



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년04월24일  
(11) 등록번호 10-1257550  
(24) 등록일자 2013년04월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 333/10 (2006.01) A61K 31/405 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2010-7007759
- (22) 출원일자(국제) 2008년08월15일  
심사청구일자 2010년04월09일
- (85) 번역문제출일자 2010년04월09일
- (65) 공개번호 10-2010-0061836
- (43) 공개일자 2010년06월09일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2008/073392
- (87) 국제공개번호 WO 2009/035818  
국제공개일자 2009년03월19일
- (30) 우선권주장  
60/971,161 2007년09월10일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO1998054116 A1

WO2002048131 A1

전체 청구항 수 : 총 10 항

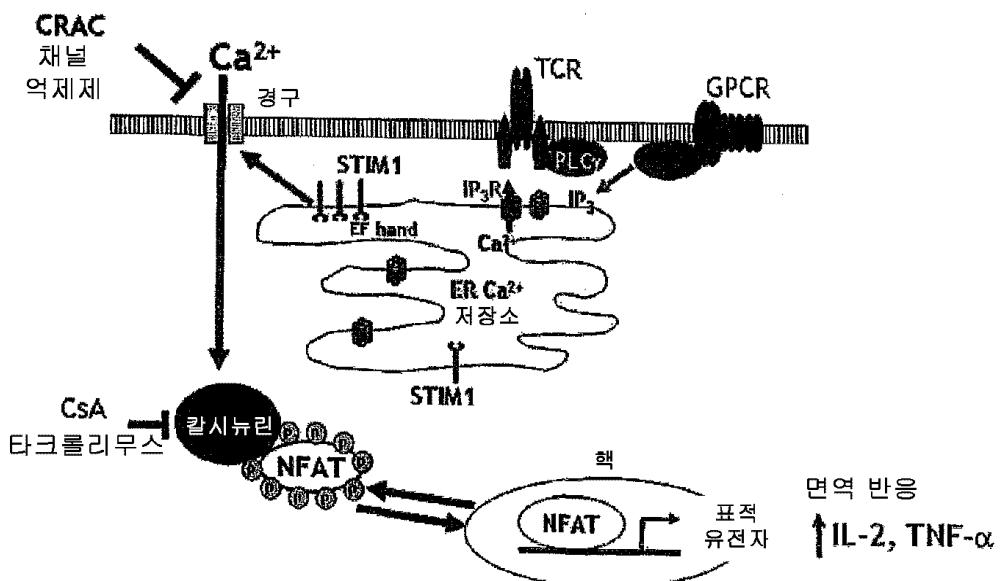
심사관 : 이정아

(54) 발명의 명칭 세포내 칼슘을 조절하는 화합물

**(57) 요약**

본 발명은 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널의 활성을 조절하는 화합물 및 상기 화합물을 함유하는 약학 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 SOC 채널 활성의 억제로부터 혜택을 받을 질환 또는 병태를 치료하기 위하여 그러한 SOC 채널 조절제를 단독으로, 그리고 다른 화합물과 함께 사용하는 방법을 제공한다.

**대 표 도**



(72) 발명자

플레이넷 데이빗 피 엠

미국 캘리포니아주 92129 샌디에고 다크우드 로드  
12542

청 쏘안

미국 캘리포니아주 92130 샌디에고 씨체이스 스트  
리트 5045

화이튼 제프리 피

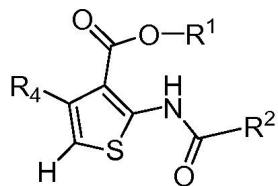
미국 캘리포니아주 92071 산티 질 스트리트 9957

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

#### 화학식 I



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 수소이고;

R<sup>2</sup>는 폐닐 또는 벤조티에닐이며; R<sup>2</sup>는 독립적으로 F, Cl, Br, -CF<sub>3</sub> 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환되고;

R<sup>4</sup>는 독립적으로 F, Cl, Br, -CF<sub>3</sub> 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환된 폐닐이다.

### 청구항 2

삭제

### 청구항 3

제1항에 있어서, R<sup>2</sup>는 벤조티에닐인 화합물.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 상기 벤조티에닐은 3번 위치에서 카보닐기에 결합되는 것인 화합물.

### 청구항 5

제3항에 있어서, 상기 벤조티에닐은 5번 위치에서 카보닐기에 결합되는 것인 화합물.

### 청구항 6

삭제

### 청구항 7

삭제

### 청구항 8

제1항에 있어서, R<sup>4</sup>는 폐닐이고, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub> 및 CF<sub>3</sub> 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환되는 것인 화합물.

### 청구항 9

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 이의 약학적으로 허용 가능한 희석제, 부형제 또는 결합제를 포함하는, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증 또는 염증성 장 질환 치료를 위한 약학 조성물:

## 화학식 I



상기 식에서,

$\text{R}^1$ 은 수소이고;

$\text{R}^2$ 는 페닐 또는 벤조티에닐이며;  $\text{R}^2$ 는 독립적으로 F, Cl, Br,  $-\text{CF}_3$  및  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알킬 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환되고;

$\text{R}^4$ 는 독립적으로 F, Cl, Br,  $-\text{CF}_3$  및  $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 알킬 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환된 페닐이다.

## 청구항 10

2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(3,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(2-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(3,4-디메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(2-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(2,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(4-메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(3,5-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(3-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(3,4-디메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(3,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(2-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(2,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;

2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(3,4-디메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(3-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(4-메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(3,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(2-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(2,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-플루오로페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(3,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(3,4-디메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(2-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(3-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(4-메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(2,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(3-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(2-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(3,4-디메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(2-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(4-플루오로페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(3-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(2,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(3,4-디메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 4-(4-브로모페닐)-2-(2-클로로-4-플루오로벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;  
 4-(4-브로모페닐)-2-(3,4-디플루오로벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;  
 2-(2-클로로-4-플루오로벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;  
 4-(4-브로모페닐)-2-(2-플루오로벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;  
 4-(4-클로로페닐)-2-(4-메틸벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;  
 4-(4-클로로페닐)-2-(4-에틸벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산; 및

4-(4-클로로페닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;  
중에서 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

제9항에 있어서, 류마티스성 관절염 치료를 위한 약학 조성물.

**청구항 14**

제9항에 있어서, 다발성 경화증 치료를 위한 약학 조성물.

**청구항 15**

제9항에 있어서, 염증성 장 질환 치료를 위한 약학 조성물.

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

**청구항 90**

삭제

**청구항 91**

삭제

**청구항 92**

삭제

**청구항 93**

삭제

**청구항 94**

삭제

**청구항 95**

삭제

**청구항 96**

삭제

## 명세서

### 기술 분야

**[0001]**

#### 상호 참조

**[0002]**

본 출원은 2007년 9월 10일자로 출원된 미국 가출원 제60/971,161호(발명의 명칭, "세포내 칼슘을 조절하는 화합물")의 이익을 향유하며, 그 전체를 참고 인용한다.

**[0003]**

#### 발명의 분야

**[0004]**

본 발명은 화합물, 상기 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 약제와, 저장소 작동성 칼슘(store operated calcium; SOC) 채널 활성을 조절하는 데 상기 화합물을 사용하는 방법을 기술한다.

## 배경 기술

**[0005]**

칼슘은 세포 기능 및 생존에서 생명 유지에 필수적인 역할을 담당한다. 예를 들면, 칼슘은 세포로의 신호 및 세포내 신호 변환의 핵심 요소이다. 성장 인자, 신경 전달 물질, 호르몬 및 기타 다양한 신호 분자에 대한 세포 반응은 칼슘 의존적 과정을 통하여 개시된다.

**[0006]**

거의 모든 세포 유형은 세포 기능을 조절하거나, 특이적인 반응을 유발하기 위하여 세포질  $\text{Ca}^{2+}$ 의 발생에 어떤 방식으로 의존한다. 시토졸  $\text{Ca}^{2+}$  신호는 수축 및 분비와 같은 단기 반응에서 세포 성장 및 증식의 장기 조절에 이르기까지 광범위한 세포 기능을 제어한다. 보통, 이러한 신호는 세포내 저장소, 예컨대 세포질 망상 구조(ER)로부터의  $\text{Ca}^{2+}$  방출과 원형질 막을 가로지르는  $\text{Ca}^{2+}$  유입의 어떤 조합을 수반한다. 일례로, 세포 활성화는 G-단백질 메커니즘을 통하여 포스포리파제 C(PLC)에 커플링되는, 표면 막 수용체에 결합하는 작동물질로 시작한다. PLC 활성화는 이노시톨 1,4,5-트리포스페이트(IP<sub>3</sub>)의 생성을 초래하는데, 결국 IP<sub>3</sub> 수용체를 활성화시켜서 ER로부터  $\text{Ca}^{2+}$ 를 방출시킨다. 그 다음, ER  $\text{Ca}^{2+}$ 가 줄어들면, 원형질 막 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널에 신호를 보낸다.

**[0007]**

저장소 작동성 칼슘(SOC) 유입은 그러한 다양한 기능, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 세포질  $\text{Ca}^{2+}$  저장소의 재충전(Putney et al., Cell, 75, 199-201, 1993), 효소 활성의 활성화(Fagan et al., J. Biol. Chem.

275:26530-26537, 2000), 유전자 전사(Lewis, Annu. Rev. Immunol. 19:497-521, 2001), 세포 증식(Nunez et al., J. Physiol. 571.1, 57-73, 2006) 및 시토킨의 방출(Winslow et al., Curr. Opin. Immunol. 15:299-307, 2003)을 조절하는 세포 생리학의 과정이다. 일부 비홍분성 세포, 예컨대 혈액 세포, 면역 세포, 조혈 세포, T 림프구 및 비만 세포에서, SCO 유입은 SCO 채널의 일종인 칼슘 방출 활성화 칼슘(CRAC) 채널을 통하여 일어난다.

[0008] 칼슘 유입 메커니즘은 저장소 작동성 칼슘 유입(SOCE)로 일컬어지고 있다. 간질 상호작용 분자(STIM) 단백질은 SOC 채널 기능의 필수 성분이며, 내부 저장소로부터의 칼슘 고갈을 검출하고, SOC 채널을 활성화시키기 위한 센서 역할을 한다.

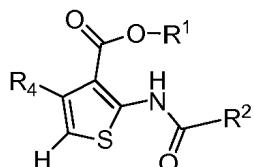
### 발명의 내용

#### 발명의 개요

[0010] 본 발명은 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물을, 상기 화합물을 포함하는 조성물 및 세포내 칼슘 조절을 위한 이의 사용 방법을 기술한다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물을 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 억제에 의해 세포내 칼슘을 조절한다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물을 활성화된 저장소 작동성 칼슘 복합체의 활성을 방지함으로써 세포내 칼슘을 조절한다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물을 저장소 작동성 채널의 활성화를 억제한다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물을 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널의 활성화를 억제한다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 SOC 채널 복합체의 하나 이상의 단백질의 활성을 조절하거나, 이의 상호 작용을 조절하거나, 이의 레벨을 조절하거나, 이에 결합하거나 또는 이와 상호 작용한다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 CRAC 채널 복합체의 하나 이상의 단백질의 활성을 조절하거나, 이의 상호 작용을 조절하거나, 또는 이의 레벨을 조절하거나, 이에 결합하거나 또는 이와 상호 작용한다. 한 가지 양태에서 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 SOC 채널 활성의 선택적 억제제이다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 CRAC 채널 활성의 선택적 억제제이다.

[0011] 한 가지 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그이다.

#### 화학식 I



[0013]

[0014] 상기 식에서,

[0015] R<sup>1</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬 또는 벤질이고;

[0016] R<sup>2</sup>는 아릴, 벤조티에닐, 벤조푸란일 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-페닐이며; R<sup>2</sup>는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-헵테로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, 테트라졸일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>헵테로시클로알킬, 페닐, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>9</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>, -OC(=O)R<sup>8</sup>, -CON(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>8</sup>, -S(=O)R<sup>8</sup> 및 -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환되고;

[0017] R<sup>4</sup>는 아릴이며, 상기 아릴은 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>8</sup>, -OCF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-헵테로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, 테트라졸일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>헵테로시클로알킬, 페닐, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>9</sup>, -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>9</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>,

$-OC(=O)R^8$ ,  $-C(=O)N(R^9)_2$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(=O)R^8$  및  $-S(=O)_2R^8$  중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환되고;

[0018] 각각의  $R^8$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_3-C_8$ 시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택되며;

[0019] 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_3-C_8$ 시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택된다.

[0020] 임의의, 그리고 모든 구체예에 대해서, 치환기는 열거된 선택 가능한 것의 일부분 중에서 선택될 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예에서,  $R^1$ 은 수소 또는  $C_1-C_6$ 알킬이다. 다른 구체예에서,  $R^1$ 은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, n-펜틸 또는 헥실이다. 또 다른 구체예에서,  $R^1$ 은 H, 메틸 또는 에틸이다. 일부 구체예에서,  $R^1$ 은 H이다. 한 가지 구체예에서, 티오펜 중심의 카르복실 부분은 카르복실산 생동 배체로 대체된다.

[0021] 일부 구체예에서,  $R^2$ 는 페닐, 나프틸 또는 벤조티에닐이고;  $R^2$ 는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>8</sup>,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬 및  $C_1-C_6$ 헵테로알킬 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된다.

[0022] 일부 구체예에서,  $R^2$ 는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>8</sup>,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬, 테트라졸일,  $C_2-C_6$ 헵테로시클로알킬, 페닐,  $-N(R^9)_2$ , -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup> 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된다. 일부 구체예에서,  $R^2$ 는 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OMe, -OEt, -O*i*Pr, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, sec-부틸, t-부틸, 페닐, -NH<sub>2</sub>, -N(Me)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>Me 및 -CO<sub>2</sub>Et 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된다.

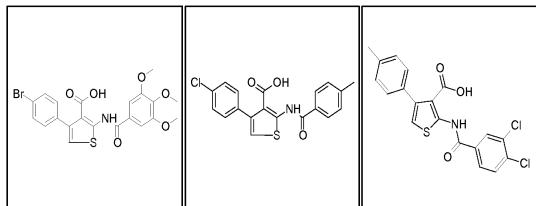
[0023] 일부 구체예에서,  $R^2$ 는 페닐 또는 벤조티에닐이고;  $R^2$ 는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>8</sup>,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 헵테로알킬 및  $C_1-C_6$ 할로알킬 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된다. 다른 구체예에서,  $R^2$ 는 페닐 또는 벤조티에닐이고;  $R^2$ 는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OMe, 메틸, 에틸, 이소프로필 및 t-부틸 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된다. 일부 구체예에서,  $R^2$ 는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,3-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 2,-요오도페닐, 3-요오도페닐, 4-요오도페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 2,3-디메틸페닐, 3,4-디메틸페닐, 3,5-디메틸페닐 및 벤조티엔-2-일 중에서 선택된다. 다른 구체예에서,  $R^2$ 는 페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-요오도페닐, 3-메틸페닐, 3-메틸페닐 및 벤조티엔-2-일 중에서 선택된다.

[0024] 일부 구체예에서,  $R^4$ 는 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>8</sup>,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 플루오로알킬,  $C_1-C_6$ 헵테로알킬 및  $C_1-C_6$ 할로알킬 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환되는 페닐이다. 다른 구체예에서,  $R^4$ 는 F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OMe, -OCF<sub>3</sub>, 메틸 및 에틸로 임의 치환된 페닐이다. 또 다른 구체예에서,  $R^4$ 는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,3-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 2-요오도페닐, 3-요오도페닐, 4-요오도페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 2,3-디메틸페닐, 3,4-디메틸페닐, 3,5-디메틸페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐 및 4-트리플루오로메틸페닐 중에서 선택된다. 또 다른 일부 구체예에서,  $R^4$ 는 페닐, 4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 4-브로모페닐, 4-메틸페닐, 3,4-디메틸페닐 및 4-트리플루오로메틸페닐 중에

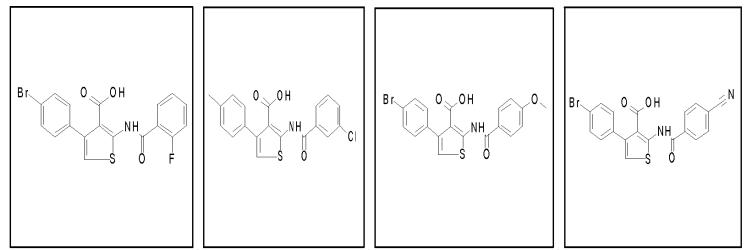
서 선택된다.

[0025] 여러 변수에 대한 전술한 기의 임의의 조합이 본 발명에서 고려된다.

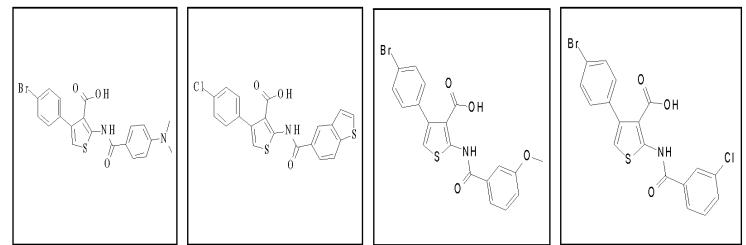
[0026] 한 가지 양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 중에서 선택된다:



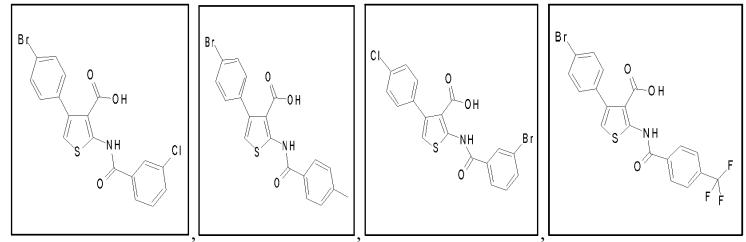
[0027]



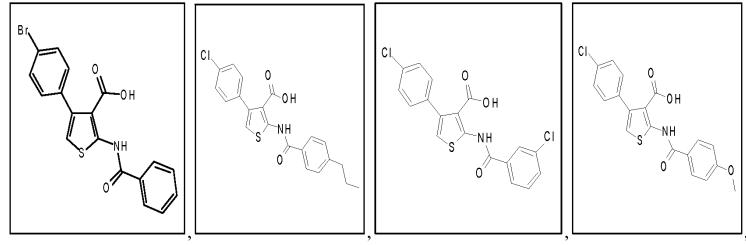
[0028]



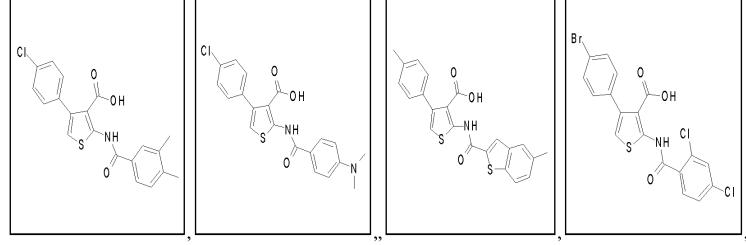
[0029]



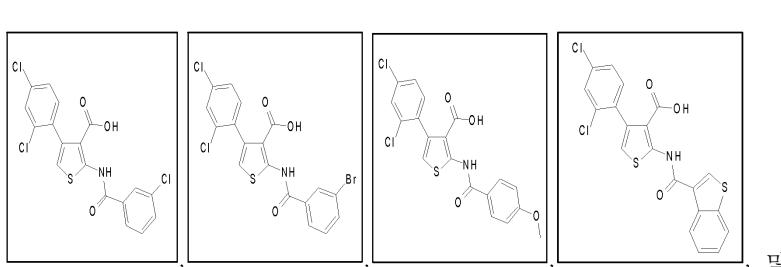
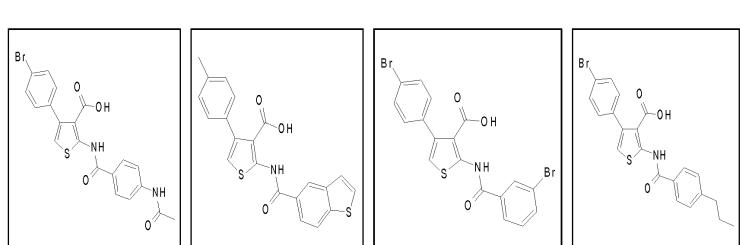
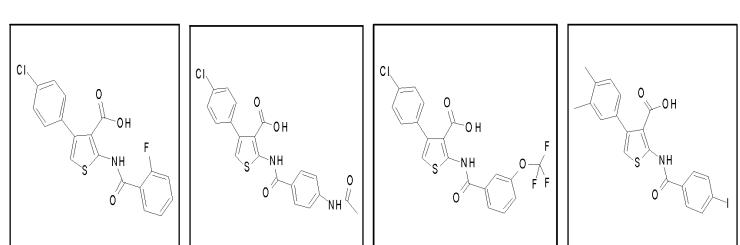
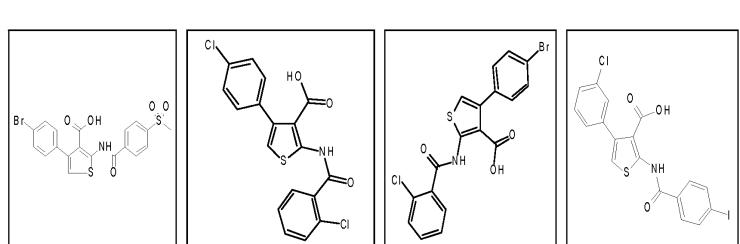
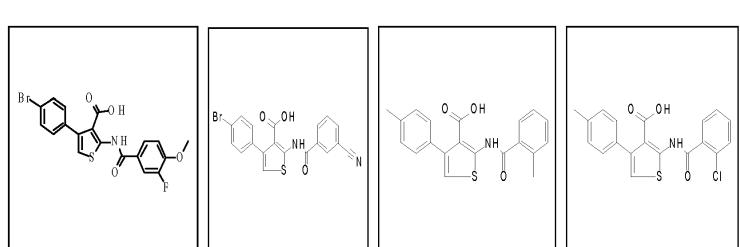
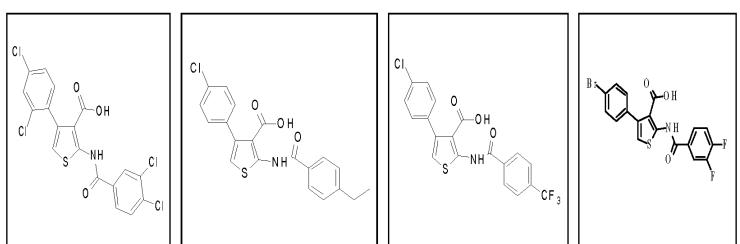
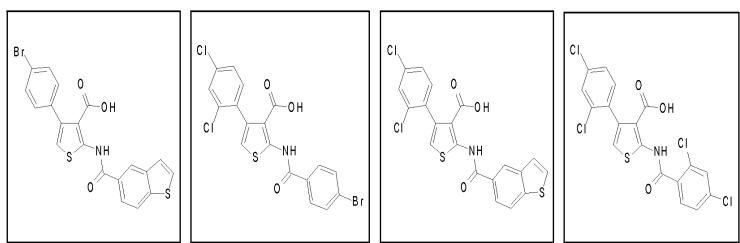
[0030]

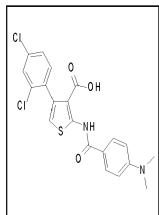


[0031]



[0032]





[0040]

[0041] 한 가지 양태에서, 본 발명은 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널 복합체 또는 이의 일부를 화학식 I, II, IIA 또는 IIB 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그와 접촉시키는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널 활성을 조절하는 방법을 기술한다. 한 가지 양태에서, 상기 접촉은 시험관내에서 일어난다. 다른 양태에서, 상기 접촉은 생체내에서 일어난다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 단백질의 간질 상호 작용 분자(STIM) 패밀리 중에서 선택되는 저장소 작동성 칼슘 채널 복합체의 적어도 일부의 활성을 조절하거나, 이의 상호 작용을 조절하거나, 이의 레벨을 조절하거나, 이에 결합하거나 또는 이와 상호 작용한다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물을 이용한 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 조절은 저장소 작동성 칼슘 유입(SOCE)을 억제한다. 다른 양태에서, 저장소 작동성 칼슘 채널 복합체는 칼슘 방출 활성화 칼슘(CRAC) 채널 복합체이다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물을 이용한 칼슘 방출 활성화 칼슘(CRAC) 활성의 조절은 활성화된 CRAC 채널과 직접 연관된 전기생리학적 전류( $I_{CRAC}$ )를 억제한다.

[0042]

다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게 칼슘 방출 활성화 칼슘(CRAC) 활성을 조절하는 방법을 기술한다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 단백질의 간질 상호 작용 분자(STIM) 패밀리 중에서 선택되는 칼슘 방출 활성화(CRAC) 채널 복합체의 하나 이상의 성분의 활성을 조절하거나, 이의 상호 작용을 조절하거나, 이의 레벨을 조절하거나, 이에 결합하거나 또는 이와 상호 작용한다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 STIM1 또는 STIM2의 활성을 조절하거나, 이의 상호 작용을 조절하거나, 이의 레벨을 조절하거나, 이에 결합하거나 또는 이와 상호 작용한다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물을 이용한 칼슘 방출 활성화 칼슘(CRAC)의 조절은 저장소 작동성 칼슘 유입(SOCE)을 억제한다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물을 이용한 칼슘 방출 활성화 칼슘(CRAC)의 조절은 활성화된 CRAC 채널과 직접 연관된 전기생리학적 전류( $I_{CRAC}$ )를 억제한다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 10 μM 이하의 IC<sub>50</sub>으로 SOCE를 억제한다. 또 다른 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 10 μM 이하의 농도에서 활성화된 CRAC 채널과 직접 연관된 전기생리학적 전류( $I_{CRAC}$ )를 억제한다.

[0043]

본 발명은 포유류에게 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 억제로부터 혜택을 받을 포유류의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법을 기술한다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 포유류 STIM1 단백질 또는 포유류 STIM2 단백질의 활성을 조절하거나, 이의 상호 작용을 조절하거나, 이에 결합하거나 또는 이와 상호 작용한다. 한 가지 양태에서, 포유류의 질환, 장애 또는 병태는 염증, 사구체신염, 포도막염, 간 질환 또는 장애, 신장 질환 또는 장애, 만성 폐쇄성 폐 질환, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 혈관염, 피부염, 골관절염, 염증성 근육 질환, 알레르기성 비염, 질염, 간질성 방광염, 피부 경화증, 골다공증, 습진, 장기 이식 거부, 건선, 동종 또는 이종 이식, 이식편 거부, 이식편 대 속주 질환, 홍반성 루푸스, I형 당뇨병, 폐섬유증, 피부근육염, 갑상선염, 중증 근무력증, 자가면역 용혈성 빈혈, 낭성 섬유증, 만성 재발성 간염, 원발성 담관성 간경화증, 알레르기성 결막염, 간염 및 아토피성 피부염, 천식, 쉐그렌 증후군, 암 및 기타 증식성 질환 및 자가면역 질환 또는 장애 중에서 선택된다. 한 가지 구체예에서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 염증성 장 질환이다. 다른 구체예에서, 염증성 장 질환은 궤양성 결장염이다. 또 다른 구체예에서, 염증성 장 질환은 크론병이다. 한 가지 구체예에서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 건선이다. 한 가지 구체예에서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 다발성 경화증이다. 한 가지 구체예에서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 류마티스성 관절염이다. 한 가지 구체예에서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 장기 이식 거부이다. 또 다른 양태에서, 상기 방법은 포유류에게 제2 치료제를 투여하는 것을

더 포함한다. 한 가지 양태에서, 상기 제2 치료제는 면역억제제, 글루코코르티코이드, 비스테로이드성 항염증 약물, Cox-2 특이적 억제제, 레플루노마이드, 금 티오글루코스, 금 티오말레이트, 오로핀, 설파살라진, 히드록시클로로퀴닌, 미노시클린, 항-TNF- $\alpha$  제제, 아바타셉트, 아나킨라, 인터페론- $\beta$ , 인터페론- $\gamma$ , 인터루킨-2, 알레르기 백신, 항히스타민, 항루코트리엔, 베타-작동제, 테오필린 및 항콜린제 중에서 선택된다. 다른 양태에서, 상기 제2 치료제는 타크롤리무스, 시클로스포린, 라파마이신, 메토트렉세이트, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 메르캅토푸린, 미코페놀레이트 또는 FTY720, 프레드니손, 코르티손 아세테이트, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손, 트리암시놀론, 베클로메타손, 플루드로코르티손 아세테이트, 테옥시코르티코스테론 아세테이트, 알도스테론, 아스피린, 살리실산, 젠티스산, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 콜린 살리실레이트, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 콜린 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 나트륨 살리실레이트, 디플루니살, 카르프로펜, 페노프로펜 칼슘, 플루오로비프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부톤, 케토로락, 케토로락 트로메타민, 나프록센, 옥사프로진, 디클로페낙, 에토도락, 인도메타신, 술린닥, 톨메틴, 메클로페나메이트, 메클로페나메이트 나트륨, 메페남산, 피록시캄, 멜록시캄, 셀레콕시브, 로페콕시브, 발데록시브, 파레콕시브, 에토리콕시브, 루미라콕시브, CS-502, JTE-522, L-745,337 및 NS398, 레플루노마이드, 금 티오글루코스, 금 티오말레이트, 오로핀, 설파살라진, 히드록시클로로퀴닌, 미노시클린, 인플럭시맙, 에타너셉트, 아달리무맙, 아바타셉트, 아나킨라, 인터페론- $\beta$ , 인터페론- $\gamma$ , 인터루킨-2, 알레르기 백신, 항히스타민, 항루코트리엔, 베타-작동제, 테오필린 및 항콜린제 중에서 선택된다.

[0044]

본 발명은 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 활성화된 T 세포의 핵 인자(NFAT)의 저장소 작동성 칼슘 유입(SOCE) 활성화를 억제하는 방법을 기술한다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 포유류 STIM1 단백질 또는 포유류 STIM2 단백질의 상호 작용을 조절하거나, 이의 레벨을 조절하거나, 이에 결합하거나 또는 이와 상호 작용한다.

[0045]

또한, 본 발명은 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 NFAT의 저장소 작동성 칼슘 유입 활성화를 억제함으로써 시토킨 발현을 감소시키는 방법을 제공한다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 포유류 STIM1 단백질 또는 포유류 STIM2 단백질의 상호 작용을 조절하거나, 레벨을 조절하거나, 이에 결합하거나 또는 이와 상호 작용한다. 한 가지 양태에서, 시토킨은 IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1 RA, 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF), 온코스타틴 M, 에리트로포이에틴, 백혈병 억제 인자(LIF), 인터페론, 감마-인터페론( $\gamma$ -IFN), B7.1(CD80), B7.2(B70, CD86), TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , LT- $\beta$ , CD40 리간드, Fas 리간드, CD27 리간드, CD30 리간드, 4-1BBL, 트레일 및 이동 억제 인자(MIF) 중에서 선택된다.

[0046]

한 가지 양태에서, 본 발명은 피험자에게서 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널 활성의 조절을 위한 의약의 제조 또는 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널 활성의 조절로부터 혜택을 받을 피험자의 질환 또는 병태의 치료에서의 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그의 용도를 기술한다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 저장소 작동성 칼슘 유입(SOCE)을 억제한다. 다른 양태에서, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성은 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널 활성이다.

[0047]

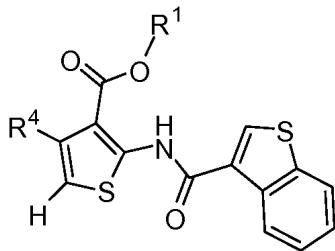
또한, 본 발명은 포장재, 상기 포장재 내에 칼슘 방출 활성화 칼슘(CRAC) 채널활성을 억제하거나, 또는 칼슘 방출 활성화 칼슘(CRAC) 채널 활성의 억제로부터 혜택받을 질환 또는 병태의 하나 이상의 정후의 치료, 예방 또는 경감에 효과적인 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물 또는 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 프로드러그 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물 및, 상기 화합물 또는 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 프로드러그 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물이 칼슘 방출 활성화 칼슘(CRAC) 채널 활성의 억제 또는 칼슘 방출 활성화 칼슘(CRAC) 채널 활성의 억제로부터 혜택받을 질환 또는 병태의 하나 이상의 정후의 치료, 예방 또는 경감에 사용됨을 가리키는 라벨을 포함하는 제조물품을 기술한다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 저장소 작동성 칼슘 유입(SOCE)을 억제한다.

[0048]

한 가지 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IIA의 화합물에 관한 것이다:

[0049]

## 화학식 IIA



[0050]

[0051]

상기 식에서,

[0052]

 $R^1$ 은 수소,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬 또는 벤질이고;

[0053]

$R^4$ 는 아릴이며, 상기 아릴은 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>8</sup>, -OCF<sub>3</sub>,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_3-C_6$ 시클로알킬,  $C_1-C_6$ 플루오로알킬,  $C_1-C_6$ 헵테로알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬, 테트라졸일,  $C_2-C_6$ 헵테로시클로알킬, 페닐, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>9</sup>, N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>9</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>, -OC(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>8</sup>, -S(=O)R<sup>8</sup> 및 -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환되고;

[0054]

각각의  $R^8$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_3-C_8$ 시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택되며;

[0055]

각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_3-C_8$ 시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택된다.

[0056]

한 가지 구체예에서,  $R^1$ 은 수소 또는  $C_1-C_6$ 알킬이다. 또 다른 양태에서,  $R^1$ 은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이다. 한 가지 구체예에서, 티오펜 중심의 카르복실 부분은 카르복실산 생동배체로 대체된다.

[0057]

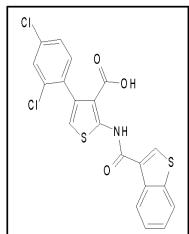
한 가지 구체예에서,  $R^4$ 는 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>8</sup>, -OCF<sub>3</sub>,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 플루오로알킬,  $C_1-C_6$ 헵테로알킬 및  $C_1-C_6$ 할로알킬 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 페닐이다.

[0058]

한 가지 구체예에서,  $R^4$ 는 F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, 메틸 및 에틸 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 페닐이다.

[0059]

또 다른 구체예에서, 화학식 IIA의 화합물은 하기 화합물이다:



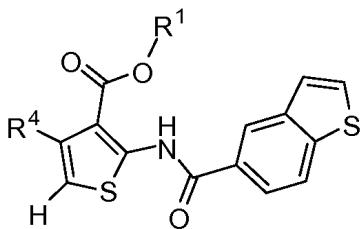
[0060]

[0061]

한 가지 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IIB의 화합물에 관한 것이다:

[0062]

## 화학식 IIB



[0063]

상기 식에서,

[0065]

 $R^1$ 은 수소,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬 또는 벤질이고;

[0066]

 $R^4$ 는 아릴이며, 상기 아릴은 F, Cl, Br, I, -CN,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OR^8$ ,  $-OCF_3$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_3-C_8$ 시클로알킬,  $C_1-C_6$ 플루오로알킬,  $C_1-C_6$ 헵테로알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬, 테트라졸일,  $C_2-C_6$ 헵테로시클로알킬, 페닐,  $-NHS(=O)_2R^8$ ,  $S(=O)_2N(R^9)_2$ ,  $-C(=O)CF_3$ ,  $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2NHC(=O)R^9$ ,  $N(R^9)_2$ ,  $-N(R^9)C(=O)R^8$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(=O)R^8$ ,  $-OC(=O)R^8$ ,  $-C(=O)N(R^9)_2$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(=O)R^8$  및  $-S(=O)_2R^8$  중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환되고;

[0067]

각각의  $R^8$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_3-C_8$ 시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택되며;

[0068]

각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_3-C_8$ 시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택된다.

[0069]

한 가지 구체예에서,  $R^1$ 은 수소 또는  $C_1-C_6$ 알킬이다. 또 다른 양태에서,  $R^1$ 은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이다. 한 가지 구체예에서, 티오펜 중심의 카르복실 부분은 카르복실산 생동배체로 대체된다.

[0070]

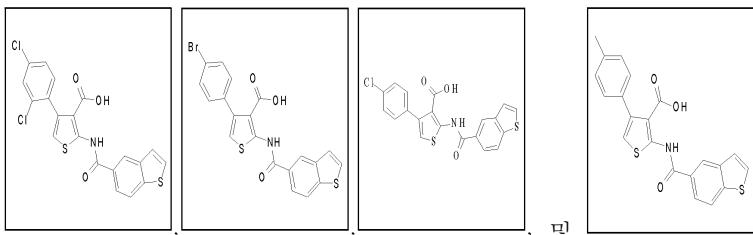
다른 구체예에서,  $R^4$ 는 F, Cl, Br, I, -CN,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OR^8$ ,  $-OCF_3$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 플루오로알킬,  $C_1-C_6$ 헵테로알킬 및  $C_1-C_6$ 할로알킬 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 페닐이다.

[0071]

한 가지 구체예에서,  $R^4$ 는 F, Cl, Br, I,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ , 메틸 및 에틸 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 페닐이다.

[0072]

또 다른 양태에서, 화학식 IIB의 화합물은 하기 화합물 중에서 선택된다:



[0073]

여러 변수에 대한 전술한 기의 임의의 조합도 본 발명에 고려된다.

[0075]

한 가지 양태에서, 본 발명은 약학적으로 허용 가능한 희석제, 부형제 또는 담체와, 화학식 I, II, IIIA 또는 IIB의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 프로드러그 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 포함하는 약학 조성물을 기술한다.

[0076]

한 가지 양태에서, 본 발명은 본 발명에서 제공되는 화합물의 유효량 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 제2의 약학적으로 활성인 성분을 더 포함하는 조성물을 제공한다.

[0077]

특정 구체예에서, 본 발명은 i) 생리학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 및/또는 부형제 및 ii) 본 발명에 기재

된 하나 이상의 화합물을 함유하는 약학 조성물을 제공한다.

[0078] 전술한 임의의 양태에서, 추가 구체예는 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 유효량의 단일 투여를 포함하는 것이며, (i) 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 1회 투여; (ii) 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 포유류에게의 1일의 기간에 걸친 다회 투여; (iii) 반복 투여; 또는 (iv) 계속 투여하는 추가 구체예를 포함한다.

[0079] 전술한 임의의 양태에서, 추가 구체예는 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 유효량의 다중 투여를 포함하는 것이며, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 유효량의 단일 투약에 의한 투여; (ii) 매 6시간의 다회 투여; (iii) 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 포유류에게의 매 8시간 투여하는 추가 구체예를 포함한다. 추가 또는 대안의 구체예에서, 상기 방법은 약물 휴일(drug holiday)을 포함하며, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 투여를 일시적으로 중단시키거나, 투여하고자 하는 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 투여량을 일시적으로 감소시키고; 약물 휴일의 말미에서 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 투약을 재개한다. 약물 휴일의 길이는 2일 내지 1년으로 다양할 수 있다.

[0080] 한 가지 양태에서, 본 발명에 기재된 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 사람에게 투여된다. 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 경구 투여된다.

[0081] 본 발명에서 제공되는 화합물은 세포내 칼슘을 조절하는 데 사용된다. 한 가지 양태에서, 본 발명에서 제공되는 화합물은 SOC 채널 활성을 조절한다. 한 가지 양태에서, 본 발명에서 제공되는 화합물은 CRAC 채널 활성을 조절한다. 다른 양태에서, 본 발명에서 제공되는 화합물은 STIM 단백질 활성을 조절한다. 다른 양태에서, 본 발명에서 제공되는 화합물은 Orai 단백질 활성을 조절한다. 다른 양태에서, 본 발명에서 제공되는 화합물은 STIM 단백질과 Orai 단백질의 기능적 상호 작용을 조절한다. 다른 양태에서, 본 발명에서 제공되는 화합물은 기능적 SOC 채널의 수를 줄인다. 다른 양태에서, 본 발명에서 제공되는 화합물은 기능적 CRAC 채널의 수를 줄인다. 한 가지 양태에서, 본 발명에서 제공되는 화합물은 SOC 채널 차단제이다. 한 가지 양태에서, 본 발명에서 제공되는 화합물은 CRAC 채널 차단제이다.

[0082] 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 SOCE의 선택적 억제제이다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 CRAC 채널 활성의 선택적 억제제이다.

[0083] 본 발명에 기재된 화합물, 조성물, 방법 및 용도의 다른 목적, 특징 및 이점은 하기 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 특정 실시예가 특정 구체예를 가리키더라도, 단지 예시에 의해 주어질 뿐으로 이해해야 하는데, 이는 본 개시 내용의 사상 및 범주 내에서 다양한 변경 및 수정이 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백해질 것이기 때문이다.

### 도면의 간단한 설명

[0084] 도 1은 I<sub>CRAC</sub> 채널 경로를 개략 도시한다.

도 2는 화합물 1(2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산)이 RBL-2H3 세포 내 CRAC 채널 반응의 초기 동력학의 농도 의존성 억제를 산출함을 보여준다.

도 3은 RBL-2H3 세포를 화합물 1로 처리한 결과를 도시한다. CRAC 채널 및 하류 효과기의 활성화는 TG/TPA를 가진 RBL-2H3 세포에서 유도되었으며, 화합물 1의 효과는 탈파립 및 TNF-알파 방출에 대해서 조사하였다. 화합물 1은 2.6 μM의 IC<sub>50</sub>으로 탈파립을 억제하였으며, 3.3 μM의 IC<sub>50</sub>으로 TNF-알파 방출을 억제하였다.

도 4는 RBL-2H3 세포의 탈파립 분석 결과를 도시한다. 행크 완충 염 용액(HBSS) 또는 HBSS + 1% 혈청 중의 2시간 TG/TPA 유도를 위해 화합물 1로 10분 전처리하였다. 혈청의 부재 하에, 화합물 1은 약 0.3 μM 미만의 겉보기 IC<sub>50</sub>으로 탈파립을 억제한 반면에, 혈청의 존재 하에 화합물 1은 약 1내지 3 μM의 IC<sub>50</sub>으로 탈파립을 억제하였다.

도 5는 래트 T 세포에서 SOCE, 세포 증식 및 IL-2 분비에 대한 화합물 1의 효과를 도시한다. 화합물 1은 약 2.4 μM의 IC<sub>50</sub>으로 SOCE를 억제하였고, 약 4.3 μM의 IC<sub>50</sub>으로 세포 증식을 억제하였으며, 약 2.5 μM의 IC<sub>50</sub>으로 IL-2 분비를 억제하였다.

도 6은 화합물 1을 이용한 1차 사람 T 세포의 Con A 유도 세포 증식의 억제 결과를 도시한다. 화합물 1은 약

3.7  $\mu\text{M}$ 의 IC<sub>50</sub>으로 1차 사람 T 세포의 Con A 유도 세포 증식을 억제하였다.

도 7은 화합물 1을 이용한 Jurkat T 세포의 IL-2 방출의 억제 결과를 도시한다. Jurkat T 세포는 화합물 1의 존재 하에 PHA + TPA로 자극하였다. 화합물 1은 약 0.5  $\mu\text{M}$ 의 IC<sub>50</sub>으로 Jurkat T 세포로부터의 IL-2 방출을 억제하였다.

도 8은 화합물 1의 선택성 프로파일을 도시한다. 화합물 1은 SOCE의 선택적 억제제이다.

도 9는 사람 SH-SY5Y 세포에서 발현된 SOC 채널 대 전압 게이트 칼슘 채널에 대한 화합물 1의 선택성을 도시한다.

도 10은 Jurkat T 세포로부터의 IL-2 분비를 억제하는 데 있어 화합물 1 및 시클로스포린 A의 첨가제 효과를 도시한다. IL-2 분비를 유도하기 위하여 Jurkat T 세포를 PHA/TPA로 자극하였다.

도 11은 콜라겐 유도 관절염의 래트 모델에서의 경구 투여된 화합물 1의 결과를 도시한다. 동일 분석에서, 경구적으로 제공된 시클로스포린 A는 9% 간 중량 감소를 산출한 반면에, 화합물 1로 처치된 래트에게서는 간 중량 감소가 나타나지 않았다.

도 12는 마우스 지연형 과민증(DTH) 모델에서의 경구 투여된 화합물 1의 결과를 도시한다.

도 13은 화합물 1과 2-APB로 STIM1을 과발현하는 HEK293을 처리한 결과를 도시한다. HEK293 세포 내 STIM1의 과발현은 내생 SOCE와 유사한  $\text{Ca}^{2+}$  유입 경로를 향상시킨다(실시예 참조). STIM1 의존성  $\text{Ca}^{2+}$  유입 신호는 농도 의존 방식으로 화합물 1에 의해 차단되며, 2-APB 둘 다는 (저 농도에서) 신호를 증강시키고, (고 농도에서) 억제한다.

도 14는 화합물 1 및 화합물 2를 이용한 안정한 세포 내 재조합 hOrail/hSTIM1 의존성  $\text{Ca}^{2+}$  유입의 억제 결과를 도시한다.

도 15는 화합물 1 및 화합물 2가 hOrail/hSTIM1을 안정하게 과발현하는 세포에서 발현된 몬스터 I<sub>CRAC</sub>를 억제함을 보여준다.

도 16은 화합물 1이 재조합 Ca<sub>v</sub>1.2 L형  $\text{Ca}^{2+}$  채널을 억제함을 보여준다.

도 17은 래트에서의 화합물 1의 경구 생체이용률 및 T<sub>1/2</sub>을 도시한다.

도 18은 화합물 1로 처치된 루이스 래트에서의 피부 이식의 지연 거부 결과를 도시한다.

도 19는 10 또는 50 mg/kg으로 경구 투여 후 화합물 1의 24 시간 혈장 노출 결과를 도시한다.

도 20은 화합물 1을 이용한 IBD를 위한 래트 궤양성 결장염 모델에서의 염증 억제 결과를 도시한다.

도 21은 래트에게서의 화합물 2(2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산)의 생체이용률 및 T<sub>1/2</sub>과, 염증의 마우스 DTH 모델에서의 경구 투여된 화합물 2의 효과를 도시한다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

### [0085] 발명의 상세한 설명

세포질 칼슘 항상성은 세포내 칼슘 레벨과 이동의 제어에 수반되는 조절 시스템 총체의 결과이다. 세포질 칼슘 항상성은, 적어도 부분적으로는, 칼슘 결합과 원형질 막을 가로지르는 세포로의 칼슘 유입 및 유출의 이동에 의해, 그리고 세포 내에서 세포내의 소기관, 예를 들면 세포질 세망, 균형질 세망, 미토콘드리아 및 세포내 소기관, 예컨대 엔도솜 및 리소솜의 막을 가로지르는 칼슘의 이동에 의해 달성된다.

세포막을 가로지르는 칼슘의 이동은 전문화된 단백질에 의해 수행된다. 예를 들면, 세포외 공간으로부터의 칼슘은 다양한 칼슘 채널 및 나트륨/칼슘 교환체를 통하여 세포로 유입할 수 있으며, 칼슘 펌프 및 나트륨/칼슘 교환체에 의해 세포로부터 활성적으로 유출될 수 있다. 또한, 칼슘은 내부 저장소로부터 이노시톨 트리포스페이트 또는 리아노딘 수용체를 통하여 방출될 수 있으며, 칼슘 펌프에 의해 이들 소기관에 의해 흡수될 수 있다.

칼슘은, 한정하는 것은 아니지만, 전압 작동성 칼슘(VOC) 채널, 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널 및 역방향 모드

로 작동하는 나트륨/칼슘 교환체를 비롯한, 채널의 몇 가지 일반 부류 중 임의의 것에 의해 세포로 유입된다. VOC 채널은 막 분극에 의해 활성화되며, 신경 및 근육과 같은 흥분성 세포에서 발견되고, 비흥분성 세포에서는 대개 발견되지 않는다. 일부 조건 하에서,  $\text{Ca}^{2+}$ 는 역방향 모드로 작동하는  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  교환체에 의해 세포로 유입할 수 있다.

[0089] 세포내 이입(endocytosis)은 세포가 세포외 매질로부터 엔도솜을 통하여 칼슘을 흡수할 수 있는 앵커 과정을 제공한다. 또한, 일부 세포, 예컨대 엑소크린 세포는 세포외 유출(exocytosis)에 의해 칼슘을 방출할 수 있다.

[0090] 시토졸 칼슘 농도는 대체로 포유류 세포에서 대략  $0.1 \mu\text{M}$ 로 추산되는 안정시 레벨로 치밀하게 조절되는 반면에, 세포외 칼슘 농도는 전형적으로 약  $2 \text{ mM}$ 이다. 이 치밀한 조절은 세포 내에서 일시적인 칼슘 플러스를 통하여 원형질막 및 세포내 소기관의 막을 가로지르는 신호의 변환을 촉진한다. 세포내 칼슘 신호를 형성하고, 낮은 안정시 세포질 칼슘 농도를 유지하는 역할을 하는, 세포 내에 다양한 세포내 칼슘 수송 및 완충 시스템이 존재한다. 안정시 세포에서, 기저 칼슘 레벨을 유지하는 데 수반되는 주요성분은 칼슘 펌프이며, 세포질 세망 및 원형질 막에서 누출된다. 안정시 시토졸 칼슘 레벨의 교란은 그러한 신호의 전달에 영향을 줄 수 있으며, 다수의 세포질 과정에 결함이 생길 수 있다. 예를 들면, 세포 증식은 연장된 칼슘 신호 전달 시퀀스를 수반한다. 다른 세포질 과정은, 한정하는 것은 아니지만, 분비, 신호 전달 및 수정을 포함하며, 칼슘 신호 전달을 수반한다.

[0091] 포스포리파제 C(PLC)를 활성화시키는 세포 표면 수용체는 세포내 및 세포외 소스로부터 시토졸  $\text{Ca}^{2+}$  신호를 생성한다.  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (세포내 칼슘 농도)의 초기 순간 상승이 세포질 세망(ER)으로부터의  $\text{Ca}^{2+}$  방출로부터 생기는데, 이는 PLC 산물인 이노시톨-1,4,5-트리스포스페이트(IP<sub>3</sub>)에 의해 유발되어 ER 내 IP<sub>3</sub> 수용체를 개방한다(Streb et al., Nature, 306, 67-69, 1983). 그 다음, 원형질 막을 가로지르는 지속된  $\text{Ca}^{2+}$  유입의 후속 단계가 원형질 막 내 전문화된 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널(면역 세포의 경우, SOC 채널은 칼슘 방출 활성화 칼슘(CRAC) 채널임)을 통하여 뒤따른다. 저장소 작동성  $\text{Ca}^{2+}$  유입(SOCE)은  $\text{Ca}^{2+}$  저장소 자체를 비움으로써 원형질 막 내  $\text{Ca}^{2+}$  채널을 활성화시켜서 저장소 재충전을 돋는 과정이다(Putney, Cell Calcium, 7, 1-12, 1986; Parekh et al., Physiol. Rev. 757-810; 205). SOCE는 단순히 저장소를 재충전하기 위해  $\text{Ca}^{2+}$ 를 제공하는 것만이 아니라, 유전자 발현, 세포 대사 및 세포외 유출과 같은 필수 기능을 제어하는 지속된  $\text{Ca}^{2+}$  신호를 그 자체로 생성할 수 있다 (Parekh and Putney, Physiol. Rev. 85, 757-810 (2005)).

[0092] 림프구 및 비만 세포에서, 항원 또는 Fc 수용체의 활성화는 세포내 저장소로부터  $\text{Ca}^{2+}$ 의 방출을 유발하며, 이에 따라 원형질 막 내 CRAC 채널을 통하여  $\text{Ca}^{2+}$  유입이 초래된다. 그 다음에 일어난 세포내  $\text{Ca}^{2+}$  상승은, 전사 인자 효소 NFAT를 조절하는 포스파타제인 칼시뉴린을 활성화시킨다. NFAT는 인산화되어 세포질에 상주하지만, 칼시뉴린에 의해 탈인산화되면, NFAT는 핵으로 자리를 옮기고, 자극 조건과 세포 유형에 따라서 상이한 유전자 프로그램을 활성화시킨다. 감염에 응하여, 그리고 이식 거부 동안, NFAT는 "효과기" T 세포의 핵 내 전사 인자 AP-1(Fos-Jun)와 동반하여, 시토킨 유전자, T 세포 증식을 조절하는 유전자 및 활성 면역 반응을 조직하는 기타 유전자를 전사활성화시킨다(Rao et al., Annu. Rev. Immunol., 1997; 15:707-47). 대조적으로, 자기 항원을 인식하는 T 세포에서, NFAT는 AP-1의 부재 하에 활성화되며, 자가 면역 반응을 억제하는 "아네르기"로 알려진 전사 프로그램을 활성화시킨다(Macian et al., Transcriptional mechanism underlying lymphocyte tolerance. Cell. 2002 Jun 14; 109(6):719-31). 자가 반응 효과기 T 세포에 의해 매개되는 자가 면역을 억제하는 조절 T 세포로 알려진 T 세포의 하위 부류에서, NFAT는 전사 인자 FOXP3와 동반하여 억제인자 기능에 원인이 되는 유전자를 활성화시킨다(Wu et al., Cell, 2006 Jul 28; 126(2):375-87; Rudensky AY, Gavin M, Zheng Y. Cell. 2006 Jul 28; 126(2):253-256).

[0093] 세포질 세망(ER)은 잡다한 과정을 수행한다. ER은 작동인자 민감성  $\text{Ca}^{2+}$  저장소 및 싱크 둘 다의 역할을 가지며, 단백질 폴딩/프로세싱이 이 관내강에서 일어난다. 여기서, 수많은  $\text{Ca}^{2+}$  의존성 샤프론 단백질은 새로 합성된 단백질이 정확하게 폴딩되고, 적절한 목적지로 보내지도록 보장한다. ER은 또한 소포 유통, 스트레스 신호의 방출, 콜레스테롤 대사의 조절 및 아폽토시스에 수반된다. 대부분의 이러한 과정은 강내  $\text{Ca}^{2+}$ 를 요하며, 단백질 미스폴딩, ER 스트레스 반응 및 아폽토시스는 모두 장기간 동안 ER에서  $\text{Ca}^{2+}$ 가 격감됨으로써 유발될 수 있다.

$\text{Ca}^{2+}$ 의 공급원으로서의 이의 역할 때문에, ER  $\text{Ca}^{2+}$  함량은 자극 후 강하되어야 하는 것이 분명하다. 그러나, ER의 기능적 무결성을 보전하기 위하여,  $\text{Ca}^{2+}$  함량이 너무 낮게 떨어지지 않아야 하거나, 또는 낮은 레벨로 유지되어야 하는 것은 필수적이다. 그러므로, ER에  $\text{Ca}^{2+}$ 를 다시 보충하는 것은 모든 진핵 세포에 중추 과정이다. ER  $\text{Ca}^{2+}$  함량의 강하가 원형질 막 내 저장소 작동성  $\text{Ca}^{2+}$  채널을 활성화시키기 때문에, 이  $\text{Ca}^{2+}$  유입 경로의 주 기능은 적절한 단백질 합성 및 폴딩에 필수적인 ER  $\text{Ca}^{2+}$  레벨의 유지인 것으로 믿어진다. 그러나, 저장소 작동성  $\text{Ca}^{2+}$  채널은 다른 중요한 역할을 가진다.

[0094] 저장소 작동성 칼슘 유입의 이해는 저장소를 비우는 과정이  $\text{Ca}^{2+}$  방출 활성화  $\text{Ca}^{2+}$  전류 또는  $I_{\text{CRAC}}$ 로 불리우는 비만 세포 내  $\text{Ca}^{2+}$  전류를 활성화시켰음을 입증한 전기생리학적 연구에 의해 제공되었다.  $I_{\text{CRAC}}$ 는 비전압 활성화되고, 내향 정류하며,  $\text{Ca}^{2+}$ 에 대해 현저하게 선택적이다. 주로 조혈 기원인 몇 가지 세포 유형이 발견되었다.  $I_{\text{CRAC}}$ 는 유일한 저장소 작동성 전류인 것이 아니라, 저장소 작동성 유입이 상이한 세포 유형에서 상이한 성질을 가진  $\text{Ca}^{2+}$  투과성 채널의 부류를 망라한다는 것이 이제 명백해졌다.  $I_{\text{CRAC}}$ 는 첫 번째 저장소 작동성  $\text{Ca}^{2+}$  전류인 것으로 설명되었으며, 저장소 작동성 유입을 연구하기 위한 일반적인 모델로 남아있다.

[0095] 저장소 작동성 칼슘 채널은 저장소를 비우는 임의의 절차에 의해 활성화될 수 있는데, 저장소를 비우는 방법이 중요한 것으로 보이지 않으며, 실효파는 저장소 작동성  $\text{Ca}^{2+}$  유입의 활성화이다. 생리학적으로, 저장소 비움은  $\text{IP}_3$ 의 레벨 증가 또는 다른  $\text{Ca}^{2+}$  방출 신호에 의해 환기되어,  $\text{Ca}^{2+}$ 가 저장소에서 방출된다. 그러나, 저장소를 비우는 몇 가지 다른 방법이 있다. 이를 방법은 하기를 포함한다:

[0096] 1) 시토졸 내  $\text{IP}_3$ 의 상승(수용체 자극 후, 또는 시토졸을  $\text{IP}_3$  자체 또는 비대사성 유사체  $\text{Ins}(2,4,5)\text{P}_3$ 와 같은 관련 동질체로 투석 후);

[0097] 2) ER 막이 투과성이 되도록 하기 위한  $\text{Ca}^{2+}$  이오노포어 이오노마이신의 적용;

[0098] 3) 저장소에서 누출되는  $\text{Ca}^{2+}$ 를 칼레이트화하여 저장소 재충전을 방지하는 고 농도의  $\text{Ca}^{2+}$  칼레이트화제 EGTA 또는 BAPTA를 이용한 세포질의 투석;

[0099] 4) P형 ATP아제가 저장소를 재충전하는 것을 방지하는, 탑시가르진, 시클로피아존산 및 디-tert-부틸히드로퀴논과 같은 근형질/세포질 세망  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP아제(SERCA) 억제제에의 노출;

[0100] 5) 티메로살과 같은 제제를 이용한,  $\text{InsP}_3$ 의 안정시 레벨에 대한  $\text{IP}_3$  수용체의 감작; 및

[0101] 6) N,N,N',N'-테트라키스(2-페리딜메틸)에틸렌 디아민(TPEN)과 같은 막 투과성 금속  $\text{Ca}^{2+}$  칼레이트화제의 저장소로의 직접 충전.

[0102] 질량 작용을 통하여, TPEN은 전체 저장소  $\text{Ca}^{2+}$ 를 변화시키지 않으면서 유리 강내  $\text{Ca}^{2+}$  농도를 저하시켜서 저장소 고갈 의존성 신호를 생성한다.

[0103] 저장소를 비우는 이들 방법은 잠재적인 문제가 전혀 없는 것은 아니다. 저장소 작동성  $\text{Ca}^{2+}$  유입의 핵심 특징은, 즉 저장소 내  $\text{Ca}^{2+}$  함량 강하이며, 채널을 활성화시키는 세포질  $\text{Ca}^{2+}$  농도의 후속 상승은 아니다. 그러나, 일반적으로 이노마이신 및 SERCA 펌프 차단제는 저장소 고갈의 결과로서 세포질  $\text{Ca}^{2+}$  농도 상승을 유발하며, 그러한  $\text{Ca}^{2+}$  상승은  $\text{Ca}^{2+}$ 에 투과성인  $\text{Ca}^{2+}$  활성화 양이온 채널을 개방할 수 있다. 그러한 문제를 피하는 한 가지 방법은 세포질  $\text{Ca}^{2+}$ 가 EGTA 또는 BAPTA와 같은 고 농도의  $\text{Ca}^{2+}$  칼레이트화제로 강하게 완충된 조건 하의 제제를 사용하는 것이다.

#### 저장소 작동성 칼슘 유입

[0105] 칼슘 방출로부터 결과하는 세포질 세망과 같은 세포내 칼슘 저장소 내 칼슘 농도 감소는 세포외 매질로부터 세

포로 칼슘을 유입하기 위한 신호를 제공한다. 시토졸 칼슘의 지속된 "안정기(plateau)" 상승을 생성하는 이 칼슘 유입은 일반적으로 전압 게이트 원형질 막 채널에 의존하지 않으며, 칼슘에 의한 칼슘 채널의 활성화를 수반하지 않는다. 이 칼슘 유입 메커니즘은 전기 용량성 칼슘 유입(CCE), 칼슘 방출 활성화, 저장소 작동성 또는 고갈 작동성 칼슘 유입으로 불리운다. 저장소 작동성 칼슘 유입은 구별되는 특징을 가진 이온 전류로서 기록될 수 있다. 이 전류는  $I_{SOC}$ (저장소 작동성 전류) 또는  $I_{CRAC}$ (칼슘 방출 활성화 전류)로 불리운다.

[0106] 저장소 작동성 또는 칼슘 방출 활성화 전류의 전기생리학적 분석으로, 이들 전류의 구별되는 생물 물리학적 특성(예컨대, 문현[Parekh and Penner (1997) *Physiol. Rev.* 77:901-930] 참조)이 밝혀졌다. 예를 들면, 전류는 세포내 칼슘 저장소의 고갈에 의해(예컨대, 탑시가르긴, CPA, 이오노마이신 및 BAPTA와 같은 비생리학적 활성화제와,  $IP_3$ 와 같은 생리학적 활성화제에 의해) 활성화될 수 있으며, 생리학적 용액 또는 조건 중의 1가 이온에 대해서 칼슘과 같은 2가 양이온을 선택할 수 있고, 시토졸 칼슘 레벨에 의해 영향을 받을 수 있으며, 2가 양이온의 낮은 세포외 농도의 존재 하에 변경된 선택성 및 전도성을 나타낼 수 있다. 또한, 전류는 2-APB에 의해(농도에 따라서) 차단되거나 증강될 수 있고, SKF96365 및  $Gd^{3+}$ 에 의해 차단될 수 있으며, 일반적으로 엄격하게 전압 게이트되지 않은 칼슘 전류로서 기술될 수 있다.

[0107] 비만 세포 및 Jurkat 백혈병 T 세포에서의 패치-클램프 연구는, 극도로 낮은 전도도를 가진 쌍을 이룬  $Ca^{2+}$ 에 대한 고 선택성을 비롯하여 독특한 생물 물리학적 특성을 가진 이온 채널로서 CRAC 유입 메커니즘을 정립하였다. 더욱이, CRAC 채널은 시토졸  $Ca^{2+}$  또는 PLC에 의해 발생되는 다른 메신저에 의하기보다는 오로지 ER 내  $Ca^{2+}$ 의 감소에 의한 활성화인, 저장소 작동을 위한 엄격한 기준을 이행하는 것으로 나타났다(Prakriya et al., In Molecular and Cellular Insights into Ion Channel Biology (ed. Robert Maua) 121-140 (Elsevier Science, Amsterdam, 2004)).

#### 세포내 칼슘 저장소에 의한 저장소 작동성 칼슘 유입의 조절

[0109] 저장소 작동성 칼슘 유입은 세포내 칼슘 저장소 내의 칼슘 레벨에 의해 조절된다. 세포내 칼슘 저장소는, 생리학적 또는 약리학적일 수 있으며, 저장소로부터의 칼슘 방출을 활성화하거나, 또는 저장소로의 칼슘 흡수를 억제하는 제제에 대한 민감성을 특징으로 한다. 상이한 세포가 세포내 칼슘 저장소의 특성화에 대해 연구되었으며, 저장소는, 한정하는 것은 아니지만,  $IP_3$  및  $IP_3$ , 탑시가르긴, 이오노마이신 및/또는 고리 ADP-리보스(cADPR)에 영향을 주는 화합물을 비롯한 다양한 제제에 민감성인 것으로서 특성화되었다(예컨대, 문현 [Berridge (1993) *Nature* 361:315-325; Churchill and Louis (1999) *Am. J. Physiol.* 276:C426-C434; Dargie et al. (1990) *Cell Regul.* 1:279-290; Gerasimenko et al. (1996) *Cell* 84:473-480; Gromoda et al., (1995) *FEBS Lett.* 360:303-306; Guse et al., (1999) *Nature* 398:70-73] 참조).

[0110] 세포질 세망 및 근형질 세망(SR; 횡문근 내 세포질 세망의 전문화된 유형) 저장소 소기관 내 칼슘의 축적은, 보통 칼슘 펌프로 불리우는 근형질-세포질 세망 칼슘 ATP아제(SERCA)를 통하여 달성된다. 신호 전달 중에(즉, 세포질 세망 채널이 활성화되어 세포질 세망으로부터 세포질로의 칼슘 방출을 마련할 때), 세포질 세망 칼슘은 SERCA 펌프에 의하여, 세포외 매질로부터 세포에 유입된 세포질 칼슘으로 보충된다(Yu and Hinkle (2000) *J. Biol. Chem.* 275:23648-23653; Hofer et al. (1998) *EMBO J.* 17:1986-1995).

[0111]  $IP_3$  및 리아노딘 수용체와 연관된 칼슘 방출 채널은 세포질 및 근형질 세망으로부터 세포질로의 칼슘의 조절 방출을 마련하여 세포질 칼슘 농도를 일시적으로 증가시킨다.  $IP_3$  수용체 매개 칼슘 방출은, 작동제를 원형질 막 G 단백질 커플링 수용체에 결합시킴으로써 활성화된 포스포리파제 C의 작용을 통하여 원형질 막 포스포이노시티드의 부전에서 형성된  $IP_3$ 에 의해 유발된다. 리아노딘 수용체 매개 칼슘 방출은 세포질 칼슘 증가에 의해 유발되며, 칼슘 유도 칼슘 방출(CICR)이라고 한다. 리아노딘 수용체(리아노딘 및 카페인에 대해 친화성을 가짐)의 활성도 고리 ADP-리보스에 의해 조절될 수 있다.

[0112] 따라서, 저장소 및 세포질 내 칼슘 레벨은 변동을 보인다. 예를 들면, ER 유리 칼슘은, HeLa 세포가 PLC 연결 히스타민 수용체의 작동 물질인 히스타민으로 처리할 때 약 60-400  $\mu M$ 의 범위에서 약 1-50  $\mu M$  범위로 감소한다(Miyawaki et al. (1997) *Nature* 388:882-887). 저장소 작동성 칼슘 유입은 세포내 저장소의 유리 칼슘 농도가 감소할 때 활성화된다. 따라서, 저장소 칼슘의 증가, 뿐만 아니라 수반되는 시토졸 칼슘 농도 증가는 세포로의 저장소 작동성 칼슘 유입을 조절할 수 있다.

[0113]

### 세포질 칼슘 완충

[0114]

세포 내 신호 전달 과정의 작동 물질 활성화는, 예를 들면  $IP_3$  수용체 채널의 개방을 통한 세포질 세망 및 저장소 작동성 칼슘 유입을 통한 원형질 막의 칼슘 투과성의 극적인 증가를 수반할 수 있다. 이러한 칼슘 투과성 증가는 시토졸 칼슘 농도 증가와 연관 있는데, 이는 두 성분, 즉  $IP_3$  수용체의 활성화 중의 세포질 세망으로부터의 칼슘 방출의 "스파이크(spike)"와, 칼슘 레벨이 지속적으로 상승되어 칼슘이 세포외 매질로부터 세포질로 유입되는 안정기 단계로 분리될 수 있다. 자극시, 약 100 nM의 안정시 세포내 유리 칼슘 농도는 전반적으로 1  $\mu M$ 을 초과하여 상승할 수 있다. 세포는 미토콘드리아, 세포질 세망 및 골지체와 같은 소기관에 의한 생리학적 완충을 비롯하여 내생 칼슘 완충제로 이러한 칼슘 신호를 조절한다. 내부막 내 유니포터를 통한 칼슘의 미토콘드리아 흡수는 큰 네거티브 미토콘드리아 막 전위에 의해 구동되며, 축적된 칼슘은 나트륨 의존성 및 비의존성 교환체 및 일부 환경 하에서는 투과성 변이공(PTP)을 통하여 서서히 방출된다. 따라서, 미토콘드리아는 활성화 기간 중에 칼슘을 흡수하고, 나중에 이를 서서히 방출함으로써 칼슘 완충제 역할을 할 수 있다. 세포질 세망으로의 칼슘 흡수는 균형질 및 세포질 세망 ATP아제(SERCA)에 의해 조절된다. 골지체로의 칼슘 흡수는 P형 칼슘 수송 ATP 아제(PMR1/ATP2C1)에 의해 매개된다. 또한,  $IP_3$  수용체 활성화시 방출되는 상당량의 칼슘이 원형질 막 칼슘 ATP 아제의 작용을 통하여 세포에서 배출된다는 증거가 있다. 예를 들면, 원형질 막 칼슘 ATP아제는 사람 T 세포 및 Jurkat 세포내 칼슘 제거(clearance)를 위한 우세한 메커니즘을 제공하지만, 또한 나트륨/칼슘 교환체도 사람 T 세포에서 칼슘 제거에 기여한다. 칼슘을 저장하는 소기관 내에서, 칼슘 이온은 전문화된 칼슘 완충 단백질, 예컨대 칼세퀘스트린, 칼레티콜린 및 칼넥신에 결합할 수 있다. 또한, 시토졸 내에는 칼슘 스파이크를 조절하고, 칼슘 이온의 재분배를 돋는 칼슘 완충 단백질이 있다. 따라서, 시토졸 칼슘 레벨이 감소되는 이들 및 다른 메커니즘 중 임의의 것에 참여하는 단백질 및 기타 분자는 세포질 칼슘 완충에 수반되고, 이에 참여하고/하거나 이를 마련하는 단백질이다. 따라서, 세포질 칼슘 완충은 SOC 채널을 통한 지속된 칼슘 유입을 감안한다. 세포질  $Ca^{2+}$ 의 큰 증가 또는 저장소 재충전은 SOCE를 탈활성화시킨다.

[0115]

### 하류 칼슘 유입 매개 이벤트

[0116]

칼슘 저장소 내 세포내 변화 이외에, 저장소 작동성 칼슘 유입은 저장소 작동성 변화의 결과 또는 그 이외의 다양한 이벤트에 영향을 준다. 예를 들면,  $Ca^{2+}$  유입은 세린 포스파타제 칼시뉴린을 비롯한 다수의 칼모듈린 의존성 효소를 활성화시킨다. 세포내 칼슘 증가에 의한 칼시뉴린의 활성화는 비만 세포 탈파립과 같은 급성 분비 과정을 가져온다. 활성화된 비만 세포는 히스타민, 헤파린, TNF  $\alpha$  및 효소, 예컨대  $\beta$ -헥소스아미나다제를 함유하는 예비 형성된 과립을 방출한다. B 및 T 세포 증식과 같은 일부 세포 이벤트는 지속된 칼시뉴린 신호 전달을 요하는데, 이는 세포내 칼슘의 지속된 증가를 요한다. NFAT(활성화된 T 세포의 핵 인자), MEF2 및 NF  $\kappa$ B를 비롯한 다수의 전사 인자는 칼시뉴린에 의해 조절된다. NFAT 전사 인자는 면역 세포를 비롯한 많은 세포 유형에서 중요한 역할을 담당한다. 면역 세포에서, NFAT는 시토킨, 케모킨 및 세포 표면 수용체를 비롯한 대다수의 분자의 전사를 매개한다. NFAT에 대한 전사 요소는 시토킨, 예컨대 IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, IL-13, 뿐만 아니라 종양 괴사 인자 알파(TNF  $\alpha$ ), 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF) 및 감마-인터페론( $\gamma$ -IFN)의 프로모터 내에서 발견되었다.

[0117]

NFAT 단백질의 활성은 이의 인산화 레벨에 의해 조절되며, 이 후 칼시뉴린과 NFAT 키나제에 의해 조절된다. 세포내 칼슘 레벨 증가에 의한 칼시뉴린의 활성화는 NFAT의 인산화 및 핵으로의 유입을 결과한다. NFAT의 재인산화는 NFAT의 핵 국소화 서열을 차폐하며, 이의 핵으로의 유입을 방지한다. 국소화 및 활성에 대한 칼시뉴린 매개 탈인산화에 대한 강한 의존성 때문에, NFAT는 세포내 칼슘 레벨의 민감한 지시인자이다.

[0118]

### 질환, 장애 또는 병태

[0119]

임상 연구로, CRAC 채널이 항원에 대한 T 세포 반응의 기저를 이루는 유전자의 활성화에 절대적으로 필요한 것으로 밝혀졌다. 지속된 칼슘 유입은 림프구 활성화 및 적응 면역 반응에 필요하다. 림프구로의 칼슘 유입은 주로 CRAC 채널을 통하여 일어난다. 칼슘이 증가하면, 면역 반응에 요구되는 NFAT가 활성화되고, 시토킨이 발현된다. 저장소 작동성 칼슘 유입을 억제하는 것이 T 세포 활성화를 방지하는 효율적인 방식이다.

[0120]

본 발명에 기재된 화합물, 예컨대 화학식 I, II, IIA 및 IIB의 화합물을 이용한 CRAC 채널 활성의 억제는 중증 복합 면역 결핍증(SCID)을 가진 환자에게서 잘 알려져 있는 저장소 작동성 칼슘 유입의 제거로 입증된 바와 같은 면역 억제 요법을 제공하는 수단을 제공한다. T 세포 활성화의 주된 결핍을 가진 T 세포 면역 결핍증 또는 SCID를 가진 환자로부터의 T 세포, 섬유모세포 및 일부 경우에서, B 세포는 저장소 작동성 칼슘 유입의 강한 결

함을 나타낸다(Feske et al. (2001) *Nature Immunol.* 2:316-324; Paratiseti et al. (1994) *J. Biol. Chem.* 269:32327-32335; 및 Le Deist et al. (1995) *Blood* 85: 1053-1062). SCID 환자는 적응 면역 반응이 결여되어 있지만, 주요 장기에는 어떠한 기능 장애 또는 독성은 없다. SCID 환자 표현형은 CRAC 채널의 억제가 면역 억제에 효과적인 전략임을 시사한다.

#### [0121] 염증을 수반하는 질환/장애 및 면역계에 관련된 질환/장애

본 발명에서 제공되는 화합물, 조성물 및 방법을 사용하여 치료 또는 예방할 수 있는 질환 또는 장애는 염증을 수반하고/하거나 면역계와 관련있는 질환 및 장애를 포함한다. 이러한 질환으로는, 한정하는 것은 아니지만, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 사구체신염, 신경염증 질환, 예컨대 다발성 경화증 및 면역계의 장애가 있다.

염증성 매개인자에 의한 호중구(PMN)의 활성화는 시토졸 칼슘 농도를 증가시킴으로써 부분적으로 달성된다. 특히, 저장소 작동성 칼슘 유입이 PMN 활성화에서 중요한 역할을 담당하는 것으로 생각된다. 또한, 외상은 PMN 저장소 작동성 칼슘 유입을 증가시키며(Hauser et al. (2000) *J. Trauma Injury Infection and Critical Care* 48 (4):592-598), 향상된 저장소 작동성 칼슘 유입으로 인한 시토졸 칼슘 농도의 연장된 상승은 케모탁신에 대한 자극 반응 커플링을 변경하여 손상 후 PMN 기능 부전에 원인이 되는 것으로 나타났다. 그러므로, 저장소 작동성 칼슘 채널을 통한 PMN 시토졸 칼슘 농도의 조절은 PMN 매개 염증을 조절하는 데 유용할 수 있으며, 손상, 쇼크 또는 폐혈증 후 심혈관 기능을 살릴 수 있다(Hauser et al. (2001) *J. Leukocyte Biology* 69 (1):63-68).

칼슘은 림프구 활성화에서 중요한 역할을 담당한다. 예를 들어, 항원 자극에 의한 림프구의 활성화는 세포내 유리 칼슘 농도의 신속한 증가 및, 활성화된 T 세포의 핵 인자(NFAT), NF-κB, JNK1, MEF2 및 CREB를 비롯한 전사 인자의 활성화를 가져온다. NFAT는 IL-2(및 다른 시토킨) 유전자의 핵심 전사 조절인자이다(예컨대, 문헌[Lewis (2001) *Annu. Immunol* 19:497-521] 참조). 세포내 칼슘 레벨의 지속된 상승은 NFAT를 전사적으로 활성인 상태로 유지시키는 데 필요하며, 저장소 작동성 칼슘 유입에 의존한다. 림프구 내 저장소 작동성 칼슘 유입의 감소 또는 차단은 칼슘 의존성 림프구 활성화를 차단한다. 따라서 세포내 칼슘, 특히 림프구 내 저장소 작동성 칼슘 유입의 조절(예컨대, 저장소 작동성 칼슘 유입의 감소, 제거)은, 예컨대 만성 면역 질환/장애, 급성 면역 질환/장애, 자가면역 및 면역 결핍 질환/장애, 염증을 수반하는 질환/장애, 장기 이식 이식편 거부 및 이식편 대숙주 질환 및 변형(예컨대, 과활성) 면역 반응을 비롯한 면역 및 면역 관련 장애를 치료하는 방법일 수 있다. 예를 들면, 자가면역 질환/장애의 치료는 림프구 내 저장소 작동성 칼슘 유입의 감소, 차단 또는 제거를 수반할 수 있다.

면역 장애의 예로는 건선, 류마티스성 관절염, 혈관염, 염증성 장 질환, 피부염, 골관절염, 천식, 염증성 근육 질환, 알레르기성 비염, 질염, 간질성 방광염, 피부 경화증, 골다공증, 습진, 동종 또는 이종 이식(장기, 골수, 줄기 세포 및 기타 세포 및 조직) 이식편 거부, 이식편 대숙주 질환, 홍반성 루푸스, 염증 질환, I형 당뇨병, 폐섬유증, 피부근육염, 쇄그렌 증후군, 갑상선염(예컨대, 하시모토 갑상선염 및 자가면역 갑상선염), 중증 근무력증, 자가면역 용혈성 빙혈, 다발성 경화증, 낭포성 섬유증, 만성 재발성 간염, 원발성 담관성 간경화증, 알레르기성 결막염 및 아토피성 피부염이 있다.

#### 암 및 기타 종식성 질환

본 발명에서 제공되는 화학식 I, II, IIA 및 IIB의 화합물, 이의 조성물 및 방법은, 한정하는 것은 아니지만, 림프 세망 기원의 악성 종양, 방광암, 유방암, 결장암, 자궁내막암, 머리와 목의 암, 폐암, 흑색종, 난소암, 전립선암 및 직장암의 치료와 연관하여 사용될 수 있다. 저장소 작동성 칼슘 유입은 암 세포의 세포 증식에서 중요한 역할을 담당할 수 있다(Weiss et al. (2001) *International Journal of Cancer* 92 (6):877-882).

SOCE의 억제는 종양 세포 증식을 방지하기에 충분하다. 직접  $I_{CRAC}$  차단제인 피라졸 유도체 BTP-2는 Jurkat 세포 (Zitt et al., *J. Biol. Chem.*, 279, 12427-12437) 및 결장암 세포에서 SOCE 및 증식을 억제한다. 이는 지속된 SOCE가 미토콘드리아  $Ca^{2+}$  흡수를 요하며(Nunez et al., *J. Physiol.* 571.1, 57-73, 2006), 미토콘드리아  $Ca^{2+}$  흡수의 방지는 SOCE 억제를 초래한다는(Hoth et al., P.N.A.S., 97, 10607-10612, 2000; Hoth et al., *J. Cell. Biol.* 137, 633-648, 1997; Glitsch et al., *EMBO J.*, 21, 6744-6754, 2002) 것을 시사한다. Jurkat 세포의 자극은 지속된 SOCE 및 NFAT를 탈인산화하는  $Ca^{2+}$ -의존성 포스파타제의 활성화를 유도하여 인터루킨-2의 발현 및 증식을 촉진한다. 화학식 I, II, IIA 및 IIB의 화합물은 SOCE를 억제하고, 암 또는 기타 종식성 질환 또는 병태의 치료에 유용할 수 있다.

**[0129] 간 질환 및 장애**

[0130] 본 발명에서 제공되는 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물, 이의 조성물 및 방법을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있는 질환 또는 장애는 간 질환 및 장애를 포함한다. 이러한 질환 및 장애는, 한정하는 것은 아니지만, 예컨대 이식으로 인한 간 손상, 간염 및 간경화증을 포함한다.

[0131] 저장소 작동성 칼슘 유입이 만성 간 질환(Tao et al. (1999) J. Biol. Chem., 274(34):23761-23769), 뿐만 아니라 냉장 보존-온기 재산소화 후 이식 손상(Elimadi et al. (2001) Am J. Physiology, 281 (3 Part 1):G809-G815)에 관련되어 있다.

**[0132] 신장 질환 및 장애**

[0133] 본 발명에서 제공되는 방법을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있는 질환 또는 장애는 신장 질환 및 장애를 포함한다. 메산지음 세포 과다형성증은 흔히 그러한 질환 및 장애의 핵심 특징이다. 그러한 질환 및 장애는 IgAN, 막증식성 사구체신염 또는 루푸스 신장염을 비롯한, 손상의 면역학적 또는 기타 메커니즘에 의해 야기될 수 있다. 또한, 메산지음 세포 복제 제어의 불균형은 진행성 신장 부전의 발병기전에서 핵심 역할을 담당하는 것으로 보인다.

[0134] 정상 성인 신장 내 메산지음 세포의 교체율은 1% 미만의 재생 속도로 매우 낮다. 사구체/신장 질환의 두드러진 특징은 높은 증식 속도 또는 메산지음 세포의 감소된 세포 손실로 인한 메산지음 과다형성이다. 메산지음 세포 증식이, 예를 들면 미토겐 자극으로 인해 세포 손상없이 유발되는 경우, 메산지음 증식성 사구체신염이 초래될 수 있다. 데이터에 따르면, 메산지음 세포 성장의 조절인자, 특히 성장 인자가 저장소 작동성 칼슘 채널에 의해 작용할 수 있음이 시사되고 있다(Ma et al. (2001) J. Am. Soc. of Nephrology, 12:(1) 47-53). 저장소 작동성 칼슘 유입의 조절인자는 메산지음 세포 증식에 의한 사구체 질환의 치료에 도움이 될 수 있다.

**[0135] 저장소 작동성 칼슘 채널**

[0136] 임상 연구에 따르면, SOC 채널의 일종인 CRAC 채널이 항원에 대한 T 세포 반응의 기저를 이루는 유전자의 활성화에 절대적으로 필요한 것으로 나타났다(Partisetti et al., J. Biol. Chem., 269, 32327-32335, 1994; Feske et al., Curr. Biol. 15, 1235-1241, 2005). CRAC 채널이 항원에 의한 T 세포 활성화에 기저를 이루는 유전자 발현을 유도하는 데 요구되는 지속된  $\text{Ca}^{2+}$  신호를 발생하는 T 림프구에서와 같이, SOCE는 시토졸  $\text{Ca}^{2+}$  레벨 ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ )의 상승에 직접 기여할 수 있다. 지속된 칼슘 유입은 림프구 활성화 및 적응 면역 반응에 필요하다. 림프구로의 칼슘 유입은 주로 CRAC 채널을 통하여 일어난다. 증가된 칼슘 레벨은 NFAT 활성화 및 면역 반응에 요구되는 시토킨의 발현을 초래한다.

[0137] CRAC 채널은 독특한 생물 물리학적 지문을 가지며, 수량화 가능한 저장소 의존성이며, T 세포에서 필수 기능을 갖는다. 연구 결과, CRAC 채널은 두 성분 단백질로부터 형성되는데, 이들은 상호 작용하여 CRAC 채널을 형성하는 것으로 나타났다. CRAC 채널은 두 기능성 성분, STIM1과 Orai1에 의해 조립된다. STIM1(간질 상호 작용 분자 1)은 포유류 ER  $\text{Ca}^{2+}$  센서로서 확인되었다(Liou, J. et al., Curr. Biol. 15, 1235-1241 (2005); Roos, J. et al. J. Cell Biol. 169, 435-445 (2005); WO 20041078995; US 2007/0031814). Orai1/CRACM1을 포유류 CRAC 채널의 성분으로서 확인되었다(Feske, S. et al. Nature 441, 179-185 (2006); Vig, M. et al. Science 312, 1220-1223 (2006); Zhang, S. L. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 9357-9362 (2006)).

[0138] STIM1은 저장소 고갈에 응하여 원형질 막에 근접한 ER 점으로 이동하는, ER  $\text{Ca}^{2+}$  저장소 내  $\text{Ca}^{2+}$ 의 센서이다. Orai1은 원형질 막 내 CRAC 채널 서브유니트를 형성하는 공극이다. 두 가지 막 단백질 STIM1과 Orai1은 각각 CRAC 채널의 활성화에 필수적인 것으로 나타났다.

[0139] 사람 배아 신장 239 세포(HEK293 세포) 내에서의 STIM1과 Orai의 발현은 기능적 CRAC 채널을 재구성한다. Orai1 단독 발현은 HEK293 세포 내 저장소 작동성  $\text{Ca}^{2+}$  유입과 래트 호염기성 백혈병 세포 내  $\text{Ca}^{2+}$  방출 활성화  $\text{Ca}^{2+}$  전류( $I_{\text{CRAC}}$ )를 크게 감소시킨다. 그러나, 저장소 센싱 STIM1 단백질과 함께 발현된다면, Orai1은 SOCE를 크게 증가시켜서,  $\text{Ca}^{2+}$  유입 속도를 103 배까지 증강시킨다. 이 유입은 전적으로 저장소 의존성인데, 그 이유는 동일한 공발현이 측정 가능한 저장소 독립적인  $\text{Ca}^{2+}$  유입을 유발하지 않기 때문이다. 이 유입은 저장소 작동성 채널 차단제, 2-아미노에톡시디페닐보레이트에 의해 완전히 차단된다. STIM 단백질은 고유 채널 특성 없이  $\text{Ca}^{2+}$  저장소 센

성과 세포질 세망-원형질 막 커플링을 매개하는 것으로 알려져 있다. Orai1은  $\text{Ca}^{2+}$  유입에 원인이 되는 원형질 막 채널 성분에 기여한다. Orai1 과발현에 의한 CRAC 채널 기능의 억제는 STIM1과 Orai1 간의 요구되는 화학량론을 반영한다(Soboloff et al., J. Biol. Chem. Vol. 281, no. 30, 20661-20665, 2006).

[0140]

### 간질 상호 작용 분자(STIM) 단백질

[0141]

저장소 작동성 채널에 대한 마커로서 탑시가르긴 활성화  $\text{Ca}^{2+}$  유입을 사용하는 초파리 S2 세포의 RNAi 스크린에서, 단백질 간질 상호 작용 분자(Stim)를 코딩하는 한 유전자가 실질적으로 감소된  $\text{Ca}^{2+}$  유입을 제공하였다(Roos, J. et al., J. Cell Biol. 169, 435-445, 2005). 포유류 세포에는 Stim의 두 가지 상동체, STIM1 및 STIM2가 있는데, 이 둘은 어디에나 흔하게 분포되어 있는 것으로 보인다(Williams et al., Biochem. J. 2001 Aug 1; 357(Pt 3): 673-85). STIM1은 저장소 작동성  $\text{Ca}^{2+}$  유입에 대한 ER  $\text{Ca}^{2+}$  센서이다. STIM1은 다중의 예측 단백질 상호 작용 또는 신호 전달 도메인을 가진 77 kDa I형 단백질이고, 주로 ER에 위치하지만, 제한된 정도로 원형질 막에도 위치한다.

[0142]

RNAi에 의한 STIM1의 녹다운은 Jurkat T 세포에서 ICRAC를, 그리고 HEK293 상피 세포와 SH-SY5Y 신경 모세포종 세포에서 저장소 작동성  $\text{Ca}^{2+}$  유입을 실질적으로 감소시켰다. 그러나, 밀접하게 관련된 STIM2의 녹아웃은 아무 효과를 가지지 않았다. 이러한 결과는 저장소 작동성 채널의 활성화 메커니즘에서 STIM(초파리) 및 STIM1(포유류)의 필수 역할을 시사한다. STIM1이 저장소 작동성 채널 자체인 것으로는 보이지 않는다. 이는 채널 유사 서열을 가지 않았으며, 단백질의 과발현은  $\text{Ca}^{2+}$  유입을 단지 조금 증강시킬 뿐이다. STIM1은 원형질 막과 세포내 막, 예컨대 ER 둘 다에 위치한다(Manji et al., Biochim Biophys Acta. 2000 Aug 31; 1481(1):147-55, 2000). 단백질 서열은 막을 한 번 가로지르는데, 이의  $\text{NH}_2$  말단은 ER의 관내장 또는 세포외 공간을 행해 배열되는 것으로 시사하고 있다.  $\text{NH}_2$  말단은 EF 측 도메인을 함유하며, ER 내  $\text{Ca}^{2+}$  센서로서 기능한다. 이 단백질은 또한 세포질 내에 단백질-단백질 상호 작용 도메인, 특히 꼬인 코일 도메인, 그리고 ER(또는 세포 외 공간) 내에서 불임 모티프(SAM)를 함유하며, 둘 다 예측 경막 도메인 근처에 있다. STIM1은 소중합할 수 있으며, 따라서 ER 내 단백질과 원형질 막은 이 둘의 다리결합을 상호 작용할 수 있다(Roos, J. et al. J. Cell Biol. 169, 435-445 (2005)).

[0143]

전체 내부 반사 형광(TIRF) 및 공초점 현미경으로,  $\text{Ca}^{2+}$  저장소가 찼을 때, STIM1이 ER 전제에 분포되지만, 저장소 고갈 시에는 원형질 막 부근에 반점(puncta)을 형성한다. STIM1의 접속 ER 영역으로의 재분포는 느리지만(Liou, J. et al., Curr. Biol. 15, 1235-1241 (2005); Zhang, S. L. et al., Nature 437, 902-905 (2005)), 이는 CRAC 채널 개방에 주로 앞서며(Wu et al., J. Cell Biol. 174, 803-813 (2006)), 따라서 CRAC 채널의 활성화에서 필수 단계이기에 충분히 빠르다.

[0144]

이는 저장소 고갈이 STIM1으로 하여금 원형질 막으로 삽입되게 하는데, 여기서 CRAC 채널을 통한 저장소 작동성 유입을 조절할 수 있음을 시사한다(Zhang, S. L. et al., Nature 437, 902-905 (2005); Spassova, M. A. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 4040-4045 (2006)).

[0145]

SOCE에 대한  $\text{Ca}^{2+}$  센서로서의 STIM1에 대한 중요한 증거는,  $\text{Ca}^{2+}$ 에 대한 친화성을 감소시키고, 따라서 저장소 고갈된 상태를 모사하는 것으로 예상된, EF 측 구조 모티프의 예측된  $\text{Ca}^{2+}$ -결합 잔기의 돌연변이로 인하여 STIM1이 반점으로 자발적으로 재분포되어, 저장소가 찼을 때에도 SOC를 통한 구성적  $\text{Ca}^{2+}$  유입을 촉발한다는 것이다(Spassova, M. A. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 4040-4045 (2006); Liou, J. et al., Curr. Biol. 15, 1235-1241 (2005)).

[0146]

### Orai 단백질

[0147]

Orai1(CRACM1으로도 알려짐)은 폭넓게 발현되는, 33 kDa 원형질 막 단백질로서, 4-경막 도메인을 가지며, 다른 이온 채널과의 상당한 서열 성동성을 없다(Vig, M. et al., Science 312, 1220-1223 (2006); Zhang, S. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 9357-9362 (2006)).

[0148]

T 세포 수용체 관여 또는 저장소 고갈이  $\text{Ca}^{2+}$  유입을 활성화시키지 못하는, 중증 복합 면역결핍증(SCID) 증후군을 가진 사람 환자로부터의 T 세포 연구는 Orai1 내 단일점 돌연변이에 기인함을 밝혀내었다(Feske, S. et al.,

Nature 441, 179-185 (2006)).

[0149] 다른 포유류 Orai 상동체, 예를 들면 Orai2 및 Orai3가 존재하지만, 그 기능은 명백하게 정의되지는 않았다. Orai2와 Orai3은 HEK 세포에서 STIM1으로 과발현될 때 SOC 채널 활성을 나타낼 수 있다(Mercer, J. C. et al., J. Biol. Chem. 281, 24979-24990 (2006)).

[0150] Orai1이 CRAC 채널 공극에 기여한다는 증거는 Orai1 돌연변이 유발 연구에 의해 얻었다.  $\text{Ca}^{2+}$  이온에 대한 CRAC 채널의 선택성은 Glu 106이나 Glu 190에서의 돌연변이로 나타났는데, 이는 1가 양이온의 투과를 차단하기 위하여  $\text{Ca}^{2+}$  결합 능력을 약화시킨다(전압 게이트  $\text{Ca}^{2+}$  채널에 대해 기술한 메커니즘과 유사함)(Yeromin, A. V. et al., Nature 443, 226-229 (2006); Vig, M. et al., Curr. Biol. 16, 2073-2079 (2006); Prakriya, M. et al. Nature 443, 230-233 (2006)).

[0151] I-II 루프 내 한 쌍의 아스파르테이트(Asp 110 및 Asp 112) 상의 전하를 중화시키면,  $\text{Gd}^{3+}$ 에 의한 차단과 세포 외  $\text{Ca}^{2+}$ 에 의한 외향 전류의 차단이 감소되는데, 이는 이러한 음으로 하전된 부위가 공극의 입 주변에다가 양이온의 축적을 촉진할 수 있음을 시사한다.

[0152] Orai1의 과발현을 통하여 관찰되는 전류는  $I_{\text{CRAC}}$ 와 매우 유사하고, Orai1이 다량체를 형성할 수 있다는 사실 (Yeromin, A. V. et al., Nature 443, 226-229 (2006); Vig, M. et al., Curr. Biol. 16, 2073-2079 (2006); Prakriya, M. et al. Nature 443, 230-233 (2006))에서, 고유(native) CRAC 채널이 Orai1 단독 또는 밀접하게 관련된 서브유니트 Orai2 및/또는 Orai3과의 다량체일 것으로 예상된다.

### 기능적 저장소 작동성 칼슘 채널

[0154] SOC 채널의 특성화는 대부분 SOC 채널의 한 유형인 CRAC 채널로 얻었다. CRAC 채널 활성은 ER 관내강으로부터의  $\text{Ca}^{2+}$  손실에 의해 유발되는데, 이는 STIM1 및 Orai1의 작용을 통하여 원형질 막 내 CRAC 채널의 개구에 커플링된다.  $\text{Ca}^{2+}$  고갈은 STIM1에 의해 감지되어, 원형질 막에 인접한 접속 ER에 축적되게 한다. 개방 CRAC 채널의 위치를 맵핑하기 위한 TIRF 기반  $\text{Ca}^{2+}$  이미징 연구에서,  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  상승은 STIM1 점과 공존하는 것으로 보이는데, 이는 CRAC가 이들 부위에 매우 밀접한 곳에서만 개방한다는 것을 직접 보여주는 것이다(Luik, et al., J. Cell Biol. 174, 815-825 (2006)).

[0155] STIM1과 Orai1을 공발현하는 세포에서, 저장소 고갈은 Orai1 자체가 분산 분포로부터 이동하여 STIM1에 직접 대향하는 원형질 막에 축적되게 함으로써 STIM1이 채널을 활성화시킬 수 있게 된다(Luik, et al., J. Cell Biol. 174, 815-825 (2006); Xu, P. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 350, 969-976 (2006)). 따라서, CRAC 채널은 시토졸의 좁은 갭에 의해 분리된, 원형질 막 내 ER과 Orai1 내 STIM1의 나란히 놓인 클러스터에 의해 형성된다. 접속 갭(약 10-25 nm)은 단백질-단백질 상호 작용을 허용하기에 충분히 작을 수 있다. 이는 과발현된 STIM1 및 Orai1이 공면역침강될 수 있다는 사실로 지지된다(Yeromin, A. V. et al., Nature 443, 226-229 (2006); Vig, M. et al., Curr. Biol. 16, 2073-2079 (2006)).

[0156] 따라서, STIM1과 Orai1은 직접, 또는 다중 단백질 복합체의 구성원으로서 상호 작용한다. 이에 대한 증거는 STIM1 자체의 시토졸 부분의 발현이 한 연구에서 CRAC 채널을 활성화시키기에 충분하였을 때(Huang, G. N. et al., Nature Cell Biol. 8, 1003-1010 (2006)) 관찰되었으며, ERM/꼬인 코일 및 다른 C-말단 도메인을 결실한 효과는 STIM1 클러스터링 및 SOC 채널 활성화에서의 역할을 시사한다(Baba, Y. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 16704-16709 (2006)). STIM1의 관내강 측에서, 분리된 EF-SAM 영역은 시험관 내에서  $\text{Ca}^{2+}$  제거시 이량체 및 고차 다량체를 형성하는데, 이는 STIM1 소중합이 저장소 작동성 칼슘 활성화에서 초기 단계일 수 있다는 것을 가리킨다(Stathopoulos, et al., J. Biol. Chem. 281, 35855-35862 (2006)).

[0157] 본 발명에 기재된 화학식 I, II, IIA 및 IIB의 화합물은 세포내 칼슘을 조절하는데, 예를 들면 SOCE 및/또는  $I_{\text{CRAC}}$ 를 억제하거나 감소시킨다. 화학식 I, II, IIA 및 IIB의 화합물에 의한 조절은 다양한 효과, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 단백질에의 결합, 단백질과의 상호 작용 또는 세포내 칼슘을 조절하는 데 수반되는 단백질의 상호 작용, 활성 또는 임의의 물리적, 구조적 또는 기타 성질의 조절을 가져올 수 있다(예컨대, STIM 단백질 및/또는 Orai 단백질).

[0158] 예를 들면, 세포내 칼슘을 조절하는 데 수반되는 테스트 제제와 단백질의 결합 또는 상호 작용을 평가하는 방법

은 NMR, 질량 분광계, 형광 분광계, 섬광 근접 측정법, 표면 플라스몬 공명 분석 등을 포함한다. 세포내 칼슘을 조절하는 데 수반되는 단백질의 상호 작용, 활성, 레벨 또는 임의의 물리적, 구조적 또는 기타 성질의 조절을 평가하는 방법의 예로는, 한정하는 것은 아니지만, 단백질 상호 작용에 대한 효과를 평가하는 FRET 분석, 단백질 상호 작용과 단백질의 물리적 및 구조적 성질에 대한 효과를 평가하기 위한 NMR, X-선 결정학 및 원편광 이색성 분광 분석, 그리고 단백질의 특정 활성을 평가하는 데 적절한 활성 분석이 있다.

#### [0159] 세포내 칼슘에 대한 효과의 모니터링 또는 평가

본 발명에 기재되거나 또는 당업계에 공지된 임의의 스크린/동정 분석에서 세포내 칼슘에 대한 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 효과를 모니터하거나 평가함에 있어서, 세포질(시토졸 및 세포 내 소기관 또는 구획을 포함함) 칼슘 및/또는 이온의 세포, 소기관, 칼슘 저장소 또는 이의 일부(예컨대, 막) 안으로, 내에서 또는 밖으로의 이동의 직접 또는 간접 평가 또는 측정을 수행할 수 있다. 칼슘 레벨 및 이온 이동 또는 플럭스를 평가하는 다양한 방법이 본 발명에 기재되고/되거나 당업계에 공지되어 있다. 사용되는 특정 방법과 이용되는 조건은 세포내 칼슘의 특정 양태가 모니터되거나 평가되는 지에 따를 수 있다. 예를 들면, 본 발명에 기재된 바와 같이, 시약 및 조건은 공지된 것이고, 저장소 작동성 칼슘 유입, 안정시 시토졸 칼슘 레벨, 칼슘 완충 및 칼슘 레벨과, 세포내 소기관 및 칼슘 저장소에 의한 흡수 또는 이로부터의 방출을 명확하게 평가하는 데 사용될 수 있다. 세포내 칼슘에 대한 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 효과는, 예를 들면 세포, 세포내 소기관 또는 칼슘 저장소 구획, 막(예컨대, 탈착된 막 패치 또는 지질 이중층을 포함함) 또는 무세포 분석 시스템(예컨대, 아웃사이드-아웃 막 소포)을 사용하여 모니터하거나 평가할 수 있다. 일반적으로, 세포내 칼슘의 일부 양태는 테스트 제제의 존재 하에, 그리고 대조군, 예컨대 테스트 제제의 부재 하의 세포내 칼슘과 비교하여 모니터하거나 평가한다.

#### [0161] 세포내 칼슘의 조절 방법

세포내 칼슘의 조절은 세포내 칼슘의 변경 또는 조정, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 세포질 및/또는 세포내 칼슘 저장소 소기관, 예컨대 세포질 세망 내 칼슘 농도 또는 레벨의 변경, 칼슘의 세포 또는 세포내 칼슘 저장소 또는 소기관 안으로, 밖으로 및 내에서의 이동 변경, 세포 내 칼슘의 위치 변경 및 세포 안으로, 밖으로 및 내에서의 칼슘 플럭스의 동력학 또는 기타 성질의 변경일 수 있다. 특정 구체예에서, 세포내 칼슘 조절은 저장소 작동성 칼슘 유입, 시토졸 칼슘 완충, 칼슘 레벨 또는 세포내 칼슘 저장소 또는 소기관 안으로, 밖으로 또는 내에서의 칼슘 이동, 및/또는 기저 또는 안정시 시토졸 칼슘 레벨의 변경 또는 조정, 예컨대 감소 또는 억제를 수반할 수 있다. 일부 구체예에서, 세포내 칼슘의 조절은 수용체 매개 이온(예컨대, 칼슘) 이동, 제2 메신저 작동성 이온(예컨대, 칼슘) 이동, 세포로의 칼슘 유입 또는 밖으로의 유출, 및/또는 예컨대, 엔도솜 및 리소솜을 비롯한 세포내 구획으로의 이온(예컨대, 칼슘) 흡수 또는 이로부터의 방출을 수반할 수 있다.

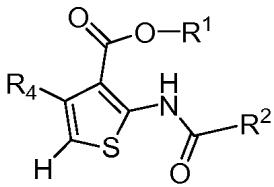
한 가지 양태에서, 본 발명에 기재된 화합물은 세포내 칼슘을 조절하며, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 면역계 세포(예컨대, 럼프구, 백혈구, T 세포, B 세포), 섬유 모세포(또는 섬유 모세포로부터 유도된 세포) 또는 표피, 진피 또는 피부 세포(예컨대, 각질 세포) 내 SOC 채널 활성의 조절(예컨대, 감소 또는 억제), 예컨대 CRAC 채널 활성의 억제(예컨대, IC<sub>RAC</sub>의 억제, SOCE의 억제)를 포함한다. 세포내 칼슘 조절에 수반되는 하나 이상의 단백질(예컨대, STIM 단백질 및/또는 Orai 단백질)을 조절하는 단계는, 예를 들면 단백질의 레벨, 발현, 활성, 기능 및/또는 문자 상호 작용을 감소시키는 것을 수반할 수 있다. 예를 들면, 세포가 칼슘 레벨 증가 또는 세포내 칼슘 조절 양태, 예컨대 저장소 작동성 칼슘 유입의 조정 결여를 나타낸다면, 조절은 단백질, 예컨대 STIM 단백질 및/또는 Orai 단백질의 레벨, 발현, 활성 또는 기능, 또는 문자 상호 작용을 감소시키는 것을 수반할 수 있다.

#### [0164] 치료 방법

본 발명은 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널 복합체 또는 이의 일부를 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그와 접촉시키는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널 활성을 조절하는 방법을 제공한다:

[0166]

## 화학식 I



[0167]

상기 식에서,

[0169]

 $R^1$ 은 수소,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬 또는 벤질이고;

[0170]

$R^2$ 는 아릴, 벤조티에닐, 벤조푸란일 또는  $-CH_2CH_2-$ 페닐이며;  $R^2$ 는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OR^8$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_3-C_6$ 시클로알킬,  $C_1-C_6$ 헵테로알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬, 테트라졸일,  $C_2-C_6$ 헵테로시클로알킬, 페닐,  $-NHS(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2N(R^9)_2$ ,  $-C(=O)CF_3$ ,  $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2NHC(=O)R^8$ ,  $-N(R^9)_2$ ,  $-N(R^9)C(=O)R^8$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(=O)R^8$ ,  $-OC(=O)R^8$ ,  $-CON(R^9)_2$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(=O)R^8$  및  $-S(=O)_2R^8$  중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환되고;

[0171]

$R^4$ 는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OR^8$ ,  $-OCF_3$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_3-C_6$ 시클로알킬,  $C_1-C_6$ 플루오로알킬,  $C_1-C_6$ -헵테로알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬, 테트라졸일,  $C_2-C_6$ 헵테로시클로알킬, 페닐,  $-NHS(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2N(R^9)_2$ ,  $-C(=O)CF_3$ ,  $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2NHC(=O)R^8$ ,  $-N(R^9)_2$ ,  $-N(R^9)C(=O)R^8$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(=O)R^8$ ,  $-OC(=O)R^8$ ,  $-C(=O)N(R^9)_2$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(=O)R^8$  및  $-S(=O)_2R^8$  중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 아릴이며;

[0172]

각각의  $R^8$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_3-C_8$ 시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택되며;

[0173]

각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_3-C_8$ 시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택된다.

[0174]

한 가지 구체예에서, 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널 복합체 또는 이의 일부를 화학식 I의 화합물과 접촉하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 조절 방법이 제공되며, 상기 접촉은 시험관내에서 일어난다.

[0175]

다른 구체예에서, 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널 복합체 또는 이의 일부를 화학식 I의 화합물과 접촉하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 조절 방법이 제공되며, 상기 접촉은 생체내에서 일어난다.

[0176]

또 다른 구체예에서, 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널 복합체 또는 이의 일부를 화학식 I의 화합물과 접촉하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 조절 방법이 제공되며, 화학식 I의 화합물은 단백질의 간질 상호작용 분자(STIM) 패밀리 중에서 선택되는 저장소 작동성 칼슘 채널 복합체의 적어도 일부의 활성을 조절하거나, 이의 상호 작용을 조절하거나, 이의 레벨을 조절하거나, 이에 결합하거나, 또는 이와 상호 작용한다.

[0177]

또 다른 구체예에서, 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널 복합체 또는 이의 일부를 화학식 I의 화합물과 접촉하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 조절 방법이 제공되며, 화학식 I의 화합물을 이용한 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 조절은 저장소 작동성 칼슘 유입(SOCE)을 억제한다.

[0178]

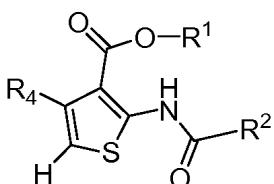
또 다른 구체예에서, 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널 복합체 또는 이의 일부를 화학식 I의 화합물과 접촉하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 조절 방법이 제공되며, 화학식 I의 화합물을 이용한 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 조절은 저장소 작동성 칼슘 유입(SOCE)을 억제한다.

[0179]

또 다른 구체예에서, 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널 복합체 또는 이의 일부를 화학식 I의 화합물과 접촉하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 조절 방법이 제공되며, 상기 저장소 작동성 칼슘 채널 복합체는 칼슘 방출 활성화 칼슘(CRAC) 채널 복합체이다.

- [0180] 또 다른 구체예에서, 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널 복합체 또는 이의 일부를 화학식 I의 화합물과 접촉하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 조절 방법이 제공되며, 화학식 I의 화합물을 이용한 칼슘 방출 활성화 칼슘(CRAC) 활성 조절은 활성화된 CRAC 채널과 직접 연관된 전기생리학적 전류( $I_{CRAC}$ )를 억제한다.
- [0181] 또 다른 구체예에서, 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널 복합체 또는 이의 일부를 화학식 I의 화합물과 접촉하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 조절 방법이 제공되며,  $R^1$ 은 수소 또는  $C_1-C_6$ 알킬이다.
- [0182] 한 가지 구체예에서, 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널 복합체 또는 이의 일부를 화학식 I의 화합물과 접촉하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 조절 방법이 제공되며,  $R^4$ 는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,3-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 2-요오도페닐, 3-요오도페닐, 4-요오도페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 2,3-디메틸페닐, 3,4-디메틸페닐, 3,5-디메틸페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐 및 4-트리플루오로메틸페닐 중에서 선택된다.
- [0183] 다른 구체예에서, 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널 복합체 또는 이의 일부를 화학식 I의 화합물과 접촉하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 조절 방법이 제공되며,  $R^2$ 는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,3-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 2-요오도페닐, 3-요오도페닐, 4-요오도페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 2,3-디메틸페닐, 3,4-디메틸페닐, 3,5-디메틸페닐 및 벤조티엔-2-일 중에서 선택된다.
- [0184] 또 다른 구체예에서, 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널 복합체 또는 이의 일부를 화학식 I의 화합물과 접촉하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 조절 방법이 제공되며,  $R^1$ 은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이다.
- [0185] 또 다른 구체예에서, 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널 복합체 또는 이의 일부를 화학식 I의 화합물과 접촉하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 조절 방법이 제공되며,  $R^2$ 는 페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-요오도페닐, 3-메틸페닐, 3-메틸페닐 및 벤조티엔-2-일 중에서 선택된다.
- [0186] 또 다른 구체예에서, 저장소 작동성 칼슘(SOC) 채널 복합체 또는 이의 일부를 화학식 I의 화합물과 접촉하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 조절 방법이 제공되며,  $R^4$ 는 페닐, 4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 4-브로모페닐, 4-메틸페닐, 3,4-디메틸페닐 및 4-트리플루오로메틸페닐 중에서 선택된다.
- [0187] 또한, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널(CRAC) 활성을 조절하는 방법을 제공한다:

### 화학식 I



[0189]

상기 식에서,

[0190]

 $R^1$ 은 수소,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬 또는 벤질이고;

[0192]

 $R^2$ 는 아릴, 벤조티에닐, 벤조푸란일 또는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 페닐이며;  $R^2$ 는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OR}^8$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_3-C_6$ 시클로알킬,  $C_1-C_6$ 헵테로알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬, 테트라졸일,  $C_2-C_6$ 헵테로시클로

알킬, 페닐,  $-NHS(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2N(R^9)_2$ ,  $-C(=O)CF_3$ ,  $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2NHC(=O)R^8$ ,  $-N(R^9)_2$ ,  $-N(R^9)C(=O)R^8$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(=O)R^8$ ,  $-OC(=O)R^8$ ,  $-CON(R^9)_2$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(=O)R^8$  및  $-S(=O)_2R^8$  중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환되고;

[0193]  $R^4$ 는 아릴이며, 상기 아릴은 F, Cl, Br, I, -CN,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ , -OH,  $-OR^8$ ,  $-OCF_3$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_3-C_6$ 시클로알킬,  $C_1-C_6$ 플루오로알킬,  $C_1-C_6$ -헵테로알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬, 테트라졸일,  $C_2-C_6$ 헵테로시클로알킬, 페닐,  $-NHS(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2N(R^9)_2$ ,  $-C(=O)CF_3$ ,  $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2NHC(=O)R^9$ ,  $-N(R^9)_2$ ,  $-N(R^9)C(=O)R^8$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(=O)R^8$ ,  $-OC(=O)R^8$ ,  $-C(=O)N(R^9)_2$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(=O)R^8$  및  $-S(=O)_2R^8$  중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환되고;

[0194] 각각의  $R^8$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_3-C_8$ 시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택되며;

[0195] 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_3-C_8$ 시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택된다.

[0196] 한 가지 구체예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널(CRAC) 활성을 조절하는 방법이 제공되며, 화학식 I의 화합물은 단백질의 간질 상호 작용 분자(STIM) 패밀리 중에서 선택되는 칼슘 방출 활성화(CRAC) 채널 복합체의 하나 이상의 성분의 활성을 조절하거나, 이의 상호 작용을 조절하거나, 이의 레벨을 조절하거나, 이에 결합하거나, 또는 이와 상호 작용한다.

[0197] 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널(CRAC) 활성을 조절하는 방법이 제공되며, 화학식 I의 화합물은 STIM1 또는 STIM2의 적어도 일부의 활성을 조절하거나, 이의 상호 작용을 조절하거나, 이의 레벨을 조절하거나, 이에 결합하거나, 또는 이와 상호 작용한다.

[0198] 또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널(CRAC) 활성을 조절하는 방법이 제공되며, 화학식 I의 화합물을 이용한 칼슘 방출 활성화 칼슘(CRAC) 채널 활성의 조절은 저장소 작동성 칼슘 유입(SOCE)을 억제한다.

[0199] 또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널(CRAC) 활성을 조절하는 방법이 제공되며, 화학식 I의 화합물을 이용한 칼슘 방출 활성화 칼슘(CRAC) 활성 조절은 활성화된 CRAC 채널과 직접 연관된 전기생리학적 전류( $I_{CRAC}$ )를 억제한다.

[0200] 또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널(CRAC) 활성을 조절하는 방법이 제공되며, 화학식 I의 화합물은  $10 \mu M$  이하의  $IC_{50}$ 으로 SOCE를 억제한다.

[0201] 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널(CRAC) 활성을 조절하는 방법이 제공되며, 화학식 I의 화합물은  $10 \mu M$  이하의 농도에서 활성화된 CRAC 채널과 직접 연관된 전기생리학적 전류( $I_{CRAC}$ )를 억제한다.

[0202] 또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널(CRAC) 활성을 조절하는 방법이 제공되며,  $R^4$ 는 F, Cl, Br, I, -CN,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ , -OH,  $-OR^8$ ,  $-OCF_3$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 플루오로알킬,  $C_1-C_6$ 헵테로알킬 및  $C_1-C_6$ 할로알킬 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 페닐이다.

[0203] 또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화

물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널(CRAC) 활성을 조절하는 방법이 제공되며, R<sup>1</sup>은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이다.

[0204] 한 가지 구체예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화 물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널(CRAC) 활성을 조절하는 방법이 제공되며, R<sup>2</sup>는 폐닐 또는 벤조티에닐이고, R<sup>3</sup>는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>헵테로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된다.

[0205] 또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화 물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널(CRAC) 활성을 조절하는 방법이 제공되며, R<sup>1</sup>은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, n-펜틸 또는 헥실이다.

[0206] 한 가지 구체예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화 물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널(CRAC) 활성을 조절하는 방법이 제공되며, R<sup>1</sup>은 H, 메틸 또는 에틸이다.

[0207] 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화 물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널(CRAC) 활성을 조절하는 방법이 제공되며, R<sup>4</sup>는 F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OMe, -OCF<sub>3</sub>, 메틸 및 에틸 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 폐닐이다.

[0208] 또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화 물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널(CRAC) 활성을 조절하는 방법이 제공되며, R<sup>2</sup>는 폐닐 또는 벤조티에닐이고, R<sup>3</sup>는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OMe, 메틸 및 에틸 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된다.

[0209] 또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화 물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널(CRAC) 활성을 조절하는 방법이 제공되며, R<sup>4</sup>는 폐닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,3-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 2-요오도페닐, 3-요오도페닐, 4-요오도페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 2,3-디메틸페닐, 3,4-디메틸페닐, 3,5-디메틸페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐 및 4-트리플루오로메틸페닐 중에서 선택된다.

[0210] 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화 물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널(CRAC) 활성을 조절하는 방법이 제공되며, R<sup>2</sup>는 폐닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,3-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 2-요오도페닐, 3-요오도페닐, 4-요오도페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 2,3-디메틸페닐, 3,4-디메틸페닐, 3,5-디메틸페닐 및 벤조티엔-2-일 중에서 선택된다.

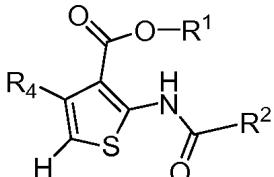
[0211] 또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화 물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널(CRAC) 활성을 조절하는 방법이 제공되며, R<sup>2</sup>는 폐닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-요오도페닐, 3-메틸페닐, 3-메틸페닐 및 벤조티엔-2-일 중에서 선택된다.

[0212] 또 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화 물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 칼슘 방출 활성화 칼슘

채널(CRAC) 활성을 조절하는 방법이 제공되며, R<sup>4</sup>는 폐널, 4-플루오로페널, 2-클로로페널, 3-클로로페널, 4-클로로페널, 2,4-디클로로페널, 3,4-디클로로페널, 3,5-디클로로페널, 2-브로모페널, 4-브로모페널, 4-메틸페널, 3,4-디메틸페널 및 4-트리플루오로메틸페널 중에서 선택된다.

한 가지 양태에서, 포유류에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 억제로부터 혜택을 받을 포유류의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공된다:

## 화학식 I



상기 식에서,

$R^1$ 은 수소,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬 또는 벤질이고;

$R^2$ 는 아릴, 벤조티에닐, 벤조푸란일 또는  $-CH_2CH_2$ -페닐이며;  $R^2$ 는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OR^8$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_3-C_6$ 시클로알킬,  $C_1-C_6$ 헵테로알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬, 테트라졸일,  $C_2-C_6$ 헵테로시클로알킬, 페닐,  $-NHS(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2N(R^9)_2$ ,  $-C(=O)CF_3$ ,  $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2NHC(=O)R^8$ ,  $-N(R^9)_2$ ,  $-N(R^9)C(=O)R^8$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(=O)R^8$ ,  $-OC(=O)R^8$ ,  $-CON(R^9)_2$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(=O)R^8$  및  $-S(=O)_2R^8$  중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환되고;

$R^4$ 는 아릴이며, 상기 아릴은 F, Cl, Br, I, -CN,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OR^8$ ,  $-OCF_3$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_3-C_6$ 시클로알킬,  $C_1-C_6$ 플루오로알킬,  $C_1-C_6$ -헵테로알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬, 테트라졸일,  $C_2-C_6$ 헵테로시클로알킬, 폐닐,  $-NHS(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2N(R^9)_2$ ,  $-C(=O)CF_3$ ,  $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2NHC(=O)R^9$ ,  $-N(R^9)_2$ ,  $-N(R^9)C(=O)R^8$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(=O)R^8$ ,  $-OC(=O)R^8$ ,  $-C(=O)N(R^9)_2$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(=O)R^8$  및  $-S(=O)_2R^8$  중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환되고;

각각의  $R^8$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  할로알킬,  $C_3-C_8$  시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택되며;

각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 화로알킬,  $C_3-C_8$ 시클로알킬, 페닐 및 베진 중에서 선택된다.

한 가지 양태에서, 포유류에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 억제로부터 혜택을 받을 포유류의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 화학식 I의 화합물은 포유류 STIM1 단백질 또는 포유류 STIM2 단백질의 활성을 조절하거나, 이의 상호 작용을 조절하거나, 이에 결합하거나 또는 이와 상호 작용한다.

다른 양태에서, 포유류에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 억제로부터 혜택을 받을 포유류의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 포유류의 질환, 장애 또는 병태는 염증, 사구체신염, 포도막염, 간 질환 또는 장애, 신장 질환 또는 장애, 만성 폐쇄성 폐 질환, 류마티스성 관절염, 건선, 염증성 장 질환, 혈관염, 피부염, 골관절염, 염증성 근육 질환, 알레르기성 비염, 질염, 간질성 방광염, 피부 경화증, 골다공증, 습진, 장기 이식 거부, 동종 또는 이종 이식, 이식편 거부, 이식편 태숙주 질환, 홍반성 루푸스, I형 당뇨병, 폐섬유증, 피부근육염, 갑상선염, 중증 근무력증, 자가면역 용혈성 빈혈, 낭성 섬유증, 만성 재발성 간염, 원발성 담관성 간경화증, 알레르기성 결막염, 간염 및 아토피성 피부염,

천식, 다발성 경화증, 셰그렌 증후군 및 자가면역 질환 또는 장애를 수반하는 질환/장애 중에서 선택된다.

[0224] 또 다른 구체예에서, 포유류에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 억제로부터 혜택을 받을 포유류의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 질환, 장애 또는 병태는 류마티스성 관절염이다.

[0225] 또 다른 구체예에서, 포유류에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 억제로부터 혜택을 받을 포유류의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 질환, 장애 또는 병태는 건선이다.

[0226] 또 다른 구체예에서, 포유류에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 억제로부터 혜택을 받을 포유류의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 질환, 장애 또는 병태는 염증성 장 질환이다.

[0227] 또 다른 구체예에서, 염증성 장 질환은 궤양성 결장염이다.

[0228] 또 다른 구체예에서, 포유류에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 억제로부터 혜택을 받을 포유류의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 질환, 장애 또는 병태는 장기 이식 거부이다.

[0229] 또 다른 구체예에서, 포유류에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 억제로부터 혜택을 받을 포유류의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 질환, 장애 또는 병태는 다발성 경화증이다.

[0230] 또 다른 구체예에서, 포유류에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 억제로부터 혜택을 받을 포유류의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 포유류에게 제2 치료제를 투여하는 것을 더 포함한다.

[0231] 다른 구체예에서, 포유류에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 억제로부터 혜택을 받을 포유류의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 제2 치료제는 면역억제제, 글루코코르티코이드, 비스테로이드성 항염증 약물, Cox-2 특이적 억제제, 레플루노마이드, 금 티오글루코스, 금 티오말레이트, 오로핀, 설파살라진, 히드록시클로로퀴닌, 미노시클린, 항-TNF- $\alpha$  제제, 아바타셉트, 아나킨라, 인터페론- $\beta$ , 인터페론- $\gamma$ , 인터루킨-2, 알레르기 백신, 항히스타민, 항루코트리엔, 베타-작동제, 테오필린 및 항콜린제 중에서 선택된다.

[0232] 또 다른 구체예에서, 포유류에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 억제로부터 혜택을 받을 포유류의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 제2 치료제는 타크롤리무스, 시클로스포린, 라파마이신, 메토트렉세이트, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 메르캅토푸린, 미코페놀레이트 또는 FTY720, 프레드니손, 코르티손 아세테이트, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 엑사메타손, 베타메타손, 트리암시놀론, 베클로메타손, 플루드로코르티손 아세테이트, 데옥시코르티코스테론 아세테이트, 알도스테론, 아스피린, 살리실산, 젠티스산, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 콜린 살리실레이트, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 콜린 살리실레이트, 마그네슘 살리실레이트, 나트륨 살리실레이트, 디플루니살, 카르프로펜, 페노프로펜, 페노프로펜 칼슘, 플루오로비프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부톤, 케토로락, 케토로락트로메타민, 나프록센, 옥사프로진, 디클로페낙, 에토도락, 인도메타신, 술린닥, 톨메틴, 메클로페나메이트, 메클로페나메이트 나트륨, 메페남산, 피록시캄, 멜록시캄, 셀레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브, 파레콕시브, 에토리콕시브, 루미라콕시브, CS-502, JTE-522, L-745,337 및 NS398, 레플루노마이드, 금 티오글루코스, 금 티오말레이트, 오로핀, 설파살라진, 히드록시클로로퀴닌, 미노시클린, 인플럭시맙, 에타너셉트, 아달리무맙, 아바타셉트, 아나킨라, 인터페론- $\beta$ , 인터페론- $\gamma$ , 인터루킨-2, 알레르기 백신, 항히스타민, 항루코트리엔, 베타-작동

제, 테오필린 및 항콜린제 중에서 선택된다.

[0233] 또 다른 구체예에서, 포유류에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 억제로부터 혜택을 받을 포유류의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, R<sup>1</sup>은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, n-펜틸 또는 헥실이다.

[0234] 다른 구체예에서, 포유류에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 억제로부터 혜택을 받을 포유류의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, R<sup>1</sup>은 H, 메틸 또는 에틸이다.

[0235] 한 가지 구체예에서, 포유류에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 억제로부터 혜택을 받을 포유류의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, R<sup>4</sup>는 F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OMe, -OCF<sub>3</sub>, 메틸 및 에틸 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 폐닐이다.

[0236] 또 다른 구체예에서, 포유류에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 억제로부터 혜택을 받을 포유류의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, R<sup>2</sup>는 폐닐 또는 벤조티에닐이고, R<sup>3</sup>는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OMe, 메틸 및 에틸 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된다.

[0237] 한 가지 구체예에서, 포유류에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 억제로부터 혜택을 받을 포유류의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, R<sup>4</sup>는 폐닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,3-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 2-요오도페닐, 3-요오도페닐, 4-요오도페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 2,3-디메틸페닐, 3,4-디메틸페닐, 3,5-디메틸페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐 및 4-트리플루오로메틸페닐 중에서 선택된다.

[0238] 또 다른 구체예에서, 포유류에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 억제로부터 혜택을 받을 포유류의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, R<sup>2</sup>는 폐닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,3-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 2-요오도페닐, 3-요오도페닐, 4-요오도페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 2,3-디메틸페닐, 3,4-디메틸페닐, 3,5-디메틸페닐 및 벤조티엔-2-일 중에서 선택된다.

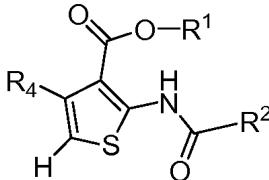
[0239] 다른 구체예에서, 포유류에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 억제로부터 혜택을 받을 포유류의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, R<sup>2</sup>는 폐닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-요오도페닐, 3-메틸페닐, 3-메틸페닐 및 벤조티엔-2-일 중에서 선택된다.

[0240] 또 다른 구체예에서, 포유류에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 저장소 작동성 칼슘 채널 활성의 억제로부터 혜택을 받을 포유류의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, R<sup>4</sup>는 폐닐, 4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 4-브로모페닐, 4-메틸페닐, 3,4-디메틸페닐 및 4-트리플루오로메틸페닐 중에

서 선택된다.

[0241] 또한, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 활성화된 T 세포의 혁인자(NFAT)의 저장소 작동성 칼슘 유입(SOCE) 활성화를 억제하는 방법을 기술한다:

[0242] 화학식 I



[0243]

[0244] 상기 식에서,

[0245] R<sup>1</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬 또는 벤질이고;

[0246] R<sup>2</sup>는 아릴, 벤조티에닐, 벤조푸란일 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-페닐이며; R<sup>2</sup>는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>헵테로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, 테트라졸일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>헵테로시클로알킬, 페닐, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>9</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>, -OC(=O)R<sup>8</sup>, -CON(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>8</sup>, -S(=O)R<sup>8</sup> 및 -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환되고;

[0247] R<sup>4</sup>는 아릴이며, 상기 아릴은 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>8</sup>, -OCF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-헵테로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, 테트라졸일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>헵테로시클로알킬, 페닐, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>9</sup>, -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>9</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>, -OC(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>8</sup>, -S(=O)R<sup>8</sup> 및 -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환되고;

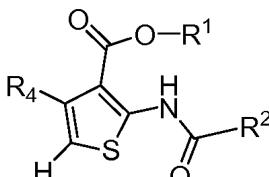
[0248] 각각의 R<sup>8</sup>은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택되며;

[0249] 각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택된다.

[0250] 한 가지 구체예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 활성화된 T 세포의 혁인자(NFAT)의 저장소 작동성 칼슘 유입(SOCE) 활성화를 억제하는 방법이 제공되며, 화학식 I의 화합물은 포유류 STIM1 단백질 또는 포유류 STIM2 단백질의 상호 작용을 조절하거나, 이의 레벨을 조절하거나, 이에 결합하거나 또는 이와 상호 작용한다.

[0251] 다른 양태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 NFAT의 저장소 작동성 칼슘 유입 활성화를 억제함으로써 시토킨 발현을 감소시키는 방법이 제공된다:

[0252] 화학식 I



[0253]

- [0254] 상기 식에서,
- [0255]  $R^1$ 은 수소,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬 또는 벤질이고;
- [0256]  $R^2$ 는 아릴, 벤조티에닐, 벤조푸란일 또는  $-CH_2CH_2-$ 페닐이며;  $R^3$ 는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>8</sup>,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_3-C_6$ 시클로알킬,  $C_1-C_6$ 헥테로알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬, 테트라졸일,  $C_2-C_6$ 헥테로시클로알킬, 페닐, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>9</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>, -OC(=O)R<sup>8</sup>, -CON(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>8</sup>, -S(=O)R<sup>8</sup> 및 -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환되고;
- [0257]  $R^4$ 는 아릴이며, 상기 아릴은 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>8</sup>, -OCF<sub>3</sub>,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_3-C_6$ 시클로알킬,  $C_1-C_6$ 플루오로알킬,  $C_1-C_6$ -헥테로알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬, 테트라졸일,  $C_2-C_6$ 헥테로시클로알킬, 페닐, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>9</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>, -OC(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>8</sup>, -S(=O)R<sup>8</sup> 및 -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환되고;
- [0258] 각각의  $R^8$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_3-C_8$ 시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택되며;
- [0259] 각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_3-C_8$ 시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택된다.
- [0260] 다른 구체예에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 NFAT의 저장소 작동성 칼슘 유입 활성화를 억제함으로써 시토킨 발현을 감소시키는 방법이 제공되며, 화학식 I의 화합물은 포유류 STIM1 단백질 또는 포유류 STIM2 단백질의 상호 작용을 조절하거나, 레벨을 조절하거나, 이에 결합하거나 또는 이와 상호 작용한다.
- [0261] 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 투여하는 것을 포함하는, 포유류에게서 NFAT의 저장소 작동성 칼슘 유입 활성화를 억제함으로써 시토킨 발현을 감소시키는 방법이 제공되며, 시토킨은 IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-1α, IL-1β, IL-1RA, 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF), 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF), 온코스타틴 M, 에리트로포이에틴, 백혈병 억제 인자(LIF), 인터페론, 감마-인터페론(γ-IFN), B7.1(CD80), B7.2(B70, CD86), TNF-α, TNF-β, LT-β, CD40 리간드, Fas 리간드, CD27 리간드, CD30 리간드, 4-1BBL, 트레일 및 이동 억제 인자(MIF) 중에서 선택된다.
- [0262] **화합물**
- [0263] 본 발명에 기재된 화합물은 세포내 칼슘을 조절하며, 세포내 칼슘의 조절이 유리한 효과를 갖는 질환 또는 병태의 치료에 사용될 수 있다. 한 가지 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 저장소 작동성 칼슘 유입을 억제한다. 한 가지 구체예에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 SOCE 유니트의 조립을 방해한다. 다른 구체예에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 저장소 작동성 칼슘 채널 복합체를 형성하는 단백질의 기능적 상호 작용을 변경한다. 한 가지 구체예에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 STIM1과 Orai1의 기능적 상호 작용을 변경한다. 다른 구체예에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 SOC 채널 공극 차단제이다. 다른 구체예에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 CRAC 채널 공극 차단제이다.
- [0264] 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 활성화된 SOC 채널과 직접 연관된 전기생리학적 전류( $I_{SOC}$ )를 억제한다. 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 활성화된 CRAC 채널과 직접 연관된 전기생리학적 전류( $I_{CRAC}$ )를 억제한다.
- [0265] 세포내 칼슘의 조절로부터 혜택을 받을 수 있는 질환은, 한정하는 것은 아니지만, 면역계 관련 질환(예컨대, 자

가면역 질환), 염증을 수반하는 질환 또는 장애(예컨대, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 사구체신염, 신경염증 질환, 다발성 경화증 및 면역계의 장애), 암 또는 다른 증식성 질환, 신장 질환 및 간 질환을 포함한다. 한 가지 양태에서, 본 발명에 기재된 화합물은 이식편 거부, 동종 또는 이종 이식 거부(장기, 골수, 줄기 세포, 기타 세포 및 조직), 이식편 대 숙주 질환을 방지하는 면역억제제로서 사용될 수 있다. 이식편 거부는 조직 또는 장기 이식으로부터 생길 수 있다. 이식편 대 숙주 질환은 골수 또는 줄기 세포 이식으로부터 생길 수 있다.

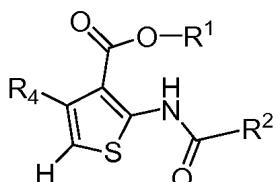
[0266] 본 발명에 기재된 화합물은 저장소 작동성 칼슘 채널 복합체 내 단백질의 적어도 일부의 활성을 조절하거나, 이의 상호 작용을 조절하거나, 이에 결합하거나, 또는 이와 상호 작용한다. 한 가지 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널 복합체 내 단백질의 적어도 일부의 활성을 조절하거나, 이의 상호 작용을 조절하거나, 이에 결합하거나, 또는 이와 상호 작용한다. 한 가지 양태에서, 본 발명에 기재된 화합물은 기능적 저장소 작동성 칼슘 채널 복합체의 레벨을 감소시킨다. 한 가지 양태에서, 본 발명에 기재된 화합물은 활성화된 저장소 작동성 칼슘 채널 복합체의 레벨을 감소시킨다. 한 가지 양태에서, 저장소 작동성 칼슘 채널 복합체는 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널 복합체이다.

[0267] 질환 또는 장애의 치료를 위한 본 발명에 기재된 화합물은, 질환 또는 장애를 가진 피험자에게 투여될 때, 그 질환 또는 장애의 정후 또는 증상을 효과적으로 감소, 경감 또는 제거한다. 또한, 본 발명에 기재된 화합물은 질환 또는 장애의 정후를 아직 나타내고 있지 않은, 질환 또는 장애에 취약한 피험자에게 투여할 수 있으며, 그 질환 또는 장애의 정후 또는 증상을 예방 또는 지연시킨다. 상기 제제는 단독으로 또는 다른 제제와 조합하여 그러한 효과를 가질 수 있거나, 또는 다른 제제의 치료 효과를 증강시키는 기능을 할 수 있다.

[0268] 본 발명에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 프로드러그 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물은 세포내 칼슘을 조절하고, 세포내 칼슘의 조절이 이점을 제공하는 경우 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0269] 한 가지 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 기술한다:

## 화학식 I



[0270]

상기 식에서,

[0273] R<sup>1</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬 또는 벤질이고;

[0274] R<sup>2</sup>는 아릴, 벤조티에닐, 벤조푸란일 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-페닐이며; R<sup>2</sup>는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>헵테로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, 테트라졸일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>헵테로시클로알킬, 페닐, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>9</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>, -OC(=O)R<sup>8</sup>, -CON(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>8</sup>, -S(=O)R<sup>8</sup> 및 -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환되고;

[0275] R<sup>4</sup>는 아릴이며, 상기 아릴은 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>8</sup>, -OCF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-헵테로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, 테트라졸일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>헵테로시클로알킬, 페닐, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>9</sup>, -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>9</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>, -OC(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>8</sup>, -S(=O)R<sup>8</sup> 및 -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환되고;

[0276] 각각의 R<sup>8</sup>은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택되며;

[0277] 각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택된다.

[0278] 임의의, 그리고 모든 구체예에 대해서, 치환기는 열거된 선택 가능한 것들의 하위 집합 중에서 선택될 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예에서, R<sup>1</sup>은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이다. 다른 구체예에서, R<sup>1</sup>은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, t-부틸, n-펜틸 또는 헥실이다. 또 다른 구체예에서, R<sup>1</sup>은 H, 메틸 또는 에틸이다. 일부 구체예에서, R<sup>1</sup>은 H이다. 한 가지 구체예에서, 티오펜 중심의 카르복실 부분은 카르복실산 생동배체로 대체된다.

[0279] 일부 구체예에서, R<sup>2</sup>는 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된다.

[0280] 일부 구체예에서, R<sup>2</sup>는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, 테트라졸일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>헥테로시클로알킬, 페닐, -N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>로 임의 치환된다. 일부 구체예에서, R<sup>2</sup>는 수소, F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OMe, -OEt, -O*i*Pr, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, sec-부틸, t-부틸, 페닐, -NH<sub>2</sub>, -N(Me)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>Me 및 -CO<sub>2</sub>Et 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된다. 다른 구체예에서, R<sup>2</sup>는 -NH(CO)CH<sub>3</sub>, -프로필, -CF<sub>3</sub>, 메틸, 에틸, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CN 또는 -OCH<sub>3</sub> 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된다.

[0281] 일부 구체예에서, R<sup>2</sup>는 페닐 또는 벤조티에닐이고, R<sup>2</sup>는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OR<sup>8</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된다. 다른 구체예에서, R<sup>2</sup>는 페닐 또는 벤조티에닐이고, R<sup>2</sup>는 독립적으로 F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OMe, 메틸, 에틸, 이소프로필 및 t-부틸 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된다. 일부 구체예에서, R<sup>2</sup>는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2,3-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 2-요오도페닐, 3-요오도페닐, 4-요오도페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 2,3-디메틸페닐, 3,4-디메틸페닐 및 벤조티엔-2-일 중에서 선택된다. 다른 구체예에서, R<sup>2</sup>는 페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-요오도페닐, 3-메틸페닐, 3-메틸페닐 및 벤조티엔-2-일 중에서 선택된다.

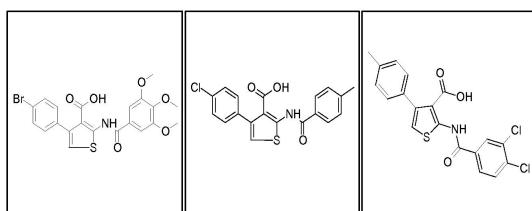
[0282] 일부 구체예에서, R<sup>4</sup>는 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>헥테로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 페닐이다. 다른 구체예에서, R<sup>4</sup>는 F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCF<sub>3</sub>, 메틸 및 에틸 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 페닐이다. 또 다른 구체예에서, R<sup>4</sup>는 페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 2-요오도페닐, 3-요오도페닐, 4-요오도페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 4-메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 2,3-디메틸페닐, 3,4-디메틸페닐, 3,5-디메틸페닐, 2-트리플루오로메틸페닐, 3-트리플루오로메틸페닐 및 4-트리플루오로메틸페닐 중에서 선택된다. 또 다른 구체예에서, R<sup>4</sup>는 페닐, 4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3,5-디클로로페닐, 2-브로모페닐, 4-브로모페닐, 4-메틸페닐, 3,4-디메틸페닐 및 4-트리플루오로메틸페닐 중에서 선택된다.

- [0283] 한 가지 구체예에서,  $R^4$ 가 4-클로로페닐이고,  $R^1$ 이 수소이며,  $R^2$ 가  $CH_2CH_2$ -페닐인 화학식 I의 화합물이 제공된다. 다른 구체예에서,  $R^4$ 가 3,4-디클로로페닐이고,  $R^1$ 이 수소이며,  $R^2$ 가  $CH_2CH_2$ -페닐인 화학식 I의 화합물이 제공된다. 또 다른 구체예에서,  $R^4$ 가 3,5-디클로로페닐이고,  $R^1$ 이 수소이며,  $R^2$ 가  $CH_2CH_2$ -페닐인 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- [0284] 다양한 변수에 대하여 전술한 기의 임의의 조합이 본 발명에 고려된다.
- [0285] 한 가지 양태에서, 화학식 I의 화합물은 다음 중에서 선택된다:
- [0286] 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0287] 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(3,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0288] 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0289] 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(2-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0290] 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(3,4-디메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0291] 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(2-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0292] 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(2,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0293] 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0294] 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(4-메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0295] 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0296] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0297] 2-(4-요오도벤즈아미도)-4-(2,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0298] 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0299] 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0300] 2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(4-메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0301] 2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0302] 2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0303] 2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(3,5-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0304] 2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(3-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0305] 2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(3,4-디메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0306] 2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0307] 2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(3,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0308] 2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(2-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0309] 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0310] 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(2,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0311] 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(3,4-디메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0312] 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(3-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0313] 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(4-메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0314] 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(3,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;

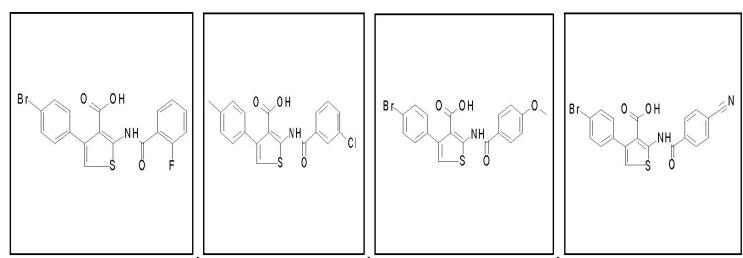
- [0315] 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(2-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0316] 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0317] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0318] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0319] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(2,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0320] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-플루오로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0321] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(3,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0322] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(3,4-디메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0323] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0324] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0325] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(2-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0326] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(3-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0327] 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0328] 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(4-메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0329] 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(2,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0330] 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(3-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0331] 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0332] 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(2-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0333] 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(3,4-디메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0334] 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0335] 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0336] 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0337] 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(2-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0338] 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(4-플루오로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0339] 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(3-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0340] 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0341] 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(2,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0342] 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(3,4-디메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0343] 메틸 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-플루오로페닐)티오펜-3-카르복실레이트;
- [0344] 에틸 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-플루오로페닐)티오펜-3-카르복실레이트;
- [0345] 2-(4-요오도벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0346] 4-(2,4-디클로로페닐)-2-(3-페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0347] 4-(3,4-디클로로페닐)-2-(3-페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0348] 4-(3,5-디클로로페닐)-2-(3-페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0349] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0350] 4-(3-클로로페닐)-2-(3-페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;

- [0351] 4-(2-클로로페닐)-2-(3-페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0352] 4-(4-브로모페닐)-2-(2-클로로-4-플루오로벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0353] 4-(4-브로모페닐)-2-(3,4-디플루오로벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0354] 2-(2-클로로-4-플루오로벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0355] 4-(4-브로모페닐)-2-(2-플루오로벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0356] 4-(4-브로모페닐)-2-(3-플루오로-4-메톡시벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0357] 4-(4-클로로페닐)-2-(4-메틸벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0358] 4-(4-브로모페닐)-2-(4-시아노벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0359] 4-(4-클로로페닐)-2-(4-에틸벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0360] 4-(4-클로로페닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0361] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(3-플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0362] 4-(4-브로모페닐)-2-(3-(3-플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0363] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(2,4-디플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0364] 4-(4-브로모페닐)-2-(3-페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0365] 4-(4-브로모페닐)-2-(3-(4-플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0366] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(3,4-디플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0367] 4-(4-브로모페닐)-2-(3-(2,4-디플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0368] 4-(4-브로모페닐)-2-(3-(3,4-디플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0369] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(4-플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0370] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(3-클로로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산; 및
- [0371] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(4-클로로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산; 또는
- [0372] 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드리그.
- [0373] 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물은 다음 중에서 선택된다:
- [0374] 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0375] 4-(4-클로로페닐)-2-(페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0376] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-플루오로페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0377] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-클로로페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0378] 4-(4-브로모페닐)-2-(2-클로로-4-플루오로벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0379] 4-(4-브로모페닐)-2-(3,4-디플루오로벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0380] 2-(2-클로로-4-플루오로벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0381] 4-(4-브로모페닐)-2-(2-플루오로벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0382] 4-(4-브로모페닐)-2-(3-플루오로-4-메톡시벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0383] 4-(4-클로로페닐)-2-(4-메틸벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0384] 4-(4-브로모페닐)-2-(4-시아노벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0385] 4-(4-클로로페닐)-2-(4-에틸벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;

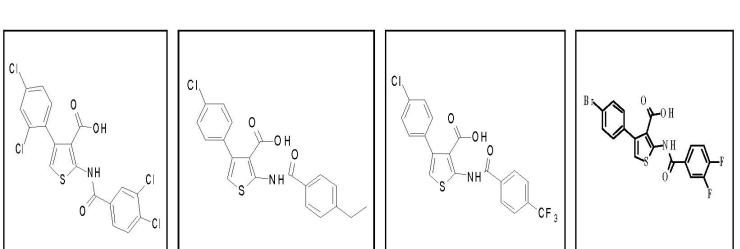
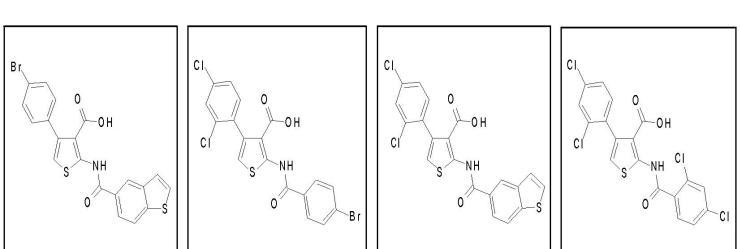
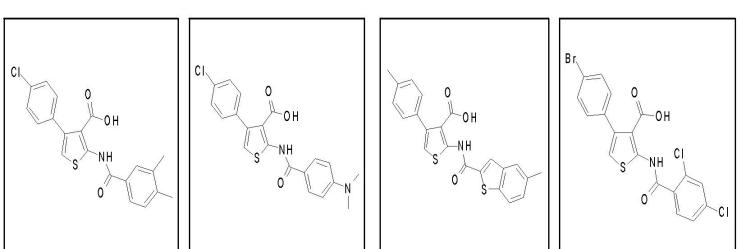
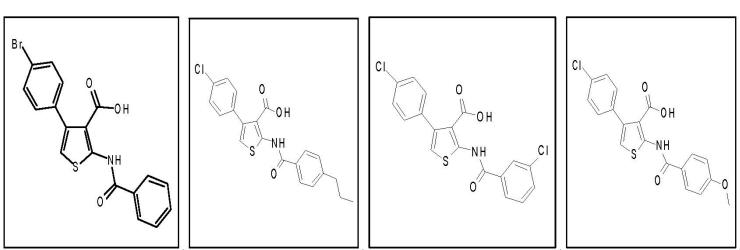
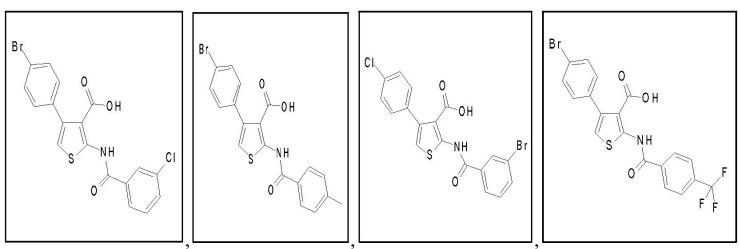
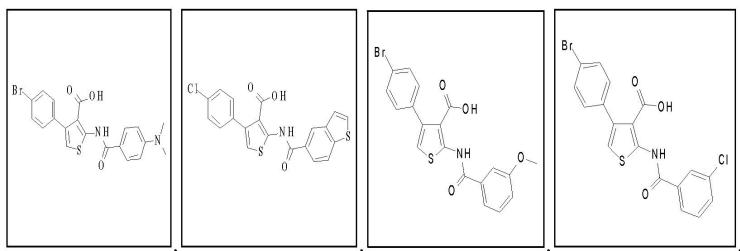
- [0386] 4-(4-클로로페닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0387] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(3-트리플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0388] 4-(4-브로모페닐)-2-(3-(3-트리플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0389] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(2,4-디플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0390] 4-(4-브로모페닐)-2-(3-(4-플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0391] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(3,4-디플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0392] 4-(4-브로모페닐)-2-(3-(2,4-디플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0393] 4-(4-브로모페닐)-2-(3-(3,4-디플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0394] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(4-플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0395] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(3-클로로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산; 및
- [0396] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(4-클로로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산; 또는
- [0397] 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그.
- [0398] 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물은 다음 중에서 선택된다:
- [0399] 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0400] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0401] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(3-플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0402] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(3-클로로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0403] 2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0404] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0405] 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산; 및
- [0406] 2-(4-요오도벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산; 또는
- [0407] 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그.
- [0408] 다른 양태에서, 다음 중에서 선택되는 화학식 I의 화합물이 제공된다:

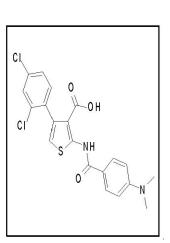
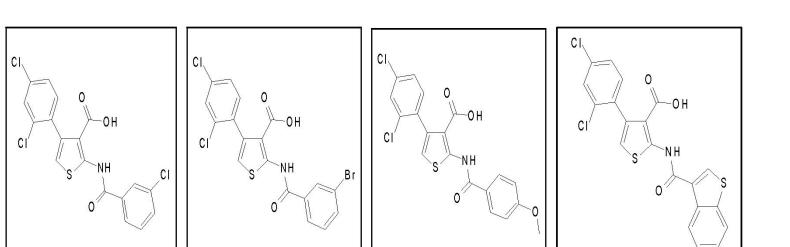
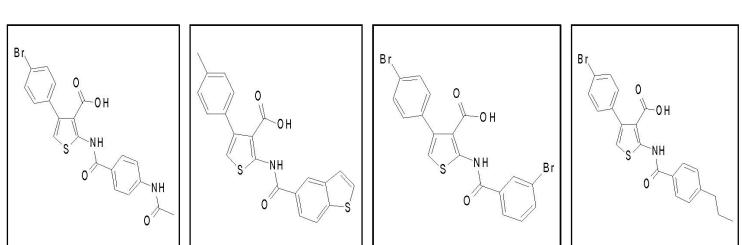
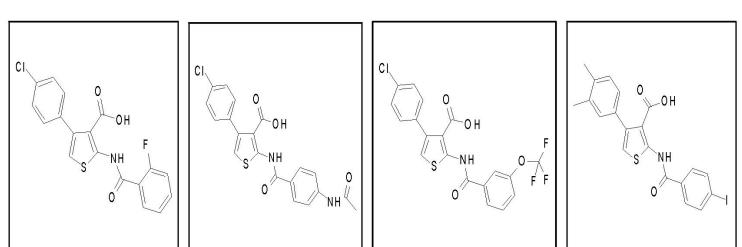
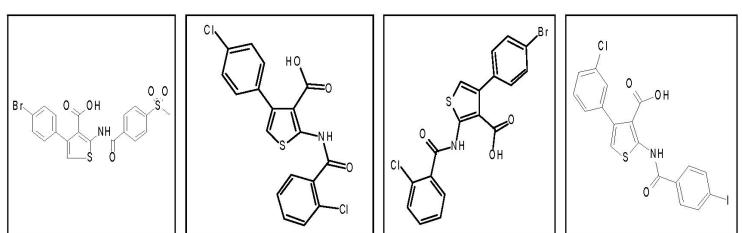
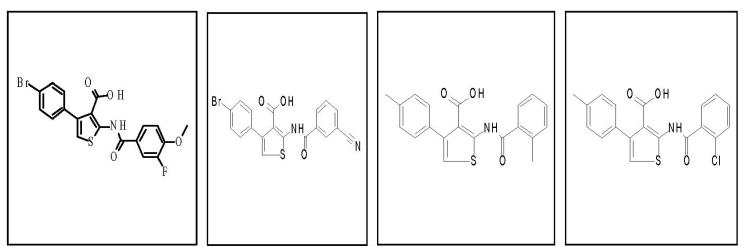


[0409]



[0410]



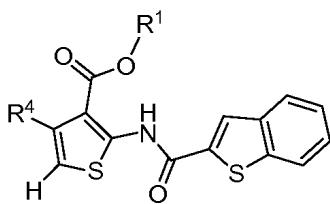


[0423] 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그.

[0424] 한 가지 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그를 기술한다:

[0425]

## 화학식 II



[0426]

상기 식에서,

[0427]

 $R^1$ 은 수소,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬 또는 벤질이고;

[0428]

$R^4$ 는 아릴이며, 상기 아릴은 F, Cl, Br, I, -CN,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OR^8$ ,  $-OCF_3$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_3-C_8$ 시클로알킬,  $C_1-C_6$ 플루오로알킬,  $C_1-C_6$ 헵테로알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬, 테트라졸일,  $C_2-C_6$ 헵테로시클로알킬, 페닐,  $-NHS(=O)_2R^8$ ,  $S(=O)_2N(R^9)_2$ ,  $-C(=O)CF_3$ ,  $-C(=O)NHS(=O)_2R^8$ ,  $-S(=O)_2NHC(=O)R^9$ ,  $N(R^9)_2$ ,  $-N(R^9)C(=O)R^8$ ,  $-CO_2R^9$ ,  $-C(=O)R^8$ ,  $-OC(=O)R^8$ ,  $-C(=O)N(R^9)_2$ ,  $-SR^8$ ,  $-S(=O)R^8$  및  $-S(=O)_2R^8$  중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환되고;

[0429]

각각의  $R^8$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_3-C_8$ 시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택되며;

[0430]

각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_3-C_8$ 시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택된다.

[0431]

임의의, 그리고 모든 구체예에 대해서, 치환기는 열거된 선택 가능한 것들의 하위 집합 중에서 선택될 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예에서,  $R^1$ 은 수소 또는  $C_1-C_6$ 알킬이다. 다른 구체예에서,  $R^1$ 은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이다. 다른 구체예에서,  $R^1$ 은 t-부틸이다. 또 다른 구체예에서  $R^1$ 은 수소이다. 한 가지 구체예에서, 티오펜 중심의 카르복실 부분은 카르복실산 생동배체로 대체된다.

[0432]

일부 구체예에서,  $R^4$ 는 F, Cl, Br, I, -CN,  $-NO_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OR^8$ ,  $-OCF_3$ ,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 플루오로알킬,  $C_1-C_6$ 헵테로알킬 및  $C_1-C_6$ 할로알킬 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 페닐이다. 다른 구체예에서,  $R^4$ 는 F, Cl, Br, I,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCF_3$ , 메틸 및 에틸 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환된 페닐이다.

[0433]

본 발명에 기재된 화합물의 또 다른 구체예는, 한정하는 것은 아니지만, 표 1의 화합물을 포함한다.

표 1

[0434]

## 화학식 I 및 화학식 II의 대표 화합물

| 화합물<br>번호 | $R^2$    | $-R^1$ | $-R^4$ | 화학식 I 및 화학식 II의 대표 화합물 |        |       |        |
|-----------|----------|--------|--------|------------------------|--------|-------|--------|
|           |          |        |        | 화학식 I                  | 화학식 II | 화학식 I | 화학식 II |
| 1         | 4-플루오로페닐 | -H     |        | 4-브로모페닐                |        |       |        |
| 2         | 4-플루오로페닐 | -H     |        | 4-클로로페닐                |        |       |        |
| 3         | 4-플루오로페닐 | -H     |        | 3,4-디클로로페닐             |        |       |        |
| 4         | 4-플루오로페닐 | -H     |        | 4-트리플루오로메틸페닐           |        |       |        |
| 5         | 4-플루오로페닐 | -H     |        | 2-브로모페닐                |        |       |        |
| 6         | 4-플루오로페닐 | -H     |        | 3,4-디메틸페닐              |        |       |        |
| 7         | 4-플루오로페닐 | -H     |        | 2-클로로페닐                |        |       |        |

|    |                                     |     |              |
|----|-------------------------------------|-----|--------------|
| 8  | 4-플루오로페닐                            | -H  | 2,4-디클로로페닐   |
| 9  | 4-플루오로페닐                            | -H  | 페닐           |
| 10 | 4-플루오로페닐                            | -H  | 4-메틸페닐       |
| 11 | 3-플루오로페닐                            | -H  | 4-브로모페닐      |
| 12 | 4-클로로페닐                             | -H  | 4-브로모페닐      |
| 13 | 4-요오도벤즈아미도                          | -H  | 2,4-디클로로페닐   |
| 14 | 벤조티엔-2-일                            | -H  | 4-브로모페닐      |
| 15 | 3-메틸페닐                              | -H  | 4-브로모페닐      |
| 16 | 4-브로모페닐                             | -H  | 4-메틸페닐       |
| 17 | 4-브로모페닐                             | -H  | 4-클로로페닐      |
| 18 | 4-브로모페닐                             | -H  | 4-브로모페닐      |
| 19 | 4-브로모페닐                             | -H  | 3,5-디클로로페닐   |
| 20 | 4-브로모페닐                             | -H  | 3-클로로페닐      |
| 21 | 4-브로모페닐                             | -H  | 3,4-디메틸페닐    |
| 22 | 4-브로모페닐                             | -H  | 4-트리플루오로메틸페닐 |
| 23 | 4-브로모페닐                             | -H  | 3,4-디클로로페닐   |
| 24 | 4-브로모페닐                             | -H  | 2-브로모페닐      |
| 25 | 3-플루오로페닐                            | -H  | 4-클로로페닐      |
| 26 | 3-플루오로페닐                            | -H  | 2,4-디클로로페닐   |
| 27 | 3-플루오로페닐                            | -H  | 3,4-디메틸페닐    |
| 28 | 3-플루오로페닐                            | -H  | 3-클로로페닐      |
| 29 | 3-플루오로페닐                            | -H  | 4-메틸페닐       |
| 30 | 3-플루오로페닐                            | -H  | 3,4-디클로로페닐   |
| 31 | 3-플루오로페닐                            | -H  | 2-브로모페닐      |
| 32 | 3-플루오로페닐                            | -H  | 4-트리플루오로메틸페닐 |
| 33 | 4-클로로페닐                             | -H  | 4-클로로페닐      |
| 34 | 4-클로로페닐                             | -H  | 4-메틸페닐       |
| 35 | 4-클로로페닐                             | -H  | 2,4-디클로로페닐   |
| 36 | 4-클로로페닐                             | -H  | 4-플루오로페닐     |
| 37 | 4-클로로페닐                             | -H  | 3,4-디클로로페닐   |
| 38 | 4-클로로페닐                             | -H  | 3,4-디메틸페닐    |
| 39 | 4-클로로페닐                             | -H  | 4-트리플루오로메틸페닐 |
| 40 | 4-클로로페닐                             | -H  | 페닐           |
| 41 | 4-클로로페닐                             | -H  | 2-브로모페닐      |
| 42 | 4-클로로페닐                             | -H  | 3-클로로페닐      |
| 43 | 벤조티엔-2-일                            | -H  | 4-클로로페닐      |
| 44 | 벤조티엔-2-일                            | -H  | 4-메틸페닐       |
| 45 | 벤조티엔-2-일                            | -H  | 2,4-디클로로페닐   |
| 46 | 벤조티엔-2-일                            | -H  | 3-클로로페닐      |
| 47 | 벤조티엔-2-일                            | -H  | 4-트리플루오로메틸페닐 |
| 48 | 벤조티엔-2-일                            | -H  | 2-브로모페닐      |
| 49 | 벤조티엔-2-일                            | -H  | 3,4-디메틸페닐    |
| 50 | 3-메틸페닐                              | -H  | 4-클로로페닐      |
| 51 | 3-메틸페닐                              | -H  | 4-메틸페닐       |
| 52 | 3-메틸페닐                              | -H  | 페닐           |
| 53 | 3-메틸페닐                              | -H  | 2-브로모페닐      |
| 54 | 3-메틸페닐                              | -H  | 4-플루오로페닐     |
| 55 | 3-메틸페닐                              | -H  | 3-클로로페닐      |
| 56 | 3-메틸페닐                              | -H  | 4-트리플루오로메틸페닐 |
| 57 | 3-메틸페닐                              | -H  | 2,4-디클로로페닐   |
| 58 | 3-메틸페닐                              | -H  | 3,4-디메틸페닐    |
| 59 | 4-클로로페닐                             | -Me | 4-플루오로페닐     |
| 60 | 4-클로로페닐                             | -Et | 4-플루오로페닐     |
| 61 | 4-요오도벤즈아미도                          | -H  | 4-브로모페닐      |
| 62 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -페닐 | -H  | 2,4-디클로로페닐   |
| 63 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -페닐 | -H  | 3,4-디클로로페닐   |
| 64 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -페닐 | -H  | 3,5-디클로로페닐   |

|    |  |    |         |
|----|--|----|---------|
| 65 | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -페닐                 | -H | 4-클로로페닐 |
| 66 | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -페닐                 | -H | 3-클로로페닐 |
| 67 | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -페닐                 | -H | 2-클로로페닐 |
| 68 | 2-클로로, 4-플루오로페닐                              | -H | 4-브로모페닐 |
| 69 | 3,4-디플루오로페닐                                  | -H | 4-브로모페닐 |
| 70 | 2-클로로, 4-플루오로페닐                              | -H | 4-클로로페닐 |
| 71 | 2-플루오로페닐                                     | -H | 4-브로모페닐 |
| 72 | 3-플루오로, 4-메톡시페닐                              | -H | 4-브로모페닐 |
| 73 | 4-메틸페닐                                       | -H | 4-클로로페닐 |
| 74 | 4-시아노페닐                                      | -H | 4-브로모페닐 |
| 75 | 4-에틸페닐                                       | -H | 4-클로로페닐 |
| 76 | 4-트리플루오로메틸페닐                                 | -H | 4-클로로페닐 |
| 77 | $\text{CH}_2\text{CH}_2(3\text{-플루오로페닐})$    | -H | 4-클로로페닐 |
| 78 | $\text{CH}_2\text{CH}_2(3\text{-플루오로페닐})$    | -H | 4-브로모페닐 |
| 79 | $\text{CH}_2\text{CH}_2(2,4\text{-디플루오로페닐})$ | -H | 4-클로로페닐 |
| 80 | $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -페닐                 | -H | 4-브로모페닐 |
| 81 | $\text{CH}_2\text{CH}_2(4\text{-플루오로페닐})$    | -H | 4-브로모페닐 |
| 82 | $\text{CH}_2\text{CH}_2(3,4\text{-디플루오로페닐})$ | -H | 4-클로로페닐 |
| 83 | $\text{CH}_2\text{CH}_2(2,4\text{-디플루오로페닐})$ | -H | 4-브로모페닐 |
| 84 | $\text{CH}_2\text{CH}_2(3,4\text{-디플루오로페닐})$ | -H | 4-브로모페닐 |
| 85 | $\text{CH}_2\text{CH}_2(4\text{-플루오로페닐})$    | -H | 4-클로로페닐 |
| 86 | $\text{CH}_2\text{CH}_2(3\text{-플루오로페닐})$    | -H | 4-클로로페닐 |
| 87 | $\text{CH}_2\text{CH}_2(4\text{-클로로페닐})$     | -H | 4-클로로페닐 |

[0436] 표 1의 화합물의 명칭은 다음과 같다:

[0437] 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;

[0438] 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;

[0439] 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(3,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;

[0440] 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;

[0441] 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(2-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;

[0442] 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(3,4-디메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;

[0443] 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(2-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;

[0444] 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(2,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;

[0445] 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(페닐)티오펜-3-카르복실산;

[0446] 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(4-메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;

[0447] 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;

[0448] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;

[0449] 2-(4-요오도벤즈아미도)-4-(2,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;

[0450] 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;

[0451] 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;

[0452] 2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(4-메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;

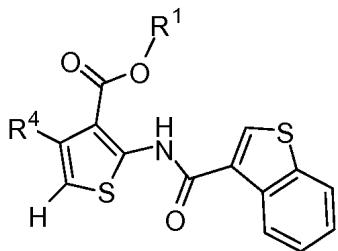
[0453] 2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;

- [0454] 2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0455] 2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(3,5-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0456] 2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(3-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0457] 2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(3,4-디메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0458] 2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0459] 2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(3,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0460] 2-(4-브로모벤즈아미도)-4-(2-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0461] 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0462] 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(2,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0463] 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(3,4-디메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0464] 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(3-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0465] 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(4-메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0466] 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(3,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0467] 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(2-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0468] 2-(3-플루오로벤즈아미도)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0469] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0470] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0471] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(2,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0472] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-플루오로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0473] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(3,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0474] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(3,4-디메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0475] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0476] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0477] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(2-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0478] 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(3-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0479] 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0480] 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(4-메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0481] 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(2,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0482] 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(3-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0483] 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0484] 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(2-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0485] 2-(벤조티엔-2-일아미도)-4-(3,4-디메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0486] 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0487] 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(4-메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0488] 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0489] 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(2-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;

- [0490] 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(4-플루오로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0491] 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(3-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0492] 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(4-트리플루오로메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0493] 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(2,4-디클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0494] 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(3,4-디메틸페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0495] 메틸 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-플루오로페닐)티오펜-3-카르복실레이트;
- [0496] 에틸 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-플루오로페닐)티오펜-3-카르복실레이트;
- [0497] 2-(4-요오도벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0498] 4-(2,4-디클로로벤즈아미도)-2-(3-페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0499] 4-(3,4-디클로로벤즈아미도)-2-(3-페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0500] 4-(3,5-디클로로벤즈아미도)-2-(3-페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0501] 4-(4-클로로벤즈아미도)-2-(3-페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0502] 4-(3-클로로벤즈아미도)-2-(3-페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0503] 4-(2-클로로벤즈아미도)-2-(3-페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0504] 4-(4-브로모페닐)-2-(2-클로로-4-플루오로벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0505] 4-(4-브로모페닐)-2-(3,4-디플루오로벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0506] 2-(2-클로로-4-플루오로벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산;
- [0507] 4-(4-브로모페닐)-2-(2-플루오로벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0508] 4-(4-브로모페닐)-2-(3-플루오로-4-메톡시벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0509] 4-(4-클로로페닐)-2-(4-메틸벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0510] 4-(4-브로모페닐)-2-(4-시아노벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0511] 4-(4-클로로페닐)-2-(4-에틸벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0512] 4-(4-클로로페닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0513] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(3-플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0514] 4-(4-브로모페닐)-2-(3-(3-플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0515] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(2,4-디플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0516] 4-(4-브로모페닐)-2-(3-페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0517] 4-(4-브로모페닐)-2-(3-(4-플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0518] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(3,4-디플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0519] 4-(4-브로모페닐)-2-(3-(2,4-디플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0520] 4-(4-브로모페닐)-2-(3-(3,4-디플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0521] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(4-플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0522] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(3-클로로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;
- [0523] 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(4-클로로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산.
- [0524] 한 가지 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 IIA의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드러그에 관한 것이다:

[0525]

## 화학식 IIA



[0526]

[0527]

상기 식에서,

[0528]

 $R^1$ 은 수소,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬 또는 벤질이고;

[0529]

$R^4$ 는 아릴이며, 상기 아릴은 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>8</sup>, -OCF<sub>3</sub>,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_3-C_6$ 시클로알킬,  $C_1-C_6$ 플루오로알킬,  $C_1-C_6$ 헵테로알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬, 테트라졸일,  $C_2-C_6$ 헵테로시클로알킬, 페닐, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(=O)NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>9</sup>, N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>9</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>, -OC(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>8</sup>, -S(=O)R<sup>8</sup> 및 -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환되고;

[0530]

각각의  $R^8$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_3-C_8$ 시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택되며;

[0531]

각각의  $R^9$ 는 독립적으로 H,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 할로알킬,  $C_3-C_8$ 시클로알킬, 페닐 및 벤질 중에서 선택된다.

[0532]

임의의, 그리고 모든 구체예에 대해서, 치환기는 열거된 선택 가능한 것들의 하위 집합 중에서 선택될 수 있다. 예를 들면, 일부 구체예에서,  $R^1$ 은 수소 또는  $C_1-C_6$ 알킬이다. 다른 구체예에서,  $R^1$ 은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이다. 또 다른 구체예에서  $R^1$ 은 수소이다. 한 가지 구체예에서, 티오펜 중심의 카르복실 부분은 카르복실산 생동배체로 대체된다.

[0533]

일부 구체예에서,  $R^4$ 는 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>8</sup>, -OCF<sub>3</sub>,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 플루오로알킬,  $C_1-C_6$ 헵테로알킬 및  $C_1-C_6$ 할로알킬 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 페닐이다. 다른 구체예에서,  $R^4$ 는 F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, 메틸 및 에틸 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 페닐이다.

[0534]

한 가지 구체예에서,  $R^1$ 은 수소 또는  $C_1-C_6$ 알킬이다. 또 다른 구체예에서,  $R^1$ 은 수소, 메틸, n-프로필 또는 이소프로필이다.

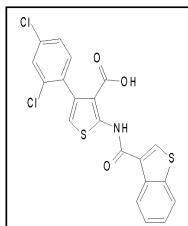
[0535]

다른 구체예에서,  $R^4$ 는 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>8</sup>, -OCF<sub>3</sub>,  $C_1-C_6$ 알킬,  $C_1-C_6$ 플루오로알킬,  $C_1-C_6$ 헵테로알킬 및  $C_1-C_6$ 할로알킬 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 페닐이다.

[0536]

한 구체예에서,  $R^4$ 는 F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, 메틸 및 에틸 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 페닐이다.

[0537] 또 다른 구체예에서, 화학식 IIA의 화합물은 하기 화합물이다:

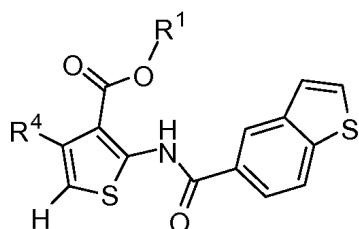


[0538]

[0539] 한 가지 구체예에서, 본 발명은 화학식 IIB의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 약학적으로 허용 가능한 프로드리그에 관한 것이다:

[0540]

### 화학식 IIB



[0541]

상기 식에서,

[0543] R<sup>1</sup>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬 또는 벤질이고;

[0544] R<sup>4</sup>는 아릴이며, 상기 아릴은 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>8</sup>, -OCF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>헵테로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, 테트라졸일, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>헵테로시클로알킬, 폐닐, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(=O)NHS(=O)R<sup>8</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>9</sup>, N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>9</sup>)C(=O)R<sup>8</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, -C(=O)R<sup>8</sup>, -OC(=O)R<sup>8</sup>, -C(=O)N(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>8</sup>, -S(=O)R<sup>8</sup> 및 -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환되고;

[0545] 각각의 R<sup>8</sup>은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>시클로알킬, 폐닐 및 벤질 중에서 선택되며;

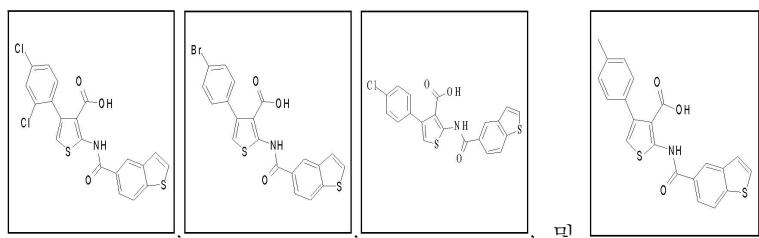
[0546] 각각의 R<sup>9</sup>는 독립적으로 H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>시클로알킬, 폐닐 및 벤질 중에서 선택된다.

[0547] 한 가지 구체예에서, R<sup>1</sup>은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이다. 또 다른 양태에서, R<sup>1</sup>은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이다. 한 가지 구체예에서, 티오펜 중심의 카르복실 부분은 카르복실산 생동배체로 대체된다.

[0548] 다른 구체예에서, R<sup>4</sup>는 F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OR<sup>8</sup>, -OCF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>플루오로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>헵테로알킬 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>할로알킬 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 폐닐이다.

[0549] 한 가지 구체예에서, R<sup>4</sup>는 F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, 메틸 및 에틸 중에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 임의 치환된 폐닐이다.

[0550] 또 다른 양태에서, 화학식 IIB의 화합물은 하기 화합물 중에서 선택된다:



[0551]

명세서 전반에 걸쳐서, 기 및 이의 치환기는 적절한 부분과 화합물을 제공하도록 당업자가 선택할 수 있다.

### 화합물의 추가 형태

[0554]

본 발명에 기재된 화합물은 일부 경우에서, 부분 입체 이성질체, 거울상 입체 이성질체 또는 기타 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명에서 제공되는 화합물은 모든 부분 입체 이성질체, 거울상 입체 이성질체 및 에피머 형태, 뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 입체 이성질체의 분리는 크로마토그래피에 의하거나, 부분 입체 이성질체를 형성하고, 재결정 또는 크로마토그래피에 의하거나, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 수행할 수 있다(Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981, 본 명세서에서 그 개시 내용을 참고 인용함). 또한, 입체 이성질체는 입체 선택성 합성에 의해 얻을 수 있다.

[0555]

일부 경우에서, 화합물은 호변이상체로 존재할 수 있다. 모든 호변이상체는 본 발명에 기재된 화학식에 포함된다.

[0556]

본 발명에 기재된 방법 및 조성물은 비정형 뿐만 아니라 결정형(다형체로도 알려짐)의 사용을 포함한다. 본 발명에 기재된 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. 또한, 동일한 유형의 활성을 가진 이들 화합물의 활성 대사물도 본 발명의 범주 내에 포함된다. 또한, 본 발명에 기재된 화합물은 비용매화물, 뿐만 아니라 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매와 함께 용매화물 형태로 존재할 수 있다. 본 발명에서 제공되는 화합물의 용매화물은 본 발명에 개시되는 것으로 간주된다.

[0557]

일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 프로드러그로서 제조될 수 있다. "프로드러그"란, 생체내에서 모체 약물로 전환되는 제제를 말한다. 프로드러그가 종종 유용한데, 그 이유는 일부 경우에서, 모체 약물보다 먼저 투여될 수 있기 때문이다. 예를 들면 모체 약물은 경구 투여할 수 없는 반면에, 이들은 경구 투여에 의해 생체 이용 가능할 수 있다. 프로드러그는 또한, 모체 약물에 비하여 약학 조성물 내에서 개선된 용해도를 가질 수 있다. 프로드러그의 예는, 한정하는 것은 아니지만, 세포막을 가로지르는 전달을 촉진하기 위해 에스테르("프로드러그")로서 투여되는, 본 발명에 기재된 화합물일 수 있는데, 여기서 수용성이 이동성에는 불리하나 수용성이 유리한 세포 내에 들어가면, 활성체인 카르복실산으로 대사적으로 가수분해된다. 프로드러그의 또 다른 예는 산기에 결합된 짧은 웹티드(폴리아미노산)일 수 있는데, 여기서 웹티드는 대사되어 활성 부분을 드러낸다. 특정 구체예에서, 생체내 투여시, 프로드러그는 화합물의 생물학적, 약학적 또는 치료학적으로 활성인 형태로 전환된다.

[0558]

프로드러그를 생성하기 위하여, 약학적으로 활성인 화합물은 생체내 투여시 활성 화합물을 재생하도록 개질된다. 프로드러그는 약물의 대사 안정성 또는 수송 특성을 변경하거나, 부작용 또는 독성을 차폐하거나, 약물의 향미를 개선하거나, 또는 약물의 다른 특성 또는 성질을 변경하도록 고안될 수 있다. 생체내 약력학적 프로세스 및 약물 대사의 지식에 의하여, 약학적으로 활성인 화합물이 알려지면, 당업자는 그 화합물의 프로드러그를 설계할 수 있다(예를 들면, 문헌[Nogradi (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392; Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, pages 352-401, Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985; Rooseboom et al., Pharmacological Reviews, 56:53-102, 2004; Miller et al., J. Med. Chem. Vol. 46, no. 24, 5097-5116, 2003; Aesop Cho, "Recent Advances in Oral Prodrug Discovery", Annual Reports in Medicinal Chemistry, Vol. 41, 395-407, 2006] 참조).

[0559]

본 발명에 기재된 화합물의 프로드러그는, 생체내에서 대사되어 전술한 바와 같은 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물을 생성하며, 청구범위의 범주 내에 포함된다. 일부 경우에서, 본 발명에 기재된 화합물 중 일부는 다른 유도체 또는 활성 화합물을 위한 프로드러그일 수 있다.

[0560]

프로드러그는, 일부 경우에서, 모체 약물보다 일찍 투여될 수 있기 때문에 종종 유용하다. 예를 들면, 이들은

경구 투여에 의해 생체 이용 가능할 수 있는 반면에, 모체 약물은 그렇지 않다. 프로드러그는 부위 특이적인 조직으로의 약물 전달을 향상시키기 위한 개질제로서 사용하기 위한, 가역적 약물 유도체로서 설계할 수 있다. 일부 경우에서, 프로드러그의 설계는 유효 수용성을 증가시킨다. 예컨대, 문헌[Fedorak et al., Am. J. Physiol., 269:G210-218 (1995); McLoed et al., Gastroenterol., 106:405-413 (1994); Hochhaus et al., Biomed. Chrom., 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, Int. J. Pharmaceutics, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., Int. J. Pharmaceutics, 47, 103 (1988); Sinkula et al., J. Pharm. Sci., 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; and Edward B. Roche, Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987] 참조. 상기 문헌은 모두 본 명세서에 참고 인용함).

[0561] 본 발명에 기재된 화합물의 방향족 고리 부분 상의 부위는 여러 가지 대사 반응하기 쉬우며, 따라서 방향족 고리 구조 상의 적절한 치환기, 예컨대 단지 예시를 하자면, 할로겐을 포함시키면, 이 대사 경로를 감소, 최소화 또는 제거할 수 있다.

[0562] 본 발명에 기재된 화합물은 동위원소로 표지될 수 있거나(예컨대, 방사성 동위원소로), 또는 한정하는 것은 아니지만, 발색단 또는 형광 부분, 생발광 표지, 광활성 또는 화학 발광 표지를 비롯한 다른 수단에 의해 표지할 수 있다.

[0563] 본 발명에 기재된 화합물은 본 발명에서 제공되는 다양한 화학식 및 구조에서 언급된 것들과 동일하지만, 통상 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 가진 원자로 대체된다는 점에서 동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 포함될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 플루오르 및 염소의 동위원소, 예컨대 각각  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ 을 포함한다. 본 발명에 기재된 특정한 동위원소 표지된 화합물, 예컨대  $^3\text{H}$  및  $^{14}\text{C}$ 와 같은 방사성 동위원소가 포함된 것이 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 또한, 중수소, 즉  $^2\text{H}$ 와 같은 동위원소로의 치환은 더 나은 대사 안정성, 예컨대 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투약 요건으로부터 생기는 일정한 치료 이점을 제공할 수 있다.

[0564] 추가 또는 또 다른 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 대사물 생성이 필요한 유기체에 투여시 대사되어, 그 후 소정의 치료 효과를 비롯하여, 소정의 효과를 생성하는 데 사용된다.

[0565] 본 발명에 기재된 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염으로서 형성 및/또는 사용될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염의 유형은, 한정하는 것은 아니지만, (1) 화합물의 유리 염기 형태와 약학적으로 허용 가능한: 무기산, 예컨대 염산, 브롬산 황산, 인산, 메타인산 등; 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 트리플루오로아세트산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 톨루엔술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-메틸비시클로[2.2.2]옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵تون산, 4,4'-메틸렌비스(3-히드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 무콘산, 부티르산, 페닐아세트산, 페닐부티르산, 발프로산 등을 반응시킴으로써 생성되는 산부가 염; (2) 모체 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예컨대 알칼리 금속 이온(예컨대, 리튬, 나트륨, 칼륨), 알칼리토 이온(예컨대, 마그네슘 또는 칼슘), 또는 알루미늄 이온으로 대체될 때 형성되는 염을 포함한다. 일부 경우에서, 본 발명에 기재된 화합물은 유기 염기, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민, 디시클로헥실아민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민과 배위 결합할 수 있다. 다른 경우에서, 본 발명에 기재된 화합물은 아미노산, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 아르기닌, 리신 등과 염을 형성할 수 있다. 산성 양성자를 포함하는 화합물과 염을 형성하는 데 사용되는 허용 가능한 무기 염기는, 한정하는 것은 아니지만, 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨 등을 포함한다.

[0566] 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 언급은 용매 부가 형태 또는 이의 결정 형태, 특히 용매화물 또는 다형체를 포함한다. 용매화물은 용매의 화학량론적 양 또는 비화학량론적 양을 함유하며, 약학적으로 허용 가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과의 결정화 과정 중에 형성될 수 있다. 수화물은 용매가 물일 때 형성되며, 알콜레이트는 용매가 알콜일 때 형성된다. 본 발명에 기재된 화합물의 용매화물은 용이하게 제조되거나, 또는 본 발명에 기재된 과정 중에 형성될 수 있다. 또한, 본 발명에서 제공되는 화합물은 비용매화 형태, 뿐만 아니라 용매화 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화 형태는 본 발명에서 제공되는 화합물 및 방법을 위한 비용매화물과 등

가인 것으로 고려된다.

[0567] 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물, 예컨대 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 다양한 형태, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 비정형, 제분 형태 및 나노 미립자 형태일 수 있다. 또한, 본 발명에 기재된 화합물은 다형체로도 알려진 결정형을 포함한다. 다형체는 화합물의 동일한 원소 조성의 상이한 결정 충전 배열을 포함한다. 보통, 다형체는 상이한 X선 회절 패턴, 용점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학 특성, 안정성 및 용해도를 가진다. 재결정 용매, 결정화 속도 및 저장 온도와 같은 다양한 인자가 단일 결정 형태를 우세하게 갖게 할 수 있다.

[0568] 약학적으로 허용 가능한 염, 다형체 및/또는 용매화물의 스크리닝 및 특성화는, 한정하는 것은 아니지만, 열 분석, X 선 회절, 분광계, 기상 흡착 및 현미경을 비롯한 다양한 기술을 사용하여 달성될 수 있다. 열 분석법은, 한정하는 것은 아니지만, 다형체 전이를 비롯한 열 화학 분해 또는 열 물리 프로세스를 다루며, 그러한 방법은 다형체 형태 간의 관계를 분석하고, 중량 소실을 결정하여 유리 전이 온도를 찾는 데 사용되거나, 또는 부형제 상용성 연구에 사용된다. 그러한 방법은, 한정하는 것은 아니지만, 시차 주사 열량계(DSC), 변조 시차 주사 열량계(MDCS), 열중량 분석(TGA) 및 열중량계 및 적외선 분석(TG/IR)을 포함한다. X 선 회절법으로는, 한정하는 것은 아니지만, 단일 결정 및 분말 회절계 및 싱크로트론 소스를 포함한다. 사용되는 다양한 분광 기술은, 한정하는 것은 아니지만, 라만, FTIR, UV-VIS 및 NMR(액체 및 고체 상태)을 포함한다. 다양한 현미경 기술은, 한정하는 것은 아니지만, 편광 현미경, 에너지 분산성 X 선 분석(EDX)을 이용한 주사 전자 현미경(SEM), EDX를 이용한 환경 주사 전자 현미경(기체 또는 수증기 분위기), IR 현미경 및 라만 현미경을 포함한다.

[0569] 명세서 전반에 걸쳐서, 기 및 이의 치환기는 안정한 부분 및 화합물을 제공하도록 당업자가 선택할 수 있다.

#### 화합물의 합성

[0570] [0571] 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물의 합성은 화학 문헌에 기재된 수단을 사용하거나, 본 발명에 기재된 방법을 사용하거나, 또는 이의 조합에 의해서 달성된다. 또한, 본 발명에서 제공되는 용매, 온도 및 기타 반응 조건은 당업자에 따라서 달라질 수 있다.

[0572] 다른 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물의 합성에 사용되는 출발 물질 및 시약은 합성하거나, 시중 공급원, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, Sigma-Aldrich, Fischer Scientific(Fischer Chemicals) 및 AcrosOrganics로부터 입수한다.

[0573] 또 다른 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물 및 상이한 치환기를 가진 다른 관련 화합물은 본 발명에 기재된 기술 및 물질, 뿐만 아니라 당업계에 공지된 것, 예컨대 문헌[Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volume 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplements(Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>th</sup> Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>th</sup> Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001) and Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3<sup>rd</sup> Ed., (Wiley 1999)](상기 문헌은 모두 본 명세서에서 참고 인용함)에 기재된 것을 사용하여 합성한다. 본 발명에 개시된 바와 같은 화합물의 제조를 위한 일반 방법은 당업계에 공지된 방법으로부터 유도할 수 있으며, 반응은 본 발명에서 제공되는 바와 같은 화학식에서 찾아볼 수 있는 다양한 부분의 도입을 위해서 적절한 시약 및 조건을 사용하여 변경할 수 있는데, 이는 당업자라면 인식하고 있을 것이다. 지침으로서, 하기 합성 방법을 사용할 수 있다.

#### 친전자체와 친핵체의 반응에 의한 공유 결합의 형성

[0574] [0575] 본 발명에 기재된 화합물은 새로운 작용기 또는 치환기를 형성하기 위하여 다양한 친전자체 및/또는 친핵체를 사용하여 변경할 수 있다. 제목이 "공유 결합 및 이의 전구체의 예"인 표 2에 공유 결합 및 공유 결합을 제공하는 전구체 작용기의 선택된 비한정적인 예를 열거한다. 표 2는 공유 결합을 제공하는 데 유용한 다양한 친전자체와 친핵체 조합에 대한 지침으로서 사용될 수 있다. 전구체 작용기는 친전자성 기 및 친핵성 기로서 나타낸다.

표 2

| [0576] 공유 결합 생성물 | 친전자체       | 친핵체    |
|------------------|------------|--------|
| 카르복시아미드          | 활성화 에스테르   | 아민/아닐린 |
| 카르복시아미드          | 아실 아지드     | 아민/아닐린 |
| 카르복시아미드          | 아실 아지드     | 아민/아닐린 |
| 에스테르             | 아실 아지드     | 알콜/페놀  |
| 에스테르             | 아실 아지드     | 알콜/페놀  |
| 카르복시아미드          | 아실 아지드     | 아민/아닐린 |
| 이미드              | 알데히드       | 아민/아닐린 |
| 알킬 아민            | 알킬 할라이드    | 아민/아닐린 |
| 에스테르             | 알킬 할라이드    | 카르복실산  |
| 티오에테르            | 알킬 할라이드    | 티올     |
| 에테르              | 알킬 할라이드    | 알콜/페놀  |
| 티오에테르            | 알킬 술포네이트   | 티올     |
| 에스테르             | 무수물        | 알콜/페놀  |
| 카르복시아미드          | 무수물        | 아민/아닐린 |
| 티오페놀             | 아릴 할라이드    | 티올     |
| 아릴 아민            | 아릴 할라이드    | 아민     |
| 티오에테르            | 아지딘        | 티올     |
| 카르복시아미드          | 카르복실산      | 아민/아닐린 |
| 에스테르             | 카르복실산      | 알콜     |
| 히드라진             | 히드라지도      | 카르복실산  |
| N-아실우레아 또는 무수물   | 카르보디이미드    | 카르복실산  |
| 에스테르             | 디아조알칸      | 카르복실산  |
| 티오에테르            | 에폭시드       | 티올     |
| 티오에테르            | 할로아세트아미드   | 티올     |
| 우레아              | 이소시아네이트    | 아민/아닐린 |
| 우레탄              | 이소시아네이트    | 알콜/페놀  |
| 티오우레아            | 이소티오시아네이트  | 아민/아닐린 |
| 티오에테르            | 말레이미드      | 티올     |
| 알킬 아민            | 술포네이트 에스테르 | 아민/아닐린 |
| 티오에테르            | 술포네이트 에스테르 | 티올     |
| 술폰아미드            | 술포네이트 할라이드 | 아민/아닐린 |
| 술포네이트 에스테르       | 술포네이트 할라이드 | 페놀/알콜  |

보호기의 사용

[0577] 기재된 반응에서, 최종 생성물에서 요구되는 반응성 작용기, 예를 들면 히드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카르복시기가 반응에 바람직하지 않게 참여하는 것을 피하기 위하여 이들을 보호하는 것이 필요할 수 있다. 보호기는 반응성 부분 일부 또는 전부를 차단하거나, 보호기가 제거될 때까지 그러한 기가 화학 반응에 참여하는 것을 방지하는 데 사용된다. 각각의 보호기는 상이한 수단에 의해 제거 가능한 것이 바람직하다. 완전히 상이한 반응 조건 하에 개열되는 보호기가 차별 제거의 요건을 충족시킨다.

[0578] 보호기는 산, 염기, 환원 조건(예컨대, 가수소분해) 및/또는 산화 조건에 의해 제거될 수 있다. 트리틸, 디메톡시트리틸, 아세탈 및 t-부틸디메틸실릴과 같은 기는 산 불안정성이고, 가수소분해에 의해 제거될 수 있는 Cbz 기와, 염기 불안정성인 Fmoc 기로 보호된 아미노산의 존재 하에 카르복시 및 히드록시 반응성 부분을 보호하는 데 사용될 수 있다. 카르복실산 및 히드록시 반응성 부분은 t-부틸 카르바메이트와 같은 산 불안정성 기, 또는 산과 염기에 안정하지만, 가수분해적으로 제거할 수 있는 카르바메이트로 차단된 아민의 존재 하에 염기 불안정성 기, 예컨대 한정하는 것은 아니지만 메틸, 에틸 및 아세틸로 차단할 수 있다.

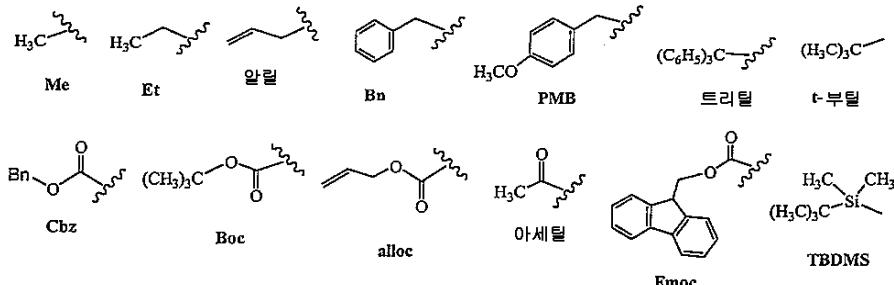
[0580] 또한, 카르복실산 및 히드록시 반응성 부분은 벤질기와 같은 가수분해적으로 제거 가능한 보호기로 차단할 수 있는 한편, 산과 수소 결합할 수 있는 아민기는 Fmoc와 같은 염기 불안정성 기로 차단할 수 있다. 카르복실산 반응성 부분은 알킬 에스테르로의 전환을 비롯하여, 본 명세서에서 예시한 바와 같은 간단한 에스테르 화합물로 전환시킴으로써 보호될 수 있거나, 또는 이들은 2,4-디메톡시벤질과 같은 산화적으로 제거 가능한 보호기로 차단될 수 있는 한편, 공존하는 아민기는 플루오르화물 불안정성 실릴 카르바메이트로 차단될 수 있다.

[0581]

알릴 차단기는 산 및 염기 보호기의 존재 하에 유용할 수 있는데, 전자는 안정하고, 금속 또는 파이-산 촉매에 의해 후속적으로 제거할 수 있기 때문이다. 예를 들면 알릴 차단된 카르복실산은 산 불안정성 t-부틸 카르바메이트 또는 염기 불안정성 아세테이트 아민 보호기의 존재 하에  $Pd^0$  촉매화 반응으로 탈보호될 수 있다. 보호기의 또 다른 형태는 화합물 또는 중간체가 부착될 수 있는 수지이다. 잔기가 수지에 부착될 수 있는 동안, 그 작용기는 차단되고, 반응할 수 없다. 수지에서 방출되면, 그 작용기는 반응할 수 있다.

[0582]

통상적으로, 차단/보호기는 다음 중에서 선택될 수 있다:



[0583]

[0584]

다른 보호기와, 보호기의 생성 및 이의 제거에 적용할 수 있는 기술의 상세한 설명은 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, and Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, 상기 문헌은 본 발명에서 참고 인용함]에 기재되어 있다.

[0585]

### 일반 합성

[0586]

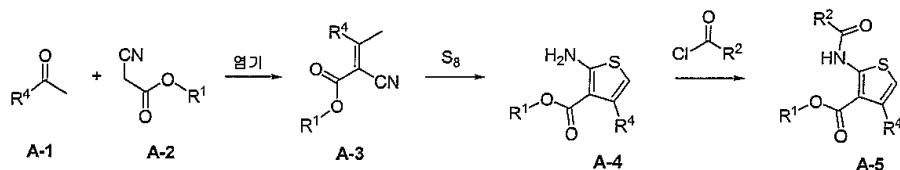
본 발명에 기재된 화학식 I, II, IIA 및 IIB의 화합물의 제조는 당업계에 공지된 방법, 예컨대 문헌[Koebel et al., J. Med. Chem. 1975, vol 18, no 2, 192-194; Gewald, K.; Schinke, E.; Boettcher, H., Chem. Ber. 1966, 99, 94-100; Sabnis, R. W. Sulfur Rep. 1994, 16, 1-17; Sabnis, R. W. et al., J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 333; Gernot A. Eller, Wolfgang Holzer Molecules 2006, 11, 371-376; Michael G. et al., J. Med. Chem.; 1999; 42 (26) pp 5437-5447; 상기 문헌은 모두 본 명세서에서 참고 인용함]에 공지된 방법에 의해 달성될 수 있다.

[0587]

한 가지 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물을 반응식 A에 도시된 순서에 의해 제조할 수 있다.

[0588]

### **반응식 A. 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 합성의 비한정 예**



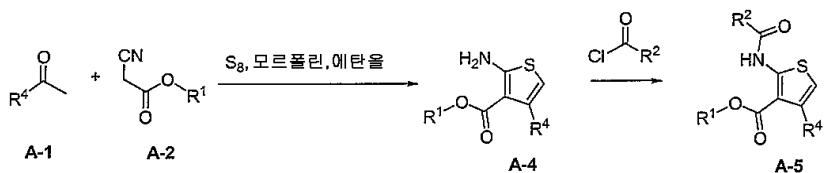
[0589]

구조식 A-1의 케톤과 구조식 A-2의 시아노아세테이트 간의 크뇌베나겔 축합에 의해 구조식 A-3의 쉬프 염기를 형성한다. 예를 들면, 구조식 A-1의 케톤은 탈수 조건 하에, 예컨대 4 Å 분자체의 존재 하에 톨루엔과 같은 용매 중에서 아민, 예컨대 모르폴린의 존재 하에 구조식 A-2의 시아노아세테이트와 반응시켜서 구조식 A-3의 쉬프 염기를 형성한다. 구조식 A-3의 쉬프 염기는 게발트 반응 조건(에탄올 및 톨루엔과 같은 용매 중의 황( $S_8$ ), 모르폴린) 하에 반응하여 구조식 A-4의 티오펜을 형성한다. 그 다음, 구조식 A-4의 티오펜은 다양한 카르복실산 염화물과 반응시켜서 화학식 I의 화합물을 얻는다. 다른 구체예에서, 구조식 A-4의 티오펜은 커플링제, 예컨대 디시클로헥실카르보디이미드(DCC), 디이소프로필 카르보디이미드(DIC), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(EDCI), N-히드록시벤조트리아졸(HOBT), N-히드록시숙신이미드(HOSu), 4-니트로페놀, 펜타플루오로페놀, 2-(1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU), 0-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU), 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP), 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 브로모-트리스피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트, 2-(5-노르보르네-2,3-디카르복시이미도)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TNTU), 0-(N-숙신이미딜)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄

테트라플루오로보레이트(TSTU), 테트라메틸플루오로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 등의 존재 하에 카르복실산과 커플링하여 화학식 I의 화합물을 얻는다.

[0591] 다른 구체예에서, 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물은 반응식 B에 개략 도시된 절차를 따름으로써 제조된다.

#### 반응식 B. 화학식 I, II, III 또는 IV의 화합물의 합성의 비한정 예



[0593]

구조식 A-1의 케톤, 구조식 A-2의 시아노아세테이트, 황 원소, 모르폴린 및 에탄올을 함께 혼합하고, 실온에서 교반하여 구조식 A-4의 티オ펜을 형성한다. 그 다음, 구조식 A-4의 티오펜을 활성화 카르복실산, 예컨대 산 염화물과 반응시켜 구조식 A-5의 아미드를 형성한다. 구조식 A-5의 아미드의 에스테르 작용기를 가수분해하여 해당 카르복실산을 얻는다.

[0595] 본 발명에서 제시된 반응식은 본 발명에 기재된 화합물을 합성할 수 있는 일부 방법의 단지 예시일 뿐이며, 이를 반응식에 다양한 변경이 이루어질 수 있고, 본 명세서를 참조하는 당업자에게 추천하는 것이다.

[0596] 명세서 전반에 걸쳐서, 기 및 이의 치환기는 안정한 부분 및 화합물을 제공하도록 당업자가 선택할 수 있다.

#### 특정 용어

[0598] 달리 정의하지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 통상의 숙련자가 통상적으로 이해하고 있는 바와 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에서 용어에 대한 정의가 여러 개 있는 경우, 이 섹션의 것이 앞선다. 본 발명에서 언급한 모든 특허, 특허 출원, 공보 및 공개된 뉴클레오티드 및 아미노산 서열(예컨대, GenBank 또는 다른 데이터베이스에서 이용 가능한 서열)은 참고로 포함된다. URL 또는 기타 그러한 식별자 또는 주소를 참조하는 경우, 그러한 식별자는 변경될 수 있으며, 인터넷 상의 특정 정보는 변천할 수 있지만, 동등한 정보는 인터넷을 조사함으로써 찾아볼 수 있다. 이에 대한 참조는 그러한 정보의 이용 가능성 및 대중 보급의 증거가 된다.

[0599] 상기 일반 설명 및 하기 일반 설명은 예시적이고, 설명하기 위한 것일 뿐, 본 발명을 제한하려는 것은 아님을 이해해야 한다. 본 출원에서, 단수의 사용은 달리 언급하지 않는 한, 복수를 포함한다. 본 명세서 및 첨부된 특허 청구의 범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태의 관사 및 정관사는 달리 명백하게 설명하지 않는 한, 복수의 대상을 포함함을 이해해야 한다. 본 출원에서, "또는"의 사용은 달리 언급하지 않는 한, "및/또는"을 의미한다. 더욱이, 용어 "포함하는", 뿐만 아니라 "포함하다", "포함한다" 및 "포함되는"과 같은 다른 형태는 비한정적인 의미이다.

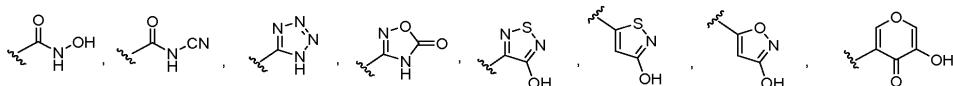
[0600] 본 명세서에서 사용된 섹션 제목은 구성상의 목적일 뿐이고, 기재된 발명을 한정하는 것으로 해석해서는 안된다.

[0601] 표준 화학 용어의 정의는, 한정하는 것은 아니지만, 문헌[Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>TH</sup> ED." Vols. A (2000) and B(2001), Plenum Press, New York]을 비롯한 참고 문헌에서 찾아볼 수 있다. 달리 설명하지 않는 한, 당업계 내에서 질량 분광계, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 약리학의 통상의 방법을 사용하였다.

[0602] 특정한 정의가 제공되지 않는 한, 본 명세서에 기재된, 실험실 절차와 분석 화학, 합성 유기 화학 및 의학과 약학 화학 및 이와 관련하여 사용된 명명법은 당업계에 공지된 것들이다. 화학 합성, 화학 분석, 약학적 제법, 조제 및 전달과 환자의 치료에 표준 기술을 사용할 수 있다. 재조합 DNA, 올리고뉴클레오티드 합성 및 조직 배양과 변형(예컨대, 전기영동, 리포택션)에 표준 기술을 사용할 수 있다. 반응 및 정제 기술은, 예컨대 제조자 사양의 키트를 사용하여, 또는 당업계에 널리 사용되는 것으로서 또는 본 명세서에 기재된 것으로서 수행할 수 있다. 상기 기술 및 절차는 일반적으로 당업계에 널리 알려진 통상의 방법을 수행할 수 있으며, 본 명세서 전반에 걸쳐 인용되고 논의된 다양한 일반 및 보다 구체적인 참조 문헌에 기재된 것으로서 수행할 수 있다.

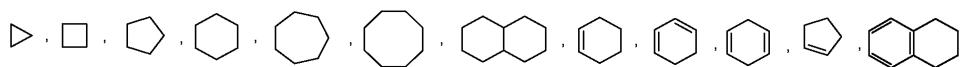
- [0603] 본 명세서에 기재된 방법 및 조성은 본 명세서에 기재된 방법론, 프로토콜, 세포주, 구성물 및 시약으로 한정되는 것이 아니라, 그 자체로 다양할 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용된 용어는 특정한 구체예를 설명하기 위한 목적일 뿐, 본 명세서에 기재된 방법, 화합물, 조성물의 범주를 한정하려는 것은 아니다.
- [0604] 본 명세서에서 사용된 바와 같이,  $C_1-C_x$ 는  $C_1-C_2$ ,  $C_1-C_3 \dots C_1-C_x$ 를 포함한다.  $C_1-C_x$ 는 이것이 가리키는 부분(임의의 치환기는 제외함)을 구성하는 탄소 원자의 수를 의미한다.
- [0605] "알킬"기는 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 알킬기는 불포화 단위를 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 알킬 부분은 "포화 알킬"기일 수 있으며, 임의의 불포화 단위(즉, 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-탄소 삼중 결합)를 함유하지 않음을 의미한다. 또한, 알킬기는 "불포화 알킬" 부분일 수 있는데, 이는 이것이 하나 이상의 불포화 단위를 함유함을 의미한다. 포화이건 불포화이건, 알킬기는 분자쇄, 직쇄 또는 고리일 수 있다.
- [0606] "알킬"기는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 가질 수 있다(이 용어가 본 명세서에서 보일 때마다, "1 내지 6"과 같은 수치 범위는 주어진 범위의 각각의 정수를 의미하는데, 즉 예를 들면 "1 내지 6 개의 탄소 원자"는 알킬기가 1 개의 탄소 원자, 2 개의 탄소 원자, 3 개의 탄소 원자, 등등, 6 개까지의 탄소 원자로 구성될 수 있지만, 본 정의는 수치 범위가 표시되지 않은 용어 "알킬"의 출현도 포함한다). 본 명세서에 기재된 화합물의 알킬기는 " $C_1-C_6$ 알킬" 또는 유사한 표시로 표시할 수 있다. 단지 예를 들자면, " $C_1-C_6$ 알킬"은 알킬쇄에 1 내지 6 개의 탄소 원자가 있는 것을 가리키는데, 즉 알킬쇄는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 프로펜-3-일(알릴), 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸로 구성된 군 중에서 선택된다. 알킬기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 구조에 따라서, 알킬기는 1가 라디칼 또는 2가 라디칼(즉, 알킬렌기)일 수 있다.
- [0607] 용어 "알콕시"는 -0-알킬"기를 의미하며, 여기서 알킬기는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.
- [0608] 용어 "알켄일"은 알킬기의 첫 번째 두 개의 원자가 방향족 기의 일부가 아닌, 이중 결합을 형성하는 알킬기의 유형을 의미한다. 즉, 알켄일기는 원자  $-C(R)=CR_2$ 로 시작하며, 여기서 R은 알켄일기의 나머지 부분을 의미하며, 동일하거나 상이할 수 있다. 알켄일기의 비한정적인 예로는  $-CH=CH_2$ ,  $-C(CH_3)=CH_2$ ,  $-CH=CHCH_3$ ,  $-CH=C(CH_3)_2$  및  $-C(CH_3)=CHCH_3$ 를 포함한다. 알켄일 부분은 분자쇄, 직쇄 또는 고리(이 경우, "시클로알켄일"기로도 알려져 있다)일 수 있다. 알켄일기는 2 내지 6 개의 탄소를 가질 수 있다. 알켄일기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 구조에 따라서, 알켄일기는 1가 라디칼 또는 2가 라디칼(즉, 알켄일렌기)일 수 있다.
- [0609] 용어 "알킨일"은 알킬기의 첫 번째 두 개의 원자가 삼중 결합을 형성하는 알킬기의 유형을 의미한다. 즉, 알킨일기는 원자  $-C\equiv CR$ 로 시작하며, 여기서 R은 알킨일기의 나머지 부분을 의미한다. 알킨일기의 비한정적인 예로는  $-C\equiv CH$ ,  $-C\equiv CCH_3$ ,  $-C\equiv CCH_2CH_3$  및  $-C\equiv CCH_2CH_2CH_3$ 를 포함한다. 알킨일기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 구조에 따라서, 알킨일기는 1가 라디칼 또는 2가 라디칼(즉, 알킨일렌기)일 수 있다.
- [0610] "아미노"는  $-NH_2$ 기를 의미한다.
- [0611] 용어 "알킬아민" 또는 "알킬아미노"는  $-N(알킬)_xH_y$  기를 의미하며, 여기서 알킬은 본 명세서에서 정의한 바와 같고, x 및 y는 x=1, y=1 및 x=2, y=0의 군 중에서 선택된다. x=2인 경우, 알킬기는 이것이 부착된 질소 원자와 함께 임의로 고리계를 형성할 수 있다. "디알킬아미노"는  $-N(알킬)_2$  기를 의미하며, 여기서 알킬기는 본 명세서에서 정의한 바와 같다.
- [0612] 용어 "방향족"은  $4n+2 \pi$  전자를 함유하는 비편재화된  $\pi$  전자 시스템을 가진 평면 고리를 의미하며, n은 정수이다. 방향족 고리는 5 개, 6 개, 7 개, 8 개 또는 9 개 이상의 원자로부터 형성될 수 있다. 방향족은 임의의 치환될 수 있다. 용어 "방향족"은 아릴기(예컨대, 페닐, 나프탈렌일)와 헤테로아릴기(예컨대, 피리дин일, 퀴놀린일)를 포함한다.
- [0613] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은 고리를 형성하는 원자 각각이 탄소 원자인 방향족 고리를 의미한다. 아릴 고리는 5 개, 6 개, 7 개, 8 개, 9 개 또는 9 개보다 많은 탄소 원자에 의해 형성될 수 있다. 아릴기는 임의 치환될 수 있다. 아릴기의 예로는, 한정하는 것은 아니지만, 페닐 및 나프탈렌일이 있다. 구조에 따라서, 아릴기는 1가 라디칼 또는 2가 라디칼(즉, 아릴렌기)일 수 있다.
- [0614] "카르복시"는  $-CO_2H$ 를 의미한다. 일부 구체예에서, 카르복시 부분은 "카르복실산 생동배체"로 대체될 수

있으며, 이는 카르복실산 부분과 유사한 물리적 및/또는 화학적 성질을 나타내는 작용기 또는 부분을 의미한다. 카르복실산 생동배체는 카르복실산기와 유사한 생물학적 성질을 가진다. 카르복실산 부분을 가진 화합물은 카르복실산 부분이 카르복실산 생동배체와 교환된 것일 수 있으며, 카르복실산 함유 화합물과 비교하였을 때 유사한 물리적 및/또는 생물학적 성질을 가진다. 예를 들면, 한 가지 구체예에서, 카르복실산 생동배체는 카르복실산 기와 거의 동일한 정도로 생리학적 pH에서 이온화된다. 카르복실산의 생동배체의 예로는, 한정하는 것은 아니지만, 하기 등을 포함한다:



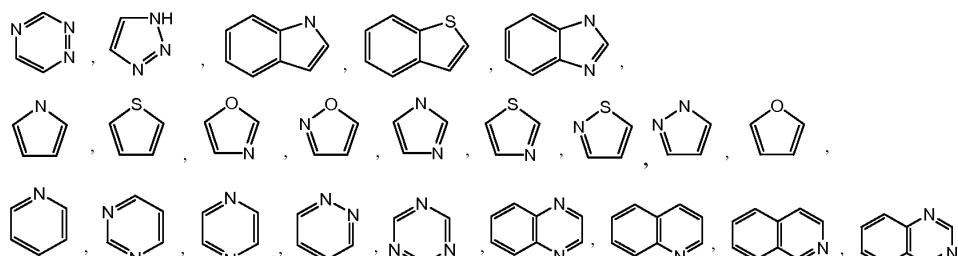
[0615]

용어 "시클로알킬"은 단환 또는 비방향족 라디칼을 의미하며, 고리를 형성하는 각각의 원자(즉, 골격 원자)는 탄소 원자이다. 시클로알킬은 포화 또는 부분 불포화일 수 있다. 시클로알킬은 방향족 고리와 축합될 수 있다 (각각의 경우에서, 시클로알킬은 비방향족 고리 탄소 원자를 통하여 결합된다). 시클로알킬기는 3 내지 10 개의 고리 원자를 가진 기를 포함한다. 시클로알킬기의 예로는, 한정하는 것은 아니지만, 하기 부분 등을 포함한다:



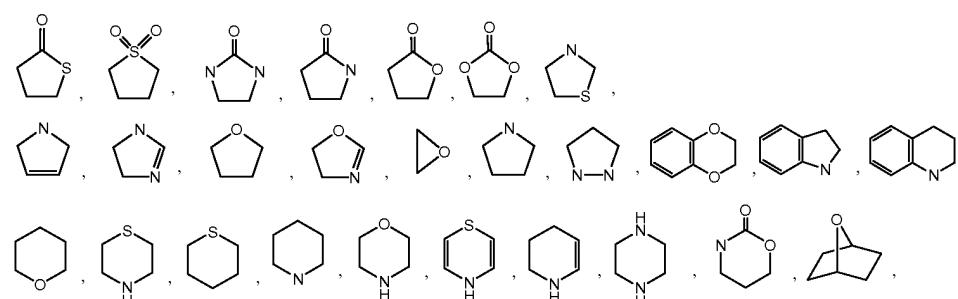
[0617]

용어 "헤테로아릴" 또는, 대안으로 "헤테로방향족"은 질소, 산소 및 황 중에서 선택되는 하나 이상의 고리 이종 원자를 포함하는 아릴기를 의미한다. N 함유 "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴" 부분은 고리의 골격 원자 중 하나 이상이 질소 원자인 방향족기를 의미한다. 다환 헤테로아릴기는 축합되거나 축합되지 않을 수 있다. 헤테로아릴기의 비한정적인 예로는 다음 부분 등을 포함한다:



[0619]

"헤테로시클로알킬"기 또는 "헤테로알리시클릭"기는, 하나 이상의 골격 고리 원자가 질소, 산소 및 황 중에서 선택되는 이종 원자인 시클로알킬기를 의미한다. 이 라디칼은 아릴 또는 헤테로아릴과 축합될 수 있다. 비방향족 헤테로고리라고도 하는 헤테로시클로알킬기의 비한정적인 예로는 다음 등을 포함한다:



[0621]

[0622] 용어 헤테로알리시클릭은 또한, 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함하며, 한정하는 것은 아니지만, 단당류, 이당류 및 올리고당류를 포함한다. 달리 언급하지 않는 한, 헤테로시클로알킬은 고리 중에 2 내지 10 개의 탄소를 가진다. 헤테로시클로알킬 중의 탄소 원자의 번호를 언급할 때, 헤테로시클로알킬 중의 탄소 원자의 번호는 헤테로시클로알킬을 구성하는(즉, 헤테로시클로알킬 고리의 골격 원자) 원자(이종 원자를 포함함)의 총 수와 동일하지는 않다.

용어 "할로" 또는 대안으로 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 의미한다.

- [0624] 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐으로 치환된 알킬기를 의미한다. 할로겐은 동일할 수 있거나, 또는 이들은 상이할 수 있다. 할로알킬의 비한정적인 예로는  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$  등을 포함한다.
- [0625] 용어 "플루오로알킬" 및 "플루오로알콕시"는 하나 이상의 플루오르 원자로 치환된, 각각 알킬 및 알콕시기를 의미한다. 플루오로알킬의 비한정적인 예로는  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$  등을 포함한다. 플루오로알콕시기의 비한정적인 예로는  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{F}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$  등을 포함한다.
- [0626] 용어 "헤테로알킬"은 하나 이상의 골격 쇄 원자가 탄소 이외의 원자, 예를 들면 산소, 질소, 횡, 인, 규소 또는 이들의 조합 중에서 선택되는 알킬 라디칼을 의미한다. 이종 원자(들)는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에 있을 수 있다. 예로는, 한정하는 것은 아니지만,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$  및  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 를 포함한다. 또한, 둘 이상의 이종 원자자가 연이어 존재할 수 있으며, 예를 들면  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$  및  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 가 있다. 이종 원자의 수를 제외하고, "헤테로알킬"은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 가질 수 있다.
- [0627] 용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 두 개의 원자, 또는 결합에 의해 연결된 원자가 더 큰 하위 구조의 일부인 것으로 고려될 때 두 개의 부분 간의 화학 결합을 의미한다.
- [0628] "부분"은 분자의 특정한 세그먼트 또는 작용기를 의미한다. 화학 부분은 흔히 분자에 삽입되거나 부착된 화학체인 것으로 인식된다.
- [0629] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 그 자체로 또는 번호 표시 없이 나타낸 치환기 "R"은 알킬, 할로알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(고리 탄소를 통하여 결합됨) 및 헤테로시클로알킬 중에서 선택되는 치환기를 의미한다.
- [0630] 용어 "임의 치환" 또는 "치환된"은 기준이 되는 기가 개별적으로 및 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로알킬,  $-\text{OH}$ , 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬술록시드, 아릴술록시드, 알킬술폰, 아릴술폰,  $-\text{CN}$ , 할로, 아실, 아실옥시,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2-$ 알킬, 니트로, 할로알킬, 플루오로알킬 및 아미노(단치환 및 이치환 아미노기(예컨대,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}$ ,  $-\text{N}(\text{R})_2$ 를 포함함) 및 이들의 보호된 유도체 중에서 선택되는 하나 이상의 추가 기(들)로 치환될 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들면, 임의의 치환기는  $\text{L}^{\text{s}}\text{R}^{\text{s}}$ 일 수 있으며, 여기서 각각의  $\text{L}^{\text{s}}$ 는 독립적으로 결합,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$ ,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{알킬})-$  또는  $-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{알켄일})-$  중에서 선택되고; 각각의  $\text{R}^{\text{s}}$ 는 독립적으로  $\text{H}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{알킬})$ ,  $(\text{C}_3-\text{C}_8\text{시클로알킬})$ , 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클로아릴 및  $\text{C}_1-\text{C}_6\text{헤테로알킬}$  중에서 선택된다. 상기 치환기의 보호 유도체를 형성할 수 있는 보호기는 자료, 예컨대 문헌(Greene and Wuts, 상기 참조)에서 찾아볼 수 있다.
- [0631] 본 명세서에 기재된 방법 및 제형은 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 구조식을 가진 화합물의 결정형(또는 다형체로도 알려짐) 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 뿐만 아니라 동일 유형의 활성을 가진 이들 화합물의 활성 대사물을 포함한다. 일부 경우에서, 화합물은 호변이상체로서 존재할 수 있다. 모든 호변이상체는 본 발명에서 제공되는 화합물의 범주 내에 포함된다. 또한, 본 발명에 기재된 화합물은 비용매화 형태뿐만 아니라, 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매와의 용매화 형태로 존재할 수 있다. 본 발명에서 제공되는 화합물의 용매화 형태는 본 발명에 개시되는 것으로 고려된다.
- [0632] 용어 "키트" 및 "제조 물품"은 동의어로서 사용된다.
- [0633] 용어 "피험자" 또는 "환자"는 포유류 및 비포유류를 포함한다. 포유류의 예로는, 한정하는 것은 아니지만, 포유강의 임의의 구성원: 사람, 비사람 영장류, 예컨대 침팬지, 그리고 기타 유인원 및 원숭이종; 농장 동물, 예컨대 소, 말, 양, 염소, 돼지; 가축, 예컨대 토끼, 개 및 고양이; 설치류를 비롯한 실험실 동물, 예컨대 래트, 마우스 및 기니 피그 등을 포함한다. 비포유류 동물의 예로는, 한정하는 것은 아니지만, 조류, 어류 등을 포함한다. 본 발명에서 제공되는 방법 및 조성물의 한 가지 구체예에서, 포유류는 사람이다.

- [0634] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 병태 징후를 경감, 약화 또는 개선하는 것, 추가 징후를 예방하는 것, 징후의 근원을 개선 또는 예방하는 것, 질환 또는 병태를 억제하는 것, 예컨대 질환 또는 병태의 발달을 정지시키는 것, 질환 또는 병태를 완화시키는 것, 질환 또는 병태의 퇴행을 유발하는 것, 질환 또는 병태에 의해 야기된 병태를 완화시키는 것, 질환 또는 병태의 징후를 예방학적으로 및/또는 치료학적으로 정지시키는 것을 포함한다.
- [0635] 본 명세서에서 사용되는 용어 "표적 단백질"은 본 발명에 기재된 화합물, 예컨대 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물에 의해 결합될 수 있거나, 이와 상호 작용할 수 있는 단백질 또는 단백질의 일부를 의미한다. 특정 구체 예에서, 표적 단백질은 STIM 단백질이다. 특정 구체예에서, 표적 단백질은 Orai 단백질이다.
- [0636] 본 명세서에서 사용되는 바의 "STIM 단백질"은, 한정하는 것은 아니지만, 포유류 STIM-1, 예컨대 사람 및 설치류(예컨대, 마우스) STIM-1, 노랑 초파리(*Drosophila melanogaster*) D-STIM, 예쁜꼬마선충(*C. elegans*) C-STIM, 아노펠레스 감비에(*Anopheles gambiae*) 모기 STIM 및 포유류 STIM-2, 예컨대 사람 및 설치류(예컨대, 마우스) STIM-2를 포함한다(US 2007/0031814의 단락 [0211] 내지 [0270], 뿐만 아니라 US 2007/0031814의 표 3 참조. 상기 문헌은 본 명세서에서 참고 인용함). 본 명세서에 기재된 바와 같이, 그러한 단백질은 저장소 작동성 칼슘 유입 또는 이의 조절, 세포질 칼슘 완충 및/또는 세포질 칼슘 저장소(예컨대, 세포질 세망) 내 칼슘 레벨 또는 이의 안으로, 안에서 또는 밖으로의 이동의 조절에 수반되거나, 참여하고/하거나 마련되는 것으로 확인되었다.
- [0637] 본 명세서에서 사용되는 바의 "Orai 단백질"은 Orai1(WO 07/081804에 기재된 바의 SEQ ID NO: 1), Orai2(WO 07/081804에 기재된 바의 SEQ ID NO: 2) 또는 (WO 07/081804에 기재된 바의 SEQ ID NO: 3)를 포함한다. Orai1 핵산 서열은 GenBank 수탁 번호 NM\_032790에 대응하며, Orai2 핵산 서열은 GenBank 수탁 번호 BC069270에 대응하고, Orai3 핵산 서열은 GenBank 수탁 번호 NM\_152288에 대응한다. 본 명세서에서 사용되는 바의 Orai는 Orai 유전자, 예컨대 Orai1, Orai2, Orai3(WO 07/081804의 표 1 참조) 중 어느 하나를 의미한다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, 그러한 단백질은 저장소 작동성 칼슘 유입 또는 이의 조절, 세포질 칼슘 완충 및/또는 세포질 칼슘 저장소(예컨대, 세포질 세망) 내 칼슘 레벨 또는 이의 안으로, 안에서 또는 밖으로의 이동의 조절에 수반되거나, 참여하고/하거나 마련되는 것으로 확인되었다.
- [0638] 단백질(예컨대, STIM, Orai)을 언급할 때 용어 "단편" 또는 "유도체"는 하나 이상의 분석에서 천연 단백질(들)과 본질적으로 동일한 생물학적 기능 또는 활성을 보유하는 단백질 또는 폴리펩티드를 의미한다. 예를 들면, 기준이 되는 단백질의 단편 또는 유도체는, 예컨대 칼슘 유입 분석에 의해 측정하였을 때 천연 단백질의 활성의 약 50% 이상, 천연 단백질의 활성의 약 75% 이상, 약 95% 이상을 유지한다.
- [0639] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 특정 화합물 또는 약학 조성물의 투여에 의한 특정 질환, 장애 또는 병태의 징후의 개선은, 화합물 또는 조성물의 투여 덕분이거나 이와 연관될 수 있는, 영구적이거나 일시적이거나, 지속되거나 단기적인, 중증도의 완화, 개시 지연, 진행 속도 저하 또는 기간 단축을 의미한다.
- [0640] 본 명세서에서 사용되는 용어 "조절하다"는, 단지 예를 들자면 표적의 활성을 억제하거나, 표적의 활성을 제한 또는 감소시키는 것을 비롯하여 표적 단백질의 활성을 변경하도록 직간접적으로 표적 단백질과 상호 작용하는 것을 의미한다.
- [0641] 본 명세서에서 사용되는 용어 "조절제"는 표적의 활성을 변경하는 화합물을 의미한다. 예를 들면, 조절제는 조절제의 부재 하에서의 활성 규모와 비교하였을 때 표적의 특정한 활성의 규모를 증가 또는 감소시킬 수 있다. 특정 구체예에서, 조절제는 표적의 하나 이상의 활성 규모를 감소시키는 억제제이다. 특정 구체예에서, 억제제는 표적의 하나 이상의 활성을 완전히 방지한다.
- [0642] 세포내 칼슘과 관련하여 본 명세서에서 사용되는 "조절"은, 한정하는 것은 아니지만, 세포질 및/또는 세포내 칼슘 저장소 소기관, 예컨대 세포질 세망 내 칼슘 농도의 변경 및 세포 안으로, 밖으로 및 내에서의 칼슘 플러스의 동력학의 변경을 비롯하여 세포내 칼슘의 변경 또는 조정을 의미한다. 한 양태에서, 조절은 감소를 의미한다.
- [0643] 본 명세서에서 사용되는 용어 "표적 활성"은 조절제에 의해 조절될 수 있는 생물학적 활성을 의미한다. 표적 활성의 특정예로는, 한정하는 것은 아니지만, 결합 친화성, 신호 변환, 효소 활성, 종양 성장, 염증 또는 염증 관련 과정 및 질환 또는 병태와 연관된 하나 이상의 징후의 개선을 포함한다.
- [0644] 본 명세서에서 사용되는 용어 SOC 채널 활성 또는 CRAC 채널 활성의 "억제제", "억제하는" 또는 "억제하다"는

저장소 작동성 칼슘 채널 활성 또는 칼슘 방출 활성화 칼슘 채널 활성의 억제를 의미한다.

- [0645] 본 명세서에서 사용되는 바의, 조제물, 조성물 또는 성분과 관련된 용어 "허용 가능한"은 치료하고자 하는 피험자의 일반 건강에 대한 지속된 불리한 효과가 없는 것을 의미한다.
- [0646] 본 명세서에서 사용되는 바의, "약학적으로 허용 가능한"은 화합물의 생물학적 활성 또는 성질을 없애지 않고, 비교적 비독성인 담체 또는 희석제와 같은 물질을 의미하는데, 즉 상기 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하지 않거나, 또는 조성물에 함유된 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호 작용하지 않으면서 개체에 투여될 수 있다.
- [0647] 본 명세서에서 사용되는 용어 "약학 복합물"은 하나 초과의 활성 성분의 혼합 또는 배합으로부터 생성되는 생성물이며, 활성 성분의 고정 및 비교정 복합물을 포함한다. 용어 "고정 복합물"은 한 활성 성분, 예컨대 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물과 조제를 단일체 또는 단일 투약의 형태로 환자에게 동시에 투여하는 것을 의미한다. 용어 "비고정 복합물"은 한 활성 성분, 예컨대 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물과 조제를 별개의 실체로서 특정한 간격의 시간 제한 없이 동시에, 함께 또는 연속적으로 환자에게 투여하는 것을 의미하며, 그러한 투여는 환자의 체내에 두 화합물의 유효 레벨을 제공한다. 또한, 후자는 각테일 요법, 예컨대 세 가지 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.
- [0648] 용어 "약학 조성물"은 본 발명에 기재된 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물과 다른 화학 성분, 예컨대 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 혼탁제, 농후제 및/또는 부형제의 혼합물을 의미한다. 약학 조성물은 화합물이 장기에 투여되는 것을 돋는다. 화합물 투여의 다중 기술이 당업계에 존재하며, 한정하는 것은 아니지만, 정맥내, 경구, 에어로졸, 비경구, 안내, 폐내 및 국소 투여가 있다.
- [0649] 본 명세서에서 사용되는 용어 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 치료하고자 하는 질환 또는 병태의 하나 이상의 징후를 어느 정도 경감하는, 투여하고자 하는 제제 또는 화합물의 충분량을 의미한다. 그 결과는 질환의 증상, 징후 또는 원인의 감소 및/또는 개선, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 소정의 변경일 수 있다. 예를 들면, 치료용을 위한 "유효량"은 질환 징후의 임상적으로 유의적인 감소를 제공하는 데 요구되는 본 발명에 기재된 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별 경우에서의 적절한 "유효"량은 투여량 단계적 확대(dose escalation)와 같은 기술을 사용하여 결정할 수 있다.
- [0650] 본 명세서에서 사용되는 용어 "향상하다" 또는 "향상하는"은 효능 또는 소정 효과의 기간을 증가 또는 연장하는 것을 의미한다. 따라서, 치료제의 효과를 향상시키는 것에 대해서, 용어 "향상하는"은 효능 또는 기간, 시스템에 대한 치료제의 효과를 증가 또는 연장할 수 있는 능력을 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 "향상 유효량"은 소정 시스템에서 다른 치료제의 효과를 향상시키기에 적당한 양을 의미한다.
- [0651] 본 명세서에서 사용되는 용어 "공투여" 등은 단일 환자에게 선택된 치료제를 투여하는 것을 의미하며, 제제가 동일 또는 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일 또는 상이한 시간에서 투여되는 치료 섭생을 포함하는 것으로 한다.
- [0652] 본 명세서에서 사용되는 용어 "담체"는 화합물이 세포 또는 조직으로 도입되는 것을 돋는 비교적 비독성의 화합물 또는 제제를 의미한다.
- [0653] 용어 "희석제"는 대상 화합물을 전달 전에 희석시키는 데 사용되는 화합물을 의미한다. 또한, 희석제는 화합물을 안정화시키는 데 사용될 수 있는데, 이들이 보다 안정한 환경을 제공할 수 있기 때문이다. 완충 용액에 용해된 염(또한, pH 조절 또는 유지를 제공할 수 있음)이 당업계에서 희석제로서 사용되며, 한정하는 것은 아니지만, 인산 완충 염수가 있다.
- [0654] 본 발명에서 개시되는 화합물의 "대사물"은 화합물이 대사될 때 형성되는 화합물의 유도체이다. 용어 "활성 대사물"은 화합물이 대사될 때 형성되는 화합물의 생물학적으로 활성인 유도체를 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "대사되는"은 특정 물질이 장기에 의해 변화되는 과정(예컨대, 한정하는 것은 아니지만, 가수분해 반응 및 효소에 의해 촉매되는 반응)의 총체를 의미한다. 따라서, 효소는 화합물에 대한 특이적인 구조 변경을 생성할 수 있다. 예를 들면, 시토크롬 P450은 다양한 산화 및 환원 반응을 촉매하는 한편, 우리딘 디포스페이트 글루쿠론일트랜스퍼라제는 활성화된 글루쿠론산 분자의 방향족 알콜, 지방족 알콜, 카르복실산, 아민 및 유리 술 피딜기로의 전이를 촉매한다. 대사에 대한 추가 정보는 문헌[The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996)]에서 입수할 수 있다. 본 발명에 개시된 화합물의 대사물은 화합물을 숙주에게 투여하고, 숙주로부터의 조직 샘플을 분석하거나, 또는 화합물을 시험관 내에서 간 세포로 항온 처리하고, 생성된

화합물을 분석함으로써 확인할 수 있다. 두 방법은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0655] "생체이용률"은 연구하고자 하는 동물 또는 사람의 일반 순환계로 전달되는 본 발명에 개시된 화합물(예컨대, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물)의 중량 백분율을 의미한다. 통상, 정맥내 투여시 약물의 전체 노출 (AUC( $0-\infty$ ))은 100% 생체이용률(F%)로 정의된다. "경구 생체이용률"은 약학 조성물을 경구 복용하였을 때 정맥 내 주사와 비교하여 본 발명에 개시된 화합물이 일반 순환계로 흡수된 정도를 의미한다.

[0656] "혈장 농도"는 피험자의 혈액의 혈장 성분 내 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 농도를 의미한다. 본 발명에 기재된 화합물의 혈장 농도는 대사에 관한 변동성 및/또는 다른 치료제와의 가능한 상호 작용에 기인하여 피험자 간에 상당히 다를 수 있음을 이해해야 한다. 본 발명에 개시된 한 가지 구체예에 따르면, 본 발명에 개시된 화합물의 혈장 농도는 피험자마다 다를 수 있다. 마찬가지로, 최대 혈장 농도(C<sub>max</sub>) 또는 최대 혈장 농도에 도달하는 시간(T<sub>max</sub>), 또는 혈장 농도 시간 곡선 하 총 면적(AUC( $0-\infty$ )))과 같은 값은 피험자마다 다를 수 있다. 이 변동성으로 인하여, 화합물의 "치료 유효량"을 구성하는 데 필요한 양은 피험자마다 다를 수 있다.

[0657] 본 명세서에서 사용된 바의 "칼슘 항상성"은 세포 내에서 세포내 칼슘 레벨 및 칼슘 신호 전달을 비롯한 이동의 전체 균형 유지를 의미한다.

[0658] 본 명세서에서 사용된 바의 "세포내 칼슘"은 특정한 세포 위치의 명시 없이 세포 내에 위치한 칼슘을 의미한다. 대조적으로, 칼슘에 관하여 "시토졸" 또는 "세포질"은 세포의 세포질에 위치한 칼슘을 의미한다.

[0659] 본 명세서에서 사용된 바의, 세포내 칼슘에 대한 효과는, 한정하는 것은 아니지만, 세포내 칼슘 레벨의 변경 및 세포 또는 세포질 칼슘 저장소 또는 소기관으로, 밖으로 또는 내에서의 칼슘의 위치 및 이동을 비롯하여 세포내 칼슘의 임의의 양태의 변경을 의미한다. 예를 들면, 세포내 칼슘에 대한 효과는, 예컨대 세포 또는 그 일부에서 일어나는 칼슘 플럭스 또는 이동의 동력학, 감도, 속도, 크기 및 전기생리학적 특성과 같은 성질의 변경일 수 있다. 세포내 칼슘에 대한 효과는 저장소 작동성 칼슘 유입, 칼슘 완충 및 칼슘 레벨, 또는 세포내 칼슘 저장소 안으로, 밖으로 또는 내에서의 칼슘의 이동을 비롯한 임의의 세포내 칼슘 조절 과정의 변경일 수 있다. 이러한 양태의 임의의 것은, 한정하는 것은 아니지만, 칼슘 또는 다른 이온(특히, 양이온) 레벨의 평가, 칼슘 또는 다른 이온(특히, 양이온)의 이동, 칼슘 또는 다른 이온(특히, 양이온) 레벨의 변동, 칼슘 또는 다른 이온(특히, 양이온) 플럭스의 동력학 및/또는 막을 통한 칼슘 또는 다른 이온(특히, 양이온)의 수송을 비롯하여 다양한 방식으로 평가할 수 있다. 변경은 통계학적으로 유의적인 임의의 변화일 수 있다. 따라서, 예를 들어 테스트 세포 및 대조 세포에서 세포내 칼슘이 상이하다고 한다면, 그러한 차이는 통계학적으로 유의적인 차이일 수 있다.

[0660] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단백질과 세포내 칼슘의 양태 또는 세포내 칼슘 조절 간의 관계에 관한 "수반되는"은, 세포 내 단백질의 발현 또는 활성이 감소, 변경 또는 제거될 때, 세포내 칼슘의 하나 이상의 양태 또는 세포내 칼슘 조절의 부수되거나 연관된 감소, 변경 또는 제거가 있는 것을 의미한다. 그러한 발현 또는 활성 변경 또는 감소는 단백질을 코딩하는 유전자의 발현의 변경에 의하거나, 또는 단백질의 레벨을 변경시킴으로써 일어날 수 있다. 따라서, 세포내 칼슘의 양태, 예컨대 저장소 작동성 칼슘 유입에 수반되는 단백질은 세포내 칼슘의 양태 또는 세포내 칼슘 조절에 제공되거나 또는 참여하는 것일 수 있다. 예를 들면, 저장소 작동성 칼슘 유입에 제공되는 단백질은 STIM 단백질 및/또는 Orai 단백질일 수 있다.

[0661] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 칼슘 채널의 성분인 단백질은 채널을 형성하는 다중 단백질 복합체에 참여하는 단백질이다.

[0662] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 시토졸 칼슘 레벨에 관하여 "기저" 또는 "안정시"는 세포 안으로 또는 밖으로 또는 세포 내에서 칼슘을 이동시키는 조건 하에 있지 않은 세포, 예컨대 비자극 세포의 세포질 내 칼슘 농도를 의미한다. 기저 또는 안정시 시토졸 칼슘 레벨은 세포 안으로 또는 밖으로 또는 세포 내에서 칼슘을 이동시키는 조건 하에 있지 않은 세포, 예컨대 비자극 세포의 세포질 내 유리 칼슘(즉, 세포질 칼슘 결합 물질에 결합되지 않은 칼슘)의 농도일 수 있다.

[0663] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 양이온, 예컨대 칼슘을 비롯한 이온에 관한 "이동"은 세포 안으로, 밖으로 또는 내에서의 이온의 이동 또는 재위치, 예컨대 플럭스일 수 있다. 따라서, 이온의 이동은, 예를 들면 세포외 매질에서 세포로, 세포 내에서 세포외 매질로, 세포내 소기관 또는 저장소 부위에서 시토졸로, 시토졸에서 세포내 소기관 또는 저장소 부위로, 한 세포내 소기관에서 다른 세포내 소기관 또는 저장소 부위로, 세포외 매질에서 세포내 소기관 또는 저장소 부위로, 세포내 소기관 또는 저장소 부위에서 세포외 매질로, 그리고 한 위치에서 세포질 내 다른 위치로의 이동일 수 있다.

[0664] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 세포로의 "양이온 유입" 또는 "칼슘 유입"은 세포내 위치, 예컨대 세포의

세포질로의, 또는 세포내 소기관 또는 저장소 부위의 관내강으로의 양이온, 예컨대 칼슘의 유입을 의미한다. 따라서, 양이온 유입은 세포외 매질 또는 세포내 소기관 또는 저장소 부위로부터 세포의 세포질로의 양이온의 이동, 또는 세포질 또는 세포외 매질로부터 세포내 소기관 또는 저장소 부위로의 양이온의 이동일 수 있다. 세포내 소기관 또는 저장소 부위로부터 세포질로의 칼슘 이동은 소기관 또는 저장소 부위로부터의 "칼슘 방출"이라고도 한다.

[0665] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "세포내 칼슘을 조절하는 단백질"은 세포내 칼슘을 조절, 제어 및/또는 변경하는 데 수반되는 임의의 세포 단백질을 의미한다. 예를 들면, 그러한 단백질은 다수의 방식으로, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 안정기 또는 기저 세포질 칼슘 레벨의 유지를 통하여거나, 또는 안정기 또는 기저 상태로부터 세포내 칼슘 내 편차를 포함하는 메커니즘을 통하여 세포 내에서 전달되는 세포 반응의 개입을 통하여 세포내 칼슘의 변경 또는 조절에 수반될 수 있다. "세포내 칼슘을 조절하는 단백질"과 관련하여, "세포" 단백질은, 예컨대 세포질 단백질, 원형질 막 관련 단백질 또는 세포내 막 단백질과 같이 세포와 관련된 것이다. 세포내 칼슘을 조절하는 단백질은, 한정하는 것은 아니지만, 이온 수송 단백질, 칼슘 결합 단백질 및 이온 수송 단백질을 조절하는 조절 단백질을 포함한다.

[0666] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "개선"은 질환 또는 병태의 개선 또는 질환 또는 병태와 연관된 정후의 적어도 부분적인 경감을 의미한다.

[0667] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "세포 반응"은 세포 안으로 또는 밖으로, 또는 세포 내에서의 이온 이동을 초래하는 임의의 세포 반응이다. 세포 반응은, 예컨대 칼슘과 같은 이온에 적어도 부분적으로 의존하는 임의의 세포 활성과 연관될 수 있다. 그러한 활성은, 예를 들면 세포 활성화, 유전자 발현, 세포내 이입, 세포내 유출, 세포 유통 및 아폽토시스 세포사를 포함한다.

[0668] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "면역 세포"는 면역계의 세포 및 면역 반응에서 기능 및 활성을 수행하는 세포, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, T 세포, B 세포, 림프구, 대식 세포, 수지상 세포, 호중구, 호산구, 호염기구, 혈장 세포, 백혈구 세포, 항원 제시 세포 및 천연 킬러 세포를 포함한다.

[0669] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "시토킨"은 분비 세포 또는 다른 세포의 거동 또는 특성을 변경할 수 있는 세포에 의해 분비되는 작은 가용성 단백질을 의미한다. 시토킨은 시토킨 수용체에 결합하여 세포 내 거동 또는 성질, 예컨대 세포 증식, 사멸 또는 분화를 촉발한다. 예시적인 시토킨으로는, 한정하는 것은 아니지만, 인터루킨(예컨대, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  및 IL-1 RA), 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF), 과립구-대식 세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF), 온코스타틴 M, 에리트로포이에틴, 백혈병 억제 인자(LIF), 인터페론, B7.1(또한 CD80으로도 알려짐), B7.2(또한 B70, CD86으로도 알려짐), TNF 패밀리 구성원(TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , LT- $\beta$ , CD40 리간드, Fas 리간드, CD27 리간드, CD30 리간드, 4-1BBL, Trail) 및 MIF가 있다.

[0670] "저장소 작동성 칼슘 유입" 또는 "SOCE"는 세포내 저장소로부터의 칼슘 이온의 방출이 원형질 막을 가로질로 이온 유입과 공동 작용되는 메커니즘을 의미한다.

[0671] "SOC 채널 활성의 선택적 억제제"는 억제제가 SOC 채널에 선택적이며, 다른 유형의 이온 채널의 활성에 실질적으로 영향을 주지 않는 것을 의미한다.

[0672] "CRAC 채널 활성의 선택적 억제제"는 억제제가 CRAC 채널에 선택적이며, 다른 유형의 이온 채널 및/또는 다른 SOC 채널의 활성에 실질적으로 영향을 주지 않는 것을 의미한다.

### 약학 조성물 및 투여 방법의 예

[0674] 약학 조성물은 활성 화합물을 약학적으로 사용할 수 있는 제제로 가공하는 것을 돋는 부형제 및 보조제를 비롯한 하나 이상의 생리학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 통상의 방식으로 조제할 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 좌우된다. 널리 알려진 기술, 담체 및 부형제 중 어느 것도 적절히, 그리고 당업계에서 이해하고 있는 바대로 사용할 수 있다. 본 발명에 기재된 약학 조성물의 개요는, 예를 들면 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 & Wilkins 1999)]에서 찾아볼 수 있으며, 상기 문헌들은 본 명세서에서 참고 인용한다.

- [0675] 본 명세서에서 사용되는 약학 조성물은 본 발명에 기재된 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물과 다른 화학 성분, 예컨대 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 혼탁제, 농후제 및/또는 부형제와의 혼합물을 의미한다. 약학 조성물은 화합물이 장기로 투여되는 것을 돋는다. 본 발명에서 제공되는 치료 또는 사용 방법을 수행시, 본 발명에 기재된 화합물의 치료학적 유효량은 치료하고자 하는 질환, 장애 또는 병태를 가진 포유류에게 약학 조성물로 투여된다. 일부 구체예에서, 포유류는 사람이다. 치료학적 유효량은 질환의 중증도, 피험자의 연령 및 상대적 건강, 사용되는 화합물의 효능 및 기타 인자에 따라서 크게 달라질 수 있다. 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 단독으로, 또는 혼합물의 구성성분으로서 하나 이상의 치료제와 함께(병용 요법에서와 같이) 사용될 수 있다.
- [0676] 본 발명에 기재된 약학 조제물은, 한정하는 것은 아니지만, 경구, 비경구(예컨대 정맥내, 피하, 근육내), 비내, 협축, 국소, 장내 또는 경피 투여 경로를 비롯한 다중 투여 경로에 의해 피험자에게 투여될 수 있다. 더욱이, 본 발명에 기재된 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물을 포함하는, 본 발명에 기재된 약학 조성물은, 한정하는 것은 아니지만, 수성 경구 분산액, 액체, 젤, 시럽, 엘리서, 슬러리, 혼탁액, 에어로졸, 제어 방출 제형, 급속 용융 제형, 발포성(effervescent) 제형, 동결 건조 제형, 정제, 분말, 알약, 드라제, 캡슐, 자연 방출 제형, 연장 방출 제형, 박동 방출 제형, 다중 미립자 제형 및 속방형 및 서방형 혼성 제형을 비롯한 임의의 적절한 제형으로 조제될 수 있다.
- [0677] 화합물 및/또는 조성물은, 예를 들어 장기 또는 조직에 적접 화합물을 주사함으로써, 흔히 테포 제제 또는 서방형 제형으로 전신 방식이기보다는 국소로 투여할 수 있다. 그러한 장기간 작용하는 제형은 삽입(예를 들면, 피하 또는 근육내)에 의하거나 근육내 주사에 의해 투여할 수 있다. 더욱이, 약물을 표적화 약물 전달 시스템, 예를 들면 장기 특이적인 항체로 코팅된 리포솜으로 투여할 수 있다. 또한, 약물을 즉방형 제형, 서방형 제형 또는 중간 방출 제형으로 제공될 수 있다.
- [0678] 본 발명에 기재된 화합물을 포함하는 약학 조성물은 통상의 방식으로, 단지 예를 들자면 통상의 혼합, 용해, 과립화, 드라제 제조, 분말화, 유화, 캡슐화, 포획화, 암축 공정에 의해 제조할 수 있다.
- [0679] 약학 조성물은 유리 산 또는 유리 염기 형태로, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태로 활성 성분으로서 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 하나 이상의 화합물을 포함한다. 또한, 본 발명에 기재된 방법 및 약학 조성물은 결정형(또한 다형체로도 알려짐), 뿐만 아니라 동일 유형의 활성을 가진 이들 화합물의 활성 대사물의 사용을 포함한다. 일부 경우에서, 화합물은 호변이상체로서 존재할 수 있다. 모든 호변이상체는 본 발명에서 제시되는 화합물의 범주 내에 포함된다. 또한, 본 발명에 기재된 화합물은 비용매화 형태, 뿐만 아니라 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매와 함께 용매화 형태로 존재할 수 있다. 본 발명에서 제시되는 화합물의 용매화 형태도 본 발명에 개시되는 것으로 고려된다.
- [0680] 특정한 구체예에서, 본 발명에서 제공되는 조성물은 미생물 활성을 억제하기 위한 하나 이상의 보존제도 포함할 수 있다. 적절한 보존제도는 4차 암모늄 화합물, 예컨대 염화 벤즈알코늄, 브롬화 세틸트리메틸암모늄 및 염화 세틸피리디늄을 포함한다.
- [0681] 경구용을 위한 약학 제제는 하나 이상의 고형 부형제를 본 발명에 기재된 화합물 하나 이상(예컨대, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물)과 혼합하고, 임의로 생성된 혼합물을 분쇄하며, 정제, 알약 또는 캡슐을 얻기 위하여 필요에 따라서 적절한 보조제를 가한 후 혼합물을 과립으로 가공함으로써 얻을 수 있다. 적절한 부형제는, 예를 들면 충전제, 예컨대 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨을 비롯한 당류; 셀룰로스 제제, 예를 들면 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스; 또는 기타, 예컨대 폴리비닐파리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘을 포함한다. 필요에 따라서, 가교결합 크로스카르멜로스 나트륨, 폴리비닐파리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대 알긴산나트륨과 같은 봉해제를 첨가할 수 있다.
- [0682] 드라제 코어는 적절한 코팅으로 제공될 수 있다. 이를 위하여, 농축 당 용액을 사용할 수 있으며, 임의로 아라비아 검, 탤크, 폴리비닐파리돈, 카르보풀 젤, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액, 그리고 적절한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 활성 화합물 투약의 상이한 조합을 식별하거나 특성화하기 위하여 정제 또는 드라제 코팅에 안료 또는 염료를 가할 수 있다.
- [0683] 경구로 사용할 수 있는 약학 제제는 젤라틴으로 이루어진 푸쉬 팟(push-fit) 캡슐, 뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 이루어진 연질 밀봉 캡슐을 포함한다. 푸쉬 팟 캡슐은 활성 성분을 충전제, 예컨대 락토스, 결합제, 예컨대 전분 및/또는 윤활제, 예컨대 탤크 또는 스테아르산마그네슘 및 임의로 안

정화제와 혼합하여 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물을 적절한 액체 예컨대 지방 오일, 유동 파라핀 또는 액상 폴리에틸렌 글리콜에 용해 또는 혼탁시킬 수 있다. 또한, 안정화제를 첨가할 수 있다.

[0684] 일부 구체예에서, 본 발명에 개시된 고상 제형은 정제(예컨대, 혼탁 정제, 급속 용융 정제, 저작 봉해 정제, 급속 봉해 정제, 발포성 정제 또는 당의정), 알약, 분말(예컨대, 멀균 포장 분말, 분산성 분말 또는 발포성 분말), 캡슐(예컨대 연질 및 경질 캡슐, 예를 들면 동물 유도 젤라틴 또는 식물 유도 HPMC 또는 "스프링클 캡슐"), 고형 분산제, 고용체, 생부식성 제형, 제어 방출 제형, 박동 방출 제형, 다중 미립자 제형, 펠렛, 과립 또는 에어로졸 형태일 수 있다. 다른 구체예에서, 약학 조제물은 분말 형태이다. 또 다른 구체예에서, 약학 조제물은 정제, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 급속 용융 정제 형태이다. 또한, 본 발명에 기재된 화합물의 약학 조제물은 단일 캡슐 또는 다중 캡슐 제형으로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 약학 조제물은 둘 또는 셋 또는 네 개의 캡슐 또는 정제로 투여될 수 있다.

[0685] 일부 구체예에서, 고상 제형, 예컨대 정제, 발포성 정제 및 캡슐은 본 발명에 기재된 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 입자를 하나 이상의 약학적 부형제와 혼합하여 별크 블렌드 조성물을 형성함으로써 제조된다. 이러한 별크 블렌드 조성물을 균질한 것으로서 언급하는 경우, 이는 본 발명에 기재된 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 입자가 조성을 전체에 균일하게 분산되어 조성을 동일하게 유효한 단위 제형, 예컨대 정제, 알약 및 캡슐로 용이하게 세분할 수 있음을 의미한다. 개별 단위 제형은 또한 필름 코팅을 포함하며, 경구 섭취 시 또는 희석제와 접촉시 봉해된다. 이러한 조제물은 통상의 약리학적 기술에 의해 제조할 수 있다.

[0686] 본 발명에 기재된 약학 고상 제형은 본 발명에 기재된 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물과, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 첨가제, 예컨대 상용성 담체, 결합제, 충전제, 혼탁제, 향미제, 감미제, 봉해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 가습제, 가소제, 안정화제, 투과 증강제, 습윤제, 소포제, 산화 방지제, 보존제 또는 이들의 하나 이상의 조합을 포함할 수 있다. 또 다른 양태에서, 표준 절차, 예컨대 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)]를 사용하여 필름 코팅을 본 발명에 기재된 화합물의 조제물 주변에 제공한다. 한 가지 양태에서, 본 발명에 기재된 화합물의 입자 일부 또는 전부를 코팅한다. 다른 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물의 입자 일부 또는 전부를 마이크로캡슐화한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물의 입자는 마이크로캡슐화하지 않거나, 코팅하지 않는다.

[0687] 본 발명에 기재된 고상 제형에 사용하기에 적절한 담체는, 한정하는 것은 아니지만, 아카시아, 젤라틴, 콜로이드 이산화규소, 칼슘 글리세로포스페이트, 락트산칼슘, 말토덱스트린, 글리세린, 규산마그네슘, 나트륨 카세이네이트, 대두 레시틴, 염화나트륨, 인산삼칼슘, 인산이칼륨, 나트륨 스테아로일 락틸레이트, 카라기난, 모노글리세리드, 디글리세리드, 전호화 전분, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 수크로스, 미정질 셀룰로스, 락토스, 만니톨 등을 포함한다.

[0688] 본 발명에 기재된 고상 제형에 사용하기에 적절한 충전제는, 한정하는 것은 아니지만, 락토스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 미정질 셀룰로스, 셀룰로스 분말, 텍스트로스, 덱스트레이트, 덱스트란, 전분, 전호화 전분, 히드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트(HPMCAS), 수크로스, 크실리톨, 락티톨, 소르비톨, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함한다.

[0689] 가능한 한 효율적으로 고상 제형 제형 매트릭스로부터 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물을 방출하기 위하여, 특히 제형을 결합제와 함께 압축하였을 때, 봉해제가 조제물에 흔히 사용된다. 봉해제는 수분이 제형에 흡수되었을 때 습윤 또는 모세관 작용에 의하여 제형 매트릭스가 붕괴되는 것을 돋는다. 본 발명에 기재된 고상 제형에 사용하기에 적절한 봉해제는, 한정하는 것은 아니지만, 천연 전분, 예컨대 옥수수 전분 또는 감자 전분, 전호화 전분, 예컨대 National 1551 또는 Amijel®

, 또는 나트륨 전분 글리콜레이트, 예컨대 Promogel®

또는 Explotab®

, 셀룰로스, 예컨대 목재 산물, 메틸결정 셀룰로스, 예컨대 Avicel®

, Avicel®

PH101, Avicel®

PH102, Avicel®

PH105, Elcema®

P100, Emcoce1®

, Vivacel®

, Ming Tia®

및 Solka-Floc®

, 메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스, 또는 가교결합 셀룰로스, 예컨대 가교결합 나트륨 카르복시메틸셀룰로스(Ac-Di-Sol®)

), 가교결합 카르복시메틸셀룰로스 또는 가교결합 크로스카르멜로스, 가교결합 전분, 예컨대 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교결합 중합체, 예컨대 크로스포비돈, 가교결합 폴리비닐피롤리돈, 알기네이트, 예컨대 알긴산 또는 알긴산의 염, 예컨대 알긴산나트륨, 점토, 예컨대 Veegum®

HV(규산알루미늄마그네슘), 겸, 예컨대 한천, 구아, 로커스트 빈, 카라야, 펙틴 또는 트라가칸트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 벤토나이트, 천연 스폰지, 계면활성제, 수지, 예컨대 양이온 교환 수지, 시트러스 펄프, 라우릴 황산 나트륨, 복합 전분 내 라우릴 황산 나트륨 등을 포함한다.

[0690]

결합제는 고형 경구 제형 조제물에 응집력을 부여하는데, 분말이 충전된 캡슐 조제물의 경우, 이는 연질 또는 경질 외피 캡슐로 충전될 수 있는 플리그 형성을 도우며, 정제 조제물의 경우, 이는 압축 후 정제가 온전하게 있게 하고, 압축 또는 충전 단계 전에 혼합 균일성을 보장한다. 본 발명에 기재된 고상 제형 내 결합제로서 사용하기에 적절한 물질은, 한정하는 것은 아니지만, 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스(예컨대, Methocel®

), 히드록시프로필메틸셀룰로스(예컨대, Hypromellose USP Pharmacoat-603), 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트(Aqoate HS-LF 및 HS), 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스(예컨대, Klucel®

), 에틸셀룰로스(예컨대, Ethocel®

) 및 미정질 셀룰로스(예컨대, Avicel®

), 미정질 텍스트로스, 아밀로스, 규산알루미늄마그네슘, 다당류 산, 벤토나이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체, 크로스포비돈, 포비돈, 전분, 전호화 전분, 트라가칸트, 텍스트린, 당, 예컨대 수크로스(예컨대, Dipac®

), 글루코스, 텍스트로스, 당밀, 만니톨, 소르비톨, 크실리톨(예컨대, Xylitab®

), 락토스, 천연 또는 합성 겸, 예컨대 아카시아, 트라가칸트, 가티 겸, 이사폴(isapol) 겹질의 점액, 전분, 폴리비닐피롤리돈(예컨대, Povidone®

CL, Kollidon®

CL, Polyplasdone®

XL-10 및 Povidone®

K-12), 낙엽송 아라비노갈락탄, Veegum®

, 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 알긴산나트륨 등을 포함한다.

[0691]

일반적으로, 20 내지 70%의 결합제 레벨이 분말 충전 젤라틴 캡슐 조제물에 사용된다. 정제 조제물 내 결합제 사용 레벨은 직접 압축, 습식 과립화, 롤러 압밀 또는 기타 부형제, 예컨대 그 자체로 중도 결합제로서 작용할

수 있는 충전제의 사용에 따라 달라진다. 당업계의 숙련된 조제자라면, 조제물에 대한 결합제 레벨을 결정할 수 있지만, 정제 제형 내 70%까지의 결합제 사용 레벨이 통상적이다.

[0692] 본 발명에 기재된 고상 제형에 사용하기에 적절한 윤활제 또는 활택제는, 한정하는 것은 아니지만, 스테아르산, 수산화칼슘, 텔크, 옥수수 전분, 나트륨 스테아릴 푸머레이트, 알칼리 금속 및 알칼리토 금속 염, 예컨대 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연, 스테아르산, 스테아르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 스테아르산아연, 왁스, Stearowet®

, 봉산, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 루신, 폴리에틸렌 글리콜 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, 프로필렌 글리콜, 올레산나트륨, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 벤조에이트, 라우릴 황산나트륨 또는 마그네슘 등을 포함한다.

[0693] 본 발명에 기재된 고상 제형에 사용하기에 적절한 희석제는, 한정하는 것은 아니지만, 당(예컨대, 락토스, 수크로스 및 텍스트로스), 다당류(예컨대, 텍스트레이트 및 말토텍스트린), 폴리올(예컨대, 만니톨, 크실리톨 및 소르비톨), 시클로덱스트린 등을 포함한다.

[0694] 본 발명에 기재된 고상 제형에 사용하기에 적절한 습윤제는, 예를 들면 올레산, 글리세릴 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레아이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레아이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레아이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 4차 암모늄 화합물(예컨대, Polyquat 10®

), 올레산나트륨, 라우릴황산나트륨, 스테아르산마그네슘, 나트륨 도큐세이트, 트리아세틴, 비타민 E TPGS 등을 포함한다.

[0695] 본 발명에 기재된 고상 제형에 사용하기에 적절한 계면활성제는, 예를 들면 라우릴황산나트륨, 소르비탄 모노올레아이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레아이트, 폴리소르베이트, 폴락사며, 담즙산염, 글리세릴 모노스테아레이트, 에틸렌 옥시드와 프로필렌 옥시드의 공중합체, 예를 들면 Pluronic®

(BASF) 등을 포함한다.

[0696] 본 발명에 기재된 고상 제형에 사용하기에 적절한 혼탁제는, 한정하는 것은 아니지만, 폴리비닐피롤리돈, 예컨대 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, 폴리에틸렌 글리콜은 분자량이 약 300 내지 약 6000 또는 약 3350 내지 약 4000 또는 약 5400 내지 약 7000일 수 있음), 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 히드록시에틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 겸, 예컨대 트라가칸트 겸 및 아카시아 겸, 구아 겸, 크산탄, 예컨대 크산탄 겸, 당, 셀룰로스, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 폴리소르베이트-80, 알긴산나트륨, 폴리에톡실화 소르비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화 소르비탄 모노라우레이트, 포비돈 등을 포함한다.

[0697] 본 발명에 기재된 고상 제형에 사용하기에 적절한 산화방지제는 예를 들면 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 아스코르브산나트륨 및 토코페롤이 있다.

[0698] 본 발명에 기재된 고상 제형에 사용되는 첨가제 간에는 상당한 중복이 있음을 인식해야 한다. 따라서, 상기 열거된 첨가제들은, 본 발명에 기재된 약학 조성물의 고상 제형에 포함될 수 있는 첨가제 유형의 예시일 뿐이고, 한정하는 것으로 받아들여서는 안된다. 그러한 첨가제의 양은 소정의 특정 성질에 따라서 당업자가 용이하게 결정할 수 있다.

[0699] 다른 구체예에서, 약학 조제물의 하나 이상의 총은 가소화된다. 예시적으로, 가소제는 대체로 고비등첨 고체 또는 액체이다. 적절한 가소제는 코팅 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 50 중량%(w/w)로 첨가될 수 있다. 가소제는, 한정하는 것은 아니지만, 디에틸 프탈레이트, 시트레이트 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 아세틸화 그리세리드, 트리아세틴, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트, 디부틸 세바케이트, 스테아르산, 스테아롤, 스테아레이트 및 피마자유를 포함한다.

[0700] 압축 정제는 전술한 조제물의 벌크 블렌드를 압밀함으로써 제조된 고상 제형이다. 다양한 구체예에서, 입 안에서 용해되도록 고안된 압축 정제는 하나 이상의 향미제를 포함한다. 다른 구체예에서, 압축 정제는 최종 압축 정제를 둘러싸는 필름을 포함한다. 일부 구체예에서, 필름 코팅은 조제물로부터 본 발명에 기재된 화학식 I,

II, IIA 또는 IIB의 화합물을 지연 방출을 제공할 수 있다. 다른 구체예에서, 필름 코팅은 환자 순응에 도움이 된다(예컨대, Opadry®)

코팅 또는 당 코팅). Opadry®

를 포함하는 필름 코팅은 통상적으로 정제 중량의 약 1% 내지 약 3% 범위이다. 다른 구체예에서, 압축 정제는 하나 이상의 부형제를 포함한다.

[0701] 캡슐은, 예를 들면 캡슐 내부에 전술한 화합물의 조제물의 별크 블렌드를 넣음으로써 제조할 수 있다. 일부 구체예에서, 조제물(비수성 혼탁액 및 용액)을 연질 젤라틴 캡슐에 넣는다. 다른 구체예에서, 조제물을 표준 젤라틴 캡슐 또는 비젤파린 캡슐, 예컨대 HPMC를 포함하는 캡슐에 넣는다. 다른 구체예에서, 조제물을 스프링클 캡슐에 넣으며, 상기 캡슐을 모두 삼키거나, 또는 캡슐을 개방하여 먹기 전에 음식에 내용물을 뿐린다. 일부 구체예에서, 치료제 투약은 다중(예컨대, 둘, 셋 또는 네 개의) 캡슐로 나눈다. 일부 구체예에서, 조제물의 전체 투여량을 캡슐 형태로 전달한다.

[0702] 다양한 구체예에서, 본 발명에 기재된 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 입자 및 하나 이상의 부형제를 건식 혼합하고, 경구 투여 후 약 30 분 미만, 약 35 분 미만, 약 40 분 미만, 약 45 분 미만, 약 50 분 미만, 약 55 분 미만 또는 약 60 분 미만 이내에 실질적으로 붕해되어 조제물을 위장관으로 방출하는 약학 조성물을 제공하기에 충분한 강도로 덩어리, 예컨대 정제로 압축한다.

[0703] 다른 양태에서, 제형은 마이크로캡슐 조제물을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 상용성 물질이 마이크로캡슐 물질에 존재한다. 예시적인 물질은, 한정하는 것은 아니지만, pH 조절제, 부식 촉진제, 소포제, 산화방지제, 향미제, 담체 물질, 예컨대 결합제, 혼탁제, 붕해제, 충전제, 계면활성제, 가용화제, 안정화제, 윤활제, 습윤제 및 희석제를 포함한다.

[0704] 본 발명에 기재된 마이크로캡슐화에 유용한 물질은 본 발명에 기재된 화합물과 상용성이고, 다른 비상용성 부형제로부터 화합물을 충분히 단리시키는 물질을 포함한다. 본 발명에 기재된 화학식 I, II, IIA 및 IIB의 화합물과 상용성인 물질은 생체내에서 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 방출을 지연시키는 것이다.

[0705] 본 발명에 기재된 화합물을 포함하는 조제물의 방출을 지연시키는 데 유용한 예시적인 마이크로캡슐화 물질은, 한정하는 것은 아니지만, 히드록시프로필 셀룰로스 에테르(HPC), 예컨대 Klucel®

또는 Nisso HPC, 저치환 히드록시프로필 셀룰로스 에테르(L-HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 에테르 (HPMC), 예컨대 Seppifilm-LC, Pharmacoat®

, Metolose SR, Methocel®

-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824 및 Benecel MP843, 메틸셀룰로스 중합체, 예컨대 Methocel®

-A, 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트 Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) 및 Metolose®

, 에틸셀룰로스(EC) 및 이의 혼합물, 예컨대 E461, Ethocel®

, Aqualon®

-EC, Surelease®

, 폴리비닐 알콜(PVA), 예컨대 Opadry AMB, 히드록시에틸셀룰로스, 예컨대 Natrosol®

, 카르복시메틸셀룰로스 및 카르복시메틸셀룰로스(CMC)의 염, 예컨대 Aqualon®

-CMC, 폴리비닐 알콜과 폴리에틸렌 글리콜 공중합체, 예컨대 Kollicoat IR®

, 모노글리세리드(Myverol), 트리글리세리드(KLX), 폴리에틸렌 글리콜, 변성 식용 전분, 아크릴 중합체 및 아크릴 중합체와 셀룰로스 에테르의 혼합물, 예컨대 Eudragit®

EPO, Eudragit®

L30D-55, Eudragit®

FS30D, Eudragit®

L100-55, Eudragit®

L100, Eudragit®

S100, Eudragit®

RD100, Eudragit®

E100, Eudragit®

L12.5, Eudragit®

S12.5, Eudragit®

NE30D 및 Eudragit®

NE40D, 세룰로스 아세테이트 프탈레이트, 세파필름, 예컨대 HPMC와 스테아르산의 혼합물, 시클로덱스트린 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0706]

또 다른 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 및 PEG 800, 스테아르산, 프로필렌 글리콜, 올레산 및 트리아세틴과 같은 가소제를 마이크로캡슐화 물질에 혼입한다. 다른 구체예에서, 약학 조성물의 방출을 지연시키는 데 유용한 마이크로캡슐화 물질은 USP 또는 National Formulary(NF)에서 유래하는 것들이다. 또 다른 구체예에서, 마이크로캡슐화 물질은 Klucel이다. 또 다른 구체 예에서, 마이크로캡슐화 물질은 Methocel이다.

[0707]

본 발명에 기재된 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 마이크로캡슐화 화합물은 당업자에게 공지된 방법에 의해 조제 할 수 있다. 그러한 공지된 방법은, 예를 들면 분무 건조 공정, 회전 원판-용매 공정, 핫멜트 공정, 분무 냉각 공정, 유동상, 정전 증착, 원심 압출, 회전 혼탁 분리, 기상 또는 고상 계면에서의 중합, 가압 압출 또는 분무 용매 추출을 포함한다. 이들 외에도, 몇 가지 화학 기술, 예컨대 복합 코아세르베이션, 용매 증발, 중합체-중합체 비상용성, 액체 매질에서의 계면 중합, 계내 중합, 액내 건조 및 액체 매질 중 탈용매도 사용할 수 있다. 또한, 롤러 압밀, 압출/구체화, 코아세르베이션 또는 나노입자 코팅도 사용할 수 있다.

[0708]

또 다른 구체예에서, 발포성 분말도 본 발명에 따라서 제조한다. 발포성 염은 경구 투여를 위해 의약을 물에 분산시키는 데 사용되고 있다. 발포성 염은, 보통 중탄산나트륨, 시트르산 및/또는 타르타르산으로 구성된, 건조 혼합물 중의 의학적 제제를 함유하는 과립 또는 굽은 분말이다. 그러한 염을 물에 가하면, 산과 염기가 반응하여 이산화탄소 기체를 방출함으로서 "기포(effervescence)"를 야기시킨다. 발포성 염의 예는, 예를 들면 다음 성분들: 중탄산나트륨 또는 중탄산나트륨과 탄산나트륨, 시트르산 및/또는 타르타르산의 혼합물을 포함한다. 이 산화탄소를 방출시키는 임의의 산-염기 조합을, 이들이 약학 용도에 적절하고, 약 6.0 이상의 pH를 제공하는 한, 중탄산나트륨과 시트르산 및 타르타르산 대신에 사용할 수 있다.

[0709]

다른 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물을 포함하는, 본 발명에 기재된 조제물은 고형 분산물이다. 그러한 고형 분산물을 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 한정하는 것은 아니지만, 예를 들면 미국 특허 제 4,343,789호, 제5,340,591호, 제5,456,923호, 제5,700,485호, 제5,723,269호 및 미국 특허 공개 제 2004/0013734호를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명에 기재된 조제물은 고용체이다. 고용체는 활성 제제 및 기타 부형제와 함께 물질을 포함하는데, 이 혼합물을 가열하여 약물을 용해시킨 후, 생성된 조성물을 냉각시켜서 고형 블렌드를 제공하며, 이를 더 조제하거나, 캡슐에 직접 가하거나, 또는 정제로 압축시킬 수 있다. 그러한 고용체를 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 한정하는 것은 아니지만, 예를 들면 미국 특허 제 4,151,273호, 제5,281,420호 및 제6,083,518호를 포함한다.

[0710]

본 발명에 기재된 화학식 I, II, IIA 및 IIB의 화합물을 포함하는, 본 발명에 기재된 조제물을 포함하는 약학적

고형 경구 제형은 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 제어 방출을 제공하도록 더 조제될 수 있다. 제어 방출은, 장기간에 걸쳐서 소정의 프로파일에 따라 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물이 포함된 제형으로부터 상기 화합물을 방출하는 것을 의미한다. 제어 방출 프로파일은, 예를 들면 지속 방출, 연장 방출, 박동 방출 및 지연 방출 프로파일을 포함한다. 속방형 조성물과는 대조적으로, 서방형(제어 방출) 조성물은 예정된 프로파일에 따라 장기간에 걸쳐서 피험자에게 제제를 전달할 수 있게 한다. 그러한 방출 속도는 장기간 동안 제제의 치료 유효 레벨을 제공하여 장기간의 약리학적 반응을 제공하는 한편, 통상의 속방형 제형과 비교하였을 때 부작용을 최소화할 수 있다. 그러한 장기간의 반응은 많은 고유 이점을 제공하는데, 상응하는 단기 작용의 속방형 제제로는 달성될 수 없다.

[0711] 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 고상 제형은 장용 코팅된 지연 방출 경구 제형, 즉 위장관의 소장에서 방출을 수행하는 장용 코팅을 이용하는, 본 발명에 기재된 바와 같은 약학 조성물의 경구 제형으로서 조제할 수 있다. 장용 코팅 제형은, 그 자체로 코팅되거나 코팅되지 않은, 활성 성분 및/또는 다른 조성물 성분의 과립, 분말, 펠렛, 비드 또는 입자를 함유하는 압축 또는 성형 또는 압출된 정제/몰드(코팅되거나 코팅되지 않음)일 수 있다. 또한, 장용 코팅 경구 제형은 그 자체로 코팅되거나 코팅되지 않은, 고형 담체 또는 조성물의 펠렛, 비드 또는 과립을 함유하는 캡슐(코팅되거나 코팅되지 않음)일 수 있다.

[0712] 본 명세서에서 사용되는 용어 "지연 방출"은, 지연 방출 변경이 없는 경우에 달성될 수 있는 위치보다 더 먼 장관 내의 어떤 일반적으로 예측 가능한 위치에서 방출이 달성될 수 있도록 하는 전달을 의미한다. 일부 구체예에서, 방출의 지연 방법은 코팅이다. 임의의 코팅은 전체 코팅이 pH 약 5 미만의 위장액에서는 용해되지 않지만, pH 약 5 이상에서는 용해되도록 충분한 두께로 적용해야 한다.

[0713] 아크릴 중합체. 아크릴 중합체의 성능(주로 생물학적 유체 내 용해도)은 치환도 및 치환 종류에 기초하여 달라질 수 있다. 적절한 아크릴 중합체의 예는 메타크릴산 공중합체 및 암모늄 메타크릴레이트 공중합체를 포함한다. Eudragit 시리즈 E, L, S, RL, RS 및 NE(Rohm Pharma)가 유기 용매, 수성 분산액 또는 건조 분말에 용해되기 때문에 이용 가능하다. Eudragit 시리즈 RL, NE 및 RS는 위장관에는 불용성이지만, 투과성이 있고, 주로 결장 표적용으로 사용된다. Eudragit 시리즈 E는 위장에서 용해된다. Eudragit 시리즈 L, L-30D 및 S는 위장에서는 불용성이고, 장에서는 용해된다.

[0714] 셀룰로스 유도체. 적절한 셀룰로스 유도체의 예는 에틸 셀룰로스; 셀룰로스의 부분 아세테이트 에스테르와 프탈산 무수물의 반응 혼합물이다. 그 성능은 치환도 및 치환 종류에 기초하여 달라질 수 있다. 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP)는 pH>6에서 용해된다. Aquateric(FMC)은 수계 시스템이며, <1 μm의 입자를 가진, 분무 건조된 CAP 수도라텍스이다. Aquateric 중의 다른 성분은 Pluronic, Tween 및 아세틸화 모노글리세리드를 포함할 수 있다. 다른 적절한 셀룰로스 유도체는 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트(Eastman); 메틸셀룰로스(Pharmacoat, Methocel); 히드록시프로필셀룰로스 프탈레이트(HPMCP); 히드록시프로필메틸셀룰로스 숙시네이트(HPMCS) 및 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(예컨대, AQQAT(Shin Etsu))를 포함한다. 그 성능은 치환도 및 치환 종류에 기초하여 달라질 수 있다. 예를 들면, 적절한 등급의 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트는, 한정하는 것은 아니지만, pH 5에서 용해되는 AS-LG(LF), pH 5.5에서 용해되는 AS-MG(MF) 및 고 pH에서 용해되는 AS-HG(HF)를 포함한다. 이를 중합체는 과립으로서, 또는 수성 분산액을 위한 미분말로서 제공된다.

[0715] 폴리 비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP). PVAP는 pH >5에서 용해되며, 수증기 및 위액에 덜 투과성이다.

[0716] 일부 구체예에서, 코팅은 가소제 및 가능하게는 당업계에 널리 알려진 다른 코팅 부형제, 예컨대 착색제, 텔크 및/또는 스테아르산마그네슘을 함유할 수 있으며, 통상적으로 이들을 함유한다. 적절한 가소제는 트리에틸 시트레이트(Citroflex 2), 트리아세틴(글리세릴 트리아세테이트), 아세틸 트리에틸 시트레이트(Citroflex A2), Carbowax 400(폴리에틸렌 글리콜 400), 디에틸 프탈레이트, 트리부틸 시트레이트, 아세틸화 모노글리세리드, 글리세롤, 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 및 디부틸 프탈레이트를 포함한다. 특히, 음이온성 카르복실산 아크릴 중합체는, 보통 10 내지 25 중량%의 가소제, 특히 디부틸 프탈레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트 및 트리아세틴을 함유한다. 분무 코팅 또는 팬 코팅과 같은 통상적인 코팅 기술을 사용하여 코팅을 도포할 수 있다. 코팅 두께는 경구 제형이 장관 내 국소 전달의 바람직한 부위에 도달할 때까지 무결하게 남아있도록 하기에 충분해야 한다.

[0717] 코팅 물질을 가용화하거나 분산시키고, 코팅 성능 및 코팅 생성물을 개선하기 위하여 가소제 이외에 착색제, 점착 감소제, 계면활성제, 소포제, 윤활제(예컨대, 카르누바 왁스 또는 PEG)를 코팅에 가할 수 있다.

- [0718] 다른 구체예에서, 본 발명에 기재된 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물을 포함하는, 본 발명에 기재된 조제물은 박동 제형을 사용하여 전달된다. 박동 제형은 제어된 경과 시간 후의 예정된 시점 또는 특정 부위에서 1회 이상의 즉시 방출 펄스를 제공할 수 있다. 박동 제형은 당업계에 알려진 다양한 박동 조제물을 사용하여 투여될 수 있다. 예를 들면, 그러한 조제물은, 한정하는 것은 아니지만, 미국 특허 제5,011,692호, 제5,017,381호, 제5,229,135호, 제5,840,329호, 제4,871,549호, 제5,260,068호, 제5,260,069호, 제5,508,040호, 제5,567,441호 및 제5,837,284호에 기재된 것을 포함한다.
- [0719] 많은 다른 유형의 서방형 시스템이 본 발명에 기재된 조제물과 함께 사용하기에 적절하다. 그러한 전달 시스템의 예는, 예를 들면 중합체계 시스템, 예컨대 폴리락트산 및 폴리글리콜산, 폴리무수물 및 폴리카프로락톤; 다공성 매트릭스, 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르와 같은 스테롤을 비롯한, 지질인 비중합체계 시스템 및 지방산 또는 중성 지방, 예컨대 모노글리세리드, 디글리세리드 및 트리글리세리드; 하이드로겔 방출 시스템; 실라스틱 시스템; 웹티드계 시스템; 악스 코팅, 생부식성 제형, 통상의 결합제를 사용한 압축 정제 등을 포함한다. 예를 들면, 문헌[Liberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 751-753 (2002); 미국 특허 제4,327,725호; 제4,624,848호; 제4,968,509호; 제5,461,140호; 제5,456,923호; 제5,516,527호; 제5,622,721호; 제5,686,105호; 제5,700,410호; 제5,977,175호; 제6,465,014호; 및 제6,932,983호]을 참조할 수 있다.
- [0720] 일부 구체예에서, 피험자에게 경구 투여하기 위한, 본 발명에 기재된 화합물, 예컨대 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 입자 및 하나 이상의 분산제 또는 혼탁제를 포함하는 약학 조제물이 제공된다. 상기 조제물은 혼탁을 위한 분말 및/또는 과립일 수 있으며, 물과 혼합시, 실질적으로 균일한 혼탁액이 얻어진다.
- [0721] 경구 투여를 위한 액상 조제물 제형은, 한정하는 것은 아니지만, 약학적으로 허용 가능한 수성 경구 분산액, 예 멀선, 용액, 엘리서, 젤 및 시럽을 포함하는 군 중에서 선택되는 수성 혼탁액일 수 있다. 예컨대, 문헌[Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002)]을 참조할 수 있다.
- [0722] 본 발명에 기재된 수성 혼탁액 및 분산액은 문헌[The USP Pharmacists' Pharmacopeia (2005 edition, chapter 905)에 정의된 바와 같이, 4 시간 이상 동안 균질한 상태로 있을 수 있다. 균질성은 전체 조성물의 균질성 결정과 같은 샘플링 방법에 의해 결정해야 한다. 한 가지 구체예에서, 수성 혼탁액은 1 분 미만 지속하는 물리적 진탕에 의해 균질한 혼탁액으로 재현탁시킬 수 있다. 다른 구체예에서, 수성 혼탁액은 45 초 미만으로 지속하는 물리적 진탕에 의해 균질한 혼탁액으로 재현탁시킬 수 있다. 또 다른 구체예에서, 수성 혼탁액은 30 초 미만으로 지속하는 물리적 진탕에 의해 균질한 혼탁액으로 재현탁시킬 수 있다. 또 다른 구체예에서, 균질한 수성 분산액을 유지하는 데 진탕이 필요하지 않다.
- [0723] 본 발명에 기재된 약학 조성물은, 감미제, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 아카시아 시럽, 아세슬팜 K, 알리탐, 아니스, 사과, 아스파르탐, 바나나, 바바리안 크림, 베리, 블랙 커런트, 버터스카치, 시트르산칼슘, 장뇌, 카라멜, 체리, 체리 크림, 초콜렛, 계피, 풍선껌, 시트러스, 시트러스 편치, 시트러스 크림, 솜사탕, 코코아, 콜라, 쿨 체리, 쿨 시트러스, 시클라메이트, 실라메이트, 텍스트로스, 유칼립투스, 유게놀, 프리토스, 프루트 편치, 생강, 글리시례티네이트, 감초(glycyrrhiza) 시럽, 포도, 그레이프프루트, 꿀, 아이소밀트, 레몬, 라임, 레몬 크림, 모노암모늄 글리리지네이트(MagnaSweet®), 말틀, 만니틀, 메이플, 마시멜로, 멘틀, 민트 크림, 혼합 베리, 네오헤스페리딘 DC, 네오팜, 오렌지, 배, 복숭아, 페퍼민트, 페퍼민트 크림, Prosweet®
- 분말, 라즈베리, 루트 비어, 럼, 사카린, 사프롤, 소르비톨, 스피어민트, 스피어민트 크림, 딸기, 딸기 크림, 스테비아, 수크랄로스, 수크로스, 나이트륨 사카린, 사카린, 아스파르탐, 아세슬팜 칼륨, 만니틀, 탈린, 수크랄로스, 소르비톨, 스위스 크림, 타가토스, 탄제린, 타우마틴, 투티 프루티, 바닐라, 호두, 수박, 와일드 체리, 노루발풀, 크실리톨 또는 이들 향미 성분의 임의의 조합, 예컨대 아니스-멘틀, 체리-아니스, 계피-오렌지, 체리-계피, 초콜렛-민트, 꿀-레몬, 레몬-라임, 레몬-민트, 멘틀-유칼립투스, 오렌지-크림, 바닐라-민트 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0724] 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 약학 조제물은 자가 유화 약물 전달 시스템(SEDDS)일 수 있다. 에멀션은 다른 상에, 보통 액적 형태의 비혼화성 상이 분산된 것이다. 일반적으로, 에멀션은 격렬한 기계적 분산에 의해 생성된다. 에멀션 또는 마이크로에멀션과는 반대로, SEDDS는 임의의 외부의 기계적 분산 또는 진탕 없이 과량의 물을 가하였을 때 자발적으로 에멀션을 형성한다. SEDDS의 이점은 액적을 용액 전반에 걸쳐 분배하는 데 단지 가벼운 혼합만이 요구된다는 것이다. 따라서, SEDDS는 소수성 활성 성분의 경구 및 비경구 전달을 위한 효과적

인 전달 시스템을 제공한다. SEDDS는 소수성 활성 성분의 생체이용률 개선을 제공할 수 있다. 자가 유화 제형의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 한정하는 것은 아니지만, 예를 들어 미국 특허 제5,858,401호, 제6,667,048호 및 제6,960,563호를 포함한다.

[0725] 본 발명에 기재된 고수성 분산액 또는 혼탁액에 사용되는 상기 열거된 첨가제 간에는 중복이 있음을 인식하고 있겠지만, 이는 소정의 첨가제가 당업계의 다른 실시자에 의해 종종 상이하게 분류되거나, 몇 가지 상이한 기능 중 임의의 것을 위해 흔히 사용되고 있기 때문이다. 따라서, 상기 열거된 첨가제는 본 발명에 기재된 조제물에 포함될 수 있는 첨가제 종류의 단지 예시일 뿐이고, 비한정적인 것으로 받아들여야 한다. 그러한 첨가제의 양은 소정의 특정 성질에 따라서 당업자가 용이하게 결정할 수 있다.

[0726] 비강내 조제물은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들면 미국 특허 제4,476,116호, 제5,116,817호 및 제6,391,452호에 기재되어 있다. 이들 및 당업계에 널리 알려진 다른 기술에 따라 제조되는, 본 발명에 기재된 화합물을 포함하는 조제물은, 벤질 알콜 또는 당업계에 공지된 다른 보존제, 플루오로카본 및/또는 다른 안정화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중의 용액으로서 제조된다. 예를 들면 문헌[Ansel, H. C. et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Sixth Ed. (1995)]을 참고할 수 있다. 바람직하게는, 이들 조성물 및 조제물은 적절한 비독성의 약학적으로 허용 가능한 성분으로 제조된다. 이들 성분은 비내 제형의 제조에 숙련된 자에게 공지되어 있으며, 이들 중 일부는 당업계에서 표준 참고 문헌인 문헌[REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 21st edition, 2005]에서 찾아볼 수 있다. 적절한 담체의 선택은 소정의 비내 제형, 예를 들면 용액, 혼탁액, 연고 또는 젤의 정확한 성질에 크게 좌우된다. pH 조절제, 유화제 또는 분산제, 보존제, 계면활성제, 젤화제 또는 완충제 및 기타 안정화제 및 가용화제와 같은 소량의 다른 성분도 존재할 수 있다. 바람직하게는, 비내 제형은 비내 분비물과 등장성이어야 한다.

[0727] 흡입 투여의 경우, 본 발명에 기재된 화합물은 에어로졸, 분무 또는 분말 형태일 수 있다. 본 발명에 기재된 약학 조성물은, 적절한 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적절한 가스의 사용과 함께, 가압 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이를 제공하는 형태로 전달하는 것이 용이하다. 가압 에어로졸의 경우, 단위 투여량은 계량된 양을 전달하도록 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 흡입 또는 통기용을 위한, 단지 예를 들자면 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 본 발명에 기재된 화합물과 적절한 분말 기체, 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 믹스를 함유시켜 조제할 수 있다.

[0728] 본 발명에 기재된 화합물을 포함하는 협측 조제물은 당업계에 공지된 다양한 조제물을 사용하여 투여할 수 있다. 예를 들면, 그러한 조제물은, 한정하는 것은 아니지만, 미국 특허 제4,229,447호, 제4,596,795호, 제4,755,386호 및 제5,739,136호를 포함한다. 또한, 본 발명에 기재된 협측 제형은 생부식성(가수분해성) 중합체 담체를 더 포함할 수 있으며, 이는 제형을 협측 점막에 부착시키는 역할도 한다. 협측 제형은 화합물의 전달이 본질적으로 완전히 제공되는 예정된 시간에 걸쳐서 점진적으로 부식되도록 조제된다. 당업자라면 인식하고 있는 바와 같이, 협측 약물 전달은 경구 약물 투여에서 대면하는 단점, 예를 들면 느린 흡수, 위장관에 존재하는 유체에 의한 활성 제제의 붕괴 및/또는 간 내 1차 통과 불활성화를 피한다. 생부식성(가수분해성) 중합체 담체에 관하여, 소정의 약물 방출 프로파일에 해가 되지 않고, 본 발명에 기재된 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물 및 협측 제형 단위에 존재할 수 있는 임의의 다른 성분과 상용성인 한, 실질적으로 어떠한 담체도 사용할 수 있음을 인식하고 있을 것이다. 일반적으로, 중합체 담체는 협측 점막의 젖은 표면에 부착되는 친수성(수용성 및 수팽윤성) 중합체를 포함한다. 여기에서 유용한 중합체 담체의 예는 아크릴산 중합체 및 공중합체, 예를 들면 "카보머"(B.F. Goodrich에서 입수할 수 있는 Carbopol®)

이 한 가지 그러한 중합체임)로 알려진 것을 포함한다. 또한, 다른 성분을 본 발명에 기재된 협측 제형에 혼입 할 수 있으며, 한정하는 것은 아니지만, 붕해제, 희석제, 결합제, 윤활제, 향미제, 착색제, 보존제 등을 포함한다. 협측 또는 설하 투여의 경우, 조성물은 통상의 방식으로 조제된 정제, 로젠지 또는 젤 형태를 취할 수 있다.

[0729] 본 발명에 기재된 경피 조제물은 당업계에 기술되어 있는 다양한 장치를 사용하여 투여할 수 있다. 예를 들면, 그러한 장치는, 한정하는 것은 아니지만, 미국 특허 제3,598,122호, 제3,598,123호, 제3,710,795호, 제3,731,683호, 제3,742,951호, 제3,814,097호, 제3,921,636호, 제3,972,995호, 제3,993,072호, 제3,993,073호, 제3,996,934호, 제4,031,894호, 제4,060,084호, 제4,069,307호, 제4,077,407호, 제4,201,211호, 제4,230,105호, 제4,292,299호, 제4,292,303호, 제5,336,168호, 제5,665,378호, 제5,837,280호, 제5,869,090호, 제6,923,983호, 제6,929,801호 및 제6,946,144호를 포함한다.

[0730] 본 발명에 기재된 경피 제형은 당업계에 통상적인 특정한 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다. 한

가지 구체예에서, 본 발명에 기재된 경피 조제물은 적어도 세 가지 성분: (1) 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 조제물; (2) 침투 증강제; 및 (3) 수성 보조제를 포함한다. 또한, 경피 조제물은 추가의 성분, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 겔화제, 크림 및 연고 기제 등을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 경피 조제물은 흡수를 향상시키고, 경피 조제물이 피부에서 제거되는 것을 방지하기 위하여 직포 또는 부직포 배킹 물질을 더 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 본 발명에 기재된 경피 조제물은 포화 또는 초포화 상태를 유지하여 피부로의 확산을 촉진할 수 있다.

[0731] 본 발명에 기재된 화합물의 경피 투여에 적절한 제형은 경피 전달 장치 및 경피 전달 패치를 사용할 수 있으며, 중합체 또는 접착제에 용해 및/또는 분산된 친지성 에멀션 또는 완충 수용액일 수 있다. 그러한 패치는 약학 제제의 연속, 박동 또는 요구시 전달을 위해 구성될 수 있다. 또한, 본 발명에 기재된 화합물의 경피 전달은 이온 삼투(iontophoretic) 패치 등에 의해 달성될 수 있다. 또한, 경피 패치는 본 발명에 기재된 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 제어 전달을 제공할 수 있다. 흡수 속도는 속도 제어 막을 사용하거나, 또는 중합체 매트릭스 또는 겔 내에 화합물을 포획함으로써 늦출 수 있다. 역으로, 흡수 증강제를 사용하여 흡수를 증가시킬 수 있다. 흡수 증강제 또는 담체는 피부로의 통과를 돋기 위하여 흡수 가능한 약학적으로 허용 가능한 용매를 포함할 수 있다. 예를 들면, 경피 장치는 배킹 부재, 임의로 담체와 함께 화합물을 함유하는 저장소, 임의로 장시간에 걸쳐 제어되고 예정된 속도로 숙주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 제어 배리어 및 장치를 피부에 고착시키는 수단을 포함하는 봉대 형태이다.

[0732] 근육내, 피하 또는 정맥내 주사에 적절한 조제물은 생리학적으로 허용 가능한 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 혼탁액 또는 에멀션 및 멸균 주사용 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 적절한 수성 및 비수성 담체, 희석액, 용매 또는 비히클은 물, 에탄올, 폴리올(폴리엔글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 크레모포 등), 이의 적절한 혼합물, 식물유(예컨대, 올리브유) 및 주사용 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트를 포함한다. 적당한 유동성은, 예를 들면 레시틴과 같은 코팅을 사용함으로써, 분산액의 경우에서 요구되는 입도를 유지시킴으로써, 그리고 계면활성제를 사용함으로써 유지시킬 수 있다. 또한, 피하 주사에 적절한 조제물은 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물 성장의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예컨대 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등에 의할 수 있다. 또한, 주사 가능한 약학 제형의 장기간 형태는 흡수를 지연시키는 제제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴에 의해 유도할 수 있다.

[0733] 정맥내 주사의 경우, 본 발명에 기재된 화합물은 수용액, 바람직하게는 생리학적으로 상용성인 완충액, 예컨대 행크 용액, 링거 용액 또는 생리학적 염 완충액 중에서 조제될 수 있다. 경첨막 투여의 경우, 침투하고자 하는 배리어에 적절한 침투제를 조제물에 사용한다. 일반적으로, 그러한 침투제는 당업계에 공지되어 있다. 다른 비경구 주사의 경우, 적절한 조제물은 수성 또는 비수성 용액을, 바람직하게는 생리학적으로 상용성인 완충제 또는 부형제와 함께 포함할 수 있다. 그러한 부형제는 일반적으로 당업계에 공지되어 있다.

[0734] 비경구 주사는 볼루스 주사 또는 연속 주입을 수반할 수 있다. 주사용 조제물은 보존제가 첨가된 단위 제형, 예컨대 앰풀 또는 다중 투약 용기로 제공될 수 있다. 본 발명에 기재된 약학 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 멸균 혼탁액, 용액 또는 에멀션으로서 비경구 주사에 적절한 형태일 수 있으며, 혼탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 통상의 제제를 함유할 수 있다. 비경구 투여용 약학 조제물은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 또한, 활성 화합물의 혼탁액은 적절한 유성 주사 혼탁액으로서 제조할 수 있다. 적절한 친지성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예컨대 참깨유, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 또는 트리글리세리드 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 혼탁액은 혼탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 텍스트란을 포함할 수 있다. 임의로, 혼탁액은 적절한 안정화제 또는 고도로 농축된 용액의 제조를 감안하여 화합물의 용해도를 증가시키는 제제도 함유할 수 있다. 대안으로, 활성 성분은 사용 전에 적절한 비히클, 예컨대 피로겐 무함유 멸균수로 구성되는 분말 형태일 수 있다.

[0735] 특정 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 약학 조성물을 위한 전달 시스템, 예컨대 리포솜 및 에멀션을 사용할 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명에서 제공되는 조성물은 또한, 예를 들면 카르복시메틸셀룰로스, 카르보머(아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카르보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 알긴산나트륨 및 텍스트란 중에서 선택되는 점막 접착성 중합체를 포함할 수 있다.

[0736] 일부 구체예에서, 본 발명에 기재된 화합물은 국소 투여될 수 있으며, 다양한 국소 투여 가능한 조성물, 예컨대 용액, 혼탁액, 로션, 겔, 페이스트, 액물 첨가 스틱, 향유, 크림 또는 연고로 조제될 수 있다.

[0737] 또한, 본 발명에 기재된 화합물은, 코코아 버터 또는 기타 글리세리드와 같은 통상의 좌제 기제, 뿐만 아니라

폴리비닐피롤리돈, PEG 등과 같은 합성 중합체를 함유하는 직장내 조성물, 예컨대 관장제, 직장내 젤, 직장내 폼, 직장내 에어로졸, 좌제, 젤리 좌제 또는 정체 관장제로 조제할 수 있다. 조성물의 좌제 형태에서, 저용점 약스, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 임의로 코코아 버터와 조합한 지방산 글리세리드의 혼합물을 먼저 용융 시킨다.

[0738] 일반적으로, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 질환 또는 장애의 개선 또는 정후 발달의 예방에 효과적인 양(즉, 치료학적 유효량)으로 투여된다. 따라서, 치료학적 유효량은 질환 또는 장애를 적어도 부분적으로 예방하거나 반전시킬 수 있는 양일 수 있다. 유효량을 얻는 데 요구되는 투여량은 제제, 조제물, 질환 또는 장애 및 상기 제제가 투여되는 개체에 따라서 달라질 수 있다.

[0739] 유효량의 결정은 또한, 제제의 다양한 투여량을 배양 중인 세포에 투여하고, 정후의 일부 또는 전부를 개선하는데 효과적인 제제의 농도를 결정하여 생체내에서 요구되는 농도를 산출하는 시험관내 분석을 수반할 수 있다. 또한, 유효량은 생체내 동물 연구를 기초할 수 있다.

[0740] 제제는 질환 또는 장애의 정후 출현 전에, 이와 동시에 또는 이후에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 제제는 질환의 가족력을 갖고 있는 피험자, 또는 질환 또는 장애에 대한 소인을 나타낼 수 있는 표현형을 가진 피험자, 또는 피험자를 질환 또는 장애에 취약하게 만드는 유전형을 가진 피험자에게 투여된다.

[0741] 사용되는 특정한 전달 시스템은 예를 들면 소정 표적 및 투여 경로, 예컨대 국소 투여 또는 전신 투여를 비롯한 다수의 인자에 좌우될 수 있다. 전달을 위한 표적은 질환 또는 장애를 유발하거나 이에 기여하는 특정 세포, 예를 들면 변경된 세포내 칼슘 또는 칼슘 조절 이상 또는 항상성 이상을 가진 세포 및 변경된 세포내 칼슘을 갖고 있지 않지만, 세포의 세포내 칼슘을 변경함으로써 적어도 부분적으로 보상, 대응, 반전 또는 완화 또는 제거될 수 있는 어떤 변경, 결합 또는 결핍을 가질 수 있는 세포일 수 있다. 특정 세포는, 예를 들면 면역 세포(예컨대, 림프구, T 세포, B 세포, 백혈구), 섬유 모세포(또는 섬유 모세포로부터 유도되는 세포), 표피, 진피 또는 피부 세포(예컨대, 각질 세포), 혈구, 신장 세포(예컨대, 메산지음 세포), 근육 세포(예컨대, 평활근 세포, 예를 들면 기도(기관 또는 기관지) 평활근 세포) 및 외분비 또는 분비(예컨대, 이하 선포 및 악하선을 비롯한 침샘) 세포를 포함한다. 예를 들면, 표적 세포는 천식성 질병 또는 질환에 원인이 되는 폐 또는 기관 내 상재 또는 침윤 세포, 신경학적, 신경변성 또는 탈수초성 질환 또는 장애의 원인이 되는 신경계 내 상재 또는 침윤 세포, 신장 이식편의 거부에 수반되는 상재 또는 침윤 세포, 활성화시 이식편 대 숙주 질환을 초래하는 이식 세포, 신장 이식편 거부에 수반되는 상재 또는 침윤 세포, 활성화시, 예컨대 관절염에서 염증에 원인이 되는 상재 또는 침윤 세포, 신경병증 및 사구체신염에 수반되는 신장계 내 상재 또는 침윤 세포(예컨대, 메산지음 세포) 및 자가면역 질환(예컨대, 쇠그렌병)에 수반되는 외분비선(예컨대, 침샘 및 눈물샘) 내 상재 또는 침윤 세포일 수 있다. 제제의 투여는 당업자에게 공지된 방법에 의해 하나 이상의 세포 유형 또는 세포 유형의 하위 집합에 행할 수 있다. 예를 들면, 제제는 세포 표면 수용체 또는 독소에 대한 리간드인 항체에 커플링될 수 있거나, 또는 세포로 선택적으로 내재화되는 입자, 예컨대 리포솜, 바이러스 수용체가 특정 세포 유형에 특이적으로 결합하는 바이러스 또는 바이러스 핵산이 없는 바이러스 입자에 함유될 수 있거나, 또는 국소 투여될 수 있다.

#### 투여 방법 및 치료 섭생의 예

[0743] 본 발명에 기재된 화합물은 세포내 칼슘의 조절, 또는 세포내 칼슘의 조절로부터 적어도 부분적으로 혜택을 받을 질환 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에 사용될 수 있다. 또한, 그러한 치료가 필요한 피험자의 본 발명에 기재된 임의의 질환 또는 병태를 치료하는 방법은 본 발명에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 약학적으로 허용 가능한 프로드러그 또는 약학적으로 허용 가능한 용매화물을 함유하는 약학 조성물을 상기 피험자에게 투여하는 것을 수반한다.

[0744] 본 발명에 기재된 화합물(들)을 함유하는 조성물은 예방적 및/또는 치료적 처치를 위해 투여될 수 있다. 치료적 적용에서, 조성물은 이미 질환 또는 병태를 갖고 있는 환자에게 질환 또는 병태의 정후를 치료하거나 적어도 부분적으로 중지시키기에 충분한 양으로 투여된다. 이 용도에 효과적인 양은 질환 또는 병태의 중증도 및 추이, 기존의 요법, 환자의 건강 상태, 체중 및 약물에 대한 반응, 그리고 담당의의 판단에 따른다.

[0745] 예방적 적용에서, 본 발명에 기재된 화합물을 함유하는 조성물은 특정 질환, 장애 또는 병태에 걸리기 쉽거나, 아니면 그러한 위험에 있는 환자에게 투여된다. 그러한 양은 "예방적 유효량 또는 유효 투여량"으로 정의한다. 이 용도에서, 또한 정확한 양은 환자의 건강 상태, 체중 등에 따른다. 환자에게 사용될 때, 이 용도에 대한 유효량은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 추이, 기존의 요법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 그리고 담당의의 판단에 따른다.

- [0746] 환자의 상태가 개선되지 않은 경우에, 환자의 질환 또는 병태의 정후를 개선하거나, 아니면 제어 또는 제한하기 위하여 의사의 판단에 따라 화합물의 투여를 만성적으로, 즉 장기간 동안, 예컨대 환자 평생에 걸쳐서 투여할 수 있다.
- [0747] 환자의 상태가 개선된 경우, 의사의 판단에 따라 화합물의 투여를 계속 제공할 수 있거나; 대안으로, 투여하고 있는 약물의 투여량을 일시적으로 줄이거나, 특정 기간 동안 일시적으로 중단할 수 있다(즉, "약물 휴일"). 약물 휴일의 기간은 2 일 내지 1 년으로 다양할 수 있는데, 단지 예를 들자면, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 10 일, 12 일, 15 일, 20 일, 28 일, 35 일, 50 일, 70 일, 100 일, 120 일, 150 일, 180 일, 200 일, 250 일, 280 일, 300 일, 320 일, 350 일 또는 365 일일 수 있다. 약물 휴일 동안 투여량 감소는 약 10% 내지 100% 일 수 있는데, 단지 예를 들자면, 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% 또는 약 100%일 수 있다.
- [0748] 환자의 상태 개선이 보이면, 필요에 따라서 유지 투여량을 투여한다. 그 후, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 그 둘 다를, 정후의 함수로서, 개선된 질환, 장애 또는 병태가 유지되는 수준으로 줄인다. 그러나, 환자는 정후의 재발시 장기간을 기준으로 간헐적인 치료를 요구할 수 있다.
- [0749] 그러한 양에 해당하는 소정 제제의 양은 특정 화합물, 질환 또는 병태 및 이의 중증도, 치료가 필요한 피험자 또는 숙주의 신상(예컨대, 체중)과 같은 인자에 따라 달라지지만, 그럼에도 불구하고, 예를 들면 투여하고자 하는 특정 제제, 투여 경로, 치료하고자 하는 병태 및 치료하고자 하는 피험자 또는 숙주를 포함하는 케이스를 둘러싸는 특정 환경에 따라서 당업계에 공지된 방식으로 결정될 수 있다. 그러나, 일반적으로, 성인 사람 치료에 사용되는 투여량은 약 0.02 내지 약 5000 mg/일, 일부 구체에에서는 약 1 내지 약 1500 mg/일 범위가 통상적이다. 소정의 투여량은 단일 투여량으로, 또는 동시에(또는 단기간에 걸쳐) 또는 적절한 간격으로, 예를 들면 1일 2회, 3회, 4회 이상의 세분된 투여량으로 투여되는 분할 투여량으로서 용이하게 제공될 수 있다.
- [0750] 본 발명에 기재된 약학 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적절한 단위 제형일 수 있다. 단위 제형에서, 조제물은 하나 이상의 화합물의 적절한 양을 함유하는 단위 투여량으로 분할된다. 단위 투여량은 조제물의 개별 양을 함유하는 패키지 형태일 수 있다. 비한정적인 예는 패키지된 정제 또는 캡슐과, 바이알 또는 앰풀 중의 분말이다. 수성 혼탁액 조성물은 단일 투여량의 재밀폐 불가능한 용기에 패키지될 수 있다. 대안으로, 다중 투여량의 재밀폐 가능한 용기를 사용할 수 있는데, 이 경우는 조성물에 보존제를 포함하는 것이 통상적이다. 단지 예를 들자면, 비경구 주사용 조제물은, 한정하는 것은 아니지만, 앰풀을 포함하는 단위 투여량으로, 또는 보존제가 첨가된 다중 투여량 용기로 제공될 수 있다.
- [0751] 본 발명에 기재된 화합물에 적절한 1일 투여량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 20 mg/kg이다. 한 가지 구체예에서, 1일 투여량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg이다. 한정하는 것은 아니지만, 사람을 비롯한 대형 포유류의 지시된 1일 투여량은 약 0.5 mg 내지 약 1000 mg 범위로, 용이하게는 단일 투여량 또는, 한정하는 것은 아니지만 1일 4회 이하를 비롯한 분할 투여량으로, 또는 장기간 방출 형태로 투여된다. 경구 투여에 적절한 단위 제형은 약 1 내지 약 500 mg 활성 성분을 포함한다. 한 가지 구체예에서, 단위 투여량은 약 1 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 400 mg 또는 약 500 mg을 포함한다. 상기 범위는 단지 제시하는 것일 뿐인데, 개별 치료 섭생에 관한 변수의 수가 많고, 권장되는 값으로부터 상당히 벗어나는 것은 통상적이지 않기 때문이다. 그러한 투여량은 다수의 변수, 한정하는 것은 아니지만, 사용된 화합물의 활성, 치료하고자 하는 질환 또는 병태, 투여 방식, 개별 피험자의 요건, 치료하고자 하는 질환 또는 병태의 중증도 및 담당의의 판단에 따라 변경될 수 있다.
- [0752] 그러한 치료 섭생의 독성 및 치료 효능은, 한정하는 것은 아니지만, LD<sub>50</sub>(개체군의 50%가 치사에 이르는 투여량) 및 ED<sub>50</sub>(개체군에 50%에게 치료학적으로 유효한 투여량)을 비롯하여 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준 약학 절차에 의해 결정할 수 있다. 독성과 치료 효과 간의 투여량 비율이 치료 지수이며, LD<sub>50</sub>과 ED<sub>50</sub> 간의 비율로 표현할 수 있다. 세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 사람에게 사용하기 위한 투여량 범위를 정하는데 사용될 수 있다. 그러한 화합물의 투여량은 최소 독성을 가진 ED<sub>50</sub>을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있는 것이 바람직하다. 투여량은 사용된 제형과 사용된 투여 경로에 따라서 이 범위 내에서 달라질 수 있다.
- [0753] 병용 치료
- [0754] 또한, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물 및 이의 조성물은 치료하고자 하는 병태에 대한 치료적 가치에 대해 선택되는 다른 널리 알려진 치료제와 병용하여 사용될 수 있다. 일반적으로, 본 발명에 기재된 조성물과, 병

용 요법이 사용되는 구체예에서 다른 제제는 동일한 약학 조성물로 투여해서는 안되며, 상이한 물리적 및 화학적 특성 때문에, 상이한 경로에 의해 투여해야 한다. 투여 방식과, 가능하다면 동일한 약학 조성물로의 투여 타당성의 결정은, 숙련의의 지식 내에 있다. 초기 투여는 당업계에 공지된 입증된 프로토콜에 따라서 이루어질 수 있으며, 그 후 관찰된 효과에 기초하여 투여 방식과 투여 시간을 숙련의가 수정할 수 있다.

[0755] 특정한 경우에서, 본 발명에 기재된 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 하나 이상의 화합물을 다른 치료제와 병용하여 투여하는 것이 적절할 수 있다. 단지 예를 들자면, 본 발명의 화합물, 예컨대 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물 중 하나를 수용할 때 환자가 경험하는 부작용 중 하나가 구역이라면, 초기 치료제와 병용하여 항구역제를 투여하는 것이 적절할 수 있다. 또는, 단지 예를 들자면, 본 발명에 기재된 화합물 중 하나의 치료 효능은 보조제의 투여에 의해서 향상될 수 있다(즉, 보조제 자체만으로는 최소 치료 이점을 가질 수 있지만, 다른 치료제와 병용하면, 환자에 대한 전체 치료 이점은 향상된다). 또는, 단지 예를 들자면, 환자가 겪게되는 이점은 본 발명에 기재된 화합물 중 하나를 또한 치료 이점을 가진 다른 치료제(또한 치료 섭생을 포함함)와 함께 투여함으로써 증가될 수 있다. 임의의 경우에서, 치료하고자 하는 질환, 장애 또는 병태와 무관하게, 환자가 경험하는 전체 이점은 단순히 두 치료제의 첨가일 수 있거나, 환자는 상승 효과 이점을 경험할 수 있다.

[0756] 사용되는 화합물의 특정한 선택은 담당의의 진단 및 환자의 병태에 대한 그의 판단, 그리고, 적절한 치료 프로토콜에 따른다. 화합물은 질환, 장애 또는 병태, 환자의 상태 및 사용되는 화합물의 실제 선택에 따라서 함께(예컨대, 동시에, 실질적으로 동시에 또는 동일 치료 프로토콜 내에서) 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 치료 프로토콜 동안 각 치료제의 투여 순서 및 투여 반복 회수의 결정은 치료하고자 하는 질환 및 환자 상태의 평가 후에 담당의의 지식 내에서 이루어진다.

[0757] 치료적 유효 투여량은 약물이 치료 조합에 사용될 때 달라질 수 있다. 병용 치료 섭생에 사용되는 약물과 다른 제제의 치료적 유효 투여량을 실험적으로 결정하는 방법은 문헌에 기재되어 있다. 예를 들면, 메트로놈 투약, 즉 독성 부작용을 최소화하기 위하여 적은 투여량을 보다 자주 제공하는 사용 방법이 문헌 상에 꽤 넓게 기재되어 있다. 병용 치료는 환자의 임상 관리를 돋기 위하여 다양한 시점에서 시작하고 정지하는 주기적 치료를 더 포함한다.

[0758] 본 발명에 기재된 병용 요법에 대해서, 공투여되는 화합물의 투여량은 물론 사용되는 공동 약물의 종류, 사용되는 특정 약물, 치료하고자 하는 질환 또는 병태 등에 따라서 달라질 것이다. 또한, 하나 이상의 생물학적 활성 제제와 공투여될 때, 본 발명에서 제공되는 화합물은 생물학적 활성 제제(들)와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 순차적으로 투여된다면, 담당의는 생물학적 활성 제제(들)와 병용하여 단백질을 투여하는 적절한 순서를 결정할 것이다.

[0759] 임의의 경우에서, 다중 치료제(그 중 하나는 본 발명에 기재된 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물임)는 임의의 순서로, 또는 심지어 동시에 투여될 수 있다. 동시에 투여되는 경우, 다중 치료제는 단일의 통합된 형태로, 또는 다중 형태(단지 예를 들자면, 단일 알약 또는 두 개의 개별 알약으로서)로 제공될 수 있다. 치료제 중 하나는 다중 투여량으로 제공될 수 있으며, 또는 둘 다를 다중 투여량으로서 제공할 수 있다. 동시 투여가 아닌 경우, 다중 투여량 간의 타이밍은 0 주 초과에서 4 주 미만까지 다양할 수 있다. 또한, 병용 방법, 조성물 및 조제물은 단지 두 제제의 사용으로 한정되지 않으며, 다중 치료 조합의 사용도 구상된다.

[0760] 완화가 요구되는 병태(들)를 치료, 예방 또는 개선하기 위한 투약 섭생은 다양한 인자에 따라서 조정될 수 있음을 이해해야 한다. 이러한 인자는 피험자가 겪고 있는 장애 또는 병태, 뿐만 아니라 피험자의 연령, 체중, 성별, 식이 및 의학적 상태를 포함한다. 따라서, 실제로 사용되는 투약 섭생은 크게 달라질 수 있으므로, 전술한 투약 섭생에서 벗어날 수 있다.

[0761] 본 발명에 개시된 병용 치료를 구성하는 약학 제제는 실질적으로 동시 투여를 위한 복합 제형 또는 개별 제형일 수 있다. 또한, 병용 치료를 구성하는 약학 제제는 순차적으로 투여될 수 있는데, 각각의 치료 화합물은 2 단계 투여를 요하는 섭생에 의해 투여된다. 2 단계 투여 섭생은 활성 제제의 순차 투여 또는 개별 활성 제제의 간격을 둔 투여를 요할 수 있다. 다중 투여 단계 간의 시간은 각각의 약학 제제의 성질, 예컨대 약학 제제의 효능, 용해도, 생체이용률, 혈장 반감기 및 동력학적 프로파일에 따라서 수 분 내지 수 시간 범위일 수 있다. 또한, 표적 분자 농도의 하루 주기 변화도 최적 투약 간격을 결정할 수 있다.

[0762] 또한, 본 발명에 기재된 화합물은 환자에게 추가 또는 상승 이점을 제공할 수 있는 절차와 병용하여 사용할 수도 있다. 단지 예를 들자면, 환자는 본 발명에 기재된 방법에서 치료적 및/또는 예방적 이점을 찾을 것으로 기대되며, 여기서 본 발명에 개시된 화합물의 약학 조성물 및/또는 다른 치료제와의 조합물은 개체가 특정한 질환

또는 병태와 상관있는 것으로 알려진 돌연변이 유전자의 보인자인지를 결정하기 위한 유전자 테스트와 조합된다.

[0763]

본 발명에 기재된 화합물 및 병용 치료는 질환 또는 병태의 출현 이전, 동안 또는 이후에 투여될 수 있으며, 화합물을 함유하는 조성물의 투여 타이밍은 달라질 수 있다. 따라서, 예를 들면, 화합물은 예방용으로 사용할 수 있으며, 질환 또는 병태의 출현을 예방하기 위하여 병태 또는 질환이 전개될 성향을 가진 피험자에게 계속 투여 할 수 있다. 화합물 및 조성물은 정후의 개시 중에 또는 가능한 한 빨리 피험자에게 투여할 수 있다. 화합물의 투여는 정후의 개시 후 처음 48 시간 이내에, 바람직하게는 정후의 개시 후 처음 48 시간 이내에, 보다 바람직 하게는 정후의 개시 후 처음 6 시간 이내에, 가장 바람직하게는 정후의 개시 후 처음 3 시간 이내에 시작할 수 있다. 초기 투여는 임의의 알맞은 경로, 예를 들면 정맥내 주사, 볼루스 주사, 약 5 분 내지 약 5 시간에 걸친 주입, 알약, 캡슐, 경피 패치, 협측 전달 등 또는 이의 조합에 의할 수 있다. 화합물은 질환 또는 병태의 개시가 검출되거나 의심된 후 실행 가능한 한 빨리, 그리고 질환의 치료에 필요한 시간 동안, 예를 들면 1 일 내지 약 3 개월 동안 투여하는 것이 바람직하다. 치료 기간은 각각의 피험자마다 다를 수 있으며, 기간은 공지된 항목을 사용하여 결정할 수 있다. 예를 들면, 화합물 또는 화합물을 함유하는 조제물은 2 주 이상, 바람직하게는 약 1 개월 내지 약 5 년 동안 투여할 수 있다.

[0764]

#### SOCE의 억제제

[0765]

한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 SOCE의 다른 공지된 억제제와 병용하여 투여 또는 사용될 수 있다. 한 가지 양태에서, SOCE의 공지 억제제는 비선택적 억제제이다. 한 가지 양태에서, SOCE의 공지 억제제는 선택적 억제제이다.

[0766]

다양한 SOCE의 억제제가 기술되어 있다. SOCE의 공지 억제제는 다음과 같다:

[0767]

a) 양이온. 란탄 계열 양이온, 예컨대  $Gd^{3+}$ ,  $La^{3+}$ 를 포함함;

[0768]

b) P-450 억제제. 에코나졸, 미코나졸, 클로트리마졸, 케토코나졸을 포함함;

[0769]

c) 시클로옥시케나제 억제제. 다플루산, 플루페남산, 테니답을 포함함;

[0770]

d) 리포옥시케나제 억제제. 노르디히드로구아이아레트산, 에이코사테트라인산을 포함함;

[0771]

e) 채널 차단제인 화합물. SK&F 96365, SC38249, LU52396, L-651,582, 테트란드린, 2-APB;

[0772]

f) SOC 채널 자체에 대한 작용에 의한 것이 아닌 SOCE를 억제하는 화합물. U73122(포스파리파제 C 억제제), 위트마닌(포스파티딜이노시톨 키나제 억제제).

[0773]

SOCE의 이들 공지 억제제 중 일부는 SOCE의 억제에 기여하는 비특이적 작용 및/또는 다른 방식의 작용을 가지며, SOC 채널의 공극 차단(채널 차단제), SOCE를 지지하는 것으로 보이는 미토콘드리아 ATP 합성의 억제(Gamberucci et al., J. Biol. Chem. 269, 23597-23602, 1994; Marriott et al., Am. J. Physiol., 269, C766-C774, 1995), 세포질 pH의 교란(Muallem et al., Am. J. Physiol., 257, G917-G924, 1989), 뿐만 아니라 SOC 채널의 활성화 억제를 포함한다.

[0774]

#### 면역 억제제

[0775]

한 가지 구체예에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은 면역 요법에서 면역계의 활성을 감소, 억제 또는 방지하기 위하여 단일 제제로서 투여된다. 면역 억제 요법은: 이식된 장기 및 조직(예컨대, 골수, 심장, 신장, 간)의 거부 방지; 자가 면역 질환 또는 자가 면역 기원의 가능성이 가장 큰 질환(예컨대, 류마티스성 관절염, 중증 근무력증, 전신성 홍반성 루푸스, 크론병 및 궤양성 결장염)의 치료; 및 일부 다른 비자가 면역 염증 질환의 치료(예컨대, 장기간 알레르기성 천식 조절)에 임상적으로 사용된다.

[0776]

일부 구체예에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은: 칼시뉴린 억제제(예컨대, 한정하는 것은 아니지만, 시클로스포린, 타크로리무스); mTOR 억제제(예컨대, 한정하는 것은 아니지만, 시로리무스, 에베로리무스); 항증식제(예컨대, 한정하는 것은 아니지만, 아자티오프린, 미코페놀산); 코르티코스테로이드(예컨대, 한정하는 것은 아니지만, 프레드니손, 코르티손 아세테이트, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손, 트리암시놀론, 베클로메타손, 플루드로코르티손 아세테이트, 데옥시코르티코스테론 아세테이트, 알도스테론, 히드로코르티손); 항체(예컨대, 한정하는 것은 아니지만, 모노클론 항-IL-2R $\alpha$  수용체 항체(바실릭시맙, 다클리주맙), 폴리클론 항-T-세포 항체(항-흉선 세포 글로불린(ATG), 항-림프구 글로불린(ALG))) 중에서 선택되는 다른 면역

억제제와 함께 투여될 수 있다.

[0777] 다른 면역 억제제는, 한정하는 것은 아니지만: 글루코코르티코이드(알클로메타손, 알도스테론, 암시노나이드, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소나이드, 시클레소나이드, 클로베타솔, 클로베타손, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코르티손, 코르티바졸, 데플라자코르트, 데옥시코르티코스테론, 데소나이드, 데속시메타손, 데속시코르톤, 덱사메타손, 디플로라손, 디플루코르톨론, 디플루프레드네이트, 플루클로롤론, 플루드로코르티손, 플루드록시코르티드, 플루메타손, 플루니솔라이드, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루오시노나이드, 플루오코르틴, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루페롤론, 플루프레드니덴, 플루티카손, 포르모코르탈, 할시노나이드, 할로메타손, 히드로코르티손/코르티솔, 히드로코르티손 아세포네이트, 히드로코르티손 부테프레이트, 히드로코르티손 부티레이트, 로테프레드놀, 메드리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세포네이트, 모메타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드니카르베이트, 프레드니손, 프레드니솔론, 프레드닐리덴, 리멕솔론, 틱소코르톨, 트리암시놀론, 울로베타솔), 시클로포스파미드, 니트로소우레아, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 메토트렉세이트, 아자티오프린, 메르캅토푸린, 피리미딘 유사체, 단백질 합성 억제제, 메토트렉세이트, 아자티오프린, 메르캅토푸린, 닉티노마이신, 안트라시클린, 미토마이신 C, 블레오마이신, 미트라마이신, Atgam®

, 티모글로불린®

, OKT3®

, 바실릭시맙, 다클리주맙, 시클로스포린, 타크로리무스, 시로리무스, 인터페론(IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ), 오피오이드, TNF 결합 단백질(인플릭시맙, 에타너셉트, 아달리무맙, 골리무맙), 미코페놀레이트 모페틸, FTY720, 뿐만 아니라 미국 특허 제7,060,697호에 열거된 것들 중에서 선택되는 다른 면역 억제제와 함께 투여될 수 있다.

#### 자가 면역 질환, 염증성 질환의 치료를 위한 제제

[0779] 피험자가 자가 면역 질환, 장애 또는 병태, 또는 염증성 질환, 장애 또는 병태를 겪고 있거나 그러한 위험에 있는 경우, 화학식 I, II, IIA 또는 IIb의 화합물을 하기 치료제: 면역 억제제(예컨대, 타클로리무스, 시클로스포린, 라파마이신, 메토트렉세이트, 시클로포스파미드, 아자티오프린, 메르캅토푸린, 미코페놀레이트 또는 FTY720), 글루코코르티코이드(예컨대, 프레드니손, 코르티손 아세테이트, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 덱사메타손, 베타메타손, 트리암시놀론, 베클로메타손, 플루드로코르티손 아세테이트, 데옥시코르티코스테론 아세테이트, 알도스테론), 비스테로이드성 항염증 약물(예컨대, 살리실레이트, 아릴알칸산, 2-아릴프로피온산, N-아릴안트라닐산, 옥시캄, 콕시브 또는 술폰아닐리드), Cox-2 특이 억제제(예컨대, 발데콕시브, 에토리콕시브, 루미라콕시브, 셀레콕시브 또는 로페콕시브), 레플루노마이드, 금 티오클루코스, 금 티오말레이트, 오로핀, 설파살라진, 히드록시클로로퀴닌, 미노시클린, TNF- $\alpha$  결합 단백질(예컨대, 인플릭시맙, 에타너셉트 또는 아달리무맙), 아바타셉트, 아나킨라, 인터페론- $\beta$ , 인터페론- $\gamma$ , 인터루킨-2, 항루코트리엔, 테오플린 또는 항콜린제 중 하나 이상과의 임의의 조합으로 투여될 수 있다.

[0780] 한 가지 구체예에서, 본 발명에 기재된 화학식 I, II, IIA 또는 IIb의 화합물은 NFAT-칼시뉴린 경로의 억제제와 병용하여 투여할 수 있다. 한 가지 구체예에서, NFAT-칼시뉴린 경로의 억제제는, 한정하는 것은 아니지만, 시클로스포린 A(CSA) 및 타크로리무스(FK506)를 포함한다.

[0781] 한 가지 구체예에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIb의 화합물 또는 화학식 I, II, IIA 또는 IIb의 화합물을 포함하는 조성물 및 약제는, 한정하는 것은 아니지만, 항염증성 약물(NSAID) 및 코르티코스테로이드(글루코코르티코이드)를 비롯한 항염증성 제제와 병용하여 환자에게 투여할 수 있다.

[0782] NSAID는, 한정하는 것은 아니지만, 아스피린, 살리실산, 젠티스산, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 콜린 살리실레이트, 콜린 마그네슘 살리실레이트, 콜린 살리실레이트, 살리실산마그네슘, 살리실산나트륨, 디플루니실, 카르프로펜, 페노프로펜, 페노프로펜 칼슘, 플루오로비프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 나부톤, 케톨로락, 케톨로락 트로메타민, 나프록센, 옥사프로진, 디클로페낙, 에토돌락, 인도메타신, 술린닥, 톨메틴, 메클로페나메이트, 메클로페나메이트 나트륨, 메페남산, 피록시캄, 멜록시캄, COX-2 특이 억제제(예컨대, 한정하는 것은 아니지만, 셀레콕시브, 로페콕시브, 발데콕시브, 파레콕시브, 에토리콕시브, 루미라콕시브, CS-502, JTE-522, L-745,337 및 NS398)를 포함한다.

[0783] 선택적 COX-2 억제제인 NSAID와의 조합물이 본 발명에 고려된다. 그러한 화합물은, 한정하는 것은 아니지만, 미국 특허 제5,474,995호, 미국 특허 제5,861,419호, 미국 특허 제6,001,843호, 미국 특허 제6,020,343호, 미국

특허 제5,409,944호, 미국 특허 제5,436,265호, 미국 특허 제5,536,752호, 미국 특허 제5,550,142호, 미국 특허 제5,604,260호, 미국 특허 제5,698,584호, 미국 특허 제5,710,140호, WO 94/15932호, 미국 특허 제5,344,991호, 미국 특허 제5,134,142호, 미국 특허 제5,380,738호, 미국 특허 제5,393,790호, 미국 특허 제5,466,823호, 미국 특허 제5,633,272호, 미국 특허 제5,932,598호 및 미국 특허 제6,313,138호에 기재된 것들을 포함하며, 상기 특허들은 본 명세서에서 참고 인용한다.

[0784] 선택적 COX-2 억제제로서 기술되어 있으며, 따라서 본 발명에 기재된 방법 또는 약학 조성물에 유용한 화합물은, 한정하는 것은 아니지만, 셀레콕시브, 로페콕시브, 루미라콕시브, 에토리콕시브, 발데콕시브 및 파레콕시브 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0785] 코르티코스테로이드는, 한정하는 것은 아니지만, 베타메타손, 프레드니손, 알클로메타손, 알도스테론, 암시노나이드, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소나이드, 시클레소나이드, 클로베타솔, 클로베타손, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코르티손, 코르티바졸, 데플라자코르트, 데옥시코르티코스테론, 데소나이드, 데속시메타손, 데속시코르톤, 텍사메타손, 디플로라손, 디플루코르톨론, 디플루프레드네이트, 플루클로롤론, 플루드로코르티손, 플루드록시코르티드, 플루메타손, 플루니솔라이드, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루오시노나이드, 플루오코르틴, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루페롤론, 플루프레드니텐, 플루티카손, 포르모코르탈, 할시노나이드, 할로메타손, 히드로코르티손/코르티솔, 히드로코르티손 아세포네이트, 히드로코르티손 부데프레이트, 히드로코르티손 부티레이트, 로데프레드놀, 메드리손, 메프레드니손, 메틸프레드니소론, 메틸프레드니솔론 아세포네이트, 모메타손 푸로에이트, 파라메타손, 프레드니카르베이트, 프레드니손/프레드니솔론, 리멕솔론, 틱소코르톨, 트리암시놀론 및 울로베타솔을 포함한다.

[0786] 항염증제로서 사용되는 다른 제제는 본 명세서에서 참고 인용하는 미국 특허 공개 2005/0227929호에 개시된 것들을 포함한다.

[0787] 시중 구입 가능한 항염증제는, 한정하는 것은 아니지만, Arthrotec®

(디클로페낙 및 미소프로스톨), Asacol®

(5-아미노살리실산), Salofalk®

(5-아미노살리실산), Auralgan®

(안티피린 및 벤조카인), Azulfidine®

(설파살라진), Daypro®

(옥사프로진), Lodine®

(에토돌락), Ponstan®

(메페남산), Solumedrol®

(메틸프레드니솔론), Bayer®

(아스피린), Bufferin®

(아스피린), Indocin®

(인도메타신), Vioxx®

(로페콕시브), Celebrex®

(셀레콕시브), Bextra®

(발데콕시브), Arcoxia®

(에토리콕시브), Prexige®

(루미라콕시브), Advil®

, Motrin®

(이부프로펜), Voltaren®

(디클로페낙), Orudis®

(케토프로펜), Mobic®

(멜록시캄), Relafen®

(나부메톤), Aleve®

, Naprosyn®

(니프록센), Feldene®

(피록시캄)을 포함한다.

[0788] 한 가지 구체예에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은, 한정하는 것은 아니지만, BAY u9773(EP 00791576 참조; 1997년 8월 27일 공개됨), DUO-LT(Tsuji et al., Org. Biomol. Chem., 1, 3139-3141, 2003), 자페를루카스트(Accolate®

), 몬테루카스트(Singulair®

), 프란쿨라스트(Onon®

) 및 이들의 유도체 또는 유사체를 비롯한 루코트리엔 수용체 길항제와 병용하여 투여한다.

#### 키트/제조 물품

[0789] 본 발명에 기재된 치료 용도에 사용하기 위하여, 키트 및 제조 물품도 본 발명에 기재되어 있다. 그러한 키트는 캐리어, 패키지 또는 하나 이상의 용기, 예컨대 바이알, 튜브 등을 수용하기 위해 구획화되어 있는 용기를 포함할 수 있으며, 각각의 용기(들)는 본 발명에 기재된 방법에 사용하고자 하는 개별 요소 중 하나를 포함한다. 적절한 용기는, 예를 들면 병, 바이알, 주사기 및 시험관을 포함한다. 용기는 유리 또는 플라스틱과 같은 다양한 물질로부터 형성될 수 있다.

[0791] 본 발명에서 제공되는 제조 물품은 패키지 재료를 포함한다. 약학 생성물을 패키지하기 위한 패키지 재료는, 예를 들면 미국 특허 제5,323,907호, 제5,052,558호, 제5,033,252호를 포함한다. 약학 패키지 재료의 예는, 한정하는 것은 아니지만, 블리스터 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 병 및 선택된 조제물과 소정의 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 패키지 재료를 포함한다. 본 발명에 제공되는 화합물 및 조성물의 일련의 조제물은 CRAC 채널 활성의 억제에 의해 혜택을 받을 임의의 질환, 장애 또는 병태의 여러 가지 치료인 것으로서 고려되고 있다.

[0792] 예를 들면, 용기(들)는 조성물 또는 본 발명에 개시된 바와 같은 다른 제제와 병용하여 본 발명에 기재된 하나 이상의 화합물을 포함한다. 임의로, 용기(들)는 멸균 접근 포트를 가진다(예를 들면, 용기는 피하 주사기가 관통할 수 있는 스토퍼를 가진 정맥내 투여용 용액 백 또는 바이알일 수 있다). 그러한 키트는 임의로 화합물을 본 발명에 기재된 방법에서의 용도와 관련된 식별 설명서 또는 라벨 또는 지시서와 함께 포함한다.

[0793] 통상적으로, 키트는 하나 이상의 추가 용기를 포함할 수 있으며, 각각은 본 발명에 기재된 화합물의 용도에 대한 상업적 및 사용자 관점으로부터 바람직한 하나 이상의 다양한 물질(예컨대, 임의로 농축 형태의 시약 및/또는 장치 중의 시약)로 되어 있다. 그러한 물질의 비한정적인 예는, 한정하는 것은 아니지만, 완충제, 희석제, 충전제, 바늘, 주사기; 캐리어, 패키지, 용기, 바이알 및/또는 튜브 라벨 리스트팅 내용물 및/또는 사용 지시서, 그리고 사용 지시서와의 패키지 삽입물을 포함한다. 지시서 세트도 통상적으로 포함된다.

[0794] 라벨은 용기 상에 있거나, 이와 연관되어 있을 수 있다. 라벨은 라벨을 형성하는 문자, 숫자 또는 다른 부호가 용기 자체에 부착, 성형 또는 에칭된 경우, 용기 상에 있을 수 있으며, 라벨은 또한 용기를 담는 통 또는 캐리어 내에 존재할 때, 예컨대 패키지 삽입물로서 용기와 연관되어 있을 수 있다. 라벨은 내용물이 특정 치료 용도에 사용됨을 표시하는 데 사용될 수 있다. 또한, 용기는, 예컨대 본 발명에 기재된 방법에서 내용물의 사용에 대한 지침을 표시할 수 있다.

[0795] 특정 구체예에서, 약학 조성물은 본 발명에서 제공되는 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 제형을 함유할 수 있는 팩 또는 분배 장치에 제공될 수 있다. 팩은 금속 또는 플라스틱 포일, 예컨대 블리스터 팩을 함유할 수 있다. 팩 또는 분배 장치는 투여 지시서를 수반할 수 있다. 또한, 팩 또는 분배기는 약제의 제조, 용도 또는 판매를 규제하는 정부 기관이 규정한 형태로 용기와 연관있는 공고문을 수반할 수 있으며, 상기 공고문은 사람 또는 동물 투여를 위한 약물 형태의 정부 기관의 승인을 반영한다. 그러한 공고문은, 예를 들면 미국 식품의약국이 승인한 라벨이거나, 승인된 제품 삽입물일 수 있다. 상용성 약학적 담체로 조제된, 본 발명에서 제공되는 화합물을 함유하는 조성물도 제조되어 적절한 용기 내에 놓이고, 지시된 병태의 치료를 위한 라벨이 부착될 수 있다.

## 분석

[0797] 몇 가지 기술이 세포 내 저장소 작동성 칼슘 유입 및 칼슘 신호 전달을 평가하는 데 사용될 수 있다. 그러한 기술은, 한정하는 것은 아니지만, 패치 클램프, 전기생리학(세포막, 예컨대 원형질 막을 가로지르는 칼슘 이온 또는 다른 이온의 측정), 정전 용량 측정(단일 세포의 레벨에서 세포외 유출이 일어나게 함), 형광 염료를 사용하는 칼슘 조영(세포질 내 칼슘 이동의 패턴을 추적할 수 있게 함), 형광 공명 에너지 전이(FRET)(단백질-단백질 상호 작용을 평가할 수 있음) 및 문자 생물학 방법(대상 단백질의 발현 수준 조작을 고려함)을 포함한다.

[0798] 매우 다양한 분석 방법을 사용하여 화학식 I, II, IIA 및 IIB의 화합물에 의한 세포내 칼슘의 조절을 조사할 수 있다. 그러한 분석은 시험관내 세포 기반 분석뿐만 아니라 생체내 동물 모델을 포함한다. 칼슘 유입 매개 이벤트를 비롯한, 세포내 칼슘에 대한 효과를 검출, 모니터 또는 측정하는 분석은 어느 것이나 사용할 수 있다. 그러한 분석은, 한정하는 것은 아니지만, 세포내 칼슘 레벨, 칼슘 레벨의 조절 및 세포 및 세포내 소기관 안으로, 밖으로 또는 안에서의 세포 이동을 모니터, 측정 및/또는 검출하는 분석을 포함한다. 또한, 분석은 칼슘 유입 매개 이벤트 및 칼슘 유입 매개 이벤트에 수반되는 문자, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, 단일 형질도입 문자, 전사 인자, 분비된 문자 및 칼슘 항상성 변화에 의해 영향을 받는 기타 문자의 모니터, 측정 및/또는 검출을 포함할 수 있다. 분석은, 한정하는 것은 아니지만, 본 발명에 기재된 것 및 본 명세서에서 참고 인용하는 미국 특허 공개 제2007/0031814호 및 WO 07/081804호에 기재된 것을 포함한다.

## 세포 및 세포 모델

[0800] 화학식 I, II, IIA 및 IIB의 화합물에 의한 세포내 칼슘 조절의 시험관내 테스트의 경우, 그러한 분석을 위한 매우 다양한 세포 유형이 이용 가능하다. 특정 구체예에서, 세포는 저장소 작동성 칼슘 유입이 일어나거나, 또는 저장소 작동성 칼슘 유입이 세포 내에서 일어나도록 조작될 수 있는 세포이다. 특정 구체예에서, 세포는 세포내 칼슘을 조절하는 데 수반되는(그리고, 특히 저장소 작동성 칼슘 유입, 세포내 소기관 또는 칼슘 저장소 안으로, 밖으로 또는 안에서의 칼슘 이동, 세포내 소기관 또는 칼슘 저장소(예컨대, 세포질 세망) 안으로, 밖으로 또는 안에서의 칼슘 이동 및/또는 칼슘 완충에 수반되거나, 참여하거나, 및/또는 제공되는) 하나 이상의 단백질, 예컨대 본 발명에서 제공되는 것들을 함유한다. 특정 구체예에서, 단백질(들)은 STIM 단백질(예컨대, STIM1, STIM2, DSTIM 및 CSTIM 단백질) 및/또는 Orai 단백질(Orai1, Orai2, Orai3)을 포함한다. 세포는 내생적으로 단백질(들)을 발현하거나, 또는 재조합적으로 단백질(들)을 발현한다.

[0801] 본 방법에서 사용하기 위한 세포는 임의의 종일 수 있다. 한 가지 구체예에서, 세포는 진핵 세포일 수 있다. 한 가지 구체예에서, 세포는 효모, 곤충(초파리(Drosophila) 또는 학질 모기(Anopheles)) 또는 포유류 세포일 수 있다. 포유류 세포는, 한정하는 것은 아니지만, 설치류(예컨대, 마우스, 래트 및 햄스터), 영장류, 원숭이, 개, 소, 토끼 및 사람 세포를 포함한다. 다양한 세포 유형을 본 방법에 사용할 수 있으며, 예를 들면 뉴런, 신경계, 뇌, 면역계 세포, 예컨대 T 럼프구 및 B 세포, 1차 세포, 혈구 및 조혈 세포, 간질 세포, 골수계 세포, 럼프계 세포 및 여러 가지 종양 및 암 세포를 포함한다. 특정한 세포는 초파리 슈나이더 2 또는 S2 세포, 사람 배아 신장(HEK293) 세포, 래트 호염기성 백혈구(RBL-2H3) 세포, Jurkat 세포, 상피 세포, 횡문근육종 세포, 횡문근 세포, 망막모세포종 세포, 신경상피종 세포, 신경모세포종 세포, 골육종 세포, 섬유모세포, 골수 간질 세포, 적백혈병 세포 및 럼프모구 세포를 포함한다. 다른 세포주는 HEK 293 및 293T, CHO(예컨대, CHO-K1), LTK-, N2A, H6 및 HGB를 포함한다. 많은 그러한 세포 및 세포주는 세포 기탁 기관, 예를 들면 American Type Culture

Collection(ATCC, 미국 버지니아주 마나사스 소재)을 통하여 입수 가능하다. 1차 세포는 조직원으로부터 단리함으로써 얻을 수 있다. 그러한 세포 및 세포주의 생성, 유지 및 용도는 널리 알려져 있다.

[0802] 공지된 세포주로부터의 세포, 예컨대 신경모세포종 SH-SY5Y 세포, 크롬친화세포종 PC12 세포, 신경모세포종 SK-N-BE(2)C 또는 SK-N-SH 세포, 사람 SK-N-MC 신경상피종 세포, SMS-KCNR 세포, 사람 LAN-5 신경모세포종 세포, 사람 GI-CA-N 신경모세포종 세포, 사람 GOTO 신경모세포종 세포, 마우스 Neuro 2a(N2A) 신경모세포종 및/또는 사람 IMR 32 신경모세포종, 만성 골수성 백혈병 세포(예컨대, 사람 K562 세포), 전골수구성 백혈병 세포(예컨대, HL60 세포) 및 조직구성 림프종 세포(예컨대, U937 세포), 베킷 림프종 세포(예컨대, CA46 세포), B-세포(예컨대, NALM6), 급성 림프모구 백혈병 세포(예컨대, MOLT4 세포), T 세포(예컨대, Jurkat 세포) 및 조기 T-ALL(예컨대, DU528) 세포를 사용할 수 있다.

[0803] 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물에 의한 세포내 칼슘 조절을 테스트하기 위하여 시험관내 분석에 사용하기 위한 세포의 선택은, 예컨대 본 방법에 사용하고자 하는 특정 단백질 및 본 방법에서 모니터 또는 평가하고자 하는 세포내 칼슘 조절의 특정 양태 또는 활성을 비롯한 몇 가지 고려 사항을 수반한다.

[0804] 한 가지 구체예에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물에 의한 세포내 칼슘 조절은 저장소 작동성 칼슘 유입에 대한 효과를 모니터 또는 평가함으로써 조사한다. 그러한 방법에서 통용되는 세포는 자연적으로 또는 세포 조작을 통하여 저장소 작동성 칼슘 유입을 나타낸다. 내생적으로 저장소 작동성 칼슘 유입을 나타내는 세포는 일부 흥분성 세포와 대부분의 비흥분성 세포를 포함하며, 본 발명에 기재된 방법 및/또는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 확인할 수 있다.

[0805] 한 가지 구체예에서, 세포내 저장소로부터 칼슘 방출을 가져올 수 있는 신호 전달 및 메신저 시스템의 성분을 함유하는 세포를 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들면, 수용체 매개 포스포리파제 C(PLC) 활성화 시스템의 성분을 함유하는 세포는 저장소 작동성 칼슘 유입의 모니터링을 촉진하기 위하여 저장소 고갈의 생리학적 활성화(IP<sub>3</sub>의 발생에 의함)에 사용될 수 있다. 저장소 매개 PLC 활성화는 구별되는 커플링 메커니즘: G 단백질 커플링 수용체(GPCR)에 의한 PLC-β 및 티로신 키나제 수용체 및 비수용체 티로신 키나제에 의한 PLC-γ를 통하여 일어난다. 따라서, 수용체 매개 PLC- 활성화 시스템을 함유하는 세포는 시스템에 참여하는 것으로 알려진 하나 이상의 수용체의 작동물질 활성화시 저장소 작동성 칼슘 유입에 대해 모니터 또는 평가할 수 있다(예를 들면, 문헌[Bouron (2000) FEBS Lett 470:269-272; Millar et al. (1995) J. Exp. Biol. 198:1843-1850; Yagodin et al. (1998) Cell Calcium 23:219-228; Yagodin et al. (1999) Cell Calcium 25:429-438; 및 Patterson et al. (2002) Cell 111:1-20] 참조).

[0806] 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물로 처리한 후 세포내 칼슘의 평가는 다양한 조건 하에서 이루어질 수 있다. 조건은 세포내 칼슘의 특정 양태에 대한 테스트 제제의 효과를 평가하도록 선택할 수 있다. 예를 들면, 시약 및 조건은 공지되어 있으며, 저장소 작동성 칼슘 유입, 시토졸 칼슘 레벨, 칼슘 완충 및 세포내 소기관의 칼슘 레벨과 이에 의한 칼슘 흡수 또는 이로부터의 칼슘 방출을 특이적으로 평가하는 데 사용될 수 있다. 안정기 시토졸 칼슘 레벨, 세포내 소기관 칼슘 레벨 및 양이온 이동은 본 발명에 기재된 방법 또는 당업계에 공지된 방법 중 어느 것을 사용하여 평가할 수 있다. 세포내 칼슘의 조절을 평가하는 그러한 방법은, 한정하는 것은 아니지만, 칼슘 민감성 지시자 기반 측정, 예컨대 fluo-3, mag-fura 2 및 ER 표적 애쿼린, 표지된 칼슘(예컨대, <sup>45</sup>Ca<sup>2+</sup>) 기반 측정 및 전기생리학적 측정을 포함한다. 평가할 수 있는 이온 플럭스의 특정 양태는, 한정하는 것은 아니지만, 이온 플럭스의 양의 감소(제거 포함), 이온 전류의 변경된 생물 물리학적 성질 및 칼슘 플럭스 과정, 예컨대 저장소 작동성 칼슘 유입의 활성화제 또는 억제제에 대한 플럭스의 변경된 감도를 포함한다. 수용체 매개 칼슘 이동 및 제2 메신저 작동성 칼슘 이동을 특이적으로 평가하는 데 사용되는 시약 및 조건도 이용 가능하다.

#### 저장소 작동성 칼슘 유입의 평가

[0808] 한 가지 양태에서, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물은, 저장소 작동성 칼슘 유입에 대한 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 효과를 평가하기 위하여 저장소 작동성 칼슘 유입이 일어나게 하는 조건 하에서 세포에 가한다. 그러한 조건은 본 발명에 기재되어 있고, 당업계에 공지되어 있다.

[0809] 예를 들면, 한 가지 방법에서, 세포내 칼슘 저장소의 칼슘 레벨이 감소되도록 세포를 처리한 다음, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 존재 하에서 이에 반응하는 이온(예컨대, 칼슘) 유입의 증거를 분석한다. 세포내 저장소의 칼슘 레벨을 감소시키는 기술 및 이온(예컨대, 칼슘) 유입의 증거에 대해 칼슘을 분석하는 기술은 당업계에 공지되어 있으며, 본 발명에 기재되어 있다.

[0810] 다른 방법에서, 세포 탈착된 원형질 막 폐지 또는 아웃사이드-아웃 막 소포를 가로지르는 전류의 전기생리학적 분석을 사용하여 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 존재 하에 저장소 작동성 채널 전류(예컨대,  $I_{SOC}$ ,  $I_{CRAC}$ )를 검출 또는 모니터할 수 있다.

#### 칼슘 유입 매개 이벤트의 평가

[0811] 칼슘 조절 경로에 수반되는 다수의 분자는 공지되어 있다. 칼슘 유입 매개 이벤트에 수반되는 분자의 평가는 세포내 칼슘을 모니터하는 데 사용될 수 있으며, 예를 들면 화학식 I, II, IIA 및 IIB의 화합물의 효과를 모니터하기 위하여 본 발명에 기재된 스크리닝 분석에 사용될 수 있다. 분석의 예는, 한정하는 것은 아니지만, 칼슘 유입 매개 이벤트에 수반되는 분자의 존재, 레벨, 레벨 변경, 생성, 조절(예컨대, 인산화 및 탈인산화), 전좌, 분해 및 활성을 검출 또는 결정하는 분석을 포함한다(예를 들면, 문헌[Trevillyan et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:48118-26] 참조). 본 발명에 기재된 분석은 화학식 I, II, IIA 및 IIB의 화합물로 처리 또는 접촉시킨 세포, 또는 테스트 분자(예컨대, STIM 단백질, Orai 단백질을 비롯한, 칼슘 조절에 수반되는 분자)의 변경된 양을 발현하는 세포, 또는 대조 세포로 사용할 수 있다. 또한, 본 분석은 생리학적 또는 비생리학적 활성인자로 자극된 세포, 또는 비자극 세포에서 수행할 수 있다. 하기는 칼슘 유입 매개 이벤트에 수반되는 분자에 대한 대표적인 분석이며, 단지 예시일 뿐이다. 이들 분자에 대한 다른 분석 및 칼슘 유입 매개 이벤트에 수반되는 다른 분자에 대한 분석도 본 발명에 기재된 스크리닝 및/또는 조절 방법 중 어느 것에나 사용할 수 있다.

#### $\beta$ -헥소스아미나제 방출

[0814] 비만 세포에서,  $Ca^{2+}$  유입은 염증성 매개인자, 예컨대 해파린, 히스타민 및  $\beta$ -헥소스아미나제와 같은 효소의 탈과립과 방출을 야기시킨다. 따라서, 그러한 분자의 방출의 검출 및/또는 측정은 세포내 칼슘을 모니터하는 데 사용할 수 있다. 예를 들면, 비만 세포로부터의 매질을 수집할 수 있다. 그 다음,  $\beta$ -헥소스아미나제에 적절한 기질(예컨대, p-니트로페닐-아세틸-글루코사미드)을 가지고, 생성된 혼합물의 흡광도를 평가하여 샘플 내  $\beta$ -헥소스아미나제 활성의 상대적인 양을 측정할 수 있다(Funaba et al. (2003) Cell Biol. International 27:879-85).

#### 칼슘/칼모듈린 의존성 CaN 포스파타제 활성

[0816] 포스파타제 칼시뉴린(CaN)은 다양한 단백질을 탈인산화하여, 이의 활성 및 국소화에 영향을 미친다. CaN 활성은 정제된 CaN 및 CaN 기질, 예를 들면 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 유무 하에 cAMP 의존성 키나제의 RII 서브유니트 내 서열에 해당하는 방사성 표지된 웨티드를 배양함으로써 평가할 수 있다(문헌[Trevillyan et al. (2001) J. Biol. Chem 276:48118-26] 참조). 방출된 방사성 표지된 웨티드의 레벨 및/또는 유리 무기 포스페이트의 양을 측정하여 CaN 탈인산화 활성을 평가한다.

#### NFAT 전사 활성

[0818] NFAT(활성화된 T 세포의 핵 인자) 전사 인자는 세포내 칼슘 레벨에 응하여 다수의 유전자를 조절한다. 예를 들면, NFAT 단백질은 면역 반응에 수반되는 시토킨 유전자의 전사를 조절한다. NFAT 조절 유전자로부터의 프로모터, 및/또는 이들 유전자로부터의 조절 영역 및 요소를 사용하여 NFAT 조절 발현을 모니터함으로써 세포내 칼슘을 모니터할 수 있다. 리포터 유전자 융합은 리포터 유전자, 예컨대  $\beta$ -갈락토시다제, 녹색 형광 단백질(GFP) 또는 당업계에 공지된 임의의 다른 리포터에 작동적으로 연결된 NFAT 조절 프로모터 또는 NFAT 조절 요소로 구성될 수 있다(예를 들면, 미국 특허 출원 공개 제2002-0034728호 참조). 리포터 단백질 또는 활성의 양은 NFAT 활성의 척도이다.

#### NFAT 인산화

[0820] NFAT 활성화는 주로 이의 인산화를 통하여 조절됨으로써, 세포 이하 국소화를 조절한다. 비자극 세포에서, NFAT는 과인산화된 시토졸 단백질이다. 다양한 메커니즘에 의해 유도된 세포내  $Ca^{2+}$  상승은  $Ca^{2+}$  칼모듈린 의존성 포스파타제인 칼시뉴린의 활성을 증가시킨다. 활성화된 칼시뉴린은 NFAT 분자의 조절 영역 내에서 다중 세린 잔기를 탈인산화한다. NFAT는  $Ca^{2+}$  레벨 또는 CaN 억제 감소에 응하여 재인산화된다.

[0821] NFAT의 인산화는, 예를 들면 세포에서 검출 가능하게 태그된 NFAT 단백질, 예컨대 His6 태그 NFAT를 발현시킴으로써 모니터할 수 있다. 태그된 NFAT는  $Ni^{2+}$  크로마토그래피를 사용하여 세포로부터 정제될 수 있으며, 겔 전기 영동 및 염색 또는 웨스턴 블로팅 처리될 수 있다. NFAT의 보다 고도로 인산화된 형태는 이의 느린 이동으로 구

별할 수 있다. 인산화된 NFAT의 상태는 NFAT 활성화의 척도로서 사용할 수 있다.

#### [0822] NFAT 핵 국소화

[0823] 세포질과 핵 사이의 NFAT 국소화는 NFAT의 인산화 상태에 의해 조절된다. NFAT의 인산화는 핵 국소화 서열을 차폐함으로써 핵 국소화를 방지한다. NFAT 핵 국소화는, 예를 들면 세포에서 형광 태그된 NFAT, 예를 들면 GFP-NFAT를 발현함으로써 모니터할 수 있다. 공초점 현미경을 사용하여 태그된 NFAT의 핵 국소화를 모니터할 수 있다(문헌[Trevillyan et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:48118-26] 참조).

#### [0824] 시토킨 분비

[0825] 시토킨 분비, 예컨대 IL-2 분비는 단백질 검출 분석을 사용하여 모니터할 수 있다. 예를 들면, 상청액을 면역 세포로부터 수집할 수 있다. IL-2 항체와의 ELISA 분석 또는 다른 적절한 포맷을 사용하여 대조 세포와 비교하여 분비된 IL-2 양을 검출 및/또는 측정할 수 있다. 다른 시토킨, 예컨대 TNF- $\alpha$ 의 분비도 유사한 분석에서 검출할 수 있다.

#### [0826] 시토킨 발현

[0827] 시토킨, 예컨대 한정하는 것은 아니지만, IL-2의 발현은 세포에서 직간접적으로 평가할 수 있다. 예를 들면, 간접 분석에서, IL-2 프로모터를 리포터 유전자, 예컨대 루시페라제 또는  $\beta$ -갈락토시다제에 작동적으로 연결하고, 리포터 구성물을 세포에 도입할 수 있다. 리포터 유전자 발현을 모니터하고, 대조 세포 내 유전자 발현과 비교할 수 있다(문헌[Trevillyan et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:48118-26] 참조). 대안으로, 내생 또는 재조합 IL-2 mRNA 또는 단백질의 발현을 평가할 수 있다.

#### [0828] T 세포 증식

[0829] IL-2와 같은 시토kin은 미토겐 또는 동종 항원 자극에 응하는 T 세포 증식에 필요하며, 따라서 T 세포 증식은 시토킨 발현 또는 분비 변화에 의하여 변경된다. T 세포는, 예컨대 콘카나발린 A 또는 동종 반응성 림프구로 유도하고, 예를 들면 세포에  $^{3}\text{H}$ -티미딘의 펠스로 처리하고,  $^{3}\text{H}$ -티미딘 혼입을 측정함으로써 T 세포 증식을 측정할 수 있다(문헌[Trevillyan et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:48118-26] 참조).

[0830] 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물에 의한 SOCE의 조절(예컨대, 억제 또는 감소)은 하기 항목 중 임의의 것의 평가에 의해 결정할 수 있다:

[0831] a. 칼슘 지시인자에 의해 측정하였을 때 증가된  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{i}}$ 의 직접 억제가 있다;

[0832] b. 패치 클램프에 의해 측정하였을 때  $I_{\text{SOC}}$  또는  $I_{\text{CRAC}}$ 의 직접 억제가 있다;

[0833] c. 칼시뉴린 활성, NFAT 세포 이하 국소화, NFAT 인산화 및/또는 시토킨, 예컨대 IL-2 생성과 같은 하류 신호 전달 기능의 억제가 있다; 또는

[0834] d. 활성화 유도된 세포 증식, 분화 및/또는 아폽토시스 신호 전달 경로의 조절이 있다.

#### [0835] 동물 모델

[0836] 본 방법의 구체예에 사용될 수 있는 동물 모델은, 한정하는 것은 아니지만, 비사람 동물과 같은 동물을 포함하며, 이의 세포 중 적어도 일부에서 세포내 칼슘에 의존하거나 이에 의해 조절되는 세포 과정의 변경 또는 결함, 또는 기능 수행 이상을 가진다. 세포내 칼슘에 의존하거나, 이에 의해 조절되는 세포 과정은, 예를 들면 세포 활성화, 유전자 발현, 세포 유통 및 아폽토시스를 포함한다. 세포내 칼슘의 조절에 의해 적어도 부분적으로 보상될 수 있는 결함을 수반하는 질환/장애는, 한정하는 것은 아니지만, 자가면역 장애, 예컨대 류마티스성 관절염, 염증성 장 질환, 쇄그렌 증후군(침샘 상피 세포의 림프구 침범과 연관된 시토kin은 이하선 세포 내 칼슘 이동을 감소시킬 수 있으며; 또한, T 세포 활성화, 예컨대 전사 인자의 활성화, 시토kin 유전자 발현 및 세포 증식은 저장소 작동성 칼슘 유입에 의해 제공되는 세포내 칼슘 레벨의 지속된 상승에 의존한다), 천식(저장소 작동성 칼슘 유입은 기관지 수축 및 기관지 평활근 세포 증식 중재에서 중요한 역할을 담당할 수 있다), 사구체신염 및 사구체 염증(예컨대, 저장소 작동성 칼슘 유입, 사구체 염증의 공배양 모델에서 신호 단구 유착에 의한 세포 내 칼슘 변화)을 포함한다.

[0837] 동물 모델의 종류는, 한정하는 것은 아니지만, 비사람 동물, 예컨대 비사람 무척추 동물 및 척추 동물과, 비사람 포유류, 설치류(예컨대, 마우스, 래트 및 햄스터), 소, 닭, 돼지, 염소, 양, 곤충, 초파리, 선충, 벌레, 예

쁜꼬마선충, 원숭이, 고릴라 및 기타 영장류를 포함한다.

[0838]

동물 모델은 트랜스제닉 및 비트랜스제닉 동물을 포함한다. 본 방법의 특정 구체예에 사용될 수 있는 그러한 동물의 일례는 천식의 특징을 가진 기도 과민성(AHR)의 설치류 모델이다. 이 모델은, 예를 들면 난백 알부민을 이용한 면역화를 통하여 민감화한 후, 분무화된 난백 알부민에 노출시키고, 콜린 작용성 자극에 의해(예컨대, 메타콜린 또는 아세틸콜린의 투여에 의해) 갤린지함으로써 생성할 수 있다(예컨대, 문헌[Xu et al. (2002) J. Appl. Physiol. 93:1833-1840; Humbles et al. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. 99:1479-1484] 참조). 기도 과민성(당업계에 공지된 방법을 사용하여, 예컨대 기압 혈량측정법을 사용하여 호흡암 곡선을 기록하고, 폐 전도도 및 폐 순응도와 같은 폐 매개변수의 측정을 통하여 평가할 수 있음)을 평가하고, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물로 처리된 동물과 처리되지 않은 동물을 비교할 수 있다. 본 방법의 특정 구체예에 사용할 수 있는 동물 모델의 추가 예는, 예를 들어 항-Thy1.1 항체에 의해 생성될 수 있는, 메산지음 증식성 사구체신염을 가진 설치류 모델이다(예컨대, 문헌[Jefferson and Johnson (1999) J. Nephrol. 12:297-307] 참조). 사구체신염 또는 신장 기능 부전을 나타내는 다수의 매개변수(예컨대, 메산지음 세포 증식, 혈압, 뇨 단백질 배출, 크레아티닌 제거율, 사구체경화증 지수 및 기타 매개변수)를 평가하고, 테스트 제제로 처리된 동물과 처리되지 않은 동물을 비교할 수 있다. 1형 진성 당뇨병과 많은 면역유전자 특징을 공유하는 자가면역 당뇨병이 자발적으로 진행되는 근교배 마우스종인 비비만성 당뇨병(NOD) 마우스는 본 방법의 특정 구체예에 사용할 수 있는 동물 모델의 다른 예이다. 이들 마우스는 또한, 외분비 조직 분비 기능 감퇴를 비롯하여 자가면역 외분비증(예컨대, 쇠그렌 증후군)의 많은 특징을 나타낸다(예컨대, 문헌[Humphreys-Beher and Peck (1999) Arch. Oral Biol. 44 Suppl 1:S21-25 and Brayer et al. (2000) J. Rheumatol. 27:1896-1904] 참조). 쇠그렌 증후군과 관련된 특징(예컨대, 외분비선(예컨대, 침샘 및 눈물샘) 내 림프구 침윤, 하악선 내 수지상 세포 및 대식 세포의 존재, 기저 및 자극된 눈물 분비의 측정에 의한 눈물샘의 온전성, 침 유량 및 아밀라제 활성)을 평가하고, 화학식 I, II, IIA 및 IIB의 화합물로 처리된 동물과 처리되지 않은 동물을 비교할 수 있다. 그러한 동물은 국립 보건원(NIH) 자가면역 래트 모델 리포지터리 및 개발 센터(미국 메릴랜드주 베데스다 소재; www.ors.od.nih.gov/dirs/vrp/ratcenter에 접속할 수 있음)를 통하여 입수 가능하다. 류마티스성 관절염(RA) 및 관련 만성/염증성 자가면역 질환의 한 가지 래트 모델은 콜라겐 유도 관절염(CIA) 모델이다(예컨대, 문헌[Griffiths and Remmers (2001) Immunol. Rev. 184:172-183] 참조). 자가면역 질환의 특징적 표현형(예컨대, 자기 항원에 대한 면역 반응성의 변경된 레벨, 자기항원 발현 표적 기관의 만성 염증 및 기관 손상 내 침범성 단핵 세포 및 조직 섬유모세포의 활성화 및 참여)을 평가하고, 화학식 I, II, IIA 및 IIB의 화합물로 처리된 동물과 처리되지 않은 동물을 비교할 수 있다. 신경병증성 통증 또는 염증성 통증의 동물(예컨대, 설치류) 모델도 본 방법의 특정 구체예에 사용할 수 있다. 예를 들면, 신경병증성 통증의 한 가지 래트 모델은 요추 척수 신경의 결찰 후 촉각 이질통증의 발달(달리 비통각 자극에 대한 과장된 반응)을 수반한다(예컨대, 문헌[Chaplan et al. (1994) J. Neurosci. Methods 53: 55-63 및 Luo et al. (2001) J. Neurosci. 21:1868-1875]. 신경병증성 통증의 한 가지 특징적 양태인 촉각 이질통증을 평가하고(예컨대, 압력 인가에 따른 앞발 회피(paw withdrawal)를 평가함으로써), 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물로 처리된 동물과 처리되지 않은 동물을 비교한다.

[0839]

### 실시예

[0840]

이들 실시예는 예시 목적으로 제공되는 것일 뿐, 본 발명에서 제공되는 청구의 범위를 제한하는 것은 아니다. 본 발명에 기재된 화합물의 합성에 사용되는 출발 물질 및 시약은 합성할 수 있거나, 또는 한정하는 것은 아니지만, Sigma-Aldrich, Acros Organics, Fluka 및 Fischer Scientific과 같은 시중 공급처로부터 구할 수 있다.

[0841]

### **실시예 1: 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산(화합물 1)**

[0842]

황 원소(10 mmol), 에틸 시아노아세테이트(10 mmol) 및 p-브로모아세토페논(10 mmol), 에탄올(2 mL) 및 모르폴린(2 mL)을 함께 혼합하고, 실온에서 대략 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염화메틸렌 20 mL 및 염수 25 mL에 부었다. 층을 분리하고, 수층을 2 x 15 mL 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰으며, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-아미노-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실레이트를 얻었다. 에틸 2-아미노-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실레이트(5 mmol)를 THF(10 mL) 중의 4-플루오로벤조일 클로라이드(5 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 10 시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 N NaOH(10 mL) 및 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰으며, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(브로모페닐)티오펜-3-카르복실레이트를 얻었다. 에틸 2-(플루오로벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실레이트를 다양한 조건(예컨대, LiOH, 물; 또는 LiOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,

물; 또는 NaOH, 물) 하에 가수분해하여 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산을 얻었다.

실시예 2: 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산(화합물 2)

에틸 시아노아세테이트(5 mmol) 및 p-클로로아세토페논(5 mmol)을 톨루엔(5 mL)에 용해시켰다. 모르폴린(5 mmol)을 가한 후, 활성화 분자체(4A)를 가하였다. 반응물을 80°C에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였으며, 농축시켰다. 잔류물을 톤루엔(5 mL), 에탄올(5 mL)에 용해시키고, 황을 가하였다(0.16 g; 5 mmol). 반응 혼합물을 70°C에서 12 시간 동안 혼합하면서 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 HPLC에 의해 정제하여 에틸 2-아미노-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실레이트를 얻었다. 에틸 2-아미노-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실레이트(5 mmol)를 THF(10 mL) 중의 4-플루오로벤조일 클로라이드(5 mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 10 시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 N NaOH(10 mL) 및 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰으며, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실레이트를 얻었다. 에틸 2-(플루오로벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실레이트를 다양한 조건(예컨대, LiOH, 물; 또는 LiOH, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 물; 또는 NaOH, 물) 하에 가수분해하여 2-(4-플루오로벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산을 얻었다.

실시예 1 및 실시예 2에서 개략 설명한 절차에 따라서, 하기 화합물을 제조하였다:

펜-3-카르복실산; 2-(3-메틸벤즈아미도)-4-(3,4-디메틸페닐)티오펜-3-카르복실산; 메틸 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-플루오로페닐)티오펜-3-카르복실레이트; 에틸 2-(4-클로로벤즈아미도)-4-(4-플루오로페닐)티오펜-3-카르복실레이트; 2-(4-요오도벤즈아미도)-4-(4-브로모페닐)티오펜-3-카르복실산; 4-(2,4-디클로로페닐)-2-(3-페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산; 4-(3,4-디클로로페닐)-2-(3-페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산; 4-(4-클로로페닐)-2-(3-페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산; 4-(3-클로로페닐)-2-(3-페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산; 4-(2-클로로페닐)-2-(3-페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산; 4-(4-브로모페닐)-2-(2-클로로-4-플루오로벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산; 4-(4-브로모페닐)-2-(3,4-디플루오로벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산; 2-(2-클로로-4-플루오로벤즈아미도)-4-(4-클로로페닐)티오펜-3-카르복실산; 4-(4-브로모페닐)-2-(2-플루오로벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산; 4-(4-브로모페닐)-2-(3-플루오로-4-메톡시벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산; 4-(4-클로로페닐)-2-(4-메틸벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산; 4-(4-브로모페닐)-2-(4-시아노벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산; 4-(4-클로로페닐)-2-(4-에틸벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산; 4-(4-클로로페닐)-2-(4-(트리플루오로메틸)벤즈아미도)티오펜-3-카르복실산; 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(3-플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산; 4-(4-브로모페닐)-2-(3-(3-플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산;

4-(4-클로로페닐)-2-(3-(2,4-디플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산; 4-(4-브로모페닐)-2-(3-페닐프로판아미도)티오펜-3-카르복실산; 4-(4-브로모페닐)-2-(3-(4-플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산; 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(3,4-디플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산; 4-(4-브로모페닐)-2-(3-(3,4-디플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산; 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(3-플루오로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산; 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(3-클로로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산; 및 4-(4-클로로페닐)-2-(3-(4-클로로페닐)프로판아미도)티오펜-3-카르복실산.

## 생물학적 실시예

### 시험관내 실시예

실시예 3: 세포내 칼슘 레벨을 조절하는 제제에 대한 시험관내 스크리닝

형광 기반 분석을 세포내 칼슘을 조절하는 본 발명에 기재된 화합물, 예컨대 화학식 I 및 화학식 II의 화합물을 스크리닝하는 데 사용하였다.

## A. 분석 프로토콜

384 웰 플레이트에 플레이팅된 RBL-2H3 세포를 45 분 동안 HBSS 중의 FLUO-4-AM(2  $\mu$ M 최종 농도)로  
로딩하였다. 세포를 세척하고, 겉보기상  $Ca^{2+}$  및  $Mg^{2+}$  무함유 행크 용액에 넣었다. 1 분 후, 테스트 제제 또는  
비히클을 가하였다. 15 분 배양 기간 후, 1  $\mu$ M 탑시가르긴(Tg)을 가하여 ER  $Ca^{2+}$  펌프를 억제하고, 세포내  $Ca^{2+}$   
저장소를 방출하였다. Tg를 첨가한 지 15 분 후, 외부  $Ca^{2+}$ 를 1.8 mM의 최종 농도로 가하여 저장소 작동성 칼슘  
유입을 개시하고, 세포를 10 내지 15 분 더 모니터하였다. FLIPR<sup>384</sup>(고출력 스크리닝을 위한 분자 장치 형광계  
영상 플레이트 판독기)를 사용하여 분석 내내 모니터하였다.

대안의 스크리닝 분석 절차에서, FLUO-4-AM을 세척한 지 15 분 후,  $1 \mu\text{M}$  Tg를 SH-SY5Y에 가하였다. Tg를 첨가한 지 15 분 후, 테스트 화합물 또는 비히클을 가한 후,  $\text{Ca}^{2+}$  무함유 완충액에서 15 분 더 배양하였다. 그 다음, 외부  $\text{Ca}^{2+}$ 를  $1.8 \text{ mM}$ 의 최종 농도로 가하여 저장소 작동성 칼슘 유입을 개시하고, 반응을 10 내지 15 분 더 모니터하였다.

유사한 스크리닝 분석 절차를 HEK293 및 RBL-2H3 세포로 사용하였다.

대안으로, 스크리닝 분석은 외부  $\text{Ca}^{2+}$  대신에 외부  $\text{Ba}^{2+}$ (10 mM의 최종 농도)를 사용할 수 있다. 이 경우, 탐시가 르긴 유포 저작소 작동성  $\text{Ba}^{2+}$  유포는 저작소 작동성  $\text{Ca}^{2+}$  유포의 대리자 역할을 한다.

### B. 데이터 분석

FLIPR<sup>384</sup>로부터의 동력학적 데이터를 분석한 다음, 관련 데이터베이스(ActivityBase; IDBS)에 저장하였다. 저장소 자동화 카드 유통 바운티 다양화 형태를 정의하는 10 개의 전략 매개변수를 사출하였다. 이들 매개변수는 다

음과 같다:

- [0858] 평균 기저(Mean Basal): 저장소 작동성 칼슘 유입을 개시하기 위한  $\text{Ca}^{2+}$  첨가 전 30 초 동안 평균을 낸 기저 형광(관련 형광 단위, RFU) 판독치.
- [0859] 상향 슬로프(Up slope):  $\text{Ca}^{2+}$  첨가 후 2 초에서 30 초까지 RFU 증가의 선형 회귀.
- [0860] 상향 속도 상수(Up rate constant; Up K): 2 초에서 피크 반응까지의 RFU의 1차 연관으로부터 유도되는 속도 상수.
- [0861] 피크(Peak):  $\text{Ca}^{2+}$  첨가 후 도달한 피크 RFU(단일점).
- [0862] 피크 도달 시간(Time to peak): 피크 RFU에 도달했을 때의 시간.
- [0863] 피크/기저(Peak/Basal): 피크와 평균 기저 RFU 간의 차.
- [0864] 하향 슬로프(Decay slope): 피크로부터 측정 기간의 말미까지 RFU 감소의 선형 회귀.
- [0865] 하향 속도 상수(Decay rate constant; Decay K): 피크로부터 측정 기간 말미까지 RFU의 1차 하향으로부터 유도되는 속도 상수.
- [0866] 곡선하 면적(Area under the curve; AUC):  $\text{Ca}^{2+}$ 의 첨가로부터 측정 기간 말미까지의 곡선하 면적.
- [0867] 이들 매개변수의 조합을 사용하여 화학식 I의 화합물을 특성화하였다. 화합물을 동일 조건 하에서 다시 테스트하여 그 활성을 확정하였다. 그 다음, 확정된 활성을 가진 화합물을 농도 의존성 효과에 대하여 분석하고, 이어서 농도 의존성 효과를 나타내는 화합물을 세포내 칼슘을 조절하는 화합물로서 카테고리화하였다.

표 3

| 화학식 I의 대표 화합물 |              |               |               |                               |  |
|---------------|--------------|---------------|---------------|-------------------------------|--|
| 화합물 번호        | $\text{R}^2$ | $-\text{R}^1$ | $-\text{R}^4$ | 억제율(%)<br>(10 $\mu\text{M}$ ) | RBL-2H3 세포의 상향 슬로프에 대한 평균 $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) |
| 1             | 4-플루오로페닐     | -H            | 4-브로모페닐       | >70%                          | 2.2  |
| 2             | 4-플루오로페닐     | -H            | 4-클로로페닐       | -                             | 2.3  |
| 3             | 4-플루오로페닐     | -H            | 3,4-디클로로페닐    | >70%                          | 3.3  |
| 4             | 4-플루오로페닐     | -H            | 4-트리플루오로메틸페닐  | >70%                          | -  |
| 11            | 3-플루오로페닐     | -H            | 4-브로모페닐       | -                             | 0.8  |
| 12            | 4-클로로페닐      | -H            | 4-브로모페닐       | -                             | 1.2  |
| 14            | 벤조티엔-2-일     | -H            | 4-브로모페닐       | >70%                          | 2.4  |
| 15            | 3-메틸페닐       | -H            | 4-브로모페닐       | -                             | 2.6  |
| 16            | 4-브로모페닐      | -H            | 4-메틸페닐        | -                             | 0.6  |
| 17            | 4-브로모페닐      | -H            | 4-클로로페닐       | >70%                          | 1  |
| 18            | 4-브로모페닐      | -H            | 4-브로모페닐       | >70%                          | 1.3  |
| 19            | 4-브로모페닐      | -H            | 3,5-디클로로페닐    | >70%                          | 1.6  |
| 20            | 4-브로모페닐      | -H            | 3-클로로페닐       | <70%                          | 4  |
| 21            | 4-브로모페닐      | -H            | 3,4-디메틸페닐     | >70%                          | 4.6  |
| 25            | 3-플루오로페닐     | -H            | 4-클로로페닐       | -                             | 1.3  |
| 26            | 3-플루오로페닐     | -H            | 2,4-디클로로페닐    | >70%                          | 2.1  |
| 33            | 4-클로로페닐      | -H            | 4-클로로페닐       | -                             | 1  |
| 34            | 4-클로로페닐      | -H            | 4-메틸페닐        | -                             | 1  |

|    |          |    |            |      |      |
|----|----------|----|------------|------|------|
| 35 | 4-클로로페닐  | -H | 2,4-디클로로페닐 | >70% | 1.6  |
| 36 | 4-클로로페닐  | -H | 4-플루오로페닐   | -    | 2.4  |
| 37 | 4-클로로페닐  | -H | 3,4-디클로로페닐 | <70% | 3    |
| 38 | 4-클로로페닐  | -H | 3,4-디메틸페닐  | <70% | 3.8  |
| 43 | 벤조티엔-2-일 | -H | 4-클로로페닐    | >70% | 1.0  |
| 44 | 벤조티엔-2-일 | -H | 4-메틸페닐     | <70% | 1.3  |
| 45 | 벤조티엔-2-일 | -H | 2,4-디클로로페닐 | >70% | 2.4  |
| 46 | 벤조티엔-2-일 | -H | 3-클로로페닐    | >70% | 10.7 |
| 50 | 3-메틸페닐   | -H | 4-클로로페닐    | -    | 1.2  |
| 51 | 3-메틸페닐   | -H | 4-메틸페닐     | -    | 3    |

[0869] -=측정안함.

#### 실시예 4: RBL-2H3 세포에서 탈파립 및 시토킨 방출에 대한 세포내 칼슘을 조절하는 제제의 시험관내 효과

[0870] 탈파립 및 시토킨 방출을 평가하기 위하여, RBL-2H3세포를 플레이팅하고, 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 존재 또는 부재 하에 20 분 동안 20 nM 탑시가르긴/20 nM TPA로 자극하였다. 배지를 수집하고,  $\beta$ -헥소스아미나제의 방출 또는 염증성 매개자 시토킨 TNF- $\alpha$ 의 방출에 대하여 평가하였다.  $\beta$ -헥소스아미나제 효소 분석은 0.005 M Na 시트레이트(pH 4.5) 중의 200  $\mu$ l 1 mM p-니트로페닐-아세틸-글루코사미드 기질(Sigma #N9376)을 상태 조절된 배지 50  $\mu$ l에 가하고, 60 분 동안 37°C에서 항온 처리한 다음, BioRad 플레이트 판독기로 405 nm에서 흡광도를 판독함으로써 수행하였다. TNF- $\alpha$  방출 분석은 BioSource로부터의 래트 종양 괴사 인자- $\alpha$  초감도 ELISA 키트를 사용하여 수행하였다.

[0871] 결과는 도 3 및 4에 나타낸다.

#### 실시예 5: STIM1-과발현 세포에서 SOCE 억제제에 의한 세포내 칼슘의 조절

[0872] 저장소 작동성 칼슘 유입은 억제제 2-아미노에톡시디페닐 보레이트(2-APB)에 민감성이다. STIM1 과발현에 의해 활성화되는  $Ca^{2+}$  유입 경로가 내생 SOCE에 약리학적으로 유사한지를 테스트하기 위하여, HEK[STIM1] 세포를, 2-APB의 투여량을 증가시켜 예비 배양하고, STIM1 의존성  $Ca^{2+}$  유입을 측정하였다. HEK-Zeo 대조 세포와 HEK[STIM1] 세포의 탑시가르긴 매개 저장소 고갈, 이어서 외부 칼슘의 재첨가는, 각각 11.8  $\mu$ M 및 10.5  $\mu$ M의 유사한  $IC_{50}$  값으로 2-APB에 의해 억제되었다. 2-APB로 HEK[STIM1] 세포를 처리하고, Tg 의존성 저장소 고갈의 부재 하에 칼슘 유입을 조사한 바, 칼슘 유입에 대한 2-APB의 이상(biphasic) 효과가 나타났다(도 13). 이 경우의 칼슘 유입은  $Ca^{2+}$  무함유 완충액에서 세포를 전처리함으로써 유도되었고, 이  $Ca^{2+}$  유입은 HEK293 세포에서 내생 SOCE에 대해 보고된 것과 유사하게 10.8  $\mu$ M의  $IC_{50}$  값으로 억제되었다. 그러나, 2-APB의 낮은 농도에서, 칼슘 유입은 강해졌다. 칼슘 유입을 증강시키고 억제하는 능력은 칼슘 방출 활성화 칼슘(CRAC) 채널로 일어나는 것으로 이미 나타났던 2-APB의 성질이다.

[0873] 2-APB 대신에 화합물 1을 사용한 바, STIM1 의존성  $Ca^{2+}$  유입의 농도 의존 억제가 나타났다(도 13 참조).

[0874] 따라서, HEK293 세포에서 STIM1의 과발현은 탑시가르긴에 의한 저장소 고갈의 요건 없이  $Ca^{2+}$  무함유 완충액에 세포를 노출시킴으로써 유도되는 HEK293 세포 내  $Ca^{2+}$  유입에 CRAC와 유사한 성질을 부여한다. 따라서, 세포내 칼슘을 조절하는 제제를 확인하기 위한 분석은 표준 세포내 칼슘 고갈 프로토콜의 부재 하에 STIM1을 과발현하는 세포에서 임의로 수행할 수 있다.

#### 실시예 6: Jurkat T 세포로부터 IL-2 분비에 대한 세포내 칼슘을 조절하는 제제의 시험관내 효과

[0875] Jurkat T 세포로부터 IL-2 분비를 측정하기 위하여, 세포를  $1.5 \times 10^5$  세포/웰의 밀도로 96 웰 플레이트에 플레이팅하였다. 세포를 2.5  $\mu$ g/ml PHA 텍틴 + 80 nM TPA로 20 시간 동안 화학식 I 또는 화학식 II의 화합물의 존재 또는 부재 하에 자극하였다. 그 다음, 배지를 수집하고, 제조사의 프로토콜에 따라서 ELISA(BioSource)에 의하여 IL-2 레벨에 대해 분석하였다.

[0876] 분석 결과는 도 7 및 도 10에 나타낸다.

[0880] **실시예 6A: CHO 세포의 클로닝된 L형 칼슘 채널에 대한 제제의 시험관내 효과**

화합물 A 스톡 용액을 디메틸 솔록시드(DMSO) 중에서 제조하고, 냉동 저장하였다. 화합물 A 농축액은 스톡 용액을 적절한 HEPES 완충 생리 염수 용액으로 희석함으로써 매일 새로 제조하였다. 각각의 테스트 화합물 조제물은 적어도 20 분 동안 실온에서 초음파 처리하여 용해를 촉진하였다. 내벽이 유리로 된 96 웰 화합물 플레이트에 테스트 용액 및 대조 용액 적량을 로딩하고, PatchXpress®

의 플레이트 웰에 넣었다. 5 개의 농축물의 효과를 평가하였다. 양성 대조군의 스톡 용액을 뱃치로 제조하고, 냉동시켰다. 양성 대조 농축액은 스톡 용액을 HB-PS로 희석하여 매일 새로 제조하였다. 최종 DMSO 농도는 0.3% 였다.

[0882] 세포는 ChanTest SOP마다 조직 배양 항온 처리기에서 유지시켰다. CHO 세포를 적절한 이온 채널 cDNA로 안정하게 트랜스펙션시켰다. 세포를 10% 우태 혈청, 100 U/mL 페니실린 G 나트륨, 100 µg/mL 스트렙토마이신 솔레이트 및 적절한 선택 항생제로 보충한 Ham's F-12 중에 배양하였다. 배양 접시 내 세포를 행크 균형 염 용액으로 2회 세척하고, 티로신으로 처리하였으며, 테스트 전에 배양 배지에 재현탁하였다. 5 가지 농도의 각각의 테스트 화합물 A를 5 분 간격으로 천연 세포에 적용하였다. 각각의 테스트 화합물에 대한 노출 시간은 대략 5 분이었다.

[0883] 기록 세션의 준비로, 세포내 용액을 판상 전극의 세포내 격벽에 로딩하였다. 전체 세포 구조의 확립 후, PatchXpress®

시스템 내 이중 채널 패치 클립프 증폭기를 사용하여 막 전류를 기록하였다. 유효한 전체 세포 기록은 다음 항목을 충족시켰다: 1. 막 저항( $R_m$ )  $\geq 1\text{ M}\Omega$ ; 2. 누설 전류  $\leq 25\%$  채널 전류. hCav.1.2/ $\beta$ 2/ $\alpha$ 2.8 채널의 개시 및 정상 상태는 -80 mV 유지 포텐셜로부터 10s 간격으로 탈분극 테스트 펄스로 구성된 자극 전압 패턴을 사용하여 측정하였다. 테스트 화합물 농축액을 적용 사이의 세척 없이 오름차순으로 누적 적용하였다. 피크 전류는 10 mV 스텝 중에 측정하였다. 포화 농도의 니페디핀(10 µM)을 각각의 실험 말미에 가하여 hCav1.2 전류를 차단하였다. 데이터는 분석을 위해 ChanTest 컴퓨터 네트워크에 저장하였다. 정상 상태는 경시적 변화의 제한적인 일정 속도로 정의하였다. 테스트 화합물 적용 전후의 정상 상태를 사용하여 각각의 농도에서 억제되는 전류의 백분율을 산출하였다.

[0884] **생체내 실시예**

[0885] **실시예 7: 마우스 발바닥 DTH에서 화합물 1, 화합물 2, 시클로스포린 A(CSA)의 투여량 반응 효과**

[0886] 목적: 민감화뿐만 아니라 유도 단계 중에 투약을 행할 때 발바닥의 mBSA 유도 DTH 반응에 대한 테스트 화합물의 투여량 반응 효과 고찰.

[0887] 동물: 61 마리 수컷 스위스 웨스터 마우스, 연구 개시에서 대략 20 내지 25 그램.

[0888] 물질: 메틸화 BSA(Sigma) 프로인트 완전 보조제(Difco) 및 보충제 결핵균(M. tuberculosis) H37 RA(Difco).

[0889] 일반 연구 디자인:

[0890] 마우스를 이소플루란으로 마취시키고, 꼬리 기저부에 0.1 ml의 피내 항원 주사를 제공한다(D0, D07). 항원은 멸균수 중의 4 mg/ml 용액을 만들어 제조한다. 동일 부피의 항원과, 4 mg/ml MTB를 가한 프로인트 완전 보조제(MTB를 오일에 가한 후 5 분 동안 초음파 처리함)를, 물에 넣었을 때 이 물질의 비드 형성이 유지될 때까지 수작업으로 혼합하여 유화시킨다. 테스트 화합물을 이용한 처리는 0 일째에 qd(24 시간 간격)로 시작하고, 챕린지가 이루어질 때까지 10 일에 걸쳐 계속한다.

[0891] 제10일에, 동물의 우측 뒷발바닥에 10 mg/ml mBSA 20 µl로 주사한다. 5 마리의 민감화되지 않은 마우스의 발바닥에 mBSA를 주사한다. 24 시간 후(제11일), 우측 및 좌측 발을 중앙 및 측면 복사뼈에서 절개하고, 체중을 달며, 항원 주사에 의해 유도된 중량차를 측정한다.

[0892] 통계학적 분석. 각 군에 대한 발 중량(평균±SE)을, 스튜던트 테스트, 또는 듀넷 포스트 테스트를 이용한 ANOVA를 사용하여 차이에 대해 분석한다. 통계학적 유의도는  $p \leq 0.05$ 로 설정한다.

표 4

| 처치군 수컷 |   |                                |
|--------|---|--------------------------------|
| 군      | N | 10 ml/kg qd, po 처치             |
| 1      | 5 | 정상 대조군(민감화 없음) mBSA를 우측에만 주사   |
| 2      | 8 | DTH + 비히클(70% PEG400/30% 물)    |
| 3      | 8 | DTH + 화합물 1(50 mg/kg, po, qd)  |
| 4      | 8 | DTH + 화합물 1(100 mg/kg, po, qd) |
| 5      | 8 | DTH + 화합물 1(200 mg/kg, po, qd) |
| 6      | 8 | DTH + 화합물 1(300 mg/kg, po, qd) |
| 7      | 8 | DTH + CSA(100 mg/kg, qd, ip)   |
| 8      | 8 | DTH + 라파마이신(5 mg/kg, qd, ip)   |

[0893]

마우스 DTH 연구에 대한 프로토콜

[0895]

화합물 1에 대한 결과는 도 12에 나타낸다.

[0896]

화합물 2에 대한 결과는 도 21에 나타낸다.

[0897] 실시예 7A: 래트에서의 화합물 1 및 화합물 2의 약동학적 데이터

[0898]

70% PEG400/30% H<sub>2</sub>O 비히클 중의 경구 투여된 화합물 1의 래트에서의 생체이용률 및 혈장 약동학 성질. 대략 250 내지 300 gm의 수컷 스프라그 돌리 래트(군 당 3 마리)를 두 개의 처치군, 1) 2 mg/kg의 정맥내 투여군; 및 2) 10 mg/kg의 경구 투여군으로 나눈다. 각 군에 대해서 8 이하의 시점에서 수집한다. 전형적인 시점은 투약전, 15, 30 분, 1, 2, 4, 8 및 24 시간이다. 300 μl까지의 전혈을 각 시점에서 경정맥 카뉼라를 통하여 수집한다. 전혈을, 항응고제를 함유하는 원심분리 튜브에 모으고, 마이크로원심분리기에서 5000 rpm으로 5 분 동안 원심분리한 후, 혈장을 깨끗한 마이크로원심분리 튜브로 옮긴다. 혈장 샘플을 생분석한다.

[0899] 유사한 절차를 사용하여 화합물 2에 대한 약동학적 데이터를 얻었다.

[0900]

화합물 1에 대한 결과는 도 17에 나타낸다.

[0901]

화합물 2에 대한 결과는 도 21에 나타낸다.

[0902] 실시예 8: 래트 콜라겐 유도 관절염(CIA) 모델에서의 화합물 1의 효과

[0903]

목적: 래트에서 II형 콜라겐 관절염을 발병시키는 염증, 연골 파괴 및 골 재흡수를 억제함에 있어서, 경구 투여 qd에 의해 투여된 화합물 1의 효능 결정.

[0904]

동물: 연구 시작시 체중이 125 내지 150 g인 44 마리 암컷 루이스 래트(Charles River#7246950). 10 마리씩 4 군으로 나누어 제10일, 제11일에 40 마리의 완전한 반응 동물(solid responder)을 얻기 위하여 40 마리의 래트에게 콜라겐을 주사한다. 4 마리의 비면역화된 동물을 정상 대조군 역할을 한다.

[0905]

물질: 화합물(나트륨 염), 액체로서 PEG400, II형 콜라겐, 프로인트 불완전 보조제, 아세트산. 화합물 1은 70% PEG400/30% 물 중의 100 mg/ml까지의 농도로 제조한다. 콜라겐은 0.01 N 아세트산 중의 4 mg/ml 용액으로 만들어 제조한다. 동일 부피의 콜라겐과 프로인트 불완전 보조제는, 물에 넣을 때 이 물질의 비드 형성이 유지될 때 까지 수작업으로 혼합하여 유화시킨다.

[0906]

일반 연구 디자인: 동물(관절염에 대하여 10 래트/군, 정상 대조군에 대하여 4 래트/군)

[0907]

군 2-5의 동물을 이소플루란으로 마취시키고, 콜라겐 주사를 제공하며(D0), 각 동물은 등의 3 군데 피하 부위에 퍼진 혼합물 300 μl를 수용한다. 제6일에(D6), 동물을 다시 마취시키고, 앞서와 같이 두 번째 콜라겐을 주사한다.

[0908]

24 시간 간격(qd)으로 화합물 1의 경구 투여를, 경구 용액에 대해 5 ml/kg의 투약 부피를 사용하여 제0일에 개시한다. 래트를 관절염의 제0, 3, 6 및 9-17일에 체중을 달고, 제9일부터 시작하여 매일 발목을 캘리퍼로 측정 한다. 최종 체중은 관절염 제17일에 행한다. 제17일에, 모든 동물을 말단 채혈을 위해 마취시킨 다음, 안락사시킨다. 그 후, 뒷발과 무릎을 제거하고, 뒷발의 무게를 쟁 다음, 현미경 과정을 위하여 (무릎과 함께) 포르말린에 넣는다. 간, 비장 및 흉선과 신장도 제거하고, 관련이 없는 조직은 정리하며, 무게를 쟁다. 신장은 조직병리에 넣는다.

학을 위하여 포르말린에 유지시킨다.

[0909] 샘플링은 1 일에 걸쳐 행하며, 모든 군으로부터 유지된 샘플로 군 2-5에 행한다. 이는 모든 동물을 유사하게 처리할 수 있게 하며, 임상 매개변수 및 최종 간 중량에 중요하다.

[0910] 연구 결과는 도 11에 나타낸다.

#### 실시예 9: 래트의 DNBS 유도 결장에 대한 화합물 1의 효과

절차: 체중이  $200 \pm 20$  g인 수컷 위스타 래트를 사용 전에 24 시간 동안 절식시킨다. 12 cm 길이의 카테테르로 DNBS(2,4-디노트로벤젠 술폰산, 0.5 ml 애탄올 30% 중의 20 mg)를 결장 내에 적하한 후, 카테테르를 통하여 공기(2 ml)를 가볍게 주사하여 용액이 결장에 머무를 수 있게 함으로써 원위 결장염을 유발한다. 동물을 각각 5 마리씩의 군으로 나눈다. 테스트 물질과 비히클을, DNBS 적하 24 시간 및 1 시간 전에 적절한 투여 경로에 의해 1일 1회 또는 1일 2회 투여한다. 한 정상 대조군은 DNBS 챌린지 없이 0.9% NaCl 단독으로 처리한다. 최종 1일 2 회 투여 12 시간 후 및 최종 1일 1회 투여 24 시간 후 동물을 회생시키고, 결장을 제거하며, 무게를 단다. 실험 동안, 체중, 분변잠혈 및 분변 굳기를 매일 모니터한다. 또한, 결장을 제거하기 전에 복강을 열고, 결장과 다른 장기 간의 유착을 각각의 결장 제거 및 청량 후 결장 궤양의 존재로서 기록한다(거시적 손상 스코어는 확립된 스코어 항목에 따라 기록한다). 결장 대 체중 비율은 공식: 결장(g)/체중 x 100에 따라 계산한다. 비히클-대조 군에 대한 비히클-대조 + DNBS 군의 "순" 증가를 개별 치치군과의 비교를 위한 베이스로서 사용하며, "Dec.(%)"(감소율)로 표시한다. 비히클 처리군에 대하여, 결장 대 체중 감소 비율의 30% 이상( $\geq 30\%$ ) 감소는 유의적인 것으로 고려한다.

[0913] 설파살라진을 표준 테스트 제제로서 사용한다(Hogaboam CM, et al., An orally active non-selective endothelin receptor antagonist, bosentan, markedly reduces injury in a rat model of colitis. Eur J Pharmacol. 309:261-269, 1996; Yue G, et al., The 21-aminosteroid tirilazid mesylate can ameliorate inflammatory bowel disease in rats. J Pharmacol Exp Ther. 276:265-270, 1996.)

[0914] 연구 결과는 도 20에 나타낸다.

#### 실시예 10: 활성 류마티스성 관절염을 가진 환자에게서 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 안전성 및 효능의 단계 II 임상 시험

[0916] 이 단계 II 시험의 목적은 활성 류마티스성 관절염을 가진 환자에게서 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 단일 및 반복 정맥내 주입의 안전성, 허용성, PK, PD 및 효능을 조사하기 위함이다.

환자: 자격이 있는 피험자는 18 세 내지 75 세의 남성 및 여성이다.

기준:

포함 기준:

- 모든 피험자는 연구 과정 중에 임신을 하지 않도록, 남성의 경우 투약 후 12 주 이상 동안, 그리고 여성의 경우 투약 후 32 주 동안 허용 가능한 피임약을 사용해야 한다.

- 체중 지수는 18.5 내지  $35 \text{ kg}/\text{m}^2$  범위 내에 있어야 하며, 또한 체중은 55 내지 95 kg 범위 내에 있어야 한다.

- 피험자는 고지된 동의서를 제출할 수 있어야 하고, 연구 요건 및 일정표에 따를 수 있어야 한다.

- 피험자는 미국 류마티스학 협회(American College of Rheumatology; ACR)의 1987년 개정 기준에 따른 RA의 진단을 받아야 한다.

- 피험자는 스크리닝 및 투약 전에 DAS28 질환 활성 스코어가 4.2 이상되어야 한다.

- 피험자는 스크리닝 및 투약 전에 CRP 혈청 레벨이  $>/0.5 \text{ mg/dl}$  또는 ESR 레벨이 28 mm/시간이어야 한다.

- 피험자는 류마티스성 관절염 치료를 위한 생물학제를 비롯하여, 과거에 어떠한 생물학적 치료를 받지 않아야 한다.

- 피험자는 스크리닝에서 정상 상한치(ULN)의 1.5 배 이내의 알라닌 트랜스아미나제(ALT) 및 아스파르테이트 트랜스아미나제(AST), 그리고 ULN의 3 배 이내의 알칼리성 포스파타제(ALP)를 비롯한 간 기능 테스트를 받아야 한다. 또한 환자는 스크리닝에서 ULN 이내의 총 빌리루빈을 가져야 한다.

- [0928] ● 피험자는 메토트렉세이트를 3 개월 이상 수용해야 하고, 스크리닝 전 8 주 이상 동안 안정한 투여량의 메토트렉세이트(25 mg/주 이하)를 복용해야 하며, 연구 기간에 걸쳐서 이 투여량 유지에 적극적이어야 한다.
- [0929] ● 메토트렉세이트 이외에 설파실라진을 복용하고 있다면, 그 피험자는 스크리닝 전 4 주 이상 동안 안정한 투여량을 취해야 하고, 연구 내내 이 투여량 유지에 적극적이어야 한다.
- [0930] ● 메토트렉세이트 이외에 히드록시클로로퀴논 또는 클로로퀴논을 복용하고 있다면, 그 피험자는 스크리닝 전 3 주 이상 동안 안정한 투약 섭생을 취해야 하고, 연구 내내 이 투여량 유지에 적극적이어야 한다.
- [0931] ● 비스테로이드계 항염증 약물(NSAID), COX-2 억제제, 경구 글루코코르티코이드, 예컨대 프레드니솔론(~10 mg/일)을 포함할 수 있는 다른 경구 항류마티스 요법을 받고 있는 피험자는 스크리닝 전 4 주 이상 동안 안정한 투약 섭생을 취해야 하고, 연구 내내 이 섭생 유지에 적극적이어야 한다. 근육내 글루코코르티코이드, 예컨대 메틸프레드니솔론(~120 mg/개월)을 취하고 있는 피험자는 스크리닝 전 3 개월 이상 동안 안정한 투약 섭생을 취해야 하고, 연구 내내 이 섭생 유지에 적극적이어야 한다.
- [0932] ● 피험자는 그 전에 4 주 이상 동안 폴레이트 보충제(5 mg/주)의 안정한 투약을 취해야 한다.
- [0933] 배제 기준:
- [0934] ● 스크리닝 의학 평가, 실험실 연구(예컨대, 정상 한계 밖의 혈액학적 매개변수) 또는 ECG(12 리드 또는 홀터)에서 확인된 임의의 임상적으로 연관된 이상.
- [0935] ● 스크리닝에서 양성 B형 간염 표면 항원 또는 C형 간염 항체 결과를 가진 피험자.
- [0936] ● 과거 6 개월 내에 하나 이상의 경우(ALT, AST 및 ALP > 3 x 정상 상한(ULN); 총 빌리루빈 > 1.5 x ULN)에 대한 상승된 간 기능 테스트의 병력을 가진 피험자.
- [0937] ● 결핵균에 대한 기존의 노출 또는 이에 의해 유발된 과거 감염.
- [0938] ● 급성 감염을 가진 피험자.
- [0939] ● 조사자 및/또는 GSK 의료 모니터 요원의 소견상, 피험자가 이 시험의 참여자로서 허용할 수 없는 위험에 놓여있는, 재발, 만성 또는 기회 감염의 병력을 가진 피험자.
- [0940] ● 외과적으로 치료된 기저 세포 육종 또는 치료된 자궁 경부 육종(> 2 년 전)을 제외한, 악성 종양의 병력을 가진 피험자.
- [0941] ● 사람 면역 결핍 바이러스(HIV) 또는 다른 면역 결핍 질환의 병력을 가진 피험자.
- [0942] ● 실측된 크레아티닌 제거율이 50 ml/분인 피험자.
- [0943] ● 조사자 및/또는 GSK 의료 모니터 요원의 소견상, 피험자가 이 시험의 참여자로서 허용할 수 없는 위험에 놓여 있는, 심각한 심장, 폐, 대사, 신장, 간 또는 위장관 병태를 가진 피험자.
- [0944] ● 1 개월의 스크리닝 내에 시클로스포린, 레플로노마이드, 시클로포스파미드 또는 아자티오프린을 복용한 피험자. 과거에 시클로스포린, 레플로노마이드, 시클로포스파미드 또는 아자티오프린을 복용한 피험자는 모든 약물 관련의 부정적인 이벤트에서 회복되어 있어야 한다.
- [0945] ● 스크리닝 전 1 개월 이내에 금 염 또는 d-페니실라민을 복용한 피험자. 과거에 금 염 또는 d-페니실라민을 복용한 피험자는 모든 약물 관련의 부정적인 이벤트에서 회복되어 있어야 한다.
- [0946] ● 스크리닝 1 개월 이내에 관절내 글루코코르티코이드를 수용한 피험자.
- [0947] ● 출혈 장애, 빈혈증, 소화성 궤양 질환, 토템 또는 위장 출혈의 최근 병력.
- [0948] ● 약물 유도 혈소판 감소증, 급성 특발성 혈소판 감소증 또는 폰 빌레브란트 병을 비롯한, 혈액학적 질환 또는 후천성 혈소판 장애의 병력을 가진 피험자.
- [0949] ● 과거 12 개월 이내의 중추 신경계(CNS) 수술, 동맥 혈관 기형, 동맥류, 6 개월 이내의 심각한 폐쇄성 두부 외상 또는 조사자 및/또는 의료 모니터 요원이 관련있는 것으로 여기는 임의의 다른 사건을 비롯한 뇌출혈의 알려진 위험을 가진 피험자.
- [0950] ● Hb < 10 g/데시리터(dL) 및 혈소판 계수 < 150 x 109/리터(L)를 가진 피험자.

- [0951] ● 투약 전 56 일 이내에 500 ml를 초과하는 혼혈.
- [0952] ● 임신 또는 수유 중인 여성과의 성관계를 자제할 의지가 없는 남성 피험자; 또는 투약 후 적어도 12 주 동안 여성이 임신할 가능성이 있다면, 자궁내 장치(IUD), 살정제가 있는 다이어프램, 경구 피임약, 주사 가능한 프로게스테론, 레보노르게스트렐의 피하 이식물 또는 난관 결찰과 같은 다른 유형의 피임을 여성 파트너가 사용하는 것 이외에, 살정제가 있는 콘돔을 사용하기를 꺼리는 남성 피험자.
- [0953] ● 연구 제한 색션에 정의되어 있는 바와 같이, 적절한 피임을 사용할 의지가 없는 가임기 여성 피험자. 필요에 따라서, 비가임 여성(즉, 폐경 후 또는 외과적 불임, 예컨대 난관 결찰 또는 자궁절제술 또는 양측 난소 적출술)은 확인받아야 한다. 폐경 후 상태는 스크리닝에서 혈청 여포 자극 호르몬(FSH) 및 오스트라디올 농도에 의해 확인한다. 외과적 불임은 기록상 자궁 절제술, 난관 결찰 또는 양측 난소 적출술을 받은 여성으로 정의한다.
- [0954] ● 스크리닝 전 12 개월 이내에 약물 남용의 병력이 있는 피험자.
- [0955] ● 주간 평균 21 유니트 또는 일간 평균 3 유니트를 초과하는 규칙적인 음주(남성) 또는 주간 평균 14 유니트 또는 일간 평균 2 유니트를 초과하는 규칙적인 음주(여성)의 전력. 24 시간 주기 이내에 12 유니트 이상 규칙적으로 음주하는 피험자도 배제한다. 1 유니트는 맥주/라거 반 파인트(220 ml) 또는 증류주 1(25 ml) 단위 또는 와인 1 잔(125 ml)에 해당한다.
- [0956] ● 스크리닝에서 양성 임신 테스트 또는 수유.
- [0957] ● 3 개월 또는 5 반감기(이보다 길 수 있음) 전 이내에 임의의 연구 중인 약물의 시험에 참여한 자.
- [0958] 연구 디자인: 이는 활성 류마티스성 관절염을 가진 환자에게서 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 단일 및 반복 정맥내 주입의 안전성, 허용성, PK, PD 및 효능을 조사하기 위한, 무작위 이중 맹검 위약 제어 적응 투여량 조사 연구이다. 연구는 2 개의 부분으로 나뉜다: 파트 A는 단일 정맥내 주입에 대한 안전성, 허용성, PK 및 PD를 제공할 적응 투여량 조사 단계이다. 파트 B는 선택된 투여량 레벨의 반복 정맥내 주입 후 안전성, 허용성, PK, PD 및 효능을 제공할 반복 투여량 단계이다.
- [0959] 1차 결과 측정
- [0960] ● 1 개월째에 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 증가시킨 단일 투약 후 및 3 개월째에 화학식 I II, IIA 또는 IIB의 화합물의 3 회 반복 투약 후 안전성 및 허용성. 1 개월째의 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 임상 효능(DAS28 스코어).
- [0961] 2차 결과 측정
- [0962] ● 단일 및 반복 정맥내 투약 후 중량 평균 DAS28.
- [0963] ● 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물(혈청) 유리 및 결합 농도,  $AUC_{(0-\infty)}$ ,  $C_{max}$ , 제거율, 분포 부피 및 누적률을 비롯한, 단일 및 반복 정맥내 투여 후 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 혈장 PK 매개변수.
- [0964] ● 단일 및 반복 정맥내 투여 후 DAS28 및 EULAR 반응 기준.
- [0965] ● 단일 및 반복 정맥내 투여 후 ACR20/ACR50/ACR70 반응.
- [0966] ● 28 관절 계수를 사용하여 평가한 팽창 관절의 수.
- [0967] ● 28 관절 계수를 사용하여 평가한 압통/통증 관절의 수.
- [0968] ● 피험자의 통증 평가.
- [0969] ● 관절염 병태의 의사의 전반 평가.
- [0970] ● 관절염 병태의 환자의 전반 평가.
- [0971] ● 기능 장애 지수(건강 평가 설문).
- [0972] ● C-반응성 단백질(CRP).
- [0973] ● ESR.

- [0974] ● 전반 피로 지수.
- [0975] ● HAQ 장애 지수.
- [0976] ● 단일 및 반복 정맥내 투여 후 약력학적 생마커.
- [0977] ● S자형  $E_{max}$  및 간접 반응 PK/PD 모델에 의해 평가하였을 때 혈장 노출 모델과의 임상 종점 변화에 대한 특징적  $AUC_{50}$  및  $EC_{50}$ .
- [0978] ● 면역원성(화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 사람 항 화합물 항원).
- [0979] 실시예 11: 중증 난치 반상 건선을 가진 환자에서 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 안전성 및 효능의 단계 II 임상 시험
- [0980] 이 단계 II 시험의 목적은 중증 난치 반상 건선을 가진 환자에게서 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 안전성, 효능 및 허용성을 조사하기 위한 것이다.
- [0981] 환자: 자격이 있는 환자는 18 세 내지 75 세의 남성 및 여성이다.
- [0982] 기준:
- [0983] 포함 기준:
- [0984] ● 중증 난치 반상 건선을 가지며, 1 회 이상의 전신 요법에 실패한(이 연구의 목적을 위하여 자외선광 A를 이용한 프소랄렌은 전신 요법으로 간주한다) 환자.
- [0985] ● BSA의 10% 이상의 건선 병발을 가진 환자.
- [0986] ● PSGA 스코어가 4 이상인 환자.
- [0987] ● 여성의 경우, 외과적 불임 또는 2 년차 폐경기 환자 또는 가임기 여성의 경우, 현재 허용되는 피임 방법을 사용하고 있으며, 연구 기간 동안(및 연구 참여 후 30 일 동안) 이 방법을 계속 사용할 것을 동의한 환자.
- [0988] ● 남성의 경우, 외과적 불임이거나, 가임 남성의 경우, 현재 승인된 산아 제한 방법을 사용하고 있으며, 연구 기간 동안(정자 형성에 대한 가능한 효과 때문에 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 최종 투여량을 복용한 후 60 일 동안) 이 방법을 계속 사용할 것을 동의한 환자.
- [0989] ● 환자는 연구 절차 및 제한 사항을 따를 의지가 있고, 그렇게 할 수 있어야 하며, 이 프로토콜에 명시된 바와 같이 후속 평가를 위해 임상에 복귀할 의지가 있어야 한다.
- [0990] 배제 기준:
- [0991] ● 연구 치료의 계획된 제1일의 4 주 이내에 전신 건선 치료(특히, 레티노이드, 메톡트렉세이트, 시클로스포린 A, 에타녀셉트, 에팔리주맙, 기타 생물학적 제제 또는 기타 면역조절제), 2 주 내에 UV 기반 요법, 또는 6 주 이내에 알레파셉트 치료를 받은 환자.
- [0992] ● 연구 치료의 계획된 제1일의 1 주(7 일) 이내에 시클로스포린, 클로트리마졸, 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸, 에리트로마이신, 클라리트로마이신 및 트롤레안도마이신, 사람 면역 결핍증 바이러스(HIV) 프로테아제 억제제 또는 네파조돈을 비롯한 강력한 CYP3A4 억제제 치료를 받은 환자.
- [0993] ● 현재 와르파린을 수용하고 있는 환자.
- [0994] ● 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물 또는 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 임의의 성분에 과민성인 환자.
- [0995] ● 스크리닝 방문(방문 1)에서 결정된 바와 같은 하기 혈청 화학 값 중 하나 이상을 가진 환자:
- [0996] ● 정상 상한치(ULN)보다 2 배 더 많은 빌리루빈 레벨.
- [0997] ● ULN보다 2 배 더 많은 ALT 또는 AST 레벨.
- [0998] ● 2 mg/dL보다 많은 혈청 크레아티닌 레벨.
- [0999] ● 프로테아제 억제제를 사용하는 HIV에 대한 현 치료를 요하는 환자.

- [1000] ● 위장 궤양의 임상 진단을 위한 약물을 복용하거나, 3 주 이내에 혈변 또는 빈맥을 경험한 환자.
- [1001] ● 임신 또는 수유 중인 여성인 환자.
- [1002] ● 연구 치료의 계획된 제1일의 4 주 이내에 조사 약물로 치료받은 환자.
- [1003] 연구 디자인: 이는 중증 난치 반상 진선을 가진 환자에게서 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 효능, 안전성 및 허용성의 탐색적(exploratory) 공개 실험(open-label) 비무작위 투여량 단계적 확대 연구이다.
- [1004] **실시예 12: 신장 이식 후 급성 거부의 예방을 위한 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 안전성 및 효능의 단계 II 임상 시험**
- [1005] 신장 이식 후 표준 면역 억제 치료는 타크로리무스, 미코페놀레이트 모페틸 및 프레드니솔론의 조합이다. 이 섭생으로, 이식 후 첫 번째 6 개월 이내의 급성 거부 발생률은 약 20%로 떨어질 수 있다. 현재의 주요 챌린지는 만성 동종 이식 신장병증(CAN)에 의한 장기간 결과 개선에 머무르고 있다. 급성 거부는 CAN의 강한 예측인자이기 때문에, 급성 거부 발생률의 추가 감소는 장기간 이식편 생존을 개선할 수 있다. 이 단계 II 임상 시험의 목적은 신장 이식 후 급성 거부의 예방을 위한 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 효능 및 안전성을 조사하는 것이다.
- [1006] 환자: 자격이 있는 피험자는 18 세 이상의 남성 및 여성이다.
- [1007] 기준:
- [1008] 포함 기준:
- [1009] ● 신장 이식 수용자.
  - [1010] ● 서명하고, 기입하며, 증인이 서명한 IRB 승인 정보 동의한 자.
- [1011] 배제 기준:
- [1012] ● 임산부.
  - [1013] ● HLA 일치를 보이는 생체 기증자.
  - [1014] ● 원래의 신장 질환으로서 용혈성 요독 증후군.
  - [1015] ● 기존의 이식에서 재발된 국소성 및 분절성 사구체 경화증.
  - [1016] ● 기존에 2 회 이상 이식 실패 및/또는 PRA > 85%.
  - [1017] ● 현재 인슐린으로 치료하고 있지 않은 당뇨병.
  - [1018] ● 총 백혈구 계수 < 3,000/ $\text{mm}^3$  또는 혈소판 계수 < 75,000/ $\text{mm}^3$ .
  - [1019] ● B형 간염, C형 간염 또는 HIV의 급성 감염.
  - [1020] ● 결핵 병력.
- [1021] 연구 디자인: 이는 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 예방적 용도의 효능 및 안전성에 대한 무작위 이중 맹검 위약 제어 조제 연구이다. 한 군은 이식 시점에서 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 정맥내 단일 투약을 수용할 것이며, 다른 군은 위약 주입을 수용한다.
- [1022] 1차 결과:
- [1023] ● 이식 후 첫 번째 6 개월 이내에 생검으로 확인된 급성 거부의 발생률 및 중증도를 결정하기 위함.
- [1024] 2차 결과:
- [1025] ● 6 개월째에 내생 크레이티닌 제거율에 의해 평가한 신장 기능.
- [1026] ● 6 개월째에 만성 동종 이식 신장병증의 출현.
- [1027] ● 6 개월째에 감염 및 악성 종양의 누적 발생률.
- [1028] ● 이식 후 첫 번째 6 개월 동안 의료 비용.

[1029] ● 환자 및 이식 생존율.

[1030] 실시예 13: 급성 궤양성 결장염(UC)을 가진 환자에게서 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 안전성, 허용성의 단계 II 임상 시험

[1031] 이 단계 II 시험의 목적은 급성 궤양성 결장염을 가진 환자에게서 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물 섭생의 안전성, 허용성을 조사하기 위한 것이다.

[1032] 환자: 자격이 있는 환자는 18 세 이상의 남성 및 여성이다.

[1033] 기준:

[1034] 포함 기준:

[1035] ● 5-ASA 치료 중이고, 또한 6-MP 및 또는 코르티코스테로이드로 치료된 급성 AC 또는 기존에 AZA, 6-MP 또는 코르티코스테로이드로 치료되었으며, 이것을 견딜 수 없었던 환자.

[1036] ● 연구 약물 투여 ≤ 14일에 수행된 내시경 검사에서 증등도 내지 중증 질환으로 6 내지 10 점의 마요 스코어 (2 이상의 마요 스코어).

[1037] ● 하기 약물을 수용하는 환자는 연구 약물 투여 전에 약물 치료를 다음 스케줄에 따른다면, 그리고 연구 중에 변화가 예상되지 않는다면 연구에 참여할 수 있다:

[1038] ○ 프레드니솔론 1일 ≤20 mg(또는 등량)(투여량은 연구 약물 투여 전 2 주 이상 동안 안정해야 함).

[1039] ○ 5-ASA(연구 약물 전 4 주 이상 동안 안정해야 함).

[1040] ○ AZA 또는 6-MP(투여량은 연구 약물 투여 전 3 개월 이상 동안 안정해야 함).

[1041] ○ 직장 스테로이드 또는 5-ASA(연구 약물 전 4 주 이상 동안 안정해야 함)

[1042] ● 스크리닝 실험실 값은 일정한 하기 기준을 충족시켜야 한다:

[1043] ○ 여성은 폐경후(>12 개월 생리 없음) 또는 외과적 불임(예컨대, 자궁 절제술 및/또는 양측 난소 적출술)이거나, 또는 약물 연구 투여 전 4 주 이상 동안 효과적인 피임(예컨대, 경구 피임약, 자궁내 장치(IUD), 콘돔 및 살정제의 이중 차단 방법)을 사용하고 있어야 하며, 연구에 참여하는 중에 피임을 계속할 것을 동의해야 한다.

[1044] ○ 성적으로 활동적인 남성 피험자는 연구 기간 중에 피임 차단 방법을 사용해야 한다.

[1045] 배제 기준:

[1046] ● 연구 약물 투여 전 8 주 이내의 항-TNF 요법.

[1047] ● 연구 역물 투여 전 ≤4 주에 임의의 실험 요법 이상의 요법.

[1048] ● 연구 치료 전 ≤8 주에 임의의 모노클론 항체 또는 면역글로불린 기반 융합 단백질을 이용한 사전 치료.

[1049] ● 키싱 증후군의 존재.

[1050] ● 결장 절제술이 요하기 쉬운 독성 거대 결장 또는 전격성 질환.

[1051] ● 결장경 또는 S자 결장경에 대한 금기.

[1052] ● 1차 또는 2차 면역 결핍증.

[1053] ● 쉐그렌 증후군 또는 갑상선 저하증을 제외한, UC 이외의 자가면역 질환.

[1054] ● 적절하게 치료되고 완치된 피부의 기저 또는 편평 상피 세포, 또는 자궁경부 상피 내암을 제외한 악성 종양의 병력.

[1055] ● 주요 정신 질환(안정한 우울 수용의 적절한 관리를 받은 피험자는 본 연구에서 허용됨).

[1056] ● 하기로 입증되는 급성 또는 만성 감염의 증거:

[1057] ● 병원체 및/또는 클로스트리듐 디피실리균(Clostridium difficile)에 양성인 분변 배양.

- [1058] ● 폐 침윤물(들) 또는 선병과 같은 스크리닝 흉부 방사선 촬영 상의 발견물.
- [1059] ● 결핵 감염에 대한 현 치료, 활성 TB의 임상 또는 방사선 사진 증거, 또는 북미 피험자의 경우, 사전 예방 없는 양성 PPD.
- [1060] ● 연구 약물 투여 전 ≤3 개월의 대상 포진.
- [1061] ● 연구 치료 전 4 주 이내에 정맥내 항생제 또는 연구 참여 시점에서 경구 항생제를 요하는 활성 감염성 질환.
- [1062] ● HIV 또는 AIDS.
- [1063] ● 활성 또는 만성 감염을 나타내는 HBV 또는 HCV에 대한 양성 테스트.
- [1064] ● 의약을 요하는 임상적으로 심각한 심장 질환, 6 개월 이내의 불안정한 협심증, 심근 경색, 또는 울혈성 심장 질환.
- [1065] ● 임상적으로 심각하지 않거나, 경도인 전도 이상을 제외한, 활성 요법을 요하는 부정맥.
- [1066] ● 의약/치료를 요하는 뇌혈관 질환의 병력.
- [1067] ● 항응고 요법 또는 알려진 출혈 장애.
- [1068] ● 활성 요법을 요하는 간질 발작 장애.
- [1069] ● 공지된 약물 또는 알콜 남용.
- [1070] ● 임신 또는 간호.
- [1071] ● 주요 조사자의 소견상, 연구 약물을 피험자에게 유해하게 하거나, 또는 치료 효능 또는 안전성을 방해할 수 있는 임의의 잠재적인 의학적 병태.
- [1072] ● 후속 방문을 위해 복귀하고, 연구 프로토콜을 따를 수 없거나 그럴 의지가 없는 자.
- [1073] 1차 결과 측정:
- [1074] ● 스크리닝과 비교하여 제57일에서 마요 스코어 변화.
- [1075] 2차 결과 측정:
- [1076] ● 회복률.
- [1077] 연구 디자인: 이는 활성 UC를 경험한 플레이어(flare)를 가진 환자에게서 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 단계 II 이중 맹검 위약 제어 무작위 다중 투약 연구이다. 모든 피험자는 5-ASA 함유 의약을 수용하는 동안 활성 질환을 가질 것이며, 코르티코스테로이드 및/또는 아자티오프린 또는 6-메르캅토푸린의 안정한 투약을 받고 있거나, 기준에 이들 약물을 수용하였지만, 이를 견디어낼 수 없는 자들이다. 플레이어는 연구 약물 투여를 수용 한 지 2 주 이내에 내시경 상에서 중등도 내지 중증 질환 활성으로 마요 스코어 6 내지 10으로 정의한다(마요 내시경 서브스코어는 2 이상). 허용된 동시 약물(코르티코스테로이드, 아자티오프린(AZA), 6-메르캅토푸린(6-MP) 및 5-아미노살리실레이트(5-ASA) 함유 화합물)의 투여량은 연구 과정 중에 일정하게 유지되어야 한다. 피험자는 무작위로 제1, 15, 29 및 43일에 위약 또는 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물을 정맥내 수용한다. 모든 피험자는 안전성, 효능, 약동학 및/또는 약력학 평가를 위해 제85일까지 규칙적인 간격으로 임상에 참여할 것이다. 모든 피험자는 연구 약물의 최종 투약 70일 후 접촉하게 될 것이다. 안전성 평가는 생명 징후 측정, 임상 실험실 테스트, 물리적 실험, 면역원성 평가, 흉부 x-선, 심전도 및 치료 중 새로운 부정적인 이벤트의 발병률 및 중증도에 의해 결정될 것이다. 활성의 1차 임상 평가는 스크리닝과 비교하여 제57일에 마요 스코어 변화에 의해 결정될 것이다. 2차 종점은 제57일의 마요 스코어에 의한 회복률 결정, 점막 치유 평가 및 IBDQ 스코어의 베이스라인으로부터의 변화를 포함한다.
- [1078] 실시예 14: 다발성 경화증을 가진 환자에게서 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 안전성 및 효능의 단계 II 임상 시험
- [1079] 이 단계 II의 목적은 재발 이상성 다발성 경화증을 가진 환자에게서 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물의 안전성, 효능 및 허용성을 조사하기 위한 것이다.
- [1080] 환자: 자격이 있는 피험자는 18 세 내지 65 세의 남성 및 여성이다.

[1081] 기준:

[1082] 포함 기준:

[1083] ● 재발 이장성 다발성 경화증의 확실한 진단을 받은 자.

[1084] ● 하기 중 하나 이상의 병력을 가진 자: a. 과거 2년 이내에 최소 2회의 MS 재발이 있지만, 스크리닝 전 1개월 이내에는 재발이 없는 자. b. 과거 6개월 이내에 MS 재발이 있지만, 스크리닝 전 1개월 이내에는 재발이 없는 자.

[1085] 배제 기준:

[1086] ● CNS 질환(예컨대, CNS 램프종, 전신 홍반성 루푸스)을 가진 자.

[1087] ● MS 또는 다른 신경학적 결합의 심각한 연수 병발이 있는 자.

[1088] ● 육창 케양을 가진 자.

[1089] ● 스크리닝 3개월 이내에 면역조절 요법을 받은 자.

[1090] 1차 결과 측정:

[1091] ● 23주에 걸쳐서 임상 MRI 상의 새로운 Gd 증강 T1 가중 병변의 누적 수.

[1092] 2차 결과 측정:

[1093] ● 23주에 걸쳐서 MS 재발의 총 수; 제23주에서 종합 장애 척도(Expanded Disability Status Scale; EDSS) 스코어의 베이스라인으로부터의 변화.

[1094] 연구 디자인: 이는 재발 이장성 다발성 경화증을 가진 환자에게서 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물을 다중 피하 주사의 단계 II 이중 맹검 위약 제어 무작위 투여량 범위 연구이다. 환자는 제0, 1, 2, 3, 7, 11, 15 및 19 또는 100주에서 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물 또는 위약의 피하 주사를 수용한다.

[1095] 약학 조성물

[1096] 비경구 조성물

[1097] 주사 투여에 적절한 비경구 약학 조성물을 제조하기 위하여, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물을 100 mg을 DMSO에 용해시킨 다음, 0.9% 멸균 염수 10 mL와 혼합한다. 혼합물을 주사 투여에 적절한 단위 제형으로 혼입시킨다.

[1098] 다른 구체예에서, 하기 성분을 혼합하여 주사 가능한 조제물을 형성한다:

**표 5**

| 성분                         | 양           |
|----------------------------|-------------|
| 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물 | 1.2 g       |
| 아세트산나트륨 완충 용액(0.4 M)       | 2.0 mL      |
| HCl(1 N) 또는 NaOH(1 M)      | 적절한 pH까지 적량 |
| 물(증류, 멸균)                  | 20 mL까지 적량  |

[1100] 물을 제외한 상기 모든 성분을 배합하고, 교반하며, 필요에 따라서 약하게 가열한다. 그 다음, 충분량의 물을 가한다.

[1101] 경구 조성물

[1102] 경구 전달을 위한 약학 조성물의 제조를 위하여, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물을 100 mg을 전분 750 mg과 혼합한다. 혼합물을 경구 단위 제형, 예컨대 경구 투여에 적절한 경질 젤라틴 캡슐에 혼입한다.

[1103] 다른 구체예에서, 하기 성분을 친밀하게 혼합하고, 단일의 분할선이 있는 정제(scored tablet)로 압축한다.

표 6

| 성분                          | 정제당 양, mg |
|-----------------------------|-----------|
| 화학식 I, II, IIIA 또는 IIB의 화합물 | 200       |
| 옥수수 전분                      | 50        |
| 크로스카르멜로스 나트륨                | 25        |
| 락토스                         | 120       |
| 스테아르산마그네슘                   | 5         |

[1104]

또 다른 구체예에서, 하기 성분을 친밀하게 혼합하고, 경질 셀 젤라틴 캡슐에 충전한다.

표 7

| 성분                          | 정제당 양, mg |
|-----------------------------|-----------|
| 화학식 I, II, IIIA 또는 IIB의 화합물 | 200       |
| 락토스, 분무 건조됨                 | 148       |
| 스테아르산 마그네슘                  | 2         |

[1105]

또 다른 구체예에서, 하기 성분을 혼합하여 경구 투여를 위한 용액/현탁액을 형성한다.

표 8

| 성분                          | 양       |
|-----------------------------|---------|
| 화학식 I, II, IIIA 또는 IIB의 화합물 | 1 g     |
| 무수 탄산나트륨                    | 0.1 g   |
| 에탄올(200 프루프), USP           | 10 mL   |
| 정제수, USP                    | 90 mL   |
| 아스파르탐                       | 0.003 g |

[1106]

#### 설하(경질 로젠지) 조성물

[1110]

협측 전달을 위한 약학 조성물, 예컨대 경질 로젠지를 제조하기 위하여, 화학식 I, II, IIIA 또는 IIB의 화합물 100 mg과, 분말 설탕 420 mg, 맑은 콘시럽 1.6 mL, 중류수 2.4 mL 및 민트 추출물 0.42 mL를 혼합한다. 혼합물을 약하게 블렌딩하고, 몰드에 부어 협측 투여에 적절한 로젠지를 형성한다.

[1111]

#### 흡입 조성물

[1112]

흡입 전달을 위한 약학 조성물을 제조하기 위하여, 화학식 I, II, IIIA 또는 IIB의 화합물 20 mg을 무수 시트르 산 50 mg 및 0.9% 염화나트륨 용액 100 mL와 혼합한다. 혼합물을 흡입 투여에 적절한 흡입 전달 유니트, 예컨대 분무기에 혼입한다.

[1113]

#### 장용 젤 조성물

[1114]

장내 전달을 위한 약학 조성물을 제조하기 위하여, 화학식 I, II, IIIA 또는 IIB의 화합물 100 mg을 메틸셀룰로스(1500 mPa) 2.5 g, 메틸파라펜 100 mg, 글리세린 5 g 및 정제수 100 mL를 혼합한다. 그 다음, 생성된 혼합물을 장내 투여에 적절한 장용 전달 유니트, 예컨대 주사기에 혼입한다.

[1115]

#### 좌제 조제물

[1116]

총 중량 2.5 g의 좌제는 화학식 I, II, IIIA 또는 IIB의 화합물을 Witepsol™ H-15(포화 식물성 지방산의 트리글리세리드; Riches-Nelson, Inc., New York)를 혼합함으로써 제조하며, 하기 조성을 가진다.

표 9

| 성분                          | 좌제당 양, mg |
|-----------------------------|-----------|
| 화학식 I, II, IIIA 또는 IIB의 화합물 | 500       |
| Witepol® H-15               | 나머지       |

[1117]

## [1118] 국소 겔 조성물

약학적 국소 겔 조성물을 제조하기 위하여, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물 100 mg을 히드록시프로필 셀룰로스 1.75 g, 프로필렌 글리콜 10 mL, 이소프로필 미리스테이트 10 mL 및 정제 알콜 USP 100 mL를 혼합한다. 그 다음, 생성된 겔 혼합물을 국소 투여에 적절한 용기, 예컨대 튜브에 혼입한다.

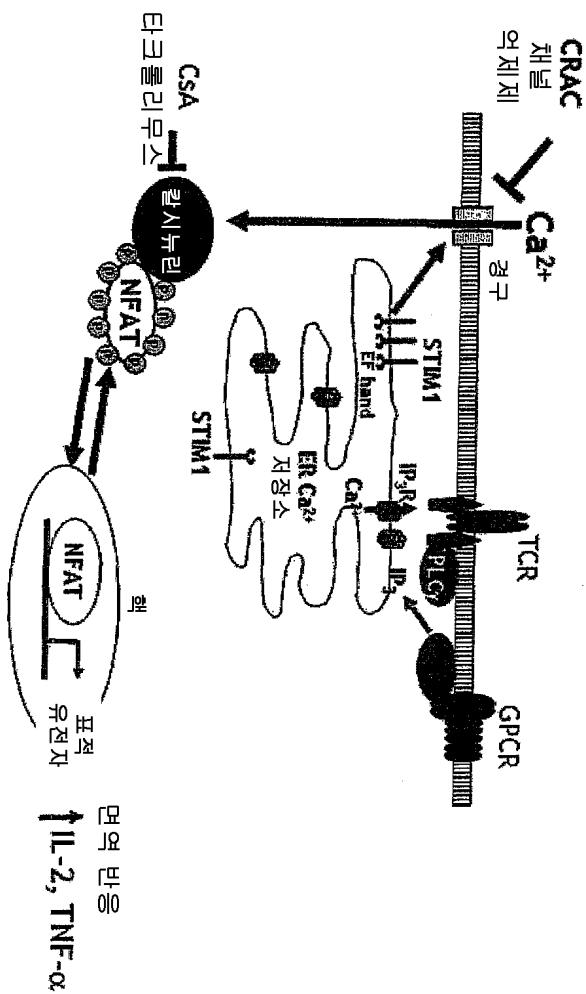
## [1120] 안과용 용액 조성물

약학적 안과용 용액 조성물을 제조하기 위하여, 화학식 I, II, IIA 또는 IIB의 화합물 100 mg을 정제수 100 mL 중의 NaCl 0.9 g과 혼합하고, 0.2 미크론 필터를 사용하여 여과한다. 그 다음, 생성된 등장성 용액을 안내 투여에 적절한 안과용 전달 유니트, 예컨대 점안 용기에 혼입한다.

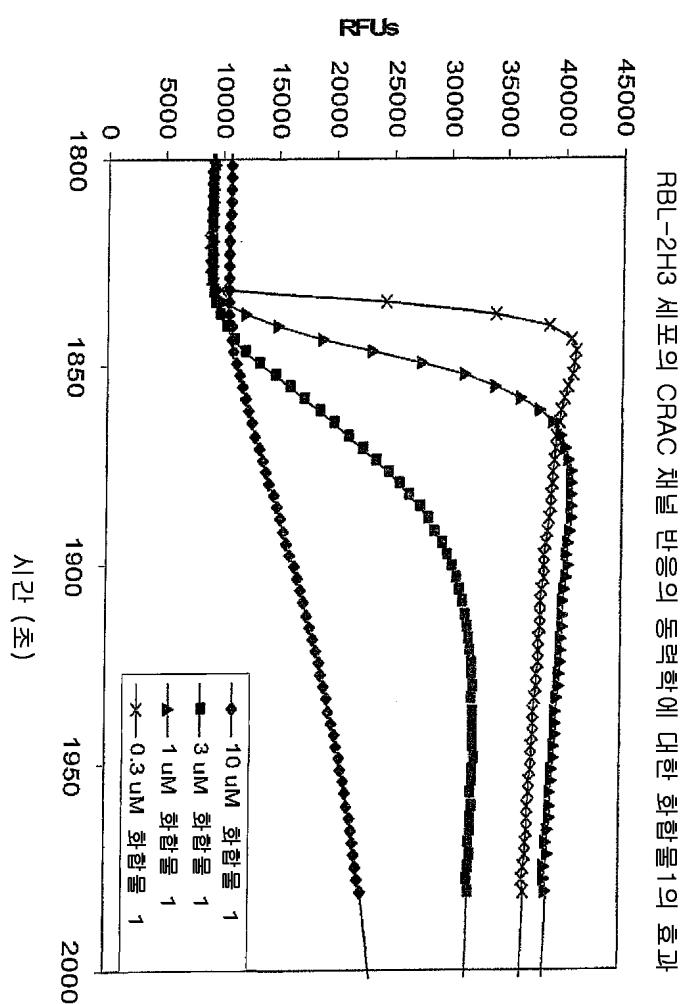
[1122] 본 명세서에 기재된 실시예 및 구체예는 단지 예시 목적일 뿐이며, 당업자에게 제시되는 다양한 수정 또는 변경은 본 명세서 및 첨부된 특허 청구의 범위 내에 포함되는 것이다.

## 도면

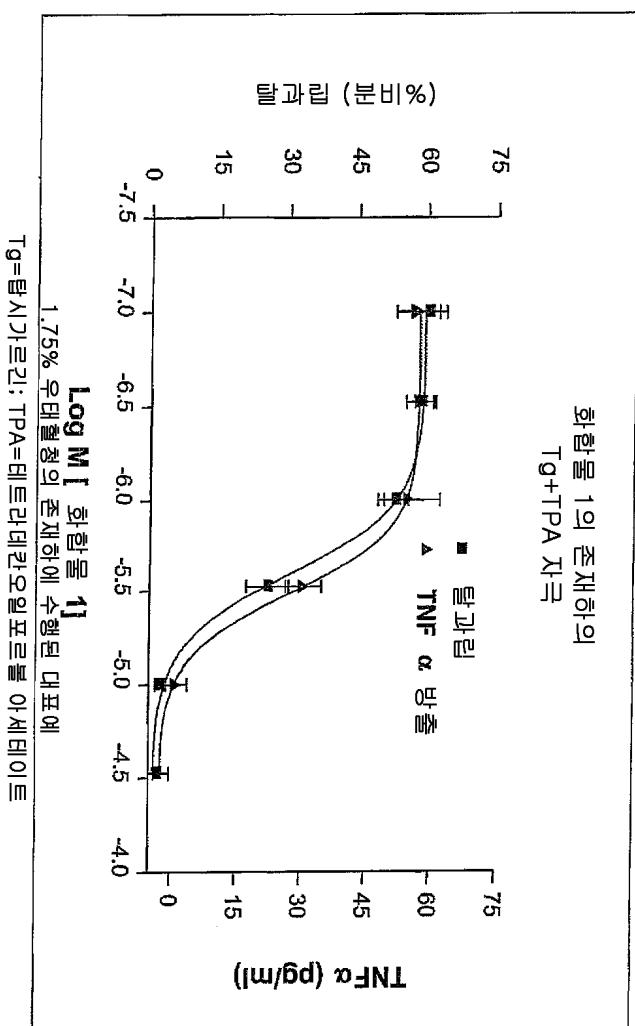
## 도면1



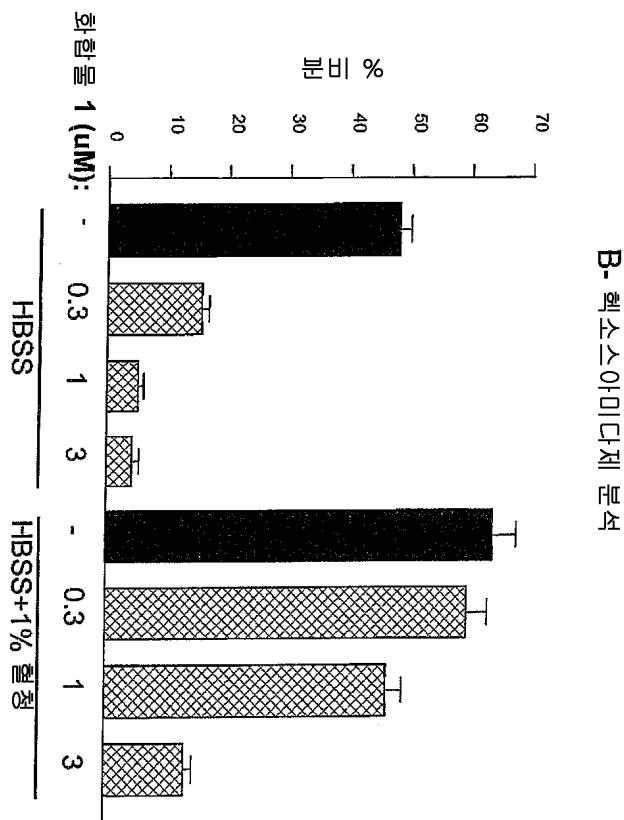
도면2



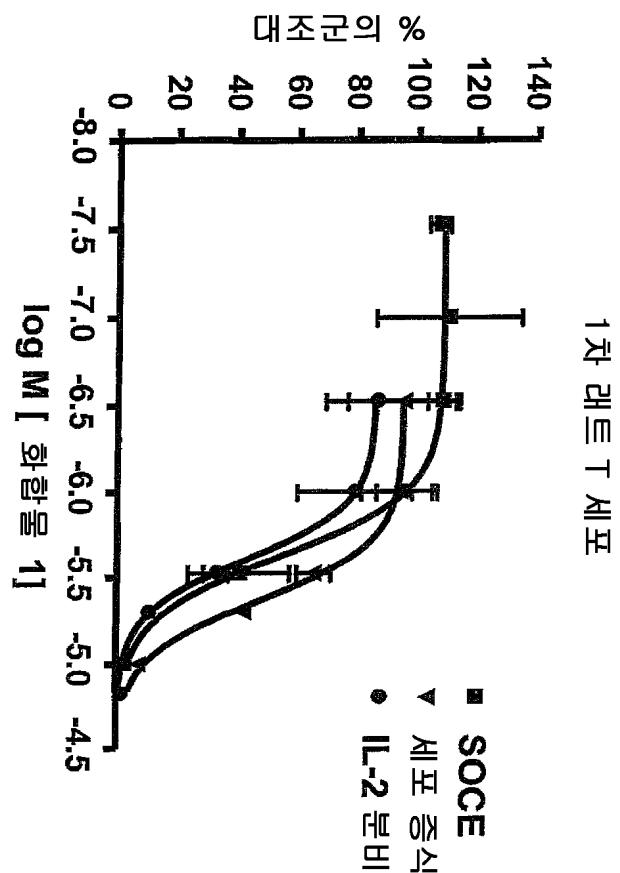
도면3



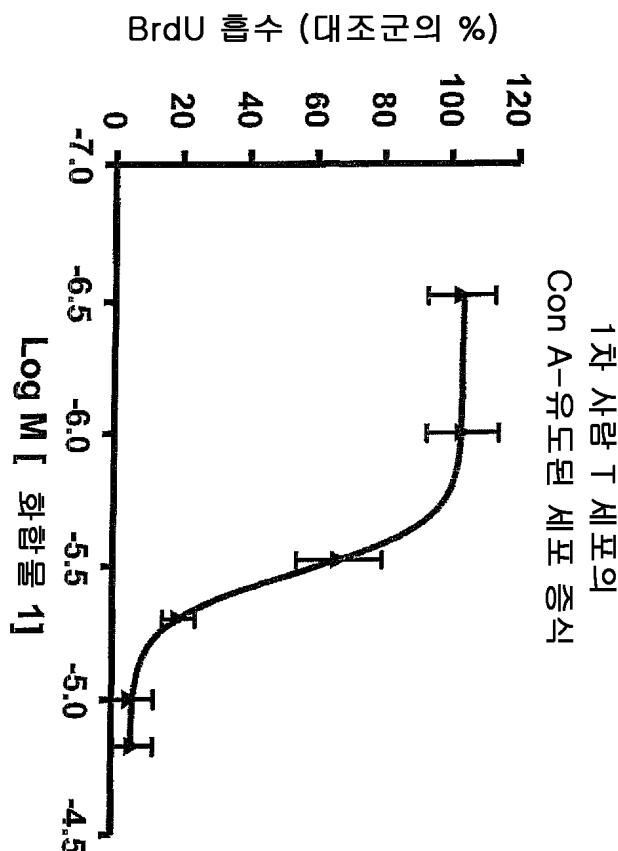
## 도면4



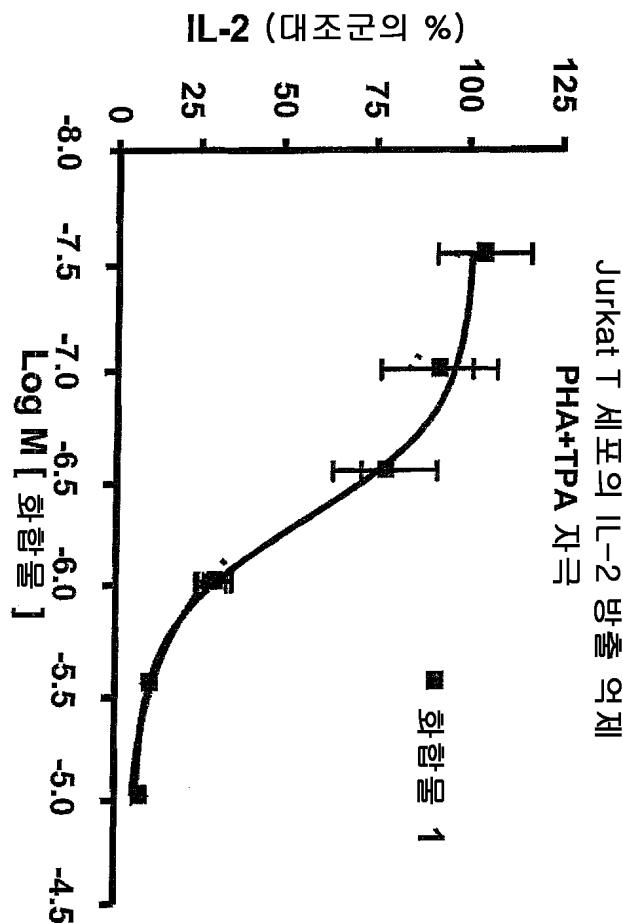
도면5



도면6



도면7



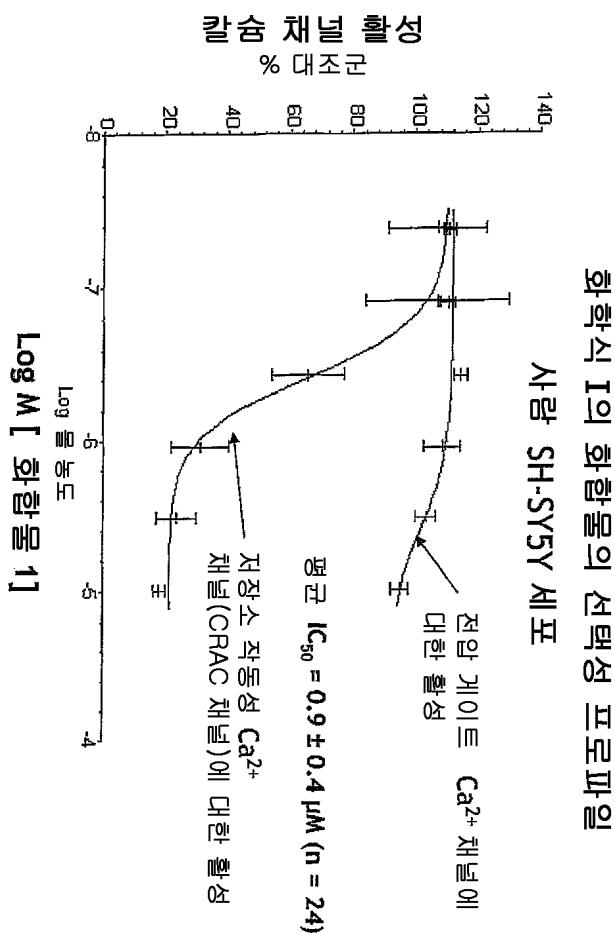
## 도면8

## 화학식 I의 화합물의 선택성 프로파일

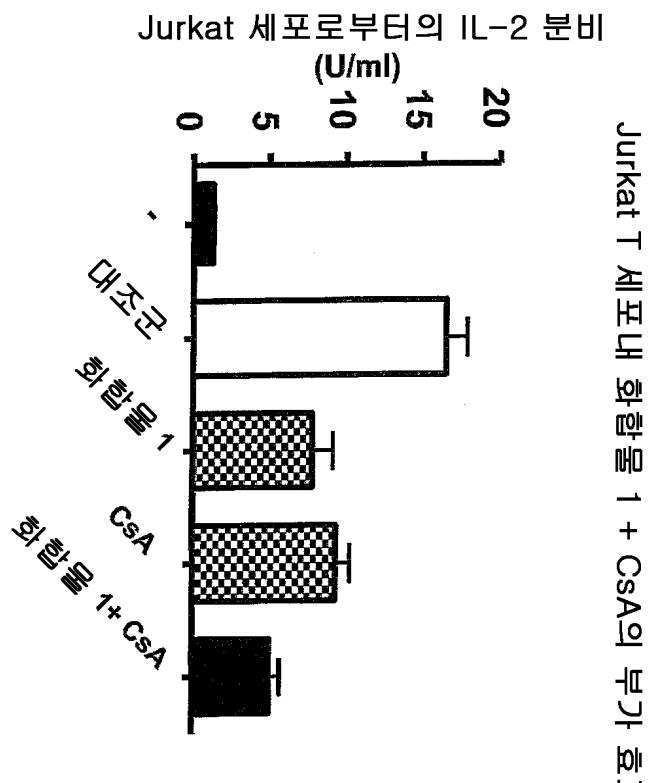
| 작동성 $\text{Ca}^{2+}$<br>IC <sub>50</sub> (μM) (n) | 전암-케이트<br>$\text{Ca}^{2+}$ 채널<br>(10 μM) | 막 전위<br>(10 μM) | 독성<br>(10 μM) |
|---|--|-----------------|---------------|
| $\text{Ca}^{2+}$<br>RBL-<br>2H3<br>세포             | $\text{Ca}^{2+}$<br>Jurkat-T<br>세포       | SH-SY5Y 세포      | RBL-2H3<br>세포 |
| 1.6<br>(26)                                       | 1.2<br>(7)                               | < 50%           | NDE<br>< 30%  |
| 2.4<br>(기준 물질)<br>(37)                            | 5.2<br>(5)                               | < 50%           | NDE<br>< 30%  |

NDE= 검출 가능한 효과 없음

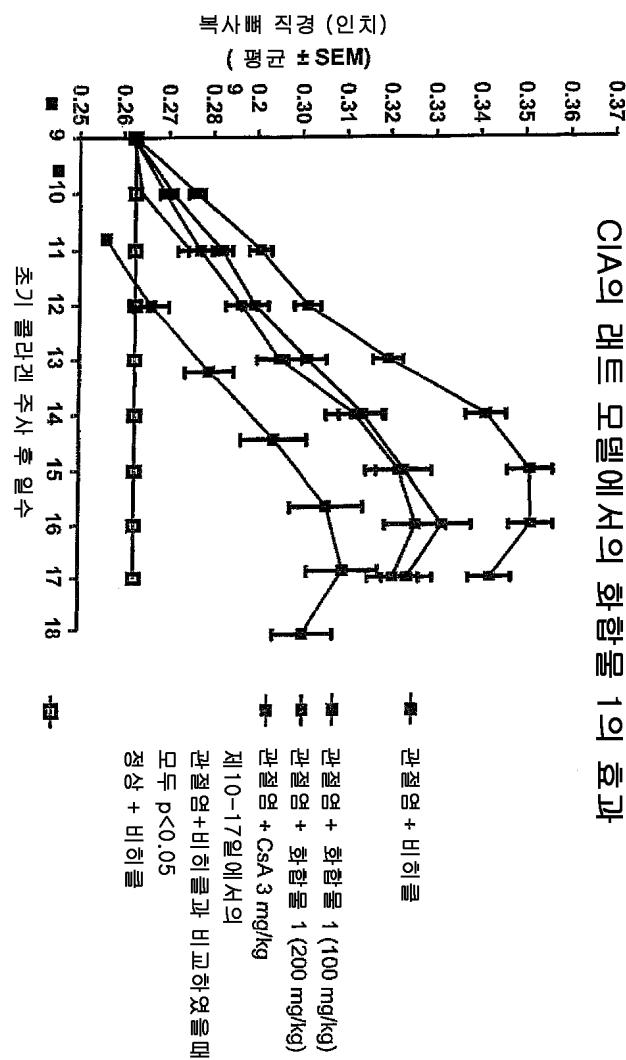
도면9



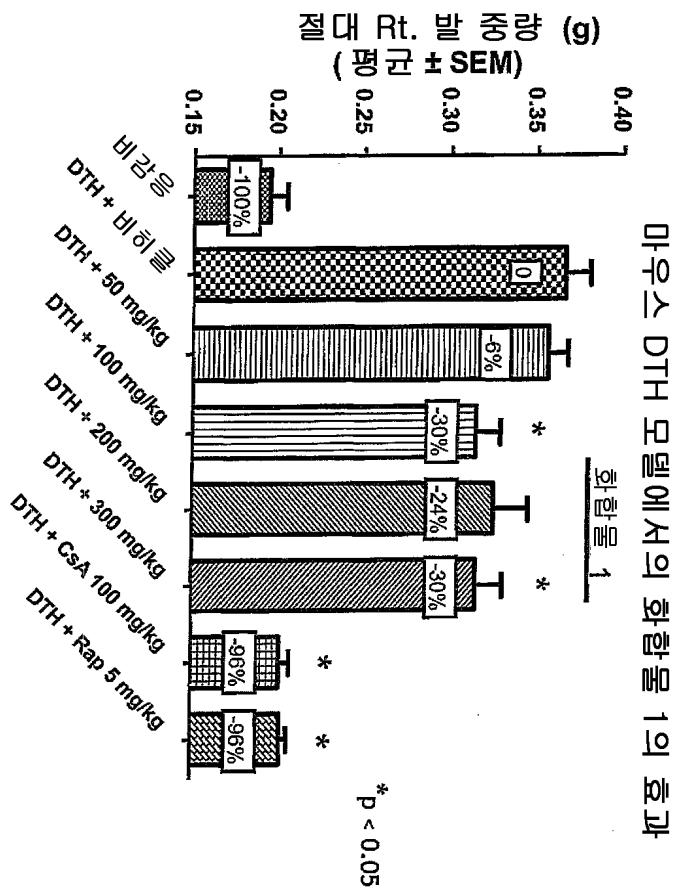
## 도면10



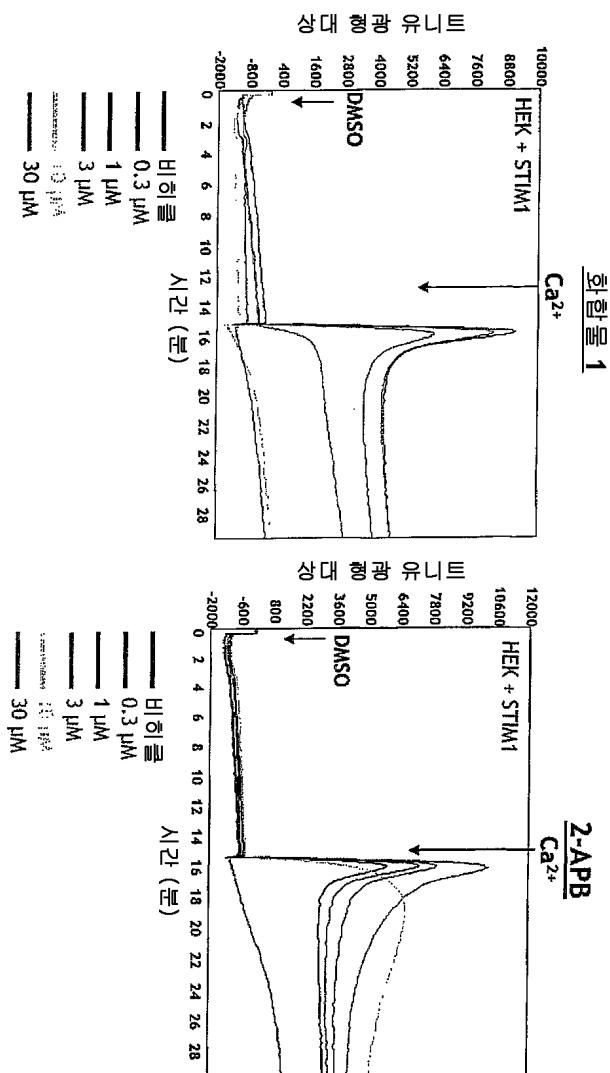
도면11



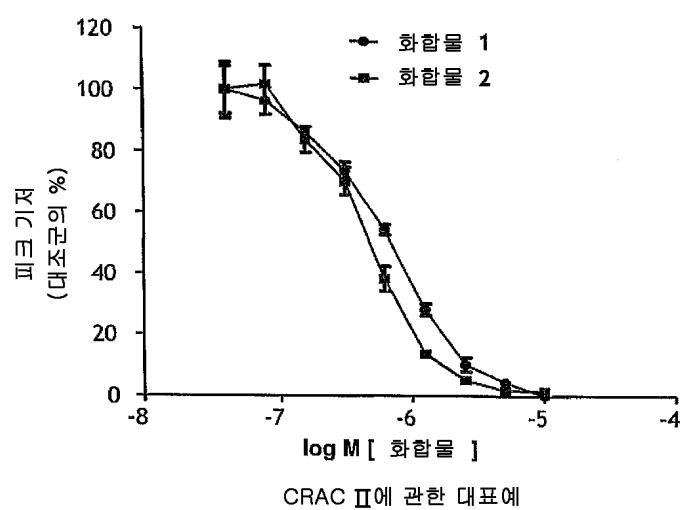
도면12



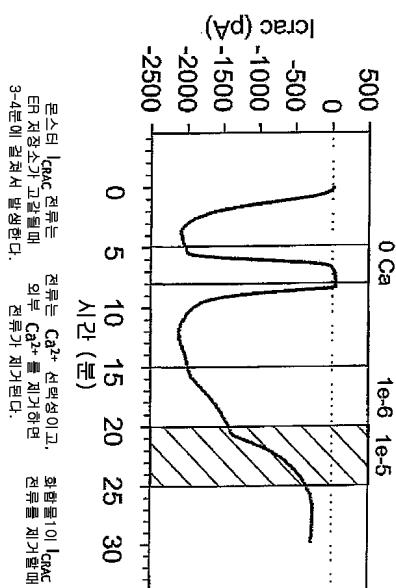
도면13



도면14



## 도면15



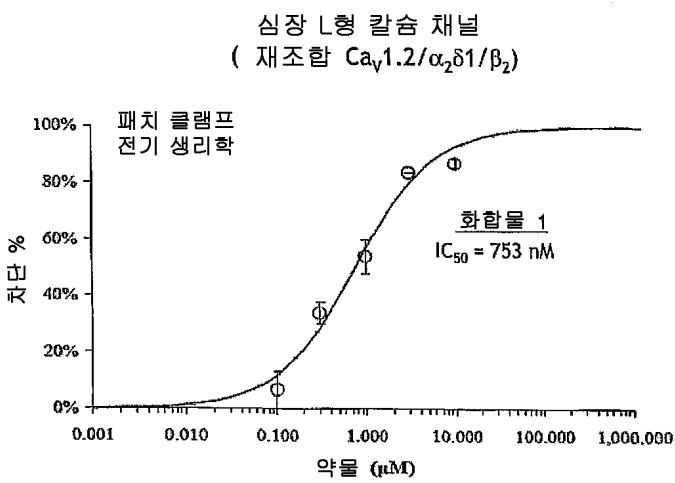
몬스터 L<sub>CRAC</sub> 전류는 ER 저정소가 고갈될때 3-4분에 걸쳐서 발생한다.

전류는 Ca<sup>2+</sup> 선택성이고, 외부 Ca<sup>2+</sup>를 차기하면 전류가 차단된다.

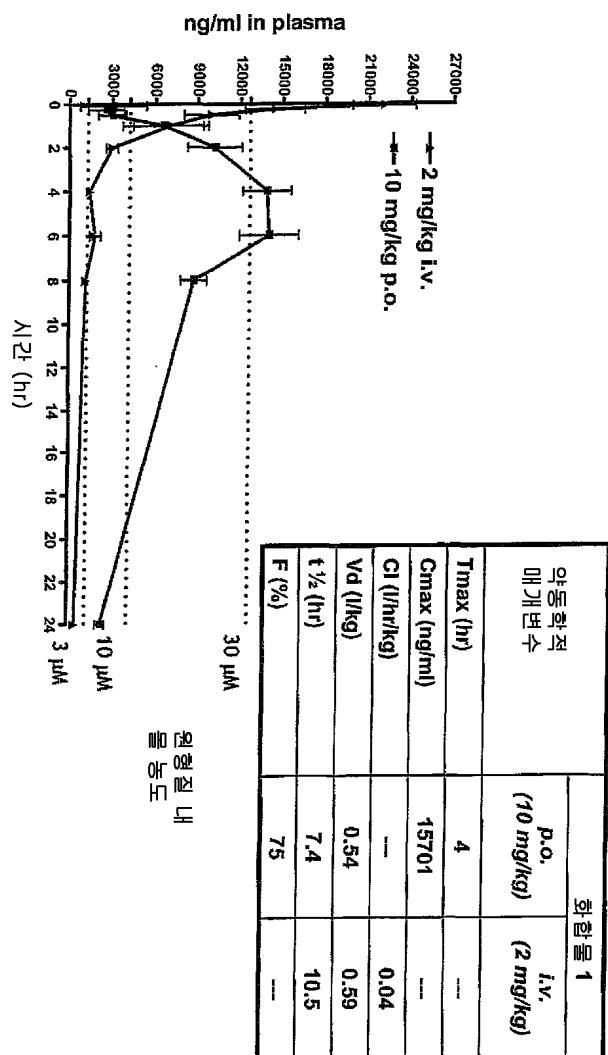
화합물이 I<sub>CRAC</sub> 전류를 차단할때

| 화합물          | 몬스터 L <sub>CRAC</sub> 에 대한 IC <sub>50</sub> |
|--------------|---|
| 화합물 1        | 474 nM                                      |
| 화합물 2        | 412 nM                                      |
| 기준 화합물       |   |
| 2-APB        | 10 μM                                       |
| YM-58483     | 370 nM                                      |
| Synta Cmpd 1 | 870 nM                                      |
| SKF96365     | 2.5 μM                                      |

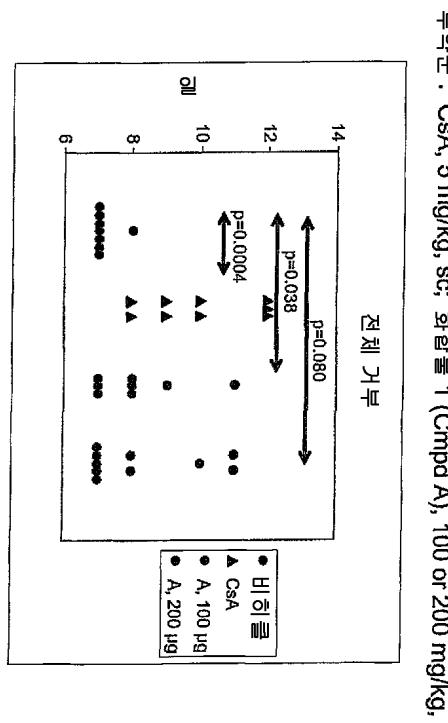
## 도면16



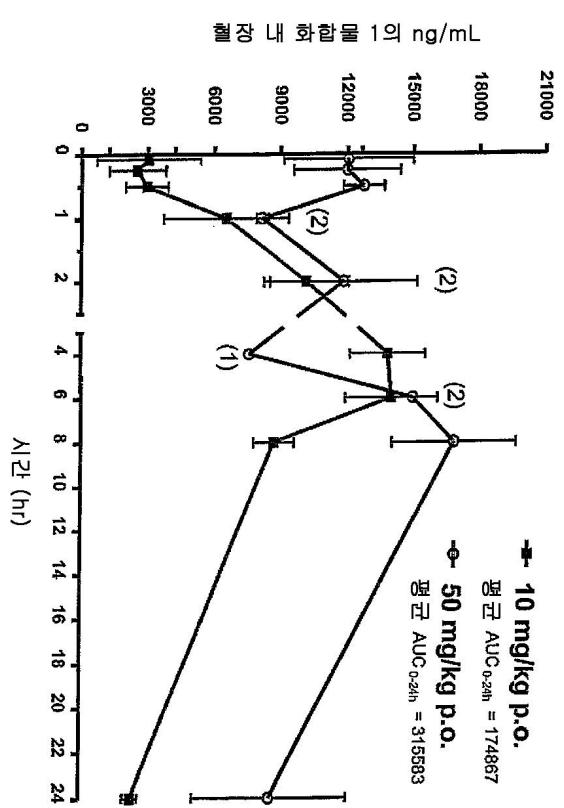
## 도면17



도면18



도면19



도면20

래트(IBM 모델)에서의 DNBS-유도 결장염

| 처치    | 경로 | 투여량           | 대조군에 관한<br>결장 대체증 비율<br>변화 (%) |
|-------|----|---------------|--------------------------------|
| 비아글   | PO | 10 ml/kg x 7  | 0 %                            |
| 솔파살라진 | PO | 300 mg/kg x 7 | (-31 %)                        |
| 화합물 1 | PO | 100 mg/kg x 7 | (-47 %)                        |
|       | PO | 200 mg/kg x 7 | (-42 %)                        |

도면21

