



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0012449
(43) 공개일자 2017년02월02일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 19/048 (2006.01) A23L 2/52 (2006.01)
A23L 33/125 (2016.01) A61K 31/706 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) C07H 1/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07H 19/048 (2013.01)
A23L 2/52 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7036649</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년06월02일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년12월28일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2015/054181</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2015/186068
국제공개일자 2015년12월10일</p> <p>(30) 우선권주장
62/006,434 2014년06월02일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
글락소스미스클라인 인텔렉추얼 프로퍼티 (넘버 2) 리미티드
영국 티더블유8 9지애스 미들섹스 브렌트포드 그레이트 웨스트 로드 980</p> <p>(72) 발명자
스츠크체판키에위크츠, 브루스
미국 01748 매사추세츠주 홉킨턴 원 페그스 웨이 코페치, 카르스텐
미국 01801 매사추세츠주 워번 킴벌 코트 5
페니, 로버트, 비.
미국 01752 매사추세츠주 말보로 로버트 로드 130</p> <p>(74) 대리인
양영준, 심미성</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 발명의 명칭 결정질 베타-D-니코틴아미드 리보시드의 제조 및 용도

(57) 요약

본원에는 결정질 베타-D-니코틴아미드 리보시드 클로라이드 조성물 및 그의 제조 및 사용 방법이 제공되어 있다. 또한, 그의 관련된 제약 조성물 및 사용 방법이 제공되어 있다. 결정질 베타-D-니코틴아미드 리보시드 클로라이드 조성물을 사용하여 증가된 NAD 수준으로부터 이익을 얻을 수 있는, 미토콘드리아 질환 또는 장애, 인슐린 저항성, 대사 증후군, 당뇨병, 비만을 포함한 질환 또는 장애를 치료할 수 있거나, 대상체에서 인슐린 감수성을 증가시킬 수 있다.

(52) CPC특허분류

A23L 33/125 (2016.08)

A61K 31/706 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/0031 (2013.01)

A61K 9/0034 (2013.01)

A61K 9/006 (2013.01)

A61K 9/0073 (2013.01)

C07H 1/00 (2013.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

<5000 ppm 에탄올 및 <1000 ppm 다른 용매를 함유하는 90% 초과 화학적 순도 (w/w)의 실질적으로 이성질체적으로 순수한 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-옴 (β -D-니코틴아미드 리보시드 (또는 2R (β) 니코틴아미드 리보시드)) 클로라이드 결정.

청구항 2

0.01 내지 1.1 몰 당량의 메탄올 및 <1000 ppm 다른 용매를 함유하는 90% 초과 화학적 순도 (w/w)의 실질적으로 이성질체적으로 순수한 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-옴 (β -D-니코틴아미드 리보시드 (또는 2R (β) 니코틴아미드 리보시드)) 클로라이드 메탄올레이트 결정.

청구항 3

제2항에 있어서, 0.7 내지 1.1 몰 당량의 메탄올을 함유하는, 실질적으로 이성질체적으로 순수한 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-옴 (β -D-니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 메탄올레이트 결정.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 1% 미만 (m/m)의 3-카르바모일-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-옴 (2S (α) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드를 포함하는, 실질적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 95% (w/w) 초과 화학적 순도를 갖는, 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 99% (w/w) 이상의 화학적 순도를 갖는, 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정.

청구항 7

제1항에 있어서, <4000 ppm 에탄올을 함유하는, 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정.

청구항 8

제1항에 있어서, 0-100 ppm 에탄올, 100-200 ppm 에탄올, 200-300 ppm 에탄올, 300-400 ppm 에탄올, 및 400-500 ppm 에탄올로 이루어진 군으로부터 선택된 에탄올의 수준을 함유하는, 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정.

청구항 9

제1항에 있어서, 실질적으로 도 6에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는, 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정.

청구항 10

제1항에 있어서, 하기 X선 분말 회절 피크: 약 14.2, 약 17.1, 약 20.5, 약 22.7, 약 23.8, 약 25.1, 약 26.8,

및 약 34.2 도 중 4개 이상을 갖는, 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정.

청구항 11

제1항에 있어서, 실질적으로 도 8에 제시된 바와 같은 적외선 흡수 스펙트럼을 갖는, 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정.

청구항 12

제1항에 있어서, (cm^{-1}) 3299, 1700, 1398, 1080, 982, 887, 및 795에서 피크를 실질적으로 포함하는 IR 스펙트럼을 갖는, 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정.

청구항 13

제2항에 있어서, 실질적으로 도 4에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는, 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 메탄올레이트 결정.

청구항 14

제2항에 있어서, 하기 X선 분말 회절 피크 (도): 약 -11.1, 약 -7.1, 약 -2.9, 약 1.0, 약 4.7, 약 15.2, 약 18.2, 약 21.4, 약 23.5, 약 24.9, 약 26.0, 및 약 27.7 도 중 5개 이상을 갖는, 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 메탄올레이트 결정.

청구항 15

제2항에 있어서, 실질적으로 도 7에 제시된 바와 같은 적외선 흡수 스펙트럼을 갖는, 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 메탄올레이트 결정.

청구항 16

제2항에 있어서, (cm^{-1}) 3361, 1674, 1610, 1394, 1082, 982, 833, 및 792에서 피크를 실질적으로 포함하는 적외선 흡수 스펙트럼을 갖는, 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 메탄올레이트 결정.

청구항 17

제1항의 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정 또는 제2항의 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 메탄올레이트 결정을 수득하는 방법이며, 유기 용매를 사용하여 수성 반응 혼합물로부터 유기 용매 내로 트리플루오로메탄술포네이트 염을 추출하여 수성 혼합물로부터 트리플루오로메탄술포네이트 음이온을 제거하는 것인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 유기 용매가 에테르성 용매인 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 에테르성 용매가 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 3-메틸테트라히드로푸란, 피란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄, 디에틸 에테르, 디-n-프로필 에테르, 디이소프로필 에테르, 및 tert-부틸 메틸 에테르로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 20

제16항에 있어서, 유기 용매가 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 및 부티로니트릴로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 21

제16항에 있어서, 유기 용매가 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 및 아세토니트릴로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 22

제16항에 있어서, 트리플루오로메탄술포네이트 염이 리튬 트리플루오로메탄술포네이트, 소듐 트리플루오로메탄술포네이트, 포타슘 트리플루오로메탄술포네이트, 루비듐 트리플루오로메탄술포네이트, 세슘 트리플루오로메탄술포네이트, 암모늄 트리플루오로메탄술포네이트, 칼슘 트리플루오로메탄술포네이트, 및 마그네슘 트리플루오로메탄술포네이트로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 23

제1항의 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정을 포함하는 제약 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 경장 투여용인 제약 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 경구 투여용인 제약 조성물.

청구항 26

제24항에 있어서, 직장 또는 설하 투여용인 제약 조성물.

청구항 27

제23항에 있어서, 비경구 투여용인 제약 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 정맥내 주사용인 제약 조성물.

청구항 29

제27항에 있어서, 비강내, 피부, 비노생식기, 안과적, 이과학적, 또는 호흡기 흡입 투여용인 제약 조성물.

청구항 30

제1항의 2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정을 포함하는, 포유동물에 의한 소비에 적합한 식품 또는 음료.

청구항 31

제30항에 있어서, 식품 또는 음료의 100 그램당 적어도 약 10 mg의 니코틴아미드 리보시드를 포함하는 식품 또는 음료.

청구항 32

제31항에 있어서, 식품 또는 음료의 그램당 적어도 약 10 mg의 니코틴아미드 리보시드를 포함하는 식품 또는 음료.

청구항 33

결정질 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-옴 (β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드)) 클로라이드를 제공하고,

이를 화학적으로 가공하여 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)-테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-옴 (β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드)) 양이온 염의 제약상 허용되

는 비-클로라이드 염 형태를 제공함으로써

3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)-테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-옴 (β -D-니코틴아미드 리보시드 또는 2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 양이온의 제약상 허용되는 비-클로라이드 염 형태를 제조하는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 제약상 허용되는 비-클로라이드 양이온이 술페이트, 포스페이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 톨루엔술포네이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 이소부티레이트, 펜타노에이트, 헥사노에이트, 헵타노에이트, 옥타노에이트, 락테이트, 2-히드록시부티레이트, 3-히드록시부티레이트, 벤조에이트, 말로네이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 말레에이트, 말레이트, 시트레이트, 이소시트레이트, 및 에틸렌디아민테트라아세테이트로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 35

제33항의 방법에 의해 제조된 실질적으로 이성질체적으로 순수한 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-옴 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 비-클로라이드 염.

청구항 36

결정질 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-옴 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드를 제공하고,

결정질 2R (β) 니코틴아미드 리보시드 클로라이드를 물과 접촉시키는 것

을 포함하는, 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-옴 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드의 수용액을 제조하는 방법.

청구항 37

제23항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 증가된 NAD 수준으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 질환 또는 장애가 인슐린 저항성, 대사 증후군, 당뇨병, 또는 비만인 방법.

청구항 39

제37항에 있어서, 질환 또는 장애가 미토콘드리아 질환 또는 장애인 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 미토콘드리아 질환 또는 장애가 신경근 장애, 신경 불안정 장애, 신경변성 장애, 및 미토콘드리아 근병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 41

제39항에 있어서, 미토콘드리아 질환 또는 장애가 프리드라이히 운동실조, 근이영양증, 다발성 경화증, 발작 장애, 편두통, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 허혈, 신세뇨관성 산증, 연령-관련 신경변성 및 인지 저하, 화학요법 피로, 연령-관련 또는 화학요법-유발 폐경 또는 월경 주기 또는 배란의 불규칙성, 미토콘드리아 근병증, 미토콘드리아 손상 (예를 들어, 칼슘 축적, 흥분독성, 산화질소 노출, 약물 유발 독성 손상 또는 저산소증), 및 미토콘드리아 탈조절로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 42

제39항에 있어서, 미토콘드리아 질환 또는 장애가 진행성 외안근마비, 컨스-세이어 증후군, MELAS 증후군 (미토콘드리아 뇌근병증, 락트산 산증, 및 졸중-유사 발작), MERFF 증후군 (근간대성 간질 및 불균일 적색 근섬유), 지대 분포 약화, 및 영아 근병증 (양성 또는 중증 및 치명적)으로부터 선택된 미토콘드리아 근병증인 방법.

청구항 43

제1항 내지 제16항 및 제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에서 사용하기 위한 화합물 또는 조성물.

청구항 44

제1항 내지 제16항 및 제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 증가된 NAD 수준으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환 또는 장애의 치료에서 사용하기 위한 화합물 또는 조성물.

청구항 45

제44항에 있어서, 질환 또는 장애가 인슐린 저항성, 대사 증후군, 당뇨병, 비만, 또는 미토콘드리아 질환 또는 장애인 화합물 또는 조성물.

청구항 46

증가된 NAD 수준으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환 또는 장애의 치료에서 사용하기 위한 의약의 제조에서, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 조성물의 용도.

청구항 47

제46항에 있어서, 질환 또는 장애가 인슐린 저항성, 대사 증후군, 당뇨병, 비만, 또는 미토콘드리아 질환 또는 장애인 화합물 또는 조성물.

발명의 설명

배경 기술

[0001]

20세기 초반에, 비타민 B₃는 펠라그라 환자의 규정식에서 빠진 성분으로 확인되었다. 니코틴산 또는 니아신을 보충하면 펠라그라의 증상이 완화되고, 만연되었던 영역에서 이 병태의 발병이 예방되었다. 니아신의 생화학적 역할은 1930년대에 해명되었고, 이때 이것이 세포 호흡에 필수적인 화합물인 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 (NAD)의 생합성에 중대한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다 (Preiss, J.; Handler, P. Biosynthesis of Diphosphopyridine Nucleotide I. Identification of Intermediates J. Biol. Chem. 1958 233, 488-492.; Preiss, J.; Handler, P. Biosynthesis of Diphosphopyridine Nucleotide II. Enzymatic Aspects J. Biol. Chem. 1958 233, 493-500). 세포 호흡에서의 NAD의 정확한 역할은 널리 이해되고 있다. 글루코스 및 지방산이 산화됨에 따라, NAD는 수소화물 등가물을 수용할 수 있고, 이는 NADH로의 그의 환원을 초래한다. NADH는 수소화물 등가물을 공여할 수 있고, 그 결과 NAD로 다시 산화된다. 이들 환원-산화 주기는 수소화물 이온의 일시적인 저장을 위해 NAD를 사용하지만, NAD를 소비하지 않는다. NAD를 상이한 방식으로, 그리고 에너지 생산과 직접 관련이 없는 목적을 위해 사용하는 다른 효소가 있다. 폴리-ADP리보스 폴리머라제 (PARP), ADP리보스 트랜스퍼라제 (ART), 및 시르투인은 모두 NAD로부터 니코틴아미드를 방출하는 반응을 촉매한다. 이 반응은 ATP가 가수분해와 유사한, 상당한 양의 에너지를 생성한다. 역반응은 쉽게 일어나지 않으므로, NAD는 다른 메커니즘에 의해 보충되어야 한다 (Bogan, K. L.; Brenner, C. Nicotinic Acid, Nicotinamide, and Nicotinamide Riboside: A Molecular Evaluation of NAD⁺ Precursor Vitamins in Human Nutrition *Annu. Rev. Nutr.* 2008, 28, 115-130).

[0002]

니아신 (또는 니코틴산 (피리딘-3-카르복실산)), 및 그의 아미드 니아신아미드 (또는 니코틴아미드 (피리딘-3-카르복시아미드))는 생체내에서 NAD로 전환된다. 포유동물에서, 니아신보다는 니아신아미드가 주요 NAD 전구체일 수 있다. 니아신아미드에서 NAD로의 생합성 변환의 세트는 도 1에 제시된다. 이 경로의 속도 제한 단계는 니아신아미드와 5-포스포리보스-1-피로포스페이트 (PRPP) 사이의 결합의 형성이며, 이는 니코틴아미드 포스포리보실 트랜스퍼라제 (NAMPT)에 의해 촉매된다 (Revollo, J. R.; Grimm, A. A.; Imai, S.-I. J. Biol. Chem. 2004, 279, 50754-50763). NAMPT 경로는 니코틴아미드 재활용으로 공지된 가장 효율적인 경로로 여겨진다. 니아신은 유사한 세트의 변환에 진입하지만, 최종 단계에서, 카르복실산은 NAD를 생산하기 위해 카르복시아미드로 전환되어야 한다. 니아신으로부터 NAD의 생합성은 프라이스-핸들러(Preiss-Handler) 경로를 따른다 (도 1).

[0003] 1982년에, 니코틴아미드 리보시드 (NR)는 원핵 생물에서 NAD 전구체로서 연구되었다 (Liu, G.; Foster, J.; Manlapaz-Ramos, R.; Loivera, B. M. "Nucleoside Salvage Pathway for NAD Biosynthesis in *Salmonella typhimurium*" *J. Bacteriol.* **1982**, *152*, 1111-1116). 니아신과는 대조적으로, 외적으로 공급된 NR은 프라이스-헨들러 경로 및 NAMPT 경로 둘 다에서 우선 가장 에너지가 많이 소비되는 부분을 우회하는 것으로 가정된다 (도 1). 비록 NR은 NAD에 대한 자연 전구체인 것으로 보이긴 하지만, 그것은 식이 공급원에서 NR의 명백한 부족으로 인해 NAD 생합성에 대해 단지 적은 양에 기여할 가능성이 있다. NR은 수용액에서 자발적으로 불안정하고 에너지 글리코시드 결합을 함유하여, 니코틴아미드 및 리보스 분해 생성물을 산출한다. 이 자발적인 반응은 정확한 주위 조건에 따라 수시간 또는 수일에 걸쳐 발생하지만, 이는 임의의 자연 발생 NR을 식품 공급원에서 유지하는 것을 어렵게 하며, 한편 니코틴산 또는 니코틴아미드는 제조하고 투여하기에 상당히 보다 안정적이고 쉽다. NR은 우유 (Bieganski and Brenner (2004) *Cell* 117: 495-502) 및 맥주에서 발생하는 것으로 보고되어 있지만, 전형적으로 존재하는 양이 아마 너무 적어 영양적으로 유의하지 못하다.

[0004] 현재, NR 보충은 이용가능한 상업적 공급에 의해 제한된다. NR 보충은 니아신에 대한 식이 대체물을 나타낼 수 있을 것이며, 보다 효율적인 NAD 전구체라는 이점이 있다. NR은, 에너지를 덜 소비하면서 NAD를 합성하는 자연 경로를 이용함으로써, 인체 건강에 이익을 제공할 수 있을 것이다. 세포는 정상적인 환경 요인에 의해 끊임없이 손상을 입고, 지속적으로 이 손상을 역전시키기 위한 복구 메커니즘을 진화시켜 왔다. 복구 메커니즘은 고에너지 글리코시드 연결을 절단하여 폴리-ADP리보스 및 ADP-리보실화 단백질과 같은 종을 생산함으로써 NAD를 소비한다. 심하게 손상된 세포에서, 에너지 저장은 항상성을 유지하는데 필요한 NAD를 생산하기에 충분하지 않으며, 손상은 되돌릴 수 없게 된다. 따라서 NR과 같은 에너지-풍부 NAD 전구체는 분자 수준에서 세포 및 조직 손상을 해결하는 것이 가능할 수 있다.

[0005] NR은 천연 공급원으로부터 분리하기가 어려우므로, 거의 항상 화학적 합성에 의해 생산된다. 최초의 화학적 합성은 1957년에 토드(Todd)와 동료들에 의해 완수되었다 (Haynes, L. J.; Hughes, N. A.; Kenner, G. W.; Todd, A. J. *Chem. Soc.* **1957**, 3727-3732). 이 그룹은 대략 1: 4의 비율로 글리코시드 결합에 관한 α 및 β 아노머의 혼합물로서 NR 클로라이드를 생산하였다. 생성물은 결정화될 수 없는 흡습성 오일로서 기재되었다. 생화학적 공급원으로부터 NR 클로라이드를 분리한 다른 연구자들은 또한 그것을 흡습성 오일로서 기재하였다 (Schlenk, F. "Nicotinamide Nucleoside" *Naturwiss.* **1940**, *28*, 46-47; Gingrich, W.; Schlenk, F. "Codehydrogenase I and Other Pyridinium Compounds as V-Factor for *Hemophilus Influenzae* and *H. Parainfluenzae*" *J. Bacteriol.* **1944**, *47*, 535-550). 중요하게는, 생화학적 합성은 정확한 입체화학적 배열이 결정되지는 않았지만, 천연 β -아노머만을 생산하여만 하였다. 나중의 보고서는 NR 클로라이드의 흡습성, 무정형 성질을 확인해 주었다 (Jarman, M.; Ross, W. C. J. *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 199-203; 및 Atkinson, M. R.; Morton, R. K.; Naylor, R. Synthesis of Glycosylpyridinium Compounds from Glycosylamines and from Glycosyl Halides *J. Chem Soc.* **1965**, 610-615). 다른 그룹은 대안적 NR 음이온을 연구하였다. 한 합성은 아노머적으로 순수한 NR 브로마이드 염을 결정질로서 기재하였지만, 생성물은 재료가 진정한 결정체인지 단지 무정형 고체인지를 확인하기 위해 적절하게 기재되지 않았다 (Lee, J.; Churchill, H.; Choi, W.-B.; Lynch, J. E.; Roberts, F. E.; Volante, R. P.; Reider, P. J. "A chemical synthesis of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺)" *Chem. Commun.* 1999, 729-730). 후속적으로, 다른 NR 염이 제조되었고 고체를 수득하였지만, 결정질로서 결코 기재되지 않았다 (Tanimori, S.; Ohta, T.; Kirihata, M. An Efficient Chemical Synthesis of Nicotinamide Riboside (NAR) and Analogues *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1135-1137; Franchetti, P.; Pasqualini, M.; Petrelli, R.; Ricciutelli, M.; Vita, P.; Cappellacci, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4655-4658; Yang, T.; Chan, N. Y.-K.; Sauve, A. A. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6458-6461).

[0006] 이전에 기재된 NR 염 제제는 무정형 NR이며 매우 흡습성이어서, 수초 또는 수분 내에 접촉성 고체가 되고 주위 온도 및 습도에서 수시간 이내에 파괴되어 오일이 된다. 무정형 염을 고체로서 유지하기 위해서는 이들을 건조 분위기 하에 저장하거나, 이들을 대략 -20℃에서 냉동 상태로 유지하여야 한다. 중요하게는, 오일상 혼합물은 주위 온도에서 하루 동안 상당히 분해하였다. 이 특성은 NR 염을 분리하고 취급하는데 있어서 주요한 도전과제를 제시한다. 또한, 이는 분석 또는 사용 동안에 주위 조건 하에 일부 취급이 불가피하기 때문에, NR 제제의 순도를 특정하는 것을 어렵게 만든다. 인간 소비를 위해 제조될 수 있는 물질에 대한 취급 용이성 및 순도는 중요한 파라미터이다. 이들은 또한 임의의 후속 목적을 위해, 예를 들어 또 다른 화학적 변환을 위한 합성 중간체로서, 생화학적 시약으로서, 분석 표준으로서, 또는 화학적 순도 및 안정성이 요구되는 임의의 다른 용도로 사용되는 물질에 대한 중요한 고려 사항이다.

[0007] 더욱이, 아노머적으로 순수한 NR 염 결정의 몇몇 이전에 기재된 제제가 클로라이드 염이라기보다는 브로마이드였지만, 브로마이드 염은 상응하는 클로라이드 염과 비교하여 제약 염 형태로서 불필요하게 독성이거나 달리 바람직하지 않을 수 있다. 예를 들어, 브로마이드 화합물, 특별히 포타슘 브로마이드는 19세기와 20세기 초반에 진정제로서 빈번히 사용되었으나, 만성 독성으로 인해 브로마이드가 철수된 1975년에 미국에서 처방전 없이 살 수 있는 진정제 및 두통 치료제 (예컨대 브로모-셀저(Bromo-Seltzer))에서의 그의 사용이 미국에서 종료되었다. 1일에 0.5-1 그램의 브로마이드 용량은 브로민 중독, 즉 많은 신경학적 증상 및 피부 발진을 가진 증후군을 야기할 수 있다 (문헌 [Olson, Kent R. (1 November 2003). *Poisoning & drug overdose* (4th ed.) Appleton & Lange. pp. 140-141] 참조). 그에 반해서, 클로라이드는 생리학상 유비쿼터스 이온을 나타내기 때문에 다소 제한 없이 사용될 수 있는 "제1 부류" 제약 염-형성제로 간주되며, 실제로, 건강한 성인은 심지어 매일 2.3 그램의 클로라이드를 소비하여 땀을 통해 평균 매일 손실되는 양을 대체하고 다른 필수 영양소의 충분한 양을 제공하는 규정식을 달성하도록 권장된다 (문헌 [Saal, C.; Becker, A. *Eur J Pharm Sci* 2013, 49(4), 614-623; 및 미국 국립 의학 연구소(the Institute of Medicine of the National Academies): <<http://www.iom.edu/Reports/2004/Dietary-Reference-Intakes-Water-Potassium-Sodium-Chloride-and-Sulfate>>로부터, Institute of Medicine of the National Academies, 2013, Dietary reference intakes: water, potassium, sodium, chloride, and sulfate] 참조). 따라서 클로라이드 제약 염은, 특히 상대적으로 높은 투여량을 필요로 하는 제약 염의 경우, 상응하는 브로마이드 염 형태보다 일반적으로 보다 안전하다.

[0008] 따라서, 제약상 허용되는 NR 염, 예컨대 니코틴아미드 리보시드 클로라이드의 화학적으로 순수하고 안정적인 형태, 뿐만 아니라 대규모의 그의 합성 및 효율적인 제조를 위한 상응하는 방법이 필요하다.

발명의 내용

[0009] 본 발명은 니코틴아미드 리보시드 클로라이드의 2종의 구별되는 결정질 형태의 제조 및 특성화를 기재한다. 한 실시양태에서, 니코틴아미드 리보시드 클로라이드는 결정화하여 5000 ppm 미만의 다른 물질, 특별히 에탄올을 가진 니코틴아미드 리보시드 클로라이드를 함유하는 물질 (예를 들어, <4000 ppm 에탄올 및 <1000 ppm 다른 용매를 갖는 90% 초과 순도 (w/w)의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 결정)을 제공한다. 제2 실시양태에서, 니코틴아미드 리보시드 클로라이드는 결정화하여 1 당량의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드당 0.9 몰 당량의 메탄올을 함유하는 물질 (예를 들어, 1.1 몰 당량 미만의 메탄올, 예를 들어, 0.01 내지 1.0 몰 당량의 메탄올, 및 <1000 ppm 다른 용매를 갖는 90% 초과 순도 (w/w)의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 결정)을 제공한다. 이들 물질 둘 다는 배경이 어두운 동안에 편광 필터를 통해 볼 수 있도록 평면 편광을 반사 및 굴절시킨다. 결정질 형태 둘 다는 주위 저장 조건 하에 적어도 4주 동안 안정적이다. 특정 실시양태에서, 결정질 형태는 적어도 6주, 8주, 2개월, 4개월, 8개월 또는 12개월 동안 안정적이다. 특정 실시양태에서, 주위 저장 조건은 흔히 참조되는 표준 주위 온도 및 압력 (SATP)이며, 이는 25°C (77°F), 및 100 kPa (~1 atm, 14.7 psi)의 압력이다. 대안으로, 주위 조건은 온도 및 압력에 대한 IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) 표준 조건, 예컨대 0°C (32°F)의 온도, 및 100 kPa (~1 atm, 14.7 psi)의 압력이다.

[0010] 게다가, 제1 결정 형태는 니코틴아미드 리보시드의 무정형 형태보다 가열시 분해에 훨씬 보다 저항성이다. 물질의 결정 특성은 이전에 기재된 오일상 또는 무정형 형태에 비해 그의 화학적 안정성 및 순도의 면에서 엄청난 이점을 제공한다. 결정질 형태 둘 다는 제2 실시양태에 존재하는 메탄올을 제외하고, >95% 순수한 니코틴아미드 리보시드 클로라이드로 구성된다. 결정질 형태는 또한 무정형 형태의 취급보다 벌크 물질의 조작을 훨씬 더 쉽게 만든다.

[0011] 또한, 본 발명은 대규모 합성이 가능한 니코틴아미드 리보시드 클로라이드의 제조 방법을 기재한다. 상기 방법에서, 어떤 크로마토그래피도 임의의 중간체의 분리에 사용되지 않는다. 트리플루오로메탄술포네이트 또는 아세테이트로부터 클로라이드로의 이온 교환은 니코틴아미드 리보시드, 염화나트륨 및 알칼리 금속 트리플루오로메탄술포네이트 염을 함유하는 수용액을 유기 용매, 특별히 테트라히드로푸란으로 추출함으로써 완수된다. 이 이온 교환 방법은 클로라이드 염을 제조하는 이온 교환 수지 또는 성가신 크로마토그래피의 필요성을 회피한다. 니코틴아미드 리보시드 클로라이드를 대규모로 제조하는 능력은 식품 첨가물로서, 영양 보충제로서, 화학적 합성을 위한 중간체로서 사용하기 위한, 또는 많은 양, 예를 들어 >1 g의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드가 유용할 것인 임의의 다른 목적으로 니코틴아미드 리보시드를 제조하는 것을 가능하게 한다.

[0012] 니코틴아미드 리보시드 클로라이드, 특별히 >95% 순수한 β-니코틴아미드 리보시드 클로라이드는 인간 소비에 바람직한 염 형태를 나타낸다. 클로라이드 음이온은 어떤 명백한 독성 또는 바람직하지 않은 약리학상 효과 없이 일반적으로 안전한 것으로 인지된다. 이는 브로마이드 염이 바람직하지 않고 잠재적으로 위험한 신경학적

효과를 갖는 것으로 공지되어 있기 때문에, 이전에 개시된 니코틴아미드 리보시드의 브로마이드 염 형태와는 대조적이다 (Friedlander, W. J. *Arch. Neurol.* **2000**, *57*, 1782-1785). 술페이트 및 포스페이트 음이온은 완하제 특성을 갖는다 (Patel, V.; Nicar, M.; Emmett, M.; Asplin, J.; Maguire, J. A.; Santa Ana, C. A.; Fordtran, J. S. *Am. J. Gastroenterol.* **2009**, *104*, 953-965). 아이오다이드는 티록신의 생산을 감소시키는 것으로 알려져 있으며 주의하여 모니터링하여야 하는 대사 효과를 갖는다 (Buerger, H. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2010**, *24*, 107-115). 카르복실레이트는 NR의 글리코시드 결합과 반응하는 것으로 공지되어 있어, 최종 화합물의 화학적 순도는 클로라이드 염보다 이들 음이온으로 보장하기가 보다 어렵다 (Szczepankiewicz, B. G.; Koppetsch, K. J.; Perni, R. B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6465-6474). 다른 음이온, 예컨대 메탄술포네이트, 톨루엔술포네이트, 트리플루오로메탄술포네이트, 퍼클로레이트, 테트라플루오로보레이트, 헥사플루오로포스페이트, 및 온갖 종류의 다른 것들은, 이 부류의 음이온이 신체에 정상적으로 존재하지 않는 화학 종을 나타내기 때문에, 인간에게 주어질 때 이질적 성분을 도입한다.

[0013] 본 발명에서, 클로라이드는 니코틴아미드 리보시드에 대한 바람직한 반대 이온이다. 그러나, 본 발명의 방법을 적합화하여 염 형태, 예컨대 디(니코틴아미드 리보시드) 술페이트, 니코틴아미드 리보시드 히드록셀술페이트, 모노- 또는 디-(니코틴아미드 리보시드) 포스페이트, 모노-, 디-, 트리-, 또는 테트라-니코틴아미드 리보시드 카르복실레이트 (아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 및 다른 모노카르복실레이트, 뿐만 아니라 말로네이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 말레레이트 및 다른 디카르복실레이트, 시트레이트, 이소시트레이트 및 다른 트리카르복실레이트, 에틸렌디아민테트라아세테이트 및 다른 테트라카르복실레이트 포함), 니코틴아미드 리보시드 아이오다이드, 니코틴아미드 리보시드 메탄술포네이트, 니코틴아미드 리보시드 톨루엔술포네이트, 니코틴아미드 리보시드 트리플루오로메탄술포네이트, 니코틴아미드 리보시드 퍼클로레이트, 니코틴아미드 리보시드 비카르보네이트, 디(니코틴아미드 리보시드) 카르보네이트, 또는 니코틴아미드 리보시드 클로라이드보다 덜 바람직한 임의의 다른 니코틴아미드 리보시드 염을 생성시킬 수 있다.

[0014] 한 측면에서, 본 발명은 <4000 ppm 에탄올 및 <1000 ppm 다른 용매를 함유하는 90% 초과 화학적 순도 (w/w)의 실질적으로 이성질체적으로 순수한 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-움 (β -D-니코틴아미드 리보시드 (또는 2R (β) 니코틴아미드 리보시드)) 클로라이드 결정을 제공한다.

[0015] 추가 측면에서, 본 발명은 0.01 내지 1.1 몰 당량의 메탄올 및 <1000 ppm 다른 용매를 함유하는 90% 초과 화학적 순도 (w/w)의 실질적으로 이성질체적으로 순수한 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-움 (β -D-니코틴아미드 리보시드 (또는 2R (β) 니코틴아미드 리보시드)) 클로라이드 메탄올레이트 결정을 제공한다. 한 실시양태에서, 청구항 2의 실질적으로 이성질체적으로 순수한 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-움 (β -D-니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 메탄올레이트 결정은 0.7 내지 1.1 몰 당량의 메탄올을 함유하였다.

[0016] 본 발명의 특정 실시양태에서, 실질적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정은 1% 미만 (mol/mol)의 3-카르바모일-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-움 (2S (α) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드를 포함한다.

[0017] 본 발명의 추가 실시양태에서, 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정은 95% (w/w) 초과 화학적 순도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정은 99% (w/w) 이상의 화학적 순도를 갖는다.

[0018] 특정 실시양태에서, 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정은 <4000 ppm 에탄올을 함유한다. 특정한 실시양태에서, 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정은, 예를 들어, 0 내지 100 ppm 에탄올, 또는 100 내지 200 ppm 에탄올, 또는 200 내지 300 ppm 에탄올, 또는 300 내지 400 ppm 에탄올, 또는 400 내지 500 ppm 에탄올인 에탄올의 수준을 함유한다.

[0019] 특정한 실시양태에서, 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정은 실질적으로 도 6에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴 (예를 들어, 하기 X선 분말 회절 피크: 약 14.2, 약 17.1, 약 20.5, 약 22.7, 약 23.8, 약 25.1, 약 26.8, 및 약 34.2 도 중 4개 이상을 갖는, X선 분말 회절 패턴)을 갖는다.

- [0020] 추가 실시양태에서, 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정은 실질적으로 도 8에 제시된 바와 같은 적외선 흡수 스펙트럼 (예를 들어, 대략 (cm^{-1}) 3299, 1700, 1398, 1080, 982, 887, 및 795에서 피크를 포함하는 적외선 흡수 스펙트럼)을 갖는다.
- [0021] 특정 실시양태에서, 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 메탄올레이트 결정은 실질적으로 도 4에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴 (예를 들어, 하기 X선 분말 회절 피크: 약 -11.1, 약 -7.1, 약 -2.9, 약 1.0, 약 4.7, 약 15.2, 약 18.2, 약 21.4, 약 23.5, 약 24.9, 약 26.0, 및 약 27.7 도 중 5개 이상을 갖는 X선 분말 회절 패턴)을 갖는다.
- [0022] 추가 실시양태에서, 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 메탄올레이트 결정은 실질적으로 도 7에 제시된 바와 같은 적외선 흡수 스펙트럼 (예를 들어, 대략 (cm^{-1}) 3361, 1674, 1610, 1394, 1082, 982, 833, 및 792에서 피크를 실질적으로 포함하는 적외선 흡수 스펙트럼)을 갖는다.
- [0023] 또 다른 측면에서, 본 발명은 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정을 수득하는 방법이며, 유기 용매를 사용하여 수성 반응 혼합물로부터 유기 용매 내로 트리플루오로메탄술포네이트 염을 추출하여 수성 혼합물로부터 트리플루오로메탄술포네이트 음이온을 제거하는 것인 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 유기 용매는 에테르성 용매이다. 특정한 실시양태에서, 에테르성 용매는 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 3-메틸테트라히드로푸란, 피란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄, 디에틸 에테르, 디-n-프로필 에테르, 디이소프로필 에테르, 또는 tert-부틸 메틸 에테르이다. 추가 실시양태에서, 유기 용매는 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 또는 부티로니트릴이다. 또 다른 실시양태에서, 유기 용매는 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 또는 아세토니트릴이다. 다른 실시양태에서, 트리플루오로메탄술포네이트 염은 리튬 트리플루오로메탄술포네이트, 소듐 트리플루오로메탄술포네이트, 포타슘 트리플루오로메탄술포네이트, 루비듐 트리플루오로메탄술포네이트, 세슘 트리플루오로메탄술포네이트, 암모늄 트리플루오로메탄술포네이트, 칼슘 트리플루오로메탄술포네이트, 또는 마그네슘 트리플루오로메탄술포네이트이다.
- [0024] 또 다른 측면에서, 본 발명은 <4000 ppm 에탄올 및 <1000 ppm 다른 용매를 함유하는 90% 초과 화학적 순도 (w/w)의 실질적으로 이성질체적으로 순수한 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-옴 (β -D-니코틴아미드 리보시드 (또는 2R (β) 니코틴아미드 리보시드)) 클로라이드 결정을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 경장 투여용이다. 특정한 실시양태에서, 제약 조성물은 경구 투여용이다. 추가 실시양태에서, 제약 조성물은 직장 또는 설하 투여용이다. 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 비경구 투여용이다. 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 정맥내 주사용이다. 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 비강내, 피부, 비뇨생식기, 안과적, 이과학적, 또는 호흡기 흡입 투여용이다.
- [0025] 또 다른 측면에서, 본 발명은 <4000 ppm 에탄올 및 <1000 ppm 다른 용매를 함유하는 90% 초과 화학적 순도 (w/w)의 실질적으로 이성질체적으로 순수한 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-옴 (β -D-니코틴아미드 리보시드 (또는 2R (β) 니코틴아미드 리보시드)) 클로라이드 결정을 포함하는, 포유동물에 의한 소비에 적합한 식품 또는 음료를 제공한다. 특정 실시양태에서, 식품 또는 음료는 식품 또는 음료의 킬로그램당 적어도 약 10 mg의 니코틴아미드 리보시드를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 식품 또는 음료는 식품 또는 음료의 그램당 적어도 약 10 mg의 니코틴아미드 리보시드를 포함한다.
- [0026] 또 다른 측면에서, 본 발명은 결정질 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-옴 (β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드)) 클로라이드를 제공하고, 이를 화학적으로 가공하여 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-옴 (β -D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드)) 양이온 염의 제약상 허용되는 비(non)-클로라이드 염 형태를 제공함으로써 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-옴 (β -D-니코틴아미드 리보시드 또는 2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 양이온의 제약상 허용되는 비-클로라이드 염 형태를 제조하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 결정질 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-옴 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드는 <4000 ppm 에탄올 및 <1000 ppm 다른 용매를 함유하는 90% 초과 화학적 순도 (w/w)의 실질적으로 이성질체적으로 순수한 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히

드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-움 (β-D-니코틴아미드 리보시드 (또는 2R (β) 니코틴아미드 리보시드)) 클로라이드 결정이다. 다른 실시양태에서, 결정질 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-움 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드는 0.01 내지 1.1 몰 당량의 메탄올 및 <1000 ppm 다른 용매를 함유하는 90% 초과 화학적 순도 (w/w)의 실질적으로 이성질체적으로 순수한 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-움 (β-D-니코틴아미드 리보시드 (또는 2R (β) 니코틴아미드 리보시드)) 클로라이드 메탄올레이트 결정이다. 추가 실시양태에서, 제약상 허용되는 비-클로라이드 양이온은 술페이트, 포스페이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 톨루엔술포네이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 이소부티레이트, 펜타노에이트, 헥사노에이트, 헵타노에이트, 옥타노에이트, 락테이트, 2-히드록시부티레이트, 3-히드록시부티레이트, 벤조에이트, 말로네이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 말레에이트, 말레이트, 시트레이트, 이소시트레이트, 또는 에틸렌디아민-테트라아세테이트이다.

[0027] 또 다른 측면에서, 본 발명은 결정질 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-움 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드를 제공하고, 결정질 2R (β) 니코틴아미드 리보시드 클로라이드를 물과 접촉시킴으로써 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-움 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드의 수용액을 제조하는 방법을 제공한다.

[0028] 다른 측면에서, 본 발명은 β-D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 증가된 NAD 수준으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 β-D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정이 <4000 ppm 에탄올 및 <1000 ppm 다른 용매를 함유하는 90% 초과 화학적 순도 (w/w)의 실질적으로 이성질체적으로 순수한 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-움 (β-D-니코틴아미드 리보시드 (또는 2R (β) 니코틴아미드 리보시드)) 클로라이드 결정인 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 질환 또는 장애는 인슐린 저항성, 대사 증후군, 당뇨병, 또는 비만이다. 특정한 실시양태에서, 질환 또는 장애는 미토콘드리아 질환 또는 장애이다. 특정 실시양태에서, 미토콘드리아 질환 또는 장애는 신경근 장애, 신경 불안정 장애, 신경변성 장애, 또는 미토콘드리아 근병증이다. 추가 실시양태에서, 미토콘드리아 질환 또는 장애는 프리드라이히 운동실조, 근이영양증, 다발성 경화증, 발작 장애, 편두통, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 허혈, 신세뇨관성 산증, 연령-관련 신경변성 및 인지 저하, 화학요법 피로, 및 연령-관련 또는 화학요법-유발 폐경 또는 월경 주기 또는 배란의 불규칙성, 미토콘드리아 근병증, 미토콘드리아 손상 (예를 들어, 칼슘 축적, 흥분독성, 산화질소 노출, 약물 유발 독성 손상 또는 저산소증), 또는 미토콘드리아 탈조절이다. 또 다른 실시양태에서, 미토콘드리아 질환 또는 장애는 미토콘드리아 근병증, 예컨대 진행성 외안근마비, 컨스-세이어 증후군, MELAS 증후군 (미토콘드리아 뇌근병증, 락트산 산증, 및 졸중-유사 발작), MERFF 증후군 (근간대성 간질 및 불균일 적색 근섬유), 지대 분포 약화, 또는 영아 근병증 (양성 또는 중증 및 치명적)이다.

[0029] 추가 측면에서, 본 발명은 요법에서 사용하기 위한 화합물 또는 제약 조성물 을 제공하며, 여기서 화합물은 <4000 ppm 에탄올 및 <1000 ppm 다른 용매를 함유하는 90% 초과 화학적 순도 (w/w)의 실질적으로 이성질체적으로 순수한 β-D-니코틴아미드 리보시드 (2R (β) 니코틴아미드 리보시드) 클로라이드 결정 (3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-움 (β-D-니코틴아미드 리보시드 (또는 2R (β) 니코틴아미드 리보시드))이다. 한 실시양태에서, 화합물 또는 그의 제약 조성물은 증가된 NAD 수준으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환 또는 장애 (예를 들어, 인슐린 저항성, 대사 증후군, 당뇨병, 비만, 또는 미토콘드리아 질환 또는 장애)의 치료에서 사용된다.

[0030] 또 다른 측면에서, 화합물 또는 그의 제약 염은 증가된 NAD 수준으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환 또는 장애 (예를 들어, 인슐린 저항성, 대사 증후군, 당뇨병, 비만, 또는 미토콘드리아 질환 또는 장애)의 치료에서 사용하기 위한 의약의 제조에서 사용하기 위한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0031] 도 1은 니아신 혼입을 위한 프라이스-핸들러 경로, 외인성 NR을 이용하는 NR 경로, 및 니코틴산 혼입을 위한 NAMPT 경로를 포함하여 NAD 대사에 영향을 미치는 NAD 생합성 경로를 도시한다. 상이한 생합성 경로는 음영 처리되고 그에 따라 표지되어 있다. 도시된 화합물의 약어: ADP- 아데노신 디포스페이트; ATP- 아데노신 트리포스페이트; NA- 니코틴산; NAAD- 니코틴산 아데닌 디뉴클레오티드; NAD- 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드;

NAMN- 니코틴산 모노뉴클레오타이드; NM- 니코틴아미드; NMN- 니코틴아미드 모노뉴클레오타이드; NR- 니코틴아미드 리보시드; PRPP- 5-포스포리보스-1-피로포스페이트; PPI- 피로포스페이트. 효소 약어: NAD 소비 효소는 ADP리보실 트랜스퍼라제, 폴리-ADP리보실 트랜스퍼라제, 및 시르투인을 포함함; NADSYN- NAD 합성효소; NAPRT- 니코틴산 포스포리보실 트랜스퍼라제; NAMPT- 니코틴아미드 포스포리보실 트랜스퍼라제; NMNAT- 니코틴아미드 모노뉴클레오타이드 아데닐 트랜스퍼라제.

도 2는 니코틴아미드 리보시드 클로라이드의 화학 구조 및 넘버링 스킴을 도시한다.

도 3은 평면 편광 하에 90x 배율에서 니코틴아미드 리보시드 클로라이드-0.9 메탄올 염 결정의 사진이다.

도 4는 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 메탄올레이트 염 결정의 X선 분말 회절 패턴이다.

도 5는 평면 편광 하에 90x 배율에서 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 염 결정의 사진이다.

도 6은 <5000 ppm 에탄올을 사용한, 에탄올로부터의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 결정에 대한 X선 분말 회절 패턴이다.

도 7은 메탄올 용액으로부터 결정화된, 결정질 니코틴아미드 리보시드 메탄올레이트의 적외선 흡수 스펙트럼이다.

도 8은 에탄올 용액으로부터 결정화된, 결정질 니코틴아미드 리보시드의 적외선 흡수 스펙트럼이다.

도 9는 에탄올로부터 결정화된 니코틴아미드 리보시드 클로라이드의 D₂O 중의 ¹H NMR 스펙트럼이다.

도 10은 d₆-DMSO (화학식 ((CD₃)₂S=O를 갖는 중수소화 DMSO) 중의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드의 ¹H NMR 스펙트럼이다.

도 11은 도 10에 제시된 d₆-DMSO 중의 니코틴아미드 리보시드의 ¹H NMR 스펙트럼을 위한 용매의 ¹H NMR 스펙트럼이다.

도 12는 순도 및 동일성을 입증하는 니코틴아미드 리보시드의 COSY (상관 분광법) NMR 스펙트럼이다.

도 13은 니코틴아미드 리보시드의 ¹³C NMR 스펙트럼이다.

도 14는 양성자 (-H) 위치설정을 제시하는 니코틴아미드 리보시드의 DEPT135 (편광 전달에 의한 무왜곡 증강) NMR 스펙트럼이다.

도 15는 탄소 - 양성자 커플링을 제시하는 D₂O 용액 중의 니코틴아미드 리보시드의 HSQC (이중핵 단일 양자 결합) NMR 스펙트럼이다.

도 16은 NR 클로라이드가 6시간 및 24시간 둘 다에서 피부 섬유모세포로부터 NAD 수준을 용량-의존적으로 증가시킨 것을 제시하는 막대 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 본 발명은 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제, 및 베타-D-니코틴아미드 리보시드 클로라이드의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, NAD 전구체가 지시되는, 인간과 같은 포유동물에서 임상적 병태의 예방 또는 치료에서 상기 제제를 사용하는 방법을 제공한다. 특히, 본 발명은 증가된 NAD 수준으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환 또는 장애, 예컨대 인슐린 저항성, 대사 증후군, 당뇨병, 비만, 또는 미토콘드리아 질환 또는 장애의 예방 또는 치료를 위한 이러한 방법을 제공한다.

[0033] 베타-D-니코틴아미드 리보시드 클로라이드를 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 이는 또한 제약 제제로서 제공될 수 있다. 따라서, 본 발명은 베타-D-니코틴아미드 리보시드 클로라이드 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제, 및 임의로 1종 이상의 다른 치료 성분을 포함하는 제약 제제를 추가로 제공한다.

[0034] 이하에, 용어 "활성 성분"은 문맥상 달리 지시하지 않는 한, 베타-D-니코틴아미드 리보시드 클로라이드를 의미한다.

[0035] 제제는 경구, 비경구 (피하, 피내, 근육내, 정맥내 및 관절내 포함), 흡입 (다양한 유형의 계량된 가압 에어로

줄, 분무기 또는 흡입기에 의해 생성될 수 있는 미립자 분진 또는 미스트 포함), 직장 및 국소 (피부, 협측, 설하 및 안내 포함) 투여에 적합한 것들을 포함하지만, 대부분의 적합한 경로는 예를 들어 수령자의 병태 및 장애에 따라 달라질 수 있다. 제제는 단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있으며, 제제의 관련 기술분야에 널리 공지된 방법 중 어느 한 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분을 1종 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하게 그리고 친밀하게 회합한 다음에, 필요한 경우, 생성물을 목적하는 제제로 성형함으로써 제조된다.

[0036] 각각의 캡슐 또는 카트리지는 일반적으로 20 mg-10 g의 활성 성분을 임의로 또 다른 치료 활성 성분과 조합하여 함유할 수 있다. 대안으로, 본 발명의 화합물은 부형제 없이 제공될 수 있다. 제제의 포장은 단위 용량 또는 다중-용량 전달에 적합할 수 있다.

[0037] 바람직한 단위 투여 제제는 활성 성분의, 전술한 바와 같은 유효 용량, 또는 그의 적절한 분획을 함유하는 것들이다.

[0038] 특히 상기 언급된 성분들 이외에도, 본 발명의 제제는 해당 제제의 유형을 고려하여 관련 기술분야에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있으며, 예를 들어, 경구 투여에 적합한 것들은 향미제를 포함할 수 있음을 이해하여야 한다.

[0039] 본 발명에 따른 화합물 및 제약 제제는, 예를 들어 다른 NAD 전구체, 이러한 니코틴아미드 모노뉴클레오타이드 (NMN), 및/또는 니아신 (니코틴산 또는 비타민 B3)으로부터 선택된 1종 이상의 다른 치료제와 조합하여 사용하거나 상기 치료제들을 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명은, 추가 측면에서, 베타-D-니코틴아미드 리보시드를, 예를 들어 항염증제 (예를 들어 코르티코스테로이드 또는 NSAID)로부터 선택된 1종 이상의 다른 치료 활성제와 함께 포함하는 조합물을 제공한다.

[0040] **제약 조성물, 용량, 및 투여 요법**

[0041] 요법에서 사용하는 경우, 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 염은 대개 제약 조성물로 제제화된다. 이러한 조성물은 다양한 절차를 사용하여 제조될 수 있다.

[0042] 따라서, 본 발명은 베타-D-니코틴아미드 리보시드 클로라이드 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 증가된 NAD 수준으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환 또는 장애, 예컨대 인슐린 저항성, 대사 증후군, 당뇨병, 비만, 또는 미토콘드리아 질환 또는 장애의 치료에서 사용하기 위한 제약 조성물을 추가로 제공한다.

[0043] 예를 들어 주위 온도 및/또는 대기압에서의 혼합에 의해 제조될 수 있는 본 발명의 제약 조성물은 대개 경구, 비경구 또는 직장 투여용으로 적합하며, 그와 같이, 정제, 캡슐, 경구용 액체 제제, 분말, 과립, 로젠지, 재구성가능한 분말, 주사가능한 또는 주입가능한 용액 또는 현탁액, 또는 좌제의 형태일 수 있다.

[0044] 경구 투여가능한 제약 조성물, 예컨대 정제 또는 캡슐이 일반적으로 바람직하다.

[0045] 경구 투여를 위한 정제 또는 캡슐은 단위 투여 형태일 수 있으며, 1종 이상의 부형제, 예컨대 결합제 (예를 들어 포비돈, 히드록시프로필메틸셀룰로스 또는 전분), 충전제 (예를 들어 만니톨 또는 락토스), 미세결정질 셀룰로스, 윤활제, 예를 들어 정제화 윤활제 (예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 스테아르산), 붕해제, 예를 들어 정제 붕해제, 및/또는 제약상 허용되는 습윤제를 함유할 수 있다. 정제는 예를 들어 정제 코팅 방법에 따라 코팅, 예를 들어 필름-코팅할 수 있다. 캡슐은 본 발명의 화합물 또는 염 및 1종 이상의 부형제를 예를 들어 분말 또는 펠렛 형태로 함유하는, 경질 또는 연질 캡슐일 수 있다.

[0046] 경구용 액체 제제는, 예를 들어 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 에멀전, 시럽 또는 엘릭시르일 수 있거나, 사용 전에 물 또는 다른 적합한 비히클로 재구성하기 위한 건조 생성물의 형태일 수 있다. 이러한 액체 제제는 첨가제(들), 예컨대 현탁화제, 유화제, 비-수성 비히클 (식용 오일을 포함할 수 있음), 및/또는 보존제, 및/또는, 원하는 경우, 향미제 및/또는 착색제를 함유할 수 있다.

[0047] 비경구 투여를 위해, 유체 단위 투여 형태는 전형적으로 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 멸균 비히클을 이용하여 제조된다. 화합물 또는 염은, 예를 들어 사용된 비히클 및/또는 농도에 따라, 비히클에 현탁되거나 용해될 수 있다. 용액을 제조하는데 있어서, 화합물 또는 염을 주사용으로 용해시키고 적합한 바이알 또는 앰플에 충전하고 밀봉하기 전에 여과 멸균할 수 있다. 첨가제(들), 예컨대 국부 마취제, 보존제(들) 및/또는 완충제(들)은 비히클에 용해될 수 있다. 안정성을 높이기 위해, 조성물을 바이알에 충전한 후에 냉동시킬 수 있고 진공 하에 물을 제거할 수 있다. 비경구용 현탁액은 전형적으로, 화합물 또는 염을 용해시키는

대신에 비히클에 현탁시키고, 멸균이 전형적으로 여과에 의해 완수되지 않는 것을 제외하고는, 실질적으로 동일한 방식으로 제조된다. 한 실시양태에서, 화합물 또는 염은 멸균 비히클에 현탁되기 전에, 에틸렌 옥사이드에 노출에 의해 멸균된다. 한 실시양태에서, 계면활성제 또는 습윤제는 화합물 또는 염의 균일한 분포를 용이하게 하기 위해 조성물에 포함된다.

[0048] 제약 조성물은 조성물의 중량 기준으로 0.1% 내지 99%의 활성 물질 (즉 베타-D-니코틴아미드 리보시드 클로라이드 염), 조성물의 중량 기준으로 특히 1 내지 60% 또는 10 내지 60%의 활성 물질을 함유할 수 있다. 예를 들어, 이것은 투여 경로 및/또는 조성물의 의도된 용도에 따라 달라질 수 있다.

[0049] 제약 조성물 중 제약상 허용되는 담체의 총량은 예를 들어 제약 조성물 및/또는 그의 의도된 용도 및/또는 투여 경로에 따라 달라질 수 있다. 한 실시양태에서, 제약 조성물 중 제약상 허용되는 담체의 총량 (예를 들어 또는 즉 거기에 존재하는 1종 이상의 부형제의 총량, 예컨대 본원에 언급된 부형제 유형 중 1종 이상)은 조성물의 중량 기준으로 1% 내지 99.9%, 예를 들어 조성물의 중량 기준으로 40% 내지 99%, 예컨대 40% 내지 90%의 범위이다. 추가적으로 또는 대안으로, 한 실시양태에서, 단위 투여 형태 중의 조성물 (예를 들어 경구 투여용 조성물, 예를 들어 정제 또는 캡슐)의 경우, 단위 투여 형태 제약 조성물 중 제약상 허용되는 담체의 총량 (예를 들어 또는 즉 본원에 존재하는 1종 이상의 부형제의 총량)은 10 mg 내지 10,000 mg, 예를 들어 10 mg 내지 2000 mg, 20 mg 내지 1500 mg, 또는 100 mg 내지 약 1000 mg일 수 있다.

[0050] 예를 들어 상기 언급된 장애 / 질환 / 병태의 치료 또는 예방에서 사용되고/거나 제약 조성물에 포함되는, 베타-D-니코틴아미드 리보시드 클로라이드의 용량, 예를 들어 경구 용량은, 예를 들어 장애의 중증도, 환자의 체중, 및/또는 다른 유사한 인자로 일반적인 방식으로 달라질 수 있다. 한 실시양태에서, 이러한 단위 용량은 1일 1회, 예를 들어 경구로 및/또는 포유동물, 예컨대 인간에게 투여하기 위한 것이고; 대안으로 이러한 단위 용량은 1일 1회 초과, 예를 들어 2 또는 3회, 경구로 및/또는 포유동물, 예컨대 인간에게 투여하기 위한 것일 수 있다. 이러한 요법은 수주, 수개월 또는 수년 동안 연장될 수 있다.

[0051] **예시적 용도**

[0052] 특정 측면에서, 본 발명은, 예를 들어 NAD의 생체내 수준 (예를 들어 세포내 NAD 수준, 조직 또는 혈장 중의 NAD의 수준, 및/또는 유기체 중의 전체 NAD 수준)을 증가시킴으로써, 증가된 NAD 수준으로부터 이익을 얻을 수 있는 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 단일 메카니즘으로 제한되기를 원하지 않으면서, 증가된 NAD 수준은, 예를 들어 SIRT1 및 또는 SIRT3을 활성화시킴으로써, 1종 이상의 시르투인 단백질의 수준 및/또는 활성을 조정하는 역할을 한다.

[0053] 특정 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물을 사용하여 시르투인 단백질을 활성화시키고, 예를 들어, 시르투인 단백질의 수준 및/또는 활성을 증가시키는 방법을 제공한다. 증가된 시르투인 단백질 활성 및/또는 증가된 시르투인 수준은, 예를 들어, 세포 수명의 증가, 및 다종 다양한 질환 및 장애, 예컨대 예를 들어 노화 또는 스트레스와 관련된 질환 또는 장애, 당뇨병, 비만, 신경변성 질환, 심혈관 질환, 혈액 응고 장애, 염증, 암, 및/또는 홍조 등의 치료 및/또는 예방을 포함한 여러 가지의 치료적 적용에 유용할 수 있다. 상기 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 염 제제 또는 제약 제제의 제약 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

[0054] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 단독으로 또는 다른 작용제와 조합되어 취해질 수 있다. 한 실시양태에서, 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물을 그를 필요로 하는 대상체에게 시르투인-조정 화합물과 함께 투여될 수 있다 (예를 들어, 알로스테릭 SIRT1 활성화제 (예를 들어 WO 2007/019346, WO 2007/019344, WO 2008/156866, WO2008/156869, WO2010/071853, WO2009/134973, WO2010/003048, WO2010/037127, WO2010/037129, WO2013/059587, WO2013/059589, WO2013/059594, 및 WO 2011/059839에 기재됨)). 또 다른 실시양태에서, 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 하기 화합물 중 1종 이상과 함께 투여될 수 있다: 레스베라트롤, 부테인, 피세틴, 피세아타놀 또는 퀘르세틴. 예시적 실시양태에서, 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 니코틴산 (즉, 니아신)과 조합되어 투여될 수 있다.

[0055] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은 시르투인 단백질의 수준 및/또는 활성을 감소시키는 하기 화합물 중 1종 이상과 함께 투여될 수 있다: 니코틴아미드 (NAM), 수라민; EX527 (6-클로로-2,3,4,9-테트라히드로-1H-카르바졸-1-카르복스아미드); NF023 (G-단백질 길항제); NF279 (퓨린성 수용체 길항제); 트롤록스(Trolox) (6-히드록시-2,5,7,8,테트라메틸크로만-2-카르복실산); (-

-)-에피갈로카테킨 (부위 3,5,7,3',4',5' 상의 히드록시); (-)-에피갈로카테킨 겔레이트 (히드록시 부위 5,7,3',4',5', 및 3 상의 겔레이트 에스테르); 시아니딘 클로라이드 (3,5,7,3',4'-펜타히드록시플라빌리움 클로라이드); 델피니딘 클로라이드 (3,5,7,3',4',5'-헥사히드록시플라빌리움 클로라이드); 미리세틴 (칸나비스세틴; 3,5,7,3',4',5'-헥사히드록시플라본); 3,7,3',4',5'-펜타히드록시플라본; 고시페틴 (3,5,7,8,3',4'-헥사히드록시플라본), 시르티놀; 및 스플리토미신 (예를 들어, 문헌 [Howitz et al. (2003) Nature 425:191; Grozinger et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:38837; Dedalov et al. (2001) PNAS 98:15113; 및 Hirao et al. (2003) J. Biol. Chem 278:52773] 참조). 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은, 예를 들어, 암, 당뇨병, 신경변성 질환, 심혈관 질환, 혈액 응고, 염증, 홍조, 비만, 노화, 스트레스 등을 포함한 다양한 질환의 치료 또는 예방을 위한 1종 이상의 치료제와 함께 투여될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물을 포함하는 조합 요법은 (1) 본 발명의 1종 이상의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물을 1종 이상의 치료제와 조합하여 포함하는 제약 조성물; 및 (2) 본 발명의 1종 이상의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물의 1종 이상의 치료제와의 공동-투여 (여기서 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물 및 치료제는 동일한 조성물로 제제화되어 있지 않음)를 지칭할 수 있다. 개별 제제를 사용하는 경우에, 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은 또 다른 치료제의 투여와 동시에, 간헐적으로, 시차를 두고, 그 전에, 그 후에, 또는 그의 시점들의 조합으로 투여될 수 있다.

[0056] 특정 실시양태에서, 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물을 사용하는 질환 또는 장애의 감소, 예방 또는 치료 방법은 또한 시르투인, 예컨대 인간 SIRT1 또는 그의 상동체의 단백질 수준을 증가시키는 것을 포함할 수 있다. 단백질 수준을 증가시키는 것은 시르투인을 코딩하는 핵산의 1종 이상의 카피를 세포에 도입함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 시르투인의 수준은 시르투인을 코딩하는 핵산을 포유동물 세포에 도입함으로써 포유동물 세포에서 증가될 수 있으며, 예를 들어 진뱅크(GenBank) 수탁 번호 NP_036370에 제시된 아미노산 서열을 코딩하는 핵산을 도입함으로써 SIRT1의 수준을 증가시킬 수 있다. 핵산은 SIRT1 핵산의 발현을 조절하는 프로모터의 제어하에 있을 수 있다. 대안으로, 핵산은 프로모터의 하류에 있는 계놈의 위치에서 세포 내로 도입될 수 있다. 이들 방법을 사용하여 단백질의 수준을 증가시키는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다.

[0057] 시르투인의 단백질 수준을 증가시키기 위해 세포 내로 도입되는 핵산은 시르투인, 예를 들어, 진뱅크 수탁 번호 NP_036370의 서열과 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 동일한 단백질을 코딩할 수 있다. 예를 들어, 단백질을 코딩하는 핵산은 진뱅크 수탁 번호 NM_012238과 적어도 약 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 동일할 수 있다. 핵산은 또한, 바람직하게는 엄격한 혼성화 조건 하에, 야생형 시르투인, 예를 들어 진뱅크 수탁 번호 NM_012238을 코딩하는 핵산에 혼성화되는 핵산일 수 있다. 엄격한 혼성화 조건은 65°C에서 0.2 x SSC 중 세척 및 혼성화를 포함할 수 있다. 야생형 시르투인 단백질, 예컨대 야생형 시르투인의 단편인 단백질과 상이한 단백질을 코딩하는 핵산을 사용하는 경우에, 상기 단백질은 바람직하게는 생물학적 활성이며, 예를 들어 탈아세틸화가 가능하다. 생물학적 활성인 시르투인의 부분을 세포에서 발현시키는 것이 단지 필요하다. 예를 들어, 진뱅크 수탁 번호 NP_036370을 갖는 야생형 SIRT1과 상이한 단백질은 바람직하게는 그의 코어 구조를 함유한다. 상기 코어 구조는 때때로 NAD 결합 도메인 뿐만 아니라 기질 결합 도메인을 포괄하는 진뱅크 수탁 번호 NM_012238의 뉴클레오티드 237 내지 932에 의해 코딩되는 진뱅크 수탁 번호 NP_036370의 아미노산 62-293을 지칭한다. SIRT1의 코어 도메인은 또한 진뱅크 수탁 번호 NM_012238의 뉴클레오티드 834 내지 1394에 의해 코딩되는 진뱅크 수탁 번호 NP_036370의 약 아미노산 261 내지 447; 진뱅크 수탁 번호 NM_012238의 뉴클레오티드 777 내지 1532에 의해 코딩되는 진뱅크 수탁 번호 NP_036370의 약 아미노산 242 내지 493; 또는 진뱅크 수탁 번호 NM_012238의 뉴클레오티드 813 내지 1538에 의해 코딩되는 진뱅크 수탁 번호 NP_036370의 약 아미노산 254 내지 495를 지칭한다. 단백질이 생물학적 기능, 예컨대 탈아세틸화 능력을 유지하는지의 여부는 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 결정될 수 있다.

[0058] 특정 실시양태에서, 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물을 사용하는 질환 또는 장애의 감소, 예방 또는 치료 방법은 또한 시르투인, 예컨대 인간 SIRT1 또는 그의 상동체의 단백질 수준을 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 시르투인 단백질 수준을 감소시키는 것은 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 달성될 수 있다. 예를 들어, 시르투인을 표적으로 하는 siRNA, 안티센스 핵산, 또는 리보자임이 세포에서 발현될 수 있다. 우성인 음성 시르투인 돌연변이체, 예를 들어 탈아세틸화될 수 없는 돌연변이체가 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Luo et al. (2001) Cell 107:137]에 기재되어 있는 SIRT1의 돌연변이체 H363Y가 사용될 수 있다. 대안으로, 전사를 억제하는 작용제가 사용될 수 있다.

- [0059] 시르투인 단백질 수준을 조정하는 방법은 또한 시르투인을 코딩하는 유전자의 전사를 조정하는 방법, 상응하는 mRNA를 안정화/탈안정화하는 방법, 및 관련 기술분야에 공지된 다른 방법을 포함한다.
- [0060] **노화/스트레스**
- [0061] 본 발명의 한 측면에서, 증가된 NAD 수준으로부터 이익을 얻을 질환 또는 장애는 노화 및/또는 스트레스에 관한 것이다. 따라서, 한 실시양태에서 본 발명은 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물과 세포를 접촉시킴으로써, 세포의 수명을 연장하거나, 세포의 증식 능력을 연장하거나, 세포의 노화를 둔화시키거나, 세포의 생존을 촉진하거나, 세포에서의 세포성 노쇠를 지연시키거나, 칼로리 제한의 효과를 모방하거나, 스트레스에 대한 세포의 저항성을 증가시키거나, 세포의 아포토시스를 예방하는 방법을 제공한다.
- [0062] 예를 들어, 본원에 기재된 방법은 세포, 특히 초대 세포 (즉, 유기체, 예를 들어 인간으로부터 획득되는 세포)가 세포 배양물에서 생존하여 유지될 수 있는 시간의 양을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 배아 줄기 (ES) 세포 및 만능 세포, 및 그로부터 분화된 세포를 또한 시르투인 단백질의 수준 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조정 화합물로 처리하여 세포 또는 그의 자손을 보다 장기간 동안 배양물에서 유지시킬 수 있다. 이러한 세포는 또한, 예를 들어 생체의 변형 후에 대상체로의 이식에 사용될 수 있다.
- [0063] 한 실시양태에서, 오랜 기간 동안 보존하고자 하는 세포는 NAD의 생체내 수준 (즉, 세포내 NAD 수준)을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물로 처리될 수 있다. 세포는 혈액 (예를 들어, 혈액 세포, 혈청, 생물학적 성장 배지 등) 중에, 또는 조직 또는 기관 중에 존재할 수 있다. 예를 들어, 수혈의 목적을 위해 개체로부터 수집된 혈액을 시르투인 단백질의 수준 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조정 화합물로 처리하여 혈액 세포를 보다 장기간 동안 보존할 수 있다. 게다가, 법의학적 목적에 사용될 혈액이 또한 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물을 사용하여 보존될 수 있다. 수명을 연장하거나 아포토시스에 대해 보호하기 위해 처리될 수 있는 다른 세포는 소비용 세포, 예를 들어 비-인간 포유동물로부터의 세포 (예컨대 고기) 또는 식물 세포 (예컨대 채소)를 포함한다.
- [0064] 시르투인 단백질의 활성, 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 또한 포유동물, 식물, 곤충 또는 미생물에서 발생기 및 성장기 동안에 적용되어, 예를 들어 발생 및/또는 성장 과정을 변경, 지연 또는 촉진하도록 할 수 있다.
- [0065] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은, 예를 들어, 고체 조직 이식편, 기관 이식물, 세포 혈액액, 줄기 세포, 골수 세포 등을 포함한 이식 또는 세포 요법에 유용한 세포를 처리하는데 사용될 수 있다. 상기 세포 또는 조직은 자가이식편, 동종이식편, 동계이식편 또는 이종이식편일 수 있다. 상기 세포 또는 조직은 대상체로의 투여/이식 전에, 투여/이식과 공동으로, 및/또는 투여/이식 후에 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물을 사용하여 처리될 수 있다. 상기 세포 또는 조직은 공여자 개체로부터의 세포의 제거 전에, 공여자 개체로부터의 세포 또는 조직의 제거 후에 생체외에서, 또는 수용자로의 이식 후에 처리될 수 있다. 예를 들어, 공여자 또는 수용자 개체는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물로 전신으로 처리될 수 있거나, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물을 사용하여 국부로 처리되는 세포/조직의 하위세포를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 세포 또는 조직 (또는 공여자/수용자 개체)은 이식편 생존을 연장시키는데 유용한 또 다른 치료제, 예컨대 예를 들어 면역억제제, 시토카인, 혈관형성 인자 등을 사용하여 추가로 처리될 수 있다.
- [0066] 또 다른 실시양태에서, 세포를, 생체내에서 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물로 처리하여, 예를 들어 그의 수명을 증가시키거나 아포토시스를 예방할 수 있다. 예를 들어, 피부 또는 상피 세포를 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물로 처리함으로써 피부가 노화 (예를 들어, 주름 발생, 탄력 손실 등)로부터 보호될 수 있다. 예시적 실시양태에서, 피부는 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물을 포함하는 제약 또는 화장품 조성물과 접촉된다. 본원에 기재된 방법에 따라 치료될 수 있는 예시적 피부 병 또는 피부 병태는 염증, 일광 손상 또는 자연 노화와 연관되거나 그에 의한 장애 또는 질환을 포함한다. 예를 들어, 상기 조성물은 접촉성 피부염 (자극성 접촉성 피부염 및 알레르기성 접촉성 피부염 포함), 아토피성 피부염 (알레르기성 습진으로도 공지됨), 광선 각화증, 각질화 장애 (습진 포함), 수포성 표피박리 질환 (천포창 포함), 박탈성 피부염, 지루성 피부염, 홍반 (다형성 홍반 및 결절성 홍반 포함), 일광 또는 다른 광원에 의한 손

상, 원판상 홍반성 루푸스, 피부근염, 건선, 피부암 및 자연 노화 영향의 예방 또는 치료에서 유용하다. 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은, 예를 들어 1도, 2도 또는 3도 화상 및/또는 열적, 화학적 또는 전기적 화상을 포함한, 치유를 촉진하기 위한 상처 및/또는 화상의 치료에 사용될 수 있다. 상기 제제는 원하는 결과를 야기하는데 효과적인 투여 요법과 관련하여, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이, 연고, 로션, 크림, 마이크로에멀전, 겔, 용액 등으로서, 피부 또는 점막 조직에 국소로 투여될 수 있다.

[0067] 시르투인 단백질의 수준 및/또는 활성을 증가시키는 1종 이상의 시르투인-조정 화합물을 포함하는 국소 제제는 또한 예방적, 예를 들어 화학예방적 조성물로서 사용될 수 있다. 화학예방적 방법에서 사용되는 경우에, 감수성 피부는 특정한 개체에서의 임의의 가시적 병태 이전에 치료된다.

[0068] 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 국부로 또는 전신으로 대상체에게 전달될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 국부로 대상체의 조직 또는 기관에 주사, 국소 제제 등에 의해 전달될 수 있다.

[0069] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은 대상체에서의 세포성 노쇠에 의해 유발 또는 악화되는 질환 또는 병태의 치료 또는 예방; 예를 들어 노쇠의 발생 후에, 대상체의 노쇠 속도를 감소시키는 방법; 대상체의 수명을 연장하는 방법; 수명과 관련된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법; 세포의 증식 능력과 관련된 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법; 및 세포 손상 또는 사멸로부터 생긴 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법에 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은 대상체의 수명을 단축시키는 질환의 발생률을 감소시킴으로써 작용하지는 않는다. 특정 실시양태에서, 방법은 암과 같은 질환에 의한 치사율을 감소시킴으로써 작용하지는 않는다.

[0070] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 대상체에게 투여되어, 일반적으로 대상체의 세포의 수명을 증가시키고, 대상체의 세포를 스트레스 및/또는 아토포시스로부터 보호할 수 있다. 본원에 기재된 화합물로 대상체를 치료하는 것은 대상체를 호르메시스, 즉 유기체에 유익하며 그의 수명을 연장할 수 있는 가벼운 스트레스에 적용하는 것과 유사한 것으로 여겨진다.

[0071] 시르투인 단백질의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 또한 세포 사멸과 연관된 질환, 예를 들어 만성 질환의 치료를 위해 대상체에게 투여되어, 세포 사멸로부터 세포를 보호하도록 할 수 있다. 예시적 질환은 신경 세포 사멸, 신경 기능장애, 또는 근육 세포 사멸 또는 기능장애와 연관된 것들, 예컨대 파킨슨병, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증 및 근이영양증; AIDS; 전격성 간염; 뇌의 변성과 관계된 질환, 예컨대 크로이츠펠트-야콥병, 색소성 망막염 및 소뇌 변성; 골수이형성증, 예컨대 재생 불량성 빈혈; 허혈성 질환, 예컨대 심근경색 및 졸중; 간 질환, 예컨대 알콜성 간염, B형 간염 및 C형 간염; 관절-질환, 예컨대 골관절염; 아테롬성 동맥경화증; 탈모증; UV 광으로 인한 피부 손상; 편평 태선; 피부의 위축; 백내장; 및 이식편 거부반응을 포함한다. 세포 사멸은 또한 수술, 약물 요법, 화학물질 노출 또는 방사선 노출에 의해 야기될 수 있다.

[0072] 시르투인 단백질의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 또한 급성 질환, 예를 들어 기관 또는 조직 손상을 앓는 대상체, 예를 들어 졸중 또는 심근경색을 앓는 대상체 또는 척수 손상을 앓는 대상체에게 투여될 수 있다. 시르투인 단백질의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 또한 알콜성 간을 복구하기 위해 사용될 수 있다.

[0073] 심혈관 질환

[0074] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 심혈관 질환의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 시르투인 단백질의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물을 투여함으로써 심혈관 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0075] 시르투인 단백질의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물을 사용하여 치료 또는 예방될 수 있는 심혈관 질환은 심근병증 또는 심근염; 예컨대 특발성 심근병증, 대사 심근병증, 알콜성 심근병증, 약물-유발 심근병증, 허혈성 심근병증 및 고혈압 심근병증을 포함한다. 또한, 주요 혈관, 예컨대 대동맥, 관상 동맥, 경동맥, 뇌혈관 동맥, 신동맥, 장골 동맥, 대퇴 동맥 및 슬

와 동맥의 아테롬성 장애 (대혈관 질환)가 본원에 기재된 조성물 및 방법을 사용하여 치료가능하거나 예방가능하다. 치료 또는 예방될 수 있는 다른 혈관 질환은 혈소판 응집, 망막 세동맥, 사구체 세동맥, 신경벽 혈관, 심장 세동맥, 및 눈, 신장, 심장, 및 중추 및 말초 신경계의 연관 모세혈관 상과 관련된 것들을 포함한다. 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 또한 개체의 혈장 중의 HDL 수준을 증가시키는데 사용될 수 있다.

[0076] 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 시르투인-조정 화합물로 치료될 수 있는 또 다른 장애는, 예를 들어 관상동맥 개입 후의 재협착, 및 고밀도 및 저밀도 콜레스테롤의 비정상적 수준과 관련된 장애를 포함한다.

[0077] 한 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은, 예를 들어, 항부정맥제, 항고혈압제, 칼슘 채널 차단제, 심정지 액제, 강심제, 섬유소 용해제, 경화액, 혈관 수축제, 혈관 확장제, 산화질소 공여제, 칼륨 채널 차단제, 나트륨 채널 차단제, 스타틴 또는 나트륨이노제를 포함한, 또 다른 심혈관계와의 조합 치료제의 일부로서 투여될 수 있다.

[0078] 한 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준 및/또는 활성을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은 항부정맥제와의 조합 치료제의 일부로서 투여될 수 있다. 항부정맥제는 종종 그들의 작용 메커니즘에 따라 4종의 주요 그룹으로 조직화된다: 유형 I, 나트륨 채널 차단; 유형 II, 베타-아드레날린 차단; 유형 III, 재분극 연장; 유형 IV, 칼슘 채널 차단. 유형 I 항부정맥제는 리도카인, 모리시진, 맥실레틴, 토카이니드, 프로카인아미드, 엔카이니드, 플레카니드, 토카이니드, 페니토인, 프로파페논, 퀴니딘, 디소피라미드 및 플레카이니드를 포함한다. 유형 II 항부정맥제는 프로프라놀롤 및 에스몰롤을 포함한다. 유형 III은 활동 전위의 지속 기간을 연장시킴으로써 작용하는 작용제, 예컨대 아미오다론, 아르틸리드, 브레틸륨, 클로필륨, 이소부틸리드, 소탈롤, 아지밀리드, 도페틸리드, 드로네다론, 에르센틸리드, 이부틸리드, 테디사밀 및 트레세틸리드를 포함한다. 유형 IV 항부정맥제는 베라파밀, 딜타이젬, 디지탈리스, 아테노신, 염화니켈 및 마그네슘 이온을 포함한다.

[0079] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은 또 다른 심혈관계와의 조합 치료제의 일부로서 투여될 수 있다. 심혈관계의 예는 혈관 확장제, 예를 들어, 히드랄라진; 안지오텐신 전환 효소 억제제, 예를 들어, 캡토프릴; 항협심증제, 예를 들어, 이소소르비드 니트레이트, 글리세릴 트리니트레이트 및 펜타에리트리톨 테트라니트레이트; 항부정맥제, 예를 들어, 퀴니딘, 프로카이날티드 및 리그노카인; 심장글리코시드, 예를 들어, 디곡신 및 디기톡신; 칼슘 길항제, 예를 들어, 베라파밀 및 니페디핀; 이노제, 예컨대 티아지드 및 관련 화합물, 예를 들어, 벤드로플루아지드, 클로로티아지드, 클로로탈리돈, 히드로클로로티아지드 및 다른 이노제, 예를 들어, 푸르세미드 및 트리암테렌, 및 진정제, 예를 들어, 니트라제팜, 플루라제팜 및 디아제팜을 포함한다.

[0080] 다른 예시적 심혈관계는, 예를 들어, 시클로옥시게나제 억제제, 예컨대 아스피린 또는 인도메타신, 혈소판 응집 억제제, 예컨대 클로피도그렐, 티클로피덴 또는 아스피린, 피브리노겐 길항제 또는 이노제, 예컨대 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 플루메티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤드로플루메티아지드, 메틸클로로티아지드, 트리클로로메티아지드, 폴리티아지드 또는 벤즈티아지드뿐만 아니라 에타크린산 트리크리나펜, 클로르탈리돈, 푸로세미드, 무솔리민, 부메타니드, 트리암테렌, 아밀로리드 및 스피로놀락톤 및 이러한 화합물의 염, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 예컨대 캡토프릴, 조페노프릴, 포시노프릴, 에날라프릴, 세라노프릴, 실라조프릴, 델라프릴, 펜토프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 리시노프릴, 및 이러한 화합물의 염, 안지오텐신 II 길항제, 예컨대 로사르탄, 이르베사르탄 또는 발사르탄, 혈전용해제, 예컨대 조직 플라스미노겐 활성화제 (tPA), 재조합 tPA, 스트렙토키나제, 유로키나제, 프로유로키나제, 및 아니소일화 플라스미노겐 스트렙토키나제 활성화제 복합체 (APSAC, 에미나제(Eminase), 비참 레보러토리즈(Beecham Laboratories)), 또는 동물 타액선 플라스미노겐 활성화제, 칼슘 채널 차단제, 예컨대 베라파밀, 니페디핀 또는 딜타이젬, 트롬복산 수용체 길항제, 예컨대 이페트로반, 프로스타시클린 모방제, 또는 포스포디에스테라제 억제제를 포함한다. 이러한 조합 제품은 고정 용량으로서 제제화되는 경우, 상기 기재된 용량 범위 내에서 본 발명의 화합물 및 상기 승인된 용량 범위 내에서 다른 제약상 활성제를 사용한다.

[0081] 또 다른 예시적 심혈관계는, 예를 들어, 혈관 확장제, 예를 들어, 벤시클란, 시나리진, 시티콜린, 시클란델레이트, 시클로니케이트, 에부마모닌, 페녹세질, 플루나리진, 이부딜라스트, 이펜프로딜, 로메리진, 나프롤, 니카메이트, 노세르골린, 니모디핀, 파파베린, 펜티필린, 노페돌린, 빈카민, 빈포세틴, 비치질, 펜톡시필린, 프로스타시클린 유도체 (예컨대 프로스타글란딘 E1 및 프로스타글란딘 I2), 엔도텔린 수용체 차단 약물 (예컨대 보센

탄), 딜티아젠프, 니코란딜 및 니트로글리세린을 포함한다. 대뇌 보호 약물의 예는 라디칼 스캐빈저 (예컨대 에다라본, 비타민 E, 및 비타민 C), 글루타메이트 길항제, AMPA 길항제, 카이네이트 길항제, NMDA 길항제, GABA 효능제, 성장 인자, 오피오이드 길항제, 포스파티딜콜린 전구체, 세로토닌 효능제, Na⁺/Ca²⁺ 채널 억제제 약물, 및 K⁺ 채널 개방 약물을 포함한다. 뇌 대사 자극제의 예는 아만타딘, 티아프리드 및 감마-아미노부티르산을 포함한다. 항응고제의 예는 헤파린 (예컨대 헤파린 나트륨, 헤파린 칼슘, 달테파린 나트륨, 달테파린 칼슘, 헤파린 칼슘, 파르나파린 나트륨, 레비파린 나트륨 및 다나파로이드 나트륨), 와파린, 에녹사파린, 아르가트로반, 바트록사빈 및 시트르산나트륨을 포함한다. 항혈소판 약물의 예는 티클로피딘 히드로클로라이드, 디피리다몰, 실로스타졸, 에틸 이코사펜테이트, 사르포그렐레이트 히드로클로라이드, 딜라젠프 히드로클로라이드, 트라피딜, 비스테로이드 항염증제 (예컨대 아스피린), 베라프로스트소듐, 일로프로스트 및 인도부펜을 포함한다. 혈전용해 약물의 예는 유로키나제, 조직형 플라스미노겐 활성화제 (예컨대 알테플라제, 티소키나제, 나테플라제, 파미테플라제, 몬테플라제 및 라테프랄제), 및 나사루플라제를 포함한다. 항고혈압 약물의 예는 안지오텐신 전환 효소 억제제 (예컨대 캅토프릴, 알라세프릴, 리시노프릴, 이미다프릴, 퀴나프릴, 테모카프릴, 텔라프릴, 베나제프릴, 실라자프릴, 트란돌라프릴, 에날라프릴, 세로나프릴, 포시노프릴, 이마다프릴, 모베르트프릴, 페리도프릴, 라미프릴, 스피라프릴 및 란돌라프릴), 안지오텐신 II 길항제 (예컨대 로사르탄, 칸데사르탄, 발사르탄, 에프로사르탄 및 이르베사르탄), 칼슘 채널 차단 약물 (예컨대 아라니디핀, 에포니디핀, 니카르디핀, 바미디핀, 베니디핀, 마니디핀, 실니디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 펠로디핀, 암로디핀, 딜티아젠프, 베프리딜, 클렌티아젠프, 펜딜린, 갈로파밀, 밀베프라딜, 프레닐아민, 세모티아딜, 테로딜린, 베라파밀, 실니디핀, 엘고디핀, 이스라디핀, 라시디핀, 레르카니디핀, 니모디핀, 신나리진, 플루나리진, 리도플라진, 로메리진, 벤시클란, 에타페논, 및 퍼핵실린), 베타-아드레날린 수용체 차단 약물 (프로프라놀롤, 핀돌롤, 인데놀롤, 카르테올롤, 부니트올롤, 아테놀롤, 아세부톨롤, 메토프롤로, 티모롤, 니프라딜롤, 펜부톨롤, 나돌롤, 틸리솔롤, 카르베딜롤, 비소프롤롤, 베타솔롤, 셀리프롤롤, 보핀돌롤, 베반톨롤, 라베탈롤, 알프레놀롤, 아모술랄롤, 아로티놀롤, 베푸놀롤, 부쿠몰롤, 부페톨롤, 부페랄롤, 부프란돌롤, 부틸리딘, 부토릴롤롤, 카라졸롤, 세타몰롤, 클로라놀롤, 딜레발롤, 에파놀롤, 레보부놀롤, 메핀돌롤, 메티프라놀롤, 모프롤롤, 나독솔롤, 네비볼롤, 옥스프레놀롤, 프락톨, 프로네탈롤, 소탈롤, 수피날롤, 탈린돌, 테르탈롤, 톨리프롤롤, 크시베놀롤 및 에스몰롤), 알파-수용체 차단 약물 (예컨대 아모술랄롤, 프라조신, 테라조신, 독사조신, 부나조신, 우라피딜, 펜톨라민, 아로티놀롤, 다피프라졸, 펜스피리드, 인도라민, 라베탈롤, 나프토포딜, 니세르골린, 탐솔로신, 톨라졸린, 트리마조신 및 요힘빈), 교감 신경 억제제 (예컨대 클로니딘, 구안파신, 구아나벤즈, 메틸도파, 및 레세르핀), 히드랄라진, 토드랄라진, 부드랄라진 및 카드랄라진을 포함한다. 항협심증 약물의 예는 니트레이트 약물 (예컨대 아밀 니트라이드, 니트로글리세린 및 이소소르비드), 베타-아드레날린 수용체 차단 약물 (예컨대 프로프라놀롤, 핀돌롤, 인데놀롤, 카르테올롤, 부니트올롤, 아테놀롤, 아세부톨롤, 메토프롤롤, 티모롤, 니프라딜롤, 펜부톨롤, 나돌롤, 틸리솔롤, 카르베딜롤, 비소프롤롤, 베타솔롤, 셀리프롤롤, 보핀돌롤, 베반톨롤, 라베탈롤, 알프레놀롤, 아모술랄롤, 아로티놀롤, 베푸놀롤, 부쿠몰롤, 부페톨롤, 부페랄롤, 부프란돌롤, 부틸리딘, 부토필롤롤, 카라졸롤, 세타몰롤, 클로라놀롤, 딜레발롤, 에파놀롤, 레보부놀롤, 메핀돌롤, 메티프라놀롤, 모프롤롤, 나독솔롤, 네비볼롤, 옥스프레놀롤, 프락톨, 프로네탈롤, 소탈롤, 수피날롤, 탈린돌롤, 테르탈롤, 톨리프롤롤 및 크시베놀롤), 칼슘 채널 차단 약물 (예컨대 아라니디핀, 에포니디핀, 니카르디핀, 바미디핀, 베니디핀, 마니디핀, 실니디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 펠로디핀, 암로디핀, 딜티아젠프, 베프리딜, 클렌티아젠프, 펜딜린, 갈로파밀, 밀베프라딜, 프레닐아민, 세모티아딜, 테로딜린, 베라파밀, 실니디핀, 엘고디핀, 이스라디핀, 라시디핀, 레르카니디핀, 니모디핀, 신나리진, 플루나리진, 리도플라진, 로메리진, 벤시클란, 에타페논 및 퍼핵실린), 트리메타지딘, 디피리다몰, 에타페논, 딜라젠프, 트라피딜, 니코란딜, 에녹사파린 및 아스피린을 포함한다. 이뇨제의 예는 티아지드 이뇨제 (예컨대 히드로클로로티아지드, 메티클로티아지드, 트리클로르메티아지드, 벤질히드로클로로티아지드 및 펜플루티지드), 루프 이뇨제 (예컨대 푸로세미드, 에타크린산, 부메타니드, 피레타니드, 아조세미드 및 토라세미드), K⁺ 보존성 이뇨제 (스피로놀락톤, 트리암테렌 및 포타슘 칸레노에이트), 삼투성 이뇨제 (예컨대 이소소르비드, D-만니톨 및 글리세린), 논티아지드 이뇨제 (예컨대 메티크란, 트리파미드, 클로르탈리돈 및 메프루시드), 및 아세타졸아미드를 포함한다. 강심제의 예는 디기탈리스 제제 (예컨대 디기톡신, 디곡신, 메틸디곡신, 데스란노시드, 베스나리논, 라나토시드 C 및 프로실라리딘), 크산틴 제제 (예컨대 아미노필린, 콜린 테오필린, 디프로필린 및 프록시필린), 카테콜아민 제제 (예컨대 도파민, 도부타민 및 도카르파민), PDE III 억제제 (예컨대 암리논, 올프리는 및 밀리논), 데노파민, 우비데카레논, 피모벤단, 레보시벤단, 아미노에틸술폰산, 베스나리논, 카르페리티드, 및 콜포르신 다로페이트를 포함한다. 항부정맥제의 예는 아즈말린, 피르메놀, 프로카인아미드, 시벤졸린, 디소피라미드, 퀴니딘, 애프린딘, 맥실레틴, 리도카인, 페닐로인, 필시카이니드, 프로파페논, 플레카이니드, 아테놀롤, 아세부톨롤, 소탈롤, 프로프라놀롤, 메토프롤롤, 핀돌롤, 아미오다론, 니페칼란트, 딜티아젠프, 베프리딜 및 베라파밀을 포함한다. 항고지혈증 약물

의 예는 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴 소듐, 플루바스타틴 소듐, 클리노피브레이트, 클로피브레이트, 심피브레이트, 페노피브레이트, 베자피브레이트, 콜레스티미드 및 콜레스티라민을 포함한다. 면역억제제의 예는 아자티오프린, 미조리빈, 시클스포린, 타크롤리무스, 구스페리무스 및 메토트렉세이트를 포함한다.

[0082] 세포 사멸/암

[0083] 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 소정 용량의 방사선 또는 독소를 최근에 제공받았거나 제공받을 가능성이 있는 대상체에게 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 용량의 방사선 또는 독소는 직업-관련 또는 의료 절차의 일부, 예를 들어 원자력 발전소에서의 작업, 비행기 비행, X선, CAT 스캔, 또는 의료용 영상화용 방사성 염료의 투여로서 제공되며; 이러한 실시양태에서 화합물은 예방적 조치로서 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 방사선 또는 독소 노출은 의도하지 않게, 예를 들어, 산업 재해, 자연 방사선, 테러 행위, 또는 방사능 또는 유독 물질과 관련된 전쟁 행위의 장소에서의 거주 결과로서, 제공된다. 이러한 경우에, 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은 바람직하게는 노출 후에 가능한 한 신속하게 투여되어, 아포토시스 및 후속적인 급성 방사선 증후군의 발병을 억제한다.

[0084] 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 암을 치료 및/또는 예방하는데 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 암을 치료 및/또는 예방하는데 사용될 수 있다. 칼로리 제한은 암을 포함한 연령-관련 장애의 발생률의 감소와 관계되어 왔다 (예를 들어, 문헌 [Bordone and Guarente, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. (2005 epub); Guarente and Picard, Cell 120: 473-82 (2005); Berrigan, et al., Carcinogenesis 23: 817-822 (2002); 및 Heilbronn and Ravussin, Am. J. Clin. Nutr. 78: 361-369 (2003)] 참조). 게다가, 효모로부터의 Sir2 단백질은 글루코스 제한 (예를 들어, 문헌 [Lin et al., Science 289: 2126-2128 (2000); Anderson et al., Nature 423: 181-185 (2003)] 참조) (칼로리 제한을 위한 효모 모델)에 의한 수명 연장에 필요한 것으로 제시된 바 있다. 따라서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준에서의 증가는 예를 들어 암과 같은 연령-관련 장애의 발생을 치료 및/또는 예방하는데 유용할 수 있다.

[0085] 다른 실시양태에서, 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 암을 치료 또는 예방할 목적으로 시르투인 단백질의 수준 및/또는 활성을 감소시키는 시르투인-조정 화합물과 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 억제성 화합물은 p53과 같은 기질의 아세틸화를 자극하여 아포토시스를 증가시킬 뿐만 아니라, 세포 및 유기체의 수명을 감소시키고, 이들을 스트레스에 보다 민감하게 하고/거나, 세포 또는 유기체의 방사선 민감성 및/또는 화학 감수성을 증가시키는데 사용될 수 있다. 따라서, 억제성 화합물은, 예를 들어, 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 시르투인-조정 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 예시적 암은 뇌암 및 신장암; 유방암, 전립선암, 고환암 및 난소암을 포함한 호르몬-의존성 암; 림프종 및 백혈병이다. 고형 종양과 연관된 암에서, 조정 화합물은 종양에 직접 투여될 수 있다. 혈액 세포의 암, 예를 들어 백혈병은 조정 화합물을 혈류 또는 골수에 투여하는 것에 의해 치료될 수 있다. 양성 세포 성장, 예를 들어 사마귀가 또한 치료될 수 있다. 치료될 수 있는 다른 질환은 자가면역 세포가 제거되어야 하는 자가면역 질환, 예를 들어 전신 홍반성 루푸스, 경피증 및 관절염을 포함한다. 바이러스 감염, 헤르페스, HIV, 아데노바이러스 및 HTLV-1 연관 악성 및 양성 장애는 또한 시르투인-조정 화합물의 투여에 의해 치료될 수 있다. 대안으로, 세포를 대상체로부터 수득하고, 생체의 처리하여 특성의 바람직하지 않은 세포, 예를 들어 암 세포를 제거하고, 다시 동일하거나 상이한 대상체에게 투여할 수 있다.

[0086] 더욱이, 화학요법제는 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물과 공동 투여될 수 있다. 항암 활성을 갖는 것으로 본원에 기재된 화학요법제 (예를 들어 아포토시스를 유도하는 화합물, 수명을 감소시키는 화합물, 또는 세포를 스트레스에 감수성이 되게 하는 화합물)는 다음을 포함한다: 아미노글루테티미드, 암사크린, 아나스트로졸, 아스파라기나제, bcr, 비칼루타미드, 블레오마이신, 부세렐린, 부술판, 캄포테신, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 콜히친, 시클로포스파미드, 시프로테론, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 디에네스트롤, 디에틸stil베스트롤, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에토포시드, 엑세메스탄, 필그라스탐, 플루다라빈, 플루드 로코르티손, 플루오로우라실, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 겐시타빈, 게니스테인, 고세렐린, 히드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 인터페론, 이리노테칸, 이리노테칸, 레트로졸, 류코보린, 류프롤리드, 레바미솔, 로무스틴, 메클로르에타민, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤, 멜팔란, 메르캅토프린, 메스나, 메토트렉세이트, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 니루타미드, 노코다졸, 옥트레오티드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 펜토스타틴, 폴리카마이신, 포르피머, 프로카르바진,

랄티트렉세드, 리톡시맵, 스트렙토조신, 수라민, 타목시펜, 테모졸로미드, 테니포시드, 테스토스테론, 티오구아닌, 티오테파, 티타노 센 디클로라이드, 토포테칸, 트라스투주맵, 트레티노인, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신 및 비노렐빈.

[0087]

이들 화학요법제는 그의 작용 메커니즘에 따라, 예를 들어 하기 그룹으로 분류될 수 있다: 항대사물질/항암제, 예컨대 피리미딘 유사체 (5-플루오로우라실, 플록수리딘, 카페시타빈, 젬시타빈 및 시타라빈) 및 퓨린 유사체, 폴레이트 길항제 및 관련 억제제 (메르캅토포린, 티오구아닌, 펜토스타틴 및 2-클로로데옥시아데노신 (클라드리빈)); 천연 생성물을 포함한 항증식성/항유사분열제, 예컨대 빈카 알칼로이드 (빈블라스틴, 빈크리스틴, 및 비노렐빈), 미세소관 교란 물질, 예컨대 탁산 (파클리탁셀, 도세탁셀), 빈크리스틴, 빈블라스틴, 노코다졸, 에포틸론 및 나벨 빈, 에피도포도필로톡신 (테니포시드), DNA 손상제 (악티노마이신, 암사크린, 안트라시클린, 블레오마이신, 부술판, 캄토테신, 카르보플라틴, 클로람부실, 시스플라틴, 시클로포스파미드, 시톡산, 닥티노마이신, 다우노루비신, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 헥사메틸멜라민옥살리플라틴, 이포스파미드, 멜팔란, 메르클로에타민, 미토마이신, 미톡산트론, 니트로소우레아, 파클리탁셀, 플리카마이신, 프로카르바진, 테니포시드, 트리에틸렌티오포스파미 및 에토포시드 (VP16)); 항생제, 예컨대 닥티노마이신 (악티노마이신 D), 다우노루비신, 독소루비신 (아드리아마이신), 이다루비신, 안트라시클린, 미톡산트론, 블레오마이신, 플리카마이신 (미트라마이신) 및 미토마이신; 효소 (L-아스파라긴을 전신 대사하고 그 자신의 아스파라긴을 합성하는 능력을 갖지 않은 세포를 박탈하는 L-아스파라기나제); 항혈소판제; 항증식성/항유사분열성 알킬화제, 예컨대 질소 머스터드 (메클로르에타민, 시클로포스파미드 및 유사체, 멜팔란, 클로르암부실), 에틸렌이민 및 메틸멜라민 (헥사메틸멜라민 및 티오테파), 알킬 술포네이트-부술판, 니트로소우레아 (카르무스틴 (BCNU) 및 유사체, 스트렙토조신), 트라젠 - 다카르바지닌 (DTIC); 항증식성/항유사분열성 항대사물질, 예컨대 염산 유사체 (메토트렉세이트); 백금 배위 착물 (시스플라틴, 카르보플라틴), 프로카르바진, 히드록시우레아, 미토탄, 아미노글루테티이미드; 호르몬, 호르몬 유사체 (에스트로겐, 타목시펜, 고세렐린, 비칼루타미드, 니루타미드) 및 아로마타제 억제제 (레트로졸, 아나스트로졸); 항응고제 (헤파린, 합성 헤파린 염 및 트롬빈의 다른 억제제); 섬유소 용해제 (예컨대 조직 플라스미노겐 활성화제, 스트렙토키나제 및 유로키나제), 아스피린, COX-2 억제제, 디피리다몰, 티클로피딘, 클로피도그렐, 압시크시맵; 항이동제; 항분비제 (브레벨딘); 면역억제제 (시클로스포린, 타크롤리무스 (FK-506), 시롤리무스 (라파마이신), 아자티오프린, 미코페롤레이트 모페틸); 항혈관신생 화합물 (TNP-470, 게니스테인) 및 성장 인자 억제제 (혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 억제제, 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 억제제, 표피 성장 인자 (EGF) 억제제); 안지오텐신 수용체 차단제; 산화질소 공여제; 안티센스 올리고뉴클레오타이드; 항체 (트라스투주맵); 세포 주기 억제제 및 분화 유도제 (트레티노인); mTOR 억제제, 토포이소머라제 억제제 (독소루비신 (아드리아마이신), 암사크린, 캄토테신, 다우노루비신, 닥티노마이신, 에니포시드, 에피루비신, 에토포시드, 이다루비신, 이리노테칸 (CPT-11) 및 미톡산트론, 토포테칸, 이리노테칸), 코르티코스테로이드 (코르티손, 텍사메타손, 히드로코르티손, 메틸페드니솔론, 프레드니손, 및 프레니솔론); 성장 인자 신호 전달 키나제 억제제; 미토콘드리아 기능장애 유도제 및 카스파제 활성화제; 염색질 교란 물질.

[0088]

이들 화학요법제는 본원에서 세포 사멸을 유도하거나 수명을 감소시키거나 스트레스에 대한 감수성을 증가시키는 것으로 기재된 니코틴아미드 리보시드 제제와 함께 그 자체로 및/또는 다른 화학요법제와 조합하여 사용될 수 있다. 표 1에 열거된 것들을 포함하나 그에 제한되지는 않는 많은 조합 요법이 개발되어 있다.

[0089] <표 1> 암의 치료를 위한 예시적 조합 요법.

명칭	치료제
ABV	독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴
ABVD	독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 다카르바진
AC (유방)	독소루비신, 시클로포스파미드
AC (육종)	독소루비신, 시스플라틴
AC (신경모세포종)	시클로포스파미드, 독소루비신
ACE	시클로포스파미드, 독소루비신, 에토포시드
ACe	시클로포스파미드, 독소루비신
AD	독소루비신, 다카르바진
AP	독소루비신, 시스플라틴
ARAC-DNR	시타라빈, 다우노루비신
B-CAVe	블레오마이신, 로무스틴, 독소루비신, 빈블라스틴
BCVPP	카르무스틴, 시클로포스파미드, 빈블라스틴, 프로카르바진, 프레드니손
BEACOPP	블레오마이신, 에토포시드, 독소루비신, 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프로카르바진, 프레드니손, 펠그라스티
BEP	블레오마이신, 에토포시드, 시스플라틴
BIP	블레오마이신, 시스플라틴, 이포스파미드, 메스나
BOMP	블레오마이신, 빈크리스틴, 시스플라틴, 미토마이신
CA	시타라빈, 아스파라기나제
CABO	시스플라틴, 메토티렉세이트, 블레오마이신, 빈크리스틴
CAF	시클로포스파미드, 독소루비신, 플루오로우라실
CAL-G	시클로포스파미드, 다우노루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 아스파라기나제
CAMP	시클로포스파미드, 독소루비신, 메토티렉세이트, 프로카르바진
CAP	시클로포스파미드, 독소루비신, 시스플라틴
CaT	카르보플라틴, 파클리탁셀
CAV	시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴
CAVE ADD	CAV 및 에토포시드
CA-VP16	시클로포스파미드, 독소루비신, 에토포시드
CC	시클로포스파미드, 카르보플라틴
CDDP/VP-16	시스플라틴, 에토포시드
CEF	시클로포스파미드, 에피루비신, 플루오로우라실

[0090]

명칭	치료제
CEPP(B)	시클로포스파미드, 에토포시드, 프레드니손 (블레오마이신 함께 또는 없이)
CEV	시클로포스파미드, 에토포시드, 빈크리스틴
CF	시스플라틴, 플루오로우라실 또는 카르보플라틴 플루오로우라실
CHAP	시클로포스파미드 또는 시클로포스파미드, 알트레타민, 독소루비신, 시스플라틴
ChlVPP	클로람부실, 빈블라스틴, 프로카르바진, 프레드니손
CHOP	시클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손
CHOP-BLEO	블레오마이신을 CHOP 에 첨가
CISCA	시클로포스파미드, 독소루비신, 시스플라틴
CLD-BOMP	블레오마이신, 시스플라틴, 빈크리스틴, 미토마이신
CMF	메토트렉세이트, 플루오로우라실, 시클로포스파미드
CMFP	시클로포스파미드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 프레드니손
CMFVP	시클로포스파미드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 빈크리스틴, 프레드니손
CMV	시스플라틴, 메토트렉세이트, 빈블라스틴
CNF	시클로포스파미드, 미톡산트론, 플루오로우라실
CNOP	시클로포스파미드, 미톡산트론, 빈크리스틴, 프레드니손
COB	시스플라틴, 빈크리스틴, 블레오마이신
CODE	시스플라틴, 빈크리스틴, 독소루비신, 에토포시드
COMLA	시클로포스파미드, 빈크리스틴, 메토트렉세이트, 류코보린, 시타라빈
COMP	시클로포스파미드, 빈크리스틴, 메토트렉세이트, 프레드니손
쿠퍼 요법	시클로포스파미드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 빈크리스틴, 프레드니손
COP	시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손
COPE	시클로포스파미드, 빈크리스틴, 시스플라틴, 에토포시드
COPP	시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프로카르바진, 프레드니손
CP (만성 림프구성 백혈병)	클로람부실, 프레드니손

[0091]

명칭	치료제
CP (난소암)	시클로포스파미드, 시스플라틴
CT	시스플라틴, 파클리탁셀
CVD	시스플라틴, 빈블라스틴, 다카르바진
CVI	카르보플라틴, 에토포시드, 이포스파미드, 메스나
CVP	시클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손
CVPP	로무스틴, 프로카르바진, 프레드니손
CYVADIC	시클로포스파미드, 빈크리스틴, 독소루비신, 다카르바진
DA	다우노루비신, 시타라빈
DAT	다우노루비신, 시타라빈, 티오구아닌
DAV	다우노루비신, 시타라빈, 에토포시드
DCT	다우노루비신, 시타라빈, 티오구아닌
DHAP	시스플라틴, 시타라빈, 텍사메타손
DI	독소루비신, 이포스파미드
DTIC/타목시펜	다카르바진, 타목시펜
DVP	다우노루비신, 빈크리스틴, 프레드니손
EAP	에토포시드, 독소루비신, 시스플라틴
EC	에토포시드, 카르보플라틴
EFP	에토포시, 플루오로우라실, 시스플라틴
ELF	에토포시드, 류코보린, 플루오로우라실
EMA 86	미톡산트론, 에토포시드, 시타라빈
EP	에토포시드, 시스플라틴
EVA	에토포시드, 빈블라스틴
FAC	플루오로우라실, 독소루비신, 시클로포스파미드
FAM	플루오로우라실, 독소루비신, 미토마이신
FAMTX	메토티렉세이트, 류코보린, 독소루비신
FAP	플루오로우라실, 독소루비신, 시스플라틴
F-CL	플루오로우라실, 류코보린
FEC	플루오로우라실, 시클로포스파미드, 에피루비신
FED	플루오로우라실, 에토포시드, 시스플라틴
FL	플루타미드, 류프롤리드
FZ	플루타미드, 고세렐린 아세테이트 임플란트
HDMTX	메토티렉세이트, 류코보린
Hexa-CAF	알트레타민, 시클로포스파미드, 메토티렉세이트, 플루오로우라실
ICE-T	이포스파미드, 카르보플라틴, 에토포시드, 파클리탁셀, 메스나
IDMTX/6-MP	메토티렉세이트, 메르캅토피린, 류코보린
IE	이포스파미드, 에토포시, 메스나

[0092]

명칭	치료제
IfoVP	이포스파미드, 에토포시드, 메스나
IPA	이포스파미드, 시스플라틴, 독소루비신
M-2	빈크리스틴, 카르무스틴, 시클로포스파미드, 프레드니손, 멜팔란
MAC-III	메토트렉세이트, 류코보린, 닥티노마이신, 시클로포스파미드
MACC	메토트렉세이트, 독소루비신, 시클로포스파미드, 로무스틴
MACOP-B	메토트렉세이트, 류코보린, 독소루비신, 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 블레오마이신, 프레드니손
MAID	메스나, 독소루비신, 이포스파미드, 다카르바진
m-BACOD	블레오마이신, 독소루비신, 시클로포스파미드, 빈크리스틴, 텍사메타손, 메토트렉세이트, 류코보린
MBC	메토트렉세이트, 블레오마이신, 시스플라틴
MC	미톡산트론, 시타라빈
MF	메토트렉세이트, 플루오로우라실, 류코보린
MICE	이포스파미드, 카르보플라틴, 에토포시드, 메스나
MINE	메스나, 이포스파미드, 미톡산트론, 에토포시드
mini-BEAM	카르무스틴, 에토포시드, 시타라빈, 멜팔란
MOBP	블레오마이신, 빈크리스틴, 시스플라틴, 미토마이신
MOP	메클로르에타민, 빈크리스틴, 프로카르바진
MOPP	메클로르에타민, 빈크리스틴, 프로카르바진, 프레드니손
MOPP/ABV	메클로르에타민, 빈크리스틴, 프로카르바진, 프레드니손, 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴
MP (다발성 골수종)	멜팔란, 프레드니손
MP (전립선암)	미톡산트론, 프레드니손
MTX/6-MO	메토트렉세이트, 메르캅토포린
MTX/6-MP/VP	메토트렉세이트, 메르캅토포린, 빈크리스틴, 프레드니손
MTX-CDDPAdr	메토트렉세이트, 류코보린, 시스플라틴, 독소루비신
MV (유방암)	미토마이신, 빈블라스틴
MV (급성 골수구성 백혈병)	미톡산트론, 에토포시드
M-VAC 메토트렉세이트	빈블라스틴, 독소루비신, 시스플라틴

[0093]

명칭	치료제
MVP 미토마이신	빈블라스틴, 시스플라틴
MVPP	메클로르에타민, 빈블라스틴, 프로카르바진, 프레드니손
NFL	미톡산트론, 플루오로우라실, 류코보린
NOVP	미톡산트론, 빈블라스틴, 빈크리스틴
OPA	빈크리스틴, 프레드니손, 독소루비신
OPPA	프로카르바진을 OPA 에 첨가.
PAC	시스플라틴, 독소루비신
PAC-I	시스플라틴, 독소루비신, 시클로포스파미드
PA-CI	시스플라틴, 독소루비신
PC	파클리탁셀, 카르보플라틴 또는 파클리탁셀, 시스플라틴
PCV	로무스틴, 프로카르바진, 빈크리스틴
PE	파클리탁셀, 에스트라무스틴
PFL	시스플라틴, 플루오로우라실, 류코보린
POC	프레드니손, 빈크리스틴, 로무스틴
ProMACE	프레드니손, 메토트렉세이트, 류코보린, 독소루비신, 시클로포스파미드, 에토포시드
ProMACE/cytaBOM	프레드니손, 독소루비신, 시클로포스파미드, 에토포시드, 시타라빈, 블레오마이신, 빈크리스틴, 메토트렉세이트, 류코보린, 코트리목사졸
PRoMACE/MOPP	프레드니손, 독소루비신, 시클로포스파미드, 에토포시드, 메클로르에타민, 빈크리스틴, 프로카르바진, 메토트렉세이트, 류코보린
Pt/VM	시스플라틴, 테니포시드
PVA	프레드니손, 빈크리스틴, 아스파라기나제
PVB	시스플라틴, 빈블라스틴, 블레오마이신
PVDA	프레드니손, 빈크리스틴, 다우노루비신, 아스파라기나제
SMF	스트렙토조신, 미토마이신, 플루오로우라실
TAD	메클로르에타민, 독소루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 블레오마이신, 에토포시드, 프레드니손
TCF	파클리탁셀, 시스플라틴, 플루오로우라실
TIP	파클리탁셀, 이포스파미드, 메스나, 시스플라틴
TTT	메토트렉세이트, 시타라빈, 히드로코르티손
Topo/CTX	시클로포스파미드, 토포테칸, 메스나
VAB-6	시클로포스파미드, 탁티노마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 블레오마이신

[0094]

명칭	치료제
VAC	빈크리스틴, 닥티노마이신, 시클로포스파미드
VACAdr	빈크리스틴, 시클로포스파미드, 독소루비신, 닥티노마이신, 빈크리스틴
VAD	빈크리스틴, 독소루비신, 텍사메타손
VATH	빈블라스틴, 독소루비신, 티오테파, 플루옥시메스테론
VBAP	빈크리스틴, 카르무스틴, 독소루비신, 프레드니손
VBCMP	빈크리스틴, 카르무스틴, 멜팔란, 시클로포스파미드, 프레드니손
VC	비노렐빈, 시스플라틴
VCAP	빈크리스틴, 시클로포스파미드, 독소루비신, 프레드니손
VD	비노렐빈, 독소루비신
VelP	빈블라스틴, 시스플라틴, 이포스파미드, 메스나
VIP	에토포시드, 시스플라틴, 이포스파미드, 메스나
VM	미토마이신, 빈블라스틴
VMCP	빈크리스틴, 멜팔란, 시클로포스파미드, 프레드니손
VP	에토포시드, 시스플라틴
V-TAD	에토포시드, 티오구아닌, 다우노루비신, 시타라빈
5 + 2	시타라빈, 다우노루비신, 미톡산트론
7 + 3	시타라빈 (다우노루비신 또는 이다루비신 또는 미톡산트론 함께)
"8 in 1"	메틸프레드니솔론, 빈크리스틴, 로무스틴, 프로카르바진, 히드록시우레아, 시스플라틴, 시타라빈, 다카르바진

[0095]

[0096]

종래의 화학요법제 이외에도, 세포 사멸을 유도하거나 수명을 감소시킬 수 있는 것으로서 본원에 기재된 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 또한 종래의 화학요법의 목표인 원치 않는 세포 증식에 기여하는 세포성 성분의 발현을 억제하는 안티센스 RNA, RNAi 또는 다른 폴리뉴클레오티드와 함께 사용될 수 있다. 그러한 표적은 단지 성장 인자, 성장 인자 수용체, 세포 주기 조절 단백질, 전사 인자 또는 신호 전달 키나제를 설명하기 위한 것이다.

[0097]

본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물 및 종래의 화학요법제를 포함하는 조합 요법은 관련 기술분야에 공지되어 있는 조합 요법보다 유리할 수 있으며, 그 이유는 상기 조합이 종래의 화학요법제가 보다 낮은 투여량에서 보다 큰 효과를 발휘하도록 해주기 때문이다. 바람직한 실시양태에서, 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제와 조합하여 사용되는 경우에, 화학요법제, 또는 종래의 화학요법제들의 조합물에 대한 유효 용량 (ED50)은 화학요법제 단독에 대한 ED50보다 적어도 2배 더 적으며, 보다 더 바람직하게는 5배, 10배 또는 심지어 25배 더 적다. 반대로, 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물과 조합하여 사용되는 경우에 이러한 화학요법제, 또는 이러한 화학요법제의 조합물의 치료 지수 (TI)는 종래의 화학치료 요법 단독에 대한 TI보다 적어도 2배 더 크며, 보다 더 바람직하게는 5배, 10배 또는 심지어 25배 더 클 수 있다.

[0098]

뉴런 질환/장애

[0099]

특정 측면에서, 시르투인 단백질의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 신경변성 질환, 및 중추신경계 (CNS) 또는 말초 신경계 (PNS)에 대한 외상성 또는 기계적 손상을 앓는 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 신경변성 질환은 전형적으로 인간 뇌의 질량 및 부피의 감소를 수반하며, 이는 뇌 세포의 위축 및/또는 사멸로 인한 것일 수 있고, 이는 노화에 기인하는 건강한 사람에서의 것들보다 훨씬 더 극심하다. 신경변성 질환은 장기간의 정상적인 뇌 기능 후에, 특정한 뇌 영역의 진행성 퇴행 (예를 들어, 신경 세포 기능장애 및 사멸)으로 인하여 점차적으로 발생할 수 있다. 뇌 변성의 실제 발병은 임상적인 발현을 수년 앞설 수 있다. 신경변성 질환의 예는 알츠하이머병 (AD), 파킨슨병 (PD), 헌팅턴병 (HD), 근위축성 측삭 경화증 (ALS; 루게릭병), 미만성 루이소체 질환, 무도병-유극적혈구증가증, 원발

성 측삭 경화증, 안구 질환 (안구 신경염), 화학요법-유발 신경병증 (예컨대 빈크리스틴, 파클리탁셀, 보르테오미드로부터), 당뇨병-유발 신경병증 및 프리드라이히 운동실조를 포함하나, 그에 제한되지는 않는다. 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 하기에 기재된 바와 같이 이들 장애 및 다른 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0100] AD는 기억 상실, 비정상적 행동, 성격 변화, 및 사고 능력의 저하를 초래하는 점차적으로 발생하는, 만성, 불치의, 그리고 막을 수 없는 CNS 장애이다. 이들 상실은 특정한 유형의 뇌 세포의 사멸, 및 그들 사이의 연결의 파괴와 관련된다. AD는 반대로 아동기 발병으로 기재되어 왔다. AD를 가진 대부분의 사람들에서, 증상이 60세 이후에 나타난다. 가장 초기 증상은 최근 기억의 상실, 판단 오류 및 인격 변화를 포함한다. 질환 말기에는, AD를 가진 사람들은 손 씻기와 같은 간단한 작업 방법을 잊어버릴 수 있다. 결국 AD를 가진 사람들은 모든 추론 능력을 잃고 일상적 돌봄을 위해 다른 사람들에게 의존하게 된다. 마지막으로, 질환은 환자가 몸져 누워 있고 전형적으로 공존하는 질병을 진행시킬 정도로 쇠약해진다.

[0101] PD는 점차적으로 발생하며 비제어성 신체 운동, 경직, 떨림 및 보행 곤란을 초래하는, 만성, 불치의, 그리고 막을 수 없는 CNS 장애이다. 이들 운동계는 근육 활동을 제어하는데 도움이 되는 화학 물질인 도파민을 생산하는 뇌의 영역에서의 뇌 세포의 사멸과 관련되어 있다. PD를 가진 대부분의 사람들에서, 증상이 50세 이후에 나타난다. PD의 초기 증상은 사지에, 특히 손이나 입술에 영향을 미치는 현저한 떨림이다. PD의 후속 특징적인 증상은 움직임의 뻣뻣함 또는 둔화, 발을 끌면서 걷기, 웅크린 자세, 그리고 손상된 균형이다. 광범위한 속발성 증상, 예컨대 기억 상실, 치매, 우울증, 감정 변화, 연하 장애, 비정상적인 언어 능력, 성기능 장애, 및 방광 및 장 문제가 있다. 이들 증상은 일상적인 활동, 예컨대 포크를 들고 있거나 신문을 읽는 것을 방해하기 시작할 것이다. 마지막으로, PD를 가진 사람들은 너무 극심하게 장애를 갖기 때문에 몸져 눕게 된다.

[0102] ALS (운동 뉴런 질환)는 뇌를 골격근과 연결하는 CNS의 성분인 운동 뉴런을 공격하는, 만성, 불치의, 그리고 막을 수 없는 CNS 장애이다. ALS에서, 운동 뉴런은 악화되고 결국 사멸하고, 사람의 뇌는 완전하게 기능하고 민첩성을 정상적으로 유지하긴 하지만, 운동 명령이 결코 근육에 도달하지 않는다. ALS를 얻은 대부분의 사람들은 40세 내지 70세이다. 악화시키는 첫 번째 운동 뉴런은 팔이나 다리로 이어지는 뉴런들이다. ALS를 가진 사람들은 걷는데 어려움을 겪을 수도 있고, 이들은 물건을 떨어뜨리고, 넘어지고, 불분명한 발음을 하며, 제어할 수 없게 웃거나 울수 있다. 결국 사지의 근육은 사용하지 않음으로 인해 위축되기 시작한다. 이 근력 저하는 쇠약해지고 사람은 휠체어가 필요하거나 침대에서 일어나는 기능을 할 수 없게 될 것이다.

[0103] 이들 신경 질환의 원인은 주로 알려지지 않은 상태이다. 그들은 통상적으로 뚜렷한 질환으로서 정의되어 있지만, 기본적인 과정에서 특별한 유사성을 분명히 제시하고 우연한 경우에만 기대되는 것보다 훨씬 더 중첩되는 증상을 흔히 나타낸다. 현재의 질환 정의는 중첩 문제를 적절히 다루지 못하고 신경변성 장애의 새로운 분류가 요구되고 있다.

[0104] HD는 뇌의 특정 영역에서 뉴런의 유전적으로 프로그램된 퇴행으로 생기는 또 다른 신경변성 질환이다. 이 변성은 제어되지 않는 움직임, 지적 능력의 상실 및 정서적 장애를 유발한다. HD는 야생형 유전자의 우성 돌연변이를 통해 부모에서 자녀에게 옮겨지는 가족성 질환이다. HD의 일부 초기 증상은 기분의 두드러진 변화, 우울증, 화를 잘 냄 또는 운전하는 것, 새로운 것을 배우는 것, 사실을 기억하는 것, 또는 결정을 내리는 것에 곤란을 겪는다. 질환이 진행됨에 따라, 지적 작업에 집중하는 것이 점점 어려워지고 환자는 스스로 먹고 삼키는데 어려움을 가질 수 있다.

[0105] 테이-삭스병 및 샌드호프병은 리소솜성 β -헥소사미니다제의 결핍으로 인한 당지질 축적 질환이다 (Gravel et al., in *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, eds. Scriver et al., McGraw-Hill, New York, pp. 2839-2879, 1995). 상기 장애 둘 다에서, β -헥소사미니다제에 대한 GM2 강글리오시드 및 관련된 당지질 기질은 신경계에 축적되어 급성 신경변성을 촉발한다. 가장 심한 형태에서, 증상의 발병은 초기 영아기부터 시작된다. 그 다음에 급작스런 신경변성 과정이 뒤따르고, 병에 걸린 영아는 운동 기능장애, 발작, 시력 상실 및 청각 소실을 나타낸다. 사망은 대개 2-5세까지 발생한다. 아포토시스 메커니즘을 통한 뉴런 손실이 입증되었다 (Huang et al., *Hum. Mol. Genet.* 6: 1879-1885, 1997).

[0106] 아포토시스가 면역계에서 AIDS 발병기전에서 역할을 한다는 것은 널리 공지되어 있다. 그러나, HIV-1은 또한 뉴런 질환을 유도한다. 문헌 [Shi et al. (*J. Clin. Invest.* 98: 1979-1990, 1996)]은 AIDS 환자로부터의 뇌 조직 및 시험관내 모델에서 CNS의 HIV-1 감염에 의해 유도된 아포토시스를 조사하였고, 1차 뇌 배양물의 HIV-1 감염이 시험관내 정상 세포 및 뉴런에서 아포토시스를 유도한 것을 밝혀냈다. HIV-1 치매를 가진 5/5명의 환자 및 치매에 걸리지 않은 4/5명의 환자를 포함한, 10/11명의 AIDS 환자로부터의 뇌 조직에서 뉴런과 정상 세포의

아포토시스가 또한 검출되었다.

- [0107] 뉴런 손실은 또한 프리온 질환, 예컨대 인간에서의 크로이츠펔트-야콥병, 소에서의 BSE (광우병), 양 및 염소에서 스크래피병, 및 고양이에서의 고양이 해면상 뇌병증 (FSE)의 핵심적인 특징이다. 시르투인 단백질의 수준 및/또는 활성을 증가시키는 시르투인-조정 화합물은 이들 이전 질환으로 인한 뉴런 손실을 치료 또는 예방하는데 유용할 수 있다.
- [0108] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은 축삭병증을 수반하는 임의의 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 원위 축삭병증은 말초 신경계 (PNS) 뉴런의 일부 대사 또는 독성 장애로부터 생기는 유형의 말초 신경병증이다. 이는 대사 또는 독성 장애에 대한 신경의 가장 흔한 반응이고, 그와 같이 대사 질환, 예컨대 당뇨병, 신부전, 결핍 증후군, 예컨대 영양실조 및 알콜 중독, 또는 독소 또는 약물의 영향에 의해 야기될 수 있다. 원위 축삭병증의 가장 흔한 원인은 당뇨병이며, 가장 흔한 원위 축삭병증은 당뇨병성 신경병증입니다. 축삭 돌기의 가장 먼 쪽의 부분은 대개 맨 먼저 퇴행하기 시작하고, 축삭 돌기 위측은 신경 세포체 쪽으로 서서히 진행한다. 유해 자극을 제거하면, 재생이 가능하지만, 예후는 자극의 지속 기간과 중증도에 따라 감소한다. 원위 축삭병증을 앓는 이들은 대개 대칭적인 스타킹-글러브 감각-운동 장애를 나타낸다. 심부 건 반사 및 자율 신경계 (ANS) 기능은 또한 이환 부위에서 손실되거나 감소된다.
- [0109] 당뇨병성 신경병증은 진성 당뇨병과 연관된 신경병증성 장애이다. 이들 병태는 대개 신경을 공급하는 작은 혈관 (신경벽 혈관)을 포함하는 당뇨병성 미세혈관 손상으로부터 생긴다. 당뇨병성 신경병증과 연관될 수 있는 비교적 흔한 병태는 제3 신경 마비; 단일신경병증; 다발성 단일신경병증; 당뇨병성 근위축; 통증성 다발신경병증; 자율 신경병증; 및 흉복부 신경병증을 포함한다. 당뇨병성 신경병증의 임상 징후는, 예를 들어, 감각 운동성 다발성 신경병증, 예컨대 무감각, 감각 상실, 이상감각 및 야간 통증; 자율 신경병증, 예컨대 지연된 위 배출 또는 위마비; 및 두개골 신경병증, 예컨대 안구운동 (제3) 신경병증 또는 흉추 또는 요추 신경의 단일신경병증을 포함한다.
- [0110] 말초 신경병증은 신경의 질환 또는 전신 질병의 부작용에 의해 야기될 수 있는, 말초 신경계의 신경 손상에 대한 의학 용어이다. 말초 신경병증은 그의 발현 및 기원이 다양하며, 신경 또는 신경근 접합부에 영향을 미칠 수 있다. 말초 신경병증의 주요 원인은 발작, 영양 결핍 및 HIV를 포함하지만, 당뇨병이 가장 가능성 있는 원인이다. 너무 장시간 한 위치에 머무는 것, 종양, 신경내 출혈, 극단적인 조건, 예컨대 방사선, 냉온 또는 유독 물질에 신체를 노출하는 것으로 인한 기계적 압력은 또한 말초 신경병증을 야기할 수 있다.
- [0111] 예시적 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은, 재발성 다발성 경화증 (MS) 및 단일증상 MS를 포함한 MS, 및 다른 탈수초성 병태, 예를 들어 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증 (CIDP) 또는 그와 연관된 증상 등을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다.
- [0112] MS는 중추 신경계의 만성적, 종종 장애를 유발하는 질환이다. 다양하고 수렴되는 일련의 증거는 비록 이 장애의 원인이 밝혀져 있지는 않지만, 질환이 면역 기능의 장애에 의한 것이라는 가능성을 지적한다. 이 장애는 면역 체계의 세포가 중추 신경계 ("CNS")에 위치한 신경 축삭 돌기를 둘러싸고 있는 절연초를 함유하는 지방인 미엘린을 "공격"하도록 한다. 미엘린이 손상되는 경우, 전기 펄스가 뇌 및 척수의 신경 섬유 경로를 따라 빠르게 또는 정상적으로 이동할 수 없다. 그로 인해 축삭 돌기 내에서 정상적인 전기 전도도의 파괴, 괴로, 및 시력, 힘, 배위, 균형, 감각, 방광 및 장 기능의 장애가 초래한다.
- [0113] 그와 같이, MS는 이제 CNS의 어느 곳에서나 발생할 수 있는 염증 및 탈수초화의 간헐적 패치를 특징으로 하는 흔하고 널리 공지된 신경 장애이다. 그러나, 거의 항상 그와 연관된 말초 신경의 어떠한 관여도 없이, 탈수초화는 전기 코드를 둘러싼 절연체의 균열이나 찢어짐으로부터 생기는 것과 유사한 상황을 초래한다. 즉, 절연초가 손상되면, 회로는 "단락"되고 그와 연관된 전기 장치는 간헐적으로 또는 전혀 기능하지 않을 것이다. 신경 섬유를 둘러싼 미엘린의 이러한 손실은 뇌 및 척수를 가로지르는 신경 회로의 단락을 초래하여 MS의 증상을 일으킨다. 이러한 탈수초화는 전체 CNS에 따르는 것과 반대로, 패치에서 발생하는 것으로 추가로 밝혀졌다. 게다가, 이러한 탈수초화는 간헐적일 수 있다. 따라서, 그러한 발생은 시간 및 공간 둘 다에 유포된다.
- [0114] 병인 발생은 국부 면역 및 염증 반응을 일으키는 혈액 뇌 장벽의 국부적 파괴를 수반하며, 결과적으로 미엘린 및 이에 따른 뉴런에 손상을 주는 것으로 여겨진다.
- [0115] 임상적으로, MS는 양쪽 성별에 존재하며 모든 연령에서 발생할 수 있다. 그러나, 그의 가장 흔한 발현은 상대

적으로 젊은 성인으로, 흔히 단일의 국소 병변, 예컨대 시신경 손상, 무감각증의 영역 (감각 상실), 또는 감각 이상 (느낌의 국부적 상실) 또는 근력 저하를 가진다. 게다가, 현기증, 이중 시력, 국부 통증, 요실금, 팔과 다리의 통증이 목을 풀 때, 뿐만 아니라 온갖 종류의 덜 흔한 증상이 발생할 수 있다.

[0116] MS의 초기 공격은 자주 일시적이며, 추가 공격이 발생하기까지 수주, 수개월 또는 수년이 걸릴 수 있다. 일부 개체는 다년 동안 안정적이고 상대적으로 증상이 없는 병태를 즐길 수 있으며, 한편 다른 덜 운이 좋은 개체는 완전한 마비로 끝나는 끊임없는 내리막 과정을 경험할 수 있다. 가장 흔하게는, 일련의 완화 및 재발이 있으며, 여기서 각각의 재발은 환자를 이전보다 다소 악화시킨다. 재발은 스트레스성 사건, 바이러스성 감염 또는 독소에 의해 촉발될 수 있다. 거기에서, 상승된 체온, 즉 열은 병태를 더 악화시킬 것이거나, 예를 들어, 냉탕에 의한 온도의 저하는 병태를 더 양호하게 할 수 있다.

[0117] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은 질환으로 인한 외상, 손상 (외과적 개입 포함) 또는 환경적 외상 (예를 들어, 신경독소, 알콜중독 등)을 포함한 신경에 대한 외상을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0118] 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 또한 다양한 PNS 장애, 예컨대 이하에 기재된 것들의 증상을 예방, 치료 및 완화하는데 유용할 수 있다. PNS는 CNS로 이어지거나 그로부터 갈라지는 신경으로 구성된다. 말초 신경은 감각, 운동 및 자율 기능을 포함한, 신체의 다양한 다수의 기능을 처리한다. 개체가 말초 신경병증을 가진 경우, PNS의 신경은 손상되어 있다. 신경 손상은 다수의 원인, 예컨대 질환, 신체 상해, 중독 또는 영양 실조로 인해 발생할 수 있다. 이들 작용제는 구심성 또는 원심성 신경에 영향을 줄 수 있다. 손상 원인에 따라, 신경 세포 축삭 돌기, 그외 보호 미엘린초, 또는 둘 다가 손상되거나 파괴될 수 있다.

[0119] 용어 "말초 신경병증"은 뇌 및 척수 외부의 신경-말초 신경-이 손상된 광범위한 장애를 포괄한다. 말초 신경병증은 또한 말초 신경염으로도 지칭될 수 있거나, 많은 신경들이 관여되는 경우에, 용어 다발신경병증 또는 다발신경염이 사용될 수 있다.

[0120] 말초 신경병증은 널리 퍼진 장애이며, 많은 근본적인 원인이 있다. 이들 원인의 일부는 흔한, 당뇨병과 같은 것이며, 원인의 다른 것들은 극히 드문, 아크릴아미드 중독 및 특정 유전성 장애와 같은 것이다. 말초 신경병증의 가장 흔한 전 세계적인 원인은 나병이다. 나병은 병든 사람들의 말초 신경을 공격하는 박테리아 미코박테리움 레프라에(*Mycobacterium leprae*)에 의한 것이다.

[0121] 나병은 미국에서 극히 드물고, 여기서 당뇨병은 말초 신경병증의 가장 흔히 알려진 원인이다. 미국과 유럽의 1천7백만명이 넘는 사람들이 당뇨병-관련 다발성 신경병증을 갖고 있는 것으로 추산되고 있다. 많은 신경병증이 특발성이고; 어떤 알려진 원인도 밝혀낼 수 없다. 미국에서 가장 흔한 유전적 말초 신경병증은 샤르코-마리-투스병으로 대략 125,000명에서 발병한다.

[0122] 보다 잘 공지된 또 다른 말초 신경병증은 바이러스성 질병, 예컨대 시토크로마 바이러스, 엡스타인 바(Epstein-Barr) 바이러스, 및 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV), 또는 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*) 및 라임병을 포함한 박테리아 감염과 연관된 합병증으로 인한 길랑-바레 증후군이다. 전 세계적으로 발생률은 매년 100,000명당 대략 1.7명이다. 말초 신경병증의 다른 널리 공지된 원인은 만성 알콜중독, 수두-대상포진 바이러스의 감염, 보툴리누스중독증 및 소아마비를 포함한다. 말초 신경병증은 일차적인 증상으로서 발생할 수 있거나, 또 다른 질환으로 인한 것일 수 있다. 예를 들어, 말초 신경병증은 단지 아밀로이드 신경병증, 특정 암 또는 유전적 신경 장애와 같은 질환의 한 증상이다. 이러한 질환은 PNS 및 CNS, 뿐만 아니라 다른 신체 조직에 영향을 줄 수 있다.

[0123] 시르투인 단백질의 수준 활성을 증가시키는 화합물로 치료가능한 다른 PNS 질환은 다음을 포함한다: 상완 신경총 신경병증 (상완 신경총의 경부 및 제1 흉추, 신경원 줄기, 신경삭 및 말초 신경 성분의 질환. 임상 징후는 부위 통증, 감각이상; 근력 저하, 및 상지의 감각 저하를 포함한다. 이들 장애는 출생 상해를 포함한 외상; 흉부 출구 증후군; 신생물, 신경염, 방사선 요법; 및 다른 병태와 연관될 수 있다. 문헌 [Adams et al., Principles of Neurology, 6th ed, pp1351-2] 참조); 당뇨병성 신경병증 (진성 당뇨병과 연관된 말초, 자율 신경 및 뇌신경 장애). 이들 병태는 대개 신경을 공급하는 작은 혈관 (신경벽 혈관)을 포함하는 당뇨병성 미세혈관 손상에서 생긴다. 당뇨병성 신경병증과 연관될 수 있는 비교적 흔한 병태는 제3 신경 마비; 단일신경병증; 다발성 단일신경병증; 당뇨병성 근위축증; 통증성 다발신경병증; 자율 신경병증; 및 흉복부 신경병증을 포함한다 (문헌 [Adams et al., Principles of Neurology, 6th ed, p1325] 참조); 단일신경병증 (단일 말초 신경을

고립되어, 또는 미만성 말초 신경 기능장애의 증거와 균형이 안 맞게, 포함하는 질환 또는 외상). 다발성 단일 신경병증은 여러 개의 고립된 신경 손상을 특징으로 하는 병태를 지칭한다. 단일신경병증은 허혈; 외상성 손상; 압박; 결합 조직 질환; 누적된 외상 장애; 및 다른 병태를 포함한 다종다양한 원인으로부터 생길 수 있다; 신경통 (말초 신경 또는 뇌신경의 진행 또는 분포에 따라 발생하는 격렬하거나 아픈 통증); 말초 신경계 신생물 (말초 신경 조직에서 발생하는 신생물). 이는 신경 섬유종; 슈반종; 파립 세포 종양; 및 악성 말초 신경초 종양을 포함한다. 문헌 [DeVita Jr et al., Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5th ed, pp1750-1] 참조); 및 신경 압박 증후군 (내부 또는 외부 원인으로 인한 신경 또는 신경 뿌리의 기계적 압박). 이들은 예를 들어, 미엘린초 기능장애, 또는 축색 돌기 손실로 인해 신경 충격에 전도 차단을 초래할 수 있다. 신경 및 신경초 손상은 허혈; 염증; 또는 직접적인 기계적 영향으로 인한 것일 수 있다; 신경염 (말초 신경 또는 뇌신경의 염증을 나타내는 일반적인 용어). 임상 징후는 통증; 감각이상; 부전마비; 또는 지각 과민)을 포함할 수 있다; 다발 신경병증 (다발 말초 신경의 질환). 다양한 형태는 병든 신경 유형 (예를 들어, 감각, 운동 또는 자율)에 의해, 신경 손상의 분포 (예를 들어, 원위 대 근위)에 의해, 주로 영향을 받는 신경 성분 (탈수초화 대 축색 돌기)에 의해, 병인에 의해, 또는 유전의 패턴에 의해 분류된다.

[0124] 한 실시양태에서, 조합 약물 요법은 신경변성 장애 또는 이들 병태와 연관된 속발성 병태를 치료 또는 예방하기 위한 약물 또는 화합물을 포함할 수 있다. 따라서, 조합 약물 요법은 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 1종 이상의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물 및 1종 이상의 항신경변성제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 1종 이상의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은 하기 중 1종 이상의 유효량과 조합될 수 있다: L-DOPA; 도파민 효능제; 아데노신 A2A 수용체 길항제; COMT 억제제; MAO 억제제; NOS 억제제; 나트륨 채널 길항제; 선택적 N-메틸 D-아스파르트이트 (NMDA) 수용체 길항제; AMPA/카이네이트 수용체 길항제; 칼슘 채널 길항제; GABA-A 수용체 효능제; 아세틸-콜린 에스테라제 억제제; 매트릭스 메탈로프로테아제 억제제; p38 MAP 키나제 또는 c-jun-N-말단 키나제의 억제제; TPA; NDA 길항제; 베타-인터페론; 성장 인자; 글루타메이트 억제제; 및/또는 세포 요법의 일부로서.

[0125] 예시적 N-NOS 억제제는 4-(6-아미노-피리딘-2-일)-3-메톡시페놀 6-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-2-메톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-2,3-디메틸-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(2-피롤리딘-에톡시)-2,3-디메틸-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(4-(n-메틸)피페리딘옥시)-2,3-디메틸-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-3-메톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(2-피롤리딘-에톡시)-3-메톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(2-(6,7-디메톡시-3,4-디히드로-1h-이소퀴놀린-2-일)-에톡시)-3-메톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[3-메톡시-4-[2-(4-펜테닐-피페라진-1-일)-에톡시]-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[3-메톡시-4-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에톡시]-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-[2-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-에톡시]-3-메톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-3-메톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(2-피롤리딘-에톡시)-3-메톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-2-이소프로필-페닐]-피리딘-2-일-아민, 4-(6-아미노-피리딘-일)-3-시클로프로필-페놀 6-[2-시클로프로필-4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-시클로프로필-4-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 3-[3-(6-아미노-피리딘-2일)-4-시클로프로필-페녹시]-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 6-[2-시클로프로필-4-(1-메틸-피롤리딘-3-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 4-(6-아미노-피리딘-2-일)-3-시클로부틸-페놀 6-[2-시클로부틸-4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-시클로부틸-4-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-시클로부틸-4-(1-메틸-피롤리딘-3-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 4-(6-아미노-피리딘-2-일)-3-시클로펜틸-페놀 6-[2-시클로펜틸-4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-시클로펜틸-4-(2-피롤리딘-1yl-에톡시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 3-[4-(6-아미노-피리딘-2일)-3-메톡시-페녹시]-피롤리딘-1-카르복실산 tert 부틸 에스테르 6-[4-(1-메틸-피롤리딘-3-일-옥시)-2-메톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 4-[4-(6-아미노-피리딘-2일)-3-메톡시-페녹시]-피페리딘-1-카르복실산 tert 부틸 에스테르 6-[2-메톡시-4-(1-메틸-피페리딘-4-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(알릴옥시)-2-메톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 4-(6-아미노-피리딘-2-일)-3-메톡시-6-알릴-페놀 12 및 4-(6-아미노-피리딘-2-일)-3-메톡시-2-알릴-페놀 13 4-(6-아미노-피리딘-2-일)-3-메톡시-6-프로필-페놀 6-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-2-메톡시-5-프로필-페닐]-피리딘-일-아민, 6-[2-이소프로필-4-(피롤리딘-3-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-이소프로필-4-(피페리딘-3-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-이소프로필-4-(1-메틸-아제티딘-3-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-이소프로필-4-(1-메틸-피페리딘-4-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-이소프로필-4-(1-메틸-피롤리딘-3-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-이소프로필-4-(2-메틸-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-5-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-2-메톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-[2-(벤질-메틸-아미노)-에톡시]-2-메톡시-페닐]-피리딘-

2-일-아민, 6-[2-메톡시-4-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 2-(6-아미노-피리딘-2-일)-5-(2-디메틸아미노-에톡시)-페놀 2-[4-(6-아미노-피리딘-2-일)-3-메톡시-페녹시]-아세트아미드 6-[4-(2-아미노-에톡시)-2-메톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-[2-(3,4-디히드로-1h-이소퀴놀린-2-일)-에톡시]-2-메톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 2-[4-(6-아미노-피리딘-2-일)-3-메톡시-페녹시]-에탄올 6-[2-메톡시-4-[2-(2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘-1-일)-에톡시]-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-[2-(2,5-디메틸-피롤리딘-1-일)-에톡시]-2-메톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-[2-(2,5-디메틸-피롤리딘-1-일)-에톡시]-2-메톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 2-[4-(6-아미노-피리딘-2-일)-3-메톡시-페녹시]-1-(2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘-1-일)-에탄올 6-[2-메톡시-4-(1-메틸-피롤리딘-2-일-메톡시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-2-프로폭시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-[2-(벤질-메틸-아미노)-에톡시]-2-프로폭시-페닐]-피리딘-2-일-아민 6-[4-(2-에톡시-에톡시)-2-메톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-2-이소프로폭시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(2-에톡시-에톡시)-2-이소프로폭시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-메톡시-4-(3-메틸-부톡시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-2-에톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-[2-(벤질-메틸-아미노)-에톡시]-2-에톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-에톡시-4-(3-메틸-부톡시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 1-(6-아미노-3-아자-비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-2-[4-(6-아미노-피리딘-2-일)-3-에톡시-페녹시]-에탄올 6-[2-에톡시-4-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 3-[2-[4-(6-아미노-피리딘-2-일)-3-에톡시-페녹시]-에틸]-3-아자-비시클로[3.1.0]헥스-6-일-아민, 1-(6-아미노-3-아자-비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-2-[4-(6-아미노-피리딘-2-일)-3-메톡시-페녹시]-에탄올 3-[2-[4-(6-아미노-피리딘-2-일)-3-메톡시-페녹시]-에틸]-3-아자-비시클로[3.1.0]헥스-6-일-아민, 6-[2-이소프로폭시-4-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-[2-(벤질-메틸-아미노)-에톡시]-2-이소프로폭시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-2-메톡시-5-프로필-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[5-알릴-4-(2-디메틸아미노-에톡시)-2-메톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[5-알릴-2-메톡시-4-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[3-알릴-4-(2-디메틸아미노-에톡시)-2-메톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-메톡시-4-(피롤리딘-3-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-메톡시-4-(1-메틸-피롤리딘-3-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-에톡시-4-(피롤리딘-3-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-이소프로폭시-4-(피롤리딘-3-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-메톡시-4-(피페리딘-4-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-메톡시-4-(2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘-4-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-이소프로폭시-4-(피롤리딘-3-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 3-[4-(6-아미노-피리딘-2-일)-3-메톡시-페녹시]-아제티딘e-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 6-[4-(아제티딘-3-일-옥시)-2-메톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-메톡시-4-(1-메틸-아제티딘-3-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-이소프로폭시-4-(피롤리딘-3-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-이소프로폭시-4-(피롤리딘-3-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-메톡시-4-(피롤리딘-3-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-메톡시-4-(1-메틸-피롤리딘-3-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-메톡시-4-(1-메틸-피롤리딘-3-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-메톡시-4-(2-메틸-2-아자-비시클로[2.2.1]헵트-5-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-메톡시-4-(1-메틸-피페리딘-4-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(1-에틸-피페리딘-4-일-옥시)-2-메톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[5-알릴-2-메톡시-4-(1-메틸-피롤리딘-3-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-2,6-디메틸-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2,6-디메틸-4-(3-피페리딘-1-일-프로폭시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2,6-디메틸-4-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2,6-디메틸-4-[3-(4-메틸-피페라진-1-일)-프로폭시]-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2,6-디메틸-4-(2-모르폴린-4-일-에톡시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-[2-(벤질-메틸-아미노)-에톡시]-2,6-디메틸-페닐]-피리딘-2-일-아민, 2-[4-(6-아미노-피리딘-2-일)-3,5-디메틸-페녹시]-아세트아미드 6-[4-(2-아미노-에톡시)-2,6-디메틸-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-이소프로필-4-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 2-(2,5-디메틸-피롤리딘-1-일)-6-[2-이소프로필-4-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-피리딘 6-[4-[2-(3,5-디메틸-피페리딘-1-일)-에톡시]-2-이소프로필-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-2-이소프로필-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-tert-부틸-4-(2-디메틸아미노-에톡시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-tert-부틸-4-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(2-피롤리딘-1-일-에톡시)-2,5-디메틸-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-2,5-디메틸-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(2-(4-벤제틸피페라진-1-일)-에톡시)-2,5-디메틸-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-시클로프로필-4-(2-디메틸아미노-1-메틸-에톡시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[시클로부틸-4-(2-디메틸아미노-1-메틸-에톡시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(알릴옥시)-2-시클로부틸-페닐]-피리딘-2일아민, 2-알릴-4-(6-아미노-피리딘-2-일)-3-시클로부틸-페놀 및 2-알릴-4-(6-아미노-피리딘-2-일)-5-시클로부틸-페놀 4-(6-아미노-피리딘-2일)-5-시클로부틸-2-프로필-페놀 4-(6-아미노-피리딘-2일)-3-시클로부틸-2-프로필-페놀 6-[2-시클로부틸-4-(2-디메틸아미노-1-메틸-에톡시)-5-프로

필-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-시클로부틸-4-(2-디메틸아미노-1-메틸-에톡시)-3-프로필-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-시클로부틸-4-(2-디메틸아미노-에톡시)-5-프로필-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-시클로부틸-4-(2-디메틸아미노-에톡시)-3-프로필-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2-시클로부틸-4-(1-메틸-피롤리딘-3-일-옥시)-5-프로필-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[시클로부틸-4-(1-메틸-피롤리딘-3-일-옥시)-3-프로필-페닐]-피리딘-2-일-아민, 2-(4-벤질옥시-5-히드록시-2-메톡시-페닐)-6-(2,5-디메틸-피롤-1-일)-피리딘 6-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-5-에톡시-2-메톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[5-에틸-2-메톡시-4-(1-메틸-피페리딘-4-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[5-에틸-2-메톡시-4-(피페리딘-4-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[2,5-디메톡시-4-(1-메틸-피롤리딘-3-일-옥시)-페닐]-피리딘-2-일-아민, 6-[4-(2-디메틸아미노-에톡시)-5-에틸-2-메톡시-페닐]-피리딘-2-일-아민을 포함한다.

[0126] 예시적 NMDA 수용체 길항제는 (+)-(1S, 2S)-1-(4-히드록시-페닐)-2-(4-히드록시-4-페닐피페리디노)-1-프로판올, (1S, 2S)-1-(4-히드록시-3-메톡시페닐)-2-(4-히드록시-4-페닐피페리디노)-1-프로판올, (3R, 4S)-3-(4-(4-플루오로페닐)-4-히드록시피페리딘-1-일)-크로만-4,7-디올, (1R*, 2R*)-1-(4-히드록시-3-메틸페닐)-2-(4-(4-플루오로페닐)-4-히드록시피페리딘-1-일)-프로판-1-올-메실레이트 또는 그의 제약상 허용되는 산 부가 염을 포함한다.

[0127] 예시적 도파민 효능제는 로피니돌; L-도파 데카르복실라제 억제제, 예컨대 카르비도파 또는 벤세라지드, 브로모크립틴, 디히드로에르고크립틴, 에티슬레긴, AF-14, 알라프티드, 페르콜리드, 피리베딜; 도파민 D1 수용체 효능제, 예컨대 A-68939, A-77636, 디히드렉신, 및 SKF-38393; 도파민 D2 수용체 효능제, 예컨대 카르베르콜린, 리수리드, N-0434, 낙사콜리드, PD-118440, 프라미펙솔, 퀴피폴 및 로 피니돌; 도파민/베타-아드레날린 수용체 효능제, 예컨대 DPDMS 및 도펙사민; 도파민/5-HT 흡수 억제제/5-HT-1A 효능제, 예컨대 록스인돌; 도파민/아편제 수용체 효능제, 예컨대 NIH-10494; 알파 2-아드레날린 길항제/도파민 효능제, 예컨대 테르구리드; 알파 2-아드레날린 길항제/도파민 D2 효능제, 예컨대 에르콜린 및 탈리펙솔; 도파민 흡수 억제제, 예컨대 GBR-12909, GBR-13069, GYKI-52895, 및 NS-2141; 모노아민 옥시다제-B 억제제, 예컨대 셀레길린, N-(2-부틸)-N-메틸프로파르길아민, N-메틸-N-(2-펜틸)프로파르길아민, AGN-1133, 에르고트 유도체, 라자베미드, LU-53439, MD-280040 및 모페길린; 및 COMT 억제제, 예컨대 CGP-28014를 포함한다.

[0128] 예시적 아세틸 콜린에스테라제 억제제는 도네페질, 1-(2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(2-페닐-1H-벤즈이미다졸-5-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(1-에틸-2-메틸-1H-벤즈이미다졸-5-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(2-메틸-6-벤조티아졸릴)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(2-메틸-6-벤조티아졸릴)-3-[1-[(2-메틸-4-티아졸릴)메틸]-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(5-메틸-벤조[b]티엔-2-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(6-메틸-벤조[b]티엔-2-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(3,5-디메틸-벤조[b]티엔-2-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리딘-일]-1-프로판올; 1-(벤조[b]티엔-2-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(벤조푸란-2-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(1-페닐술포닐-6-메틸-인돌-2-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(6-메틸-인돌-2-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(1-페닐술포닐-5-아미노-인돌-2-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(5-아미노-인돌-2-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 및 1-(5-아세틸아미노-인돌-2-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(6-퀴놀릴)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(5-인돌릴)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(5-벤즈티에닐)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(6-퀴나졸릴)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(6-벤조사졸릴)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(5-벤조푸라닐)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(5-메틸-벤즈이미다졸-2-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(6-메틸-벤즈이미다졸-2-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(5-클로로-벤조[b]티엔-2-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리딘-일]-1-프로판올; 1-(5-아자인돌-2-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(6-아자벤조[b]티엔-2-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(1H-2-옥소-피롤로[2',3',5,6]벤조[b]티엔-2-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(6-메틸-벤조티아졸-2-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(6-메톡시-인돌-2-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(6-메톡시-벤조[b]티엔-2-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(6-아세틸아미노-벤조[b]티엔-2-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 1-(5-아세틸아미노-벤조[b]티엔-2-일)-3-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]-1-프로판올; 6-히드록시-3-[2-[1-(페닐메틸)-4-피페리딘-일]에틸]-1,2-벤즈이속사졸; 5-메틸-3-[2-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]에틸]-1,2-벤즈이속사졸; 6-메톡시-3-[2-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]에틸]-1,2-벤즈이속사졸; 6-아세트아미드-3-[2-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]에틸]-1,2-벤즈

이속사졸; 6-아미노-3-[2-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]에틸]-1,2-벤즈이속사졸; 6-(4-모르폴리닐)-3-[2-[1-(페닐메틸)-4-피페리딘-일]에틸]-1,2-벤즈이속사졸; 5,7-디히드로-3-[2-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]에틸]-6H-피롤로[4,5-f]-1,2-벤즈이속사졸-6-온; 3-[2-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]에틸]-1,2-벤즈이소티아졸; 3-[2-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]에틸]-1,2-벤즈이속사졸; 6-페닐아미노-3-[2-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]에틸]-1,2-벤즈이속사졸; 6-(2-티아졸릴)-3-[2-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]에틸]-1,2-벤즈이속사졸; 6-(2-옥사졸릴)-3-[2-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]에틸]-1,2-벤즈이속사졸; 6-피롤리디닐-3-[2-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]에틸]-1,2-벤즈이속사졸; 5,7-디히드로-5,5-디메틸-3-[2-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]에틸]-6H-피롤로[4,5-f]-1,2-벤즈이속사졸-6-온; 6,8-디히드로-3-[2-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]에틸]-7H-피롤로[5,4-g]-1,2-벤즈이속사졸-7-온; 3-[2-[1-(페닐메틸)-4-피페리디닐]에틸]-5,6,8-트리히드로-7H-이속사졸로[4,5-g]-퀴놀린-7-온; 1-벤질-4-((5,6-디메톡시-1-인다논)-2-일)메틸피페리딘, 1-벤질-4-((5,6-디메톡시-1-인다논)-2-일리테닐)메틸피페리딘, 1-벤질-4-((5-메톡시-1-인다논)-2-일)메틸피페리딘, 1-벤질-4-((5,6-디메톡시-1-인다논)-2-일)메틸피페리딘, 1-벤질-4-((5,6-메틸렌디옥시-1-인다논)-2-일)메틸피페리딘, 1-(m-니트로벤질)-4-((5,6-디메톡시-1-인다논)-2-일)메틸피페리딘, 1-시클로헥시메틸-4-((5,6-디메톡시-1-인다논)-2-일)메틸피페리딘, 1-(m-플루오로벤질)-4-((5,6-디메톡시-1-인다논)-2-일)메틸피페리딘, 1-벤질-4-((5,6-디메톡시-1-인다논)-2-일)프로필피페리딘, 및 1-벤질-4-((5-이소프로폭시-6-메톡시-1-인다논)-2-일)메틸피페리딘을 포함한다.

[0129] 예시적 칼슘 채널 길항제는 딜티아젠펙, 오메가-코노톡신 GVIA, 메톡시베라파밀, 암로디핀, 펠로디핀, 라시디핀 및 미베프라딜을 포함한다.

[0130] 예시적 GABA-A 수용체 조절제는 클로메티아졸; IDDB; 가복사돌 (4,5,6,7-테트라히드로이속사졸로[5,4-c]피리딘-3-올); 가낙솔론 (3-알파-히드록시-3-메타-메틸-5-알파-프레그난-20-온); 펜가빈 (2-[(부틸아미노)-(2-클로로페닐)메틸]-4-클로로페놀); 2-(4-메톡시페닐)-2,5,6,7,8,9-헥사히드로-피라졸로[4,3-c]시놀린-3-온; 7-시클로부틸-6-(2-메틸-2H-1,2,4-트리아졸-3-일메톡시)-3-페닐-1,2,4-트리아졸로[4,3-b]피리다진; (3-플루오로-4-메틸페닐)-N-({-1-[(2-메틸페닐)메틸]-벤즈이미다졸-2-일}메틸)-N-펜틸카르복시아미드; 및 3-(아미노메틸)-5-메틸헥산산을 포함한다.

[0131] 예시적 칼륨 채널 개방제는 디아족시드, 플루피르틴, 피나시딜, 베브크로마칼럼, 털마칼럼, 크로마칼럼, PCO-400 및 SKP-450 (2-[2"("1",3"-디옥솔론)-2-메틸]-4-(2'-옥소-1'-피롤리디닐)-6-니트로-2H-1-벤조피란)을 포함한다.

[0132] 예시적 AMPA/카이네이트 수용체 길항제는 6-시아노-7-니트로퀴녹살린-2,3-디-온 (CNQX); 6-니트로-7-술파모일벤조[f]퀴녹살린-2,3-디온 (NBQX); 6,7-디니트로퀴녹살린-2,3-디온 (DNQX); 1-(4-아미노페닐)-4-메틸-7,8-메틸렌디옥시-5H-2,3-벤조디아제핀 히드로클로라이드; 및 2,3-디히드록시-6-니트로-7-술파모일벤조-[f]퀴녹살린을 포함한다.

[0133] 예시적 나트륨 채널 길항제는 아즈말린, 프로카인아미드, 플레카인이드 및 틸루졸을 포함한다.

[0134] 예시적 매트릭스-메탈로프로테아제 억제제는 4-[4-(4-플루오로페녹시)벤젠술포닐아미노]테트라히드로피란-4-카르복실산 히드록시아미드; 5-메틸-5-(4-(4'-플루오로페녹시)-페녹시)-피리미딘-2,4,6-트리온; 5-n-부틸-5-(4-(4'-플루오로페녹시)-페녹시)-피리미딘-2,4,6-트리온 및 프리노미스타트를 포함한다.

[0135] p38 MAP 키나제 및 c-jun-N-말단 키나제의 예시적 억제제는 피리딜 이미다졸, 예컨대 PD 169316, 단량체성 PD 169316, SB 203580, SB 202190, SB 220026, 및 RWJ 67657을 포함한다. 다른 것들은 미국 특허 6,288,089에 기재되어 있고, 본원에 참조로 포함된다.

[0136] 예시적 실시양태에서, MS를 치료 또는 예방하기 위한 조합 요법은 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물 및 1종 이상의 아보넥스 (Avonex)® (인터페론 베타-1a), 티사브리(Tysabri)® (나탈리주맙), 또는 푸마덤(Fumaderm)® (BG-12/경구 푸마레이트)의 치료 유효량을 포함한다.

[0137] 또 다른 실시양태에서, 당뇨병성 신경병증 또는 이와 연관된 증상을 치료 또는 예방하기 위한 조합 요법은 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물 및 1종 이상의 트리스클릭 항우울제 (TCA) (예를 들어, 이미프라민, 아미트립틸린, 데시프라민 및 노르트립틸린 포함), 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI) (예를 들어, 플루옥세틴, 파록세틴, 세르트랄렌 및 시탈로프람) 및 항간질제 (AED) (예를 들어, 가바펜틴, 카르바마제핀 및 토피마레이트 포함)의 치료 유효량을 포함한다.

[0138] **혈액 응고 장애**

[0139] 다른 측면에서, 시르투인 단백질의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 혈액 응고 장애 (또는 지혈 장애)를 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 교대해서 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "지혈", "혈액 응고" 및 "혈액 응고화"는 혈관수축 및 응고의 생리적 특성을 포함한 출혈 제어를 지칭한다. 혈액 응고는 손상, 염증, 질환, 선천성 결함, 기능장애 또는 다른 파괴 후에 포유동물 순환의 완전성을 유지하는 것을 돕는다. 응고화의 개시 후, 혈액 응고는 특정 혈장 프로효소의 그의 효소 형태로의 순차적 활성화를 통해 진행된다 (예를 들어, 문헌 [Coleman, R. W. et al. (eds.) Hemostasis and Thrombosis, Second Edition, (1987)] 참조). 인자 XII, 인자 XI, 인자 IX, 인자 X, 인자 VII, 및 프로트롬빈을 포함한, 이들 혈장 당단백질은 세린 프로테아제의 효소원이다. 대부분의 이들 혈액 응고 효소는 단백질 보조인자, 예컨대 인자 VIII 및 인자 V와의 막 표면 상에서의 복합체로 조립되었을 때만 생리학적 규모에서 효과적이다. 다른 혈액 인자는 혈병 형성을 조정하고 국한시키거나, 혈병을 용해시킨다. 활성화된 단백질 C는 응혈촉진성 성분을 불활성화시키는 특이적 효소이다. 칼슘 이온은 많은 성분 반응에 관여한다. 혈액 응고는 모든 단백질 성분이 혈액 내에 존재하는 고유 경로, 또는 세포-막 단백질 조직 인자가 중대한 역할을 하는 외인성 경로를 따른다. 혈병 형성은 피브리노겐이 트롬빈에 의해 절단되어 피브린을 형성할 때 발생한다. 혈병은 활성화된 혈소판과 피브린으로 구성된다.

[0140] 추가로, 혈병의 형성은 상해 (지혈)의 경우에 출혈을 제한할 뿐만 아니라, 중요한 동맥 또는 정맥의 폐색에 의한 아테롬성 동맥경화 질환의 맥락에서 심각한 장기 손상 및 사망도 야기할 수 있다. 따라서 혈전증은 잘못된 시간과 장소에서의 혈병 형성이다. 이는 순환 혈액 단백질 (응고 인자), 혈구 (특히 혈소판) 및 손상된 혈관벽의 요소 사이의 복잡하고 규제된 생화학 반응의 연속단계를 수반한다.

[0141] 따라서, 본 발명은 혈병의 형성을 억제하는 것을 목표로 하는 항응고 및 항혈전 치료를 제공하여 혈액 응고 장애, 예컨대 심근경색, 졸중, 말초 동맥 질환에 의한 사지 손실 또는 폐 색전증을 예방 또는 치료한다.

[0142] 교대해서 본원에 사용된 바와 같이, "지혈을 조정하는 것 또는 조정" 및 "지혈을 조절하는 것 또는 조절"은 지혈의 유도 (예를 들어, 자극 또는 증가) 뿐만 아니라, 지혈의 억제 (예를 들어, 감축 또는 감소)도 포함한다.

[0143] 한 측면에서, 본 발명은 시르투인 단백질의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물을 투여함으로써 대상체에서 지혈을 감소 또는 억제하는 방법을 제공한다. 본원에 개시된 조성물 및 방법은 혈전성 장애의 치료 또는 예방에 유용하다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "혈전성 장애"는 과도하거나 원치 않는 응고 또는 지혈 활성화, 또는 응고항진 상태를 특징으로 하는 임의의 장애 또는 병태를 포함한다. 혈전성 장애는 혈소판 부착 및 혈전 형성을 수반하는 질환 또는 장애를 포함하며, 혈전증 형성의 증가된 성향, 예를 들어 혈전증의 증가된 수, 및 이른 연령에서의 혈전증, 혈전증을 향한 가족성 경향, 및 흔히 앓은 부위에서의 혈전증으로서 나타날 수 있다. 혈전성 장애의 예는 혈전 색전증, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 졸중, 심근경색, 유산, 항-트롬빈 III 결핍과 연관된 혈전성향증, 단백질 C 결핍, 단백질 S 결핍, 활성화된 단백질 C에 대한 저항성, 이상피브리노겐혈증, 섬유소용해 장애, 호모시스틴뇨증, 임신, 염증성 장애, 골수 증식성 장애, 동맥경화증, 협심증, 예를 들어 불안정 협심증, 파종성 혈관 내 응고, 혈전 혈소판 감소성 자반병, 암 전이, 겸상 적혈구 질환, 사구체 신염, 및 약물 유발 혈소판 감소증 (예를 들어, 헤파린 유발 혈소판 감소증)을 포함하나, 그에 제한되지는 않는다. 게다가, 시르투인 단백질의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물을 투여하여 혈전 발생을 예방하거나 치료적 혈병 용해 또는 절차, 예컨대 혈관 성형술 또는 수술 동안에 또는 그 후에 재폐색을 예방할 수 있다.

[0144] 또 다른 실시양태에서, 조합 약물 요법은 혈액 응고 장애 또는 이들 병태와 연관된 속발성 병태의 치료 또는 예방을 위한 약물 또는 화합물을 포함할 수 있다. 따라서, 조합 약물 요법은 시르투인 단백질의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물 및 1종 이상의 항응고제 또는 항혈전제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 1종 이상의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은 하기 중 1종 이상의 유효성과 조합될 수 있다: 아스피린, 헤파린, 및 Vit K-의존성 인자를 억제하는 경구 와파린, 인자 X 및 II를 억제하는 저 분자량 헤파린, 트롬빈 억제제, 혈소판 GP IIb/IIIa 수용체의 억제제, 조직 인자 (TF)의 억제제, 인간 폰 빌레브란트 인자의 억제제, 지혈과 관련된 1종 이상의 인자의 억제제 (특히 응고 연속단계에서). 게다가, 시르투인 단백질의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은 혈전용해제, 예컨대 t-PA, 스트렙토키나제, 레틸라제, TNK-t-PA 및 스타필로키나제와 조합될 수 있다.

[0145] **체중 조절**

[0146] 또 다른 측면에서, 시르투인 단백질의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 대상체에서의 체중 증가 또는 비만을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 시르투인 단백질의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은, 예를 들어, 유전성 비만, 식이성 비만, 호르몬 관련 비만, 의학의 투여와 관련된 비만의 치료 또는 예방, 대상체의 체중의 감소, 또는 대상체에서의 체중 증가의 감소 또는 예방에 사용될 수 있다. 이러한 치료를 필요로 하는 대상체는, 비만이거나, 비만이 될 가능성이 있거나, 과체중이거나 과체중이 될 가능성이 있는 대상체일 수 있다. 비만 또는 과체중이 될 가능성이 있는 대상체는, 예를 들어, 가족력, 유전, 식이, 활동 수준, 의학 섭취, 또는 그의 다양한 조합을 기준으로 확인될 수 있다.

[0147] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 대상체에서 체중 감소를 촉진함으로써 치료 또는 예방될 수 있는 여러 가지의 다른 질환 및 병태를 앓는 대상체에게 투여될 수 있다. 이러한 질환은 예를 들어 고혈압, 고혈압증, 높은 혈액 콜레스테롤, 이상지혈증, 제2형 당뇨병, 인슐린 저항성, 글루코스 불내성, 고인슐린혈증, 관상동맥 심장 질환, 협심증, 울혈성 심부전, 졸증, 담석, 담낭염 및 담석증, 통풍, 골관절염, 폐쇄성 수면 무호흡 및 호흡기 문제, 일부 유형의 암 (예컨대 자궁내막암, 유방암, 전립선암 및 결장암), 임신 합병증, 불량한 여성 생식 건강 (예컨대 월경 불순, 불임, 불규칙 배란), 방광 조절 문제 (예컨대 긴장성 요실금); 요산 신석증; 심리 장애 (예컨대 우울증, 섭식 장애, 왜곡된 신체상 및 낮은 자존감)를 포함한다. 문헌 [Stunkard AJ, Wadden TA. (Editors) Obesity: theory and therapy, Second Edition. New York: Raven Press, 1993]. 마지막으로, AIDS를 가진 환자는 AIDS에 대한 조합 요법에 반응하여 지방이영양증 또는 인슐린 저항성이 발생할 수 있다.

[0148] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 시험관내 또는 생체내와 관계없이, 지방생성 또는 지방 세포 분화를 억제하는데 사용될 수 있다. 특히, 인슐린 및/또는 인슐린 유사 성장 인자 (IGF) 1의 높은 순환 수준은 지방전구 세포를 동원하여 지방 세포로 분화하지 못하도록 할 것이다. 이러한 방법은 비만을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다.

[0149] 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 식욕을 감소시키고/거나 포만감을 증가시킴으로써, 체중 감소 또는 체중 증가의 회피를 유발하는데 사용될 수 있다. 이러한 치료를 필요로 하는 대상체는 과체중이거나 비만인 대상체, 또는 과체중이거나 비만이 될 가능성이 있는 대상체일 수 있다. 상기 방법은 용량을, 예를 들어 환제의 형태로 대상체에게 매일 또는, 격일로, 또는 1주 1회 투여하는 것을 포함할 수 있다. 용량은 "식욕 감소 용량"일 수 있다.

[0150] 다른 실시양태에서, 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 약액질을 가지고 있거나 약액질이 생길 수 있는 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다. 작용제의 조합물이 또한 투여될 수 있다. 방법은 대상체에서, 예를 들어, 지방 조직에서, 질환의 상태 또는 시르투인의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 모니터링하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 식욕 및/또는 체중 증가를 촉진하는 방법은, 예를 들어, 대상자의 체중을 제거나, 대상자의 BMI를 결정하거나, 대상체의 세포에서 시르투인 활성화 또는 대상체의 지방 함량을 평가함으로써, 지방 또는 지질 대사의 감소를 필요로 하는 대상체를 사전에 확인하는 것을 포함할 수 있다. 방법은 또한, 예를 들어, 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물의 투여 동안에 및/또는 투여 후에, 대상체를 모니터링하는 것을 포함할 수 있다. 투여는, 예를 들어, 볼루스로 또는 연속적으로 전달되는 1종 이상의 투여량을 포함할 수 있다. 모니터링은 호르몬 또는 대사 산물을 평가하는 것을 포함할 수 있다. 예시적 호르몬은 렵틴, 아디포넥틴, 레지스틴 및 인슐린을 포함한다. 예시적 대사 산물은 트리글리세리드, 콜레스테롤 및 지방산을 포함한다.

[0151] 체중을 조정하는 방법은 대상체의 체중 및/또는 NAD의 수준 (예를 들어, 세포 내 NAD 수준, 조직 또는 혈장 중의 NAD의 수준, 및/또는 유기체 내 전체 NAD 수준) 및/또는, 예를 들어, 지방 조직에서의 시르투인의 조정을 모니터링하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0152] 예시적 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 증가시킨 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은 체중 증가 또는 비만을 치료 또는 예방하기 위한 조합 요법으로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 시르투인 단백질의 활성화 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 1종 이상의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은 1종 이상의 항비만제와 조합하여 투여될 수 있다. 예

시적 항비만제는, 예를 들어, 페닐프로판올아민, 에페드린, 슈도에페드린, 펜테르민, 콜레시스토키닌-A 효능제, 모노아민 재흡수 억제제 (예컨대 시부트라민), 교감신경흥분제, 세로토닌성 작용제 (예컨대 텍스펜플루라민 또는 펜플루라민), 도파민 효능제 (예컨대 브로모크립틴), 멜라닌 세포-자극 호르몬 수용체 효능제 또는 모방제, 멜라닌 세포-자극 호르몬 유사체, 카나비노이드 수용체 길항제, 멜라닌 농축 호르몬 길항제, OB 단백질 (렙틴), 렙틴 유사체, 렙틴 수용체 효능제, 갈라닌 길항제 또는 GI 리과제 억제제 또는 감소제 (예컨대 올리스타트)를 포함한다. 다른 식욕억제제는 볼베신 효능제, 데히드로에피안드로스테론 또는 그의 유사체, 글루코코르티코이드 수용체 효능제 및 길항제, 오렉신 수용체 길항제, 유로코르틴 결합 단백질 길항제, 글루카곤-유사 펩티드-1 수용체의 효능제, 예컨대 엑센딘(Exendin) 및 섬모 신경영양 인자, 예컨대 액소킨(Axokine)을 포함한다.

[0153] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 약물-유발 체중 증가를 감소시키기 위해 투여될 수 있다. 예를 들어, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은 식욕을 자극하거나, 체중 증가, 특히 수분 저류가 아닌 요인으로 인한 체중 증가를 야기할 수 있는 의약품과의 조합 요법으로서 투여될 수 있다. 체중 증가를 유발할 수 있는 의약품의 예는, 예를 들어, 당뇨병 치료, 예컨대, 예를 들어, 술폰닐우레아 (예컨대 글리피지드 및 글리부리드), 티아졸리딘디온 (예컨대 피오글리타존 및 로시글리타존), 메글리티니드, 나테글리니드, 레파글리니드, 술폰닐우레아 의약품, 및 인슐린; 항우울제, 예컨대, 예를 들어, 트리스클릭 항우울제 (예컨대 아미트립틸린 및 이미프라민), 비가역성 모노아민 옥시다제 억제제 (MAOI), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), 부프로피온, 파록세틴 및 미르타자핀; 스테로이드, 예컨대, 예를 들어, 프레드니손; 호르몬 요법; 탄산리튬; 발프로산; 카르바마제핀; 클로르프로마진; 티오티센; 베타 차단제 (예컨대 프로프라놀로); 알파 차단제 (예컨대 클로니딘, 프라조신 및 테라조신); 및 경구 피임약 (먹는 피임약)을 포함한 피임약, 또는 에스트로겐 및/또는 프로게스테론 (데포-프로베라(Depo-Provera), 노르플랜트(Norplant), 오르토(Ortho)), 테스토스테론 또는 메게스트롤을 함유한 다른 피임약을 포함한다. 또 다른 예시적 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 체중 증가를 예방하거나 이미 얻은 체중을 줄이기 위해 금연 프로그램의 일부로서 투여될 수 있다.

[0154] **대사 장애/당뇨병**

[0155] 또 다른 측면에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 대사 장애, 예컨대 인슐린-저항성, 당뇨병 전증의 상태, 제II형 당뇨병, 및/또는 그의 합병증을 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물의 투여는 대상체에서 인슐린 감수성을 증가시키고/거나 인슐린 수준을 감소시킬 수 있다. 이러한 치료를 필요로 하는 대상체는 인슐린 저항성 또는 제II형 당뇨병의 다른 전구 증상을 갖거나, 제II형 당뇨병을 갖거나, 이들 병태 중 어느 것이든 발병할 가능성이 있는 대상체일 수 있다. 예를 들어, 대상체는 인슐린 저항성을 갖는, 예를 들어 높은 순환 수준의 인슐린 및/또는 연관 병태, 예컨대 고지혈증, 이상지방형성증, 고콜레스테롤혈증, 글루코스 불내성 장애, 높은 혈액 글루코스 당 수준, 증후군 X의 다른 징후, 고혈압증, 아테롬성 동맥경화증 및 지방이영양증을 갖는 대상체일 수 있다.

[0156] 예시적 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 대사 장애를 치료 또는 예방하기 위한 조합 요법으로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 1종 이상의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은 1종 이상의 항당뇨병제와 조합하여 투여될 수 있다. 예시적 항당뇨병제는, 예를 들어, 알도스 환원효소 억제제, 글리코겐 포스포릴라제 억제제, 소르비톨 탈수소효소 억제제, 단백질 티로신 포스파타제 1B 억제제, 디펩티딜 프로테아제 억제제, 인슐린 (경구로 생체이용가능한 인슐린 제제 포함), 인슐린 모방제, 메트포르민, 아카르보스, 퍼옥시즘 증식제-활성화 수용체- γ (PPAR- γ) 리간드, 예컨대 트로글리타존, 로사글리타존, 피오글리타존 또는 GW-1929, 술폰닐우레아, 그리파지드, 글리부리드, 또는 클로르프로파미드이고 여기서 제1 및 제2 화합물의 양은 치료 효과를 초래한다. 다른 항당뇨병제는 글루코시다제 억제제, 글루칸-유사 펩티드-1 (GLP-1), 인슐린, PPAR α/γ 이중 효능제, 메글리티니드 및 α P2 억제제를 포함한다. 예시적 실시양태에서, 항당뇨병제는 디펩티딜 펩티다제 IV (DP-IV 또는 DPP-IV) 억제제, 예컨대, 예를 들어 노바르티스(Novartis)로부터 LAF237 (NVP DPP728; 1-[[[2-[(5-시아노피리딘-2-일)아미노]에틸]아미노]아세틸]-2-시아노-(S)-피롤리딘) 또는 머크(Merck)로부터의 MK-04301 (예를 들어, 문헌 [Hughes et al., Biochemistry 38: 11597-603 (1999)] 참조)일 수 있다.

[0157] **염증성 질환**

[0158] 다른 측면에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 염증과 연관된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 염증 개시의 발생 전, 염증 개시시, 또는 염증 개시 후에 투여될 수 있다. 예방적으로 사용되는 경우에, 조성물은 바람직하게는 임의의 염증 반응 또는 증상에 앞서 제공된다. 조성물의 투여는 염증 반응 또는 증상을 예방하거나 감소시킬 수 있다.

[0159] 예시적 염증성 병태는, 예를 들어, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 건 선성 관절염, 퇴행성 관절 질환, 척추관절병증, 통풍성 관절염, 전신 홍반성 루푸스, 청소년 관절염, 류마티스성 관절염, 골관절염, 골다공증, 당뇨병 (예를 들어, 인슐린 의존성 진성 당뇨병 또는 청소년 발병 당뇨병), 생리통, 낭포성 섬유증, 염증성 장 질환, 과민성 장 증후군, 크론병, 점액성 대장염, 궤양성 대장염, 위염, 식도염, 췌장염, 복막염, 알츠하이머병, 쇼크, 강직성 척추염, 위염, 결막염, 췌장염 (급성 또는 만성), 다발성 장기 손상 증후군 (예를 들어, 패혈증 또는 외상에 속발성), 심근경색, 아테롬성 동맥경화증, 졸중, 재관류 손상 (예를 들어, 심폐 우회 또는 신장 투석으로 인한), 급성 사구체 신염, 혈관염, 열 손상 (즉, 일광 화상), 괴사성 장염, 과립구 수혈 연관 증후군, 및/또는 쇼그렌 증후군을 포함한다. 피부의 예시적 염증성 병태는, 예를 들어, 습진, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 두드러기, 경피증, 건선, 및 급성 염증성 성분을 가진 피부병을 포함한다.

[0160] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 천식, 기관지염, 폐 섬유증, 알레르기성 비염, 산소 독성, 폐기종, 만성 기관지염, 급성 호흡 곤란 증후군 및 임의의 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)을 포함한, 알레르기 및 호흡기 병태를 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 화합물은 B형 간염 및 C형 간염을 포함한, 만성 간염 감염을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0161] 게다가, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 자가면역 질환 및/또는 자가면역 질환, 예컨대 기관-조직 자가면역 질환 (예를 들어, 레이노 증후군)과 연관된 염증, 경피증, 중증 근무력증, 이식 거부, 내독소 쇼크, 패혈증, 건선, 습진, 피부염, 다발성 경화증, 자가면역 갑상선염, 포도막염, 전신 홍반성 루푸스, 애디슨병, 자가면역 다선성 질환 (또한 자가면역 다선성 증후군으로 공지됨) 및 그레이브스병을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0162] 특정 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 1종 이상의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은 단독으로 또는 염증을 치료 또는 예방하는데 유용한 다른 화합물과 조합하여 취해질 수 있다. 예시적 항염증제는, 예를 들어, 스테로이드 (예를 들어, 코르티솔, 코르티손, 플루드로코르티손, 프레드니손, 6-알파-메틸프레드니손, 트리암시놀론, 베타메타손 또는 텍사메타손), 비스테로이드 항염증 약물 (NSAID (예를 들어, 아스피린, 아세트아미노펜, 톨메틴, 이부프로펜, 메페남산, 피록시캄, 나부메톤, 로페록심, 셀레콕심, 에토돌락 또는 니메술리드)를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 다른 치료제는 항생제 (예를 들어, 반코마이신, 페니실린, 아목시실린, 암피실린, 세프트리악손, 세픽심, 리팜핀메트로니다졸, 독시시클린 또는 스트렙토마이신)이다. 또 다른 실시양태에서, 다른 치료제는 PDE4 억제제 (예를 들어, 로플루밀라스트 또는 롤리프람)이다. 또 다른 실시양태에서, 다른 치료제는 항히스타민제 (예를 들어, 시클리진, 히드록시진, 프로메타진 또는 디펜히드라민)이다. 또 다른 실시양태에서, 다른 치료제는 항말라리아제 (예를 들어, 아르테미시닌, 아르테메테르, 아르투스네이트, 클로로퀸 포스페이트, 메플로퀸 히드로클로라이드, 독시시클린 히클레이트, 프루구아닐 히드로클로라이드, 아토바쿠온 또는 할로판트린)이다. 한 실시양태에서, 다른 치료제는 드로트레코진 알파이다.

[0163] 항염증제의 추가 예는, 예를 들어, 아세클로페낙, 아세메탁신, e-아세트아미도카프로산, 아세트아미노펜, 아세트아미도살롤, 아세타닐리드, 아세틸살리실산, S-아데노실메티오닌, 알클로페낙, 알클로메타손, 알펜타닐, 알게스톤, 알릴프로딘, 알미노프로펜, 알록시프린, 알파프로딘, 알루미늄 비스(아세틸살리실레이트), 암시노니드, 암페낙, 아미노콜로르테녹사진, 3-아미노-4-히드록시부티르산, 2-아미노-4-피콜린, 아미노프로필론, 아미노피린, 아믹세트린, 암모늄 살리실레이트, 암피록시캄, 암톨메틴 구아실, 아닐레리딘, 안티피린, 안트라페닌, 아파존, 베클로메타손, 벤다작, 베노릴레이트, 베녹사프로펜, 벤즈피페릴론, 벤지다민, 벤질모르핀, 베르모프로펜, 베타메타손, 베타메타손-17-발레레이트, 벤지트라마이드, .알파.-비스아볼롤, 브롬페낙, p-브로모아세타닐리드, 5-브로모살리실산 아세테이트, 브로모살리게닌, 부세틴, 부클록스산, 부클로메, 부데소니드, 부펙사막, 부마디존, 부프레노르핀, 부타세틴, 부티부펜, 부토르파놀, 카르바마제핀, 카르비펜, 카르프로펜, 카르살람, 클

로로부탄올, 클로로프레드니손, 클로르테녹사진, 콜린 살리실레이트, 신초펜, 신메탁신, 시라마돌, 클리다낙, 클로베타솔, 클로코르톨론, 클로메타신, 클로니타젠, 클로닉신, 클로피락, 클로프레놀, 클로브, 코데인, 코데인 메틸 브로마이드, 코데인 포스페이트, 코데인 술페이트, 코르티손, 코르티바졸, 크로프로파미드, 크로테타미드, 시클라조신, 테플락자코르트, 데히드로테스토스테론, 데스모르핀, 데소니드, 데스옥시메타존, 텍사메타손, 텍사메타손-21-이소니코티네이트, 텍속사드롤, 텍스트로모라미드, 텍스트로프로폭시펜, 데옥시코르티코스테론, 데조신, 디암프로미드, 디아모르핀, 디클로페낙, 디페나미졸, 디펜피라미드, 디플로라손, 디플루코르톨론, 디플루니살, 디플루프레드네이트, 디히드로코데인, 디히드로코데이논 에놀 아세테이트, 디히드로모르핀, 디히드로시알루미늄 아세틸살리실레이트, 디메녹사돌, 디메렙타놀, 디메틸티암부텐, 디옥사페틸 부티레이트, 디피파논, 디프로세틸, 디피론, 디타졸, 드록시캄, 에모르파존, 엔페남산, 에녹솔론, 에피리졸, 엡타조신, 에테르살레이트, 에텐자미드, 에토헤타진, 에톡사젠, 에틸메틸티암부텐, 에틸모르핀, 에토돌락, 에토펜아메이트, 에토니타젠, 유게놀, 펠비낙, 펜부펜, 펜클로즈산, 펜도살, 페노프로펜, 펜타닐, 펜티아작, 페프라디놀, 페프라존, 플록타페닌, 플루아자코르트, 플루클로로니드, 플루페남산, 플루메타손, 플루니솔리데, 플루닉신, 플루녹사프로펜, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오코르틴 부틸, 플루오코르톨론, 플루오레손, 플루오로메톨론, 플루페롤론, 플루피르틴, 플루프레드니텐, 플루프레드니솔론, 플루프로쿠아존, 플루란드레놀리드, 플루르비프로펜, 플루티카손, 포르모코르탈, 포스포살, 겐티스산, 글라페닌, 글루카메타신, 글리콜 살리실레이트, 구아이아줄렌, 할시노니드, 할로메타졸, 할로메타손, 할로프레드논, 헤로인, 히드로코돈, 히드로코르타메이트, 히드로코르티손, 히드로코르티손 아세테이트, 히드로코르티손 숙시네이트, 히드로코르티손 헤미숙시네이트, 히드로코르티손 21-리시네이트, 히드로코르티손 시피오네이트, 히드로모르핀, 히드로시페티딘, 이부페낙, 이부프로펜, 이부프로삼, 이미다졸 살리실레이트, 인도메타신, 인도프로펜, 이소페졸락, 이소플루프레돈, 이소플루프레돈 아세테이트, 이소라돌, 이소메타돈, 이소닉신, 이속세팍, 이속시캄, 케토베미돈, 케토프로펜, 케토폴락, p-락토펜티드, 레페타민, 레발로르판, 레보르파놀, 레보페나실-모르판, 로펜타닐, 로나졸락, 로르녹시캄, 록소프로펜, 리신 아세틸살리실레이트, 마지프레돈, 메클로페남산, 메드리손, 메페남산, 멜록시캄, 메페리딘, 메프레드니손, 맵타지놀, 메살라민, 메타조신, 메타돈, 메토티리메프라진, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 메틸프레드니솔론 소듐 숙시네이트, 메틸프레드니솔론 솔랩트네이트, 메티아진산, 메토폴린, 메토폴, 모페부타존, 모페졸락, 모메타손, 모라존, 모르핀, 모르핀 히드로클로라이드, 모르핀 술페이트, 모르폴린 살리실레이트, 미로핀, 나부메돈, 날부핀, 날로르핀, 1-나프틸 살리실레이트, 나프록센, 나르세인, 네포팜, 니코모르핀, 니페나존, 니플롬산, 니메솔리드, 5'-니트로-2'-프로폭시아세트아닐리드, 노르레보르파놀, 노르메타돈, 노르모르핀, 노르피파논, 올살라진, 아편, 옥사세프롤, 옥사메타신, 옥사프로진, 옥시코돈, 옥시모르폰, 옥시펜부타존, 파파페레툼, 파라메타손, 파라닐린, 파르살미드, 펜타조신, 페리속살, 페나세틴, 페나독손, 페나조신, 페나조피리딘 히드로클로라이드, 페노콜, 페노페리딘, 페노피라존, 페노모르판, 페닐 아세틸살리실레이트, 페닐부타존, 페닐 살리실레이트, 페니르아미돌, 피케토프로펜, 피미노딘, 피페부존, 피레틸론, 피라졸락, 피리트라미드, 피록시캄, 피르프로펜, 프라노프로펜, 프레드니카르베이트, 프레드니솔론, 프레드니손, 프레드니발, 프레드닐리덴, 프로글루메타신, 프로헵타진, 프로메돌, 프로파세타몰, 프로페리딘, 프로피람, 프로폭시펜, 프로피페나존, 프로쿠아존, 프로티진산, 프록사졸, 라미페나존, 레미펜타닐, 리마졸리움 메틸술페이트, 살라세트아미드, 살리신, 살리실아미드, 살리실아미드 o-아세트산, 살리실산, 살리실술프르산, 살살레이트, 살베린, 시메트리드, 수펜타닐, 술파살라진, 술린단, 슈퍼옥시드 디스무타제, 수프로펜, 숙시부존, 탈니플루메이트, 테니덱, 테녹시캄, 테로페나메이트, 테트란드린, 티아졸리노부타존, 티아프로펜산, 티아라미드, 티리딘, 티노리딘, 틱소코르톨, 톨페남산, 톨메틴, 트라마돌, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 트로페신, 비미놀, 크센부신, 크시모프로펜, 잘토프로펜 및 조메피락을 포함한다.

[0164] 예시적 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은 염증을 치료 또는 예방하기 위한 선택적 COX-2 억제제와 함께 투여될 수 있다. 예시적 선택적 COX-2 억제제는, 예를 들어, 데라록십, 파레록십, 셀레록십, 발데록십, 로페록십, 에토리록십, 루미라록십, 2-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술포닐)페닐]-2-시클로헥센-1-온, (S)-6,8-디클로로-2-(트리플루오로메틸)-2H-1-벤조피란-3-카르복실산, 2-(3,4-디플루오로페닐)-4-(3-히드록시-3-메틸-1-부톡시)-5-[4-(메틸술포닐)페닐]-3-(2H)-피리다지논, 4-[5-(4-플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드, tert-부틸 1 벤질-4-[(4-옥소피페리딘-1-일)술포닐]피페리딘-4-카르복실레이트, 4-[5-(페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]벤젠술포나미드, 그의 염 및 전구약물을 포함한다.

[0165] **홍조**

[0166] 또 다른 측면에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 장애의 증상인 홍조 및/또는 안면 홍조의 발생 또는 중증도를 감소시키는 데

사용될 수 있다. 예를 들어, 본 방법은 암 환자에서 홍조 및/또는 안면 홍조의 발생 또는 중증도를 감소시키기 위한, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물의 단독으로 또는 다른 작용제와 조합된 사용을 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 방법은 폐경기 및 폐경 후의 여성에서 홍조 및/또는 안면 홍조의 발생 또는 중증도를 감소시키기 위한, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물의 용도를 제공한다.

[0167] 또 다른 측면에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 또 다른 약물 요법의 부작용, 예를 들어 약물-유발 홍조인 홍조 및/또는 안면 홍조의 발생 또는 중증도를 감소시키기 위한 요법으로서 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 약물-유발 홍조를 치료 및/또는 예방하는 방법은 약물-유발 홍조의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 환자에게 적어도 1종의 홍조 유도 화합물 및 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 적어도 1종의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물을 포함하는 제제를 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 약물 유발 홍조를 치료하는 방법은 홍조를 유도하는 1종 이상의 화합물 및 본 발명의 1종 이상의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물을 개별적으로 투여하는 것을 포함하며, 예를 들어 여기서 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물 및 홍조 유도제는 동일한 조성물로 제제화되어 있지 않다. 개별 제제를 사용하는 경우에, 니코틴아미드 리보시드 클로라이드는 (1) 홍조 유도제의 투여와 동시에, (2) 홍조 유도제와 함께 간헐적으로, (3) 홍조 유도제의 투여에 대해 시차를 두고, (4) 홍조 유도제의 투여 전에, (5) 홍조 유도제의 투여 후에, 및 (6) 다양한 그의 조합으로 투여될 수 있다. 예시적 홍조 유도제는, 예를 들어, 니아신, 팔복시펜, 항우울제, 항정신병제, 화학요법제, 칼슘 채널 차단제 및 항생제를 포함한다.

[0168] 한 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 혈관확장제 또는 항고지혈증제 (항콜레스테롤혈증제 및 친지방제 포함)의 홍조 부작용을 감소시키는데 사용될 수 있다. 예시적 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은 니아신의 투여와 연관된 홍조를 감소시키는데 사용될 수 있다.

[0169] 니코틴산, 3-피리딘카복실산 또는 니아신은, 예를 들어, 상품명 니콜라(Nicolar)®, 슬로니아신(SloNiacin)®, 니코비드(Nicobid)® 및 지속 방출형 니아신(Time Release Niacin)® 하에 시판되는 항고지혈증제이다. 니코틴산은 지질이상 장애, 예컨대 고지혈증, 고콜레스테롤혈증 및 아테롬성 동맥경화증의 치료에서 다년간 사용되어 왔다. 이 화합물은 인체에서 총 콜레스테롤, 저밀도 지단백질 또는 "LDL 콜레스테롤", 트리글리세리드 및 아포지질단백질 (Lp(a))을 감소시키며, 한편 바람직한 고밀도 지단백질 또는 "HDL 콜레스테롤"을 증가시킨다는 유익한 효과를 나타내는 것으로 오랫동안 알려져 왔다.

[0170] 전형적인 용량 범위는 매일 약 1 그램에서 약 3 그램 범위이다. 니코틴산은 정상적으로, 선택된 투여 형태에 따라, 식사 후에 1일에 2 내지 4회 투여된다. 니코틴산은 현재 2종의 투여 형태로 시판되고 있다. 한 투여 형태는 즉시 또는 급속 방출 정제이며 이는 1일에 3 또는 4회 투여되어야 한다. 즉시 방출 ("IR") 니코틴산 제제는 일반적으로 섭취 후에 약 30 내지 60분 이내에 거의 모든 그의 니코틴산을 방출한다. 다른 투여 형태는 1일에 2 내지 4회 투여에 적합한 지속 방출 형태이다. IR 제제와 대조적으로, 지속 방출 ("SR") 니코틴산 제제는 장기간, 예컨대 섭취 후 12 또는 24시간에 걸쳐 니코틴산의 치료 수준을 유지하기 위해 특정 시간 간격에 걸쳐 혈류 내로의 흡수를 위해 상당량의 약물을 방출하도록 고안된다.

[0171] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "니코틴산"은 신체가 니코틴산으로 대사하여 니코틴산과 본질적으로 동일한 효과를 나타내는 니코틴산 또는 니코틴산 이외의 화합물 자체를 포괄하는 것을 의미한다. 니코틴산과 유사한 효과를 나타내는 예시적 화합물은, 예를 들어, 니코티닐 알콜 타르트레이트, d-글루시톨 헥사니코티네이트, 니코틴산알루미늄, 니세리톨 및 d,l-알파-토코페릴 니코티네이트를 포함한다. 각각의 이러한 화합물은 본원에서 "니코틴산"으로서 통칭될 것이다.

[0172] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 감소된 홍조 부작용을 갖는 고지혈증을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 방법은 그를 필요로 하는 대상체에게 홍조를 감소시키기에 충분한 양으로 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴산 및 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 예시적 실시양태에서, 본 발명의 니코틴산 및/또는 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 제약 조성물은 야간에 투여될 수 있다.

- [0173] 또 다른 대표적 실시양태에서, 상기 방법은 랄록시펜의 홍조 부작용을 감소시키기 위해, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물의 사용을 포함한다. 랄록시펜은 신체의 특정 장소에서 에스트로겐과 같이 작용하지만, 호르몬은 아니다. 이들은 폐경기에 이른 여성의 골다공증 예방에 도움이 된다. 골다공증으로 인해 골은 점차 얇아지고, 부서지기 쉽고, 부러질 가능성이 더 크다. 에비스타(Evista)는 폐경기에 발생하는 골 질량의 손실을 둔화시켜, 골다공증으로 인한 척추 골절의 위험을 낮춘다. 랄록시펜의 흔한 부작용은 안면 홍조 (발한 및 홍조)이다. 이미 폐경기로 인해 안면 홍조를 이미 가진 여성에게는 불편할 수 있다.
- [0174] 또 다른 대표적 실시양태에서, 상기 방법은 항우울제 또는 항정신병제의 홍조 부작용을 감소시키기 위해, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물의 사용을 포함한다. 예를 들어, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 세로토닌 재흡수 억제제, 5HT₂ 수용체 길항제, 항경련제, 노르에피네프린 재흡수 억제제, 알파-아드레날린 수용체 길항제, NK-3 길항제, NK-1 수용체 길항제, PDE4 억제제, 뉴로펩티드 Y5 수용체 길항제, D4 수용체 길항제, 5HT_{1A} 수용체 길항제, 5HT_{1D} 수용체 길항제, CRF 길항제, 모노아민 옥시다제 억제제, 또는 진정제-최면제와 함께 (개별적으로 또는 함께 투여됨) 사용될 수 있다.
- [0175] 특정 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 홍조를 감소시키기 위해 세로토닌 재흡수 억제제 (SRI)를 사용한 치료의 일부로서 사용될 수 있다. 특정 바람직한 실시양태에서, SRI는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), 예컨대 플루옥세티노이드 (플루옥세틴, 노르플루옥세틴) 또는 네파조도노이드 (네파조돈, 히드록시네파조돈, 옥소네파조돈)이다. 다른 예시적 SSRI는 돌록세틴, 벤라팍신, 밀나시프란, 시탈로프람, 플루복스아민, 파록세틴 및 세르트랄린을 포함한다. 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 또한, 예컨대 벤조디아제핀 (예컨대 알프라졸람, 클로르디아제폭시드, 클로나제팜, 클로라제페이트, 클로바잠, 디아제팜, 할라제팜, 로라제팜, 옥사제팜 및 프라제팜), 졸피뎀, 및 바르비투레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 진정제-최면제를 사용한 치료의 일부로서 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은, 예컨대 부스피론, 플레시녹산, 겐피론 및 이프사피론으로 이루어진 군으로부터 선택된 5-HT_{1A} 수용체 부분 효능제를 사용한 치료의 일부로서 사용될 수 있다. 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 또한, 예컨대 3급 아민 트리시클릭 및 2급 아민 트리시클릭으로부터 선택된 노르에피네프린 재흡수 억제제를 사용한 치료의 일부로서 사용될 수 있다. 예시적 3급 아민 트리시클릭은 아미트립틸린, 클로미프라민, 독세핀, 이미프라민 및 트리미프라민을 포함한다. 예시적 2급 아민 트리시클릭은 아목사핀, 데시프라민, 마프로틸린, 노르트립틸린 및 프로트립틸린을 포함한다. 특정 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은, 예컨대 이소카르복사지드, 페넨진, 트라닐시프로민, 셀레길린 및 모클로베미드로 이루어진 군으로부터 선택된 모노아민 옥시다제 억제제를 사용한 치료의 일부로서 사용될 수 있다.
- [0176] 또 다른 대표적 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 화학요법제, 예컨대 시클로포스파미드 및 타목시펜의 홍조 부작용을 감소시키는데 사용될 수 있다.
- [0177] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 칼슘 채널 차단제, 예컨대 암로디핀의 홍조 부작용을 감소시키는데 사용될 수 있다.
- [0178] 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 항생제의 홍조 부작용을 감소시키는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 레보플록사신과 조합되어 사용될 수 있다. 레보플록사신은 감수성 박테리아에 의한 부비동, 피부, 폐, 귀, 기도, 골 및 관절의 감염을 치료하는데 사용된다. 레보플록사신은 또한 다른 항생제에 저항성이 있는 것들을 포함한, 요로 감염, 뿐만 아니라 전립선염을 치료하는데 빈번히 사용된다. 레보플록사신은 이. 콜라이(*E. coli*), 캄필로박터 제주니(*Campylobacter jejuni*) 및 시겔라(*Shigella*) 박테리아에 의한 감염성 설사의 치료에 효과적이다. 레보플록사신은 또한 유방염을 포함한 다양한 산과적 감염을 치료하는데 사용될 수 있다.

다.

[0179] **다른 용도**

[0180] 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 바이러스 감염 (예컨대 인플루엔자, 헤르페스 또는 유두종 바이러스에 의한 감염)을 치료 또는 예방하기 위해 또는 항균제로서 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은, 예를 들어, 아시클로비어, 간시클로비어 및 지도부딘을 포함한, 바이러스성 질환의 치료를 위한 또 다른 치료제와의 조합 약물 요법의 일부로서 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은, 예를 들어, 국소 항진균제, 예컨대 시클로피록스, 클로트리마졸, 에코나졸, 미코나졸, 니스타틴, 옥시코나졸, 테르코나졸 및 톨나프테이트, 또는 전신 항진균제, 예컨대 플루코나졸 (디플루칸(Diflucan)), 이트라코나졸 (스포라녹스(Sporanox)), 케토코나졸 (니조랄(Nizoral)), 및 미코나졸 (모니스타트 아이.브이.(Monistat I.V.))을 포함한, 또 다른 항균제와의 조합 약물 요법의 일부로서 투여될 수 있다.

[0181] 본원에 기재된 바와 같이 치료될 수 있는 대상체는 진핵생물, 예컨대 포유동물, 예를 들어 인간, 양, 소, 말, 돼지, 개, 고양이, 비-인간 영장류, 마우스 및 래트를 포함한다. 치료될 수 있는 세포는, 예를 들어 상기 기재된 대상체로부터의 진핵 세포, 또는 식물 세포, 효모 세포, 및 원핵 세포, 예를 들어 박테리아 세포를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 사육 조건을 더 오래 건디는 그의 능력을 개선하기 위해 농경용 가축에게 투여될 수 있다.

[0182] 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 또한 식물에서 수명, 스트레스 저항성 및 아포토시스에 대한 저항성을 증가시키는데 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은, 예를 들어, 주기적으로 식물에, 또는 진균에 적용된다. 또 다른 실시양태에서, 식물은 유전자 변형되어 화합물을 생산한다. 또 다른 실시양태에서, 식물 및 과일은 선적 동안에 손상에 대한 저항성을 증가시키기 위해 채취 및 선적 전에 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 조성물로 처리된다. 식물 종자는 또한, 예를 들어 그들을 보존하기 위해, 본원에 기재된 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 조성물과 접촉될 수 있다.

[0183] 다른 실시양태에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 조성물은 효모 세포에서 수명을 조정하는데 사용될 수 있다. 효모 세포의 수명이 연장되는 것이 바람직할 수 있는 상황은 효모가 사용되는 임의의 공정, 예를 들어 맥주, 요구르트 및 제빵 품목, 예를 들어 빵을 제조하는 것을 포함한다. 수명이 긴 효모를 사용하면 효모를 덜 사용하거나 효모를 장시간의 기간 동안 활성화시키는 결과를 초래할 수 있다. 단백질을 재조합적으로 생산하는데 사용되는 효모 또는 다른 포유동물 세포는 또한 본원에 기재된 바와 같이 처리될 수 있다.

[0184] 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 제약 조성물은 또한 곤충에서 수명, 스트레스 저항성 및 아포토시스에 대한 저항성을 증가시키는데 사용될 수 있다. 이러한 실시양태에서, 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 조성물은 유용 곤충, 예를 들어 식물의 수분에 관여하는 벌 및 다른 곤충에 적용될 것이다. 구체적 실시양태에서, 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 조성물은 꿀의 생산에 관여하는 벌에 적용될 것이다. 일반적으로, 본원에 기재된 방법은 상업적 중요성을 가질 수 있는 모든 유기체, 예를 들어 진핵생물에 적용될 수 있다. 예를 들어, 상기 방법은 어류 (수산양식) 및 조류 (예를 들어, 닭 및 가금류)에 적용될 수 있다.

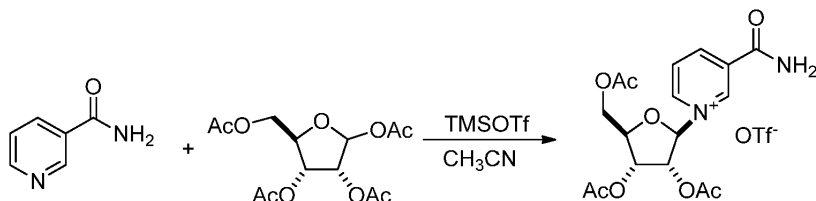
[0185] 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 보다 높은 용량의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 조성물은 또한 발육 동안에 침묵화된 유전자의 조절 및 아포토시스의 조절을 방해함으로써 살충제로서 사용될 수 있다. 이러한 실시양태에서, 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 또는 조성물은, 화합물이 곤충 유충에 대해서는 생체-이용가능하고 식물에 대해서는 그렇지 않다는 것을 보장하는 관련 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 식물에 적용될 수 있다.

[0186] 적어도, 생식 및 장수와의 연관성의 관점 (Longo and Finch, Science, 2002)에서, 시르투인 단백질의 활성 및/또는 NAD의 수준을 증가시키는 본 발명의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 제제 및 조성물은 유기체, 예컨대 곤충, 동물 및 미생물의 생식에 영향을 미치는데 적용될 수 있다.

[0187] 실시예

[0188] 이제 본 발명을 일반적으로 설명하지만, 본 발명의 특정 측면 및 실시양태를 설명하기 위한 목적으로만 포함되는 하기 실시예를 참조함으로써 본 발명이 보다 용이하게 이해될 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다.

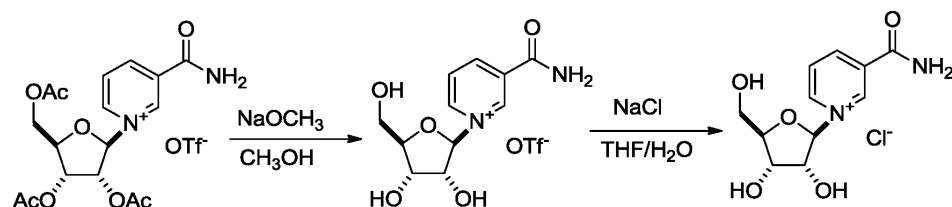
[0189] 실시예 1: 아노머적으로 순수한 니코틴아미드 리보시드 트리아세테이트 트리플루오로메탄술포네이트의 제조.



[0190]

[0191] 20 L 반응기를 576 g (4.71 mol)의 니코틴아미드 (알드리치(Aldrich) 또는 다른 상업적 공급처) 및 7.5 L의 CH₃CN으로 채웠다. 교반된 현탁액에 1.57 L (8.64 mol)의 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (TMSOTf) (오우크우드(Oakwood) 또는 다른 상업적 공급처)를 모두 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 모든 니코틴아미드가 용해될 때까지 교반한 다음에, 1.25 L의 CH₃CN 중 500 g (1.57 mmol)의 α/β-D-리보푸라노스 1,2,3,5-테트라아세테이트 (Zhang, P.; Dong, Z. E.; Cleary, T. P. *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, *9*, 583-592)의 용액을 모두 한 번에 첨가하였다. 첨가 용기에 잔류하는 리보스 에스테르를 250 mL의 CH₃CN에 용해시키고, 이 용액을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 주위 온도에서 교반하고, 이 시간 동안에 백색 침전물 (니코틴아미드 트리플루오로메탄-술포산 염을 포함)이 형성되었다. 30분의 반응 시간 후에, 50 mL의 1.2M NaHCO₃(수성)을 첨가함으로써 과잉의 TMSOTf의 가수 분해가 시작되어 가스 발생이 뒤따르도록 한 다음에, 가라앉혔다. 추가적 425 g (5.06 mol)의 NaHCO_{3(s)}를 나누어 첨가하여 가스 발생을 제어하였다. 모든 NaHCO₃를 첨가한 후에, 현탁액을 15분 동안 교반하였다. 이 때, 반응 pH는 3이었다. 고체를 여과하고, 필터 케이크를 CH₃CN (3 x 500 mL)으로 세척하였다. 합해진 여액 및 세척액 용액을 진공 중에 농축하여 8.5 L의 용매를 제거하였다. 편의상, 농축을 중단할 수 있으며, 잔류 용액을 최대 18시간 동안 -20℃에서 저장할 수 있을 것이다. 잔류 용액을 250 mL의 메탄올을 사용하여 20 L 반응기에 다시 옮겨, 반응 농축물의 마지막 미량을 반응기 내로 세정하였다. 이 용액을 5 L의 CH₂Cl₂로 희석하여 소듐 트리플루오로메탄술포네이트 (NaOTf) 및 니코틴아미드 트리플루오로메탄술포산 염으로 주로 이루어진 백색 침전물을 수득하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 2 L의 CH₂Cl₂로 세척하였다. 합해진 여액 및 세척액 용액을 진공 중에 농축하여 농후한 오일을 수득하였다. (편의상, 농축을 중단할 수 있으며, 잔류 용액을 최대 18시간 동안 -20℃에서 저장할 수 있을 것이다.) CH₂Cl₂ 증류가 미량까지 둔화된 후에, 잔류 오일을 1 L의 메탄올에 용해시킨 다음에, 용액을 진공 중에 농축하여 임의의 잔류 CH₂Cl₂를 제거하였다.

[0192] 실시예 2: 니코틴아미드 리보시드 트리플루오로메탄 술포네이트 및 아세테이트로부터 클로라이드로의 이온 교환에 의한 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 결정의 제조.



[0193]

[0194] 잔류물을 7.5 L의 메탄올을 사용하여 20 L 반응기로 다시 옮겼다. 얼음 조를 반응기에 적용하여 내부 온도를 3℃로 조정하였다. 별도로, 메탄올 중 3.75 L (3.75 mol)의 1M NaOCH₃를 3℃로 냉각한 다음에, 이 용액을 10분에 걸쳐 반응기에 첨가하였다. 첨가하는 동안에 내부 온도는 5℃ 미만으로 유지되었다. 첨가가 완료된 후에, 반응물을 30분 동안 교반한 다음에, 1.25 L (3.75 mol)의 3M HCl을 내부 온도를 5℃ 미만으로 유지하면서 서서히 첨가하였다. HCl 첨가의 종료시 pH = 3이었다. 용매를 진공 중에서 제거하였다. (편의상, 부분적으로 농축된 용액을 최대 48시간 동안 4℃에서 저장할 수 있을 것이다.) 농축이 완료된 후에, 잔류물을 최대 18시간 동

안 -20℃에서 저장할 수 있을 것이다. 잔존 메탄올을 제거하기 위해, 증발 잔류물을 물에 용해시키고 진공 중에 농축하였다 (3 x 1 L). 잔류물을 5 L의 물에 용해시키고, 2M NaOH_(수성)를 사용하여 pH = 4로 조정하였다. 염화나트륨 (NaCl)을 용액에 첨가하고, 혼합물을 NaCl로 포화될 때까지 주위 온도에서 교반하여, 약 5 g의 용해되지 않은 NaCl을 남겼다. 포화된 용액을 테트라히드로푸란 (THF, 3 x 5 L)으로 추출하였다. 수성 층을 ¹H NMR에 의해 모니터링하여 추출이 완료된 후에 아세트산이 제거되었는지를 확인하였다.

[0195] 수성 상을 2M NaOH_(수성)를 사용하여 pH = 6 - 7로 조정한 다음에, THF (4 x 5 L)로 추출하였다. 수성 층을 ¹H NMR에 의해 모니터링하여 잔존 니코틴아미드가 니코틴아미드 리보시드에 비해 <5 mol%인지를 확인하였다. ¹⁹F NMR을 또한 사용하여 수성 층 중 트리플루오로메탄술포네이트의 부재를 확인하였다. 그 다음에 수성 층을 진공 중에 농축하여 2.5 L의 물을 제거하였다. 잔류 현탁액을 5 L의 에탄올로 희석하고, 여과하고, 염 침전물을 2.5 L의 에탄올로 세척하였다. 합해진 여액 및 세척액 용액을 진공 중에 농축하여 농후한 오일을 수득하였다. 이를 1.5 L의 메탄올과 함께 교반하고, 침전물을 여과하고, 용액을 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 또 다른 1.5 L의 메탄올과 함께 교반하고, 침전물을 여과하고, 용액을 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 제3의 1.5 L 분량의 메탄올과 교반하고, 침전물을 여과하고, 용액을 진공 중에 농축하여 385 g의 적색-오렌지색 오일을 수득하였다. 잔존 메탄올의 양은 351 g (77%)의 조 수율의 경우, ¹H NMR에 의해 34 g으로 측정되었다.

[0196] THF 추출은 과잉의 니코틴아미드를 대부분 제거하는 역할을 하였다. 소듐 트리플루오로메탄술포네이트는 THF에 가용성이기 때문에, 추출은 또한 클로라이드 반대이온으로 수성 층에 니코틴아미드 리보시드를 남기면서, 용액으로부터 소듐 트리플루오로메탄술포네이트를 제거하였다. 이것은 니코틴아미드 리보시드 클로라이드의 아노머 혼합물을 전달한, 니코틴아미드 리보시드 클로라이드의 이전 합성과는 대조적으로, 아노머적으로 순수한 니코틴아미드 리보시드 클로라이드의 제조를 가능하게 하였다 (Jarman, M. Ross, W. C. J. *J. Chem. Soc. (C)* 1969, 199-203; Haynes, L. J.; Hughes, N. A.; Kenner, G. W.; Todd, A. J. *J. Chem. Soc.* 1957, 3727-3732). 니코틴아미드 리보시드의 보다 최근의 합성은 아노머적으로 순수한 물질을 브로마이드, 트리플루오로메탄술포네이트 또는 트리플루오로아세테이트 염으로서 전달하였으며, 이는 클로라이드보다 인간 소비에 덜 바람직하다.

[0197] 실시예 3: 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 · 0.9 메탄올 결정의 제조.

[0198] 상기 실시예로부터의 조 생성물 (351 g)을 1.5 L의 메탄올에 용해시킨 다음에, 625 mL의 메탄올을 진공 중에 제거하였다. 초기 결정화 실험을 위해, 이 용액을 유리 환저 플라스크에 넣고, 측면은 금속 스페클러로 긁혀졌다. 그 다음에 용액을 결정질 침전물이 형성될 때까지 수주 동안 -20℃에서 저장하였다. 결정질 고체는 자유 유동성을 유지하면서 주위 조건 하에 여과될 수 있다는 점에서 무정형 고체와 상이하였다. 그에 반해서, 무정형 고체는 주위 습도에 노출되면 필터 상에 호박색의 점착성 덩어리를 형성시켰다. 후속 제조를 위해, 메탄올 용액에 100 mg의 결정질 니코틴아미드 리보시드 클로라이드를 시딩하고, 용액을 주위 온도에서 방치하며 한편 수시간의 과정에 걸쳐 생성물이 결정화되었다. 부흐너(Buchner) 편벨 여과 장치를 사용하여, 결정을 여과하고 200 mL의 빙냉 메탄올로 세척하였다. 생성물을 필터 상에서, 1.5시간 동안 공기에 개방한 다음에, 18시간 동안 주위 온도에서 고 진공 (<1.0 mm Hg) 하에 건조시켰다. 수율은 157 g (34%)의 담황색 고체이었다. 생성물은 ¹H NMR 적분에 의하면 0.9 몰 당량의 메탄올을 함유하였다 (즉, 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 · 0.9 메탄올 결정). 이 잔존 메탄올은 <40℃에서 추가 건조시켜 제거할 수 없었다. 생성된 생성물은 니코틴아미드 리보시드 클로라이드의 생물학적 활성 형태의 무수 결정질 형태 (즉, 3-카르바모일-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-디히드록시-5-(히드록시메틸)테트라히드로푸란-2-일)피리딘-1-움 클로라이드)이었다. ¹H NMR (300 MHz, D₂O), 데이터는 에탄올로부터 단리된 형태에 대해 보고된 것들과 동일하고, 3.30 ppm에서의 추가적 공명은 0.9 당량의 CH₃OH에 상응하였다. IR (cm⁻¹) 3361, 1674, 1610, 1394, 1082, 982, 833, 792 (IR 플롯은 도 7로서 포함되어 있다). 이 생성물의 결정 특성은 편광을 사용하는 광학 현미경법에 의해 확인하였다 (도 3). X선 분말 회절 데이터는 도 4로서 포함되어 있다 (XRPD (도) -11.1, -7.1, -2.9, 1.0, 4.7, 15.2, 18.2, 21.4, 23.5, 24.9, 26.0, 27.7).

[0199] 실시예 4: <5000 ppm 에탄올을 함유하는 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 결정의 제조.

[0200] 후속 스케일-업 배치에 대한 시드로서 사용하기 위한 결정의 첫 번째 배치를 제조하기 위해, 0.9 몰 당량의 메탄올을 함유하는 100 mg의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드를 5 mL의 메탄올에 용해시킨 다음에, 용액을 10 mL의 에탄올로 희석하였다. 용액을 5 mL의 부피로 진공 중에 농축한 다음에, 5 mL의 에탄올을 첨가하였다. 용

액을 5 mL의 부피로 재차 진공 중에 농축한 다음에, 또 다른 5 mL의 에탄올을 첨가하였다. 용액을 5 mL의 부피로 세 번째로 진공 중에 농축한 다음에, 0.9 몰 당량의 메탄올을 함유하는 5-10 mg의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 결정을 첨가하였으나, 어떤 결정화도 뒤따르지 않았다. 혼합물을 3 mL로 농축하여 무정형 침전물을 수득하였다. 2 mL 분량의 에탄올을 이 혼합물에 첨가하여 침전물을 용해시켜, 용액을 수득하였다. 플라스크를 고무 격막으로 덮고 4일 동안 주위 온도에서 방치하였다. 용매를 결정으로부터 경사 분리한 다음에, 이들 결정을 진공 중에 건조시켜 15 mg의 밝은 황갈색 반구체를 수득하였다. 이러한 물질을 사용하여 즉시 후속적인 결정체를 시딩하였다.

[0201] 0.9 몰 당량 메탄올을 함유하는 75 g 분량의 결정질 니코틴아미드 리보시드 클로라이드를 100 mL의 물에 용해시켰다. 이 용액을 소용돌이치게 하면서 2.0 L의 에탄올로 희석한 다음에, 이를 주위 온도에서 5분 동안 방치하였다. 그 다음에, 용액에 50 mg의 무수 니코틴아미드 리보시드 클로라이드 결정을 시딩하였다. 혼합물을 주위 온도에서 15시간 동안 방치한 다음에, 결정질 생성물을 부호너 편벨을 사용하여 여과하고, 100 mL의 에탄올로 세척한 다음에, 필터 상에서, 계속 흡입하면서 건조시키고, 1.5시간 동안 공기에 개방하여, 43.2 g의 밝은 황갈색 결정을 수득하였다. 상청액을 500 mL로 40℃에서 진공 중에 농축한 다음에, 생성된 현탁액을 주위 온도에서 2.25시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 100 mL의 에탄올로 세척한 다음에, 필터 상에서 건조시켜 12.8 g의 추가적 생성물을 수득하였다. 총 수율은 56 g의 니코틴아미드 리보시드 클로라이드이었다.

[0202] D₂O 용액 중의 ¹H NMR 분석은 이 생성물은 메탄올을 전혀 함유하지 않았고, <5000 ppm의 잔존 에탄올을 함유한 것으로 제시하였다 (도 9). ¹H NMR 분석 (d₆-DMSO)은 이들 결정이 무수인 것으로 제시하였다 (도 10). 이 생성물의 결정 특성은 편광을 사용하는 광학 현미경법에 의해 확인하였다 (도 5). 50 mg 분량의 이러한 물질이고 진공 (<1.0 mm Hg) 하에 몇 48시간 동안 주위 온도에서 건조시켰다. 결정은 명확한 용점을 제시하지 않았다. 물질은 <1 mm Hg에서 100℃에서 17분 이내에 녹지 않으면서 완전히 분해되었다. (가열 기간 후에 D₂O 용액 중의 ¹H NMR 스펙트럼 분석에 의해 분해가 확인되었다.) 그에 반해서, 샘플을 1시간 동안 80℃ 및 <3% 분해율로 <1 mm Hg에서 가열할 수 있을 것이다. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 9.63 (s, 1H, H₂), 9.31 (d, 1H, J = 5.9 Hz, H₄), 9.01 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, 1.0 Hz, H₆), 8.32 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, 5.9 Hz, H₅), 6.29 (d, 1H, J = 3.9 Hz, H_{1'}), 4.55 (t, 1H, J = 3.9 Hz, H_{2'}), 4.50 (m, 1H, H_{4'}), 4.38 (t, 1H, J = 3.9 Hz, H_{3'}), 4.08 (dd, 1H, J = 12, 3 Hz, H_{5'}), 3.93 (dd, 1H, J = 12, 3, Hz, H_{5'}); ¹³C NMR (75 MHz, D₂O) δ 165.8(C₇), 145.6(C₆), , 142.6(C₄), 140.4(C₂), 133.9(C₃), 128.4(C₅), 99.9(C_{1'}), 87.6(C_{4'}), 77.4(C_{2'}), 69.7(C_{3'}), 60.1(C_{5'}); IR (cm⁻¹) 3299, 1700, 1398, 1080, 982, 887, 795 (도 8 참조). XRPD (도) 14.2, 17.1, 20.5, 22.7, 23.8, 25.1, 26.8, 34.2 X선 분말 회절 (XRPD) 데이터는 도 6으로서 포함되어 있다. XRPD는 단지 미량의 잔존 용매가 존재하는 니코틴아미드 리보시드 클로라이드의 결정질 형태에 대한 뚜렷한 특징으로서의 역할을 한다.

[0203] 실시예 5: NR 클로라이드는 피부 섬유모세포에서 NAD를 증가시킨다.

[0204] 성인 인간 피부로부터 유래된 인간 초대 피부 섬유모세포 (HDFa, 라이프 테크놀로지스(Life technologies), 뉴욕주 그랜드 아일랜드, 계대 2-4)를 저 혈청 성장 보충제(Low Serum Growth Supplement) (LSGS) (라이프 테크놀로지스)로 보충된 배지 106 (라이프 테크놀로지스)에서 성장시키고 각각의 웰에서 1 ml의 배양 배지 및 웰당 2 x 10⁵ 개 세포에서의 밀도로 12-웰 플레이트에서 시딩하였다.

[0205] NR 클로라이드 (MW: 322.742, GSK3002633B)의 스톡 용액을 100 mM의 물에서 새로 제조하였다. 6시간 및 24시간 동안 도 5에 제시된 바와 같이 상이한 농도의 NR 클로라이드로 세포를 처리하고, 5 mM EDTA를 함유하는 PBS로 2회 세척한 다음에, 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 (NAD)를 측정하였다.

[0206] 요약하면, 아세트니트릴 (ACN) 용해 완충제 (암노늄 아세테이트 (50 mM) 및 90% 아세트니트릴)를 각각의 웰 (200 μl/웰)에 첨가하여 저속으로 배양 플레이트 진탕기 상에서 부드럽게 회전시킴으로써 5-10분 동안 실온에서 세포를 용해시켰다. 효소 마스터 믹스 (75 mM HEPES pH7 완충제 (라이프 테크놀로지스) 중, 300 μM의 5-아미노-(3,4'-비피리딘)-6(1H)-온 (이남리논(Inamrinone)) (시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)), ADP 리보실 시클라제 (ADPR 시클라제)에 대한 기질) 및 30 nM ADPR 시클라제 (시그마, 미주리주 세인트 루이스))를 용해된 세포 (400 μl의 효소 마스터 믹스/웰)에 첨가하였다. 효소 반응을 ~30분 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션의 종료시, 각각의 웰로부터의 반응 용액의 상청액 (200 μl)을 96-웰 플레이트의 각각의 웰로 옮기고 플레

이트 판독기 (스펙트라 맥스플러스(Spectra Maxplus), 몰레큘라 디바이시스(Molecular Devices), 캘리포니아주 서니베일)를 사용하여 405 nm에서 96-웰 플레이트에서 흡광도를 2회 판독하였다. 2:1의 비율로 효소 마스터 믹스와 ACN 추출 용액의 혼합물을 블랭크 참조로서 사용하였다. 단리된, 화학적으로 순수한 NAD (시그마)를 양성 대조군으로 사용하였다. 다른 NAD 검정은 관련 기술분야에 공지되어 있거나 달리 키트로서 공개적으로 이용가능하다 (예를 들어, 문헌 [Neubert, D., et al., *Biochim. Biophys. Acta*, **1964**, 92, 610-12; Emanuelli, M., et al. *J. Chromatog. B*, **676**, 13-18; 및 NAD/NADH Cell-Based Assay Kit by Cayman Chemical] 참조).

[0207] 도 16에 제시된 결과는 NR 클로라이드 염이 피부 섬유모세포에서 세포 내 NAD 수준을 용량 의존적으로 증가시킨다는 것을 입증한다.

[0208] **등가물**

[0209] 본 발명은 특히 니코틴아미드 리보시드 NAD 전구체 화합물, 및 그의 염 및 사용 방법을 제공한다. 본 발명의 구체적 실시양태가 논의되어 있지만, 상기 명세서는 예시적인 것이며, 제한적이지 않다. 본 발명의 많은 변형은 본 명세서를 검토하면 통상의 기술자에게 명백해질 것이다. 본 발명의 전체 범주는 청구범위를 그의 전체 등가물 범주와 함께, 그리고 명세서를 이러한 변형들과 함께 참조함으로써 결정되어야 한다.

[0210] **참조로 포함**

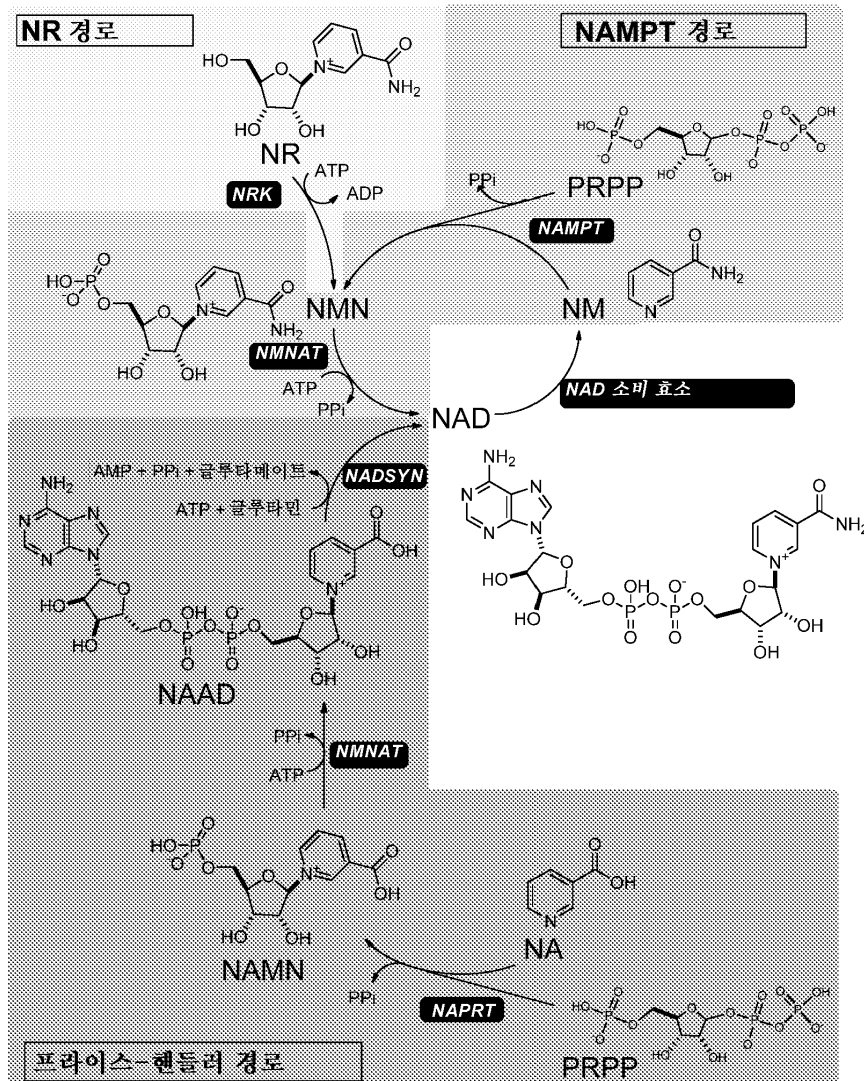
[0211] 하기에 열거되는 항목을 포함한 본원에 언급된 모든 공개물 및 특허는, 각각의 개별 공개물 또는 특허가 구체적으로 그리고 개별적으로 참조로 포함되는 것으로 나타낸 경우와 같이, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 상충되는 경우에, 본원의 임의의 정의를 포함하여 본원이 우선할 것이다.

[0212] 또한, 미국 게놈 연구소 (TIGR; www.tigr.org) 및/또는 미국 국립 생물 정보 센터 (NCBI; www.ncbi.nlm.nih.gov)에 의해 유지되는 것들과 같은 공개 데이터베이스의 등재와 연계되어 있는 수탁 번호를 인용하는 임의의 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드 서열은 그 전체가 참조로 포함된다.

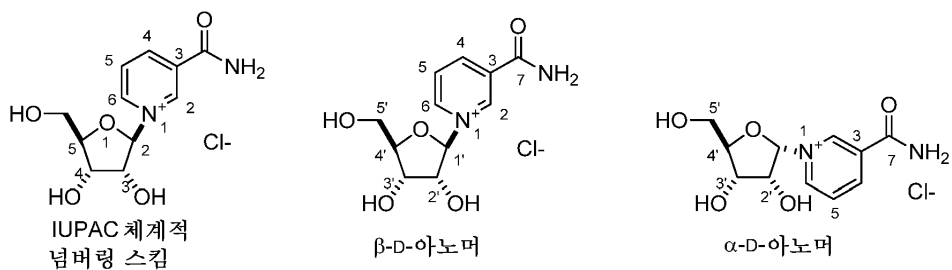
[0213] 또한, 참고 문헌으로 다음이 포함된다: PCT 공보 WO2005/002672; 2004/016726; WO 2006/086454; 및 WO 2006/105440.

도면

도면1

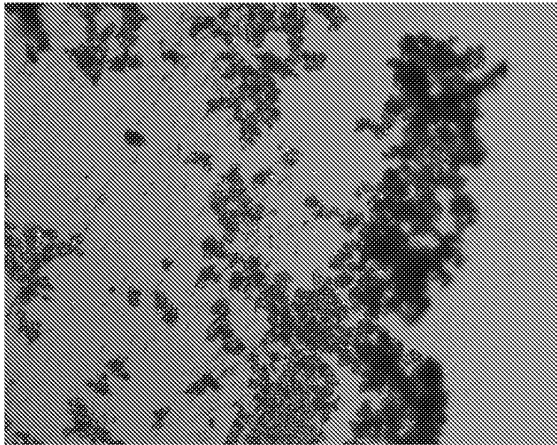


도면2

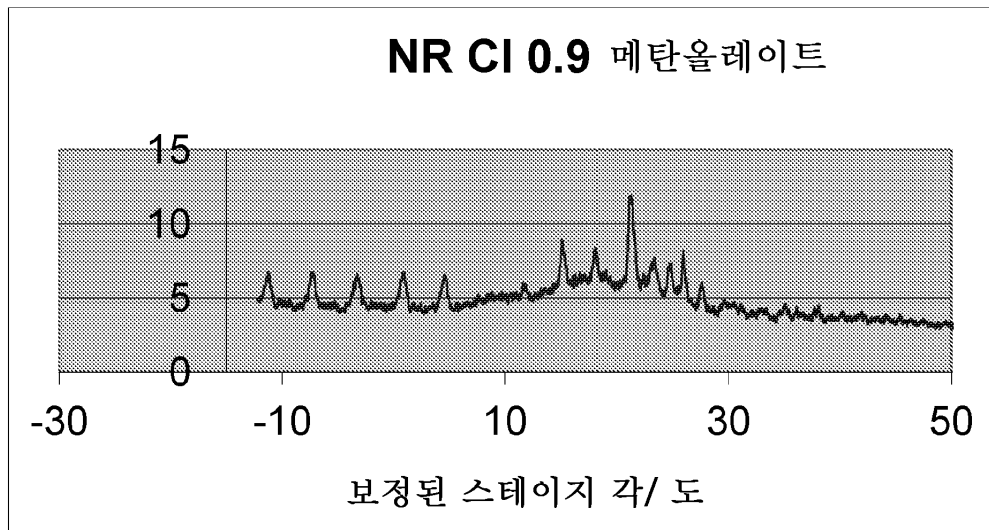


통상의 넘버링 스킴

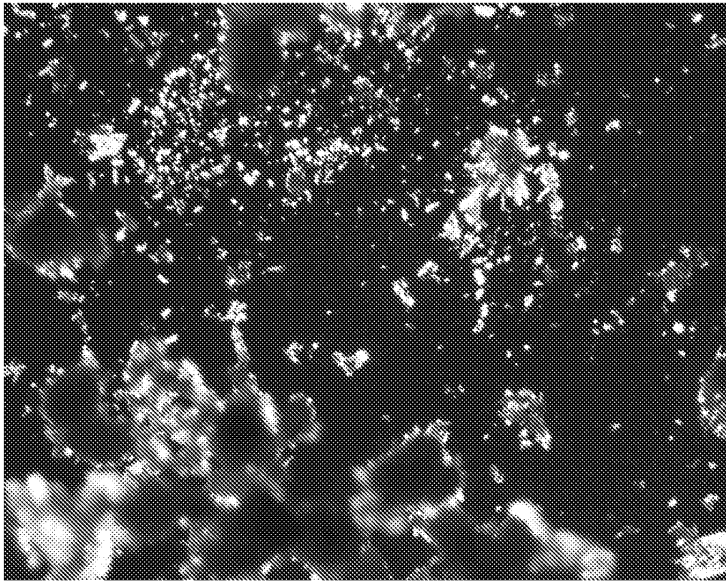
도면3



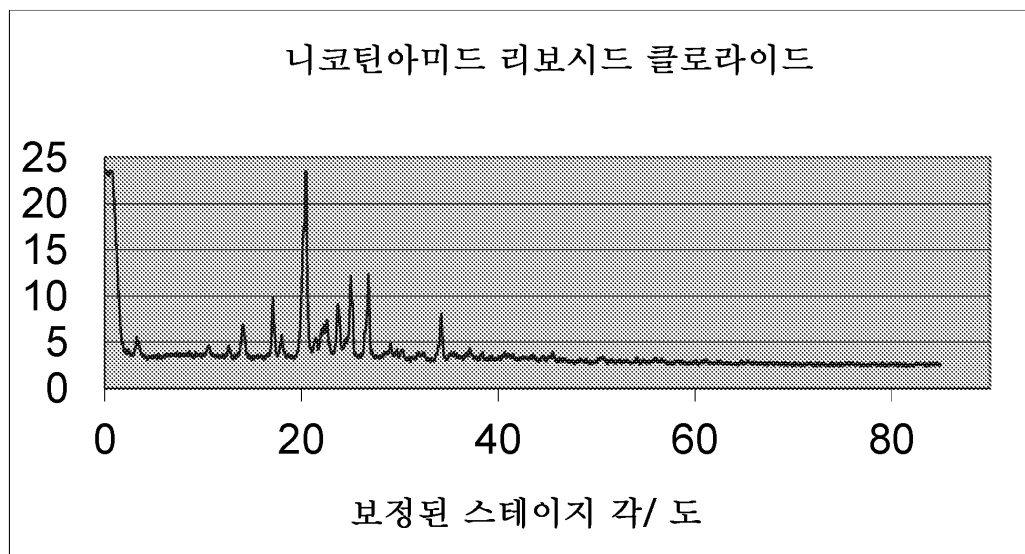
도면4



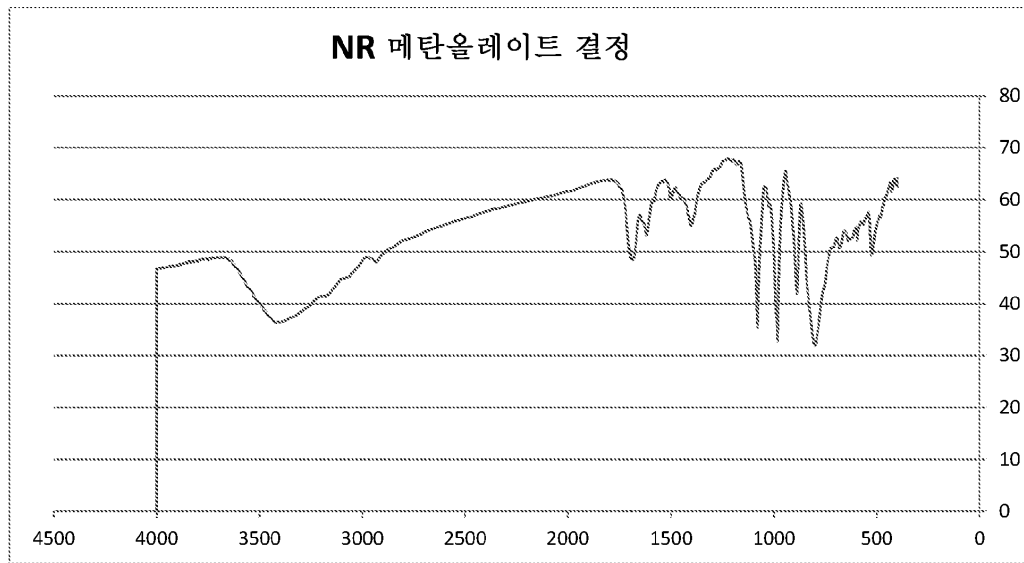
도면5



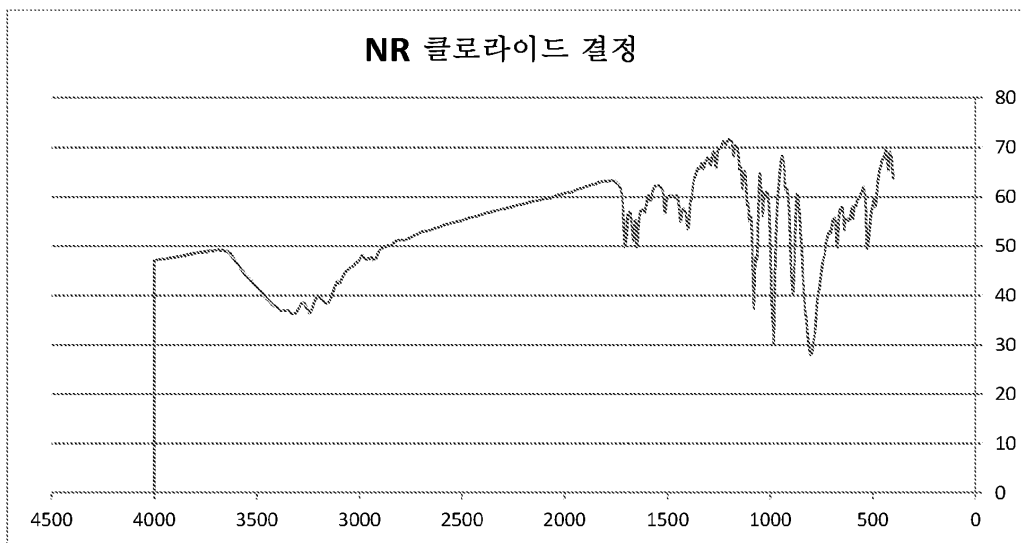
도면6



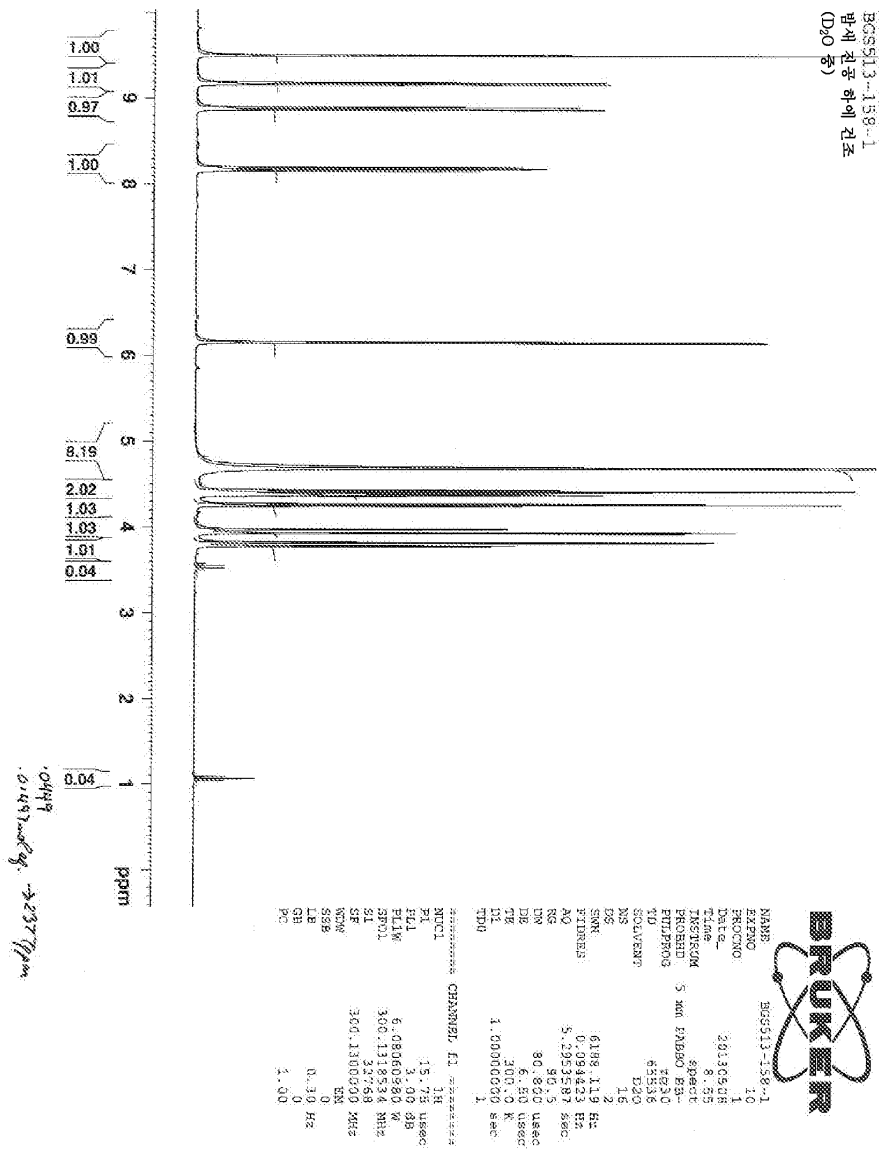
도면7



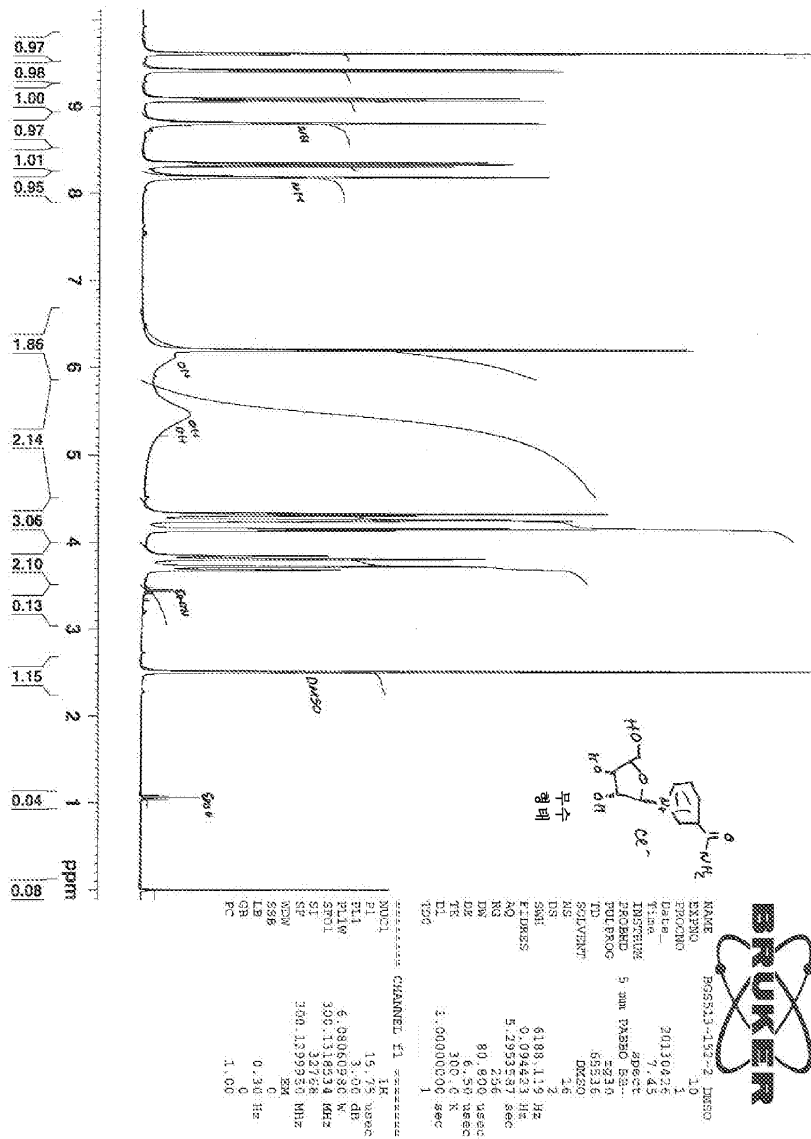
도면8



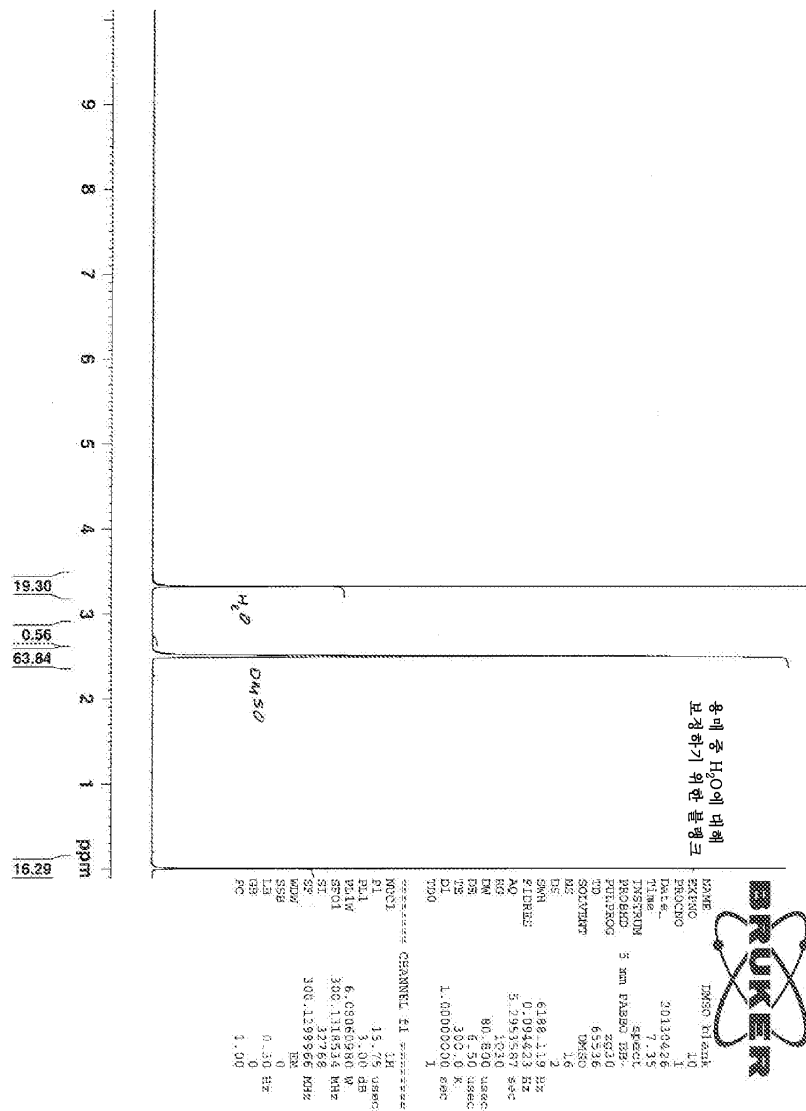
도면9



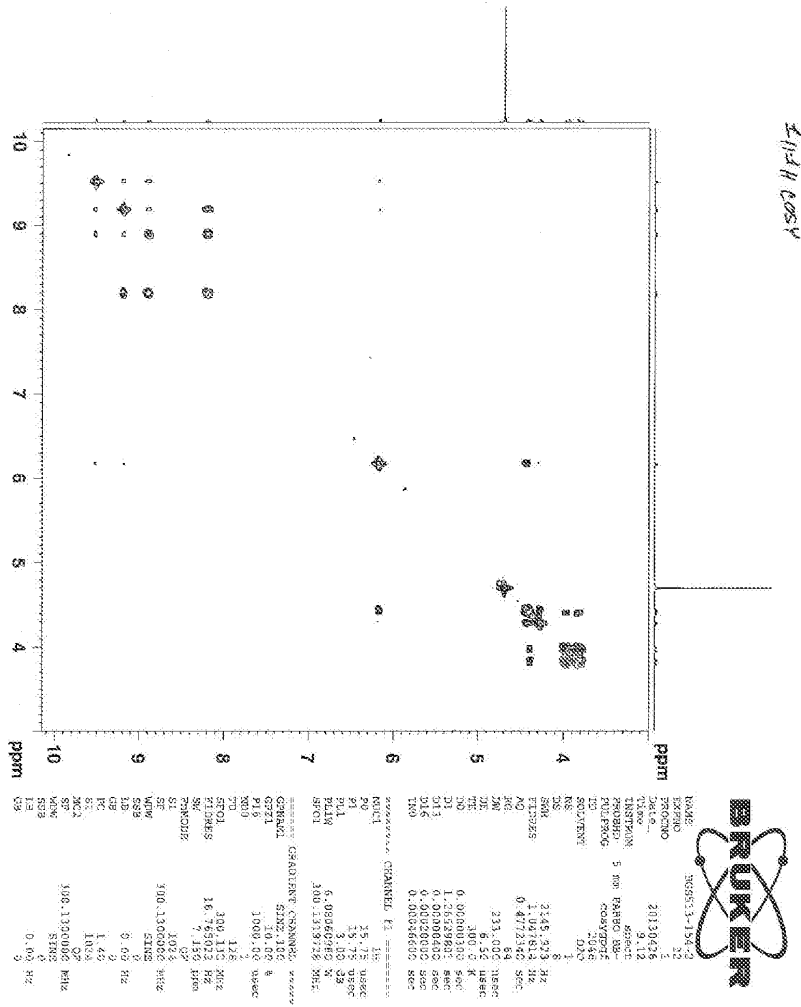
도면10



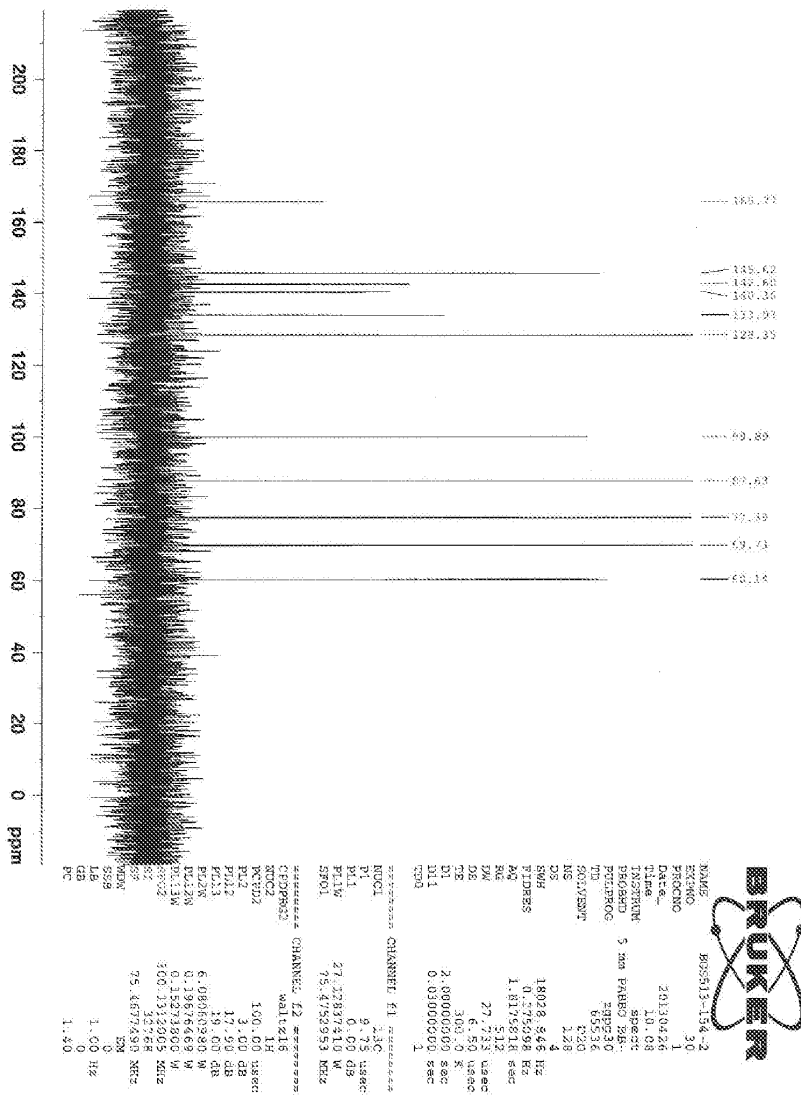
도면11



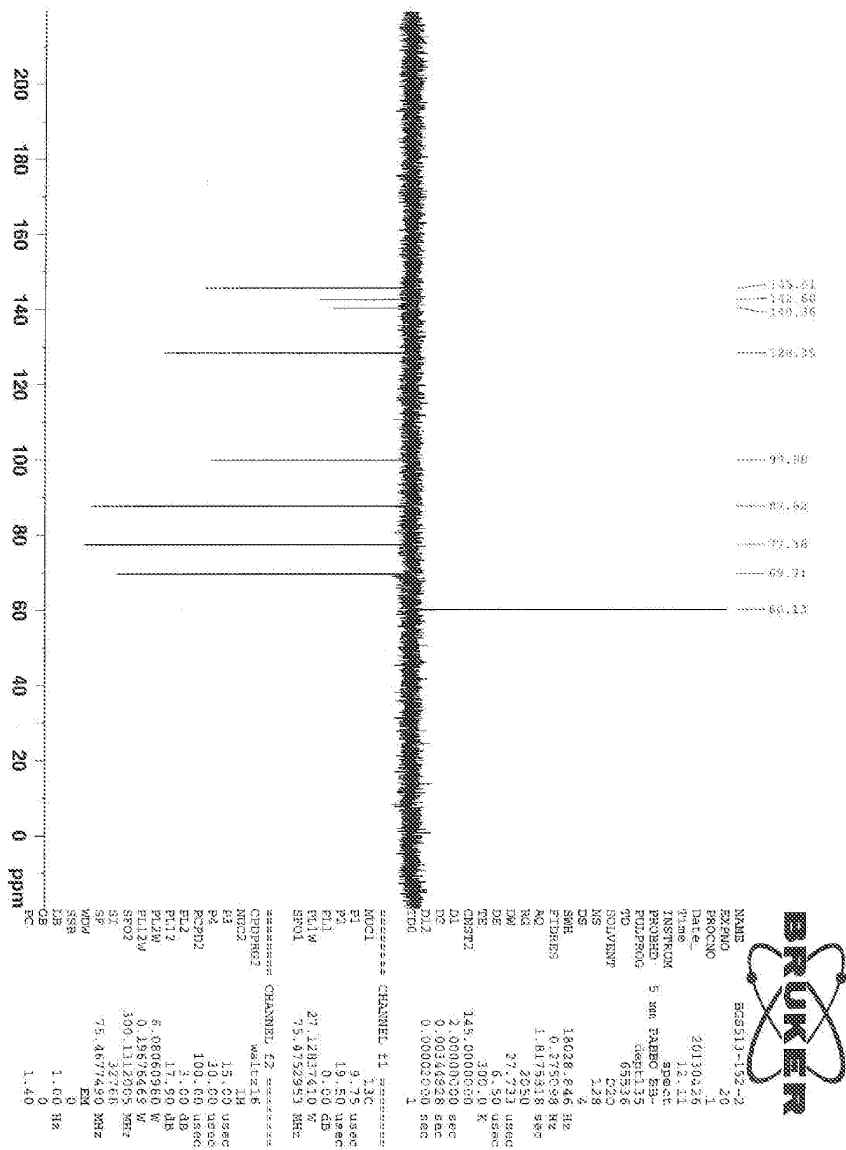
도면12



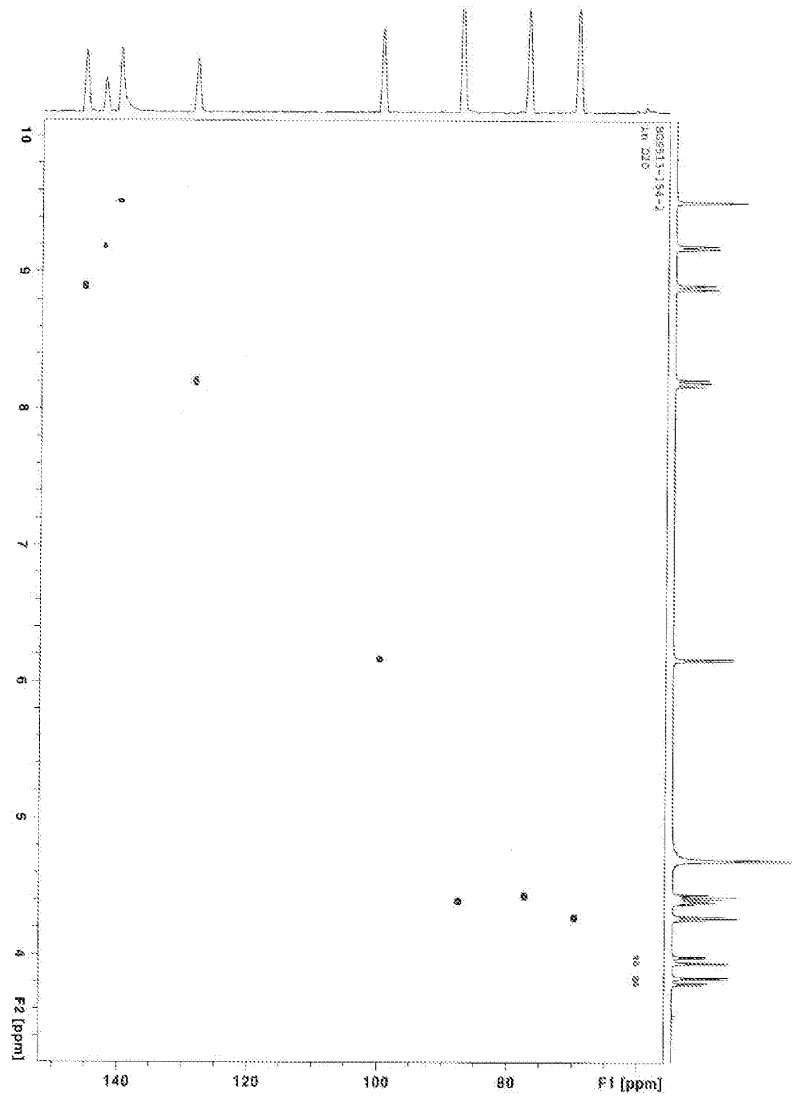
도면13



도면14



도면15



1H NMR 스펙트럼

도면16

