



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0065004
 (43) 공개일자 2008년07월10일

- | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>A61K 31/41</i> (2006.01) <i>A61K 31/4184</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/5415</i> (2006.01) <i>A61P 3/10</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7014912(분할)</p> <p>(22) 출원일자 2008년06월19일
 심사청구일자 2008년06월19일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2007-7030992
 원출원일자 2007년12월31일
 심사청구일자 2007년12월31일
 번역문제출일자 2008년06월19일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2003/024881
 국제출원일자 2003년08월08일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2004/014308
 국제공개일자 2004년02월19일</p> <p>(30) 우선권주장
 10/627,372 2003년07월24일 미국(US)
 (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
 베테스다 파마슈티칼즈, 인코포레이티드
 미국 캘리포니아주 93311 베이커스필드 원저 파크 드라이브 404</p> <p>(72) 발명자
 피셰드싱 헤리에어 에이
 미국 캘리포니아주 93311 베이커스필드 원저 파크 드라이브 404</p> <p>(74) 대리인
 이범래, 장훈</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 체액 잔류, 부종 또는 울혈성 심부전증을 유발하지 않는 P P A R 리간드

(57) 요약

본 발명에 의해, 체액 잔류, 말초 부종, 폐 부종 또는 울혈성 심부전증을 유발하거나, 촉진시키거나 악화시키지 않으면서 사람에서 피옥시즘 증식제 활성화 수용체(PPAR)를 부분적으로 또는 완전하게 활성화시키고, 안지오텐신 II 타입 1 수용체의 활성을 부분적으로 또는 완전하게 억제, 길항 또는 차단하기에 충분한 치료학적 유효량의 화합물을 투여함으로써 사람에서 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 치료 또는 예방될 수 있는 대사성 장애는 이로써 제한되지 않지만, 타입 2 당뇨병, 대사 증후군, 당뇨병전증, 및 기타 인슐린 저항성 증후군이 포함된다. 안지오텐신 II 타입 1 (AT1) 수용체를 길항하거나 차단하고, 피옥시즘 증식제 활성화 수용체(PPAR)의 부분 또는 완전 활성화제로서 작용하는 화합물이 제공되고, PPAR 활성화제에 의해 치료 또는 예방가능한 것으로 공지된 질환을 치료 또는 예방하는 데 사용할 수 있는데, 이는 사전에 안지오텐신 II 수용체 길항제를 위한 표적으로 인식되지 않았었다.

(30) 우선권주장

60/402,425 2002년08월10일 미국(US)

60/455,211 2003년03월15일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

개체의 고혈압 치료용 약제학적 조성물에 있어서, 활성 성분이 (i) 클로르탈리돈 및 (ii) (a) 피옥시즘 증식제 활성화 수용체-감마(PPAR- γ)의 활성을 증가시키고, (b) 안지오텐신 II 타입 1 수용체의 활성을 부분적으로 또는 완전하게 억제, 길항 또는 차단하는 화합물 20 내지 1000mg으로 이루어지는 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물이 지방량을 감소시키는 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물이 텔미사르탄인 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화합물이 칸데사르탄 실렉세틸인 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 화합물이 피옥시즘 증식제 활성화 수용체-감마(PPAR- γ)를 부분적으로 또는 완전하게 활성화시키는 약제학적 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

- <1> 관련 출원 참조
- <2> 본원은 그 전문 모두가 본원에서 참조될 목적으로 인용된 2002년 8월 10일에 출원된 미국 가출원 제60/402,425호 및 2003년 3월 15일에 출원된 미국 가출원 제60/455211호의 35 U.S.C. 119(e)하 이익을 영위한다
- <3> 본 발명은 심혈관 질환 및 인슐린 저항성 증후군의 예방 및 치료 분야에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 피옥시즘 증식제 활성화 수용체(PPAR) 활성을 증가시키고 또한 안지오텐신 II 타입 1 수용체의 활성을 차단/길항시키는 화합물에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 피옥시즘 증식제 활성화 수용체(PPAR) 활성을 증가시킬 수 있는 특정 안지오텐신 II 타입 1 수용체 차단체(ARB)의 신규한 임상 용도에 관한 것이다.

배경기술

- <4> 피옥시즘 증식제 활성화 수용체(PPAR)는 리간드 활성화된 전사 인자의 핵 수용체 상과의 구성원이다. PPAR의 3종의 서브타입이 마우스 및 사람으로부터 클로닝되어 있다: 즉, PPAR α , PPAR γ , 및 PPAR δ . PPAR은 탄수화물 및 지질 대사, 세포 성장 및 분화, 표현형 전이, 아포토시스, 신혈관형성, 면역 조절 및 염증 반응의 중요 조절자이다. PPAR을 활성화시키는 화합물은 이로써 제한되지는 않지만 대사 증후군, 비만, 당뇨병 전증, 타입 2 당뇨병, 및 기타 인슐린 저항성 증후군, 고혈압, 죽상 동맥경화증, 이상지질혈증, 염증성 피부 질환, 예를 들어, 건선, 염증성 장 질환, 및 염증성 신경퇴행 질환, 예를 들어, 다발성 경화증 및 알츠하이머병을 포함하는 각종 임상 장애의 치료 및 예방에 유용하다. 본원에서 언급되는 대사 증후군은 세계보건기구(WHO) 또는 미국 콜레스테롤 교육 프로그램(NCEP) (참조: Zimmet P, et al. *Global and societal implications of the diabetes epidemic*. Nature. (2001) 414: 782-7; Alberti KG, Zimmet PZ. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1 : diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. Diabet Med. (1998) 15: 539-53; *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. JAMA (2001) 285 : 2486-97.)에 의해 정의된 대사 증후군을 포함한다.

- <5> PPAR을 활성화시킬 수 있는 공지된 화합물의 예는 PPAR감마 또는 PPAR감마 및 PPAR알파를 주로 활성화시키는 티아졸리딘디온 (예: 로지글리타존, 피오글리타존, MK 767 (KRP-297), MCC-555, R-483, CS-011, NC2100, DRF-2189, PAT-5A, NIP-221, 네토글리타존, 발라글리타존, 리보글리타존), 및 PPAR감마, PPAR알파 및 PPAR델타의 특정한 조합을 주로 활성화시키는 비(non)-티아졸리딘디온 (예: JTT-501, LSN862, DRF 4832, LM 4156, LY 510929, LY 519818, TY 51501, X 334), 특정 티로신계 유도체(예: GW1929, GW7845), 페닐아세트산계 유도체, 페녹사진 페닐 프로판산 유도체(예: DRF 2725, DRF 2189), 신남산 및 디하이드로신남산계 유도체(예: 테사글리타자르(AZ 242)), 및 3-페닐-7-프로필벤즈이속사졸(참조: Adams AD, *et al.* Bioorg Med Chem Lett. (2003) 13: 931-5)이고, 이는 PPAR알파 또는 PPAR델타와 또는 PPAR알파 및 PPAR델타 둘 다와 함께 PPAR감마를 활성화시킬 수 있다. PPAR알파 단독 또는 PPAR델타 단독을 주로 활성화시킬 수 있는 화합물을 사용할 수 있지만, 이러한 화합물이 또한 PPAR감마 활성화도 어느 정도 이상 유발할 수 있는 것이 통상적이다.
- <6> PPAR감마를 활성화시키는 약물이 타입 2 당뇨병 및 여러가지 기타 장애들을 예방 및 치료하기에 유용한 것으로 입증되었지만, 현재 입수용이한 약제들은 불리한 영향을 유발하거나 이들 리간드의 안전성 및 임상 유용성을 제한할 수 있는 특정 조건을 악화시킬 수 있다. PPAR감마를 단독으로 또는 기타 PPAR과 함께 활성화시킬 수 있는 티아졸리딘디온 및 비-티아졸리딘디온 둘 다에 의해 자극되거나 악화될 수 있는 부작용 또는 조건을 제한하는 특정 기준에는 체액 잔류, 말초 부종, 폐부종 및 울혈성 심부전증이 있다. 로지글리타존 및 피오글리타존 둘 다 미국 및 유럽 공동체를 포함하여 여러 나라에서 타입 2 당뇨병 치료에 법적 승인이 되어 있다. 이들 약물의 범세계적인 사용으로 확장된 축적된 경험으로 티아졸리딘디온이 체액 잔류를 유발할 수 있고, 이는 부종 및/또는 울혈성심부전(CHF)을 악화시키거나 유발하는 것으로 나타나 있다. 부종이 진행중인 환자는 티아졸리딘디온 요법에서, 및 특히 이를 인슐린과 배합 사용할 경우, 그 그룹내 환자의 16%까지 불리한 영향을 미치는 경향이 있다. 이는, 티아졸리딘디온 또는 비-티아졸리딘디온으로 치료하기 쉬운 타입 2 당뇨병이 있는 환자들 사이에서, 상당한 비율이 CHF를 갖거나 이들의 높은 심혈관 위험 프로파일 때문에 CHF가 진행될 높은 위험에 처한다는 사실을 고려하면 잠재적으로 심각한 문제이다. PPAR 활성화제에 의해 유발된 체액 보유는 부피 팽창 및 말초 부종을 일으킬 뿐만 아니라 생명을 위협하는 상태, 예를 들어, CHF 및 폐 부종을 또한 유도하거나 악화시킬 수 있다. 따라서, 실질적인 체액 잔류를 유발하지 않아 부종 및 울혈성 심부전증의 위험을 증가시키지 않는 PPAR감마 활성화제를 동정하고 사용하는 것에 상당한 관심이 있다.
- <7> 본 발명은 특정 ARB가, 체액 잔류, 말초 부종, 폐 부종, 또는 울혈성 심부전증의 위험을 증가시키지 않으면서, PPAR감마의 활성을 증가시키고 타입 2 당뇨병, 대사 증후군, 및 PPAR 활성화제 또는 PPAR 활성화에 반응하는 기타 장애를 치료하거나 예방하는데 사용할 수 있다는 놀라운 발견에 관한 것이다. 사전 연구들은 ARB가 제공된 환자에서 타입 2 당뇨병의 위험은 기타 고혈압치료제가 제공된 환자에서 보다 더 낮지만, 특정 ARB를 사용하여 타입 2 당뇨병, 대사 증후군 또는 PPAR 리간드에 반응성인 기타 장애를 예방 또는 치료할 수 있음을 예측할 수 있었을리가 없다.
- <8> ARB가 당뇨병 위험을 실제 감소시키거나 비교된 약물이 당뇨병 위험을 증가시키지는 불명확했었다. 예를 들어, 베타 차단제 또는 티아지드 이뇨제보다 ARB가 주어진 환자에서 보고된 보다 낮은 당뇨병 위험은, 베타 차단제 및 티아지드 이뇨제가 인슐린 저항성을 악화시킨다는 사실에 기인한 것이었고, ARB를 다른 제제와 비교한 임상 연구 결과로 ARB를 사용하여 당뇨병이나 PPAR감마 활성화제에 대해 반응하는 기타 장애를 예방 또는 치료할 수 있는 지를 예측할 수 없다.
- <9> 몇몇 시도들이 글루코스 항상성에 대한 ARB에 영향을 조사하였지만 그 결과는 일치하지 않고 논쟁의 여지가 있다(이 내용과 관련하여는 문헌: Bernobich E, *et al.* Drugs (2002) 62: 1295-1314를 참조). ARB가 인슐린 민감성을 개선시키고 인슐린 저항성을 감소시키거나, 타입 2 당뇨병, 대사 증후군, 또는 기타 인슐린 저항성 증후군을 치료 또는 예방하는데 사용할 수 있는 것을 일관되게 입증하는 데이터는 입수용이하지 않다. 의약 및 과학 문헌에서 표현된 숙련가들의 견해는 (사르탄("sartans")으로 또한 공지된) 안지오텐신 II 타입 1 수용체 (ARB)를 차단하는 약물이 "대사적으로 중성(metabolically neutral)"이라는 입장을 고수하였다(참조: Epstein M. *Angiotension II Receptor Antagonists : Current Status. In : Angiotension II Receptor Antagonists.* Epstein M and Brunner HR (eds), Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia, (2002) pp 257-261). 예를 들면, ARB 로사르탄은 혈압이 약간 높은 환자에서 글루코스 대사, 인슐린 민감성, 및 혈청 농도에서 중성 효과를 갖고(참조: Bernobich E, *et al.*, Drugs (2002) 62: 1295-1314), 임상 연구에서 당뇨병 환자의 경우, 칸테사르탄은 이들의 헤모글로빈 A1c, 글루코스 농도 또는 지질 프로파일을 뚜렷하게 변화시키지는 않는다(참조: Easthope SE, *et al.* Drugs 2002; 62: 1253-87).
- <10> ARB 로사르탄이 β -차단제 아테놀롤과 비교된 최근 임상 시험(LIFE trial)에서 새로운-개시(new-onset) 타입 2

당뇨병의 발병률이 로사르탄으로 치료한 환자에서보다 아테놀롤로 치료된 환자에서 더 컸다(참조: Dahlof B, et al. Lancet (2002) 359: 995-1003). 그러나, 아테놀롤과 같은 β -차단제는 임상적으로 당뇨병원성인 것이고 인슐린 저항성을 촉진 또는 악화시킬 수 있는 것으로 공지되어 있고, 이로 인해 타입 2 당뇨병의 진행을 촉진시킨다(참조: Teuscher AU, et al. J Hypertens Suppl. (1997) 15: S67- 75). 따라서, 연구의 로사르탄 부분의 새로운-개시 타입 2 당뇨병은 새로운-개시 아테놀롤 부분(arm)의 타입 2 당뇨병의 발병률에서의 증가를 반영하였다. 티아지드 이뇨제로 치료한 환자에 비해 ARB 칸데사르탄으로 치료한 환자에서 새로운-개시 당뇨병의 발병률이 낮음을 보여주는 연구는 또한 ARB 칸데사르탄이 당뇨병의 위험을 감소시키지 않고, 오히려 티아지드 이뇨제가 당뇨병의 위험을 증가시킴을 나타낸다. 결과적으로, 선행 기술을 사용하여, 로사르탄, 텔미사르탄, 이르베사르탄, 또는 기타 ARB가 타입 2 당뇨병, 대사 증후군, 또는 기타 형태의 인슐린 저항성을 예방 또는 치료하는데 사용할 수 있음을 예측할 수 없다. 더욱이, ARB는 중요한 구조상의 화학적 차이를 갖기 때문에, 하나의 ARB를 사용하여 수득한 어떠한 비범한 또는 예기치 않은 결과를 사용하여 기타 ARB를 사용한 경우에도 유사한 결과가 수득될 수 있는 것으로 예측할 수 없다.

<11> 비만 Zucker 래트(Zucker rat)에서, Henriksen 등은 극히 고용량의 이르베사르탄의 경구 투여가 인슐린 저항성을 개선시키지만 지질 수준을 명백히 개선시키지는 못함을 발견하였다(참조: Henriksen EJ, et al. *Selective Angiotension II receptor antagonism reduces insulin resistance in obese Zucker rats*. Hypertension. (2001) 38: 884-90). 그러나, 비만 Zucker 래트는 비범한 형태의 비만 및 인슐린 저항성인데 이는 렙틴 수용체에서 돌연변이에 의해 유발된 것이고, 더욱이, Henriksen에 의해 연구된 래트는 타입 2 당뇨병을 갖지 않았다. 사람에게서 렙틴 수용체의 돌연변이는 극히 드물고 사람에서의 타입 2 당뇨병, 비만, 인슐린 저항성, 또는 대사 증후군을 거의 결코 설명하지 않는다. 따라서 극히 고용량의 이르베사르탄이 비만 Zucker 래트에서 인슐린 민감성을 개선시키는 것으로 밝혀진 Henriksen 등에 의한 연구를 사용하여 이르베사르탄 또는 기타 ARB를 사용하여 생체내에서 PPAR γ 를 활성화시키거나 사람에게서 타입 2 당뇨병, 대사 증후군, 또는 기타 인슐린 저항성을 치료 또는 예방할 수 있는 것으로 예측 또는 내포할 수 없다.

<12> 2002년에, 최근의 발견이 이루어진 후, Sharma 및 그의 동료들은 매우 고농도의 안지오텐신 II가 사람 전지방세포에서의 분화를 억제할 수 있고 고농도의 이르베사르탄은 지방세포형성을 증가시킬 수 있는 것으로 보고하였다(참조: Janke J, et al. *Mature adipocytes inhibit in vitro differentiation of human preadipocytes via Angiotensin type 1 receptors*. Diabetes. (2002) 51: 1699-707). 이들 발견 및, 지방 조직의 기여가, 근육, 간 및 췌장에서 과다한 저장물 유발함으로써 당뇨병을 촉진시킬 수 있음을 나타내는 최근 연구를 근거로 하여(참조: Danforth E, Jr. *Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus?* Nat Genet. (2000) 26: 13), Sharma 및 동료들은 레닌-안지오텐신 시스템 그 자체 차단이 지방세포의 보충 및 분화를 촉진시킴으로써 당뇨병을 예방할 수 있다고 제안하였다(참조: Sharma AM, et al., *Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells*. Hypertension. (2002) 40: 609-11). 최근 연구에서, 본 발명자들은 보통 정도의 농도의 텔미사르탄 및 고농도의 이르베사르탄이 지방세포형성을 촉진시키는 것으로 알려진 PPAR γ 를 활성화시킬 수 있지만, 기타 ARB는 PPAR γ -활성화 또는 지방세포형성에 어떠한 영향도 나타내지 않는 것으로 밝혀내었다. 따라서, 안지오텐신 수용체 자체에 대한 차단이 증가된 PPAR감마 활성화 또는 지방세포형성을 촉진시키는데 충분하지 않고, 타입 2 당뇨병 또는 대사 증후군을 포함하는 기타 인슐린 저항성 증후군을 예방하거나 치료하는데 충분하지 않다.

<13> 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제가 인슐린 민감성을 개선시키고 고혈압 환자에서 새로운 개시 타입 2 당뇨병 발병률을 감소시킬 수 있음을 암시하는 다수의 임상 및 실험적 연구의 견지에서, 기타 방법, 예를 들어, 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)를 사용한 레닌-안지오텐신 시스템의 약리학적 간섭이 또한 타입 2 당뇨병 또는 기타 인슐린 저항성 증후군을 예방 또는 치료하는데 유용한 것으로 예측할 수 있었는지 여부의 문제가 또한 제기된다(참조: Yusuf S, et al. *Ramipril and the development of diabetes*. JAMA. 2001; 286: 1882-5; Hansson L, et al. *Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension : the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial*. Lancet. (1999) 353: 611-6; *Major outcomes in highrisk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial(ALLHAT)*. JAMA. (2002) 288: 2981-97; Bernobich E, et al. *The role of the Angiotensin system in cardiac glucose homeostasis: therapeutic implications*. Drugs. (2002) 62: 1295-314). 그러나, 최근 연구는, ACE 억제제의 인슐린 감각 효과가 레닌-안지오텐신 시스템에 대한 이들의 효과보다는 키닌 대사에 더 관여하는 것으로 나타났다(참조: Tomiyama H, et al. 키닌은 안지오텐신 전환 효소 억제제를 사용한 치료 도중 인슐린 민감성 및 고혈압의 개

선에 기여한다.(1994) 23: 450-5; Shiuchi T, et al. ACE 억제제는 브래디키닌을 통해 당뇨병 마우스에서 인슐린 저항성을 개선시키나 고혈압은 아니다.(2002) 40: 329-34; Bernobich E, et al. 심장 글루코스 항상성에서의 안지오텐신 시스템의 역할: 치료학적 영향. 약물. (2002) 62: 1295-314). 따라서, ACE 억제제를 사용한 연구 결과를 근거로, 기존의 ARB가 PPAR γ 를 활성화시키고 타입 2 당뇨병, 대사 증후군 또는 기타 인슐린 저항성 증후군을 예방 또는 치료하는데 유용할 것이라고 예측할 수 있었을리가 없다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- <14> 이론에 한정시키고 싶지는 않지만, PPAR감마를 활성화시키는 약물은 다수의 메카니즘을 통해 체액 잔류를 유발할 수 있다. 본 발명의 놀라운 특질은 PPAR감마를 활성화시키는 약물에 의해 통상 유도되는 체액 잔류가 안지오텐신 II 타입 1 수용체의 차단에 의해 예방되거나 감소될 수 있다는 것에 있다. 다중적 메카니즘이 PPAR감마 리간드에 의해 유발된 체액 잔류에 연류될 수 있기 때문에, 안지오텐신 수용체 차단이 사람에서 PPAR감마 리간드에 의해 유발된 체액 잔류를 예방하거나 감소시킬 수 있다는 것을 예측할 수 있었을리가 없다. 따라서, PPAR를 활성화시키는 ARB를 사용하여 타입 2 당뇨병, 대사 증후군, 또는 기타 인슐린 저항성 증후군을 체액 잔류, 부종 또는 울혈성 심부전증에 대한 위험을 증가시키지 않고, 치료 또는 예방할 수 있다는 것을 예측할 수 있었을리가 없다.
- <15> 본원에 기재된 최근의 발견에 이르기까지, 특정 ARB가 PPAR감마의 활성을 증가시킬 수 있는 것은 공지되지 않았었다. 따라서, 특정 ARB가 인슐린 저항성 증후군, 타입 2 당뇨병, 대사 증후군 또는 PPAR감마 활성을 증가시키는 약물에 의해 치료될 수 있는 것으로 공지된 기타 상태를 치료 또는 예방하는데 사용할 수 있다는 것도 예측할 수 있었을리가 없다.
- <16> 당해 발견은 또한 안지오텐신 II 타입 1 수용체를 또한 길항하는 PPAR 활성화제를 투여함으로써 체액 잔류, 말초 부종, 폐 부종, 또는 울혈성 심부전증을 촉진시키거나 악화시키지 않고 염증성 질환을 예방 및 치료하는 개선된 방법을 제공한다. PPAR를 활성화시키거나 안지오텐신 II 타입 1 수용체를 차단하는 화합물이 소염 효능을 갖고 있다는 사실이 오랜동안 인지되어 왔지만, 특정의 화합물이 PPAR를 활성화시키고 안지오텐신 수용체를 차단하는 능력을 둘 다 가질 것이라는 것은 예측할 수 있었을리가 없다. 이러한 화합물은 다수의 경로(PPAR 경로 및 안지오텐신 수용체 경로)를 통해 소염 효능을 발휘하기 때문에, 이들은 PPAR 활성화제 또는 ARB 단독보다 염증성 질환을 치료 또는 예방하는데 더 우수한 능력을 제공한다. PPAR를 활성화시키고 안지오텐신 수용체를 차단하는 이러한 화합물은 또한 PPAR 활성화제보다 더 우수한데, 이는 현재 인식된 PPAR 활성화제와 달리, 당해 발명의 화합물은 체액 잔류, 말초 부종, 폐 부종 또는 심부전증을 촉진시키거나 악화시키지 않기 때문이다.
- <17> 당해 발명은 안지오텐신 II 타입 1 수용체를 차단하고(안지오텐신 수용체 차단제 또는 ARB), PPAR감마의 활성을 또한 증가시킬 수 있는 약물이 존재하고 개발될 수 있다는 놀라운 발견을 기술한다. 즉, ARB 및 PPAR 활성화제 둘 다로서 작용할 수 있는 특정 약물이 존재한다. 이러한 제제는 이로써 제한되지는 않지만, 텔미사르탄 및 이르베사르탄을 포함하며, 타입 2 당뇨병, 대사 증후군, 인슐린 저항성, 및 염증성 질환을 포함하여 PPAR감마 활성화에 반응하는 기타 질환을 체액 잔류, 부종, 또는 울혈성 심부전증을 유발하지 않고, 예방 또는 치료하는데 사용할 수 있다. 따라서, 텔미사르탄 및 이르베사르탄과 같은 안지오텐신 수용체 차단제는 놀랍게도, PPAR감마 활성화제에 반응성인 것으로 당업자에게 공지된 질환을 치료하는데 체액 잔류, 부종, 또는 울혈성 심부전증을 유발하지 않고, 사용할 수 있다.
- <18> PPAR감마의 활성을 증가시키는 ARB가 실제적인 체액 잔류를 유발하지 않고 부종 및 CHF의 위험을 증가시키지 않기 때문에, 이들은 PPAR감마의 활성을 증가시키는 것으로 인식된 현존 약물에 비해 상당한 개선을 나타낸다. PPAR감마의 활성을 증가시키는 ARB의 구체적인 예는 이러한 용도를 위한 지시 및 이들 제제의 신규한 임상적 용도의 기재 내용과 함께 제공된다. 본 발명은 또한 PPAR감마 또는 PPAR감마 및 PPAR알파의 활성을 또한 증가시키는 신규한 ARB가 개발될 수 있음을 기술한다. 이러한 신규 ARB는 또한 타입 2 당뇨병, 대사 증후군, PPAR를 활성화시키는 약물의 투여에 반응하는 기타 질환을 체액 잔류, 말초 부종, 폐 부종 또는 울혈성 심부전증을 유발하지 않고, 치료 또는 예방하는데 유용할 것이다.
- <19> 본 발명의 화합물은 안지오텐신 II 타입 1 수용체를 차단시키는 이외에도 또한 PPAR를 활성화시키기 때문에, 당해 화합물 안지오텐신II 타입 1 수용체를 차단하지만 PPAR를 활성화시키지 않는 화합물보다, 죽상 동맥경화증을 포함하여, 염증성 및 대사 장애를 치료 또는 예방하는 더 효율적인 방법을 제공한다.

<20> 또한 놀랍게도, ARB 또는 ACE 억제제를 PPAR감마를 활성화시키는 화합물보다 먼저 또는 동시에 별도의 환제 또는 정제 또는 캡슐제로서 투여함으로써, 또는 단일 환제 또는 정제 또는 캡슐제로 제형화된 약물 둘 다를 투여함으로써, 글루코스 내성 또는 타입 2 당뇨병 및 기타 PPAR 반응성 장애를 체액 잔류, 부종 또는 울혈성 심부전증을 유발하지 않고 예방 또는 치료할 수 있다.

과제 해결수단

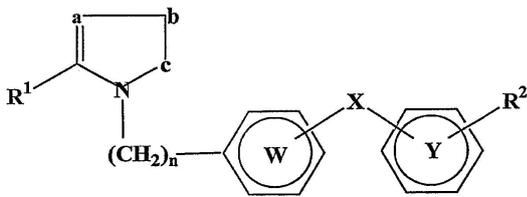
<21> 본 발명은 치료가 필요한 포유동물에 피옥시즘 증식제 활성화 수용체(PPAR)를 부분적으로 또는 완전하게 활성화시키고, 안지오텐신 II 타입 1 수용체의 활성을 부분적으로 또는 완전하게 억제, 길항 또는 차단하기에 충분한 치료학적 유효량의 화합물을 투여함으로써 포유동물(사람 또는 사람을 제외한)에서 염증성 및 대사 장애를 체액 잔류, 말초 부종, 폐 부종 또는 울혈성 심부전증을 유발하거나, 촉진시키거나, 악화시키지 않으면서 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

<22> 하나의 실시양태에서, 포유 동물은 아동, 청소년 또는 성인이고, 치료학적 유효량의 화합물을 사용하여 사람의 대사 장애를 치료하는 약제를 제조한다.

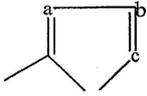
<23> 하나의 실시양태에서, 당해 화합물은 PPAR 서브타입인 PPAR감마 또는 PPAR감마-레티노이드 X 수용체(PPAR감마-RXR) 헤테로다이머의 활성을 독립적으로 또는 PPAR알파, PPAR델타, 또는 PPAR알파 및 PPAR델타 둘 다의 활성의 증가와 함께 증가시킨다.

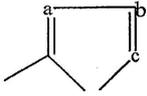
<24> 하나의 실시양태에서, 상기 화합물은 약리학적으로 허용되는 형태 및 인슐린 저항성, 글루코스 불내성, 글루코스 내성 장애, 공복 혈청 글루코스 장애, 공복 혈중 글루코스 장애, 고인슐린혈증, 당뇨병 전증, 타입 1 당뇨병, 타입 2 진성 당뇨병, 인슐린 저항성 고혈압, 대사 증후군, 대사성 고혈압 증후군, (대사) 증후군 X, 대사이상증후군, 비만, 내장 비만, 고지질혈증, 유리 지방산의 상승된 혈청 농도, C-반응성 단백질의 상승된 혈청 농도, 지단백질(a)의 상승된 혈청 농도, 호모시스테인의 상승된 혈청 농도, 작고 밀집된 저밀도 지단백질(LDL)-콜레스테롤의 상승된 혈청 농도, 지단백질 관련 포스포리파제(A2)의 상승된 혈청 농도, 고밀도 지단백질(HDL)-콜레스테롤의 감소된 혈청 농도, HDL(2b)-콜레스테롤의 감소된 혈청 농도, 및 아디포넥틴의 감소된 혈청 농도로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애 또는 질환을 예방, 지연, 지체 또는 치료하기에 충분한 치료학적 유효량으로 투여한다.

<25> 특정의 실시양태에서, 미국 특허 제6,100,252호(헤테로사이클릭 화합물 및 안지오텐신 길항제로서의 이의 용도, Naka, et al.)에 기재된 바와 같이, 당해 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 약제학적으로 허용되는 용매화물이다:



- <26>
- <27> 상기 화학식에서,
- <28> R¹은 헤테로원자를 통해 임의로 결합된 임의 치환된 탄화수소 잔기이고;
- <29> R²는 환을 구성할 수 있는 그룹으로서, 카보닐 그룹, 티오카보닐 그룹, 임의로 옥사이드화된 황원자 또는 이들로 전환가능한 그룹을 갖는 임의 치환된 5 내지 7원 헤테로사이클릭 잔기이고;
- <30> X는 환 Y와 환 W 사이의 원자 길이가 2 이하인 스페이서 또는 직접 결합이고;
- <31> W 및 Y는 독립적으로, 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의 치환된 방향족-탄화수소 잔기 또는 임의 치환된 헤테로사이클릭 잔기이고;
- <32> n은 1 또는 2의 정수이고;
- <33> 헤테로사이클릭 잔기를 형성하는 a 및 b는 독립적으로 1 또는 2개의 임의 치환된 탄소 또는 헤테로원자이고;
- <34> c는 임의 치환된 탄소 또는 헤테로원자이고;



- <35> 식  의 그룹에서, 환을 형성하는 인접하는 2개의 원자상의 치환체는 서로 임의 결합되어 환을 형성하는 당해 2개의 원자와 함께 5 또는 6원 환을 형성한다.
- <36> 하나의 실시양태에서, 당해 화합물은 경구 투여용으로 제형화된다. 다른 실시양태에서, 당해 화합물은 국소 투여용으로 제형화된다.
- <37> 바람직한 실시양태에서, 당해 화합물은 텔미사르탄, 또는 이의 동족체이다. 다른 바람직한 실시양태에서, 당해 화합물은 이르베사르탄, 또는 이의 동족체이다. 특정 실시양태에서, 전체 유효 일일 경구 투여량은 약 20mg 내지 1000mg 범위에서 선택한다.
- <38> 본 발명은 추가로, (a) 피옥시좀 증식제 활성화 수용체(PPAR)를 적어도 부분적으로 활성화시키고; (b) 안지오텐신 II 타입 1 수용체의 활성을 적어도 부분적으로 억제, 길항 또는 차단하는 특성을 갖는 화합물을 선택함으로써 포유동물에서 염증성 또는 대사 장애를 치료하거나 예방하기 위해 화합물을 선별하는 방법을 제공한다. 특정의 실시양태에서, 당해 방법은 추가로, 포유 동물에서 체액 잔류, 말초 부종, 폐 부종, 또는 울혈성 심부전증을 유발, 촉진 또는 악화시키지 않는 화합물을 선택하는 것을 포함한다.
- <39> 본 발명은 피옥시좀 증식제 활성화 수용체의 활성을 증가시키고 또한 안지오텐신 II 타입 1 수용체의 활성을 차단/길항하는 화합물을 투여함으로써 인슐린 저항성, 당뇨병 전증, 글루코스 불내성, 글루코스 내성 장애, 대사 증후군, 타입 2 당뇨병, 또는 기타 인슐린 저항성 증후군을, 전신 체액 잔류를 유발하지 않거나, 체액 잔류, 말초 부종, 폐 부종, 또는 울혈성 심부전증의 위험을 증가시키지 않으면서, 예방, 지연 또는 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로, 당해 화합물이 피옥시좀 증식제 활성화 수용체(PPAR), PPAR γ , PPAR α , 또는 PPAR β , 또는 이의 특정 배합물의 활성을 증가시킬 수 있고, PPAR을 활성화시키지 않는 ARB용 또는 ARB보다 더 효율적인 치료 표적으로 이전에 인식된, PPAR-조절되는 질환, 및 대사성, 염증성, 증식성 및 심혈관계 질환을 포함하는 이의 합병증을 치료하고 예방하는데 사용할 수 있다는 발견을 기본으로 한 특정 안지오텐신 II 타입 1 수용체 차단제(ARB)의 신규한 임상적 용도에 관한 것이다. 본 발명은 추가로, 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성을 차단 또는 억제하고 PPAR을 활성화시키는 이중 능력을 갖는 약물을 개발하고 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 다른 측면은 본 발명의 실시에 사용하기 위한 후보가 되기 쉬운 화합물 라이브러리를 선별하는 방법에 관한 것이다.
- <40> 용어 정의
- <41> 사람 환자의 신체 질량 지수(BMI)는 체중(kg)을 키(m)의 제곱으로 나눈 것으로 정의되고, BMI의 단위는 kg/m²이다.
- <42> 과체중은 개인의 BMI가 25kg/m² 초과이고 30kg/m² 미만인 상태로서 정의된다.
- <43> 비만은 개인의 BMI가 30kg/m² 이상인 상태로서 정의된다. 다른 측면에서 용어 비만은 내장 비만을 의미하는 것으로 사용된다.
- <44> 내장 비만은 허리와 엉덩이 비율로서 남성은 1.0이고 여성은 0.8로서 정의되며, 여기서 다른 측면에서는 인슐린 저항성의 위험 및 당뇨병 전증의 진전을 한정한다.
- <45> 정상 글루코스 수준(Euglycemia)은 대상의 공복 혈중 글루코스 농도가 정상 범위, 즉 70mg/dl(3.89mmol/L) 초과 110mg/dl(6.11mmol/L) 미만인 상태로서 정의한다. 공복이라는 표현은 의약 용어로서 통상적인 의미이다.
- <46> 글루코스 내성 장애(IGT)는 대상의 공복 혈중 글루코스 농도 또는 공복 혈청 글루코스 농도가 110mg/dl 초과 126mg/dl(7.00mmol/L) 미만이거나 식후 2시간 후의 혈중 글루코스 농도 또는 혈청 글루코스 농도가 140mg/dl(7.78mmol/L) 초과 200mg/dl(11.11 mmol/L) 미만인 상태로서 정의한다. 용어 글루코스 내성 장애는 또한 공복 글루코스 장애의 상태에 적용시키고자 한다.
- <47> 고인슐린혈증은 인슐린 저항성이 있는 대상, 정상 글루코스 수준이거나 아닌 대상의 공복 또는 식후 혈청 또는 혈장 인슐린 농도가 정상, 인슐린 저항성이 없는 부족한 개인보다 높은 상태이고, 허리와 엉덩이 비율 < 1.0 (남성) 또는 < 0.8 (여성)인 상태로서 정의한다.

- <48> 용어 "인슐린-감작화", "인슐린 저항성-개선" 또는 "인슐린 저항성-저하"는 동의어이고 교환하여 사용가능하다.
- <49> 인슐린 저항성은 글루코스 로드에 대한 정상 반응을 초과하여 인슐린 수준의 순환이 요구되어야 정상 글루코스 수준을 유지하는 상태로서 정의한다(참조: Ford ES, et al. *JAMA*. (2002) 287: 356-9). 인슐린 저항성, 및 치료에 대해 인슐린 저항성이 있는 환자의 반응은 인슐린 저항성에 대한 항상성 모델 평가(HOMA-IR) 수치, 인슐린 저항성의 신뢰할만 한 지수로 정량화할 수 있다(참조: Katsuki A, et al. *Diabetes Care* 2001; 24: 362-5). 항상성 평가 모델 (HOMA)-IR 수치에 의한 인슐린 저항성의 평가는 하기 수학적(참조: Galvin P, et al. *Diabet Med* 1992; 9: 921-8)으로 산출한다:
- <50> $HOMA-IR = [공복\ 혈청\ 인슐린(\mu U/mL)] \times [공복\ 혈장\ 글루코스(mmol/L)/22.5]$
- <51> IGT 또는 타입 2 당뇨병 발병의 성향이 있는 환자는 고인슐린혈증을 갖는 정상 글루코스 수준을 갖는 사람들이고, 인슐린 저항성이 있는 것으로 정의한다. 인슐린 저항성이 있는 전형적인 환자는 통상은 과체중이거나 비만이다.
- <52> 용어 당뇨병 전증은 개인이 타입 2 당뇨병에 걸리기 쉬운 경향이 있는 상태이다. 당뇨병 전증은 글루코스 내성 장애의 정의를 공복 혈중 글루코스가 높은 정상 범위 ≥ 100 mg/dL이고(참조: J. B. Meigs, et al. *Diabetes* 2003; 52: 1475-1484) 및 공복 고인슐린혈증(상승된 혈장 인슐린 농도)인 사람을 포함하도록 확대 해석한다. 심각한 건강 위협으로서 당뇨병 전증을 동정하는 과학적이고 의학적인 근거는 미국 당뇨병 협회 및 국립 당뇨병 및 소화 및 신장 질환 연구소에서 함께 발행한 "타입 2 당뇨병의 예방 또는 지연"이라는 표제의 입장(Position Statement)(*Diabetes Care* 2002; 25: 742-749)으로 발표되어 있다.
- <53> 인슐린 저항성을 갖기 쉬운 개인은 다음과 같은 성향이 둘 이상 있는 사람이다: 1) 과체중 또는 비만, 2) 고혈압, 3) 고지혈증, 4) 한명 이상의 직계 가족이 IGT 또는 타입 2 당뇨병의 진단을 받은 경우. 인슐린 저항성은 이들 개인에서 HOMA-IR 수치를 산출함으로써 확인할 수 있다. 본 발명의 목적을 위해서, 인슐린 저항성은 개인의 HOMA-IR 수치가 > 4.0 이거나 HOMA-IR 수치가 글루코스 및 인슐린 검정을 수행하는 실험실용으로 정의된 정상 상한치 이상인 임상 조건으로서 정의한다.
- <54> 타입 2 당뇨병은 대상의 공복 혈중 글루코스 또는 혈청 글루코스 농도가 125 mg/dl (6.94 mmol/L) 초과인 상태로 정의한다.
- <55> 증후군 X로도 칭해지며 (대사 장애의 부분에서 사용될 경우) 또한 대사이상증후군으로 칭해지는 대사 증후군은 증후군 복합체인데 중요 특질은 인슐린 저항성이다(참조: Laaksonen DE, et al. *Am J Epidemiol* 2002 ; 156: 1070-7). ATP III/NCEP 지침서에 따르면(참조: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA : Journal of the American Medical Association* (2001) 285: 2486-2497), 대사 증후군의 진단은 하기 위험 인자중 셋 이상이 존재할 경우에 이루어진다:
- <56> 1. 복부 비만, 허리 둘레 > 40 in 또는 102 cm (남자), 및 > 35 in 또는 94 cm(여자)
- <57> 2. 트리글리세라이드: ≥ 150 mg/dL
- <58> 3. HDL-콜레스테롤 < 40 mg/dL (남자)
- <59> 4. 혈압 $\geq 130/85$ mm Hg (SBP ≥ 130 또는 DBP ≥ 85)
- <60> 5. 공복 혈중 글루코스 ≥ 110 mg/dL
- <61> NCEP 정의는 공인되어 있다(참조: Laaksonen DE, et al. *Am J Epidemiol*. (2002) 156: 1070-7).
- <62> 용어 울혈성심부전증(CHF)은 이로써 한정되는 것은 아니지만 어떠한 병인의 심부전, 예를 들어, 심장이완 이상으로 인한 심부전, 심장수축 이상으로 인한 심부전, 심장의 이상비대와 연관된 심부전, 및 감염성 심근염, 염증성 심근염, 화학적 심근염, 어떠한 병인의 심근증, 심근증의 이상비대, 선천적인 심근증, 및 허혈성 심장 질환 또는 심근 경색과 관련된 심근증에 의해 발생하는 심부전을 포함한다.
- <63> 용어 PPAR은 PPAR알파, PPAR감마 및 PPAR텔타 중 하나 또는 임의의 조합을 의미한다.
- <64> PPAR감마는 PPAR감마1, PPAR감마2, PPAR감마3 중 하나 또는 임의의 조합을 의미한다.

- <65> PPAR 활성화제 또는 PPAR감마 활성화제는 임의의 메카니즘으로, PPAR감마 또는 RXR에 직접, 또는 PPAR감마 또는 PPAR감마-RXR 헤테로다이머의 능력에 영향을 미쳐 유전자 발현에 영향을 미치는 기타 다른 메카니즘을 통해, 간접적으로, PPAR감마 또는 레티노이드 X 수용체 (RXR)를 갖는 PPAR감마의 헤테로다이머의 활성을 증가시키거나 증가를 유발하는 임의의 화합물을 의미한다. 이러한 PPAR 활성화제는, 단독으로 또는 PPAR알파, PPAR델타, 또는 PPAR알파 및 PPAR델타 둘 다를 포함하는 기타 PPAR의 활성화와 함께 PPAR감마 활성화에 영향을 미칠 수 있다.
- <66> PPAR-의존성 질환은 1) PPAR 리간드 투여가 병리학적 진행을 서행, 경감, 정지 또는 역전시키고/거나 2) 당해 질환이 PPAR로부터의 손상된 신호 변환 업스트림 및 유전자 전사 기구와의 상호 작용과 연관되어 있고/거나, 3) PPAR 리간드(PPAR α , PPAR γ , PPAR δ)에 의한 활성화, 부분적 활성화 또는 길항작용이 당해 질환 또는 병리학적 진행을 예방, 경감, 치유 또는 억제시키는 질환이다.
- <67> 안지오텐신 II-의존성 질환은 1) AT1 수용체 길항제 투여가 병리학적 진행을 서행, 경감, 정지 또는 역전시키고/거나 2) 당해 질환이 RAAS 시스템내에서 손상된 신호 변환과 연관되고/거나, 3) 당해 질환이 안지오텐신 II에 의한 AT1 수용체의 활성화에 의해 촉진 또는 악화되거나, 개시 단계가 안지오텐신 II의 AT1 수용체로의 결합에 의한 것인 질환이다. 안지오텐신 II가 염증전반응(pro-inflammatory) 조정자이고, 안지오텐신 II-의존성 질환은 본래 염증성인 것으로 예상된다(참조:Phillips MI, Kagiya S. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 569-77). ARB는 염증성 질환을 경감시키는 잠재성이 있으며, PPAR 리간드는 또한 작용 메카니즘을 상이하게 하여 소염제로서 기능하기 때문에, 이중 ARB/PPAR 리간드가 염증성 질환에 대해 신규하고, 더 강력한 상승 효과를 가질 것이다(참조: Tham DM, et al. *Physiol Genomics* 2002; 11: 21-30).
- <68> 염증성 질환은 면역계 이상과 관련된 질환인데, 이로써 제한되지는 않으나 예로는 다음과 같다: 1) 염증성 시토킨(인터루킨(IL)-1베타, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, 종양괴사인자- α , 인터페론- γ , 단백질 화학주성물질 단백질-1)의 생성을 증가시키는 질환, 2) Th2 림프구의 Th1 표현형으로의 전환을 증가시키거나, Th1/Th2 비를 증가시키는 질환, 3) 부적합한 NK (킬러) T 림프구의 기능으로 인해 자가항체가 생성되고 "자기" 인식의 결여가 야기되고, 이로써 자가 면역 질환이 발생하는 질환, 4) 염증성 핵 전사 인자(NFAT, NF- κ B, AP-1, JNK/STAT)의 발현 또는 활성화를 증가시키는 질환, 5) iNOS의 발현을 증가시키는 질환.
- <69> 증식성 질환은 1) 정상적으로는 무활동인 세포의 병리학적 증식, 2) 이들의 정상 위치로부터의 세포의 병리학적 이동(예: 종양성 세포의 전이), 3) 단백질분해 효소의 병리학적 발현, 예를 들어, 기질 금속단백분해효소(콜라게나제, 젤라티나제, 엘라스타제), 4) 증식성 망막증 및 종양 전이에서와 같은 병적 혈관신생과 연관된 질환이다.
- <70> 혈관신생은 정상적으로는 무활동인 내피가 생리학적 또는 병리학적 자극(예를 들어, 증식성 자궁내막, 상처, 종양 성장, 또는 당뇨병 망막증)에 반응하여 혈관의 병적 증식이 일어나는 진행이다(신혈관형성). 병적 혈관신생(신혈관형성)은 조절되지 않고 제어되지 않는 진행으로 종양 신혈관형성, 림프관형성, 및 종양 전이에서와 같이 부적절한 혈관 증식이 일어난다.
- <71> 퇴행성 질환은 정상 조직의 열화 또는 파괴와 관련된 질환으로서 면역 조절이상으로 인한 것으로 하나 이상의 염증성 핵 전사 인자, 염증성 시토킨 및 기타 염증성 분자, 예를 들어, 프로테아제(예: MMP-9) 및 iNOS의 상향 조절이 일어나고, 이는 치료 표적인 각각의 세포 또는 조직 또는 기관의 병적 변성을 유도한다.
- <72> 용어 심부전증은 심장이완이상으로 인한 심부전, 심장수축 이상으로 인한 심부전, 심장의 이상비대와 연관된 심부전, 및 화학적 심근증, 선천적인 심근증, 및 허혈성 심장 질환 또는 심근 경색과 관련된 심근증의 결과로써 발병된 심부전을 포함한다.
- <73> 본 발명은 특정 ARB가, 체액 잔류, 말초 부종, 폐 부종, 또는 울혈성 심부전증의 위험을 증가시키지 않으면서 PPAR 활성화제에 반응성인 기타 장애 뿐만 아니라, 인슐린 저항성, 당뇨병 진증, 글루코스 불내성, 글루코스 내성 장애, 대사 증후군, 타입 2 당뇨병, 또는 기타 인슐린 저항성 증후군을 예방, 지연, 서행, 억제 또는 치료하는데 사용할 수 있다는 놀라운 발견에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 대사성, 내인성, 증식성, 자가면역, 면역조절성 및 염증 질환 및 특정 감염성 질환을 포함하여 PPAR감마 활성을 증가시키는 약물에 대해 반응하는 것으로 공지된 질환의 치료 또는 예방을 위한 특정 ARB의 신규한 용도에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 PPAR감마를 활성화시키고, PPAR감마를 활성화시키는 기존의 약물과 같이 체액 잔류, 부종, 또는 울혈성 심부전증의 위험을 증가시키지 않는 약물의 제조, 동정 및 사용하는 방법의 발견을 포함한다. 본 발명은 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템을 차단 또는 억제하고 PPAR감마를 활성화시키는 이중 능력을 갖는 화합물을 제조하고 사용할

수 있는 발견을 기술한다. 본 발명은 사전에 이러한 이중적 능력을 갖는 것으로 인식되지 않았던 이러한 화합물의 구체적인 예를 제공하고, 이들 화합물이 이러한 화합물에 반응하는 것으로 사전에 공지되지 않은 상태를 치료하는데 사용할 수 있음을 나타낸다. 따라서, 본 발명은 PPAR 활성화제를 사용한 치료에 반응하는 장애를 치료하는데 특정 화합물을 사용할 수 있다는 놀라운 발견을 포함한다.

- <74> 본 발명은 또한 PPAR 리간드, 특히 PPAR감마 부분 효능제 또는 PPAR감마 완전 효능제에 반응하는 것으로 공지된 질환의 치료 또는 예방을 위해 PPAR를 또한 활성화시키는 ARB의 신규한 용도를 제공한다. 표적 질환은 대사성, 내인성, 증식성, 퇴행성, 자가면역, 아토피성, 및 염증성 질환이다. 본 발명은 또한 PPAR감마를 또한 활성화시키고 PPAR감마의 기타 활성화제에 비해 체액 잔류, 부종, 또는 울혈성 심부전증의 유발이 감소하는 경향이 있는 신규한 또는 사전에 공지되지 않은 ARB의 동정에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 레닌-안지오텐신 시스템을 차단하는 화합물을 동정하고, 동시에 PPAR감마를 활성화시키지만 체액 잔류, 부종, 또는 울혈성 심부전증 유발의 위험이 상당히 더 낮은 화합물을 동정하는 방법의 발견을 포함한다. 본 발명은 이러한 이중 능력을 갖는 것으로 이전에 인식되지 않았던 ARB의 구체적인 예를 제공하고 이들 화합물을 사용하여 당해 화합물에 반응하는 것으로 사전에 공지되지 않은 질환을 치료할 수 있는 이유를 개시한다. 따라서, 본 발명은 특정의 ARB를 PPAR 리간드를 사용한 치료에 반응성인 장애를 치료 또는 예방하기 위한 목적으로 사용할 수 있고, 당해 리간드는 개선된 안전성 및 치료 효율을 갖는다는 놀라운 발견을 포함한다.
- <75> 본 발명은 특정의 화합물이 AT1 수용체를 길항하면서 한편으로는 PPAR, 특히 PPAR감마를 활성화시킴으로써 레닌-안지오텐신 시스템을 차단할 수 있다는 예기치 않고 놀라운 발견에 관한 것이다.
- <76> 다른 측면에서, 본 발명은 PPAR-반응성 상태 또는 질환의 예방 및 치료에서 ARB의 신규한 임상 용도에 관한 것이다.
- <77> 다른 측면에서, 본 발명은 레티노이드 X 수용체 (RXR), 레티노이드 고아(orphan) 관련 수용체(ROR), 간 X 수용체(LXR), 파네소이드 X 수용체(FXR), 비타민 D 수용체(VDR), 에스트로겐 수용체(ER-알파 및 ER-베타), 글루코코르티코이드 수용체(GR), 티로이드 수용체(TR) 및 안드로젠 수용체(AR)를 포함하는 관련 핵 수용체와의 상호작용 또는 PPAR-의존성 조절을 통해 매개된 PPAR-관련 상태 또는 질환의 예방 및 치료에서 ARB의 신규한 임상 용도에 관한 것이다.
- <78> 다른 측면에서 본 발명은 PPAR의 활성을 조절하는 이러한 ARB를 고안하고 동정하는 것에 관한 것이어서, PPAR-매개된 상태 또는 질환, 또는 이들 질환의 말단-기관 합병증을 예방 또는 치료하는 더 안전하고 향상된 치료학적 효능을 제공해준다.
- <79> 다른 측면에서, 본 발명은 AT1 수용체 결합 검정으로 선별함으로써 유효한 ARB 또는 ACE 억제제인 낮은 독성 PPAR 리간드의 동정에 관한 것이다.
- <80> 다른 측면에서, 본 발명은 PPAR를 활성화시키는 능력을 더 향상시킬 수 있고, PPAR-반응성 또는 PPAR-매개된 질환, 장애 또는 상태를 더 효과적으로 치료할 수 있는 ARB 또는 이의 유도체의 동정 방법에 관한 것이다.
- <81> 본 발명에 따른 화합물은 레닌 안지오텐신 알도스테론 시스템의 활성을 억제하고 PPAR를 활성화하는 이러한 이중 능력을 갖지 않는 화합물에 비해 신장보호 효과가 있고, 신장 질환(예: 사구체 신염, 사구체경화증, 네프로제, 고혈압성 신경화증, 다낭성 신장 질환 및 당뇨병성 신증)을 치료하거나 신장 질환의 진행률을 제한하는데 더 효과적이다.
- <82> 본 발명은 다음 질환의 예방, 지연, 서행, 억제 또는 치료를 위해 단일 요법으로서 또는 하나 이상의 기타 약리학적 제제와 배합되어, 또는 보조 요법으로서 사용될 수 있는 ARB를 동정한다:
- <83> 1. 인슐린 저항성, 예를 들어, 글루코스 내성 장애, 글루코스 불내성, 당뇨병 전증, 대사 증후군(또한 대사 증후군 X 또는 대사이상증후군), 비만, 타입 2 진성 당뇨병, 임신성 당뇨, 다낭성 난소 증후군, 베르너 증후군과 관련된 대사성 질환;
- <84> 2. 고지혈증, 상승된 유리 지방산, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 상승된 저밀도 지단백질-(LDL)-콜레스테롤, 상승된 초저밀도 지단백질-(VLDL)-콜레스테롤, 상승된 중간 밀도 지단백질- (IDL)-콜레스테롤, 또는 감소된 고밀도 지단백질-(HDL)-콜레스테롤과 관련된 이상지질혈증;
- <85> 3. 건선, 아토피성 피부염, 지루성 피부염, 일광 피부염과 같은 염증성 피부 질환;
- <86> 4. 염증성 또는 증식성 질환, 예를 들어, 죽상동맥경화증, 죽종형성, 혈관성 협착증, 재협착증, 류마티스 관절

염, 케양성 대장염, 크론병, 자궁내막증; 염증성 퇴행성정신질환, 신경정신과 질환, 예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, 다발성 경화증, 우울증, 정신병; 양성, 악성 종양 또는 전이성 종양 성장;

- <87> 5. 신생물, 종양 성장 및 전이와 관련된 신혈관형성 및 병적 혈관신생;
- <88> 6. 각막 혈관신생, 용모-망막 망막증, 노인성 황반변성, 신생혈관, 포도막염, 녹내장, 홍채염, 각막염, 망막염을 포함하는 염증성 또는 증식성 안 질환;
- <89> 7. 고응고성 또는 혈전 상태의 혈전 형성 질환, 예를 들어, 항진된 플라스미노겐 활성화제 억제제-1(PAI-1)과 관련된 질환, 혈전성 또는 혈전색전성 질환, 죽상종 형성;
- <90> 8. 자가 면역 질환, 예를 들어, 타입 1 진성 당뇨병, 다발성 경화증, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증;
- <91> 9. 이식중 또는 이식 후 동종이식 거부 반응, 및 급성 및 만성 둘 다의 동종이식 거부 반응과 관련된 합병증;
- <92> 10. DNA 바이러스, RNA 바이러스 및 레트로바이러스에 의한 감염성 질환, 예를 들어, AIDS, SARS 및 C형 간염;
- <93> 11. 프리온에 의해 유발된 감염성 질환, 예를 들어, 쿠루, 크레츠펠트-자콕병, 및 해면양뇌증;
- <94> 12. CNS-관련 합병증, 및 뇌병증, 치매 및 악액질을 유도하는 CNS-관련 퇴행성 질환을 포함하는 바이러스성 및 프리온 관련 감염증과 관련된 합병증;
- <95> 13. 만성 질환, 예를 들어, CHF, 암, 다발경화증, 만성 감염증, 거식증, 폭식증과 관련된 악액질;
- <96> 14. CD-36 매개된 질환, 예를 들어, 특정 대사성 질환, 망막색소변성증 및 말라리아;
- <97> 15. 비만과 같은 상태, 예를 들어, 식욕 또는 음식 섭취, 다이어트 및 거식증을 조절하는 방법.

<98> 본 발명에 따른 화합물 또는 약제학적 조성물은 당업계의 기타 PPAR 활성화제보다 독성이 덜한 PPAR감마 활성화제이다. 독성이 덜하다는 것은 기본적으로 체액 잔류, 부종 또는 심부전증에 대한 가능성이 실질적으로 감소됨을 의미한다. 본 발명에 따른 화합물 또는 약제학적 조성물은 a) 당뇨병 합병증 및 당뇨병 관련 상태, 예를 들면, 지방간염, 신경병증, 신장병증, 망막병증, 맥락망막병증, 맥락신생혈관, 신장 신생혈관, 황반 변성, 망막 박리, 녹내장, 백내장, 말초혈관병변, 죽상동맥경화증, 허혈성 심장 질환, 허혈성 뇌혈관 질환, 뇌졸중, 말초동맥경화증, 뇌동맥경화증, 관상동맥경화증, 고인슐린혈증-유도된 감각 장애, 비만, 심부전증, 심근 경색, 협심증, 뇌경색, 만성 심근증, 심근섬유증, 신장 장애, 사구체신염, 사구체경화증, 네프로제, 고혈압성 신경화증, 말기 신장 장애, 미세혈관병증, 죽상동맥경화증, 허혈성 심장 질환, 허혈성 뇌혈관질환, 당뇨병성 악액질 등; b) 만성 질환 또는 장애로부터 생성된 악액질, 예를 들면 암성 악액질, 혈액병성 악액질, 내분비병성 악액질, 감염성 악액질, 후천성 면역결핍증으로 유발된 악액질, 울혈성 심부전증 또는 만성 심근증과 관련된 악액질, 신경성 거식증 등; c) 퇴행성 질환, 예를 들면 골감소증, 골연화증, 황반 이영양증, 류마티스 관절염, 변성형 척추염, 골관절염, 요통, 통풍, 신경통, 위염, 간염, 폐렴, 췌장염 등을 포함하는 만성 의학적 병인 및 질환을 예방, 지연, 서행, 억제 또는 치료하는데 사용할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 화합물은 식욕 또는 음식 섭취, 다이어트 및 거식증을 조절하는 약제로서 사용할 수 있다.

<99> 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물은 PPAR감마 활성화, PPAR감마-RXR에 대한 효과를 통해, 또는 관련 핵 수용체, 예를 들어, FXR, LXR, ROR, cAMP-반응 요소-결합 단백질(CREB), CREB-결합 단백질(CBP), CBP/p300, 스테롤 조절 결합 단백질(SREBP), 스테로이드 수용체 공동활성화제-1(SRC-1), PPAR감마 공동활성화제-1알파(PGC-1알파), PPAR감마 공동활성화제-1 베타(PGC-1베타) 및 PPAR-결합 단백질(PBP)를 통해 혈당 감소 효과, 혈중 지질 감소 효과, 혈중 인슐린 감소 효과, 인슐린 민감성 향상 효과, 인슐린 저항성 개선 효과, 체중 감소 효과, 주요 신체 둘레(허리:엉덩이 비율로서 측정) 감소 효과, 체지방량 감소 효과가 있다.

<100> 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물의 용량은 여러가지 인자, 예를 들어, 치료 대상, 투여경로, 치료할 질환 또는 상태에 따라 변하는데, 활성 성분으로서의 본 발명에 따른 화합물은, 예를 들어, 사람에게 1일 용량으로 약 0.05 내지 100mg/kg체중, 바람직하게는 약 0.1 내지 10mg/kg체중으로 경구 투여하는데, 바람직하게는 하루 1 내지 3회이고, 단일 용량이 최소한 24시간 치료 효능을 갖도록 하는 것이 바람직하다. 또한, 본 발명에 기재한 요법을 아동 및 성인에게 적용하는 것이 고려된다.

<101> 본 발명의 화합물은 리간드 의존성 PPAR 활성화 또는 PPAR 관련 핵 수용체 기능 활성화를 통해, 혈당 감소 효과, 혈중 지질 감소 효과, 혈중 인슐린 감소 효과, 인슐린 민감성 향상 효과, 인슐린 저항성 개선 효과, 체중 감소 효과, 주요 신체 둘레(허리:엉덩이 비율로서 측정) 감소 효과, 체지방량 감소 효과가 있다. PPAR은 핵 전사 인

자이고, 본원에 사용된 당해 용어는 다이머 핵 수용체 파트너용 보조 조절 리간드로서, 예를 들어, 지용성 비타민(비타민 A, 비타민 D), 레티노이드, 또는 스테로이드 호르몬을 갖는, DNA-결합 전사 인자로서 작용하는 PPAR γ , PPAR α , PPAR δ 핵 수용체를 포함하는데, 이는 단량체 수용체, 호모다이머 수용체 및 헤테로다이머 수용체 중의 어느 것일 수 있다. 단량체 수용체는 레티노이드 O 수용체 (이하 종종 ROR α (GenBank 수탁번호 L14611), ROR β (GenBank 수탁번호 L14160), ROR γ (GenBank 수탁번호 U16997); Rev-erb α (GenBank 수탁번호 M24898), Rev-erb β (GenBank 수탁번호 L31785); ERR α (GenBank 수탁번호 X51416), ERR β (GenBank 수탁번호 X51417); Ftz-FI α (GenBank 수탁번호 S65876), Ftz-FI β (GenBank 수탁번호.M81385); Tlx (GenBank 수탁번호 S77482); GCNF (GenBank 수탁번호 U14666) 등으로 약칭한다)로 예시된다. 호모다이머 수용체는 예를 들면 레티노이드 X 수용체(이하 종종 RXR α (GenBank 수탁번호 X52773), RXR β (GenBank 수탁번호 M84820), RXR γ (GenBank 수탁번호 U38480); COUP α (GenBank 수탁번호 X12795), COUP β (GenBank 수탁번호 M64497), COUP γ (GenBank 수탁번호 X12794); TR2 α (GenBank 수탁번호 M29960), TR2 β (GenBank 수탁번호 L27586); 또는, HNF4 α (GenBank 수탁번호 X76930), HNF4. γ (GenBank 수탁번호 Z49826) 등으로 약칭한다)로부터 형성된 호모다이머일 수 있다. 헤테로다이머 수용체는, 예를 들어, 상기 기재한 레티노이드수용체 X(RXR α , RXR β 또는 RXR γ)와 레티노이드 A 수용체(이하 종종 RAR α (GenBank 수탁번호 X06614), RAR β (GenBank 수탁번호 Y00291), RAR γ (GenBank 수탁번호 M24857)로서 약칭됨); 티로이드 호르몬 수용체(이하 종종 TR α (GenBank 수탁번호 M24748), TR β (GenBank 수탁번호 M26747)로서 약칭됨); 비타민 D 수용체(VDR) (GenBank 수탁번호 J03258)로서 약칭됨); 피옥시졸 증식제 활성화제 수용체(이하 종종 PPAR α (GenBank 수탁번호 L02932), PPAR β (PPAR델타) (GenBank 수탁번호 U10375), PPAR γ (GenBank 수탁번호 L40904)로서 약칭됨); LXR α (GenBank 수탁번호 U22662), LXR β (GenBank 수탁번호 U14534); FXR (GenBank 수탁번호.U18374) ; MB67 (GenBank 수탁번호 L29263); ONR (GenBank 수탁번호 X75163; 및 NUR. α (GenBank 수탁번호 L13740), NUR. β (GenBank 수탁번호 X75918), NUR. γ (GenBank 수탁번호 U12767)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 수용체와 함께 형성된 헤테로다이머일 수 있다.

<102> 본 발명은 특정 ARB가 PPAR γ 를 활성화시키고, 지방세포형성을 촉진시키고, 인슐린 저항성을 저하(개선)시킬 수 있고, 대사 증후군 및 이의 구성분(정의 참조) 및 타입 2 당뇨병을 치료 또는 예방하는데 사용할 수 있다는 놀라운 발견에 근거한다. 사람 사용으로 현재 승인된 ARB중에서 텔미사르탄 및 이르베사르탄이 본 발명 화합물의 구체적인 예이고, 이는 놀랍게도 인슐린 저항성, 대사 증후군 및 타입 2 당뇨병을 치료 또는 예방(즉, 고인슐린 혈증 및/또는 고혈당증을 저하), 트리글리세라이드를 저하시키고, HDL-콜레스테롤치를 상승시킨다. 본 발명은 PPAR γ 활성화를 위해 EC50을 증가시킴으로써 이들의 인슐린 저항성-저하 활성을 개선시킨 기존 ARB 유도체의 추가의 고안물이다.

<103> ARB를 투여한 환자의 당뇨병의 위험은 기타 고혈압 치료제를 투여한 환자에서보다 낮다는 것이 이전에 제시되었다. 그러나, 본원에 기재한 당해 발견에 이르러, 이들 약물이 PPAR γ 를 활성화시킬 수 있음이 공지되었고, 이들 약물들을 사용하여 인슐린 저항성 증후군, 예를 들어, 타입 2 당뇨병 또는 PPAR 리간드에 의해 치료될 수 있는 것으로 공지된 기타 상태를 치료할 수 있을 것으로 예측할 수 있었다. 예를 들어, β -차단제보다 ARB를 투여한 환자에서 당뇨병의 위험이 더 낮다는 보고(참조: Dahlöf B, et al. Lancet 2002; 359: 995-1003)는, β -차단제가 인슐린 저항성을 악화시킨다는 사실에 근거한 것일 수 있고, 따라서 ARB를 기타 제제와 비교한 임상 연구의 결과를 사용하여 ARB를 당뇨병 또는 PPAR γ 리간드에 반응성인 기타 질환 치료에 사용할 수 있는지 여부를 예측할 수는 없다.

<104> ARB는 체액 잔류를 거의 유발하지 않고 부종 및 심부전증의 위험을 증가시키지 않기 때문에, 이들은 현재 인식되고 있는 PPAR 리간드에 비해 상당한 개선을 나타낸다. PPAR γ 를 활성화시키는 ARB의 구체적인 예는 이러한 용도를 위한 지시 및 이들 제제의 신규한 임상적 용도의 기재내용과 함께 제공된다. 본 발명은 또한 신규한 ARB가 PPAR를 활성화시키는 기존의 ARB보다 증가된 능력을 가진다는 것을 유추할 수 있고, PPAR를 활성화시키는 증가된 능력의 이러한 ARB를 사용하여 현재 시판되고 있는 PPAR 리간드의 사용으로 발생하는 정도 또는 범위만큼 체액 잔류, 부종 또는 울혈성 심부전증의 부작용을 유발시키지 않고 PPAR 리간드에 반응하는 것으로 공지된 임상 장애를 예방 또는 치료할 수 있다는 신규한 발견을 기재한다. 놀랍게도, 또한 시판되는 ARB를 변형하여 사용할 수 있는데, 이는 PPAR를 활성화시키는 이들의 능력을 상당히 향상시키고 따라서 PPAR 리간드에 반응하는 것으로 공지된 장애를 치료하는 능력을 향상시킬 것이다. 이러한 화합물은 또한 PPAR를 활성화시키는 이들의 능력이 더 우수하므로, 기존의 ARB에 비해 개선을 나타내고, 따라서 PPAR 활성화제 치료에 반응하는 임상 장애를 개선한다는 추가의 이점을 갖는다. 본 발명의 방법을 사용하여, 당업자는 ACE 활성을 억제하거나 안지오텐신 수용체를 차단하는 능력을 갖는 PPAR 리간드를 동정, 개발 및 사용할 수 있다. 이러한 화합물은 PPAR 리간드에 반응하는 것으로 공지된 장애를 치료하는 새로운 접근법을 나타내는 것인데, 이는 이들이 시판되고 있는

PPAR 리간드에 의한 것으로 공지된 정도로 체액 잔류, 부종 또는 울혈성 심부전증을 촉진시키지 않기 때문이다.

<105>

PPAR γ 를 활성화시키는 ARB의 구체에는 이러한 용도를 위한 지시 및 이들 체계의 신규한 임상적 용도의 기재내 용과 함께 제공된다. 본 발명은 또한 신규한 ARB가 PPAR을 활성화시키는 기존의 ARB보다 증가된 능력을 가진다는 것을 유추할 수 있고, PPAR을 활성화시키는 증가된 능력의 이러한 ARB를 사용하여 현재 시판되고 있는 PPAR γ 리간드의 사용으로 발생하는 정도 또는 범위만큼 체액 잔류, 부종 또는 울혈성 심부전증의 부작용을 유발시키지 않고 PPAR 리간드에 반응하는 것으로 공지된 임상 장애를 예방 또는 치료할 수 있다는 신규한 발견을 기재한다. 놀랍게도, 또한 시판되는 ARB를 구조적으로 변형하여 PPAR을 활성화시키는 이들의 능력을 상당히 향상시키고 따라서 PPAR 리간드에 반응하는 것으로 공지된 장애를 치료하는 능력을 향상시킬 수 있다. 이러한 화합물은 또한 기존의 ARB보다 PPAR을 더 효율적으로 활성화시키는 개선을 나타내고, 따라서 PPAR 활성화제 치료에 반응하는 임상 장애를 개선한다는 추가의 이점을 갖는다. 본 발명의 방법을 사용하여, 당업자는 AT1 수용체를 길항하는 능력을 갖는 PPAR 리간드를 동정, 개발 및 사용할 수 있다. 이러한 화합물은 PPAR 리간드에 반응하는 것으로 공지된 장애를 치료하는 새로운 접근법을 나타내는 것인데, 이는 이들이 시판되고 있는 PPAR 리간드에 의한 것으로 공지된 정도로 체액 잔류, 부종 또는 울혈성 심부전증을 촉진시키지 않기 때문이다. 이론에 얽매 이고 싶지 않지만, PPAR γ 리간드는 다수의 메카니즘을 통해 체액 잔류를 유발시킨다. 본 발명의 놀라운 특질은 PPAR γ 리간드에 의해 통상 유발된 체액 잔류가 AT1 수용체 차단에 의해 예방되거나 감소될 수 있다는 것이다. AT1 수용체의 차단이 PPAR γ 리간드로 치료된 특정 동물 모델에서 반드시 체액 잔류를 감소시키거나 예방하지는 않기 때문에 또한, 다중 메카니즘이 PPAR γ 리간드에 의해 유발된 체액 잔류와 관련될 수 있기 때문에, AT1 수용체의 차단이 사람에서 PPAR γ 리간드에 의해 유발된 체액 잔류를 예방하거나 감소시킬 수 있는 것으로 예측할 수 있었을 리가 없다. 또한, 놀랍게도, ARB를 PPAR감마를 활성화시키는 화합물보다 먼저 또는 동시에 별도의 환제 또는 정제로서 투여함으로써, 또는 단일 환제 또는 정제로 제형화된 약물 둘 다를 투여함으로써, 글루코스 내성 또는 타입 2 당뇨병 및 기타 PPAR 반응성 장애를 체액 잔류, 부종 또는 울혈성 심부전증을 유발하지 않으면서 예방 또는 치료할 수 있다.

<106>

PPAR γ 가 구조적으로 AT1 수용체와 관련있는 것으로 인식되지 않기 때문에, ARB가 PPAR γ 를 활성화시킬 것으로 기대하지 않았다. 따라서 기존의 임의의 ARS를 PPAR γ 를 활성화시키는데 사용할 수 있을 것으로 예측할 수 있었을 리가 없다. 따라서, ARB가 PPAR γ 에 반응하는 장애를 치료하는데 유용하다거나, PPAR γ 를 활성화시키는 능력을 가지면서 또한 AT1 수용체를 차단하는 능력이 있는 약물을 고안할 수 있을거라고 예측할 수 있었을 리가 없다. 본 발명은 화합물이 PPAR γ 를 활성화시키는 능력을 가지면서 AT1 수용체를 길항시키도록 고안될 수 있고, 이러한 화합물이 놀랍게도, 체액 잔류, 부종 또는 심부전증을 촉진시키지 않으면서 PPAR γ 리간드에 반응하는 것으로 공지된 상태의 치료에 유용하다는 놀라운 발견을 기재한다. 또한, 놀랍게도 PPAR γ 를 또한 활성화시키는 ARB를 투여함으로써, 당업자는 또한 인슐린 저항성, 글루코스 불내성, 대사 증후군, 타입 2 당뇨병, 다낭성 난소 증후군, 뿐만 아니라 기타 PPAR γ - 반응성 장애를 체액 잔류, 부종 또는 울혈성 심부전증을 유발하지 않으면서 치료할 수 있다. 이들 발견은 항당뇨병성 티아졸리딘디온 PPAR γ 효능제, 텔미사르탄이 또한 인슐린 저항성을 개선시킬 수 있음을 암시하였다. 본 발명자들은 텔미사르탄을 대사 증후군 환자에게 투여하면 HOMA-IR 수치 감소로 측정된 바와 같이 인슐린 저항성을 개선시키는 것으로 결정하였다(정의 참조). 타입 2 당뇨병 환자에게 투여할 경우, 텔미사르탄은 고혈당증을 낮추고 혈장 트리글리세라이드를 저하시키고, 혈중 HDL-콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 발견은, PPAR γ 를 또한 활성화시키는 ARB가 대사 증후군, 타입 2 당뇨병을 예방 및 치료하는데 유용하고, 트리글리세라이드를 저하시키고 HDL-콜레스테롤을 증가시킴으로써 지질 대사를 향상시키는데 유용하다는 놀라운 발견 및 발명을 유도하였다. 이들 인슐린-감작화, 항당뇨효능은 특정의 ARB에 한정되는데, 예를 들면 텔미사르탄 및 이르베사르탄이다. 발사르탄 및 에프로사르탄과 같이 치료 용량에서 적당하게 달성되는 용량에서 PPAR γ 를 활성화시키지 않는 ARB는 텔미사르탄 및 인슐린-감작화 티아졸리딘디온 PPAR γ 효능제의 특성인 지방세포형성을 촉진시키지 않았다. 따라서, 인슐린 저항성을 감소시키는 특성은 "사르탄"으로 공지된 비(non)-펩티드 ARB 부류내에 한정되며, 예측불가능하게 놀랍고, 자명하지 않다. 본 발명은 "사르탄" 또는 기타 AT1 수용체 길항제가 인슐린-감작화, 인슐린 저항성-개선 또는 항당뇨제로서 작용할 수 있는지를 측정하는 방법을 기술한다.

<107>

인슐린 저항성은 염증성, 증식성 및 퇴행성 질환, 예를 들면 죽상동맥경화증, 죽종형성, 침투성 정맥내 시술 후의 혈관협착증 또는 재협착, 심근증 및 심근섬유증을 갖기 쉽다. 더욱이 글루코코르티코이드 및/또는 면역억제제의 과량이, 만성 염증성 질환 및 동종이식 거부 반응에서 면역 억제의 합병증, 예를 들어, 골다공증, 쿠싱병, 지방이영양증, 인슐린 저항성, 타입 2 당뇨병, 고지혈증, 이식 관련 고혈압, 죽상동맥경화증, 신장 질환, 동맥염 및 동맥내막염에서 사용된다. 본 발명은 PPAR γ 를 또한 활성화시키는 ARB가 이들 상태를 임상에서 개선시킬

것으로 예측한다.

<108> 발명의 사용

<109> 본 발명에 의해 제공된 치료 방법은 이를 필요로 하는 사람 또는 척추동물에게 안지오텐신 II 타입 1 수용체를 차단하거나 길항하고 PPAR γ 단독으로 또는 PPAR α 와 함께, 또는 PPAR α 및 PPAR γ 둘 다와 함께 PPAR δ 를 활성화시키는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 용매화물 또는 토우토머의 일정 용량을 투여하여 실시한다. 다른 측면에서, 본 발명에서 사용되는 신규한 화합물은 상기한 바와 같다. 본 발명에 기재된 화합물로 치료할 수 있는 구체적인 질환 및 관련 장애는 표 1 내지 표 10에 기재하였다.

표 1

<110>	본 발명의 화합물을 사용하여 치료 가능한 피부 질환 및 염증성 피부 질환의 예 각질화 피부 질환, 각막염, 한선염, 어린선, 기미 건선(심상성 건선, 적상 건선, 원판상 건선, 안트로피카 건선(p. anthropica), 전신성 건선을 포함하는, 모든 형태) 여드름(심상성 좌창, 딸기코, 역생 좌창, 낭종성 여드름을 포함하는, 모든 형태) 사마귀(심상성 사마귀, 항문성기(성병) 사마귀, 사람의 유두종 바이러스(HPV) 감염을 포함하는 바이러스성 사마귀, 결막 사마귀, 입/볼의 사마귀를 포함하는, 모든 형태) 급성 및 만성 피부염(피부의 염증), 아토피성 피부염, 알러지성 피부염, 접촉성 피부염, 화장성 피부염, 화학적 피부염, 지루성 피부염, 일광성 피부염, 급성 및 만성 습진, 기저귀 발진, 화상 루푸스 관련 피부 병변 각화증(예: 지루성 각화증, 노인성 각화증, 자외선 각화증, 광유도 각화증, 피부 노화, 야윈 피부, 건성 피부, 주름 형성, 광유도 피부 노화, 모낭 각화증) 켈로이드 및 켈로이드 형성에 대한 예방 백반증, 편평태선 두드러기, 가려움증 남성 및 여성의 남성 탈모증, 여성의 남성형 다모증
-------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

표 2

<111>	본 발명에 기술된 화합물을 사용하여 치료 가능한 정신의학적 질환의 예 우울증, 일차성 우울증 또는 만성 질환과 약제에 대한 2차성 우울증 불쾌감 질환 강박 강제성 질환 기분변조성 질환 조울병(단극 또는 양극성) 질환 공황 질환 및 광장공포증을 포함하는 불안 상태 월경후 증후군 정신분열증 만성 피로 증후군 물질 남용 및 약제 중독 신경성 식욕부진 및 병적기아
-------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

표 3

<112>

<p>본 발명에 기술된 화합물을 사용하여 치료 가능한 신경학적/신경퇴행성 질환 및 CNS 염증성 질환의 예</p> <p>편두통(예: 맥관성 두통, 심상성 편두통)</p> <p>1차(예: 알츠하이머 병) 및 2차(예: HIV-관련) 치매</p> <p>퇴행성 CNS 질환(예: 파킨슨씨 병, 근위축성 측삭 경화증)</p> <p>수초탈락 질환[예: 다발성 경화증, 길라인-바르(Guillain-Barre) 증후군]</p> <p>통각, 통각과민, 급성 및 만성 동통, 이질통증을 포함하는 동통 질환</p> <p>1차 및 2차적 뇌염 및 뇌척수염(예: 자가면역성 뇌척수염, 알러지성 뇌척수염)</p> <p>1차 및 2차적 신경염, 자가면역성 신경염</p> <p>기타 자가면역성 질환[예: 근각, 이튼-램버트(Eaton-Lambert) 증후군]</p> <p>선천성 및 후천성 운동실조</p>

표 4

<113>

<p>본 발명에 기술된 화합물을 사용하여 치료 가능한 동종이식편 이식과 관련된 염증성 및 대사성 질환의 예</p>
<p>본 발명에 기술된 화합물은 이식후 동종이식편 생존의 촉진 및 유지를 위한 현재의 면역억제제에 의한 단일치료법 또는 보조 치료법으로서 유용하다.</p> <p>동종이식편 이식 및 면역 억제와 관련된 염증성 및 증식성 상태 또는 질환의 예에는 다음이 포함된다:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 급성 동종이식편 거부 2. 만성 동종이식편 거부 3. 이식편 대 숙주 질환 4. 이식후 신생 암(예: 림프종 및 상피암) 5. 골다공증 및 골감소증 6. 과지질혈증 7. 인슐린 저항성 및 진성 당뇨병 8. 고혈압 9. 아테롬성경화증 10. 심장 동종이식편 이식과 관련된 동맥내막염 11. 신장 동종이식편 이식과 관련된 사구체신염 12. 동종이식편 이식, 특히 심장 이식과 관련된 심근증 및 울혈성 심장 질환

표 5

<114>

본 발명에 기술된 화합물을 사용하여 치료 가능한 다양한 기관 시스템의 질환에	
기관 시스템	질환/병변
심혈관계	고혈압을 포함하는 대사성 질환, 아테롬성경화증, 내막염, 동맥내막염, 심내막염, 심근염, 동맥관(섬유상 캡) 파열, 혈전증, 침입성 혈관 시술후 재발협착증을 포함하는 맥관-폐쇄성 질환; 급성 관상동맥 증후군(예: 불안정한 협심증, 심근경색, 심근 허혈증 및 기타 허혈성 심근증, 비허혈성 심근증, 심근경색후 심근증 및 심근섬유증, 약제 유도된 심근증)
내분비계	비만, 타입 1 진성 당뇨병, 타입 2 진성 당뇨병, 임신성 당뇨병, 손상된 글루코즈 내성, 쿠싱 증후군(Cushing's syndrome)(예: 만성 글루코코르티코이드 치료에 대한 2차성), 다낭성 난소 증후군, 골다공증, 골감소증, 조직 및 기관의 가속화된 노화[예: 베르너 증후군(Werner's syndrome)]을 포함한 대사 질환
요생식기	전립선염, 자궁내막염, 자궁내막증, 양성 전립선 비대증, 평활근종, 다낭성 신장 질환(예: 상염색체성 우성 PKD), 급성 관상괴사, 신증 증후군, 당뇨병 신장병증, 사구체신염, 남성 및 여성의 발기부전

폐	천식, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD; chronic obstructive pulmonary disease), 반응성 기도 질환, 폐섬유증, 폐성 고혈압
결합조직 관절	류마티스 관절염, 레이노드 현상/질환, 조그렌씨 증후군(Sjogren's syndrome), 전신 경화증, 전신 루푸스 홍반, 염증성 장 질환(궤양성 대장염, 크론씨 병(Crohn's disease), 맥관염, 강직성 척추염, 골관절염, 반응성 관절염, 건선 관절염, 섬유근육통, 유육종증
간/기타	간성 섬유증, 간경변, 지방간, 모든 병인학, 예를 들면, 알콜-유도(예: 에탄올), 약제-유도(예: 타이레놀) 및 독성-유도(예: 버섯 독) 섬유낭포성 유방 질환, 섬유선종, 자궁내막증

표 6a

<115>

본 발명에 기술된 화합물을 사용하여 치료 가능한 종양 질환의 예	
기관 시스템	악성도/암 형태
피부	기저세포종, 흑색종, 편평상피세포종; 피하 T 세포 림프종; 카포시 육종
혈액학적	급성 백혈병, 만성 백혈병 및 골수이형성 증후군
요생식기	전립선, 신장 및 방광암, 경부, 난소, 자궁, 외음부, 질을 포함하는 항문성기암, 및 사람의 유도종 바이러스 감염과 관련된 것
신경학적	신경교아종, 성상세포종, 상의세포종, 수아세포종, 희돌기교종을 포함하는 신경교종; 수막종, 뇌하수체 선종, 신경아세포종, 두개인두종
위장	결장, 결장직장, 위, 식도, 점액피부암
유방	에스트로겐 수용체 및 프로게스테론 수용체 양성 또는 음성 서브 타입을 포함하는 유방암, 연조직 종양
전이	모든 종양으로부터 유발되는 전이
기타	혈관종, 종양과 관련된 혈관형성

표 6b

<116>

본 발명에 기술된 화합물을 사용하여 치료 가능한 종양 질환의 예(계속)	
위치	악성도/암 형태
여러가지	섬유육종, 점액종, 지방육종, 연골육종, 골원성육종, 연골종, 맥관육종, 내피종, 림프관종, 림프관내피종, 활막성 종양, 증피종, 에빙 종양(Ewing's tumor), 평활근종, 횡문근육종, 결장암, 기저세포암, 선암, 한선암, 피지선암, 유두암, 유두성 선암, 낭종암, 수종, 기관지원성암, 신장 세포암, 간암, 담관암, 용모암, 정상피종, 배아종, 윌름 종양(Wilm's tumor), 경부암, 고환암, 폐암, 소세포 폐암, 방광암, 상피암, 글리오마, 성상세포종, 수아세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관아세포종, 청각종양, 희돌기교종, 수막종, 흑색종, 신경아세포종 및 망막아세포종

표 7

<117>

본 발명의 방법에 따라 치료 가능한 바이러스성 감염 및 관련 병변의 예	
바이러스	바이러스 감염/암 또는 다른 바이러스-관련 병변
HTLV	T 세포 백혈병/림프종, HTLV-관련 관절성피진/척수증
HPV	경부 및 항문성기암; 사마귀를 포함하는 심상성 및 항문성기(성병) 사마귀, 콘딜로마 또는 침형 콘딜로마, 눈 관련 비-종양성(예: 각화증, 결막염) 종양전 및 종양성(예: 결막성 상피종양) 질환
HAV, HBV, HCV	간염, 간암, 림프종

CMV	간염, 망막염, 수막염
HSV, VSV	관련 점액피부, 구강인두 및 생식기 질환, 관련 피부 및 호흡 감염, 수두-대상포진, 수두, 대상포진, 포진후 신경통, 결막염, 각막결막염, 각막염
HHV	돌발성 발진, 감염성 단핵세포증
EBV	감염성 단핵세포증, 만성 피로 증후군, 림프종, 결막염, 각막염 및 관련 눈 감염
아데노바이러스	상부 및 하부 기도 감염, 폐렴, 결막염
RSV	상부 및 하부 기도 감염, 폐렴
PMV	볼거리 및 관련 증상, 예를 들면, 결막염
MV, RV	홍역, 루벨라("독일 홍역") 및 관련 증상
콕사키바이러스	결막염, 진성 당뇨병, 호흡성 감염
인플루엔자 바이러스	상부 및 하부 기도 감염, 폐렴

<118> HIV, 사람의 면역결핍성 바이러스; HTLV, 사람의 T-세포 림프구 바이러스; HPV, 사람의 유두종 바이러스; HAV, 간염 A 바이러스; HBV, 간염 B 바이러스; HCV, 간염 C 바이러스; CMV, 사이토메갈로바이러스; HSV, 단순포진 바이러스(타입 I & II); HHV, 사람의 헤르페스 바이러스; EBV, 엡스타인-바르(Epstein-Barr) 바이러스; RSV, 호흡성 합포체 바이러스; VZV, 수두-대상포진 바이러스; PMV, 파라믹소바이러스; MV, 홍역(Rubeola) 바이러스; RV, 루벨라 바이러스.

표 8

<119>

본 발명에 기술된 화합물을 사용하여 치료 가능한 HIV 관련 감염 및 질병	
기관 시스템	바이러스 감염/징후 또는 기타 HIV- 관련 합병증
면역학적	AIDS, 1차적 HIV 감염
피부	항문성기암(직장암, 경부암), 카포시 육종, 아토피성 피부염, 편평세포암종, 모발성 백반증, 전염성 연속종, 사마귀(HPV 감염), 지루성 피부염, 건선, 건피증, HSV 및 대상포진 감염
혈액학적	비-호지킨 림프종, B 세포 림프종, 빈혈, 호중구 감소증, 혈소판 감소증
위장	식욕감퇴, 위부전마비, 설사, 흡수불량, 위장 CMV 감염, 식도염, 대장염, 간염, 림프종
눈	결막염, 각막염, 각막결막염, 포도막염, 망막염, 맥락망막염, CMV 망막염, 홍채모양체염, 유리체염, 맥락막염, 율혈유두, 카포시 육종, 림프종, 동안근마비, 결막 사마귀, 눈의 종양 발현전 및 종양 질병
심장	심근염, 심내막염, 심막염
폐	CMV 폐렴, 림프모양 사이질 폐렴
신장	HIV 신장병, 신세포암, 유전분증, 요로질환
류마티스	관절통, 섬유근통, 라이터 증후군, 건선성 관절염, 혈관염
신경학적	치매, 바이러스성 뇌막염, 바이러스성 뇌염, HIV 뇌질환, 진행성 다초점성 백질뇌병증, CNS 림프종, 말초신경병증 및 자율신경병증
정신의학적	불쾌감 질환, 우울증, 만성질환 및 약물관련 우울증, 양극성 장애, 불안장애, 만성 피로 증후군, 만성통증, 정신병, 약물 남용 장애 및 약물 중독
기타	림프종, 전이성 림프종, 카포시육종, 소모성 증후군, 정신병

표 9a

<120>

본 발명에 기술된 화합물을 사용하여 치료 가능한 안구 질환	
1. 바이러스 감염과 관련된 염증성 안구 질환	
질병	바이러스
안건염	HSV, VZV, 우두, HPV, 전염성 연속종

결막염	HSV, VZV, EBV, 아데노 바이러스, 우두, 천연두, HPV, 전염성 연속증, 인플루엔자
여포성 결막염	뉴캐슬, 홍역, 이하선염, 풍진, 전염성 연속증
출혈성 결막염	엔테로 바이러스, 콕사키
카타르성 결막염	풍진
각막염	HSV, VZV, EBV, 아데노 바이러스, 우두, 천연두, HPV, 전염성 연속증
각막결막염	HSV, VZV, EBV, 아데노 바이러스, 우두, 천연두, HPV, 전염성 연속증
망막염	CMV
포도막염	HPV
결막 사마귀	HPV
상피성 종양	HPV
2. 동안근마비 질병	
양성 종양	각화극세포종, 전염성 연속증, 유피낭종, 신경섬유종, 신경섬유종증, 신경초종(neurilemoma), 다형성 선종
악성 종양	기저세포암, 편평세포 암종, 점막표피암, 흑색종, 망막아세포종, 배아성횡문근육종, 수막종, 선양낭포암, 안와의 림프종양, 안와의 간엽종양(섬유성 조직구종), 비인두암
혈관성 병변	혈관종, 림프관종

표 9b

<121>

본 발명에 기술된 화합물을 사용하여 치료 가능한 안구 질환
질병 카테고리/질병의 예, 원인 또는 관련 상태*
<p>결막염: 급성 알러지 결막염(예: 약물 관련 염증, 과민반응), 만성(춘계) 결막염, 거대유두 결막염을 포함한 콘택트 렌즈 관련 결막염, 결막궤양(점막 관련 궤양 포함), 결막 사마귀</p> <p>안검염: 염증성 원인(예: 딸기코 속발성 안검염)</p> <p>안구섬유증: 진행성 섬유증, 반흔, 반흔형성 및 검구유착 동반 스티븐스 존슨 증후군</p> <p>각막손상: 각막 박리 또는 궤양화(예: 콘택트 렌즈 관련 상처), 또는 어떤 원인*에 의한 각막 손상</p> <p>건성안 증후군: 이하 표 참조</p> <p>익상편, 검열반</p> <p>유친포창: 안구 천포창 포함</p> <p>공막염/상공막염</p> <p>홍채모양체염</p> <p>내안구염</p> <p>포도막: 녹내장 포함(1차 및 2차 원인)</p> <p>포도막염, 포도망막염, 전포도막염, 모든 원인*</p> <p>유리체염, 망막염, 예를 들어, 선천성 망막염, 망막 색소 변성</p> <p>감염성 망막염: 바이러스성(예: 헤르페스, 사이토메갈로 바이러스, HIV), 결핵성, 사이피티틱(syphilitic), 진균성(예: 히스토플라스마증)</p> <p>맥락망막병증: 맥락망막염, 맥락막염, 유리체염</p> <p>망막병증, 예를 들어, 당뇨병 망막병증, 고혈압 망막병증</p> <p>황반병증: 노화 관련 황반변성, 황반점 증후군</p> <p>백내장: 당뇨, 노화, 교원성 혈관 질환과 관련</p> <p>동안근마비</p>
<p>* 본 발명의 방법에 따라 치료할 수 있는 안구 질환의 원인은 물리적 제제(예: 자외선 방사), 화학 약품(예: 산, 가성 부식제), 면역학적 원인(예: 교원성 혈관 질환, 자기면역, T-림프구 관련), 바이러스(HSV, CMV, HIV)와 같은 감염성 병원체, 미코플라스마, 결핵, 매독, 진균(히스토플라스마증)을 포함한다.</p>

표 9c

<122>

<p>본 발명에 기술된 화합물을 사용하여 치료 가능한 안구 질환-건성안 증후군의 원인</p> <p>I. 눈물샘의 기능감퇴를 특징으로 하는 상태</p> <p>A. 선천성</p> <p>가족성 자율신경 실조증(릴리-데이 증후군), 눈물샘의 형성부전(선천성 무누증), 3차 신경 형성부전, 외배엽성 이형성</p> <p>B. 후천성</p> <p>1. 전신성 질병(예: 쇼그렌 증후군, 진행성 전신성 경화증, 유육종증, 백혈병, 림프요마(lymphoma), 유전분증, 혈액소침착증)</p> <p>2. 감염(예: 유행성 이하선염)</p> <p>3. 상처(예: 눈물샘의 절제, 방사선치료, 화학적 화상)</p> <p>4. 약물[예: 항히스타민제, 항무스카린제(아트로핀, 스코폴라민), 전신 마취제(할로세인, 일산화질소), 아드레날린 차단제(티몰롤, 프락토롤), 신경성, 신경마비성(안면신경 마비)]</p> <p>II. 류신 결핍을 특징으로 하는 상태</p> <p>비타민 A 결핍증, 스티븐스-존슨 증후군, 안구 유천포창, 만성 결막염(예: 트라코마), 화학적 화상, 약제 및 약물</p> <p>III. 지질 결핍을 특징으로 하는 상태</p> <p>눈꺼풀 가장자리 반흔, 안검염</p> <p>IV. 하기의 원인에 의한 팀 필름(Team Film)의 불완전한 회복</p> <p>A. 안검 이상</p> <p>1. 결핍, 콜보마(colboma)</p> <p>2. 안검외번 또는 안검내번</p> <p>3. 눈꺼풀 가장자리의 각질화</p> <p>4. 2차적인 눈깜박 결여 또는 감소: 신경성 질환, 갑상선 항진증, 콘택트 렌즈, 약제 및 약물, 단순포진성 각막염, 한센병, 결막이상, 익상편, 검구유착, 돌출</p>

표 9d

<123>

<p>본 발명에 기술된 화합물을 사용하여 치료 가능한 안구 질환-비유전성 및 유전성 퇴행성 질환</p> <p>황반질환: 모든 원인 및 징후, 노화 관련 황반 퇴화, 삼출성 황반 퇴화, 위축성 황반 퇴화, 결정질의 망막증, 전신성 약물치료의 망막의 증독, 특발성 중심성 맥락망막병증, 부종을 포함</p> <p>망막혈관 질환 및 망막병증: 망막병증, 혈관폐색 망막병증, 허혈성 망막병증, 특발성 망막병증, 고혈압성 망막병증, 증식성 망막병증, 당뇨병성 망막병증, 유리체 망막병증, 모세혈관 확장 또는 뇌동맥류 관련 혈관병증, 홍반성 낭창 관련 망막병증, 류머티스 관절염, 다발성 경화증, 중증근무력증, 포도막 망막염, 진성당뇨병, 녹내장성 망막병증</p> <p>녹내장: 모든 원인 및 징후, 1차 및 2차성 개방각성 녹내장, 폐쇄우각 녹내장, 안구내 염증 관련 녹내장, 급성울혈성 녹내장 관련 상승된 안구내압, 스테로이드 점안으로 인해 발생한 녹내장, 안내 출혈 관련 녹내장, 가성수정체 박리 증후군, 녹내장성 시각 신경병증 및 기타 녹내장 관련 퇴행성 변화(예: 망막병증) 포함</p> <p>백내장: 모든 원인 및 징후, 노화 관련(자외선 방사) 백내장, 교원성 혈관병과 같은 전신성 질환 관련 백내장, 진성당뇨병, 율슨병</p> <p>기타 질병: 1차 또는 2차성 망막병리</p>

표 9e

<124>

<p>본 발명에 기술된 화합물을 사용하여 치료 가능한 안구 질환-선천성 퇴행성 망막병증</p> <p>1. 1차 색소침착된 망막병증, 모든 유전 타입</p> <ul style="list-style-type: none"> - 상염색체 우성 망막세포변성(예: rod-cone 및 cone-rod 변성) - 상염색체 열성 망막세포변성(예: rod-cone 및 cone-rod 변성), 러너(Lerner) 선천성 흑내장 - X-결합된 열성 색소침착된 망막병증(예: 맥락막 결손) <p>2. 2차 색소침착된 망막병증(전신성 질환 관련 망막병증)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 상염색체 우성 색소침착된 망막병증성(예: 파렛씨병, 샤르코마리투스병(Charcot-Marie-Tooth), 스타이너병(Steinert's disease), 피에르-마리 증후군(Pierre-Marie syndrome)) - 상염색체 열성 색소침착된 망막병증성(예: 진성당뇨병, 만노스침착증, 뮤코다당체 침착증, 배튼병(Batten's disease), 레프섬병(Refsum's disease), 우셔 증후군(Usher syndrome)) - X-결합된 열성 색소침착된 망막병증(예: 헌터 증후군)

표 10

<125>

<p>본 발명에 기술된 화합물을 사용하여 치료 가능한 질병 또는 상태</p> <p><u>I. 하기의 임상 조건에서의 치료의 촉진:</u></p> <p>건강한 조직이나 기관에 외과적인 상처 또는 외상성 상처</p> <p>화학적 약물 또는 물리적 인자에 의한 상처(예: 부식성이나 침식성 화학물질, 욕창 등에 의한 궤양)</p> <p>질병 상태 관련 상처(예: 당뇨병성 궤양 등)</p> <p>병든 조직 또는 기관에 있어서의 상처</p> <p><u>II. 세포의 생존 촉진 및 신경 퇴행성 질환에 있어서의 아포토시스 방지</u></p> <p>알츠하이머병</p> <p>파킨슨씨병</p> <p>근위축성 측삭 경화증</p> <p>척수 허혈, 외상, 또는 외상 또는 질병 속발성 절개</p> <p><u>III. 하기의 상태 또는 과정에 있어서의 쇠약 또는 억제</u></p> <p>세포 및 조직의 자연 노화</p> <p>화학적 약물 또는 물리적 인자에 의한 노화(예: 일광-유도성 피부 노화)</p> <p>질병 관련 노화 촉진(예: 워너 증후군)</p> <p><u>IV. 조직 및 기관의 활력부여 및 소생</u></p> <p>노화 과정에 있어서의 세포 성장 촉진 및 세포사 방지</p> <p>선천성 심부전 및 신근증과 같은 질병 치료에 대한 치료학적 접근과 같은 치료학적 또는 비병리학적인 혈관형성의 촉진</p> <p>치료 또는 이식을 위한 기관 및 조직의 성장 촉진</p>

<126>

경구 투여 경로는 타입 2 당뇨병, 대사 증후군 및 대부분의 다른 만성 질환의 치료 또는 예방에 바람직한 방식이다. 본 발명의 치료제는 눈 또는 피부를 포함하는 질환의 치료를 위해 일반적으로 전달되거나 국소 투여되며, 특정한 경우에 경구 투여가 바람직한 방식이다. 추가로, 제제는 특히 망막염 또는 퇴행성 망막 질환의 치료에, 및 경구 또는 국소 치료에 반응하지 않는, 표 1 내지 10에서의 다른 상태에, 또는 경구 또는 국소 치료를 실행하지 못하는 상태에 비경구 전달될 수 있다. 비경구 치료는 일반적으로 경구, 안내, 경피, 피내, 경막내, 근육내, 관절내, 흡입에 의해, 혈관내, 설하, 좌제(예: 직장 또는 질 적용)에 의하거나 다른 비경구 경로이다.

<127>

이 방법이 적용가능한 표 1 내지 10에서의 피부학적 또는 안과 질환에 대해 본 발명을 수행하기에 바람직한 방법은 크림, 로션, 연고 또는 오일 기체 담체 중의 중요 화합물을 병소에 직접 적용하는 것이다. 일반적으로, 크림, 로션 또는 오일 중의 치료 화합물의 농도는 0.1 내지 2.5%이다. 일반적으로, 바람직한 투여 경로는 경구, 국소, 안내 또는 비경구이다. 국소 투여가 건선에서와 같은 피부, 결막염, 각막염, 공막염, 편평 세포암 종, 각막 미란, 건성안 증후군에서와 같은 외부 눈, 및 녹내장, 포도막염 및 포도막관의 다른 질환에서와 같은 눈의 전방 구획의 병소의 치료에 바람직하며, 여기에서 이러한 직접 적용은 실제적이며 임상적으로 지시된다.

<128>

경구 투여는 표 1 내지 10에서 논의된 다른 병소의 치료에 바람직한 대안이며, 여기에서 직접 국소 적용은 만성 또는 급성 전신 질환, 및 망막염 및 다른 망막 퇴행성 질환에서와 같은 눈의 후방 분절 질환의 치료에서와 같이

유용하지 않다. 혈관내(정맥내가 바람직한 경로이다) 투여는 국소 또는 경구 투여에 의해 효과적으로 치료되지 못하는 질환에 필수적일 수 있다.

<129> 안내, 경피, 피내, 경막내, 근육내, 관절내 주사 또는 다른 침입성 기술은 의료인이 눈 내의 위치에 따라 하나 또는 몇 개의 특이적 영역 또는 병소를 치료하기 원하는 경우에 바람직한 대안이다. 일반적으로, 화합물은 수용액으로 전달된다. 추가로, 치료 화합물은 적합한 경우에 병소에 직접 주사한다(병소내 투여). 피내 투여가 외부 눈 병소에 있어 대안이다. 병소내 및 피내 주사는 특정한 병소(예: 각각 편평세포암종 및 콘딜로마와 같은 안외 종양 또는 과형성 병소)에 대한 적용의 대체 경로이다. 흡입 치료는 폐 질환, 설하에 바람직하고, 직장내 좌제는 급속한 전달에 또는 경구 또는 혈관내 경로를 통한 전달이 간편하지 않거나 문제가 있는 임상적 상황에 바람직하다. 질의 국소 제형 또는 좌제 제형을 통한 적용은 질 또는 요생식기관의 다른 분절에 편재하는 질환에 바람직하다.

<130> 유효량의 중요 화합물이 치료에 사용된다. 본 발명에 따라서 사용된 화합물의 용량은 화합물 및 치료받는 상태에 따라 변한다. 예를 들어, 수용 환자의 연령, 체중 및 임상적 상태; 및 치료를 실시하는 임상 또는 의료인의 경험 및 판단은 선택되는 용량에 영향을 주는 인자들이다. 다른 인자는 투여 경로, 환자, 환자의 의학적 병력, 질환 과정의 중증도, 및 특정 화합물의 효력을 포함한다. 용량은 환자에게 허용되지 않는 독성을 유발하지 않으면서, 치료되는 질환의 증상 또는 징후를 개선시키기에 충분해야 한다.

<131> 일반적으로, 유효량의 화합물은 증상의 주관적 경감 또는 임상의 또는 다른 자격을 가진 관찰자가 기록한, 객관적으로 확인가능한 개선을 제공하는 것이다. 대표적 경구 용량은 임상의의 판단에 따라서 1mg/day 내지 1000mg/day이다. 일반적으로, 본 발명의 화합물의 하루 용량은 PPAR감마를 활성화시키는 능력 및 안지오텐신 II 타입 1 수용체를 차단하는 능력에 따라 다르다. 이들 화합물의 용량은 일반적으로 0.1 내지 100mg/day 범위이며, 일반적 용량은 5 내지 300mg/day이다. 일반적으로, PPAR감마를 활성화시키고 안지오텐신 II 수용체를 차단하는 능력이 커질수록, 화합물은 효과적이고 유효량인 용량은 적어진다.

<132> 경구 투여 스케줄은 일반적으로 하루에 1회 단일 용량이다. 그러나 1회 이상의 용량이 하루에 제공될 수 있다. 바람직하지 않은 부작용의 낮은 발생에 기인하여, 본 발명의 화합물은, 중요한 질환의 개선이 관찰되고 이러한 개선된 임상적 상태를 유지시키는 것이 필수적으로 계속될 때까지, 제공될 수 있다. 식품 또는 다른 제제가 당해 화합물의 신체 흡수에 영향을 주는 방법에 따라 및 치료 분야에서 전문가의 판단에 따라 식품 또는 다른 제제와 함께 화합물을 투여하거나 투여하지 못할 수 있다.

<133> 용량은 하루에 1회 또는 2회 투여할 수 있지만, 임상의는 더 많거나 적은 빈도의 투여를 추천할 수 있다. 일단 치료 결과가 수득되면, 화합물은 임상의의 추천에 따라서 점차로 줄이거나 중단하거나 계속할 수 있다. 가끔, 부작용은 치료의 중단을 정당화한다.

<134> 유효량의 중요 화합물을 치료에 사용한다. 본 발명에 따라서 사용되는 화합물의 용량은 화합물 및 치료받는 상태에 따라 변한다. 수용 환자의 연령, 지방을 뺀 체중, 전체 체중, 체표면적 및 임상적 상태; 치료를 실시하는 임상의 또는 의료인의 경험 및 판단은 선택되는 용량에 영향을 주는 인자들이다. 다른 인자는 투여 경로, 환자, 환자의 의학적 병력, 질환 과정의 중증도, 및 특정 화합물의 효력을 포함한다. 용량은 환자에게 허용되지 않는 독성을 생성하지 않으면서, 치료되는 질환의 증상 또는 징후를 개선시키기에 충분해야 한다.

<135> 대체로, 경구 투여 스케줄은 하루에 1회 또는 2회 약 0.1 내지 약 1000mg이다. 본 발명의 목적을 위해서 원형 제제(prototype agent)로서 텔미사르탄을 사용하여, 성인 환자에 대해 편리한 경구 용량은 약 80 내지 160mg/day이지만, 처방에 따라 더 적거나 많을 수 있다. 국소 치료에 대한 용량 범위는 겔, 크림 또는 연고 중에 약 0.1% 내지 약 1%(중량/용적)이며, 하루에 2회 적용된다. 근육내 또는 안내 주사에 유용한 용량은 치료받는 눈의 구획 및 환자의 지방을 뺀 체중에 따라, 0.25 내지 2.5mg이다. 피내 투여에 일반적인 용량은 부위당 주사당 약 2.5 내지 25mg이다. 성인 환자에서 정맥내 또는 근육내 투여에 일반적인 용량은 하루에 50 내지 250mg이며, 이는 의료인의 판단에 따라 일회 용량 또는 분할 용량으로 제공된다.

<136> **본 발명의 화합물 및 제형**

<137> 본 발명에 기술된 방법의 적용에 유용한 화합물은 PPAR감마의 활성을 증가시키고 안지오텐신 II 타입 1 수용체의 능력을 차단하거나 길항시키는 모든 현존하는 합성 및 천연 제제 뿐만 아니라 이러한 이중 활성을 갖는 것으로 이미 밝혀진 것을 포함한다. 본 발명의 목적에 바람직한 화합물은 텔미사르탄(Micardis®), 이르베사르탄(Avapro®) 뿐만 아니라 이들의 유도체 또는 제형 및 PPAR감마를 활성화시키는 능력을 갖는, 장래에 판매될 수 있는 모든 신규한 ARB를 포함한다.

- <138> 경구 투여하기 위해서, 고체 또는 유체 단위 용량 형태를 제조할 수 있다. 고체 조성물(예: 정제)을 제조하기 위해서, 중요 화합물을 제형에 통상적인 성분(예: 탈크, 스테아르산마그네슘, 인산이칼슘, 규산알루미늄마그네슘, 황산칼슘, 전분, 락토스, 아카시아, 메틸셀룰로스, 및 약제학적 희석제 또는 담체로서 작용상 유사한 물질)과 함께 혼합한다. 캡슐은 중요 화합물과 불활성 약제학적 희석제를 혼합하고 혼합물을 적당한 크기의 경질 젤라틴 캡슐로 충전시켜 제조한다. 연질 젤라틴 캡슐은 허용되는 식물성 오일, 액상 경유 또는 다른 불활성 오일과 함께 중요 화합물의 슬러리의 기계 봉입에 의해 제조한다. 경구 투여하기 위한 유체 단위 용량 형태(예: 시럽, 엘릭시르 및 현탁제)를 제조할 수 있다. 수용성 형태는 수성 비히클에 당, 방향족 방향제 및 방부제와 함께 용해시켜 시럽을 형성시킬 수 있다. 엘릭시르는 수알콜성(예: 에탄올) 비히클을 적합한 감미제(예: 당 및 사카린), 방향족 방향제와 함께 사용하여 제조한다. 현탁제는 수성 비히클을 사용하여 현탁제(예: 아카시아, 트라가칸트, 메틸셀룰로스 등)의 도움으로 제조할 수 있다.
- <139> 비경구 사용에 적합한 제형은 통상적인 기술을 갖는 의료인에게 명백하다. 일반적으로, 치료 화합물은 수용액(아래에서 논의됨)에서 약 1 내지 약 100mg/ml의 농도로 제조한다. 더욱 일반적으로, 농도는 약 10 내지 60mg/ml 또는 약 20mg/ml이다. 1mg/ml 이하의 농도는 사용하기 위해 선택된 화합물의 용해도 및 효력에 따라 특정한 경우에 필수적일 수 있다. 멸균된 제형은 설하에, 좌제에 의해(예: 직장에 또는 질에 적용), 경구, 혈관내, 피내, 흡입에 의해, 근육내, 관절내, 정맥내 또는 다른 비경구 경로를 포함하여 다양한 국소 또는 비경구 경로에 적합하다.
- <140> 치료 화합물 이외에, 조성물은 목적하는 제형 및 전달 방식에 따라, 약제학적으로 허용되는, 비독성 담체 또는 희석제를 포함할 수 있으며, 동물 또는 사람에게 투여하기 위한 약제학적 조성물을 형성시키는 데에 일반적으로 사용되는 비히클을 포함한다. 희석제는 배합물의 생물학적 활성에 과도하게 영향을 주지 않도록 선택한다. 주사성 제형에 특히 유용한 희석제의 예는 물, 각종 식염수, 유기 또는 무기 염 용액, 링거액, 텍스트로스 용액 및 헝크(Hank)액이다. 또한, 약제학적 조성물 또는 제형은 첨가제(예: 다른 담체, 보조제 또는 비독성, 비요법적, 비면역원성 안정화제 등)를 포함할 수 있다.
- <141> 또한, 부형제가 제형에 포함될 수 있다. 예에는 보조용매, 계면활성제, 오일, 보습제, 연화제, 방부제, 안정화제 및 산화방지제가 포함된다. 약제학적으로 허용되는 완충제, 예를 들어, 트리스 또는 포스페이트 완충제가 사용될 수 있다. 희석제, 첨가제 및 부형제의 유효량은 약제학적으로 허용되는 제형을 용해도, 생물학적 활성 등에 의해 수득하기에 유효한 양이다.
- <142> "단위 용량 형태"라는 용어는 사람 피험자 및 동물에 대한 단위 용량으로서 적합한 생리학적으로 구별되는 단위를 언급하며, 각각의 단위는 필요한 약제학적 희석제, 담체 또는 비히클과 연합하여 목적하는 약제학적 효과를 생성하도록 계산된 소정량의 활성 물질을 함유한다. 본 발명의 단위 용량 형태에 대한 명세는 (a) 활성 물질의 독특한 특성 및 수득되는 특정한 효과 및 (b) 사람 및 동물에게 사용하기 위해 활성 물질을 복합시키는 분야에서 고유한 제한에 의해 및 이에 따라 구술된다. 단위 용량 형태의 예는 정제, 캡슐, 환제, 산제 패킷, 웨이퍼, 좌제, 과립제, 카세이, 티스푼풀(teaspoonful), 테이블스푼풀(tablespoonful), 앰플, 바이알, 계량된 방진물을 갖는 에어로졸, 이들의 분리된 다수, 및 본원에 기술된 다른 형태이다.
- <143> 따라서, 본 발명의 조성물은 국소, 경구 또는 비경구 투여하기 위해 편리한, 약제학적으로 허용되는 비히클을 사용하여 제형화될 수 있는 치료 화합물을 포함한다. 제형은 또한, 소량의 보조제(예: 완충제 및 방부제)를 포함하여 등장성, 생리학 및 pH 안정성을 유지할 수 있다. 제제, 제형 및 투여의 수단은 전문가에게 공지되어 있다. 일반적으로 문헌을 참조[Remington's Pharmaceutical Science 15th ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa(1980)].
- <144> 표 1 내지 10에 기재된 안과학적 또는 피부학적 또는 다른 질환의 치료를 위한 국소 제형을 제조하기 위해서, 치료적으로 유효한 농도의 화합물을 당해 분야에 공지된 바와 같이 피부학적 비히클에 놓는다. 투여되는 치료 화합물의 양 및 국소 제형에서 화합물의 농도는 선택되는 비히클, 전달 시스템 또는 장치, 환자의 임상적 상태, 제형 중의 화합물의 부작용 및 안정성에 따라 다르다. 따라서, 내과의는 적합한 농도의 치료 화합물을 함유하는 적합한 제제를 사용하고, 문제 환자 또는 유사한 환자의 임상적 경험에 따라, 투여되는 제형의 양을 선택한다.
- <145> 치료 화합물은 경피 치료 시스템을 사용하여 임의로 국소 투여한다[참조: Barry, Dermatological Formulations, (1983) p. 181 및 본원에 인용된 문헌]. 이러한 국소 전달 시스템은 저분자량 약물의 경피 투여를 위해 대형으로 고안된 한편, 정의에 의해 이들은 경피 전달할 수 있다. 이들은 속도-조절 미세다공성 막의

적합한 선택에 의해 본 발명의 치료 화합물의 투여에 용이하게 적합될 수 있다.

- <146> 안과적 적용을 위해 치료 화합물은 눈에 사용하기에 적합한 용액제, 현탁제 및 연고로 제형화된다. 농도는 일반적으로 국소-지역적 제제에 대해 위에서 일반적으로 논의된 바와 같다. 안과 제형에 대해, 문헌을 참고[참조: Mitra (ed.), Ophthalmic Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y. (1993) and Havener, W.H., Ophthalmic Pharmacology, C.V. Mosby Co., St. Louis (1983)].
- <147> 사용된 치료 화합물의 농도는 전달 방식에 따라 다르다. 국소 안과적 및 안외 제형에 대해, 치료 화합물의 농도는 약 0.01 내지 약 10% 중량/중량(w/w)의 범위이다. 일반적으로, 이러한 전달 방식에 대한 치료 화합물의 농도는 약 0.025 내지 약 2.5% w/w의 범위이다. 치료 화합물의 고체 분산액 뿐만 아니라 가용화된 제제를 사용할 수 있다. 안내 제형에 대해(화학적 전달 또는 침입 장치에 의한 전달), 치료 화합물은 표적 안과적 구획(예: 망막 질환을 치료하기 위한 후실) 내에서 약 0.1 내지 약 10mol/L의 범위의 최종 농도를 수득하기에 충분히 높은 농도에서 전달된다. 일반적으로, 이러한 전달 방식에 대해, 치료 화합물의 최종 농도는 약 0.25 내지 약 5mol/L의 범위이다. 치료 화합물의 고체 분산액 뿐만 아니라 가용화된 제제를 사용할 수 있다. 따라서, 정확한 농도는 통상적인 의학적 의료인의 기술 내에서 적합한, 적당하지만 과도하지 않은 실험 조작에 적용하여 치료 반응을 최적화한다. 적합한 비히클은 광유, 바셀린, 라놀린, 글리세린 등 뿐만 아니라 겔(예: 하이드로겔)을 사용하여 연고를 제조하기 위해 수중유 또는 유중수 유탁제를 포함한다. 본 발명의 바람직한 양태는 PPAR감마 효능제를 함유하는 반고체 또는 고체 이식물의 투여를 포함한다.
- <148> 다수의 생물중합체(생물학적-기본 시스템), 리포솜, 콜로이드, 수지 및 다른 중합체 전달 시스템 또는 구획화된 저장소를 사용하는 시스템을 포함하여, 서방출(slow 또는 extended-release) 전달 시스템은 본원에 기술된 조성물과 함께 사용하여 치료 화합물의 연속적 또는 장기간 공급원을 제공할 수 있다. 이러한 서방출 시스템은 국소, 안내, 경구 및 비경구 경로를 거쳐 전달하기 위해 제형에 적용할 수 있다.
- <149> 위에 언급된 바와 같이, 혈관내, 관절내, 근육내, 경피 또는 다른 비경구 경로 전달은 주사, 캐놀러 또는 정확하게 계량된 양의 목적하는 제형을 특정 구획 또는 조직에 도입하도록 고안된 다른 침입 장치에 의해 수행할 수 있다. 예를 들어, 눈 내의 특정 영역으로의 전달은 발생부위에서, 주사, 캐놀러 또는 직접 정확하게 계량된 양을 도입하도록 고안되거나 발생부위에서 눈 내의 특정 구획 또는 조직(예: 전실 또는 후실, 포도막 또는 망막)에 목적하는 제형의 서방출용 저장소에 함유된 다른 침입 장치에 의해 수행할 수 있다. 바람직하게는, 고형 또는 반고형 이식물은 미국 특허 제5,817,075호 및 제5,868,728호에 기술된 기기 및 방법을 사용하여 망막내로 전달될 수 있다.
- <150> **약물의 병용**
- <151> 본 발명에 따른 화합물은 진성 당뇨병 치료제, 당뇨병 합병증 치료제, 항과지질혈증제, 혈압강하제 또는 항고혈압제, 항비만제, 이노제, 화학요법제, 면역치료제 및 면역억제제 등(이후에는 공존제로 언급)과 병행하여 사용할 수 있다. 이러한 경우에, 본 발명에 따른 화합물 및 공존제를 사용하는 치료 기간은 특정하게 제한되지 않으며, 이러한 제제는 환자에게 동시에 또는 특정한 시간 간격으로 제공할 수 있다. 공존 약물의 용량은 통상의 임상적 용량을 기준으로 하여 적합하게 결정할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물 및 공존제 사이의 비는 다양한 인자(예: 치료받는 피험자, 투여 경로, 치료받는 질병 또는 상태 및 약물의 병용)를 기준으로 하여 적합하게 결정할 수 있다. 예를 들어, 사람을 치료하는 경우, 본 발명에 따른 화합물 1중량부를 0.01 내지 100중량부의 공존제와 배합한다.
- <152> 진성 당뇨병 치료제의 예는 인슐린 제형(예: 소 또는 돼지의 췌장으로부터 추출된 동물 인슐린 제형; 미생물을 사용하는 유전자 조작 기술 또는 방법에 의해 합성된 사람의 인슐린 제형), 인슐린 민감성 증가제(예: 피오글리타존 염산염, 트로글리타존, 로시글리타존 등), 알파-글리코시다제 억제제(예: 보글리보스, 아카보스, 미글리톨, 에미글리테이트 등), 비구아니드(예: 켈포르민, 메트포르민, 부포르민 등) 또는 설폰닐우레아(예: 톨부타미드, 글리베헤아미드, 글리클아지드, 클로르프로파미드, 톨라자미드, 아세토헥사미드, 글리클로피라미드, 글리메피리드 등) 뿐만 아니라 다른 인슐린 분비-촉진제(예: 레파글리나이드, 세나글리나이드, 나테글리나이드, 미티글리나이드, GLP-1 등), 아미린 효능제(예: 프람린티드 등), 포스포티로신포스파타제 억제제(예: 바나드산 등) 등이다.
- <153> 당뇨병 합병증 치료제의 예는 알도스 리덕타제 억제제(예: 톨레스타트, 에팔레스타트, 제나레스타트, 조폴레스타트, 미날레스타트, 피다레스타트, SK-860, CT-112 등), 신경영양성 인자(예: NGF, NT-3, BDNF 등), PKC 억제제(예: LY-333531 등), AGE 억제제(예: ALT946, 피마게딘, 피라독스아민, 브롬화펜아실티아졸륨(ALT766) 등),

활성 산소 급랭제(예: 티옥트산 또는 이의 유도체, 플라본, 이소플라본, 플라보논, 프로시아니딘, 안토시아니딘, 피크노게놀, 루테인, 라이코펜, 비타민 E, 조효소 Q 등을 포함하는 바이오플라보노이드), 뇌혈관 확장제(예: 티아프리드, 맥실레텐 등)이다.

- <154> 항과지질혈증제는, 예를 들어, 콜레스테롤 합성 억제제(예: 프라바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 등), 스쿠알렌 신생타제 억제제 또는 트리글리세라이드-감소 효과를 갖는 피브레이트 화합물(예: 겐피브로질, 베자피브레이트, 클로피브레이트, 신피브레이트, 클리노피브레이트 등)인 스타틴계 화합물일 수 있다.
- <155> 혈압강화제는, 예를 들어, 안지오텐신 전환 효소 억제제(예: 캅토프릴, 에날라프릴, 텔라프릴, 베나제프릴, 실라자프릴, 에날라프릴, 에날라프릴라트, 포시노프릴, 리시노프릴, 모엑시프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 트란돌라프릴 등) 또는 안지오텐신 II 길항제(예: 로사르탄, 칸데사르탄 실렉세틸, 에프로사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄, 이르베사르탄, 타소사르탄 등)일 수 있다.
- <156> 항비만제는, 예를 들어, 중추 항비만제(예: 텍스펜플루라민, 펜플루라민, 펜테르민, 시부트라민, 암페프라몬, 텍삼페타민, 마진돌, 페닐프로판올아민, 클로벤조텍스 등), 췌장 리파제 억제제(예: 오르리스타트 등), β -3 효능제(예: CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085 등), 펩타이드계 식욕-억제제(예: 렙틴, CNTF 등), 콜레시스토키닌 효능제(예: 런티트립트, FPL-15849 등) 등일 수 있다.
- <157> 이노제는, 예를 들어, 크산틴 유도체(예: 살리실산나트륨테오브롬, 살리실산칼슘테오브롬 등), 티아지드 제형(예: 에티아지드, 사이클로펜티아지드, 트리클로로메티아지드, 하이드로클로로티아지드, 하이드로플루메티아지드, 벤틸하이드로클로로티아지드, 펜플루티지드, 폴리티아지드, 메티클로티아지드 등), 항-알도스테론 제형(예: 스피로노락톤, 트리암테렌 등), 데카복실라제 억제제(예: 아세타졸아미드 등), 클로르벤젠설폰아미드 제형(예: 클로르탈리돈, 메프루시드, 인다파미드 등), 아조세미드, 이소소르비드, 에타크린산, 피레타니드, 부메타니드, 푸로세미드 등일 수 있다.
- <158> 화학요법제는, 예를 들어, 알킬화제(예: 사이클로포스파미드, i포스파미드 등), 대사 길항제(예: 메토크세이트, 5-플루오로우라실 등), 항암 항생제(예: 미토마이신, 아드리아마이신 등), 식물성 유도된 항암제(예: 빈크리스틴, 빈데신, 탁솔 등), 시스플라틴, 카보플라틴, 에토포시드 등일 수 있다. 이들 물질 중에서, 5-플루오로우라실 유도체(예: 푸르톨론 및 네오프르톨론)가 바람직하다.
- <159> 면역요법제는, 예를 들어, 미생물 또는 세균 성분(예: 뮤라밀 디펩타이드 유도체, 피시바닐 등), 면역 상승 활성을 갖는 다당류(예: 렌티난, 시조필란, 크레스틴 등), 유전자 조작 기술에 의해 수득된 시토킨(예: 인터페론, 인터류킨(IL) 등), 콜로니 자극 인자(예: 과립구 콜로니 자극 인자, 에리트로포에틴 등) 등일 수 있으며, 이들 물질 중에서 IL-1, IL-2, IL-12 등이 바람직하다.
- <160> 면역억제제는, 예를 들어, 칼시뉴린 억제제/이뮤노필린 조절제, 예를 들어, 사이클로스포린(샌드이문, 젠그라프, 네오랄), 타크롤리무스(프로그램, FK506), ASM 981, 시롤리무스(RAPA, 라파마이신, 라파문) 또는 이의 유도체 SDZ-RAD, 글루코코르티코이드(프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손 등), 퓨린 합성 억제제(미코페놀레이트 모페틸, MMF, CellCept(R), 아자티오프린, 사이클로포스파미드), 인터류킨 길항제(바실릭시맵, 다클리주맵, 테옥시스페르구알린), 림프구 소거제(예: 항흉선세포 글로불린(티모글로불린, 림포글로불린), 항-CD3 항체(OKT3) 등일 수 있다.
- <161> 또한, 약액질 개선 효과가 동물 모델에서 또는 임상적 상태에서 설정된 제제, 예를 들어, 사이클로옥시게나제 억제제(예: 인도메타신 등)[참조: Cancer Research, Vol.49, page 5935-5939, 1989], 프로게스테론 유도체(예: 메제스트롤 아세테이트)[참조: Journal of Clinical Oncology, Vol.12, page 213-225, 1994], 글루코스테로이드(예: 텍사메타손 등), 메토클로프라미드계 제제, 테트라하이드로칸나비놀계 제제(상기 참조), 지질 대사 개선제(예: 에이코사펜타노산 등)[참조: British Journal of Cancer, Vol.68, page 314-318, 1993], 성장 호르몬, IGF-1, 또는 TNF-알파, LIF, IL-6에 대한 항체, 약액질-유도 인자인 온코스타틴 M이 또한, 본 발명에 따른 화합물과 동시에 사용될 수 있다.
- <162> 당뇨병의 예방 및/또는 치료를 위한 제제의 바람직한 가능 배합물은 ARB 활성을 갖는 PPAR감마 활성화제 및 다음이다:
- <163> 1) 인슐린 제형 및 비구아니드;
- <164> 2) 설포닐우레아 제제 및 비구아니드;

- <165> 3) 설폰닐우레아 제제 및 알파-글리코시다제 억제제;
- <166> 4) 비구아니드 및 알파-글리코시다제 억제제;
- <167> 5) 혈당 감소제 및 당뇨병 합병증을 치료하기 위한 다른 종류의 제제;
- <168> 6) 3-하이드록시-3-메틸글루타릴 조효소A(HMG CoA) 리덕타제 억제제;
- <169> 7) 위에 언급된 다른 두가지 종류의 제제;
- <170> 8) 안지오텐신 전환 효소의 활성을 억제하는 제제.
- <171> 본 발명의 조성물 또는 화합물이 다른 제제와 함께 배합되어 사용되는 경우, 각각의 다른 제제의 양은 이의 부작용 측면에서 안전한 범위로 감소시킬 수 있다. 특히, 인슐린 민감성 증강제, 비구아니드 및 설폰닐우레아 제제는 정규 용량보다 적은 용량으로 사용하여 이들 제제에 의해 유발될 수 있는 부작용이 안전하게 방지될 수 있도록 한다. 또한, 당뇨병 합병증 치료제, 항과지질혈증제 및 혈압강화제는 또한, 더 적은 용량으로 사용하여 이들에 의해 유발될 수 있는 부작용이 효과적으로 방지될 수 있도록 한다.
- <172> 위에 기록된 바와 같이, 단일 환제 또는 정제에서 함께 제형화된 ARB 및 PPAR 활성화제를 둘다 투여함으로써, 본 발명자는 또한 글루코스 불내성 또는 타입 2 당뇨병 및 다른 PPAR 반응성 질환을, 체액 잔류, 부종 또는 울혈성 심부전증을 유발하지 않으면서, 치료할 수 있다. 이 목적으로, 본 발명자는 다음을 포함하는 약제학적 조성물을 제조하고 사용할 수 있다: (i) 사람에게 있어서 대사, 염증성, 아토피성, 자가면역, 증식성 또는 심혈관성 질환을 예방학적으로 예방, 서행, 지연 또는 치료하기에 충분한 치료학적 유효량의 PPAR 활성화제; (ii) 체액 잔류, 말초 부종, 폐 부종 또는 울혈성 심부전을 예방, 서행, 지연 또는 치료하기에 충분한 치료학적 유효량의 안지오텐신 II 타입 1 수용체 길항제; 및 (iii) 약제학적으로 허용되는 담체. 이러한 목적으로, 약제학적 조성물 중의 PPAR 활성화제는 로시글리타존, 피오글리타존, KRP297, MCC-555, R-483, CS-011, NC2100, DRF-2189, PAT-5A, NIP-221, 네토글리타존, 리보글리타존 및 발라기타존으로 이루어진 화합물의 그룹으로부터 선택된 티아졸리딘디온, 또는 이들의 동족체, 토우토머 형태, 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적으로 허용되는 용매 화물일 수 있다. 또는, 약제학적 조성물 중의 PPAR 활성화제는 테사글리타자르, 파르글리타자르, 라자글리타자르, LY818, T131, LSN862, DRF 4832, LM 4156, LY 510929, LY 519818, TY 51501, X 334로 이루어진 화합물의 그룹으로부터 선택된 비-티아졸리딘디온, 또는 이들의 동족체, 토우토머 형태, 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적으로 허용되는 용매화물일 수 있다. 당해 분야의 전문가에게 친숙한 PPAR의 다른 티아졸리딘디온 또는 비-티아졸리딘디온 활성화제를 또한 사용할 수 있다. 약제학적 조성물을 제조하기 위해서, 안지오텐신 II 타입 1 수용체 길항제는 텔미사르탄, 이르베사르탄, 발사르탄, 로사르탄, 칸데사르탄, 칸데사르탄 실렉세틸, 올메사르탄, 올메사르탄 메독시밀, 에프로사르탄, 타소사르탄, 포미사르탄, 리피사르탄 및 포라사르탄으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물, 또는 이들의 동족체, 토우토머 형태, 약제학적으로 허용되는 염 또는 약제학적으로 허용되는 용매화물일 수 있다.
- <173> 본 발명에서 화합물은 또한, 비타민 D 수용체 또는 다른 핵 호르몬 수용체의 활성을 변경시키거나 이와 결합하는 천연 또는 합성 화합물과 함께 또는 레티노이드 X 수용체의 활성을 변경시키거나 결합하는 화합물과 함께 경구 제공하여 표 1 내지 10에 기재된 질환의 치료 또는 예방에서 상승 효과를 제공할 수 있다. 본 발명에 포함되는 약물과 함께 제공되는 경우, 상승 효과를 제공하는 화합물의 예는 비타민 D 동족체, 각종 레티노산 유도체, 및 LG100268, 타자로텐, TTNPB, AGN190121, 아다팔렌 또는 LGD1069(티그레틴(Targretin))을 포함하지만 이로 제한되지 않는 레티노이드 X 수용체 또는 레티노산 수용체의 다른 리간드를 포함한다.
- <174> 상승적 치료 효과는 비타민 D 수용체, 글루코코르티코이드 수용체, 세포내 효소 칼시뉴린, 레티노이드 X 수용체, 레티노산 수용체 또는 다른 PPAR(예: PPAR알파 또는 PPAR델타)의 활성을 변경시키고 이들과 결합하는 약물을 경구, 국소 또는 정맥내 투여하면서 함께 본 발명에 포함된 약물을 경구 또는 국소 투여함으로써 수득할 수 있다. 레티노산 유도체 또는 레티노이드의 투여에 바람직한 용량 범위는 일반적으로, 이의 동종 핵 수용체의 활성을 변경시키거나 이와 결합하는 약물의 능력에 따라, 0.1 내지 100mg/체표면적 m²이며, 단일 또는 분할 용량으로, 경구 또는 연속적 주입에 의해 하루에 2회 또는 3회 제공한다. 상승적 치료를 위해, 비타민 D 동족체 또는 레티노이드 화합물 투여의 바람직한 용량 및 경로 및 빈도는, PPAR 활성화제의 부재하에 제공되는 경우, 이들 제제에 통상적으로 추천되는 투여의 용량 및 경로 및 빈도와 유사할 수 있다. 유용한 레티노이드의 예는 9-시스-레티노산, 13-시스-레티노산, 모든 트랜스-레티노산(RA에서)이다. 이 목적에 바람직한 레티노이드는 13-시스-레티노산, 타자로텐 또는 타그레틴을 포함한다. 비타민 D 동족체의 전신 투여에 바람직한 용량 범위는 일반적으로, 이의 동종 비타민 D 수용체를 활성화시키거나 이와 결합하는 약물의 능력에 따라, 0.1 내지

100mg/체표면적 m^2 이며, 단일 또는 분할 용량으로, 경구 또는 연속적 주입에 의해 하루에 2회 또는 3회 제공한다. 유용한 비타민 D 동족체의 예는 1,25-디하이드록시-비타민 D, 칼시포트리엔 및 칼시포트리올이다. 비타민 D 또는 레티노이드 유도체와 함께 제공되는 경우, 상승적 효과를 달성하는 데 필요한 PPAR 활성화제 투여의 용량 범위 및 경로 및 빈도는 본 기술에서 다른 곳에 기술된 것과 동일하다. 상승적 치료 목적에 바람직한 이들 약물의 투여 방식은 경구이지만, 대안으로 국소 또는 비경구 투여 경로를 사용할 수 있다. 상승적 국소 치료용 비타민 D 또는 레티노이드 관련 화합물 투여의 용량 및 방식 및 빈도는, PPAR 활성화제의 부재하에 제공하는 경우, 이들 제제에 일반적으로 추천된 것과 유사하다. 비타민 D 또는 레티노이드 관련 화합물과 함께 제공된 플라보노이드 티아졸리딘 유도체의 국소 투여에 필요한 용량 범위 및 방식 및 빈도는 본 기술에서 다른 곳에 기술된 것과 동일하다.

<175> 상승적 치료 효과는 경구, 국소 또는 정맥내 투여된 천연 또는 합성 산화방지제와 함께 본 발명에 포함된 약물을 경구 또는 국소 투여함으로써 달성할 수 있다. 이들은 아스코르빈산 및 그의 유도체(예: 비타민 C), 토코페롤(예: 비타민 E, 비타민 E 석시네이트), 카로틴 및 카로티노이드(예: β -카로틴), 알파-리포산, 프로부콜, 플라본, 이소플라본 및 플라보놀(예: 쿠에르세틴, 제니스테인, 카테킨, 아피제닌, 루테인, 루테올린), 라이코펜, 피크노제놀, 글루타티온 및 그의 유도체(예: N-아세틸시스테인 및 디티오프레이톨) 및 피토에스트로겐 및 페놀계 안토시아니딘 및 프로시아니딘 유도체(예: 레스베라트롤, 시아니딘, 신남산)를 포함한다.

<176> 본 발명의 화합물은 추가로, 신경원성 염증의 매개체(예: 물질 P 또는 타키키닌)를 억제하기에 유용하며, 류마티스성 관절염; 건선; 일광화상, 습진 또는 기타 원인의 소양증과 연관된 국소 염증; 및 천식을 포함한 알러지의 치료에 사용할 수 있다. 화합물은 또한, 중추신경계에서 신경조절제로서 작용하여, 알츠하이머병 및 다른 형태의 치매, 통증(척추 진통제로서) 및 두통의 치료에서 유용하게 적용된다. 또한, 심근 섬유증, 심근 허혈, 동종이식에 대한 자가면역 반응에 대한 2차성 병리학적 상태, 간 섬유증, 간경화 및 식도 정맥류를 포함한 내장 혈류를 포함하는 질환에서, 본 발명의 화합물은 세포 보호를 제공할 수 있다.

효 과

<177> 본 발명에 의해, 체액 잔류, 말초 부종, 폐 부종 또는 울혈성 심부전증을 유발하거나, 촉진시키거나 악화시키지 않으면서 사람에게서 피옥시즘 증식제 활성화 수용체(PPAR)를 부분적으로 또는 완전하게 활성화시키고, 안지오텐신 II 타입 1 수용체의 활성을 부분적으로 또는 완전하게 억제, 길항 또는 차단하기에 충분한 치료학적 유효량의 화합물을 투여함으로써 사람에게서 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<178> 본 발명은 본 발명을 제한하고자 의도하지 않는 다음 실시예 및 방법에서 추가로 상세히 설명되어 있다.

<179> PPAR 리간드로서 ARB를 고안 및 확인하는 방법

<180> ARB 또는 그의 유도체는 당해 분야의 전문가에게 공지된 표준 선별 방법을 사용하여 각종 PPAR 이성형태를 활성화시키는 능력에 대해 시험할 수 있으며, PPAR 활성화 정도를 반영하는 리포터 신호의 생성을 측정함으로써 PPAR 작제물을 활성화시키는 화합물의 능력을 시험하는 세포 기본 트랜스활성화 검정 또는 세포 유리 검정을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 예를 들어, 안지오텐신 수용체 차단제 텔미사르탄은 CV1 세포 또는 다른 세포의 배양 배지에 첨가되는데, 상기 세포는 리포터 유전자(예: 루시페라제)에 융합된 PPAR 반응 요소 또는 다른 적합한 반응 요소를 함유하는 리포터 작제물과 함께 PPAR cDNA 서열의 전체 길이 또는 그의 부분으로 형질감염될 수 있다. PPAR감마를 활성화시키는 텔미사르탄의 능력은 루시페라제 리포터 유전자 활성을 측정함으로써 시험하고, 텔미사르탄으로 치료하지 않는 세포에 존재하는 배경 수준 보다 우수하게 텔미사르탄이 리포터 유전자 활성의 상당한 증가를 유발시킨다고 밝혀졌다. 유사한 실험이 PPAR감마를 활성화시킨다고 또한 밝혀진 이르베사르탄을 사용하여 수행된다. 이들 또는 다른 방법에 따라 PPAR감마를 활성화시킨다고 밝혀진 임의의 ARB를 사용하여 PPAR 활성화제에 반응성인 것으로 공지된 질환을 치료할 수 있다.

<181> 또한, PPAR감마를 활성화시키는 능력을 증강시키는 것으로 예상할 수 있는 현존 ARB를 화학적으로 변형시킬 수 있다. 따라서, 체액 잔류, 부종 또는 울혈성 심부전을 유발하지 않으면서, PPAR 활성화제에 반응성인 것으로 공지된 질환의 치료에 특히 유용한 ARB를 고안할 수 있다. 또한, PPAR 활성화제의 화학 구조를 변경시켜 ACE 활성을 억제하거나 안지오텐신 수용체를 차단하는 능력을 증강시킬 수 있다. 이는 PPAR의 결정 구조에 대해 공개된 정보 및 수용체 활성화에 중요한 PPAR의 아미노산 잔기 및 영역에 대해 공개된 정보를, ACE 활성을 억제하거나 안지오텐신 수용체를 차단하는 화합물의 능력을 시험하기 위해 공지된 방법과 함께 사용하여 수행할 수 있

다. 당해 분야의 전문가에게 공지된 방법을 사용하여, 기존의 ARB 또는 ACE 억제제를 화학적으로 변형시키거나 기존의 ARB 또는 ACE억제제보다 PPAR을 활성화시키는 능력이 개선되었음을 예상할 수 있는 이의 유도체를 고안할 수 있다.

<182> **체액 잔류, 부종 또는 울혈성 심부전을 유발할 위험이 감소된 PPAR 리간드를 확인하는 방법**

<183> 본 발명자는 개선된 안전 프로필을 갖고 체액 잔류, 부종 또는 울혈성 심부전을 유발할 위험이 감소된 PPAR감마 활성화제를, 안지오텐신 전환 효소 활성을 억제하는 능력 또는 안지오텐신 수용체를 차단하는 능력을 시험함으로써 확인할 수 있다. 또한 ACE 활성을 억제하거나 안지오텐신 II 타입 1 수용체를 차단하는 PPAR감마 리간드 또는 PPAR감마 활성화제는 PPAR 반응성 질환 치료에 있어서 기존의 PPAR 리간드보다 더 개선됨을 나타내며, 이는 이들이 체액 잔류, 부종 또는 울혈성 심부전을 유발할 가능성이 감소되었기 때문이다. PPAR감마 활성화제가 또한 안지오텐신 II 타입 1 수용체를 차단하거나 안지오텐신 전환 효소의 활성을 억제할 수 있는지 여부를 측정할 수 있는, 당해 분야의 전문가가 사용할 수 있는 각종 검정을 이용할 수 있다. 문헌의 방법[참조: Groff JL, et al., (Simplified enzymatic assay of angiotensin-converting enzyme in serum. Clin Chem. 1993;39:400-4)] 또는 안지오텐신 전환 효소 활성을 억제하는 능력에 대해 화합물을 시험하는, 당해 분야의 전문가에게 친숙한 다른 검정에 따라서.

<184> 안지오텐신 II(AII)와 안지오텐신 II 타입 1 수용체의 상호작용을 선택적으로 차단하는 PPAR 리간드의 능력은 AII 타입 1 수용체 대 AII 타입 2 수용체에 풍부한 제제에 방사능 표지된 안지오텐신 II를 경쟁적 결합시키는 방법에 의해 측정할 수 있다. 안지오텐신 II 타입 1 수용체를 차단하는 화합물을 확인하는 당해 분야의 전문가에게 친숙한 다른 방법으로 또한, PPAR 활성화제가 안지오텐신 II 타입 1 수용체를 체액 잔류, 부종 또는 울혈성 심부전을 유발시킬 것 같지 않은 PPAR 활성화제의 확인에 유용한 정도로 차단할 수 있는지 여부를 결정할 수 있다.

<185> **실시예**

<186> 다음 실시예는 당해 분야의 전문가에게 본 발명의 제조 및 사용 방법의 완전한 기술 및 설명을 제공하도록 제안되며, 본 발명자들이 그들의 발명으로서 간주하는 것의 범위를 제한하려는 것도 아니고, 아래 실험이 전부이며 수행된 실험만 나타내려는 것도 아니다. 사용된 수(예: 양, 온도 등)에 대한 정확도를 보장하려고 노력했지만, 몇가지 실험상 실수 및 편차를 설명해야 한다. 달리 언급하지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이고, 온도는 섭씨 온도이고, 압력은 대기압 또는 대기압 근처이다.

<187> **실시예 1**

<188> **PPAR감마를 활성화시키는 안지오텐신 II 타입 1 수용체 차단제의 확인**

<189> PPAR_γ 활성은 200ng의 PPAR_γ 발현 플라스미드 및 1μg의 루시페라제 리포터 플라스미드 및 내부 대조로서 400ng pCMVSPORT β-gal(제조원: 미국 뉴저지주 그랜드 아일랜드 소재의 Gibco)을 전달하는 GenePorter 형질감염 시약(제조원: 미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재의 Gene Therapy Systems)을 사용하여 형질감염된 CV-1 세포(CCL-70라인, 제조원: 미국 메릴랜드주 베테스다 ATCC)에서 트랜스활성화 검정에 의해 측정하였다. 형질감염 24시간 후, 세포는 다양한 농도의 시험 화합물(텔미사르탄, 이르베사르탄, 발사르탄, 로사르탄, 로사르탄의 활성 대사물질, 칸데사르탄의 활성 형태 및 올메사르탄, 로시글리타존 또는 피오글리타존)로 처리하고, 추가로 24 시간동안 항온배양하였다. 세포 추출물은 Promega(미국 위스콘신주 매디슨) 검정 시스템을 사용하여 루시페라제 및 β-갈락토시다제 활성에 대해 검정하였다. 모든 처리는 3별로 수행하며, β-갈락토시다제 활성에 대해 표준화시켰다. 최대 활성화의 반(EC₅₀ 값)을 생성하는 효능제 농도는 GraphPad Prism 버전 3.03(미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재의 GraphPad Software, Inc.)을 사용하여 계산하였다.

<190> 텔미사르탄은 혈장에서 통상적인 경구 투여를 사용하여 획득할 수 있는 농도(1 내지 5μM)에서 시험하는 경우, PPAR_γ를 상당히 활성화시켰다(5 내지 8배)[Stangier, 2000#14424]. 텔미사르탄은 보통으로 유효한(EC₅₀ = 5.6 μM) PPAR_γ 효능제로서 작용하여 완전 효능제 피오글리타존 및 로시글리타존에 의해 획득된 활성의 최대 수준의 25 내지 30%로 수용체를 활성화시켰다. 이르베사르탄은, 10μM에서 시험하는 경우, PPAR_γ를 활성화시켰다(2 내지 3배 활성화). 시험된 다른 ARB 중의 어느 것도 고 농도(10μM 이상)에서 시험하는 경우에서조차, PPAR의 상당한 활성화를 유발시키지 않았다. 이들 실험은 두가지 공지된 안지오텐신 수용체 차단제, 텔미사르탄 및 이르베사르탄이 또한 PPAR감마의 활성화제임을 입증한다. PPAR감마 활성화제를 사용하여 타입 2 당뇨병, 대사 증후군 및 PPAR 활성화제를 사용하는 치료에 반응하는 다른 임상적 질환을 치료 및 예방할 수 있으므로, 이들 실

험은 타입 2 당뇨병, 대사 증후군 및 PPAR 활성화제를 사용하는 치료에 반응하는 다른 공지된 질환을 예방 및 치료하기 위한 텔미사르탄 및 이르베사르탄의 유용성을 입증한다.

<191> 실시예 2

<192> 시험관내 지방세포 분화 활성의 측정

<193> 다음 실시예 2 및 3은 지방세포 분화를 측정하는 포괄적 수단을 제공하여 인슐린-감작화제를 갖는 경우를 측정한다. 마우스 지방세포전구 세포주(3T3-L1)는 American Type Culture Collection으로부터 수득하고, 세포는 4.5g/L 글루코스, 50mg/L 스트렙토마이신 설페이트, 100,000단위/L 페니실린-G, 0.584g/L L-글루타민, 4mg/L 판토테네이트, 8mg/L D-비오틴 및 10mM HEPES(pH 7.2)를 함유하고 10% 태아 소 혈청(FBS)으로 보충된 Dulbecco의 개질된 Eagle 배지(DMEM)에서 성장시킨다. 다음에, 세포를 타입 1 콜라겐으로 도포된 96-웰 조직 배양 플레이트(시각 플레이트, 96 화이트, Packard)에서 $1.5 \times 10^4/cm^2$ 로 도말한다. 세포가 용합에 도달한 후, 세포는 5% FBS, 10ng/mL 인슐린, 0.1mM 이소부틸메틸크산틴(IBMx) 및 1mM 텍사메타손으로 보충되고 다양한 농도의 화합물을 함유하는 분화 배지 DMEM을 사용하여 4일동안 추가로 배양하였다. 화합물은 디메틸 설펝사이드(DMSO)의 원액으로부터 첨가하였다. 분화 배지 중의 DMSO의 최종 농도는 0.1%(v/v)를 초과하지 않는다. DMSO(0.1%)를 대조 배양물에 첨가하였다. 배지를 유지 배지(5% FBS 및 100ng/mL 인슐린으로 보충된 DMEM)로 대체하고, 세포를 2일 이상 배양하였다. 지방생성의 자극 활성은 [14-C]-아세트산에 세포의 노출(7.4kBq/ml) 및 [14-C]-아세트산의 흡수에 의해 측정하고, 항온배양한 지 1시간 후에 감시하였다. 배지를 폐기하고, 세포를 포스페이트-완충 식염수로 2회 세척하였다. 세포를 공기-건조시키고, 200ml의 신틸레이션 콕테일(Microscint-20, Packard)을 웰에 첨가하고, Packard TopCount 마이크로플레이트 신틸레이션 계수기로 계수하였다. 지방생성의 자극은 10 μ M 텔미사르탄을 사용하는 치료에서 [14-C] 표지 흡수 계수와 동일한 농도로 나타난다.

<194> 실시예 3

<195> 생체내 인슐린-민감성 활성의 측정

<196> 인슐린 저항성의 비만성 지방(fa/fa) 주커(Zucker) 래트(Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME)에 있어서 시험 화합물의 혈당감소 활성. 이들 래트는 높은 혈액 농도의 인슐린에 심각하게 인슐린 저항성이다. 야원 동복자(-/-)를 대조로서 사용한다. 각각의 시험 화합물을 주커 래트 3마리에게 매일 10mg/kg으로 5일동안 투여한 후, 혈액 샘플을 비-공복 상태에서 취한다. 혈액 샘플을 수집하고, 적혈구용적 원심분리관에 넣고, 원심분리시켜 혈장을 수득한다. 수집된 혈장 중의 인슐린은 방사선면역 검정 키트(제조원: Linco Research, Inc., St Charles, Mo)에 의해 측정한다. 시험화합물의 인슐린-감작화 활성은 다음과 같이 계산한다:

<197> 인슐린-감작화 활성(%) = [(C 중의 PI - T 중의 PI)/C 중의 PI] x 100

<198> 상기 식에서,

<199> C 중의 PI는 대조 래트에서 혈장 인슐린이고,

<200> T 중의 PI는 시험 화합물로 치료된 래트에서 혈장 인슐린이다.

<201> 실시예 4

<202> PPAR감마 활성화제를 사용하여 체액 잔류, 부종 또는 심부전 없이 타입 2 당뇨병을 치료하는 임상적 시도

<203> 고혈압, 과트리글리세라이드혈증 및 타입 2 당뇨병이 있는 49세 된 여성을 선택하여 치료하였다. 텔미사르탄을 투여하기 전에, 환자의 혈압은 160/90mmHg이고, 공복 혈청 글루코스는 183mg/dl이고, 공복 혈청 트리글리세라이드 수준은 264mg/dl이고, HDL 콜레스테롤 수준은 48mg/dl이다. 환자는 타입 2 당뇨병에 대한 다른 약을 먹고 있지만, 이 약의 용량은 본 시도 전체에 걸쳐 일정하게 유지시킨다. 환자에게 텔미사르탄(Micardis®)를 80mg/day의 경구 용량으로 제공한다. 텔미사르탄으로 치료한 지 3주 후, 혈압은 143/91mmHg로 감소하며, 이때 공복 글루코스(188mg/dl), 트리글리세라이드(281mg/dl) 또는 HDL 콜레스테롤 수준(50mg/dl)은 거의 또는 전혀 개선되지 않는다. 다음에, 텔미사르탄(Micardis®)의 경구 용량은 160mg/day로 증가한다. 160mg/day로 텔미사르탄(Micardis®) 치료한 지 7주 후, 환자의 혈압은 131/81mmHg이고, 당뇨병이 상당히 개선되며, 이때 글루코스 수준은 145mg/dl로 감소하고, 트리글리세라이드 수준은 178mg/dl로 감소하고, HDL 콜레스테롤은 60mg/dl로 증가한다. 임상적 시험에 의해 체액 잔류, 말초 부종, 폐 부종 또는 울혈성 심부전이 증가한다는 증거는 나타나지 않는다. 텔미사르탄(Micardis®) 치료는 임상적 의 판단에 따라 계속하여 환자의 혈압 및 타입 2 당뇨병의 개선된 관리를 유지시킨다.

<204>

실시예 5

<205>

PPAR감마 활성화제를 사용하여 체액 잔류, 부종 또는 심부전 없이 대사 증후군을 치료하는 임상적 시도

<206>

대사 증후군이 있는 59세 된 여성을 선택하여 치료하였다. 텔미사르탄을 투여하기 전에, 환자의 혈압은 160/79mmHg이고, 공복 혈청 글루코스는 118mg/dl이고, 공복 인슐린 수준은 15 μ 단위/ml이고, 공복 트리글리세라이드는 129mg/dl이고, 허리 둘레는 120cm이었다. 환자는 국민 콜레스테롤 교육 프로그램에 의해 규정된 대사 증후군을 나타낸다. 대사 증후군은 타입 2 당뇨병을 발전시킬 위험의 5 내지 9배 증가 및 심혈관성 치사 위험의 2 내지 3배 증가와 연관된다. 환자에게 대사 증후군을 치료하기 위해서 텔미사르탄(Micardis®)을 80mg/day의 경구 용량으로 제공한다. 텔미사르탄으로 치료한 지 2주 후, 환자는 대사 증후군의 진단 기준에 더 이상 포함되지 않고, 혈압은 130/69mmHg로 감소하며, 공복 글루코스는 105mg/dl로 정상화되고, 공복 트리글리세라이드 수준은 115mg/dl로 감소된다. 임상적 시험에 의해 체액 잔류, 말초 부종, 폐 부종 또는 울혈성 심부전이 증가한다는 증거는 나타나지 않는다. 텔미사르탄(Micardis®) 치료는 임상적 판단에 따라 계속하여 대사 증후군의 재발을 방지하고 타입 2 당뇨병의 발생을 방지한다.

<207>

실시예 6

<208>

PPAR감마 활성화제를 사용하여 체액 잔류, 부종 또는 심부전 없이 염증을 치료하는 임상적 시도

<209>

상승된 C-반응성 단백질(CRP) 수준에 의해 판단되는 골관절염 및 염증이 있는 57세 된 여성을 선택하여 치료하였다. 텔미사르탄을 투여하기 전에, 환자는 활성 염증을 지시하는 7.9mg/L의 현저하게 증가된 혈청 CRP 수준을 나타내었다. 환자에게 텔미사르탄(Micardis®)을 80mg/day의 경구 용량으로 제공한다. 텔미사르탄으로 치료한 지 6주 후, CRP 수준은 4.1mg/L로 감소한다. 치료한 지 9주 후, CRP 수준은 3.9mg/L에서 감소된 채로 유지되며, 염증 및 골관절염의 증상은 안정화된다. 임상적 시험에 의해 체액 잔류, 말초 부종, 폐 부종 또는 울혈성 심부전이 증가한다는 증거는 나타나지 않는다. 텔미사르탄(Micardis®) 치료는 임상적 판단에 따라 계속하여 염증을 개선된 관리를 유지시킨다.

<210>

참조문헌

본 발명에 포함되는 ARB의 예

1. Maillard MP, Wurzner G, Nussberger J, Centeno C, Burnier M, Brunner HR. Comparative angiotensin II receptor blockade in healthy volunteers: the importance of dosing. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71:68-76.
2. Almansa C, *et al.* Synthesis and structure-activity relationship of a new series of potent AT1 selective angiotensin II receptor antagonists: 5-(biphenyl-4-ylmethyl)pyrazoles. *J Med Chem.* 1997;40:547-58.
3. Almansa C, *et al.* Diphenylpropionic acids as new AT1 selective angiotensin II antagonists. *J Med Chem.* 1996;39:2197-206.
4. Le Bourdonnec B, *et al.* Synthesis and pharmacological evaluation of new pyrazolidine-3, 5-diones as AT1 receptor antagonists. *J Med Chem.* 2000;43:2685-97.
5. Almansa C, *et al.* Diphenylpropionic acids as new AT1 selective angiotensin II antagonists. *J Med Chem.* 1996;39:2197-206.

<211>

6. Norman NH, *et al.* 4-(Heteroarylthio)-2-biphenyltetrazoles as nonpeptide angiotensin II antagonists. *J Med Chem.* 1995;38:4670-8.
7. Mederski WW, *et al.* Non-peptide angiotensin II receptor antagonists: synthesis and biological activity of a series of novel 4,5-dihydro-4-oxo-3H-imidazo[4,5-c]pyridine derivatives. *J Med Chem.* 1994;37:1632-45.
8. Dhanoa DS, *et al.* (Dipropylphenoxy)phenylacetic acids: a new generation of nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. *J Med Chem.* 1993;36:3738-42.
9. Bernhart CA, *et al.* A new series of imidazolones: highly specific and potent nonpeptide AT1 angiotensin II receptor antagonists. *J Med Chem.* 1993;36:3371-80.
10. Atwal KS, *et al.* Dihydropyrimidine angiotensin II receptor antagonists. *J Med Chem.* 1992;35:4751-63.
11. Lin HS, *et al.* Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: synthetic and computational chemistry of N-[[4-[2-(2H-tetrazol-5-yl)-1-cycloalken-1-yl]phenyl]methyl]imidazole derivatives and their in vitro activity. *J Med Chem.* 1992;35:2658-67.
12. Blankley CJ, *et al.* Synthesis and structure-activity relationships of a novel series of non-peptide angiotensin II receptor binding inhibitors specific for the AT2 subtype. *J Med Chem.* 1991;34:3248-60.
13. Buhlmayer P, *et al.* Nonpeptidic angiotensin II antagonists: synthesis and in vitro activity of a series of novel naphthalene and tetrahydronaphthalene derivatives. *J Med Chem.* 1991;34:3105-14.
14. Schmidt B, Schieffer B. Angiotensin II AT1 Receptor Antagonists. *Clinical Implications of Active Metabolites.* *J Med Chem.* 2003;46:2261-70.
15. Le Bourdonnec B, *et al.* Comparison of 3D structures and AT(1) binding properties of pyrazolidine-3,5-diones and tetrahydropyridazine-3,6-diones with parent antihypertensive drug irbesartan. *J Med Chem.* 2002;45:4794-8.

<212>

16. Ellingboe JW, *et al.* Metabolites of the angiotensin II antagonist tasosartan: the importance of a second acidic group. *J Med Chem.* 1998;41:4251-60.
17. Ashton WH, *et al.* Triazolinone biphenylsulfonamide derivatives as orally active angiotensin II antagonists with potent AT1 receptor affinity and enhanced AT2 affinity. *J Med Chem.* 1994;37:2808-24.
18. Kubo K, *et al.* Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. Synthesis and biological activity of benzimidazoles. *J Med Chem.* 1993;36:1772-84.
19. De B, *et al.* Discovery of a novel class of orally active, non-peptide angiotensin II antagonists. *J Med Chem.* 1992;35:3714-7.
20. Carini DJ, *et al.* Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: the discovery of a series of N-(biphenylmethyl)imidazoles as potent, orally active antihypertensives. *J Med Chem.* 1991;34:2525-47.

ARB를 유도하는데 사용될 수 있는 작용기를 갖는 인슐린-민감성 제제의 예

21. Brooks DA, Etgen GJ, Rito CJ, *et al.* Design and synthesis of 2-methyl-2-[4-(2-[5-methyl-2-aryloxazol-4-yl]ethoxy)phenoxy]propionic acids: a new class of dual PPARalpha/gamma agonists. *J Med Chem.* 2001;44:2061-4.
22. Henke BR, Blanchard SG, Brackeen MF, *et al.* N-(2-Benzoylphenyl)-L-tyrosine PPARγ agonists. 1. Discovery of a novel series of potent antihyperglycemic and antihyperlipidemic agents. *J Med Chem.* 1998;41:5020-36.
23. Cronet P, Petersen JF, Folmer R, *et al.* Structure of the PPARα and -γ ligand binding domain in complex with AZ 242; ligand selectivity and agonist activation in the PPAR family. *Structure (Camb).* 2001;9:699-706.

ARB의 소염 효과

24. Wang N, *et al.* Constitutive activation of peroxisome proliferator-activated receptor-γ suppresses pro-inflammatory adhesion molecules in human vascular endothelial cells. *J Biol Chem.* 2002;277:34176-81.

25. Brasier AR, *et al.* Angiotensin II induces gene transcription through cell-type-dependent effects on the nuclear factor-κB (NF-κB) transcription factor. *Mol Cell Biochem.* 2000;212:155-69.

26. Miyajima A, *et al.* Angiotensin II type I antagonist prevents pulmonary metastasis of murine renal cancer by inhibiting tumor angiogenesis. *Cancer Res.* 2002;62:4176-9.

27. Phillips MI, Kagiya S. Angiotensin II as a pro-inflammatory mediator. *Curr Opin Investig Drugs.* 2002;3:569-77.

28. Miyazaki M, *et al.* Angiotensin II type 1 receptor antagonist, TCV-116, prevents neointima formation in injured arteries in the dog. *Jpn J Pharmacol.* 1999;79:455-60.

29. Sasaki K, *et al.* Evidence for the importance of angiotensin II type 1 receptor in ischemia-induced angiogenesis. *J Clin Invest.* 2002;109:603-11.

30. Silvestre JS, *et al.* Antiangiogenic effect of angiotensin II type 2 receptor in ischemia-induced angiogenesis in mice hindlimb. *Circ Res.* 2002;90:1072-9.

31. Tamarat R, *et al.* Angiotensin II angiogenic effect in vivo involves vascular endothelial growth factor- and inflammation-related pathways. *Lab Invest.* 2002;82:747-56.

32. Horiuchi M, *et al.* Fluvastatin enhances the inhibitory effects of a selective angiotensin II type 1 receptor blocker, valsartan, on vascular neointimal formation. *Circulation.* 2003;107:106-12.

본 발명에 특허청구된 방법의 일부는 하기 하여되고 허용되고 공개류중이거나 가출원에서 상세히 기술된 천연

또는 합성 PPAR 리간드 또는 활성화제에 적용된다.

33. US Pat. No. 09/520,208 1,2-Dithiolane Derivatives, pending
 34. US Pat. No. 09/684,738 Novel Dithiolane Derivatives
 35. US Pat. No. 6,103,742 Pharmaceutical composition
 36. US Pat. No. 6,100,403 Production of benzaldehyde compounds
- <216>
37. US Pat. No. 6,087,385 Flavonoid derivatives
 38. US Pat. No. 6,087,384 Apoptosis inhibitor
 39. US Pat. No. 6,028,088 Flavonoid derivatives
 40. US Pat. No. RE36,575 Pyridine and thiazolidinedione derivatives
 41. US Pat. No. 6,022,897 Selective modulators of PPAR(and methods...
 42. US Pat. No. 6,011,036 Heterocyclic compounds having antidiabetic...
 43. US Pat. No. 6,011,031 Azolidinediones useful for the treatment of diabetes...
 44. US Pat. No. 6,008,237 Arylthiazolidinedione derivatives
 45. US Pat. No. 5,990,139 Thiazolidinedione derivatives or salts thereof and...
 46. US Pat. No. 5,985,884 Heterocyclic compounds, process for their preparation...
 47. US Pat. No. 5,977,365 Heterocyclic compound having anti-diabetic activity
 48. US Pat. No. 5,972,970 Oxazolidinedione derivatives, their production and use
 49. US Pat. No. 5,972,959 Oxime derivatives, their preparation and therapeutic use
 50. US Pat. No. 5,965,589 Thiazolidinedione derivatives, their production and use
 51. US Pat. No. 5,962,470 Heterocyclic compounds having anti-diabetic activity...
 52. US Pat. No. 5,952,509 Production of benzaldehyde compounds
 53. US Pat. No. 5,965,584 Pharmaceutical composition
 54. US Pat. No. 5,952,356 Pharmaceutical composition
- <217>

- 55. US Pat. No. 5,939,442 Modulations of PPAR α and methods for the use thereof
- 56. US Pat. No. 5,932,601 Oxazolidinedione derivatives, their production and use
- 57. US Pat. No. 5,925,656 Compounds having antidiabetic, hypolipidemic...
- 58. US Pat. No. 5,919,782 Heterocyclic compounds having antidiabetic...
- 59. US Pat. No. 5,910,592 Substituted thiazolidinedione derivatives
- 60. US Pat. No. 5,902,726 Activators of the nuclear orphan receptor PPAR α
- 61. US Pat. No. 5,889,032 Heterocyclic compounds having antidiabetic...
- 62. US Pat. No. 5,889,025 Antidiabetic compounds having hypolipidaemic...
- 63. US Pat. No. 5,886,014 Benzimidazole derivatives, their preparation...
- 64. US Pat. No. 5,885,997 Heterocyclic compounds, process for their preparation...
- 65. US Pat. No. 5,869,495 Heterocyclic compounds as pharmaceutical
- 66. US Pat. No. 5,859,051 Antidiabetic agents
- 67. US Pat. No. 5,847,008 Method of treating diabetes and related disease states
- 68. US Pat. No. 5,843,970 Thiazolidine derivatives for the treatment of hypertension
- 69. US Pat. No. 5,834,501 Heterocyclic compounds having anti-diabetic activity...
- 70. US Pat. No. 5,827,865 Heterocyclic compounds as pharmaceutical
- 71. US Pat. No. 5,824,694 Thiazolidine derivatives for the treatment of psoriasis
- 72. US Pat. No. 5,811,439 Thiazolidinedione derivatives, method for preparing...

<218>

- 73. US Pat. No. 5,801,173 Heterocyclic compounds having antidiabetic...
- 74. US Pat. No. 5,741,803 Substituted thiazolidinedione derivatives
- 75. US Pat. No. 5,693,651 Quinoline derivatives
- 76. US Pat. No. 5,506,245 Thiazolidinedione compounds
- 77. US Pat. No. 6,150,371 Method for preventing and for treating
autoimmune...
- 78. WO 01/12612 Benzoic acid derivatives for the treatment of diabetes...
- 79. WO 98/57941 New thiazolidinedione, oxazolidinedione...
- 80. WO 01/00603 Thiazole and oxazole derivatives...
- 81. WO 97/25042 Use of an antagonist of PPAR-alpha and PPAR-gamma...
- 82. WO 98/05331 Prevention or treatment of type 2 diabetes or
cardiovascular...
- 83. WO 97/28137 Heterocyclic derivatives as antidiabetic and antiobesity...
- 84. WO 00/27832 PPAR γ ligands
- 85. WO 01/21602 Oxa- and thiazole derivatives...
- 86. WO 01/34094 Novel compounds to treat diabetes...
- 87. WO 99/62870 New 3-aryl-2-hydroxypropionic acid...
- 88. WO 99/62871 New 3-aryl-2-hydroxypropionic acid...
- 89. WO 99/62872 New 3-aryl-2-hydroxypropionic acid...
- 90. US Pat. No. 5,864,043 Benzimidazoles, medicaments...
- 91. US Pat. No. 5,684,029 Benzimidazoles, pharmaceutical compositions...
- 92. US Pat. No. 5,614,519 (1-(2,3 or 4-N-morpholinoalkyl)-imidazol-4-yl)-
benzimidazol-1-yl-methyl]-biphenyls useful as angiotensin-II antagonists
- 93. US Pat. No. 5,602,127 (Alkanesultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl)-1-yl)-
methyl-biphenyls useful as angiotensin-II antagonists

94. US Pat. No. 5,594,003 Tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-(benzimidazol-1-yl)-methyl-biphenyls useful as angiotensin-II antagonists
95. US Pat. No. 5,591,762 Benzimidazoles useful as angiotensin-II antagonists
96. US Pat. No. 5,587,393 Benzimidazoles, pharmaceutical compositions...
97. US Pat. No. 5,565,469 Benzimidazoles and pharmaceutical compositions
98. US Pat. No. 5,541,229 Benzimidazoles and medicaments
99. US Pat. No. 6,355,808 Benzimidazole compounds, their production and use
100. US Pat. No. 6,232,334 Benzimidazole derivatives, their production and use
101. US Pat. No. 6,004,989 Benzimidazole derivatives, their production and use
102. US Pat. No. 5,962,491 Benzimidazole derivatives and use thereof
103. US Pat. No. 5,883,111 Heterocyclic compounds and their use as angiotensin...
104. US Pat. No. 5,736,555 Heterocyclic compounds and their use as angiotensin...
105. US Pat. No. 5,705,517 Benzimidazole derivatives and use thereof
106. US Pat. No. 5,703,110 Benzimidazole derivatives, their production and use
107. US Pat. No. 5,583,141 Heterocyclic compounds and their use as angiotensin...
108. US Pat. No. 5,500,427 Cyclic compounds and their use
109. US Pat. No. 5,496,835 Heterocyclic compounds having angiotensin II...
110. US Pat. No. 6,160,000 Antidiabetic agents based on aryl and heteroarylacetic acids

<220>

- 111. US Pat. No. 6,113,907 Pharmaceutical grade St. John's Wort
- 112. US Pat. No. 6,090,839 Antidiabetic agents
- 113. US Pat. No. 6,090,836 Benzisoxazole-derived antidiabetic compounds
- 114. US Pat. No. 6,020,382 Method of treating diabetes and related disease states
- 115. US Pat. No. 5,958,942 Tricyclic nitrogen ring compounds, their production and use
- 116. US Pat. No. 5,859,051 Antidiabetic agents
- 117. US Pat. No. 5,847,008 Method of treating diabetes and related disease states
- 118. US Pat. No. 5,843,172 Porous medicated stent
- 119. US Pat. No. 5,663,187 Treatment of atherosclerosis with angiotensin II receptor blocking imidazoles
- 120. US Pat. No. 5,663,186 Treatment of atherosclerosis with angiotensin II receptor blocking imidazoles
- 121. US Pat. No. 6,160,000 Antidiabetic agents based on aryl and heteroarylacetic acids\
- 122. US Pat. No. 6,479,524 Substituted aryl and heteroaryl derivatives...
- 123. US Pat. No. 6,476,023 Aromatic heterocyclic compounds as anti-inflammatory agents
- 124. US Pat. No. 6,469,039 Disubstituted bicyclic heterocycles...
- 125. US Pat. No. 6,451,832 Benzimidazoles with antithrombotic activity
- 126. US Pat. No. 6,414,008 Disubstituted bicyclic heterocycles...
- 127. US Pat. No. 6,372,773 Aromatic heterocyclic compounds as antiinflammatory agents
- 128. US Pat. No. 6,358,945 Compounds useful as anti-inflammatory agents

129. US Pat. No. 6,333,325 Method of treating cytokine mediated diseases or conditions
130. US Pat. No. 6,329,415 Aromatic heterocyclic compounds as antiinflammatory agents
131. US Pat. No. 6,150,371 Method for preventing and for treating autoimmune disease
132. US Pat. No. 6,117,893 Heterocyclic compounds having anti-diabetic activity...
133. US Pat. No. 6,414,002 Substituted acid derivatives useful as antidiabetic and antiobesity agents...
134. US Pat. No. 6,432,996 Pharmaceutical composition
135. US Pat. No. US Pat. No. 6,432,993 Substituted fused heterocyclic compound (rivoglitazone)...
136. US Pat. No. US Pat. No. 6,486,188 Method of treatment for cardiovascular complications
137. US Pat. No. 6,420,405 Pharmaceutical composition for angiotensin II-mediated...
138. US Pat. No. 6,468,996 Substituted hetero-polycyclic compounds as PPAR α /PPAR γ ...
139. US Pat. No. 6,432,996 Pharmaceutical composition
140. US Pat. No. 6,355,808 Benzimidazole compounds, their production and use
141. US Pat. No. 6,348,481 Pharmaceutical composition for angiotensin II-mediated
142. US Pat. No. 6,232,334 Benzimidazole derivatives, their production and use

- 143. US Pat. No. 6,228,874 Pharmaceutical composition for angiotensin II-mediated...
- 144. US Pat. No. 6,100,252 Heterocyclic compounds and their use as angiotensin antagonists
- 145. US Pat. No. 5,958,961 Pharmaceutical composition for angiotensin II-mediated diseases
- 146. US Pat. No. 5,639,773 Ocular hypotensive agent
- 147. US Pat. No. 6,355,808 Benzimidazole compounds, their production and use
- 148. US Pat. No. 6,232,334 Benzimidazole derivatives, their production and use
- 149. US Pat. No. 5,463,073 Thienoimidazole derivatives, their production and use
- 150. US Pat. No. 5,401,764 Benzimidazole derivative compositions and medical use thereof
- 151. US Pat. No. 5,389,641 Fused heterocyclic compounds, having angiotensin II antagonistic activity
- 152. US Pat. No. 5,354,766 Compound and salts thereof which antagonize angiotensin II
- 153. US Pat. No. 5,328,919 Pivaloyloxymethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl] benzimidazole-7-carboxylate or a pharmaceutically acceptable salt thereof ...
- 154. US Pat. No. 5,284,661 Fused thiophene derivatives, their production and use
- 155. US Pat. No. 5,250,554 Benzimidazole derivatives useful as angiotensin II inhibitors
- 156. US Pat. No. 5,243,054 Compound which is angiotensin II antagonist
- 157. US Pat. No. 5,196,444 1-(cyclohexyloxy-carbonyloxy)ethyl 2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]benzimidazole-7-carboxylate...
- 158. US Pat. No. 5,162,326 Pyrimidinedione derivatives, their production and use
- 159. US Pat. No. 5,128,356 Benzimidazole derivatives and their use
- 160. US Pat. No. 6,200,995 PPAR γ modulators (Tularik)
- 161. US Prov. Pat. No. 60/283774 Optimized ligands for PPARs
- 162. US Prov. Pat. No. 60/189514 Novel Antioxidants
- 163. US Prov. Pat. No. 60/402,425 Identification and uses of novel PPAR ligands that do not cause fluid retention

<223>

<224>

<225>

<226>

<227>

<228>

위에 지적된 특허는 본 발명의 수행에 사용할 수 있는 화합물에 대한 설명을 함유한다. 결국, 상기 화합물은 본 발명의 청구의 범위에 따라 포함된다.

본 명세서에 언급된 문헌, 특허 및 특허원은 모두 본원에서 본 명세서에 참조로 이의 전체가 모든 목적으로 인용된다.

본 발명은 이들의 바람직한 양태 및 실시예를 참고하여 기술되었지만, 본 발명의 범위는 기술된 양태로만 제한되지 않는다. 당해 분야에서 전문가에게 명백한 바와 같이, 본 발명의 정신 및 범위를 이탈하지 않으면서, 위에 기술된 발명에 대해 변형 및 적합시킬 수 있으며, 이는 첨부된 청구의 범위에 의해 한정되고 제한된다.

상기는 우선 예시하기 위해서 제공된다. 용이하게 당해 분야에서 통상적인 기술을 가진 전문가에게, 본원에 기

술된 본 발명의 작동 조건, 물질, 방법 단계 및 다른 파라미터는, 본 발명의 정신 및 범위를 이탈하지 않으면서, 다양한 방식으로 추가로 변형 또는 대체될 수 있음은 명백하다. 예를 들어, 본 발명은 일반적인 수용체로서 사람 환자를 이용하여 기술되었지만, 수의학적 용도도 또한 고려된다. 따라서, 본 발명의 선행 설명은 제한하는 것이 아니라 예시하는 것으로만 간주해야 한다.