



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0026368
(43) 공개일자 2017년03월08일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 31/4439 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 A61K 31/4439 (2013.01) A61K 31/496 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7035588</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년07월17일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년12월20일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2015/041020</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2016/011420 국제공개일자 2016년01월21일</p> <p>(30) 우선권주장 62/026,006 2014년07월17일 미국(US) 62/053,035 2014년09월19일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인 유니버시티 오브 쉐던 캘리포니아 미국 90015-2477 캘리포니아주 로스앤젤레스 스위트 2300 사우스 올리브 스트리트 1150 유에스씨 스티븐스 센터 포 이노베이션</p> <p>(72) 발명자 가프니, 케빈, 제이. 미국, 캘리포니아 90027, 로스앤젤레스 10, 섀넬 드라이브, 아파트. 4023 로저스, 캐슬린, 이. 미국, 캘리포니아 90815, 이스트 갈레아노 스트리트 롱 비치 4403 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 한인열</p> |
|---|--|

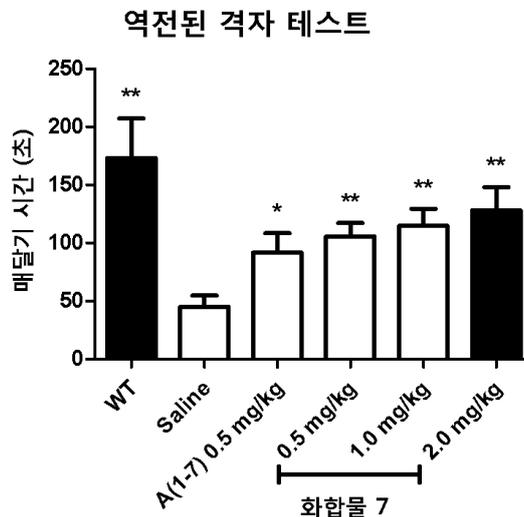
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **근골격 질환들의 치료를 위한 방법들, 화합물들 및 조성물들**

(57) 요약

본 발명은 Mas 작동제들 및/또는 안지오텐신 1-7의 모방체들로서 작용하는 헤테로고리 비-펩타이드성 화합물들의 사용을 포함하는, 유전성 근육병, 신경근 질환, 근육 퇴행위축증, 근육 위축증, 약물-유도성 근육병, 또는 관련된 근육 강도의 감소를 유발하는 질환, 장애 또는 병태를 포함하는, 근골격 질환, 근육 기능이상, 근육-쇠약 질환 또는 장애의 치료를 위한 방법들, 화합물들 및 조성물들을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

(72) 발명자

루이, 스탠, 쥐.

미국, 캘리포니아 92833, 프레이 스트리트 플레톤
2045

디저레가, 지어, 에스.

미국, 캘리포니아 93401, 그린브리어 플레이스 샌
루이스 오비스포 4491

페타시스, 니콜라스, 에이.

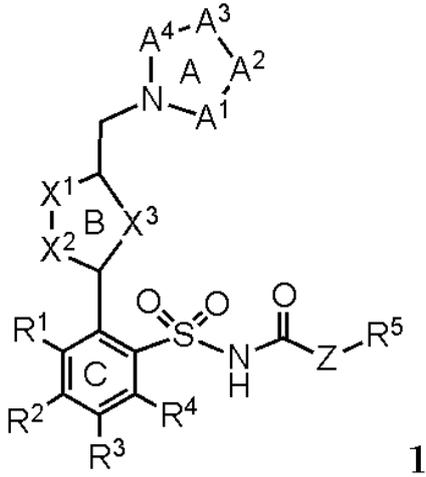
미국, 캘리포니아 91745, 고테라 드라이브 하시엔
다 하이츠 3037

명세서

청구범위

청구항 1

유전성 근육병, 신경근 질환, 근육 퇴행위축증, 근육 위축증, 약물-유도성 근육병, 또는 근육 강도의 감소를 유발하는 질병, 질환, 장애 또는 병태를 포함하는, 근골격 질환, 근육 기능이상 또는 근육-쇠약 질환 또는 장애를 가진 개체를 치료하는 방법으로서, 일반 화학식 1 및 그의 염을 가지는 화합물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법:



여기에서

고리 A는 2개의 비-인접한 질소 또는 산소 원자들의 조합, 또는 3개 또는 4개의 질소 또는 산소 원자들의 조합 중 하나를 포함하는 5개-구성원 또는 6개-구성원을 가진 헤테로아릴 또는 헤테로고리 고리이고;

고리 B는 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 5개-구성원 또는 6개-구성원을 가진 헤테로아릴 고리이고;

고리 C는 선택적으로 치환된 아릴 고리이고;

A¹, A², A³, A⁴는 독립적으로 =N-, -C(=O)-, -C(R^a)=, =C(R^b)-, -C(R^c)(R^d)-N(R^e)-, -C(R^c)(R^d)-O-, 또는 -[C(R^c)(R^d)]_n-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, n은 1 또는 2이고;

X¹-X²는 (R⁶)C-N, N-C(R⁶), N-N, N-O, O-N, N-S 또는 S-N이고;

X³는 (R⁷)C=C(R⁸), O, S, 또는 N(R⁹)이고;

Z는 O, NH 또는 R⁵와의 결합이고;

R^a 및 R^b는 R^a 및 R^b가 결합하여 6개까지의 원자들의 고리도 역시 형성할 수 있는 경우라면, 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 포르밀, 아실, 아실아미도 또는 카르복시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^c 및 R^d는 R^c 및 R^d가 결합하여 6개까지의 원자들의 고리를 역시 형성할 수 있는 경우라면, 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^e는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 알콕시아릴, 아미노아실, 또는 디알킬아미노아실이고;

R¹, R³, R⁴, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴메틸, 헤테로아릴메

틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오드, 시아노, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬 또는 아릴옥시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R²는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴메틸, 헤테로아릴메틸, 알콕시, 트리플루오로메톡시, 퍼플루오로알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬 또는 아릴옥시알킬이고;

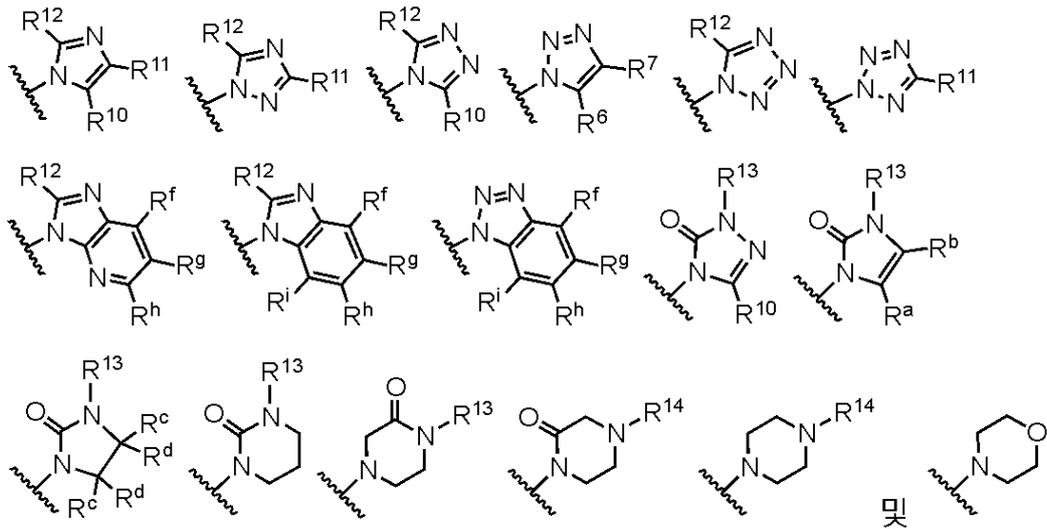
R⁵는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 카르복시알킬, 알콕시알킬, 또는 아릴옥시알킬이고;

R⁹는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 아콕시아실, 아미노아실, 또는 디알킬아미노아실이다.

청구항 2

제 1항에 있어서,

고리 A는



로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법:

여기에서

R¹⁰ 및 R¹¹는 R¹⁰ 및 R¹¹이 결합하여 탄소고리, 헤테로고리, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 역시 형성할 수 있는 경우라면, 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 아릴옥시, 포르밀, 아실, 아실아미노 또는 카르복시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R¹²는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 또는 아실아미노이고;

R¹³는 수소, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

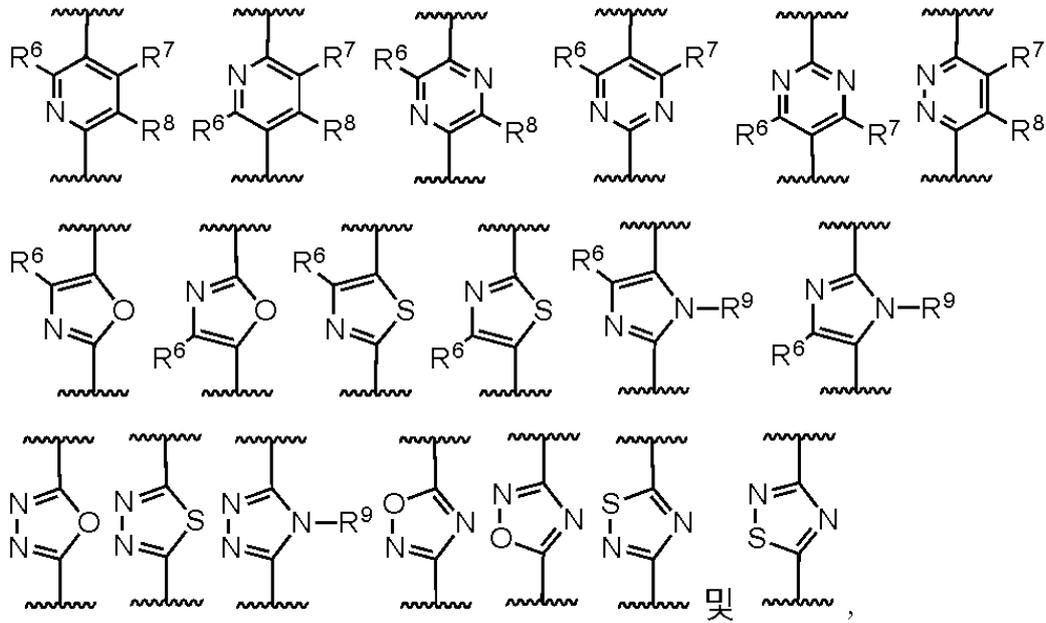
R¹⁴는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 알콕시아실, 아미노아실, 또는 디알킬아미노아실이고;

R^f, R^g, R^h, 및 Rⁱ는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴메틸, 헤테로아릴메틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오드, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬 또는 아릴옥시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

청구항 3

제 1항에 있어서,

고리 B는



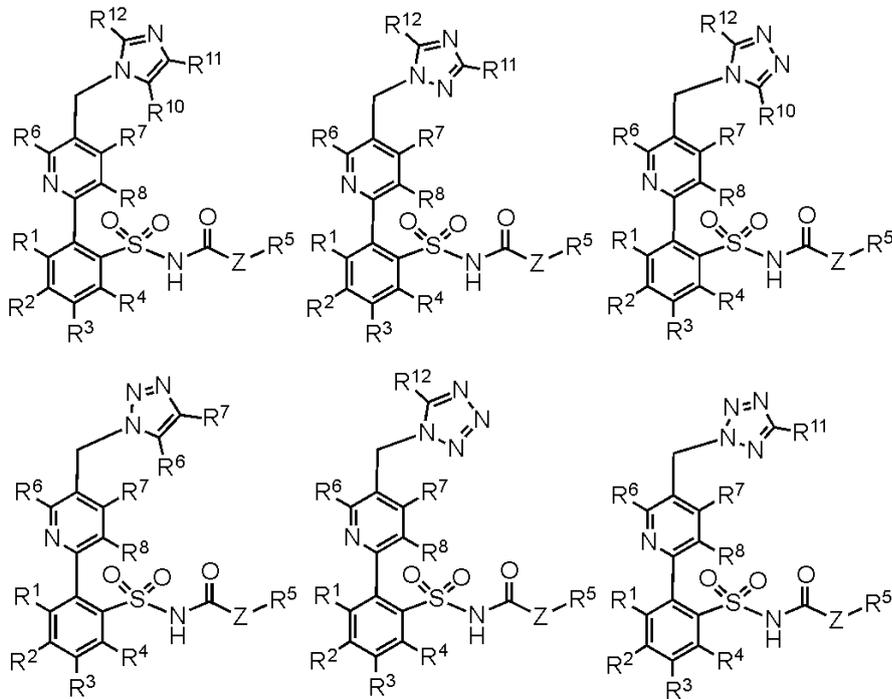
로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법:

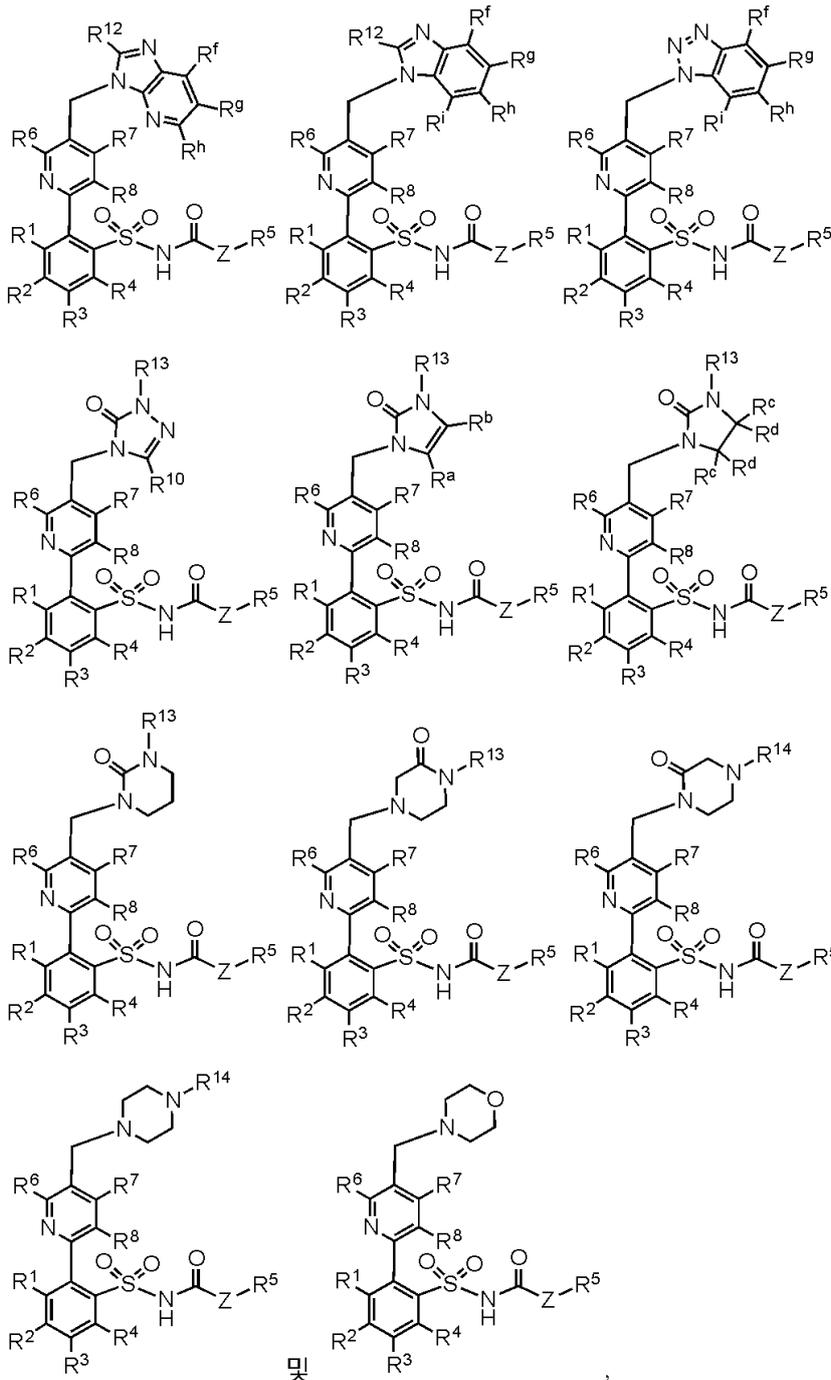
여기에서 R⁶, R⁷, R⁸ 및 R⁹는 일반 화학식 1에서와 같이 정의된다.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 화합물은





로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법:

여기에서

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^a, R^b, R^c, R^d$ 및 Z 는 일반 화학식 1에서와 같이 정의되고,

R^{10} 및 R^{11} 은 R^{10} 및 R^{11} 이 결합하여 탄소고리, 헤테로고리, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 역시 형성할 수 있는 경우라면, 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 포르밀, 아실, 아실아미도 또는 카르복시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^{12} 는 수소, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 또는 아실아미도이고;

R^{13} 는 수소, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R¹⁴는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 알콕시아실, 아미노아실, 또는 디알킬아미노아실이고;

R^f, R^g, R^h 및 Rⁱ는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴메틸, 헤테로아릴메틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오드, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬 또는 아릴옥시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

청구항 5

제 1항에 있어서,

R²는 트리플루오로에톡시인, 방법.

청구항 6

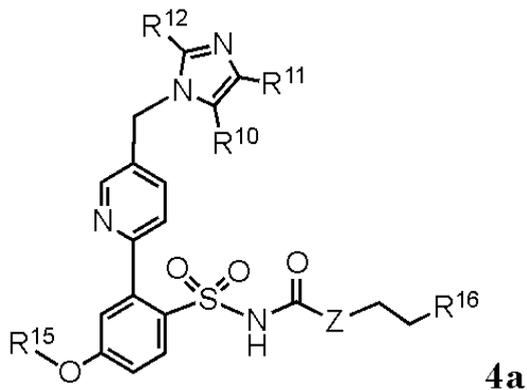
제 1항에 있어서,

Z는 O 또는 NH인, 방법.

청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 화합물은 일반 화학식 4a



를 가지는, 방법:

여기에서

Z는 O 또는 NH이고,

R¹⁰ 및 R¹¹은 R¹⁰ 및 R¹¹이 결합하여 탄소고리, 헤테로고리, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 역시 형성할 수 있는 경우라면, 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 포르밀, 아실, 아실아미도 또는 카르복시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R¹²는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 또는 아실아미도이고;

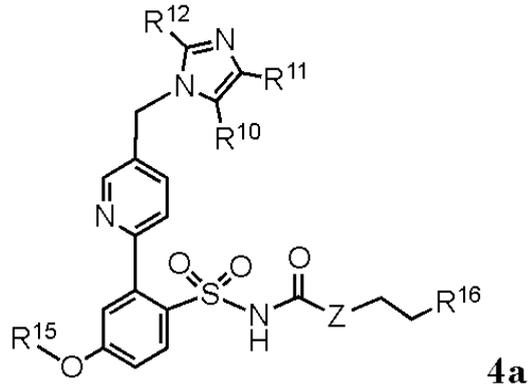
R¹⁵는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴메틸, 헤테로아릴메틸, 트리플루오로메틸 또는 펜타플루오로에틸이고;

R¹⁶은 수소, 하이드록시, 메톡시, 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노이다.

청구항 8

제 1항에 있어서,

상기 화합물은 일반 화학식 4a



를 가지는, 방법:

여기에서

Z는 O 또는 NH이고,

R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²는 수소이고;

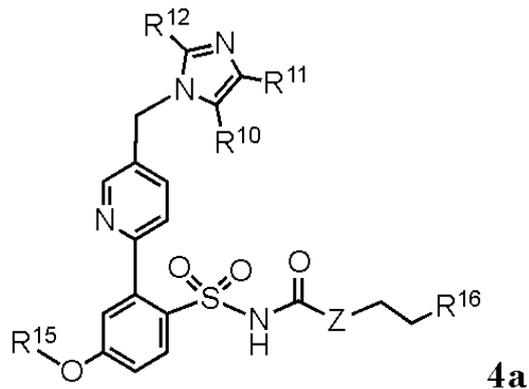
R¹⁵는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴메틸, 헤테로아릴메틸, 트리플루오로메틸 또는 펜타플루오로에틸이고;

R¹⁶은 수소, 하이드록시, 메톡시, 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노이다.

청구항 9

제 1항에 있어서,

상기 화합물은 일반 화학식 4a



를 가지는, 방법:

여기에서

Z는 O 또는 NH이고,

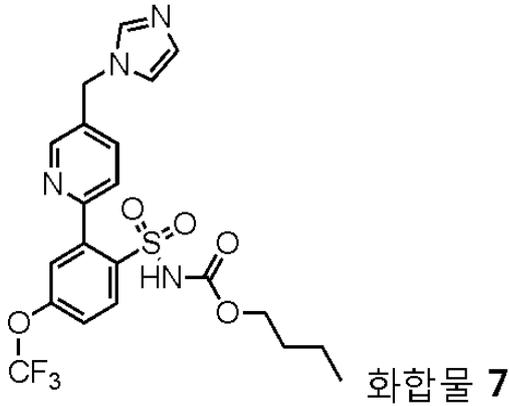
R¹⁰ 및 R¹¹은 R¹⁰ 및 R¹¹이 결합하여 탄소고리, 헤테로고리, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 역시 형성할 수 있는 경우라면, 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 포르밀, 아실, 아실아미도 또는 카르복시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R¹²는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 또는 아실아미도이고;

R¹⁵는 트리플루오로메틸이고; R¹⁶은 에틸이다.

청구항 10

제 1항에 있어서,
상기 화합물은 화학식 7



을 가지는, 방법.

청구항 11

제 1항에 있어서,
상기 제공된 화합물의 양은 근육-쇠약 질환과 관련된 적어도 하나의 증상을 개선하거나, 상기 질환의 적어도 하나의 증상의 발병을 지연하거나 예방하는 데 효과적인, 방법.

청구항 12

제 1항에 있어서,
상기 근골격 질환, 근육 기능이상 또는 근육-쇠약 질환 또는 장애는, 근육 퇴행위축증, 근위축증, X-연관성 골수-연수 근위축증, 듀첸 근육 퇴행위축증, 베커 근육 퇴행위축증, 팔다리-이음뼈 근육 퇴행위축증, 안면건갑상완 근육 퇴행위축증, 선천성 근육 퇴행위축증, 눈인두 근육 퇴행위축증, 말단 근육 퇴행위축증, 근긴장 퇴행위축증 및 에머리-드레이퓨스 근육 퇴행위축증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 관절 또는 골격 변형들이 관여하는 유전성 근육병 또는 신경근 질환인, 방법.

청구항 13

제 1항에 있어서,
상기 근육-쇠약 질환은 근육 퇴행위축증인, 방법.

청구항 14

제 1항에 있어서,
상기 근육-쇠약 질환은 듀첸 근육 퇴행위축증인, 방법.

청구항 15

제 1항에 있어서,
상기 근육-쇠약 질환은 팔다리-이음뼈 근육 퇴행위축증인, 방법.

청구항 16

제 1항에 있어서,

상기 근육-쇠약 질환은 약물-유도성 근육병인, 방법.

청구항 17

제 1항에 있어서,

상기 제공된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 경구적, 비경구적 또는 국소적 투여에 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물로서 제공되는, 방법.

청구항 18

유전성 근육병, 신경근 질환, 근육 퇴행위축증, 근육 위축증, 약물-유도성 근육병, 또는 근육 강도의 감소를 유발하는 질병, 질환, 장애 또는 병태를 포함하는, 근골격 질환, 근육 기능이상 또는 근육-쇠약 질환 또는 장애를 가진 개체를 치료하는 방법으로서, Mas 작동제로서 또는 헵타펩타이드 안지오텐신 1-7의 모방체로서 작용하는 비-펩타이드성 화합물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 Mas 수용체의 작동제들로서 작용하고/거나 헵타펩타이드 안지오텐신 (1-7)을 모방하는 비-펩타이드성 화합물들을 사용하는, 근골격 질환들 또는 장애들 및 관련 병태들 (근육 퇴행위축증, 근육-쇠약증, 근육 기능이상 및 근육 손상 포함)의 치료를 위한 방법들, 화합물들 및 조성물들에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 전체 내용들이 전부 참고문헌으로 통합되어 있는, 2014년 3월 15일에 제출된 PCT 출원 제 PCT/US14/30071호는 레닌-안지오텐신 시스템 (본 명세서에서 "RAS"라고도 역시 약칭됨)의 Mas 수용체를 조정할 수 있고, 안지오텐신 1-7 (본 명세서에서 "A (1-7)"이라고도 역시 약칭됨)이라고 알려진 내인성 Mas 수용체 헵타펩타이드 리간드 Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro의 *시험관내* 및 *생체내* 활성들을 일부 또는 전부 모방할 수 있는 새로운 헤테로아릴 비-펩타이드성 화합물들을 제공하였다. 본 발명은 근육 강도의 감소를 유발하는 질병들, 질환들, 장애들 및 병태들 (본 명세서에서 근골격 질환들, 및 근육 기능이상 및 근육-쇠약 질환들이라고도 역시 약칭됨)의 치료를 위한 이들 화합물들의 용도를 기술하고 있다.

[0003] 신체에서 근육 조직의 일차적인 기능은 힘의 원천을 제공하는 것이다. 근육은 세 가지 유형들로 나누어질 수 있다: 골격근, 심근 및 평활근. 골격근은 힘을 생성할 수 있는 근육 조직이고, 해당 힘을 골격으로 전달하는 것은 호흡, 운동 및 자세 유지를 가능하게 한다. 심근은 심장의 근육이다. 평활근은 혈관 및 내장 벽들의 근육 조직이다. 본 발명의 방법들 및 조성물들은 주로 골격근에, 그리고 심장 기능이상의 전임상 모델들에서 A (1-7)의 발표된 효능으로 심장 근육에 적용되지만 추가적으로 평활근에 긍정적인 영향을 줄 수 있다. "골격근" 및 "골격근들"은 뼈들, 힘줄들 및 관절들과의 상호작용을 가진 근육들로서 정의된다.

[0004] 많은 근골격 질환들이 근육 강도의 감소를 유발하는 것으로 확인되어 왔다. 이들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 유전성 또는 열성 근육병들 (근육 퇴행위축증들과 같음), 근육-쇠약 질환들 (후천성 면역결핍 질환들 [AIDS], 류마티스성 관절염, 암, 만성 폐쇄성 호흡기 질환 [COPD] 및 간경화와 같은 기저 질병들로부터 얻은 결과일 수 있는 카척시아와 같음), 근육 위축 또는 약화의 병태들 (노화의 결과일 수 있는 근육 감소증 (sarcopenia)과 같음), 지속성 불용 (마비, 혼수 상태, 연장된 침상 생활 및 ICU 입원과 같음), 수술에 의해 유도된 허약 (관절 교체 수술과 같음), 약물 유도성 근육병 및 횡문근 용해를 포함한다. 이들 질환들 및 병태들의 근육 병리학은 일부 또는 전부가 면역, 염증 및 섬유 반응들의 조합에 의해 매개된다. 이들 반응들을 차단하고/거나 손상된 조직의 재생을 자극할 수 있는 제제들이 이들 장애들에서 질환 진행을 지연하거나 역전시킬 수 있을 것이다.

[0005] 헵타펩타이드 A (1-7)는 약화된 근육 강도의 질환들로 고생하는 환자들에게 만연하는 많은 질환 상태들에 긍정적인 영향을 주는 것으로 확인되었다. A (1-7)은 심장 섬유화 및 리모델링을 차단하고, 간질성 심근 섬유증 및 근세포 비대의 유의한 감소의 결과를 가져오는 것으로 확인되었다 [Iwata et al., 2005; Grobe et al., 2007]. 최근 연구들은 이들 효과들을 골격근으로 확장하였으며, 근육 퇴행위축증 (본 명세서에서 "MD"라고도 역시 약칭

됨)의 Dmd^{mdx} 및 Sgcd^{-/-} 마우스 모델들 둘 다에서 확인되었다. A (1-7)은 섬유증, 산화적 스트레스를 감소시켰고, Dmd^{mdx} 마우스들에서 TGF-β 신호전달의 억제에 의지하는 근육 강도의 척도들을 개선시켰다 [Acuna et al., 2014; Sabharwal et al., 2012]. 마지막으로, A (1-7)은 줄기세포 활성화를 통하여 조직 재생 및 복구를 용이하게 하는 것으로 확인되었다 [Jarajapu et al., 2013; Durik et al., 2012].

[0006] 안지오텐신 II (Ang II)의 증가된 수준들이 근육 위축 또는 카척시아와 연관된 많은 병태들에서 관찰되고, Ang II가 위축 인자인 것으로 실험적으로 확인되어 왔다 [Sukhanov et al., 2011; Brink et al., 2001]. 소형-펌프를 통해 Ang II가 만성적으로 주입된 마우스들에서, A (1-7)로의 공동-치료는 Ang II의 위축 효과들을 차단하는 것으로 확인되었다 [Cisternas et al., 2015]. 이러한 연구에서, 조직학적으로 A (1-7) 공동-치료가 Ang II 주입 단독으로 관찰된 비복근 근섬유 반경의 감소를 방지하였다. 또한, 무게 테스트의 수행도 (performance)가 Ang II 주입 단독과 비교하여 Ang II/A (1-7) 공동-치료로 증가되었다 [Deacon 2013]. 추가적으로, 엔도톡신-유도성 패혈증의 마우스 모델에서, 리포폴리사카라이드 (LPS)의 단일 주사 이후에 A (1-7)가 주입된 LPS-주사된 마우스들이 운반체가 주입된 LPS-주사된 마우스들과 비교하여 골격근 쇠약에서 유사한 감소 (근섬유 반경, 무게들 테스트 및 분리된 강축-특이적 힘에 의해 측정됨)를 보여주었다 [Morales et al., 2015].

[0007] 이들 전임상 모델들에서 이들 현저한 효과들에도 불구하고, A (1-7) 펩타이드 및 관련된 펩타이드성 유사체들은 그들의 높은 제조 비용 그리고, 전형적으로 비경구적 투여의 경로 (예로, 피하, 근육내 및 정맥내)에 한정되는 제한된 전달 방법들로 인해 그들의 치료적 잠재력에서 제한된다. 따라서, 효과적인 Mas 작용제들 및/또는 근육-쇠약 및 근육 기능이상 질환들을 포함하는 근골격 질환들의 치료에 사용될 수 있는 A (1-7) 모방체들로서 작용하는 소분자 비-펩타이드성 화합물들에 대한 필요성이 존재한다.

[0008] 본 명세서에서 인용된 모든 참고문헌들은 이에 제한되는 것은 아니지만 특허들, 특허 출원들 및 비-특허 문헌을 포함하여, 본 명세서에서 그들의 전부가 참고문헌으로 통합되어 있다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0009] (비특허문헌 0001) Acuna, M. J., Pessina, P., Olguin, H., Cabrera, D., Vio, C. P., Bader, M., ... & Brandan, E. (2014). Restoration of muscle strength in dystrophic muscle by angiotensin-1-7 through inhibition of TGF-β signaling. *Human Molecular Genetics*, 23(5), 1237-1249.

(비특허문헌 0002) Brenman, J. E., Chao, D. S., Xia, H., Aldape, K., & Brecht, D. S. (1995). Nitric oxide synthase complexed with dystrophin and absent from skeletal muscle sarcolemma in Duchenne muscular dystrophy. *Cell*, 82(5), 743-752.

(비특허문헌 0003) Brink M, Price SR, Chrast J, Bailey JL, Anwar A, Mitch WE, Delafontaine P. Angiotensin II induces skeletal muscle wasting through enhanced protein degradation and down-regulates autocrine insulin-like growth factor I. *Endocrinology*. 2001 Apr; 142(4): 1489-96.

(비특허문헌 0004) Cisternas F, Morales MG, Meneses C, Simon F, Brandan E, Abrigo J, Vazquez Y, Cabello-Verrugio C. Angiotensin-(1-7) decreases skeletal muscle atrophy induced by angiotensin II through a Mas receptor-dependent mechanism. *Clin Sci (Lond)*. 2015 Mar; 128(5): 307-19.

(비특허문헌 0005) De Luca, A., Pierno, S., Liantonio, A., Cetrone, M., Camerino, C., Fraysse, B., Mirabella, M., Servidei, S., Ruegg, U.T., & Camerino, D.C. (2003). Enhanced dystrophic progression in mdx mice by exercise and beneficial effects of taurine and insulin-like growth factor-1. *J Pharmacol Exp Ther*, 304(1), 453-463.

(비특허문헌 0006) Deacon, RMJ. Measuring the Strength of Mice. 2013, *J Vis Exp*. 2013; (76): 2610.

(비특허문헌 0007) Durik, M., Seva Pessoa, B., & Roks, A.J. (2012). The renin-angiotensin system, bone marrow and progenitor cells. *Clin Sci (Lond)*, 123(4), 205-23.

(비특허문헌 0008) Grobe, J.L., Mecca, A.P., Lingis, M., Shenoy, V., Bolton, T.A., Machado, J.M., Speth, R.C., Raizada, M.K., & Katovich, M.J. (2007). Prevention of angiotensin II-induced cardiac remodeling by angiotensin-(1-7). *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*,

292(2), H736-42.

(비특허문헌 0009) Heitsch, H. P-thienylbenzylamides as Agonists of Angiotensin-(1-7) Receptors, and Methods of Their Preparation and Use. Aventis Pharma Deutschland Gmbh, assignee. Patent US6538144 B2. 25 Mar. 2003.

(비특허문헌 0010) Heitsch, H., Gabriele W. 1-(p-thienylbenzyl)imidazoles as Agonists of Angiotensin (1-7) Receptors, Processes for Their Preparation, Their Use, and Pharmaceutical Preparations Comprising Them. Patent US6235766 B1. 22 May 2001.

(비특허문헌 0011) Iwata, M., Cowling, R.T., Gurantz, D., Moore, C., Zhang, S., Yuan, J.X., & Greenberg, B.H. (2005) Angiotensin-(1-7) binds to specific receptors on cardiac fibroblasts to initiate antifibrotic and antitrophic effects. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, 289(6), H2356-63.

(비특허문헌 0012) Jarajapu, Y.P., Bhatwadekar, A.D., Caballero, S., Hazra, S., Shenoy, V., Medina, R., Kent, D., Stitt, A.W., Thut, C., Finney, E.M., Raizada, M.K., & Grant, M.B. (2013). Activation of the ACE2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis enhances the reparative function of dysfunctional diabetic endothelial progenitors. Diabetes. 62(4), 1258-69.

(비특허문헌 0013) Klingler, W., Jurkat-Rott, K., Lehmann-Horn, F., & Schleip, R. (2012). The role of fibrosis in Duchenne muscular dystrophy. Acta Myologica, 31(3), 184.

(비특허문헌 0014) Liu, Y., Yan, X., Sun, Z., Chen, B., Han, Q., Li, J., Zhao, R.C. (2007). Flk-1+ adipose-derived mesenchymal stem cells differentiate into skeletal muscle satellite cells and ameliorate muscular dystrophy in mdx mice. Stem Cells Dev, 16(5), 695-706.

(비특허문헌 0015) Morales MG, Olguin H, Di Capua G, Brandan E, Simon F, Cabello-Verrugio C. Endotoxin-induced skeletal muscle wasting is prevented by angiotensin (1-7) through a p38 MAPK dependent mechanism. Clin Sci (Lond). 2015 May 19.

(비특허문헌 0016) National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). 2013. Muscular dystrophy: Hope through research. Available online at: http://www.ninds.nih.gov/disorders/md/detail_md.htm.

(비특허문헌 0017) Petrof, B. J., Shrager, J. B., Stedman, H. H., Kelly, A. M., & Sweeney, H. L. (1993). Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction. Proc Natl Acad Sci U S A, 90(8), 3710-3714.

(비특허문헌 0018) Sabharwal, R., Cicha, M.Z., Sinisterra, R.D., De Sousa, F.B., Santos, R.A., & Chapleau, M. W. (2014). Chronic oral administration of Ang-(1-7) improves skeletal muscle, autonomic and locomotor phenotypes in muscular dystrophy. Clin Sci (Lond). 2014 Jul; 127(2): 101-9.

(비특허문헌 0019) Sukhanov S, Semprun-Prieto L, Yoshida T, Michael Tabony A, Higashi Y, Galvez S, Delafontaine P. Angiotensin II, oxidative stress and skeletal muscle wasting. Am J Med Sci. 2011 Aug; 342(2): 143-7.

(비특허문헌 0020) Wilton, S. D., & Fletcher, S. (2011). Novel compounds for the treatment of Duchenne muscular dystrophy: emerging therapeutic agents. Appl Clin Genet, 4, 29.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 관련 출원들

[0011] 본 출원은 2014년 7월 17일에 제출된 미국 가특허출원 제 62/026,006호 및 2014년 9월 19일에 제출된 미국 가특허출원 제 62/053,035호의 우선권을 주장하고 있다. 둘 다의 출원들의 전체 내용들은 전부가 참고문헌으로 통합

된다.

[0012] 본 출원은 또한 그의 전체 내용들이 전부 참고문헌으로 통합되어 있는, 2014년 3월 15일에 제출된 PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에 관한 것이다.

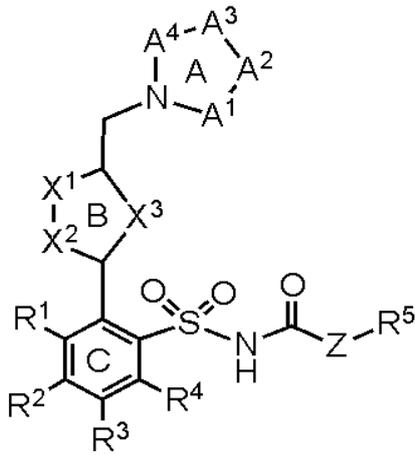
과제의 해결 수단

[0013] 본 발명의 한 가지 관점은 비-펩타이드성 Mas 작동제들 및/또는 A (1-7)의 비-펩타이드성 모방체들을 사용하는, 근육 기능이상 및 근육-쇠약 질환들 또는 장애들 그리고 근육 강도의 감소를 유발하는 관련된 병태들을 포함하는 근골격 질환들의 치료를 위한 방법들, 화합물들 및 조성물들을 제공한다.

[0014] 본 발명의 한 가지 구현예는 Mas 작동제로서 및/또는 헵타펩타이드 A (1-7)의 모방체로서 작용하는 비-펩타이드 성 화합물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 근육 기능이상을 포함하는 근골격 질환들, 그리고 유전성 근육병, 신경근 질환, 근육 위축증, 약물-유도성 근육병, 또는 근육 강도의 감소를 유발하는 질병, 질환, 장애 또는 병태를 포함하는 근육-쇠약 질환들 또는 장애들의 치료를 위한 방법들, 화합물들 및 조성물들을 제공한다.

[0015] 본 발명에 따르면, 제공된 방법들, 화합물들 및 조성물들은 PCT 출원 제 PCT/US14/30071에서 제공된 화합물들 및 조성물들의 사용이 관여한다.

[0016] 한 가지 구현예에서, 본 발명은 유전성 근육병, 신경근 질환, 근육 퇴행위축증, 근육 위축증, 약물-유도성 근육병, 또는 근육 강도의 감소를 유발하는 질병, 질환, 장애 또는 병태를 포함하는, 근골격 질환, 근육 기능이상 또는 근육-쇠약 질환 또는 장애를 가진 개체의 치료 방법으로서, 일반 화학식 1을 가지는 화합물 및 그의 염들의 유효량의 이를 필요로 하는 개체에게 투여 단계를 포함하는, 치료 방법을 제공한다:



1

[0017] 여기에서

[0018]

[0019] 고리 A는 2개의 비-인접한 질소 또는 산소 원자들의 조합, 또는 3개 또는 4개의 질소 또는 산소 원자들의 조합들 중 하나를 포함하는 5개-구성원 또는 6개-구성원을 가진 헤테로아릴 또는 헤테로고리 고리이고;

[0020] 고리 B는 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 5개-구성원 또는 6개-구성원을 가진 헤테로아릴 고리이고;

[0021] 고리 C는 선택적으로 치환된 아릴 고리이고;

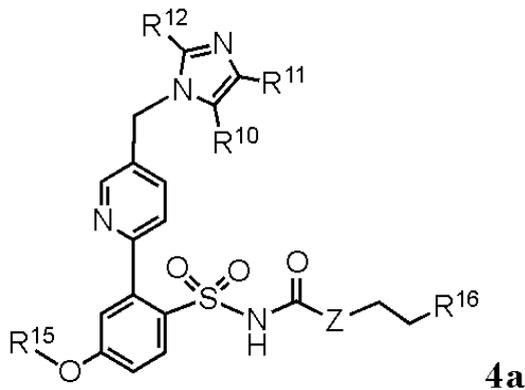
[0022] A¹, A², A³, A⁴는 독립적으로 =N-, -C(=O)-, -C(R^a)=, =C(R^b)-, -C(R^c)(R^d)-N(R^e)-, -C(R^c)(R^d)-O-, 또는 -[C(R^c)(R^d)]_n-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, n은 1 또는 2이고;

[0023] X¹-X²는 (R⁶)C-N, N-C(R⁶), N-N, N-O, O-N, N-S 또는 S-N이고;

[0024] X³는 (R⁷)C=C(R⁸), O, S, 또는 N(R⁹)이고;

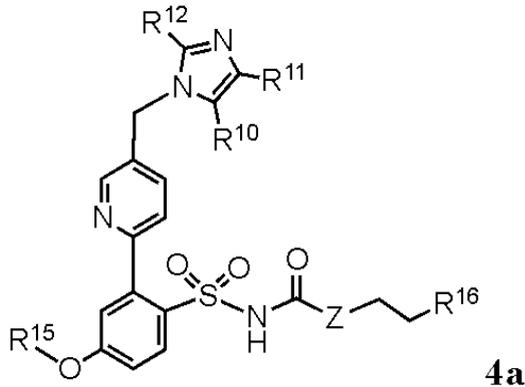
[0025] Z는 O, NH 또는 R⁵와 결합하고;

- [0026] R^a 및 R^b 는 R^a 및 R^b 가 결합하여 6개까지의 원자들의 고리도 역시 형성할 수 있는 경우라면, 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 포르밀, 아실, 아실아미도 또는 카르복시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0027] R^c 및 R^d 는 R^c 및 R^d 가 결합하여 6개까지의 원자들의 고리를 역시 형성할 수 있는 경우라면, 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0028] R^e 는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 알콕시아릴, 아미노아실, 또는 디알킬아미노아실이고;
- [0029] R^1, R^3, R^4, R^6, R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴메틸, 헤테로아릴메틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오드, 시아노, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬 또는 아릴옥시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0030] R^2 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴메틸, 헤테로아릴메틸, 알콕시, 트리플루오로메톡시, 퍼플루오로알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬 또는 아릴옥시알킬이고;
- [0031] R^5 는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 카르복시알킬, 알콕시알킬, 또는 아릴옥시알킬이고;
- [0032] R^9 는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 아콕시아실, 아미노아실, 또는 디알킬아미노아실이다.
- [0033] 두 번째 구현예에서, 제공된 방법은 상기에 정의된 바와 같은 일반 화학식 1을 가지는 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체의 유효량을 포함하는 약제학적 조성물의 이를 필요로 하는 개체에게 투여를 포함한다.
- [0034] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 유전성 근육병, 신경근 질환, 근육 퇴행위축증, 근육 위축증, 약물-유도성 근육병, 또는 근육 강도의 감소를 유발하는 질병, 질환, 장애 또는 병태를 포함하는, 근골격 질환, 근육 기능이상 또는 근육-쇠약 질환 또는 장애를 가진 개체의 치료 방법으로서, 일반 화학식 1을 가지는 화합물 및 그의 염들의 유효량의 이를 필요로 하는 개체에게 투여 단계를 포함하는, 치료 방법을 제공한다:



- [0035] .
- [0036] 여기에서
- [0037] Z는 O 또는 NH이고,
- [0038] R^{10} 및 R^{11} 은 R^{10} 및 R^{11} 이 결합하여 탄소고리, 헤테로고리, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 역시 형성할 수 있는 경우라면, 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 포르밀, 아실, 아실아미도 또는 카르복시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0039] R^{12} 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 또는 아실아미도이고;
- [0040] R^{15} 는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴메틸, 헤테로아릴메틸, 트리플루오로메틸 또는 펜타플루오로에틸이고;
- [0041] R^{16} 은 수소, 하이드록시, 메톡시, 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노이다.

[0042] 또한 바람직한 구현예에서, 본 발명은 유전성 근육병, 신경근 질환, 근육 퇴행위축증, 근육 위축증, 약물-유도성 근육병, 또는 근육 강도의 감소를 유발하는 질병, 질환, 장애 또는 병태를 포함하는, 근골격 질환, 근육 기능이상 또는 근육-쇠약 질환 또는 장애를 가진 개체의 치료 방법으로서, 일반 화학식 1을 가지는 화합물 및 그의 염들의 유효량의 이를 필요로 하는 개체에게 투여 단계를 포함하는, 치료 방법을 제공한다:



[0043]

[0044] 여기에서

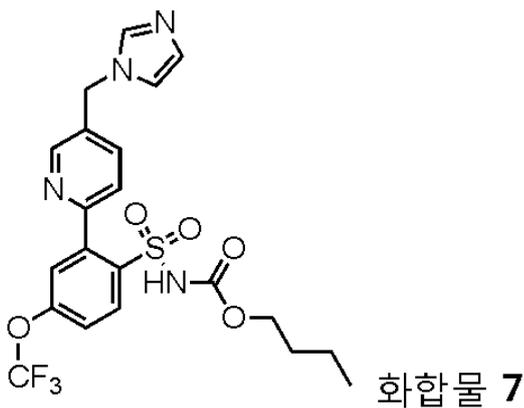
[0045] Z는 O 또는 NH이고,

[0046] R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²는 수소이고;

[0047] R¹⁵는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴메틸, 헤테로아릴메틸, 트리플루오로메틸 또는 펜타플루오로에틸이고;

[0048] R¹⁶은 수소, 하이드록시, 메톡시, 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노이다.

[0049] 대표적인 구현예에서, 본 발명은 유전성 근육병, 신경근 질환, 근육 퇴행위축증, 근육 위축증, 약물-유도성 근육병, 또는 근육 강도의 감소를 유발하는 질병, 질환, 장애 또는 병태를 포함하는, 근골격 질환, 근육 기능이상 또는 근육-쇠약 질환 또는 장애를 가진 개체의 치료 방법으로서, 화학식 7을 가지는 화합물 및 그의 염들의 유효량의 이를 필요로 하는 개체에게 투여 단계를 포함하는, 치료 방법을 제공한다.



[0050]

[0051] 각각의 구현예에서 제공된 화합물의 양은 일반적으로 근육-쇠약 질환과 관련된 적어도 하나의 증상을 개선하거나, 질환의 적어도 하나의 증상의 발병을 지연하거나 예방하는 데 효과적인 양이어야 한다.

[0052] 각각의 구현예에서 제공된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 상기 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 경구적, 비경구적 또는 국소적 투여에 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물로서 제공될 수 있다.

[0053] 한 가지 구현예에서, 근육-쇠약 질환은 바람직하게 근육 퇴행위축증, 근위축증, X-연관성 골수-연수 근위축증, 듀첸 근육 퇴행위축증, 베커 근육 퇴행위축증, 팔다리-이음뼈 근육 퇴행위축증, 안면견갑상완 근육 퇴행위축증, 선천성 근육 퇴행위축증, 눈인두 근육 퇴행위축증, 말단 근육 퇴행위축증, 근긴장 퇴행위축증 및 에머리-드레이

푸스 근육 퇴행위축증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 관절 또는 골격 변형들이 관여하는 유전성 근육병 또는 신경근 질환이다.

[0054] 소정의 구현예들에서, 근육-쇠약 질환은 근육 퇴행위축증, 듀첸 근육 퇴행위축증, 베커 근육 퇴행위축증, 팔다리-이음뼈 근육 퇴행위축증, 안면건갑상완 근육 퇴행위축증, 선천성 근육 퇴행위축증, 눈인두 근육 퇴행위축증, 말단 근육 퇴행위축증, 근긴장 퇴행위축증 및 에머리-드레이푸스 근육 퇴행위축증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 유전성 근육병이다.

[0055] **정의들**

[0056] 달리 정의되지 않는 경우라면, 본 명세서에서 사용된 모든 기술학적 및 과학적 용어들은 당업자에 의해 공통적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 가진다. 모든 특허들, 출원들, 공개된 출원들 및 기타 출판물들은 그들의 전부가 참고문헌으로 통합된다. 본 명세서에서 용어에 대한 다수의 정의들이 존재하는 경우에, 달리 진술되지 않은 경우라면 본 섹션에서의 정의들이 통제한다.

[0057] 본 명세서에서 사용되는 바, 명명법 알킬, 알콕시, 카르보닐 등은 화학적 기술분야의 당업자들에 의해 일반적으로 이해되는 바와 같이 사용된다. 본 명세서에서 사용되는 바, 알킬기들은 약 20개까지의 탄소들, 또는 1개 내지 16개의 탄소들을 포함하는 직쇄, 분지쇄 및 고리 알킬 라디칼들을 포함할 수 있다. 대표적인 알킬기들로는 본 명세서에서 이에 제한되는 것은 아니지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, 세크-부틸, 터르-부틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 테르-펜틸 및 이소헥실을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바, 저급 알킬은 약 1개 또는 약 2개의 탄소들부터 약 6개까지의 탄소들을 가지는 탄소 사슬들을 말한다. 적합한 알킬기들은 포화 또는 미포화될 수 있다. 또한, 알킬은 하나 이상의 탄소들 상에서 C1-C15 알킬, 알릴, 알레닐, 알케닐, C3-C7 헤테로고리, 아릴, 할로, 하이드록시, 아미노, 시아노, 옥소, 티오, 알콕시, 포르밀, 카르복시, 카르복사미도, 포르포릴, 포스포네이트, 포스포아미도, 설퍼닐, 알킬설퍼네이트, 아릴설퍼네이트 및 설퍼아마이드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 치환기들로도 역시 한 번 이상 치환될 수 있다. 추가적으로, 알킬기는 10개까지의 헤테로원자들, 소정의 구현예들에서 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 또는 9개의 헤테로원자 치환기들을 포함할 수 있다. 적합한 헤테로원자들로는 질소, 산소, 황 및 인을 포함한다.

[0058] 본 명세서에서 사용되는 바, "고리알킬"은 단일- 또는 다중고리 고리계, 소정의 구현예들에서 3개 내지 10개의 탄소 원자들, 다른 구현예들에서 3개 내지 6개 탄소 원자들의 고리계를 말한다. 고리알킬기의 고리계들은 융합된, 브리지 결합된 또는 나선-연결된 방식으로 다함께 결합될 수 있는 1개 고리 또는 2개 이상의 고리들로 구성될 수 있다.

[0059] 본 명세서에서 사용되는 바, "아릴"은 3개부터 16개까지의 탄소 원자들을 포함하는 방향족 단일고리 또는 다중고리 기들을 말한다. 본 명세서에서 사용되는 바, 아릴기들은 10개까지의 헤테로원자들, 소정의 구현예들에서, 1개, 2개, 3개, 또는 4개의 헤테로원자들을 포함할 수 있는 아릴 라디칼들이다. 아릴기는 아릴기 또는 저급 알킬기로 한 번 이상, 소정의 구현예들에서 1번 내지 3번 또는 4번 선택적으로 치환될 수 역시 있고, 이것은 다른 아릴 또는 고리알킬 고리들과도 역시 융합될 수 있다. 적합한 아릴기들로는 예를 들면 페닐, 나프틸, 토릴, 이미다조릴, 피리딜, 피롤릴, 티에닐, 피리미딜, 티아조릴 및 퓨릴 기들을 포함한다.

[0060] 본 명세서에서 사용되는 바, 고리는 고리가 수소, 알킬, 알릴, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 염소, 요오드, 브로모, 플루오로, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 카르복시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 카르복사미노, 시아노, 옥소, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 아실티오, 알킬설퍼네이트, 아릴설퍼네이트, 포스포릴, 포스포네이트, 포스포아미도 및 설퍼닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 치환기들을 가질 수 있는 경우라면, 또한 고리가 탄소고리, 헤테로고리, 아릴 또는 헤테로아릴 고리들을 포함하는 하나 이상의 융합된 고리들도 역시 포함할 수 있는 경우라면, 하나 이상의 질소, 산소, 황 또는 인 원자들을 포함할 수 있는 20개까지의 원자들을 가지는 것으로서 정의된다.

[0061] 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 가지는 분지쇄 또는 미분지쇄 탄화수소를 말한다.

[0062] 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중결합을 가지는 분지쇄 또는 미분지쇄 탄화수소를 말한다.

[0063] 용어 "카르복시"는 -CO₂H 기를 말한다.

[0064] 용어 "하이드록시"는 -OH 기를 말한다.

[0065] 용어 "알콕시"는 화학식 R-O-의 기를 말하고, 여기에서 R은 본 명세서에서 정의된 바 "알킬"이다.

- [0066] 용어 "탄소고리"는 포화, 모노-미포화 또는 폴리-미포화될 수 있는 비-방향족 안정한 3개- 내지 8개-구성원을 가진 탄소 고리를 말한다.
- [0067] 용어 "아미노"는 일차, 이차 또는 삼차 아미노기들을 포함한다.
- [0068] 용어 "시아노"는 -CN 기를 말한다.
- [0069] 본 명세서에서 사용되는 바, "헤테로아릴"은 단일고리 또는 다중고리 방향족 고리계를 말하고, 소정의 구현예들에서 고리계에서 하나 이상, 한 가지 구현예에서는 1개 내지 4개의 원자들이 헤테로원자이고, 즉 탄소가 아닌 원소는 이에 제한되는 것은 아니지만 질소, 산소 또는 황을 포함하는, 약 4개 내지 약 15개의 구성원들의 고리계를 말한다. 헤테로아릴기는 벤젠 고리와 선택적으로 융합될 수 있다. 헤테로아릴기들로는 이에 제한되는 것은 아니지만, 퓨릴, 이미다조릴, 피롤리디닐, 피리미디닐, 트리아조릴, 테트라조릴, 티에닐, 피리딜, 피롤릴, N-메틸피롤릴, 퀴노리닐 및 이소퀴노리닐을 포함한다.
- [0070] 본 명세서에서 사용되는 바, "헤테로고리 (heterocyclyl)"는 단일고리 또는 다중고리 비-방향족 고리계를 말하고, 한 가지 구현예에서 고리계에서 하나 이상의 원자들, 소정의 구현예에서는 1개 내지 3개의 원자들이 헤테로원자이고, 즉 탄소가 아닌 원소는 이에 제한되는 것은 아니지만 질소, 산소 또는 황을 포함하는, 약 3개 내지 약 10개의 구성원들, 또 다른 구현예에서 4개 내지 7개의 구성원들, 심화 구현예에서 5개 내지 6개의 구성원들의 고리계를 말한다. 헤테로원자(들)가 질소인 구현예들에서, 질소는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 고리알킬, 헤테로고리, 고리알킬알킬, 헤테로고리알킬, 아실, 구아니디노로 선택적으로 치환되거나, 질소가 사가화되어 치환기들이 상기와 같이 선택되는 암모니움 기를 형성할 수 있다.
- [0071] 본 명세서에서 사용되는 바, "아르알킬"은 알킬의 수소 원자들의 1개가 아릴기로 치환되는 알킬기를 말한다.
- [0072] 본 명세서에서 사용되는 바, "할로", "할로겐" 또는 "할라이드"는 F, Cl, Br 또는 I를 말한다.
- [0073] 본 명세서에서 사용되는 바, "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자들이 할로겐으로 치환되는 알킬기를 말한다. 이러한 기들로는 이에 제한되는 것은 아니지만, 클로로메틸 및 트리플루오로메틸을 포함한다.
- [0074] 본 명세서에서 사용되는 바, "아릴옥시"는 RO-를 말하고, 여기에서 R은 페닐과 같은 저급 아릴을 포함하는 아릴이다.
- [0075] 본 명세서에서 사용되는 바, "아실"은 -COR 기를 말하고, 예를 들면 알킬카르보닐, 고리알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 또는 헤테로아릴카르보닐들을 포함하고 이들 모두는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0076] 본 명세서에서 사용되는 바, "개체"는 동물, 전형적으로 환자와 같은 사람을 포함하는 포유동물이다.
- [0077] 본 명세서에서 사용되는 바, 임의의 보호기들, 아미노산들 및 기타 화합물들을 위한 약어들은 달리 표시되지 않은 경우라면, 그들의 공통적인 사용도, 인지된 약어들, 또는 생화학적 명명법에 관한 IUPAC-IUB 위원회에 따른다 (IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (1972) *Biochem. II*:942-944 참조).
- [0078] 본 명세서에서 사용되는 바, 화합물의 약제학적으로 허용가능한 유도체들은 염들, 에스테르들, 에놀 에테르들, 에놀 에스테르들, 아세탈들, 케탈들, 오소에스테르들, 헤미아세탈들, 헤미케탈들, 산들, 염기들, 용매물들, 수화물들 또는 그의 프로드러그들을 포함한다. 이러한 유도체들은 이러한 유도체화를 위한 기지의 방법들을 사용하여 당업자들에 의해 바로 제조될 수 있다. 생산된 화합물들은 실질적인 독성 효과들이 없이도 동물들 또는 인간들에게 투여될 수 있고 약제학적으로 활성을 가지거나 프로드러그들이다. 약제학적으로 허용가능한 염들로는 이에 제한되는 것은 아니지만, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로케인, 콜린, 암모니아, 디에탄올아민 및 다른 하이드록시알킬아민들, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 프로케인, N-벤질펜에틸아민, 1-파라-클로로벤질-2-피롤리딘-1'-일-메틸벤지미다졸, 디에틸아민과 다른 알킬아민들, 피페라진 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄과 같은 이에 제한되지 않는 아민 염들; 리튬, 포타슘 및 소듐과 같은 이에 제한되지 않는 알칼리 금속 염들; 바륨, 칼슘 및 마그네슘과 같은 이에 제한되지 않는 알칼리 토금속 염들; 아연과 같은 이에 제한되지 않는 전이금속 염들; 및 소듐 하이드록겐 포스페이트 및 디소듐 포스페이트와 같은 이에 제한되지 않는 기타 금속 염들을 포함하고; 또한 이에 제한되는 것은 아니지만, 염산들 및 설페이트들과 같은 이에 제한되지 않는 무기산들의 염들; 및 아세테이트들, 락테이트들, 말레이트들, 타르트레이트들, 시트레이트들, 아스코베이트들, 숙시네이트들, 부틸레이트들, 발레레이트들 및 퓨마레이트들과 같은 이에 제한되지 않는 유기산들의 염들도 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 에스테르들로는 이에 제한되는 것은 아니지만, 카르복실산들, 포스포산들, 포스핀산들, 설펡산들, 설펡산들 및 보론산들을 포함하는 제한되지 않는 산성 기들의 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 고리알킬 및 헤테로고리 에스테르들을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한

에놀 에테르들로는 이에 제한되는 것은 아니지만, 화학식 C=C(OR)의 유도체들을 포함하고, 여기에서 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 고리알킬 또는 헤테로고리이다. 약제학적으로 허용가능한 에놀 에스테르들로는 이에 제한되는 것은 아니지만, 화학식 C=C(OC(O)R)의 유도체들을 포함하고, 여기에서 R은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 고리알킬 또는 헤테로고리이다. 약제학적으로 허용가능한 용매물들 및 수화물들은 하나 이상의 용매 또는 물 분자들, 또는 1개 내지 약 100개, 또는 1개 내지 약 10개, 또는 1개 내지 약 2개, 3개 또는 4개의 용매 또는 물 분자들과 화합물의 복합체들이다.

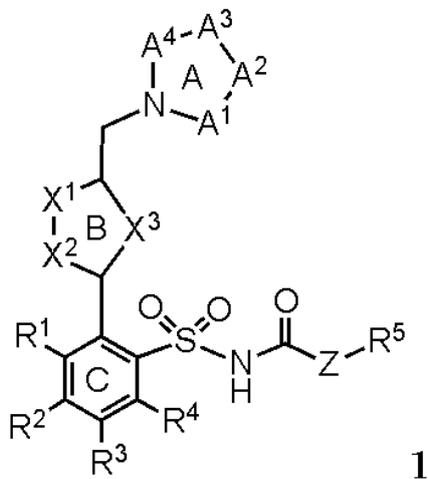
[0079] **화합물들, 조성물들 및 치료 방법들**

[0080] PCT 출원 제 PCT/US14/30071호는 레닌-안지오텐신 시스템 (RAS)의 Mas 수용체를 조정할 수 있고/거나 내인성 Mas 수용체 리간드 A (1-7)의 시험관내 및 생체내 활성들을 일부 또는 전부 모방할 수 있는 새로운 비-펩타이드성 화합물들 및 조성물들을 제공하였다. 본 발명은 근육 강도의 감소를 유발하는 질병들, 질환들, 장애들 및 병태들 (본 명세서에서 근육-쇠약 질환들이라고도 역시 약칭됨)의 치료를 위한 화합물들 및 조성물들의 용도를 기술하고 있다.

[0081] 본 발명은 근육 기능이상을 포함하는 근골격 질환들 그리고 유전성 근육병, 신경근 질환, 근육 위축증, 약물-유도성 근육병, 또는 근육 강도의 감소를 유발하는 질병, 질환, 장애 또는 병태를 포함하는, 근육-쇠약 질환들 또는 장애들의 치료를 위한 방법들, 화합물들 및 조성물들로서, Mas 작동제로서 또는 A (1-7)의 모방체로서 작용하는 비-펩타이드성 화합물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법들, 화합물들 및 조성물들을 제공하였다. PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 제공된 화합물들 및 조성물들은 근육 강도를 증가시키고, 염증을 감소시키며, 듀첸 근육 퇴행위축증 (DMD)의 설치류 모델의 근육 조직에서 재생을 자극할 수 있다. 따라서, PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에 기술된 화합물들 및 조성물들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 근육 퇴행위축증 (예로, 듀첸 퇴행위축증, 베커 퇴행위축증, 팔다리-이음뼈 근육 퇴행위축증), 선천성 근육병들, 염증성 근육병들, 미토콘드리아 근육병들 (예로, 케언스-세이어 증후군), 봉합체 근염 (예로, 산발성 봉합체 근염 및 유전성 봉합체 근육병), 대사성 근육병들, 신경근 질환 (예로, 파킨슨 질환, 근위축성 측삭 경화증), 심근병, 심근 검색증, 협심증, 약물-유도성 근육병 및 횡문근 용해, 근육 위축증 (예로, 불용성 근육 위축증, 근육 감소증 및 카렉시아), 패혈증, 통증 (snakebite) 및 요실금과 연관된 근육 기능이상 및 쇠약증을 치료하는 데도 역시 유용하다. 추가적으로, 본 발명의 방법들은 개체에서 근육 강도, 근육 질량 또는 근육 내성을 증가시키고, 근육 피로를 감소시키는 데 사용될 수 있다.

[0082] 따라서, 본 발명의 한 가지 관점은 비-펩타이드성 Mas 작동제들 및/또는 A (1-7)의 비-펩타이드성 모방체들을 사용하는, 근육-쇠약 질환들 또는 장애들 및 관련된 병태들의 치료 방법들을 제공한다.

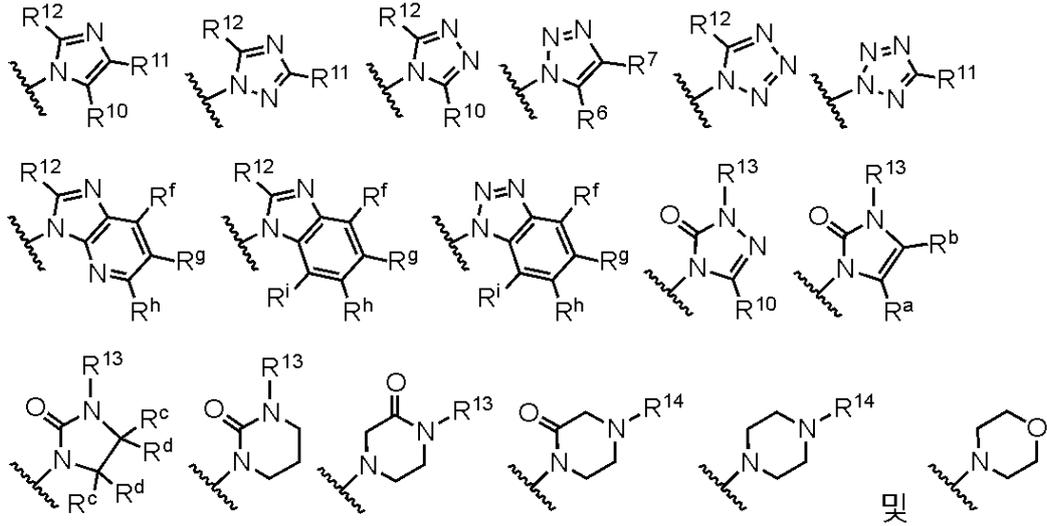
[0083] 한 가지 구현예에서, 본 발명은 유전성 근육병, 신경근 질환, 근육 퇴행위축증, 근육 위축증, 약물-유도성 근육병, 또는 근육 강도의 감소를 유발하는 질병, 질환, 장애 또는 병태를 포함하는, 근골격 질환, 근육 기능이상 또는 근육-쇠약 질환 또는 장애를 가진 개체를 치료하는 방법으로서, 일반 화학식 1



[0084] 을 가지는 화합물 및 그의 염들의 유효량의 이를 필요로 하는 개체에게 투여 단계를 포함하는, 방법들을 제공한다:

- [0086] 여기에서
- [0087] 고리 A는 2개의 비-인접한 질소 또는 산소 원자들의 조합, 또는 3개 또는 4개의 질소 또는 산소 원자들의 조합 둘 중 하나를 포함하는 5개-구성원 또는 6개-구성원을 가진 헤테로아릴 또는 헤테로고리 고리이고;
- [0088] 고리 B는 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 5개-구성원 또는 6개-구성원을 가진 헤테로아릴 고리이고;
- [0089] 고리 C는 선택적으로 치환된 아릴 고리이고;
- [0090] A^1 , A^2 , A^3 , A^4 는 독립적으로 $=N-$, $-C(=O)-$, $-C(R^a)=$, $=C(R^b)-$, $-C(R^c)(R^d)-N(R^e)-$, $-C(R^c)(R^d)-O-$, 또는 $-[C(R^e)(R^d)]_n-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, n은 1 또는 2이고;
- [0091] X^1-X^2 는 $(R^6)C-N$, $N-C(R^6)$, $N-N$, $N-O$, $O-N$, $N-S$ 또는 $S-N$ 이고;
- [0092] X^3 는 $(R^7)C=C(R^8)$, O , S , 또는 $N(R^9)$ 이고;
- [0093] Z는 O , NH 또는 R^5 와 결합하고;
- [0094] R^a 및 R^b 는 R^a 및 R^b 가 결합하여 6개까지의 원자들의 고리도 역시 형성할 수 있는 경우라면, 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 포르밀, 아실, 아실아미도 또는 카르복시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0095] R^c 및 R^d 는 R^c 및 R^d 가 결합하여 6개까지의 원자들의 고리를 역시 형성할 수 있는 경우라면, 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0096] R^e 는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 알콕시아릴, 아미노아실, 또는 디알킬아미노아실이고;
- [0097] R^1 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴메틸, 헤테로아릴메틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오드, 시아노, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬 또는 아릴옥시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0098] R^2 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴메틸, 헤테로아릴메틸, 알콕시, 트리플루오로메톡시, 퍼플루오로알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬 또는 아릴옥시알킬이고;
- [0099] R^5 는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 하이드록시알킬, 카르복시알킬, 알콕시알킬, 또는 아릴옥시알킬이고;
- [0100] R^9 는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 아콕시아실, 아미노아실, 또는 디알킬아미노아실이다.
- [0101] 일정 바람직한 구현예들에서, R^2 는 트리플루오로메톡시이다.
- [0102] 다른 바람직한 구현예들에서, Z는 O 또는 NH 이다.

[0103] 대표적인 구현예들에서, 고리 A는 이에 제한되는 것은 아니지만,



[0104]

[0105] 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 고리를 포함한다:

[0106] 여기에서

[0107] R¹⁰ 및 R¹¹는 R¹⁰ 및 R¹¹이 결합하여 탄소고리, 헤테로고리, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 역시 형성할 수 있는 경우라면, 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 포르밀, 아실, 아실아미도 또는 카르복시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

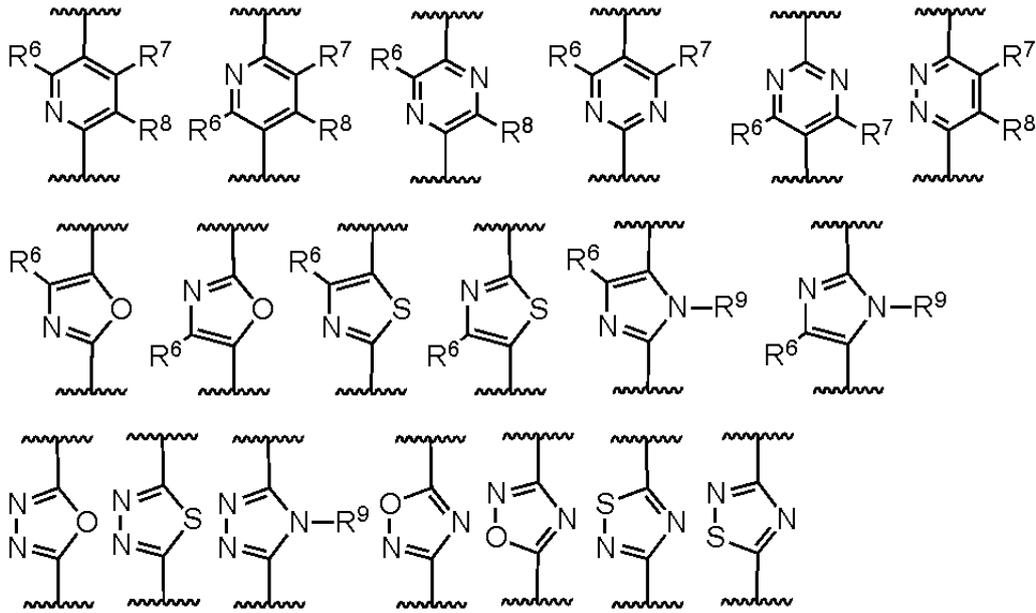
[0108] R¹²는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 또는 아실아미도이고;

[0109] R¹³는 수소, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0110] R¹⁴는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 알콕시아실, 아미노아실, 또는 디알킬아미노아실이고;

[0111] R^f, R^g, R^h, 및 Rⁱ는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴메틸, 헤테로아릴메틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오드, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬 또는 아릴옥시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0112] 다른 대표적인 구현예들에서, 고리 B는 이에 제한되는 것은 아니지만,



[0113]

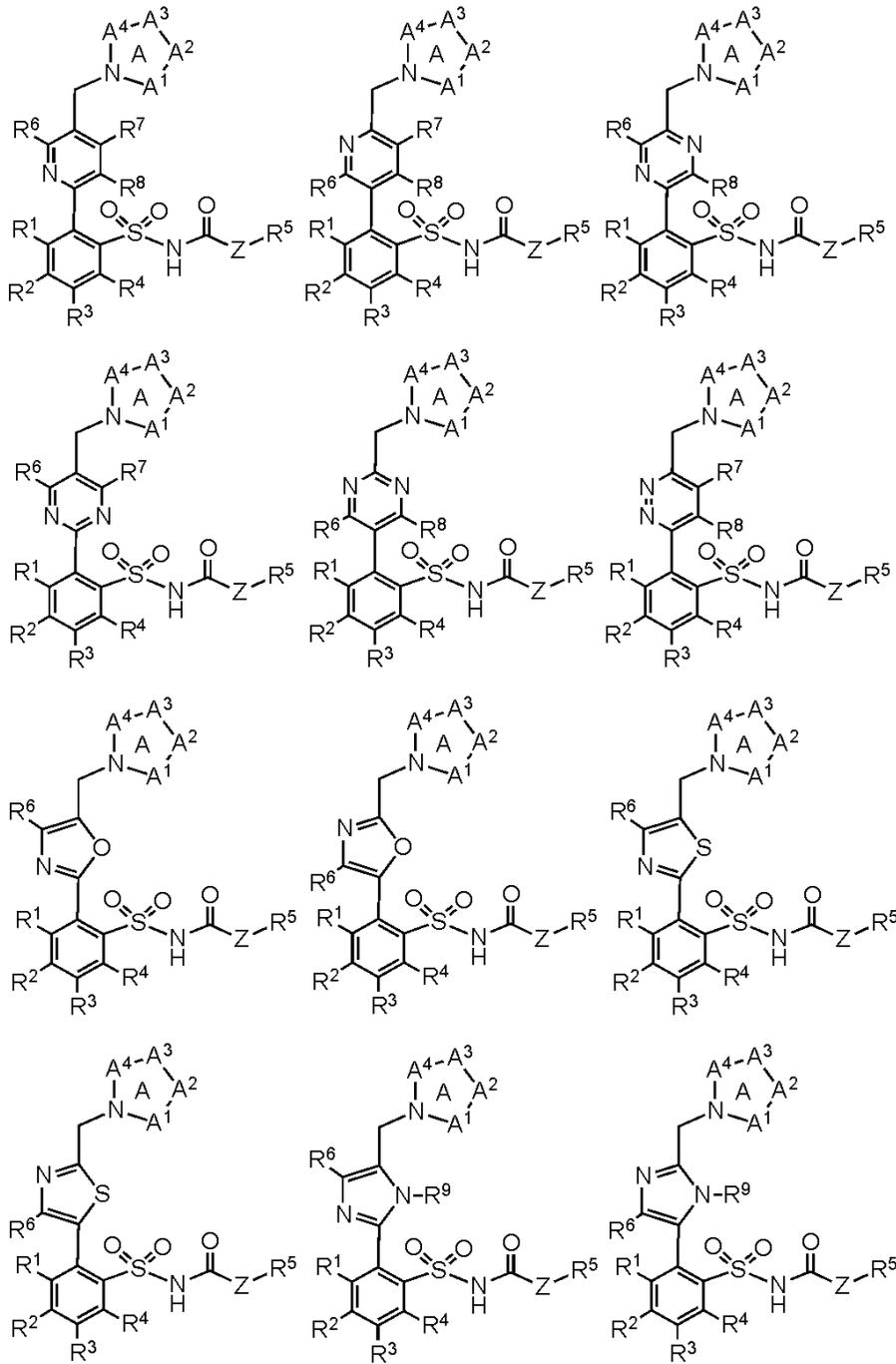
[0114] 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 5개- 또는 6개-구성원을 가진 헤테로아릴 고리를 포함한다:

[0115] 여기에서 R^6 , R^7 , R^8 , 및 R^9 는 일반 화학식 1에서와 같이 정의된다.

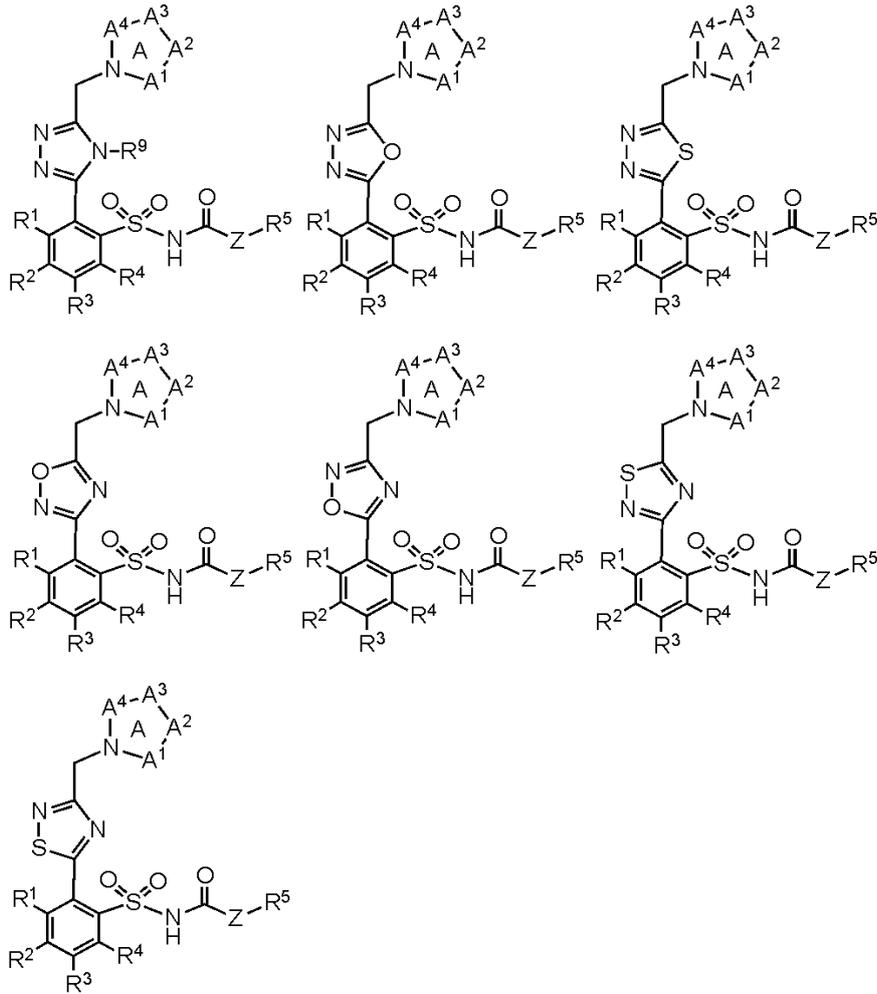
[0116] 일정 대표적인 구현예들에서, 본 명세서에서 제공된 방법들 및 조성물들과 연결되어 투여된 화합물들은

[0117]

일정 대표적인 구현예들에서, 본 명세서에서 제공된 방법들 및 조성물들과 연결하여 투여된 화합물들은



[0118]



[0119]

[0120]

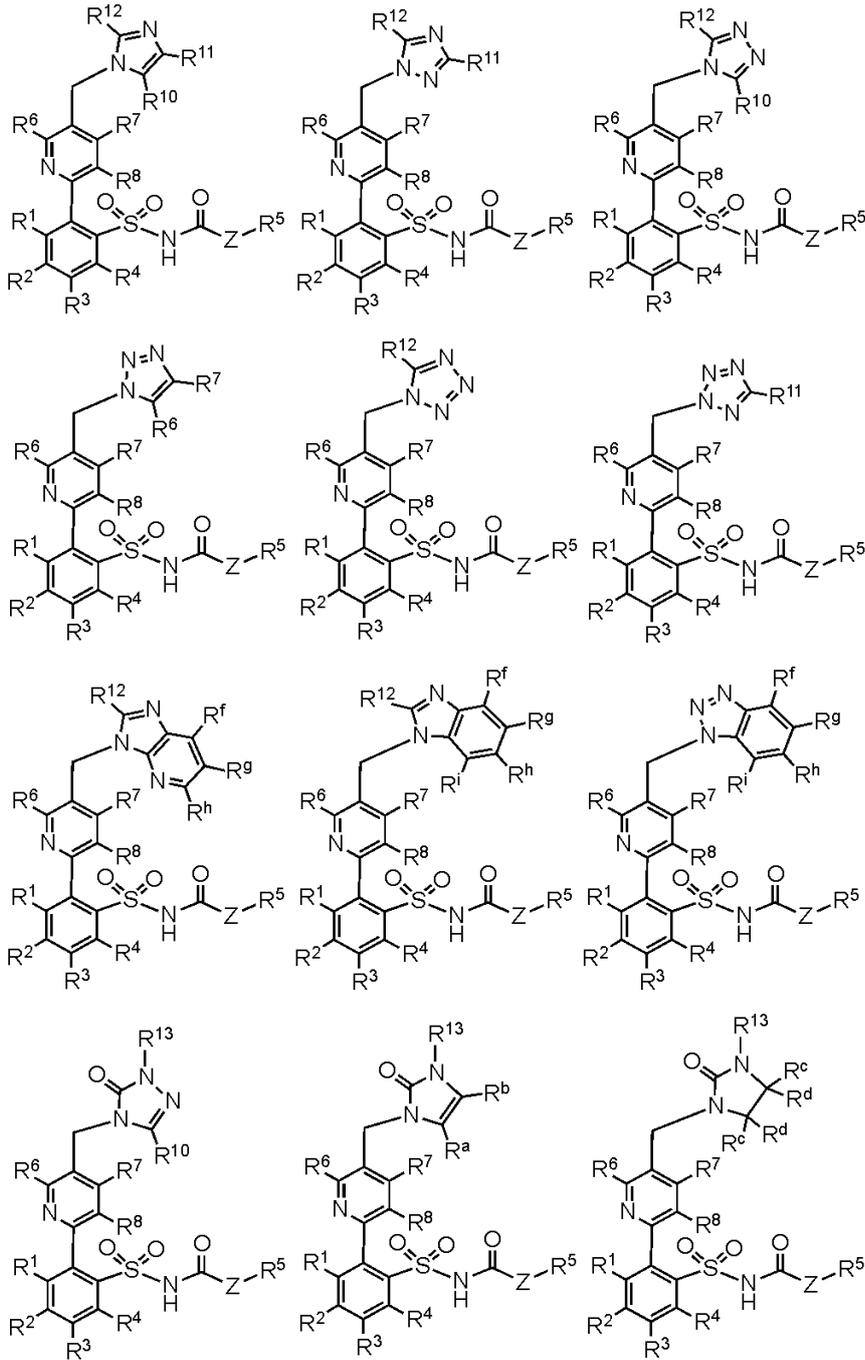
로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 일반 화학식을 가진다:

[0121]

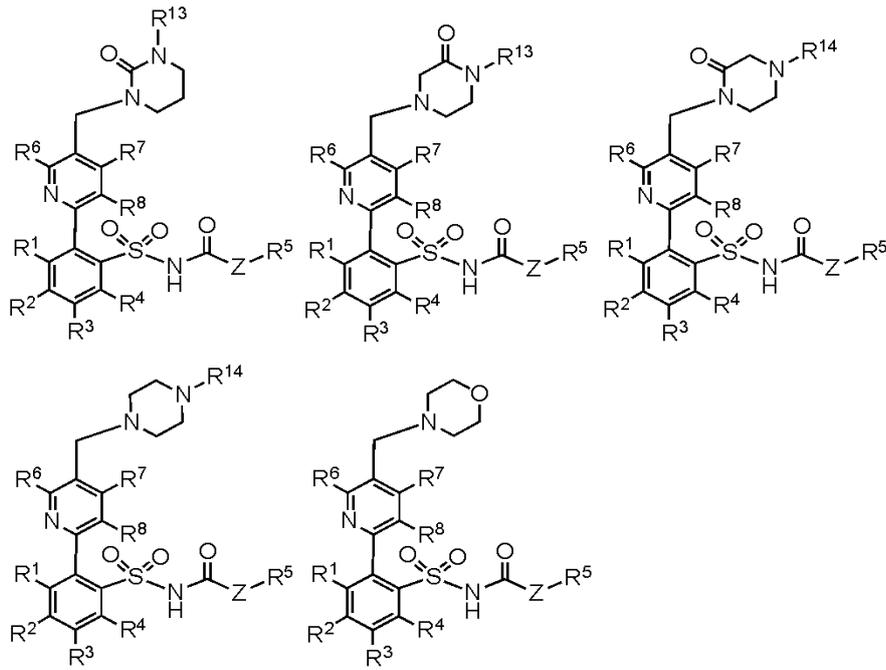
여기에서 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, A¹, A², A³, A⁴ 및 Z는 일반 화학식 1에서와 같이 정의된다.

[0122]

다른 대표적인 구현예들에서, 화합물들은



[0123]



[0125] 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 일반 화학식을 가진다:

[0126] 여기에서

[0127] $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^a, R^b, R^c, R^d$ 및 Z 는 일반 화학식 1에서와 같이 정의되고;

[0128] R^{10} 및 R^{11} 는 R^{10} 및 R^{11} 이 결합하여 탄소고리, 헤테로고리, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 역시 형성할 수 있는 경우라면, 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 포르밀, 아실, 아실아미도 또는 카르복시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

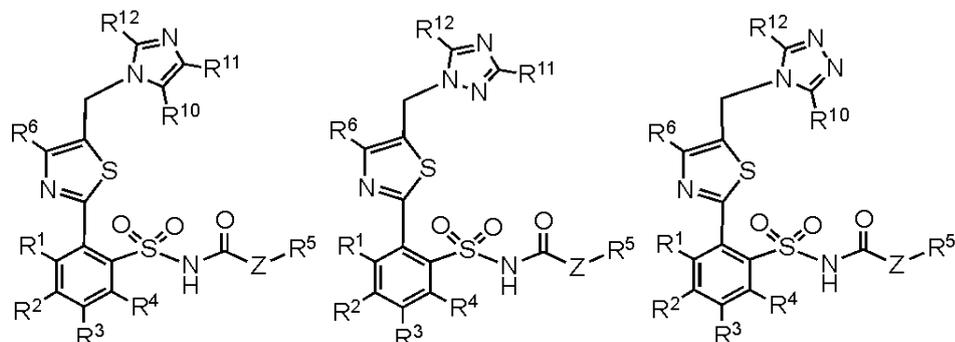
[0129] R^{12} 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 또는 아실아미도이고;

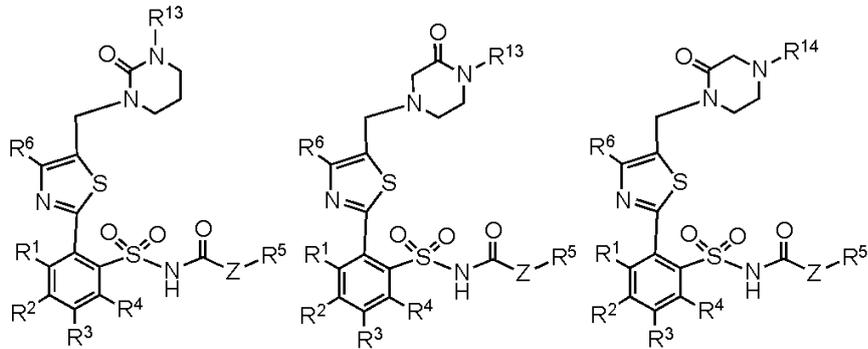
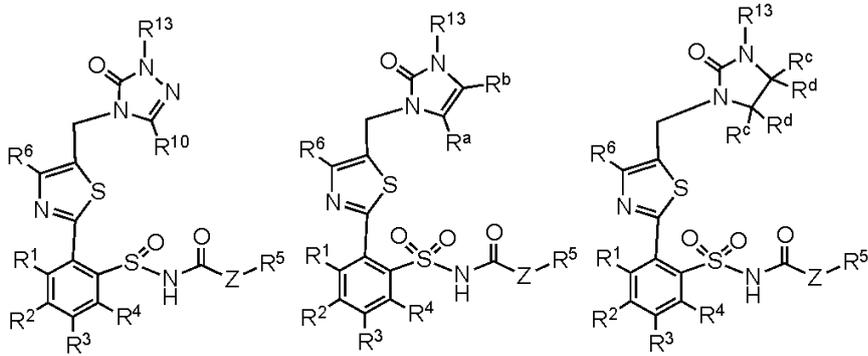
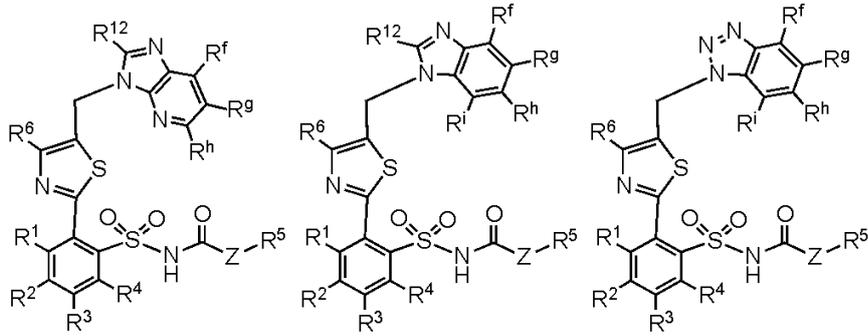
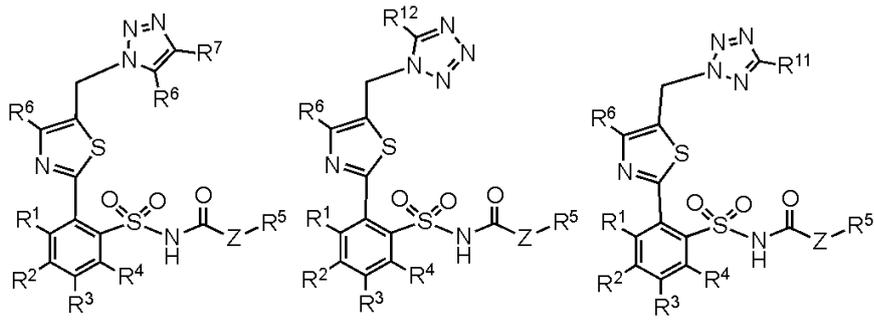
[0130] R^{13} 는 수소, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0131] R^{14} 는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 알콕시아실, 아미노아실, 또는 디알킬아미노아실이고;

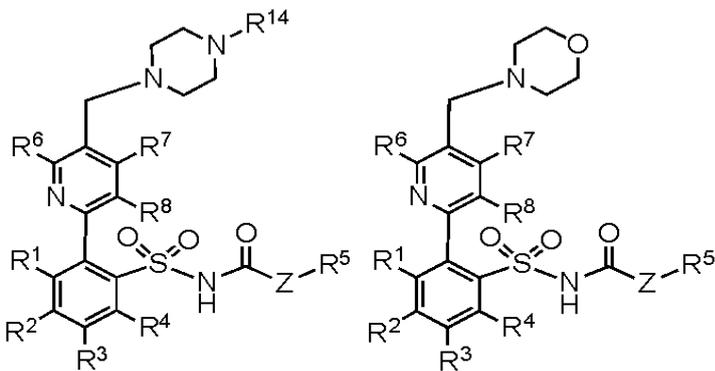
[0132] R^f, R^g, R^h , 및 R^i 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴메틸, 헤테로아릴메틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오드, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬 또는 아릴옥시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0133] 추가적인 대표적인 구현예들에서, 본 명세서에서 제공된 방법들 및 조성물들과 연결하여 투여된 화합물들은





[0135]



[0136]

[0137] 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 일반 화학식을 가진다:

[0138] 여기에서

[0139] $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^a, R^b, R^c, R^d$ 및 Z 는 일반 화학식 1에서와 같이 정의되고;

[0140] R^{10} 및 R^{11} 는 R^{10} 및 R^{11} 이 결합하여 탄소고리, 헤테로고리, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 역시 형성할 수 있는 경우라면, 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 포르밀, 아실, 아실아미도 또는 카르복시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

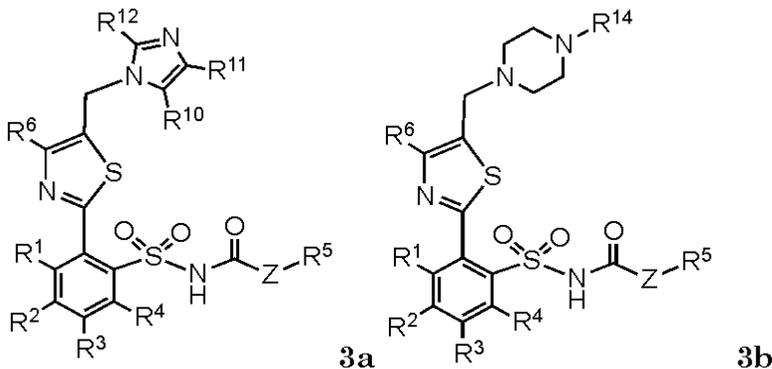
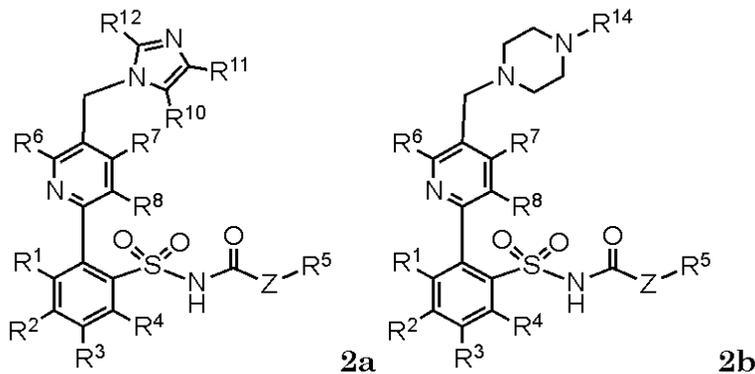
[0141] R^{12} 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 또는 아실아미도이고;

[0142] R^{13} 는 수소, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0143] R^{14} 는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 알콕시아실, 아미노아실, 또는 디알킬아미노아실이고;

[0144] R^f, R^g, R^h , 및 R^i 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴메틸, 헤테로아릴메틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오드, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬 또는 아릴옥시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0145] 일정 바람직한 구현예들에서, 본 명세서에서 제공된 방법들 및 조성물들과 연결하여 투여된 화합물들은 일반 화학식 2a, 2b 또는 3a, 3b



[0146] 를 가진다:
[0147] 여기에서

[0149] $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^a, R^b, R^c, R^d$ 및 Z 는 일반 화학식 1에서와 같이 정의되고;

[0150] R^{10} 및 R^{11} 는 R^{10} 및 R^{11} 이 결합하여 탄소고리, 헤테로고리, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 역시 형성할 수 있는 경우라면, 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 포르밀, 아실, 아실아미도 또는 카르복시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0151] R^{12} 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시,

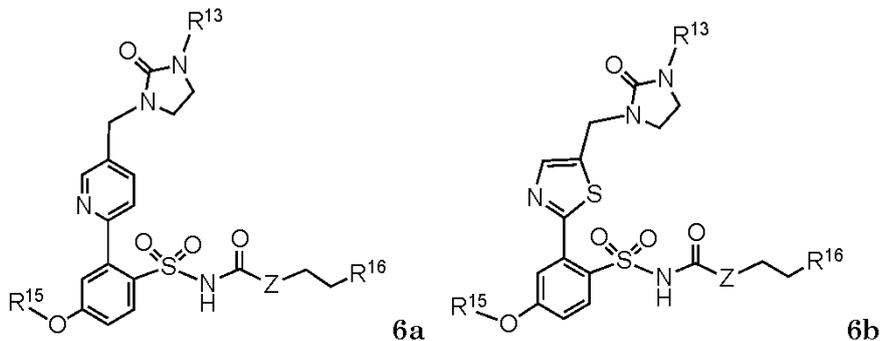
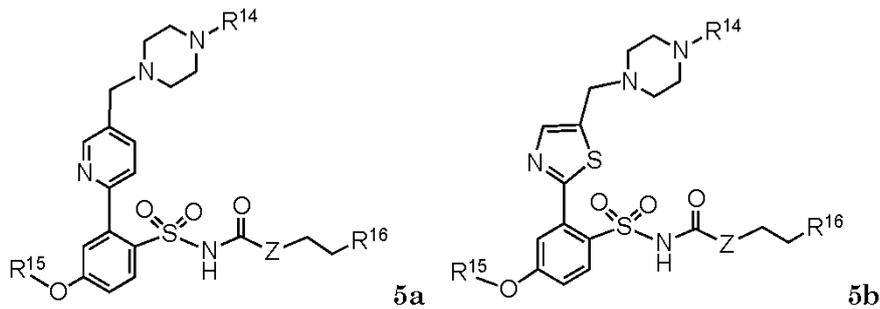
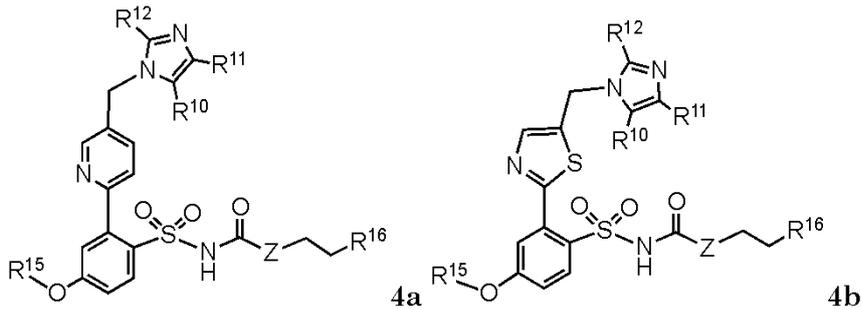
아릴옥시, 또는 아실아미도이고;

[0152] R¹³는 수소, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0153] R¹⁴는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 알콕시아실, 아미노아실, 또는 디알킬아미노아실이고;

[0154] R^f, R^g, R^h, 및 Rⁱ는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아릴메틸, 헤테로아릴메틸, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오드, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 알콕시, 아릴옥시, 알콕시알킬 또는 아릴옥시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0155] 또한 바람직한 구현예들에서, 본 명세서에서 제공된 방법들 및 조성물들과 연결하여 투여된 화합물들은 일반 화학식 4a, 4b, 5a, 5b 또는 6a, 6b



[0156]

[0157] 를 가지는 화합물들 제공한다:

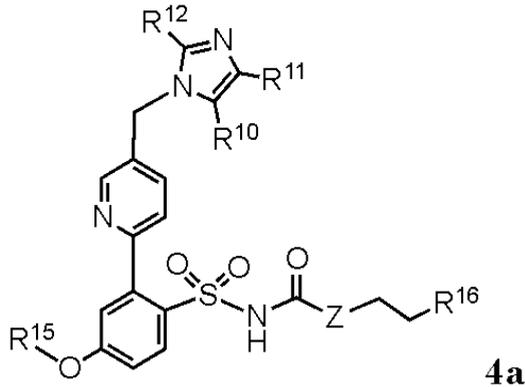
[0158] 여기에서

[0159] R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R^a, R^b, R^c, R^d 및 Z는 일반 화학식 1에서와 같이 정의되고;

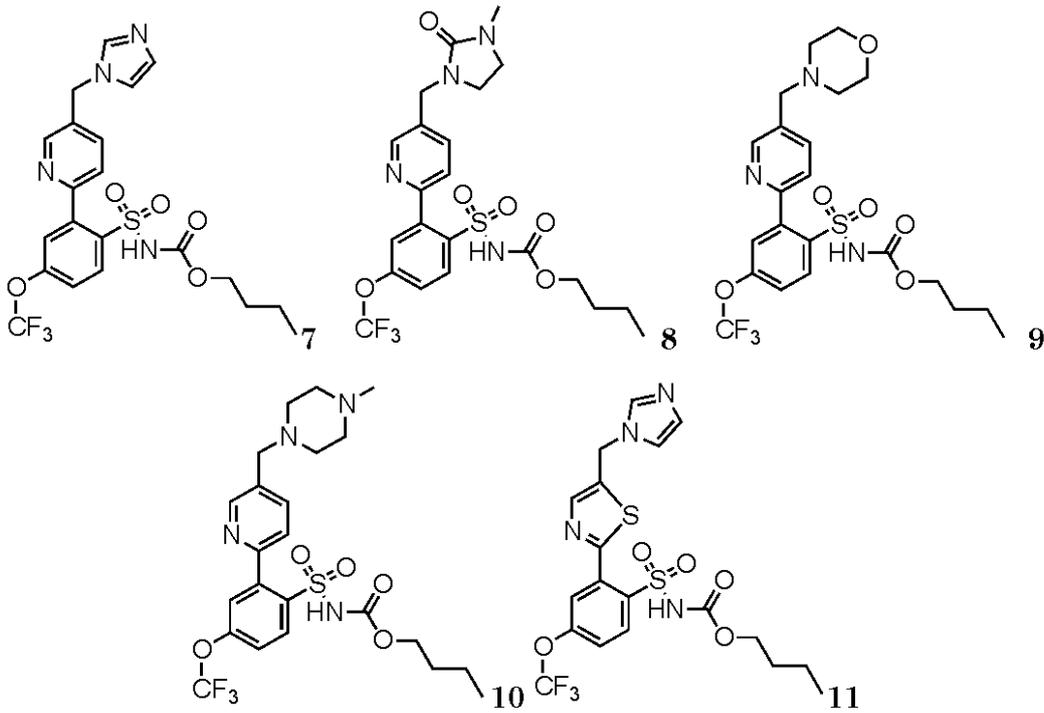
[0160] R¹⁰ 및 R¹¹는 R¹⁰ 및 R¹¹이 결합하여 탄소고리, 헤테로고리, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 역시 형성할 수 있는 경우라면, 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 포르밀, 아실, 아실아미도 또는 카르복시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0161] R¹²는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 또는 아실아미도이고;

- [0162] R^{14} 는 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아실, 알콕시아실, 아미노아실, 또는 디알킬아미노아실이고;
- [0163] R^{15} 는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴메틸, 헤테로아릴메틸, 트리플루오로메틸 또는 펜타플루오로에틸이고;
- [0164] R^{16} 는 수소, 하이드록시, 메톡시, 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노, 알킬아미노, 또는 디알킬아미노이다.
- [0165] 일정 대표적인 구현예들에서, R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 수소이고, R^{14} 는 메틸이다.
- [0166] 다른 대표적인 구현예들에서, R^{15} 는 트리플루오로메틸이고, R^{16} 은 에틸이다.
- [0167] 본 명세서에서 제공된 방법들 및 조성물들과 연결하여 부여된 화합물들의 바람직한 구현예들은 일반 화학식 4a



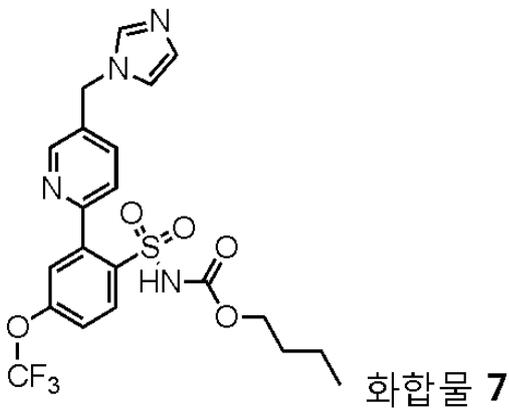
- [0168] 를 가진다:
- [0169] 여기에서
- [0171] Z는 O 또는 NH이고,
- [0172] R^{10} 및 R^{11} 은 R^{10} 및 R^{11} 이 결합하여 탄소고리, 헤테로고리, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리를 역시 형성할 수 있는 경우라면, 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 포르밀, 아실, 아실아미도 또는 카르복시로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0173] R^{12} 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 할로, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시알킬, 알콕시, 아릴옥시, 또는 아실아미도이고;
- [0174] R^{15} 는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴메틸, 헤테로아릴메틸, 트리플루오로메틸 또는 펜타플루오로에틸이고;
- [0175] R^{16} 은 수소, 하이드록시, 메톡시, 알콕시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노이다.
- [0176] 일정 대표적인 구현예들에서, R^{10} , R^{11} 및 R^{12} 는 수소이고, R^{14} 는 메틸이다.
- [0177] 다른 대표적인 구현예들에서, R^{15} 는 트리플루오로메틸이고, R^{16} 은 에틸이다.
- [0178] 본 명세서에서 제공된 방법들 및 조성물들과 연결하여 부여된 화합물들의 대표적인 구현예들은 화합물들 7, 8, 9, 10 및 11



[0179]

[0180] 에 의해 제공된다:

[0181] 본 명세서에서 개시된 제공된 방법들의 대표적인 구현예들은 근육 퇴행위축증 및 관련된 근육-쇠약 질환들의 치료를 위한 화합물 7의 투여 단계를 포함한다:



[0182]

[0183] 또한 본 발명은 PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 제공된 화합물 또는 약제학적으로 허용가능한 염 및 PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 바와 같은 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 근육-쇠약 질환들의 치료를 위한 약제학적 조성물들을 제공한다. 제공된 방법들 및 조성물들은 경구적, 비경구적 또는 국소적 투여로 사용된다.

[0184] 한 가지 구현예에서, PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에 기술된 화합물들 및 조성물들은 근육 퇴행위축증들을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0185] 근육 퇴행위축증들은 유전성 또는 유전자 질환들의 패밀리이다. 주로 횡문근 단백질들의 유전자들에서 유전적 결함들은 근육 특성 (integrity)의 손실 및 신체적 운동을 조절하는 골격근 또는 수의근들의 퇴화를 통하여 허약, 보통 진행성 허약을 유발한다. 일정 근육 퇴행위축증들은 심근 및 불수의근들에도 역시 영향을 준다.

[0186] 일정 유형들의 근육 퇴행위축증은 감소된 수명과 연관되고, 이 점에서 사망 원인이 종종 호흡을 조절하는 근육들의 기능이상과 연관된다. 개선된 기계적인 호흡기 조력을 가지고도, 듀켄 근육 퇴행위축증을 가진 개인들은 보통 연령 40세 이전에 호흡 부전으로 사망한다. 많은 유형들의 근육 퇴행위축증은 심근의 효율도 역시 감소시킬 수 있어, 이런 임상적 진행이 심장 부전을 유발할 수 있다. 본 질환이 소화관에서 발견되는 근육에 영향을

주는 경우라면, 이것은 영양실조를 유도할 수 있는 삼키기 곤란들을 유발할 수 있다. 근육 퇴행위축증의 증상들 및 병리학은 모든 연령들의 개인들에게 영향을 주고, 일정 형태들은 유아기 또는 아동기 동안 임상적 소견을 보이는 한편, 다른 특이적 형태들은 중년 이후까지 나타나지 않을 수 있다. 아동기 근육 퇴행위축증의 가장 보편적인 형태는 듀첸 근육 퇴행위축증이다. 성인들에서 근육 퇴행위축증의 가장 보편적인 형태는 근긴장 퇴행위축증이다.

[0187] PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들에 의해 치료될 수 있는 근육 퇴행위축증은, 이에 제한되는 것은 아니지만 듀첸 근육 퇴행위축증, 베커 근육 퇴행위축증, 근긴장 근육 퇴행위축증 (스타인너트 질환으로도 역시 알려짐), 팔다리-이음뼈 근육 퇴행위축증, 사코글리칸증들, 근긴장 퇴행위축증, 에머리-드레이퓨스 근육 퇴행위축증, 선천성 근육 퇴행위축증 (예로, 메로신-결핍 선천성 근육 퇴행위축증, 베들렘 근육병, 올리치 선천성 근육 퇴행위축증), 안면건갑상완 근육 퇴행위축증, 척수 근육 퇴행위축증, 경화 척수 근육 퇴행위축증, 말단 근육 퇴행위축증 및 눈인두 근육 퇴행위축증을 포함한다.

[0188] 바람직한 구현예에서, PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들은 퇴행위축병들을 치료하는 데 사용될 수 있다. 퇴행위축병들은 열성 X-연관성 유전적 근육 퇴행위축증이다. 이들 질환들은 기능적 디스트로핀 단백질의 결함 또는 손실에 있는 유전적 돌연변이의 결과이다. 퇴행위축병들은 듀첸 근육 퇴행위축증 및 베커 근육 퇴행위축증 둘 다를 포함하는 근육 퇴행위축증의 패밀리아이다.

[0189] 바람직한 구현예에서, PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들은 듀첸 근육 퇴행위축증들을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0190] 듀첸 근육 퇴행위축증은 3,500명의 생존 남자 태아들 중 대략 1명에게 침범되는 아동의 가장 보편적이고 무서운 유전적 질환들 중 하나이다 [Wilton and Fletcher 2011]. 듀첸 근육 퇴행위축증은 종종 연령 2세 및 6세 사이 범위에서 출현하는 심각한 진행성 질환이고, 11세까지 보행 상실, 침대에 상완 사용의 상실 및 20대 초반에 사망을 유발하는 심장 및 호흡기 부전이 출현한다. 징후들 및 증상들은 전형적으로 아동이 걷기 시작할 때 처음 표면화되고, 넘어지기, 눕거나 앉은 자세로부터 일어나기 곤란, 뛰기 및 점핑하기 곤란, 오리걸음, 큰 비복근들 및 학습 장애들을 포함할 수 있다. 듀첸 근육 퇴행위축증은 근육 세포골격을 세포외 기질과 연결하는 데 구조적인 역할을 하고 세포 신호전달 및 산화적 스트레스에 대한 근육 반응을 조절하는 데 두드러진 역할을 담당하는 기능적 디스트로핀 단백질의 손실로부터 유래한다 [Brennan et al., 1995]. 디스트로핀의 부재는 수축에 의해 유도되는 입체형태적 변화들을 견디는 근육의 능력을 방해한다 [Petrof et al., 1993]. 그 결과로 나온 근육 퇴화 및 염증 반응은 지방세포들 및 섬유모세포들이 증식하고 근육 전구 세포들의 재생 능력을 손상시키는 세포 환경을 생산한다 [Klinger et al., 2012]. 듀첸 근육 퇴행위축증에서, 근육 세포들의 지속적인 파괴는 손상된 조직들을 재생시키는 줄기세포들의 능력을 손상시킴으로써 혼란의 환경을 만든다. 위성 세포 풀의 고갈 이후에, 골격근은 섬유화에 의해 대체되고, 진행성 근육 허약을 유발한다 [Liu et al., 2007]. 듀첸 근육 퇴행위축증에 대한 최신의 임상 관리는 조력된 환기, 코르티코스테로이드 투여, 이동을 지원하고 수축들을 방지하도록 정형외과 장치들의 사용, 물리요법, 식이요법 변화들 및 교정 수술을 포함하지만, 이들 치료들이 결코 질환의 진행을 정지시키거나 역전시킬 수는 없다 [NINDS, 2013].

[0191] 바람직한 구현예에서, PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들은 베커 근육 퇴행위축증들을 치료하는 데 사용될 수 있다. 베커 근육 퇴행위축증에서, X-연관성 유전적 돌연변이는 가능한 심폐성 정동들과 함께 다리 및 골반의 근육들에서 근육 강도의 느린 진행성 손실에 의해 표시되는 부분적으로 기능적인 디스트로핀 단백질을 생산한다.

[0192] 바람직한 구현예에서, PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들은 팔다리-이음뼈 근육 퇴행위축증들을 치료하는 데 사용될 수 있다. 팔다리-이음뼈 근육 퇴행위축증들은 상급 질환에서 가능한 심폐 정동들과 함께 엉덩이 및 어깨의 수의근들에 주로 침범하는 근육 퇴행위축증들의 패밀리아이다. PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에 기술된 화합물들 및 조성물들에 의해 치료될 수 있는 팔다리-이음뼈 근육 퇴행위축증들은, 이에 제한되는 것은 아니지만 베들렘 근육병, 칼파인증, 데스민 근육병, 디스페린증, 근원섬유 근육병, 사코글리칸증들, ZASP-관련 근육병 및 팔다리-이음뼈 근육 퇴행위축증 1A-H, 2A-O 및 2Q일 수 있다.

[0193] 바람직한 구현예에서, PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들은 디스페린증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 디스페린증은 디스페린 유전자에서 돌연변이가 기능적 디스페린 단백질의 결핍을 유발하는 상염색체 열성 유전적 장애이다. 디스페린증은 말단 (예로, 손들, 아래팔들, 발들 및 장딴지들) 근육 허약에 의해 주로 표시되는 미오시 근육병 (미오시 근육 퇴행위축증-1) 및 근위 (예로, 엉덩이 근육 및 어깨 이음뼈) 근육 허약에 의해 표시되는 팔다리-이음뼈 근육 퇴행위축증 (팔다리-이음뼈 근육 퇴행위축증 2B)으로서 임상적

으로 표현된다.

- [0194] 바람직한 구현예에서, PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들은 근긴장 근육 퇴행위축증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 두 가지 유형들의 근긴장 근육 퇴행위축증이 존재한다: 스타이너트 질환으로도 역시 알려진 근긴장 근육 퇴행위축증 제 1형 및 근위 근긴장 근육병으로도 역시 알려진 근긴장 근육 퇴행위축증 제 2형. 근긴장 근육 퇴행위축증 제 1형은 CTG 트리뉴클레오타이드 반복서열들 DMPK 유전자에서 확장의 결과이다. 근긴장 근육 퇴행위축증 제 2형은 CCTG 테트라뉴클레오타이드 반복서열들 ZNF9 유전자에서 확장의 결과이다. 근긴장 근육 퇴행위축증은 개체들에서 근긴장증 및 근육 허약 및 쇠약증을 유발한다. 본 구현예에 따른 근긴장 퇴행위축증을 치료하는 방법은 PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물 또는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0195] 바람직한 구현예에서, PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들은 선천성 근육 퇴행위축증들을 치료하는 데 사용될 수 있다. 선천성 근육 퇴행위축증들은 2세 이전에 증상들을 나타내는 근육 퇴행위축증들이다. 본 구현예에 따른 선천성 근육 퇴행위축증들을 치료하는 방법은 PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물 또는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0196] 바람직한 구현예에서, PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들은 안면견갑상완 근육 퇴행위축증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 안면견갑상완 근육 퇴행위축증은 처음에 상급 질환에서 다른 근육들에 미치는 효과들과 함께 얼굴, 견갑골들, 상완들 및 어깨의 수의근들에서 허약을 유발한다. 질환 발병은 보통 십대 또는 청년들에서 시작한다. 본 구현예에 따른 안면견갑상완 근육 퇴행위축증을 치료하는 방법은 PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물 또는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0197] 바람직한 구현예에서, PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들은 눈인두 근육 퇴행위축증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 눈인두 근육 퇴행위축증의 발병은 처음에 안검 및 인후로 시작하고, 삼키기 곤란을 유발한다. 증상 발병은 보통 연령 40세 내지 60세의 환자들에서 시작된다. 본 구현예에 따른 눈인두 근육 퇴행위축증을 치료하는 방법은 PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물 또는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0198] 바람직한 구현예에서, PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들은 신경근 질환들과 연관된 근육 쇠약증을 치료하는 데 사용될 수 있다. PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들에 의해 치료될 수 있는 신경근 질환들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 파킨슨 질환, 근위축성 측삭경화증(ALS), 헌팅턴 질환, 중증 근무력증, 중심핵 근육병 (예로, X-연관성 근세관성 근육병), 자가면역 신경퇴화성 질환들 (예로, 길리언 바르 증후군, 만성 염증성 탈미엘린화 다중신경증, 람버트-이튼 근무력증 증후군), 크루즈펠트-야콥 질환 및 뇌졸중을 포함한다. 본 구현예에 따른 신경근 질환들과 연관된 근육 쇠약증을 치료하는 방법은 PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물 또는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0199] 소정의 구현예들에서, 본 발명의 방법들은 횡문근 용해를 유발할 수 있는 치료들을 받은 개체들에서 약물-유도성 근육병들을 치료하거나 예방하는 데 사용된다. 횡문근 용해는 유전적 질환들, 외상성 손상들, 질병들 (예로, 패혈증, 발작증, 탈수증, 전해질 불균형)에 의해 유발되고, 약물-유도될 수 있다. PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들에 의해 치료될 수 있는 근육 파괴를 유발할 수 있는 약물들은, HMG-CoA 환원효소 저해제들 또는 "스타틴" (예로, 아토르바스타틴, 로수바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 피타바스타틴, 세리바스타틴 또는 플루바스타틴), 지질 강하제들 또는 "피브레이트들" (예로, 젬피브로질, 베자피브레이트, 페노피브레이트 및 시프로피브레이트), 불법적인 약물들 (예로, 헤로인, 코카인, 암페타민들, 메타돈, D-라이세그산 디에틸아마이드 (LSD)), 선택적인 세로토닌 재흡수 저해제들 (예로, 세르트랄린, 시탈로프람, 에스시탈로프람, 파록세틴, 플루오세틴, 플루복사민), 다중-키나제 저해제들 (예로, 이미티닙, 다사티닙, 닐로티닙, 소라페닙, 수니티닙 및 라파티닙) 및 항히스타민들을 포함한다. 본 구현예에 따른 횡문근 용해를 유발할 수 있는 치료들을 받은 개체들에서 약물-유도성 근육병들을 치료하거나 예방하는 방법은 PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물 또는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0200] 한 가지 구현예에서, PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들은 근육 위축증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 근육 위축증은 다양한 질환들, 장애들, 다른 병태들 또는 사례들의 결과로부터 나온 근육 조직의 쇠약 또는 손실에 의해 표시되는 병태를 기술하는 데 사용되는 일반적인 용어이다. PCT 출원 제

PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들에 의해 치료될 수 있는 근육 위축증들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 중증 화상들로부터 회복의 결과로 얻은 연장된 고정화, 주요 관절 대체 수술, 신경병 통증, 말초 신경증, 괴사화 혈관염, 무중력 환경 (예로, 우주인들 및 우주 비행사들), 연장된 입원, 퇴행성 질환 (예로, 근 위축 측삭경화증) 및 기관 이식뿐만 아니라 척수 손상, 만성 혈액투석 및 뇌졸중의 결과일 수 있다. 본 구현예에 따른 근육 위축증을 치료하는 방법은 PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물 또는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0201] 바람직한 구현예에서, PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들은 불용성 근육 위축증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 불용성 근육 위축증은 긴 기간의 무활동의 결과로부터 나온 근육 조직의 쇠약 또는 손실에 의해 표시되는 병태이다. PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들에 의해 치료될 수 있는 불용성 근육 위축증은 이에 제한되는 것은 아니지만, 중증 화상들로부터 회복의 결과로 얻은 연장된 고정화, 주요 관절 대체 수술, 신경병 통증, 무중력 환경 (예로, 우주인들 및 우주 비행사들), 연장된 입원, 식욕부진 및 기관 이식뿐만 아니라 척수 손상, 만성 혈액투석 및 뇌졸중의 결과일 수 있다. 본 구현예에 따른 불용성 근육 위축증을 치료하는 방법은 PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물 또는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0202] 한 가지 구현예에서, PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들은 연령-관련된 근육 위축증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 연령-관련된 근육 위축증은 개체가 노화하면서 근육 조직의 쇠약 또는 손실 및 근육 조직의 섬유화 조직으로 교체에 의해 표시되는 병태이다. 본 구현예에 따른 연령-관련된 근육 위축증을 치료하는 방법은 PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물 또는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0203] 한 가지 구현예에서, PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들은 근육 감소증 (sarcopenia)을 치료하는 데 사용될 수 있다. 근육 감소증은 개체가 노화하면서 근육 조직의 쇠약 또는 손실 및 근육 조직의 섬유화 조직으로 교체에 의해 표시되는 병태이다. 본 구현예에 따른 근육 감소증을 치료하는 방법은 PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물 또는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0204] 한 가지 구현예에서, PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들은 카렉시아에서 근육 쇠약증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 카렉시아는 만성 질환의 결과로서 근육 및 지방 조직의 현저한 손실이다. PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들에 의해 치료될 수 있는 카렉시아의 근육 쇠약 성분은 이에 제한되는 것은 아니지만, 암, 다발성 경화증, 결핵, 후천성 면역결핍 증후군, 인간 면역결핍 바이러스, 영양실조, 파킨슨 질환, 폐기종, 심부전, 운동신경 질환, 남성 섬유증, 치매, 근육 감소증, 만성 폐쇄성 호흡기 질환, 신장 질환 및 신부전의 결과일 수 있다. 본 구현예에 따른 카렉시아에서 근육 쇠약증을 치료하는 방법은 PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물 또는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0205] 한 가지 구현예에서, PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들은 바이러스성 감염들 (예로, HIV, 엡스타인-바 바이러스), 세균성 감염들 (예로, 마이코박테리아 및 리케차들), 폴리오-사후 증후군 및 기생충성 감염 (예로, 트리파노조마들 및 주혈흡충)의 결과로부터 얻은 근육 쇠약증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 본 구현예에 따른 방법은 PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물 또는 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0206] 본 발명의 치료들 및 방법들을 필요로 하는 개체들은 주로 근육 쇠약증으로 고생하는 인간들을 포함한 포유동물들이지만, 그들이 운동적 수행도 및 근육질 (예로, 바디 빌딩)을 증가시키는, 예방적으로 수작업자들로 건강한 개인들일 수도 역시 있다. 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상들이 개선되거나 달리 유익하게 변경되는 임의의 방식을 의미한다. 치료는 또한 본 명세서에서 제공되는 바와 같이 질환을 치료하기 위한 용도와 같은 본 명세서의 조성물들의 임의의 약제학적 사용을 포괄한다.

[0207] 본 발명의 방법들은 기능이상을 치료하고, 피로를 감소시키고, 치료된 개체에서 침범된 근육들의 강도를 증가시키도록, PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 또는 조성물들 또는 그들의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량의 이를 필요로 하는 개체에게 투여를 포함한다. 화합물 또는 조성물의 "유효량"은 특정하게 진술된 목적을 수행하는 데 충분한 양이다.

[0208] PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 및 조성물들을 포함하는 치료들을 위한 후보들로서 확인되

는 개체는 당업자에 의해 선별될 수 있다. 근육 기능이상 병태들 및 장애들의 증상들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 빈번한 넘어지기, 근육 쇠약증, 진행성 근육 쇠약증, 오리걸음, 척추 측만증, 뛰기 및 점핑하기 곤란, 물건 들기 곤란, 근긴장증, 안검 하수, 큰 비복근들, 근육 비대, 근육 무활력, 호흡 곤란, 보행 장애, 학습 장애들, 균형 결여, 눕거나 앉은 자세로부터 일어서기 곤란, 고위의 일어서기 행동의 사용 및 감소된 내성을 포함한다. PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량을 포함하는 치료를 받도록, 포유동물에서 이에 제한되는 것은 아니지만 환자 병역, 가족사, 의료 기록, 위험 인자들, 신체 검사, 혈액 시험, 전기근육측정법, 근육 생검법, 환자 또는 환자(들)의 유전적 시험 또는 임의의 다른 증거에 의해 근육 기능이상 병태들 및 장애들의 진단은 당업자에게 적합한 것으로 판단된다.

[0209] PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 독립형 요법으로서 또는 다른 개입들과 조합으로 사용하는 본 발명의 방법의 치료적 효능은 이에 제한되는 것은 아니지만, 당업자에게 적합한 것으로 판단되는 근육 강도, 호흡기 기능, 신체 검사, 운동 범위, 혈액 시험 (예로, 혈액 크레아틴 키나제 수준들), 전기근육측정법, 허혈성 하완 테스트, 조직병리학 (예로, 근육 생검법), VO₂ 최대값의 직접적 평가, 기능적 결과 설문지 또는 임의의 다른 평가적 기법에 의해 평가될 수 있다. 근육 강도 또는 기능의 측정들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 동력계 측정들, 계단 테스트, 앉기-일어서기 반복 테스트, 6분 걷기 테스트, 시간내 10회 걷기 또는 뛰기 그리고 심장 기능에 의해 결정될 수 있다. "동력계 측정" 및 "동력계 측정들"은 이에 제한되는 것은 아니지만, 엉덩이, 발목, 무릎 및 팔꿈치 굽히기, 무릎 펴기 및 잡기의 힘을 포함할 수 있다. "심장 기능" 측정들은 이에 제한되는 것은 아니지만 MRI 및 심장초음파검사에 의해 측정되는 바와 같이, 이에 제한되는 것은 아니지만 좌심실 분출 분획, 수축기 및 이완기 좌심실 부피들 및 후기 가돌리늄 증진 (LGE)을 포함할 수 있다. "호흡기 기능" 측정들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 피크 날숨 유속, 날숨 압력들, 1분 내 강제날숨 부피, 강제 폐활량 및 최대 호흡을 포함할 수 있다.

[0210] PCT 출원 제 PCT/US14/30071호에서 기술된 화합물들 또는 그들의 약제학적으로 허용가능한 염들은, 이에 제한되는 것은 아니지만 수술적 기법들, 행동 요법들, 물리적 요법, 운동, 글루코코르티코이드들, 면역 조절인자들, 항-염증 제제들, 항-에스트로젠 제제들, 아미노산 보충제들, 단백질 보충제들, 허브 보충제들, 비타민들, 미네랄들 및 복합-비타민들과 같은 개입들과 조합으로 근육 기능이상을 치료하거나 예방하는 데 또는 근육 기능을 개선하는 데 사용될 수 있다.

[0211] 본 발명은 또한 다음의 실시예들에서 더 기술될 것이고, 이는 단지 설명적인 것이고, 청구항들에 기술된 본 발명의 범주를 제한하도록 의도되지는 않는다.

도면의 간단한 설명

[0212] 도 1은 역전된 격자 테스트를 나타낸 것이다. 마우스 매달기 시간들이 8주의 러닝머신 운동 (12 내지 15 m/분 주당 3번) 및 처리 이후에 약력의 역전된 격자 테스트 상에서 기록되었다. 서로 다른 6가지의 피하로 전달된 처리군들 (n = 6/그룹)이 평가되었다 - 야생형 (WT) C57BL/10SnJ 대조군 마우스와 함께 5가지의 Dmd^{mdx} (C57BL/10ScSn-Dmd^{mdx}/J) 마우스 그룹들: 운반체 (식염수/트윈 20), A (1-7) 0.5 mg/kg/일, 및 3가지 용량들 (0.5, 1.0, 및 2.0 mg/kg/일)의 화합물 7. 2.0 mg/kg/일의 화합물 7로 Dmd^{mdx} 마우스의 처리는 운반체 처리된 Dmd^{mdx} 마우스와 비교하여 역전된 격자 테스트 상에서 매달기 시간의 유의한 증가 (* = P ≤ 0.05; ** = P ≤ 0.01, t-테스트)를 보여주었다.

도 2는 무게 테스트 상의 수행도 및 약력 점수의 계산 [Deacon, 2013]이 앞발 약력의 측정을 허용하였고, 9주의 러닝머신 운동 (12 내지 15 m/분 주당 3번) 및 처리 이후에 기록되었다. 서로 다른 6가지의 피하로 전달된 처리군들 (n = 6/그룹)이 평가되었다 - 야생형 (WT) C57BL/10SnJ 대조군 마우스와 함께 5가지의 Dmd^{mdx} (C57BL/10ScSn-Dmd^{mdx}/J) 마우스 그룹들: 운반체 (식염수/트윈 20), A (1-7) 0.5 mg/kg/일, 및 3가지 용량들 (0.5, 1.0, 및 2.0 mg/kg/일)의 화합물 7. 0.5, 1.0 및 0 mg/kg/일의 화합물 7로 Dmd^{mdx} 마우스의 처리는 운반체 처리된 Dmd^{mdx}와 비교하여 유의하게 (** = P ≤ 0.01; *** = P ≤ 0.001, t-테스트) 무게 테스트 점수를 보여주었다.

도 3은 서로 다른 6가지의 피하로 전달된 처리군들 (n = 6/그룹)이 평가되었다 - 야생형 (WT) C57BL/10SnJ 대조군 마우스와 함께 5가지의 Dmd^{mdx} (C57BL/10ScSn-Dmd^{mdx}/J) 마우스 그룹들: 운반체 (식염수/트윈 20), A (1-7)

0.5 mg/kg/일, 및 3가지 용량들 (0.5, 1.0, 및 2.0 mg/kg/일)의 화합물 7. 부검 시, 9주의 러닝머신 운동 (12 내지 15 m/분 주당 3번) 및 처리 이후에 양쪽 대퇴골로부터 골수가 채취되었고, 8일 동안 배양되었으며, 중간엽 줄기세포 (MSC) 계수들이 기록되었다. 0.5, 1.0 및 0 mg/kg/일의 화합물 7 및 0.5 mg/kg의 A (1-7)로의 Dmd^{mdx} 마우스의 처리는 운반체 처리된 Dmd^{mdx} 와 비교하여 유의하게 (* = $P \leq 0.05$; ** = $P \leq 0.01$; *** = $P \leq 0.001$, t -테스트) 증가된 골수 MSC 계수들을 보여주었다.

도 4는 조직학적 평가를 나타낸 것이다. 서로 다른 6가지의 피하로 전달된 처리군들 ($n = 6$ /그룹)이 평가되었다 - 야생형 (WT) C57BL/10SnJ 대조군 마우스와 함께 5가지의 Dmd^{mdx} (C57BL/10ScSn- Dmd^{mdx} /J) 마우스 그룹들: 운반체 (식염수/트윈 20), A (1-7) 0.5 mg/kg/일, 및 3가지 용량들 (0.5, 1.0, 및 2.0 mg/kg/일)의 화합물 7. 부검 시, 9주의 러닝머신 운동 (12 내지 15 m/분 주당 3번) 및 처리 이후에 횡격막들이 채취되었고, 2일 동안 포르말린으로 고정되어 파라핀 포매되었으며, 절편화되어 H & E 염색되었다. 식염수 처리된 마우스들은 WT 마우스 및 화합물 7과 A (1-7)로 처리된 마우스들과 비교할 때 근육 위축증, 섬유증 및 염증의 유의한 징후들을 가졌다.

도 5는 조직학적 평가를 나타낸 것이다. 도 4에서 기술된 바와 같이 제작된 H & E 염색된 횡격막 절편은 퇴화 및 재생하는 섬유들뿐만 아니라 염증에 대하여 분석되었다. 각각의 동물의 경우에 (처리군 당 $n = 6$), 5가지의 무작위 $40\times$ 영역들이 횡격막 절편을 거쳐서 선별되었다. (A) 퇴화하는 섬유들이 빈 공간과 공동-정착된 죽은 섬유들로서 계수되었다. 화합물 7은 식염수 처리된 Dmd^{mdx} 마우스와 비교할 때 퇴화하는 섬유들을 감소시킬 수 있었다. 화합물 7이 전 용량을 통하여 A (1-7)로 처리된 Dmd^{mdx} 마우스와 유사하였다. (B) 영역 당 재생하는 섬유들의 수가 염기선친화 염색으로 나타나는 건강한 섬유들로서 계수되었다. 화합물 7 처리된 동물들은 식염수 처리와 비교할 때 재생하는 섬유들의 유의하게 증가된 수를 가졌고, A (1-7) 처리와 유사하다. (C) 염증은 10개 이상의 염증성 세포들의 좌위들로서 정량되었다. 화합물 7 처리된 동물들은 식염수 처리와 비교할 때 재생하는 섬유들의 유의하게 증가된 수를 가졌고, A (1-7) 처리와 유사하였다 (* = $P \leq 0.05$; ** = $P \leq 0.01$; *** = $P \leq 0.001$, t -테스트).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0213] 실시예 1.

[0214] 문헌에서 mdx 마우스들에서 결과들을 개선하는 것으로 확인된 펩타이드인 안지오텐신 (1-7)과 비교하여, 비-펩타이드성 소분자 Mas 작동제 ("Mas 작동제"), 화합물 7의 피하 주사로 10주 동안 매일 한 번 투여의 효과.

[0215] 테스트 시스템:

[0216] 종: DMD 돌연변이: 수컷 Dmd^{mdx}

[0217] 대조군: C57BL/10ScSnJ; 10주령; $N = 6$ /그룹

[0218] 측정된 매개변수들: 역전된 격자 테스트; 앞다리 강도 테스트; 골수에서 MSC의 정량; 근육 조직학

[0219] 테스트 항목들: 식염수에 넣은 트윈에서 화합물 7 (0.5, 1 또는 2 mg/kg/일); (2) 식염수에 넣은 A (1-7) (0.5 mg/kg/일)

[0220] 마우스: X-연관성 디스트로핀 유전자 (Dmd)가 근육 세포들에서 높게 발현된다. Dmd^{mdx} 마우스들은 인간 듀첸 근육 퇴행위축증 (DMD) 환자들과 같이 디스트로핀 단백질을 생산하지 않는다. Dmd^{mdx} 돌연변이 마우스들은 탄성을 덜 가진 근육들을 가지고, 그 결과로, 신장-활성화에 의해 더 쉽게 손상된다.

[0221] 재료: 사용된 Mas 작동제는 비-펩타이드성 소분자 부틸((2-(5-((1H-이미다졸-1-일)메틸)피리딘-2-일)-4-(트리플루오로메톡시)페닐)설폰닐)카바메이트 (화합물 7)이고, 이는 심사 중인 특허 출원 제 PCT/US14/30071호에 개시된 바와 같이 합성되었다. A (1-7)는 바켄사 (BACHEM)로부터 구입하였다.

[0222] 방법: 10주령 수컷 Dmd^{mdx} 마우스들을 10주 동안 매주 3번 30분 동안 12 내지 15 m/분으로 운동시켰다. Dmd^{mdx} 마우스에서 디스트로핀의 부재는 인간들에서 나타나는 디스트로핀 결핍보다 매우 다른 표현형을 생산한다 [De Luca et al., 2003]. 러닝머신 운동으로, 더 많은 듀첸-유사 허약이 진행성 허약의 특징적인 일시적 양상을 나타내며 발현된다 [De Luca et al., 2003]. 이러한 연구에서, 치료 동안 10주의 운동이 사용되었다. 서로 다른 6

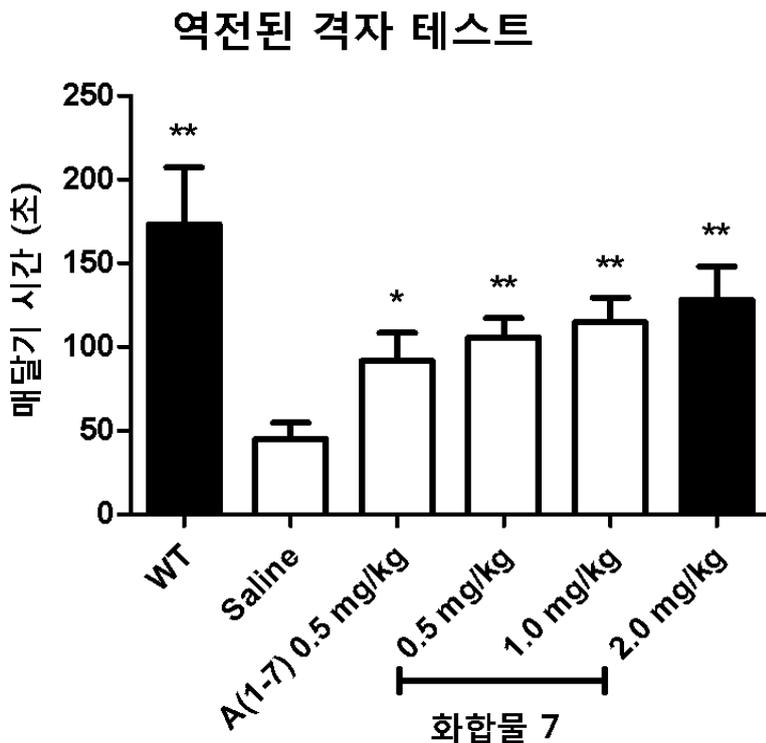
가지의 처리군들이 존재한다 - 야생형과 함께 5가지의 Dmd^{mdx} 마우스 그룹들: 운반체, 화합물 7 0.5 mg/kg/일, 화합물 7 1 mg/kg/일, 화합물 7 2.0 mg/kg/일 및 0.5 mg/kg/일 안지오텐신 (1-7).

- [0223] 역전된 격자 테스트: 역전된 격자 테스트가 마우스의 근육 강도를 시험하기 위하여 시행되었다.
- [0224] 역전된 격자 테스트의 기본적인 목적은 마우스가 격자 와이어가 역전될 때 와이어 위에 유지될 수 있는 시간의 양을 결정하는 것이다. 마우스들의 매달린 시간은 또 다른 마우스들과 비교하여 그들의 강도를 측정하는 데 사용될 수 있다. 역전된 격자 소모 테스트에서, 마우스들은 테스트가 시작되기 이전 적어도 1시간 동안 행동실에 순화되었다. 시작하도록, 마우스는 격자 와이어 상자의 중앙에 두었고, 모서리로 이동하는 경우라면 재위치시켰다. 상자는 가만히 역전되었지만 신속하게 되었다. 마우스가 떨어지는 경우라면, 마우스는 동일한 격자 와이어 위에 재시험되기 이전에 적어도 30초 동안 휴식을 주었다. 세 번의 시도들이 이러한 경우에 마우스가 두 번째 시도에서 이동하였는지 여부와 상관없이 이루어졌다. 세 번의 시도들 중에서 셋 중의 최고가 점수 매기기를 위해 고려되었다.
- [0225] 앞다리 조이기 강도 테스트: 조이기 강도의 무게 테스트인 근육 강도를 평가하는 두 번째 테스트도 역시 시행되었다 (Deacon, 2013). 무게들은 상승 순서로 벤치 위에 배열되었다. 각각 20 g부터 83 g까지의 범위를 가지는 격자 와이어의 공과 부착된 금속 연결부들의 증가하는 수를 가진 전체 6가지 무게들이 존재한다.
- [0226] 테스트된 첫 번째 마우스는 그의 꼬리에 의해 올라갔고 단지 무게 초과에서 5초 동안 유지되었다. 다음으로 마우스는 그의 앞다리들로 무게를 잡기까지 느리게 내려왔다. (마우스는 물건들을 잡는 본질적인 경향성을 가짐) 마우스는 올라가서 벤치를 벗어나 무게를 올릴 것이다. 마우스는 벤치를 벗어나 무게를 3초 동안 유지하도록 성공하는 것이 필요하였다. 첫 번째 마우스가 테스트된 이후에, 테스트는 세 마리-마우스 사육상자 중의 두 번째 및 세 번째 마우스를 가지고 반복되었다. 세 마리 마우스들 모두가 무게를 올리는 데 성공한 경우라면, 첫 번째 마우스가 다시 선택되었고 다음 순서로 높은 무게로 테스트되었다.
- [0227] 각각의 마우스는 3초 동안 각각의 무게를 올리는 3번의 시도들을 가졌다. 두 번째 시도에서, 마우스는 무게 위에 잡고 내려오기 이전에 무게 초과에서 10초 동안 유지되었다. 이것은 마우스에게 동기를 부여하기 위하여 시행되었다. 세 번째 시도에서 마우스는 무게를 올리도록 내려오기 이전에 15초 동안 그의 꼬리에 의해 유지되었다.
- [0228] 마우스가 3번의 시도들 모두에서 3초 동안 특정한 무게를 올리는데 실패한 경우라면, 다음으로 최신의 무게보다 낮은 무게가 마우스에 의해 올라간 마지막 성공 무게로서 기록되었다. 초 단위의 수 (0 또는 1 또는 2)가 마우스가 올릴 수 있는 최고의 무게를 위해 기록되었다.
- [0229] 다음의 공식이 점수를 계산하는 데 사용되었다: 마우스가 3초 동안 올린 연결들의 수 \times 3 + 마우스가 더 높은 무게를 올렸던 초 단위의 수.
- [0230] 부검: 9주의 관찰 기간 (19주령)의 결론에서, 모든 동물들이 안락사되었고, 조직 시료들 및 골수 (하기)가 수집되었다. 수집된 조직들은 횡격막, 비복근, 가자미근, 전경골근, 족저근 및 심장이었다. 왼쪽 다리로부터 얻은 비복근, 가자미근, 전경골근, 족저근뿐만 아니라 횡격막 및 심장이 포르말린으로 고정되었고, 헤마톡실린 및 에오신 (H & E) 염색을 위해 70% EtOH에 보관되었다.
- [0231] 횡격막의 조직학적 평가: 횡격막은 파라핀에 포매되었고, 절편화되어 H & E (헤마톡실린 및 에오신)에 의해 염색되었다. 평가된 매개변수들은 (1) 염기친화성 섬유들에 의해 정의된 바와 같은 재생하는 섬유들의 수; (2) 재생하는 섬유들의 수 및 염증성 좌위 (10개 이상의 염증성 세포들의 군집들)의 수. 횡격막 당 다섯 가지의 무작위 $40\times$ 영역들이 평가되었다.
- [0232] 골수 채취: 골수는 21-게이지 바늘을 사용하여 2% 우태아 혈청 (FBS)을 포함하는 포스페이트 완충된 식염수 (PBS), pH 7.4로 세척하여 마우스의 대퇴골들로부터 채취되었다. 세척으로부터 얻은 용출물이 원심분리되었고, 펠렛이 2% FBS 및 5% 정상 래트 혈청을 포함하는 PBS에서 5×10^7 개의 핵형성된 세포들/mL로 재현탁되었다.
- [0233] 중간엽 줄기세포 (MSC) 계수들: 골수 세포들은 MSC들의 수를 CFU-F 검정법에 의해 평가하도록 배양되었다. 5×10^7 개 세포들이 2 mL의 부피의 메젠컬트 배지 (스템셀 테크놀로지사, 캐나다 BC 밴쿠버) 내에 희석되었고, 24웰 플레이트의 각각의 웰에 놓아두었다. 다음으로 배양액들은 공기 중 5% CO₂의 습윤화된 대기에서 37°C로 배양되었다. 8일째, 형성된 전구체 콜로니들의 수가 위상차 현미경 관찰법 하에서 측정되었다.

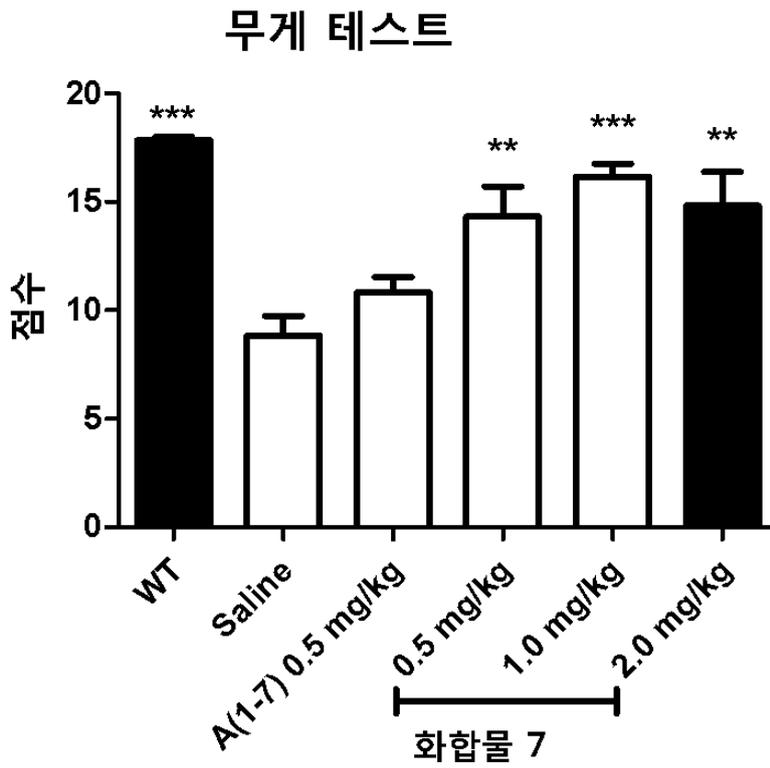
- [0234] **결과:** 본 연구에서, 새로운 경구적으로 생체유용한 소분자 비-펩타이드성 Mas 작용제인, 화합물 7은 역전된 격자 테스트 및 약력 강도의 무게 테스트 둘 다에 의해 근육 강도를 증가시켰다 (도 1 및 도 2). 후자의 테스트에서, Mas 작용제는 A (1-7)보다 우월하였다.
- [0235] 횡격막의 조직학적 평가는 화합물 7 또는 A (1-7)로의 처리 이후에 Dmd^{mdx} 마우스에서 퇴행된 섬유들 (mdx 돌연변이를 가진 마우스에서 증가됨)의 수에서 감소를 시현하였다 (도 4의 사진 및 도 5의 그래프 참조).
- [0236] 또한, 하기 골수 결과들과 부합하여, Mas 작용제들로의 처리는 Dmd^{mdx} 마우스의 횡격막에서 재생된 섬유들의 수를 증가시켰다 (도 5). 염기친화성 섬유들은 염증의 군집들 또는 영역들에 존재하는 경향이 있었다. 마지막으로, Mas 작용제들로 Dmd^{mdx} 마우스의 처리는 횡격막의 조직학적 평가에 의해 관찰되는 염증성 좌위의 수에서 감소의 결과를 가져왔다.
- [0237] 중간엽 줄기세포 (MSC) 집단들의 골수 분석은 처리된 동물들의 이들 세포들에서 유의한 증가를 시현하였고, 이에 따라 줄기세포 분화 및 활성화를 통하여 근육을 재생시키는 Mas 작용제들의 잠재력을 지적하고 있다 (도 3). 또한, 근육 퇴행위축증의 동물 모델들 내로 MSC를 주입하였던 연구들은 그들의 결과들에서 개선을 보여주었다 [Liu et al., 2007]. 이들 세포들은 재생성 및 항-염증성 성분 둘 다를 가진다.
- [0238] 다양한 관점들 및 구현예들이 본 명세서에서 개시되었던 한편, 다른 관점들 및 구현예들도 당업자들에게 자명할 것이다. 본 명세서에서 개시된 다양한 관점들 및 구현예들은 설명의 목적을 위한 것이고, 다음의 청구항들에 의해 표시된 진정한 범주 및 정신으로 제한하도록 의도되지 않는다. 당업자들이라면 단지 일상적인 실험법을 사용하여 본 명세서에서 기술된 방법 및 조성물들의 특정한 구현예들과의 많은 동등물들을 인식할 것이고, 또는 구명할 수 있다. 이러한 동등물들은 다음의 청구항들에 의해 포괄되도록 의도된다.

도면

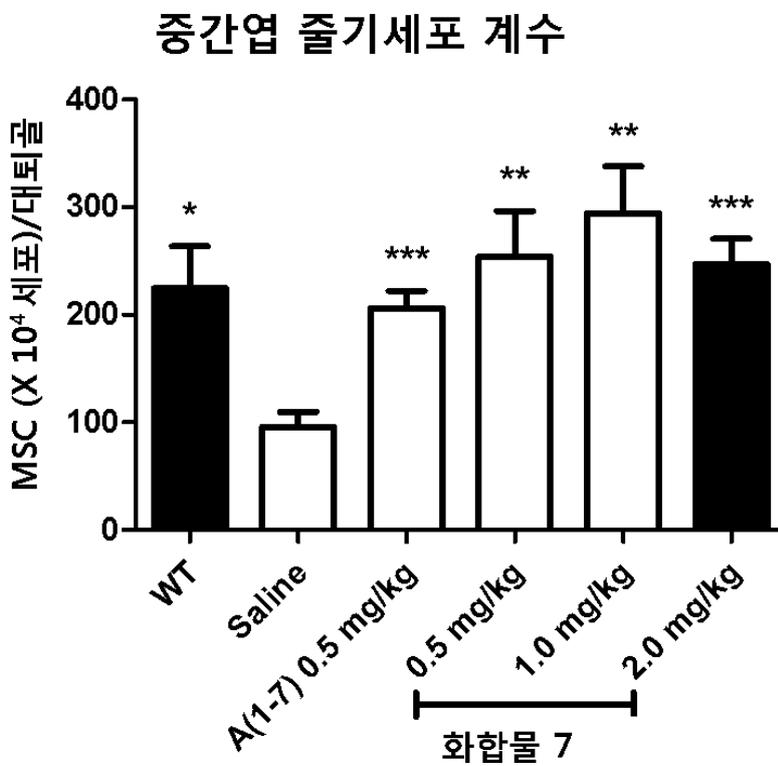
도면1



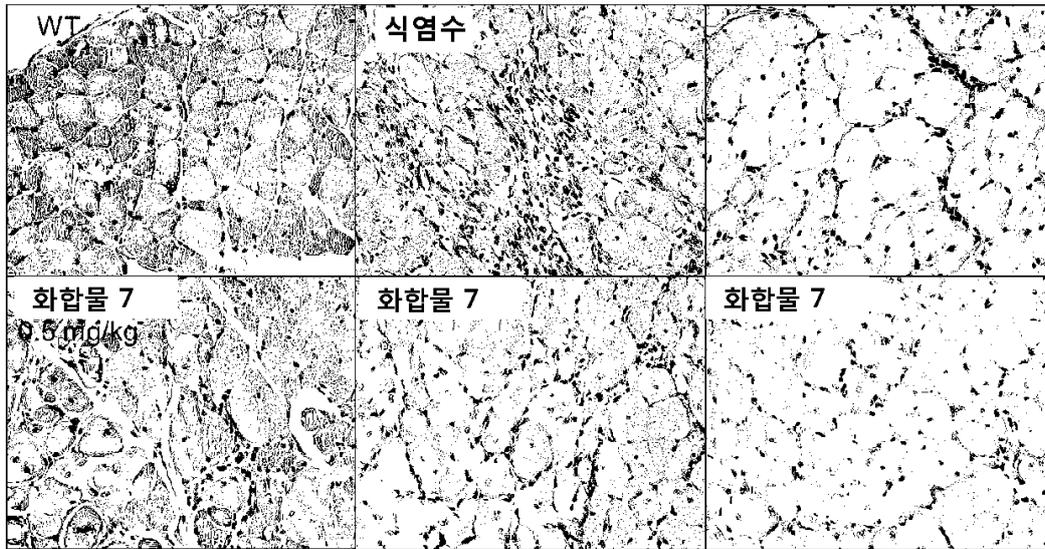
도면2



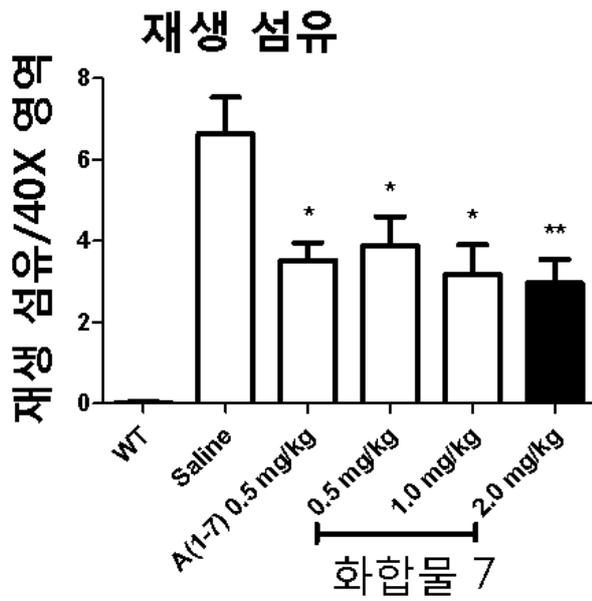
도면3



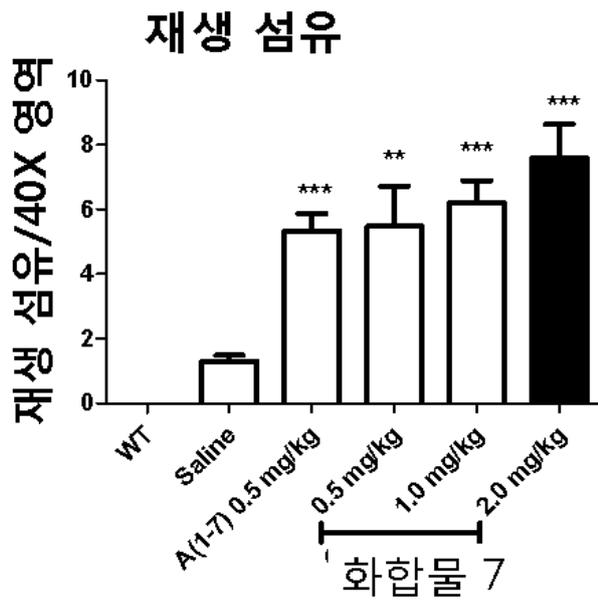
도면4



도면5a



도면5b



도면5c

