



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0129909
(43) 공개일자 2018년12월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/485 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/485 (2013.01)

A61P 1/16 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2018-7031996

(22) 출원일자(국제) 2017년04월20일

심사청구일자 2018년11월02일

(85) 번역문제출일자 2018년11월02일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/028529

(87) 국제공개번호 WO 2017/184819

국제공개일자 2017년10월26일

(30) 우선권주장

62/326,435 2016년04월22일 미국(US)

62/395,436 2016년09월16일 미국(US)

(71) 출원인

타이완제이 파마슈티컬스 컴퍼니 리미티드

대만 30261 신주 카운티 주베이 시티 쑹이 로드
섹션 2 넘버 2 신주 바이오메디컬 사이언스 파크
인큐베이션 센터 스메아 룸 디207

(72) 발명자

우 에드윈 에스씨

미국 27709 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글
파크 데이비스 드라이브 2 피오 박스 13169

치우 피터 제이.에스.

미국 98012 워싱턴주 밀 크릭 씨드 드라이브 에스
이 15428

수 메이 메이-치

대만 30261 신주 카운티 주베이 시티 쑹이 로드
섹터 2 넘버 2 룸 디207

(74) 대리인

김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 13 항

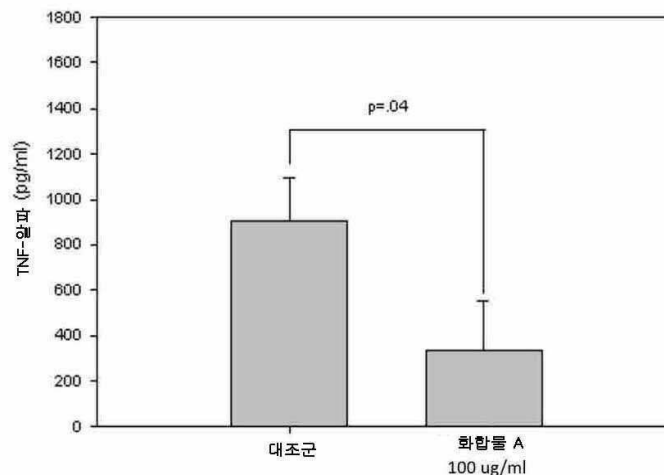
(54) 발명의 명칭 (비)알콜성 지방간염 또는 비알콜성 지방간 질환의 치료에 사용하기 위한 날메펜, 날트렉손 또는 이의 유도체

(57) 요약

본 발명은 NASH, NAFLD 및/또는 ASH의 예방 및 치료에 사용하기 위한 날메펜 및 날트렉손에서 선택된 모르피난, 및 화학식 (I)의 관련 유도체, 및 이의 약학 제형에 관한 것이다.

대표도 - 도1

LPS에 2시간 노출 후 쿠퍼 세포로부터의 TNF-알파 분비 (100 ng/ml) N=5

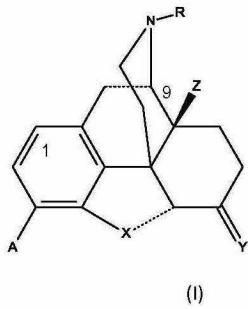


명세서

청구범위

청구항 1

NAFLD, NASH 또는 ASH를 예방 또는 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 인간 또는 동물에게 치료적 양의 하기 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 화합물은 라세미체 혼합물로서, 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염으로서 투여되는 것인 방법:



상기 식에서,

A는 OH 또는 OCH_3 이고,

R은 H, CH_3 또는 시클로프로필메틸이고,

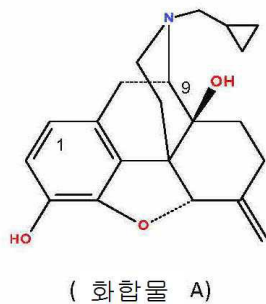
X는 산소 원자이고,

Y는 CH_2 또는 산소이고,

Z는 H 또는 OH이다.

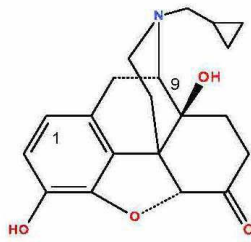
청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 구조 중 하나를 갖는 것인 방법:



청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 구조 중 하나를 갖는 것인 방법:



(화합물 B)

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화합물 A(날메펜)인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화합물 B(날트렉손)인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, NAFLD인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, NASH인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, ASH인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 약학 조성물은 경구 투여되는 것인 방법.

청구항 10

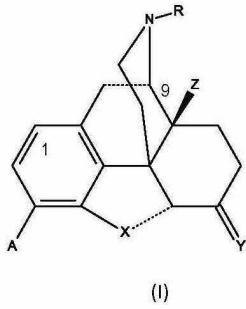
제1항에 있어서, 약학 조성물은 비경구 투여되는 것인 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 화합물은 1 mg 내지 100 mg의 1일 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 12

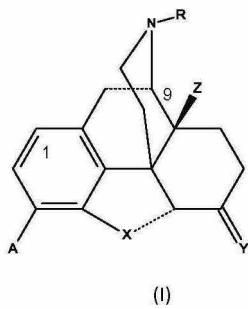
NAFLD, NASH 또는 ASH의 치료 또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한 하기 화학식 (I)의 화합물의 용도로서, 상기 화합물은 라세미체 혼합물로서, 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염으로서 투여되는 것인 용도:



상기 식에서,
A는 OH 또는 OCH₃이고,
R은 H, CH₃ 또는 시클로프로필메틸이고,
X는 산소 원자이고,
Y는 CH₂ 또는 산소이고,
Z는 H 또는 OH이다.

청구항 13

NAFLD, NASH 또는 ASH의 치료 또는 예방을 위한 하기 화학식 (I)의 화합물로서, 상기 화합물은 라세미체 혼합물로서, 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염으로서 투여되는 것인 화학식 (I)의 화합물:



상기 식에서,
A는 OH 또는 OCH₃이고;
R은 H, CH₃ 또는 시클로프로필메틸이고;
X는 산소 원자이고;
Y는 CH₂ 또는 산소이고,
Z는 H 또는 OH이다.

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

상호 참조 출원

[0001]

- [0002] 본 출원은 미국 가특허 출원 번호 62/326,435(2016년 4월 22일 출원) 및 62/395,436(2016년 9월 16일 출원)을 우선권으로 주장하며, 이의 내용은 본원에 참고 인용된다.
- [0003] **본 발명의 배경**
- [0004] 본 발명은 모르피난의 새로운 사용 방법에 관한 것이다. 본 발명은 날트렉손 또는 17-시클로프로필메틸-4,5 α -에폭시-6-옥소모르피난-3,14-디올, 및 날메펜 또는 17-시클로프로필메틸-4,5 α -에폭시-6-메틸렌모르피난-3,14-디올, 또는 날메펜 및 이의 유사체, 및 이의 약학 제형, 및 NASH(비알콜성 지방간염(steatohepatitis)), NAFLD(비알콜성 지방간 질환) 및 ASH(알콜성 지방간염)의 예방 및 치료를 위한 이의 용도에 관한 것이다.
- [0005] PCT 공개 WO 03/097608에서, 본 발명자들은 날트렉손 및 날메펜을 포함하는 오피오이드 및 오피오이드 유사 화합물의 다수의 새로운 약학 용도를 기술하였다. PCT 공개 WO 2006029167에서, 본 발명자들은 17-시클로프로필메틸-4,5 α -에폭시-6-메틸렌모르피난-3,14-디올의 다수의 새로운 약학 용도를 기술하였다.
- [0006] 중추 신경계의 신경변성 질환 연구의 최근 진전으로는 오피오이드가 미세아교세포에서 그리고 면역 관련 신경변성[*Adv. Exp. Med. Biol.* **1996**, 402: 29-33; *Mov. Disord.* **1997**; *12*: 855-858] 및 신경성 동통[*Hutchinson MR, et al. Eur J Neurosci.* **2008**; *28*:20-299]의 매개 중에 전염증성 사이토카인, 자유 라디칼 및 아라키돈산 대사물질 등의 염증 인자의 발현을 조절하는 역할을 할 수 있는 것이 밝혀졌다. 중국 특허 출원(CN102048733)에서는 주사를 통한 고지방 식이요법으로 지방간의 치료를 위한 날메펜의 용도를 청구한다.
- [0007] 이 출원에서, 본 발명자들은 날메펜 및 날트렉손이 NAFLD, NASH 및 ASH의 예방 및 치료에 있어서의 이의 효능이 입증된 것을 개시한다.
- [0008] 본 발명은 NAFLD에서의 염증성 간 손상 및 이의 NASH로의 진행을 예방하는 방법을 제공한다.
- [0009] 최근 비만 및 대사 증후군의 유행은 서양 사회에서 만성 간질환의 주요 원인으로 간주되는 것으로서 NASH의 증가된 만연에 기여하였다(*Clark, J.M., et al., Nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology*, **2002**; *122*: 1649-1657). NASH는 미국인의 2-5%에 영향을 주고 있다. 추가 10-20%의 미국인이 간 지방을 갖고 있지만, 염증이나 간 손상은 없으며, 그 병태는 "지방간"으로 지칭된다. 간에 지방이 있는 것이 정상은 아니지만, 그 자체로는 해를 입히거나 영구적인 손상을 거의 주지 않는다. 혈액 검사 결과 또는 간 스캔을 기초로 지방이 의심되는 경우, 이 병태는 비알콜성 지방간 질환(NAFLD)으로 지칭된다. 이 경우 간 생검을 수행하면, 일부 사람은 NASH가 있지만, 나머지는 단순 지방간을 갖고 있다는 것을 보여준다. NASH 또는 NAFLD는 각각 ASH(알콜성 지방간염) 또는 ALD(알콜성 간 질환)와 유사하지만 알콜을 거의 또는 전혀 섭취하지 않는 사람에서 발생한다 [*Ludwig, J., et al., Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc*, **1980**; *55*: p. 434-438].
- [0010] NASH의 근본적인 원인은 불명확하지만, 인슐린 저항, 지방 세포에 의한 독성 염증성 단백질(사이토카인) 분비 및 간세포 내 산화 스트레스(세포 열화) 등의 여러 가지 요인들이 NASH의 이환율에 영향을 미칠 수 있다 (<http://digestive.niddk.nih.gov/ddiseases/pubs/nash>).
- [0011] 지방간 질환의 발병 및 진행의 원인이 되는 정확한 메카니즘은 명확하지 않다. 몇몇 연구들은 간 지방증이 내독소혈증 등의 후속 스트레스가 있을 경우 동물에 더 큰 손상을 입힌다는 것을 입증하였다. 지방증에서 지방간염으로의 전이(NAFLD에서 NASH로 진행)는 산화 스트레스 또는 내독소혈증 등의 "두번째 타격"에 의존한다는 것이 광범위하게 허용되고 있다(Wanless IR, Shiota K. *The pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and other fatty liver diseases: a four-step model including the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis. Semin Liver Dis.* **2004**; *24*:99-106; Duvnjak M, et al. *Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol.* **2007**; *14*:13:4539-4550). 진행은 첫번째 타격이 간세포 내 지질 축적(지방증)인 "두번째 타격" 메카니즘의 일부로서 발생한다는 것이 현재 일반적으로 허용된다(Day CP, James OF. *Steatohepatitis: a tale of two "hits"?* *Gastroenterology* **1998**; **114**: 842-845; Sanches SC et al. *Nonalcoholic Steatohepatitis: A Search for Factual Animal Models. Biomed Res Int.* **2015**; *2015*:574832). 두번째 타격은 산화성, 내독소혈증 또는 염증성 스트레스인 것으로 추정된다. 반복되는 스트레스로 염증성 반응이 증가되면 간 손상 및 섬유증 개시를 초래한다. 지방간 질환에 대한 확정적 치료는 체중 감소 및 인슐린 감수성 수복을 통한 지방증의 전환이지만, 이는 수많은 경우에 완전하지도 실용적이지도 않다.
- [0012] 현재, 지방간 질환 및 NASH 또는 ASH에 대한 FDA 승인된 치료는 없다. NASH 환자의 임상 평가에서의 실험적 접근

근법에는 항산화제(예, 비타민 E), 셀레늄 및 베타인과, 새로운 항당뇨성 약제를 포함한다. 특정 약물 요법에 대한 필요성은 이제 임상적, 제약 업계 및 규제기관에 의해 인정되고 있으며, 환자에 의해 크게 기대되고 있다. 결과는 NASH의 간접적 개발된 제품(예, 피오글리타존 또는 메트포르민), 또는 이 질환에서 간 손상 경로 중 하나 또는 여러가지를 교정하는 것을 목표로 하는 NASH에 특이적으로 개발되고 테스트된 분자에 대한 제네릭, 비특이적 간보호제(예, 펜톡시필린, 우르소데옥시콜산 또는 항산화제)로부터 확실한 거리를 두고 있다. 2개의 가장 진보된 분자, 오베티콜산 및 엘라피브라노는 간 조직학을 개선시키는 데 고무적인 결과를 보여주었다. 두 화합물은 모두 간 섬유증을 개선시키는 오베티콜산 및 혈당과 지질 프로파일을 개선시키는 엘라피브라노를 함유하여 NASH를 제거하는 것으로 여겨진다[Ratzliff V., *Novel Pharmacotherapy Options for NASH. Dig Dis Sci. 2016 Mar 22. (Epub ahead of print)*].

[0013] 메티오닌-콜린-결핍(MCD) 식이 마우스 모델은 상기 기술된 NASH의 잘 허용된 모델이다(cf. Rivera CA, et al. 2007; Sanchez SC et al. *Nonalcoholic Steatohepatitis: A Search for Factual Animal Models. Biomed Res Int. 2015; 2015:574832*). 결과적으로, MCD 식이 마우스는 NAFLD/NASH에 대한 화합물의 간보호 효과를 테스트하는데 광범위하게 사용되었다.

[0014] 날메펜은 MCD 래트 모델에서 염증성 간 손상 후, LPS에 의한 두번째 타격을 예방하는 효능을 입증하였다.

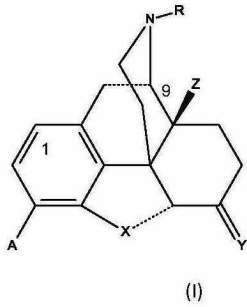
[0015] **알콜성 간 질환(ALD)** 알콜성 간 질환(ALD)은 전세계적으로 간과 관련된 이환율 및 사망률의 주요 원인이다(Arsene et al. *Hepatol Int. 2016; 10:538-552*). ALD의 임상적 및 병리학적 스펙트럼은 알콜성 지방간 질환(알콜성 지방증)에서 간경변에 이른다(Saberi et al. *J Clin Translat Hepatol. 2016; 4:113-122*). ALD는 알콜 유도 지방증(소수포성, 대수포성), 알콜성 지방간염(ASH) 및 알콜성 간경변으로 나눌 수 있다. ALD의 병리학은 NAFLD/NASH의 것과 유사하다. ALD 및 NAFLD는 병리학적으로 유사한 스펙트럼을 갖고, 임상적 환경에서 공존하는 것으로 기술되어 왔다(Toshikuni et al *World J Gastroenterol 2014; 20:8393-8406*; Brunt and Tiniakos. *World J Gastroenterol 2010; 16:5286-5296*). 알콜의 급성 및 만성 섭취는 동물 모델 및 인간에서 내독소의 문맥(portal) 및 전신 수준의 강력한 상승으로 이어진다(Parlesak et al. *J Hepatol 2000; 32:742-747*). 내독소는 항생제에 의한 그람 음성 미생물상의 제거 후 알콜성 간 손상의 유의적인 감소에 의해 입증된 알콜성 간 질환의 간 손상, 및 장기간의 에탄올 노출에 따른 LPS 유도 간 손상에 대한 민감성의 중요한 매개체이다. 내독소의 상승은 주로 두가지 메커니즘에 의해 유발되는 것으로 보인다. 첫째, 알콜 소비는 상부 위장관에서 박테리아 과증식에 의한 장내 미생물상의 변화를 초래한다(Hauge et al. *Digestion 1997; 58:591-595*). 둘째, 알콜 섭취는 장내 상피 장벽을 파괴하여 투과성을 증가시킴으로써 증가된 수준의 LPS가 문맥 순환계로 진입하는 것으로 알려져 있다(Bjarnason et al. *Lancet 1984; 1:179-182*). 쿠퍼(Kupffer) 세포는 에탄올 유도 간 손상에서 LPS의 중요한 세포 표적으로 확립되었다(Adachi et al. *Hepatology 1994; 20:453-460*). ALD의 실험 모델은 장내 장벽을 가로지르는 박테리아 생성물의 문맥 순환계로의 전위가 간에서 염증 반응을 촉발시키고 지방간염을 유발한다는 것을 밝혀냈다. ASH를 관리하는 가장 효과적인 수단은 알콜성 환자에 의한 알콜 절제이다. 스테로이드는 중증의 ASH의 치료에 단기간의 효과가 다소 있지만, 수많은 부작용으로 인해 장기간의 효과는 불분명하다. 결과적으로, ASH에 대한 효과적인 치료적 중재에 대한 발견 노력에 초점을 맞추는 필요가 시급하다.

발명의 내용

[0016] **본 발명의 요약**

[0017] 본 발명은 NASH(비알콜성 지방간염), NAFLD(비알콜성 지방간 질환) 및 ASH(알콜성 지방간염)의 예방 및 치료를 위한, 모르피난 화합물 및 이의 약학 제형, 및 이의 용도에 관한 것이다.

[0018] 본 발명은 NAFLD, NASH 및 ASH 또는 병태의 치료에서의 또는 상기 병태의 치료를 위한 약제를 제조하기 위한 하기 화학식 (I)에 따른 모르피난 화합물의 용도에 관한 것이다:



[0019]

[0020]

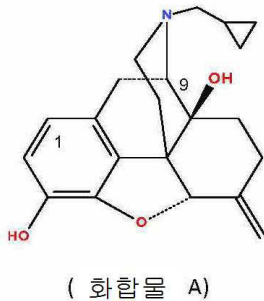
상기 식에서,

[0021]

A는 OH 또는 OCH₃일 수 있고; R은 H, CH₃ 또는 시클로프로필메틸일 수 있고; X는 산소 원자이고; Y는 O 또는 CH₂이고; Z는 H 또는 OH일 수 있다. 화학식 (I)에 따른 화합물은 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 이의 약학적으로 허용되는 염일 수 있다.

[0022]

화학식 (I)은 하기 구조 중 하나 등의 구조일 수 있다:



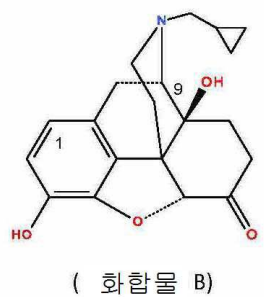
[0023]

[0024]

특히 바람직한 것은 화합물 A(날메펜)이고, 화합물 (I)에서, A는 OH이고, R은 시클로프로필메틸이고, X는 O이고, Y는 CH₂이고, Z는 OH이다.

[0025]

화학식 (I)은 하기 구조 중 하나 등의 구조일 수 있다:



[0026]

[0027]

특히 바람직한 것은 화합물 B(날트렉손)이고, 화합물(I)에서, A는 OH이고, R은 시클로프로필메틸이고, X는 O이고, Y는 O이고, Z는 OH이다.

도면의 간단한 설명

[0028]

도 1에는 쿠퍼 세포에서의 TNF- α 분비의 감소가 도시된다.

도 2에는 쿠퍼 세포에서의 LPS 유도된 p38 MAP 키나아제 인산화의 감소가 도시된다. 5분 및 20분에 p38 MAP 키나아제 인산화를 모니터링하였음; 100 ng/mL로 화합물 A(A = 화합물 A) 투약; n = 3회 반복.

도 3은 NASH의 STAM 모델로부터의 간의 HE 염색된 절편의 대표 현미경 사진을 도시한다. 부양(Bouin) 용액 중에 미리 고정된 간 조직의 파라핀 블록으로부터 절편을 절단하고, 이를 릴리-마이어 헤마톡실린 및 에오신 용액으로 염색하였다. 클라이너(Kleiner)의 기준에 따라 NAFLD 활성 점수(NAS)를 계산하였다(Kleiner et al, 2005).

도 4a 및 4b에는 NASH의 STAM 모델에서의 시리우스 레드 양성 면적(%)이 도시된다. a) 대표 시리우스 레드 현미경 사진. 콜라겐 침착을 가시화하기 위해, 피크로-시리우스 레드 용액(Waldeck, 독일 소재)을 사용하여 부양 고정된 좌측 간 절편을 염색하였다. b) 섬유증 면적의 정량 분석을 위해, 200배 배율로 디지털 카메라(DFC295; Leica, 독일 소재)를 사용하여 중심 정맥 주변에서 시리우스 레드 염색된 절편의 명시야 이미지를 캡처하고, ImageJ 소프트웨어(National Institute of Health, 미국 소재)를 사용하여 5개 시야/절편에서의 양성 면적을 측정하였다. 각 처리 군에 대한 개별 값 및 평균 \pm SEM이 제시된다.

도 5에는 지방증 간을 가진 래트에서의 간 손상의 용량 의존적 예방이 도시된다. 20 mg에서의 실험은 도 6에 도시된 바와 같이 $n = 5$ /군으로 반복하고, 도 5에서와 동일한 결과를 얻는다.

도 6에는 20 mg/Kg에서 지방증 간을 가진 래트에서 간 손상의 용량 의존적 예방이 도시된다($N =$ 화합물 A).

도 7에는 조직병리학적 실험으로부터 화합물 A/LPS 처리된 래트의 이 실험에 의해 평가된 간 장애가 도시된다. 조직병리학은 화합물 A가 대조군에 비해 처리된 래트에서 간 지방 축적을 방지하는 것을 나타낸다. 도 7에는 LPS 처리된 지방간 장애로부터 화합물 A에 의한 지방증의 개선 및 간 장애의 개선이 있는 것을 나타낸다. 도 7에서, a) 좌측 상단[대조군(MCD 처리된 래트)]: 약간의 소수포성 지방증과 대수포성 지방증이 있는 것을 나타냄; b) 좌측 하단[MCD 및 화합물 A 처리된 래트]: 약간의 문맥주변 만성 염증(약한 비특이적 만성 간염); c) 우측 상단: MCD + LPS 처리된 래트: 검은점(화살표)은 염증 간세포이고; 밝은 음영 지역(직사각형)은 괴사를 나타냄. 출혈 및 문맥주변(구역 1) 괴사가 존재함. 유의적인 울혈 또는 구성의 손실은 없고; d) 우측 하단[MCD + LPS + 화합물 A 처리된 래트]: 약간의 문맥주변 만성 염증.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0029] 본 발명에 따라 생성된 치료 또는 약제는 NASH(비알콜성 지방간염), NAFLD(비알콜성 지방간 질환) 및/또는 알콜성 지방간염(ASH)을 예방 또는 치료하기 위한 것을 포함한다.
- [0030] 본 발명의 다른 실시양태에 따르면, 본 발명은 NASH, NAFLD 및/또는 ASH를 예방 또는 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 구체화된 화합물 중 하나 이상을 포함하는 약학 조성물을, 이를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 상기 및 다른 양태는 본원에 기술된 다른 실시양태와 관련하여 보다 상세하게 기술된다. 본 발명은 상이한 형태로 구체화될 수 있고 본원에 제시된 실시양태로 한정되는 것으로 해석되어서는 안되는 것을 알아야 한다. 오히려, 그러한 실시양태는 본 개시내용이 철저하고 완전하게 되도록 하고 당업자에게 본 발명의 범위를 충분히 전달하도록 제공된다.
- [0031] 본원에서 본 발명의 설명에서 사용된 용어는 특정 실시양태만을 설명하기 위한 것이며 본 발명을 한정하려는 것이 아니다. 본 발명의 설명 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥상 달리 제시되지 않는 한 복수 형태를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0032] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.
- [0033] 본원에 인용된 모든 공개, 특허 출원, 특허 및 다른 참고문헌은 참고문헌이 제시된 문장 및/또는 문단과 관련된 교시에 대해 그 전문이 참고 인용된다.
- [0034] 본원에 사용된 용어 "오피오이드"는 작용제 및 길항제 활성을 포함하는, 아편 또는 몰핀 유사 특성을 나타내는 화합물에 관한 것이고, 상기 화합물은 뇌 및 다른 조직에서 입체특이적 및 포화성 결합 부위와 상호작용할 수 있다. 약리학적 특성에는 앞서 가면, 호흡 억제, 기분 변화 및 의식 상실 없는 정신 혼탁이 포함되었다. 본원에 사용된 용어 "오피오이드 유사"는 공지된 오피오이드 화합물에 대해 구조 및/또는 약리학적 프로파일에 있어 유사한 화합물을 나타낸다.
- [0035] 본원에 사용된 "치료하다" 또는 "치료하는"은 환자의 병태(예, 하나 이상의 증상)에서의 개선, 병태 진행의 지연, 질병 개시의 예방 또는 지연 등을 비롯한 질병에 걸린 환자에게 이득을 부여하는 임의 유형의 치료를 나타낸다.
- [0036] 본원에 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용되는" 성분(예, 염, 담체, 부형제 또는 희석제)은, 치료의 필요성 및 질병의 중증도의 측면에서 과도하게 해로운 부작용 없이, 화합물 또는 조성물이 본원에 기술된 치료를 달성하기 위해 환자에게 투여하기에 적당한 것을 의미한다.
- [0037] 본원에 사용된 용어 "예방", "예방하다" 또는 "예방하는"은 질병 자체가 나타날 위험을 줄이거나 질병 자체가

나타나는 경우 그 심각성을 줄이기 위해 관련 증상이 나타나기 전에 피험체에게 약물을 투여하는 것을 의미한다.

- [0038] 본원에 사용된 "치료적 유효량"은 해당 병태의 중증도를 예방, 지연 또는 감소시키기에 필요한 양을 나타내며, 또한 정상적인 생리적 기능을 개선시키는 데 필요한 양을 포함한다.
- [0039] 본 발명의 활성 화합물은 수용성일 수 있고, 또한 공지된 수용성 오피오이드 및 오피오이드 유사 유도체를 포함할 수 있다.
- [0040] 본 발명의 화합물은 비대칭 탄소 원자(들)를 보유할 수 있고, 이에 따라 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 거울상이성질체 및 부분입체이성질체뿐만 아니라, 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0041] 본 발명의 활성 화합물은 투여될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 활성 화합물은 NASH, NAFLD 및/또는 ASH의 예방 및/또는 치료에 유용한 공지된 화합물 또는 유용한 것으로 나중에 확인된 화합물과 동시 투여될 수 있다.
- [0042] 상기 언급된 바와 같이, 날메펜 및 날트렉손은 잘 증명된 화합물이며, 구입 가능하다. 본 발명에서 사용되는 다른 화합물은 일상적인 화학적 방법에 의해 또는 PCT 공개 WO 03/097608에 기술된 것과 유사한 기법의 사용에 의해 날메펜을 변형시켜 수득될 수 있다.
- [0043] 본원에 사용된 용어 "활성제"는 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 약학적으로 허용되는 염은 모 화합물의 바람직한 생물학적 활성을 보유하고, 바람직하지 못한 독물학적 효과를 부여하지 않는 염이다. 상기 염의 예로는 (a) 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산 등과 형성된 산 부가 염; 및 유기산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 글루콘산, 시트르산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 타닌산, 팔미트산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌설폰산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 나프탈렌디설폰산, 폴리갈락투론산 등과 형성된 염; 및 (b) 원소 음이온, 예컨대 염소, 브롬 및 요오드로부터 형성된 염이 있다. 다른 특정 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 염은 말산과 형성된다. 특정 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 염은 염산과 형성된다.
- [0044] 본 발명의 조성물을 제조하는 데 사용되는 활성제는 대안적으로 활성제의 약학적으로 허용되는 유리 염기의 형태일 수 있다. 화합물의 유리 염기가 염보다 덜 용해되기 때문에, 표적 면적에 활성제의 보다 지속적인 방출을 제공하기 위해 유리 염기 조성물이 사용된다. 용액으로 되지 않는 표적 면적에 존재하는 활성제는 생리적 반응을 유도하는 데 이용가능하지 않지만, 점차 용액이 되는 생체이용가능한 약물의 저장소로서 제공된다.
- [0045] 약학 제형
- [0046] 오피오이드 및 본 발명의 오피오이드 유사 화합물은 약학 활성제로서 유용하고, 벌크 형태로 이용될 수 있다. 하지만, 더욱 바람직하게는 이러한 화합물은 투여를 위해 약학 제형으로 조제된다. 임의의 다수의 적당한 약학 제형은 본 발명의 화합물의 투여를 위한 비히클로서 이용될 수 있다.
- [0047] 상기 화학식의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(들)를 보유하고 이에 따라 거울상이성질체로서 존재할 수 있는 것을 알 것이다. 달리 특정하지 않는 한, 본 발명은 라세미체를 비롯한 거울상이성질체를 포함한다. 별도의 거울상이성질체는 키랄 출발 재료로부터 합성될 수 있거나, 라세미체는 키랄 크로마토그래피, 부분입체이성질체 염의 분별 결정 등과 같은 화학 분야에 잘 공지되어 있는 절차에 의해 분리될 수 있다.
- [0048] 본 발명의 화합물은 다양한 병태의 치료를 위한 투여를 위해 조제될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 제형의 제조에서, 본 발명의 화합물 및 이의 생리화적으로 허용되는 염, 또는 이의 산 유도체(이하, "활성 화합물"로서 지칭됨)는 통상 특히 허용되는 담체와 혼합된다. 담체는 물론 제형의 다른 임의의 성분과 상용성이 있다는 관점에서 허용되어야 하며, 환자에게 해가 되어서는 안된다. 담체는 고체 또는 액체일 수 있고, 바람직하게는 정제 등의 단위 용량 제형으로서 0.5 중량% 내지 95 중량%의 활성 화합물을 함유할 수 있는 화합물로 조제된다. 특정 일 실시양태에서, 약학 조성물은 80 중량% 미만의 활성 화합물을 포함한다. 특정 다른 실시양태에서, 약학 조성물은 50 중량% 미만의 활성 화합물을 포함한다. 각각의 활성 화합물 중 하나 이상은 경우에 따라 하나 이상의 부성분을 포함한 성분을 혼합시키는 단계로 본질적으로 구성된 임의의 잘 공지된 약학 기법에 의해 제조될 수 있는 본 발명의 제형에 혼합될 수 있다.
- [0049] 본 발명의 제형은, 임의의 제시된 경우에 가장 적당한 경로가 치료될 병태의 성질 및 중증도에 따라 그리고 사용할 특정 활성 화합물의 성질에 따라 달라지지만, 경구, 직장, 국소, 협측(예, 설하), 비경구(예, 피하, 근육

내, 피내 또는 정맥내) 및 경피 투여에 적합한 것을 포함한다.

- [0050] 경구 투여에 적당한 제형은 각각 소정량의 활성 화합물을 함유하는 별개 단위, 예컨대 캡슐, 샤세이제, 로젠즈, 정제, 당의정 또는 시럽으로; 분말 또는 과립으로; 수성 또는 비수성 액체의 용액 또는 현탁액으로; 또는 수중 유 또는 유중수 에멀션으로 존재할 수 있다. 상기 제형은 활성 화합물 및 적당한 담체(상기 언급된 하나 이상의 부성분을 함유할 수 있음)와 회합되는 단계를 포함하는 임의의 적당한 약학 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0051] 일반적으로, 본 발명의 제형은 활성 화합물을 액체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘다와 균일하고 긴밀하게 혼합시키고, 이후, 필요한 경우, 생성된 혼합물을 성형하는 단계에 의해 제조된다. 예를 들면, 정제는 활성 화합물을 함유하는 분말 또는 과립을, 경우에 따라 하나 이상의 부성분과 함께 압축 또는 몰딩에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 적당한 기계에서 경우에 따라 결합제, 윤활제, 비활성 희석제, 및/또는 표면 활성/분산제(들)와 혼합된 분말 또는 과립 등의 자유 유동 형태로 화합물을 압축시킴으로써 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는 적당한 기계에서 비활성 액체 결합제로 가습된 분말화된 화합물을 몰딩함으로써 제조될 수 있다.
- [0052] 협측(설하) 투여에 적당한 제형은 향 첨가 베이스, 통상 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스에서 활성 화합물을 포함하는 로젠즈; 및 비활성 베이스, 예컨대 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아에서 화합물을 포함하는 패스틸을 포함한다.
- [0053] 비경구 투여에 적당한 본 발명의 제형은 편리하게도 활성 화합물의 멸균 수성 제제를 포함하고, 이 제제는 바람직하게는 의도된 수용자의 혈액에 등장성이다. 이 제제는 피하, 정맥내, 근육내 또는 피내 주사에 의해 투여될 수 있다. 이 제제는 물 또는 글리세린 버퍼와 혼합물을 혼합시키고 생성된 용액이 혈액에 멸균 및 등장성이 되도록 함으로써 편리하게 제조될 수 있다.
- [0054] 직장 투여에 적당한 제형은 바람직하게는 단위 용량 좌제로서 제시된다. 이는 활성 화합물과 하나 이상의 기존 고체 담체, 예컨대 코코아 버터를 혼합시킨 후, 생성된 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다.
- [0055] 피부에 국소 도포에 적당한 제형은 바람직하게는 연고, 크림, 로션, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일의 형태를 취한다.
- [0056] 경피 투여에 적당한 제형은 장시간 동안 수용자의 표피와 긴밀한 접촉을 유지하도록 조정된 별도의 패치로서 제시될 수 있다. 경피 투여에 적당한 제형은 또한 이온삼투요법에 의해 전달될 수 있고(예, *Pharmaceutical Research* **3(6)**:318 (1986) 등), 통상 활성 화합물의 임의 완충된 수용액의 형태를 취할 수 있다. 적당한 제형은 시트레이트 또는 비스/트리스 버퍼(pH 6) 또는 에탄올/물을 포함하고, 0.01-0.2 M 활성 성분을 함유한다.
- [0057] 본 발명은 또한 서방형 제제로 제조될 수 있다. 서방형 조성물은, 비제한적으로, 활성 성분이 수지의 방출 특성을 변형시키기 위해 확산 장벽으로 임의 코팅된 이온 교환 수지에 결합되는 것을 포함한다.
- [0058] 사용될 수 있는 담체 및/또는 희석제는 바세린, 라놀린, 글리세린, 식물유, 또는 지방 에멀션, 폴리에틸렌 글리콜, 알콜, 경피 촉진제, 천연 또는 경화 오일 또는 왁스, 및 이의 둘 이상의 조합을 포함한다.
- [0059] **사용 방법**
- [0060] 본원에 기술된 화학식의 화합물 이외에, 본 발명은 또한 유용한 치료 방법을 제공한다. 예를 들면, 본 발명은 NASH, NAFLD 및/또는 ASH의 치료 방법을 제공한다.
- [0061] 본 발명에 따른 예시적 조류는 닭, 오리, 칠면조, 거위, 메추라기, 꿩, 주금류(예, 타조) 및 사육 조류(예, 앵무새 및 카나리아)를 포함하고, 알 상태 조류를 포함한다. 닭 및 칠면조가 바람직하다.
- [0062] 본 발명에 따라 치료될 필요가 있는 임의의 포유동물 피험체가 적당하다. 인간 피험체가 바람직하다. 성별 및 임의 발달 단계(즉, 신생아, 유아, 아동, 청소년, 성인)의 인간 피험체가 본 발명에 따라 치료될 수 있다.
- [0063] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명은 비제한적으로 경구, 직장, 국소, 협측, 비경구, 근육내, 피내, 정맥내 및 경피 투여를 포함한 임의의 적당한 투여 경로를 위한 약학적으로 허용되는 담체 중 본원에 기술된 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 제형을 제공한다.
- [0064] 본 발명에 따르면, 본 발명의 방법은 유효량의 상기 기술된 본 발명의 조성물을 피험체에게 투여하는 단계를 포함한다. 유효량의 조성물, 이의 용도는 본 발명의 범위 내에 있고, 피험체마다 다소 다양하며, 피험체의 연령 및 병태 그리고 전달 경로 등의 요인에 따라 달라진다. 이러한 투여량은 당업자에게 공지된 일상적인 약리학 절차에 따라 결정될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 약 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07,

0.08, 0.09, 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50, 0.60, 0.70, 0.80, 0.90, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0 또는 10 중량% 범위의 하한 내지 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100 중량% 범위의 상한 범위의 조성물의 양으로 피험체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물은 약 0.05 내지 약 95 중량%의 조성물을 포함한다. 다른 실시양태에서, 화합물은 약 0.05 내지 약 60 중량%의 조성물을 포함한다. 다른 실시양태에서, 화합물은 약 0.05 내지 약 10 중량%의 조성물을 포함한다.

[0065] 임의의 특정 화합물의 치료적 유효 투여량은 화합물마다, 환자마다 다소 다양하며, 환자의 병태 및 전달 경로에 따라 달라진다. 일반적인 제안으로서, 약 0.1 내지 약 50 mg/kg의 투여량은 치료적 효능을 갖고, 여전히 더 높은 투여량이 잠재적으로 경구 및/또는 에어로졸 투여에 사용된다. 더 높은 수준에서의 독성 우려는 정맥 투여량을 약 10 mg/kg 이하 등의 더 낮은 수준으로 제한할 수 있고, 모든 중량은 염이 사용되는 경우를 비롯하여 활성 염기의 중량을 기준으로 계산된다. 통상, 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg의 투여량은 정맥내 또는 근육내 투여에 사용된다. 약 1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg의 투여량은 경구 투여에 사용될 수 있다.

[0066] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 동물 체중 1 kg당 약 0.1 mg 내지 약 20 mg의 1일 투여량으로 투여될 수 있고, 이는 1일 1회 내지 1일 4회 분할 용량으로 또는 서방형으로 제시될 수 있다. 인간의 경우, 총 1일 용량은 1일 약 1 mg 내지 약 1,400 mg, 예를 들면 1 내지 50 mg의 범위일 수 있고, 특정 다른 실시양태에서는, 총 1일 용량은 약 10 mg 내지 약 100 mg의 범위이다. 다른 실시양태에서, 경구 투여에 적당한 단위 제형은 고체 또는 액체 약학 담체 또는 희석제와 임의 혼합된 약 1 mg 내지 약 1,400 mg의 화합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 화합물은 관련 텍스트 및 문헌을 참조하고/하거나 일상 실험을 사용함으로써 당업자에 의해 결정되는 바와 같이 치료하고자 하는 병태의 치료를 위해 피험체에게 투여하기에 적합한 임의의 양으로 투여될 수 있다. (예, 문헌[Remington, *The Science And Practice of Pharmacy* (9th Ed. 1995)] 참조). 하지만, 일반적으로, 만족스러운 결과는, 본 발명의 화합물이 동물 체중 1 kg당 약 0.1 mg 내지 약 20 mg의 1일 투여량으로 투여되고, 바람직하게는 1일 1회 내지 4회의 분할 용량으로 또는 서방형으로 제시되는 경우에 수득된다.

[0067] 전술된 내용은 본 발명의 예시이며, 이를 제한하려는 것으로 이해해서는 안된다. 본 발명은 하기 청구범위에 의해 한정되며, 청구범위에 포함되는 등가물을 포함한다.

[0068] 실시예 1. 본 발명의 화합물의 합성

[0069] 화합물 A(날메펜) 및 화합물 B(날트렉손)는 구입 가능하다.

[0070] 실시예 2. 화합물 A는 LPS 처리된 쿠퍼 세포에서 TNF- α 의 자극 방출 및 MAPK 인산화를 감소시킨다

[0071] 간에서의 염증 반응의 일차 운동은 쿠퍼 세포이다. TNF- α 는 간 손상에 중요한 역할을 하는 것으로 공지되어 있으며 이의 혈장 농도는 간 손상의 정도와 상관관계가 있다. p38 인산화는 쿠퍼 세포에 의한 염증전 매개인자 생산을 유도하는 주요 경로 중 하나에서 중요한 단계이다.

[0072] 2.1 실험 디자인

[0073] 정상 래트로부터 효소 분해에 의해 쿠퍼 세포를 단리시키고 원심분리 용출에 의해 정제하고 밤새 배양하였다. 그리고 나서 배지에 첨가되는 화합물 A의 유무 하에 이. 콜라이(*E. coli*) LPS로 자극시켰다. 상청액 중 TNF- α 함량을 2시간, 4시간 및 6시간에 측정하였다.

[0074] 2.2 결과

[0075] 화합물 A는 쿠퍼 세포에 의해 방출된 TNF- α 에서 LPS/시간 의존 증가를 억제하였다. [2시간 후, 세포에서 TNF- α 의 과도한 축적이 결과를 방해하였음]. (도 1). 화합물 A는 또한 쿠퍼 세포에서 LPS 유도된 p38 MAP 키나아제 인산화를 감소시켰다(도 2).

[0076] 실시예 3. 비알콜성 지방간염(NASH)의 STAM 모델에서의 체내 효능 연구

[0077] 일반 점차 생후 2일차에 200 μ g 스트렙토조토신 용액의 단일 피하 주사 및 4주령 후 고지방 식단(HFD, 57 kcal% 지방, Cat# HFD32, CLEA Japan, 일본 소재)으로 사육함으로써 C57BL/6 수컷 마우스에서 NASH를 유도하였다. 각각 6마리의 군으로 동물들을 나누고, 6-9주령에 10 mL/kg의 비히클(1% Tween80) 또는 10 mg/kg의 텔미사르탄을 1일 2회 경구 투여하였다. 유사하게, 화합물 A/날메펜(NMN) 및 화합물 B/날트렉손(NTX)을 5 mg/kg 1일 2

회 피하 투여하였다. 동물들을 9주차에 희생시켰다. 텔미사르탄 군의 평균 체중은 치료 기간 동안 점차 감소하였다. 치료 기간 동안, 6마리의 마우스 중 1마리는 9주차에 도달하기 전에 NMN 군에서 죽은 채로 발견되었다. 텔미사르탄 군은 비히클 군과 비교하여 희생 당일 평균 체중이 감소되는 경향이 있었다. 비히클 군과 치료된 군 사이에서 희생 당일 평균 체중의 유의적인 차이는 없었다(데이터 제시하지 않음).

비히클, 텔미사르탄, NTX 및 NMN으로부터의 간의 헤마톡실린 및 에오신(HE) 염색된 절편의 대표 현미경 사진을 도 3에 도시한다. 비히클 군의 간 절편은 소세포성 및 대세포성 지방 침착, 간세포 풍선화, 및 염증 세포 침투를 나타내었다. 텔미사르탄 및 NTX 군은 비히클 군과 비교하여 NAS(NAFLD 활성 점수)에서 유의적인 감소를 나타냈다. NMN 군은 비히클 군과 비교하여 NAS에서 감소를 보이는 경향이 있었다.

표 1a. NASH의 STAM 모델에서의 병리조직학 및 NAFLD 활성 점수

	비히클	텔미사르탄	날메펜	날트렉손
지방증	1.17 ± 0.17	0.50 ± 0.22*	0.80 ± 0.49	0.50 ± 0.22*
염증	2.33 ± 0.33	1.17 ± 0.48	1.80 ± 0.20	1.67 ± 0.33
풍선화	1.50 ± 0.22	1.00 ± 0.26	0.40 ± 0.24*	0.00 ± 0.00*
NAS	5.00 ± 0.37	2.67 ± 0.56*	3.00 ± 0.63*	2.17 ± 0.40*

NAS: NAFLD 활성 점수(표 1b 참조)

모든 값은 5마리(날메펜) 또는 6마리의 동물에 대해 평균 ± SEM을 나타낸다. * P < 0.05 vs 비히클 대조군; 양측 비대응표본 t 테스트.

표 1b. NAS 점수 측정

측정	점수	범위
지방증	0	<5%
	1	5-33%
	2	>33-66%
	3	>66%
소엽염증	0	초점 없음
	1	<2 foci/200x
	2	2-4 foci/200x
	3	>4 foci/200x
간세포 풍선화	0	없음
	1	많지 않은 풍선 세포
	2	많은 세포/두드러진 풍선화

비히클 군의 간 절편은 간 소엽의 중심 영역에 증가된 콜라겐 침착을 나타냈다(표 1a; 도 3). 섬유증 면적(시리우스 레드 양성 면적)은 비히클 군에 비해 텔미사르탄 및 NTX 군에서 유의적으로 감소되었다. NMN 처리된 군은 비히클 군에 비해 섬유증 면적이 감소를 보이는 경향이 있었다.

실시예 4. 메티오닌-콜린 결핍(MCD) 식이 레트 모델(예, Szabo G. et al 2005)

4.1 실험 디자인

1일 1회 구강 위관영양법에 의해 4주 동안 0, 5, 10, 20 또는 30 mg/kg(4마리 래트/군)의 화합물 A를 20마리의 스프레그 돌리(Sprague Dawley) 래트에 투여하였다. 사육 기간 동안 1주당 5회 메티오닌/콜린 결핍(MCD) 식이(Dyets, Inc)로 모든 동물을 사육하여 식이 유도 지방간을 만들었다. 매일 사료를 섭취시키면서 래트의 체중을 잴다. 4주 후, 래트에 2 mg/kg 이. 콜라이 내독소(LPS)를 IP로 투여하고, 6시간 후, 래트를 안락사시키고 간 조직 및 혈청을 수집하였다. 희생 시점에 간 및 혈액도 수확하였다. 조직학 샘플 또한 취하였다.

4.2 결과

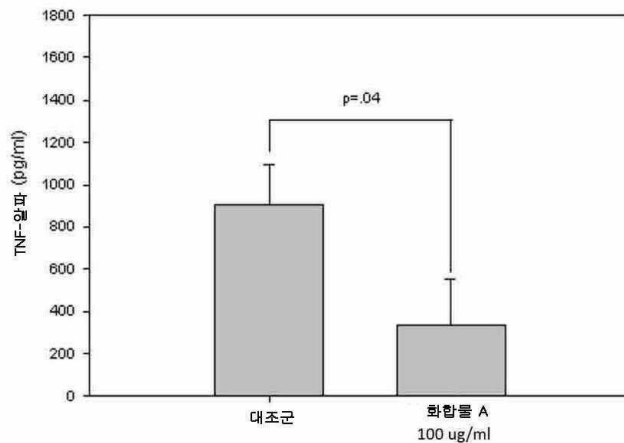
도 5에 도시된 바와 같이, 화합물 A는 지방간 래트에서 LPS의 투여 후 간 장애의 용량 의존적 예방을 입증하였

다($n=3/\text{군}$; $\text{mpk} = \text{mg/kg}$; A = 화합물 A). 화합물 A 처리 부재 하에, 혈청 ALT 수준은 339 U/L이었다. LPS는 ALT의 병리학적 증가를 유발하였다. 5 및 10 mg/kg 화합물 A 처리는 거의 50%까지 상승된 ALT 수준을 감소시키지만, 이는 이 파일럿 투약 연구의 소규모 $n(n=3/\text{군})$ 으로 인해 통계적으로 유의하지는 않았다. 하지만, 20 및 30 mg/kg에서, 적은 숫자라 할지라도 유의적인 추가 감소가 있었다($p<0.05$). 30 mg/kg ALT에 따르면 94.9 ± 5.5 U/L이었다. 이러한 결과는 비알콜성 지방간 질환을 가진 래트에서 내독소혈증 후에 화합물 A에 의한 간 장애의 용량 의존적 예방을 입증한다.

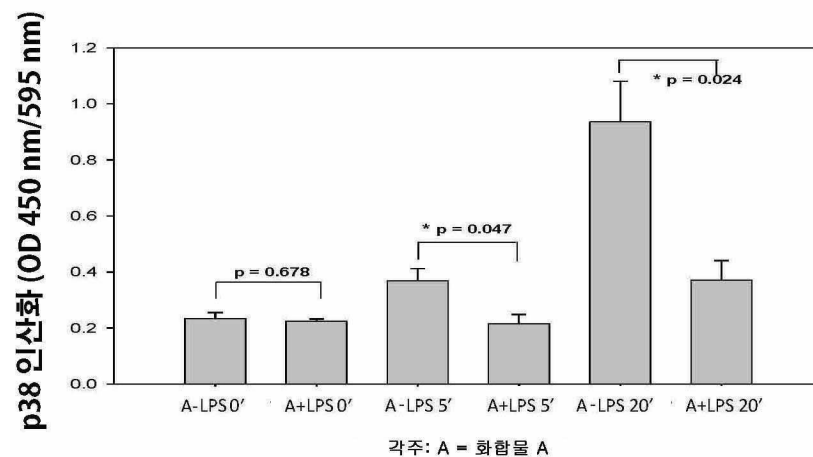
도면

도면1

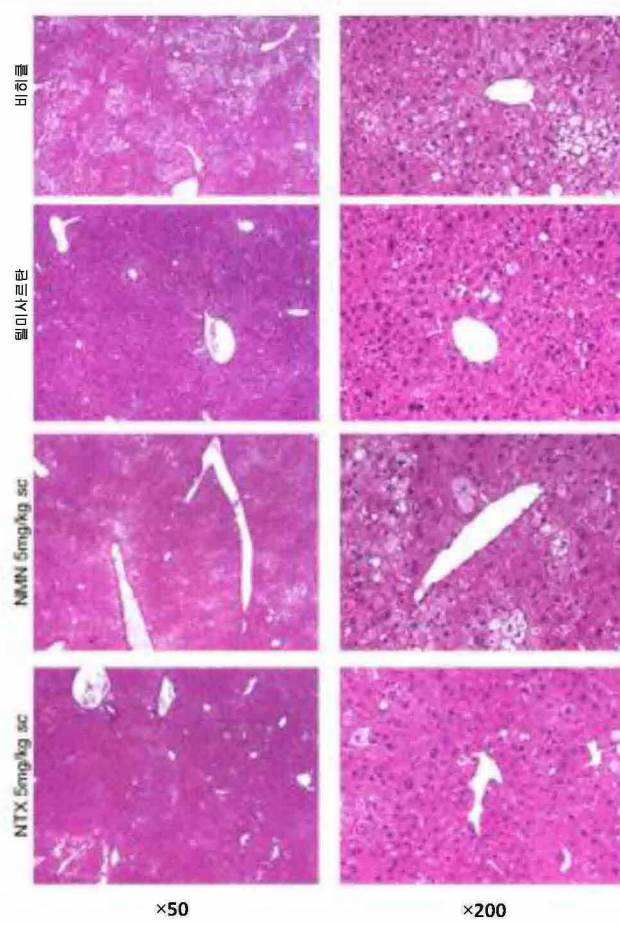
LPS에 2시간 노출 후 쿠퍼 세포로부터의 TNF-알파 분비 (100 ng/ml) N=5



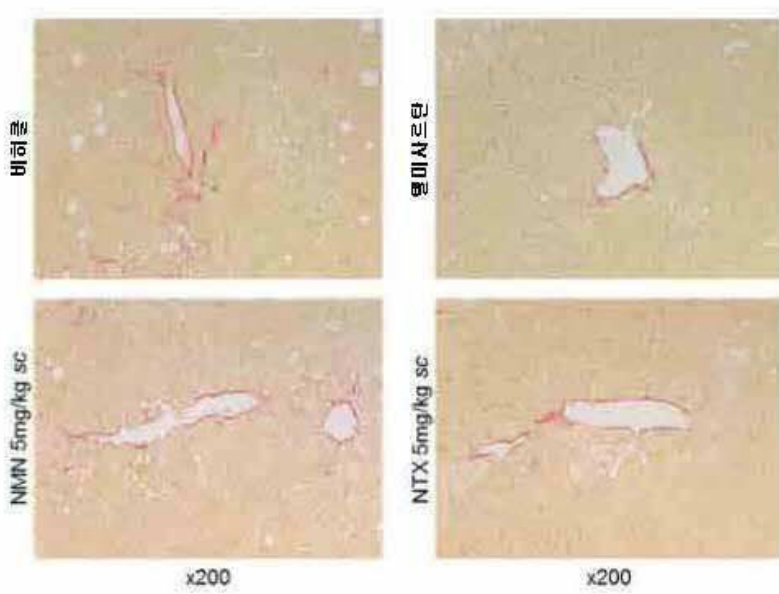
도면2



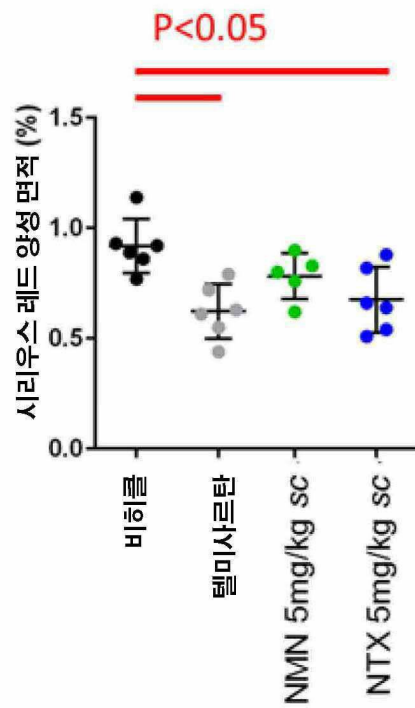
도면3



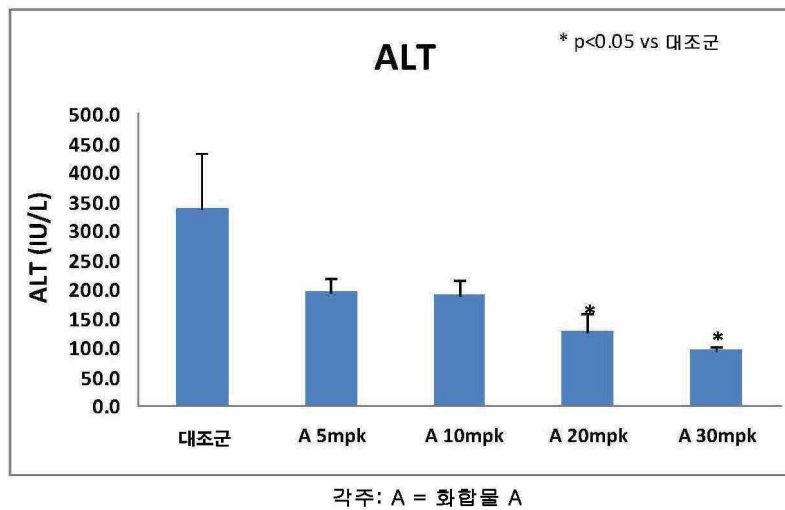
도면4a



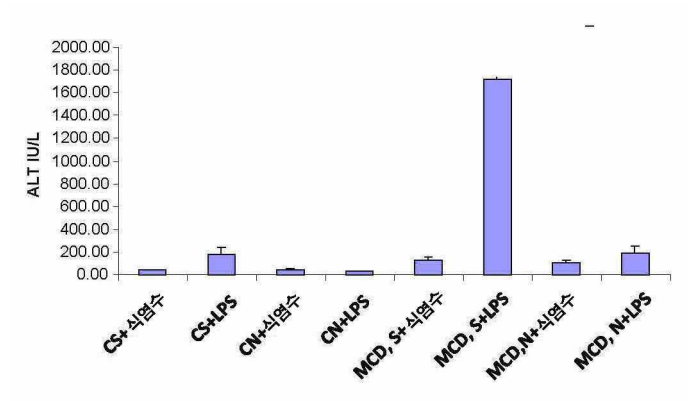
도면4b



도면5



도면6



도면7

