있다.

[0107] ILD는 어린이의 간질성 폐 질환(chILD)으로 알려진 18세 이하의 환자에서 진단될 수 있다. ILD가 있는 면역적 어린이는 전형적으로 일종의 면역 억제 요법, 가장 일반적으로 코르티코스테로이드로 치료된다. 섬유화는 지속적인 염증의 결과로 발생하는 것으로 생각된다. 일반적으로 chILD는 2 가지 주요 범주로 나눌 수 있다: 출생 직후 나타나는 질환 및 2세 이후에 발병하는 질환. 2세 이후에 나타나는 질환은 항염증 요법, 가장 특히 코르티코스테로이드로 치료되는 경향이 있다. 대조적으로, 2세 미만의 질환은 간질성 섬유화를 동반하는 에어스페이스 충전(airspace-filling) 질환(즉, 성인의 ILD와 유사하지 않음)인 경향이 있으며 chILD가 있는 더 나이가 든 어린이에 비해 불량한 예후를 갖는 경향이 있다. 2세 미만의 chILD 환자는 ATP 결합 카세트 수송체 A3(ABCA3) 및 계면활성제 단백질 C의 돌연변이를 가진 유아의 아집단을 포함한다. 다수의 계면활성제 돌연변이가 급성 신생아 호흡 부전으로 사망을 초래하지만, 덜 심각한 돌연변이를 갖는 일부 환자는 표준 요법으로 다루기 힘든 만성 간질성 폐 질환이 발병된다.

[0108] 일부 실시양태에서, 포유 동물에서 폐 섬유화를 치료하는 방법으로서, 선택적 LOXL2 억제제를 이를 필요로 하는 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 선택적 LOXL2 억제제는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 선택적 LOXL2 억제제는 화합물 I, 염산염이다. 일부 실시양태에서, 선택적 LOXL2 억제제는 화합물 I, 메실레이트 염이다.

[0109] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 폐 섬유화와 관련된 질환 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용된다. 폐의 섬유화는 다수의 증후군 및 질환을 포함한다. 예시적인 질환은 특발성 폐 섬유화(IPF), 특발성 간질성 폐렴, 및 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS: acute respiratory distress syndrome)을 포함한다. 폐 섬유화는 또한 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 잠재성 섬유화 폐포염(cryptogenic fibrosing alveolitis), 만성 섬유화 간질성 폐렴, 간질성 폐 질환(ILD), 및 미만성 실질 폐 질환(DPLD)을 포함한다.

[0110] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 폐 섬유화의 치료 또는 예방에 사용된다.

[0111] 상술한 질환을 포함하는 대부분의 폐 섬유화의 병인은 충분히 이해되고 있지 않지만, 이들 모두는 염증 세포의 유입 및 후속하는 콜라겐이 풍부한 세포 외 기질의 합성 및 침착의 증가를 특징으로 한다.

[0112] IPF는 폐 조직의 염증 및 최종적으로 섬유화를 특징으로 하지만; 이들 두 증상은 또한 분리될 수 있다. IPF의 원인은 알 수 없다; 그것은 자가 면역로부터 또는 감염의 결과로 발생할 수 있다. IPF의 증상은 질환이 진행됨에 따라 주요 증상이되는 호흡 곤란(즉, 숨참), 및 마른 기침을 포함한다. 저산소혈증, 우심실부전(right-heart failure), 심장 마비, 폐 색전증, 뇌졸중 또는 폐 감염에 기인하여 사망할 수 있으며, 이들 모두는 질환에 의해 발생할 수 있다.

[0113] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 폐의 섬유화 병태의 치료 또는

는 예방에 사용된다. 일부 실시양태에서, 폐의 섬유화 상태는 하나 이상의 하기로부터 선택된다: 폐 섬유화, 특발성 폐 섬유화(IPF), 통상의 간질성 폐렴(UIP: usual interstitial pneumonitis), 간질성 폐 질환, 잠재성 섬유화 폐포염(CFA), 폐쇄 세기관지염, 또는 기관지확장증. 일부 실시양태에서, 폐의 섬유화는 예를 들어, 질환, 독소, 손상, 의학적 치료, 또는 이들의 조합에서 속발한다. 일부 실시양태에서, 폐의 섬유화는 하나 이상의 하기와 관련된다: 질환 과정 예컨대 석면증 및 규폐증; 직업상의 위험; 환경 오염물질; 담배 흡연; 자가면역 결합 조직 장애(예컨대, 류마티스 관절염, 피부경화증 및 전신 홍반 루푸스(SLE: systemic lupus erythematosus)); 결합 조직 장애 예컨대 사르코이드증; 감염 질환, 예컨대, 감염, 특히 만성 감염; 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 방사선 요법, 및 약물 요법, 예컨대, 화학요법(예컨대, 블레오마이신, 메토틱렉세이트, 아미오다론, 부설판, 및/또는 니트로푸란토인을 사용한 치료)을 포함하는 의학적 치료. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법으로 치료되는 폐의 섬유화 상태는 (예컨대, 속발성) 암 치료, 예컨대, 암(예컨대 블레오마이신을 사용한 편평 세포암종, 고환 암, 호지킨병(Hodgkin's disease))치료와 관련된다.

[0114] IPF가 있는 인간 중에서, 보다 높은 혈청 LOXL2(sLOXL2) 수준은 IPF 질환 진행에 대한 증가된 위험과 관련된다 [문헌(Chien *et al.* *Eur Respir J* 2014; 43: 1430-1438)]. 일부 실시양태에서, sLOXL2 수준은 선택적 LOXL2 억제제(예컨대 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물)를 사용한 표적 요법에 대한 IPF 환자의 반응을 예측한다. 높은 베이스라인 LOXL2 수준을 갖는 환자는 불량한 IPF 결과에 대한 위험이 증가한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 섬유화 질환 또는 병태가 없는 인간의 sLOXL2 수준보다 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 6배, 적어도 8배, 적어도 10 배, 적어도 20배, 적어도 50배, 또는 적어도 100배 더 큰 sLOXL2 수준을 갖는 인간의 섬유화 질환 또는 병태를 치료하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 섬유화 질환 또는 병태는 폐 섬유화이다. 일부 실시양태에서, 섬유화 질환 또는 병태는 IPF이다.

[0115] 일부 실시양태에서, 특발성 폐 섬유화의 중증도는 증상, 폐 기능 테스트, 운동 능력, CT 스캔을 사용한 폐 구조 및 세인트 조지 호흡기 설문(SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire)의 사용을 평가함으로써 평가된다.

[0116] 폐 기능 테스트(PFT: Pulmonary Function Test)는 IPF 중증도를 평가하는 중요한 도구이다. 수행하기에 가장 용이한 테스트는 폐활량 측정이며 마우스피스를 통한 최대 호기에 이어 최대 흡기를 포함한다. 결과는 강제 폐활량(FVC: Forced Vital Capacity)이다. 이것은 최대 흡입에서 시작하여 숨을 토해내는 공기의 양이다. 결과는 연령, 성별 및 인종이 일치하는 정상인과 비교된다. 결과는 예측된 퍼센트뿐만 아니라 공기의 양으로 표시된다. 정상은 약 80% 이상으로 예측된다. FVC에 의한 IPF의 병기 분류를 위한 컷오프에 대해 단일 합의된 것은 없지만, 다수의 임상가가 하기를 사용한다: 경미한 IPF는 약 >75% 예측 FVC, 중등도 IPF는 약 50-75% 예측 FVC, 중증 IPF는 약 25-49% 예측 FVC, 및 매우 중증 IPF는 약 <25% 예측 FVC이다. FVC의 특정 값보다 더 중요한 것은 FVC의 경시 변화이다. > 5-10%의 FVC 저하는 사망 위험 증가와 관련된다.

[0117] 일부 실시양태에서, 폐 섬유화가 있는 인간에게 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 투여는 인간의 FVC를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 또는 100% 초과로 폐 섬유화가 있는 인간의 FVC를 증가시킨다.

[0118] 확산능은 또 다른 유형의 폐 기능 테스트이다. 이것은 폐를 가로지르는 가스가 교환되는 방식의 측정이다. 결과는 예측된 퍼센트로 보고된다. 값이 낮을수록 질환이 더 진행되고 있음을 나타낸다. 40% 미만의 값은 더 악화된 생존율과 관련이 있다. 확산능의 저하도 더 악화된 결과와 관련이 있다. 일산화탄소에 대한 폐의 확산능(DLCO)은 얼마나 많은 산소가 폐의 폐포에서 혈류로 이동하는지를 결정한다.

[0119] 일부 실시양태에서, 폐 섬유화가 있는 인간에게 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 투여는 DLCO를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 또는 100% 초과로 폐 섬유화가 있는 인간의 DLCO를 증가시킨다.

[0120] 6분 보행 테스트는 운동 능력(보행 거리, 운동 중 산소 포화도 및 심박수 및 혈압)을 측정한다.

[0121] 고해상도 CT 스캐닝은 섬유화의 구조적 범위의 평가 - 얼마나 많은 섬유화가 존재하는지를 제공한다. 더 진행된

방사선 섬유화는 더 악화된 결과와 관련이 있다. 시간이 지남에 따라, 섬유화의 정도 증가는 또한 그다지 좋지 않은 결과와 관련되어 있다.

- [0122] 예후가 악화되는 것과 관련된 다른 요인으로는 연령, 성별, 과거의 심한 흡연력, 저체중, 폐 고혈압의 발병 및 기저 질환의 악화를 포함한다. IPF 환자는 또한 폐암 발병 위험이 증가되고, 이는 예후에 강력한 영향을 미친다.
- [0123] 세인트 조지 호흡기 설문(SCRQ)은 만성 기류 제한(chronic airflow limitation)이 있는 환자의 건강 관련 건강 상태를 측정 및 정량화하기 위해 고안된 지표이다. 이것은 증상 수준, 질환 활동 및 곤란의 확립된 척도와 상당히 상관관계가 있는 것으로 밝혀지고 있다[문헌(Jones *et al.*, The St. George's Respiratory Questionnaire. *Resp Med* 1991;85 (suppl B):2531; Jones *et al.*, A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1321-1327; Barr *et al.*, American translation, modification, and validation of the St. George's Respiratory Questionnaire. *Clin Ther.* 2000 Sep, 22(9):1121-45)].
- [0124] SCRQ는 자체 관리된다. SCRQ의 첫 번째 부분("증상")은 기침, 가래 생성, 천명, 호흡 곤란과 호흡 곤란 및 천명 발작의 지속시간 및 빈도를 포함한 동반증상을 평가한다. 평가는 1, 3 또는 12개월의 회수로 반복된다. 두 번째 부분은 두 가지 구성 요소인 "활동"과 "영향"이 있다. "활동" 섹션은 호흡 곤란을 야기하거나 호흡 곤란으로 인해 제한되는 활동을 다룬다. "영향" 섹션에는 고용에 미치는 영향, 건강 관리, 공황, 흉터형성, 투약의 필요성, 처방된 요법의 부작용, 건강에 대한 기대 및 일상 생활의 방해를 포함하는 다양한 요인이 포함되어 있다.
- [0125] 스코어는 0 내지 100의 범위이며, 더 높은 스코어는 더 많은 제한을 나타낸다. 경험적 데이터 및 환자 인터뷰에 근거하여, 4 단위의 평균 변화 스코어는 약간 효과적인 치료와 관련이 있으며, 8 단위는 중등도의 효과 변화, 및 12 단위는 매우 효과적인 치료와 관련이 있다[문헌(Jones PW., *Eur Respir J* 1994, 7:55-62; Jones PW. *Eur Respir J.* 2002 Mar, 19(3):398-404)].
- [0126] 일부 실시양태에서, 폐 섬유화가 있는 인간에게 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 투여는 SCRQ 스코어의 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, SCRQ 스코어는 적어도 1 단위, 적어도 2 단위, 적어도 3 단위, 적어도 4 단위, 적어도 5 단위, 적어도 6 단위, 적어도 7 단위, 적어도 8 단위, 적어도 9 단위, 적어도 10 단위, 적어도 11 단위, 적어도 12 단위, 또는 12 단위 초과로 감소한다.
- [0127] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 폐 섬유화가 있는 인간의 폐 기능 저하를 늦추기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 폐 섬유화가 있는 인간의 질환 악화의 빈도를 감소시키기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 폐 섬유화가 있는 인간의 생존을 개선하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 폐 섬유화가 있는 인간의 폐 기능 저하 지연, 악화의 빈도 감소, 및 생존 개선을 위해 사용된다.
- [0128] 정상적인 폐가 흉터 조직으로 대체됨에 따라, 폐의 가스 교환 능력 및 혈액내로 산소를 전달하는 능력이 손상된다. 충분한 폐가 포함된다면, 이것은 혈액 내 낮은 산소 수준을 초래할 수 있다. 이는 저산소혈증 또는 저산소증으로 지칭된다. 혈액 산소 수준은 2 가지 방식으로 측정된다.
- [0129] 비침습 산소 측정은 펄스 옥시미터로 이루어진다. 펄스 옥시미터는 산소를 운반하는 헤모글로빈의 백분율을 측정하는 포화도를 읽는다. 정상 값은 96~100%이다.
- [0130] 혈액 중 산소량을 측정하기 위한 보다 정확한 방식은 동맥혈 가스를 사용하는 것이다. 이를 위해 손목의 동맥에 바늘을 찔러 몇 밀리리터의 혈액을 제거하여야 한다. 그 후 산소 분압을 직접 측정한다.
- [0131] 일부 실시양태에서, 휴식 상태, 활동 상태 또는 수면 상태에서 포화도가 88~ 89% 미만일 때 산소가 인간에게 투여된다. 휴식시 산소 포화도는 일반적으로 운동시 산소 포화도보다 더 높다. 수면 산소 포화도는 일반적으로 그 사이에 있다.
- [0132] 산소는 코 캐놀라를 통해 탱크 또는 농축기로부터 전달된다. 일반적인 유속은 분당 2 리터에서 시작하지만 필요에 따라 증가시킬 수 있다. 옥시마이저 펜던트와 같은 최신 전달 시스템은 높은 유속을 필요로 하는 환자를 위해 산소 전달을 향상시킬 수 있다.
- [0133] 일부 실시양태에서, 위 식도 역류 질환(GERD: gastro-esophageal reflux disease)은 IPF의 발병 진행에 역할을 하고 있다. 일부 실시양태에서, 산 억제 요법은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과

동시 투여된다. 산 억제 요법은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, H2 차단제(예컨대 시메티딘, 파모티딘, 라푸티딘, 니자티딘, 라니티딘, 록사티딘, 티오티딘) 및 양성자 펌프 억제제(예컨대 오메프라졸)를 포함한다.

[0134] 일부 실시양태에서, 폐렴에 대한 예방 접종은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 동시 투여된다. 적합한 백신은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 폴리스카라이드 백신 및 컨쥬게이트된 백신을 포함한다. 오늘날 가장 통상적으로 사용되는 폴리스카라이드 백신(PneumoVax)은 23가지 혈청형(1, 2, 3, 4, 5, 6b, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 및 33F)으로부터의 정제된 폴리스카라이드로 구성된다. 컨쥬게이트된 백신은 디프테리아 독소이드 CRM197에 공유 결합된 캡슐형 폴리스카라이드로 구성된다. 컨쥬게이트된 백신의 예는 Prevnar 13이다. PneumoVax는 적어도 5년 분리된 2 용량으로 주어지고 Prevnar는 적어도 1년 분리된다. Prevnar는 1회 용량으로 주어진다.

[0135] 일부 실시양태에서, 폐 재활은 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 투여와 함께 조합으로 수행된다. 폐 재활은 유산소 운동과 근력 운동 모두에 초점을 맞춘 체계적인 운동 프로그램이다.

[0136] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 기침 억제 약은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 동시 투여된다. 기침은 IPF의 가장 심각한 증상 중 하나 일 수 있다. 기침에 대한 치료는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 거담제, 진해제, 또는 기침 억제제, 항히스타민제, 충혈제거제, 스테로이드제, 벤조나테이트, 탈리도마이드, 칸나비노이드, 꿀 및 슈거 시럽을 포함한다.

[0137] 거담제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 아세틸시스테인 및 구아이페네신을 포함한다.

[0138] 진해제, 또는 기침 억제제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 코데인, 풀코딘, 텍스트로메토르판, 노스카핀, 및 부타미레이트를 포함한다.

[0139] 항히스타민제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 메피라민(피릴라민), 안타졸린, 디펜히드라민, 카르비녹사민, 독실아민, 클레마스틴, 디벤히드리네이트, 페니라민, 클로르페나민(클로르페니라민), 텍스클로르페니라민, 브롬페니라민, 트리프롤리딘, 세티리진, 시클리진, 클로르시클리진, 히드록시진, 메클리진, 로라타딘, 데스로라타딘, 프로메타진, 알리메마진(트리메프라진), 시프로헵타딘, 아자타딘, 케토티펜, 아크리바스틴, 아스테미졸, 세티리진, 미졸라스틴, 테르페나딘, 아젤라스틴, 레보카바스틴, 올로파타딘, 레보세티리진, 펙소페나딘을 포함한다.

[0140] 충혈제거제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 에페드린을 포함한다.

[0141] 스테로이드는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 베타메타손, 프레드니손, 알클로메타손, 알도스테론, 암시노나이드, 베클로메타손, 베타메타손, 부테소나이드, 시클레소나이드, 클로베타솔, 클로베타손, 클로코르톨론, 플로프레드놀, 코르티손, 코르티바솔, 데플라자코트, 데옥시코르티코스테론, 데소나이드, 데스옥시메타손, 데스옥시코르톤, 텍사메타손, 디플로라손, 디플루코르톨론, 디플루프레드네이트, 플루클로롤론, 플루드로코르티손, 플루드록시코르티드, 플루메타손, 플루니솔리드, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루오시노나이드, 플루오코르틴, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루페롤론, 플루프레드니텐, 플루티카손, 포르모코르탈, 할시노나이드, 할로메타손, 히드로코르티손/코르티솔, 히드로코르티손 아세포네이트, 히드로코르티손 부테프레이드, 히드로코르티손 부티레이드, 로테프레드놀, 메트리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세포네이트, 모메타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드니카르베이트, 프레드니손/프레드니솔론, 리벡솔론, 텍소코르톨, 트리암시놀론, 및 올로베타솔을 포함한다.

[0142] 칸나비노이드는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 칸나비스, 마리놀, 드로나비놀을 포함한다.

[0143] 일부 실시양태에서, 꿀 또는 슈거 시럽은 기침을 완화시킨다.

[0144] 본원에 기재된 여전히 또 다른 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 호흡 병태의 치료에 사용되는 적어도 하나의 약제와 동시 투여된다. 호흡 병태의 치료에 사용되는 약제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 기관지확장제(예컨대, 교감신경흥분제 및 크산틴 유도제), 류코트리엔 수용체 길항제, 류코트리엔 형성 억제제, 류코트리엔 조절제, 코 충혈제거제, 호흡 효소, 폐 계면활성제, 항히스타민제(예컨대, 메피라민(피릴라민), 안타졸린, 디펜히드라민, 카르비녹사민, 독실아민, 클레마스틴, 디벤히드리네이트, 페니라민, 클로르페나민(클로르페니라민), 텍스클로르페니라민, 브롬페니라민, 트리프롤리딘, 세티리진, 시클리진, 클로르시클리진, 히드록시진, 메클리진, 로라타딘, 데스로라타딘, 프로메타진, 알리메마진(트리메프라진), 시프로헵타딘, 아자타딘, 케토티펜, 아크리바스틴, 아스테미졸, 세티리진, 미졸라스틴, 테르페나딘, 아젤라스틴, 레보카바스틴, 올로파타딘, 레보세티리진, 펙소페나딘), 점액 용해제, 코르티코스테로이드제, 항콜

린제, 진해제, 진통제, 거담제, 알부테롤, 에페드린, 에피네프린, 포모테롤, 메타프로테레놀, 테르부탈린, 부데소니드, 시클레소니드, 텍사메타손, 플루니솔리드, 플루티카손 프로피오네이트, 트리암시놀론 아세토니드, 이프라트로피움 브로마이드, 슈도에페드린, 테오필린, 몬테루카스트, 자피를루카스트, 암브리센탄, 보센탄, 엔라센탄, 시탁스엔탄, 테조센탄, 일로프로스트, 트레프로스티닐, 피르페니돈, 닌테다닙, 5-리폭시게나제-활성화 단백질(FAP) 억제제, FLAP 조절제 및 5-L0 억제제를 포함한다.

[0145] 본원에 기재된 구체적인 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 적어도 하나의 항염증성 약제와 동시 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 에피네프린, 이소프로테레놀, 오르시프레날린, 기관지확장제, 글루코코르티코이드, 류코트리엔 개질제, 비만 세포 안정제, 크산틴, 항콜린제, β -2 작용제, FLAP 억제제, FLAP 조절제 또는 5-L0 억제제로부터 선택된 적어도 하나의 추가의 약제와 동시 투여된다. β -2 작용제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 단시간 작용형 β -2 작용제(예컨대, 살부타몰(알부테롤), 레발부테롤, 테르부탈린, 피르부테롤, 프로카테롤, 메타프로테레놀, 페노테롤 및 비톨테롤 메실레이트) 및 장시간 작용형 β -2 작용제(예컨대, 살메테롤, 포르모테롤, 밤부테롤 및 클렌부테롤)를 포함한다. FLAP 억제제 및/또는 FLAP 조절제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 3-[3-tert-부틸술폰-1-[4-(6-메톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산, 3-[3-tert-부틸술폰-1-[4-(6-에톡시-피리딘-3-일)-벤질]-5-(5-메틸-피리딘-2-일메톡시)-1H-인돌-2-일]-2,2-디메틸-프로피온산, MK-886, MK-0591, BAY-x1005, MN-001, 및 US 2007/0225285, US 2007/0219206, US 2007/0173508, US 2007/0123522 및 US 2007/0105866에서 발견되는 화합물(이들 각각은 본원에서 참고로 통합된다.)을 포함한다. 글루코코르티코이드는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 베클로메타손, 부데소니드, 시클레소니드, 플루티카손 및 모메타손을 포함한다. 항콜린제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 이프라트로피움 및 티오토르피움을 포함한다. 비만 세포 안정제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 크로모글리케이트 및 네도크로밀을 포함한다. 크산틴은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 아미노필린, 테오브로민 및 테오필린을 포함한다. 류코트리엔 길항제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 몬테루카스트, 토멜루카스트, 프란루카스트 및 자피를루카스트를 포함한다. 5-L0 억제제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 질류톤, VIA-2291(ABT761), AZ-4407 및 ZD-2138 및 US 2007/0149579, W02007/016784에서 발견되는 화합물을 포함한다.

[0146] 한 양상에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 천식 치료에 사용되는 하나 이상의 약제와 동시 투여되며, 이것으로 제한되는 것은 아니지만 하기를 포함한다: 조합 흡입제(플루티카손 및 살메테롤 경구 흡입약(예컨대 애드베어(Advair))); 흡입 베타-2 작용제(알부테롤 흡입제; 알부테롤 네블라이저 용액; 포르모테롤; 이소프로테레놀 경구 흡입약; 레발부테롤; 메타프로테레놀 흡입약; 피르부테롤 아세테이트 경구 흡입약; 살메테롤 에어로졸 흡입약; 살메테롤 분말 흡입약; 테르부탈린 흡입제); 흡입 코르티코스테로이드(베클로메타손 경구 흡입약; 부데소니드 흡입 용액; 부데소니드 흡입제; 플루니솔리드 경구 흡입약; 플루티카손 흡입 에어로졸; 경구 흡입을 위한 플루티카손 분말; 모메타손 흡입 분말; 트리암시놀론 경구 흡입약); 류코트리엔 개질제(몬테루카스트; 자피를루카스트; 질류톤); 비만 세포 안정제(크로몰린 흡입제; 네도크로밀 경구 흡입약); 단일클론 항체(오말리주맵); 경구 베타-2 작용제(알부테롤 경구용 시럽; 알부테롤 경구 정제; 메타프로테레놀; 테르부탈린); 기관지확장제(아미노필린; 옥스트리필린; 테오필린).

[0147] 한 양상에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 알레르기 치료를 위해 사용되는 하나 이상의 약제와 동시 투여되며, 이것으로 제한되는 것은 아니지만 하기를 포함한다: 항히스타민 및 충혈제거제 조합(세티리진 및 슈도에페드린; 데스로라타딘 및 슈도에페드린 ER; 펙소페나딘 및 슈도에페드린; 로라타딘 및 슈도에페드린); 항히스타민제(아젤라스틴 코 스프레이; 브롬페니라민; 브롬페니라민 경구 현탁액; 카르비녹사민; 세티리진; 클로르페니라민; 클레마스틴; 데스로라타딘; 텍스클로르페니라민 ER; 텍스클로르페니라민 경구용 시럽; 디펜히드라민 경구; 펙소페나딘; 로라타딘; 프로메타진); 충혈제거제(슈도에페드린); 류코트리엔 개질제(몬테루카스트; 몬테루카스트 파립); 코 항콜린제(이프라트로피움); 코 코르티코스테로이드(베클로메타손 코 흡입약; 부데소니드 코 흡입제; 플루니솔리드 코 흡입약; 플루티카손 코 흡입약; 모메타손 코 스프레이; 트리암시놀론 코 흡입약; 트리암시놀론 코 스프레이); 코 충혈제거제(페닐레프린); 코 비만 세포 안정제(크로몰린 코 스프레이).

[0148] 한 양상에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 치료를 위해 사용되는 하나 이상의 약제와 동시 투여되며, 이것으로 제한되는 것은 아니지만 하기를 포함한다: 항콜린제-이프라트로피움 브로마이드 경구 흡입약); 조합 흡입제(알부테롤 및 이프라트로피움(예컨대 콤비벳(Combivent), 두오넵(DuoNeb))); 플루티카손 및 살메테롤 경구 흡입약(예컨대 애드베어)); 코르티코스테로이드

(텍사메타손 정제; 플루드로코르티손 아세테이트; 히드로코르티손 정제; 메틸프레드니솔론; 프레드니솔론 액체; 프레드니손 경구; 트리암시놀론 경구); 흡입 베타-2 작용제(알부테롤 흡입제; 알부테롤 네블라이저 용액; 포르모테롤; 이소프로테레놀 경구 흡입약; 레발부테롤; 메타프로테레놀 흡입약; 피르부테롤 아세테이트 경구 흡입약; 살메테롤 에어로졸 흡입약; 살메테롤 분말 흡입약; 테르부탈린 흡입제); 흡입 코르티코스테로이드(베클로메타손 경구 흡입약; 부테소니드 흡입 용액; 부테소니드 흡입제; 플루니솔리드 경구 흡입약; 플루티카손 흡입 에어로졸; 경구 흡입을 위한 플루티카손 분말; 트리암시놀론 경구 흡입약); 점액 용해제(구아이페네신); 경구 베타-2 작용제(알부테롤 경구용 시럽; 알부테롤 경구 정제; 메타프로테레놀; 테르부탈린); 기관지확장제(아미노필린; 옥스트리필린; 테오필린).

- [0149] 한 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 흡입 코르티코스테로이드와 동시 투여된다.
- [0150] 일부 실시양태에서, 면역억제제는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 동시 투여된다. 면역억제제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 프레드니손 및 아자티오프린을 포함한다.
- [0151] 일부 실시양태에서, 저 용량의 프레드니손은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 동시 투여된다.
- [0152] 일부 실시양태에서, N-아세틸 시스테인(NAC)은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 동시 투여된다.
- [0153] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 IPF와 같은 폐 섬유화의 치료에 유용한 또 다른 치료제와 조합하여 사용된다. 일부 실시양태에서, IPF와 같은 폐 섬유화의 치료에 유용한 치료제는 경시적으로 폐기능의 저하를 늦추는 약제를 포함한다. 경시적으로 폐기능의 저하를 늦추는 치료제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 피르페니돈 및 닌테다닙을 포함한다. 추가의 치료제는 에컨대 이마티닙 및 기타 티로신 키나아제 억제제, PBI-4050, 재조합 펜트락신-2/SAP(PRM-151), 에어로졸 IFN- γ , CTGF 활성(FG-3019) 억제제, LPA 수용체 길항제(BMS-986020, SAR100842), 오토탁신(autotaxin) 억제제(GLPG-1690, PAT-409), 갈렉틴-3 억제제(TD 139), 티펠루카스트(tipelukast) (MN-001), 인테그린 길항제(STX-100/BG00011, GSK3008348), PI3K 억제제(GSK2126458), JNK 억제제(CC-90001), ROCK 억제제(KD025), 항-IL-13 화합물(트랄로키누맙(Tralokinumab), 레브리키주맙(Lebrikizumab), QAX-576), CCL2 길항제(CNT0888), CCR2 길항제(세니크리비록(Cenicriviroc)), 항-CD20 화합물(리툽시맙), 항응고제(다비가트란(Dabigatran)), 콜라겐 V 치료제(IW001) 및 ASK1 억제제(GS4997)를 고려할 수 있다.
- [0154] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 피르페니돈과 조합하여 사용된다. 일부 실시양태에서, 피르페니돈은 최대 1일 용량 2,403 mg까지 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 동시투여된다.
- [0155] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 닌테다닙과 조합하여 사용된다. 일부 실시양태에서, 닌테다닙은 최대 1일 용량 300 mg까지 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 동시투여된다.
- [0156] 이러한 조합의 개별 화합물은 개별적으로 또는 조합된 약학적 제제에서 연속적으로 또는 동시에 투여된다. 한 실시양태에서, 개별 화합물은 조합된 약학적 제제로 동시에 투여될 것이다. 알려진 치료제의 적절한 용량은 당업자에게 이해될 것이다.
- [0157] 본원에서 언급되는 조합은 약학적으로 허용되는 희석제(들) 또는 캐리어(들)과 함께 약학 조성물의 형태로 사용하기 위해 편리하게 제시된다.
- [0158] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 폐 섬유화가 있는 성인에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 폐 섬유화는 IPF이다. 일부 실시양태에서, 성인은 >18세, >20세, >25세, >30세, >35세, >40세, >45세, >50세, >55세, >60세, >65세, >70세, >75세, >80세, 또는 >85세이다. 일부 실시양태에서, 성인은 30세 내지 85세, 35세 내지 85세, 40세 내지 85세, 45세 내지 85세, 또는 40 내지 80세이다.
- [0159] 특발성 폐 섬유화는 여성보다 성인 남성에 더 영향을 준다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 폐 섬유화가 있는 성인 남성에게 투여된다.
- [0160] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 ILD가 있는 인간 어린이에게

투여된다. 인간 어린이는 ≤ 18 세이다. 0 내지 2세 어린이의 만성 ILD는 2 내지 18세의 어린이에 비해 상이한 상태를 나타낸다. 기도에 영향을 주는 유전 및 발달 장애는 0 내지 2세 어린이에서 더 용이하게 발생한다. 2세 이후, chILD 질환은 성인의 IPF와 다소 유사한 경향이 있다(즉, 더 섬유화한다.). 어린이 간질성 폐 질환을 야기하는 열성 ABCA3 돌연변이를 가진 유아의 아집단도 있다.

[0161] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 ILD가 있는 인간 어린이에게 투여되며, 상기 인간 소아는 ≤ 18 세, 0 내지 < 2 세, 또는 ≥ 2 내지 ≤ 18 세이다.

[0162] **폐포 단백증(PAP)**

[0163] 일부 실시양태에서, 폐포 단백증(PAP)의 치료 또는 예방에 사용되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에서 개시된다. 폐포 단백증(PAP)은 폐 계면활성제 계면활성제 인지질 및 단백질 성분의 비정상적인 축적이 폐포 내에서 발생하여, 가스 교환을 방해하는 폐 질환이다. PAP는 1차 형태로 또는 악성 종양(특히 골수성 백혈병), 폐 감염, 또는 분진 또는 화학 물질에 노출되는 환경에서 2차 적으로 발생할 수 있다. 희귀한 가족 형태도 인식되고 있으며, 일부 경우 유전적 요소를 암시한다.

[0164] 일부 실시양태에서, LOXL2는 PAP 조직 내에서 발현하지만, 정상 폐 조직에서는 발현되지 않는다. 일부 실시양태에서, LOXL2는 PAP의 발병에 기여한다.

[0165] 두 가지 형태의 PAP가 인정된다, 즉, (1) 원발성(특발성) 및 (2) 속발성(폐 감염으로 인한; 혈액학적 악성종양; 및 실리카, 산화 티탄, 알루미늄 및 살충제와 같은 광물질 분진의 흡입으로 인한). PAP의 발병률은 혈액학적 악성 종양 및 AIDS 환자에서 증가하며, 면역 기능 장애와의 관계를 암시한다.

[0166] PAP의 폐포는 광범위하게 분석되고 있으며 지질과 계면 활성제 관련 단백질 A, B, C, 및 D(SP-A, SP-C, SP-D)로 구성된 정상 계면활성제인 것으로 결정된 단백질성 물질로 채워져 있다. 계면 활성제의 생산 또는 폐포 대식 세포 및 점액섬모 올림근(mucociliary elevator)에 의한 클리어런스 중 어느 하나의 항상성 메커니즘에 결함이 있다는 증거가 존재한다. PAP와 손상된 대식 세포 성숙 사이에 명확한 관계가 입증되었다.

[0167] 남성에 대한 발병률은 여성 보다 4배 더 높다. 환자는 전형적으로 발표시에 20세 내지 50세이다.

[0168] PAP 환자는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 지속적인 마른 기침(또는 약간의 가래 생산), 진행성 호흡 곤란, 피로 및 권태감, 체중 감소, 간헐성의 미열 및/또는 식은 땀(night sweat), 늑막염 흉통(pleuritic chest pain), 청색증 및 객혈을 포함하는 증상의 점진적인 발병을 전형적으로 나타낸다.

[0169] PAP의 병인학은 알려져 있지 않다. 원인으로는 실리카 분진 흡입(급성 규단백증(silicoproteinosis), 살충제, 알루미늄 분진, 이산화티탄, 및 기타 무기 분진에 노출, 혈액학적 악성종양, 골수 질환, 리신노성 단백질 불내증(Lysinuric protein intolerance), HIV 감염(AIDS), 레플루노마이드 사례 보고 및 질환 변형 항류마티스 관절염 요법을 포함할 수 있다. 차이점은 과민성 폐장염, 폐암, 비소세포 폐암, 귀리 세포 폐암(소세포), 뉴모시스티스 카리니이(*Pneumocystis carinii*) 폐렴, 폐 부종 및 심장원성 사르코이드증을 포함할 수 있다.

[0170] PAP에 대한 특정 요법은 존재하지 않는다. 연속적인 전체 폐 세척은 표준 처치이다. PAP의 관리는 질병의 진행, 공존하는 감염 및 생리학적 장애의 정도에 의존한다. PAP에 대한 표준 처치는 전체 폐 세척에 의한 리포단백질 성 물질의 기계적 제거이며, 이것은 종종 반복된다. 역사적으로, 환자는 그다지 성공 없이 전신 스테로이드, 점액 용해제(에어로졸) 및 단백분해효소(에어로졸)로 치료를 받았다. 속발성 PAP에서, 근본 원인의 적절한 치료도 보장되어 있다. 선천성 PAP는 폐 이식에 유리하게 반응한다.

[0171] 폐 이식은 선천성 PAP 환자 및 말기 간질성 섬유화 성인 환자에서 선택되는 치료이다. 주요 합병증은 *엔. 아스테로이드스(N. asteroides)*, *뉴모시스티스 카리니이* 및/또는 *마이코박테리움 아비움*-인트라셀룰라레(*Mycobacterium avium-intracellulare*)에 의한 폐 감염이다. 폐 섬유화도 PAP를 복잡하게 할 수 있다.

[0172] **간 질환**

[0173] 리실 옥시다제 유사 2(LOXL2)는 콜라겐 및 다른 기질 성분의 가교를 수행하는 섬유화 인간 간 조직에서 발현되어, 증가된 강성, 병리학적 섬유모세포의 활성화 및 기질 리모델링과 섬유형성의 동적 과정을 초래한다. LOXL2은 경화성 담관염의 마우스 모델뿐만 아니라, C형 간염 감염, 비알코올성 지방간염(NASH) 알코올성 지방간염(ASH), 윌슨병 및 원발성 담관 경화증을 포함한 다양한 병인의 인간 질환으로부터 유래한 섬유화 간 조직에서 발현된다.

[0174] 만성 간 질환은 섬유화 및 지방증과 같은 다양한 방식으로 간 조직에 영향을준다.

- [0175] 간에 대한 임의의 만성적인 공격은 염증을 일으키는 원인이 되고, 이것은 그 후 간의 섬유화 흉터 조직의 형성을 이끌어 간 섬유화를 유발한다. 따라서 이 섬유화는 손상된 간세포를 대체할 수 있는 흉터 과정이다. 이 섬유화의 정도는 다양할 수 있고, 여러 단계로 설명되어 있다. 정상적인 간은 F0기 와 F1기 사이에 있다. F2기는 가벼운 섬유화를 나타내고, F3은 중증 섬유화이다. "경화증"은 간 전체에 흉터 조직이 존재할 때 F4기로 정의된다.
- [0176] 섬유화는 해부학적 및 기능적으로 간 구조를 해체한다. 섬유화가 경화증 기에 이르면, 처음에는 완전히 무증상이며; 이것은 대상성 경화증 기이다, 즉, 복잡하지 않다. 그 후 경화증은 대상부전이며 간 합병증이 나타난다. 간 합병증은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 간 섬유화에 속발하는 문맥 고혈압(이것은 정맥 순환을 방해하고 간 문맥의 압력을 상승시킨다.), 복수증(이것은 복강 내에서 액체 삼출액이 형성되어, 감염될 수 있다.), 황달(jaundice), 간성 뇌증(간에 의해 분해되지 않는 독소의 축적에 의한 신경 장애에 해당한다.), 원시 간암(이것은 최종 합병증이며, 간세포 암종이라고도 지칭될 수 있다.)을 포함한다.
- [0177] 섬유화의 정도는 중요한 예후 파라미터를 구성한다. 섬유화의 정도는 요법에 대한 진단 및 결정, 그리고 병의 진행 및 요법의 효과를 추적하는 기준에 영향을 미치는 하나의 요인이다.
- [0178] 간 지방증은 간에서의 지방의 축적이며, '지방간'을 만든다. 이것은 간세포 (hepatocyte)의 지질(트리글리세리드)의 축적에 상응하고 알코올 중독 또는 2형 당뇨병, 비만 및 이상지질혈증과 같은 대사 장애를 복잡하게 할 수 있다. 이러한 지방증은 분리되어 순수 지방증을 일으키거나 또는 간염과 연계되어 비알코올성 지방간염(NASH)을 일으킬 수 있다. 지방증 및 NASH는 비알코올성 지방 간 질환(NAFLD)을 형성한다. 이들은 대개 무증상 상태이지만, 과체중 환자의 수가 증가하기 때문에 현재는 더 일반화되고 있다.
- [0179] 일부 경우, 지방증은 경화증을 유발할 수 있는 섬유화로 발병할 수 있다.
- [0180] 일부 실시양태에서, 간 질환 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 예컨대 섬유화 간 질환 또는 병태 또는 간 섬유화는 기저 간 질환에 관계없이 예를 들어, 임의의 간 섬유화이다. 섬유화와 관계된 간 섬유화 및 간 질환은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, C형 간염 바이러스(HCV), 비알코올성 지방간염(NASH), 원발성 경화성 담관염(PSC), 경화증, 간 섬유화, 및 문맥 고혈압을 포함할 수 있으며, 또한 원발성 담관 경화증(PBC), 자가면역 간염, 알코올성 경화증, 알파 1 항트립신 결핍 질환, 유전성 혈색소침착증, 윌슨병, B형 간염 바이러스(HBV), 및 HIV 관련 지방간염 및 경화증, 및 관련 병태, 예컨대 만성 바이러스 간염, 비알코올성 지방 간 질환(NAFLD), 알코올성 지방간염(ASH), 비알코올성 지방간염(NASH), 원발성 담관 경화증(PBC), 담관 경화증, 원발성 경화성 담관염, 및 자가면역 간염을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간염(NASH), 원발성 담관 경화증(PBC), 또는 원발성 경화성 담관염(PSC)이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 병태는 급성 또는 만성인 바이러스 간염 질환 또는 병태이다. 예시적인 질환 및 병태 중에 HCV 감염- 또는 HBV 감염-관련 간 손상이 있거나 없는 C형 간염 바이러스(HCV), B형 간염 바이러스(HBV)가 있다. 따라서 제공된 방법 중에는, 바이러스 간염과 같은 간 질환이 있는 환자에서 항섬유화 요법을 위한 방법이 있다. 일부 양상에서, 간 질환은 대상성 간 질환이다. 다른 양상에서, 이것은 복수증, 식도 정맥류, 뇌증 및/또는 황달과 관련된 간 질환과 같은 비대상성 간 질환이다.
- [0181] 간 섬유화는 다수의 간 질환의 병리에 관계하고, 혈색소증(haemochromatosis), 윌슨병, 알코올 중독, 주혈흡충증(schistosomiasis), 바이러스성 간염, 담관 폐색, 독소에 노출, 및 대사 장애의 합병증으로써 만성 간 손상에 대한 상처 치유 반응의 일부로 발생할 수 있다. 간 섬유화는 정상적인 간에서와 질적으로 구별할 수 있는 세포 외 기질의 축적을 특징으로 한다. 확인되지 않은 상태로 두면, 간 섬유화는 경화증(캡슐화된 결절의 존재에 의해 정의됨), 간 부전 및 사망으로 진행된다. 기생충 및 바이러스 감염(예컨대, B형 간염 바이러스(HBV), HCV, 인간 면역 결핍 바이러스(HIV), 주혈흡충증)을 포함하는 공급원으로부터 간의 만성 상해 또는 알코올 섭취에 의한 장기간 스트레스는 전형적으로 간의 리모델링을 초래하여, 손상된 영역을 캡슐화하고 나머지 간 조직을 손상으로부터 보호한다. 문헌(Li and Friedman, *Gastroenterol. Hepatol.* 14:618-633, 1999). 간 섬유화는 총 콜라겐 함량의 3-10 배의 증가 및 고밀도 기질에 의한 저밀도 기저막의 대체를 포함하는 세포 외 기질의 변화를 초래하며, 이것은 간 세포, 간 성상 세포 및 내피 세포의 대사 및 합성 기능을 손상시킨다. 간 성상 세포(HSC: hepatic stellate cell) 활성화는 간 섬유화를 유도하는 중심적인 사례이다. HSC의 활성화는 개시("전염증 기(preinflammatory stage)") 및 하기 몇몇 변화도 포함하는 영속화의 두 기를 의미한다: 증식, 주화성, 섬유형성, 수축성, 기질 분해, 레티노이드 손실, WBC 화학 유인 물질 및 사이토카인 방출[문헌(Giorgescu, M., Non-invasive Biochemical Markers of Liver Fibrosis, *J. Gastrointest. Liver Dis.*, 15(2): 149-159

(2006))].

- [0182] 간 실질에서 콜라겐의 점진적 축적은 만성 간 질환의 최종 공통 경로이다. 이러한 진행성 섬유화의 축적은 궁극적으로 간의 경화증 및 말기 간 질환으로 이어질 수 있다. LOXL2 발현은 병든 간 조직에서 증가한다.
- [0183] 간 손상 동안, HSC는 레티노이드 풍부 원주 주피세포 유사 세포에서 근섬유모세포 유사 세포로 형질 전환이 진행되며, 이는 활성화 과정으로 지칭된다. 고도로 활성화된 HSC는 형태학적으로 근섬유모세포와 구별되지 않는다.
- [0184] 활성화된 HSC는 콜라겐 I 및 다른 세포 외 기질 유전자를 발현하며, 정량적으로 섬유화 동안 축적되는 기질의 주요 원이다. 활성화 동안 HSC는 세포주기에 들어가고 그 결과, 간 기질의 축적은 HSC 유전자 발현의 변화 이외에, HSC의 수의 전반적인 증가를 초래한다.
- [0185] 간 섬유화의 회복은 거의 정상적인 간 구조의 복구가 초래되는 과도한 간 기질 리모델링과 관련이 있다. 이러한 회복 과정의 요소는 활성화된 HSC의 아포토시스이다.
- [0186] 간 섬유화의 치료 전략은 근본적인 원인(예컨대, 독소 또는 감염원)의 제거, 염증의 억제(예컨대, 코르티코스테로이드, IL-1 수용체 길항제 또는 다른 약제 사용), 정상 세포 활성화의 하향 제어(예컨대, 감마 인터페론 또는 항산화제), 기질 분해의 촉진, 또는 정상 세포 아포토시스의 촉진을 포함한다. 단순히 염증을 억제하는 것과는 대조적으로, 기초가 되는 생화학적 과정을 다루는 치료가 필요하다. 제공된 방법의 실시양태는 이러한 필요성을 다룬다.
- [0187] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 사용한 간 섬유화의 치료 계획은 섬유화의 근본 원인 제거(알려진 경우), 염증 억제, 정상 세포 활성화의 하향 제어, 기질 분해의 촉진, 정상 세포 아포토시스의 촉진, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0188] 간 섬유화의 정도 및 중증도의 정량적 평가를 제공하는 몇 가지 표준화된 스코어링 시스템이 존재한다. 이들은 METAVIR, Knodell, Scheuer, Ludwig 및 Ishak 스코어링 시스템을 포함한다. 간 섬유화가 있는 개체는 임의의 METAVIR, Knodell, Scheuer, Ludwig 및 Ishak 스코어링 시스템을 근거로 간 섬유화의 정도 또는 중증도가 있는 개체를 포함한다.
- [0189] METAVIR 스코어링 시스템은 섬유화(문맥 섬유화, 중심소엽 섬유화, 및 경화증), 괴사(단편 및 소엽 괴사, 호산성 수축, 및 풍선 변성); 염증(문맥로 염증, 문맥 림프구 응집괴, 및 문맥 염증의 분포); 담관 변화; 및 Knodell 지수(문맥주위 괴사, 소엽 괴사, 문맥 염증, 섬유화, 및 전반적인 질환 활성의 스코어)를 포함하는 간 생검의 다양한 특징의 분석에 근거한다. METAVIR 시스템에서 각 단계의 정의는 하기와 같다: 스코어 : 0 - 섬유화 없음; 스코어: 1 - 문맥로의 정상 확대이지만, 중격 형성 없음; 스코어: 2 - 드문 중격 형성이 있는 문맥로의 확대. 스코어: 3 - 경화증이 없는 다수의 중격; 및 스코어: 4 - 경화증.
- [0190] 조직 활성 지표라고도 지칭되는 Knodell 스코어링 시스템은 하기 4가지 범주의 조직학적 특징의 스코어를 근거로 표본을 분류한다. I. 문맥 주위 및/또는 가교 괴사; II. 소엽내 변성 및 국소 괴사(focal necrosis). III. 문맥 염증 및 IV. 섬유화. Knodell 단계 시스템에서 스코어는 하기와 같다: 스코어: 0, 섬유화 없음. 스코어 : 1, 경미한 섬유화(섬유화 문맥 확장). 스코어: 2, 중증도의 섬유화. 스코어: 3, 중증의 섬유화(가교 섬유화); 및 스코어: 4, 경화증. 점수가 높을수록, 간 조직의 손상은 더 중증이다. 일부 실시양태에서, 스코어링은 Knodell 염증 스코어 및/또는 괴사 스코어와 같은 전반적인 Knodell 괴사성염증 지표 및/또는 이의 개별 성분을 분석하는 것을 포함한다.
- [0191] Scheuer 스코어링 시스템에서 스코어는 하기와 같다: 스코어: 0 - 섬유화 없음; 스코어: 1 - 확대된 섬유화 문맥으로; 스코어: 2 - 문맥 주위 또는 문맥 - 문맥 중격이지만, 손상되지 않은 구조; 스코어: 3 - 구조적 왜곡을 갖는 섬유화, 그러나 명백한 경화증은 아님; 스코어: 4 - 가능한 또는 명확한 경화증.
- [0192] Ishak 스코어링 시스템에서, 단계 0 - 섬유화 없음; 단계 1 - 짧은 섬유화 중격의 유무에 관계 없이 일부 문맥 영역의 섬유화 확장; 단계 2 - 짧은 섬유화 중격의 유무에 관계 없이 대부분의 문맥 영역의 섬유화 확장; 단계 3 - 문맥-문맥(P-P) 가교가 가끔 있는 대부분의 문맥 영역의 섬유화 확장; 단계 4 - 현저한 가교(P-P)뿐만 아니라 문맥-중심(P-C)을 갖는 문맥 영역의 섬유화 확장; 단계 5 - 가끔 결절이 있는 뚜렷한 가교(P-P 및/또는 P-C)(불완전 경화증); 단계 6 - 가능한 또는 명확한 경화증.
- [0193] 일부 양상에서, 간 질환 또는 섬유화는 말기 간 질환(MELD) 스코어에 대한 모델을 결정하여 평가된다. 일부 양상에서, 상기 방법은 개체가 적어도 특정 MELD 스코어를 갖거나 또는 적어도 있는 가능성을 예측 또는

결정한다.

- [0194] 일부 양상에서, 간 질환은 대상성 또는 비대상성 간 질환이다. 예를 들어, 비대상성 간 질환은 복수증, 식도 정맥류, 뇌증, 및/또는 황달과 관련될 수 있다.
- [0195] 일부 실시양태에서, 간 섬유화의 치료에 사용되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, NASH가 있는 인간에서 간 섬유화의 치료에 사용되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, PSC가 있는 인간에서 간 섬유화의 치료에 사용되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에서 개시된다.
- [0196] 일부 실시양태에서, 인간의 NASH로 속발하는 간 섬유화의 치료에 사용되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 인간의 NASH로 속발하는 경화증이 아닌 진행성 간 섬유화의 치료에 있어서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 치료는 무병 생존(EFS: event free survival)의 증가를 포함한다. EFS는 경화증으로 진행되는 시간이다. 일부 실시양태에서, 간 섬유화가 있는 성인은 NASH로 인한 만성 간 질환 및 간 생검에서 Ishak 스코어에 의한 단계 3-4 섬유화를 갖는다. 일부 실시양태에서, 진행성 간 섬유화가 있는 성인은 NASH로 인한 만성 간 질환 및 간 생검에서 Ishak 스코어에 의한 단계 3-4 섬유화를 갖는다.
- [0197] 일부 실시양태에서, 간 섬유화 진행의 예방에 사용되는, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 원발성 경화성 담관염(PSC)이 있는 대상에서 간 섬유화 진행의 예방에 사용되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 대상은 만성 담즙정체 간 질환이 있는 성인대상(나이 ≥ 18 세)이다.
- [0198] 일부 실시양태에서, NASH로 인한 경화증의 치료에 사용되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에서 개시된다.
- [0199] 일부 실시양태에서, NASH로 인한 대상성 경화증의 치료에 사용되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에서 개시된다.
- [0200] 일부 실시양태에서, 치료는 NASH로 인한 경화증의 역전, 섬유화의 퇴행, 간정맥 압력 구배(HVPG: hepatic venous pressure gradient)의 감소 및/또는 무병 생존(EFS)의 증가가 포함되어 있다. EFS는 첫 번째 간 관련 사례 또는 사망까지의 시간이다. 간 관련 사례는 임의의 하기를 포함한다: 간 이식, 간 이식의 자격(MELD ≥ 15), 간 대상성을 나타내는 사례, 식도 정맥류 출혈, 복수증, 간성 뇌증, 사전 정맥류가 없는 대상에서 새로이 진단된 정맥류.
- [0201] 일부 실시양태에서, 바이러스로 감염된 인간에서 간 섬유화의 치료에 사용되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 바이러스는 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 또는 C형 간염(HCV), 또는 HIV/HCV 동시 감염이다.
- [0202] 일부 실시양태에서, NASH의 치료에 사용되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에서 개시된다.
- [0203] 간 섬유화의 모델에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 사용한 치료는 피크로시리우스 레드(콜라겐) 양성 염색의 면적 분율로 평가된 바와 같이 섬유화를 유의하게 감소시켰으며, 한편 rAB0023은 감소 경향만을 나타내었다.
- [0204] 일부 실시양태에서, 포유 동물의 간 질환 치료를 위한 제2 치료제와 조합하여 사용되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 포유 동물의 간 질환 치료를 위한 제2 치료제와 조합하여 사용되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에 개시되며, 상기 제2 치료제는 PPAR 작용제, 인크레틴, Glut2-I, FXR 작용제, 항산화제, GLP-1 조절제, SGLT-2 억제제, 담즙산, 카스파제 프로테아제 억제제, ACC 억제제, 합성 지방산/담즙산 켤레제이트, 이중 CCR2/CC5 길항제, 면역조절제, 시르투인 자극제, 지방산 억제제, DGAT1 억제제, CD3 항원, PDE-4 조절제, AMPK 자극제, ROCK2 억제제, ASBT 억제제, ASK1 억제제, JNK 억제제, TLR-4 길항제, THR 베타 작용제, 카텅신 B 억제제, 갈락틴-3 조절제, 항-miR-21 화합물 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0205] 일부 실시양태에서, 포유 동물의 간 질환 치료를 위한 제2 치료제와 조합하여 사용되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에 개시되며, 상기 제2 치료제는 PPAR 작용제(예컨대, 사로

글리타자르, 피오글리타존 GFT 505), 인크레틴, Glut2-I, FXR 작용제(예컨대 펙사라민, PX 102, PX 104 오벤티콜산(OCA: Obeticholic acid), 케노데옥시콜산(CDCA: chenodeoxycholic acid), GW4064, WAY-362450(FXR-450 또는 XL335)), 항산화제(예컨대, 시스테인 고갈제, 비타민 E, RP103, 미토퀴논), GLP-1 조절제(예컨대, 리라글루타이드), SGLT-2 억제제(예컨대, 레르노글리플로진 에타보네이트), 담즙산(예컨대, 우르소데옥시콜산), 카스파제 프로테아제 억제제(예컨대, 엠리카산 이코사헨트 에틸 에스테르), 아세틸-CoA 카르복실라아제 억제제 ACC 억제제(예컨대 NDI-010976), 합성 지방산/담즙산 키투게이트(예컨대, 아라리콜(Ararrichol)), 이중 CCR2/CC5 길항제(예컨대, 세니크리비록), 면역조절제(예컨대, IMM 124E), 시르투인 자극제(예컨대, MB 12065), 지방산 억제제(예컨대, 울티프라즈), DGAT1 억제제(예컨대, 프라디가스타트), CD3 항원(예컨대, TRX 318), PDE-4 조절제(예컨대, 로플루닐라스트), AMPK 활성화제(예컨대, MB 11055), ROCK2 억제제(예컨대, KD 025), ASBT 억제제(예컨대, SHP 626), ASK1 억제제(예컨대, GS-4997), TLR-4 길항제(예컨대, JKB-121), THR 베타 작용제(예컨대, MGL-3195), 카텅신 B 억제제(예컨대, SHP 626, VB γ -376), 갈락틴-3 조절제(예컨대 GR MD 02, LGPC-1010), NC 101, DUR-928, DWP-10292, 항-miR-21 화합물(RG-012), 및 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0206] 일부 실시양태에서, 포유 동물의 간 질환 치료를 위한 제2 치료제와 조합하여 사용되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에서 개시되며, 상기 제2 치료제는 PPAR(α , γ) 작용제 또는 PPAR(α , δ) 작용제이다.

[0207] 신장 섬유화

[0208] 일부 실시양태에서, 질환 또는 병태는 신장 섬유화이거나 또는 이와 관련된다. 간 섬유화와 마찬가지로, 신장 섬유화는 다양한 질환 및 상해를 신장에 일으킬 수 있다. 이러한 질환 및 상해의 예는 만성 신장 질환, 대사 증후군, 방광요관 역류, 요세관간질 신장 섬유화, IgA 신장병증, 당뇨병(당뇨병 신장병증 포함), 알포트 증후군, HIV 관련 신장병증, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 국소 분절 사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis) 및 막성 사구체신장염을 포함하는 결과의 사구체 신장염(GN), 사구체혈관관질모세관 사구체 신장염(mesangiocapillary GN) 및 결과의 간질성 섬유화 및 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 회복 후성 급성 신장 손상(AKI)(post acute kidney injury), 급성 폐쇄성 신장병증 및 약물 유발성 섬유화를 포함하는 관상 위축(IFTA)을 포함한다.

[0209] 대사 증후군은 중추 또는 내장 비만 및 고혈압뿐만 아니라 인슐린 저항성과 같은 당뇨병의 특징을 포함하는 비정상의 클러스터임을 인정하게 되었다. 거의 모든 경우에, 글루코오스의 조절 장애는 사이토카인 방출의 자극 및 세포 외 기질 침착의 상향 조절을 초래한다. 만성 신장 질환, 당뇨병, 대사 증후군 및 사구체 신장염에 기여하는 추가의 요인은 고지혈증, 고혈압, 고혈당 및 단백뇨가 포함되며, 이들 모두는 신장을 더 손상시키고 세포 외 기질 침착을 더 자극한다. 따라서 주요 원인과 관계없이, 신장 상해는 신장 섬유화 및 이에 수반되는 신장 기능의 상실을 초래할 수 있다. 문헌(Schena, F. and Gesualdo, L., Pathogenic Mechanisms of Diabetic Nephropathy, J. Am. Soc. Nephrol., 16: S30-33 (2005); Whaley-Connell, A., and Sower, J.R., Chronic Kidney Disease and the Cardiometabolic Syndrome, J. Clin. Hypert., 8(8): 546-48 (2006)).

[0210] 일부 실시양태에서, 포유 동물의 신장 질환 치료를 위한 제2 치료제와 조합하여 사용되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에서 개시되며, 상기 제2 치료제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 및 칼슘 채널 차단제를 포함하는 항고혈압제, 소듐-글루코오스 공동 수송체-2(SGLT2) 억제제/글리플로진(예컨대 엠파글리포진 또는 카나글리포진), 이뇨제(티아지아이드 이뇨제), 또는 당뇨병 신장 질환에서 연구 중인 새로운 치료제 예컨대 PKC 억제제(예컨대 루복시스타우린(Ruboxistaurin)), 엔도텔린 수용체 길항제(아트라센탄), 알로푸리놀(크산틴 옥시다제), 스테로이드 미네랄코르티코이드 수용체 길항제(예컨대 피네레논), 항-AGE 치료제(예컨대 PYR-311), 야누스 키나아제 억제제(예컨대 바리시티닙), DPP-4 억제제(글립틴 예컨대 삭사글립틴, 빌다글립틴, 리나글립틴 또는 시타글립틴), GLP1-수용체 길항제(예컨대 리라글루타이드 또는 둘라글루타드), 항염증제 예컨대 펜톡시필린으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 포유 동물은 투석 중이다. 일부 실시양태에서, 포유 동물은 투석중이 아니다.

[0211] 도 6a에서 나타낸 바와 같이, 리실 옥시다제 유사 2는 알포트 신장 질환 진행에 기여한다. 이 신장 섬유화 모델에서, 화합물 1을 사용한 치료는 사구체 경화증뿐만 아니라 요세관간질성 섬유화 양자를 유의하게 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 신장 질환의 치료에 사용된다. 일부 실시양태에서, 신장 질환은 신장 섬유화이다. 일부 실시양태에서, 신장 질환은 알포트 신장 질환이다. 일부 실시양태에서, 신장 질환은 만성 신장 질환이다.

[0212] 골수섬유화

- [0213] 일부 실시양태에서, 질환 또는 병태는 골수섬유화이거나 이와 관련된다. 원발성 골수섬유화의 병원성 과정은 원발성 거핵구 가중 클론 골수증식 및 골수 섬유화, 뼈 경화증, 혈관 신생, 및 골수와 조혈을 포함하는 부신생물 간질 반응을 포함한다. 골수 반응은 원섬유 콜라겐과 같은 세포 외 기질 단백질의 과다 침착, 저세포성, 골수 섬유모세포의 활성화 및 동원, 과도한 사이토카인 및 성장 인자 생산, 및 조혈 용량의 감소를 초래하는 다른 변화를 포함한다. 속발성 골수섬유화는 진성 적혈구 증가증(polycythemia rubra vera) 또는 본태성 혈소판 증가증(essential thrombocythosis)에 기인할 수 있다.
- [0214] 일부 실시양태에서, 골수섬유화의 치료에 사용되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에서 개시된다.
- [0215] 일부 실시양태에서, 후성 진성 적혈구증가증(post polycythemia vera) 또는 후성 본태성 혈소판증가증 골수섬유화의 치료에 사용되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 치료는 골수 섬유화 스코어의 감소, 임상적 개선, 부분 완화, 또는 완전 완화를 포함한다.
- [0216] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 단독으로 또는 토크솔리티닙과 조합하여 사용된다.
- [0217] **피부경화증**
- [0218] 피부경화증 또는 전신 경화증은 병인이 알려지지 않은 잠재적으로 치명적인자가면역 질환이며, 현재 이용 가능한 약리학적 요법에서 매우 다루기 힘든 진행성 다장기 섬유화(multi-organ fibrosis)를 특징으로 한다. 전신 경화증은 조직 손상에 의해 개시되는 것으로 생각되며, 이에 대한 반응으로 조절장애 상처 치유 과정이 섬유화의 발병에 기여하고 있다고 생각된다. 피부경화증 환자는 건강한 대상에 비해 증가된 혈장 LOXL2 농도를 갖는다(도 9).
- [0219] 일부 실시양태에서, 피부경화증의 치료에 사용되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용도가 본원에서 개시된다. 피부경화증에는 2가지 주요 형태가 있다: 제한성 전신 경화증(국소 피부경화증(morphea) 또는 피부 경피증(cutaneous scleroderma)으로도 알려져 있음) 및 미만성 전신 경화증. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 제한성 전신 경화증의 치료에 사용된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 미만성 전신 경화증의 치료에 사용된다.
- [0220] 일부 경우 피부 경화증은 가족에서 진행된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 가족 중 적어도 한 명의 구성원이 피부경화증으로 진단된 가족의 무증상 구성원에게 예방적으로 투여된다.
- [0221] 일부 실시양태에서, 피부경화증은 또 다른 질환 또는 병태의 징후이다. 다른 질환 또는 병태로 진단된 이러한 개체에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 피부경화증의 발병을 방지하기 위해 예방적으로 투여된다.
- [0222] 본원에서 사용된 바의 "제한성 전신 피부경화증(limited systemic scleroderma)"은 과도한 콜라겐 침착으로부터 피부 및 피하 조직의 비후 및 경화를 특징으로하는 장애를 의미한다. 이것은 종종 하기에 의해 달성된다: 석회증, 레이노 현상(Raynaud's phenomenon), 식도 기능 장애, 가락피부경화증 및 모세 혈관 확장증. 부가적으로, 제한성 전신 경화증을 앓고있는 개체는 폐동맥 고혈압이 나타날 수 있다.
- [0223] 본원에서 사용된 바의 "미만성 전신 피부경화증"은 과도한 콜라겐 침착으로부터의 피부 및 피하 조직의 비후 및 경화를 특징으로하는 피부 및 내장의 장애를 의미한다. 특정 경우에, 미만성 전신 피부경화증은 레이노 현상 및 석회증을 동반한다.
- [0224] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 포유 동물에서의 하기 중의 임의의 하나의 치료 또는 예방에 사용된다: 국한성 피부의 피부경화증, 국한성 국소 피부경화증, 국소 피부경화증-경화 및 위축 중복 태선(morphea-lichen sclerosis et atrophicus overlap), 일반화된 국소 피부경화증, 파시니(Pasini) 및 피에리니(Pierini)의 피부위축증, 범경화성 국소 피부경화증(pansclerotic morphea), 심재성 국소 피부경화증(morphea profunda), 선형 피부경화증, 전신 피부경화증, CREST 증후군, 가락피부경화증, 전신 경화증, 진행성 전신 경화증.
- [0225] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 듀피트렌병(Dupuytren's

disease)을 치료 또는 예방하기 위해 투여된다. 듀피트렌병은 손바닥의 피부 아래의 조직이 두껍게 되고 짧아져서 손가락에 연결된 힘줄이 자유롭게 움직일 수 없는 질환이다. 듀피트렌병 병은 손바닥 근육의 비정상적인 섬유화으로부터 발생한다.

[0226] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 피막 구축(capsular contracture)을 치료 또는 예방하기 위해 포유 동물에게 투여된다. 피막 구축은 이물질에 대한 면역 체계의 비정상적인 반응이다. 유방 보형물 또는 인공 관절 보철과 같은 임의의 다른 이물질이 체내에 배치되면 신체는 그 주위에서 라이닝을 형성한다. 피막 구축은 이 물체 주위에 콜라겐 섬유의 피막이 형성되는 것을 특징으로 한다. 특정 경우에, 피막 구축은 유방 보형물 및 인공 관절 보철에 대한 비정상적인 면역 반응으로부터 발생한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 유방 확대술 전, 도중, 또는 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 인공 관절의 이식 전, 도중 또는 동시에 투여된다.

[0227] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 피부 방사선 증후군의 치료를 위해 투여된다. 본원에서 사용된 바의, "피부 방사선 증후군"은 유의한 수준의 이온화 방사선에 대한 피부 및 피부 부속기관의 병태생리학적 반응을 의미한다. 특정 경우에, 피부 방사선 증후군이 있는 개체는 비정상적인 피부 섬유화를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 제제는 피부 방사선 증후군의 치료를 필요로 하는 개체가 원하지 않는/비정상적인 피부 섬유화를 나타내는, 피부 방사선 증후군을 치료하기 위해 사용된다.

[0228] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 흉터형성을 치료하기 위해 포유 동물에게 투여된다. 본원에서 사용된 바의, 흉터형성은 흉터의 형성을 의미한다. 한 양상에서, 흉터는 비후 흉터, 또는 켈로이드 흉터, 또는 여드름으로 인한 흉터이다. 특정 경우에, 흉터는 콜라겐의 과잉 생성에서 기인하는 섬유 조직의 영역이다. 특정 경우에, 상처 치유는 섬유모세포의 손상 부위로 이동하는 것을 포함한다. 특정 경우에, 섬유모세포는 콜라겐을 침착시킨다. 특정 경우에, 섬유모세포는 상처 부위에 과잉 콜라겐을 침착시켜 흉터를 생성시킨다.

[0229] 일부 실시양태에서, 흉터형성은 외상(예컨대, 수술)으로부터 생성된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 제제는 수술 전, 후 또는 동시에 투여된다.

[0230] 일부 실시양태에서, 흉터형성은 화상으로부터 생성된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 제제는 개체가 화상 치료를 받고 있는 동안 투여된다.

[0231] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 제제는 흉터 교정 절차 전, 후 또는 동시에 투여된다.

[0232] 눈 섬유화

[0233] 건강한 눈 조직에서, 리실 옥시다제 활성은 유리체, 홍채, 모양체, 수정체, 맥락막, 망막 색소 상피, 및 망막 내에 존재한다. 실명성 눈 질환의 대부분은 혈관 누출 및 섬유화에 의해 야기된 눈의 조직 구조의 파괴와 관련이 있다[문헌(Friedlander M. Fibrosis and diseases of the eye. *J Clin Invest*. 2007;117:576-586)]. 진행성 섬유화는 녹내장의 병인과 관련이 있을 뿐만 아니라 IOP를 낮추기 위한 수술 치료의 결과일 수도 있다. 수술 실패는 사실 후속하는 흉터형성이 있는 과도한 수술후 상처 치유 반응을 특징으로 한다.

[0234] 억제성 단일클론 항체로 LOXL2를 표적으로 하는 것은 토끼 모델의 녹내장 수술에서 병리학적 혈관 신생, 염증 및 섬유화를 감소시켰다. 문헌(Van Bergen T, Marshall D, Van de Veire S, *et al*. The role of LOX and LOXL2 in scar formation after glaucoma surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:5788-5796). 마찬가지로 LOXL2를 표적으로 하는 것은 CNV 관련 AMD 동물 모델에서 섬유화뿐만 아니라, 혈관 신생 및 염증을 감소시켰다 [문헌(Van Bergen *et al*. The role of LOX and LOXL2 in the pathogenesis of an experimental model of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:5280-5289)].

[0235] 일부 실시양태에서, LOXL2는 눈 조직에서 상처 치유 반응에 기여한다.

[0236] 일부 경우에, 각막 흉터 형성은 각막의 손상(찰과상, 열상, 화상 또는 질환)에 의해 야기된다. 표면 찰과상은 투명하게 치유되며 흉터는 남지 않는다. 깊은 찰과상 및 궤양 형성/열상은 각막 조직의 상실을 초래하며, 이것은 흉터 조직으로 대체된다. 투명한 각막에서 새로운 혈관의 증식은 치유 과정을 도와준다. 이상 상처 치유는 시력 상실을 초래한다.

[0237] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 눈의 섬유화 장애, 염증 및/또는 증식성 장애와 관련된 섬유모세포의 증식 감소 또는 억제 및/또는 섬유모세포의 아포토시스 증가를 위해

포유 동물에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 눈 조직에서 섬유화 및/또는 이상 상처 치유를 감소, 개선 또는 억제한다.

[0238] 다른 양상에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 라식(LASIK: laser-assisted in situ keratomileusis(레이저 보조 제자리 각막절삭가공성형술)) 또는 백내장 수술과 같은 각막 수술에 의해 야기된 각막 감수성 저하, 각막 변성에 의해 야기된 각막 감수성 저하, 및 치료에 의해 야기된 눈 건조 증상을 향상시키기 위해 사용된다.

[0239] 또 다른 양상에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 눈 조직(예컨대, 각막 또는 망막)의 이상 상처 치유 및/또는 흉터형성을 감소, 개선, 또는 억제하기 위하여 사용된다. 일부 경우에, 흉터형성은 질환 예컨대, 각막염(예컨대, 단순 포진, 또는 매독에 의해 야기된 염증)의 결과이다. 일부 경우에, 예를 들어, 각막 이식편, 각막 이식, 섬유주 절제술 및/또는 방사선 보조 눈 수술을 포함하는 수술 절차는 각막 흉터형성을 유발한다. 특정 경우에, 각막 손상은 라식(LASIK)으로 인한 것이다. 일부 경우에, 각막 흉터형성은 각막 꺾임으로 인한 것이다. 특정 경우에, 눈 후안부의 증식 막은 절단 섬유 조직의 침착 및 결과의 흉터 조직의 생성을 유발한다. 일부 경우에, 망막 박리(thinning) 및 흉터형성은 만성 낭포 황반 부종(만성 CME)에 의해 야기된 망막의 구조적 변화에 기인한다. 특정 경우에, 조산아의 망막 혈관의 무질서한 성장은 흉터 형성 및/또는 망막 박리(미숙아 망막병증(ROP))를 초래한다. 일부 경우에, 습성 연령 관련 황반 변성(wet AMD)으로 인한 비정상적인 혈관 성장(맥락막 혈관신생)으로부터의 출혈, 누출 및 흉터형성은 광수용체에 비가역적인 손상을 야기하며 치료하지 않으면 급속한 시력 손실을 야기한다.

[0240] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물로 치료되는 눈 조직의 이상 상처 치유 및/또는 흉터형성과 관련된 장애의 예는 녹내장 여과 수술 후 블레브(섬유주 절제술) 실패로 유발되는 공막상 섬유화, 익상편(수술 후 상처 치유/흉터형성 포함), 백내장(수술 후 흉터형성), 각막 흉터형성, 눈 반흔성 유착포창과 관련된 흉터형성, 녹내장 여과 수술(섬유주 절제술), 인공각막이식 절차와 관련된 섬유화, 혈관신생 및 중심와 비후가 있는 습성 연령 관련 황반 변성(wet age related macular degeneration with neovascularization and foveal thickening), 망막 부종(및 혈관신생)이 있는 당뇨병 망막병증, 증식성 유리체 망막병증(PVR), 광응고(photocoagulation)와 관련된 황반 비후의 예방 및 치료, 미숙아 망막병증(ROP), (원발성) 망막 박리, 만성 망막 황반 부종, 만성 낭포 황반 부종, 수술 후 황반 부종, 유전된 망막 질환 관련 황반 부종이다.

[0241] 귀 섬유화

[0242] 일부 실시양태에서, 질환 또는 병태는 귀 섬유화이거나 또는 이와 관련된다. 간 섬유화와 마찬가지로, 귀 섬유화는 귀의 각종 질환 및 상해로부터 발생할 수 있다. 섬유화는 내이뿐만 아니라 중이에서도 발생할 수 있다. 중이 내의 염증은 내측관 섬유화(medial canal fibrosis)을 초래할 수 있으며 이것은 뼈 외이도(bony external auditory meatus)에서 섬유화 조직의 형성을 특징으로 한다[문헌(Ishii, Fluid and Fibrosis in the Human Middle Ear, *Am. J. Otolaryngol*, 1985; 6: 196-199)]. 내이의 섬유화는 막 비후로 인한 선조체 기능 장애(strial dysfunction)가 관찰되는 장애를 포함한다. 이들 질환은 알포트 증후군, 루푸스 및 당뇨병을 포함한다. IV형 콜라겐 장애(알포트 증후군 환자에서 볼 수 있는 바의)는 내이의 결합 조직 및 미세역학에 구조적 변화가 있는 감각 신경 난청(sensorineural hearing loss)과 관련이 있다. 기저 막 형태의 상세한 평가는 혈관선조(stria vascularis)의 기저막의 명백한 비후를 나타내는 알포트 증후군의 마우스 모델에서 측정되었다[문헌(Cosgrove, Ultrastructural, physiological, and molecular defects in the inner ear of a gene-knockout mouse model for autosomal Alport syndrome. *Hear Res* 1998; 121:84-98.)].

[0243] 앞

[0244] LOXL2는 암세포 증식, 부착, 운동성 및 침윤 관련 신호 전달에 관여하고 있는 것으로 나타났다. 구체적으로, LOXL2는 세포의 상피-간엽 전이(EMT)를 유도하여 종양 침윤을 촉진한다. LOXL2는 또한 저산소 종양 환경에서 방향 제어되고, 이것은 종양 세포의 침윤 증강을 유도한다. LOXL2는 또한 저산소 종양 환경에서 혈관 신생을 촉진하는 것으로 나타났다.

[0245] 증가된 LOXL2 발현은 결장, 식도 종양, 구강 편평 세포 암종, 후두 편평 세포 암종, 및 두경부 편평 세포 암종이 있는 환자의 불량한 예후와 관련된다. LOXL2는 유방암, 결장암, 위암, 두경부암, 폐암 및 흑색종의 암에 참여하는 것이 제안되었다.

[0246] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 화합물을 사용한 암의 치료 방법이 본원에서 개시된다.

- [0247] 본원에서 사용된 바의 용어 "암"은 제어되지 않은 방식으로 증식하고, 일부 경우 전이(확산)하는 경향이 있는 세포의 비정상적인 증식을 의미한다. 암의 유형은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 전이의 유무에 관계없이 임의의 단계에서 고형 종양(예컨대 방광, 장, 뇌, 유방, 자궁내막, 심장, 신장, 폐, 간, 자궁, 림프 조직(림프종), 난소, 췌장 또는 기타 내분비 기관(갑상선), 전립선, 피부(흑색종 또는 기저 세포 암)의 종양 또는 혈액학적 종양(예컨대 백혈병 및 림프종))을 포함한다.
- [0248] 일부 실시양태에서, 질환 또는 병태는 암 또는 종양이거나 또는 이와 관련된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 대상은 종양 환자이다. 이러한 질환 및 병태 및 암은 암종, 육종, 양성 종양, 원발성 종양, 종양 전이, 고형 종양, 비고형 종양, 혈액 종양, 백혈병 및 림프종, 및 원발성 및 전이성 종양을 포함한다.
- [0249] 암종은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 식도 암종, 간세포 암종, 기저 세포 암종(피부 암의 형태), 편평 세포 암종(다양한 조직), 방광 암종, 이행 세포 암종(방광의 악성 신생물) 포함, 기관지원성 암종, 결장 암종, 결장직장 암종, 위 암종, 폐 암종, 폐의 소세포 암종 및 비 소세포 암종 포함, 부신피질 암종, 갑상선 암종, 췌장 암종, 유방 암종, 난소 암종, 전립선 암종, 선암종, 땀샘 암종, 피지선 암종, 유두 암종, 유두 선암종, 낭선암종, 수질 암종, 신장 세포 암종, 관 상피내 암종(ductal carcinoma in situ) 또는 담관 암종, 융모막암종(choriocarcinoma), 정상피종, 배아 암종(embryonal carcinoma), 빌름스 종양, 자궁경부 암종, 자궁 암종, 고환 암종, 골원성 암종, 상피 암종, 및 비인두 암종, 등을 포함한다.
- [0250] 육종은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 섬유 육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 척색종, 골원성 육종(osteogenic sarcoma), 골육종(osteosarcoma), 혈관 육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종(lymphangioendotheliosarcoma), 활막종, 중피종, 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 평활근육종, 횡문근육종, 및 기타 연 조직 육종을 포함한다.
- [0251] 고형 종양은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 신경교종, 별아교세포종(astrocytoma), 수모세포종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 송과체종(pinealoma), 혈관모세포종, 청 신경종(acoustic neuroma), 뿔돌기신경교종(oligodendroglioma), 수막종(menangioma), 흑색종, 신경모세포종, 및 망막모세포종을 포함한다.
- [0252] 백혈병은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, a) 만성 골수증식성 증후군(다능성 조혈 줄기 세포(multipotential hematopoietic stem cell)의 신생물 장애); b) 급성 골수성 백혈병(다능성 조혈 줄기 세포 또는 제한된 계통 능력의 조혈 세포(hematopoietic cell of restricted lineage potential)의 신생물 형질 전환); c) B-세포 CLL, T-세포 CLL 전림프구 백혈병, 및 털모양 세포 백혈병(hairy cell leukemia)을 포함하는 만성 림프구 백혈병(CLL; 면역학적으로 미성숙하고 기능적으로 무력한 소 림프구의 클론 증식); 및 d) 급성 림프모구 백혈병(림프모구의 축적을 특징으로함)을 포함한다. 림프종은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, B-세포 림프종(예컨대, 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma); 호지킨 림프종; 등을 포함한다.
- [0253] 양성 종양은 예컨대, 혈관종, 간세포 선종, 해면상 혈관종, 국소 결절성 증식증(focal nodular hyperplasia), 청 신경종, 신경 섬유종, 담관 선종, 담관 낭선종(bile duct cystanoma), 섬유종, 지방종, 평활근종, 중피종, 기형종(teratoma), 점액종, 결절 재생성 증식증(nodular regenerative hyperplasia), 트라코마 및 화농성 육아종을 포함한다.
- [0254] 원발성 및 전이성 종양은 예컨대, 폐암(이것으로 제한되는 것은 아니지만, 폐 선암종, 편평 세포 암종, 대세포 암종, 기관지폐포 암종, 비소세포 암종, 소세포 암종, 중피종 포함); 유방암(이것으로 제한되는 것은 아니지만, 도관 암종(ductal carcinoma), 소엽 암종, 염증성 유방암, 투명 세포 암종, 점액 암종 포함); 결장직장 암(colorectal cancer)(이것으로 제한되는 것은 아니지만, 결장암, 직장암 포함); 항문암; 췌장암(이것으로 제한되는 것은 아니지만, 췌장 선암종, 도 세포 암종, 신경내분비 종양 포함); 전립선 암; 난소 암종(이것으로 제한되는 것은 아니지만, 난소 상피 암종 또는 표면 상피-기질 종양, 예컨대 장액성 종양, 자궁내막양 종양 및 점액 낭선암종, 성삭 기질 종양(sex-cord-stromal tumor)포함); 간 및 담관 암종(이것으로 제한되는 것은 아니지만, 간세포 암종, 담관암종(cholangiocarcinoma), 혈관종 포함); 식도 암종(이것으로 제한되는 것은 아니지만, 식도 선암종 및 편평 세포 암종 포함); 비호지킨 림프종; 방광 암종; 자궁의 암종(이것으로 제한되는 것은 아니지만, 자궁내막 선암종, 자궁 유두 장액성 암종, 자궁 투명 세포 암종, 자궁 육종 및 평활근육종, 혼합 물리 종양(mixed mullerian tumor) 포함); 신경교종, 교모세포종, 수모세포종, 및 뇌의 다른 종양; 신장암(이것으로 제한되는 것은 아니지만, 신장 세포 암종, 투명 세포 암종, 빌름스 종양포함); 두경부의 암(이것으로 제한되는 것은 아니지만, 편평 세포 암종 포함); 위(stomach)의 암(이것으로 제한되는 것은 아니지만, 위 선암종, 위장 간질성 종양 포함); 다발성 골수종; 고환 암; 생식 세포 종양; 신경내분비 종양; 자궁경부암; 위장관, 유방, 및 기타

장기의 카르시노이드; 및 시그넷 링 세포 암종(signet ring cell carcinoma)을 포함한다.

[0255] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 진피 암을 치료하기 위해 투여된다. 진피 암은 흑색종, 편평 세포 암종 및 기저 세포 암종을 포함한다.

[0256] 한 양상에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 암과 관련된 세포 증식 및/또는 섬유화를 감소, 개선 또는 억제한다.

[0257] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 전이의 유무에 상관 없이 임의의 단계의 질환에서 흑색종, 피부 T 세포 림프종, 균상 식육종(mycosis fungoides), 메르켈 세포 암종(Merkel cell carcinoma), 두경부 암종, 일광 각화증(solar keratosis), 편평 세포 또는 기저 세포 암을 치료하기 위해 투여된다.

[0258] 류마티스 관절염

[0259] 류마티스 관절염(RA: Rheumatoid arthritis)은 신체의 면역 체계가 관절 및 추가의 기관 예컨대 피부, 눈, 폐 및 혈관을 공격하는 만성 자가면역 장애이다. RA는 침윤된 면역 세포 및 상주하는 활액 섬유모세포(SF: synovial fibroblast)로 구성된 활액 증식을 특징으로하는 만성 염증성 질환이다. 류마티스 관절염 활액 섬유모세포(RASF: Rheumatoid arthritis synovial fibroblast)는 RA 활막에서 발견되고, 관절 파괴에 중요한 역할을 하며 시험관 내 및 생체 내에서 이주할 수 있다. 침윤된 면역 세포로부터의 다양한 사이토카인이 SF의 증식 및 활성화를 유도한다. 활성화된 SF는 이어서, 만성 염증을 지속시키기 위해 병원성 기질을 생성하고 연골 및 뼈 파괴를 유도한다.

[0260] RASF는 이들의 형태 및 이상 유전자 발현 패턴에 의해 건강한 활액 섬유모세포와는 상이하다. RASF는 항아포토시스 분자(antiapoptotic molecule), 원암유전자(protooncogene)의 발현 및 종양 억제 유전자의 발현 부족을 특징으로 한다. 전 염증성 사이토카인 및 케모카인을 생산하는 이들의 능력으로 인해 RASF는 또한 면역 체계의 염증 세포를 활막으로 유인한다. 또한, RASF는 연골 침입 및 파괴를 촉진하는 기질 메탈로단백분해효소(MMP: matrix metalloproteinase)와 같은 효소를 생산한다.

[0261] LOXL2는 RASF에서 발현 및 분비되고, TNF- α 및 IL-1 β 에 의해 상향 조절된다. LOXL2 및 LOXL2에 대한 항체의 녹다운은 RASF의 콜라겐 침착을 약화시켰다. 또한, LOXL2 녹다운은 RASF의 증식 및 침윤을 감소시켰다. 예를 들어, LOXL 억제제 β -아미노프로피오니트릴(BAPN)은 생체 내 CIA 마우스 모델에서 콜라겐 유발 관절염(CIA: collagen induced arthritis)을 개선하였다[문헌(Tetsuya Saito, *et al.*, Roles of collagen crosslinking enzyme, lysyl oxidase-like 2, in rheumatoid synovial fibroblasts, Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, February 7-11, 2016, abstract Q3 3014)].

[0262] LOXL2는 RASF의 활성화 표현형에 관계하고 있으며, RA의 치료 표적을 나타낸다. RASF의 공격적이고 침습적인 표현형은 안정한 세포 활성화의 결과로 RA의 초기에 나타난다. 전염증성 사이토카인, 선천성 면역 및 기질 분해 산물을 포함하는 RA의 병인에 있어서 몇 가지 중요한 요인은 RASF의 활성화를 결정적으로 증폭시킨다.

[0263] 일부 실시양태에서, RA의 치료에 사용되는 LOXL2 억제제(예컨대 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물)의 용도가 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, RA의 치료에 사용되는 하나 이상의 추가의 약제와의 조합으로 RA의 치료에 사용되는 LOXL2 억제제(예컨대, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물)의 용도가 본원에 기재된다.

[0264] 소아 특발성 관절염(Juvenile Idiopathic Arthritis)

[0265] 소아 류마티스 관절염(JRA)으로도 알려진 소아 특발성 관절염(JIA)은 어린이와 청소년의 관절염 중 가장 일반적인 형태이다. 이 문맥에서 소아는 16세 이전의 발병을 의미한다. 일부 실시양태에서, JIA의 치료에 사용되는 LOXL2 억제제(예컨대 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물)의 용도가 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, JIA 치료에 사용되는 하나 이상의 추가의 약제와 조합하여 JIA의 치료에 사용되는 LOXL2 억제제(예컨대 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물)의 용도가 본원에 기재된다.

[0266] 골관절염

[0267] 관절염(OA)은 관절 연골 및 그 아래에 있는 뼈의 파괴로 인한 관절 질환의 한 유형이다. LOXL2는 OA 연골의 손상된 영역에서 고도로 발현되는 것으로 나타났다[문헌(T. Sato *et al.*, Arthritis & Rheumatism, Vol. 54, No. 3, pp 808-817 (2006))]. 일부 실시양태에서, 골관절염의 치료에 사용되는 LOXL2 억제제(예컨대 화합물 I, 또는

이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물)의 용도가 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 골관절염 치료에 사용되는 하나 이상의 추가의 약제와 조합하여 골관절염의 치료에 사용되는 LOXL2 억제제(예컨대 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물)의 용도가 본원에 기재된다.

[0268] **건선 관절염**

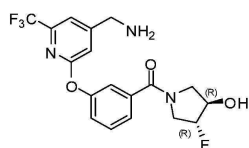
[0269] 건선 관절염은 건선이 있는 사람들의 최대 30%에서 발병하는 염증성 관절염의 한 유형이다. 건선 관절염은 혈청 반응 음성 척추 관절병증(seronegative spondyloarthropathy)으로 분류되며, 따라서 조직 유형 HLA-B27의 환자에서 더 일반적으로 발생한다. 일부 실시양태에서, 건선 관절염의 치료에 사용되는 LOXL2 억제제의 용도가 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 건선 관절염 치료에 사용되는 하나 이상의 추가의 약제와 조합하여 건선 관절염의 치료에 사용되는 LOXL2 억제제(예컨대 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물)의 용도가 본원에 기재된다.

[0270] **강직성 척추염**

[0271] 강직성 척추염(베크테레브병(Bekhterev's disease), 마리 스트럼펠병 또는 AS로도 알려져 있음)은 척 골격의 만성 염증성 질환이다. 일부 실시양태에서, 강직성 척추염의 치료에 사용되는 LOXL2 억제제의 용도가 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 강직성 척추염 치료에 사용되는 하나 이상의 추가의 약제와 조합하여 강직성 척추염의 치료에 사용되는 LOXL2 억제제(예컨대 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물)의 용도가 본원에 기재된다.

[0272] **(R,R)-trans-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온(화합물 I)**

[0273] "화합물 I" 또는 "(R,R)-trans-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온" 또는 "(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)-피리딘-2-일)옥시)페닐)(3R,4R)-3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온", 또는 임의의 다른 유사한 명칭은 하기 구조를 갖는 화합물을 의미한다:

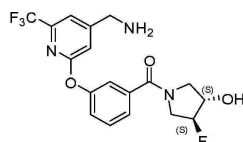


[0274]

[0275] 일부 실시양태에서, 화합물 I은 (S,S)-이성질체를 실질적으로 포함하지 않는다(즉, 화합물 I은 "(S,S)-trans-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온" 또는 "(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)-피리딘-2-일)옥시)페닐)(3S,4S)-3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온", 또는 임의의 다른 유사한 명칭의 것을 실질적으로 포함하지 않는다.).

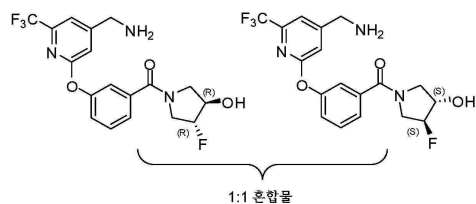
[0276] 거울상 이성질체에 대해 "실질적으로 포함하지 않는다"는 언급된 거울상 이성질체가 존재하지 않거나, 또는 언급된 거울상 이성질체의 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만 또는 1% 미만 있다는 것을 의미한다.

[0277] "화합물 Ent-I" 또는 "(S,S)-trans-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온" 또는 "(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)-피리딘-2-일)옥시)페닐)(3S,4S)-3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온", 또는 임의의 다른 유사한 명칭은 하기 구조를 갖는 화합물을 의미한다:



[0278]

[0279] 일부 실시양태에서, 라세미-trans-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온을 화합물 I 대신에 사용한다. 라세미 화합물 I(화합물 Rac-I)은 하기와 같이 도시된다:



[0280]

[0281]

화합물 I은 강력한, 메커니즘 기반 LOXL2 억제제이다. 화합물 I은 LOXL2의 고 친화성, 선택적, 비가역적, 소분자 억제제이다. 일부 실시양태에서, 화합물 I의 아미노메틸 피리딘 모이어티는 효소 활성 부위와 상호작용하여 시간 의존적인 의사 비가역적(pseudo-irreversible) 억제 복합체를 형성한다. 프로파일링 연구는 화합물 I의 2개의 거울상 이성질체(즉, ((R, R) 및 (S, S))가 약리학적 및 약물동력학적 프로파일에서 서로 및 라세미 화합물 I과 매우 유사함을 시사한다. 화합물 I은 시험관 내 어세이에서 (S,S)-이성질체보다 더 강력하였다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 시험관 내 어세이에서 (S,S)-이성질체보다 2배 미만 더 강력하였다.

[0282]

일부 실시양태에서, 화합물 I은 LOXL2를 특이적으로 억제 및/또는 결합한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 임의의 다른 리실 옥시다제를 실질적으로 억제 및/또는 결합하지 않는다. 다른 리실 옥시다제는 LOX, LOXL1, LOXL3, 및 LOXL4를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 LOXL2에 대하여 특이적이다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 LOXL2의 활성을 억제하고 LOX의 활성을 실질적으로 억제하지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 LOXL2의 활성을 억제하고 또 다른 리실 옥시다제 유사 단백질의 활성을 실질적으로 억제하지 않는다.

[0283]

본원에서 사용된 바의, "선택적 LOXL2 억제제"는 임의의 다른 리실 옥시다제를 실질적으로 억제 및/또는 결합하지 않는 LOXL2의 소분자 억제제를 의미한다. 다른 리실 옥시다제는 LOX, LOXL1, LOXL3, 및 LOXL4를 포함한다. 일부 실시양태에서, 선택적 LOXL2 억제제는 LOX 또는 LOXL3를 실질적으로 억제 및/또는 결합하지 않는다. 일부 실시양태에서, 선택적 LOXL2 억제제는 LOX 보다 LOXL2에 대하여 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 10 배, 적어도 20배, 적어도 30배, 적어도 40배, 적어도 50배, 적어도 60배, 적어도 70배, 적어도 80배, 적어도 90배, 적어도 100배, 적어도 120배, 적어도 140배, 적어도 160배, 적어도 180배, 적어도 200배, 적어도 250배, 적어도 300배, 적어도 350배, 적어도 400배, 적어도 450배, 적어도 500배, 적어도 550배, 적어도 600배, 적어도 650배, 적어도 700배, 적어도 800배, 적어도 900배, 또는 적어도 1000배 더 선택적이다. 일부 실시양태에서, 선택적 LOXL2 억제제는 LOX보다 LOXL2에 대하여 적어도 400배 더 선택적이다. 일부 실시양태에서, 선택적 LOXL2 억제제는 LOXL3보다 LOXL2에 대하여 적어도 2배, 적어도 3배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 10배, 적어도 20배, 적어도 30배, 적어도 40배, 적어도 50배, 적어도 60배, 적어도 70배, 적어도 80배, 적어도 90배, 적어도 100배, 적어도 120배, 적어도 140배, 적어도 160배, 적어도 180배, 적어도 200배, 적어도 250배, 적어도 300배, 적어도 350배, 적어도 400배, 적어도 450배, 적어도 500배, 적어도 550배, 적어도 600배, 적어도 650배, 적어도 700배, 적어도 800배, 적어도 900배, 또는 적어도 1000배 더 선택적이다. 일부 실시양태에서, 선택적 LOXL2 억제제는 LOXL3보다 LOXL2에 대하여 적어도 5배 더 선택적이다.

[0284]

본원에서 개시된 임의의 실시양태(방법, 용도, 제제, 조합 요법, 등 포함)에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 하기로 대체된다: a) 더 낮은 키랄 순도의, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물; b) 임의의 광학 순도의 "(S,S)-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온", 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물; 또는 c) 라세미-*trans*-(3-((4-(아미노메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)페닐)(3-플루오로-4-히드록시피롤리딘-1-일)메탄온, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[0285]

화합물 I에 관한 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 이것이 투여되는 포유 동물에 유의한 자극을 야기하지 않고 화합물의 생물학적 활성 및 성질을 실질적으로 무효화하지 않는 화합물 I의 염을 의미한다. 문헌(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zuerich:Wiley-VCH/VHCA, 2002). 약학적 염은 전형적으로 비이온 중보나 위액 및 장액 중에서 더 용성이고 더 신속하게 용해하며, 따라서 고체 제형에서 유용하다. 또한, 이들의 용해도는 종종 pH의 함수이기 때문에, 소화관의 한 부분 또는 또 다른 부분에서 선택적인 용해가 가능하며, 이러한 능력은 지연 및 지속 방출 거동의 한 양상으로 조작될 수 있다. 또한, 염 형성 분자가 중성 형태와 평형을 이룰 수 있기 때문에, 생물학적 막을 통한 통과가 조절될 수 있다.

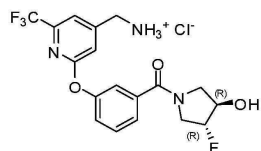
[0286] 약학적으로 허용되는 염에 대한 언급은 용매 부가 형태(용매화물)를 포함함을 이해하여야 한다. 용매화물은 화학량론적 또는 비 화학량론적 양의 용매를 함유하고, 생성물 형성 또는 물, 에탄올, 메틸 tert-부틸 에테르, 이소프로판올, 아세토니트릴, 헵탄, 등과 같은 약학적으로 허용되는 용매로 단리하는 과정 동안 형성된다. 한 양상에서, 용매화물은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 클래스 3 용매(들)를 사용하여 형성된다. 용매의 범주는 예를 들어, 문헌[International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (November 2005)]에서 정의되어 있다. 수화물은 용매가 물일 때 형성되거나, 또는 알코올레이트는 용매가 알코올일 때 형성된다. 한 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용매화물은 편리하게 제조되거나 또는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 제조 공정동안 형성된다. 또한, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 비용매화된 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 수화된다.

[0287] 다양한 종류의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 I로부터 형성되며 하기를 포함한다:

[0288] - 화합물 I(즉, 유리 염기 형태)이 무기산으로 처리되었을 때 형성된 염. 무기산은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 및 메타인산을 포함한다;

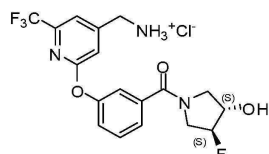
[0289] - 화합물 I(즉, 유리 염기 형태)이 유기산으로 처리되었을 때 형성된 염. 유기산은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 1-히드록시-2-나프토산; 2,2-디클로로아세트산; 2-히드록시에탄술폰산; 2-옥소글루타르산; 4-아세트아미도벤조산; 4-아미도살리실산; 아세트산; 아디프산; 아스코르브산(L); 아스파르트산(L); 벤젠술폰산; 벤조산; 캄페산(+); 캄페-10-술폰산(+); 카프르산(데칸산); 카프로산(헥산산); 카프릴산(옥탄산); 탄산; 신남산; 시트르산; 시클람산; 도데실황산; 에탄-1,2-디술폰산; 에탄술폰산; 포름산; 푸마르산; 갈락타르산; 젠티스산; 글루코헵톤산(D); 글루콘산(D); 글루쿠론산(D); 글루탐산; 글루타르산; 글리세로인산; 글리콜산; 히푸르산; 이소부티르산; 락트산(DL); 락토비온산; 라우르산; 말레인산; 말산(-L); 말론산; 만델산(DL); 메탄술폰산; 모노메틸 푸마레이트; 나프탈렌-1,5-디술폰산; 나프탈렌-2-술폰산; 니코틴산; 올레인산; 옥살산; 팔미트산; 판산; 인산; 프로프릴리온산; 피로글루탐산(-L); 살리실산; 세박산; 스테아르산; 숙신산; 황산; 타르타르산(+L); 티오시안산; 톨루엔술폰산(p); 및 운데실렌산을 포함한다.

[0290] 본원에서 개시된 임의의 실시양태(방법, 용도, 제제, 조합 요법, 등을 포함)에서, 화합물 I, 또는 이의 용매화물이 염산염이 사용된다. 화합물 I, 염산염(즉, 화합물 1)은 하기 구조를 갖는다:



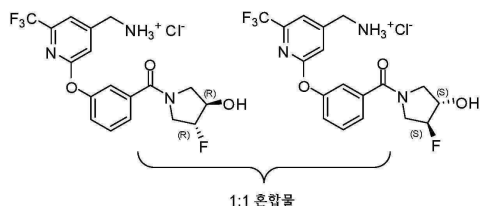
[0291]

[0292] 화합물 1의 (S,S)-거울상 이성질체(화합물 Ent-1)는 하기 구조를 갖는다:



[0293]

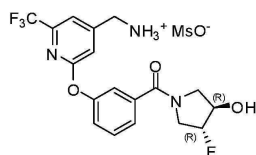
[0294] 라세미 화합물 1(화합물 Rac-1)은 하기와 같이 도시된다:



[0295]

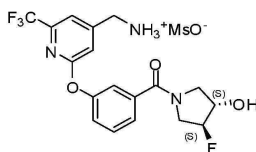
[0296] 본원에서 개시된 임의의 실시양태(방법, 용도, 제제, 조합 요법, 등 포함)에서, 화합물 I의 메탄술폰산 염, 또는 이의 용매화물이 사용된다. 화합물 I 메탄술폰네이트(화합물 2), 또는 화합물 I 메실레이트 염, 또는 임의의

다른 유사한 명칭은 하기 구조를 갖는다:



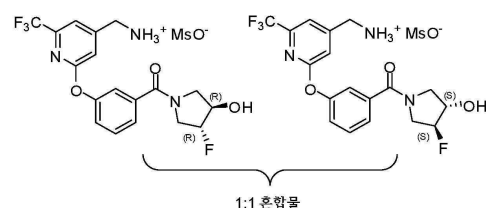
[0297]

화합물 2의 (S,S)-거울상 이성질체(화합물 Ent-2)는 하기 구조를 갖는다:



[0299]

라세미 화합물 2(화합물 Rac-2)는 하기와 같이 도시된다:



[0301]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 I은 클로라이드 염, 술페이트염, 브로마이드 염, 메실레이트 염, 말 레에이트 염, 시트레이트 염 또는 포스페이트 염으로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 I은 염산염으로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 I은 메실레이트 염으로서 제조된다.

[0303]

약학적으로 허용되는 염에 대한 언급은 용매 부가 형태를 포함함을 이해하여야 한다. 일부 실시양태에서, 용매 화합물은 용매의 화학량론적 또는 비 화학량론적 양을 함유하며 예컨대 물, 에탄올, 등과 같은 약학적으로 허용되는 용매와의 결정화 공정 동안 형성된다. 수화물은 용매가 물일 때 형성되거나, 또는 알코올레이트는 용매가 알코올일 때 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 편리하게 제조되거나 또는 본원에 기재된 공정 동안 형성된다. 또한, 본원에서 제공된 화합물은 용매화된 형태뿐만 아니라 비용매화된 형태로 임의로 존재한다.

[0304]

본원에서 개시된 임의의 실시양태(방법, 용도, 제제, 조합 요법, 등 포함)에서, 무정형 화합물 I이 사용된다. 본원에서 개시된 임의의 실시양태(방법, 용도, 제제, 조합 요법, 등 포함)에서, 결정질 화합물 I이 사용된다. 본원에서 개시된 임의의 실시양태(방법, 용도, 제제, 조합 요법, 등 포함)에서, 부분적으로 결정질인 화합물 I이 사용된다.

[0305]

일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 임의의 실시양태(방법, 용도, 제제, 조합 요법, 등 포함)에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 활성 대물질로 대체된다.

[0306]

일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 임의의 실시양태(방법, 용도, 제제, 조합 요법, 등 포함)에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 전구약물로 대체된다.

[0307]

일부 실시양태에서, 본원에서 개시된 임의의 실시양태(방법, 용도, 제제, 조합 요법, 등 포함)에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 중수소화된 유사체로 대체된다.

[0308]

일부 실시양태에서, 화합물 I은 동위 원소 표지되어 있으며, 여기에서 하나 이상의 원자는 통상 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위 원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 불소 및 염소의 동위 원소 예를 들어, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl 을 포함한다. 한 양상에서, 본원에 기재된 동위원소 표지된 화합물, 예를 들어 ^3H 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 어세이에서 유용하다. 한 양상에서, 중수소와 같은 동위 원소를 사용한 치환은 예를 들어 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여량

요건과 같은, 보다 큰 대사 안정성에 기인하는 특정 치료 이점을 제공한다.

- [0309] 추가의 또는 추가의 실시양태에서, 화합물 I은 포유 동물에게 투여시 대사되어, 원하는 치료 효과를 포함하여 원하는 효과를 생성시키기 위해 그 후 사용되는 대사물질을 생성한다.
- [0310] 본원에서 개시된 화합물의 "대사물질"은 화합물이 대사되었을 때 형성된 화합물의 유도체이다. 용어 "활성 대사 물질"은 화합물이 대사되었을 때 형성되는 화합물의 생물학적으로 활성인 유도체를 의미한다. 본원에서 사용된 바의 용어 "대사된"은 유기체에 의해 특정 물질이 변화되는 과정(이것으로 제한되는 것은 아니지만, 가수 분해 반응 및 효소에 의해 촉매 작용된 반응을 포함)의 총합을 의미한다. 따라서, 효소는 화합물에 특이적인 구조 변화를 생성시킬 수 있다. 예를 들어, 시토크롬 P450은 다양한 산화 및 환원 반응을 촉매작용 하며, 한편 유리 딘 디포스페이트 글루쿠로닐트랜스퍼라아제는 활성화된 글루쿠론산 분자를 방향족 알콜, 지방족 알콜, 카르복실 산, 아민 및 유리 술폰히드릴기로 이동시키는 촉매작용을 한다. 본원에 개시된 화합물의 대사물질은 화합물의 숙주로의 투여 및 숙주로부터의 조직 샘플의 분석에 의해 또는 시험관 내에서 간세포와 화합물의 인큐베이션 및 생성된 화합물의 분석에 의해 임의로 확인된다
- [0311] **특정 용어**
- [0312] 달리 언급하지 않는 한, 본 출원에서 사용되는 하기 용어는 하기 주어진 정의를 갖는다. 용어 "포함하는" 및 다른 형태, 예컨대 "포함한다", 및 "포함된"의 사용은 제한적이지 않다. 본원에서 사용된 절의 제목은 단지 조직적인 목적을 위한 것이며 기재된 주제를 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0313] 본원에서 사용된 바의, 제제, 조성물 또는 성분에 대한 용어 "허용 가능한"은 치료되는 대상의 일반적인 건강에 지속적인 유해한 효과가 없음을 의미한다.
- [0314] 본원에서 사용된 바의 용어 "조절하다(modulate)"는 단지 예로서 표적의 활성을 증강하거나, 표적의 활성을 억제하거나, 표적의 활성을 제한하거나, 또는 표적의 활성을 확장하는 것을 포함하여 표적의 활성을 변경시키기 위해 직접적으로 또는 간접적으로 표적과 상호작용하는 것을 의미한다.
- [0315] 본원에서 사용된 바의 용어 "조절제(modulator)"는 직접적으로 또는 간접적으로 표적과 상호작용하는 분자를 의미한다. 상호작용은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 작용제, 부분 작용제, 역 작용제, 길항제, 분해제 또는 이들의 조합의 상호 작용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조절제는 길항제이다. 일부 실시양태에서, 조절제는 분해제이다.
- [0316] 본원에서 사용된 바의 용어 "투여하다", "투여하는", "투여," 등은 생물학적 작용의 원하는 부위에 화합물 또는 조성물을 전달할 수 있도록 사용될 수 있는 방법을 의미한다. 이러한 방법은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 경구 경로, 십이지장 내(intraduodenal) 경로, 비경구 주사(정맥내, 피하, 복강 내, 근육 내, 혈관 내 또는 주입 포함), 국소 및 직장 투여를 포함한다. 당업자는 본원에 기재된 화합물 및 방법과 함께 사용할 수 있는 투여 기술에 익숙하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 경구 투여된다.
- [0317] 본원에서 사용된 바의 용어 "동시 투여" 등은 선택된 치료제를 단일 환자에게 투여하는 것을 포함하는 것을 의미하고, 약제가 동일하거나 상이한 투여 경로로 또는 동시에 또는 상이한 시간에 투여되는 치료 계획을 포함하도록 의도된다.
- [0318] 본원에서 사용된 바의 용어 "유효량(effective amount)" 또는 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 치료될 질환 또는 병태의 증상 중 하나 이상을 어느 정도 경감시킬 것인 투여되는 약제 또는 화합물의 충분한 양을 의미한다. 그 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 다른 원하는 변경을 포함한다. 예를 들어, 치료적 사용을 위한 "유효량"은 질환 증상에서 임상적으로 유의한 감소를 제공하는데 요구되는 본원에서 개시된 바의 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별 경우에서 적절한 "유효"량은 용량 증대(dose escalation) 연구와 같은 기술을 사용하여 임의로 결정된다.
- [0319] 본원에서 사용된 바의 용어 "증강하다(enhance)" 또는 "증강하는(enhancing)"은 효능 또는 지속 기간 중 하나에서 원하는 효과를 증가 또는 연장시키는 것을 의미한다. 따라서, 치료제의 효과를 증강시키는 것과 관련하여, 용어 "증강시키는"은 효능 또는 지속 기간 중 어느 하나로 시스템 상의 다른 치료제의 효과를 증가 또는 연장시키는 능력을 의미한다. 본원에서 사용된 바의 "증강 유효량"은 원하는 시스템에서 또 다른 치료제의 효과를 증강시키기에 충분한 양을 의미한다.
- [0320] 본원에서 사용된 바의 용어 "약학적 조합(pharmaceutical combination)"은 하나 이상의 활성 성분의 혼합 또는 조합에서 기인하는 생성물을 의미하며, 활성 성분의 고정 및 비 고정 조합 모두를 포함한다. 용어 "고정 조합

(fixed combination)"은 활성 성분, 예컨대, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 병용 약제(co-agent)가 둘 다 단일 실체 또는 투여량의 형태로 환자에게 동시에 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비고정 조합(non-fixed combination)"은 활성 성분, 예컨대 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 병용 약제가 특정의 개제 시간 제한 없이 동시에, 함께 또는 연속적으로 개별 실체로서 환자에게 투여되며, 이러한 투여는 환자의 신체에서 두 화합물의 효과적인 수준을 제공하는 것을 의미한다. 후자는 또한 각테일 요법, 예컨대 3 중 이상의 활성 성분의 투여로 적용된다.

[0321] 용어 "키트" 및 "제조 물품"은 동의어로 사용된다.

[0322] 용어 "대상" 또는 "환자"는 포유 동물을 포함한다. 포유 동물의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 포유 동물 부류의 모든 구성원: 인간, 인간이 아닌 영장류 예컨대 침팬지, 및 기타 유인원 및 원숭이 종; 농장 동물 예컨대 소, 말, 양, 염소, 돼지; 가축 예컨대 토끼, 개, 및 고양이; 설치류, 예컨대 랫트, 마우스 및 기니 피그, 등을 포함하는 실험용 동물을 포함한다. 한 양상에서, 포유 동물은 인간이다.

[0323] 본원에서 사용된 바의 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 완화, 약화 또는 개선, 추가의 증상의 예방, 질환 또는 병태의 억제, 예컨대, 질환 또는 병태의 발병 정지, 질환 또는 병태의 경감, 질환 또는 병태의 퇴행 야기, 질환 또는 병태에 의해 야기된 병태의 경감, 또는 예방적으로 및/또는 치료적으로 질환 또는 병태의 증상을 중지시키는 것을 포함한다.

[0324] **약학 조성물**

[0325] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 약학 조성물로 제제화된다. 약학 조성물은 활성 화합물의 약학적으로 사용되는 제제로의 가공을 용이하게 하는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 불활성 성분을 사용하여 통상적인 방식으로 제제화된다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 의존한다. 본원에 기재된 약학 조성물의 요약은 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999)]에 기재되어 있으며, 이러한 개시 내용은 본원에서 참고로 통합된다.

[0326] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 단독으로 또는 약학 조성물 내에서 약학적으로 허용되는 캐리어, 부형제 또는 희석제와의 조합으로 투여된다. 본원에 기재된 화합물 및 조성물의 투여는 작용 부위에 화합물을 전달할 수 있는 임의의 방법으로 수행될 수 있다. 이들 방법은, 가장 적합한 경로가 예를 들어 수용자의 병태 및 장애에 의존할 수 있지만, 장내 경로(구강, 위 또는 십이지장 영양 보급관, 직장 좌약 및 직장 관장 포함), 비경구 경로(동맥 내, 심장 내, 피 내(intradermal), 십이지장 내, 골수 내(intramedullary), 근육 내, 골 내, 복강 내, 척수강 내(intrathecal), 혈관 내, 정맥내, 유리체 내, 경막 외 및 피하를 포함하는 주사 또는 주입), 흡입, 경피, 경점막, 설하, 협측 및 국소(상피(epicutaneous), 진피, 관장, 점안(eye drop), 점이(ear drop), 비내, 질 포함) 투여를 통한 전달을 이것으로 제한되는 것은 아니지만 포함한다. 단지 예로서, 본원에 기재된 화합물은 예를 들어, 수술 동안 국부 주입, 국소 적용 예컨대 크림 또는 연고, 주사, 카테터, 또는 임플란트에 의해 치료가 필요한 영역에 국부로 투여될 수 있다. 투여는 또한 병든 조직 또는 기관의 부위에 직접 주사될 수 있다.

[0327] 일부 실시양태에서, 경구 투여에 적합한 약학 조성물은 소정량의 활성 성분을 각기 함유하는 캡슐, 카세제 또는 정제와 같은 별개의 단위; 분말 또는 과립; 용액 또는 수용액 또는 비수용액 중의 현탁액; 또는 수중유 액체 유화액 또는 유중수 액체 유화액으로서 존재한다. 일부 실시양태에서, 활성 성분은 볼러스, 연질약(electuary) 또는 페이스트로서 존재한다.

[0328] 경구로 사용될 수 있는 약학 조성물은 정제, 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐, 및 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질, 밀봉 캡슐을 포함한다. 정제는 압축 또는 성형에 의해, 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 제조될 수 있다. 압축된 정제는 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을 임의로 결합제, 불활성 희석제 또는 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합하여 적합한 기계에서 압축함으로써 제조할 수 있다. 성형 정제는 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 정제는 코팅되거나 스코어링되고 그 안에서 활성 성분의 느리거나 제어된 방출을 제공하도록 제제화된다. 경구 투여를 위한 모든 제제는 이러한 투여에 적합한 투여량이어야 한다. 푸쉬-핏 캡슐은 락토오스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 활석 또는 마그네슘 스테아레

이트와 같은 윤활제 및, 임의로 안정제와 혼합하여 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 지방유, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체에 용해 또는 현탁시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 안정제가 첨가된다. 당의정 코어에는 적합한 코팅이 제공된다. 이 목적을 위해 임의로 아라비아 검, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화 티탄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있는 농축 슈거 용액이 사용될 수 있다. 염료 또는 안료는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 확인 또는 특성화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

[0329] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 주사에 의해, 예컨대, 볼러스 주사 또는 연속 주입에 의해 비경구 투여를 위해 제제화된다. 주사를 위한 제제는 단위 제형, 예컨대, 앰플 또는 다중 용량 용기 내에 첨가된 방부제와 함께 존재할 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 유화액과 같은 형태를 취할 수 있고, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다. 조성물은 단위 용량 또는 다중 용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알 내에 존재할 수 있으며, 사용하기 직전에 멸균 액체 캐리어, 예를 들어 식염수 또는 발열원이 없는 멸균수의 첨가만을 필요로 하는 분말 형태 또는 동결 건조(냉동 건조) 상태로 저장할 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액을 전술한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조할 수 있다.

[0330] 비경구 투여를 위한 약학 조성물은 항산화제, 완충액, 정균제 및 제제를 의도된 수용자의 혈액과 등장성으로 만드는 용질을 함유할 수 있는 활성 화합물의 수성 및 비수성(유성) 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 비후제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방 오일 예컨대 참깨유, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레레이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨, 또는 텍스트란의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 또한 적합한 안정제 또는 고농도 용액의 제조를 허용하는 화합물의 안정성을 증가시키는 약제를 함유할 수 있다.

[0331] 약학 조성물은 또한 테포제로서 제제화될 수 있다. 이러한 장시간 작용 제제는 이식(예를 들어, 피하 또는 근육 내) 또는 근육 내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 화합물은 적합한 중합성 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용 가능한 오일 중의 유화액으로서) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어 난용성 염으로서 제제화될 수 있다.

[0332] 협측 또는 설하 투여의 경우, 조성물은 종래의 방식으로 제제화된 정제, 로젠지, 향정(pastille) 또는 겔의 형태를 취할 수 있다. 이러한 조성물은 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸트와 같은 향미를 부여하는 기재 중에 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0333] 약학 조성물은 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 다른 글리세라이드와 같은 종래의 좌약 기재를 함유하는 좌제 또는 정체 관장과 같은 직장 조성물로도 제제화될 수 있다.

[0334] 약학 조성물은 비 전신 투여인 국소로 투여될 수 있다. 이는 표피 또는 협강(buccal cavity)으로 본 발명의 화합물을 외부에서 적용하고, 귀, 눈 및 코로 이러한 화합물을 점적주입하여, 화합물이 혈류에 유의하게 들어가지 않도록 하는 것을 포함한다. 대조적으로, 전신 투여는 경구, 정맥내, 복강 내 및 근육 내 투여를 의미한다.

[0335] 국소 투여에 적합한 약학 조성물은 피부를 통해 염증 부위로 침투하기에 적합한 액체 또는 반 액체 제제 예컨대 겔, 리니먼트, 로션, 크림, 연고 또는 페이스트, 및 눈, 귀 또는 코에 투여하기에 적합한 점적제를 포함한다. 활성 성분은 국소 투여를 위해 0.001% 내지 10% w/w, 예를 들어 1 중량% 내지 2 중량%의 제제를 포함할 수 있다.

[0336] 흡입에 의한 투여를 위해 약학 조성물은 취분기(insufflator), 네블라이저 가압 팩 또는 에어로졸 스프레이를 전달하는 다른 편리한 수단으로부터 편리하게 전달된다. 가압 팩은 적합한 분사제 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스를 포함할 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 대안적으로, 흡입 또는 통기에 의한 투여를 위해, 약학적 제제는 건조 분말 조성물, 예를 들어 화합물과 락토오스 또는 전분과 같은 적합한 분말 기재의 분말 혼합물의 형태를 취할 수 있다. 분말 조성물은 단위 제형, 예를 들어 흡입기 또는 취분기의 도움으로 분말을 투여할 수 있는 캡슐, 카트리지, 젤라틴 또는 블리스터 팩(blister pack)으로 존재할 수 있다.

[0337] 특히 상기 언급된 성분 이외에, 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 문제의 제제의 유형을 고려하여 당업계의 통상적인 다른 제제, 예를 들어, 경구 투여에 적합한 것으로 향미제를 포함할 수 있음을 이해하여야 한다.

[0338] 투약 방법 및 치료 계획

- [0339] 한 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 LOXL2 활성의 억제 또는 감소로부터 이익을 얻을 수 있는 포유 동물의 질환 또는 병태를 치료하기 위한 의약의 제조에 사용된다. 이러한 치료가 필요한 포유 동물의 본원에 기재된 임의의 질환 또는 병태의 치료 방법은 상기 포유 동물에게 치료적 유효량으로 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 활성 대사물질, 전구 약물을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0340] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물(들)을 함유하는 조성물은 예방적 및/또는 치료적 처치를 위해 투여된다. 특정 치료적 적용에서, 조성물은 이미 질환 또는 병태를 앓고 있는 환자에게 질환 또는 병태의 증상 중 적어도 하나를 치료하거나 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분한 양으로 투여된다. 이러한 사용에서 유효한 양은 질환 또는 병태의 중증도 및 경과, 이전의 요법, 환자의 건강 상태, 체중 및 약물에 대한 반응 및 치료 의사의 판단에 의존한다. 치료적 유효량은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 용량 증대 및/또는 용량 범위의 임상적 시도를 포함하는 방법에 의해 임의로 결정된다.
- [0341] 예방적 적용에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 함유하는 조성물은 특정 질환, 장애 또는 병태에 쉽게 있을 수 있거나 그렇지 않으면 그럴 위험이 있는 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방적 유효량 또는 용량"으로 정의된다. 이 사용에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 의존한다. 환자에게 사용될 때, 이 사용에 대한 유효량은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 경과, 이전의 요법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응 및 치료 의사의 판단에 의존할 것이다. 한 양상에서, 예방적 치료는 치료를 받고 있는 질환의 적어도 하나의 증상을 이전에 경험하고 현재 완화가 있는 포유 동물에게, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약학 조성물을 질환 또는 병태의 증상 재발을 방지하기 위해 투여하는 것을 포함한다.
- [0342] 환자의 병태가 개선되지 않은 특정 실시양태에서, 의사의 재량에 따라 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 투여는 만성적으로, 즉, 환자의 질환 또는 병태의 증상을 개선 또는 그렇지 않으면 제어하거나 제한하기 위해 환자의 생애를 포함하는 장시간 동안 투여된다.
- [0343] 환자의 병태가 개선되는 특정 실시양태에서, 투여되는 약물의 용량은 일시적으로 감소되거나 특정 시간 동안 일시적으로 중단된다(즉, "휴약기(drug holiday)"). 특정 실시양태에서, 휴약기의 길이는 단지 예로서, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 또는 28일 초과를 비롯하여 2일 내지 1년이다. 휴약기 동안의 용량 감소는 단지 예로서, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 및 100%를 비롯하여 10%-100%이다.
- [0344] 일단 환자의 병태가 개선되면, 필요에 따라 유지 용량을 투여한다. 후속하여, 특정 실시양태에서, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 양자는 증상의 함수로서, 개선된 질환, 장애 또는 병태가 유지되는 수준으로 감소된다. 특정 실시양태에서, 그러나 환자는 임의의 증상의 재발시 장기적으로 간헐적 치료를 필요로 한다.
- [0345] 한 양상에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물로 치료할 필요가 있는 인간에게 매일 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 1일 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 격일로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 주 2회 투여된다.
- [0346] 일반적으로, 인간에서의 본원에 기재된 질환 또는 병태의 치료를 위해 사용된 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용량은 전형적으로 약 0.1 mg 내지 약 10 mg/kg 체중/용량의 범위이다. 한 실시양태에서, 원하는 용량은 동시에(또는 단기간에 걸쳐) 또는 적절한 간격으로, 예를 들어 하루에 2, 3, 4 또는 그 이상의 하위 용량(sub-dose)으로 투여되는 단일 용량 또는 분할 용량으로 편리하게 제시된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 동시에(또는 단기간에 걸쳐) 1일 1회 투여되는 분할된 용량으로 편리하게 제시된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 1일 2회 동일한 분량으로 투여되는 분할된 용량으로 편리하게 제시된다.
- [0347] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 약 0.1 mg 내지 약 10 mg/kg 체중/용량의 용량으로 인간에게 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는

염 또는 용매화물은 연속 매일 투약 스케줄에 따라 인간에게 투여된다.

- [0348] 용어 "연속 투약 스케줄(continuous dosing schedule)"은 정기적인 간격으로 특정 치료제의 투여를 의미한다. 일부 실시양태에서, 연속 투약 스케줄은 특정 치료제로부터의 임의의 휴약기 없이 정기적인 간격으로 특정 치료제를 투여하는 것을 의미한다. 일부 다른 실시양태에서, 연속 투약 스케줄은 주기적으로 특정 치료제를 투여하는 것을 의미한다. 일부 다른 실시양태에서, 연속 투약 스케줄은 약물 투여에 이어 특정 치료제로부터의 휴약기(예를 들어, 세척 기간 또는 약물을 투여하지 않을 때의 이러한 다른 기간)의 주기로 특정 치료제를 투여하는 것을 의미한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 치료제는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 주 1회, 주 2회, 주 3회, 주 4회, 주 5회, 주 6회, 주 7회, 격일, 3일 마다, 4일 마다 투여, 매일 1주 동안 투여에 이어 치료제의 투여 없이 1주, 매일 2주 동안의 투여에 이어 치료제의 투여 없이 1주 또는 2주, 매일 3주 동안의 투여에 이어 치료제의 투여 없이 1주, 2주, 또는 3주, 매일 4주 동안의 투여에 이어 치료제의 투여 없이 1주, 2주, 3주 또는 4주, 치료제의 매주 투여에 이어 치료제의 투여 없이 1주, 치료제의 격주 투여에 이어 치료제의 투여 없이 2주이다. 일부 실시양태에서, 1일 투여는 1일 1회이다. 일부 실시양태에서, 1일 투여는 1일 2회이다. 일부 실시양태에서, 1일 투여는 1일 3회이다. 일부 실시양태에서, 1일 투여는 1일 3회 초과이다.
- [0349] 용어 "연속 매일 투약 스케줄"은 매일 대략 동일한 시간에 특정 치료제를 매일 투여하는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 1일 투여는 1일 1회이다. 일부 실시양태에서, 1일 투여는 1일 2회이다. 일부 실시양태에서, 1일 투여는 1일 3회이다. 일부 실시양태에서, 1일 투여는 1일 3회 초과이다.
- [0350] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 양은 1일 1회 투여된다. 일부 다른 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 양은 1일 2회 투여된다. 일부 다른 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 양은 1일 3회 투여된다.
- [0351] 인간의 질환 또는 병태의 상황 개선이 관찰되지 않는 특정 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 1일 용량은 증가된다. 일부 실시양태에서, 1일 1회 투약 스케줄은 1일 2회 투약 스케줄로 변경된다. 일부 실시양태에서, 1일 3회 투약 스케줄은 투여되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 양이 증가하도록 사용된다. 일부 실시양태에서, 흡입에 의한 투여 빈도는 더 정기적으로 반복적인 높은 C_{max} 수준을 제공하기 위해 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 투여 빈도는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물에 대해 유지되거나 또는 보다 정기적인 노출을 제공하기 위해 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 투여 빈도는 더 정기적으로 반복적인 높은 C_{max} 수준을 제공하고 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 유지하거나 또는 보다 정기적인 노출을 제공하기 위해 증가시킨다.
- [0352] 상술한 양상 중 어느 하나에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 유효량이: (a) 포유 동물에게 전신 투여; 및/또는 (b) 포유 동물에게 경구 투여; 및/또는 (c) 포유 동물에게 정맥내 투여; 및/또는 (d) 포유 동물에게 주사로 투여; 및/또는 (e) 포유 동물에게 국소 투여; 및/또는 (f) 포유 동물에게 비전신적으로 또는 국부로 투여되는 추가의 실시양태가 있다.
- [0353] 상술한 양상 중 어느 하나에서 (i) 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 1일 1회 투여되거나; 또는 (ii) 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 포유 동물에게 1일 동안 여러 번 투여되는 추가의 실시양태를 비롯한, 유효량의 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 단일 투여를 포함하는 추가의 실시양태가 있다.
- [0354] 상술한 양상 중 어느 하나에서 (i) 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 연속적으로 또는 간헐적으로: 단일 용량으로 투여되며; (ii) 다중 투여 간의 시간은 매 6시간 마다이고; (iii) 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 포유 동물에게 8시간 마다 투여되며; (iv) 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 포유 동물에게 12시간 마다 투여되고; (v) 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 포유 동물에게 24시간 마다 투여되는 추가의 실시양태를 비롯한 유효량의 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 다중 투여하는 것을 포함하는 추가의 실시양태가 있다. 추가 또는 대안적인 실시양태에서, 상기 방법은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 투여가 일시적으로 중단되거나 또는 투여되는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 용량이 일시적으로 감소되는 휴약기; 휴약기의 말기에, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 투약 재개를 포함한다. 한 실시양태에서, 휴약기의 길이는 2일 부터 1년까지 다양하다.
- [0355] 일반적으로, 성인 치료를 위해 사용된 용량은 전형적으로 1 mg-5000mg/일 범위이다. 일부 실시양태에서, 성인

치료를 위해 사용된 용량은 약 1 mg 내지 약 4000 mg/일, 약 150mg 내지 약 4000mg/일, 약 50mg 내지 약 2000mg/일, 약 100mg 내지 약 2000mg/일, 또는 약 150mg 내지 약 2000mg/일이다. 일부 실시양태에서, 50mg, 150mg, 200mg, 250mg, 300mg, 350mg, 400mg, 450mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 800mg, 850mg, 900mg, 950mg, 1000mg, 1050mg, 1100mg, 1150mg, 1200mg, 1250mg, 1300mg, 1350mg, 1400mg, 1450mg, 1500mg, 1550mg, 1600mg, 1650mg, 1700mg, 1750mg, 1800mg, 1850mg, 1900mg, 1950mg, 또는 2000mg의 화합물 I 이 성인에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 원하는 용량은 단일 용량 또는 동시에 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할 용량, 예를 들어 하루에 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 하위 용량으로 편리하게 제시된다.

[0356] 일부 실시양태에서, 제형의 1일 투여량 또는 활성량은 개별 치료 계획에 관한 많은 변수에 기초하여 본원에서 지시된 범위보다 더 낮거나 더 높다. 다양한 실시양태에서, 1일 및 단위 투여량은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 치료될 질환 또는 병태, 투여 모드, 개별 대상의 요건, 치료되는 질환 또는 병태의 중증도, 인간의 실체 (예컨대, 체중), 및 (적용 가능한 경우) 투여되는 특정 추가의 치료제, 및 진료의사의 판단을 비롯한 많은 변수에 의존하여 변경된다.

[0357] 이러한 치료 계획의 독성 및 치료 효능은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, LD₅₀ 및 ED₅₀의 결정을 비롯한 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약학적 절차에 의해 결정된다. 독성과 치료 효과 사이의 용량비는 치료 지수이며 LD₅₀과 ED₅₀ 사이의 비로 표현된다. 특정 실시양태에서, 세포 배양 어세이 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간을 포함하는, 포유 동물에서의 사용을 위한 치료적으로 유효한 1일 용량 범위 및/또는 치료적으로 유효한 단위 투여량을 제제화하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 1일 투여량은, 최소 독성으로 ED₅₀을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 놓여있다. 특정 실시양태에서, 1일 투여량 범위 및/또는 단위 투여량은 사용된 제형 및 이용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 변한다.

[0358] 일부 실시양태에서, 치료적 유효 용량의 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 대상에게 투여 후, 무 관찰 유해효과 수준 (NOAEL: no observed adverse effect level)은 체중 1kg에 대하여 적어도 1, 10, 20, 50, 100, 500 또는 1000 mg의 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물(mpk)이다. 일부 예에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 투여된 쥐에 대한 7일 NOAEL은 적어도 약 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500 또는 2000 mpk이다. 일부 예에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 투여된 개에 대한 7일 NOAEL은 적어도 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 mpk이다.

[0359] 조합 치료

[0360] 특정 경우에, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 하나 이상의 다른 치료제와 조합하여 투여하는 것이 적절하다.

[0361] 한 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 치료 효과는 애주번트의 투여에 의해 증강된다(즉, 그 자체로 애주번트는 최소의 치료 이익을 갖지만, 또 다른 치료제와 조합하여 환자에 대한 전반적인 치료 이익은 증강된다.). 또는, 일부 실시양태에서, 환자가 경험한 이익은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 치료 이익이 또한 있는(치료 계획을 또한 포함하는) 또 다른 약제와 함께 투여함으로써 증가된다.

[0362] 하나의 특정 실시 양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 제 2 치료제와 함께 공동투여되며, 여기에서 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 제2 치료제는 치료되는 질환, 장애 또는 병태의 상이한 양상을 조절함으로써, 어느 하나의 치료제 단독 투여보다 더 큰 전체 이익을 제공한다.

[0363] 어느 경우에나, 치료되는 질환, 장애 또는 병태에 관계없이, 환자가 경험하는 전반적인 이익은 간단히 두 치료제의 첨가이거나 환자가 상승 이익을 경험한다.

[0364] 특정 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 상이한 치료적으로 유효한 투여량은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 하나 이상의 추가의 약제, 예컨대 추가의 치료적으로 유효한 약물, 애주번트 등과 조합하여 투여될 때 약학 조성물의 제제화에 및/또는 치료 계획에 이용될 것이다. 조합 치료 계획에서 사용하기 위한 약물 및 다른 약제의 치료적으로 유효한 투여량은 활성제 그 자체에 대해 상기 개시된 것들과 유사한 수단에 의해 임의로 결정된다. 더욱이, 본원에 기재된 예방/치료 방법은 메트로놈 투약의 사용, 즉, 독성 부작용을 최소화하기 위해 보다 빈번한, 낮은 용량을 제공하는 것을 포함한

다. 일부 실시양태에서, 조합 치료 계획은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 투여가 본원에 기재된 제2 약제와 함께 치료하기 전에, 동안에 또는 후에, 제2 약제와 함께 치료하는 동안 임의의 시간까지 계속되거나 또는 제2 약제와 함께 치료 종료 후에 개시되는 치료 계획을 포함한다. 또한, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 조합하여 사용되는 제2 약제는 치료 기간 동안 동시에 또는 상이한 시간에 및/또는 감소 또는 증가 간격으로 투여되는 치료도 포함한다. 조합 치료는 환자의 임상 관리를 돕기 위해 다양한 시간에서 시작 및 정지하는 주기적 치료를 더 포함한다.

[0365] 경감이 추구되는 병태(들)을 치료, 예방 또는 개선하기 위한 투여량 계획이 다양한 요인(예컨대, 대상이 앓는 질환, 장애 또는 병태, 대상의 나이, 체중, 성별, 식이 요법 및 건강 상태)에 따라 변형된다는 것이 이해된다. 따라서, 일부 경우, 실제로 사용되는 투여량 계획은 다양하고, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 투여량 계획에서 벗어난다.

[0366] 본원에 기재된 조합 요법에 있어서, 동시 투여되는 화합물의 투여량은 사용된 병용 약물의 유형, 사용된 특정 약물, 치료되는 질환 또는 병태 등에 따라 다양하다. 추가의 실시양태에서, 하나 이상의 다른 치료제와 동시 투여되는 경우, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 하나 이상의 다른 치료제와 동시에 또는 연속적으로 투여된다.

[0367] 조합 요법에서, 다중 치료제(이들 중 하나는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이다.)는 임의의 순서로 또는 심지어 동시에 투여된다. 투여가 동시라면, 다중 치료제는 단지 예로서, 단일 통합 형태, 또는 다중 형태(예컨대 단일 환제로서 또는 2개의 개별 환제로서)로 제공된다.

[0368] 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 뿐만 아니라 조합 치료제는, 질환 또는 병태의 발생 전, 동안 또는 후에 투여되며, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 함유하는 조성물의 투여 시기는 변한다. 그러므로 한 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 예방적으로 사용되며 질환 또는 병태의 발생을 예방하기 위해 질환 또는 병태를 발병시키는 경향이 있는 대상에게 계속 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 증상의 발병 동안 또는 증상의 발병 후 가능한 빨리 대상에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 질환 또는 병태의 발병이 감지 또는 의심된 후 가능한 빨리, 그리고 질환의 치료에 필요한 기간동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료에 필요한 기간은 다양하며, 치료 기간은 각 대상의 특정 요구에 맞게 조정된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 함유하는 제제는 적어도 2주, 약 1개월 내지 약 5년 동안 투여된다.

[0369] 조합 요법에 사용하는 예시적인 약제

[0370] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 화학요법, 호르몬 차단 요법, 방사선 요법, 단일클론 항체, 또는 이들의 조합으로 조합하여 투여된다.

[0371] 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 추가의 요법은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 동시에 투여된다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 추가의 요법은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물보다 덜 자주 투여된다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 추가의 요법은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물보다 더 자주 투여된다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 추가의 요법은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 투여 전에 투여된다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 추가의 요법은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 투여 후에 투여된다.

[0372] 호르몬 차단 요법은 에스트로겐의 생산을 차단 또는 에스트로겐 수용체를 차단하는 약제의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 호르몬 차단 요법은 에스트로겐 수용체 조절제 및/아로마타아제 억제제의 사용을 포함한다. 에스트로겐 수용체 조절제는 트리페닐에틸렌 유도체(예컨대 타목시펜, 토레미펜, 드롤록시펜, 3-히드록시타목시펜, 이독시펜, TAT-59(4-히드록시타목시펜의 인산화 유도체) 및 GW5638(타목시펜의 카르복실산 유도체)); 비스테로이드성 에스트로겐 수용체 조절제(예컨대 라록시펜, LY353381(SERM3) 및 LY357489); 스테로이드성 에스트로겐 수용체 조절제(예컨대 ICI-182,780)를 포함한다. 아로마타아제 억제제는 스테로이드성 아로마타아제 억제제 및 비스테로이드성 아로마타아제 억제제를 포함한다. 스테로이드성 아로마타아제 억제제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 엑스메스탄을 포함한다. 비스테로이드성 아로마타아제 억제제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 아나스트로졸, 및 레트로졸을 포함한다.

[0373] 화학요법은 항암제의 사용을 포함한다.

[0374] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과의 조합으로 사용하기 위한 항암제는, 하나 이상의 하기를 포함한다: 아비라테론; 아바렐릭스; 아브락산, 아드리아마이신; 액티노마이신; 아시비신; 아클라루비신; 아코다졸 히드로클로라이드; 아크로닌; 아도젤레신; 알데스쿠긴; 알렘투주맙; 알로푸리놀; 알리트레티노인; 알트레타민; 아메탄트론 아세테이트; 아미노글루테티미드; 아미노레볼린산; 아미포스틴; 암사크린; 아나스트로졸; 안트라마이신; 아프레피탄트(aprepitant); 삼산화 비소; 아스파라기나제; 아스퍼린; 아자시티딘; 아제테파; 아조토마이신; 바티마스타트; 벤다무스틴 히드로클로라이드; 벤조테파; 베마시주맙; 백사로텐; 비칼루타미드; 비산트렌 히드로클로라이드; 비스나피드 디메실레이트; 비젤레신; 블레오마이신; 블레오마이신 술페이트; 보르테조밐; 브레퀴나르 소듐(brequinar sodium); 브로피리민; 부셀판; 캅티노마이신; 칼루스테론; 카라세마이드; 카베티머(carbetimer); 카르보플라틴; 카르무스틴; 카루비신 히드로클로라이드; 카젤레신(carzelesin); 카페시타빈; 세데핀골; 세톡시맙; 클로람부실; 시클레마이신; 시스플라틴; 클라드리빈; 클로파라빈; 크리스나톨 메실레이트; 시클로포스파미드; 시타라빈; 다카바진; 다사티닙; 다우노루비신 히드로클로라이드; 닥티노마이신; 다베포에틴 알파(darbepoetin alfa); 데시타빈; 데가렐릭스; 데니류킨 디프티톡스; 텍소마플라틴; 텍스라족산 히드로클로라이드; 데자구아닌; 데자구아닌 메실레이트; 디아지쿠온; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신 히드로클로라이드; 드롤록시펜; 드롤록시펜 시트레이트; 드로모스타놀론 프로피오네이트; 두아조마이신; 에다트렉세이트; 에플로르니틴 히드로클로라이드(eflornithine hydrochloride); 엘사미트루신; 엘트롬보팍 올라민; 엔로플라틴; 엔프로메이트; 에피프로피딘; 에피루비신 히드로클로라이드; 에포에틴 알파; 에르볼로졸; 엘로티닙(erlotinib) 히드로클로라이드; 에소루비신 히드로클로라이드; 에스트라무스틴; 에스트라무스틴 포스페이트 소듐; 에타니다졸; 에토포사이드; 에토포사이드 포스페이트; 에토프린; 에베로리무스(everolimus); 엑스메스탄(exemestane); 파드로졸 히드로클로라이드; 파자라빈; 펜레티나이드; 필그라스탐; 플록수리딘; 플루다라빈 포스페이트; 플루오로우라실; 플루로시타빈; 포스퀴돈; 포스트리엑신 소듐; 폴베스트란트; 게피티닙(gefitinib); 겐시타빈; 겐시타빈 히드로클로라이드; 겐시타빈-시스플라틴; 겐투주맙 오조가마이신(gemtuzumab ozogamicin); 고세렐린 아세테이트; 히스트렐린 아세테이트; 히드록시우레아; 이다루비신 히드로클로라이드; 이포스파미드; 리모포신; 이브리투모맙 튜세탄; 이다루비신; 이포스파미드; 이마티닙 메실레이트; 이미퀴모드; 인터류킨 II(재조합 인터류킨 II, 또는 rIL2 포함), 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 인터페론 알파-n1; 인터페론 알파-n3; 인터페론 베타-1 a; 인터페론 감마-1 b; 이프로플라틴; 이리노테칸 히드로클로라이드; 익사베필론; 란레오티드 아세테이트; 라파티닙; 레날리도마이드; 레트로졸; 류프롤리드 아세테이트; 류코보린 칼슘; 류프롤리드 아세테이트; 레바미졸; 리포조말 시타라빈; 리아로졸 히드로클로라이드; 로메트렉솔 소듐; 로무스틴; 로속산트론 히드로클로라이드; 마소프로콜; 마이탄신; 메클로레타민 히드로클로라이드; 메게스트롤 아세테이트; 멜레게스트롤 아세테이트; 멜팔란; 메노가릴; 머캅토프린; 메토크렉세이트; 메토크렉세이트 소듐; 메톡살렌; 메토프린; 메투레테파; 미틴도미드; 미토칼신(mitocarcin); 미토크로민; 미토길린; 미토말신; 미토마이신 C; 미토스퍼(mitosper); 미토탄; 미토칸산트론 히드로클로라이드(mitoxantrone hydrochloride); 마이코페놀산; 난드롤론 펜프로피오네이트; 넬라라빈; 닐로티닙; 노코다졸; 노페투모맙; 노갈라마이신; 오파투무맙; 오프렐베킨; 오르마플라틴; 옥살리플라틴; 옥시수란; 파클리탁셀; 팔리퍼민(palifermin); 팔로노세트론 히드로클로라이드; 파미드로네이트; 페그필그라스탐; 페메트렉시드 디소듐(pemetrexed disodium); 펜토스타틴; 파니투무맙; 파조파닙 히드로클로라이드; 페메트렉시드 디소듐; 플레릭사포르(plerixafor); 프랄라트렉세이트; 페가스파가제(pegaspargase); 펠리오마이신; 펜타무스틴; 페플로마이신 술페이트; 퍼포스파미드; 피포브로만; 피포술판; 피로칸산트론 히드로클로라이드; 플리카마이신; 플로메스탄; 포말리도미드(pomalidomide), 포피머 소듐(porfimer sodium); 포피로마이신(porfiromycin); 프레드니무스틴; 프로카바진(procarbazine) 히드로클로라이드; 푸로마이신; 푸로마이신 히드로클로라이드; 피라조푸린; 퀴나크린; 라록시펜(raloxifene) 히드로클로라이드; 라스부리카제(rasburicase); 재조합 HPV 2가 백신; 재조합 HPV 4가 백신; 리보프린; 로글레티미드(roglitimide); 리톡시맙; 로미렙신; 로미플로스티움; 사핀골; 사핀골 히드로클로라이드; 사르그라마스티움(sargramostim); 세무스틴; 심트라젠; 시플루셀(sipuleucel)-T; 소라페닙; 스파르포세이트 소듐; 스파르소마이신; 스피로게르마늄 히드로클로라이드; 스피로무스틴; 스피로플라틴; 스트렙토니그린; 스트렙토조신; 솔로페누르; 수니티닙 말레이트(sunitinib malate); 탈리소마이신; 타목시펜 시트레이트; 테코갈란 소듐; 테가푸르(tegafur); 텔로칸산트론 히드로클로라이드; 테모졸로미드; 테모포르핀; 템시롤리무스; 테니포시드; 테록시론; 테스토락톤; 탈리도마이드; 티아미프린; 티오구아닌; 티오테파; 티아조푸린; 티라파자민; 토포테칸 히드로클로라이드; 토레미펜; 토시투모맙 및 ¹³¹I 요오드 토시투모맙; 트라스투주맙; 트레스톨론 아세테이트; 트레티노인; 트리시리빈 포스페이트; 트리메트렉세이트; 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트; 트립토텐린; 투볼로졸 히드로클로라이드; 우라실 머스타드(uracil mustard); 우레테파(uredepa); 발루비신; 바프레오티드; 베르테포르핀; 빈블

라스틴; 빈블라스틴 술페이트; 빈크리스틴 술페이트; 빈데신; 빈데신 술페이트; 비네피딘 술페이트; 빈글리시네이트 술페이트; 빈류로신 술페이트(vinleurosine sulfate); 비노렐빈 타르트레이트; 빈로시딘 술페이트(vinrosidine sulfate); 빈줄리딘 술페이트; 보리노스타트; 보로졸; 제니플라틴; 지노스타틴; 졸레드론산; 및 조루비신 히드로클로라이드.

[0375] 단일클론 항체는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 트라스투주맵(헤르셉틴) 및 리툽시맵(리툽산)을 포함한다.

[0376] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가의 화학요법제는 단지 예로서, 알렘투주맵, 삼산화 비소, 아스파라기나제(페길화 또는 비-), 베바시주맵, 세톡시맵, 백금 기재 화합물 예컨대 시스플라틴, 클라드리빈, 다우노루비신/독소루비신/이다루비신, 이리노테칸, 플루다라빈, 5-플루오로우라실, 잼투주맵, 메토틱세이트, 탁솔, 테모졸로미드, 티오구아닌, 또는 호르몬을 포함하는 약물의 부류(항에스트로겐, 항안드로겐, 또는 성선자극호르몬 방출 호르몬 유사체, 인터페론 예컨대 알파 인터페론, 질소 머스타드 예컨대 부설판 또는 멜팔란 또는 메클로레타민, 레티노이드 예컨대 트레티노인, 토포이소머라제(topoisomerase) 억제제 예컨대 이리노테칸 또는 토포테칸, 티로신 키나아제 억제제 예컨대 게피니티닙(gefitinib) 또는 이마티닙, 또는 알로푸리놀, 필그라스티뮴, 그라니세트론/온다세트론/팔로노세트론, 드로나비놀을 포함하는 이러한 요법에 의해 유발된 징후 또는 증상 치료를 위한 약제로부터 선택된다.

[0377] 한 양상에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 하나 이상의 항암제와 조합하여 투여되거나 제제화된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 항암제는 프로아폠토시스제(proapoptotic agent)이다. 항암제의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 임의의 하기를 포함한다: 고시폴(gossypol), 제나센스(genasense), 폴리페놀 E, 클로로푸신, 올 트랜스 레티노산(ATRAL: all trans-retinoic acid), 브리오스타틴, 중앙 피사 인자 관련 아폠토시스 유발 리간드(TRAIL: tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand), 5-아자-2'-데옥시시티딘, 올 트랜스 레티노산, 독소루비신, 빈크리스틴, 에토포사이드, 잼시타빈, 이마티닙, 겔다나마이신, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시겔다나마이신(17-AAG), 플라보피리돌, LY294002, 보르테조밍, 카르필조밍, 트라스투주맵, BAY 11-7082, PKC412, 또는 PD184352, 파클리탁셀, 및 파클리탁셀의 유사체. 공통의 구조 특징으로서 기본 탁산 골격을 갖는 화합물은 또한 안정화된 미세 소관으로 인해 G2-M 단계에서 세포를 정지시키는 능력을 갖는 것으로 밝혀졌으며 임의로 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과의 조합으로 암 치료에 유용하다.

[0378] 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과의 조합으로 사용하기 위한 항암제의 추가의 예는, 미토겐-활성화된 단백질 키나아제 신호전달의 억제제, 예컨대, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, 보르트만딘(wortmannin), 또는 LY294002; Syk 억제제; mTOR 억제제; 액티빈 억제제, PKM2 억제제, c-fms 억제제 및 히스톤 데아세틸라아제 억제제를 포함한다. 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과의 조합으로 사용하기 위한 항암제의 추가의 예는 아로마타아제 억제제를 포함한다. 아로마타아제 억제제는 스테로이드성 아로마타아제 억제제 및 비스테로이드성 아로마타아제 억제제를 포함한다. 스테로이드성 아로마타아제 억제제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 엑스메스탄을 포함한다. 비스테로이드성 아로마타아제 억제제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 아나스트로졸, 및 레트로졸을 포함한다.

[0379] 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과의 조합으로 사용하기 위한 여전히 다른 항암제는 알킬화제, 항대사물질, 천연물, 또는 호르몬, 예컨대, 질소 머스타드(예컨대, 메클로로에타민, 시클로포스파미드, 클로람부실, 등), 알킬 술포네이트(예컨대, 부설판), 니트로소우레아(예컨대, 카르무스틴, 로무스틴, 등), 또는 트리아젠(데카르바진, 등)을 포함한다. 항대사물질의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 엽산 유사체(예컨대, 메토틱세이트), 또는 피리미딘 유사체(예컨대, 시타라빈), 퓨린 유사체(예컨대, 머캅토푸린, 티오구아닌, 펜토스타틴)를 포함한다.

[0380] 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과의 조합으로 사용하기 위한 천연물의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 빈카 알칼로이드(예컨대, 빈블라스틴, 빈크리스틴), 에피포도필로톡신(예컨대, 에토포사이드), 항생제(예컨대, 다우노루비신, 독소루비신, 블레오마이신), 효소(예컨대, L-아스파라기나제), 또는 생물학적 반응 개질제(예컨대, 인터페론 알파)를 포함한다.

[0381] 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과의 조합으로 사용하기 위한 알킬화제의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 질소 머스타드(예컨대, 메클로로에타민, 시클로포스파미드, 클로람부실, 멜팔란, 등), 에틸렌이민 및 메틸멜라민(예컨대, 핵사메틸멜라민, 티오테파), 알킬 술포네이트(예컨대, 부설판), 니트로소우레아(예컨대, 카르무스틴, 로무스틴, 세무스틴, 스트렙토조신, 등), 또는 트리아젠(데카르바진, 등)을 포함

한다.

- [0382] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 하기와 조합하여 암의 치료에 사용된다: 항에스트로겐(예컨대, 타목시펜), 항안드로겐(예컨대, 비칼루타미드, 플루타미드), 성선자극호르몬 방출 호르몬 유사제(예컨대, 류프롤리드).
- [0383] 암의 치료 또는 예방을 위해 본원에 기재된 방법 및 조성물에 임의로 사용되는 기타 약제는 백금 배위 착물(예컨대, 시스플라틴, 카르보플라틴), 안트라세네디온(예컨대, 미토크산트론), 치환된 우레아(예컨대, 히드록시우레아), 메틸 히드라진 유도체(예컨대, 프로카바진), 부신피질 억제제(예컨대, 미토탄, 아미노글루테티미드)를 포함한다.
- [0384] 안정화된 미세소관으로 인해 G2-M상에서 세포를 정지시킴으로써 작용하는 항암제의 예는 제한함이 없이 하기의 시판 약물 및 개발중인 약물을 포함한다: 에르볼로졸, 돌라스타틴 10, 미보볼린 이세티오네이트, 빈크리스틴, NSC-639829, 디스코틸모라이드, ABT-751, 알토르하이르틴(Altorhyrtin)(예컨대, 알토르하이르틴 A 및 알토르하이르틴 C), 스폰기스타틴(Spongistatin)(예컨대, 스폰기스타틴 1, 스폰기스타틴 2, 스폰기스타틴 3, 스폰기스타틴 4, 스폰기스타틴 5, 스폰기스타틴 6, 스폰기스타틴 7, 스폰기스타틴 8 및 스폰기스타틴 9), 세마도틴(Cemadotin) 히드로클로라이드, 에포틸론(Epothilone)(예컨대, 에포틸론 A, 에포틸론 B, 에포틸론 C, 에포틸론 D, 에포틸론 E, 에포틸론 F, 에포틸론 B N-옥시드, 에포틸론 A N-옥시드, 16-아자-에포틸론 B, 21-아미노에포틸론 B, 21-히드록시에포틸론 D, 26-플루오로에포틸론, 아우리스타틴(Auristatin) PE, 소블리도틴(Soblidotin), 빈크리스틴 술페이트, 크립토파이신(Cryptophycin) 52, 비틸레부아미드(Vitilevuamide), 튜블라이신(Tubulysin) A, 카나덴솔(Canadensol), 센타우레이딘(Centaureidin), 온코시딘(Oncocidin) A1, 피지아놀라이드(Fijianolide) B, 라울리말라이드(Laulimalide), 나르코신(Narcosine), 나스카핀(Nascapine), 헤미아스테린(Hemiassterlin), 바나도센(Vanadocene) 아세틸아세토테이트, 인다노신 엘류테로빈(Indanocine Eleutherobin)(예컨대, 데스메틸엘류테로빈, 데사메틸엘류테로빈, 이소엘류테로빈 A 및 Z-엘류테로빈), 카리배오사이드(Caribaeside), 카리배올린(Caribaolin), 할리콘드린(Halichondrin) B, 디아존아미드(Diazonamide) A, 탁칼로놀라이드(Taccalonolide)A, 디오조스타틴(Diozostatin), (-)-페닐라히스틴(Phenylahistin), 미요세베린(Myoseverin) B 및 레스베라스타틴(Resverastatin) 포스페이트 소듐.
- [0385] 한 양상에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 (예컨대, 알테플라제 아니스트레플라제(alteplase anistreplase), 스트렙토키나제(streptokinase), 유로키나제(urokinase), 또는 조직 플라스미노겐 활성화제), 헤파린, 틴자파린(tinzaparin), 와파린(warfarin), 다비가트란(dabigatran)(예컨대, 다비가트란 에텍실레이트), Xa 인자 억제제(예컨대, 폰다파리눅스(fondaparinux), 드라파리눅스(draparinux), 리바록사반(rivaroxaban), DX-9065a, 오타믹사반(otamixaban), LY517717 또는 YM150), 티클로피딘(ticlopidine), 클로피도그렐(clopidogrel), CS-747(프라수그렐(prasugrel), LY640315), 지멜라가트란(ximelagatran) 또는 BIBR 1048과 동시 투여된다.
- [0386] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 항암제(들) 및/또는 방사선 요법의 사용으로 초래되는 구역 또는 구토를 치료하기 위한 항구토제와 조합하여 사용된다.
- [0387] 항구토제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 하기를 포함한다: 뉴로키닌(neurokinin)-1 수용체 길항제, 5HT₃ 수용체 길항제(예컨대, 온단세트론(ondansetron), 그라니세트론(granisetron), 트로피세트론(tropisetron), 팔로노세트론(palonosetron) 및 자티세트론(zatisetron)), GABA_B 수용체 작용제(예컨대, 바클로펜(baclofen)), 코티코스테로이드(예컨대, 텍사메타손(dexamethasone), 프레드니손(prednisone), 프레드니솔론(prednisolone) 등), 도파민 길항제(예컨대, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 돔페리돈(domperidone), 드로페리돌(droperidol), 할로페리돌(haloperidol), 클로르프로마진(chlorpromazine), 프로메타진(promethazine), 프로클로르페라진(prochlorperazine) 및 메토클로프라미드), 항히스타민제(H1 히스타민 수용체 길항제, 예컨대 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 시클리진(cyclizine), 디펜히드라민(diphenhydramine), 디멘히드레네이트(dimenhydrinate), 메클리진(meclizine), 프로메타진(promethazine), 히드록시진(hydroxyzin)), 칸나비노이드(예컨대, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 칸나비스(cannabis), 마리놀(marinol), 드로나비놀(dronabinol)), 및 기타(예컨대, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 트리메토벤즈아미드; 진저(ginger), 에메트롤(emetrol), 프로포폴(propofol)).
- [0388] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 빈혈의 치료에 유용한 약제와 조합하여 사용된다. 이러한 빈혈 치료제는 예를 들어, 연속적인 적혈구형성 수용체 활성화제(예컨대, 에포에틴

- α)이다.

[0389] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 호중구 감소증의 치료에 유용한 약제와 조합하여 사용된다. 호중구감소증의 치료에 유용한 약제의 예로는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 호중구의 생성 및 기능을 조절하는 조혈 성장 인자, 예컨대 인간 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF)를 포함한다. G-CSF의 예로는 필그라스티미 포함된다.

[0390] 한 양상에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 하나 이상의 면역억제제와 조합하여 투여된다. 면역 억제 요법은 이식된 장기 및 조직(예컨대 골수, 심장, 신장, 간)의 거부를 치료 또는 예방; 자가면역 질환 또는 자가면역 기원의 가능성이 가장 높은 질환(예컨대 류마티스 관절염, 중증 근무력증, 전신 홍반 루푸스, 크론병, 및 케양성 결장염)의 치료; 및 일부 다른 비 자가면역 염증성 질환의 치료(예컨대 장기간 알레르기성 천식 제어), 섬유화 병태의 치료에서 임상적으로 사용된다. 면역억제제는 제한함이 없이 글루코코르티코이드, 세포증식억제제, 항체 및 이뮤노필린에 작용하는 약물을 포함한다. 글루코코르티코이드의 예는 코르티솔, 코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손, 트리암시놀론, 베클로메타손, 플루드로코르티손, 데옥시코르티코스테론, 및 알도스테론을 포함한다. 세포증식억제제의 예는 알킬화제(예컨대, 질소 머스트드 예컨대 시클로포스파미드, 니트로소우레아, 백금 화합물) 및 항대사물질(예컨대, 엽산 유사체 예컨대 메토폭세이트, 푸린 유사체 예컨대 아자티오프린 및 머캅토프린, 피리미딘 유사체 예컨대 플루오로우라실, 단백질 합성 억제제)를 포함한다. 기재된 방법에서 사용하기 위한 약물의 예는 사이클로스포린, 타크로리무스, 시로리무스, 인터페론, 오피오이드, TNF 결합 단백질, 마이코페놀레이트, 및 핑글리모드를 포함한다. 본원에 기재된 방법에서 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과 함께 동시 투여하기 위해 유용한 항체의 예는 항흉선세포 글로불린, 1D09C3, 아달리무맙/D2E7(휴미라(Humira); 트루텍사(Trudexa)), 아펠리모맙, 아프투주맙(Afutuzumab)/GA101(II형), 알렘투주맙/캄패트-1H(맵캄패트(MabCampath)), 아폴리주맙/Hu1D10, 아셀리주맙, 아틀리주맙, 바실릭시맙(씨물렉트(Simulect)), 벡투모맙/IMMU-LL2, 벨리주맙(벤리스타(Benlysta), 림포스타트-B), 베르틸리주맙, BL22/CAT-3888, 브렌톡시맙/cAC10/SGN-35, 브리아키누맙/ABT-874, 카나키누맙/ACZ885(일라리스(Ilaris)), 세르톨리주맙 페골/CDP870(심지아(Cimzia)), 클레놀릭시맙, 다세투주맙/SGN-40, 다클리주맙(제나팍스), 에컬리주맙/5G1.1(솔리리스(Soliris)), 에팔리주맙(랍티바(Raptiva), 이전에는 자넬립), 에프라투주맙/hLL2/IMMU-102(림포사이드©), 폰톨리주맙, 프레솔리주맙/GC-1008, 갈릭시맙/IDEC-114, 가빌리모맙/ABX-CBL, 젬투주맙, 골리주맙/CNT0148(심포니(Simponi)), HL2434P(IMMU-114), 이브리투모맙 튜세탄(MXDPTA)/IDEC Y2B8(제발린(Zevalin)), 인플릭시맙/키메라 A2(cA2)(레미케이드(Remicade)), 이놀리모맙/BT563, 이노투주맙, 켈릭시맙/IDEC CE9.1, 레르델리주맙/CAT-152, 린투주맙/HuM195(자밀(Zamy1)), LMB-2, 롤보투주맙 메르탄신(Lorvotuzumab mertansine), 루틸릭시맙/IDEC-152, Lym-1(온콜림(Oncolym), MDX-060, 메폴리주맙/SB-240563, 메틸리주맙/CAT-192, 모가물리주맙(Mogamulizumab)/KW-0761/AMG-761, 목세투모맙 파수도톡스/CAT-8015/HA22, 무로모넵-CD3(올소클론(Orthoclone) OKT3), 나탈리주맙(티사브리(Tysabri), 안테그린(Antegren)), 네렐리모맙/CDP571, 오크렐리주맙/PRO70769(I형), 오둘리모맙, 오파투무맙/2F2/HuMax-CD20(아르제라(Arzerra))(I형), 오말리주맙(졸레어(Xolair)), 오텔릭시주맙/TRX4, 파스콜리주맙/SB 240683, 레슬리주맙/SCH 55700 (신켈), 리톡시맙/키메릭 2B8(IDEC-C2B8)(리톡산, 맵테라(MabThera))(I형), 루폴리주맙(안토바(Antova)), SAR-3419, 세쿠키누맙/AIN-457, SGN30, 시폴리주맙/MEDI-507, 테폴리주맙/MGA031/hOKT3 γ 1(Ala-Ala), 토실리주맙(악템라(Actemra)), 토시투모맙(II형), 우스테키누맙/CNT0 1275(스텔라라(Stelara)), 베돌리주맙/MNL-0002, 벨투주맙/IMMU-106/hA20(I형), 비실리주맙(누비온(Nuvion)), 자놀리주맙/HuMax-CD4, 줄리모맙 아리톡스/H65, 아바타셉트/CTLA4-Ig/BMS-188667(오렌시아(Orencia)), 벨라타셉트/LEA29Y, 아타시셉트/BLyS/APRIL-Ig, 에타너셉트/TNFR-Ig (엔브렐(Enbrel)), 페그수너셉트(Pegsunercept)/페길화 TNFR-Ig, 알레파셉트(아메바이브(Amevive)), 및 릴로나셉트(아칼리스트(Arcalyst)). 면역 억제 항체는 보체 의존성 단백질 및 인터류킨을 표적으로하는 항체를 포함한다.

[0391] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 코르티코스테로이드와 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 하기 중에서 선택된 치료제와 함께 투여된다: 칼시뉴린 억제제(예컨대, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 시클로스포린, 타크로리무스); mTOR 억제제(예컨대, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 시로리무스, 에베로리무스); 항 증식제(예컨대, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 아자티오프린, 마이코페놀산); 코르티코스테로이드(예컨대, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 프레드니손, 코르티손 아세테이트, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손, 트리암시놀론, 베클로메타손, 플루드로코르티손 아세테이트, 데옥시코르티코스테론 아세테이트, 알도스테론, 히드로코르티손); 항체(예컨대, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 단일클론 항-IL-2R α 수용체 항체 (바실릭시맙, 다클리주맙), 다중클론 항-T-세포항체(항-흉선세포 글로불린(ATG), 항-림프구 글로불린(ALG)), B-세

포 길항제, 리톡시맵, 나탈리주맵.

[0392] 본원에 기재된 바의 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물과의 조합을 위해 유용한 기타 치료제는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 하기를 포함한다: 시클로포스파미드, 페니실아민, 시클로스포린, 니트로소우레아, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 메토타렉세이트, 아자티오프린, 머캅토프린, 피리미딘 유사체, 단백질 합성 억제제, 닥티노마이신, 안트라사이클린, 미토마이신 C, 블레오마이신, 미스라마이신 (mithramycin), 아트감(Atgam)^(R), 티로글로불린[®], OKT3[®], 바실릭시맵, 다클리주맵, 시클로스포린, 타크로리무스, 시로리무스, 인터페론(IFN- β , IFN- γ), 오피오이드, TNF 결합 단백질(인플릭시맵, 에타너셉트, 아달리무맵, 골리무맵), 레플루노마이드, 골드 티오글루코오스, 골드 티오말레이트, 아우로핀, 설파살라진, 히드록시클로로퀸, 미노사이클린, 라파마이신, 마이코페놀산, 마이코페놀레이트 모페닐, FTY720, 뿐만 아니라 US 7,060,697에서 열거된 치료제.

[0393] 한 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 시클로스포린 A(CsA) 또는 타크로리무스(FK506)와 조합하여 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 비스테로이드 항염증성 약물(NSAID), 포스포디에스테라아제-4 억제제, JNK 키나아제 억제제 및 코르티코스테로이드(글루코코르티코이드)를 포함하는 항염증제와 조합하여 포유 동물에게 투여된다.

[0394] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 코르티코스테로이드와 함께 투여된다. 코르티코스테로이드는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 하기를 포함한다: 베타메타손, 프레드니손, 알클로메타손, 알도스테론, 암시노나이드, 베클로메타손, 베타메타손, 부테소나이드, 시클레소나이드, 클로베타솔, 클로베타손, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코르티손, 코르티바졸, 데플라자코트, 데옥시코르티코스테론, 데소나이드, 데스옥시메타손, 데스옥시코르톤, 텍사메타손, 디플로라손, 디플루코르톨론, 디플루프레드네이트, 플루클로롤론, 플루드로코르티손, 플루드록시코르티드, 플루메타손, 플루니솔리드, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루오시노나이드, 플루오코르티, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루페롤론, 플루프레드니텐, 플루티카손, 포르모코르탈, 할시노나이드, 할로메타손, 히드로코르티손/코르티솔, 히드로코르티손 아세포네이트, 히드로코르티손 부테프레이트, 히드로코르티손 부티레이트, 로테프레드놀, 메트리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세포네이트, 모메타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드니카르베이트, 프레드니손/프레드니솔론, 리맥솔론, 텍소코르톨, 트리암시놀론, 및 울로메타솔.

[0395] 한 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 비스테로이드 항염증성 약물(NSAID)과의 조합으로 포유 동물에게 투여된다. NSAID는 이것으로 제한되는 것은 아니지만 하기를 포함한다: 아스피린, 살리실산, 젠티스산, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 콜린 살리실레이트, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 콜린 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 소듐 살리실레이트, 디플루니살, 카프로펜, 페노프로펜, 페노프로펜 칼슘, 플루로비프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부텐, 케톨로락, 케톨로락 트로메타민, 나프록센, 옥사프로진, 디클로페낙, 에토돌락, 인도메타신, 설린닥(sulindac), 톨메틴, 메클로페나메이트, 메클로페나메이트 소듐, 메페남산, 피록시캄, 멜록시캄 및 COX-2 특이적 억제제(예컨대, 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 셀레코싹, 로페코싹, 발데코싹, 파레코싹, 에토리코싹, 루미라코싹, CS-502, JTE-522, 1-745,337 및 NS398)

[0396] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 진통제와 동시 투여된다.

[0397] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 방사선 요법(또는 방사선치료)과의 조합으로 사용된다. 방사선 요법은 이온화 방사선을 사용하는 암 및 다른 질환의 치료이다. 방사선 요법은 임의로 국부화된 고형 종양, 예컨대 피부, 혀, 후두, 뇌, 유방, 전립선, 결장, 간, 자궁 및/또는 자궁경부의 암의 치료에 사용된다. 또한, 이것은 임의로 백혈병 및 림프종(각기 혈액 형성 세포 및 림프 시스템의 암)의 치료에도 사용될 수 있다.

[0398] 방사선을 암 세포에 전달하는 기법은 방사성 임플란트를 종양 또는 체강 내에 직접적으로 배치하는 것이다. 이것은 내부 방사선치료(근접치료, 조직내 조사(interstitial irradiation), 및 강 내 조사(intracavitary irradiation)는 내부 방사선치료의 유형이다.)로 지칭된다. 내부 방사선치료를 사용하여, 방사선량은 작은 면적에 집중되고, 환자는 수일 동안 입원한다. 내부 방사선치료는 종종 혀, 자궁, 전립선, 결장 및 자궁경부의 암에 대하여 사용된다.

[0399] 용어 "방사선요법" 또는 "이온화 방사선"은 이것으로 제한되는 것은 아니지만 α , β , 및 γ 방사선 및 자외선을 포함하는 모든 형태의 방사선을 포함한다.

- [0400] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 글루코오스 저하제와 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 글루코오스 저하제는 페록시솜 증식체 활성화 수용체(PPAR: peroxisome proliferator activated receptor) 작용제(감마, 듀얼, 또는 켄), 디펩틸 펩티다아제(IV) 억제제, 글루카곤 유사 사 펩티드-1(GLP-1) 유사체, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 인슐린 분비촉진제, 소듐 글루코오스 공동 수송체 2(SGLT2) 억제제, 글루코파지, 인간 아밀린 유사체, 비구아니드, 알파-글루코시다아제 억제제, 메글리티나이드, 티아졸리딘디온, 및 술폰일우레아 중에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 메트포르민, 시타글립틴, 삭사글립틴(saxagliptin), 레파글리니드, 나테글리니드, 엑세나타이드, 리라글루타이드, 인슐린 라이스프로(insulin lispro), 인슐린 아스파르트, 인슐린 글라진, 인슐린 디테머(insulin detemir), 인슐린 아이소페인(insulin isophane), 및 글루카곤 유사 사 펩티드 1, 또는 임의의 이들의 조합과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 지질-저하제와 함께 투여된다.
- [0401] 일부 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 심혈관 질환의 치료에 사용되는 적어도 하나의 추가의 요법과 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 심혈관 질환의 치료에 사용되는 요법은 안지오텐신-전환 효소(ACE) 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB), 베타-차단제, 이노제, 칼슘 채널 차단제, 레닌-안지오텐신계(RAS: renin-angiotensin system)의 억제제, 혈액 희석약(blood-thinning medication), 스타틴, 및 피브레이트, 및 이의 임의의 조합이다.
- [0402] **키트 및 제조 물품**
- [0403] 상기 개별 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는 LOXL2 활성화와 관련된 병태, 질환 또는 장애를 치료하기 위한 키트가 본원에 기재된다.
- [0404] 본원에 기재된 치료 적용에 사용하기 위해, 키트 및 제조 물품도 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 이러한 키트는 하나 이상의 용기, 예컨대 바이알, 튜브 등을 수용하도록 구획화된 캐리어, 팩키지 또는 용기를 포함하고, 상기 용기(들) 각각은 본원에 기재된 방법에서 사용된 개별 요소 중의 하나를 포함한다. 적합한 용기 예를 들어, 병, 바이알, 주사기, 및 시험관을 포함한다. 적합한 용기는 예를 들면, 병, 바이알, 주사기 및 시험관을 포함한다. 상기 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 물질로부터 형성될 수 있다.
- [0405] 본원에서 제공된 제조 물품은 포장재를 함유한다. 약학적 포장재의 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 블리스터 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 가방, 바이알, 용기, 주사기, 병, 및 선택된 제제 및 의도된 투여 및 치료 모드에 적합한 임의의 포장재를 포함한다. 본원에서 제공된 화합물 및 조성물의 다수의 제제는 LOXL2의 억제에 의해 또는 LOXL2가 증상 또는 원인에 대한 매개체 또는 기여자인 임의의 장애에 대한 다양한 치료제로서 고려된다.
- [0406] 용기(들)은 임의로 멸균 접근 포트를 갖는다(예를 들어 용기는 피하 주사 바늘에 의해 천공 가능한 마개를 갖는 정맥내 용액 백 또는 바이알일 수 있다.). 이러한 키트는 임의로 본원에 기재된 방법에서 이의 사용에 대하여 확인하는 설명 또는 라벨 또는 설명서와 함께 화합물을 포함한다.
- [0407] 키트는 전형적으로 본원에 기재된 화합물의 사용에 대한 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다양한 물질들 중의 하나 이상(예컨대, 임의로 농축된 형태의 시약, 및/또는 장치)을 각각 가지는 하나 이상의 추가 용기를 포함할 것이다. 이러한 물질의 비제한적인 예는 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 완충액, 희석제, 필터, 바늘, 주사기; 내용물 및/또는 사용 설명서가 기재되어 있는 캐리어, 팩키지, 용기, 바이알 및/또는 튜브 라벨, 및 사용 설명서가 들어있는 팩키지를 포함한다. 한 세트의 설명서도 전형적으로 포함될 것이다.
- [0408] 일부 실시양태에서, 라벨은 용기 상에 있거나 용기와 연관되어 있다. 라벨은 문자, 숫자 또는 기타 문자가 용기 자체에 부착되어 있거나, 성형되어 있거나 또는 식각되어 있는 경우 용기 상에 존재할 수 있고; 라벨이 예컨대, 팩키지 삽입물로서 용기를 또한 보유하는 그릇 또는 캐리어 내에 존재할 때 용기와 연관되어 있을 수 있다. 라벨은 내용물이 특정 치료 적용을 위해 사용되는 것임을 표시하기 위해 사용될 수 있다. 라벨은 또한 예컨대, 본원에 기재된 방법에서와 같은 내용물의 사용 지시를 표시할 수 있다.
- [0409] 특정 실시양태에서, 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 약학 조성물은 하나 이상의 단위 제형을 함유할 수 있는 팩 또는 디스펜서 장치 내에 존재한다. 팩은 예를 들어 블리스터 팩과 같은 금속 또는 플라스틱 호일을 함유할 수 있다. 팩 또는 디스펜서 장치는 투여 설명서가 첨부될 수 있다. 팩 또는 디스펜서는 의약품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 용기와 연관된 통지가 또한 첨부될 수 있으며, 그 통지는 인간 또는 수의학 투여를 위한 약물 형태의 기관 승인을 반영하는 것이

다. 이러한 통지는 예를 들어, 처방약에 대해 미국 식품의약국에 의해 승인된 라벨 또는 승인된 제품 첨부문서일 수 있다. 상용성 약학적 캐리어 내에서 제제화된 본원에서 제공된 화합물을 함유하는 조성물도 제조할 수 있고, 적절한 용기에 넣으며, 지시된 병태의 치료를 위해 라벨링될 수 있다.

[0410] 실시예

[0411] 하기 실시예는 단지 예시적인 목적을 위해 제공되며 본원에서 제공된 청구 범위를 제한하지 않는다. 화합물 I은 2016년 3월 3일자로 출원된 국제 특허 출원 제 PCT/US2016/020732에서 요약된 바와 같이 제조하였다. 메실레이트 염은 화합물 I을 아세트니트릴 중에서 메탄술폰산으로 처리하여 제조하였다.

[0412] 실시예 A-1: 화합물 I의 캡슐 제제

[0413] 화합물 I을 사이즈 9 캡슐에 직접 첨가하였다(Torpac, Inc., New Jersey).

[0414] 실시예 A-2: 정제 제제

[0415] 2개의 상이한 정제 제제를 (화합물 I의 양을 기준으로) 50 mg 및 250 mg 강도로 제조하였다. 정제를 표준 타정 기술에 따라 제조한다.

표 1

제제 A

250 mg 용량 (화합물 I)			
	중량%	정제당 중량 (mg)	50 g 배치당 중량 (g)
화합물 2	35.27%	317.42	17.634
프로솔브 HD90	55.73%	501.58	27.866
Ac-Di-Sol	5.00%	45.00	2.500
HPC 클루셀 EXF	3.00%	27.00	1.500
에어로실 200	0.50%	4.50	0.250
마그네슘 스테아레이트	0.50%	4.50	0.250
합계	100.00%	900.00	50.000

표 2

제제 B

250 mg 용량 (화합물 I)			
	중량%	정제당 중량 (mg)	50 g 배치당 중량 (g)
화합물 2	35.27%	317.42	17.634
아비셀 PH102	14.06%	126.52	7.029
파르텍 M200(만니톨)	42.17%	379.56	21.087
엑스플로렘	5.00%	45.00	2.500
PVP VA 64	3.00%	27.00	1.500
PRUV	0.50%	4.50	0.250
합계	100.00%	900.00	50.000

[0417] 2개의 상이한 정제 강도 제제를 (화합물 I의 양을 기준으로) 50 mg 및 250 mg 강도로 제조하였다. 정제를 표준 타정 기술에 따라 제조하고 20℃ 내지 25℃에서 저장한다. 정제를 직접 블렌드로 제제화하고 900 mg 캡슐 형상 정제로 압축한다.

표 3

화합물 2 정제의 조성, 50 mg(화합물 1)

성분	정제당 양-(중량%)
화합물 2	62.46 mg (6.94%)
규화 미정질 셀룰로오스	756.5 mg (84.1%)
크로스카르멜로스 나트륨	45.00 mg (5.0%)
히드록시프로필셀룰로오스	27.00 mg (3.0%)
폴로이드성 이산화규소	4.50 mg (0.5%)
마그네슘 스테아레이트	4.50 mg (0.5%)
합계	900 mg

[0419]

표 4

화합물 2 정제의 조성, 250 mg (화합물 1)

성분	정제당 양-(중량%)
화합물 2	312.3 mg (34.7%)
프로솔브 HD90	506.7 mg (56.3%)
Ac-Di-Sol®	45.00 mg (5.0%)
HPC 클루셀 EXF	27.00 mg (3.0%)
에어로실 200	4.50 mg (0.5%)
마그네슘 스테아레이트	4.50 mg (0.5%)
합계	900 mg

[0420]

[0421] 실시예 A-3: 경구 용액

[0422] 수용액 중 시트르산 나트륨 탈수물, 시트르산 무수물, 포나(FONA) 쓴맛 마스킹 향료 및 수크랄로스를 함유하는 수성 희석제 중의 5 mg/mL 내지 50 mg/mL 농도를 갖는 화합물 2의 경구 용액을 제조하였다.

[0423] 용액을 하기와 같이 제조하였다. 필요한 양의 물을 용기에 첨가하였다(양에 대하여는 표 3 참조). 필요한 양의 시트르산 나트륨 및 시트르산을 칭량하고, 용기에 첨가하며, 용해될 때까지 혼합한다. 필요한 양의 향미제(포나 쓴맛 마스킹 향료)를 칭량하고 이것을 용액에 첨가하며 균질하게 될때까지 혼합한다. 필요한 양의 수크랄로스를 칭량하고 이것을 용액에 첨가하며 용해될 때까지 혼합한다. 희석제가 사양을 충족하는지 확인하기 위해 외관(무색 내지 담황색) 및 pH (3 내지 5 범위 내의 pH)를 측정한다. 필요한 양의 화합물 2를 칭량하고 희석제에 천천히 첨가한다. 모든 화합물 2가 용해될 때까지 혼합한다(필요하다면 조음과 처리, 가온 또는 교반). pH는 3 내지 5의 범위 내이고 외관은 무색 내지 담황색이다. 유리 용기에 최대 80 mL의 벌크 투약 용액을 분배한다.

[0424] 유리 용기 내에서 2℃ 내지 8℃ 또는 25℃/60% RH에서 최대 7일 동안 저장할 때, 경구 용액의 물리적 외관, 효능, 순도 또는 pH에 유의한 변화는 없었다. 경구 용액의 권장 저장은 최대 7일 동안 유리 용기 내에서 2℃ 내지 8℃ 또는 20℃ 내지 25℃이다.

표 5

화합물 2 경구 용액의 조성

성분	단위 농도당 양 (mg/mL)
화합물 2	6.3 mg/mL 내지 63 mg/mL
시트르산나트륨 2수화물	9.50
시트르산 무수물	10.50
수크랄로스	2.00
포나 쓴맛 마스킹 향료 - 액체 (936.0504U)	0.50
포나 쓴맛 마스킹 향료 - 고체 (936.0592U)	0.50
정제수	1 mL까지 적당량

[0425]

[0426] **실시예 A-4: 쥐에서의 화합물 1 또는 2 의 약물동력학적 연구**

[0427] 화합물 1 또는 2를 캡슐 내의 30 mg/kg 또는 15 mg/kg의 화합물 1로 용액중의 PO 투여하였다[화합물 1은 사이즈 9 캡슐로 직접 첨가하였다(Torpac, Inc., New Jersey)].

[0428] 투약 전, 5분 또는 15분에, 그 후 투약 후 24시간까지의 다양한 시점에서 각각의 쥐로부터 혈액 샘플(시점당 대략 0.3 mL 전혈)을 채취하였다. 칼륨 EDTA(생리 식염수 중의 w/v; BD Biosciences, 뉴저지 주 프랭클린 레이크스 소재)를 함유하는 튜브 내의 습윤 얼음 상에서 샘플을 수집하였다. 전혈의 원심분리에 의해 준비된 혈장 샘플을 분석 전에 냉동 저장(-80℃) 하였다. 다른 모든 시약은 분석 등급이었다.

[0429] 분석은 단일 Agilent 1200 시리즈 4급 시스템 펌프(캘리포니아 주, 산타 클라라 소재) 및 LEAP PAL 자동 주사기(사우스 캐롤라니아 주, 그린빌 소재)로 구성된 HPLC 시스템에 인터페이스된 Sciex API-4000Qt 탠덤 질량 분석기(AB Sciex, 캘리포니아 주, 포스터 시티 소재)로 이루어진 LC-MS/MS 시스템에서 수행하였다. 실온에서 크로마토그래피 분리를 위해 Agilent Zorbax SB-C8 컬럼(2.1 x 50 mm; 5 μm)을 사용하여 분석을 수행하였다. 데이터를 표 6에 기재한다.

표 6

다양한 투약 형태를 사용한 화합물 1 또는 2의 쥐 약물동력학

종	쥐			
화합물	1	1	2	1
경로	IV	PO	PO	PO
비히클	식염수	0.5% MC	0.5% MC	캡슐
용량 (mg/kg)	2	30	30	15
절식/급식	급식	절식	절식	절식
성별	M	M	M	M
AUC _(0-t hr) (μg·hr/mL)	0.14	1.4	2.0	0.74
AUC _{0-t hr/용량}	0.07	0.05	0.07	0.05
C _{max} (μg/mL)	0.63	1.7	2.6	1.2
T _{max} (hr)	0.083	0.25	0.42	0.6
F(%)	100	71	95	69

[0430]

[0431] IV-정맥내; PO-경구; MC-메틸셀룰로오스; M=숫컷; AUC-혈장 농도-시간 곡선 하의 면적; C_{max}-최고 혈장 농도; T_{max}-최고 혈장 농도까지의 시간; %F=AUC_{0-t} PO/AUC_{0-t} IV로부터 계산된 생체이용률.

[0432] **실시예 A-5: 개에서 화합물 1 또는 2의 약물동력학적 연구**

[0433] 화합물 1 또는 2를 100 mg/kg 또는 300 mg/kg으로 용액 중의 PO 투여하였다. 화합물 2를 캡슐뿐만 아니라 2개의 상이한 정제 제제(제제 A 또는 B) 중의 PO 투여하였다. 데이터를 표 5에 기재한다. 구토는 모든 용량군에서 일반적이었지만, 임상적 관찰은 경구 캡슐 및 잠재적으로 정제가 경구 용액보다 내약성이 우수한 것으로 결론지었다.

[0434] 투약 전, 5분 또는 15분에, 그 후 투약 후 24시간까지의 다양한 시점에서 각각의 개로부터 혈액 샘플(시점당 대략 1 mL 전혈)을 채취하였다. 칼륨 EDTA(생리 식염수 중의 w/v; BD Biosciences, 뉴저지 주 프랭클린 레이크스 소재)를 함유하는 튜브 내의 습윤 얼음 상에서 샘플을 수집하였다. 전혈의 원심분리에 의해 준비된 혈장 샘플을 분석 전에 냉동 저장(-80℃) 하였다. 다른 모든 시약은 분석 등급이었다.

[0435] 분석은 단일 Agilent 1200 시리즈 4급 시스템 펌프(캘리포니아 주, 산타 클라라 소재) 및 LEAP PAL 자동 주사기(사우스 캐롤라니아 주, 그린빌 소재)로 구성된 HPLC 시스템에 인터페이스된 Sciex API-4000Qt 탠덤 질량 분석기(AB Sciex, 캘리포니아 주, 포스터 시티 소재)로 이루어진 LC-MS/MS 시스템에서 수행하였다. 실온에서 크로마토그래피 분리를 위해 Agilent Zorbax SB-C8 컬럼(2.1 x 50 mm; 5 μm)을 사용하여 분석을 수행하였다.

표 7

다양한 투약 형태를 사용한 화합물 1 또는 2의 개 약물동력학

중	개					
화합물	1	1	2	2	2	2
경로	IV	PO	PO	PO	PO	PO
비히클	식염수	0.5 % MC	시트레이트	캡슐	정제 제제 A	정제 제제 B
용량 (mg/kg)	5	100	300	300	100	100
절식/급식	급식	절식	절식	절식	절식	절식
성별	M	M	M	M	M	M
AUC _(0-t hr) (μg·hr/mL)	1.4	85	286	100	75.6	63.9
AUC _{0-t hr/용량}	0.28	0.85	0.95	0.33	0.76	0.64
C _{max} (mg/mL)	2.5	27	143	80	33.7	25.1
T _{max} (hr)	0.083	1.3	0.3	0.5	0.4	0.8
F(%)	100	283	339	100	253	210

[0436]

[0437] IV-정맥내; PO-경구; MC-메틸셀룰로오스; M=숫컷 비글 개; AUC-혈장 농도-시간 곡선 하의 면적; C_{max}-최고 혈장 농도; T_{max}-최고 혈장 농도까지의 시간; %F=AUC_{0-t} PO/AUC_{0-t} IV로부터 계산된 생체이용률.

[0438]

실시예 A-6: 비경구 약학 조성물

[0439]

주사(피하, 정맥내)로 투여하기에 적합한 비경구 약학 조성물을 제조하기 위해, 1-1000 mg의 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 멸균수 내에서 용해시키고 그 후 10 mL의 0.9% 멸균 식염수와 혼합한다. pH를 조정하기 위해 임의의 산 또는 염기뿐만 아니라 적합한 완충액을 임의로 첨가한다. 혼합물을 주사 투여에 적합한 단위 제형으로 혼입한다.

[0440]

실시예 A-7: 국소 겔 조성물

[0441]

약학적 국소 겔 조성물을 제조하기 위해, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 히드록시프로필 셀룰로오스, 프로필렌 글리콜, 이소프로필 미리스테이트 및 정제된 알코올 USP와 혼합한다. 결과의 겔 혼합물을 그 후 국소 투여에 적합한 튜브와 같은 용기에 혼입한다.

[0442]

실시예 B-1: 농축 조정 배지(CCM: Concentrated Conditioned Media)의 제조

[0443]

인간 LOXL2/CHO 및 인간 LOX/HEK 안정 세포주를 세포가 ~ 80% 합류할 때까지 15cm 조직 배양 플레이트에서 정상적인 성장 조건하에 배양하였다. 이어서 세포를 PBS로 세척한 후 25-30 mL의 무 혈청 배지(펜/연쇄구균(pen/strep), 10-100 μM CuCl₂ ± 0.1% BSA를 함유하는 페놀 레드가 없는 DMEM/F12 믹스 w/글루타맥스)를 첨가하였다. 세포는 조정 배지를 제거하기 전에 40-48시간 동안 무 혈청 배지 중 5% CO₂, 37°C에서 인큐베이션하고 4°C에서 5 분 동안 2000 rpm으로 원심 분리하여 세포/파편을 펠렛화하였다. 배지는 제조사의 설명서(EMD Millipore, 매사추세츠주 빌레리카 소재)에 따라 10-30 MWC0 센트리프렙 컬럼을 사용하여 10-20X 농축시킨 다음 등분(aliquoting)하고 -80°C에서 저장하였다.

[0444]

실시예 B-2: 인간 LOXL2 CCM 어세이

[0445]

LOXL2 아민 옥시다제 활성을 인간 LOXL2를 안정적으로 발현하는 CHO 세포로부터 10-20X 농축 조정 배지(BSA 함유하지 않음)를 사용하여 앰플렉스 레드(Amplex Red) 형광을 측정하여 평가하였다. 아민 옥시다제 활성을 어세이하기 위해, 10 μL의 농축 조정 배지를 DMSO 중 2 μL의 시험 화합물 및 73 μL의 어세이 완충액(50 mM 보레이트 완충액, pH8)과 함께 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 2시간 인큐베이션 후, 어세이 완충액 중에 희석된 5 μL의 10 mM 1,5-디아미노벤탄(DAP) 및 10 μL의 앰플렉스 레드 믹스(8.5 μL 어세이 완충액 + 0.5 μL의 10 mM 앰플렉스 레드 + 1 μL의 500 U/ml 겨자무과 퍼옥시다제(Horseradish Peroxidase))를 첨가하고, 플레이트를 혼합하며 형광 측정을 위해 즉시 플렉스스테이션(FlexStation)에 놓았다. 여기 = 544 및 발광 = 590에서 0.5-1시간 동안 2분마다 동적 모드에서 형광을 판독하였다. 아민 옥시다제 활성을 곡선의 직선 부분의 기울기로부터 계산하였다. 비히클(DMSO)을 함유하는 웰은 최대 활성을 나타내었으며 0% 억제로 설정하였고 100 μM의 β APN(3-아미노프로피오니트릴)을 함유하는 웰은 활성 없음을 나타내었으며, 100% 억제로 설정하였다.

표 8

화합물	IC ₅₀
Rac-1	A
Ent-1	A
1	A
2	A

A는 <300nM이다.

[0446]

[0447]

실시예 B-3: 인간 LOX CCM 어세이

[0448]

인간 LOX 아민 옥시다제 활성은 인간 LOX를 안정적으로 발현하는 HEK 세포로부터 10-20X 농축 조정 배지(BSA 함유)를 이용하여 앰플렉스 레드 형광을 측정함으로써 평가하였다. 아민 옥시다제 활성을 어세이하기 위해, 10 µL의 농축 조정 배지를 DMSO 중 2 µL의 시험 화합물 및 73 µL의 어세이 완충액(50 mM 보레이트 완충액, pH8)과 함께 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 2시간 인큐베이션 후, 어세이 완충액 중에 희석된 5 µL의 10 mM 1,5-디아미노펜탄(DAP) 및 10 µL의 앰플렉스 레드 믹스(8.5 µL 어세이 완충액 + 0.5 µL의 10 mM 앰플렉스 레드 + 1 µL의 500 U/ml 겨자무과 퍼옥시다제)를 첨가하고, 플레이트를 혼합하며 형광 측정을 위해 즉시 플렉스 스테이션에 놓았다. 여기 = 544 및 발광 = 590에서 1시간 동안 2분마다 동적 모드에서 형광을 판독하였다. 아민 옥시다제 활성을 곡선의 직선 부분의 기울기로부터 계산하였다. 비히클(DMSO)을 함유하는 웰은 최대 활성을 나타내었으며 0% 억제로 설정하였고 100 µM의 βAPN(3-아미노프로피오니트릴)을 함유하는 웰은 활성 없음을 나타내었으며, 100% 억제로 설정하였다.

[0449]

실시예 B-4: 인간 LOXL2 정제된 재조합 단백질 어세이

[0450]

아민 옥시다제 활성을 시판의 정제된 재조합 인간 LOXL2(Sino Biologicals, 중국, 베이징 소재)를 사용하여 앰플렉스 레드 형광을 측정함으로써 평가하였다. 아민 옥시다제 활성을 어세이하기 위해, 어세이 완충액(50 mM 보레이트 완충액, pH 8) 중에 희석한 0.025 µg/µL의 정제된 재조합 LOXL2 10 µL를 DMSO 중 2 µL의 시험 화합물 및 73 µL의 어세이 완충액과 함께 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 2시간 인큐베이션 후, 어세이 완충액 중에 희석된 5 µL의 10 mM 1,5-디아미노펜탄(DAP) 및 10 µL의 앰플렉스 레드 믹스(8.5 µL 어세이 완충액 + 0.5 µL의 10 mM 앰플렉스 레드 + 1 µL의 500 U/ml 겨자무과 퍼옥시다제)를 첨가하고, 플레이트를 혼합하며 형광 측정을 위해 즉시 플렉스 스테이션에 놓았다. 여기 = 544 및 발광 = 590에서 0.5-1시간 동안 2분마다 동적 모드에서 형광을 판독하였다. 아민 옥시다제 활성을 곡선의 직선 부분의 기울기로부터 계산하였다. 비히클(DMSO)을 함유하는 웰은 최대 활성을 나타내었으며 0% 억제로 설정하였고 100 µM의 βAPN(3-아미노프로피오니트릴)을 함유하는 웰은 활성 없음을 나타내었으며, 100% 억제로 설정하였다.

[0451]

실시예 B-5: 인간 LOXL3 정제된 재조합 단백질 어세이

[0452]

아민 옥시다제 활성을 시판의 정제된 재조합 인간 LOXL3(R&D Systems, 미네소타 주 미니애폴리스 소재)를 사용하여 앰플렉스 레드 형광을 측정함으로써 평가하였다. 아민 옥시다제 활성을 어세이하기 위해, 어세이 완충액(50 mM 보레이트 완충액, pH 8)에 희석한 0.075 µg/µL의 정제된 재조합 LOXL3 10 µL를 DMSO 중 2 µL의 시험 화합물 및 73 µL의 어세이 완충액과 함께 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 2시간 인큐베이션 후, 어세이 완충액 중에 희석된 5 µL의 10 mM 1,5-디아미노펜탄(DAP) 및 10 µL의 앰플렉스 레드 믹스(8.5 µL 어세이 완충액 + 0.5 µL의 10 mM 앰플렉스 레드 + 1 µL의 500 U/ml 겨자무과 퍼옥시다제)를 첨가하고, 플레이트를 혼합하며 형광 측정을 위해 즉시 플렉스 스테이션에 놓았다. 여기 = 544 및 발광 = 590에서 0.5-1시간 동안 2분마다 동적 모드에서 형광을 판독하였다. 아민 옥시다제 활성을 곡선의 직선 부분의 기울기로부터 계산하였다. 비히클(DMSO)을 함유하는 웰은 최대 활성을 나타내었으며 0% 억제로 설정하였고 100 µM의 BAPN(3-아미노프로피오니트릴)을 함유하는 웰은 활성 없음을 나타내었으며, 100% 억제로 설정하였다.

표 9

LOX, LOXL2 및 LOXL3 어세이에서 화합물 1에 대한 IC₅₀ 값.

활성 어세이	IC ₅₀ (μM)
LOXL2(CCM)	0.0751
LOXL2(BSA를 함유하는 CCM)	0.116
LOXL2(정제되었음, 재조합)	0.209
LOX (BSA를 함유하는 CCM)	47.0
LOXL3(정제되었음, 재조합)	1.21

[0453]

[0454]

실시예 B-6: LOXL2 인간 혈액 어세이

[0455]

인간 전혈 상황에서 인간 LOXL2 아민 옥시다제 활성을 앰플렉스 레드 어세이를 사용하여 측정하였다. 정제된 인간 재조합 LOXL2(Sino Biologicals, 중국 베이징 소재)는 멸균수를 사용하여 0.25 μg/mL로 재현탁시킨 다음, 16 μL의 LOXL2을 헤파린 바큐테나 튜브에 수집된 182 μL의 신선한 인간 혈액에 첨가하였다. DMSO(또는 DMSO 단독) 중의 2 μL 시험 화합물을 첨가하고 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 2시간 인큐베이션 후, 혈액을 2000 x g에서 15분 동안 실온에서 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 50 μL의 혈장을 제거하고 25 μL의 40 mM DAP(물 중에서 희석됨) 및 25 μL 앰플렉스 레드 믹스(23.5 μL 50 mM 보레이트 완충액, pH 8 + 0.5 μL 10 mM 앰플렉스 레드 + 1 μL 500U/ml 겨자무과 퍼옥시다제)와 혼합하였다. 샘플을 혼합하고 형광 측정을 위해 즉시 플렉스스테이션에 놓았다. 여기 = 544 및 발광 = 590에서 1시간 동안 2분마다 동적 모드에서 형광을 판독하였다. 아민 옥시다제 활성을 곡선의 직선 부분의 기울기로부터 계산하였다. 비히클(DMSO)을 함유하는 웰은 최대 활성을 나타내었으며 0% 억제로 설정하였고 LOXL2가 첨가되지 않은 혈액을 함유하는 웰은 활성 없음을 나타내었으며, 100% 억제로 설정하였다.

[0456]

실시예 B-7: 폐 섬유화의 마우스 구강인두 블레오마이신 모델

[0457]

C57B1/6 숫컷 마우스에게 구강인두 점적주입을 통해 블레오마이신(0.1-4 U/kg)을 투여하여 폐 섬유화를 유발시켰다. 마우스를 예방적(블레오마이신 점적주입 전 1 일 내지 1 시간) 또는 치료적(블레오마이신 점적주입 후 7-14 일)으로 비히클 또는 시험 화합물을 경구, 복강 내, 정맥내 또는 피하로 사전처리하였다. 투약 경로 및 빈도는 마우스의 LOXL2 억제제에 대해 이전에 결정된 약물동력학적 성질을 근거로 하였다. 블레오마이신 점적주입 후 동물을 도살 전 14-28일 동안, 체중 감소 및 임상 증후에 대해 매일 모니터링하였다. 동물을 연구 종료시에 안락사시키고 체중을 측정하였다. 혈액(혈장 분리 용) 및 기관지폐포 세척액을 수집하고 후속하는 분석을 위해 냉동시켰다. 폐를 적출하여 무게를 잰 후 10% 포르말린 점적주입에 의해 팽창 및 고정 시키고 조직학적 검사용으로 준비하거나 히드록시플로린 어세이를 사용하는 콜라겐 결정을 위해 1mL의 PBS 중에서 균질화하였다. 조직학적 검사를 위해, 폐 절편을 맞손 트리크롬(Masson's trichrome) 또는 피크로시리우스 레드로 염색하여 섬유화의 지표로서 원섬유 콜라겐을 측정하고 폐 섬유화의 애쉬크로프트 스코어 및 염증성 손상을 결정하였다. 폐 히드록시플로린 함량에 대해, 0.5mL의 폐 호모제네이트를 제거하고 0.5 mL의 12N HCl에 첨가하며 샘플은 120°C에서 밤새 가열하였다. 산 가수분해 후 25-100 μL의 상층액을 건조시키고 25 μL 물에 재현탁하며, 0.5mL의 클로라민 T 용액(6.5 mL의 ddH₂O + 1 mL의 n-프로판올 + 2.5 mL 1M 소듐 아세테이트 중의 140 mg의 클로라민 T)을 첨가하여 히드록시플로린 함량을 결정하고 실온에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 0.5 mL의 에틀리히 용액(7 mL n-프로판올 + 2.88 mL 60% 과염소산 및 0.12 mL ddH₂O 중의 1.48 g의 4-(디메틸아미노)(벤즈알데히드))을 첨가하고 65°C에서 15분 동안 인큐베이션 후 550nm에서 흡광도를 판독한다.

[0458]

실시예 B-8: 폐 섬유화에서의 용량 반응성 효능

[0459]

화합물 **Rac-1**을 3, 10, 30 또는 60 mg/kg/일로 블레오 마이신 점적주입된 마우스에게 예방적으로 경구 투여하고, 폐를 14 일차에 조직학적 평가를 위해 채취하였다. 도 1은 마우스 블레오마이신 유발 폐 섬유화 모델에서 **Rac-1**의 예방적 14일 용량 반응 연구에서 폐 섬유화를 반영하는 조직병리학적 분석으로부터의 애쉬크로프트 스코어를 나타낸다(*p < 0.05; **p < 0.01; *** p< 0.001). **Rac-1**은 용량 의존적 방식으로 섬유화를 감소시키고, 30 mg/kg이 최대 항섬유화 효능을 달성하기 위한 최소 용량임을 암시한다.

[0460]

실시예 B-9: 폐 섬유화에서의 예방 효능 대 치료 효능

- [0461] 화합물 1, 화합물 **Rac-1**, 및 화합물 **Ent-1**을 2개의 패러다임 하에 블레오마이신 점적주입된 마우스에게 60 mg/kg/일로 경구 투여하였다: 예방적(투약 시작 -1 일차) 및 치료적(투약 시작 7 일차). 도 2는 마우스 블레오마이신 유발 폐 섬유화 모델의 예방적(Pro) 및 치료적(Ther) 모드 양자에서 화합물 1, **Rac-1**, 및 **Ent-1**의 효능을 비교하는 폐 섬유화를 반영하는 조직병리학적 분석으로부터의 애쉬크로프트 스코어를 나타낸다(*p < 0.05, **p < 0.01, ****p < 0.0001).
- [0462] 섬유화 상태는 폐 섬유화의 주요 척도로 애쉬크로프트 스코어를 사용하여 21 일차에 조직학적으로 평가하였다. 화합물이 예방적으로 투여되거나 치료적으로 투여되는지에 관계없이 유사한 효능으로 3가지 화합물 모두가 폐 섬유화의 마우스 모델에서 섬유화를 유의하게 감소시켰다.
- [0463] **실시예 B-10: 확립된 폐 섬유화의 역전:**
- [0464] 마우스 블레오마이신 유발 폐 모델은 최초 14 내지 21 일에 걸쳐 섬유화가 점진적으로 발생하는 것으로 알려져 있지만, 그 후 몇 주에 걸쳐 더 젊은 마우스에서 자연스럽게 해소될 것이다[문헌(Hecker et al., 2014)]. LOXL2 억제제가 확립된 섬유화의 해소를 촉진할 수 있는지를 결정하기 위해 화합물 1을 블레오마이신 후 경구 14일 차에 경구 투여를 시작하여 28일 차에 조직학적 분석을 위해 폐를 채취하였다. 섬유화의 정도는 비히클 처리 마우스에서 14 일차에서 28 일차까지 일정하게 유지되었다. 화합물 1은 애쉬크로프트 스코어의 73% 정규화로 섬유화를 감소시켰다(도 3). 도 3은 화합물 1을 14일 차에 시작하여 60mg/kg 투여한 회복 28일 연구에서 폐 섬유화를 반영하는 조직병리학적 분석으로부터의 애쉬크로프트 스코어를 나타낸다.
- [0465] **실시예 B-11: 폐 섬유화의 투약 빈도의 효과:**
- [0466] 화합물 **Rac-1**을 상이한 투약 패러다임을 사용하여 예방적으로 블레오마이신 유발 마우스에게 60mg/kg의 용량으로 경구 투여하였다. 14 일차에서 조직학적 평가를 위해 채취한 폐를 이용하여 격일 마다(Q2D) 및 3일 마다(Q3D) 투약한 것과 매일(QD) 투약한 것의 효능을 비교하였다. 투약 빈도에 관계없이, 화합물 **Rac-1**은 Q2D 또는 Q3D보다 약간 더 효과적으로 QD로 폐 섬유화를 감소시켰다(도 4).
- [0467] 도 4는 마우스 블레오마이신 유발 폐 섬유화의 모델에서 화합물 **Rac-1**의 QD, Q2D 및 Q3D 투약을 비교하는 예방적 14일 연구에서 폐 섬유화를 반영하는 조직병리학적 분석으로부터의 애쉬크로프트 스코어를 나타낸다(**p < 0.01; **** p < 0.0001).
- [0468] **실시예 B-12: 폐 섬유화에서 항LOXL2 항체의 효능 비교:**
- [0469] rAB0023을 사용한 연구에서 화합물 1의 효능을 직접 비교하였다. rAB0023은 무린 IgG2a 백본에 클로닝된 항 LOXL2 항체 AB0023의 중쇄 가변 영역 및 무린 IgG2 백본에 클로닝된 AB0023의 경쇄 가변 영역을 갖는 재조합 마우스 하이브리드 항체이다. rAB0023은 마우스 블레오마이신 유발 폐 섬유화를 포함하는 다양한 생체 내 모델에서 효능이 입증된 항체인 AB0023과 동등한 친화력으로 LOXL2에 결합한다[문헌(Barry-Hamilton et al., Nat Med. 2010 Sep;16(9):1009-17)]. 화합물 1을 -1 일차에 시작하여 60mg/kg/일의 용량으로 예방적으로 경구 투여하였고; rAB0023을 -4, -1, 1, 4, 8 및 11 일(격주)차에 30mg/kg 복강 내(IP)로 투여하고 14 일차에 조직학적 분석을 위해 폐를 채취하였다. 화합물 1은 애쉬크로프트 스코어를 3.1의 평균 값에서 0.8로 감소시켰음으로써 입증된 바와 같이 마우스 블레오마이신 모델에서 폐 섬유화를 유의하게 감소시켰다(도 5). rAB0023 항체는 애쉬크로프트 스코어를 저하시키는 경향(3.1에서 1.7)을 나타냈지만, 그 경향은 통계적으로 유의하지 않았다. 결과는 화합물 1이 마우스 블레오마이신 유발 폐 섬유화의 모델에서 rAB0023보다 더 우수한 효능이 있음을 입증하고 있다.
- [0470] 도 5는 60 mg/kg의 화합물 1을 LOXL2에 대한 항체인 30 mg/kg rAB0023과 비교하는 예방적 14일 연구에서 폐 섬유화를 반영하는 조직병리학적 분석으로부터의 애쉬크로프트 스코어를 나타낸다.
- [0471] **실시예 B-13: 폐 섬유화에 대한 다른 항섬유화 약제와의 조합**
- [0472] LOXL2 억제제는 폐 섬유화를 위한 다른 항섬유화 약물과 조합하여 사용할 수 있다. 피르페니돈 및 닌테다닙은 현재 IPF 환자의 폐 섬유화 치료용으로 승인되어 있다. LOXL2 억제제는 14-28일 동안 예방적 또는 치료적 투약 방식에서 단독으로 및 피르페니돈과의 조합으로 시험된다. LOXL2 억제제는 또한 14-28일 동안 예방적 또는 치료적 투약 방식에서 단독으로 및 닌테다닙과의 조합으로 또한 시험된다. 섬유화는 상술한 바와 애쉬크로프트 스코어링 또는 히드록시프롤린 농도를 사용하여 측정된다. 조합 요법은 효능이 어느 하나의 약제 단독보다 큰 경우, 또는 어느 하나의 약물에 필요한 용량이 감소하고 이에 따라 부작용 프로파일이 개선되는 경우에 유리하다.

[0473] **실시예 B-14: 신장 섬유화의 마우스 알포트 모델**

[0474] 사구체 기저 막 콜라겐의 콜라겐 IV 유전자, 콜라겐 IV- $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$, 중 하나에서 돌연변이를 갖는 마우스는 신장 섬유화의 발병을 갖는 사구체 기능에 결함이 있다. 이들 마우스는 신장 기능 장애를 발병하고 돌연변이가 존재하는 군주의 배경에 따라 특정 시기에 신부전으로 조기에 사망한다. 화합물 1을 예방적으로(약 2-3 주령) 또는 치료적으로(약 4-6 주령) 129/Sv 배경에서 Col4A3 결핍 마우스에게 경구 투여하였다. 마우스를 소정의 시간(7-9 주령)에 도살하거나 또는 사망에 선행하여 1-3일 체중의 $> 15\%$ 를 손실할 때까지 계속 투여하였다. 특이적으로 종결된 경우, 마우스를 PBS를 사용하여 경심 관류(perfused transcardially)하고 사구체를 자기적으로 분리하기 위해 한쪽 신장을 신장 동맥에 고정하고 다른 쪽을 다이나비드(Dynabead)로 관류하였다. 다른 신장을 반분하고 신장 피질의 소량의 샘플을 투과 전자 현미경(TEM: transmission electron microscopic) 분석을 위해 고정하고 신장 피질의 제2 샘플은 RNA 단리를 위해 사용하였다. 이분된 신장의 나머지 반분을 면역조직화학적 분석을 위해 OCT에 포매하였다. 사구체 및 신장 피질로부터의 RNA를 MMP-10, MMP-12, IL6, MCP-1, TGF- $\beta 1$, CTGF, MMP-2, 및 MMP-9를 포함하는 관심의 유전자에 대해 실 시간 RT-PCR로 분석하였다. 면역조직화학적 분석은 콜라겐 1, CD45, 피브로넥틴, 평활근 액틴, WT-1 및 인테그린 $\alpha 5$ 에 대한 염색을 포함하였다. 콜라겐 1 염색을 섬유화 스코어링에 대해 맹검 분석하고, 피브로넥틴 염색을 사구체 경화증 스코어링에 대해 맹검 분석하였다. 모든 연구에 대해 알부민뇨를 매주 평가하고 조직 채취시 BUN을 평가하였다.

[0475] 화합물 1은 Col4A3 결핍 마우스에서 신장이 이 모델에서 상당히 정상적인 시기인 2주령에서 시작하여 30 mg/kg/일의 용량으로 경구 투여된 경우(도 6a) 사구체와 간질성 섬유화 모두 개선하였다. 섬유화는 7주령에서 콜라겐 및 피브로넥틴 면역조직화학적 맹검 평가를 사용하여 평가하였다. 화합물 1은 또한 치료 개입으로 간주될 수 있는, 5주령에서 투약이 개시되었을 때 섬유화를 개선하였다.

[0476] 도 6a는 알포트 증후군 및 만성 신장 질환의 Col4A3 결핍 마우스 모델에서 신장 섬유화를 반영하는 사구체 경화증(왼쪽) 및 간질성 섬유화(오른쪽)의 스코어를 나타낸다. 2주령 또는 5주령부터 시작하여 30 mg/kg의 화합물 1을 경구 투여한 후 7 주령에서 샘플을 채취하였다(** $p < 0.01$).

[0477] **실시예 B-15: 신장 섬유화를 위한 다른 항섬유화제와의 조합**

[0478] LOXL2 억제제는 알포트 증후군을 포함하는 만성 신장 질환을 위한 다른 약물과 조합하여 사용될 수 있다. 안지오텐신 II 전환 효소(ACE) 억제제 및 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)는 신장 질환 환자에게 자주 사용된다. LOXL2 억제제는 2-3 주령에서 예방적으로 시작하여 단독으로 및 라미프릴(ACE 억제제) 또는 칸데사르탄(ARB)과의 조합으로 시험된다. 예방적 투약 후 효과적이면, 치료적 투약 방식(4-6 주령에서 시작)으로 조합 연구가 시행될 것이다. 섬유화는 상술한 바와 같이 조직학적으로 사용하여 측정되며 신장 기능은 단백뇨 및/또는 혈청 BUN을 사용하여 측정된다. 생존에 대한 조합 요법의 효과도 상술한 바와 같이 측정한다. 조합 요법은 효능이 어느 하나의 약제 단독보다 큰 경우, 또는 어느 하나의 약물에 필요한 용량이 감소하고 이에 따라 부작용 프로파일이 개선되는 경우에 유리하다.

[0479] **실시예 B-16: 마우스 동소 유방암(Mouse Orthotopic Breast Cancer) 모델**

[0480] 화합물 1을 인간 유방암의 동소 마우스 모델에서 평가하였다. 종양 스톡은 5×10^6 세포/100 μ L의 농도로 MDA-MB-435-GFP 세포를 누드 마우스의 옆구리에 피하(s.c.) 주사하여 제작하였다. s.c. 종양이 50-100 mm^3 에 도달하였을 때, 종양을 채취하여 1 mm^3 단편으로 절단하였다. 2개의 종양 단편을 각 마우스의 유방 지방체로 이식하였다. 평균 원발 종양 용적이 100 mm^3 에 도달하면 화합물 1을 60 mg/kg/일의 용량으로 경구 투여하였다. 도세탁셀을 양성 대조군으로 4주 동안 주 1회 10 mg/kg을 정맥내 주사하였다. 종양 크기는 디지털 캘리퍼스를 사용하여 측정된 W 및 L로 수식 $(W^2 \times L) \times \frac{1}{2}$ 을 사용하여 수직 부 치수(W) 및 주 치수(L)의 측정으로부터 계산하였다. 4주 후 마우스를 도살하였다. 화합물 1은 4주에서 용적이 통계적으로 유의하게 35% 감소하여 종양 성장을 약화시켰다.

[0481] 도 6b는 누드 마우스의 유방 지방체에 임플란트된 MDA-MB-435-GFP 세포를 갖는 동소 인간 유방암 모델에서 종양 용적을 나타낸다. 종양 용적은 4주 연구 동안 매주 측정하였다(*** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$).

[0482] **실시예 B-17: 피부 및 폐 섬유화의 마우스 피하 블레오마이신 모델**

[0483] 마우스의 등에서 1 부위(50-100 μ g bleo/부위) 또는 2 부위(50 μ g bleo/부위)에 피하 주사로 블레오마이신을 투여하여 피부 및 폐 섬유화를 암컷 C57Bl/6 마우스에서 유발시킨다. 2 부위 모델에 대하여, 동물을 이소플루란

으로 마취하고 블레오마이신(100 μ l, 또는 PBS 대조)을 28일 동안 매일 동일 부위에 주사하여 피부 및 폐 섬유화를 유발시킨다. 단일 부위 모델에서, 마우스를 결박하고 지워지지 않는 마커를 사용하여 확인된 동일한 위치에 주사한다. 마우스는 블레오마이신 주사 전(예방적 투약) 또는 블레오마이신 주사 후 7-14일(치료적 투약)에 비히클 또는 시험 화합물을(1일 내지 1시간) 경구, 복강 내, 정맥내 또는 피하로 전처리한다. 연구 종료시에 동물을 안락사시켜 체중을 재고, 혈액(혈장의 단백질을 위해) 및 기관지 폐포 세척액을 수집하고 후속 분석을 위해 냉동시킨다. 폐는 적출하여 무게를 잰 후 히드록시프롤린 어세이를 사용하는 콜라겐 함량을 결정하기 위해 PBS 중에서 균질화하거나 또는 10% 포르말린 점적주입에 의해 팽창 및 고정시키고 트리크롬 또는 피크로시리우스 레드 염색으로 조직학적 검사를 위해 준비하였다. 피부 생검은 6 mm의 진피 펀치 생검(Acuderm)을 사용하여 각각의 주사 부위에서 채취한다. 하나의 펀치 생검을 스폰지와 함께 카세트에 끼우고, 포르말린 속에 넣으며 H&E, 트리크롬 및/또는 피크로시리우스 레드 조직학적 염색에 의한 조직학적 검사를 위해 준비한다. 다른 펀치 생검을 0.5ml의 PBS에 넣고 미세 가위를 사용하여 세절한다. 이어서 500 μ L의 12N HCl을 첨가하고, 샘플을 120℃에서 밤새 가열한다. 산 가수분해 후 25-100 μ L의 상층액을 건조시키고, 25 μ L의 물에 재현탁하며, 0.5 mL의 클로라민 T 용액(6.5mL ddH₂O + 1mL n-프로판올+ 2.5 mL 1M 소듐 아세테이트 중의 140mg의 클로라민 T)을 첨가하여 히드록시프롤린 함량을 결정하고 실온에서 20분 동안 인큐베이션 하였다. 인큐베이션 후, 0.5mL의 에틀리히 용액(7 mL n-프로판올 + 2.88 ml 60% 과염소산 및 0.12 mL ddH₂O 중의 1.48 g의 4-(디메틸아미노)벤즈알데히드))을 첨가하고 65℃에서 15분 동안 인큐베이션 후 550nm에서 흡광도를 관측한다. 각각의 피부 생검 중의 히드록시프롤린의 농도는 히드록시프롤린(Sigma에서 구입) 표준 곡선으로부터 결정된다.

[0484] **실시예 B-18: 간 섬유화의 쥐/마우스 CCl₄ 모델**

[0485] 간 섬유화는 4-8주 동안 주 2회 옥수수유 중에서 희석된 CCl₄(0.5-2 ml/kg 체중)의 복강 내 투여에 의해 또는 증대하는 용량 프로토콜을 사용하여 주 2-3회 경구 투여에 의해 마우스(Balb/c 또는 C57Bl/6)에서 유발시킨다 [문헌(Popov *et al.* 2011 Gastroenterology; 140(5): 1642-1652.)]. 간 섬유화는 6-12 주 동안 주 2 회 복강 내 투여(1-2.5 ml/kg) 또는 오일(광물, 올리브 또는 옥수수) 중의 경구 투여에 의해 쥐에서 유발시킨다. LOXL2 억제제는 초기 CCl₄ 투약 전 1일 내지 1시간에(예방적 투약) 또는 초기 CCl₄ 투약 후 1-4 주에(치료적 투약) 경구, 복강 내, 정맥내 또는 피하로 전달된다. 연구의 종료시에, 이소플루란 하에 흉강을 열어 마우스를 도살하고, 심장 천자를 통해 EDTA 배큐테이너 튜브로 혈액을 흡인하고, 간을 채취한다. 간의 일부는 H&E 염색 및 피크로시리우스 레드 염색에 의한 염증 및 섬유화의 후속하는 조직병리학적 분석을 위해 10% 중성 완충 포르말린에 고정시킨다. 잔류하는 조직은 후속하는 총 콜라겐 함량의 히드록시프롤린 분석을 위해 -80℃에서 급속 냉동시킨다.

[0486] **실시예 B-19: 담관 섬유화의 마우스 Mdr2 녹아웃 모델**

[0487] 간 질환은 8 내지 12주령의 가교 섬유화/조기 경화증을 갖는 BALB/c.Mdr2^{-/-} 마우스 모델에서 발병한다[문헌(Ikenaga *et al.* 2015 Am J Pathology, 185: 325-334)]. 생후 6주에서 시작하여 화합물 1을 30 및 60 mg/kg/일의 용량으로 BALB/c.Mdr2^{-/-} 마우스에게 6주간 1일 1회 경구로 전달하였다. 연구의 종료시에, 마우스를 정밀 기화기를 통해 이소플루란(1.5% v/v)으로 마취하였다. 개복술 후, 문맥으로 충실도가 높은 압력 카테터를 삽입하고 5분 동안 압력 신호를 측정함으로써 문맥압을 직접 측정하였다. 간(ALT, AST, ALP 및 빌리루빈) 및 신장(크레아티닌) 생화학 분석을 위해 혈청을 수집하였다. 간의 일부를 H&E 염색 및 피크로시리우스 레드 염색에 의한 염증, 피사 및 섬유화의 조직병리학적 분석을 위해 10% 중성 완충 포르말린에 고정하였다. 콜라겐 면적 분석은 색 감산(color subtraction) 및 처리된 이미지의 임계점을 통해 비특이적 염색으로부터 적색 염색된 콜라겐을 분리하는 알고리즘을 사용하여 피크로시리우스 레드 염색 이미지로부터 측정하였다. 절편을 각각의 세트에 대하여 동일한 임계값을 사용하여 무작위 순서로 분석하였다. 분석 후 데이터를 분리하여 군 할당을 확인하였다. 콜라겐 함량은 히드록시프롤린 분석을 사용하여 간 조직의 일부로부터 결정하였다.

[0488] 화합물 1은 피크로시리우스 레드 염색의 변화에 의해 측정되는 바와 같이, 6 주령에서 시작하여 12주령까지 계속 30 또는 60 mg/kg QD 중 어느 하나로 투약된 경우, 간 섬유화를 감소시켰다. 두 용량 수준은 간의 섬유화 영역에서 유사한 감소를 나타내었다. rAB0023을 사용한 치료는 섬유화를 감소시키는 경향을 보여 주었지만 통계적으로 유의한 개선을 초래하지는 않았다. 도 7은 피크로시리우스 레드 염색으로 염색된 바의 섬유화 면적의 경향을 나타낸다(** 1원 ANOVA에 이어 던넬트 시험 대 비히클 처리 마우스를 사용하여 ** p < 0.01).

[0489] **실시예 B-20: 마우스에서 간 섬유화의 티오아세트아미드(TAA) 모델**

[0490] 간 섬유화는 200 mg/kg 3x/주의 용량으로 티오아세트아미드(TAA)의 복강 내 주사에 의해 수컷 C57Bl/6 마우스에

서 유발시켰다. 화합물 1을 TAA 투여 개시 후 3주 또는 6주에서 시작하는 치료로 30 mg/kg QD의 용량으로 경구 투여하였다. 간 섬유화는 TAA 개시 12주 후에 연구하였다. 연구의 종료시에, 이소플루란 하에 개복술을 수행하여 마우스를 도살하고, 심장 천자를 통해 EDTA 배큐테이너 튜브로 혈액을 흡인하고, 간을 채취하였다. 간의 일부는 H&E 염색 및 피크로시리우스 레드 염색에 의한 염증 및 섬유화의 후속하는 조직병리학적 분석을 위해 10% 중성 완충 포르말린에 고정시켰다. 잔류하는 조직은 후속하는 총 콜라겐 함량의 히드록시프롤린 분석 또는 mRNA 분석을 위해 -80℃에서 급속 냉동시켰다. 혈청은 간 기능의 측정으로써 간 생화학(ALT, AST, ALP 및 빌리루빈)의 분석을 위해 수집하였다.

[0491] 화합물 1은 피크로시리우스 레드 염색의 변화에 의해 측정되는 바와 같이, TAA 개시 후 3주 또는 6주에서 시작하여 30 mg/kg/일로 투약된 경우, 간 섬유화를 감소시켰다. TAA 치료의 12주에서 섬유화의 감소가 투약을 3주에서 개시하였을 때 더 크다는 것은 초기 단계에서 섬유화를 치료하는 것이 더 우수함을 시사하는 것이다. 도 8은 피크로시리우스 레드 염색으로 염색된 바의 섬유화 면적의 정량을 나타낸다(1원 ANOVA에 이어 던넛 시험 대 TAA 비히클 처리 마우스를 사용하여 각기 **, *** p<0.01, p<0.001).

[0492] **실시예 B-21: 비알코올성 지방간염(NASH)의 규정식 유발 모델**

[0493] 비알코올성 지방간염(NASH) 표현형은 수컷 C57B1/6J 마우스에게 AMLN 규정식(D09100301, 연구용 규정식(Research Diet), US)(40% 지방(18% 트랜스 지방), 40% 탄수화물(20% 프룩토오스) 및 2% 콜레스테롤)을 연구 시작 전 및 연구 기간 동안 26-35주 급식시킴으로써 유발된다. 마우스를 마취 하에 간 생검을 수행하고 현저한 지방증 및 섬유화가 있는 마우스를 효능 연구에 동원한다. LOXL2 억제제를 경구, 복강 내, 정맥내 또는 피하로 12 주간 30-100 mg/kg/일로 투여한다. 연구 종료 시에 또는 종료 전에, 대사 상태의 척도로서 ALT, 트리글리세리드, 총 콜레스테롤, 혈당 및 인슐린을 측정하기 위해 꼬리 정맥을 통해 혈액을 샘플링한다. 연구의 종료시에, 이소플루란 하에 흉강을 열어 마우스를 도살하고, 심장 천자를 통해 EDTA 배큐테이너 튜브로 혈액을 흡인하고, 간을 채취한다. 간의 일부는 H&E, 트릭롬 또는 피크로시리우스 레드 염색에 의한 염증 및 섬유화의 후속하는 조직병리학적 분석을 위해 10% 중성 완충 포르말린에 고정시킨다. 잔류하는 조직은 후속하는 총 콜라겐 함량의 히드록시프롤린 분석, 총 콜레스테롤, 간 트리글리세리드 및 mRNA 분석을 위해 -80℃에서 급속 냉동시켰다.

[0494] **실시예 B-22: 고지방 함량이 보충된 콜린 결핍, 아미노산 한정(CDAA) 규정식을 통해 유발된 NASH의 마우스 모델**

[0495] 간 섬유화는 6 주령에서 시작하는 60% kcal % 지방 및 0.1% 메티오닌을 함유하는 콜린-결핍 L-아미노산 한정 고지방 규정식(CDAAHFD: choline-deficient L-amino acid-defined high-fat diet)(연구용 규정식 C/N A0607130 2)을 C57B1/6 마우스에게 급식시킴으로써 유발시킨다. 4-6 주령 동안 규정식에 들어가면, 마우스는 간 기능을 저하시키는 것 및 높은 빌리루빈 수준을 갖는 것에 대하여 스크리닝된다. 잔류하는 마우스는 군으로 할당되고 투약이 개시된다. LOXL2 억제제를 추가로 8-12주 동안 30-100 mg/kg/일에서 경구, 복강 내, 정맥내 또는 피하로 투여한다. 연구의 종료시에, 이소플루란 하에 흉강을 열어 마우스를 도살하고, 심장 천자를 통해 EDTA 배큐테이너 튜브로 혈액을 흡인하고, 간을 채취한다. 간의 일부는 H&E, 트릭롬 및/또는 피크로시리우스 레드 염색에 의한 염증 및 섬유화의 후속하는 조직병리학적 분석을 위해 10% 중성 완충 포르말린에 고정시킨다. 잔류하는 조직은 후속하는 총 콜라겐 함량의 히드록시프롤린 분석, 총 콜레스테롤, 간 트리글리세리드 및 mRNA 분석을 위해 -80℃에서 급속 냉동시킨다.

[0496] **실시예 B-23: 간 섬유화 및 NASH에서 조합 연구**

[0497] LOXL2 억제제는 간 섬유화 및 NASH를 위한 다른 약물과 조합하여 사용될 수 있다. ASK1 억제제는 현재 임상에서 다수의 섬유화 징후에 대하여 연구 중이며, 설치류의 간 섬유화 모델에서 효능을 입증하고 있다. LOXL2 억제제는 TAA 및 CDAA-HFD 모델을 포함하는 상술한 간 섬유화의 모델에서 단독으로 및 ASK1 억제제와의 조합으로 시험된다. JNK1은 설치류 모델에서 항섬유화 효능을 입증하는 억제제가 있는 ASK1 하류의 프로-섬유화 키나아제이다. JNK1 억제제는 IPF에 대해 임상적으로 조사하고 있다. LOXL2 억제제는 TAA 및 CDAA-HFD 모델을 포함하는 상술한 간 섬유화의 모델에서 단독으로 및 JNK1 억제제와 조합하여 시험한다. 추가의 조합은 FXR 작용제(OCA), PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ 작용제 및 길항제(GFT505); CCR2/5 이중 길항제(세니크리비록); 갈렉틴-3(GR-MD-02)를 표적으로 하는 약물, ACC-억제제(NDI-010976)와의 LOXL2 억제제를 포함한다. 효능은 예방적 투약 또는 치료적 투약 방식(4-6주령에서 시작함)을 사용하여 평가된다. 섬유화는 상술한 바와 같이 조직학적으로 사용하여 측정되며 간 기능은 간 효소를 사용하여 측정된다. 조합 요법은 효능이 어느 하나의 약제 단독보다 큰 경우, 또는 어느 하나의 약물에 필요한 용량이 감소하고 이에 따라 부작용 프로파일의 개선되는 경우에 유리하다.

[0498] **실시예 B-24: 마우스의 눈에서 레이저 유발된 맥락막 혈관신생**

- [0499] 레이저 유발된 맥락막 혈관신생(CNV)은 연령 관련 황반 변성과 관련된 섬유화에 대한 반 급성 모델이다. C57B1/6 마우스는 케타민/자일라진 콕테일을 사용하여 마취하고 트로피카마이드로 이들의 동공을 확장시킨다. 슬릿 램프 전달 시스템에서 녹색 레이저를 사용하여 시신경 유두(optical disk) 주위의 다수의 위치에서 레이저 화상이 유발된다. 윤활 점안제를 각각의 반점 사이에 적용하고, 동물을 통증 및 고통의 징후에 대해 모니터링한다. 각 동물의 한쪽 눈은 레이저 치료를 수행하고 반대 측 눈은 상처입지 않은 대조로 작용한다. 연구의 종료시(레이저 치료 후 14-42 일), 마우스는 CO₂ 질식 및 경추 탈구가 수행된다. 눈을 적출하고 1% 파라 포르말데히드 또는 10% 포르말린에 밤새 고정하며 파라핀에 포매한다. 조직학적 절편은 표준 H&E 염색, 트리크롬 또는 피크로시리우스 레드 염색 및 다양한 면역조직화학 염색을 포함한 다중 파라미터에 대하여 염색한다: 즉, 혈관에 대해서는 항 CD31, 아교 세포에 대해서는 항 원섬유 산성 단백질(anti-fibrillary acidic protein), 염증성 세포 침윤에 대하여 항 CD45. 일부 연구에서, 혈관 신생 및 혈관의 완전성은 2분 동안 FITC 표지된 텍스트란으로 안구후 관류를 사용하여 평가하며; RPE- 맥락막/공막 복합체를 해부하고 슬라이드 상에 평평하게 탑재하여 형광 및 혈관 영역을 분석한다. LOXL2 억제제는 경구, 복강 내, 정맥내, 피하로 30-100 mg/kg/일로 투여되거나 또는 유리체 내 또는 용액 중의 눈에 국소적으로 주사된다.
- [0500] **실시예 B-25: 섬유모세포 유사 활막세포(FLS) 침윤에 대한 LOXL2 억제제의 효과**
- [0501] LOXL2 억제제 화합물의 효과는 FLS 침윤 연구에서 시험될 것이다. FLS 침윤 연구는 세포가 매트릭스 젤을 통해 침입하는 2 챔버 모델이다. 이러한 시험관 내 어세이는 생체 내에서 관절 손상과 관련된다[문헌(Tolboom TC, *et al.* Invasiveness of fibroblast-like synoviocytes is an individual patient characteristic associated with the rate of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 52: 1999-2002 (2005))].
- [0502] 간략하게, FLS 세포주(RA 및 설치류 FLS 세포주)를 상부 챔버에 놓는다. 24 시간의 기간에 걸쳐 세포는 매트릭스 젤 층을 통해서 침입한 후, 상부 챔버의 기저부에서 기공을 통과한다. 상부 챔버의 저부를 염색하고 세포수를 계산한다.
- [0503] 실험을 반복하지만 이번에는 FLS 세포주를 증가하는 농도의 LOXL2 억제제 화합물로 전처리한다. 예를 들어, 세포주는 화합물에 의해 효율적인 결합을 허용하도록 하기 위해 약 1-2 시간 동안 LOXL2 억제제 화합물로 전처리하고 그 후 매트릭스젤층을 덮어 상부 챔버에 놓는다.
- [0504] **실시예 B-26: 콜라겐 유발 관절염(CIA) 모델 시스템**
- [0505] LOXL2 억제제 화합물의 효과의 비제한적인 예를 하기에 기술한다.
- [0506] 이 실시예에서, 마우스 모델 시스템에서 콜라겐 유발 관절염의 발병에 대한 LOXL2 억제제의 효과가 평가된다. DBA/1 마우스 계통은 CIA에 매우 감수성이 높기 때문에 사용된다. 0 일차 및 21 일차에, 모든 동물에게 0.1ml의 II형 콜라겐/완전 프로인트 애주번트(CFA: Complete Freund's Adjuvant) 유화액 중 200 µg의 콜라겐을 꼬리에 피내 주사를 수행한다. 주사 위치는 꼬리의 기저부로부터 대략 1 cm의 꼬리 쪽 거리이다.
- [0507] 모두 평균 체중의 ± 20% 이내의 6-7 주령의 수컷 DBA/1 마우스를 3가지 치료군 중 하나에 무작위로 할당한다. 1 군은 비히클 대조군이다. 이 군에서 동물은 16 일차로부터 1일 1회, 10 ml/kg의 비히클(0.5% 메틸 셀룰로오스)을 경구(PO)로 수용한다. 양성 대조군인 2 군 동물은 16 일차로부터 1일 1회, 0.05 mg/kg 텍사메타손을 10 ml/kg에서 PO로 수용한다. 3 군에서 동물은 16 일차로부터 1일 1회 또는 2회, 0.5-60 mg/kg LOXL2 억제제 화합물을 수용한다. 연구는 35 일차에 종료하고 모든 잔류 동물은 이소플루오레인 하에서 방혈한 후 경추 탈구시킨다.
- [0508] 마우스를 0 일차 및 16 일차에, 그 후 연구의 종결까지 매일 말초 관절에서 관절염 유발 반응의 징후에 대해 시험한다. 관절염 반응은 각각의 발(paw)에 대해 다음과 같이 중증도의 상승 스케일로 등급이 지정된다:
- [0509] 등급 0: 무반응, 정상.
- [0510] 등급 1: 뒷발 또는 앞발의 2개소의 관절이 미만성 홍반 및 부기(swelling)를 앓거나 경미하게 있음.
- [0511] 등급 2: 뒷발 또는 앞발의 3개소의 관절이 미만성 홍반 및 부기를 앓거나 중등도로 있음.
- [0512] 등급 3: 뒷발 또는 앞발의 4개소의 관절이 미만성 홍반 및 부기를 앓거나 뚜렷하게 있음.
- [0513] 등급 4: 발 전체가 중증 미만성 홍반 및 중증 부기를 앓고, 손가락을 구부리지 못함.

- [0514] 임상 시험을 0 일차, 16 일차 및 그 후 매일 수행한다. 관측은 피부, 털(fur), 눈, 점막의 변화, 분비물 및 배설물(예컨대, 설사)의 발생 및 자율 활동(예컨대, 눈물흘림, 타액 분비, 입모(piloerection), 동공 크기 및 비정상적인 호흡 패턴)을 포함한다. 보행, 자세 및 취급에 대한 반응의 변화, 뿐만 아니라 이상한 행동, 떨림, 경련, 수면 및 혼수도 기록된다.
- [0515] 동물은 0 일차에 꼬리 주사 직전에, 다시 16 일차, 및 그 후 연구 종료까지 매주 3회 체중을 측정한다.
- [0516] 실험적 관절염의 지표로서, 두 뒷 발의 두께를 0 일차, 16 일차 및 그 후 매일 측정한다. 좌우의 발을 다이얼 캘리퍼스(Kroeplin, 독일 뮌헨 소재)를 사용하여 발가락 바로 위 및 종골(calcaneum) 아래에서 배복 방향(dorso-ventrally)으로 측정한다.
- [0517] 연구의 종료시에, 35 일차에 잔류하는 모든 동물에서 발을 제거하고, 피부를 벗기고 10% 중성 완충 포르말린에 고정한다. 얇은 절편을, 염증, 판누스 형성, 연골 손상 및 골 흡수에 대하여 H&E 염색에 의해 조직학적으로 분석한다.
- [0518] 임의의 관찰된 효과의 유의성을 결정하기 위한 데이터의 평가는 주로 ANOVA에 이은 Tukey 사후 분석(Excel용 Winsat 2005.1)에 의한 관절염 스코어, 체중 및 발 두께 측정에 대한 평균 군 값의 비교에 근거한다.
- [0519] **실시예 B-27: 폐 섬유화에 대한 임상적 시도**
- [0520] 인간에서의 폐 섬유화에 대한 임상적 시도의 비제한적 예가 하기에서 기술된다.
- [0521] 목적: 이 연구의 목적은 폐 섬유화 환자의 치료에서 단일 약제로서 또는 조합으로서의 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 효능을 평가하고, 단일 약제로서 또는 조합으로서의 화합물이 야기할 수 있는 임의의 부작용에 대한 정보를 수집하며, 단일 약제로서 또는 조합으로서의 화합물의 약물동력학적 성질을 평가하는 것이다.
- [0522] 인터벤션: 환자는 하루에 100-2000 mg의 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 단일 약제로서 또는 조합으로 투여받는다.
- [0523] 상세한 설명: 환자는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 단일 약제로서 또는 조합으로 1일 1회 또는 2회 경구로 제공받을 것이다. 각각의 투약 주기 전에, 신체 검사, 혈액 검사 및 임의의 부작용의 평가를 수행할 것이다.
- [0524] 1차 성과 측정: 사망이 없거나 또는 적어도 10%의 FVC로 베이스 라인으로부터의 감소로서 정의되는 무 진행 생존(progression-free survival).
- [0525] 2차 성과 측정: IPF의 급성 악화의 수; 건강 관련 삶의 질; 베이스라인으로부터의 휴식 시 및 운동 시의 PO_2 ; 베이스라인으로부터의 휴식 시 및 운동 시의 $P(A-a)O_2$; 베이스라인으로부터의 예측된 FEV1; 베이스라인으로부터 FVC에 대한 1초간의 강제 호기량(FEV1: forced expiratory volume in one second); 베이스라인으로부터 플레티스모그래픽(plethysmographic) 폐 용량; 베이스라인으로부터 일산화 탄소에 대한 확산능(DLco); 베이스라인으로부터 6분 보행 시험: 6분 보행의 끝에, 휴식 및 6 분 SpO_2 , 88% 이하까지의 포화도 저하의 유무, 보행 거리; 변형 전후의 보그(Borg) 호흡 곤란 스코어; 베이스라인으로부터, 2 명의 독립적인 흉부 방사선과 의사에 따라, HRCT에서 폐 섬유화의 정도에 대한 스코어링; 부작용의 수와 심각성.
- [0526] 자격: 40세 내지 80세인 남성 및 여성 대상.
- [0527] 포함 기준: 적어도 3개월 동안 IPF의 임상 증상; 예측된 값의 50 내지 90% 사이의 강제 폐 활량(FVC); 예측된 값의 적어도 35%의 DLco; 휴식 시에 주위의 공기를 호흡하면서 $PaO_2 > 55$ mm Hg; IPF의 명확한 기준 또는 추정 기준을 나타내는 고해상도 컴퓨터 단층 촬영(HRCT: High-resolution computed tomography).
- [0528] 배제 기준: 알려진 섬유 형성제(조류, 곰팡이, 석면, 방사선 및 폐 섬유화를 야기하는 것으로 알려진 약물(아미오다론, 니트로푸란토인, 블레오마이신, 등))에 임상 적으로 유의한 노출; 신경 섬유종증, 헤르만스키-푸들라크 증후군, 대사성 기억 장애 등의 병력; 열, 체중 감소, 근육통, 관절통, 피부 발진, 관절염의 병력; 등록 전 1주일 이내의 활발한 감염; 간질성 폐 질환의 대안적인 원인; 기관지 확장제 사용 후 0.6 미만의 FVC에 대한 1초간의 강제 호기량(VEF1)의 비; 예측 값의 120% 초과 잔류 용량(이용 가능한 경우); 기관지 폐포 세척(BAL) 중 20% 초과 림프구 또는 호산구(이용 가능한 경우); 경기관지 또는 수술 생검에서의 육아종, 감염 또는 악성 종양(이용 가능한 경우); 아자티오프린, 프레드니솔론(적어도 3개월 동안 >0.5 mg/kg/일 이상), 시클로포스파미드

또는 신규 생명 공학 약물을 사용한 이전의 요법; 불안정한 심혈관 또는 신경 질환; 비제어된 당뇨병; 임신; 수유; 연구자에 의해 예측된 바의 내년 안에 사망 가능성; 백혈구 수 < 4000/mm³; 혈소판 수 <100000/mm³; 헤마토크리트(Hematocrit) <30% 또는 > 59%; 정상 범위의 상한의 3배 초과인 간 효소; 크레아티닌 수준 > 1.5 mg/dL; 알부민 수준 <3 g/dL; 환자 또는 보호자의 사전 동의에 대한 서명 거부.

[0529] **실시예 B-28: 간 섬유화에 대한 임상적 시도**

[0530] 인간에서의 간 섬유화에 대한 임상적 시도의 비제한적 예가 하기에서 기술된다.

[0531] **목적:** 이 연구의 목적은 간 섬유화 환자의 치료에서 단일 약제로서 또는 조합으로서 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 효능을 평가하고, 단일 약제로서 또는 조합으로서의 화합물이 야기할 수 있는 임의의 부작용에 대한 정보를 수집하며, 단일 약제로서 또는 조합으로서의 화합물의 약물동력학적 성질을 평가하는 것이다.

[0532] **인터벤션:** 환자는 하루에 100-2000 mg의 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 단일 약제로서 또는 조합으로 투여받는다.

[0533] **상세한 설명:** 환자는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 단일 약제로서 또는 조합으로 1일 1회 또는 2회 경구로 제공받을 것이다. 각각의 투약 주기 전에, 신체 검사, 혈액 검사 및 임의의 부작용의 평가를 수행할 것이다.

[0534] **1차 성과 측정:** 간 효소(ALT, AST, ALP), 간 생검

[0535] **2차 성과 측정:** 약물역학적 마커는 하기를 포함할 수 있다: mRNA 발현을 통한 조직 PD 마커, 오토탁신, LOXL2, LOX, 기타 LOXL 단백질, α SMA, 콜라겐 1A1, NF-κB1, 카스파제 1, SMAD, 및 NOD; 혈청 및 혈장 PD 마커는 하기를 포함한다: AST/혈소판 비 지수(APRI: AST-to-platelet ratio index), 오토탁신 활성, LOXL2의 농도, 오스테오폰틴, 히알루론산, CXCL 9, 10 및 11, MMP1, MMP3, MMP9, TIMP1, CD40L, TGF-β1, ET-1, VEGF, GAL3, IL-6/IL-8/TNF α /IFN γ, α2-매크로글로불린, 아포리포단백질 A1, PINP, PIIINP, PVCP-1230, PDGF; 간 구조 및 섬유화 마커에 대한 만성 투약의 효과 평가; 화합물의 다중 용량의 투여에 기인하는 유해 사례의 발생.

[0536] **자격:** 18세 내지 60세인 남성 및 여성 대상.

[0537] **포함 기준:** 간 생검에 대한 Metavir 스코어에 의한 1-3기 섬유화; 체질량 지수 <36 kg/m².

[0538] **배제 기준:** 과거 또는 현재의 간 대상부전(hepatic decompensation)의 임의의 증거; 현재 아페타민, 코카인, 아편 또는 알코올을 남용하고 있는 대상; 임상적으로 유의한 심장 질환; 스크리닝 전 5년 이내에 비 흑색종성 피부암 이외의 암의 병력; 제어되지 않은 전신성 곰팡이, 박테리아, 바이러스 또는 기타 감염; 치료 전 단계의 28일 이내에 전신 면역 억제제의 사용; 치료 전 단계의 28일 이내에 C형 간염이나 B형 간염 바이러스에 대한 승인된 요법의 사용; 임신 또는 수유중; 연구 1 일의 가장 최근 6 개월 이내에 출혈 소인의 병력.

[0539] **실시예 B-29: 지방 간 질환/지방증(NAFLD, NASH)에 대한 임상적 시도**

[0540] 인간에서의 지방 간 질환/지방증에 대한 임상적 시도의 비제한적 예가 하기에서 기술된다.

[0541] **목적:** 이 연구의 목적은 간세포 암종 환자의 치료에서 단일 약제로서 또는 조합으로서 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 효능을 평가하고, 단일 약제로서 또는 조합으로서의 화합물이 야기할 수 있는 임의의 부작용에 대한 정보를 수집하며, 단일 약제로서 또는 조합으로서의 화합물의 약물동력학적 성질을 평가하는 것이다.

[0542] **인터벤션:** 환자는 하루에 10-2000 mg의 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 단일 약제로서 또는 조합으로 투여받는다.

[0543] **상세한 설명:** 환자는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 단일 약제로서 또는 조합으로 1일 1회 또는 2회 경구로 제공받을 것이다. 각각의 투약 주기 전에, 신체 검사, 혈액 검사 및 임의의 부작용의 평가를 수행할 것이다.

[0544] **자격:** 21세 내지 80세인 남성 및 여성 대상.

[0545] **포함 기준:** 임상적으로 확인된 비 알코올성 지방간 질환 또는 비 알코올성 지방 간염의 진단을 받은 환자; 무작위 전 90일 이내에 얻은 간 생검 및 4 이상의 비 알코올성 지방간 질환 활성 스코어(NAS)를 근거로 한 확정 또

는 추정 비 알코올성 지방간염(NASH)의 조직학적 증거.

[0546] 배제 기준: 현재 또는 과거의 유의한 알코올 섭취, 무작위 배정 전년도에서 2주 초과 동안 병력으로 비알코올성 지방간 질환(NAFD) 관련 약물의 사용(아미오다론, 메토트렉세이트, 전신 글루코코르티코이드, 테트라사이클린, 타목시펜, 호르몬 대체에 사용되는 더 많은 용량의 에스트로겐, 아나볼릭 스테로이드, 발프로산, 및 기타 공지의 간독소), 사전 또는 계획된 (연구 기간 동안) 비만 수술(예컨대, 위성형술, 루엔와이 위 우회술(roux-en-Y gastric bypass), 등록 전 60 이내에 헤모글로빈 A1c가 9.5% 이상인 것으로 정의된 비제어성 당뇨병, 간 생검에서 경화증의 존재, 100,000/mm³ 미만의 혈소판 수; 하기 이상 중 어느 하나의 존재에 의해 정의되는 간 대상부전의 임상적 증거: 3.2 그램/데시리터(g/dL) 미만의 혈청 알부민, 1.3 초과의 INR(international normalized ratio: 국제 표준화 비), 데시리터 당 1.3 밀리그램 초과의 직접 빌리루빈(mg/dL), 식도 정맥류, 복수증 또는 간성 뇌증의 병력; 다른 형태의 만성 간 질환의 증거: B형 간염 표면 항원(HBsAg)의 존재에 의해 정의되는 바의 B형 간염, C형 간염 바이러스(HCV) 리보핵산(RNA)의 존재에 의해 정의되는 C형 간염 또는 양성 C형 간염 항체 (항 HCV), 호환성 간 조직학, 원발성 담관 경화증, 원발성 경화성 담관염, 윌슨병, 알파-1-항트립신(A1AT) 결핍증, 혈액소침착증 또는 철 과부하의 병력, 전형적인 노출 및 병력을 근거로 정의된 바의 약물 유발성 간 질환, 공지의 담관 폐색, 의심 또는 입증된 간암, 비알코올성 지방간염(NASH) 이외의 임의의 다른 유형의 간 질환으로 정의된 바의 진행중인 자가면역 간 질환의 증거; 300 단위/리터(U/L) 초과의 혈청 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT); 2.0 mg/dL 이상의 혈청 크레아티닌; 등록 전 90일 이내에 우르소데옥시콜산(우르소디올(Ursodiol), 우르소(Urso))의 사용; 간 생검을 안전하게 얻을 수 없음, 담관 전환의 병력, 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염에 대한 알려진 양성; 임신, 계획 임신, 시도 동안 임신 가능성 및 효과적인 피임을 사용할 의욕 없음, 모유 수유.

[0547] 1차 성과 측정: 간 기능 시험, 간 생검, NAS 스코어

[0548] 2차 성과 측정: 섬유화 바이오마커, 간 이미징(초음파, MRI), 인슐린 저항성 HOMA-IR로 측정된 바의 인슐린 저항성, 지질 패널.

[0549] 실시예 B-30: 췌장암에 대한 임상적 시도

[0550] 인간에서의 췌장암에 대한 임상적 시도의 비제한적 예가 하기에서 기술된다.

[0551] 목적: 이 연구의 목적은 췌장암 환자의 치료에서 단일 약제로서 또는 조합으로서 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 효능을 평가하고, 단일 약제로서 또는 조합으로서의 화합물이 야기할 수 있는 임의의 부작용에 대한 정보를 수집하며, 단일 약제로서 또는 조합으로서의 화합물의 약물동력학적 성질을 평가하는 것이다.

[0552] 인터벤션: 환자는 하루에 100-2000 mg의 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 단일 약제로서 또는 조합으로 투여받는다.

[0553] 상세한 설명: 환자는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 단일 약제로서 또는 조합으로 1일 1회 또는 2회 경구로 제공받을 것이다. 각각의 투약 주기 전에, 신체 검사, 혈액 검사 및 임의의 부작용의 평가를 수행할 것이다.

[0554] 자격: 진행성 췌장암이 있는 21세 내지 80세인 남성 및 여성 대상.

[0555] 포함 기준: 측정 가능한 진행성 췌장암종의 방사선 사진 또는 임상적 증거(II기, II기, IV기). 대상은 적어도 직경 2 cm의 측정 가능한 질환을 가져야 한다. 0 또는 1의 ECOG 수행도.

[0556] 배제 기준: 대상이 1년 또는 그 이상 동안 질환이 없었다면 악성 종양(기저 세포 암 또는 편평 세포 암종 또는 유방의 제자리 암종 제외)의 사전 병력. 경미하거나 또는 중증인 심장 질환; 활발한 감염; 임신 중이거나 수유 중이 아님; 음성 임신 테스트; 가임 환자는 연구 치료 완료 후 ≥3개월 동안 유효한 피임을 사용하여야 한다; 경구 약을 삼킬 수 있어야 한다; 제자리 암 또는 피부의 기저 세포 또는 편평 세포 암종을 제외한 과거 5년 이내에 다른 악성 종양이 없다; 스타틴에 대하여 과민성 또는 불내성이 없다; 로수바스타틴 투여 또는 장기간 추적 조사를 방해할 수 있는 다른 비 악성 전신 질환이 없다.

[0557] 1차 성과 측정: 무 진행 생존, 전반적인 생존, 통증의 악화, 통증의 발병

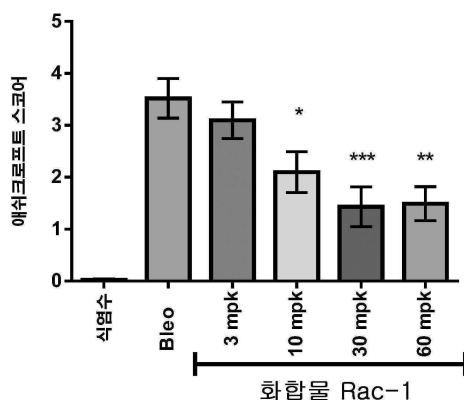
[0558] 2차 성과 측정: 종양 크기/반응(RECIST)

[0559] 실시예 B-31: 간세포 암종(HCC)에 대한 임상적 시도

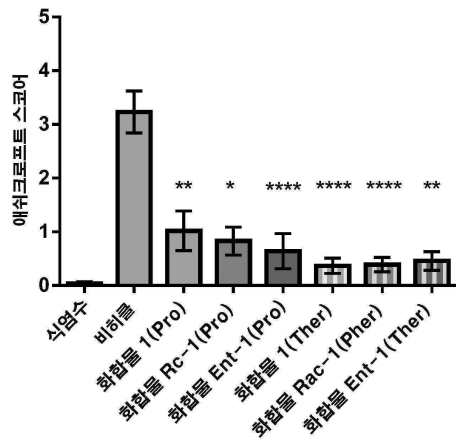
- [0560] 인간에서의 간세포 암종에 대한 임상적 시도의 비제한적 예가 하기에서 기술된다.
- [0561] **목적:** 이 연구의 목적은 간세포 암종이 있는 환자의 치료에서 단일 약제로서 또는 조합으로서 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물의 효능을 평가하고, 단일 약제로서 또는 조합으로서의 화합물이 야기할 수 있는 임의의 부작용에 대한 정보를 수집하며, 단일 약제로서 또는 조합으로서의 화합물의 약물동력학적 성질을 평가하는 것이다.
- [0562] **인터벤션:** 환자는 하루에 100-2000 mg의 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 단일 약제로서 또는 조합으로 투여받는다.
- [0563] **상세한 설명:** 환자는 화합물 I, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 단일 약제로서 또는 조합으로 1일 1회 또는 2회 경구로 제공받을 것이다. 각각의 투약 주기 전에, 신체 검사, 혈액 검사 및 임의의 부작용의 평가를 수행할 것이다.
- [0564] **자격:** 21세 내지 80세인 남성 및 여성 대상.
- [0565] **포함 기준:** 조직병리학적으로 또는 임상으로 확인된 간세포 암종의 진단을 받은 환자; 표준 요법에 반응하지 않거나 표준 요법을 견딜수 없는, 또는 적절한 요법이 없는 환자; 0-2의 ECOG 수행도 상태 스코어.
- [0566] **배제 기준:** 원발성 악성 종양이 있는 환자; 간 이식의 병력; 뇌 전이; 사전 동의를 취득 또는 시도의 실행을 어렵게 만들 수 있는 정신 장애; 임신 중이거나 수유중이 아님; 가임 환자는 연구 치료 완료 후 ≥3개월 동안 유효한 피임을 사용하여야 한다; 제자리 암 또는 피부의 기저 세포 또는 편평 세포 암종을 제외한 과거 5년 이내에 다른 악성 종양이 없다; 스타틴에 대하여 과민성 또는 불내성이 없다; 로수바스타틴 투여 또는 장기간 추적 조사를 방해할 수 있는 다른 비 악성 전신 질환이 없다.
- [0567] **1차 성과 측정:** 진행 시간, 무 진행 생존, 전반적인 반응 (RECIST)
- [0568] **2차 성과 측정:** 간 기능 시험, 종양 바이오마커
- [0569] 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 예시적인 목적만을 위한 것이며, 당업자에게 시사된 다양한 변형 또는 변경은 본 출원의 정신 및 범위와 첨부된 청구의 범위 내에 포함되는 것이다.

도면

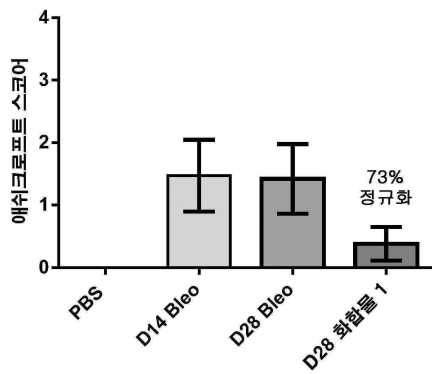
도면1



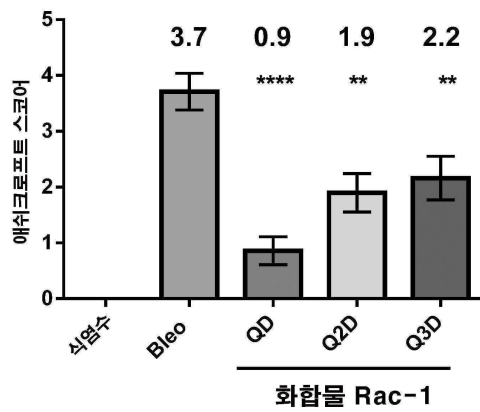
도면2



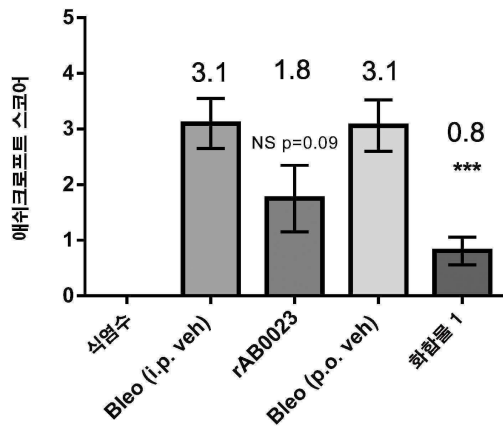
도면3



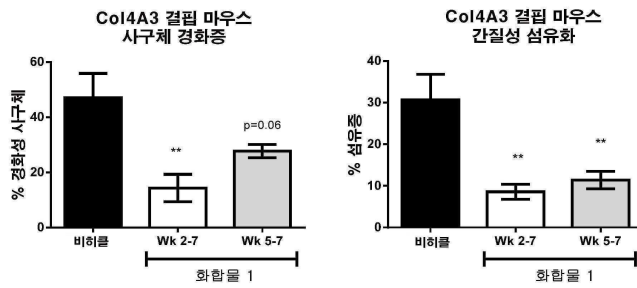
도면4



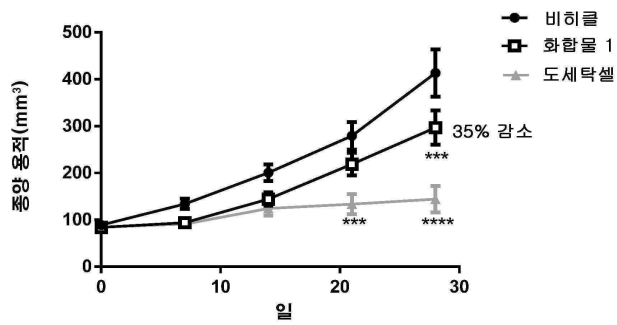
도면5



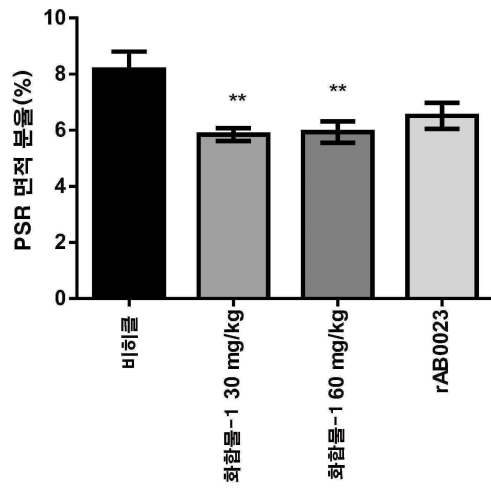
도면6a



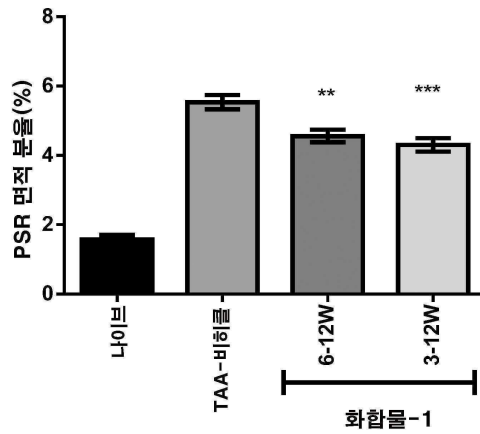
도면6b



도면7



도면8



도면9

