



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0104639
(43) 공개일자 2017년09월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)	(71) 출원인 노파르티스 아게 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
A61K 31/4025 (2006.01) A61K 31/403 (2006.01)	
A61K 31/472 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)	
A61K 9/48 (2006.01)	
(52) CPC특허분류	(72) 발명자 프래틀리, 리차드 미국 07871 뉴저지주 스파타 쇼엔 트레일 17
A61K 31/4025 (2013.01)	폴리, 제임스, 이.
A61K 31/403 (2013.01)	미국 07871 뉴저지주 스파타 세네카 레이크 로드 73
(21) 출원번호 10-2017-7024680(분할)	허기스, 토마스, 에드워드 미국 01742 매사추세츠주 콩코드 월슨 로드 89
(22) 출원일자(국제) 2004년11월16일	(74) 대리인 양영준, 이상영
심사청구일자 없음	
(62) 원출원 특허 10-2016-7036999	
원출원일자(국제) 2004년11월16일	
심사청구일자 2017년01월26일	
(85) 번역문제출일자 2017년09월01일	
(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/012990	
(87) 국제공개번호 WO 2005/049022	
국제공개일자 2005년06월02일	
(30) 우선권주장 60/520,562 2003년11월17일 미국(US) (뒷면에 계속)	

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 디펩티딜 펩티다제 IV 억제제의 용도

(57) 요 약

본 발명은 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환의 치료를 위한 디펩티딜 펩티다제 IV 억제제 (DPP-IV 억제제), 바람직하게는 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-페롤리딘 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/472 (2013.01)

A61K 9/2086 (2013.01)

A61K 9/48 (2013.01)

(30) 우선권주장

60/520,563 2003년11월17일 미국(US)

60/547,191 2004년02월24일 미국(US)

60/547,192 2004년02월24일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

디펩티딜 웨პ티다제 IV 억제제 (DPP-IV 억제제) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는, 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환의 예방, 진행의 지연 또는 치료를 위한 장기 투여용 제약 조성물로서,

상기 DPP-IV 억제제가 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘 또는 그의 제약상 허용되는 염이며,

상기 심혈관 질환 또는 손상이 심장 비대, 심근 경색 후 심장 개형(remodeling), 확장성 심근병증 또는 비대성 심근병증에서의 폐 울혈 및 심장 섬유증, 심근병증, 좌심실 또는 우심실 비대, 당뇨병성 근육병증, 울혈성 심부전에서의 뇌출증 예방, 동맥 또는 대혈관에서의 비대성 중막 경화(medial thickening), 장간막 혈관계 비대, 또는 죽상동맥경화증으로부터 선택되는 것이고,

상기 신장 질환 또는 손상이 신장 과여과, 만성 신장 질환에서의 단백뇨, 고혈압에 기인한 신장 동맥병증, 신장 경화증, 고혈압성 신장경화증 또는 사구체간 비대로부터 선택되는 것이며,

상기 심부전 또는 심부전 관련된 질환에 있어서 치료될 심부전 상태가 특발성 확장성 심근병증 또는 심장 허혈성 질환에 이차적인 것인, 장기 투여용 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 심혈관 질환 또는 손상이 고혈압 또는 당뇨병을 앓고 있는 동물 또는 인간에서의 동맥 또는 대혈관에서의 비대성 중막 경화, 장간막 혈관계 비대, 또는 죽상동맥경화증으로부터 선택되는 것인 장기 투여용 제약 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 심혈관 질환 또는 손상이 죽상동맥경화증인 장기 투여용 제약 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 좌심실 기능을 개선시키기 위한 장기 투여용 제약 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 심부전 또는 심부전 관련된 질환의 치료를 위한 장기 투여용 제약 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘의 일일 경구 투여량이 1 내지 100 mg인 장기 투여용 제약 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 심혈관 질환 또는 손상인 경우에 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘의 일일 경구 투여량이 1 내지 100 mg인 장기 투여용 제약 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 신장 질환 또는 손상인 경우에 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘의 일일 경구 투여량이 1 내지 100 mg인 장기 투여용 제약 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 심혈관 및 신장 질환 또는 손상이 심장 비대, 폐 울혈, 심근병증, 또는 사구체간 비대로부터 선택되는 경우에 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘의 일일 경구 투여량이

1 내지 100 mg인 장기 투여용 제약 조성물.

청구항 10

제2항에 있어서, (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-페롤리딘의 일일 경구 투여량이 1 내지 100 mg인 장기 투여용 제약 조성물.

청구항 11

제3항에 있어서, (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-페롤리딘의 일일 경구 투여량이 1 내지 100 mg인 장기 투여용 제약 조성물.

청구항 12

제4항에 있어서, (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-페롤리딘의 일일 경구 투여량이 1 내지 100 mg인 장기 투여용 제약 조성물.

청구항 13

제5항에 있어서, (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-페롤리딘의 일일 경구 투여량이 1 내지 100 mg인 장기 투여용 제약 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 심부전 또는 심부전 관련된 질환인 경우에 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-페롤리딘의 일일 경구 투여량이 1 내지 100 mg인 장기 투여용 제약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

유기 화합물의 용도

[0001] 본 발명은 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환의 치료를 위한 디펩티딜 웨პ티다제 IV 억제제 (DPP-IV 억제제) 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도, 및 유효량의 1종 이상의 DPP-IV 억제제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환을 앓고 있어 이러한 치료를 필요로 하는 인간을 비롯한 온혈 동물에게 투여함으로써, 상기 동물을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 레닌-안지오텐신 계 (RAS) 상향조절은 심혈관 질환의 발병기전에 널리-인식된 기여인자이며, 압력/부피 항상성의 조절 및 고혈압의 표현에 관여하는 호르몬 메카니즘 중 하나이다. 레닌-안지오텐신 계는 또한 신장 손상의 전개에 주요한 역할을 한다.

[0004] 상기 분야에서의 연구를 수행하여, 본 출원인은 놀랍게도, 디펩티딜 웨პ티다제 IV 억제제(DPP-IV 억제제)가 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환을 약화시킴을 밝혀내었다. DPP-IV 억제제는 특히 동물에서의 심혈관 비후, 매트릭스 침착 및 심혈관 비대 및 비대성 개형을 감소시킨다. 둘째로, 상기 영양적(trophic) 효과의 향상은 전신 혈압의 변화에 독립적이었다. 혈압에 독립성인 효과의 이점은, 임상적 실시에서는 권장 목표에 도달하기 어렵다는 점에서 온다. 이는 통상적으로 2 내지 3개의 약물을 요구한다. 또한, 혈압 또는 심혈관 및 신장 질환 또는 손상에 대한 역치가 없으므로 혈압 의존성 보호는 매우 유리할 것이다.

[0005] 울혈성 심부전 (CHF), 또는 심부전 (HF)은 심장이 신체 전반적으로 혈액을 적절하게 펌핑할 수 없고(거나) 혈액이 폐로 "역류(backing up)"하는 것을 방지할 수 없는 임의의 상태를 기재하기 위해 사용되는 용어이다. 상기 상태는 다리 및 때로는 복부의 호흡 짧음 (호흡곤란), 피로, 약화, 및 팽창 (부종)과 같은 증상을 유발한다.

[0006] 울혈성 심부전은 그의 병인에 관계없이, 심장의 좌심실 및(또는) 우심실의 심근 조직의 약화, 및 그 결과 전신 및(또는) 폐 계로 혈액을 펌핑 및 순환시키는데 있어서의 곤란을 특징으로 한다. 심근 조직 약화는 전형적으로

충분한 혈액 및 산소가 말초 조직 및 기관으로 전달되는데 실패하는 것을 초래하는 순환성 및 신경액성 변화와 관련된다. 결과되는 변화의 일부에는 보다 높은 폐 및 전신 압력, 보다 낮은 심박출량, 보다 높은 혈관 저항성 및 말초 및 폐 부종이 포함된다. 울혈성 심부전은 또한 활동시 또는 휴식시에 호흡 짧음, 또는 발작성 야간 호흡곤란으로 표현될 수 있다. 치료되지 않은 채 방치하면, 울혈성 심부전은 사망을 초래할 수 있다.

[0007] 심부전은 수축기 또는 확장기, 고-박출량 또는 저-박출량, 급성 또는 만성, 좌측 또는 우측, 및 전방향 또는 후방향으로서 기재될 수 있다. 상기 기재는 종종 임상적 설정, 특히 환자의 질병과정 중 초기에는 유용하지만, 만성 HF의 과정 중 후기에는 이들 사이의 차이가 대개 명확하지 않게 된다.

[0008] 수축기 대 확장기 기능상실: HF의 상기 두가지 형태 사이의 구별은, 주요한 비정상이 심실의 무능이 정상적으로 수축하고 충분한 혈액을 방출하는 데 있는지 (수축기 기능상실) 또는 정상적으로 이완되고(거나) 충전되는 데 있는지 (확장기 기능상실)에 관한 것이다.

[0009] 고-박출량 대 저-박출량 심부전: HF를 앓는 환자를 저 심박출량을 갖는 환자, 즉 저-박출량 HF, 및 상승된 심박출량을 갖는 환자, 즉 고-박출량 HF로 분류하는 것은 유용하다.

[0010] 급성 대 만성 심부전: 급성 HF의 원형은 이전에 전체적으로 건강했던 환자에서의 심장 판막의 큰 심근 경색 또는 파열의 갑작스런 전개이다. 만성 HF는 전형적으로 천천히 전개되거나 진행하는 확장성 심근병증 또는 다판막 심장 질환을 앓는 환자에서 관찰된다. 급성 HF는 통상적으로 수축기성이 우세하며, 심박출량의 갑작스런 감소는 대개 말초 부종이 없는 전신성 저혈압을 초래한다. 반대로, 만성 HF에서는, 동맥압은 질병과정의 매우 후기까지 보통 잘 유지되지만, 대개 부종의 축적이 있다.

[0011] 좌측 대 우측 심부전: HF의 임상적 소견의 다수는 어느 한 심실 또는 양쪽 심실 뒤의 과량의 유동액의 축적으로부터 기인한다. 상기 유동액은 통상적으로 초기에 영향받은 심실에 대해 상류에 (뒤에) 위치한다.

[0012] 후방향 대 전방향 심부전: 수 년 동안, HF에 기인한 임상적 소견의 메카니즘의 문제와 관련되어 논쟁이 있었다. 후방향 HF와 전방향 HF 사이의 엄격한 구별은 (우 HF와 좌 HF 사이의 엄격한 구별처럼) 인위적인데, 이는 메카니즘 들다가 HF를 앓는 대부분의 환자에서 다양한 정도로 작동하는 것으로 보이기 때문이다.

[0013] HF의 치료는 4 가지 구성요소로 나누어질 수 있다:(1) 상태에 빠뜨리는 원인의 제거, (2) 근원적인 원인의 교정, (3) 심장 기능 열화의 예방, 및 (4) 울혈성 HF 상태의 제어.

[0014] 통상적으로, HF는 알파-아드레날린성 작용제, 베타-아드레날린성 길항제, 칼슘 채널 길항제, 심장 글리코시드, 이뇨제, 니트레이트, 포스포디에스테라제 억제제, 프라조신, 및 다양한 혈관확장제를 비롯한, 폭넓게 다양한 약물로 치료되어 왔다.

[0015] 그러나, 상기 약물 모두는 바람직하지 않은 부작용을 갖는다. 예를 들어, 알파-아드레날린성 작용제의 사용은 말초 조직 부종을 초래한다. 연장된 β -아드레날린성 작용제의 사용은 약물의 비감작화의 점진적인 발달을 초래한다. 심장 글리코시드는 CNS에서, 또한 위장관계 및 호흡계에서 독성 부작용을 낳는다. 이들은 또한 프로-불규칙적 효과를 낳는다. 이뇨제를 사용한 치료는 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 및 고염소산혈증 대사성 알칼리증과 같은 다양한 부작용을 초래할 수 있다.

[0016] 베라파밀, 딜티아젠 및 니페디핀과 같은 칼슘 채널 길항제의 연장된 사용은 이들을 비효과적이게 할 수 있다. 더욱이, 칼슘 채널 길항제는, 이러한 화합물이 산소 소비를 증가시키도록 작용하고, 또한 순응된 심장에 스트레스를 주기 때문에, 이와 같이 치료된 환자에서 사망률을 증가시키는 것으로 나타났다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0017] 따라서, 심근 산소 요구량을 증가시키지 않고 좌심실 기능을 개선시키는, 신규한 무독성의 HF의 치료용 화합물에 대한 계속되는 요구가 있다. 또한, 상기 약물은 심장 수축성을 직접적으로 자극하도록 작용하지 않거나, 혈압 및(또는) 심장 속도의 변화와 같은 부작용을 낳지 않는 것이 바람직한데, 이는 이들이 HF를 앓는 환자에서 증가된 사망률과 관련되기 때문이다.

과제의 해결 수단

[0018] 상기 분야에서의 연구를 수행하여, 본 출원인은 놀랍게도, DPP-IV 억제제가 심부전 (HF) 또는 심부전 관련된 질

환의 예방, 진행의 지연 또는 치료에 유용함을 밝혀내었다.

[0019] 따라서, 본 발명은 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환의 치료용 의약의 제조를 위한, 디펩티딜 펩티다제 IV 억제제 (DPP-IV 억제제) 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0020] "DPP-IV 억제제"는 DPP-IV 및 기능적으로 관련된 효소의 1 내지 100% 억제율과 같은 효소 활성 억제를 나타내는 분자를 지시하는 것으로 의도되며, 특히 글루카곤-유사 펩티드-1, 위 억제성 폴리펩티드, 펩티드 히스티딘 메티오닌, 물질 P, 신경펩티드 Y 및 제2 아미노말단 위치에 알라닌 또는 프롤린을 전형적으로 함유하는 다른 분자를 비롯한, 그러나 이에 제한되지 않는 기질 분자의 작용을 보호한다. DPP-IV 억제제를 사용한 치료는 펩티드 기질의 작용 기간을 연장시키며, 본 발명과 관련된 생물학적 활성의 스펙트럼을 초래하는 그들 그대로의 퇴화되지 않은 형태의 수준을 증가시킨다.

[0021] DPP-IV는 그의 기질이 인슐린영양성 호르몬 글루카곤 유사 펩티드-1 (GLP-1) 및 위 억제성 펩티드 (GIP)를 포함하기 때문에, 글루코스 대사의 제어에 사용될 수 있다. GLP-1 및 GIP는 그들 그대로의 형태에서만 활성이며, 이들의 2개의 N-말단 아미노산의 제거는 이들을 불활성화시킨다. DPP-IV의 합성 억제제의 생체내 투여는 GLP-1 및 GIP의 N-말단 열화를 방지하여 상기 호르몬의 보다 높은 혈장 농도를 초래하고, 인슐린 분비를 증가시키며, 따라서, 글루코스 내성을 개선시킨다. 이러한 목적으로, 화학적 화합물을 정제된 CD26/DPP-IV의 효소 활성을 억제하는 그의 능력에 대해 시험한다. 간략히, CD26/DPP-IV의 능력을 시험관내에서 합성 기질 Gly-Pro-p-니트로아닐리드 (Gly-Pro-pNA)를 절단하는 그의 능력에 의해 측정한다. DPP-IV에 의한 Gly-Pro-pNA의 절단은 생성물 p-니트로아닐리드 (pNA)를 유리시키며, 그의 출현 속도는 효소 활성에 정비례한다. 특이적 효소 억제제에 의한 효소 활성의 억제는 pNA의 생성을 감속시킨다. 억제제와 효소 사이의 보다 강한 상호작용은 보다 낮은 속도의 pNA의 생성을 초래한다. 따라서, pNA의 축적 속도의 억제 정도는 효소 억제 강도의 직접적 측정이다. pNA의 축적은 분광광도계를 사용해 측정된다. 각각의 화합물에 대해 억제 상수 Ki는 몇 가지 상이한 농도의 억제제 및 기질의 고정량을 인큐베이션함으로써 결정된다.

[0022] 본 내용에서, "DPP-IV 억제제"는 또한 그의 활성 대사물 및 프로드러그, 예를 들어 DPP-IV 억제제의 활성 대사물 및 프로드러그를 포함하는 것으로 의도된다. "대사물"은 DPP-IV 억제제가 대사될 때 생성되는 DPP-IV 억제제의 활성 유도체이다. "프로드러그"는 DPP-IV 억제제로 대사되거나 DPP-IV 억제제와 동일한 대사물(들)로 대사되는 화합물이다.

[0023] DPP-IV 억제제는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, DPP-IV 억제제는 예를 들어 WO 98/19998, DE 19616 486 A1, WO 00/34241, WO 95/15309, WO 01/72290, WO 01/52825, WO 9310127, WO 9925719, WO 9938501, WO 9946272, WO 9967278 및 WO 9967279에, 각 경우에 일반적이고 구체적으로 개시되어 있다.

[0024] 바람직한 DPP-IV 억제제는 하기 특허 출원에 기재되어 있다; WO 02053548, 특히 화합물 1001 내지 1293 및 실시예 1 내지 124, WO 02067918, 특히 화합물 1000 내지 1278 및 2001 내지 2159, WO 02066627, 특히 기재된 실시예, WO 02/068420, 특히 실시예 I 내지 LXIII에 구체적으로 열거된 모든 화합물 및 기재된 상응하는 유사체, 보다 바람직한 화합물은 IC50을 보고하는 표에 기재된 2(28), 2(88), 2(119), 2(136), WO 02083128, 특히 실시예 1 내지 13, US 2003096846, 특히 구체적으로 기재된 화합물, WO 2004/037181, 특히 실시예 1 내지 33, WO 0168603, 특히 실시예 1 내지 109의 화합물, EP 1258480, 특히 실시예 1 내지 60의 화합물, WO 0181337, 특히 실시예 1 내지 118, WO 02083109, 특히 실시예 1A 내지 1D, WO 030003250, 특히 실시예 1 내지 166의 화합물, 가장 바람직하게는 1 내지 8, WO 03035067, 특히 실시예에 기재된 화합물, WO 03/035057, 특히 실시예에 기재된 화합물, US 2003216450, 특히 실시예 1 내지 450, WO 99/46272, 특히 청구항 12, 14, 15 및 17의 화합물, WO 0197808, 특히 청구항 2의 화합물, WO 03002553, 특히 실시예 1 내지 33의 화합물, WO 01/34594, 특히 실시예 1 내지 4에 기재된 화합물, WO 02051836, 특히 실시예 1 내지 712, EP 1245568, 특히 실시예 1 내지 7, EP 1258476, 특히 실시예 1 내지 32, US 2003087950, 특히 기재된 실시예, WO 02/076450, 특히 실시예 1 내지 128, WO 03000180, 특히 실시예 1 내지 162, WO 03000181, 특히 실시예 1 내지 66, WO 03004498, 특히 실시예 1 내지 33, WO 0302942, 특히 실시예 1 내지 68, US 6482844, 특히 기재된 실시예, WO 0155105, 특히 실시예 1 및 2에 열거된 화합물, WO 0202560, 특히 실시예 1 내지 166, WO 03004496, 특히 실시예 1 내지 103, WO 03/024965, 특히 실시예 1 내지 54, WO 0303727, 특히 실시예 1 내지 209, WO 0368757, 특히 실시예 1 내지 88, WO 03074500, 특히 실시예 1 내지 72, 실시예 4.1 내지 4.23, 실시예 5.1 내지 5.10, 실시예 6.1 내지 6.30, 실시예 7.1 내지 7.23, 실시예 8.1 내지 8.10, 실시예 9.1 내지 9.30, WO 02038541, 특히 실시예 1 내지 53, WO 02062764, 특히 실시예 1 내지 293, 바람직하게는 실시예 95의 화합물 (2-{3-(아미노메틸)-4-부톡시}-

2-네오펜틸-1-옥소-1,2-디히드로-6-이소퀴놀리닐}옥시}아세트아미드 헤드로클로라이드), WO 02308090, 특히 실시예 1-1 내지 1-109, 실시예 2-1 내지 2-9, 실시예 3, 실시예 4-1 내지 4-19, 실시예 5-1 내지 5-39, 실시예 6-1 내지 6-4, 실시예 7-1 내지 7-10, 실시예 8-1 내지 8-8, 90 페이지의 실시예 7-1 내지 7-7, 91 내지 95 페이지의 실시예 8-1 내지 8-59, 실시예 9-1 내지 9-33, 실시예 10-1 내지 10-20, US 2003225102, 특히 화합물 1 내지 115, 실시예 1 내지 121의 화합물, 바람직하게는 화합물 a) 내지 z), aa) 내지 az), ba) 내지 bz), ca) 내지 cz) 및 da) 내지 dk), WO 0214271, 특히 실시예 1 내지 320, 및 US 2003096857, WO 2004/052850, 특히 실시예 1 내지 42와 같이 기재된 화합물 및 청구항 1의 화합물, DE 102 56 264 A1, 특히 실시예 1 내지 181과 같이 기재된 화합물 및 청구항 5의 화합물, WO 04/076433, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 표 A에 열거된 화합물, 바람직하게는 표 B에 열거된 화합물, 바람직하게는 화합물 I 내지 XXXVII, 또는 청구항 6 내지 49의 화합물, WO 04/071454, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1 내지 53 또는 표 Ia 내지 If의 화합물, 또는 청구항 2 내지 55의 화합물, WO 02/068420, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 I 내지 LXIII 또는 실시예 1 및 유사체 1 내지 140 또는 실시예 2 및 유사체 1 내지 174 또는 실시예 3 및 유사체 1, 또는 실시예 4 내지 5, 또는 실시예 6 및 유사체 1 내지 5, 또는 실시예 7 및 유사체 1 내지 3, 또는 실시예 8 및 유사체 1, 또는 실시예 9, 또는 실시예 10 및 유사체 1 내지 531, 보다 바람직하게는 청구항 13의 화합물, WO 03/000250, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1 내지 166, 바람직하게는 실시예 1 내지 9의 화합물, WO 03/024942, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1 내지 59, 표 1의 화합물 (1 내지 68), 청구항 6, 7, 8, 9의 화합물, WO 03024965024942, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1 내지 54, WO 03002593, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 표 1, 또는 2 내지 15의 화합물, WO 03037327, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 실시예 1 내지 209의 화합물, WO 03/000250, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1 내지 166, 바람직하게는 실시예 1 내지 9의 화합물, WO 03/024942, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1 내지 59, 표 1의 화합물 (1 내지 68), 청구항 6, 7, 8, 9의 화합물, WO 03024965024942, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1 내지 54, WO 03002593, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 표 1, 또는 청구항 2 내지 15의 화합물, WO 03037327, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 실시예 1 내지 209의 화합물, WO0238541, W00230890.

[0025] W003/000250, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1 내지 166, 바람직하게는 실시예 1 내지 9의 화합물, WO 03/024942, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1 내지 59, 표 1의 화합물 (1 내지 68), 청구항 6, 7, 8, 9의 화합물, WO 03024965, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 1 내지 54, WO 03002593, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 표 1, 또는 청구항 2 내지 15의 화합물, WO 03037327, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 실시예 1 내지 209의 화합물, WO 0238541, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예를 들어 실시예 1 내지 53의 화합물, WO 03/002531, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 바람직하게는 9 내지 13 페이지에 열거된 화합물, 가장 바람직하게는 실시예 1 내지 46의 화합물, 보다 바람직하게는 실시예 9의 화합물, 미국 특허 제6,395,767호, 바람직하게는 실시예 1 내지 109의 화합물, 가장 바람직하게는 실시예 60의 화합물.

[0026] 각 경우에, 특히 화합물 청구항 및 제조 실시예의 최종 생성물에서, 최종 생성물의 주제인 제약 제제 및 청구항은 상기 간행물에 대해 참고로 본 출원에 도입된다.

[0027] WO 9819998은 N-(N'-치환된 글리실)-2-시아노 피롤리딘, 특히 1-[2-[5-시아노피리딘-2-일]아미노]-에틸아미노]아세틸-2-시아노-(S)-피롤리딘을 개시하고 있다.

[0028] WO 03/002553에 개시된 바람직한 화합물은 9 내지 11 페이지에 열거되어 있으며, 본 출원에 참고로 도입된다.

[0029] DE 19616 486 A1은 val-pyr, val-티아졸리디드, 이소류실-티아졸리디드, 이소류실-피롤리디드, 및 이소류실-티아졸리디드 및 이소류실-피롤리디드의 푸마르 염을 개시하고 있다.

[0030] 공개된 특허 출원 WO 0034241 및 공개된 특허 US 6110949는 N-치환된 아다만틸-아미노-아세틸-2-시아노피롤리딘 및 N-(치환된 글리실)-4-시아노피롤리딘을 각각 개시하고 있다. 관심의 DPP-IV 억제제는 특히 청구항 1 내지 4에 인용된 것들이다. 특히 상기 출원은 화합물 1-[[3-히드록시-1-아다만틸]아미노]아세틸]-2-시아노-(S)-피롤리딘 (LAF237로도 알려짐)을 기재하고 있다.

[0031] WO 9515309는 DPP-IV 억제제로서의 아미노산 2-시아노피롤리딘 아미드를 개시하고 있으며, WO 9529691은 알파-아미노알킬포스포산의 디에스테르 유도체, 특히 프롤린 또는 관련된 구조를 갖는 것들을 개시하고 있다. 관심의 DPP-IV 억제제는 특히 표 1 내지 8에 인용된 것들이다.

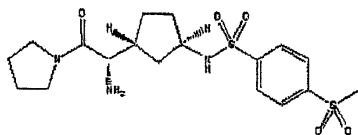
- [0032] WO 01/72290에서, 관심의 DPP-IV 억제제는 특히 실시예 1 및 청구항 1, 4 및 6에 인용된 것들이다.
- [0033] WO 01/52825은 특히 (S)-1-{2-[5-시아노파리딘-2-일)아미노]에틸-아미노아세틸)-2-시아노-피롤리딘 또는 (S)-1-[(3-히드록시-1 아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘 (LAF237)을 개시하고 있다.
- [0034] WO 9310127은 DPP-IV 억제제로서 유용한 프롤린 보론산 에스테르를 개시하고 있다. 관심의 DPP-IV 억제제는 특히 실시예 1 내지 19에 인용된 것들이다.
- [0035] 공개된 특허 출원 WO 9925719는 스트렙토마이세스 미생물을 배양함으로써 제조된 DPP-IV 억제제인 술포스틴을 개시하고 있다.
- [0036] WO 9938501은 N-치환된 4원 내지 8원 헤테로시클릭 고리를 개시하고 있다. 관심의 DPP-IV 억제제는 특히 청구항 15 내지 20에 인용된 것들이다.
- [0037] WO 9946272는 DPP-IV 억제제로서의 인산 화합물을 개시하고 있다. 관심의 DPP-IV 억제제는 특히 청구항 1 내지 23에 인용된 것들이다.
- [0038] 다른 바람직한 DPP-IV 억제제는 특히 출원 WO 03/057200의 14 내지 27 페이지에 개시된 화학식 I, II 또는 III의 화합물이다. 가장 바람직한 DPP-IV 억제제는 28 및 29 페이지에 구체적으로 기재된 화합물이다.
- [0039] 공개된 특허 출원 WO 9967278 및 WO 9967279는 DPP-IV 프로드러그 및 형태 A-B-C (여기서, C는 DPP-IV의 안정한 또는 불안정한 억제제임)의 억제제를 개시하고 있다.
- [0040] 바람직하게는, N-펩티딜-0-아로일 히드록실아민은 하기 화학식 VII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0041] <화학식 VII>
-
- [0042] 상기 식에서,
- [0043] j는 0, 1 또는 2이고;
- [0044] R_ε₁은 천연 아미노산의 측쇄를 나타내고;
- [0045] R_ε₂는 저급 알콕시, 저급 알킬, 할로겐 또는 니트로를 나타낸다.
- [0046] 본 발명의 매우 바람직한 실시양태에서, N-펩티딜-0-아로일 히드록실아민은 하기 화학식 VIIa의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.
- [0047] <화학식 VIIa>
-
- [0048] N-펩티딜-0-아로일 히드록실아민, 예를 들어 화학식 VII 또는 VIIa, 및 그의 제제는 문헌 [H. U. Demuth et al. in J. Enzyme Inhibition 1988, Vol. 2, pages 129-142], 특히 130 내지 132 페이지에 기재되어 있다.
- [0049] 바람직한 DPP-IV 억제제는 [Mona Patel and col. (Expert Opinion Investig Drugs. 2003 Apr; 12(4): 623-33)]의 단락 5에 기재된 화합물, 특히 P32/98, K-364, FE-999011, BDPX, NVP-DPP-728 등이며, 상기 간행물은 특히 기재된 DPP-IV 억제제가 본원에 참고로 도입된다.
- [0050] FE-999011은 특히 출원 WO 95/15309의 14 페이지에 화합물 번호 18로서 기재되어 있다.
- [0051] 또다른 바람직한 억제제는 미국 특허 제6,395,767호에 개시된 화합물 BMS-477118 (실시예 60의 화합물), (이는 또한 특허 출원 WO 2004/052850의 2 페이지에 화학식 M으로 나타내어진 (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-아미노-2-(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘)이다.

드록실트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]헥-1-일)-1-옥소에틸]-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르보니트릴, 벤조에이트(1:1)로 공지되어 있음), 및 특허 출원 WO 2004/052850의 3 페이지에 화학식 M으로 나타내어진 상응하는 유리염기, (1S,3S,5S)-2-[2(S)-아미노-2-(3-히드록시-트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]헥-1-일)-1-옥소에틸]-2-아자비시클로-[3.1.0]헥산-3-카르보니트릴 (M') 및 그의 일수화물 (M'')이다.

[0054] 또 다른 바람직한 억제제는 WO 03/002531에 개시된 화합물 GSK23A (실시예 9)이며, 또한 (2S,4S)-1-((2R)-2-아미노-3-[(4-메톡시벤질)슬포닐]-3-메틸부타노일)-4-플루오로페롤리딘-2-카르보니트릴 히드로클로라이드로서 공지되어 있다.

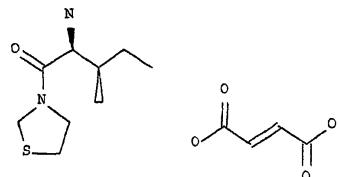
[0055] 다른 매우 바람직한 본 발명의 DPP-IV 억제제는 국제 특허 출원 WO 02/076450 (특히 실시예 1 내지 128) 및 문현 [Wallace T. Ashton (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 859-863)]에 기재된 화합물, 특히 화합물 1 및 표 1 및 2에 열거된 화합물이다. 바람직한 화합물은 하기 화학식의 화합물 21e이다 (표 1).

[0056] <화학식 21e>



[0057]

[0058] P32/98 또는 P3298 (CAS 번호: 251572-86-8) (또한 3-[(2S,3S)-2-아미노-3-메틸-1-옥소펜틸]티아졸리딘으로도 알려짐)은 하기 화학식으로 나타내어지는 것과 같은 3-[(2S,3S)-2-아미노-3-메틸-1-옥소펜틸]티아졸리딘 및 (2E)-2-부텐디오에이트 (2:1) 혼합물로 사용될 수 있으며, WO 99/61431에 프로바이오드러그의 이름으로, 또한 화합물 P 93/01로 기재되어 있다.



[0059]

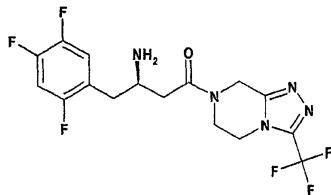
[0060] 다른 바람직한 DPP-IV 억제제는 특허 출원 WO 02/083128에 청구항 1 내지 5에서와 같이 개시된 화합물이다. 가장 바람직한 DPP-IV 억제제는 실시예 1 내지 13 및 청구항 6 내지 10에 구체적으로 기재된 화합물이다.

[0061]

다른 바람직한 DPP-IV 억제제는 특허 출원 WO 2004/037169에 개시된 화합물, 특히 실시예 1 내지 48에 기재된 것들, 및 WO 02/062764에 개시된 화합물, 특히 실시예 1 내지 293에 기재된 화합물이며, 보다 바람직한 것은 7페이지 및 또한 특허 출원 WO 2004/024184, 특히 참고 실시예 1 내지 4에 기재된 화합물 3-(아미노메틸)-2-이소부틸-1-옥소-4-페닐-1,2-디히드로-6-이소퀴놀린카르복스아미드 및 2-{[3-(아미노메틸)-2-이소부틸-4-페닐-1-옥소-1,2-디히드로-6-이]소퀴놀릴}옥시}아세트아미드이다.

[0062]

다른 바람직한 DPP-IV 억제제는 특허 출원 WO 03/004498, 특히 실시예 1 내지 33에 기재되어 있으며, 가장 바람직하게는 MK-0431로도 알려진 실시예 7에 기재된 하기 화학식의 화합물이다.



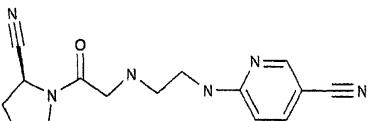
[0063]

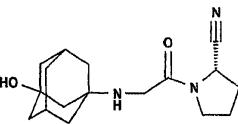
[0064] 바람직한 DPP-IV 억제제는 또한 특허 출원 WO 2004/037181, 특히 실시예 1 내지 33에 기재되어 있으며, 가장 바람직하게는 청구항 3 내지 5에 기재된 화합물이다.

[0065]

바람직한 DPP-IV 억제제는 N-치환된 아다만틸-아미노-아세틸-2-시아노페롤리딘, N-(치환된 글리실)-4-시아노페롤리딘, N-(N'-치환된 글리실)-2-시아노페롤리딘, N-아미노아실 티아졸리딘, N-아미노아실 페롤리딘, L-알로-이소류실 티아졸리딘, L-트레오-이소류실 페롤리딘, 및 L-알로-이소류실 페롤리딘, 1-[2-[(5-시아노페리딘-2-일)

아미노]에틸아미노]아세틸-2-시아노-(S)-피롤리딘 및 그의 제약학적 염이다.

[0066] 특히 화학식  의 1-{2-[{(5-시아노파리딘-2-일)아미노]에틸아미노}아세틸-2(S)-시아노-피롤리딘 디히드로클로라이드 (DPP728), 특히 그의 디히드로클로라이드, 및 화학식

 의 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘 (LAF237), 및 L-트레오-이소류실 티아졸리딘 (상기 기재된 바와 같은 프로바이오드러그에 따른 화합물 코드:P32/98), MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(아미노메틸)-2-이소부틸-1-옥소-4-페닐-1,2-디히드로-6-이소퀴놀린카르복스아미드 및 2-{[3-(아미노메틸)-2-이소부틸-4-페닐-1-옥소-1,2-디히드로-6-이소퀴놀릴]옥시}아세트아미드, 및 임의로 각 경우에서의 그의 제약학적 염이 바람직하다.

[0067] DPP728 및 LAF237은 매우 바람직한 화합물이며, 특히 WO 98/19998의 실시예 3 및 WO 00/34241의 실시예 1에 각각 구체적으로 개시되어 있다. DPP-IV 억제제 P32/98 (상기 참조)은 문헌 [Diabetes 1998, 47, 1253-1258]에 구체적으로 기재되어 있다.

[0068] DPP728 및 LAF237은 WO 98/19998의 20 페이지 또는 WO 00/34241에 기재된 바와 같이 제제화될 수 있다. LAF237의 투여를 위한 바람직한 제제는 미국 가출원 제60/604274호에 기재되어 있다.

[0069] 경구적 활성 DPP-IV 억제제가 특히 바람직하다. 추가의 실시양태에서, 바람직한 DPP-IV 억제제는 바람직하게는 디펩티드성 화합물 및 유도체가 아니다.

[0070] 상기 언급된 특히 문헌에 개시된 임의의 물질은 참고로 포함되며, 본 발명을 수행하는데 사용되는 DPP-IV 억제제로서 잠재적으로 유용하게 여겨진다.

[0071] 본 발명에 따라 단독으로 사용되는 DPP-IV 억제제는 담체와 함께 사용될 수 있다.

[0072] 본 내용에서 담체는 특정 물질을 그것이 포함된 세포막을 통해 세포내로 수송하는 도구 (천연, 합성, 웨პ티드성, 비-웨პ티드성), 예를 들어 단백질이다. 여러 가지 담체 (천연, 합성, 웨პ티드성, 비-웨პ티드성)는 여러 가지 물질을 수송하는데 요구되며, 각각은 단지 하나의 물질 또는 유사한 물질의 균을 인식하도록 설계된다.

[0073] 당업자에게 공지된 임의의 다수 검출법은 예를 들어 담체를 표지화함으로써 DPP-IV와 담체의 결합을 검출하는데 사용될 수 있다.

[0074] DPP-IV 억제제는 웨პ티드성일 수 있거나, 또는 바람직하게는, 비-웨პ티드성이다.

[0075] 경구 활성 DPP-IV 억제제 및 그의 제약학적 염이 가장 바람직하다.

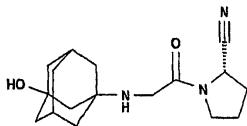
[0076] 본 발명에 따른 활성 성분 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한 결정화에 사용되는 수화물과 같은 또는 다른 수화물을 비롯한 용매화물의 형태일 수 있다.

[0077] 본 발명에 이르러 놀랍게도, DPP-IV 억제제가 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환의 예방, 진행의 지연 또는 치료에 유용함이 밝혀졌다.

[0078] 따라서, 본 발명은 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환의 예방, 진행의 지연 또는 치료용 의약의 제조를 위한 하기 화학식 I의 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘 (LAF237) 또는 그의 제약상 허용되는 염의 신규한 용도에 관한 것이다.

[0079] 특히, 본 발명은 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환의 예방, 진행의 지연 또는 치료용 의약의 제조를 위한 하기 화학식 I의 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘 (LAF237) 또는 그의 제약상 허용되는 염의 신규한 용도에 관한 것이다.

[0080] <화학식 I>



[0081]

본 발명은 또한 치료 유효량의 DPP-IV 억제제, 바람직하게는 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘 (LAF237)을 이를 필요로 하는 인간을 비롯한 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환의 예방, 진행의 지연 또는 치료 방법에 관한 것이다.

[0083]

추가의 실시양태에서, 본 발명은 치료 유효량의 DPP-IV 억제제를 1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는, 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환의 예방, 진행의 지연 또는 치료용 제약 조성물에 관한 것이다.

[0084]

또한, 놀랍게도 본원에 개시된 화합물은 현재 사용되는 화합물의 단점을 갖지 않는 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 화합물은 부분적 지방산 산화 (pFox) 억제 특성 및 글루코소 산화 활성화 특성을 갖는 결과로서 유익한 효과를 나타내며, 이들은 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환의 치료에 가치있음이 밝혀졌다.

[0085]

특히, 본 발명의 화합물은 심장에서의 기질 사용을 지방산으로부터 글루코스/락토스로 전환시켜, 혈압 및(또는) 심장 속도의 변화와 같은 부작용을 낳지 않으면서 좌심실 기능을 개선시키고, 심장 수축성을 직접적으로 자극하도록 작용하지 않으며, 상기 모두는 칼슘 유입 차단제로부터 기대되는 것이다.

[0086]

또한, 놀랍게도 DPP-IV 억제제는 심장 개형의 진행을 감속시키거나 정지시킬 수 있고, 내피 기능을 개선, 내피-의존성 혈관확장제 기능을 개선, 죽상동맥경화증의 진행을 감소, 아세틸콜린에 대한 내피-의존성 혈관확장제 기능을 현저하게 개선, CFH 환자에서 심각하게 손상되는 것으로 알려진 혈관확장강 내의 개선, 아폽토시스 및 괴사의 수준을 감소시킬 수 있음이 밝혀졌다.

[0087]

놀랍게도, DPP-IV 억제제는 심근 산소 요구량을 증가시키지 않고 좌심실 기능을 개선시키는 것으로 밝혀졌다. 또한, DPP-IV 억제제는 심장 수축성을 직접적으로 자극하도록 작용하지 않거나, 또는 혈압 및(또는) 심장 속도의 변화와 같은 부작용 (HF를 앓는 환자에서의 증가된 사망률과 관련되는 것으로 알려지기 때문)을 낳지 않는 것으로 밝혀졌다.

[0088]

또한, 놀랍게도 DPP-IV 억제제는 특히 안전하며 (무독성), 장기 투여에 유용한 것으로, 예를 들어 적은 부작용, 경구 투여시 우수한 체내로의 흡수성 및 장기-지속 작용인 것으로 밝혀졌다.

[0089]

본 발명의 방법은 HF의 치료에 유효한 일일 투여량의 DPP-IV 억제제를 환자에게 장기 투여하는 것을 포함한다.

[0090]

가장 바람직하게는, 본 발명에 따르면, 심혈관 질환 또는 손상은 심장 비대, 심근 경색 후 심장 개형, 확장성 심근병증 또는 비대성 심근병증에서의 폐 울혈 및 심장 섬유증, 확장성 심근병증 또는 비대성 심근병증 또는 당뇨병성 심근병증과 같은 심근병증, 좌심실 또는 우심실 비대, 당뇨병성 근육병증, 울혈성 심부전에서의 뇌졸중 예방, 동맥 및(또는) 대혈관에서의 비대성 중막 경화, 장간막 혈관계 비대, 또는 죽상동맥경화증으로부터 선택된다.

[0091]

다른 가능한 심혈관 및 신장 질환 또는 손상은 당뇨병성 황반 부종, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막병증, 심근 경색, 말초 동맥 질환, 프로-염증성 및 프로-산화 상태를 갖는 내피 기능이상, 내피 기능이상, 내피 기능이상, 재협착, 사지 협착, 신장병증, 뇌졸중, 당뇨병성 신장병증 또는 심장 질환으로부터 선택된다.

[0092]

추가의 바람직한 실시양태에서, 심혈관 질환 또는 손상의 예방, 진행의 지연 또는 치료는 DPP-IV 억제제를 사용하여 좌심실 기능을 개선시키는 것에 관한 것이다.

[0093]

가장 바람직하게는, 본 발명에 따르면, 신장 질환 또는 손상은 문맥 신장 절제 후 과여과, 만성 신장 질환에서의 단백뇨, 고혈압에 기인한 신장 동맥병증, 신장경화증 또는 고혈압성 신장경화증, 사구체간 비대로부터 선택된다.

[0094]

추가의 실시양태에서, 혈관 질환 또는 손상은 가장 바람직하게는 고혈압 또는 당뇨병을 앓고 있는 동물 또는 인

간에서의 신장 혈관 손상이다.

[0095] 추가의 실시양태에서, 혈관 질환 또는 손상은 가장 바람직하게는 고혈압 또는 당뇨병을 앓고 있는 동물 또는 인간에서의 동맥 및(또는) 대혈관에서의 비대성 중막 경화, 장간막 혈관계 비대 또는 죽상동맥경화증이다.

[0096] 추가의 실시양태에서, 혈관 질환 또는 손상은 가장 바람직하게는 고혈압 또는 당뇨병을 앓고 있는 동물 또는 인간에서의 죽상동맥경화증, 바람직하게는 심장, 뇌 및 말초 죽상동맥경화증이다.

[0097] 추가의 바람직한 실시양태에서, 심혈관 및 신장 질환 또는 손상은 좌심실 비대와 같은 심장 비대, 폐 울혈, 또는 확장성 심근병증 또는 비대성 심근병증 또는 당뇨병성 심근병증과 같은 심근병증, 또는 사구체간 비대로부터 선택된다.

[0098] 추가의 바람직한 실시양태에서, 심혈관 질환 또는 손상은 심혈관계 및(또는) 신장에서의 비대 또는 비대성 개형과 관련된 질환에 관한 것이다. 바람직하게는, 심혈관계에서의 비대 또는 비대성 개형과 관련된 질환은 비대성 심근병증, 좌심실 비대, 또는 동맥 및(또는) 대혈관에서의 비대성 중막 경화로부터 선택된다.

[0099] 추가의 실시양태에서, 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환은 바람직하게는 고혈압으로 유도된 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환으로부터 선택된다.

[0100] 추가의 실시양태에서, 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환은 바람직하게는 당뇨병으로 유도된 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환으로부터 선택된다.

[0101] 본원에 사용된 "심부전 관련된 질환"이라는 용어는 이로 제한됨 없이 감소된 심장 수축성, 좌심실 수축기압과 같은 감소된 심실 압력, 비정상적 확장기 순응도, 감소된 뇌졸중 부피, 심장 판막 및(또는) 근육 자체의 감염(심장내막염 및(또는) 심장근육염) 및 감소된 심박출량을 비롯한 하나 이상의 HF 근저의 상태를, 산소-소비 효과, 비정상 심장리듬(arrhythmias) 및 협심증의 악화와 같은 다른 종래 기술의 화합물의 장기 투여와 통상적으로 관련되는 유해한 효과를 최소화하거나 약화시키면서 치료하는 것을 의미한다. 본원에 추가로 사용된 "산소-소비 효과"는 이로 제한됨 없이 증가된 심실 충전 압력에 기인한 울혈 및 저 심박출량과 관련된 피로의 증상 및 징후를 포함한다.

[0102] 본원에 사용된 "장기 투여"는 3주 이상 동안의 투여를 의미한다.

[0103] 본원에 사용된 "심혈관 질환 또는 손상"은 심장 및(또는) 혈관 질환 또는 심장 및(또는) 혈관 손상을 의미한다.

[0104] 본원에 사용된 "프로-염증성 및 프로-산화성 상태를 갖는 내피 기능이상"이라는 용어는 Ang II가 깊게 관여하는 내피에 대한 만성 손상을 의미하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0105] 본원에 사용된 "고혈압으로 유도된 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환"이라는 용어는 고혈압을 앓고 있는 동물 또는 인간에서의 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환을 의미한다. 고혈압으로 유도된 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환은 바람직하게는 눈, 신장, 심장, 일반 순환계 및 뇌 계의 혈관 손상이다.

[0106] 본원에 사용된 "당뇨병으로 유도된 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환"이라는 용어는 당뇨병, 예를 들어 제2형 당뇨병을 앓고 있는 동물 또는 인간에서의 심혈관 또는 신장 질환 또는 손상, 특히 죽상동맥경화증, 비대성 심근병증, 울혈성 심부전에서의 뇌졸중 예방, 심부전, 좌심실 비대 또는 눈, 신장, 심장, 일반 순환계 및 뇌 계의 혈관 손상, 바람직하게는 죽상동맥경화증을 의미한다.

[0107] 심장, 혈관 또는 신장 비대 또는 비대성 개형은 심장, 동맥, 대혈관 또는 신장의 질량의 증가를 특징으로 한다.

[0108] 고혈압으로 유도된 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환. 상승된 혈압 상태인 고혈압은 실질적인 수의 인간 집단에 영향을 미친다. 지속성 고혈압의 결과는 눈, 신장, 심장 및 뇌 계의 혈관 손상을 포함하며, 초기 합병증의 위험은 혈압 증가를 증가시킨다. 본 발명에 따른 고혈압에 관련된 손상은 고혈압 환자에서의 우심실 또는 좌심실 비대 (LVH), 신장 동맥병증 및 혈관 질환이 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

[0109] 내피 기능이상은 손상된 혈관운동(vasomotion)/톤, 프로트롬빈 상태, 프로-염증성 상태 및(또는) 동맥벽의 증식을 특징으로 하는 초기 질환 상태이다. 내피 기능이상의 발달은 또한 죽상동맥경화증 및 다른 심혈관 질환의

발병기전에 기여할 수 있는 몇 가지 요인 중 하나로 여겨진다.

[0110] 심장 비대 또는 심장 근육세포 비대는 증가된 압력 부하가 심근에 가해질 때 심장이 벽 스트레스를 감소시키는 적응 과정이다.

[0111] 레닌-안지오텐신 계의 활성화는 심장 비대 및 기능상실의 병리생리학에서 주요한 역할을 하는 것으로 여겨졌다. 생체내 연구는 안지오텐신 II가 좌심실 질량을 증가시키며 동맥압에 대한 그의 효과로부터 독립적으로 심장 표현형 조절에 기여함을 입증했다. 시험관내 연구에 의해, 안지오텐신 II는 심장 근육세포 비대를 유발하며 사이질 섬유증을 조절하는 것으로 나타났다.

[0112] 심근 경색 후 역 심장 개형: 심근 경색 (MI)에 의한 수축 조직의 손실은 남아있는 살아남은 심근의 비대에 대해 부분적으로 보상된다. 보다 큰 전총 경색이 확장되며, 전체 심실은 확장에 의해 반응한다. 잔여 심근의 증가된 부하에 대한 적응은 증가된 콜라겐 침착에 의한 심근의 강화를 포함한다. 전체 과정은 심장의 개형 (심장 개형)이라 지칭되며, 기계적 및 체액적 요인에 의해 제어되는 것으로 보인다. 중요하게, 개형은 경색 및 흉터뿐만 아니라 잔여 심근의 전체 형태적, 조직학적, 세포적, 및 분자적 변화를 포함한다. 점진적 확장은 점진적 좌심실 (LV) 기능이상 및 심장의 전기적 불안정성을 수반한다. 급성 MI 후의 환자는 무증후성이라 하더라도 재발성 허혈, 비정상적 심장리듬 및 개형의 위험이 있다. 후-MI 환자의 평가에서, 환자가 개형의 위험에 있는지를 확인하고 개형 과정의 방지 또는 지연을 포함하는 이차 예방 요법을 적용하는 것이 중요하다.

[0113] 확장성 심근병증 또는 비대성 심근병증에서의 폐 울혈 및 심장 섬유증.

[0114] 젊은이의 심장 돌연사의 가장 흔한 요인인 비대성 심근병증 (HCM)은 심장 비대, 근육세포 혼란, 및 사이질 섬유증을 특징으로 한다.

[0115] 울혈성 심부전에서의 뇌졸중 예방.

[0116] 죽상동맥경화증은 목동맥, 대동맥, 심장 동맥 및 다른 말초 동맥에서 일어나는 혈관벽의 전신성 질환이다. 죽상동맥경화성 플라크의 주요한 성분은 (1) 콜라겐, 프로테오글리칸 및 피브리노겐 탄성 섬유를 비롯한 연결 조직 세포와 매트릭스, (2) 단핵구-유래된 대식세포, T-림프구, 및 평활근 세포와 같은 세포, 및 (3) 결정질 콜레스테롤, 콜레스테릴 에스테르 및 인지질이다. 죽상동맥경화성 과정의 진행 동안, 실질적인 혈관 개형이 일어나며, 혈관의 확장을 초래하고, 후속적으로 동심성 또는 편심성 협착 병변을 초래한다.

[0117] 인간에서의 죽상동맥경화성 플라크를 평가하는 영상 기술 중에서, 고-해상도 자기 공명법 (MR)은 플라크 특성화에 대해 생체내 양식을 초래하는 것으로 나타났다.

[0118] 좌심실 비대 (LVH) 또는 고혈압성 좌심실 비대 (LVH)의 발병기전은 기계적, 호르몬적, 및 신경적 요인에 관련된다. 좌심실은 그의 질량 및 벽 두께를 압력 부하의 상승과 반대해서 증가시킨다. 좌심실 비대 (LVH)는 이완률 및 사망률에 대해 주요한 심혈관 위험 인자이며, 예를 들어 고혈압에 관련된 심근 비대, 심부전, 심부전, 및 혈압 (BP) 독립성 심혈관 합병증이다. LVH의 개별 예후는 심장초음파검사에 의해 측정될 수 있다.

[0119] 신장경화증 또는 고혈압성 신장경화증은 세포와 매트릭스 성분, 콜라겐 유형 I, III, IV, V 및 VI 및 피브로넥틴의 사이질 축적 (개형)을 특징으로 한다. 상기 매트릭스 변화는 피질 사이질에서의 단핵성 세포의 점진적 침투를 특징으로 하며, 이는 대식세포 및 T 림프구가 섬유발생의 전개에 기여함을 암시한다.

[0120] 고혈압에 기인한 신장 동맥병증. 상기 질환은 탄성 비조직화, 비대화된 평활근 세포 및 콜라겐 변들을 특징으로 하는 동맥벽의 비후를 초래한다.

[0121] 만성 신장 질환에서의 단백뇨. 사구체간 고혈압은 단백뇨를 촉진하며, 이는 또한 레닌-안지오텐신 계 (RAS)를 활성화시킨다.

[0122] 문맥 신장 절제 후와 같은 신장 과여과. 신장 덩어리의 부분적 절제는 잔여물에서의 점진적 사구체 손상의 사이클을 개시한다. 상기 과정은 사구체 비대, 과여과 및 전신성 고혈압과 관련된다.

[0123] 당뇨병성 신장병증은 지속성 알부민뇨 ($> 300 \text{ mg}/24 \text{ 시간}$ 또는 $200 \mu\text{g}/\text{분}$)를 특징으로 하며, 그의 질환은 하기 추가의 기준이 충족된다면 임상적으로 진단될 수 있다: 당뇨병성 망막병증의 존재, 및 당뇨병성 사구체경화증 이외의 신장 또는 요도관 질환의 임상적 또는 실험적 증거의 부재. 당뇨병성 신장병증은 서구 세계에서 말기 신장 기능상실의 가장 흔한 요인이다.

[0124] 당뇨병성 망막병증 (DR) 및 당뇨병성 황반 부종 (DME)은 당뇨병을 앓는 환자에서 흔한 혈관 합병증이며, 시력

(VA)에 갑작스럽고 쇠약화시키는 충격을 가질 수 있으며, 결국 시력상실을 초래한다. DR의 진행된 상태는 허혈에 대해 이차적인 비정상적 망막 혈관의 성장을 특징으로 한다. 상기 혈관 성장은 산화된 혈액을 저산소 망막으로 공급하는 시도이다. DR의 진행 동안의 임의의 시간에, 당뇨병을 앓는 환자는 또한 DME를 전개시키는데, 이는 황반 영역에서의 망막 비후와 관련된다. DME는 혈액-망막 장벽의 파괴 후에 확대된 과투과성 모세관 및 미세동맥류의 누수 때문에 일어난다.

- [0125] 당뇨병성 신경병증은 말초 신경에서의 형태적 및 대사적 변화를 초래하는 가장 덜 이해된 당뇨병 혈관 합병증이다.
- [0126] 본 기재사항에서, "치료"라는 용어는 질환에 걸릴 위험에 있거나 질환에 걸렸다고 의심되는 환자 및 병중의 환자의 치료를 비롯한, 예방적(prophylactic) 또는 예방성(preventative) 치료 및 보호 또는 질환 억제적 치료를 다 포함한다. 상기 용어는 또한 질환의 진행의 지연을 위한 치료를 포함한다.
- [0127] 본원에 사용된 "보호(protective)"라는 용어는 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환의 진행(ongoing)을 치료하는데 있어서의 효능을 의미한다.
- [0128] "예방(prevention)"이라는 용어는 조합물을 건강한 환자에게 예방적 투여하여 본원에 언급된 상태의 발생을 방지하는 것을 의미한다. 또한, "예방"이라는 용어는 치료될 상태의 사전-상태에서 하는 이러한 조합물의 환자로의 예방적 투여를 의미한다.
- [0129] "예방적(prophylactic)"이라는 용어는 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환의 개시 또는 재발의 예방을 의미한다.
- [0130] 본원에 사용된 "진행의 지연"이라는 용어는 치료될 질환의 사전-상태 또는 초기 단계에서 하는 활성 화합물의 환자로의 투여를 의미하며, 예를 들어 상응하는 질환의 사전-형태의 환자는 진단되거나, 환자는 예를 들어 의약 치료 동안인 상태이거나 또는 상응하는 질환이 전개될 것 같은 사고로 인한 상태에 있다.
- [0131] 추가의 실시양태에서, 본 발명의 목적은 이로 제한됨 없이 감소된 심장 수축성, 비정상적 확장기 순응도, 감소된 뇌졸중 부피, 심장 판막 및(또는) 근육 자체의 감염 (심장내막염 및(또는) 심장근육염) 및 감소된 심박출량을 비롯한 HF 근저의 상태를, 산소-소비 효과, 비정상 심장리듬 및 협심증의 악화를 비롯한 HF 뒤의 조건을 치료하는 DPP-IV 억제제의 투여량을 산소-소비 효과, 비정상 심장리듬(arrhythmias) 및 협심증의 악화와 같은 다른 종래 기술의 화합물의 장기 투여와 통상적으로 관련되는 유해한 효과를 최소화하거나 약화시키면서 치료하는 DPP-IV 억제제의 투여량을 투여하는 것이다. 바람직하게는, DPP-IV 억제제의 투여량은 종래 기술의 다른 화합물의 장기-투여와 통상적으로 관련되는 유해한 효과를 생략하는 것이다.
- [0132] 가장 바람직하게는, 치료될 HF 상태는 특발성 확장성 심근병증 (IDCM) 및(또는) 심장 허혈성 질환 (심장 동맥 질환-CAD)에 대해 이차적이다.
- [0133] 가장 바람직하게는, HF 상태는 당뇨병, 예를 들어 제2형 당뇨병과 관련된 심부전 또는 고혈압과 관련된 심부전이다.
- [0134] 가장 바람직하게는, 본 발명은 당뇨병, 제2형 당뇨병 또는 고혈압을 앓는 인간 대상체에서의 심부전 또는 심부전 관련된 질환의 치료 또는 예방에 관한 것이다.
- [0135] 본 발명의 추가의 측면은 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환의 예방, 진행의 지연 또는 치료용 제약 조성물의 제조를 위한, 활성 성분으로서 유리 염기 형태 또는 그의 제약상 허용되는 염의 형태의 DPP-IV를 포함하는 제약 조성물의 용도이다.
- [0136] 본 발명은 또한 활성 성분으로서 유리 염기 형태 또는 그의 제약상 허용되는 염의 형태의 DPP-IV를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0137] 본 발명의 또 다른 측면은 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환의 예방, 진행의 지연 또는 치료용 제약 조성물의 제조를 위한, 활성 성분으로서 유리 염기 형태 또는 그의 제약상 허용되는 염의 형태의 DPP-IV를 포함하는 제약 조성물의 용도이다.
- [0138] 본 발명은 또한 활성 성분으로서 유리 염기 형태 또는 그의 제약상 허용되는 염의 형태의 DPP-IV를 포함하는 치료 유효량의 제약 조성물을 함께 이를 필요로 하는 인간을 비롯한 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환의 예방, 진행의 지연 또는 치료 방법에 관한 것이다.

- [0139] 본 발명에 따른 제약 조성물은 그 자체로 공지된 방식으로 제조될 수 있으며, 치료 유효량의 약물학적 활성 화합물을 단독으로 또는 특히 장관 또는 비경구 투여에 적합한 제약상 허용되는 담체와 조합하여 인간을 비롯한 포유동물(온혈 동물)에게 경구 또는 직장과 같은 장관, 및 비경구 투여하기에 적합한 것들이다.
- [0140] 상기 제약 제제는 약물학적 활성 화합물을 단독으로 또는 통상의 제약학적 첨가 물질과 함께 포함하는 제제를 항온동물에게 경구 및 또한 직장과 같은 장관, 또는 비경구 투여하기 위한 것이다. 예를 들어, 제약 제제는 약 0.1 % 내지 90 %, 바람직하게는 약 1% 내지 약 80%의 활성 화합물로 이루어진다. 장관 또는 비경구용, 및 안용 제약 제제 투여는 예를 들어 코팅된 정제, 정제, 캡슐제 또는 좌제 및 앰풀과 같은 단위 투여 형태이다. 이들은 그 자체로 공지된 방식으로, 예를 들어 통상적인 혼합, 과립화, 코팅, 가용화 또는 동결건조 공정을 이용하여 제조될 수 있다. 따라서, 경구 사용을 위한 제약 제제는 활성 화합물을 고체 부형제와 배합하고, 바람직할 경우 수득된 혼합물을 과립화하고, 필요할 경우 혼합물 또는 과립화물을 첨가된 적합한 추가 물질을 포함시킨 후 정제 또는 코팅된 정제로 가공하여 수득될 수 있다.
- [0141] 활성 화합물의 투여량은 투여 방식, 항온 종, 연령 및(또는) 개별 상태와 같은 다양한 요인에 의존할 수 있다.
- [0142] 심부전 질환 분야에서, 바람직한 환자 집단 연령은 50세 전, 가장 바람직하게는 65세 전이다.
- [0143] 본 발명에 따른 용도 또는 방법을 위한 바람직한 환자는 고혈압 또는 당뇨병을 앓고 있는 환자 또는 동물이다.
- [0144] 통상적으로 이용가능한 본 발명에 따른 제약 조합물의 활성 성분을 위한 바람직한 투여량은 특히 치료 유효의 통상적으로 이용가능한 투여량이다.
- [0145] 활성 화합물의 투여량은 투여 방식, 항온 종, 연령 및(또는) 개별 상태와 같은 다양한 요인에 의존할 수 있다.
- [0146] 상응하는 활성 성분 또는 그의 제약상 허용되는 염은 또한 수화물의 형태로 사용될 수 있거나 결정화에 사용되는 다른 용매화물을 포함할 수 있다.
- [0147] 상기 지시에 대해, 정확한 투여량은 물론 사용될 화합물, 투여 방식 및 목적하는 치료에 따라 다양할 것이다. 화합물은 임의의 편리한 경로로, 비-경구로 또는 바람직하게는 경구로 투여될 수 있다.
- [0148] 일반적으로, 만족스러운 결과는 약 0.01 내지 100 mg/kg의 일일 투여량, 보다 바람직하게는 0.1 내지 50 mg/kg 범위의 투여량으로 투여될 때 얻어진다.
- [0149] 보다 큰 포유동물에 대해, 지시되는 총 일일 투여량은 화합물 약 0.01 내지 100 mg/kg 범위이며, 하루에 2 내지 4회의 분할 투여량으로, 예를 들어 화합물 약 10 내지 약 100 mg을 함유하는 단위 투여 형태로 서방형으로 편리하게 투여된다.
- [0150] 또다른 바람직한 일일 경구 투여량은 1 내지 500 mg, 바람직하게는 10 내지 100 mg, 예를 들어 10 mg, 가장 바람직하게는 25 내지 100 mg 또는 25 내지 50 mg, 예를 들어 25 mg, 또는 40, 50, 70 또는 100 mg이다.
- [0151] 적절한 경구 투여용 단위 투여량은 예를 들어 화합물 약 10 내지 약 100 mg을 함유한다. 적절한 비경구 투여용 투여량은 예를 들어 화합물 약 10 내지 약 50 mg, 또는 25 내지 약 100 mg, 예를 들어 25 mg, 50 mg, 75 mg 또는 100 mg을 함유한다.
- [0152] 화합물은 상기 용도에 사용하기 위해 공지된 표준에 유사한 방식으로 투여될 수 있다. 특정 화합물에 대한 적합한 일일 투여량은 활성의 상대적 효능과 같은 수많은 요인에 의존할 것이다. 당업자는 충분히 치료 유효 투여량을 결정할 수 있다.
- [0153] 본 발명의 화합물은 유리 염기로, 또는 제약상 허용되는 산부가염, 또는 사급 암모늄염으로 투여될 수 있다. 이러한 염은 통상의 방식으로 제조될 수 있으며, 유리 형태와 동일한 활성 정도를 나타낸다. 상기 화합물이 예를 들어 하나 이상의 염기성 중심을 갖는다면, 이들은 산부가염을 형성할 수 있다. 상응하는 산부가염은 또한 바람직할 경우 추가로 존재하는 염기성 중심을 가져 형성될 수 있다. 산기(예를 들어 COOH)를 갖는 화합물은 또한 염기와 함께 염을 형성할 수 있다. 예를 들어, 배합된 화합물은 나트륨염, 말레이아트 또는 디히드로클로라이드로서 존재할 수 있다. 활성 성분 또는 그의 제약상 허용되는 염은 수화물의 형태로 사용될 수 있거나, 결정화에 사용되는 다른 용매화물을 포함할 수 있다.
- [0154] 본 발명에 따른 제약 조성물은 그 자체로 공지된 방식으로 제조될 수 있으며, 치료 유효량의 약물학적 활성 화합물을 단독으로 또는 특히 장관 또는 비경구 투여에 적합한 제약상 허용되는 담체와 조합하여 인간을 비롯한 포유동물(온혈 동물)에게 경구 또는 직장과 같은 장관, 및 비경구 투여하기에 적합하며, 특히 장관 또는 비경

구 적용에 적합하다.

- [0155] 또한, 본 출원인은 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환의 치료를 개선시키는 특정 처방을 밝혀내었다. 놀랍게도, DPP-IV 억제제가 식사와 관련되어, 바람직하게는 식사 직전에 또는 식사 시작에, 임의로 식사 동안에 또는 심지어 식사 직후에 취해질 경우이다. 본 발명에 따른 식사-관련 처방은 특히 당뇨병, 예를 들어 제2형 당뇨병 또는 고혈압을 앓는 환자에서 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환의 예기치 않은 저하를 초래한다.
- [0156] 본 발명에 따른 식사-관련 처방은 특히 당뇨병, 예를 들어 제2형 당뇨병 또는 고혈압을 앓는 환자에서 죽상동맥 경화증의 예기치 않은 저하를 초래한다.
- [0157] 따라서, 추가의 측면에서, 본 발명은 DPP-IV 억제제가 식사와 관련되어 투여되는, 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환의 예방, 진행의 지연 또는 치료용 의약의 제조를 위한, 화학식 I의 DPP-IV 억제제, 바람직하게는 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘 (LAF237)의 용도에 관한 것이다.
- [0158] 또한, 본 발명은 치료 유효량의 DPP-IV 억제제, 바람직하게는 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘 (LAF237)을 이를 필요로 하는 인간을 비롯한 온혈 동물에게 투여하며, 상기 DPP-IV 억제제의 투여는 식사와 관련된 것인, 심혈관 질환 또는 손상, 신장 질환 또는 손상, 심부전, 또는 심부전 관련된 질환의 예방, 진행의 지연 또는 치료 방법,
- [0159] 당뇨병, 특히 제2형 당뇨병 또는 고혈압을 앓는 환자의 치료, 가장 바람직하게는 죽상동맥경화증의 치료 또는 예방에 대해 상기 기재된 바와 같은 용도 또는 방법,
- [0160] 당뇨병, 특히 제2형 당뇨병 또는 고혈압을 앓는 환자의 치료, 가장 바람직하게는 심부전, 또는 심부전 관련된 질환의 치료 또는 예방에 대해 상기 기재된 바와 같은 용도 또는 방법,
- [0161] 당뇨병, 특히 제2형 당뇨병을 앓는 환자의 치료, 가장 바람직하게는 당뇨병성 황반 부종, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막병증, 심근 경색, 프로-염증성 및 프로-산화성 상태를 갖는 내피 기능이상, 내피 기능이상, 재협착, 신장병증, 뇌출증, 당뇨병성 신장병증 또는 심장 질환의 치료 또는 예방에 대해 상기 기재된 바와 같은 용도 또는 방법에 관한 것이다.
- [0162] 본 내용에 사용된 "식사"라는 표현은 아침, 점심, 저녁 또는 자정 간식을 의미하는 것으로 의도된다.
- [0163] "식사-관련"이라는 표현이 본 내용에서 DPP-IV 억제제의 투여와 연계되어 사용될 때, 이는 바람직하게는 DPP-IV 억제제가 식사 직전에 또는 시작에 투여되는 것이다. 그러나, 투여는 또한 명백히 본 발명 근저의 사상을 벗어나지 않고 식사 동안에 또는 심지어 직후에도 일어난다. 따라서, "식사-관련"이라는 표현은 바람직하게는 식사가 시작되기 약 30분 전, 바람직하게는 약 10분 전 내지 식사가 끝난 후 약 10분 후, 보다 바람직하게는 식사가 시작되기 약 5분 전에서부터 식사가 끝날 때까지, 가장 바람직하게는 식사의 시작을 의미한다.
- [0164] 본 발명에 따라 사용되는 DPP-IV 억제제의 대표적인 부류의 투여에 의해 수행되는 바와 같은 제약 활성을 예를 들어 당업계에 공지된 상응하는 약물학적 모델을 사용함으로써 입증될 수 있다. 적절한 분야의 당업자는 충분히 관련 동물 시험 모델을 선택하여 본원 이전 및 이후에 지시된 치료 지시 및 유익한 효과를 증명할 수 있다.
- [0165] 본 발명에 따른 화합물 및 조성물의 심혈관 또는 신장 질환에서의 약물학적 활성을 증명하기 위한, 제한으로서가 아닌 실험 프로토콜은 하기에 기재된다 (또한 이전 페이지 참고).
- [0166] > 특히 DPP-IV 억제제의 당뇨병에서의 심혈관 유익 효과의 평가는 문헌 [Nawano et al., Metabolism 48: 1248-1255, 1999]에 기재된 바와 같이 주커(Zucker) 비만 래트와 같은 모델을 사용하여 수행될 수 있다. 또한, 당뇨병성인 동시에 고혈압성인 래트를 사용한 연구는 간행물 [Sato et al., Metabolism 45: 457-462, 1996]에 기재되어 있다. 또한, 코헨-로센탈(Cohen-Rosenthal) 당뇨병성 고혈압성 래트와 같은 래트 모델 [Rosenthal et al., Hypertension. 1997; 29: 1260-1264]은 또한 DPP-IV 억제제의 혈압 및 심혈관 질환에 대한 효과의 동시 평가에 사용될 수 있다.
- [0167] > 특히 좌심실 비대에서의 심혈관 유익 효과의 평가는 문헌 [Gaudio C. and col. "Comparative effects of irbesartan versus amlodipine on left ventricular mass index in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy" J Cardiovasc Pharmacol. 2003 Nov; 42(5): 622-8]에 기재된 바와 같이 평가될 수 있다.

- [0168] > DPP-IV 억제제의 죽상동맥경화증에 대한 유익 효과의 평가는 간행물 [Prescott MF and col. "Effect of matrix metalloproteinase inhibition on progression of atherosclerosis and aneurysm in LDL receptor-deficient mice overexpressing MMP-3, MMP-12, and MMP-13 and on restenosis in rats after balloon injury"; Ann N Y Acad Sci. 1999 Jun 30; 878: 179-90]에 기재된 바와 같은 프로토콜을 사용하여 수행될 수 있다.
- [0169] > DPP-IV 억제제의 좌심실 비대에 대한 유익 효과의 평가는 간행물 [Arnfried U and col. "A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension"; Am J Med. 2003 Jul; 115(1): 41-6]에 기재된 바와 같은 프로토콜을 사용하여 수행될 수 있다.
- [0170] 본 발명에 따른 화합물 및 조성물의 심부전 및 심부전 관련된 질환에서의 약물학적 활성을 증명하기 위한, 제한으로서가 아닌 실험 프로토콜은 하기에 기재된다 (또한 이전 페이지 참고).
- [0171] > 본 발명에 따른 DPP-IV 억제제가 심부전의 치료에 사용될 수 있는지의 평가를 위해, 예를 들어 예를 들어 문헌 [Smith HJ, Nuttall A: Experimental models of heart failure. Cardiovasc Res 1985, 19, 181-186]에 기재된 바와 같은 방법이 적용될 수 있다. 유전자변형 방법과 같은 분자적 접근법은 또한 예를 들어 문헌 [Luft et al., Hypertension-induced end-organ damage. "A new transgenic approach for an old problem." Hypertension 1999, 33, 212-218]에 기재되어 있다. 또한, 문헌 [Doggrell SA and Brown L, Cardiovasc Res 1998, 39: 89-105]에 기재된 바와 같은 고혈압 및 심부전의 랙트 모델은 DPP-IV 억제제의 약물학적 평가에 사용될 수 있다. 단독으로 또는 조합으로 주어진 작용제의 특히 당뇨병에서의 심혈관 유익 효과의 평가는 간행물 [Nawano et al., Metabolism 48: 1248-1255, 1999]에 기재된 바와 같이 주커 비만 랙트와 같은 모델을 사용하여 수행될 수 있다.
- [0172] > 추가의 실험 프로토콜은 미국 특허 제6,087,360호 (심부전 모델로서 농장 돼지를 사용함) 및 US 20030045469에 기재되어 있다.
- [0173] > 유용한 심부전 임상적 시도는 문헌 [Stephan Schmidt-Schweda and Christian Holubarsch (First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive heart failure; Clinical Science(2000) 99, 27-35)]에 기재되어 있다.
- [0174] > 다른 임상적 시도는 문헌 [Jay N. Cohn, M. D. and Gianni Tognoni, M. D. (Volume 345: 1667-1675, December 6, 2001-Number 23 A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure)] 및 미국 특허 제5,998,458호 (실시예 1)에 기재되어 있다.
- [0175] 코드 번호, 일반명 또는 상표명에 의해 확인된 활성제의 구조는 표준 일람인 ["The Merck Index"]의 실제판 또는 데이터베이스, 예를 들어 페이턴트 인터내셔널(Patents International) (예를 들어 IMS 월드 퍼블리케이션(World Publications))로부터 취해질 수 있다. 그의 상응하는 내용은 본원에 참고로 도입된다. 임의의 당업자는 충분히 상기 참고문헌에 근거하여 활성제를 확인할 수 있으며, 또한 시험관내 및 생체내 둘다에서 표준 시험모델에서의 제약학적 지시 및 특성을 제조하고 시험할 수 있다.
- [0176] 약물학적 활성을 예를 들어 이하에 본질적으로 기재된 바와 같이 당업자에게 공지된 방식으로 임상적 연구에서 또는 시험 절차에서 입증될 수 있다.
- [0177] 본 발명의 용도 및 방법에서 바람직한 DPP-IV 억제제는 1-{2-[(5-시아노페리딘-2-일)아미노]에틸아미노}아세틸-2(S)-시아노-페롤리딘 디히드로클로라이드 (DPP728), 특히 그의 디히드로클로라이드, (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-페롤리딘 (LAF237), 및 L-트레오-이소류실 티아졸리딘 (상기 기재된 바와 같은 프로바이오드러그에 따른 화합물 코드: P32/98), MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(아미노메틸)-2-이소부틸-1-옥소-4-페닐-1,2-디히드로-6-이소퀴놀린카르복스아미드 및 2-{[3-(아미노메틸)-2-이소부틸-4-페닐-1-옥소-1,2-디히드로-6-이소퀴놀릴]옥시}아세트아미드, 및 임의로 각 경우에서의 그의 제약학적 염이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0178] [실시예]
- [0179] 하기 실시예는 DPP-IV 억제제를 사용해 수행하여 그의 청구된 활성을 보여줄 수 있다.
- [0180] 실시예 1: 동물: 48마리, 8주령, 수컷 스프라그 돌리 랙트를 엔플루란 (애보트 오스트레일리아(Abbott Australasia), 오스트레일리아 NSW 커널 소재)으로 마취시키고, 삼투성 미니펌프 (알제트 모델(Alzet Model)

2002, 알제트 코포레이션(Alzet Corporation), 팔로 알토 소재)를 견갑간 영역에 삽입하였다. 이전에 기재된 바와 같이 래트에게 무작위로 안지오텐신 II (58 ng/분)이 있거나 없는 미니펌프 충전된 비히클(0.15 M NaCl, 1 mmol/L 아세트산)을 주었다 [Cao Z et col. Kidney Int 58: 2437-2451, 2000]. 그 후, 동물에게 추가로 무작위로 처치가 없거나 DPP-IV 억제제를 60 mg/kg 일일 영양의 투여량으로 주고, 12일 후에 희생시켰다. 래트는 물에 대해 비제한된 접근 및 표준 래트 식사를 가졌다. 이전에 기재된 바와 같이 수축기 혈압 (SBP)을 예비가 온된 비마취된 동물에서의 꼬리-카프 혈량측정법에 의해 측정하였다 [Bunag RD; Journal of Applied Physiology 34: 279-282, 1973]. 16마리의 동물의 각 군에서, 8마리를 조직학적 연구에 사용하였고, 8마리를 유전자 발현 분석에 사용하였다. 후자의 군에서, 이전에 기재된 바와 같이, 동물을 단두에 의해 희생시킨 후, 장간막 혈관을 꺼내고, 둘러싼 지방, 연결 조직 및 정맥을 제거하여 상등 장간막 동맥 트리를 수득하였다 [Rumble J et al.; J Hypertension 14: 601-607, 1996]. 혈관을 칭량하고, 액체 질소에서 순간 동결하고, 이어서 -80°C에서 저장하였다.

[0181] 조직화학 및 면역조직화학: 혈관 구조의 조직학적 연구를 동물의 하위집단에서 수행하였다 ($n = 8/\text{군}$). 상기 하위그룹의 동물을 펜토바르비탈 나트륨 (네부탈(Nembutal), 보마크 래버리토리즈(Bomac Laboratories), 오스트레일리아 아스퀴스 소재)로 마취시키고, 혈관을 동맥압에서 10% 중성 완충된 포르말린으로 대동맥간 카눌라를 통해 관류시켰다. 그 후, 조직을 이전에 기재된 바와 같이 준비하였다 [Cooper ME et col.; Diabetes 43: 1221-1228, 1994]. 간략히, 장간막 혈관을 빙냉 인산염 완충액에 놓고, 지방, 연결 조직 및 정맥을 제거하여 상등 장간막 동맥 트리를 수득하였다. 그 후, 수득된 혈관 준비물을 파라핀에 넣었다. 그 후, 단편을 조직화학적으로 또는 면역조직화학적으로 염색하였다. 조직화학적 염색은 엑소아민세포외 매트릭스에 대한 혜마토크실린 및 에오신 또는 메종(Masson) 트리크롬 [Masson P; J Tech Methods 2: 75-90, 1929]의 사용을 포함하였다. 평활근을 폴리클로날 α -평활근 액틴 항체 (바이오진스(Biogenes), 미국 캘리포니아주 산 라몬 소재)를 사용하여 면역염색하고, 이전에 기재된 바와 같이 면역조직화학을 간접 아비딘-바이오틴 복합체 방법을 사용하여 수행하였다 [Rumble JR et al.; J Clin Invest 99: 1016-1027, 1997].

[0182] 조직병리학의 정량화: 중막(media)에 의해 점령된 혈관벽의 비율을 α -평활근 액틴에 대해 면역표지하고, 벽:루멘의 비율을 사진기 부착체 (악시오포트(Axiophot), 체이스(Zeiss), 독일 오베르코켄 소재)를 갖는 광 현미경 (체이스, 독일 오베르코켄 소재)가 연결된 비디오-영상 시스템 (비디오 프로(Video Pro) 32, 리딩 에지(Leading Edge), 오스트레일리아 사우스 오스트레일리아 베드포드 파크 소재)를 사용하여 정량함으로써 확인하였다. 상기 장치를 사용하여, 다른 혈관 비대 모델에서 이전에 기재된 바와 같이 중막 (항-액틴 항체로 염색된 영역) 및 상응하는 루멘 영역을 동물당 20개 혈관 (10 내지 35개 범위)의 중앙값으로 측정하고, 벽:루멘 비율로서 표현하였다 [Kakinuma Yet col.; Kidney Int 42: 46-55, 1992].

[0183] ECM의 정량은 이전에 기재된 바와 같이 트리크롬-염색된 단편에서 컴퓨터-보조 영상 분석을 사용하여 ECM에 의해 점령된 영역의 비율을 계산함으로써 수행하였다 [Lehr HA, et col. J Histochem Cytochem 45: 1559-1565, 1997]. 간략히, 매트릭스에 대한 색상 범위 (트리크롬 염색된 단편 상에서 청색), 중막 평활근 (트리크롬 염색된 단편 상에서 적색)을 선택하고, 영상 분석을 크로멘-분리 기술 [Lehr HA, et col.]을 사용하여 수행하였다. 전체 단편을 광 현미경 (올림푸스(Olympus) BX-50, 올림푸스 옵티칼(Olympus Optical), 일본 도쿄 소재)에 의해 검사하고, 고 해상도 카메라 (후지스(Fujix) HC-2000, 후지필름(Fujifilm), 일본 도쿄 소재)를 사용하여 디지털화하였다. 모든 영상은 20X 대물 렌즈를 사용하여 얻었다. 그 후, 디지털화된 영상을 내장 그래픽 보드를 구비한 파워 맥인토시(Power Macintosh) G3 컴퓨터 (애플 컴퓨터 인크.(Apple Computer Inc.) 미국 캘리포니아주 쿠퍼티노 소재) 상에서 캡춰하고, 분석용 소프트웨어 (애널리티칼 이미징 소프트웨어(Analytical Imaging Software), 온타리오(Ontario))를 사용하여 평가하였다.

[0184] 통계: 모든 데이터는 달리 구체화되지 않는다면 평균 \pm SE로서 나타냈다. 데이터를 스타트뷰(StatView) IV 프로그램 (브레인파워(Brainpower), 미국 캘리포니아주 칼라바스 소재)를 사용하여 맥인토시 G3상에서 편차 분석 (ANOVA)에 의해 분석하였다. 군 평균 사이의 비교는 피셔(Fisher)의 최소 유의차 검정법에 의해 수행하였다. 0.05 미만의 p 값을 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

[0185] 결과:

[0186] 동물 데이터: 안지오텐신 II 주입은 비히클로 처리된 동물과 비교시 증가된 수축기 혈압 (SBP)과 관련된다 ($141 \pm 2 \text{ mmHg}$ 대 $202 \pm 7 \text{ mmHg}$, 비히클 대 안지오텐신 II, $p < 0.001$). 장간막 혈관 중량은 또한 비히클을 받은 대조군 동물 (32 mg , $p < 0.001$)에 비해 안지오텐신 II-주입된 래트에서 증가하였다 (52 mg , $p < 0.001$). DPP-IV 억제제는 수축기 혈압 ($205 \pm 10 \text{ mmHg}$)에 대해 유의한 효과가 없었지만, 안지오텐신 II를 받은 동물에서 장간

막 중량을 유의하게 감소시켰다 (42 mg , $p < 0.001$).

[0187] 조직한 및 면역조직화학: 조직형태학적 분석은 안지오텐신-주입된 래트에서 종막 벽:루멘 비율의 유의한 증가를 나타냈다 (비하를 $\rightarrow 0.39$; 안지오텐신 II-주입된 래트 $\rightarrow 0.52$, $p < 0.001$). DPP-IV 억제제를 사용한 처치는 예를 들어 둘다의 군에서 벽:루멘 비율을 대조군 동물에서의 것에 접근하는 수준으로 유의하게 감소시켰다. 트리크롬으로 염색된 단편은 안지오텐신 II-주입을 받은 동물의 장간막 혈관에서의 콜라겐성 ECM의 중막 비대 및 확장 둘다를 입증하였다. 상기 실험은 DPP-IV 억제제 처치가 안지오텐신 II-주입에서 중막 비대 및 ECM 확장의 정도 둘다를 감소시킬 수 있음을 나타낸다.

[0188] 실시예 2: 신장병증: 비-인슐린-의존성 (NIDDM) 당뇨병을 앓는 래트 (위스타 비만 래트(Wistar fatty rats)에서의 항단백뇨성 작용 ([H. Ikeda et al., Diabetes 30, 1045 (1981)]에 기재된 프로토콜) 또는 초점성(focal) 사구체경화증 모델; [T. W. Meyer and H. G. Renake, Am. J. Physiol. 254, F856 (1988)] 또는 WO 01/64200

[0189] 상기 예견할 수 없는 범위의 특성은 DPP-IV 억제제가 본원에 기재된 질환, 특히 심혈관계 또는 신장에서의 비대 또는 비대성 개형, 및 본원에 기재된 관련된 질환의 치료용 의약의 제조에 특히 흥미있음을 의미한다.

[0190] 상기 효과는 특히 본원에 기재된 바와 같은 고혈압과 관련된 손상을 앓는 환자에 대해 임상적으로 관련될 수 있다.

실험 3: 심장 비대에 대한 효과

[0192] 재료 및 방법: 중량이 100 내지 120 g인 동물-하우징된 수컷 위스타 래트를 사용하였다. 우리당 5마리 (우리 크기: 425 mm x 266 mm x 180 mm, 톱밥 깔집)를 $21 \pm 10^\circ\text{C}$ 의 온도 및 $50 \pm 14\%$ 습도에서, 12/12 시간 명/암 사이클로, 15 내지 20 공기 변화/시간. 동물에게 LP 알트로민(ALTROMIN) (페이퍼(REIPER)) 식사 및 스프링 워터를 무제한으로 공급하였다.

[0193] 심장 비대의 유도: 좌심실 비대를 네부탈 나트륨으로 마취된 래트에서, 복부 대동맥에 위치한 클립($\phi 0.8 \text{ mm}$)으로 복부 대동맥을 횡경막과 심장 가지 사이의 압축(constriction)에 의해 유도하고, 그 후 대조군으로 사용된 동물의 한 군을 동일한 작업을 하지만 대동맥의 압축을 하지 않았다 (샴(sham)).

[0194] 따라서, 동물은 하기 군으로 무작위로 할당되었다:

[0195] 샴: 대동맥 압축이 없이 작동됨 ($n=8$),

[0196] 대조군: 대동맥 압축을 하여 작동됨 ($n=8$),

[0197] CLO: 대동맥 압축을 하고, 음식물 내에 DPP-IV 억제제를 사용해 작업한 후로부터 12주 동안 처치함 (60 내지 100 mg/kg/일) ($n=11$).

[0198] 심장 기능의 평가: 처치의 마지막에, 경동맥을 통해 좌심실에 삽입되고 압력 변환기 (스타탐(Statham) p23 XL) 및 증폭기 (바이오메디카 망고니(Biomedica Mangoni) bm 61)에 연결된 폴리에틸렌 카테터에 의해, 심장 기능을 동물에서 평가하였다.

[0199] 기록되는 파라미터는 심장 속도, 심실 수축기압 및 말기-확장기압, 및 심실 압력의 양 및 음 미분계수이며, 이를 스페셜 데이터 획득 시스템 (IDAS)에 의해 퍼스널 컴퓨터 상에 기록하였다. 측정치는 30분 기간 동안 취했다.

[0200] 현미경적 평가: 실험의 마지막에, 동물을 치사량의 네부탈로 희생시키고, 복강을 개복하고, 기관을 꺼내어 대동맥 클립의 올바른 위치화를 확인하고, 그 후, 심장, 폐 및 간을 제거하고, 주의깊게 건조시키고, 청량한 후, 임의의 비정상을 현미경적으로 관찰했다.

[0201] 통계적 분석: 데이터는 평균±표준 편차로 표현되며, 독립적 데이터에 대한 스튜던트(Student) t-검정을 사용하여 비교하였다. $P < 0.05$ 를 갖는 차이를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결과

[0203] 중량 파라미터: 실험의 마지막에 중량 파라미터 측정을 평가하였다. 동물의 체중은 대동맥 압축의 결과로서 또는 처치의 결과로서 유의하게 변화하지 않았다. 대동맥 압축은 유의한 심실 비대를 유도하였다. 사실, 클립을 갖는 동물의 심장 중량은 샴과 비교시 대략 35%로 증가하였다 ($P < 0.05$). 투여된 처치는 비처치된 대조군과 비교시 심장 중량을 변화시키지 않았다. 간 및 폐 중량은 대동맥 압축의 결과로서 또는 투여된 처치의 결과로

서 변화하지 않았다.

[0204] 심장 기능: 대동맥 압축은 좌심실 수축기압 및 말기-확장기압 둘다의 유의한 증가를 유도하며, 발달된 압력 및 심실 압력의 양 및 음 미분계수는 삼과 비교시 대동맥 압축을 갖는 동물에서 절대값에서 통계적으로 유의한 변화를 나타내지 않았다.

[0205] 발달된 압력이 심실 중량에 대해 정상화될 경우, 상기 파라미터의 통계적으로 유의한 감소가 대동맥 압축을 갖는 동물에서 관찰될 수 있으며, 유사하게 심실 압력의 양 미분계수는 심실 수축기압에 대해 정상화될 경우 유의하게 감소될 수 있다.

[0206] 대동맥 압축으로 동물을 처치한 것은 말기-확장기압을 정상화하며, 압력은 심실 압력의 양 및 음 미분계수 둘다에서 유의한 개선을 갖고 심실 중량에 대해 발달한다.

[0207] DPP-IV 억제제를 사용한 처치는 예를 들어 좌심실 수축기압의 추가의 증가를 유도할 수 있으며, 대동맥 압축을 갖는 동물에서 말기-확장기압을 정상화할 수 있다.

[0208] 압력은 심실 중량에 대해 발달하며, 심실 압력의 양 및 음 미분계수 둘다는 DPP-IV 억제제를 사용함으로써 유의하게 개선될 수 있다.

실험 4. 내피 기능 (심부전)에 대한 효과

[0210] 본 실시예는 생의 제1년 동안 복합성 죽상동맥경화성 병변을 발달시키는 것으로 알려진 와타나베(Watanabe) 토끼에서의 내피 기능에 대한 본 발명의 처치의 효과 측정을 수행하는 연구를 기재하고 있다. 이전에 언급된 바와 같이, 내피 기능이상은 HF의 병리생리학과 연결된다.

[0211] 토끼를 7월령 내지 8월령에서 연구하였으며, 기준선 측정을 위해 즉시 희생시킨 제1 군, DPP-IV 억제제를 받은 제2 군 ($n=10$), 및 플라시보를 포함하는 삼 처리를 받은 제3 군 ($n=10$) (대조군 동물)의 3개의 군으로 무작위화하였다.

[0212] 처치는 DPP-IV 억제제를 매일 10주의 기간에 걸쳐 투여하는 것을 포함하였다.

[0213] 모든 동물을 11월령에 희생시켰다. 고리 제조물(ring preparation)을 동물의 장골 동맥으로부터 취하고, 페닐 레프린 (혈관수축제)으로 처리한 후 아세틸콜린 (내피-의존성 혈관확장제)에 의해 유도된 이완의 양을 평가하였다.

[0214] 고리 제조물의 평가는 예를 들어 대조군 동물과 비교시 처치된 동물에서 내피-매개된 혈관이완의 유의한 증가를 나타내었다.

[0215] 내피가 고리 제조물로부터 제거되었을 경우는 이완이 관찰되지 않았으며, 이는 본 발명의 처치의 내피-특이적 효과를 확인시켜 준다. DPP-IV 억제제는 약화된 내피-의존성 이완을 복구시킬 수 있다.

[0216] 본 발명은 참고로 바람직한 실시예에 대해 상기와 같이 기재되었지만, 당업자는 다수의 첨가, 삭제 및 변형이 하기 특허청구범위의 모든 범위내에서 가능함을 이해할 것이다.

[0217] 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 참고 문헌은 그 전문이 본원에 참고로 도입된다. 일치하지 않는 경우는, 정의 및 해석을 비롯해서 본 기재사항이 우선할 것이다.