



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년05월18일  
(11) 등록번호 10-1737656  
(24) 등록일자 2017년05월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/18 (2006.01) A61K 31/185 (2017.01)  
C07C 311/51 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2012-7010733  
(22) 출원일자(국제) 2010년10월06일  
심사청구일자 2015년10월02일  
(85) 번역문제출일자 2012년04월26일  
(65) 공개번호 10-2012-0083889  
(43) 공개일자 2012년07월26일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/064920  
(87) 국제공개번호 WO 2011/042465  
국제공개일자 2011년04월14일  
(30) 우선권주장  
09172365.0 2009년10월06일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
(56) 선행기술조사문헌  
WO2009117710 A2

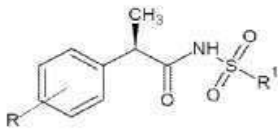
(73) 특허권자  
둬페 파르마쎌티씨 에스.피.에이.  
이탈리아, 아이-20122 밀라노, 비아 산 마르티노 델라 바타글리아, 12  
(72) 발명자  
피에몬티, 로렌조  
이탈리아, 밀라노 아이-20132, 비아 올게띠나 60, 산 라파엘 사이언티픽 인스티튜트, 다이아베이즈 리서치 인스티튜트(에이치에스알-디알아이)  
다폰치오, 루이사  
이탈리아, 라팔라 에이큐 아이-67100, 로칼리타 캄포 디 필레 에스엔씨, 씨/오 둬페 에스. 피. 에이.  
알레그레티, 마르셀로  
이탈리아, 라팔라 에이큐 아이-67100, 로칼리타 캄포 디 필레, 씨/오 둬페 에스. 피. 에이.  
(74) 대리인  
강명구, 이경민

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 박제현

(54) 발명의 명칭 당뇨병의 예방을 위한 설폰아마이드

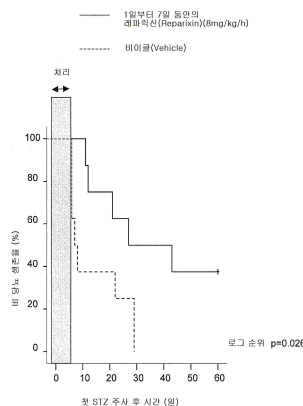
(57) 요약



(I)

당뇨병, 특히 제 1형 당뇨병의 예방을 위한 약물의 조제에 대한 화학식 I의 설폰아마이드(R과 R<sup>1</sup>은 상세한 설명에서 정의된 바와 같다)의 용도를 여기에 나타냈다.

대표도 - 도1

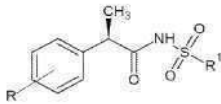


**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

화학식 I의 화합물, 또는 제약적으로 허용되는 그것의 염을 포함하는, 당뇨병을 치료하기 위한 제약학적 조성물에 있어서:



(I)

R은 선형 또는 분지형 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 및 4-트리플루오르메탄설포닐옥시에서 선택되고, 그리고 R<sup>1</sup>은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

**청구항 2**

청구항 1에 있어서, 조성물은 당뇨병의 발병 및 진행을 지연시키기 위한 것임을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

**청구항 3**

청구항 1에 있어서, 당뇨병은 제 1형 당뇨병인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

**청구항 4**

청구항 1에 있어서, 화학식 I의 화합물은 R(-)-N-2-[(4-이소부틸페닐)프로피오닐]-메탄설포나마이드 및 R(-)-N-2-[(4'-트리플루오르메탄설포닐옥시)페닐]프로피오닐-메탄설포나마이드에서부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

**청구항 5**

청구항 1에 있어서, 염은 라이신 및 나트륨 염에서부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 당뇨병의 예방과 관련된 것이다.

**배경 기술**

[0002] 당뇨병은 이자의 β-세포(랑게르한스 섬 세포)에 의해 분비되며, 글루코오스(Glucose)를 에너지로 바꾸는 호르몬인 인슐린을 신체가 충분히 생성하지 않거나, 인슐린에 반응하지 못하는 질병이다.

[0003] 더 자세히 하자면, 당뇨병은 랑게르한스 섬 세포에서 인슐린을 생성하지 않으며, 자가면역 기원이 대부분의 경우인 제 1형 당뇨병과 감소된 인슐린 분비와 통상적으로 결합하는 세포의 인슐린에 대한 반응성의 결핍으로 인한 질환인 제 2형 당뇨병으로 구분된다.

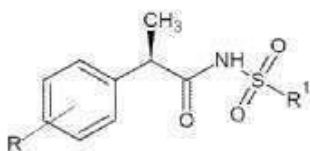
[0004] 제 1형 당뇨병의 치료법은 혈중 글루코오스 레벨의 세심한 관찰과 병행된 피하주사를 통한 인공 인슐린의 투여로 구성된다. 초기단계에서 제 2형 당뇨병의 치료법은 인슐린 저항성을 향상시키고, 간에서 글루코오스 방출을 감소시키고, 그리고 인슐린 분비의 증가를 자극하는 경구 약물의 투여로 구성되지만, 나중단계에서는 인슐린의 투여도 요구된다.

- [0005] 제 1형 및 제 2형 당뇨병 모두 최소한 부분적으로 유전되므로, 이 병리를 앓는 친척이 있는 개체는 당뇨병 발생에 특정 위험성이 있다.
- [0006] 게다가, 당뇨병의 발병, 특히 제 1형 당뇨병의 발병을 예고할 수 있는 예측 마커의 시리즈가 확인되었다(Curr Diabetes Rev, 208, May 4(2), 110-121; Autoimmune Rev 2006 Jul, 5(6), 424-428). 그러므로, 저비용 및 쉬운 절차로 당뇨병 발생에서 고 위험성인 개체를 확인하는 것이 가능하다.
- [0007] 위험성이 있는 개체에서 당뇨병의 발병을 통제 및/또는 지연시키기 위한 많은 시도가 행해져 왔다; 하지만 이런 것들은 너무 높은 비용/이익의 비율을 갖는 치료의 이용을 요구한다. 그러므로, 현재, 이런 질병을 예측할 수 있는 기구의 이용가능성에도 불구하고, 이 병의 발병을 예방할 수 있는 또는 최소한 지연시킬 수 있는 적당한 제약적인 치료가 없다.
- [0008] 위험성인 개체에서 적용될 수 있는 오직 한 가지 전략은 체중 조절, 신체적인 운동 및 충분한 식이요법을 포함한 건강한 생활방식 및 혈당중(Glycaemia)의 주기적인 관찰이다. 하지만 이는 매우 한정된 효능을 갖는다. 따라서, 당뇨병의 예방을 위한 약물이 오랫동안 요구되고 있다.
- [0009] EP 1 123 276은 IL-8에 의해 유도되는 중성구 주화성과 탈과립의 억제제로서 용도를 위한, 특히 건선, 류머티스성 관절염, 궤양성 대장염, 급성 호흡 부전증(ARDS), 특발성 섬유증, 그리고 사구체 신염과 같은 병리의 치료에서의 용도를 위한 N-(2-아릴-프로피오닐)-설폰아마이드, 그 중 R(-)-2-[(4-이소부틸페닐)프로피오닐]-메탄설폰아마이드(I) 및 제약적으로 허용되는 그것의 염을 나타낸다.
- [0010] EP 1 355 641은 이식된 기관의 허혈/재관류 손상과 고형 기관 이식 후, 특히 공여자로부터 회수되고 이식 전에 저장될 필요가 있는 신장 이식 후, 거부 반응이 원인인 기능적 손상의 예방 및 치료에서 R(-)-2-[(4-이소부틸페닐)프로피오닐]-메탄설폰아마이드 및 제약적으로 허용되는 그것의 염, 특히 그것의 라이신 염(lysine salt)의 용도를 나타낸다. 이러한 손상은 신장 이식의 경우 투석을 필요하게 하는 지연된 이식 기능의 원인이 되는 것으로 간주된다.
- [0011] EP 1 579 859는 척수 손상의 치료를 위한 약물의 조제를 위한 N-(2-아릴-프로피오닐)-설폰아마이드, 그 중 R(-)-2-[(4-이소부틸페닐)프로피오닐]-메탄설폰아마이드, 및 그것의 라이신 염(lysine salt)의 용도를 나타낸다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0012] 화학식 I의 화합물, 또는 제약적으로 허용되는 그것의 염에 있어서:



(I)

- [0013]
- [0014] R은 선형 또는 분지형 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬, 4-트리플루오르메탄설폰닐옥시 및 3-벤조일에서부터 선택되고 R<sup>1</sup>은 선형 또는 분지형 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-알킬이며, 상기 화합물은 구조적 및/또는 기능적 손상으로부터 이차의 β-세포를 보호하며, 당뇨병의 발병을 지연시키고 일단 당뇨병이 발생하면, 병의 심각성을 상당히 감소시킬 수 있다는 것이 현재 밝혀져 오고 있다.
- [0015] 본 발명에 따르면 특히 선호되는 화합물은 R(-)-2-[(4-이소부틸페닐)프로피오닐]-메탄설폰아마이드(주로 레퍼탁신(Repertaxin) 또는 레파릭신(Reparixin)으로 알려져 있고, 이하 레파릭신(Reparixin)으로 언급) 그리고 R(-)-2-[(4'-트리플루오르메탄설폰닐옥시)페닐]프로피오닐-메탄설폰아마이드(주로, 머락신(Meraxin)으로 알려져 있고, 이하 머락신(Meraxin)으로 언급)이다.
- [0016] 본 발명의 화합물에서 선호되는 염은 나트륨 및 라이신 염이다. 본 발명의 화합물에서 특히 선호되는 염은 레파릭신(Reparixin)의 라이신 염 및 머락신(Meraxin)의 나트륨 염이다.

**과제의 해결 수단**

- [0017] 실험적 부분에서 설명된 바와 같이, 인간의 제 1형 당뇨병의 임상 및 조직면역적인 특징을 찾는 질환을 유도할 수 있는 화합물인 STZ로 주사된 쥐는 대조군과 비교하였을 때, 레파릭신(Reparixin) 또는 머락신(Meraxin)으로 처리된 쥐에서 두 배 이상으로 질병을 발생시킨다. 더욱 중요하게는, 레파릭신(Reparixin) 또는 머락신(Meraxin)으로 처리된 쥐에서, 심지어 당뇨병의 발생 후에도, 혈당 레벨은 대조군 쥐에서보다 훨씬 낮게 남아있다. 이러한 결과는 레파릭신(Reparixin) 및 머락신(Meraxin)은 손상으로부터 β-세포를 보호할 수 있다는 것을 명백하게 증명해준다.
- [0018] 따라서, 본 출원의 첫 번째 목적은 구조적 및/또는 기능적 손상으로부터 이자의 β-세포의 보호를 위한 약물의 조제에 대해 화학식 I의 화합물 또는 제약적으로 허용되는 그것의 염, 바람직하게는 라이신 또는 나트륨 염의 용도이다.
- [0019] 바람직하게, 화학식 I의 화합물은 레파릭신(Reparixin) 또는 머락신(Meraxin)이다.
- [0020] 본 발명의 추가 목적은 당뇨병, 바람직하게 제 1형 당뇨병 예방을 위한, 화학식 I의 화합물, 바람직하게는 레파릭신(Reparixin) 또는 머락신(Meraxin)의 용도이다. 약물은 바람직하게는 당뇨병 소인을 가지거나 당뇨병의 가장 첫 번째 증상을 보이기 시작하는 개체에 투여된다.
- [0021] 특히, 본 출원은 당뇨병, 바람직하게 제 1형 당뇨병의 진행을 감소 및/또는 발병을 지연시키기 위한 약물의 조제에 대해 본 발명의 화합물, 바람직하게 레파릭신(Reparixin) 또는 머락신(Meraxin)의 용도와 관계가 있다.
- [0022] 화학식 I의 화합물은 당업계에서 잘 알려진 절차로 조제되어 질 수 있다. 예를 들어, 레파릭신(Reparixin)은 EP 1 123 276의 실시예 1과 EP 1 355 641의 실시예 1에 나타난 대로 조제되어 질 수 있고, 반면에 라이신 염은 상기 특허의 각각 실시예 7 및 실시예 2에서 나타난 대로 조제되어 질 수 있다. 머락신(Meraxin)은 예를 들어, EP 1776336의 실시예 1에 따라 조제되어 질 수 있다.
- [0023] 본 발명의 목적을 위해, 상기 화합물은 바람직하게는 조절된 방출 제형의 형태에서 정제, 캡슐, 시럽과 같은 경구 투약 또는 바람직하게는 정맥 내 또는 근육 내 투여에 적합한 무균 용액의 형태에서 비경구 투약으로 이용하기 적합한 제약적인 조성물로 조제된다. 제약적인 조성물은 관습적인 방법에 따르면, 예를 들어 레밍턴(Remington), "약국의 과학 및 실습", 21<sup>st</sup> ed.(Lippincott Williams 및 Wilkins)에서 나타나 있는 바와 같이 조제되어 질 수 있다. 상기에서 언급된 각각의 투약 형태에서 레파릭신(Reparixin) 또는 제약적으로 허용되는 그것의 염의 양은 바람직하게, 2 내지 15 mg 화합물 또는 염/kg 체중을 제공하기 위한 양과 같을 것이고, 반면에 머락신(Meraxin) 또는 제약적으로 허용되는 그것의 염의 양은 10 내지 20 mg 화합물 또는 염/kg 체중을 제공하기 위한 양과 같을 것이다. 어떠한 경우에도, 투여되는 약물의 섭생 및 양은 환자의 필요사항에 따라 의사에 의해 결정될 것이다.
- [0024] 본 발명은 이제 다음의 실험적 부분에서 좀 더 자세하게 더 설명되어 질 것이다.

**도면의 간단한 설명**

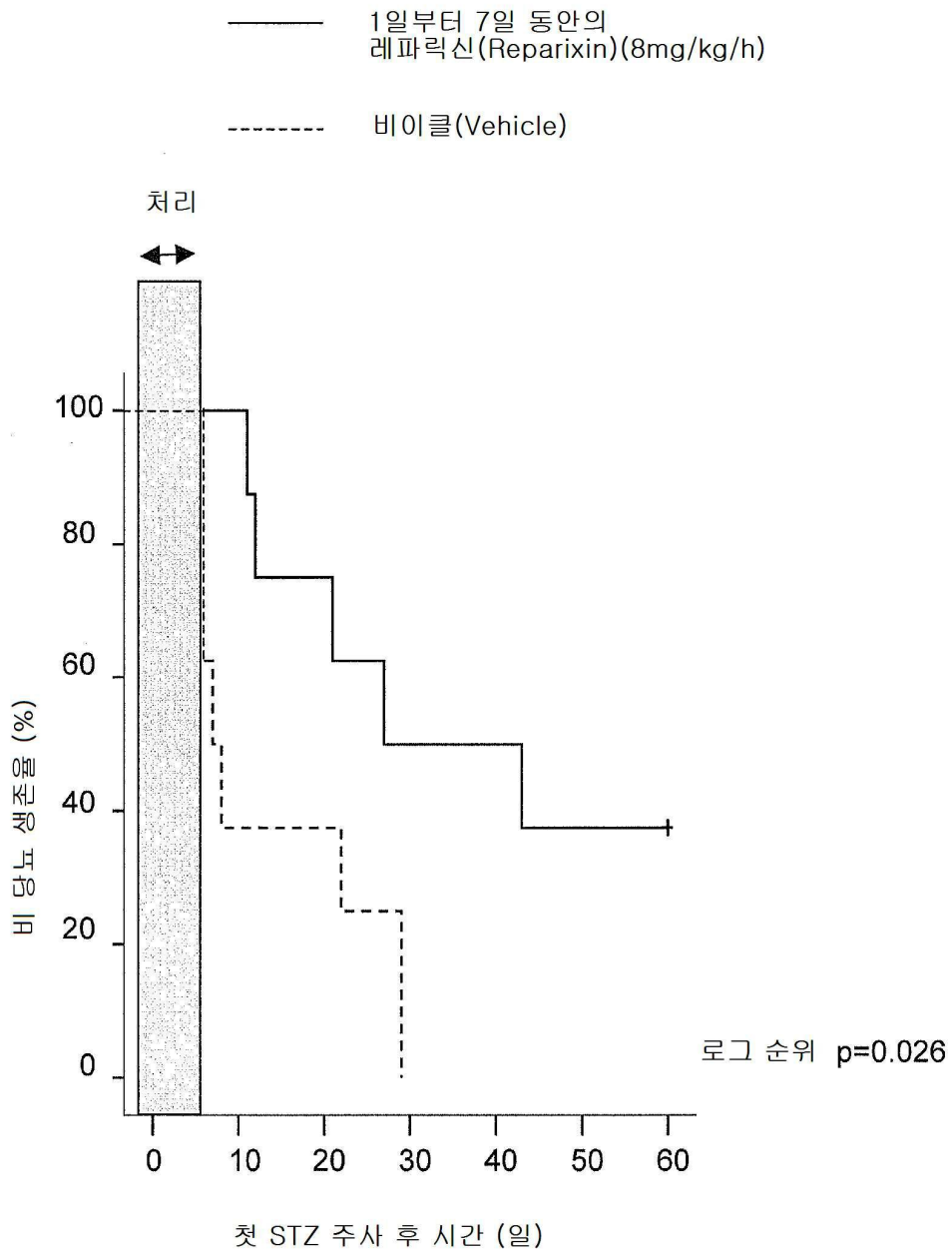
- [0025] 도 1은 -1일부터 비이클(Vehicle, 점선) 또는 레파릭신(Reparixin, 실선)을 7일 동안 투여 후, 0일에서 (ML)-스트렙토조토신 (STZ)으로 처리된 쥐에서, 5일 동안 시간(일)에 대해 비-당뇨병 생존 백분율을 보여준다.
- 도 2는 -1일부터 비이클(Vehicle, 패널 A) 또는 레파릭신(Reparixin, 패널 B)을 7일 동안 투여 후, 0일에서 (ML)-스트렙토조토신 (STZ)으로 처리된 쥐에서, 5일 동안 시간(일)에 대해 혈당증(Glycaemia) 레벨(mg/dl)을 나타낸다.
- 도 3은 -1일부터 비이클(Vehicle), 머락신(Meraxin, 15 mg/Kg)을 7일 동안 또는 머락신(Meraxin, 15 mg/Kg)을 14일 동안 투여 후, 0일에서 (ML)-스트렙토조토신 (STZ)으로 처리된 쥐에서, 5일 동안 시간(일)에 대해 비-당뇨병 생존 백분율을 보여준다.
- 도 4는 +5일부터 비이클(Vehicle, 패널 A) 또는 머락신(Meraxin, 15 mg/Kg, 패널 B)을 14일 동안 투여 후, 0일에서 (ML)-스트렙토조토신 (STZ)으로 처리된 쥐에서, 5일 동안 시간(일)에 대해 혈당증(Glycaemia) 레벨(mg/dl)을 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0026] **저용량 (MLD)-스트렙토조토신(STZ)을 여러 번 주사 후, 당뇨병 유도에서 레파리신(Reparixin)의 효과.**
- [0027] 쥐약성 쥐 계통에 저용량 (STZ)를 여러 번 주사하는 것은 인간의 제 1형 당뇨병(diabetes mellitus, DM)과 유사한 임상 및 조직면역적인 특징을 갖는 질환을 일으킨다. STZ의 40 mg/kg/일의 5일의 일일 용량은 수컷 C57BL/6 쥐에서 발병 지연성, 지속적인 및 진행성의 고혈당증(hyperglycemia)과 췌도염(insulinitis)을 위해 요구된다는 점이 확립되어 왔다.
- [0028] 이 모델은 이전에 제 1형 당뇨병의 발생에서 전염증성 사이토카인(proinflammatory cytokine)의 역할을 연구하기 위해 사용되었다.
- [0029] 12마리의 수컷 C57BL/6J 쥐는 MLD-STZ 치료를 받았다. STZ는 5일 연속, 40 mg/kg/일의 용량의 복강주사(i.p)로 주입되었다.
- [0030] 정맥혈 내 글루코오스 농도는 치료의 첫째 날에서부터 시작하여 매일 측정되었다. 3번의 연속적인 시험에서 250 mg/dl 이상의 혈당증(Glycemia)이 있는 쥐는 당뇨병이 있는 것으로 간주되었고, 여기서 고혈당증(Hyperglycemia)의 첫 번째 검출을 당뇨병의 발병일로 간주하였다. 쥐는 첫 번째 STZ 주사 후에 최대 60일 동안 관찰되었다. 레파리신(Reparixin)은 8 mg/h/kg의 용량으로 첫 STZ 주사 후 -1일부터 시작하여 7일까지 연속적인 피하주사(s.c) 주입에 의해 투여되었다.
- [0031] 레파리신(Reparixin)의 투여는 당뇨병 발생의 시간측정에 현저하게 영향을 주었다. 비-당뇨병 시간의 중앙값은 레파리신-(Reparixin-) 및 비이클-처리된(Vehicle-treated) 쥐에서 각각  $27 \pm 15$ 일( $n=8$ ,  $p=0.026$  대 대조군) 및  $7 \pm 0.5$ 일( $n=8$ )이었다(도 1).
- [0032] 더 중요하게, 당뇨병 발생 후일지라도, 2개월의 전체 관찰기간 동안, 혈당증 레벨은 비이클-처리(Vehicle-treated) 집단보다 레파리신-처리(Reparixin-treated) 집단에서 일정하게 그리고 훨씬 낮게 남아있었다(도 2).
- [0033] **저용량 (MLD)-스트렙토조토신(STZ)을 여러 번 주사 후, 당뇨병 유도에서 머락신(Meraxin)의 효과.**
- [0034] 수컷 C57BL/6J 쥐에게 5일 연속, 40 mg/kg/일의 용량의 (ML)-스트렙토조토신 (STZ)이 복강주사(i.p)로 주입되었다. 정맥혈 내 글루코오스 농도는 치료의 첫째 날(0일)에서부터 시작하여 매일 측정되었다. 3번의 연속적인 시험에서 250 mg/dl 이상의 혈당증(Glycemia)이 있는 쥐는 당뇨병이 있는 것으로 간주되었고, 여기서 고혈당증(Hyperglycemia)의 첫 번째 검출을 당뇨병의 발병일로 간주하였다. 쥐는 첫 번째 STZ 주사 후에 최대 60일 동안 관찰되었다. 머락신(Meraxin)은 첫 STZ 주사의 -1일에서부터 시작하여 7일 또는 14일 동안 15 mg/kg의 용량으로 경구 투여되었다.
- [0035] 양쪽의 경우에서, 머락신(Meraxin)으로의 처리는 대조군과 비교하여 비-당뇨병 시간을 연장시킬 수 있었다. 비-당뇨병 시간의 중앙값은 각각 7일 및 14일의 처리 동안  $13 \pm 2.8$ 일( $p=0.67$  대 대조군,  $n=8$ ) 및  $29 \pm 16$ 일( $p=0.016$  대 대조군,  $n=8$ )이었다(도 3).
- [0036] 두 번째 실험세트에서, 14일 동안 머락신(Meraxin)의 처리는 당뇨병 발병의 임상적 셋팅을 모방하기 위해 첫 STZ 주사 후 +5( $n=4$ )일에 시작되었다. 도 4에서 보여지는 바와 같이, 19일까지 머락신(Meraxin)의 처리는 당뇨병의 발병을 명백하게 예방하였다. 게다가 혈당증의 레벨은 2개월의 전체 관찰기간 동안 비이클-처리된(Vehicle-treated) 쥐보다 머락신-처리된(Meraxin-treated) 쥐에서 일정하게 그리고 훨씬 낮게 남아있었다.

도면

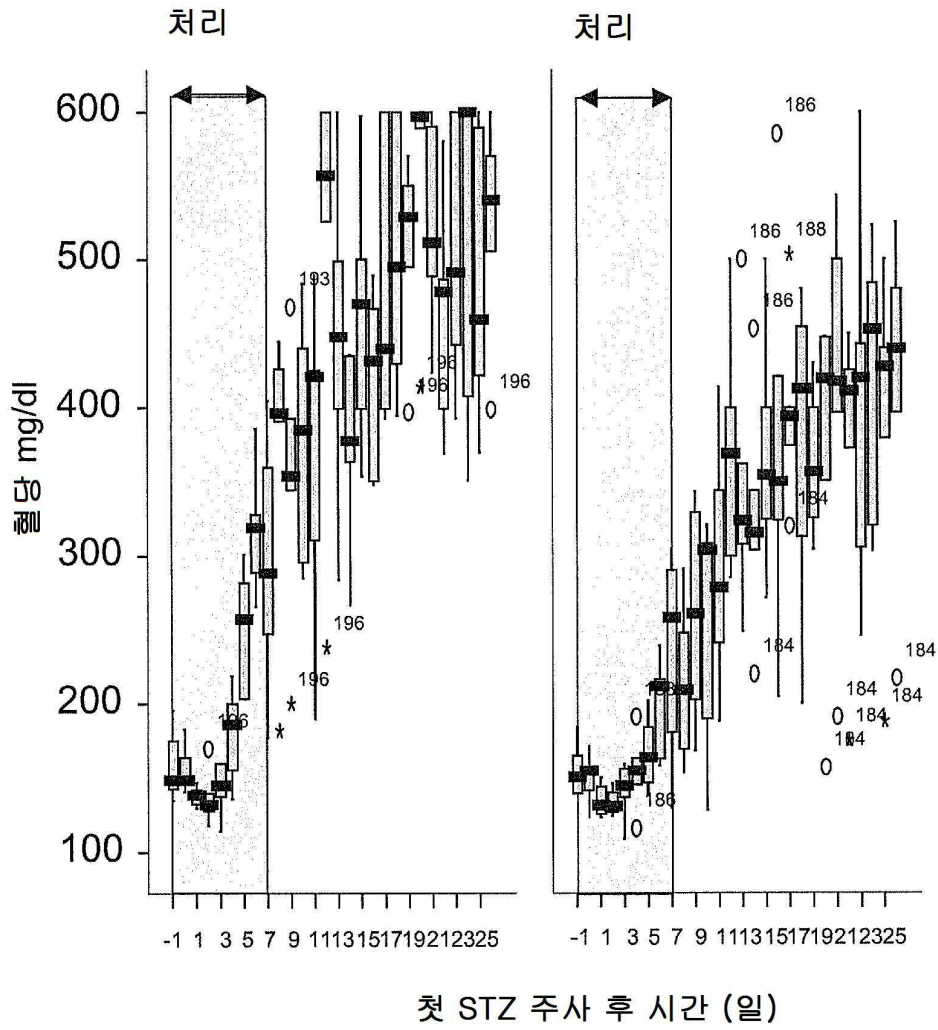
도면1



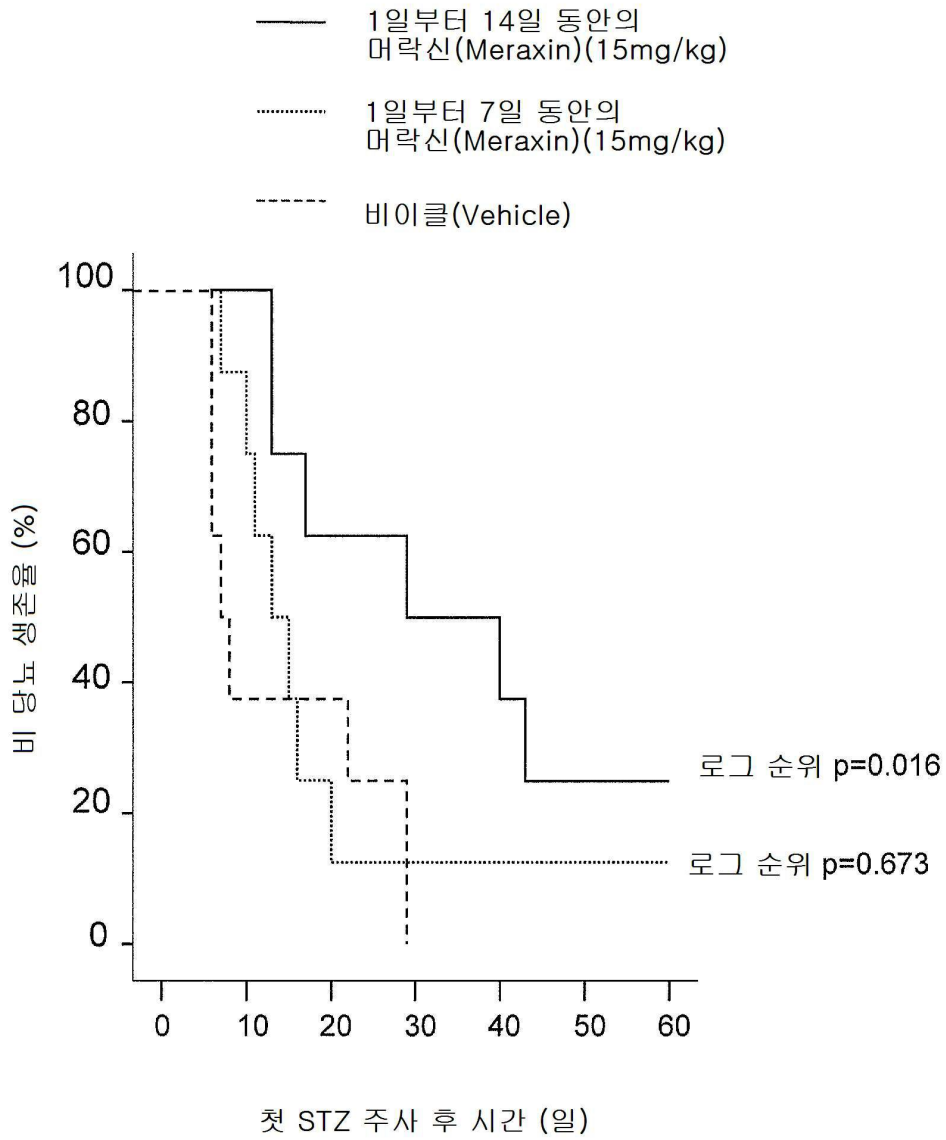
도면2

패널 A  
비이클(Vehicle)

패널 B  
레파릭신  
(Reparixin)



도면3



도면4

